

Entwicklung edelmetallkatalysierter
Reaktionskaskaden, ihr Nutzen in der Totalsynthese
von Naturstoffen und potentielle Anwendungen in den
Materialwissenschaften



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

angefertigt im Fachbereich C, Mathematik und Naturwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

von **Klaus-Daniel Umland**

geboren am 12.04.1983 in Bad Pyrmont

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20140109-110005-1

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20140109-110005-1>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2010 bis September 2011 in München am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München begonnen und von Oktober 2011 bis Oktober 2013 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Bergischen Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Umland, K.-D.; Palisse, A.; Haug, T., T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9965.

Chemische Strukturen werden unter Einbindung der Kapitelnummer, die als nicht fette Ziffer vor der eigentlichen Verbindungsnummer erscheint, gekennzeichnet.

MEINER FAMILIE

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan Kirsch meinen Dank für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis aussprechen. Darüberhinaus möchte ich ihm für die interessante Themenstellung, der von ihm zur Verfügung gestellten Mittel, sein entgegengebrachtes Vertrauen und seine stetige Unterstützung während der letzten dreieinhalb Jahre danken. Auch für seine Ratschläge bezüglich meiner weiteren Karriere möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach danke ich für die großzügige Bereitstellung essentieller Forschungsausrüstung während des ersten Jahres meiner Doktorarbeit und seinem Arbeitskreis für ein stets freundliches Miteinander.

Mein außerordentlicher Dank gilt Frau Christine Schneiderei, die uns einen reibungslosen Umzug von München nach Wuppertal ermöglicht hat und sich auch danach stets liebevoll um uns gekümmert hat.

Herrn Dr. Markus Roggel und Herrn Dr. Andreas Kotthaus danke ich für eine herzliche Aufnahme an der Bergischen Universität Wuppertal, für die sehr gut organisierten Praktika und für eine auch ansonsten tolle Zusammenarbeit während der letzten zwei Jahre.

Ich möchte mich auch herzlichst bei Frau Simone Bettinger, Frau Ilka Polanz, Herrn Jürgen Dönecke und Herrn Andreas Siebert für eine tolle Zusammenarbeit bedanken. Ohne ihren Kenntnisstand und ihre Erfahrungen zu den genutzten analytischen Methoden wäre diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Helge, Bene, Clemence, Alex, Tobi und Timm danke ich für die herzliche Aufnahme und Integration in den Arbeitskreis und eine rundum tolle Zeit. Es war mir stets eine große Freude mich euch innerhalb und auch außerhalb der Uni zu treffen.

Adeline und Philipp möchte ich dafür danken, dass wir trotz des nicht ganz leicht zu verdauenden Umzuges von München nach Wuppertal immer ein tolles Team gebildet und uns gemeinsam auch in diesem neuen Umfeld durchgesetzt haben.

Den jetzigen Doktoranden Philipp, Sara, Flo, Angela, Andi und Michi möchte ich für eine tolle Zusammenarbeit, die einzigartige Atmosphäre und eine unvergessliche Zeit ganz herzlich danken.

Philipp, Sara, Michi, Angela und Andi danke ich herzlichst für die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit und für Anregungen zur Verbesserung.

Meinen Forschungsstudenten Camilla, Johannes, Maria, Moritz, Kristina, Ann-Christin und Thorsten danke ich für tatkräftige Unterstützung im Labor.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie. Nur durch ihre Unterstützung konnte ich mein Studium und meine Promotion problemlos durchziehen. Sie waren mir während dieser Zeit stets ein fester und wichtiger Rückhalt. Vielen Dank !!!

Inhaltsverzeichnis

I Vorprojekt: Chemoselektive α-Chlorierung 1,3-bifunktionaler Moleküle	1
1 Einleitung.....	3
2 Aufgabenstellung.....	6
2.1 Hintergrund	6
2.2 Zielsetzung	8
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen	9
3.2 Anwendungsbreite der α -Chlorierung.....	10
3.3 Vorschläge zum möglichen Mechanismus der Reaktion.....	12
4 Zusammenfassung	15
II Entwicklung einer Kupfer(I)-katalysierten oxidativen Reaktionskaskade	19
1 Einleitung.....	21
2 Zielsetzung.....	24
2.1 Stand der Forschung	24
2.2 Zielsetzung	29
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen	31
3.2 Synthese von 2-Hydroxy-6-alkinonen mit zusätzlichen Substituenten	32
3.3 Synthese von 2-Hydroxy-6-alkinonen mit Variation am quartären Kohlenstoff.....	35
3.4 Studien zur Synthese von 2-Hydroxy-7-alkinonen.....	36
3.5 Synthese eines offenkettigen Substrats	37
3.6 Optimierung der Reaktionsbedingungen	38
3.7 Anwendungsbreite der Reaktion.....	41
3.8 Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion.....	43
3.9 Ergebnisse zur platinkatalysierten Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen	48
4 Zusammenfassung	51
III Studien zur Totalsynthese der Sesquiterpene Presilphiperfolan-1-ol und Presilphiperfolan-1-en	55
1 Enin-Cyclisierung /Pinakol-Kaskaden als Schlüsselschritte in Totalsynthesen von Naturstoffen.	57
2 Aufgabenstellung.....	62

2.1 Isolierung und Biosynthese der Presilphiperfolanole	62
2.2 Aufgabenstellung	65
3 Ergebnisse.....	66
3.1 Retrosynthetische Analyse von Presilphiperfolan-1-en.....	66
3.2 Synthese des 3-Siloxy-1,5-enins 3-6.....	68
3.3 Cycloisomerisierungs/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade als Schlüsselschritt in der Totalsynthese der Presilphiperfolane	71
3.4 Weiterführende Reaktionen: Reduktion, Epoxidierung und Metathese	78
4. Zusammenfassung	83
5 Ausblick.....	87
5.1 <i>Stoltz</i> -Synthese von (-)-9- <i>epi</i> -Presilphiperfolan-1-ol und (-)-Presilphiperfolan-1-ol....	87
5.2 Berichtigung der Stereokonfiguration.....	89
5.3 Finale Stufen	90
IV Studien zur Synthese hochsubstituierter Cycloparaphenylen.....	93
1 Einleitung.....	95
1.1 Allgemeines	95
1.2 Erste cyclische Systeme	96
1.3 Gezielter Aufbau von CPPs	98
1.4 Andere Konzepte zum gezielten Aufbau von CPPs	99
1.5 Synthese substituierter CPPs zum schichtweisen Aufbau von Kohlenstoffnanoröhren	101
1.6 Chirale CPPs	103
2 Aufgabenstellung.....	104
2.1 Aufbau polyaromatischer Systeme durch Aktivierung von Alkin-Substituenten.....	104
2.2 Aufgabenstellung	106
3 Ergebnisse.....	109
3.1 Synthese und Umsetzung von <i>o</i> -Alkynylbiarylen zum Aufbau substituierter Phenanthrene.....	109
3.2 unselektive Synthesen von CPPs	111
3.3 Selektiver Aufbau von CPPs.....	113
3.4 Studien zur Synthese eines Chlor substituierten CPPs	131
4 Zusammenfassung	134
5 Ausblick.....	137
V Experimenteller Teil.....	141
1 Allgemeine Arbeitstechniken	143

1.1	Lösungsmittel und Reagenzien	143
1.2	Chromatographische Methoden	144
1.3	Weitere analytische Methoden	145
2	Synthesvorschriften	147
2.1	Chemoselektive α -Chlorierung 1,3-bifunktionaler Moleküle.....	147
2.2	Entwicklung einer Kupfer(I)-katalysierten oxidativen Reaktionskaskade	156
2.3	Studien zur Synthese von Presilhiperfolan-1-ol und Presilhiperfolan-1-en.....	213
2.3	Studien zur Synthese chiraler und hochsubstituierter Cycloparaphenylen.....	241
VI	Verzeichnisse	289
	Abkürzungsverzeichnis	290

I Vorprojekt: Chemoselektive α -Chlorierung 1,3-bifunktioneller Moleküle

1 Einleitung

Aufgrund ihrer vielseitigen Reaktivität sind 1,3-Dicarbonylverbindungen zu oft verwendeten Ausgangsverbindungen für die Entwicklung neuer Methoden geworden. Die Funktionalisierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen ist mittlerweile gründlich erforscht. Sie werden u.a. als Nukleophile,¹ in Michael-Additionen² oder in *Mannich* Reaktionen eingesetzt.³ Die α -Halogenierung ist ebenfalls breit und gründlich untersucht worden. Dabei wird die Einführung des Halogens in der Regel über elektrophile Strategien durchgeführt. Sie wird typischerweise durch die Verwendung von elektrophilen Halogenierungsmitteln (u.a. *N*-Halogensuccinimid oder Selectfluor) erreicht. Oft werden in Kombination mit diesen auch katalytische Mengen an aktivierenden Lewisäuren zugesetzt um durch Chelatisierung die Keto-Enol-Tautomerie der 1,3-Dicarbonylverbindungen zu Gunsten des Enols zu beeinflussen.⁴ So werden u.a. Titaniumkomplexe,⁵ Magnesiumperchlorat,⁶ Ammoniumacetat⁷ und Phenylselenide⁸ eingesetzt.

Im Gegensatz dazu spielen Methoden, bei denen Halogenidquellen (X^-) für die α -Halogenierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen eingesetzt werden eine eher untergeordnete Rolle. Das Halogenid (X^-) muss dabei erst *in situ* zum X^+ oxidiert bzw. umgepolt werden, was natürlich Nachteile, wie eventuell verringerte Toleranzen gegenüber oxidationsempfindlichen Funktionalitäten mit sich bringt. Trotzdem wurden einige solche Methoden entwickelt. *Kim et al.* entwickelte ein Protokoll, in dem Chlorid- oder Bromidsalze, wie Aluminium(III)chlorid oder Zink(II)bromid durch $Pb(OAc)_4$ oxidiert werden (Schema 1).⁹

¹ (a) Bi, H.-P.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H.; Gou, F., R.; Huang, S.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 397. (b) Jacobsen, R., N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2786.

² Yoo, W.-J.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3095.

³ Terada, M.; Sorimachi, K.; Araguchi, D. *Synlett* **2006**, 2005.

⁴ Akula, R.; Galligan, M.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2009**, 6991.

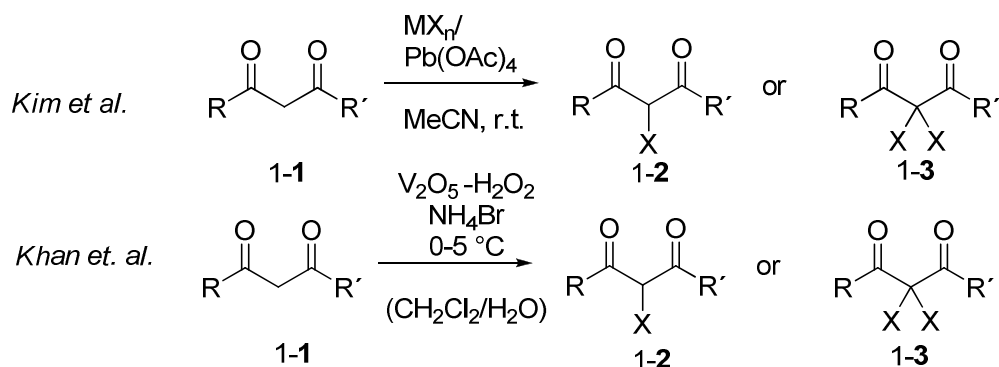
⁵ Hintermann, L.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2425.

⁶ Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7429.

⁷ Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *Chem. Commun.* **2004**, 470.

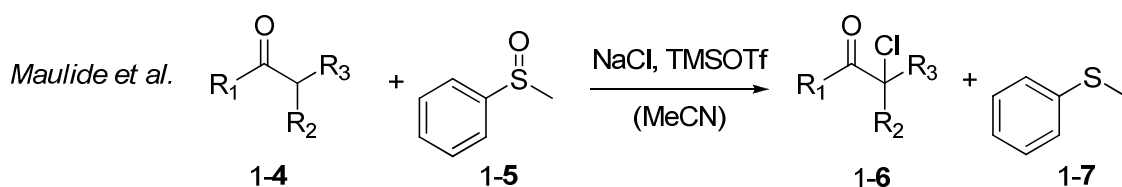
⁸ Wang, C.; Tunge, J. *Chem. Commun.* **2004**, 2694.

⁹ Kim, J.-J.; Kweon, D.-H.; Cho, S.-D.; Kim, H.-K.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *Synlett* **2006**, 194.



Schema 1: In situ Oxidation von Halogenidionen

Khan et al. dagegen verwenden Vanadium(V)oxid in Kombination mit Wasserstoffperoxid in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Dichlormethan um Bromidionen zu oxidieren und anschließend auf die 1,3-Dicarbonylverbindung zu übertragen.¹⁰ Auch eine Oxidation von Chlorid- und Bromidionen durch Sulfoxide ist beschrieben (Schema 2).¹¹



Schema 2: Sulfoxid vermittelte Halogenid-Umpolung

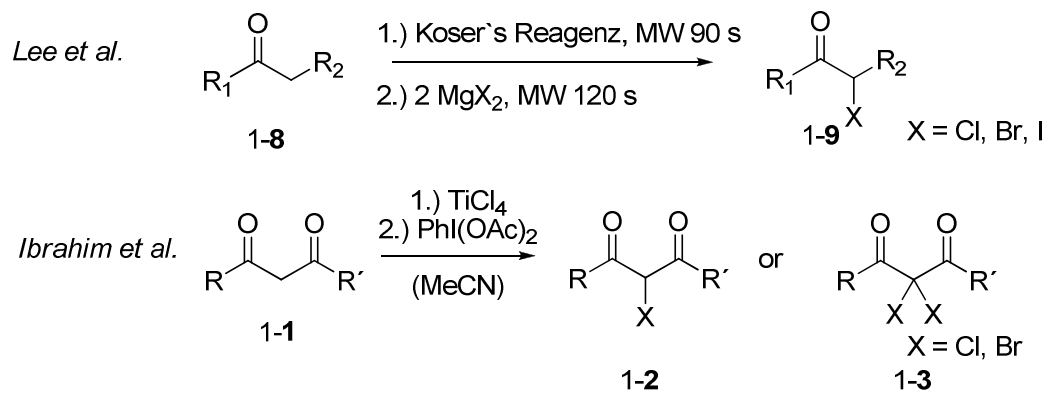
Ebenso eignen sich Iod(III)reagenzien für den Einsatz in solchen Umpolungsreaktionen. So konnten Lee et al. zeigen, dass Magnesiumhalogenide in Kombination mit Koser's Reagenz¹² ([Hydroxy(tosyloxy)iod]benzol) für α -Halogenierungen genutzt werden können (Schema 3).¹³ Unter ähnlichen Bedingungen konnten auch Ibrahim et al. eine Umpolung des Halogenids erzeugen.⁴

¹⁰ Khan, A., T.; Goswami, P., Choudhoury, L., H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2751.

¹¹ Klimczyk, S.; Huang, X.; Farès, C., Maulide, N. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4327.

¹² E. A. Merritt, V. M. T. Carneiro, L. F. Silva Jr., B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7416.

¹³ Lee, J., C., Park, J., Y.; Yoon, S., Y.; Bae, Y., H.; Bae, S., J.; Lee, S., J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 191.

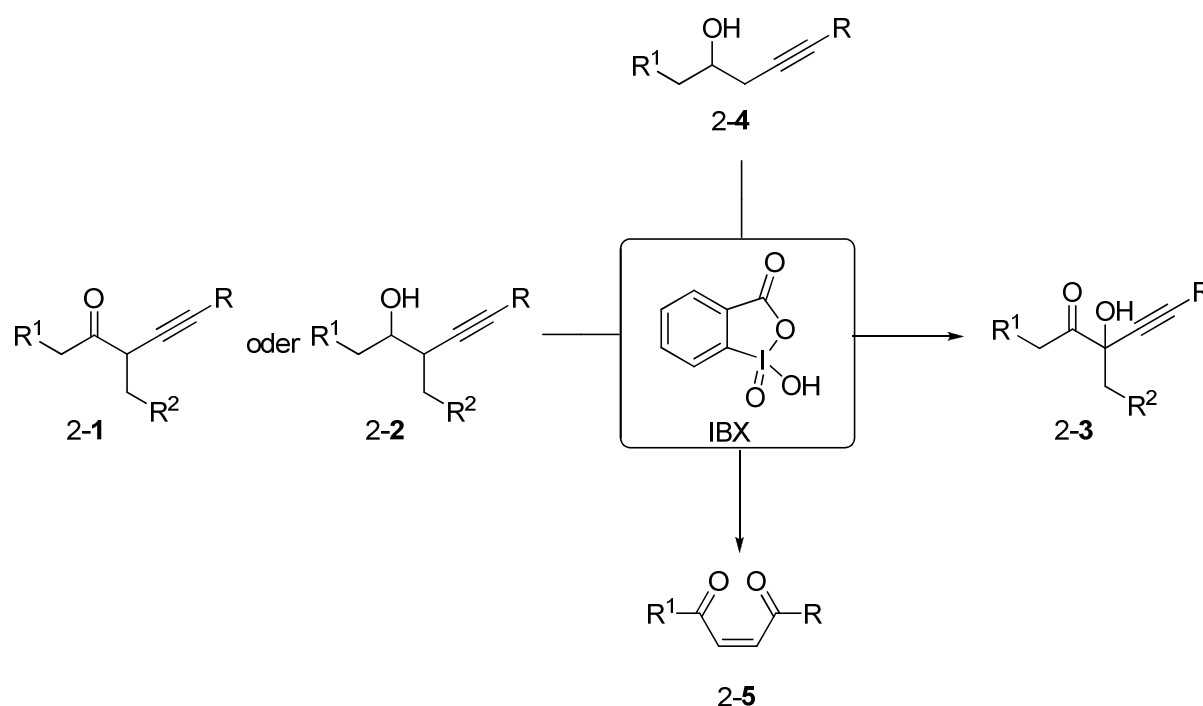


Schema 3: Halogenid-Umpolung durch hypervalente Iod(III)-Spezies

2 Aufgabenstellung

2.1 Hintergrund

Aufbauend auf der IBX vermittelten α -Hydroxylierung von α -Alkynyl-Carbonylsystemen **2-1**, die in unserem Arbeitskreis erforscht wurde,¹⁴ konnte gezeigt werden, dass mit IBX und seinen Derivaten zahlreiche oxidative Prozesse eingeleitet werden können.¹⁵ U.a. gehen α -Alkynyl-Carbonylsysteme ohne zusätzlichen Substituenten am α -Kohlenstoff eine IBX-vermittelte oxidative Umlagerung zu Z-Endionen **2-5** ein (Schema 4). Dabei kann auch von den entsprechenden Alkoholen **2-4** ausgegangen werden.¹⁶



Schema 4: Umsetzung von IBX mit α -Alkynyl-carbonylsystemen **2-1** bzw. der entsprechenden Alkohole **2-2** und **2-4**

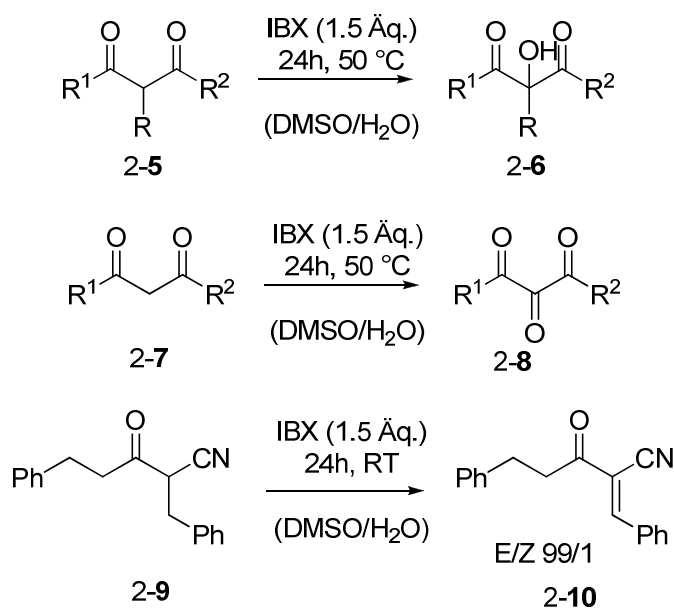
In 2009 konnte die Breite der Anwendbarkeit der IBX-vermittelten α -Hydroxylierung auf 1,3-Dicarbonylverbindungen erweitert werden. So zeigten α -substituierte 1,3-Dicarbonylverbindungen **2-5** eine Oxidation zu α -Hydroxy-1,3-dicarbonylen **2-6**, während nicht substituierte 1,3-Dicarbonyle **2-7** sogar zu 1,2,3-Tricarbonylen **2-8** oxidiert wurden. Bei Verwendung α -Alkyl-substituierter α -Cyanocarbonyle konnte durch IBX eine oxidative Dehydrogenierung zu den Michaelssystemen **2-10** eingeleitet werden. Dabei konnte eine nahezu perfekte Z-Selektivität der Produkte **2-10** beobachtet werden (Schema 5).¹⁷

¹⁴ Kirsch, S., F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10210.

¹⁵ Übersicht: Duschek, A.; Kirsch, S., F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1524.

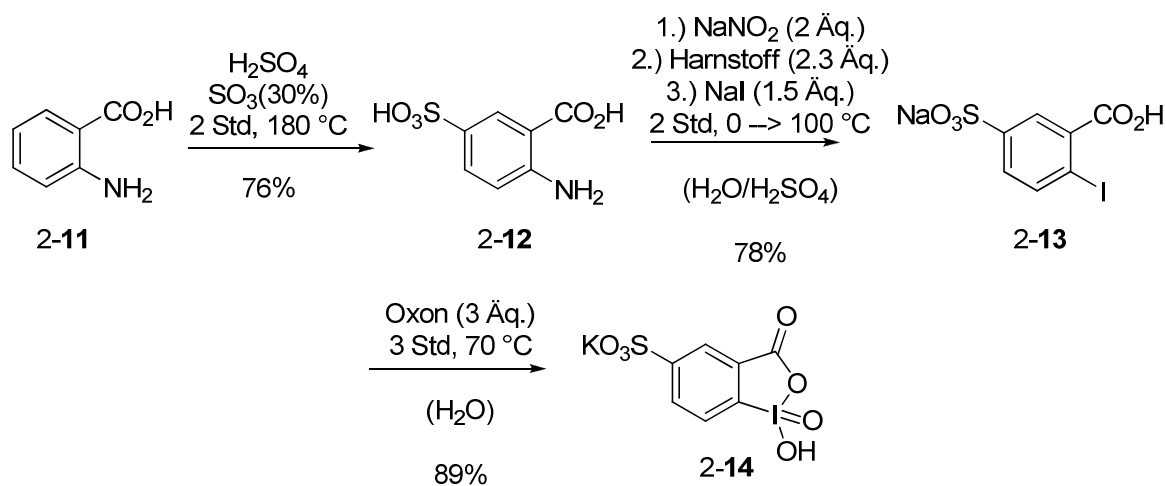
¹⁶ Crone, B.; Kirsch, S., F. *Chem. Commun.* **2006**, 764.

¹⁷ Duschek, A.; Kirsch, S., F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 15, 10713-10717.



Schema 5: IBX-vermittelte Oxidationen von 1,3-Diakzeptorsystemen

Durch die Synthese eines neuen IBX-Derivates konnte die Palette an hypervalenten Iod(V)-Spezies erweitert werden. Die Synthese ist in Schema 6 gezeigt. Dabei konnte ausgehend von Anthranils\u00e4ure **2-11** \u00fcber die Einf\u00fchrung einer Sulfons\u00e4uregruppe und einer nachfolgenden *Sandmeyer*-\u00e4hnlichen Reaktion Verbindung **2-13** dargestellt werden. Eine abschlie\u00dfende Oxidation mit Oxon liefert dann IBX-SO₃K **2-14**.¹⁸


 Schema 6: Synthese von IBX-SO₃K **2-14**

Dieses IBX-Derivat **2-14** konnte bereits sehr erfolgreich bei der Azidierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen eingesetzt werden (Schema 7).¹⁹

¹⁸ Duschek, A.; *Dissertation*, Technische Universit\u00e4t M\u00fcnchen **2011**.

¹⁹ T. Harschneck, S. Hummel, P. Klahn, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1187–1193.

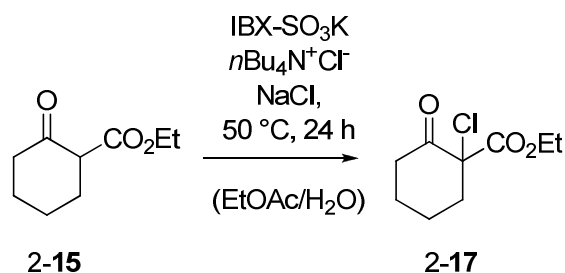


Schema 7: IBX-SO₃K vermittelte Azidierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

Über den Mechanismus ist noch nichts Näheres bekannt. Neben einem radikalischen Mechanismus, wird auch hier eine Umpolung des Iodids mit nachfolgender Substitution durch das Azid-Anion diskutiert.²⁰

2.2 Zielsetzung

Basierend auf den in der Gruppe erzielten Ergebnissen wurden nun weitere Untersuchungen zur Fähigkeit funktionelle Gruppen durch IBX oder IBX-SO₃K 2-14 zu übertragen, angestellt. So sollte geprüft werden, ob mit Hilfe von IBX oder IBX-SO₃K auch die Möglichkeit gegeben ist, funktionelle Gruppen wie Halogenide, Cyanide, Nitrile, Thiocyanate und Thiole auf 1,3-Dicarbonyle zu übertragen. So konnte durch Wolfgang Heydenreuter bereits gezeigt werden, dass Chloride sich durch ähnliche Bedingungen übertragen lassen, wie die schon erwähnten Azide (Schema 8).²¹



Schema 8: IBX-SO₃K vermittelte Chlorierung²¹

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten zunächst die Bedingungen der Chlorid-Übertragung optimiert und anschließend auf ihre Substratbreite getestet werden.

²⁰ Harschneck, T., *Dissertation*, Technische Universität München **2012**.

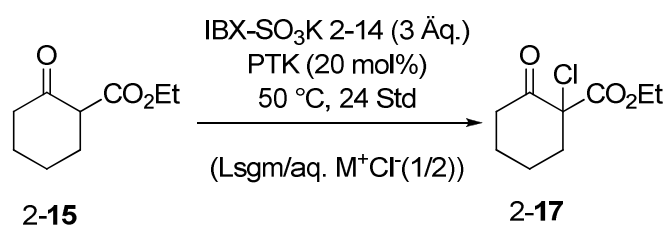
²¹ Heydenreuter, W., *Masterarbeit*, Technische Universität München **2010**.

3 Ergebnisse

3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die gefundenen Bedingungen für die α -Chlorierung von Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat **2-15** wurden zunächst auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht. Dabei wurde Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat **2-15** mit IBX-SO₃K **2-14** in einem Zweiphasensystem aus Ethylacetat und wässriger 1 molarer Kaliumchloridlösung umgesetzt (Schema 9). Um zu gewährleisten, dass die Chloridionen mit dem in der organischen Phase befindlichem Substrat in Kontakt treten, wurde zudem der Phasentransferkatalysator (PTK) Benzyltriphenylammoniumchlorid zugegeben.

Schema 9: IBX-SO₃K vermittelte α -Chlorierung von **2-15** zu **2-17**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	M ⁺ Cl ⁻	Lsgm. ^[b]	Ausb. [%] ^[a] 2-17
1	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	EtOAc	44
2	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	Et ₂ O	19
3	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	Pentan	13
4	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	Benzol	24
5	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	CH ₂ Cl ₂	27
6	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	DMF	21
7	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	DMSO	Spuren
8	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	KCl	THF	45
9	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	NaCl	THF	48
10	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	LiCl	THF	36
11	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	CuCl	THF	43
12	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	SrCl ₂	THF	32
13	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std.	NH ₄ Cl	THF	46
14	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 80 °C, 24 Std.	NaCl	THF	7
15	2-14 (3.Äq.), BnPh ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), RT, 24 Std.	NaCl	THF	n.i.
16	2-14 (3.Äq.), MeOc ₃ N ⁺ Cl ⁻ (20 mol%), 50 °C, 24 Std	NaCl	THF	57%
17	2-14 (3.Äq.), 50 °C, 24 Std	NaCl	THF	27%

Tabelle 1: Optimierung der Rkt.-Bed.; [a] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] 0.3 m bezogen auf das Substrat [c] 1 m Lösung in H₂O

Nach 24 Stunden bei 50 °C konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden und das chlorierte Produkt **2-17** lediglich in 44% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). In den nächsten Experimenten wurden verschiedene organische Lösungsmittel getestet (Tabelle

1, Eintrag 2-8). Dabei konnte nur bei THF eine geringfügig höhere Ausbeute festgestellt werden (Tabelle 1, Eintrag 8), dies kann vermutlich durch die erhöhte Löslichkeit von THF in Wasser gegenüber EtOAc in Wasser und der damit verbundenen besseren Durchmischung der Phasen erklärt werden. Echte Zweiphasensysteme wie Et₂O/H₂O (Tabelle 1, Eintrag 2) oder Pentan/H₂O (Tabelle 1, Eintrag 3) ergaben deutlich schlechtere Ausbeuten an chloriertem Produkt 2-17. Als nächstes wurden diverse Chloridquellen unter ansonsten identischen Bedingungen getestet (Tabelle 1, Eintrag 9-13). Als beste Chloridquelle wurde Natriumchlorid (Tabelle 1, Eintrag 9) identifiziert. Erstaunlicherweise zeigten alle getesteten Chloridquellen eine ähnliche Reaktivität. Eine Temperaturerhöhung von 50 °C auf 80 °C führte zu einer deutlich verringerten Ausbeute (7%, Tabelle 1, Eintrag 14), eine Erniedrigung auf Raumtemperatur zu nicht vollständigem Umsatz des Substrats 2-15 (Tabelle 1, Eintrag 15). Auch nach mehreren Tagen Rühren konnte immer noch Edukt nachgewiesen werden. Ein Austausch des Phasentransferkatalysators Benzyltriphenylammoniumchlorid gegen Methyltrioctyl-ammoniumchlorid führte nochmals zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 57% (Tabelle 1, Eintrag 16). Eine Erhöhung der Phasentransferkatalysatorkonzentration hatte keinen Einfluss. Weglassen des Phasentransferkatalysators führte zu schlechteren Ausbeuten (27%, Tabelle 1, Eintrag 17).

Neben den hier aufgelisteten Versuchen wurden noch Tests zur Natriumchloridkonzentration, des Gesamtlösungsmittelvolumens, der Molarität des Substrats im organischen Lösungsmittel oder zum Verhältnis der Phasen zueinander gemacht. Keine dieser Versuche führte jedoch zu einer Verbesserung der Ausbeute. Die Verwendung von IBX anstatt von IBX-SO₃K führte zu nahezu identischen Ergebnissen. Für die weitere Untersuchung der α -Chlorierung 1,3-bifunktionaler Moleküle wurden die Bedingungen aus Eintrag 16 (Tabelle 1) verwendet.

3.2 Anwendungsbreite der α -Chlorierung

Die durch die Optimierung modifizierten Reaktionsbedingungen für die Chlorierung 1,3-bifunktionaler Verbindungen [IBX-SO₃K (3 Äq.), MeO₃CNCl (20 mol%), THF/aq. 1 M NaCl (1/2), 50 °C, 24 Std] wurde nun an einer Reihe von 1,3-Dicarbonylverbindungen getestet. Die folgende Tabelle zeigt die unter diesen Bedingungen erhaltenen tertiären Chloride. Die Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

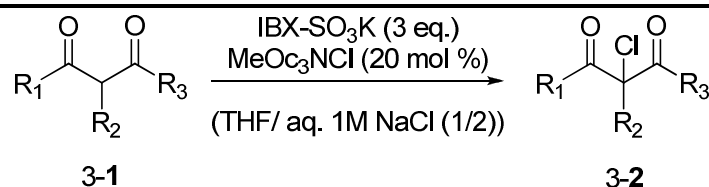
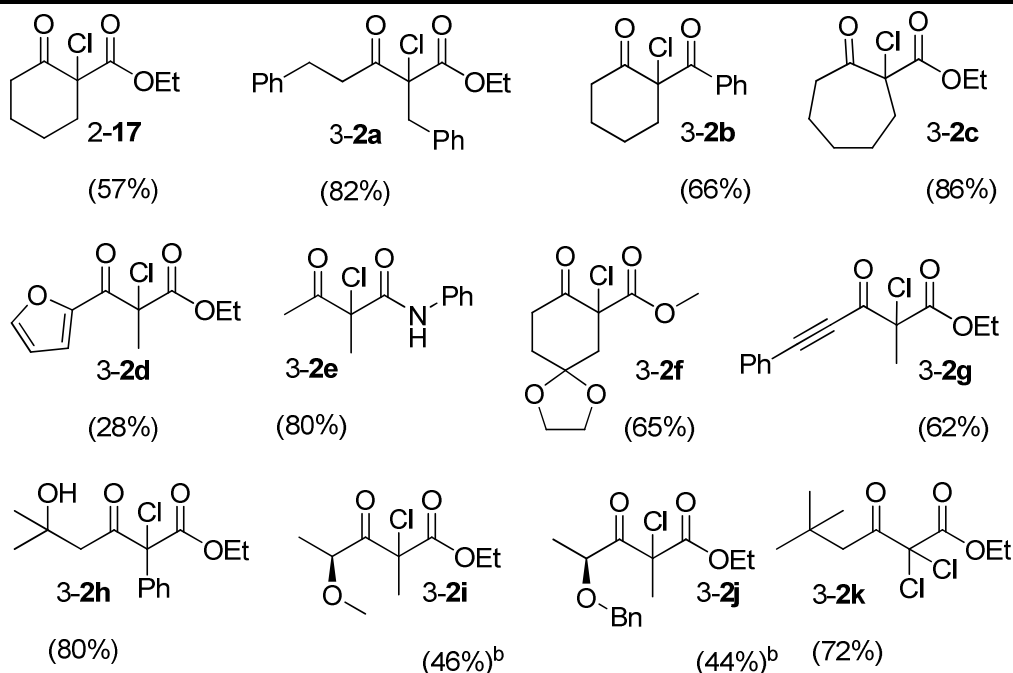
Ausbeute^a

Tabelle 2: Substratbreite der α -Chlorierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen 3-2; [a] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] Konfiguration des quartären C_α -Atoms nicht geklärt.

Hierbei konnten unter anderem 3-Oxoester (z.B. 2-17, 3-2a), 3-Oxoamide (z.B. 3-23) und 3-Oxoketone (z.B. 3-2b) in guten Ausbeuten chloriert werden. Ebenfalls toleriert diese neue Methode eine Vielzahl funktioneller Gruppen, wie zum Beispiel Alkine (3-2g), tertiäre Alkohole (3-2h), Methyl- und Benzylether (3-2i und 3-2j) und Acetale (3-2f). Bemerkenswert ist zu dem die Bildung eines einzigen Diastereomers bei der Chlorierung der 3-Oxoester (3-2i und 3-2j). Diese konnten in moderaten Ausbeuten isoliert werden, allerdings konnte bis jetzt nicht festgestellt werden, welches Diastereomer isoliert worden ist. Das jeweils zweite mögliche Diastereomer wurde nicht gefunden. Zudem konnte im Falle eines am C_α -Atom unsubstituierten 3-Oxoesters die doppelt chlorierte Verbindung (1-2k) als einziges Produkt isoliert werden.

Neben den 1,3-Carbonylverbindungen wurde auch versucht, andere bifunktionelle CH-azide Verbindungen zu chlorieren. Hierbei gelang es unter anderem Estergruppen gegen Cyano- bzw. Nitrogruppen zu ersetzen und die entsprechenden Verbindungen zu chlorieren. Die folgende Tabelle 3 zeigt die erfolgreich chlorierten Verbindungen.

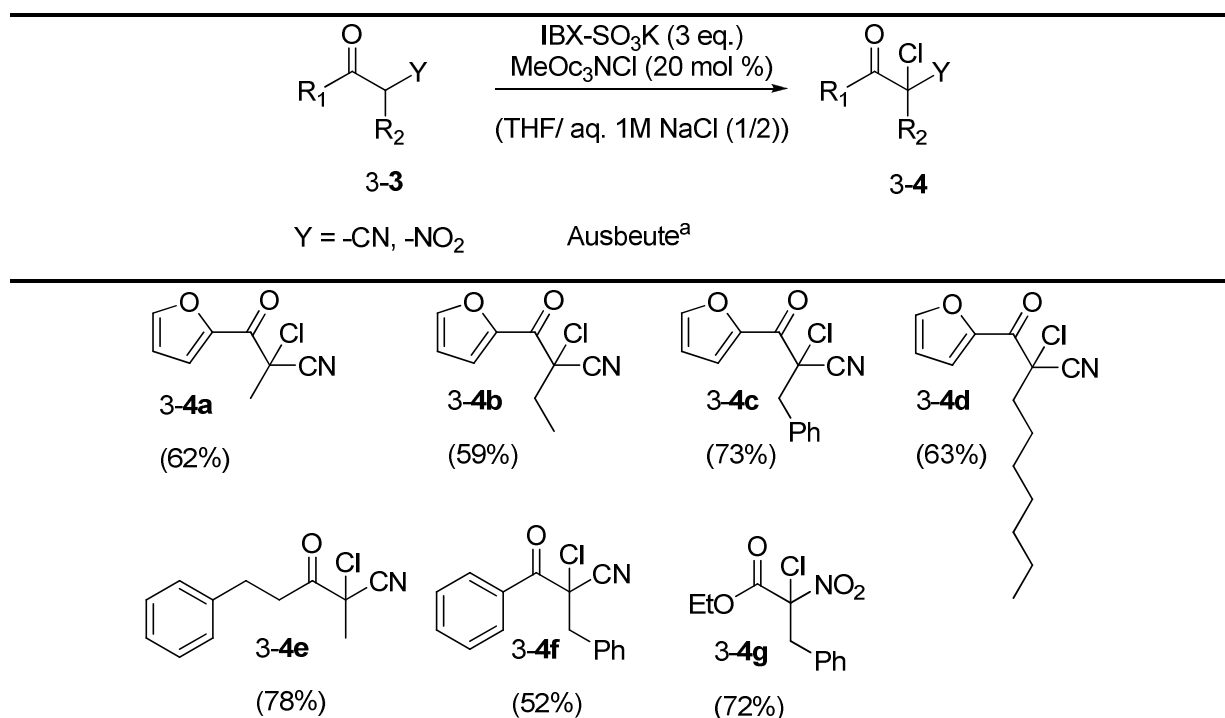


Tabelle 3: Anwendung der α -Chlorierung auf 1,2-bifunktionelle Moleküle; [a] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie

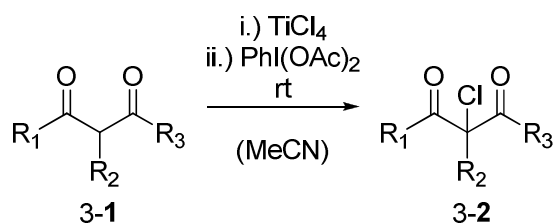
Besonders die erfolgreiche Chlorierung der Cyanoketone (**3-4a** – **3-4f**) war überraschend, da diese unter ähnlichen Bedingungen mit IBX auch zum Aufbau von Michael-Akzeptoren genutzt werden können.¹⁷ Somit ist vermutlich die im Vergleich zum IBX geringere Oxidationskraft des IBX-SO₃K dafür verantwortlich, dass keine oxidative Dehydrogenierung stattfindet und die chlorierte Verbindung erhalten werden kann.

3.3 Vorschläge zum möglichen Mechanismus der Reaktion

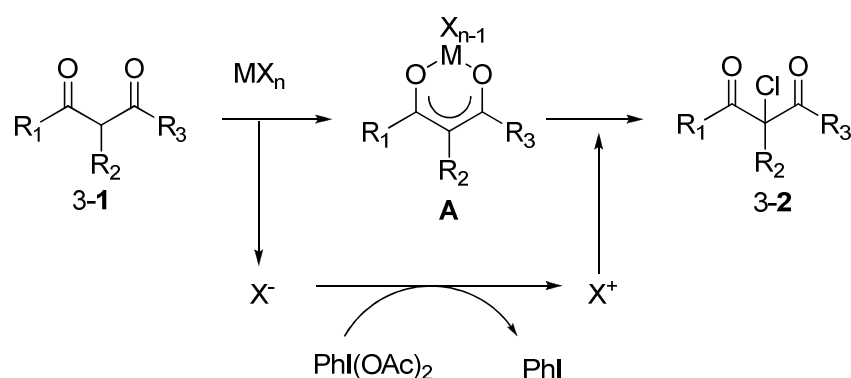
In der Literatur findet man zur Chlorierung von 1,3-Dicarbonylen vor allem Beispiele in denen die Chlorierung über eine Chloroniumquelle eingeführt wird. Hierzu wird klassisch *N*-Chlorsuccinimid²² verwendet. Im Gegensatz dazu sind Beispiele, in denen Chloridquellen genutzt werden relativ rar²³. Im Falle von *Ibrahim* et al. wird für die Chlorierung eine Kombination aus Diacetoxyiodbenzol (DIB) und als Chloridquelle Titaniumtetrachlorid verwendet (Schema 10).⁴

²² Ausgewählte Beispiele : (a) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 21, 7429. (b) Frings, M.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 24, 4085. (c) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Zheng, B.-F.; Gao, Q.; Zhu, N.-Y., *Org. Lett.* **2006**, 8, 25, 5757.

²³ (a) Shi, X.-X.; Dai, L., X. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 17, 4596. (b) Yonemura, H.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bulletin Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2, 809.

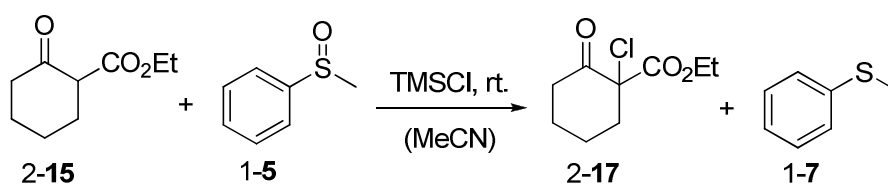
Schema 10: α -Chlorierung nach Ibrahim et al.⁴

In Schema 11 ist ein möglicher Mechanismus gezeigt. Dabei eine DIB-vermittelte Umpolung des Halogenids angenommen.



Schema 11: DIB-vermittelte Umpolungsstrategie

Dass DIB in dieser Methode der Chloreinführung nur als Oxidationsmittel dient, konnte die Gruppe um Ibrahim et al. auch dadurch stützen, dass unter identischen Bedingungen auch andere Oxidationsmittel wie Peroxide eingesetzt werden können²⁴. Eine vergleichbare Umpolung schlägt auch die Gruppe um Maulide vor (Schema 12).¹¹

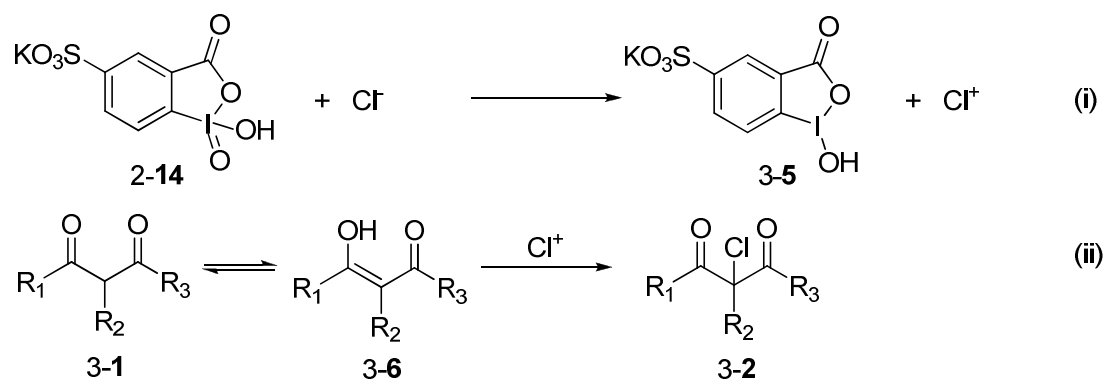


Schema 12: Umpolungsstrategie nach Maulide

Hierbei dient die Kombination aus TMS-chlorid und eines Sulfoxids zur Umpolung des Chlorids.

Aufgrund dieser Beispiele wird auch für die von uns untersuchte α -Chlorierung 1,3-bifunktionaler Moleküle ein Umpolungsmechanismus angenommen. Dieser ist in Schema 13 dargestellt. Dabei dient IBX-SO₃K 2-14 als Oxidationsmittel und wird vermutlich im Laufe der Reaktion zu IBA-SO₃K 3-5 reduziert.

²⁴ Akula, R., R.; Galligan, M.; Ibrahim, H. *Synthesis* **2011**, 2, 347-351.

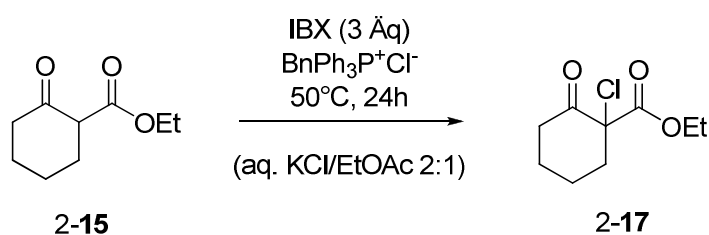


Schema 13: IBX-SO₃K vermittelte Umpolung

Das IBX-SO₃K für die Umpolung verantwortlich ist, wird durch die Tatsache gestützt, dass ein Reaktionsansatz ohne IBX-SO₃K auch nach mehreren Tagen bei 50 °C keine entsprechende Verbindung ausbildet. Bei Verwendung von IBX als hypervalente Iod(V)-Spezies konnten vergleichbare Ergebnisse erhalten werden. Ob auch andere Oxidationsmittel in der Lage sind, unter diesen Bedingungen eine Umpolung durchzuführen, wurde bislang nicht getestet.

4 Zusammenfassung

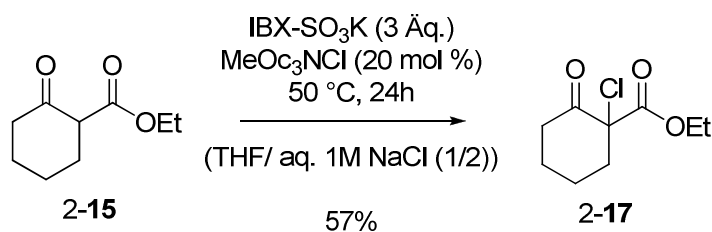
Eines der Hauptthemengebiete mit denen sich unsere Arbeitsgruppe auseinandersetzt, ist die Synthese von hypervalenten Iod(V)-Verbindungen und deren Anwendbarkeit in der organischen Synthese. In der Vergangenheit konnten so zahlreiche Methoden entwickelt werden, die für die Funktionalisierung von CH-aziden Verbindungen genutzt werden können.¹⁴⁻²¹ Zu Beginn meiner Doktorarbeit widmete auch ich mich zunächst der Funktionalisierung solcher Moleküle. Ausgehend von den Bedingungen die in unserem Arbeitskreis gefunden wurden,²¹ wurde die IBX-vermittelte α -Chlorierung CH-azider Verbindungen weiter untersucht (Schema 14).



Schema 14: α -Chlorierung von 2-15 durch IBX

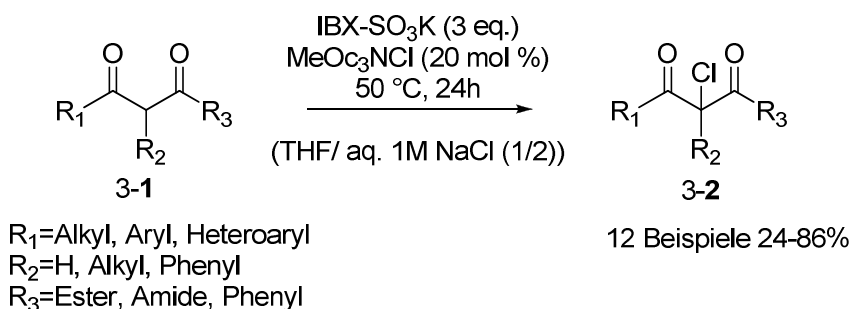
Da die ursprünglich gefundenen Bedingungen das chlorierte Produkt 2-17 nur in mäßigen Ausbeuten lieferte, wurde zunächst versucht, die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden der Einfluss des organischen Lösungsmittels, Menge und Art des Oxidationsquelle ($\text{SO}_3\text{K-IBX}$ vs. IBX), des Phasentransferkatalysators, Konzentration und Art der Chloridquelle und diverse Temperatur und Konzentrationsabhängigkeiten untersucht. Als geeignetstes organisches Lösungsmittel wurde THF gefunden. Bei der Art des IBX 's waren keine großen Unterschiede in der Reaktivität feststellbar. So konnte in beiden Fällen in etwa die gleiche Ausbeute erreicht werden. Dass die Chlorierung durch IBX vermittelt wird, wurde bewiesen, indem der Versuch ohne IBX -Zugabe wiederholt wurde. Unter ansonsten gleichen Bedingungen ließ sich keine Reaktion feststellen. Eine leichte Verbesserung der Ausbeute konnte durch den Einsatz des quartären Ammoniumsalzes Trioctylmethylammoniumchlorid gegenüber Benzyltriphenylammoniumchlorid erreicht werden. Ohne Einsatz eines solchen Transferkatalysators war die Ausbeute wesentlich niedriger. Als beste Chloridquelle wurde eine 1 molare wässrige Natriumchloridlösung ausgemacht. Um die Reaktion zu beschleunigen wurden Temperatur und Konzentrationsabhängigkeit getestet. Hierbei ergab sich ein binäres Phasensystem aus 1 molarer wässriger NaCl -Lösung und THF im Verhältnis 2 zu 1 bei einer Gesamtkonzentration der Lösung von 0.1 (bezogen auf das Substrat) als bestes Reaktionssystem. Nach 24 Stunden

bei 50 °C konnte in den meisten Fällen vollständiger Umsatz des Eduktes festgestellt werden. Eine Erhöhung der Temperatur hatte keinen Einfluss, eine Erniedrigung verlangsamte die Reaktion. Die besten Bedingungen sind in der folgenden Reaktionsgleichung (Schema 15) zusammengefasst.



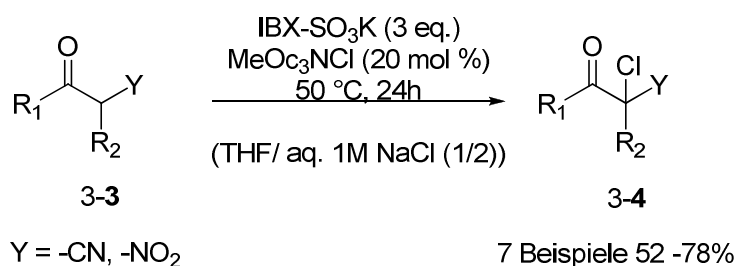
Schema 15: α -Chlorierung von 2-15

Unter diesen Bedingungen wurde nun eine Reihe unterschiedlicher 1,3-Dicarbonyle getestet. Dabei wird eine Vielzahl an funktionellen Gruppen geduldet. Es konnten so insgesamt 12 Beispiele gefunden werden, die in moderaten bis sehr guten Ausbeuten chloriert werden konnten (Schema 16).



Schema 16: Substratbreite der Chlorierung von 1,3-Dicarbonylsystemen 3-1

Zu unserer Überraschung konnten auch andere CH-azide Verbindungen erfolgreich chloriert werden. U.a. konnten neben α -Nitrocarbonylen auch α -Cyanocarbonyle chloriert werden (Schema 17), welche unter geringfügig anderen Bedingungen zur oxidativen Dehydrogenierung neigen.¹⁷



Schema 17: α -Chlorierung α -funktioneller Carbonyle 3-3

Insgesamt konnten 19 CH-azide Verbindungen unter den optimierten Bedingungen erfolgreich chloriert werden. Neben der Azidierung, konnte so auch die Chlorierung zeigen, dass das neue IBX-Derivat IBX-SO₃K eine nützliche Erweiterung der hypervalenten Iod(V)-Reagenzien für die synthetische Organik darstellt. Da aber bereits mehrere Methoden für die Chlorierung CH-azider Verbindungen in der Vergangenheit erforscht wurden und sich nützliche Folgereaktionen mir nicht erschlossen, schloss ich dieses erste Projekt nach relativ kurzer Zeit mit dem dargestellten Umfang ab. Die Ergebnisse werden in Kürze publiziert werden.

Im folgenden Projekt widmete ich dann meine Aufmerksamkeit der Erforschung neuer Kaskadenreaktionen, die durch π -Aktivierung von Dreifachbindungen eingeleitet werden können. Dabei stand zunächst mein Interesse im Vordergrund, Strategien zu finden, die es erlauben, hochsubstituierte Heterocyclen aus relativ einfachen Ausgangsverbindungen zu bilden. Dieses und die sich daraus ableitenden Folgeprojekte wurden dann zur eigentlichen Forschungsaktivität meiner Promotionszeit.

II Entwicklung einer Kupfer(I)-katalysierten oxidativen Reaktionskaskade

1 Einleitung

„Kreativität ist jede neue, noch nicht da gewesene, von wenigen Menschen gedachte und effektive Methode, ein Problem zu lösen. Kreativität ist die zeitnahe Lösung (Flexibilität) für ein Problem mit ungewöhnlichen, vorher nicht gedachten Mittel (Originalität) und mehreren Möglichkeiten der Problemlösung (Ideenflüssigkeit), die für das Individuum vor der Problemlösung in irgendeiner Weise nicht denkbar ist (Problemsensitivität)“.²⁵

Was bedeutet dies nun für die moderne, synthetische, organische Chemie? Die chemische Synthese ist in der heutigen Zeit mittlerweile soweit etabliert, dass nahezu jedes in der Natur vorkommende komplexe Molekül durch lineare Totalsynthese erzeugt werden kann.²⁶ Eine der wichtigsten Aufgaben des zukünftigen chemischen Synthetikers wird es deshalb sein, Wege zu finden, komplexe Moleküle ökonomischer und ökologischer für die chemische Industrie bereitzustellen. Hierfür wird es von Nöten sein, bestehende Konzepte anzuwenden, aber auch mal umzustoßen und neu zu überdenken. Ein immer wichtiger werdendes Konzept, ist die Entwicklung von Kaskadenreaktionen.²⁶ Dabei versteht man unter einer Kaskade die Vereinigung von zwei oder mehreren Reaktionsschritten in einer einzigen Transformation. Dadurch werden Möglichkeiten eröffnet, schnelle und effiziente Synthesen komplexer Moleküle zu etablieren. Durch die Vereinigung mehrerer Reaktionen in einer ergeben sich Einsparungen bezüglich der Ressourcen und des Arbeitsaufwandes. Sie bieten zudem viele ökonomische und ökologische Vorteile.²⁷

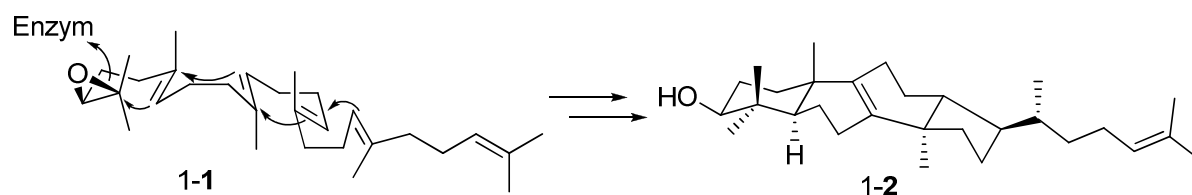
Eine der faszinierendsten Kaskadenreaktion aus dem Reich der Natur ist die Cyclisierungskaskade von Squalenoxid 1-1 zu Lanosterol 1-2 (Schema 18). Eingeleitet durch die enzymatische Öffnung des Epoxids, läuft eine ganze Reihe an Cyclisierungsreaktionen unterschiedlicher Ringgrößen ab.²⁸

²⁵ Woodman, R., W.; Sawyer, J. E.; Griffin, R., W. *Toward a Theory of Organizational Creativity*. In: *Academy of Management Review* **1993**, 18, 2, 298.

²⁶ Vlaar, T.; Ruijter, E.; Orru R., V., A. *Adv. Synth. Chem.* **2011**, 353, 809.

²⁷ Übersichten zu Kaskadenreaktionen: (a) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, G. In *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143. (c) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001. (d) Kirsch, S. F. *Synthesis* **2008**, 3183. (e) D'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095. (f) Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 422. (g) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 237.

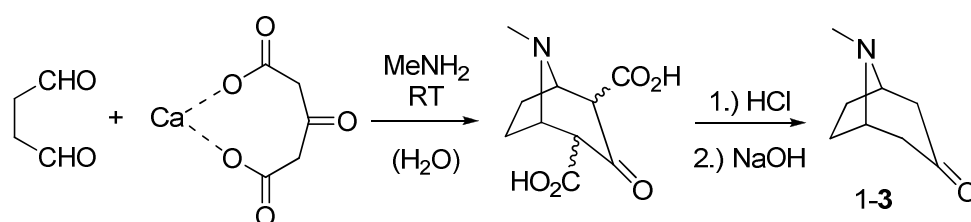
²⁸ Tietze, L., F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131. (f) Nicolaou, K., C.; Edmonds, D., J.; Bulger P., G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134



Schema 18: Kaskadenreaktion aus der Natur, Squalenoxid 1-1 zu 1-2

Zahlreiche andere Beispiele, in denen die Natur Kaskadenreaktionen nutzt, um komplexe Moleküle, wie Alkaloide, Terpene und Steroide aufzubauen, sind bekannt.²⁷

Eine der ersten synthetisch genutzten Kaskadenreaktionen ist die Totalsynthese von Troponin 1-3 durch *Robinson* (Schema 19). Dabei führt eine Kaskade aus Kondensationen und intramolekularen *Mannich*-Reaktionen zur Bildung des Naturstoffes Troponin 1-3. Ausgehend von Succindialdehyd, Acetondicarbonsäure und Methylamin kann so das Produkt in einer Eintopf-Synthese dargestellt werden.²⁹



Schema 19: Totalsynthese von Troponin 1-3 nach Robinson

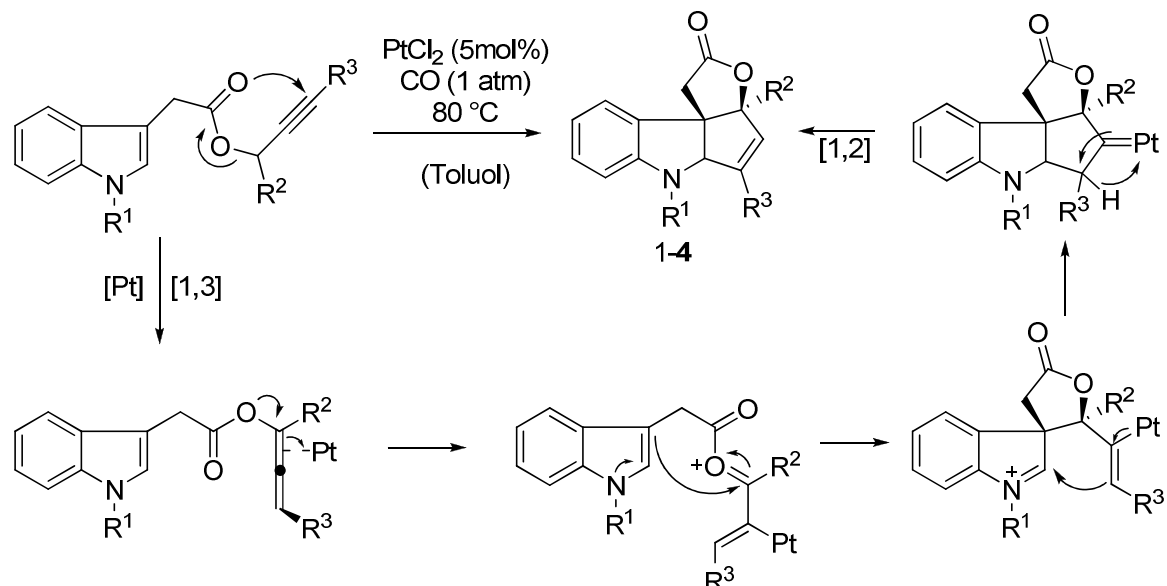
Seitdem hat sich im Bereich der Entwicklung von Kaskadenreaktionen viel getan, sodass man heute zwischen verschiedenen Arten von Kaskadenreaktionen bzw. deren Schlüsselschritten unterscheidet. Neben nukleophilen, elektrophilen, radikalischen und perizyklischen Reaktionskaskaden, haben sich vor allem Übergangsmetall katalysierte Reaktionskaskaden zum Aufbau neuer und komplexer Strukturen bewährt.²⁷

Als besonders herausfordernd ist hierbei der Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren mit vier Kohlenstoffsubstituenten zu sehen, da die Methoden zum Aufbau solcher Zentren sehr limitiert sind. Neben asymmetrischen Diels-Alder- und Heck-Reaktionen, Aldol-ähnlichen Reaktionen, Cyclopropanierungen und Umlagerungen, wie zum Beispiel der Pinacol- oder Ireland-Claisen-Umlagerungen, werden vor allem auch metallkatalysierte Cyclisierungen eingesetzt.³⁰ Das folgende Schema 20 zeigt eine moderne Reaktionskaskade, welche durch die Koordination von Platin(II)chlorid an ein Alkin initiiert wird und nach einer Reihe von

²⁹ Robinson, R. *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 762.

³⁰ Übersichten zum Aufbau quater Zentren: (a) Douglas, C., J.; Overman, L., E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 15, 5363. (b) Das, J.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2011**, 4593.

verschiedenen Reaktionsschritten in einem hochkomplexen, viercyclischen 2,3-Indolinsystem 1-4 endet. Der Aufbau des quartären Zentrums wird hier durch eine Übergangsmetallkatalysierte Cyclisierung bzw. dadurch eingeleitete Umlagerungen erreicht.³¹



Schema 20: Pt katalysierte 1,3-OCOR-1,2-H-Umlagerungskaskade

In dem nun folgenden Kapitel werden Reaktionen vorgestellt, die infolge einer Alkinaktivierung sekundäre Carbokationen ausbilden, welche sich durch Pinakol-Umlagerung stabilisieren. Bei entsprechenden Substitutionsmuster können diese Reaktionen auch genutzt werden, um quartäre Kohlenstoffzentren mit vier Kohlenstoffsubstituenten aufzubauen.

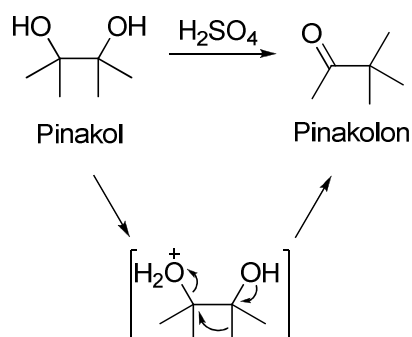
³¹ Zhang, G.; Catalano, V.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11358

2 Zielsetzung

2.1 Stand der Forschung

Angetrieben durch die Idee, Alkine durch Übergangsmetallkatalysatoren zu aktivieren³² und anschließend durch intramolekulare Nucleophile zu Reaktion zu bringen, konnten in der Vergangenheit zahlreiche Methoden entwickelt werden, um eine ganze Reihe von Carbo- und Heterozyklen zu synthetisieren.³² Nachteil dieser Methoden ist allerdings, dass durch das Substrat bedingte Substitutionsmuster in den meisten Fällen nur übernommen werden. So steckt meist die Komplexität der Produkte schon in den umgesetzten Substraten, was mit relativ langen und umständlichen Synthesen einhergeht und die Breite ihrer Anwendbarkeit verringert.

In den letzten Jahren gelang es unserer Arbeitsgruppe unter der Leitung von *Prof. S. F. Kirsch* einige interessante Methoden zu entwickeln, die es erlauben, aus relativ leicht zugänglichen Startmaterialien durch Übergangsmetallkatalyse komplexe, höchstsubstituierte Carbo- und Heterocyklen zu formen.³³ Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Frage, wie man die Komplexität der Produkte im Vergleich zu den Substraten erhöhen kann. Als eine interessante Möglichkeit erschien dabei, die Nutzung von Pinakol-artigen Umlagerungen (Schema 21).³⁴



Schema 21: Pinakol-Umlagerung

Vergleicht man Edukt und Produkt der Umlagerung, so besitzen beide Moleküle nach Reaktion ein völlig unterschiedliches Substitutionsmuster. Noch dazu wird durch die

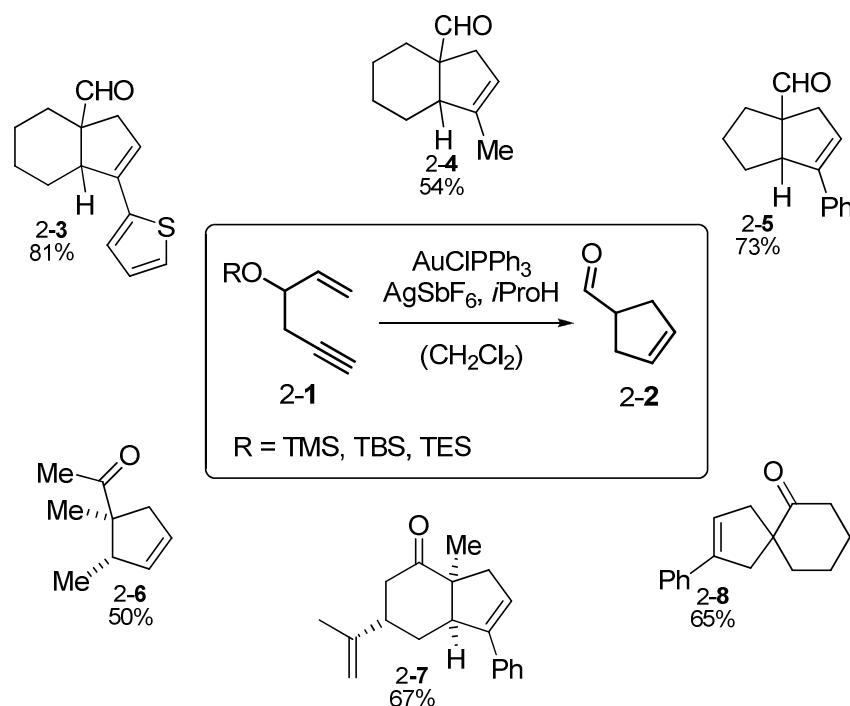
³² Übersichtsartikel: (a) Fürstner, A.; Davies, P., W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410. (b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2180. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarran, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333. (d) Crone, B.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3514. (e) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3395. (f) Corma, A.; Leyva-Perez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657. (g) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5703. (h) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. (i) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351. (j) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448.

³³ (a) Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3925. (b) Binder, J. T.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2151. (c) Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4795. (d) Harschneck, T.; Kirsch, S. F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2145. (e) Zhu, Z.-B.; Kirsch, S. F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2272.

³⁴ (a) Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 110, 23. (b) Butlerov, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1874**, 174, 125. (c) Berson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1439. (d) Kirsch, S. F. *Nachr. Chem.* **2008**, 56, 1228.

Umlagerung einer Methylgruppe ein quartärer Kohlenstoff aufgebaut, was den Reiz dieser Umlagerung für das Design komplexer Moleküle nochmals erhöht.

2007 konnte erstmals durch unsere Gruppe gezeigt werden, dass diese Idee in der Tat zur Gestaltung komplexer Moleküle eingesetzt werden kann. So gelang es das 3-Hydroxy-1,5-enin 2-1 in einen ansonsten schwer zugänglichen Carbozyklus 2-2 zu überführen (Schema 22).

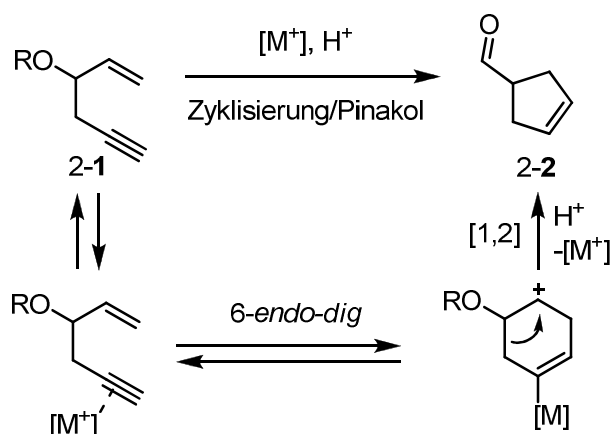


Schema 22: Kombination aus Carbocyclisierung und Pinakol-Umlagerung

Durch Wahl des entsprechenden Substrates können unterschiedliche Carbocyclen erzeugt werden.^{35,36} Für die Kombination aus kationischer Carbocyclisierung und Pinakol-Umlagerung wird der folgende Mechanismus vorgeschlagen (Schema 23).

³⁵Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Liébert, C.; Menz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310

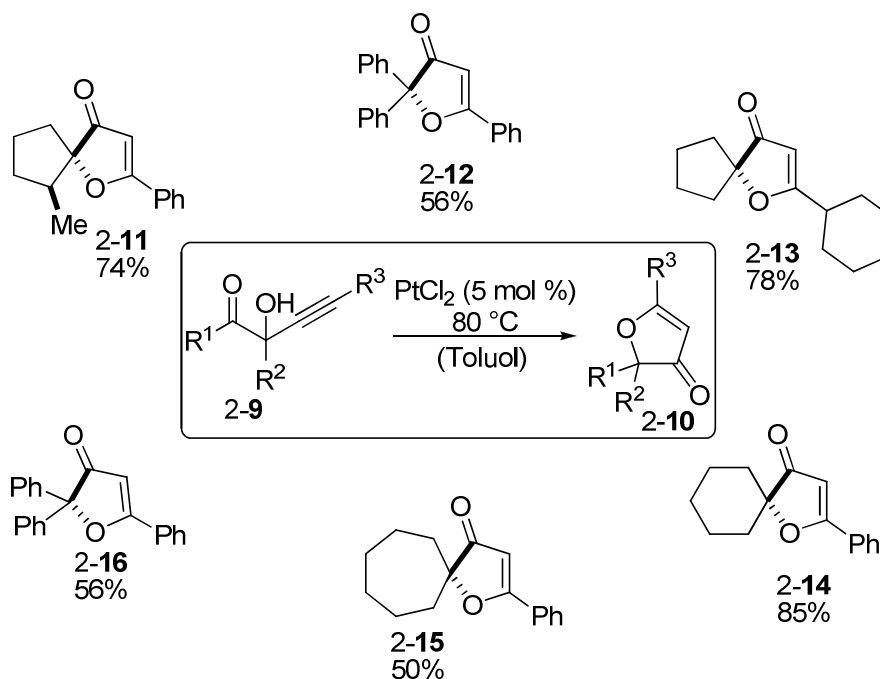
³⁶Menz, H.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Kirsch, S. F.; Klahn, P.; Liébert, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880



Schema 23: Mechanismus der Carbocyclisierungs/Pinakol-Kaskade

Dabei kommt es zunächst zur Komplexierung des Alkins durch die kationische Gold(I)-Spezies. Die dadurch aktivierte Dreifachbindung wird nun intramolekular durch das Alken angegriffen. Das sekundäre Carbokation stabilisiert sich durch [1,2]-Verschiebung unter Ringverengung. Nach Protodemetallierung entsteht der Carbocyclus 2-2.³⁵

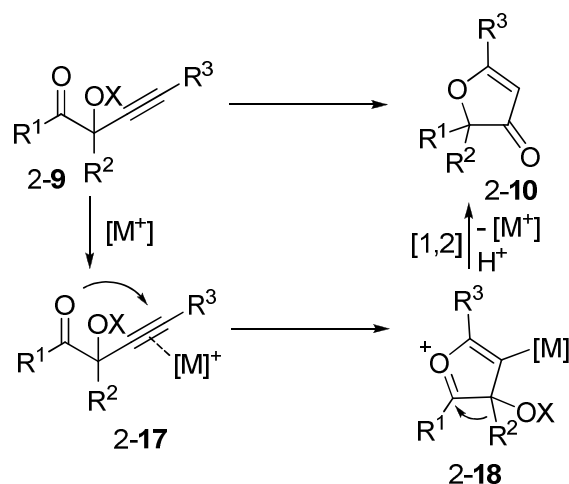
Die Synthese von Heterozyklen gelang ebenfalls durch eine Kombination aus Cyclisierung und Pinakol-artiger Umlagerung. Bei entsprechender Wahl des 2-Hydroxy-2-alkinons 2-9³⁷ kann eine Vielzahl strukturell anspruchsvoller 3(2*H*)-Furanone 2-10 erhalten werden (Schema 24).³⁸



Schema 24: Kombination aus Heterocyclisierung und Pinakol-artiger Umlagerung

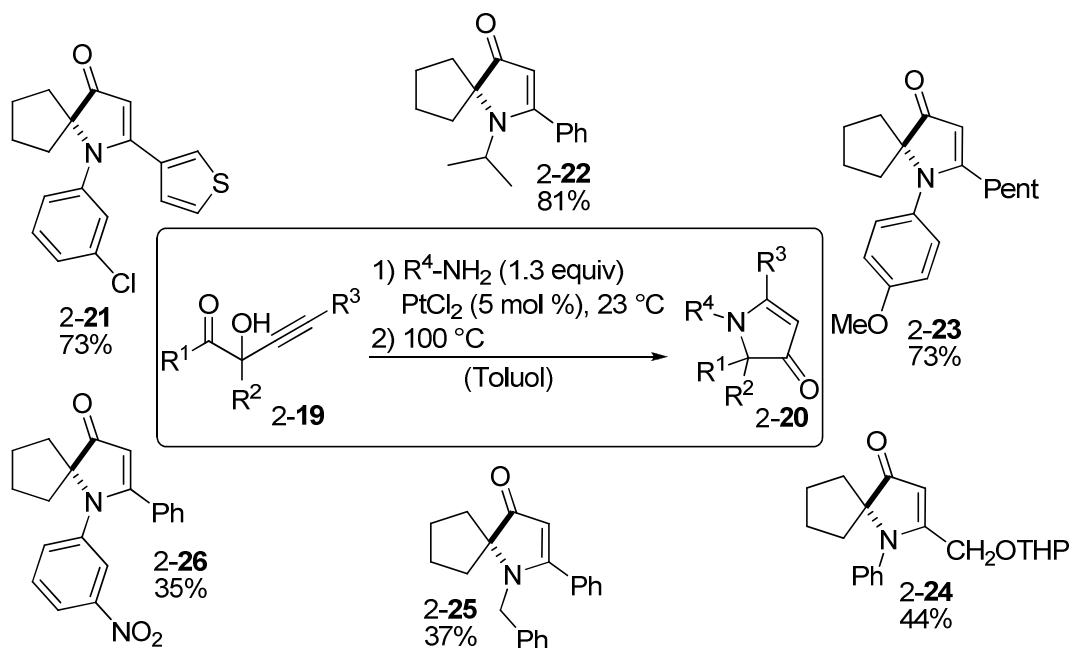
³⁷ Kirsch, S. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10210³⁸ Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Liébert, C.; Menz, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878

Dabei lagert nach Heterocyclisierung statt eines sekundären Carbokations (vgl. Carbocyclen) ein cyclisches Oxoniumion **2-18** unter [1,2]-Verschiebung um. Nach Protodemetallierung wird dann auch hier der Heterocyclus erhalten.³⁸ Der Mechanismus ist im folgenden Schema 25 abgebildet.



Schema 25: Mechanismus der Heterocyclisierungs/Pinacol -Kaskade

Anwendbar ist diese Reaktion auch auf die Synthese von Stickstoff-analogen 3-Pyrrolonen **2-18** (Schema 26). Dabei kann durch Zugabe eines Amins das entsprechende Imin *in situ* gebildet werden. Anschließend läuft die Kaskade analog der 3(2*H*)-Furanone über das cyclische Iminiumion ab.³⁹



Schema 26: Kombination aus *in situ* Kondensation, Heterocyclisierung und Pinacol-artiger Umlagerung

³⁹ Binder, J. T.; Crone, B.; Kirsch, S. F.; Liébert, C.; Menz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1636

Alle diese Beispiele demonstrieren eindrucksvoll den Nutzen der Pinakol-Umlagerung für den Aufbau komplexer Carbo- und Heterocyclen. Durch Kombination mit modernen Synthesemethoden lassen sich aus relativ leicht zugänglichen Edukten komplexe Moleküle aufbauen. Durch die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen werden diese Methoden in Zukunft sicher eine bedeutende Rolle in der Synthese von Naturstoffen und pharmazeutisch relevanter Moleküle einnehmen. Neben den von uns entwickelten Methoden, die eingeleitet durch π -Aktivierung von Alkinen und durch Pinakol-Umlagerung terminiert werden, beschäftigen sich auch zahlreiche andere Gruppen mit der Entwicklung ähnlicher Kaskaden.⁴⁰ Über die Zeit konnten Strategien ausgearbeitet werden, die zum Aufbau von teilweise komplexen Carbocyclen⁴¹, Benzofuranen und artverwandter Benzoheterocyclen,⁴² Indolizinonen⁴³, Pyrrolonen⁴⁴ und Pyranonen⁴⁵ genutzt werden können.

⁴⁰ Übersichtsartikel: (a) Umland, K.-D.; Kirsch, S., F. *Synlett* **2013**, 24, 1471. (b) Crone, B.; Kirsch, S., F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514–3522

⁴¹ (a) Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5762. (b) Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398.

⁴² (a) Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Rominger, F.; *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 6576. (b) Bhunia, S.; Md, S., Sohei, A.; Yang, C.-C.; Lush, S.-F.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 566.

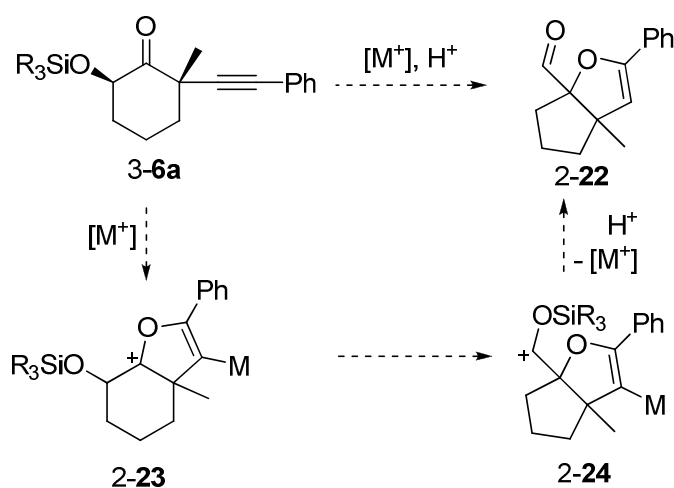
⁴³ (a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050. (b) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433. (c) Kim, I.; Kim, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2500. (b) Chernyak, D.; Skontos, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242. (d) Cho, H.; Kim, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5464

⁴⁴ Smith, C. R.; Bunnelle, E. M.; Rhodes, A. J.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1169.

⁴⁵ (a) Shu, X.-Z.; Liu, X.-Y.; Ji, K. G.; Xiao, H.-Q.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5282. (b) Wen, S.-G.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4342

2.2 Zielsetzung

Inspiziert durch vorangegangene Projekte zur Übergangsmetallkatalysierten Einleitung kationischer Cyclisierungen, insbesondere derer, die durch pinakolartige Umlagerungen abgeschlossen werden, wurde 2010 durch *Adeline Palisse*⁴⁶ und *Timm T. Haug*⁴⁷ ein Projekt begonnen, das sich mit der Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen unter denen in unserer Forschungsgruppe gefunden Bedingungen zur Aktivierung von Alkinen beschäftigt. Dabei war geplant, das als Silylether geschützte 2-Hydroxy-6-alkinon **3-6a** durch Übergangsmetallkatalyse in das Dihydrofuran **2-22** zu überführen (Schema 27). Hierbei sollte zunächst das Übergangsmetall das Alkin aktivieren, sodass es im Anschluss zu einer Heterocyclisierung durch das Keton kommt. Das durch die *5-endo-dig*-Cyclisierung entstandene Carbokation **2-23** sollte sich dann durch Pinakol-Umlagerung zu **2-24** stabilisieren und schließlich durch Abspaltung des Silylethers und Protodemetallierung in den entsprechenden Aldehyd **2-22** umwandeln.

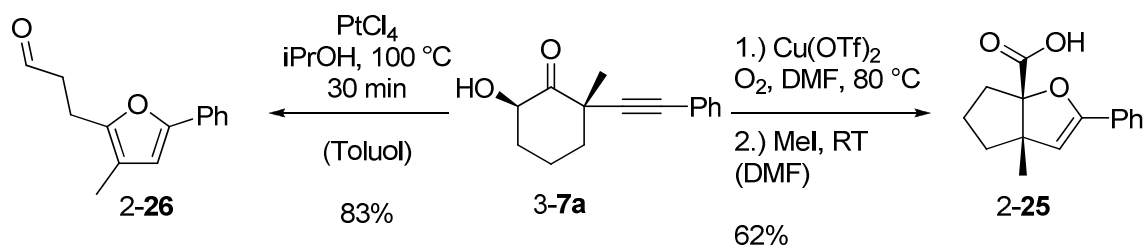


Schema 27: Erwartete Reaktivität des Silylether geschützten 2-Hydroxy-5-alkinons **3-6a**

Nach anfänglichen Untersuchungen stellte sich jedoch heraus, dass das Silylether geschützte 2-Hydroxy-6-alkinon **3-6a** gänzlich unreaktiv bezüglich Heterocyclisierung ist. Erst die Entfernung des Silylethers hin zur freien Hydroxylgruppe führte zu neuen Forschungsergebnissen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Verbindung **3-7a** unter verschiedenen Bedingungen in zwei unterschiedliche Produkte überführen lässt (Schema 28).

⁴⁶ Palisse, A., *Dissertation*, Bergische Universität Wuppertal 2013.

⁴⁷ Haug, T., T., *Dissertation*, Technische Universität München 2010.

Schema 28: Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinon **3-7a** unter verschiedenen Bedingungen

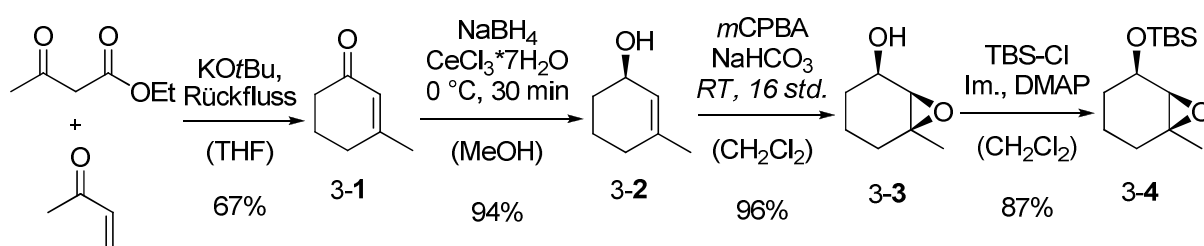
Zum einen wurde ein Dihydrofuran **2-25** gefunden, dass die geplante Kohlenstoffgerüststruktur besitzt. Allerdings ist der erwartete Aldehyd zur Carbonsäure weiter oxidiert worden. Es musste also eine vom postulierten Mechanismus abweichende Oxidation stattgefunden haben. Zum anderen ist unter Platinkatalyse ein unerwartetes, hochsubstituiertes Furan **2-26** entstanden.

Ziel dieser Arbeit ist die Weiterführung des begonnenen Projektes zur Übergangsmetallkatalysierten Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der kupferkatalysierten Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen zu Dihydrofuranen. Neben der Optimierung der Reaktionsbedingungen und der Breite der Anwendbarkeit dieser Reaktivität, soll vor allem auch der Fokus auf der Erforschung des Mechanismus dieser interessanten oxidativen Reaktionkaskade liegen. Die platinkatalysierte Umsetzung des Substrat **3-7a** wurde vor allem durch *Adeline Palisse*⁴⁶ untersucht.

3 Ergebnisse

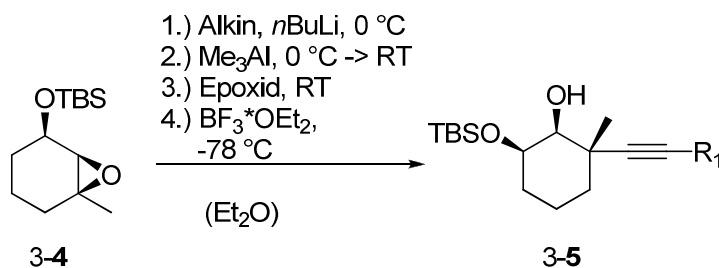
3.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die Darstellung des Ausgangssubstrates gelang gemäß **Schema 29**. Über eine Tandem-*Michael*-Addition-Aldol Kondensation⁴⁸ kann ausgehend von Acetessigsäureethylester und Methylvinylketon das 3-Methylcyclohexenon 3-1 dargestellt werden. Anschließend wird unter *Luche*-Bedingungen⁴⁹ die Ketofunktion zum entsprechenden Alkohol 3-2 reduziert. Durch die dirigierende Wirkung der Hydroxyfunktion auf die Epoxidbildung wird nur ein Diastereomer des Epoxids 3-3 erhalten. Abschließende Silyletherschutzung der Hydroxyfunktion liefert 3-4.



Schema 29: Darstellung des Epoxids 3-4

2007 berichteten *Pagenkopf* et al. eine Methode,⁵⁰ die es erlaubt, über eine Acetylenlithiumaluminat-Spezies sterisch anspruchsvolle Epoxide am höher substituierten Kohlenstoffatom zu öffnen. Diese Methodik eröffnet die Möglichkeit Epoxid 3-4 am Methyl substituierten Kohlenstoff zu öffnen, sodass 3-5 erhalten werden kann (**Schema 30**). Die Öffnung kann mit diversen Acetylenen erfolgen und eröffnet somit die Möglichkeit der Untersuchung der Kupferkatalyse in Bezug auf Toleranz der entstehende Reste R¹ am Acetylen.



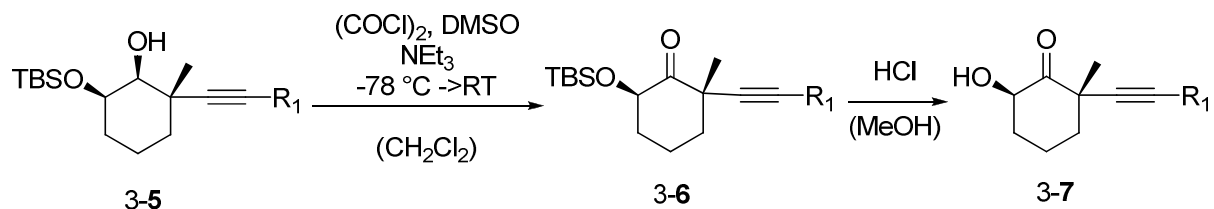
Schema 30: Epoxidöffnung nach *Pagenkopf*⁴⁸

⁴⁸ Chong, B.-D.; Ji, Y.-I.; Oh, S.-S.; Yng, J.-D.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9323.

⁴⁹ Gemal, A., L.; Luche, J.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.

⁵⁰ Zhao, H.; Engers, D., W.; Morales, C., L.; *Pagenkopf*, B., L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8774.

Über eine Oxidation unter *Swern*-Bedingungen⁵¹ ist das Alkinon 3-6 zugänglich. Abschließende Entschützung in salzsaurem Methanol führt zu 2-Hydroxy-6-alkinonen 3-7 (Schema 31).



Schema 31: Darstellung der 2-Hydroxy-6-alkinone 3-7

In der folgenden **Tabelle 4** sind alle Variationen eingetragen, die durch Öffnung des Epoxids 3-4 mit diversen Acetylenen dargestellt wurden. Neben den Ausbeuten für die Epoxidöffnung sind auch die Ausbeuten für die *Swern*-Oxidation und die abschließende Entschützung zusammengefasst.

Eintrag	≡-R ₁	Ausbeute ^[a] [%]		
		3-5	3-6	3-7
1	a Ph	78	98	91
2	b 4-MeO-C ₆ H ₄	60	73	75
3	c 4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	-		13 ^[c]
4	d 3-Cl-C ₆ H ₄	33	81	80
5	e 2-Thienyl	52	78	84
6	f 1-Cyclohexenyl	71	83	80
7	g Cyclopropyl	66	74	72
8	h <i>n</i> -Pent	62	-	69 ^[b]
9	i <i>t</i> -Butyl	-	-	14 ^[c]

Tabelle 4: Übersicht Ausbeuten für Epoxidöffnung, Oxidation und Entschützung; [a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute über 2 Stufen; [c] Ausbeute über 3 Stufen

3.2 Synthesen von 2-Hydroxy-6-alkinonen mit zusätzlichen Substituenten

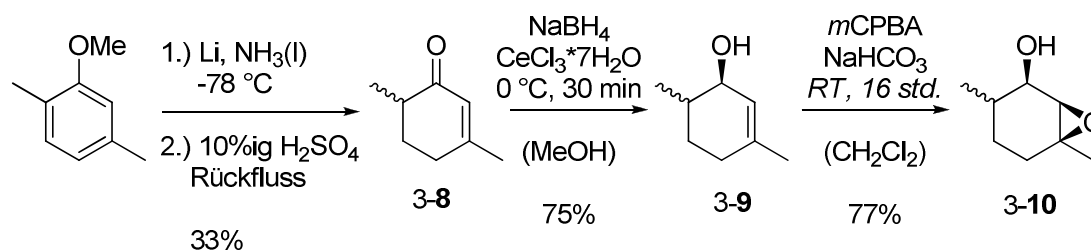
Um die Substratbreite hinlänglich zusätzlicher Substituenten untersuchen zu können, wurden Substratsynthesen entwickelt, die es ermöglichen, zusätzliche Methylsubstituenten am Cyclohexanring einzuführen. Die Einführung einer zusätzlichen Methyl-Gruppe in 3-Position ist möglich, wenn 2,5-Dimethylanisol als Startmaterial verwendet wird. Durch *Birch* Reduktion⁵² wird zunächst das Dien gebildet,⁵³ welches nach Verkochen in 10%iger

⁵¹ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651.

⁵² (a) Birch, A., *J. J. Chem. Soc.* **1944**, 430. (b) Birch, A., J.; Nasipuri, D. *Tetrahedron* **1959**, 148.

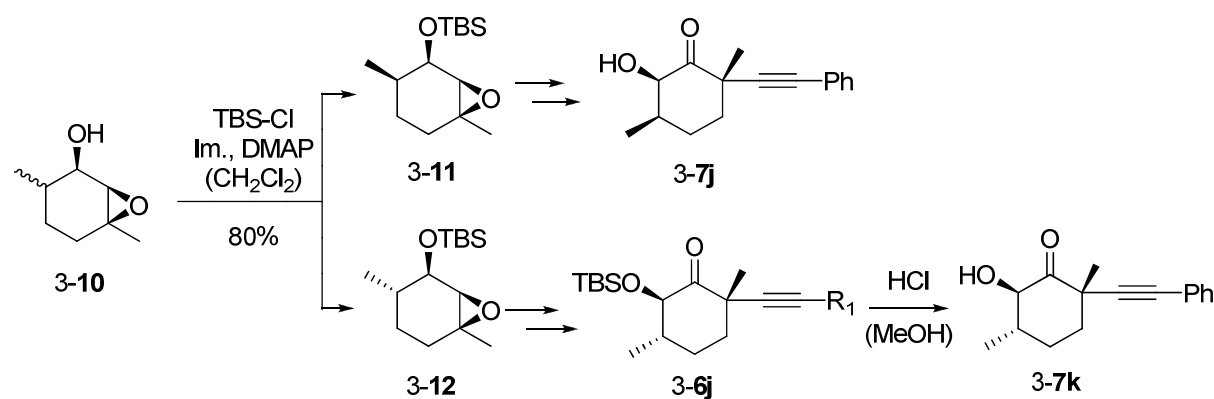
⁵³ Dart, H. J. *Chem. Soc.* **1960**, 3563.

Schwefelsäure in 3,6-Dimethylcyclohexenon überführt wird. Anschließend kann dann dem schon bekannten Reaktionsweg gefolgt werden (Schema 32), um 3-10 zu erhalten.



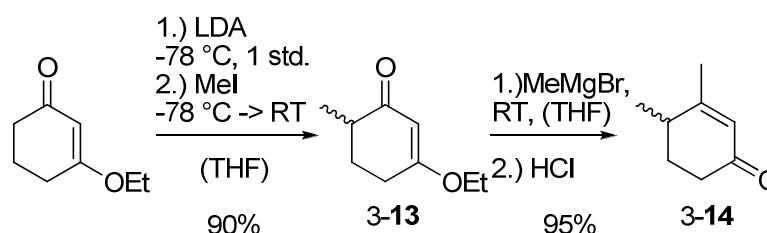
Schema 32: Synthese von 3-10

Nach Silylschützung können die Diastereomere durch einfache Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Beide Diastereomere konnten dann in die entsprechenden 2-Hydroxy-6-alkinone 3-7j und 3-7k überführt werden (Schema 33).



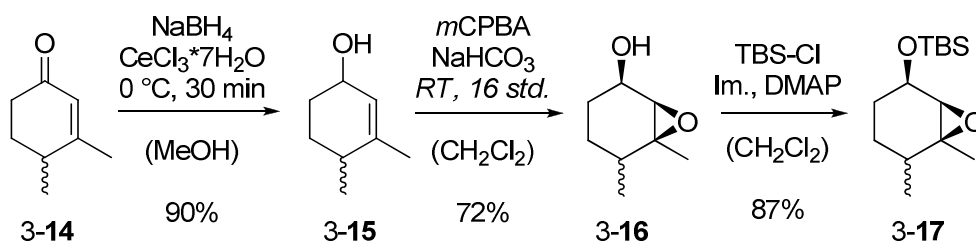
Schema 33: Synthese von 3-7j und 3-7k

Die Einführung eines Methylsubstituenten in 5-Position gelang durch Deprotonierung von 3-Ethoxycyclohex-2-enon mit Lithiumdiisopropylamid. Das entsprechende Anion konnte dann mit Methyljodid abgefangen werden. Anschließend kann 3-13 mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt und nach darauffolgender saurer Aufarbeitung in 3,4-Dimethylcyclohexenon 3-14 überführt werden (Schema 34).



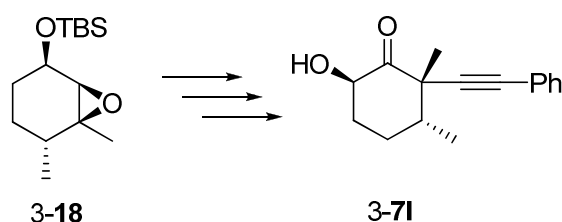
Schema 34: Synthese von 3-14

3-14 kann auf dem üblichen Weg über *Luche*-Reduktion, Epoxidierung und Silylschätzung in 3-17 umgewandelt werden. Die Verbindungen 3-15 und 3-16 liegen dabei wieder als Diastereomerenmische vor. Die Silylschätzung verlief zwar in guten Ausbeuten, allerdings konnte nur Diastereomer 3-18 sauber vom anderen getrennt werden (Schema 35).



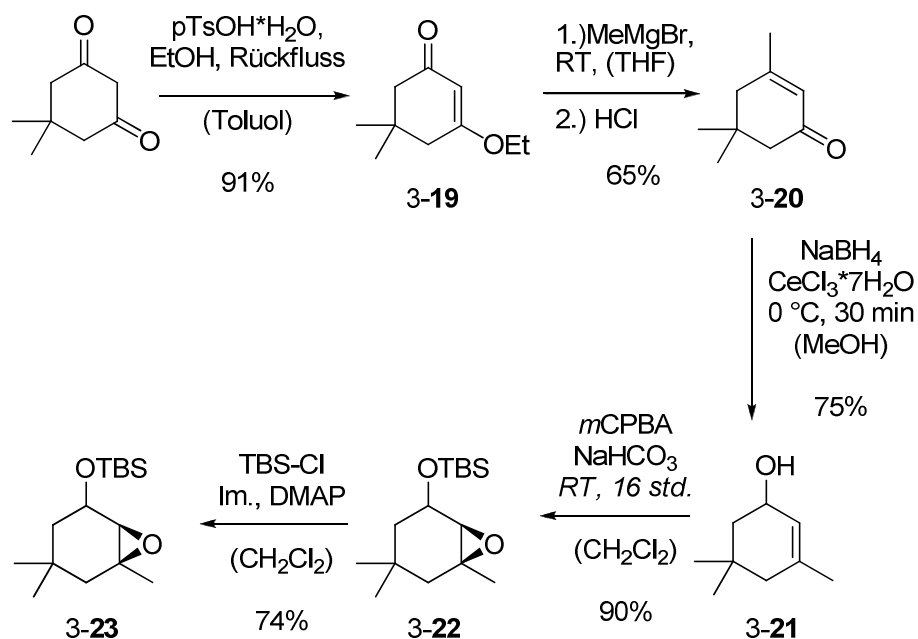
Schema 35: Synthese des Diastereomerenmischens 3-17

3-71 wird durch Epoxidöffnung von 3-18 mit Phenylacetylen, anschließender Oxidation und abschließender Silylentschätzung erhalten (Schema 36).



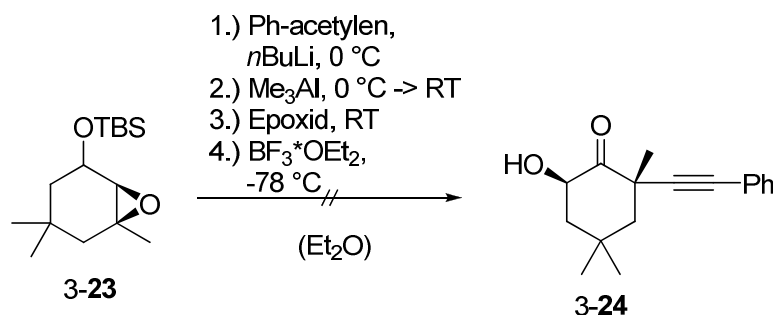
Schema 36: Synthese von 3-7k

Ausgehend von 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexadion sollte das α -Hydroxyketon 3-24 dargestellt werden. Dabei wurde 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexadion zunächst in 3-19 überführt. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid und nachfolgender saurer Aufarbeitung wird 3-20 erhalten. Anschließend kann wie zuvor berichtet fortgefahren werden (Schema 37).



Schema 37: Synthese von 3-23

Eine Öffnung des Epoxids 3-23 konnte nicht realisiert werden (Schema 38). Vermutlich wird durch das Vorhandensein der zusätzlichen Methylgruppen in äquatorialer als auch in axialer Position das Epoxid sterisch so abgeschirmt, dass ein Angriff des Phenylacetylen nicht möglich ist.



Schema 38: Gescheiterte Öffnung von 3-23

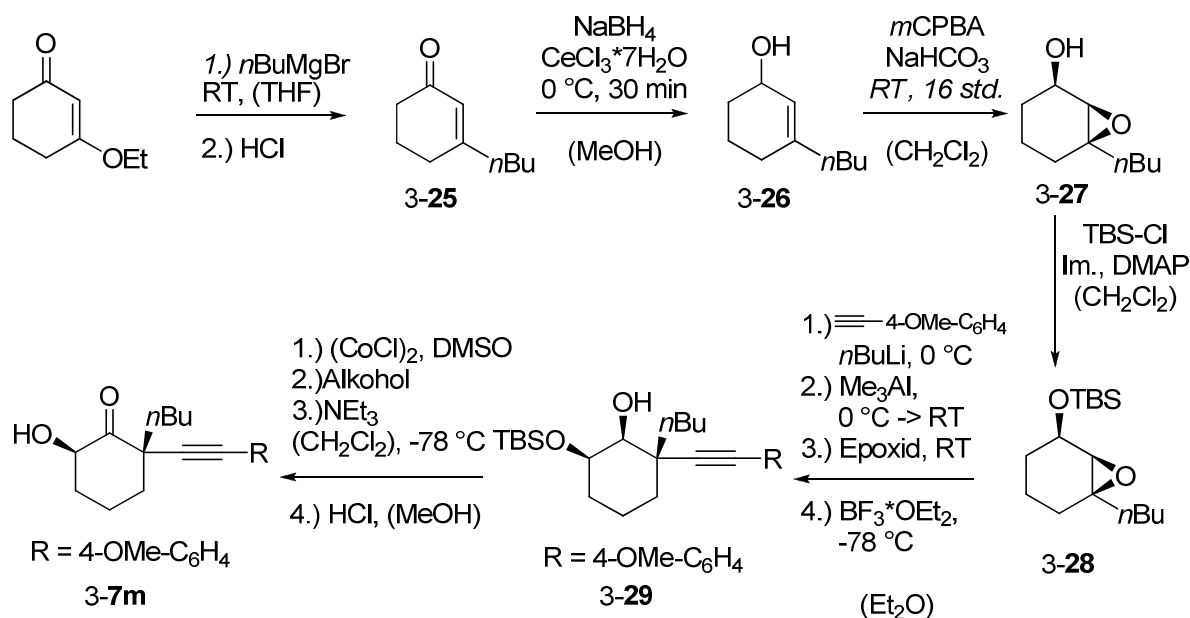
3.3 Synthese von 2-Hydroxy-6-alkinonen mit Variation am quartären Kohlenstoff

Eine Substitution der Methylgruppe am quartären Kohlenstoffatom kann erreicht werden, wenn die Synthese der 2-Hydroxy-6-alkinone 3-7 auf der Stufe des 3-Ethoxycyclohexenon begonnen wird (Schema 39). Die im ersten Schritt durchgeführte *Grignard*-Reaktion^{54,55} bestimmt die Natur des Restes am quartären Kohlenstoff der 2-Hydroxy-6-alkinonen. Als

⁵⁴ Übersichtsartikel zur Addition organometallischer Reagenzien zu Carbonylverbindungen, siehe: Eicher, T.; in Patai, S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt.1, Wiley, NY, 1966, 621.

⁵⁵ Grignard, V. *CR Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C.* 1900, 130, 1322.

leicht einführender Rest erwies sich eine *n*-Butyl-Gruppe. Sie wurde durch Umsatz von *n*-Butylmagnesiumbromid mit 3-Ethoxyhexenon eingeführt und lieferte nach anschließender saurer Aufarbeitung das 3-*n*-Butylcyclohexenon **3-25**. Dieses Molekül wurde dann problemlos über den üblichen Reaktionsweg in das Molekül **3-7m** überführt.



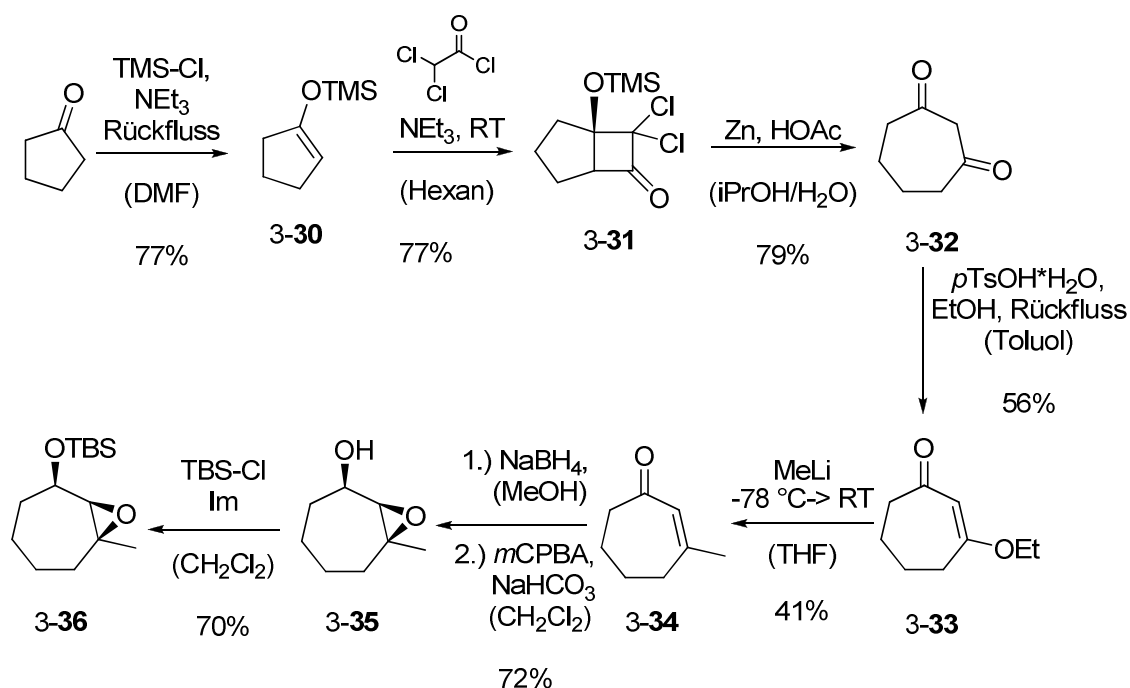
Schema 39: Synthese von **3-7m**

Andere Reste wie zum Beispiel *iso*-Propyl oder Phenyl konnten zwar über *Grignard*-Reaktionen eingeführt werden, aber das entsprechende silylgeschützte Epoxid konnte nicht mit Acetylenen geöffnet werden. Vermutlich ist das entsprechende Epoxid durch die größere sterische Natur der Reste *iso*-Propyl und Phenyl zu abgeschirmt, als dass es geöffnet werden kann.

3.4 Studien zur Synthese von 2-Hydroxy-7-alkinonen

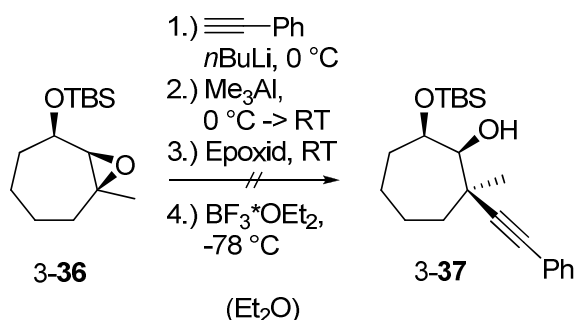
Die bisher synthetisierten Ausgangsverbindungen **3-7** leiten sich alle von 2-Hydroxy-6-alkinonen ab. Sie unterscheiden sich durch unterschiedliche Reste am Acetylen, durch zusätzliche Methylsubstituenten am Cyclohexanring oder durch den Rest am quartären Kohlenstoffatom. Um eine größere Anwendbarkeit der kupferkatalysierten Reaktion untersuchen zu können, wurde versucht, die Breite der Reaktion auf 2-Hydroxy-7-alkinone auszuweiten. Ausgehend von Cyclopentanon wurde zunächst der Silylenolether **3-30** gebildet. Dieser reagiert dann unter basischen Bedingungen mit Dichloracetylchlorid zum Keton **3-31** (Schema 40). Die Reaktion verläuft über eine [2+2]-Cycloaddition, mit dem aus Dichloracetylchlorid intermediär gebildet Keten. Das Keton **3-31** lagert sich anschließend unter reduktiven Bedingungen in Cycloheptan-1,3-dion **3-32** um. Durch Erhitzen in Ethanol

mit katalytischen Mengen Säure wird aus 3-**21** 3-Ethoxycycloheptonen 3-**33** erhalten, welches in der darauf folgenden Umsetzung mit Methyllithium in 3-Methylcycloheptonen 3-**34** überführt wird. Anschließende Reduktion, Epoxidierung und Silylschätzung verliefen in guten Ausbeuten und lieferten das Silyl geschützte Epoxid 3-**36**.



Schema 40: Synthese von 3-**36**

Das Epoxid 3-**36** kann durch Phenylacetylen bzw. durch die entsprechende Acetylenlithiumaluminat-Spezies umgesetzt werden. Es konnte jedoch nie der entsprechende Alkohol isoliert werden (Schema 41).

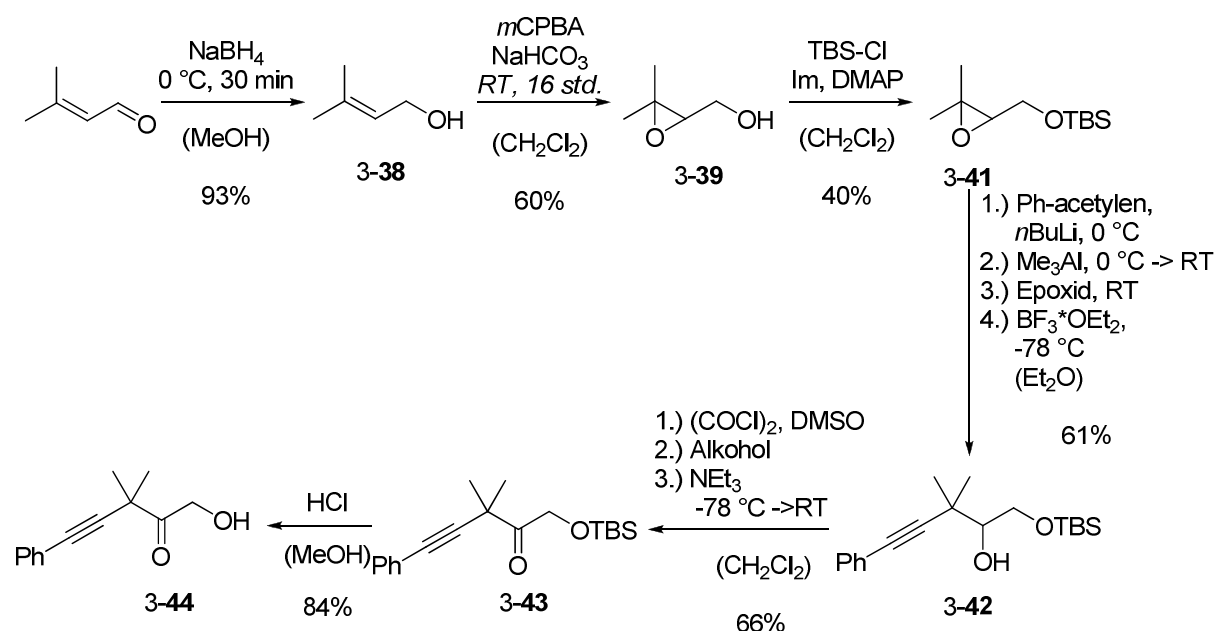


Schema 41: Gescheiterte Öffnung des Epoxids 3-**37**

3.5 Synthese eines offenkettigen Substrats

Die Synthese eines offenkettigen Substrats wurde analog zu der der cyclischen 2-Hydroxy-6-alkinone durchgeführt (Schema 42). Als Ausgangsmaterial wird hierbei 3,3-Dimethylacrolein

verwendet. Über Reduktion, Epoxidierung und Silylschützung wurde das Epoxid 3-41 erhalten, welches sich analog der cyclischen Epoxide unter *Pagenkopf*-Bedingungen am höher substituierten Kohlenstoffatom zum Alkohol 3-42 öffnen ließ.

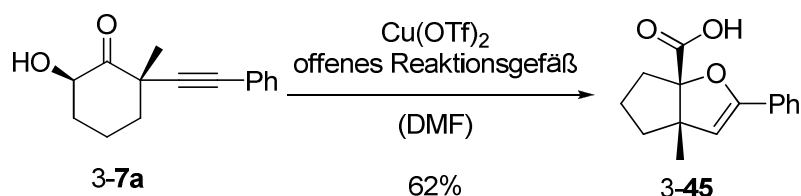


Schema 42: Synthese von 3-44

Nach Oxidation zum Keton 3-43 und anschließender Entschützung konnte das acylische Substrat 3-43 in guten Ausbeuten isoliert werden.

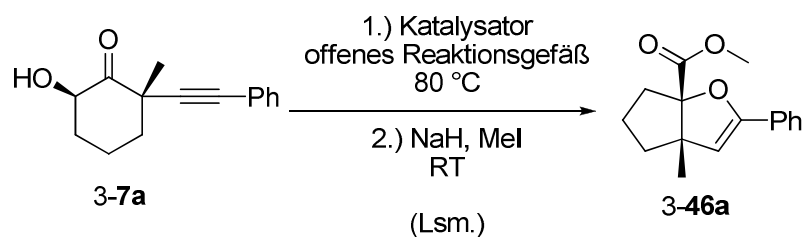
3.6 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Ausgehend von den zuvor gemachten Ergebnissen zur kupferkatalysierten Umsetzung von 3-7a zu 3-45 (Schema 43)⁴⁷, wurde versucht zunächst die Ausbeute des Dihydrofurans zu verbessern.



Schema 43: Bisher höchste erzielte Ausbeute

Um eine bessere Isolierung des Produktes bzw. eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde immer durch Zugabe von Natriumhydrid und Methyljodid zum Reaktionsansatz der Ester 3-44 gebildet und isoliert (Schema 44).



Schema 44: Eintopfsynthese des Dihydrofurans 3-46a

Zunächst wurde der Einfluss von Wasser auf die Reaktion untersucht, dabei wurde die Reaktion in verschiedenen DMF-Wasser-Gemischen durchgeführt (Tabelle 5, Eintrag 1-5). Wie sich herausstellte, verbesserte sich die Ausbeute der Reaktion mit abnehmendem Wassergehalt. Während bei einem Gehalt von 50% Wasser (Tabelle 5, Eintrag 4) die Ausbeute bei nur 35% liegt, kann bei „nassem“ DMF (Tabelle 5, Eintrag 5) eine Ausbeute von 62% festgestellt werden.

Eintrag ^[a]	Lösungsmittel	Ausbeute ^[b] 3-46a
1	DMF/H ₂ O (1:1)	35%
2	DMF/H ₂ O (2:1)	36%
3	DMF/H ₂ O (3:1)	39%
4	DMF/H ₂ O (4:1)	42%
5	DMF („nass“)	62%
6	DMSO („nass“)	Zersetzung
7	Nitromethan („nass“)	Zersetzung
8	1,4-Dioxan („nass“)	Zersetzung
9	NMP	Keine Reaktion
10	DMPU	73%

Tabelle 5: Einfluss Wassergehalt und Lösungsmittel ;[a] Bed.: 1.) Cu(OTf)₂ (10mol%), Lsm (0.3 M), 80 °C, 2.) NaH, MeI, RT; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Da die Reaktion in „nassem“ DMF schon relativ gute Ausbeuten lieferte, wurden im Anschluss andere polar protische Lösungsmittel (Tabelle 5, Eintrag 6-10) getestet. Während in DMSO, Nitromethan und 1,4-Dioxan Zersetzung von 3-7a (Tabelle 5, Eintrag 6-8) stattfand, wurde 3-7a in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) nicht umgesetzt und konnte isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 9). Eine Überraschung ergab sich, als die Reaktion in dem cyclischen Harnstoff-Derivat DMPU durchgeführt wurde (Tabelle 5, Eintrag 10). Es wurde nicht nur eine erhöhte Ausbeute (73%) erhalten, die Ergebnisse konnte auch mehrmals verlässlich reproduziert werden.

Im Anschluss wurden Einfluss von Molarität und Temperatur auf die Reaktion getestet. Dabei wurden die Konzentrationen 0.05 M und 0.5 M getestet und die Temperaturen 50 °C und 120 °C.

Eintrag ^[a]	Molarität der Lösung	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[b] [%]
	[mol/L]		3- 46a
11	0.5	120	77 ^[c]
12	0.05	120	54
13	0.5	50	9
14	0.05	50	13

Tabelle 6: Einfluss Molarität und Temperatur; [a] Bed.: 1.) Cu[OTf]₂ (10mol%), DMPU 2.) NaH, MeI, RT; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie [c] Produkt verunreinigt durch Reste von DMPU

Dabei wurde festgestellt, dass die Molarität einen wesentlich geringeren Einfluss besitzt als die Temperatur. Während sich bei hohen Temperaturen (Tabelle 6, Eintrag 11-12) die Ausbeute unabhängig der Molarität relativ stabil ist, bricht die Ausbeute an 3-**46a** bei niedrigen Temperaturen zusammen (Tabelle 6, Eintrag 13-14).

Im Folgenden wurde der Einfluss des Katalysators untersucht. Dabei wurden unterschiedliche Kupfer(I) (Tabelle 7, Eintrag 15-18) und Kupfer(II)salze (Tabelle 7, Eintrag 19-22) getestet.

Eintrag ^[a]	Katalysator (10 mol%)	Ausbeute ^[b] [%] 3- 46a
15	Cu(I)I	52
16	Cu(I)Cl	82
17	Cu(I)CN	36
18	Cu(I)(OTf)*Toluol	78
19	Cu(II)SO ₄	32
20	Cu(II)(NO ₃) ₂	49
21	Cu(II)Br ₂	21
22	Cu(II)Cl ₂	Kein Umsatz

Tabelle 7: Einfluss unterschiedlicher Kupfersalze; [a] Bed.: 1.) Kat. (10mol%), DMPU (0.3 M), 80 °C 2.) NaH, MeI, RT; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie

Auffällig ist, dass die höheren Ausbeuten mit Kupfer(I)salzen erzielt wurden. Besonders hervorzuheben sind dabei Kupfer(I)chlorid (Tabelle 7, Eintrag 16) und Kupfer(I)triflat-Toluol-Komplex (Tabelle 7, Eintrag 18). Es ist jedoch auch bemerkenswert, dass auch Salze wie Sulfate (Tabelle 7, Eintrag 19) und Nitrate (Tabelle 7, Eintrag 20) in moderaten Ausbeuten imstande sind, diese Reaktion zu katalysieren. Kupfer(II)chlorid (Tabelle 7,

Eintrag 22) zeigt keine Reaktion. Dies ist vermutlich aber auf die geringe Löslichkeit des Salzes in DMPU zurückzuführen.

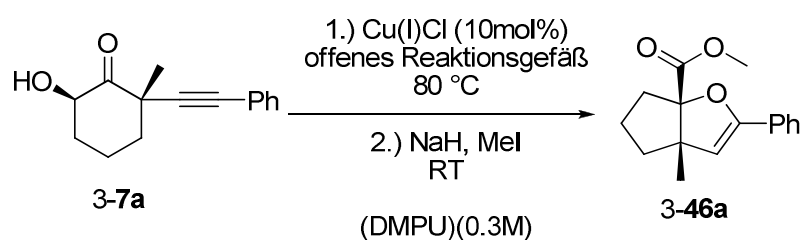
Als letztes wurde mit den neu gefunden Bedingungen erneut der Einfluss von Molarität und Temperatur auf die Reaktion untersucht (Tabelle 8).

Eintrag ^[a]	Molarität der Lösung [mol/L]	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[b] [%] 3- 46a
23	0.5	100	80
24	0.05	100	41
25	0.5	60	39
26	0.05	60	40

Tabelle 8: Einfluss von Molarität und Temperatur; [a] Bed.:1.) CuCl (10mol%), DMPU 2.) NaH, MeI, RT; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie

Es konnten jedoch keine weiteren Verbesserungen gemacht werden. Wieder zeigte sich, dass der Einfluss der Temperatur größer ist als der der Molarität.

Die optimierten Bedingungen sind im folgenden Schema 45 zusammengefasst. Unter Kupfer(I)chlorid (10mol%) Katalyse wird in „nassem“ DMPU bei 80 °C bei offenem Reaktionsgefäß und nachfolgender Veresterung der Säure zum Ester das Dihydrofuran 3-**46a** in 82% Ausbeute erhalten.



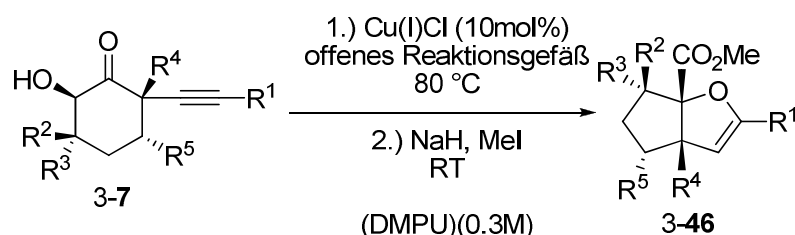
Schema 45: optimale Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von 3-**7a** zu 3-**46a**

3.7 Anwendungsbreite der Reaktion

Mit den optimierten Bedingungen wurde nun die Substratbreite der Reaktion untersucht. Dabei wurden die Substrate verwendet, die in den vorherigen Punkten beschrieben worden sind. Das folgende Schema 46 fasst noch einmal die allgemeinen Reaktionsbedingungen

zusammen. Die darauf folgende Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die Untersuchung der Substratbreite.

Schema 46 Eintopfsynthese der Dihydrofurane 3-46



Eintrag	Substrat 3-7					Ausbeute ^[a] [%] 3-46 ^[b]
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
1	a Ph	H	H	Me	H	82
2	b 4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	92
3	c 4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	84
4	d 3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	95
5	e 2-Thienyl	H	H	Me	H	76
6	f 1-Cyclohexenyl	H	H	Me	H	-
7	g Cyclopropyl	H	H	Me	H	Zersetzung
8	h <i>n</i> Pent	H	H	Me	H	56
9	i <i>t</i> Butyl	H	H	Me	H	58
10	j Phenyl	Me	H	Me	H	83
11	k Phenyl	H	Me	Me	H	83
12	l Phenyl	H	H	Me	Me	65
13	m 4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	<i>n</i> Bu	H	70

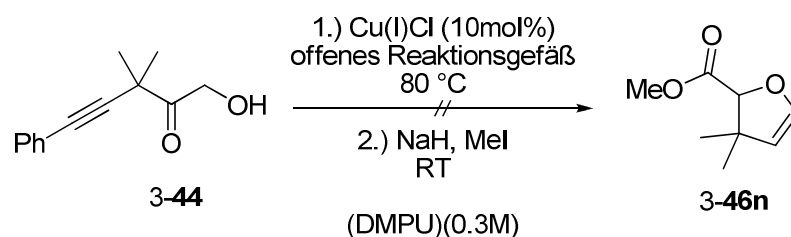
Tabelle 9: Substratbreite der Reaktion; [a] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] Bed.: 1.) CuCl (10mol%), DMPU (0.3 M), 80 °C 2.) NaH, MeI, RT

Die Tabelle 9 zeigt eindrucksvoll eine breite Anwendbarkeit der Reaktion. So werden verschiedenste Reste am Alkin toleriert. Neben Arylresten (Tabelle 9, Eintrag 1-4), bei denen auch das Substitutionsmuster nur einen untergeordneten Effekt zu haben scheint, können auch Heterozyklen (Tabelle 9, Eintrag 5) und Alkylreste (Tabelle 9, Eintrag 8-9) eingesetzt werden. Dabei spielt der Verzweigungsgrad der Alkylreste keine Rolle. Die Einführung von zusätzlichen Substituenten (Tabelle 9, Eintrag 10-11) am Cyclohexan hat ebenfalls keine Auswirkungen auf den Ablauf der Reaktionskaskade. Unabhängig von der Position des zusätzlichen Substituenten, verläuft die Reaktion in gleichbleibend guten Ausbeuten. Auch die Änderung von Rest R⁴ (Tabelle 9, Eintrag 13) wurde toleriert. Es wäre allerdings

interessant, wie sich sterisch anspruchsvollere Substituenten wie *iso*Propyl oder Phenyl auswirken. Die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten ist allerdings nicht trivial.

Nicht toleriert wurden die Reste Cyclopropyl (Tabelle 9, Eintrag 7) und 1-Cyclohexenyl (Tabelle 9, Eintrag 6). Die Reaktion des Cyclopropyl-Hydroxyalkinons **3-7g** führt zur Zersetzung, was mit einer Öffnung des Cyclopropyls unter den gegebenen Reaktionsbedingungen einher gehen könnte. Bei der Reaktion des 1-Cyclohexenyl-Derivates wurde zwar Umsatz beobachtet, ein entsprechendes Dihydrofuran konnte aber nie sauber isoliert werden.

Bei der Umsetzung des offenkettigen Substrats **3-44** konnte ebenfalls Umsatz beobachtet werden (Schema 43).



Schema 47: Umsetzung des offenkettigen Hydroxyalkinons **3-44**

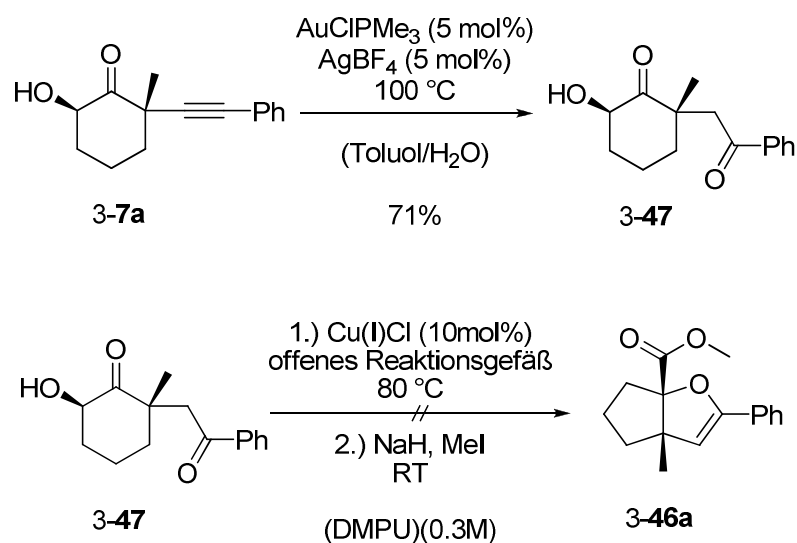
In einem verunreinigten NMR-Spektrum konnten zwar charakteristische Signale, wie z. B. das Signal eines Methylesters identifiziert werden, eine saubere Isolierung des Dihydrofurans **3-46n** war aber auch nach mehrfachem Wiederholen des Versuchs und Reinigen entsprechender Produktfraktionen nicht möglich.

3.8 Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion

Für die Umsetzung des 2-Hydroxy-6-alkinons **3-7a** zum Dihydrofuran **3-44a** sind im Wesentlichen drei mechanistische Schritte nötig. Zum einen muss eine C-O-Bindungsbildung zwischen dem Carbonyl-O-atom und dem Alkin-C-Atom stattfinden. Zum zweiten muss auf irgendeiner Stufe die Oxidation des Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoffs stattfinden und zum Dritten muss eine 1,2-Verschiebung unter Ringverengung nach Art einer Pinakol-Umlagerung stattfinden. Da aber die Reihenfolge der Teilschritte zunächst unklar war, wurden verschiedene Experimente zur Klärung des Mechanismus durchgeführt.

Um zu klären, ob eine direkte Heterocyclisierung zwischen dem Alkin und dem Carbonyl-O-atom, oder eine Kondensation zweier Ketone nach Wasseranlagerung an die Dreifachbindung

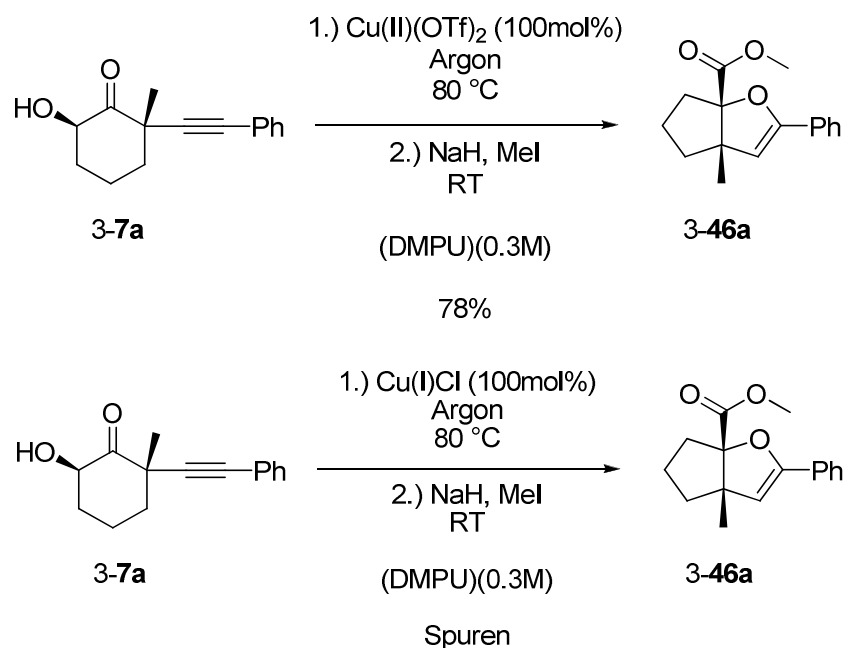
stattfindet, wurde zunächst **3-47** aus **3-7a** unter Gold(I)katalyse in einem Wasser/Toluol-Gemische synthetisiert. Anschließend wurde **3-47** den Standard-Bedingungen ausgesetzt (Schema 48).



Schema 48: Synthese und Umsetzung von **3-47**

Bei der Umsetzung von **3-47** unter den Standardbedingungen konnte keine Bildung von **3-46a** festgestellt werden, womit bewiesen ist, dass es sich um eine echte *5-endo*-Heterocyclisierung handeln muss und nicht um eine Kondensation zweier Ketone.

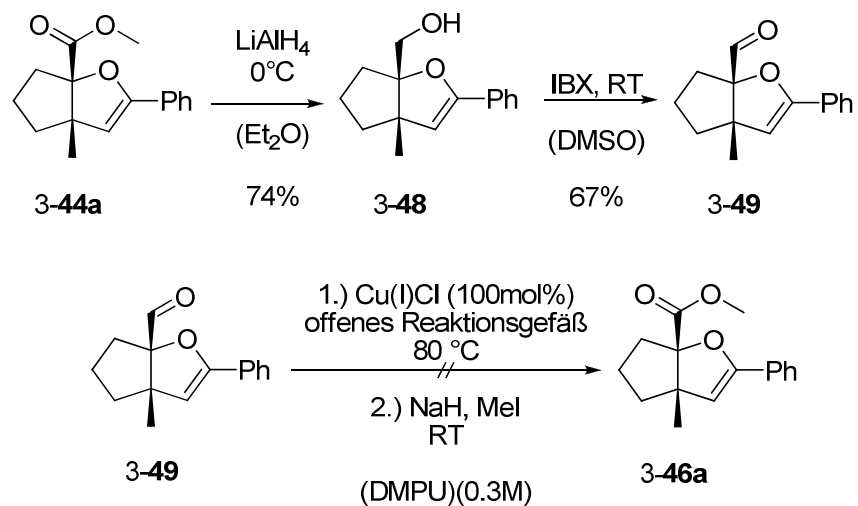
Als nächstes wurde überprüft, ob Cu^{II} -Spezies neben der Aktivierung der Dreifachbindung auch für die Oxidation des Kohlenstoffs mit der Hydroxygruppe verantwortlich ist (Schema 49). Hierfür wurde **3-7a** mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer(II)triflat umgesetzt. Dabei wurde **3-46a** in guten 78% Ausbeute erhalten, was eindeutig für eine Kupfer(II) vermittelte Oxidation während der Reaktionskaskade spricht.



Schema 49: Umsetzung von **3-7a** unter stöchiometrischen Mengen Cu(I)/Cu(II) unter Argonatmosphäre

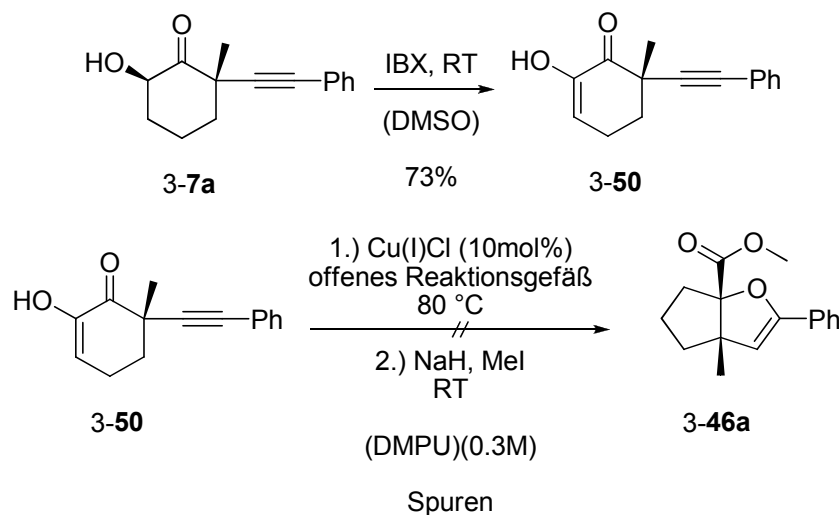
Ein analoges Experiment mit stöchiometrischen Mengen an Cu(I)chlorid liefert nur Spuren des Dihydrofurans **3-46a**. Dies deutet daraufhin, dass während der Reaktion Kupfer(I) zu Kupfer(II) durch Luftsauerstoff oxidiert wird.

Als nächstes wurde untersucht, auf welcher Stufe die Kupfer(II) katalysierte Oxidation stattfindet. Hierfür wurde der Aldehyd **3-49** über Reduktion und anschließender Oxidation mit IBX aus **3-7a** dargestellt (Schema 50).



Schema 50: Darstellung und Umsetzung von **3-49**

Wie sich herausstellte reicht das Oxidationspotential der intermediär gebildeten Cu(II)-spezies nicht aus, um den Aldehyd 3-49 zu oxidieren. Es kann also ausgeschlossen werden, dass die Oxidation den abschließenden Schritt der Reaktionskaskade darstellt.

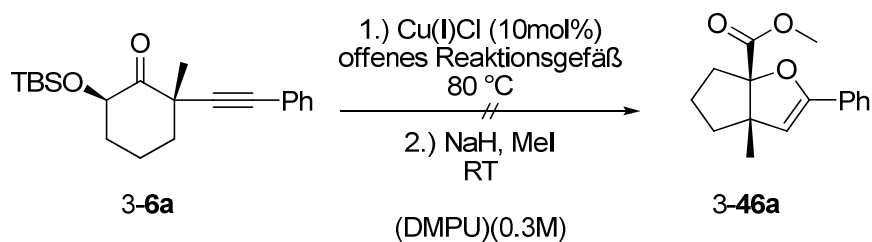


Schema 51: Darstellung und Umsetzung des Enols 3-50

Dass die Oxidation als Kaskade einleitender Schritt dient, kann ebenso ausgeschlossen werden, da sich das bereits oxidierte Enol 3-50 ebenso wenig zu 3-44a umsetzen lässt. Es werden nur Spuren an Produkt gefunden. Das Enol 3-50 wurde zuvor durch IBX-Oxidation aus 3-7a hergestellt (Schema 51). Unterstützt wird dieses Postulat zudem durch die Tatsache, dass die diastereomerenreinen 2-Hydroxy-6-alkinone 3-7j und 3-7k diastereomerenreine Produkte 3-44j und 3-44k liefern. Ein sich während der Reaktion bildendes Enol würde zum Verlust der Stereoinformation führen.

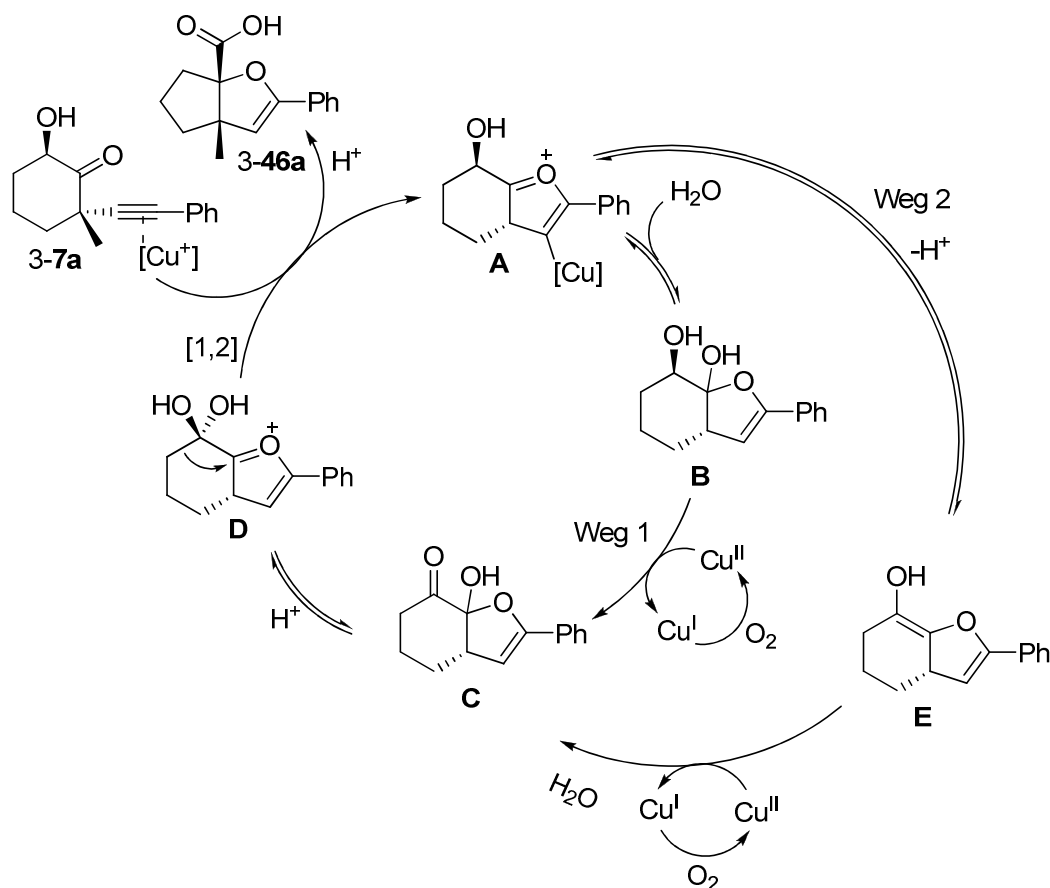
Die Tatsache, dass der TBS-Ether 3-6a unter den gegebenen Bedingungen nicht zum Dihydrofuran 3-44a reagiert (Schema 52), sondern nur das ungeschützte 2-Hydroxy-6-Alkinon 3-7a, deutet darauf hin, dass auch die 1,2-Verschiebung nicht der einleitende Schritt der Kaskade ist, zumal Pinakol-Umlagerungen dafür bekannt sind, dass sie sowohl mit TBS-Ethern als auch mit freien Hydroxy-Gruppen stattfinden können.⁵⁶

⁵⁶ (a) Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Hasuoka, A.; Smith, C. J.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448. (b) Suzuki, K.; Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3252. (c) Lebsack, A. D.; Overman, L. E.; Valentekovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4851. (d) Hirst, G. C.; Johnson, T. O.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2992. (e) Mulzer, J.; Greifenberg, S.; Buschmann, J.; Luger, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1173



Schema 52: keine Umsetzung des TBS-Ether 3-6a unter den gegebenen Bedingungen

Aufgrund der gemachten Experimente und der sich daraus ergebenden Voraussagen für den Ablauf der Reaktion wird der folgende Mechanismus vorgeschlagen (Schema 53).



Schema 53: Postulierter Mechanismus für die Reaktion von 3-7a zu 3-46a

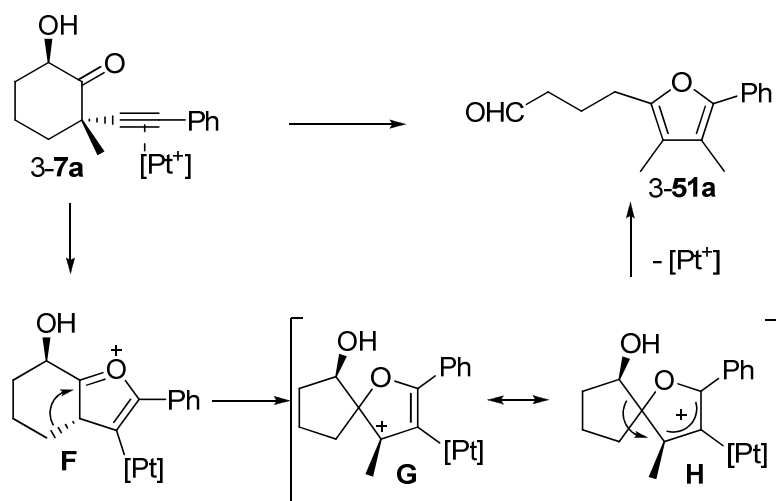
Dabei wird 3-7a zunächst durch die Koordination der kationischen Cu^{I} -Spezies an das Alkin für eine intramolekulare 5-*endo*-Heterozyklisierung durch das Carbonyl-O-Atom aktiviert. Das sich ergebende Oxoniumion **A** steht in nicht trockenen Lösemitteln vermutlich im Gleichgewicht mit dem Halbacetal **B**. Diese Spezies wird nun durch eine Cu^{II} -Spezies zu **C** oxidiert (Weg 1). Nach Addition eines zusätzlichen Wassermoleküls bildet sich Spezies **D**. Diese lagert nach ringverengender [1,2]-Migration unter Ausbildung einer Carbonsäure in das bicyclische Dihydrofuran 3-46a um. Die Umlagerung von **D** nach 3-46a ähnelt einer

klassischen Benzilsäure-Umlagerung.⁵⁷ Eine ähnliche Kupfer(I)chlorid katalysierte Sequenz aus Oxidation und ringverengender Benzilsäure Umlagerung wird auch durch *Stoltz et al.* berichtet und unterstützt unsere Aussagen zum Mechanismus.⁵⁸

Alternativ könnte die Oxidation auch auf Stufe des Intermediats **E** ablaufen, welches sich zuvor aus **A** durch Deprotonierung gebildet hat. Nach Oxidation durch eine Cu^{II} -Spezies und anschließender Wasseraufnahme könnte auch so das Intermediat **C** entstehen.

3.9 Ergebnisse zur platin-katalysierten Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen

Die Platinkatalysierte Umsetzung von 2-Hydroxy-6-alkinonen **3-7** zu hoch substituierten Furanen **3-49** wird in diesem Abschnitt nur zusammenfassend und der Vollständigkeit halber behandelt. Die Arbeiten wurden ausschließlich durch *Adeline Palisse* durchgeführt.⁴⁶ Es konnte gezeigt werden, dass analoge 2-Hydroxy-6-alkinone **3-7** unter Umsetzung mit Platin(IV)chlorid in Toluol bei 100 °C innerhalb kürzester Zeit zu Furanen **3-51** reagieren. Ein möglicher Mechanismus wird im folgenden Schema 54 gezeigt.



Schema 54: Möglicher Mechanismus für die Bildung von **3-51a**

Nach Aktivierung der Dreifachbindung durch Platin kommt es zu einer 5-endo-Hetereocyclisierung. Das entstehende cyclische Oxoniumion **F** lagert sich unter 1,2-Verschiebung und dadurch resultierender Ringverengung in das spirocyclische Intermediat **G**

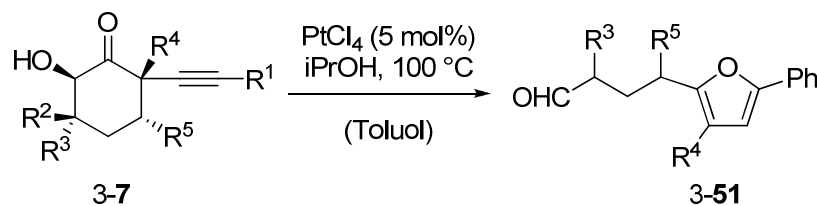
⁵⁷ (a) Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Yamazaki, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1777. (b) Schaltegger, A.; Bigler, P. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1666.

⁵⁸(a) Stoltz, B. M.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3929. (b) Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Goodman, S. N.; Onwueme, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9652.

um. Durch *Grob*-Fragmentierung⁵⁹ des gut stabilisierten Kations **G** bzw. dessen mesomerer Grenzstruktur **H**, entsteht schließlich das hochsubstituierte Furan **3-49a**.

Die Anwendbarkeit der Reaktion von **3-7** zu **3-51** umfasst in etwa die gleiche Breite wie die kupferkatalysierte Umsetzung von **3-7** zu **3-46**. Die optimierten Bedingungen sind in Schema 55 und die Substratbreite in Tabelle 7 zusammengefasst.

Schema 55: : Eintopfsynthese zu hochsubstituierten Furanen **3-51**



Eintrag	Substrat 3-7					Ausbeute ^[a] [%] 3-51 ^[b]
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
1	a Ph	H	H	Me	H	83
2	b 4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	88
3	c 4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	56
4	d 3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	77
5	e 2-Thienyl	H	H	Me	H	86
6	f 1-Cyclohexenyl	H	H	Me	H	41
7	g Cyclopropyl	H	H	Me	H	47
8	h <i>n</i> Pent	H	H	Me	H	65
9	i <i>t</i> Butyl	H	H	Me	H	n.d.
10	j Phenyl	Me	H	Me	H	n.d.
11	k Phenyl	H	Me	Me	H	93
12	l Phenyl	H	H	Me	Me	78
13	m 4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	<i>n</i> Bu	H	77
14	n Ph	H	H	<i>n</i> Bu	H	63

Tabelle 10: Substratbreite der Reaktion; [a] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] Bed.: PtCl₄ (5 mol%), , iPrOH (1.5 Äq.), 100 °C, Toluol (0.05 M).

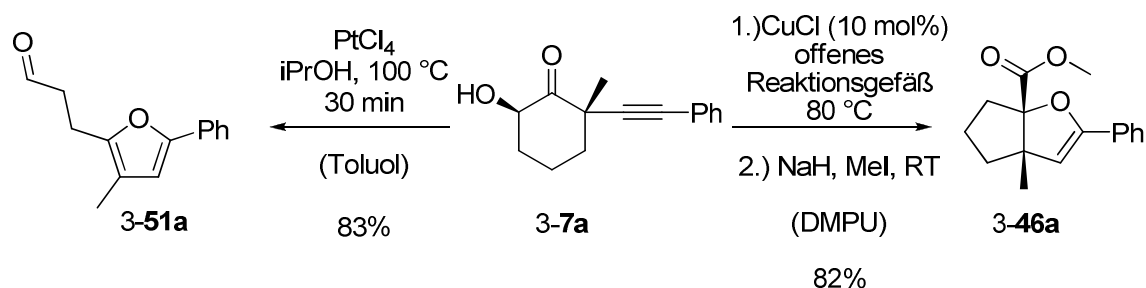
Neben Aromaten (Tabelle 10, Eintrag 1-4) werden Heteroaromaten (Tabelle 10, Eintrag 5), Olefine (Tabelle 10, Eintrag 6) und Alkylreste (Tabelle 10, Eintrag 7-9) als endständige Substituenten an der Dreifachbindung toleriert. Die Einführung von zusätzlichen

⁵⁹ (a) Prantz, K.; Mulzer, J. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3741. (b) Grob, C., A.; Baumann, W. *Hev. Chimica Acta* **1955**, 38, 594.

Methylgruppen am Cyclohexanring (Tabelle 10, Eintrag 10-12) wird auch geduldet. Die Substitution von Methyl gegen *n*Butyl in R⁴-Position bzw. die Umsetzung der entsprechenden 2-Hydroxy-6-alkinonen **3-7m** und **3-7n** (Tabelle 10, Eintrag 13, 14) verläuft ebenfalls in guten Ausbeuten.

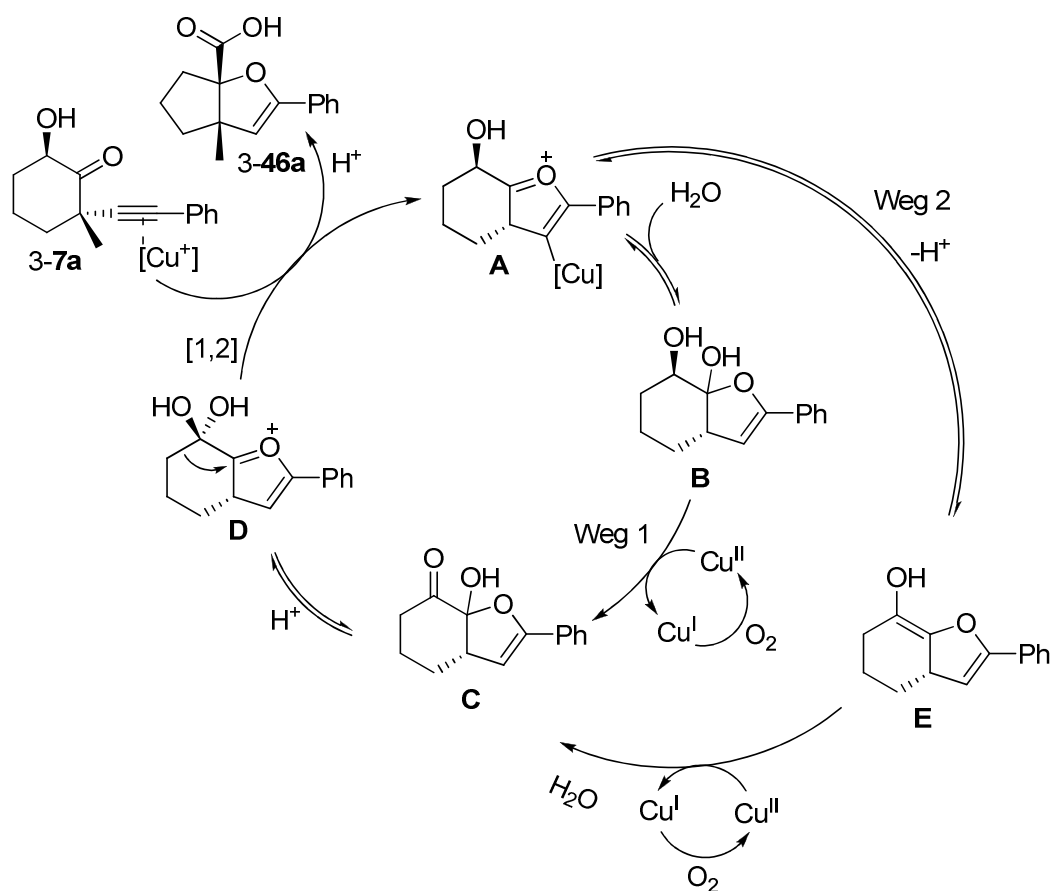
4 Zusammenfassung

Im Verlauf dieses Projektes konnten zwei neue Reaktionskaskaden entwickelt werden, die es erlauben, ein und dasselbe 2-Hydroxy-6-alkinon **3-7a** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in die Produkte **3-44a** und **3-49a** zu überführen (Schema 56).



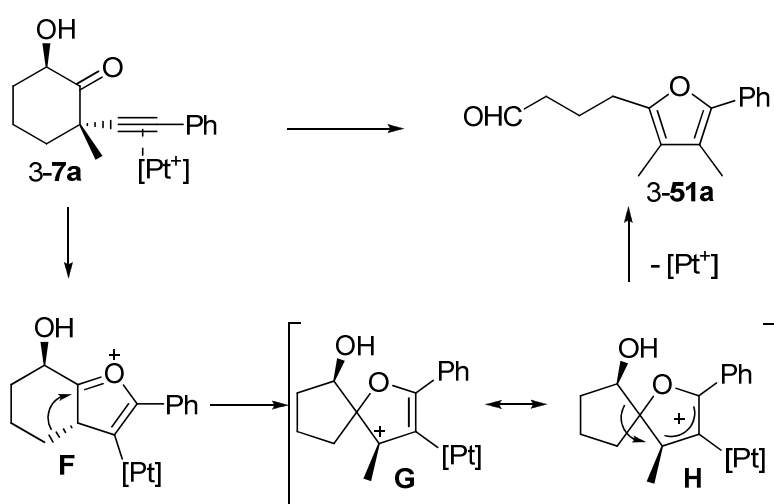
Schema 56: Redoxneutrale und oxidative Übergangsmetallkatalyse

Unter oxidativer Kupferkatalyse kann das 2-Hydroxy-6-alkinon **3-7a** in das bicyclische Dihydrofuran **3-46a** umgelagert werden. Dabei spielt das Kupfer in zweierlei Hinsicht eine bedeutende Rolle. Zum einen ermöglicht die Cu^{II} -Spezies durch Koordination an die Dreifachbindung die Einleitung der Kaskade. Zum anderen konnte durch entsprechende Experimente gezeigt werden, dass Cu^{II} für die Oxidation verantwortlich ist. Die entsprechende Cu^{I} -Spezies wird durch den Luftsauerstoff wieder zu Cu^{II} oxidiert, sodass bei offenem Reaktionsgefäß bereits katalytische Mengen Cu^{I} reichen, um diese Kaskade durchzuführen. Für die Umsetzung von **3-7a** zu Dihydrofuran **3-46a** wird der folgende Mechanismus vorgeschlagen (Schema 57). Obwohl er nur postuliert ist, wird er durch einige Experimente getragen.



Schema 57: Mechanismus der oxidativen Kupferkatalyse

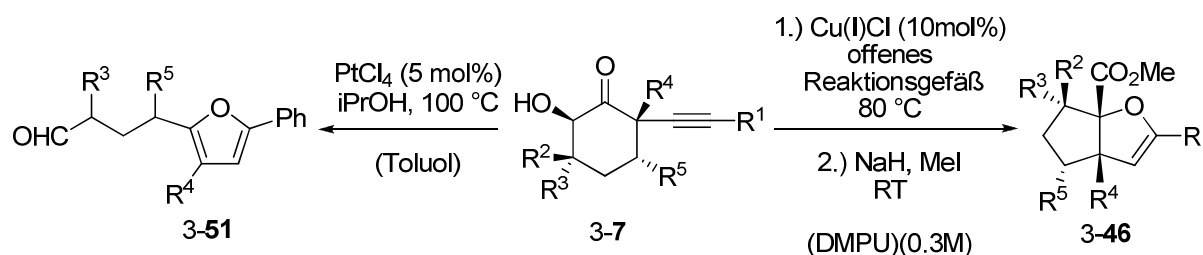
Unter redoxneutralen Bedingungen wird das 2-Hydroxy-6-alkinon 3-7a durch Platinkatalyse in das Furan 3-51a überführt (Schema 58). Hierbei findet nach 5-*endo*-Heterocyclisierung und 1,2-Verschiebung eine *Grob*-Fragmentierung statt.



Schema 58: redoxneutrale Platinkatalyse

Bemerkenswert ist, dass unter den gegebenen Bedingungen der Kupferkatalyse kein Furan 3-49a gefunden, bzw. unter Platinkatalyse kein Dihydrofuran 3-44 isoliert wurde.

Unter diesen beiden Bedingungen wurden nun eine Reihe 2-Hydroxy-6-alkinone **3-7** zu Dihydrofuranen **3-44** und Furanen **3-49** umgesetzt (Schema 59). Tabelle 11 zeigt einen Überblick.



Schema 59: Substratbreite, Redoxneutrale vs. oxidative Übergangsmetallkatalyse

Eintrag		Substrat 3-7					Ausbeute ^[a]	
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	[%] 3-46 ^[b]	[%] 3-51 ^[c]
1	a	Ph	H	H	Me	H	82	83
2	b	4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	92	88
3	c	4-F ₃ CO-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	84	56
4	d	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	Me	H	95	77
5	e	2-Thienyl	H	H	Me	H	76	86
6	f	1-	H	H	Me	H	-	41
		Cyclohexenyl						
7	g	Cyclopropyl	H	H	Me	H	Zersetzung	47
8	h	<i>n</i> Pent	H	H	Me	H	56	65
9	i	<i>t</i> Butyl	H	H	Me	H	58.	n.d.
10	j	Phenyl	Me	H	Me	H	83	n.d.
11	k	Phenyl	H	Me	Me	H	83	93
12	l	Phenyl	H	H	Me	Me	65	78
13	m	4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	<i>n</i> Bu	H	-	77
14	n	Ph	H	H	<i>n</i> Bu	H	70	63

Tabelle 11: Übersicht oxidative und redoxneutrale [a] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] Bed.; 1.) CuCl (10 mol%), offenes Reaktionsgefäß, DMPU (0.3 M), 80 °C 2.) NaH, MeI, RT.; [c] PtCl₄ (5 mol%), iPrOH (1.5 Äq.), Toluol (0.05 M), 100 °C

Die Arbeiten an diesem sehr erfolgreichen Projekt wurden mit der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift abgeschlossen.⁶⁰

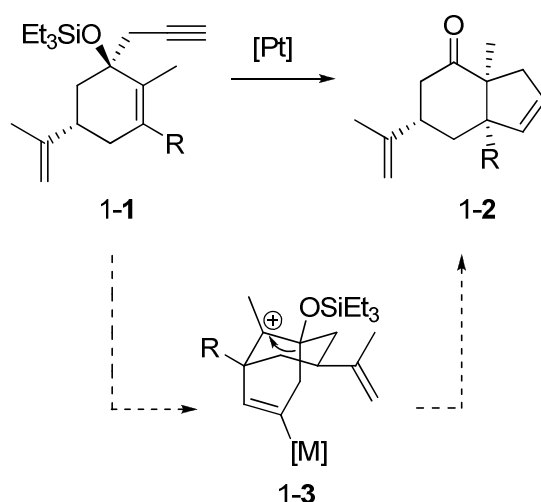
⁶⁰ Umland, K.-D.; Palisse, A.; Haug, T., T. Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 9965.

In nachfolgenden Projekten beschäftige ich mich weiterhin mit Kaskadenreaktionen, die durch Aktivierung von Alkinen eingeleitet werden. Dabei wurde nun nicht mehr der Schwerpunkt auf die Erforschung neuer Kaskadenreaktionen gelegt. Stattdessen wurden etablierte Methoden a) auf ihre Anwendung in Totalsynthesen von Naturstoffen und b) ihrem Nutzen zum Aufbau kohlenstoffreicher Materialien untersucht.

**III Studien zur Totalsynthese der Sesquiterpene Presilhiperfolan-1-ol und
Presilhiperfolan-1-en**

1 Enin-Cyclisierung /Pinakol-Kaskaden als Schlüsselschritte in Totalsynthesen von Naturstoffen.

Die Idee der Entwicklung einer Reaktionskaskade, die eine durch Enincyclisierung eingeleitete Pinakol-Umlagerung³⁴ zum Aufbau komplexer Carbocyclen nutzt, konnte durch unsere Arbeitsgruppe mehrfach verwirklicht werden. Eine erste Anwendung dieser Reaktionen gelang in der 2012 veröffentlichten Totalsynthese von (+)-Cyperolon. Dabei wurde im Schlüsselschritt ein von *R*-(-)-Carvon abgeleitetes 1,5-Enin **1-2** unter Platin-Katalyse umgesetzt (Schema 60).⁶¹



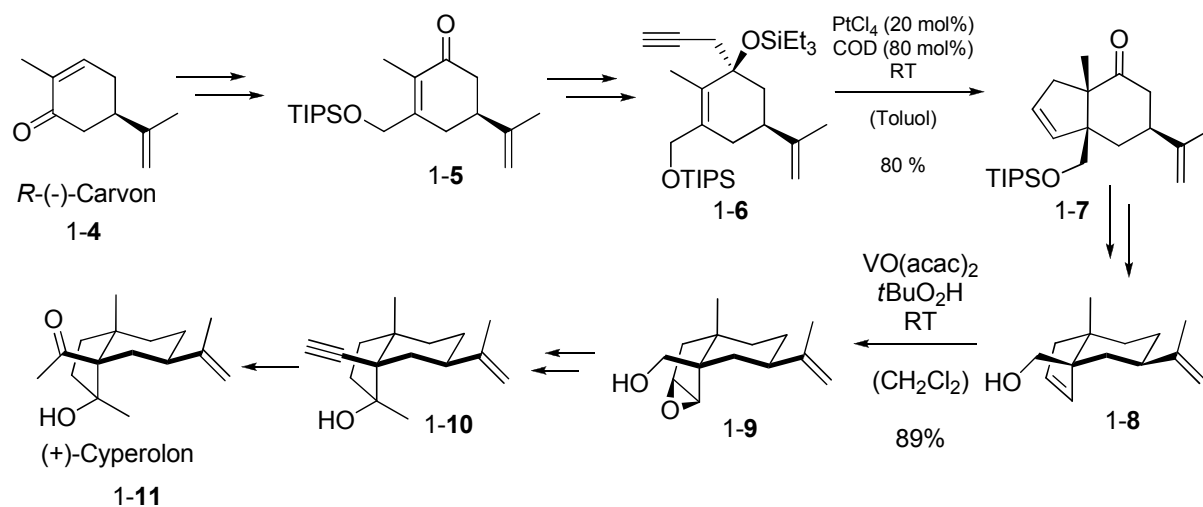
Schema 60: Schlüsselschritt der Synthese von (+)-Cyperolon

Die Kaskade verläuft wahrscheinlich über das tertiäre Carbokation **1-3**, welches nach Pinakol-Umlagerung³⁴ unter Ringverengung **1-2** ergibt.

Ausgehend von *R*-(-)-Carvon **1-4** konnte über 4 Stufen das Keton **1-5** aufgebaut werden. Nach Einführung der Propargyl-Seitenkette und Schützung des tertiären Alkohols konnte das 1,5-Enin **1-6** erhalten werden. Die darauf folgende Enin-Cyclisierungs/Pinakol-Kaskade konnte nach Optimierung in bemerkenswerten 80% Ausbeute zum Keton **1-7** durchgeführt werden. Nach Deoxygenierung und Entschützung konnte der primäre Alkohol **1-8** erhalten werden. Diese primäre Alkoholfunktion dirigiert nun die nachfolgende Epoxidierung des internen Alkens, sodass das Epoxid **1-9** gebildet wurde. Durch die Öffnung des Epoxids und die Überführung des primären Alkohols in ein Alkin wurde **1-10** erhalten. **1-10** wurde durch Hydratisierung des Alkins in den Naturstoff **1-11** überführt (Schema 61). Insgesamt konnte

⁶¹ Klahn, P.; Duschek, A.; Liebert, C.; Kirsch, S., F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1250.

die Totalsynthese in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von vier Prozent, ausgehend von *R*-(-)-Carvon erhalten werden.



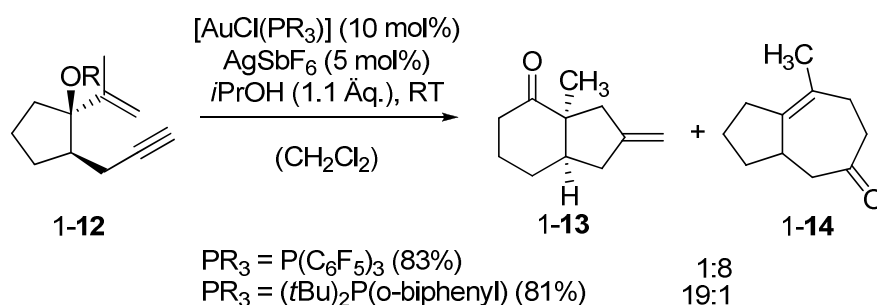
Schema 61: Totalsynthese von (+)-Cyperolon 1-10

Diese Totalsynthese zeigt eindrucksvoll, wie eine solche Enin-Cyclisierungs/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade zum Aufbau komplexer Strukturen genutzt werden kann. In nur einem einzigen Schritt kann das komplette Ringsystem des (+)-Cyperolons aufgebaut werden. Die zwei verbrückenden quartären Kohlenstoffatome werden ebenfalls auf beeindruckende Art und Weise durch diese Methode gebildet. Die Stereoinformation dieser Zentren wird ebenfalls kontrolliert. Das Ringsystem von (+)-Cyperolon ist ein unter den Sesquiterpenen weit verbreitetes Motiv, weshalb diese, von unserem Arbeitskreis entwickelte Methode in Zukunft deutlich mehr Anwendung in der Totalsynthese strukturverwandter Sesquiterpene finden könnte.⁶²

Neben 3-Siloxy-1,5-Eninen können auch 3-Siloxy-1,6-Enine zum Aufbau komplexer Kohlenstoffgerüste genutzt werden. Eine entsprechende Enin-Cyclisierungs/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade⁶³ konnte durch unseren Arbeitskreis verwirklicht werden und wird im folgenden Schema 62 dargestellt.

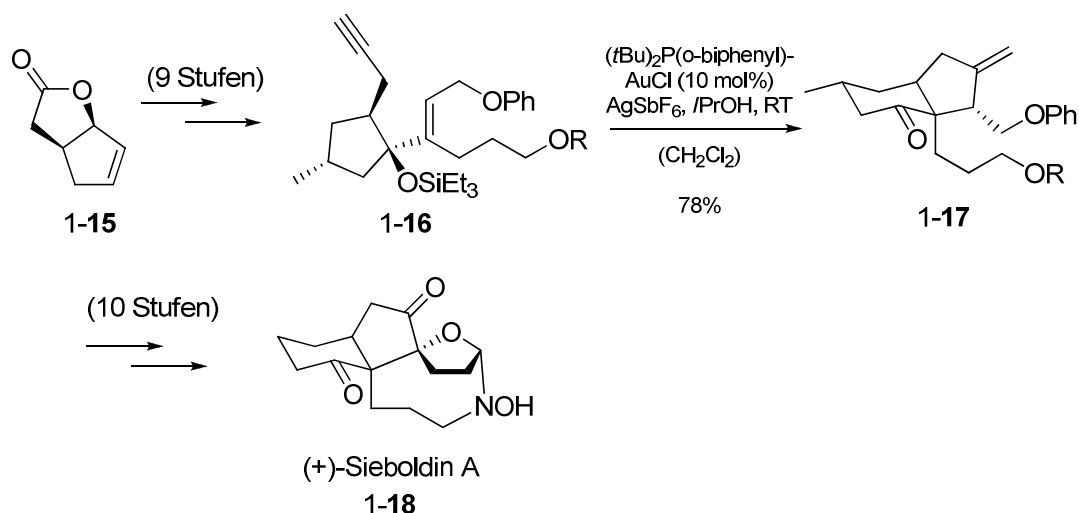
⁶² Hale, K., *J. Org. Lett.* **2013**, 15, 3181.

⁶³ Baskar, B.; Bae, H., J.; An, S., E.; Cheong, J., Y.; Rhee, Y., H.; Duschek, A., Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2605.


 Schema 62: Durch Kirsch *et. al.* entwickelte Reaktionskaskaden

Dabei können 3-Siloxy-1,6-Enine 1-12 in Abhängigkeit vom Gold(I)-Katalysator über zwei verschiedene Reaktionswege in zwei unterschiedliche Produkte 1-13 und 1-14 überführt werden. Mit elektronenarmen Phosphinliganden verläuft die Reaktionskaskade über eine Pinakol-artige Umlagerung und endet nach Protodemetallierung im Produkt 1-13. Mit elektronenreichen, sperrigen Phosphinliganden verläuft die Kaskade über eine *Claisen*-Umlagerung zu 1-14.

Eine Anwendung dieser Methode konnte durch Overman *et al.* in der Totalsynthese des Alkaloids (+)-Sieboldin A gezeigt werden.⁶⁴ Die Totalsynthese von (+)-Sieboldin A beinhaltet dabei als Schlüsselschritt die Umsetzung des 3-Siloxy-1,6-Enin 1-16 in 1-17. Für diese Reaktionskaskade wurden exakt die gleichen Bedingungen benutzt, wie für die Reaktion von 1-12 zu 1-13 (Schema 63).



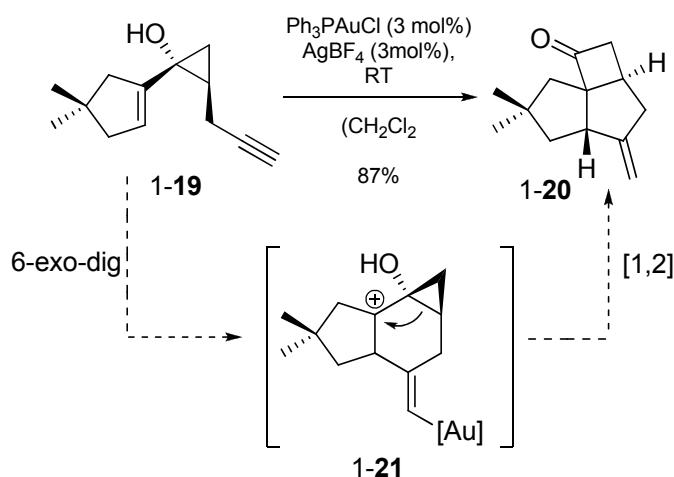
Schema 63: Overman's Totalsynthese von (+)-Sieboldin A

⁶⁴ (a) Canham, S., M.; France, D., J.; Overman, L., E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7876. (b) Canham, S., M.; France, D., J.; Overman, L., E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9.

Dabei kommt es zunächst zur Aktivierung des Alkins durch den Katalysator. Anschließend wird diese nukleophil von der Doppelbindung angegriffen. Das entstandene Carbokation lagert dann in einer Pinakol-artigen Verschiebung unter Ringverengung zu **1-17** um.

Ausgehend von Tetrahydrocyclopenta[b]furan-2-on **1-15** kann die Bildung des 3-Siloxy-1,6-enins **1-16** in 9 Stufen vollzogen werden. Das Keton **1-17** wird dann in weiteren 10 Stufen in den Naturstoff (+)-Sieboldin A überführt.

Eine ähnlich, aber leicht abweichende Methodik wurde 2008 von *Toste et al.* für die Totalsynthese von Ventricos-7(13)-en **1-29** genutzt.⁶⁵ Die verwendete Methode verläuft dabei zunächst analog. Auch hier kommt es nach Aktivierung des Alkins **1-19** zu einem intramolekularen Angriff durch das Alken und zur Bildung des tertiären Carbokations **1-20** (Schema 47).



Schema 64: Enin-Cyclisierungs/Pinakol-Umlagerungskaskade unter Ringerweiterung

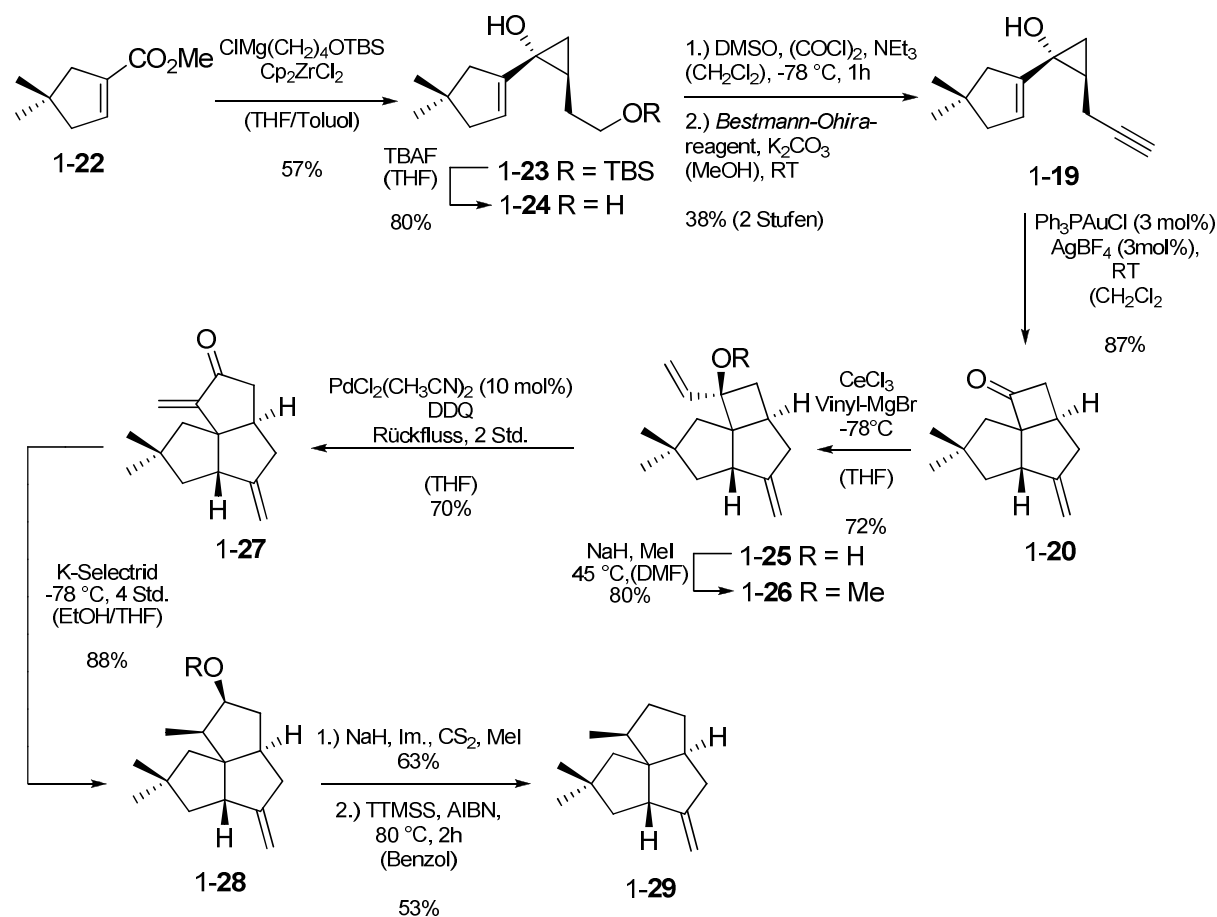
Die nachfolgende [1,2]-Verschiebung führt im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Reaktionen aber zu einer Ringerweiterung und somit zur Bildung des Tricyclus **1-20**. Durch die pinakol-artige Umlagerung wird auch hier ein quartäres Zentrum aufgebaut. Der Nutzen dieser Methode konnte dann in der Totalsynthese von Ventri-7(13)-en demonstriert werden (Schema 48). Ausgehend von Ester **1-22** wird zunächst eine Cyclopropanierung nach *Kulinkovich*⁶⁶ durchgeführt. Der erhaltene TBS-Ether **1-23** wird entschützt, über Swern-Bedingungen oxidiert und mit dem *Bestmann-Ohira* Reagenz⁶⁷ in das 1,6-Enin **1-19** überführt. Mit Triphenylgold(I)hexafluorantimonat in CH_2Cl_2 kann **1-19** in guten 87%

⁶⁵ Sethofer, S. G.; Staben, S. T.; Hung, O. Y.; Toste, F. D. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4315.

⁶⁶ (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Zh. Org. Khim* **1989**, *25*, 2244. (b) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1990**, 234.

⁶⁷ (a) Gilbert, J., C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G., J.; Bestmann, H., J. *Synlett* **1996**, 521.

Ausbeute in den Tricyclus 1-20 überführt werden. Anschließende Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid und Methylierung des tertiären Alkohols 1-25 ergibt 1-26. Eine Palladium katalysierte oxidative Ringerweiterung⁶⁸ des Cyclobutanons liefert das Triquinan-Ring-System.



Schema 65: Totalsynthese von Ventri-7(13)-en

Nach Reduktion⁶⁹ von 1-27 und Deoxygenierung nach *Barton-McCombie*⁷⁰ liefert das Ventricos-7(13)-en 1-29.

Diese drei Beispiele zeigen eindrucksvoll den großen Nutzen der entwickelten Kaskadenreaktion in der Darstellung komplexer Molekülgerüste, sowohl in der Synthese von Alkaloiden als auch in der Synthese von Terpenen.⁷¹ Ausgehend von verhältnismäßig leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien lassen sich in nur einem Schritt komplexe Carbocyclen aufbauen, die attraktive Ausgangspunkte für Naturstoffsynthesen sein können.

⁶⁸ Clark, G. R.; Thienathit, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2503.

⁶⁹ Bialecki, M.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 325.

⁷⁰ (a) Ballestri, M.; Chatgililoglu, C.; Clark, K. B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 678. (b) Schummer, D.; Höfle, G. *Synlett* **1990**, 705. (c) Chatgililoglu, C. *Chem.-Eur. J.* **2008**, 14, 2310.

⁷¹ Übersichtsartikel: Umland, K.-D.; Kirsch, S., F. *Synlett* **2013**, 24, 1471

2 Aufgabenstellung

2.1 Isolierung und Biosynthese der Presiphiperfolanole

Presiphiperfolan-1-ol gehört zur Gruppe der Presiphiperfolanole. Diese zur Familie der Sesquiterpene gehörende Untergruppe, kann aus Pflanzen, Pilzen und maritimen Organismen isoliert werden.⁷² Zur Zeit sind vier Verbindungen dieser Naturstoffklasse bekannt (Abbildung 1), Presiphiperfolan-1-ol 2-1, (-)-9-*epi*-Presiphiperfolan-1-ol 2-2, Preiphiperfolan-8 β -ol 2-3 und Presiphiperfolan-9-ol 2-4.

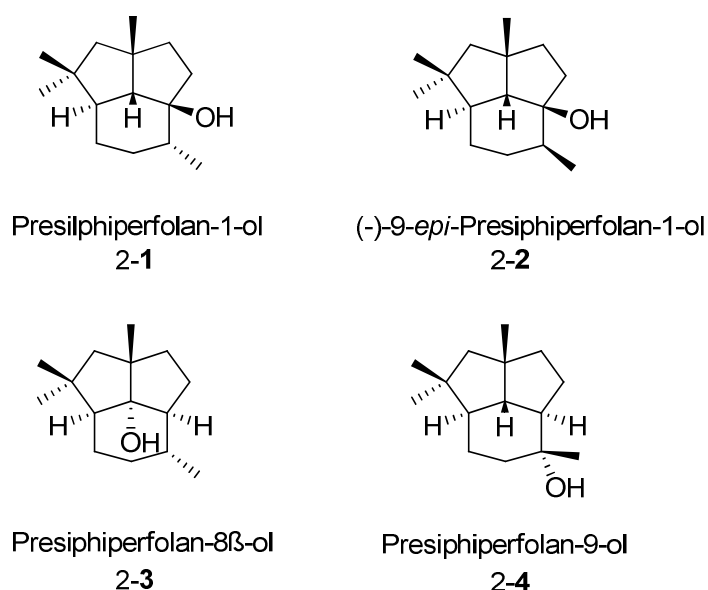


Abbildung 1: Presiphiperfolanole

Presiphiperfolan-1-ol 2-1 wurde erstmals von *Melching* und *Koenig* aus dem Ackerkraut *Concephalum concium* isoliert und anhand von NMR-Experimenten charakterisiert.⁷³ (-)-9-*epi*-Presiphiperfolan-1-ol wurde in ätherischen Öl des Farns *Anemia tomentos* var. *Anthriscifloia* gefunden.⁷⁴ Die Struktur und absolute Konfiguration wurde aber erst 2009 von *Joseph-Nathan* et al. durch X-Ray aufgeklärt⁷⁵. *Presiphiperfolan-8 β -ol* wurde aus dem

⁷² Fraga, B., M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 943.

⁷³ (a) Melching, S.; Koenig, W., A. *Phytochemistry* **1999**, 51, 517-523. (b) Melching S., *Dissertation*, Universität Hamburg, **1999**.

⁷⁴ Weyerstahl, P.; Marshall, H.; Schulze, M.; Schwöpe, I. *Liebigs Ann.* **1996**, 799-807.

⁷⁵ Joseph-Nathan, P.; Leitao, S., G.; Pinto, S., C.; Leitao, G., G.; Bizzo, H., R.; Costa, F., L., P.; de Amorin, M., B.; Martinez, N.; Dellacassa, A.; Hernandez-Barragan, A.; Perez-Hernandez, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1963.

Korbblütler *Flourensia heterolepis*⁷⁶ und *Presiphiperfolan-9-ol* aus dem Gänseblümchen *Artemisia luciniata wild type* isoliert.¹⁰

Wie bei allen Sesquiterpene beginnt auch bei Presiphiperfolanen die Biosynthese mit Farnesyl pyrophosphate 2-5 (Abbildung 2).

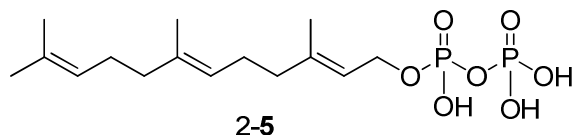
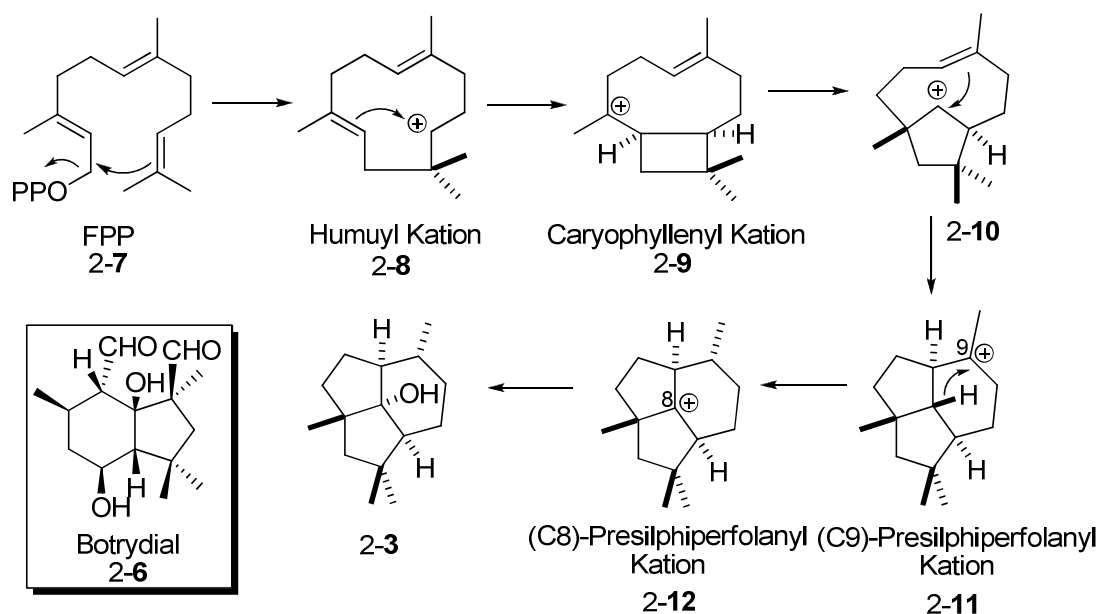


Abbildung 2: Farnesyl Pyrophosphat

Bei der Untersuchung des Antibiotikums Botrydial 2-6, welches durch den Pilz *Botrytis cinera* produziert wird, konnte die Biosynthese von Presiphiperfolan-8 β -ol 2009 durch Wang *et. al.* aufgeklärt werden (Schema 66).⁷⁷



Schema 66: Biosynthese von Presiphiperfolan-8 β -ol

Sie beginnt mit der enzymkatalysierten Abspaltung von Pyrophosphat unter Bildung des Humuyl Kations 2-7. Durch intramolekularen Angriff der benachbarten Doppelbindung entsteht 2-9. Dieses lagert dann in einem konsekutiven Mechanismus über 2-10 in 2-11 um. Nach einer [1,3]-Hydridwanderung entsteht 2-12. Durch Hydratisierung von 2-12 entsteht 1-

⁷⁶ S. Correa, Pinto, G. Guimaraes Leitaoa, H. Ribereiro Bizzob, N. Martinezc, E. Dellacassac, F. Martins dos Santos Jr.a, F. L. Paranhos Coastaa, M. Barbosa de Amorima, S. Guimaraes Leitaoa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4785.

⁷⁷(a) Wang, C., M.; Hopson, R.; Lin, R.; Cane, D., *E. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8360-8361. (b) Miller, D., J.; Allemann, R., *A. Nat. Prod. Rep.* **2011**, DOI: 10.1039/c1np00060h

3. Analog kann durch Hydratisierung von 2-11 2-4 entstehen. Über die Bildung von 2-1 und 2-2 ist noch sehr wenig bekannt.

Das (C8)-Presilphiperfolanyl-Kation 1-12 gilt als eine der wichtigsten Zwischenstufen zu zahlreichen tricyclischen Sesquiterpenen (Abbildung 3).⁷⁸

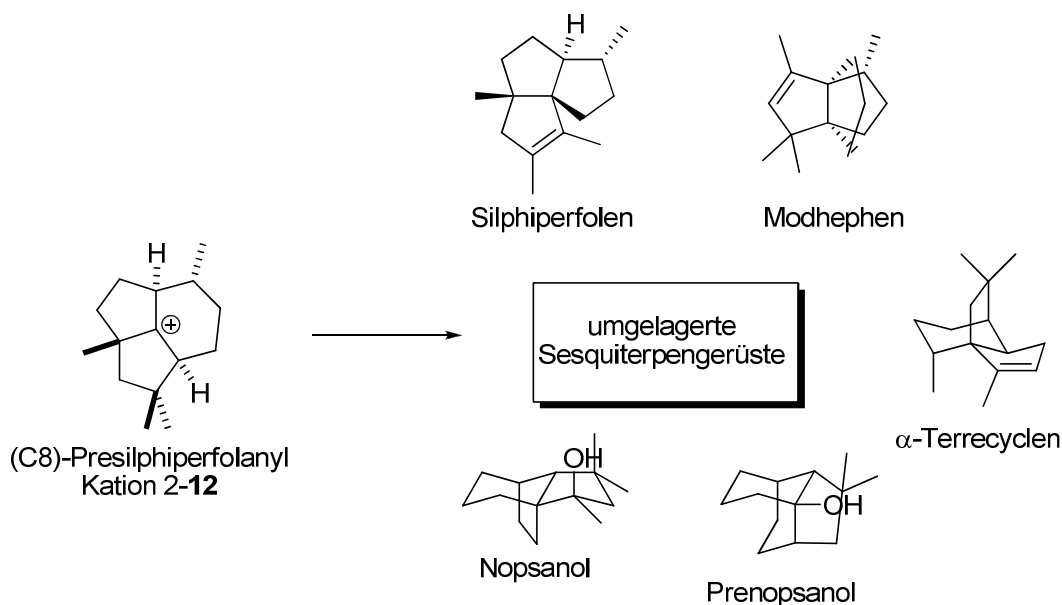
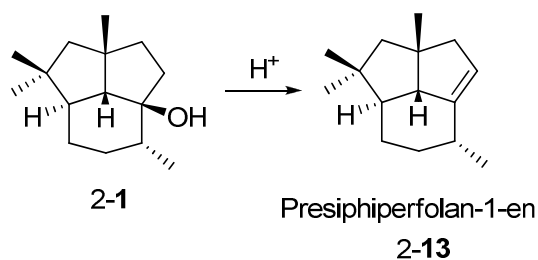


Abbildung 3: 2-12 als Ausgangspunkt für zahlreiche Sesquiterpene

Durch Umlagerungsprozesse baut die Natur zahlreiche solcher Moleküle auf. Preiphiperfolan-1-en 1-13 ist das Dehydrogenierungsprodukt von Presiphiperfolan-1-ol 1-1 und entsteht unter sauren Bedingungen (Schema 67).⁷⁶



Schema 67: Presiphiperfolan-1-en 1-13

Die Familie der Presiphiperfolanole besitzt antimykobakterielle Aktivität, verdauungsfördernde, schleimlösende und antigripale Wirkung.^{79,80}

⁷⁸ (a) Bohlmann, F.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* 1980, 19, 259. (b) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* 1981, 20, 2239. (c) Coates, R. M.; Ho, Z.; Klobus, M.; Wilson, S., R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9249 (d) Weyerstahl, H.; Marshall, H.; Seelmann, I.; Jakupovic, J. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1205. (e) Davies, C., E.; Duffy, B., C.; Coates, R., M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6935.

⁷⁹ Guimaraes Leitao S.; et. Al., *Nat. Prod. Commun.* 2009, 4, 1675-1678.

2.2 Aufgabenstellung

Ziel dieses Projektes ist die Synthese des Sesquiterpens Presilphiperfolan-1-ol **2-1** und dessen Dehydratisierungsprodukts Pesilphiperfolan-1-en **2-13** (Abbildung 4).

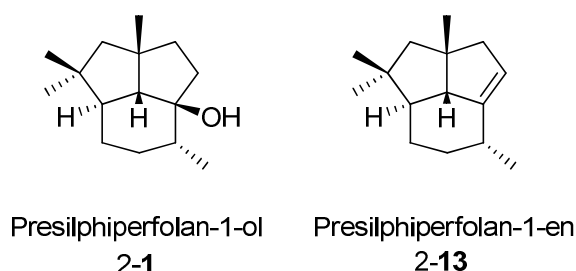


Abbildung 4: Endprodukte der geplanten Totalsynthese

Das Gerüst der beiden Sesquiterpene besteht aus zwei Fünfringen und einem Sechsering. Alle drei Ringe sind miteinander verknüpft. Darüber hinaus besitzen beide Verbindungen zwei quartäre Kohlenstoffe. Eines der beiden sitzt an der Verknüpfungsstelle der beiden Fünfringe und scheint besonders schwer zugänglich. Ein weiteres Merkmal ist die *syn*-Verknüpfung der Fünfring-verknüpfenden Brückenatome. Mit einer in unserem Arbeitskreis gefundenen Methode ist der Zugang zu diesem Gerüst dennoch möglich (Abbildung 5).

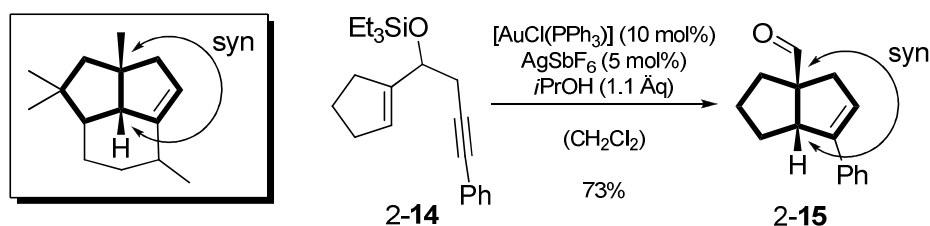


Abbildung 5: (links:) Gerüststruktur der Presilphiperfolane; (rechts :) Methodik zum Aufbau von bityklischen Fünfringen

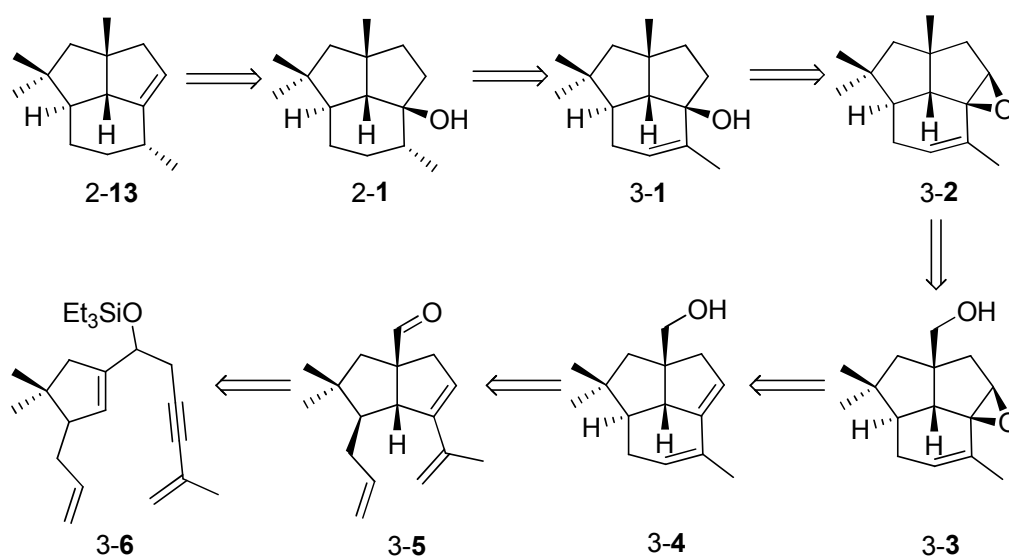
Dabei kann das 3-Siloxy-1,5-Enin **2-14** durch eine Gold(I)-katalysierte Reaktionskaskade aus Cycloisomerisierung und anschließender Pinakol-Umlagerung in den bicyclischen Carbocyclus **2-15** überführt werden. Die *syn*-Verknüpfung der Brückenatome ist durch den Mechanismus bedingt und sollte durch zusätzliche Substituenten nur wenig beeinflussbar sein.^{36,37}

⁸⁰ Collado, I., G.; Aleu, J.; Marcias-Sanchez, A., J.; Hernandez-Galan, R. J. Nat. Prod. **1994**, 57, 738.

3 Ergebnisse

3.1 Retrosynthetische Analyse von Presilphiperfolan-1-en

Bei den Studien zur Totalsynthese der Presiphiperfolane 2-1 und 2-13 lag das Hauptaugenmerk auf der Einbringung der Cycloisomerisierungs-/Pinakol-Umlagerungskaskade von 3-Siloxy-1,5-eninen. Demzufolge wurde die Retrosynthese durchgeführt (Schema 68). Eine Dehydratisierung von 2-1 soll im letzten Schritt die Bildung von 2-13 ermöglichen. 2-13 wird zuvor durch eine durch den tertiären Alkohol dirigierte Hydrierung aus 3-1 gewonnen. Der tertiäre Alkohol wird durch Öffnung des Epoxids 3-2 erhalten.

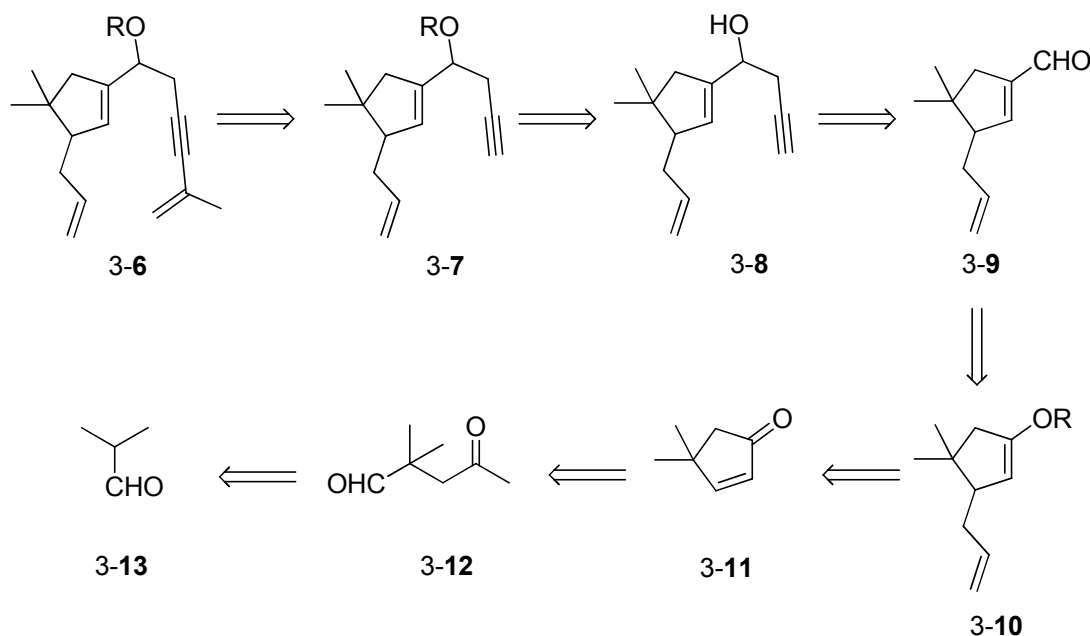


Schema 68: Retrosynthese von Presilphiperfolan-1-en 2-13

3-2 soll durch Deoxygenierung des primären Alkohols aus 3-3 erhalten werden. Das Epoxid 3-3 wird durch eine gerichtete Epoxidierung durch den primären Alkohol 3-4 synthetisiert. Dabei könnte durch Wahl der richtigen Methode die Stereoinformation des primären Alkohols 3-4 an das Epoxid 3-3 weitergegeben werden. Die primäre Alkoholfunktion wird nach Reduktion erhalten. Der Tricyclus soll durch Metathese⁸¹ aus 3-5 hervorgehen. Durch Verwendung der übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierungs-/Pinakol-Umlagerungskaskade müsste der Bicyclus 3-5 ausgehend von 3-6 gebildet werden können.

⁸¹ Übersichten zu Ringschlussmetathesen: (a) Grubbs R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413 (b) Fürstner, A. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (c) Cannon S. J.; Blechert, S. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 223. (d) Nicolaou, K.C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

Schema 69 zeigt die geplante Synthese des Cyclisierungsvorläufers 3-6. Die Verknüpfung des Isopropenylrestes mit 3-7 zu 3-6 sollte durch eine *Sonogashira*⁸²-Kupplung durchgeführt werden. Der Silylether 3-7 wird aus dem sekundären Alkohol 3-8 gebildet. Seine Alkinfunktion kann durch Umsatz des Aldehyds 3-9 in einer *Grignard*-Reaktion mit Propargylbromid eingeführt.⁸³



Schema 69: Retrosynthese von 3-6

Der Aldehyd 3-9 könnte durch eine Palladium-katalysierten Formylierung des Triflates 3-10 gebildet werden.⁸⁴ Die Einführung des Triflats und die Einführung des Allylrestes sollen gleichzeitig geschehen. Dabei kann der Allylrest durch Umsatz von 3-11 in einer *Sakurai*-Reaktion⁸⁵ eingeführt werden. Ein während der Reaktion gebildetes Enolat müsste durch die Zugabe von Trifluormethanesulfonsäureanhydrid abgefangen werden können und so das Triflat 3-10 bilden. Der Michael-Akzeptor 3-11 wird durch intramolekulare Aldol-Kondensation aus 3-12 gebildet werden. 3-12 sollte über eine säurekatalysierte Kondensation von Isobutyraldehyd 3-13 und Allylalkohol mit nachfolgender *Wacker*-Oxidation⁸⁶⁻⁸⁷ zugänglich sein.

⁸² Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467.

⁸³ Rhode, O.; Hoffmann, H., M., R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6979.

⁸⁴ Übersichtsartikel, s.: Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem.* 2009, 121, 4176.

⁸⁵ Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.

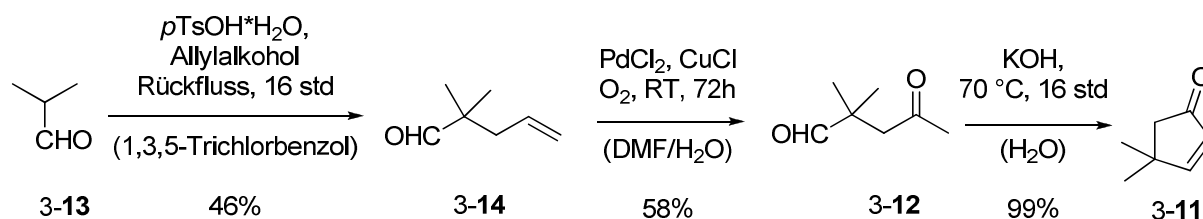
⁸⁶ Henry, P., M. *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1980**.

⁸⁷ Übersichtsartikel, siehe : (a) Tsuji, J., *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, NY, **1980**, 6. (b) Tsuji, J. *Synthesis* **1990**, 739. (c) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369 (c) Tsuji, J. *Adv. Org. Chem.* **1969**, 6, 119. (d) Sheldon, R., A.; Kochi, J., K.. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, NY, **1981**, 189 and 299.

3.2 Synthese des 3-Siloxy-1,5-enins 3-6

3.2.1 Synthese des Michael-Akzeptors 3-11

Die Synthese des Michael-Akzeptors 3-11 (Schema 70) ist bekannt und gelang ausgehend von Isobutyraldehyd. Dabei wurde zunächst Isobutyraldehyd 3-13 mit Allylkohol in einer säurekatalysierten Kondensations-Reaktion umgesetzt.⁸⁸ Die relativ niedrige Ausbeute war der Destillation geschuldet, da sich die einzelnen Komponenten nur unwesentlich in ihrem Siedepunkt unterschieden und somit eine saubere Trennung von Edukten und Produkt sich als schwierig gestaltete.

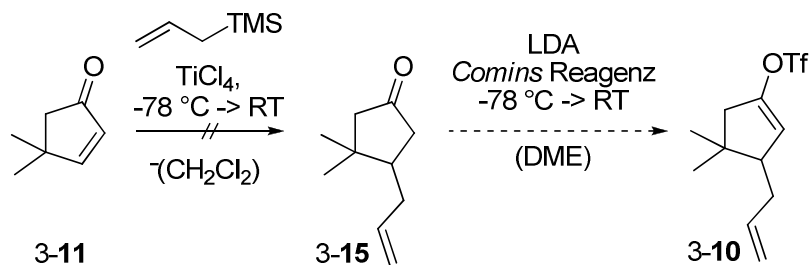


Schema 70: : Synthese des Michael-Akzeptors 3-11

Anschließend wurde 3-14 in einer *Wacker*-Oxidation umgesetzt.⁸⁸ Das resultierende Keton 3-11 konnte nach 3 Tagen in 58% gewonnen werden. Unter basischen Bedingungen kann 3-12 dann quantitativ in den Michael-Akzeptor 3-11 überführt werden.⁸⁹

3.2.2 Einführung der Allylgruppe, Synthese des Aldehyds 3-9

Die Einführung der Allylgruppe sollte über eine 1,4-Addition nach *Sakurai* geschehen.⁸⁵ Dabei setzt man einen *Michael*-Akzeptor mit Allyltrimethylsilan unter Verwendung einer starken Lewisäure um (Schema 71).



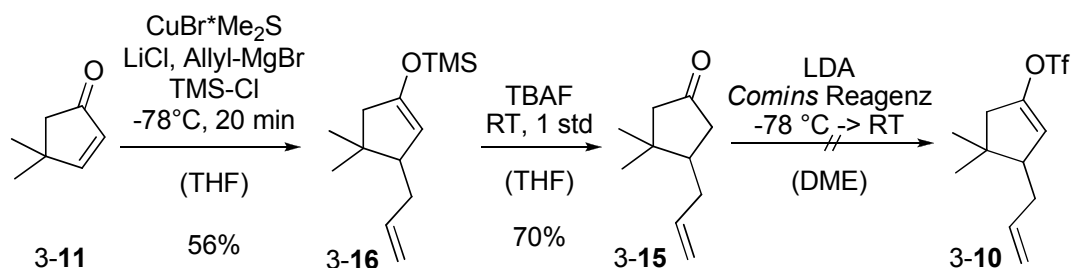
Schema 71: Ursprünglich geplante Synthesesequenz zu 3-10

⁸⁸ (a) Salomon, R. G.; Coughlin, D. J.; Easler, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3961. (b) Jackson, D., K.; Benson, R., E.. *Organic Syntheses* **1990**, 7, 177

⁸⁹ (a) Magnus, P., D.; Nobbs, M., S. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 273. (b) Pauley, D.; Anderson, F.; Hudlicky, T. *Organic Syntheses* **1993**, 8, 208.

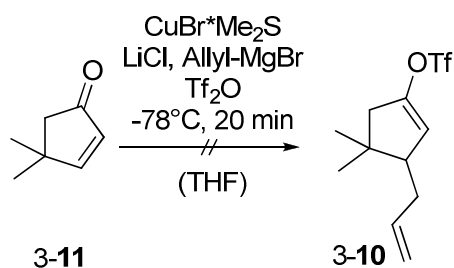
Allerdings konnte die Allylgruppe unter Verwendung der *Sakurai*-Bedingungen nicht eingeführt werden. Auch verschiedene Variationen dieser Reaktion führen nicht zum Erfolg.⁹⁰

Die Einführung einer Allyl-Seitenkette unter gleichzeitigem Abfang des Enolats zum Silylenolether wurde durch *Moeller et al.* berichtet.⁹¹



Schema 72: Einführung der Allylseitenkette über 1,4-Additions mittels Cuprat

Hierbei wird zunächst aus Allylmagnesiumbromid das entsprechende Cuprat gebildet, welches dann eine 1,4-Michael-Addition mit 3-11 eingeht. Das in der Reaktion zwischenzeitlich gebildete Enolat konnte erfolgreich durch Trimethylsilylchlorid abgefangen werden, sodass 3-16 in 56% Ausbeute erhalten wurde (Schema 72). Durch eine anschließende Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid konnte 3-15 erhalten werden. Die Umsetzung von 3-15 mit LDA und *Comins* Reagenz gelang allerdings nicht.⁹² Der Syntheseweg über das Keton 3-15 ist allerdings fragwürdig, da das Keton 3-15 zwei annähernd gleich acide Protonen besitzt. In Folge dessen würde sich vermutlich ein Gemisch von Regioisomeren des Triflats 3-10 ausbilden. Die einzige Chance ein isomerenreines Triflat 3-10 zu erhalten, war die direkte Umsetzung des Enolats während der 1,4-Addition des Cuprats an den Michael-Akzeptor 3-11.



Schema 73: Missglückter Abfang des Enolats durch Tf_2O

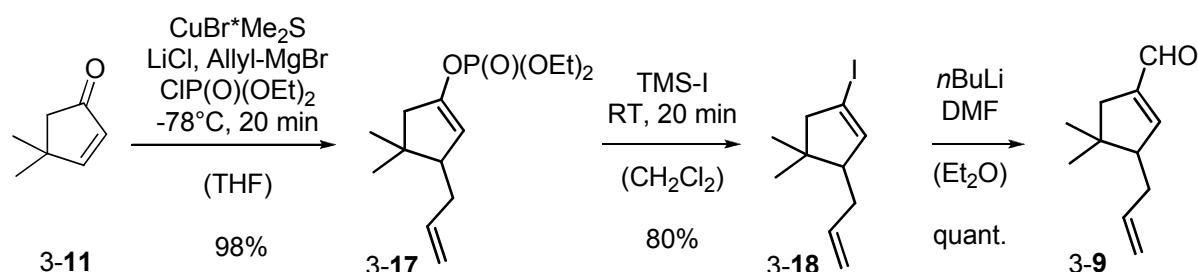
Eine Reaktion des Enolats mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid bzw. die direkte Überführung von 3-11 in 3-10 gelang nicht (Schema 73).

⁹⁰ Diverse Bedingungen für die *Sakurai*-Reaktion: (a) Molander, G., A.; McKie, J., A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 13, 4112. (b) Bian, N.; Jones Jr., M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 35, 8957. (c) Kuhnert, N.; Perverley, J.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3215.

⁹¹ Reddy, S., H., K.; Chiba, K.; Sun, Y.; Moeller, K., D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5183.

⁹² Comins, D., L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299

Die durch *Wiemer et al.* beschriebene Überführung eines Vinylphosphonates in ein Vinyljodid,⁹³ eröffnet die Möglichkeit die Bildung des Triflates zu umgehen und stattdessen ein Iodid einzuführen.



Schema 74: Erfolgreiche Synthesesequenz zu 3-9

Unter Benutzung von Diethylphosphorchloridat als Abfangreagenz für das intermediär gebildete Enolat gelang die Synthese des Phosphonats 3-17 in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Umsetzung von 3-17 mit Trimethylsilyliodid zum Vinyljodid 3-18 gelang in 80% Ausbeute. Die Lithiierung von 3-18 mit *n*Butyllithium und Umsetzung der lithiierten Spezies mit Dimethylformamid ergab schließlich den Aldehyd 3-9 (Schema 74), der als Gemisch von *S*-cis-trans-Isomeren vorliegt.⁹⁴

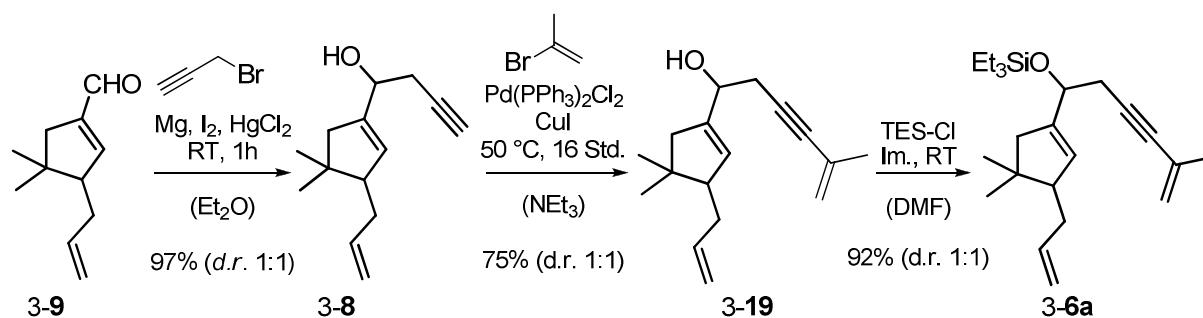
3.2.3 Finale Stufen zum 3-Siloxy-1,5-enin 3-6

Aufbauend auf der Synthese des Aldehyds 3-9 wurde nun über eine *Grignard*-Reaktion der Propargylrest⁹⁵ eingeführt. Die Reaktion verlief überraschend schnell und lieferte nach nur einer Stunde das 3-Hydroxy-1-5-enin 3-8 in einem Diastereomenverhältnis von 1:1.

⁹³ Lee, K.; Wiemer, D., F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2433.

⁹⁴ (a) Beispiele für *S*-cis-trans-isomerie bei Cyclopenten-1-carbaldehyden: Cran, J., W.; Krafft, M., E.; Seibert, K., A.; Haxell, T., F., N.; Wright, J., A.; Hirosawa, C.; Abboud, K., A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9922. (b) Beispiel für *S*-cis-trans-isomerie bei Acetylfuranen: Rittner, R.; Ducati, L., C.; Tormena, C., F.; Cormanich, R., A.; Fiorin, B., C.; Braga, C., B.; Abraham, R., J. *Spectrochim. Acta A* **2013**, 103, 84. (c) Übersichtsartikel zu *S*-cis-trans Isomerie fünfgliedriger Heterocyclen: Sheinker, V., N.; Garnovskii, A., D.; Osipov, O., A. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1981**, 50, 381

⁹⁵ Marshall, J. A.; Wang, X.-J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 960.



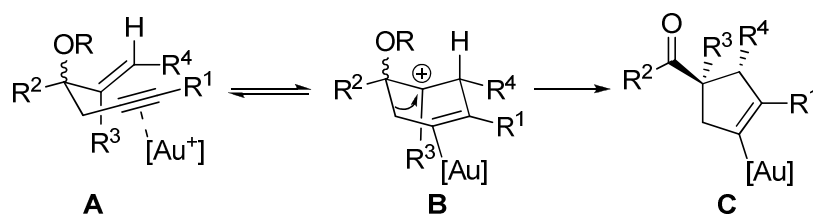
Schema 75: Erfolgreiche Synthese der Cyclisierungsvorläufers 3-6a

Der Isopropenylrest von 3-19 wurde über eine *Sonogashira*-Reaktion⁹⁶ von 3-8 mit 2-Brompropen eingeführt. Die Kupplung verlief in 75% Ausbeute und veränderte das Diastereomerenverhältnis nicht. Nachfolgende Silylschützung des sekundären Alkohols 3-19 mit Triethylsilylchlorid ergab das 3-Siloxy-1,5-enin 3-6a (Schema 75).

3.3 Cycloisomerisierungs/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade als Schlüsselschritt in der Totalsynthese der Presilphiperfolane

3.3.1 Stereoselektivität der Kaskade

Der in Schema 76 beschriebene Mechanismus beruht auf den von uns veröffentlichten Ergebnissen zur Gold(I)katalysierten Reaktionskaskade von 3-Siloxy-1,5-dienen zu Cyclopenten.³⁵

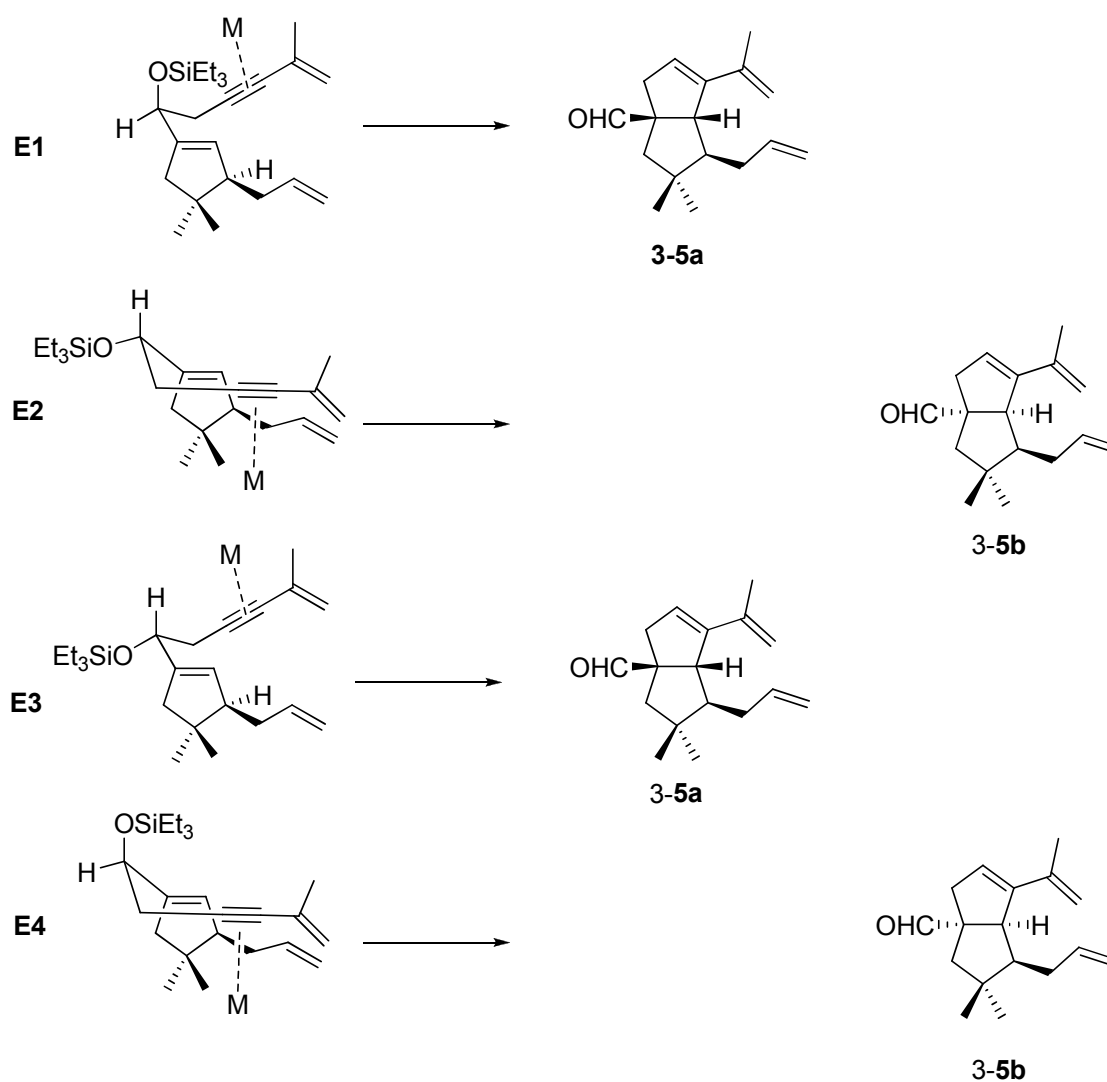


Schema 76: Postulierter Mechanismus für die Cycloisomerisierungs/Pinakol-Umlagerungskaskade

Dabei kommt es nach Aktivierung von **A** durch den Goldkomplex zur Ausbildung des Carbokations **B**. **B** liegt dabei in der Halbsessel-Konformation vor. Durch die Pinakol-Umlagerung stehen die Reste R^3 und R^4 im Produkt *syn* zueinander.

⁹⁶ (a) Hashmi, A., S., K.; Sinha, P. *Adv. Syn. Catal.* 2004, 346, 432. (b) Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4360.

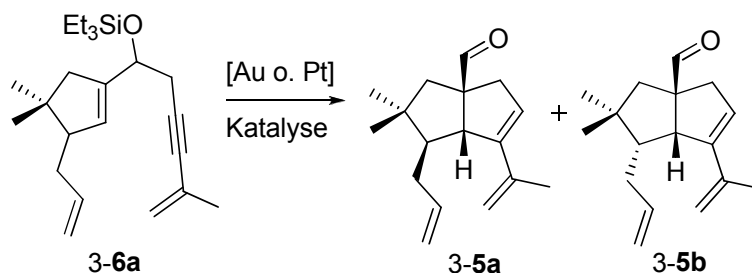
Bei der räumlichen Betrachtung des 3-Siloxy-1,5-enins **3-6** kommt erschwerend hinzu, dass ein zusätzliches Stereozentrum im Molekül auftritt, welches die Allylgruppe trägt. Da die Addition an die Dreifachbindung stets antispezifisch erfolgt, ergeben sich daraus vier mögliche, unterschiedliche Konformationen, aus denen heraus die Cyclisierung erfolgen kann (Schema 77). Bei den Diastereomeren **E1** und **E3** erfolgt die Anlagerung des Olefins an das aktivierte Alkin von der dem Allylrest abgewandten Seite. Im Gegensatz dazu erfolgt bei den Diastereomeren **E2** und **E4** die Anlagerung des Olefins an das aktivierte Alkin über den Allylrest. Aufgrund dieser sterischen Überlegungen, erwarteten wir, dass **E1** und **E3** schneller reagieren, so dass die Bildung von **3-5a** bevorzugt sein sollte. **3-5a** ist das für den Naturstoff **2-1** relevante Diastereomer.



Schema 77: Mögliche Konformationen **E** von **3-6** und der daraus resultierenden Diastereomere **3-5a** und **3-5b**

3.3.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Überführung von 3-6a nach 3-5

Die Umsetzung von 3-6 zu 3-5 gelang erst nach langwieriger Optimierung der Reaktionsbedingungen. Die Ergebnisse der Optimierung werden in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Bestimmung der relativen Konfiguration des Allylrestes erfolgte erst zu einem späteren Zeitpunkt.



Schema 78: Umsetzung von 3-6a zu 3-5a und 3-5b unter diversen Bedingungen

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Bedingungen	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^{[d][e][g]}
1	[AuCl(PPh ₃)](10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	24 ^[b]	1:4
2	Kat A (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	23 ^[b]	1:2
3	AuCl (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	0 ^[c]	-
4	[AuCl{P(pCF ₃ C ₆ H ₅) ₃ }] /AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	n.i. ^[b]	-
5	[Au(N{Tf}) ₂ (PPh ₃)] (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	0 ^[c]	-
6	AuCl ₃	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	0 ^[c]	-
7	PtCl ₄ (10)/COD(40)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, Toluol, 24 std	0 ^[c]	-
8	PtCl ₂ (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, Toluol, 24 std	11	1
9	PtCl ₂ (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 std	0 ^[c]	-
10	PtCl ₂ (10)	<i>t</i> BuOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₃ CN, 24 std		
11	PtCl ₂ (10)	<i>t</i> BuOH(1.1 Äq.), 50 °C, CDCl ₃ , 24 std	10 ^[b]	1
12	PtCl ₂ (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, Dioxan, 24 std	10 ^[b]	1
13	PtCl ₂ (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, 1,2-DCE, 24 std	n.i. ^[b]	1
14	CuCl(10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, DMPU, 24 std	0 ^[b]	-
15	PtCl ₂ (10)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 100 °C, CDCl ₃ , 24 std	0 ^[c]	-
16	Kat B (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 16 std	35	1:1
17	Kat B (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), MW, 100 °C, CH ₂ Cl ₂ , 45 m	62	3:1
18	Kat B (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), MW, 120 °C, CH ₂ Cl ₂ , 45 m	76	4:1
19	[AuCl(PPh ₃)](10)/ AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), MW, 120 °C, CH ₂ Cl ₂ , 45 m	n.i. ^[b]	1:3
20	Kat B (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, CDCl ₃ , 3 std ^[f]	89	4:1
21	Kat C (10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 50 °C, CH ₂ Cl ₂ , 3std	0 ^[c]	0
22	Kat B(10)/AgSbF ₆ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 3 std ^[f]	96	3.5:1
23	Kat B (10)/AgBF ₄ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 12 std ^[f]	n.i. ^[b]	-

Ergebnisse

24	Kat B(10)/AgOAc(5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 16 std ^[f]	n.i. ^[b]	-
25	Kat B(10)/AgOTs(5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 16 std ^[f]	n.i. ^[b]	-
26	Kat B(10)/AgOTf(5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 30 m ^[f]	32	2:1
27	Kat B(10)/Ag ₃ PO ₄ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 16 std ^[f]	n.i. ^[b]	-
28	Kat B(10)/AgNO ₃ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 16 std ^[f]	n.i. ^[b]	-
29	Kat B(10)/AgN(Tf) ₂ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 1 std ^[f]	44	4:1
30	Kat B(10)/AgClO ₄ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 1 std ^[f]	29	3:1
31	Kat A(10)/AgN(Tf) ₂ (5)	<i>i</i> PrOH(1.1 Äq.), 80 °C, 1,2-DCE, 3 std ^[f]	41	2:1

Tabelle 12: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von 3-6 zu 3-5a und 3-5b; [a] Ausbeute des Produktes nach säulenchromatographischer Reinigung. [b] kein vollständiger Umsatz. [c] Zersetzung des Ausgangsmaterials. [d] d.r. von Rohprodukt mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. [e] Diastereomere nicht trennbar. [f] Substrat wurde vor Katalysatorzugabe auf die entsprechende Temperatur erhitzt. [g] Diastereomerenverhältnis 3-5a : 3-5b

Erste Versuche zur Cycloisomerisierungs-/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade verliefen zwar erfolgreich und führten zur Bildung von 3-5, es konnten jedoch nur 24% Ausbeute erreicht werden. Die Diastereomere 3-5a und 3-5b wurden dabei in einem Verhältnis von 1:4 erhalten (Tabelle 12, Eintrag 1). Allerdings konnte unter diesen Bedingungen nie ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Die Reaktion schien jedesmal nach 5-6 Stunden zu stoppen. Auch eine vermehrte Zugabe an Katalysator erbrachte keinen weiteren Reaktionsfortschritt. Es wird vermutet, dass es ein Problem bei Regeneration des Katalysators durch Protodemetallierung gab.

Infolge dessen wurden verschiedene Katalysatoren und Reaktionsbedingungen getestet. Die Verwendung von Katalysator Kat A (Tabelle 12, Eintrag 2) ergab ähnliche Ergebnisse, bei einem schlechteren Diastereomerenverhältnis. Die Verwendung anderer Gold(I)-Katalysatoren führte entweder nicht zur Umsetzung von 3-6a (Tabelle 12, Eintrag 4) oder zur Zersetzung (Tabelle 12, Eintrag 3,5). Gold(III)chlorid führte ebenfalls zur Zersetzung der Ausgangsverbindung. Die Verwendung von Platinsalzen, die auch schon für diese Art von Reaktionskaskade sehr erfolgreich eingesetzt worden sind, lieferte nicht den erwünschten Erfolg. Während Platin(IV)chlorid zur Zersetzung führt (Tabelle 12, Eintrag 7), verläuft die Reaktion mit Platin(II)chlorid zu 3-5. Allerdings zeigt sich auch hier, dass die Reaktion nach relativ kurzer Zeit zu stoppen scheint. Auch die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel verbesserte die Reaktionsbedingungen nicht (Tabelle 12, Eintrag 8-13). Kupfer(I)chlorid, welches in der oxidativen Reaktionskaskade zu Dihydrofuranen eingesetzt wurde, zeigt ebenfalls keine Umsetzung von 3-6a (Tabelle 12, Eintrag 14).

Erst durch die Verwendung von [1,3-Bis(2,6-diisopropyl)phenylimidazol-2-yliden]gold(I)chlorid (Kat B) konnte eine Verbesserung der Bedingungen gefunden werden. Dabei konnte der Aldehyd 3-5 in 35% Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von 1:1

(Tabelle 12, Eintrag 16) erhalten werden. Unter Verwendung einer Mikrowelle konnte Dichlormethan auf höhere Temperaturen erhitzt werden. Die Erhöhung der Temperatur führt zu einer Verdopplung der Ausbeute. Das Verhältnis der beiden Diastereomere **3-5a** und **3-5b** lag dabei bei 3:1 (Tabelle 12, Eintrag 17-18). Unter Mikrowellen-Bedingungen konnte so die Ausbeute bis auf 76% (Tabelle 12, Eintrag 18) gesteigert werden. Zudem wurde vollständiger Umsatz von **3-6a** schon nach 45 Minuten beobachtet. Bei Verwendung des elektronisch ähnlichen aber strukturell leicht unterschiedlichen Katalysators [1,3-Bis(2,4,6-trimethyl)phenylimidazol-2-yliden]gold(I)chlorid (Kat C) wurde schon bei 50 °C nahezu vollständige Zersetzung von **3-6a** beobachtet (Tabelle 12, Eintrag 21). Werden unter identischen Bedingungen Phosphin-Gold(I)-Katalysatoren eingesetzt, wird das Substrat **3-6a** erneut nicht vollständig umgesetzt (Tabelle 12, Eintrag 19). Die beste Ausbeute von 96% (Tabelle 12, Eintrag 22) konnte erreicht werden, wenn das Substrat vor Katalysatorzugabe auf die entsprechende Temperatur erhitzt wurde. Der Katalysator wurde nach Aktivierung anschließend zu der warmen Substrat-Isopropanol-Lösung filtriert. Nach 3 Stunden zeigte sich dabei vollständiger Umsatz von **3-6a**, bei einem Diastereomerenverhältnis von 3.5:1. In deuteriertem Chloroform konnte unter Verwendung ansonsten analoger Bedingungen die Diastereoselektivität noch einmal geringfügig auf 4:1 verbessert werden. Allerdings sank dafür die Ausbeute auf 89% (Tabelle 12, Eintrag 20).

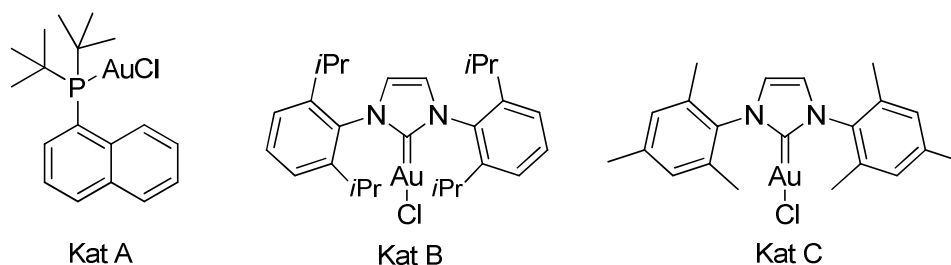
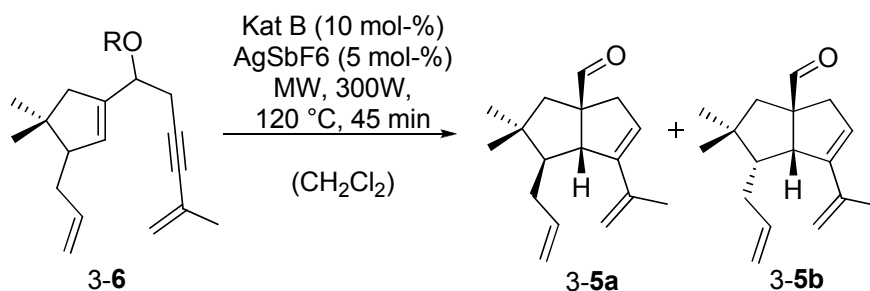


Abbildung 6: Katalysatoren **Kat A**, **Kat B** und **Kat C**

In folgenden Versuchen wurden verschiedene Silbersalze und deren Einfluss auf die Diastereoselektivität getestet. (Tabelle 12, Eintrag 23-30). Ähnlich gute Diastereomerenverhältnisse konnten nur mit $\text{AgN}(\text{Tf})_2$ (Tabelle 12, Eintrag 29) und Silberperchlorat (Tabelle 12, Eintrag 30) erhalten werden. Durch Silbertriflat (Tabelle 12, Eintrag 26) konnte der Aldehyd **3-5** nur in 21% Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 isoliert werden. Die Verwendung von Silbertetrafluorborat, Silberacetat, Silbertosylat, Silberphosphat und Silbernitrat konnte **3-6a** nicht vollständig umgesetzt werden (Tabelle 12, Eintrag 23-25, 27-28). Bei Verwendung von $\text{AgN}(\text{Tf})_2$ in Kombination mit dem Phosphin-Gold(I)-Katalysators (Abbildung 6, Kat A) kann auch für diese Katalysatoren vollständiger

Umsatz bei einer Ausbeute von 41% erreicht werden. Die Diastereoselektivität ist allerdings deutlich schlechter.

Der Einfluss des Restes R auf die Diastereoselektivität wurde auch untersucht (Schema 79). Unter den Bedingungen von Eintrag 18 (Tabelle 12) wurden die verschiedenen Ether getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.



Schema 79: Einfluss von R auf die Diastereoselektivität

Nr.	3-6	R =	Ausbeute ^[a]	d.r. ^{[c][d]}
1	a	TES	76	4:1
2	b	Me	n.i. ^[b]	3:1
3	c	TMS	n.i. ^[e]	1:2
4	d	TBS	n.i. ^[b]	2:1
5	e	TIPS	n.i. ^[b]	1:1
6	f	TBDPS	78%	3:1

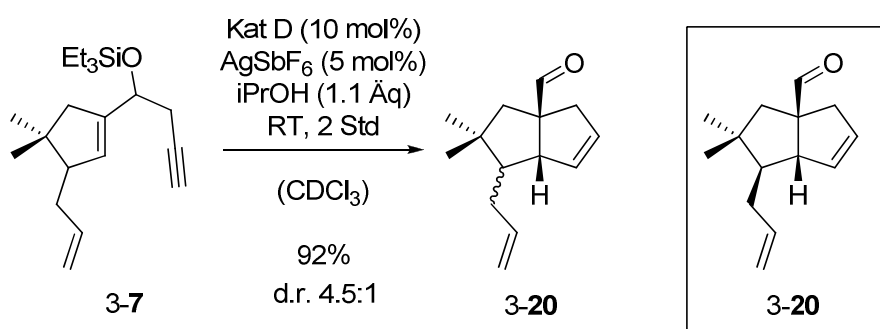
Tabelle 13: Einfluss des Restes R auf die Diastereoselektivität; [a] Ausbeute des Produktes nach säulenchromatographischer Reinigung. [b] kein vollständiger Umsatz. [c] d.r. von Rohprodukt mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. [d] Diastereomerenverhältnis 3-5a : 3-5b. [e] langsame Zersetzung des Edukts.

Es ist festzustellen, dass der Rest R relativ wenig Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis besitzt. Sowohl der Methylether (Tabelle 13, Eintrag 1) als auch der TBDPS-Silylether (Tabelle 13, Eintrag 5), die sich in der sterischen Ausdehnung völlig unterscheiden, besitzen identische Diastereomerenverhältnisse. Beide kommen allerdings nicht an das 4:1 Diastereomerenverhältnisses des TES-Silylethers heran (Tabelle 13, Eintrag 1). Zudem ist zu beachten, dass nur der TBDPS-Silylether (Tabelle 13, Eintrag 6) und der TES-Silylether (Tabelle 13, Eintrag 1) vollständig und sauber umgesetzt werden konnten. Die vollständige Umsetzung des Methylethers, des TBS-Ethers und des TIPS-Ether konnte auch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit nicht erreicht werden (Tabelle 13, Eintrag 2, 4-5). Der TMS-Ether zersetzte sich unter den gegebenen Bedingungen langsam (Tabelle 13, Eintrag 3).

Somit ergaben sich als beste Reaktionsbedingungen die aus Eintrag 18 (Tabelle 12). Dabei konnte das Hauptisomer in 75% Ausbeute erhalten werden.

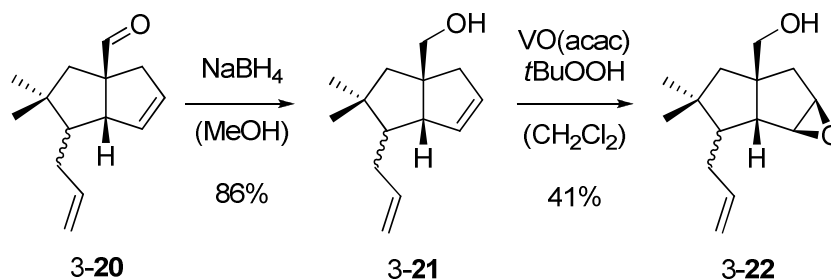
3.3.3 Alternative Synthesestrategien

Infolge der Schwierigkeiten bei der Verwirklichung des Schlüsselschrittes wurde vermutet, dass der Isopropenylrest des 3-Siloxy-1,5-Enins Probleme bereitet. Diese Ansicht wurde durch die Tatsache bestätigt, dass das freie Alkin 3-7 bereits bei Raumtemperatur zum gewünschten Carbocyclus 3-20 reagiert. Auch das gute Diastereomernverhältnis von 4.5:1 ist bemerkenswert (Schema 80). Das Diastereomer wurde nicht eindeutig identifiziert. Es wird aber vermutet, dass aufgrund der in Schema 77 dargestellten Überlegungen zum sterischen Anspruch des Allylrestes, auch bei der Umsetzung von 3-7 zu 3-20 das Diastereomer 3-20a bevorzugt gebildet wird.



Schema 80: Umsetzung von 3-7 zu 3-20

Die auf die Kaskade folgenden Reaktionen funktionierten ohne größere Probleme. Dabei wurden die Reduktion und die dirigierte Epoxidierung mit Vanadiumkatalysator^{97,98,99} jeweils mit den entsprechenden Diastereomengemischen durchgeführt (Schema 81).



Schema 81: weiterführende Reaktionen, Reduktion und Epoxidierung

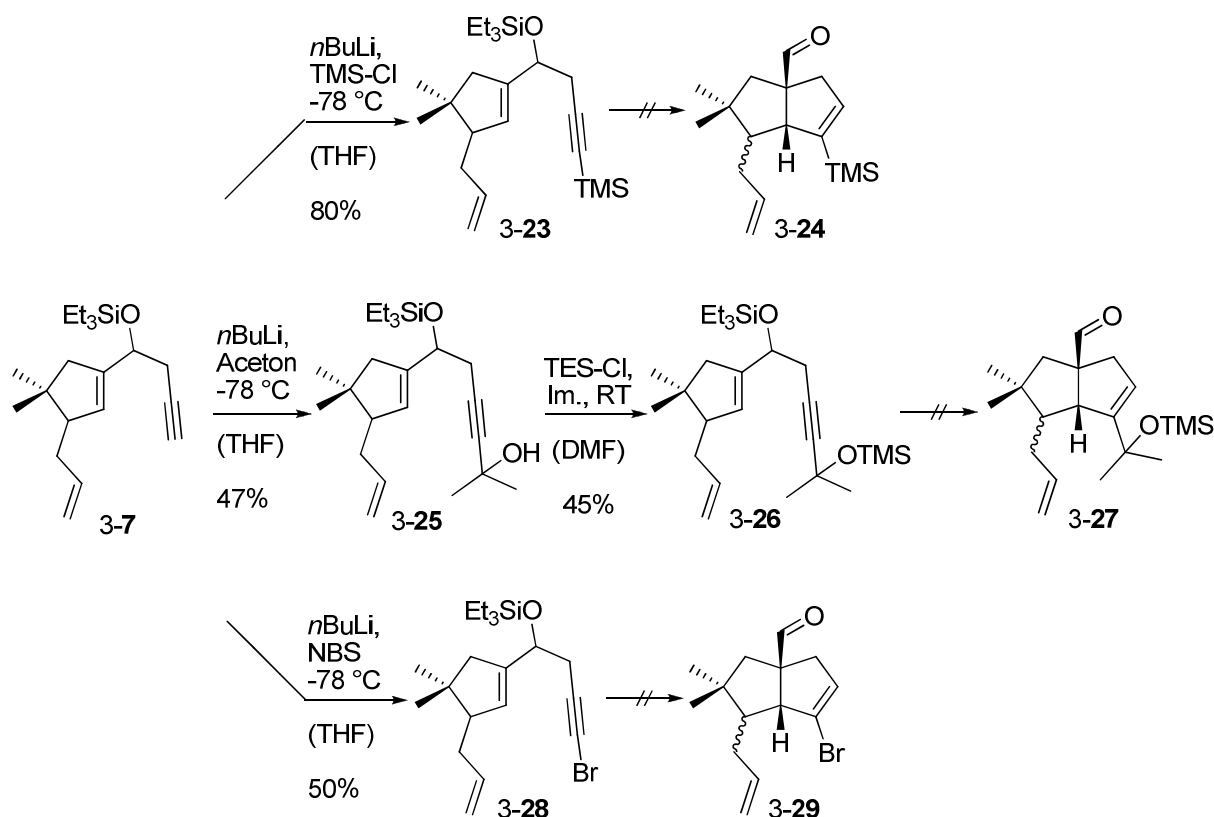
Überraschender Weise konnte nach Epoxidierung nur ein Diastereomer isoliert werden. Das andere Diastereomer wurde vermutlich während der Isolierung abgetrennt. Diese Synthesesequenz wurde allerdings nicht weiter verfolgt, da die Einführung eines

⁹⁷ Duschek, A., *Dissertation*, Technische Universität München, 2011.

⁹⁸ (a) Sharpless, K., B.; Michaelson, R., C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136. (b) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K., B.; Michaelson, R., C.; Cutting, J., D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5254.

⁹⁹ Übersichtsartikel, siehe: Jörgensen, K., A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 431

Isopropenylrestes synthetisch sehr aufwendig gewesen wäre. Stattdessen wurde versucht ausgehend von 3-7 verschiedene 3-Siloxy-1,5-enine zu synthetisieren, die sich im Rest des Alkins unterschieden (Schema 82).

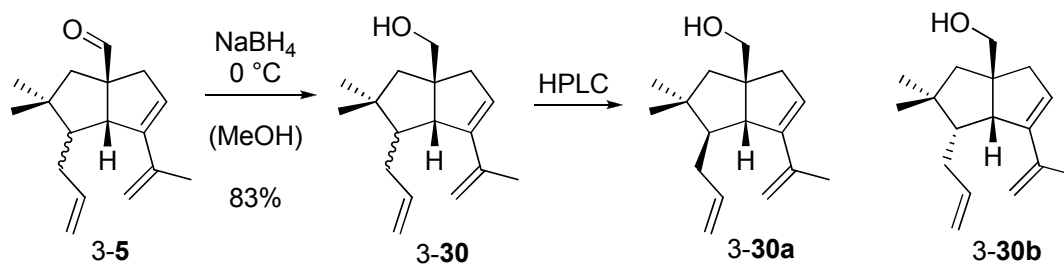


Schema 82: Versuche mit alternativen 3-Siloxy-1,5-eninen

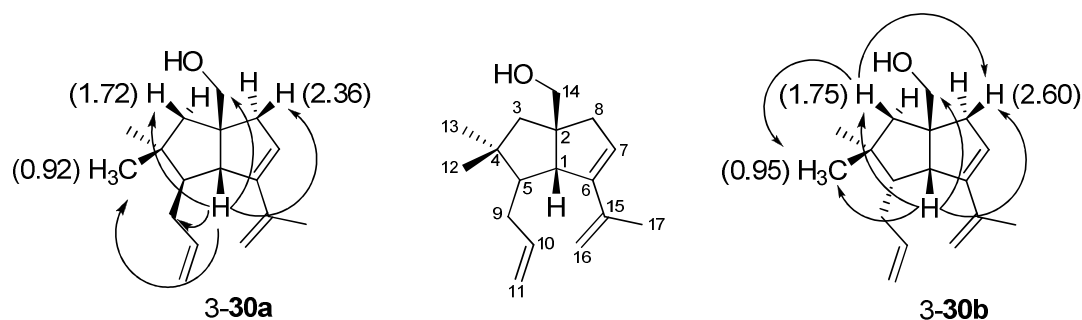
So wurden über die Lithiierung des terminalen Alkins 3-7 und anschließender Umsetzung der lithiierten Spezies mit einem Elektrophil die 3-Siloxy-1,5-Enine 3-23, 3-25 und 3-28 gewonnen. 3-25 wurde im Anschluss noch als Silylether 3-26 geschützt. Umsetzungen in der Cycloisomerisierungs/Pinakol-Umlagerungskaskade unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erbrachten jedoch nicht die gewünschten Carbocyclen 3-24, 3-27 oder 3-29.

3.4 Weiterführende Reaktionen: Reduktion, Epoxidierung und Metathese

Die Reduktion des Diastereomergemisches 3-5 gelang ohne Probleme mit Natriumborhydrid in 83% Ausbeute. Auf Stufe des Alkohols 3-30 wurden die Diastereomere über eine HPLC mittels RP-Phase voneinander getrennt (Schema 83). Dabei wurde als Eluent isokratisch ein Acetonitril/Wasser-Gemisch im Verhältnis von 70/30 verwendet.

Schema 83: Reduktion und HPLC-Trennung des Diastereomerengemisches **3-30**

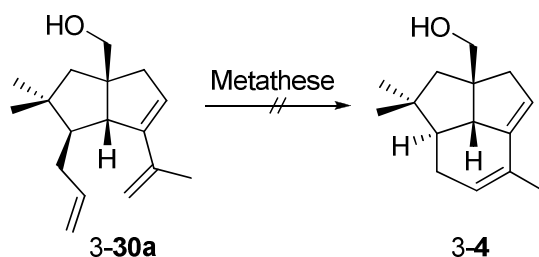
Über zweidimensionale NMR-Experimente wurde versucht die Konfiguration der Alkohole **3-30a** und **3-30b** zu bestimmen. Für die Verbindung **3-30a** konnten NOE-Kontakte von H^1 zu H^3 , H^8 , H^9 , H^{12} und H^{14} festgestellt werden. Die Wechselwirkung von H^1 mit H^{14} belegt die *syn*-Stellung dieser beiden Wasserstoffatome. Die fehlende Wechselwirkung von H^1 zu H^5 und die vorhandene Wechselwirkung von H^1 mit H^9 lassen eine *anti*-Stellung von H^1 und H^9 vermuten. Somit würde eine Konfiguration der Verbindung **3-30a** wie abgebildet zu treffen.

Abbildung 7: NOE-Kontakte von **3-30a** und **3-30b**

Für die Verbindung **3-30b** konnten NOE-Kontakte zwischen H^1 und H^3 , H^8 , H^{12} und H^{14} festgestellt werden. Auch bei dieser Verbindung wird durch die Wechselwirkung von H^1 mit H^{14} die *syn*-Stellung dieser beiden Wasserstoffatome belegt. Die *syn*-Stellung von H^1 und H^5 konnte nicht nachgewiesen werden, da ein entsprechender Kontakt aufgrund von Signalüberlagerungen nicht erkannt werden konnte. Somit war eine eindeutige Identifizierung der relativen Konfiguration von **3-30b** zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Mit dem Alkohol **3-30a** wurde nun versucht die Metathese¹⁰⁰ zu **3-4** durchzuführen. Dabei wurden verschiedene Katalysatoren, Lösungsmittel und Temperaturen getestet (Schema 84).

¹⁰⁰ (a) Grubbs R. H.; Chang. S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. (c) Cannon S. J; Blechert, S. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 7, 223. (d) Nicolaou, K.C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.



Schema 84: fehlgeschlagene Metathese

Abbildung 8 zeigt die verwendeten, kommerziell erhältlichen Metathese-Katalysatoren.¹⁰¹

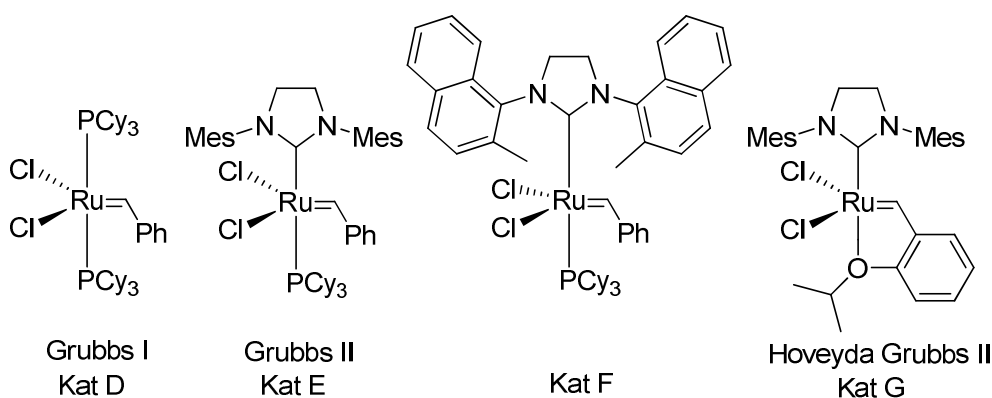


Abbildung 8: Verwendete Metathese-Katalysatoren

Die Versuche wurden stets mit absoluten entgasten Lösungsmitteln durchgeführt. In der Tabelle 14 ist ein Überblick über die gemachten Experimente gezeigt. Zunächst wurde versucht, Grubbs I und Grubbs II Katalysatoren einzusetzen (Tabelle 14, Eintrag 1-3), da diese in Naturstoffsynthesen bevorzugt genutzt werden. Grund hierfür ist die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Allerdings konnte auch nach 24 Stunden Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet werden. Die Verwendung von Kat F und des Hoveyda-Grubbs II Katalysatoren (Tabelle 14, Eintrag 4-5) blieb ebenfalls ohne Umsatz. 3-5a konnte jedesmal fast vollständig zurückgewonnen werden.

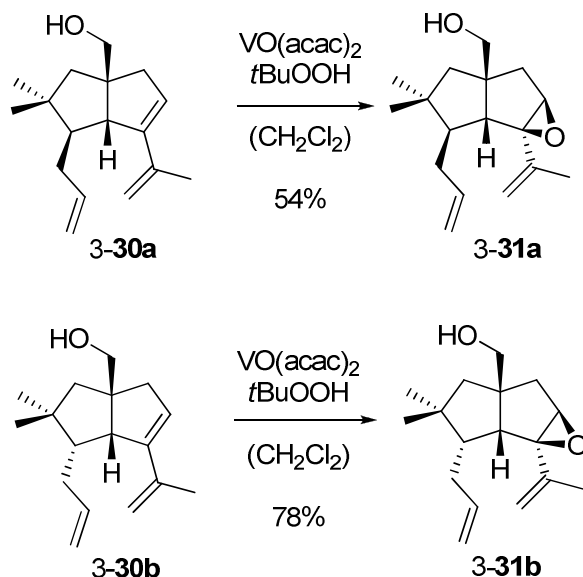
¹⁰¹ (a) Schwab, P.; Grubbs, R., H.; Ziller, J., W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C., W.; Grubbs, R., H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953. (c) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C., W.; Grubbs, R., H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953. (d) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973.

Nr.	Katalysator(mol%)	Bedingungen ^{[a][b]}	Umsatz	Ausbeute [%] 3-4
1	Kat D (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 24 Std.	0	-
2	Kat D (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 24 Std.	0	-
3	Kat E (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 24 Std.	0	-
4	Kat F (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 24 Std.	0	-
5	Kat G (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 24 Std.	0	-
6	Kat D (10 mol%)	DCE, 80 °C, 24 Std	0	-
7	Kat E (10 mol%)	DCE, 80 °C, 24 Std	0	-
8	Kat E (10 mol%)	THF, 80 °C, MW, 2 Std	0	-
9	Kat E (10 mol%)	Benzol, 120 °C, MW, 2 Std	0	-
10	Kat E (10 mol%)	Toluol, 150 °C, MW, 2 Std.	0	-

Tabelle 14: Durchgeführte Metatheseversuche: [a] Lösungsmittel wurden vor Zugabe des Katalysators 30 Minuten mit N₂ entgast; [b] Molarität der Lösung immer 0.002 mol/l⁻¹; [c] Reaktion wurde in einem Schlenkrohr durchgeführt.

Eine Erhöhung der Temperatur (Tabelle 14, Eintrag 6-7) oder die Verwendung einer Mikrowelle und der damit verbundenen höheren Temperaturen und Drücke (Tabelle 14, Eintrag 8-10) erwies sich ebenfalls als erfolglos.

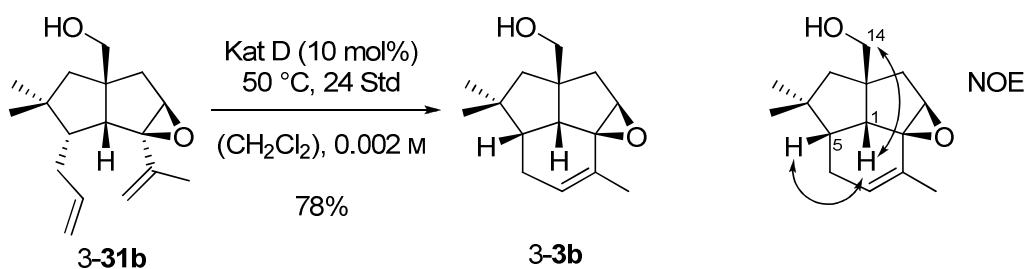
Infolge dieser Ergebnisse wurde beschlossen, zunächst die durch den primären Alkohol dirigierte Epoxidierung durchzuführen. Unter Verwendung des Katalysators Vanadylacetylacetonat in Kombination mit *tert.*-Butylhydroperoxid gelang die Umsetzung der Diastereomere 3-**30a** und 3-**30b** zu 3-**31a** und 3-**31b** (Schema 85).⁶¹



Schema 85: Epoxidierung der Alkohole 3-**30a** und 3-**30b**

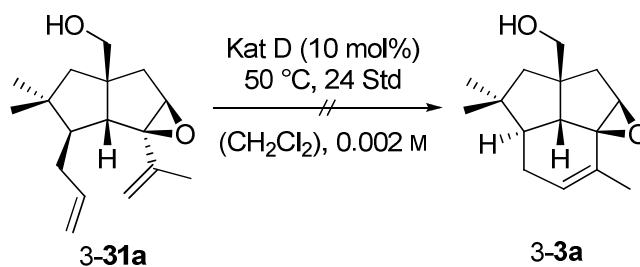
Beide Epoxide konnten in diastereomeren reiner Form erhalten werden. Dabei gelang die Epoxidierung von 3-**30b** zu 3-**31b** in geringfügig besserer Ausbeute als die von 3-**30a** zu 3-**31a**.

Anschließend wurde erneut versucht, den Sechsring mittels Metathese zu schließen (Schema 86). Dies gelang unter Verwendung des Grubbs I Katalysators bei 50 °C in Dichlormethan.



Schema 86: (links) Metathese von **3-31b** zu **3-3b**; (rechts) wichtige NOE Kontakte

Nach 24 Stunden konnte **3-3b** in guten 78% Ausbeute isoliert werden. Erst auf dieser Stufe konnte durch 2D-NMR-Experimente die Struktur von **3-3b** eindeutig geklärt werden. Die NOE-Kontakte zwischen H¹, H⁵ und H¹⁴ belegen die *syn*-Stellung dieser drei Wasserstoffatome zueinander. Die sich ergebende relative Konfiguration für die Verbindung **3-3b** stimmt mit den bisherigen Vermutungen überein. Eine genaue Auswertung der NMR-Experimente findet sich im experimentellen Teil wieder.



Schema 87: bislang nicht erfolgreiche Metathese von **3-31a** zu **3-3a**

Die Umsetzung von **3-31a** durch Metathese-Katalysatoren gelang bisher nicht (Schema 87). Zwar konnte durch die Verwendung identischer Bedingungen teilweiser Umsatz von **3-31a** beobachtet werden, eine Isolierung von **3-3a** gelang jedoch bisher nicht, sodass weitere Untersuchungen anstehen.

4. Zusammenfassung

Bei der Synthese der Presiphiperfolane 1-1 und 1-13 (Abbildung 9) lag das Hauptaugenmerk auf der Einbringung der Cycloisomerisierungskaskade/Pinacol-Umlagerungskaskade (Schema 71), die in unserem Arbeitskreis zuvor entwickelt worden war und der Etablierung dieser in der Naturstoffsynthese.

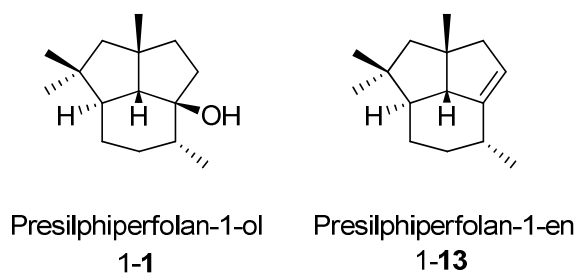
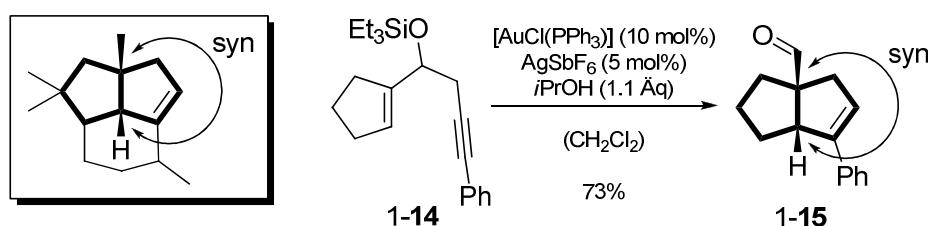


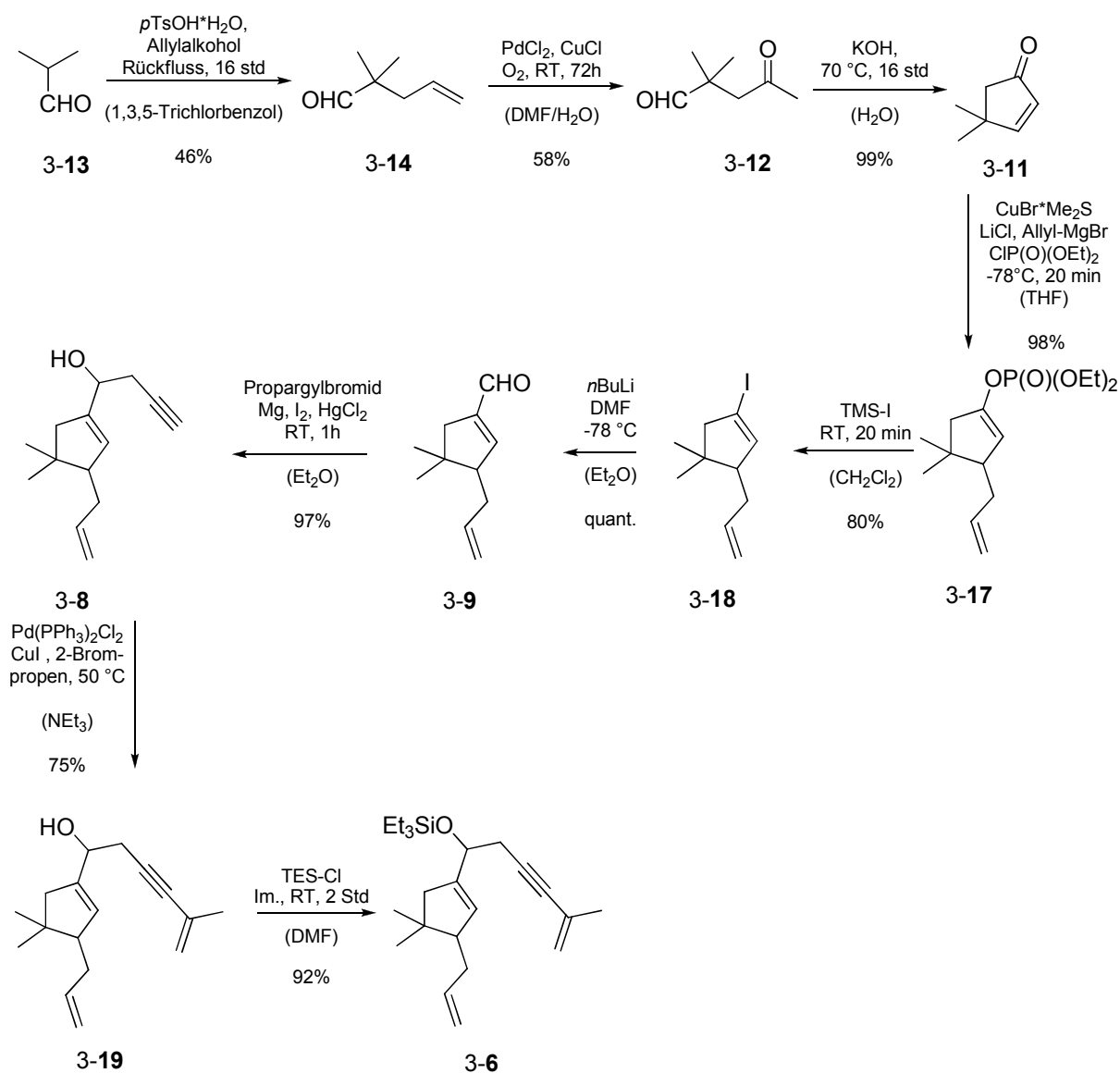
Abbildung 9: Presiphiperfolane 1-1 und 1-13

Durch die Kaskade sollten die zwei miteinander verknüpften Fünfringe aufgebaut werden.



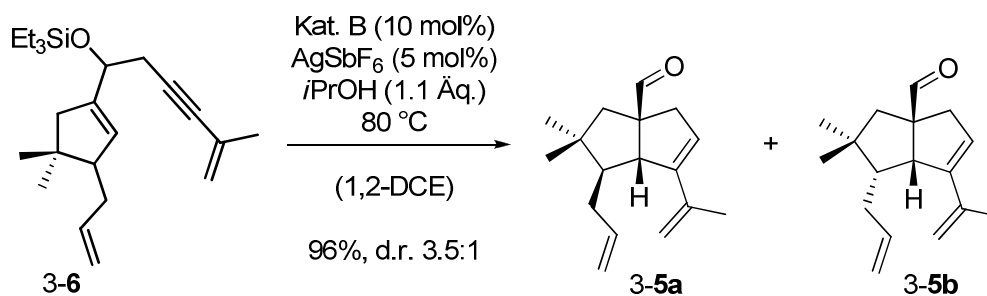
Schema 88: (links) Gerüststruktur der Presiphiperfolane; (rechts) Cycloisomerisierungs/Pinacol-Umlagerungs-Kaskade

Als geeigneter Vorläufer für die Reaktionskaskade erschien 3-6. Ausgehend von Isobutyraldehyd 3-13 kann über eine säurekatalysierte Kondensationsreaktion 3-14 erhalten werden, welches sich nach Wacker-Oxidation in 3-12 überführen lässt. Unter basischen Bedingungen lässt sich dann 3-11 in einer intramolekularen Aldolkondensation bilden. Über eine 1,4-Michael-Addition wird der Allylrest eingeführt, das intermediär gebildete Enolat wird durch Diethylphosphorchloridat zum Phosphonat 3-17 abgefangen. Phosphonat 3-17 kann über die Umsetzung mit Trimethylsilyliodid in das Vinyljodid 3-18 überführt werden. Dieses wird durch Lithiierung und Umsetzung mit Dimethylformamid zum Aldehyd 3-9. Unter *Grignard*-Bedingungen wird anschließend der Propargylrest eingeführt. Nach *Sonogashira*-Reaktion und Schützung des sekundären Alkohols 3-19 wird schließlich 3-6 erhalten (Schema 89).



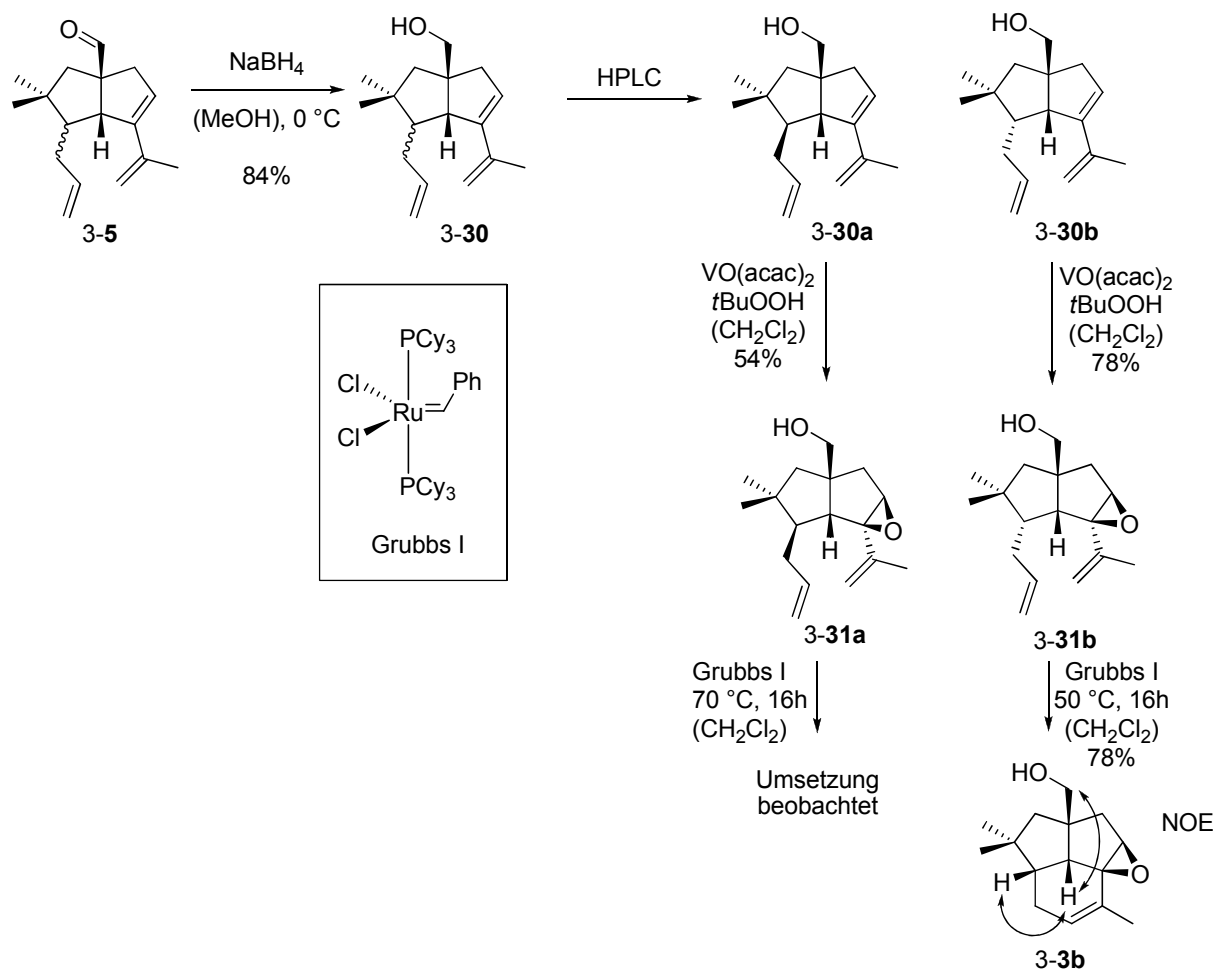
Schema 89: Synthesesequenz zum 3-Siloxy-1,5-enin 3-6

Über 9 Stufen konnte so aus Isobutyraldehyd das 3-Siloxy-1,5-enin 3-6 dargestellt werden. Dabei verlief bis auf die Bildung von 3-14 und 3-12, jeder Reaktionsschritt in zufriedenstellenden Ausbeuten. Anschließende Umsetzung von 3-6 in der Cycloisomerisierungs/Pinakol-Umlagerungs-Kaskade (Schema 73) gelang nach langwieriger Optimierung. Erst durch die Verwendung des Katalysators [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl-imidazol-2-yliden)gold(I)chlorid (Kat B) konnten befriedigende Ergebnisse erzielt werden.



Schema 90 Reaktionskaskade von **3-6** zu **3-5a** und **3-5b**

Dabei gelang die Bildung der Aldehyde **3-5a** und **3-5b** in nahezu quantitativer Ausbeute. Bemerkenswert ist auch, dass eine 1:1 Diastereomergemisch von **3-6** nach der Kaskade ein Diastereomerenverhältnis von 3.5:1 liefert. Diese Verhältnis kann noch auf 4:1 erhöht werden, wenn die Reaktion in deuteriertem Chloroform durchgeführt. Eine Erklärung für die bevorzugte Bildung eines Diastereomers steht noch aus.



Schema 91: nachfolgende Reaktionsschritte, Reduktion, Epoxidierung und Metathese

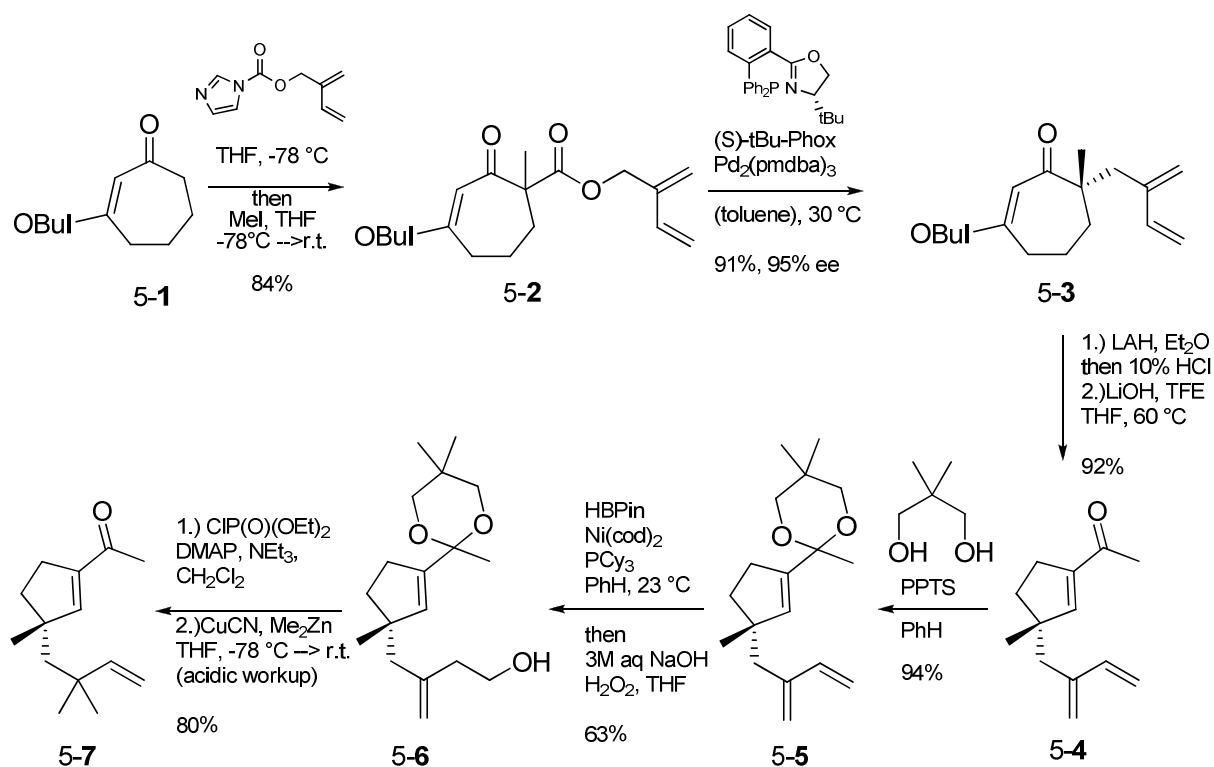
Nach Reduktion mit Natriumborhydrid zu **3-30** konnten die beiden Diastereomere **3-30a** und **3-30b** über eine HPLC mittels RP-Phase voneinander getrennt werden (Schema 74).

Die beiden Diastereomere **3-30a** und **3-30b** wurden infolge dessen zu **3-31a** bzw. **3-31b** epoxidiert. Nachfolgend wurde mit beiden Diastereomeren die Umsetzung in einer Metathese-Reaktion getestet. Dabei konnte **3-31b** erfolgreich in **3-3b** überführt werden. Durch NOE-Kontakte konnte die Struktur von **3-3b** zweifelsfrei identifiziert werden. Die Reaktion von **3-31a** zu **3-3a** gelang nicht. Zwar konnte eine Umsetzung von **3-31a** beobachtet werden, aber eine saubere Isolierung von **3-3a** steht derzeit noch aus.

5 Ausblick

5.1 Stoltz-Synthese von (-)-9-*epi*-Presilpiperfolan-1-ol und (-)-Presilpiperfolan-1-ol

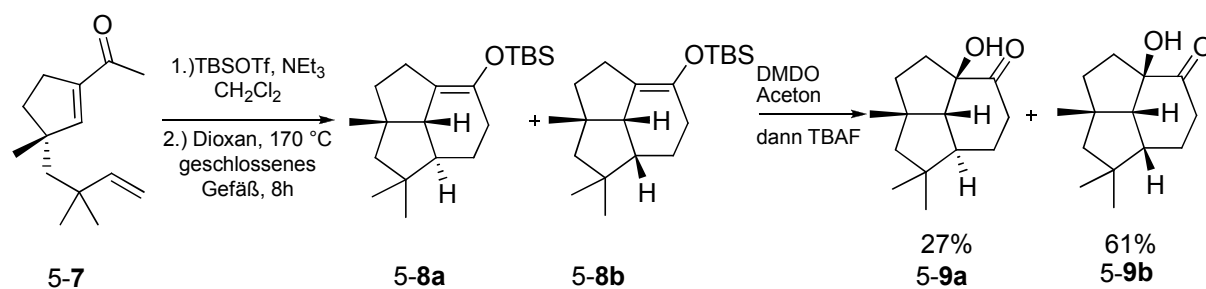
Gegen Ende meiner Arbeiten zur Synthese der Presilpiperfolane 1-1 und 1-13, erschien eine Publikation der Gruppe *Stoltz et al.* zur enantioselektiven Totalsynthese von (-)-9-*epi*-Presilpiperfolan-1-ol 1-2 und (-)-Presilpiperfolan-1-ol 1-1 (Schema 92).¹⁰² In der von ihnen vorgestellten Totalsynthese von 1-1 wird ausgehend von 3-*iso*Butoxycycloheptonon 5-1 zunächst 5-2 über eine Alkylierung dargestellt. Einer ihrer Schlüsselschritte ist die Einführung des folgenden Stereozentrums, dabei kann unter Palladiumkatalyse eine enantioselektive, decarboxylative Umlagerung von 5-2 unter Bildung von 5-3 stattfinden. Nachfolgende Reduktion und Umlagerung eines intermediär gebildeten β -Hydroxyketon führt unter Ringverengung zu 5-4. Modifikationen über u.a. Hydroborierung und Cuprataddition führen schließlich zu 5-7.



Schema 92: Synthese von 5-7

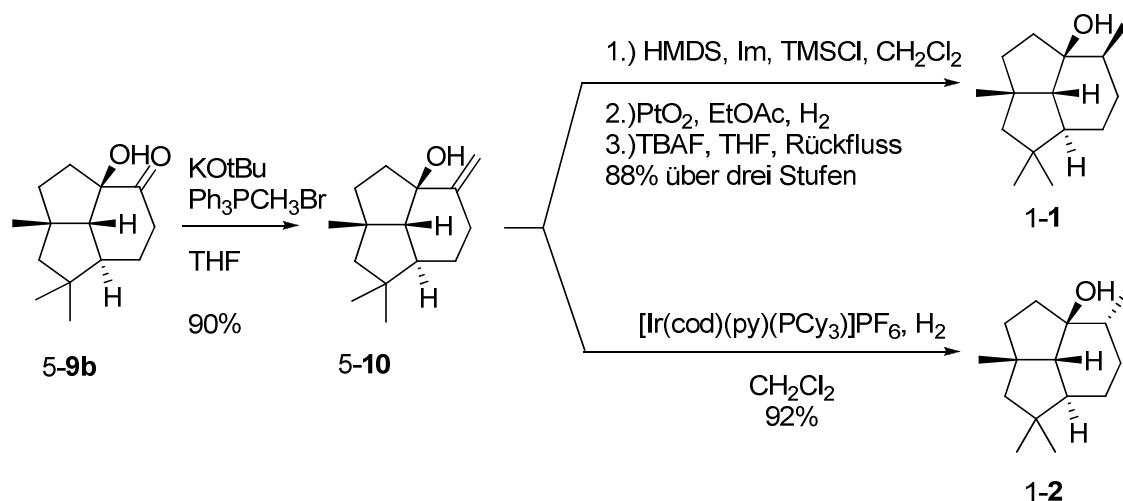
Das Keton 5-7 wird im Anschluss in den Silylenolether 5-7 überführt. Durch Erhitzen geht dieser dann eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion ein (Schema 93). Zum Bedauern des Autors entsteht aber das falsche Diastereomer im Überschuss.

¹⁰² (a) Hong, A., Y.; Stoltz, B., M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9674. (b) Hong, A., Y.; Stoltz, B., M. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 2147 (Corrigendum).



Schema 93: Diels-Alder Reaktion als 2. Schlüsselschritt der Synthese nach Stoltz¹⁰²

Dieser zweite Schlüsselschritt zum Aufbau zweier Stereozentren verläuft dabei zu Gunsten des Diastereomers **5-8b**. Für den Aufbau der Presilphiperfolane ist allerdings nur **5-8a** geeignet. Nachfolgende diastereoselektive *Rubottom*-Oxidation liefert die α -Hydroxyketone **5-9a** und **5-9b**.



Schema 94: : Finale Stufen der Stoltz-Synthese¹⁰²

Die finalen Stufen beinhalten eine *Wittig*-Reaktion zu **5-10** und abschließende Hydrierung der Doppelbindung. Über eine dirigierte Hydrierung mit einem Iridiumkatalysator kann dabei (-)-Presilphiperfolan-1-ol **1-1** erhalten werden. Über die Schützung des tertiären Alkohols und anschließender Hydrierung kann (-)-9-*epi*-Presilphiperfolan-1-ol **1-2** erhalten werden (Schema 94).

Die Synthese von *Stoltz et al.*¹⁰² beinhaltet einige interessante Stufen. Zum einen der nicht alltägliche enantioselective Aufbau des ersten Stereozentrums über die Palladium-katalysierte Decarboxylierung und zum anderen die *Diels-Alder*-Reaktion zum Aufbau weiterer Stereozentren. Beide Methoden sollten im Hinterkopf bewahrt werden, da sie Möglichkeiten aufzeigen, quartäre Kohlenstoffzentren mit vier Kohlenstoff-Substituenten zu kontrollieren.

Desweiteren liefert die Synthese hilfreiche Erkenntnisse zur Kontrolle des letzten Stereozentrums, die auch bei unserer Synthese eine Herausforderung darstellen wird.

Die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion ist aber in diesem Fall Segen und Fluch zugleich. Zwar kann sie die gewünschte Gerüststruktur der Presilpherfolanole liefern, aber die Tatsache dass sie das falsche Diastereomer nur zu 27% liefert, ist eine große Schwäche dieser Totalsynthese.

5.2 Berichtigung der Stereokonfiguration

Die Synthese der Presilpherfolanole **2-1** und **2-2** durch *Stoltz et al.* konnte Unstimmigkeiten in Bezug auf die Charakterisierung von Persilpherfolan-1-ol **2-1** klären. Zuvor wurden für Persilpherfolan-1-ol **2-1** zwei unterschiedliche Datensätze berichtet. Die NMR Datensätze von *König et al.*⁷³ und *Khomenko et al.*¹⁰³ unterschieden sich dabei in mehreren Punkten. Die *Khomenko et al.* berichteten Daten werden zusätzlich gestützt durch eine Kristallstruktur für **2-1**. Der NMR-Datensatz des synthetisch dargestellten **2-1** steht in nahezu perfekter Übereinstimmung mit denen von *Khomenko et al.* berichteten Signalen. Die von *König et al.* berichteten Daten für **2-1** weichen dagegen davon ab.

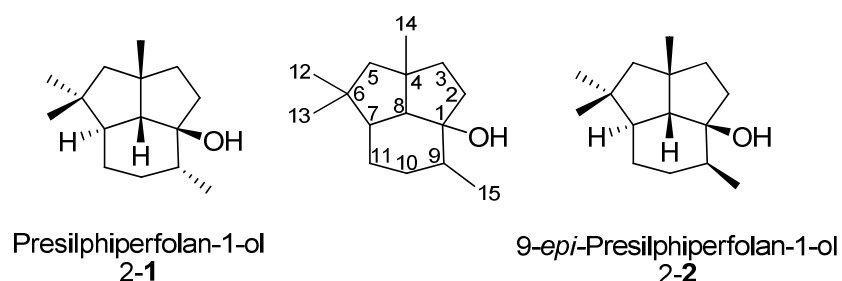


Abbildung 10: Presilpherfolan-1-ole **2-1** und **2-2**

Beim Vergleich von Königs` Daten mit dem Datensatz von synthetisch dargestellten **2-2** kann nahezu perfekte Übereinstimmung festgestellt werden. Einzig die Verschiebung des C₁-Atoms unterscheidet sich um 5 ppm. Da *Stoltz et al.* synthetisiertes 9-*epi*-Presilpherfolan-1-ol **2-2** in perfekter Übereinstimmung mit denen von *Leitao et al.* berichteten Daten steht, wird angenommen, dass *König et al.* zum einen bei der Übertragung der Daten ein Fehler unterlaufen, und zum anderen, dass **2-2** anstelle von **2-1** bei der Isolierung aus dem Farn *Concephalum concium* isoliert worden ist.

¹⁰³ Khomenko, T., M.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y., V.; Korchagina, D., V.; Gatilova, V., P.; Dubovenko, Zh, V.; Barkash, V., A. *Russ. J. Org. Chem.* **1990**, 26, 2129. *Chem. Abst.* **1985**, 103, 123718t.

Daraus ergibt sich, dass 9-*epi*-Presilphiperfolan-1-ol **2-2** vermutlich der von *König et al.* beschriebene Naturstoff ist.

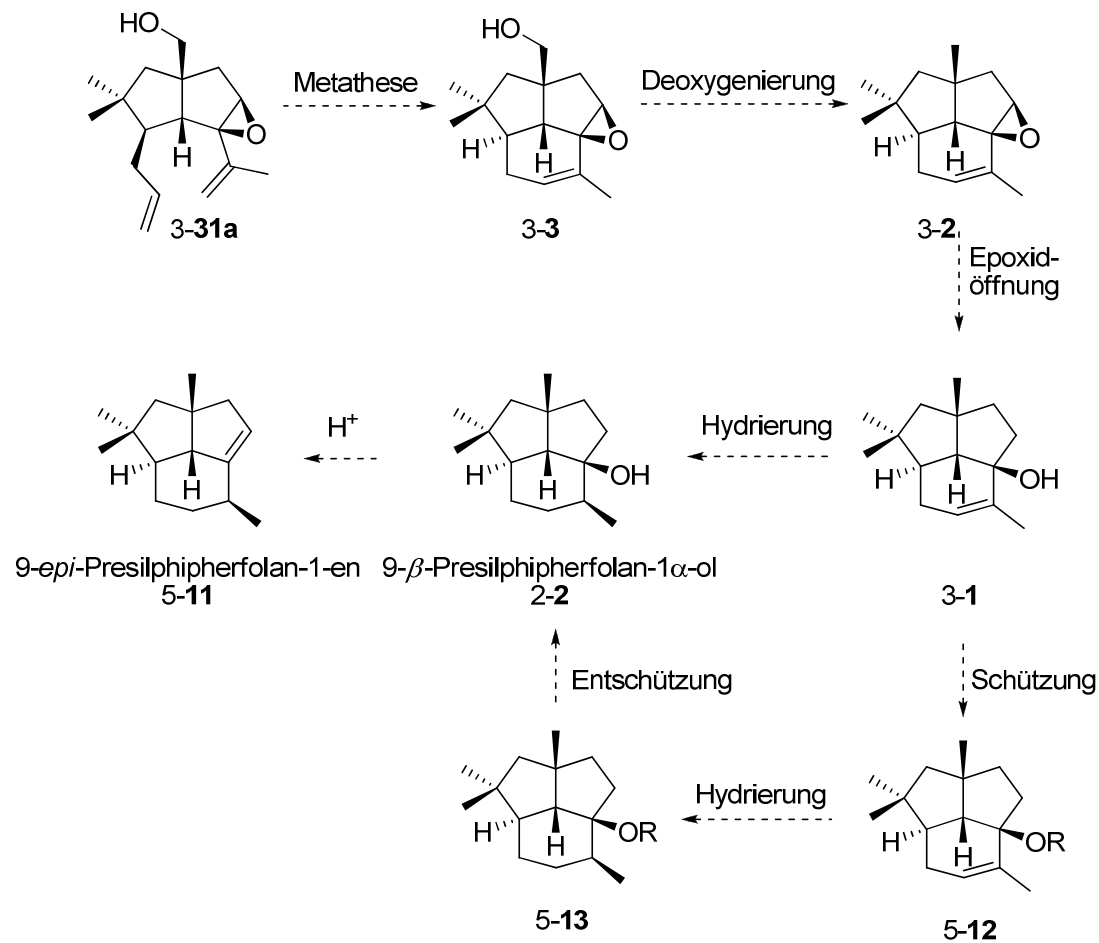
5.3 Finale Stufen

Aufgrund der Strukturberichtigung ist das neue Ziel die Synthese von 9- β -Preisphiperfolan-1 α -ol **2-2**. Die ursprüngliche Synthesestrategie kann trotz des geänderten Zielmoleküls weiterverfolgt werden (Schema 95).

Das Epoxid **3-31a** muss über eine Metathese zunächst in den Tricyclus **3-3a** überführt werden. Dieser Tricyclus besitzt bereits das komplette Molekülgerüst des Naturstoffes **2-2**, sodass im weiteren Verlauf nur Modifizierungen an diesem durchgeführt werden müssen. Über eine Deoxgenierung¹⁰⁴ soll der primäre Alkohol entfernt werden. Anschließend soll das Epoxid mit Lithiumaluminiumhydrid zum tertiären Alkohol geöffnet werden.⁶¹ Abschließend muss dann noch die Hydrierung der Doppelbindung zum Naturstoff 9- β -Preisphiperfolan-1 α -ol **2-2** erfolgen. Dabei kann leider nicht, wie ursprünglich geplant die tertiäre Alkoholfunktion zur Dirigierung der Hydrierung genutzt werden, da dies **2-1** ergeben würde und nicht **2-2**. Falls die Gerüststruktur die Vorderseite schon abdeckt, könnte direkt zu **2-2** hydriert werden. Falls nicht könnte wie im Falle der Synthese nach *Stoltz*¹⁰² die Alkohol-Funktion mit einem sperrigen Rest (**5-12**) versehen werden, sodass die Hydrierung von der dem geschützten Alkohol abgewandten Seite erfolgen muss. Nach Entschützung von **5-13** würde dann auch **2-2**

¹⁰⁴ Methoden zur Deoxygenierung primärer Alkohole: (a) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8572. (b) Liu, W., C.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 117. (c) Zhang, L.; Koreeda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13190.

entstehen.



Schema 95: Finale Syntheseschritte zu 1-2 und 5-11

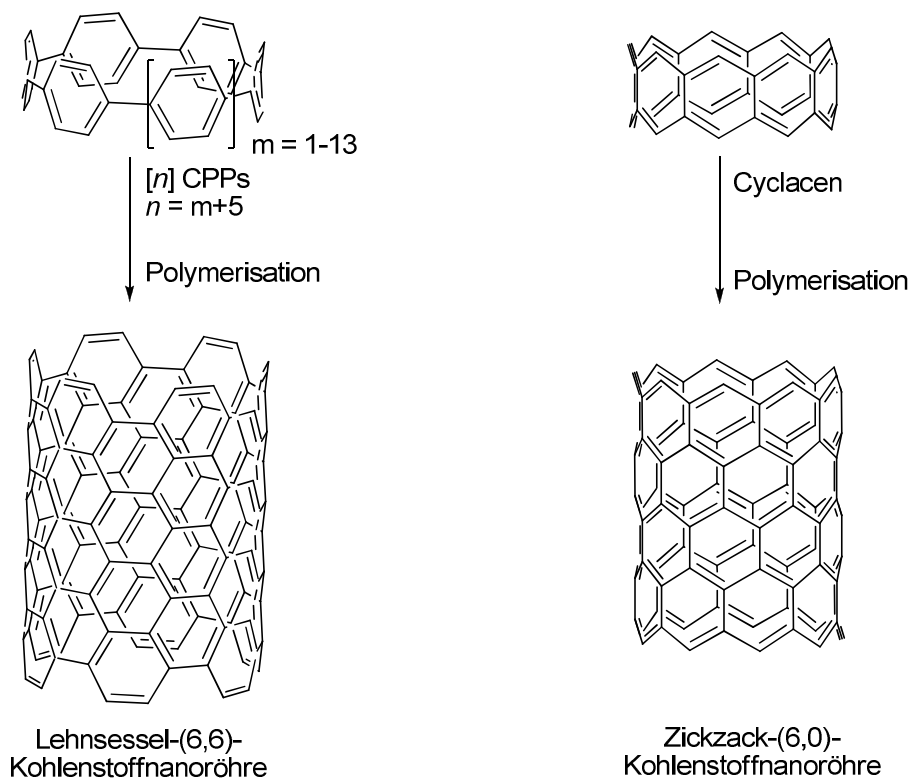
Die säurekatalysierte Dehydratisierung von 9- β -Presilphiperfolan-1 α -ol 2-2 zu dem Presilphiperfolan-1-en 2-13 ist aufgrund des umgekehrten Stereozentrums nicht möglich. Stattdessen wird die Dehydratisierung wohl zu 9-*epi*-Presilphiperfolan-1-en 5-11 führen.

IV Studien zur Synthese hochsubstituierter Cycloparaphenylene

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

In den letzten Jahren ist das Interesse an vollständig konjugierten Oligomeren mit genau definierten Durchmessern explosionsartig angestiegen. Durch die Untersuchung dieser Makromoleküle auf ihre strukturellen, elektronischen und optischen Eigenschaften erhofft man sich neue Anwendungsfelder in der Nanotechnologie. Makrocyclische Struktureinheiten mit formstabilem und vollständig durchkonjugiertem π -System sollten sich dabei als Monomere für den Aufbau von Nanoröhren eignen (Schema 96).¹⁰⁵ Kohlenstoffnanoröhren werden eine Reihe interessanter Eigenschaften und Anwendungen zugesprochen,¹⁰⁶ u.a. finden redoxaktive Makrocyclen Anwendung in der organischen Elektronik. Dabei werden Kohlenstoffnanoröhren grob unterteilt in „Lehnsessel“- (n, n) und „Zickzack“ ($n, 0$)-Röhren.



Schema 96: Struktur der CPPs und der entsprechenden Kohlenstoffnanoröhren

Beide Typen einwandiger Kohlenstoffröhren (SWNTs) definieren sich über die (n,m)-Indices bezüglich ihres Durchmessers und ihrer Chiralität und fixieren dadurch ihre elektronische

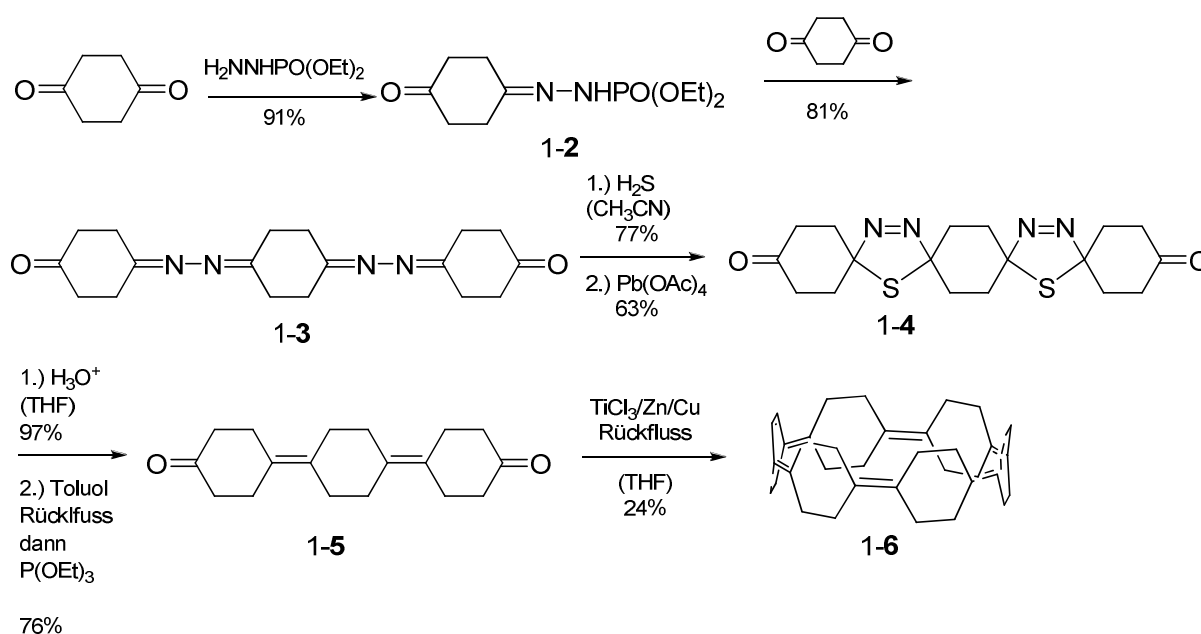
¹⁰⁵ Übersichten zu konjugierten Makrocyclen: (a) Iyoda, M.; Yamakawa, J.; Rahman, M., *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10522. (b) Scherf, U.; Müllen, K. *Macromol. Rapid Commun.* **1991**, 12, 489.

¹⁰⁶ Mögliche Anwendungen von Kohlenstoffnanoröhren: (a) Jasti, R., Bertozzi, C., R.; *Chem. Phys. Lett.* **2010**, 494, 1. (b) *Carbon Nanotubes and Related Structures: Synthesis, Characterization, Functionalization, and Applications* (Hrsg.: Martin, N.; Guldi, D., M.) Wiley-VCH, Weinheim, **2010**. (c) Saito, R.; Fujita, M.; Dresselhaus, G.; Dresselhaus, M., *S. Appl. Phys. Lett.* **1992**, 60, 2204.

Struktur. n ist dabei die Zahl der Phenyleinheiten. Da sich die Eigenschaften der Strukturen sowohl aus dem Durchmesser als auch aus der Helizität ergeben, ist ein gezielter Aufbau solcher SWNTs von besonderem Interesse.¹⁰⁷ Ein Weg um solche Strukturen gezielt aufbauen zu können, könnte die „bottom-up“-Synthese ausgehend von π -expandierenden Makrocyclen sein.¹⁰⁵

1.2 Erste cyclische Systeme

Bereits Mitte der 80er Jahre konnte das zu den Cycloparaphenylenen verwandte, partiell hydrierte 1-6 synthetisiert werden.



Schema 97: Synthese von 1-6 nach McMurry und Clardy

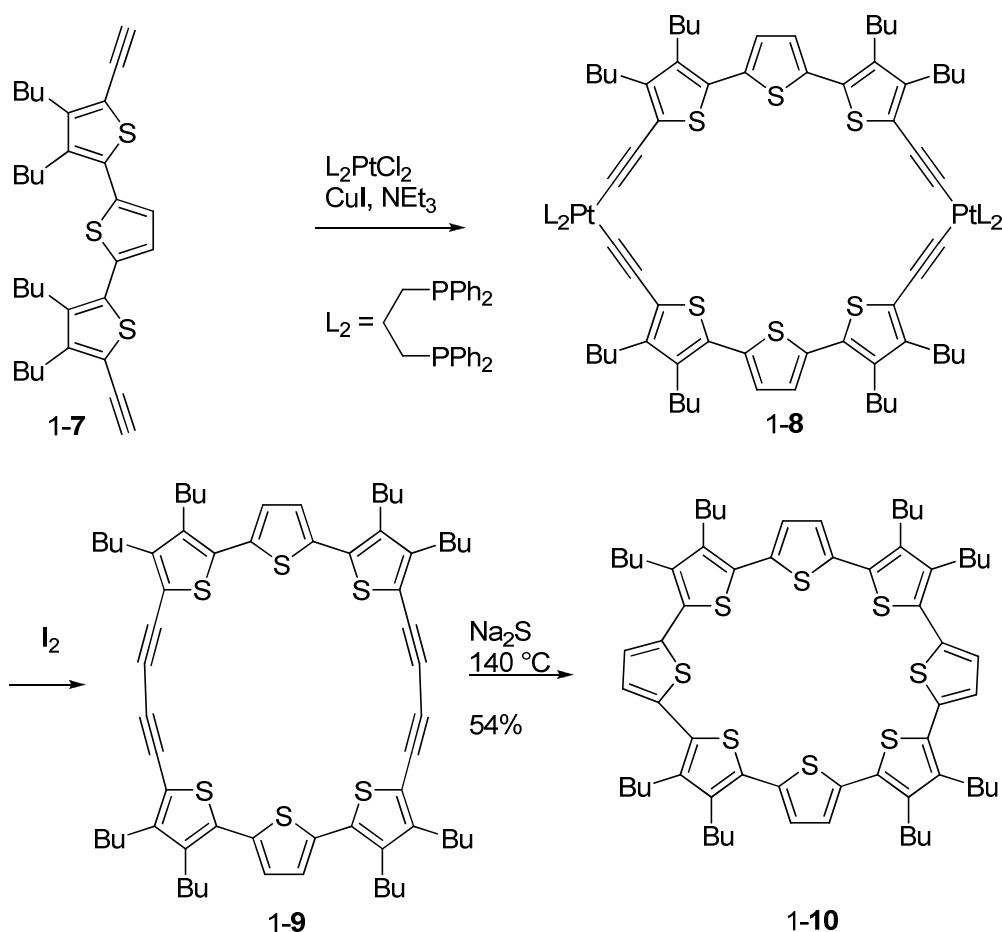
Schema 97 zeigt die Synthese von 1-6. Dabei konnte ausgehend von Cyclohexa-1,6-dion über eine *Barton-Kellogg*-Strategie das tetrasubstituierte Alken 1-5 dargestellt werden.¹⁰⁸ Über eine *McMurry*-Reaktion konnte dann der Ringschluss zu 1-6 erfolgen.¹⁰⁹ Eine nachfolgende Dehydrierung wurde allerdings nicht untersucht.

¹⁰⁷ Bunz, U., H., F.; Menning, S.; Martin, N. *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7202.

¹⁰⁸ (a) Barton, D., H., R.; Willis, B., *J. J. Chem. Soc.* **1970**, 1225. (b) Kellogg, R., M.; Wassenaar, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1987.

¹⁰⁹ McMurry, J. E.; Haley, G., J.; Matz, J., R.; Clardy, J., C.; Van Duyne, G.; Gleiter, R.; Schäfer, W.; White, D. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5018.

Ein erstes vollständig durchkonjugiertes cyclisches System konnte durch *Bäuerle et al.* synthetisiert werden (**Schema 98**). Allerdings stellten sie keine CPPs dar, sondern einen durch Thiophene verknüpften Makrocyclus 1-10.¹¹⁰



Schema 98: Synthese des *para*-Cyclothiophens 1-10

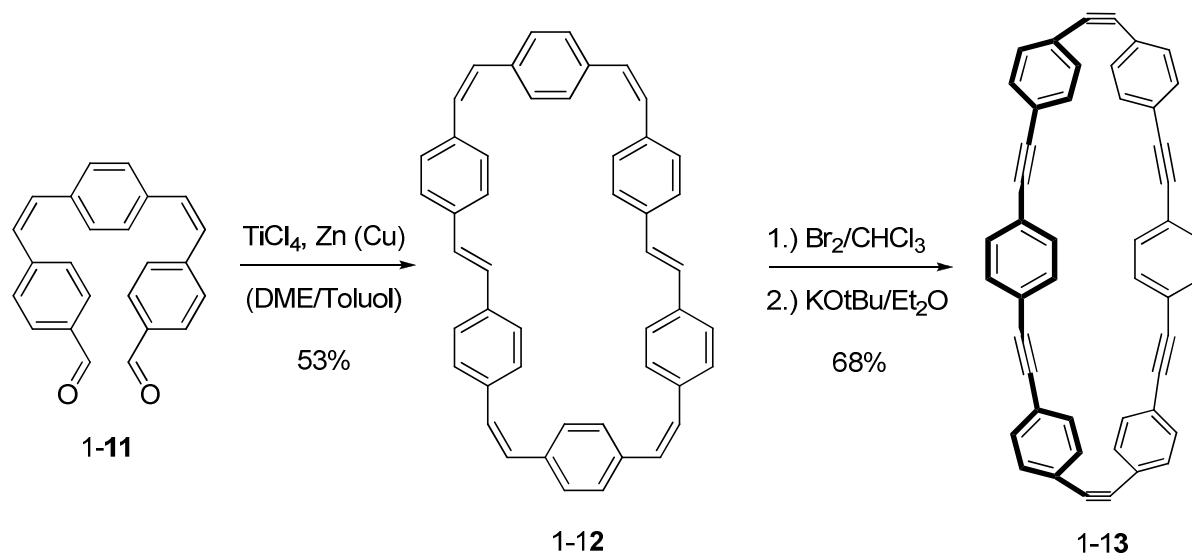
Über einen intermediär aufgebauten Platinkomplex 1-8, erfolgt nach Reaktion mit Iod die Eliminierung des Platintemplats zum Tetrain 1-9. Durch nachfolgende Reaktion mit Natriumsulfid wird das cyclische 2,5-verbundene Oligothiophen 1-10 erhalten.

Eine weitere den CPPs verwandte Strukturklasse konnte durch *Kawase und Oda* erschlossen werden (Schema 99).¹¹¹ Die CPPEs beschreiben dabei Oligo-phenylenethinylene 1-13. Auch sie verwenden als Ringschlussmethode eine McMurry-Reaktion. Das erhaltene Hexadien 1-12

¹¹⁰ (a) Fuhrmann, G.; Debaerdemaeker, T.; Bäuerle, P. *Chem. Commun.* **2003**, 948. (b) Krömer, J.; Rios-Carreras, G.; Fuhrmann, G.; Musch, C.; Wunderlin, M.; Debaerdemaeker, T.; Mena-Osteritz, E.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3481.

¹¹¹ (a) Kawase, T.; Darabi, H. R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2664. (b) Kawase, T.; Tanaka, K.; Fujiwara, N.; Darabi, H. R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1624. (c) Kawase, T.; Nishiyama, Y.; Nakamura, T.; Ebi, T.; Matsumoto, K.; Kurata, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1086. (d) Kawase, T. *Synlett* **2007**, 2609.

wird dann durch erschöpfende Bromierung mit nachfolgender Eliminierung in das Hexatrien 1-13 überführt.

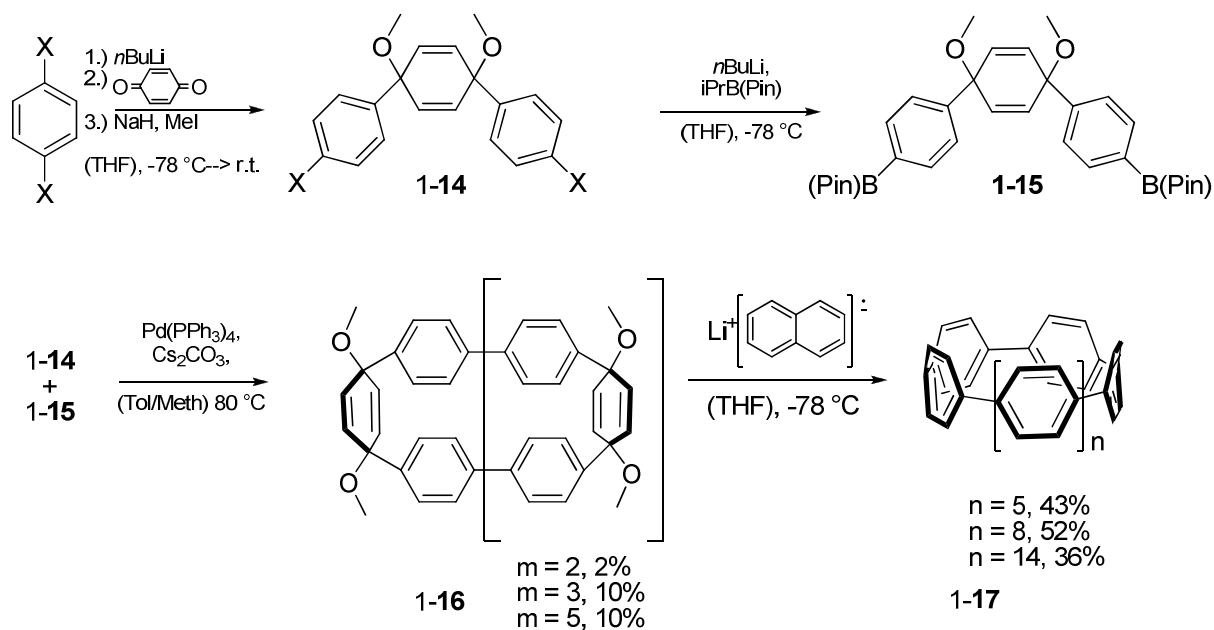


Schema 99: Synthese des Odaschen Hexains 1-3

1.3 Gezielter Aufbau von CPPs

Der erste gezielte Aufbau eines CPPs gelang *Jasti* und *Bertozzi* 2008.¹¹² Dabei wurde ausgehend von einem 1,4-Dihalogenbenzol über Lithiierung eine beidseitige *syn*-Addition an 1,4-Benzoquinon durchgeführt (Schema 84). Das erhaltene 1-14 wurde dann zur Hälfte in das Diborat 1-15 überführt.

¹¹² Jasti, R.; Bhattacharjee, J.; Neaton, J., B.; Bertozzi, C., R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17646.


 Schema 100: Synthese eines CPPs nach Bertozzi und Jasti¹¹²

Durch Kombination des Dihalogenids 1-14 und der Diborate 1-15 in einer *Suzuki*-Reaktion konnten Makrozyklen in unterschiedlichen Ringgrößen 1-16 erhalten werden. Durch eine darauf folgende Reduktion mit Lithiumnaphthalid konnten die CPPs 1-17 erhalten werden. Zwar liefert diese Methode die CPPs in geringen Ausbeuten und geringer Selektivität, dennoch ist diese Methode, die erste die CPPs gezielt aufbauen kann. In darauf folgenden Publikation gelingt es *Jasti et al.* selektive Synthesen für unterschiedliche Ringgrößen zu etablieren.¹¹³ U.a. kann auch die Synthese des bisher kleinsten [6]CPPs nach dieser Methode erfolgreich realisiert werden.¹¹⁴

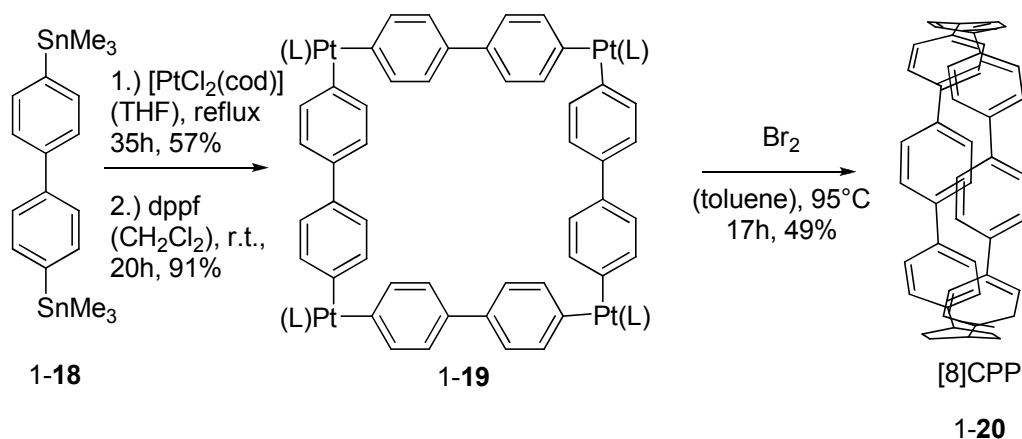
1.4 Andere Konzepte zum gezielten Aufbau von CPPs

Die Publikation von *Jasti* und *Bertozzi* löste einen regelrechten Boom auf dem Gebiet der Kohlenstoffnanoröhrchen aus.¹⁰⁷ Zahlreiche Publikationen zum gezielten Aufbau von CPPs unterschiedlicher Ringgrößen sind seitdem zu finden. Darunter stechen besonders die Konzepte von *Yamago* (Schema 101) und *Itami* (Schema 102) hervor.

¹¹³ (a) Sisto, T., J.; Golder, M. R.; Hirst, E., S.; Jasti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15800. (b) Hirst, E., S.; Jasti, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10473. (c) Darzi, E., R.; Sisto, T., J.; Jasti, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6624. (d)

¹¹⁴ Xia, J.; Jasti, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2474.

Der Ansatz nach *Yamago* verläuft dabei über eine viereckigen Tetra(oligoparaphenylen)-Platin-Komplex **1-19**.¹¹⁵ Da in Platinkomplexen die Bindungswinkel der Substituenten ungefähr 90 ° betragen und noch dazu *cis* zu einander stehen, wird bei der Bildung von **1-19** durch **1-18** die Ringspannung cyclischer Systeme weitestgehend umgangen. Nach multipler reduktiver Eliminierung des Platins werden so die CPPs **1-20** erhalten.

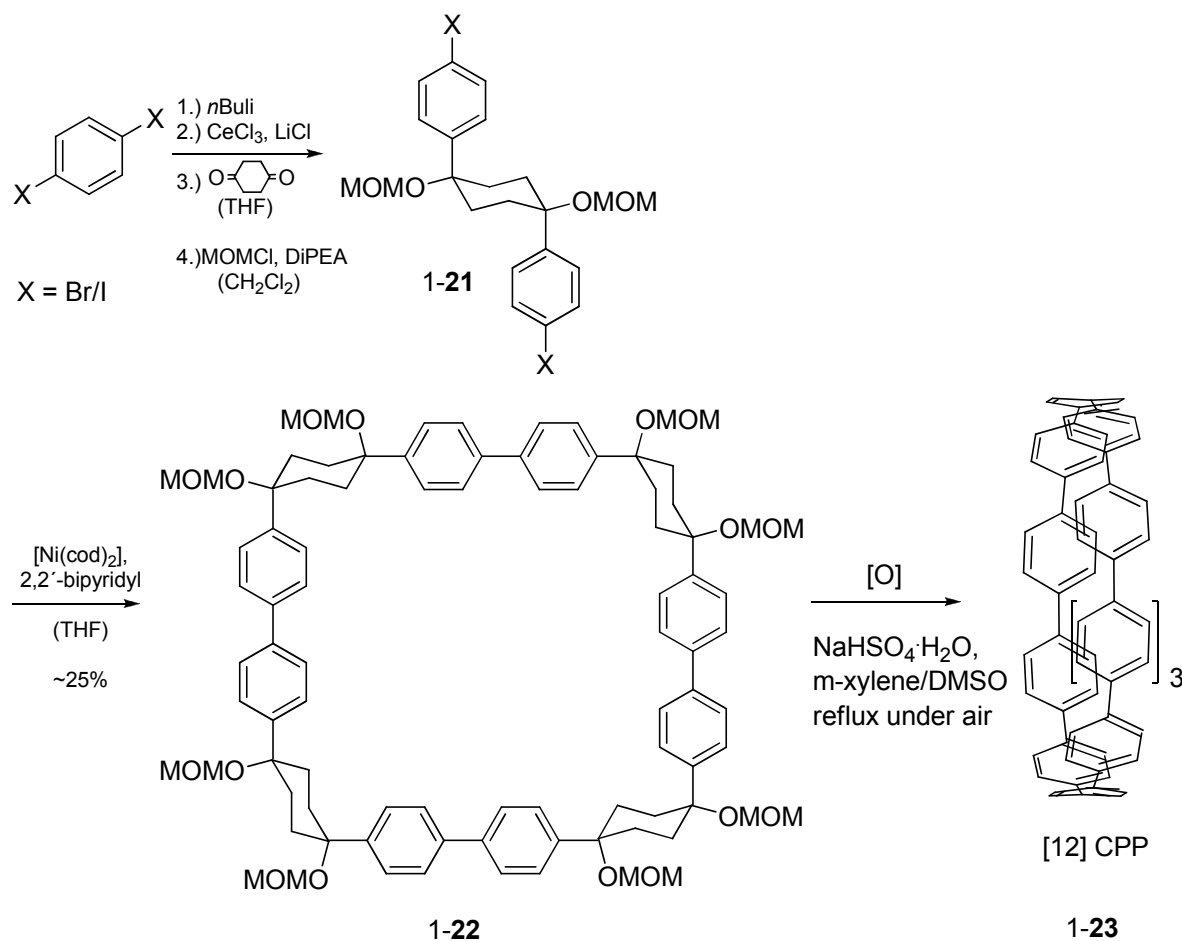


Schema 101: Konzept nach *Yamago*,¹¹⁵ Bildung von [8]CPP **1-20**

Itami et al. gelang die Synthese von CPPs über eine nickelkatalysierte „Shotgun“-Makrocyclisierung von **1-21** zu **1-22**.¹¹⁶

¹¹⁵ (a) Iwamoto, T.; Watanabe, Y.; Sakamoto, Y.; Suzuki, T.; Yamago, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8354. (b) Yamago, S.; Watanabe, Y.; Iwamoto, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 757.

¹¹⁶ Segawa, Y.; Miyamoto, S.; Omachi, H.; Matsuura, S.; Senel, P.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3244.


 Schema 102: Shotgun-Makrocyclisierung nach *Itami*, Bildung von [12]CPP 1-23

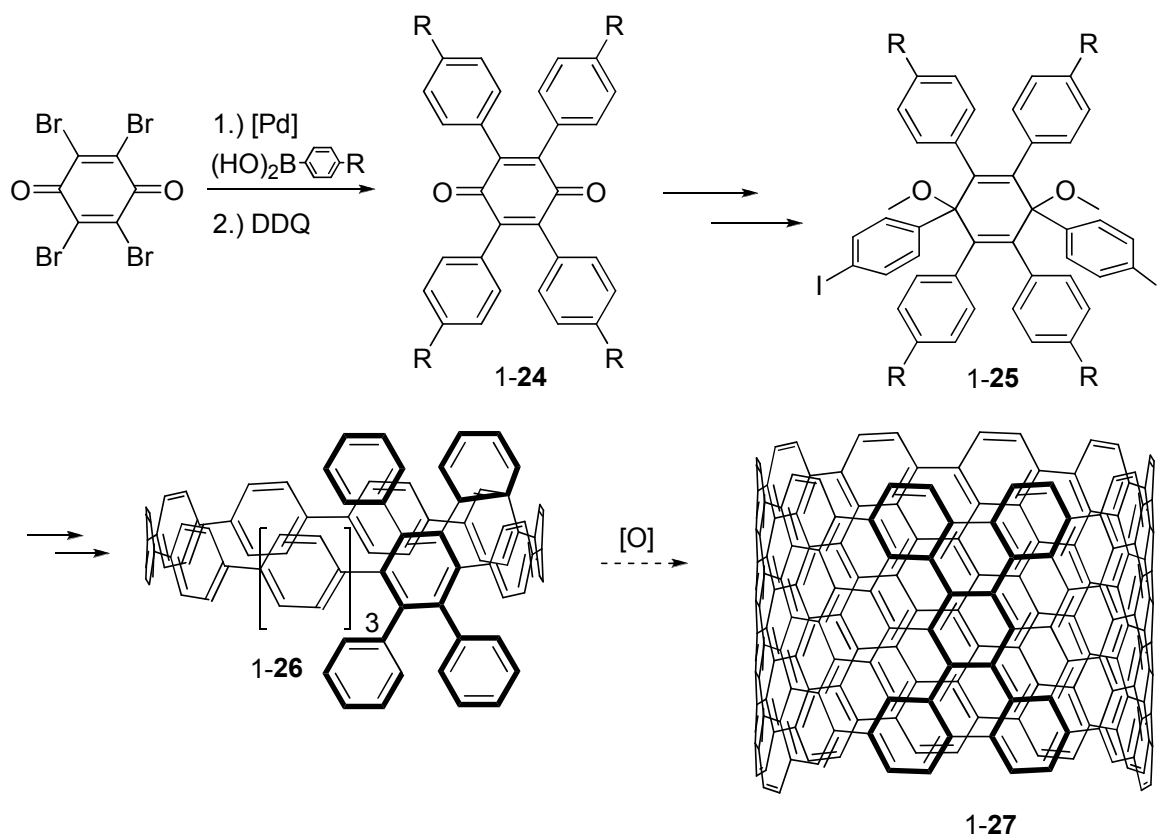
Dabei kommt es zu einer Cyclisierung von vier 1-21-Bausteinen. 1-21 wird aus Cyclohexa-1,4-dion und 1,4-Dihalogenbenzol gewonnen. Die Aromatisierung von 1-22 zum [12]CPP 1-23 erfolgt hier unter oxidativen Bedingungen. Nachteil dieser Methode ist die Breite ihrer Anwendung. Bislang kann sie nur auf [12]CPPs angewendet werden. Die Synthese anderer Ringgrößen gelingt *Itami* bislang nur über den schrittweisen Aufbau des cyclischen Vorläufers.¹¹⁷

1.5 Synthese substituierter CPPs zum schichtweisen Aufbau von Kohlenstoffnanoröhren

Infolge immer besser werdender Konzepte und Synthesen zum Aufbau von CPPs beliebiger Ringgrößen, stellt sich die Frage, wie diese zum Aufbau von Kohlenstoffnanoröhren

¹¹⁷ (a) Takaba, H.; Omachi, H.; Yamamoto, Y.; Bouffard, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6112. (b) Omachi, H.; Matsuura, Y.; Segawa, Y.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10202.

genutzt werden können. *Jasti* et al. stellten zu diesem Zweck 2012 einen tetraphenylsubstituierten CPP vor.¹¹⁸



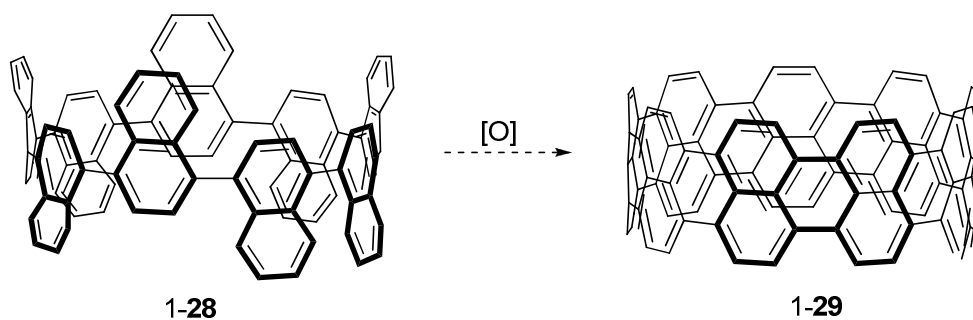
Schema 103: Tetraphenylsubstituierte CPP

Die von ihnen postulierte Idee hinter diesem Substitutionsmuster ist, dass es möglich ist unter oxidative Bedingungen eine kurze Kohlenstoffnanoröhre aufzubauen. Dabei gelingt ihnen die Einbringung des Substitutionsmusters über ein tetraphenylsubstituiertes Benzoquinon 1-24. Über ihr Standardkonzept zum Aufbau von CPPs kann schließlich 1-26 erhalten werden (Schema 103). Sämtliche Versuche 1-26 durch oxidative Bedingungen zu cyclisieren scheiterten jedoch.

Über eine oxidative Cyclisierung versuchen auch *Itami* et al. einen schichtweisen Aufbau der Kohlenstoffnanoröhren (Schema 104).¹¹⁹ Über die Verwendung des entsprechenden Dihalogenaphthalens können sie über die „Shotgun-Makrocyclisierung“ das neungliedrige Cycloparanaphthalen aufbauen. Die oxidative Cyclisierung gelingt aber auch in diesem Fall nicht.

¹¹⁸ Sisto, T. J.; Tian, X.; Jasti, R., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5857.

¹¹⁹ Yagi, A.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2962



Schema 104: Cycloparanaphthalen 1-28 nach *Itami*

1.6 Chirale CPPs

Das erste helikal chirale CPP 1-30 konnte ebenfalls durch *Itami et al.* synthetisiert werden.¹²⁰ Dabei wurde die helikale Chiralität durch den Einbau eines 2,6-verknüpften Naphthalens erreicht (Abbildung 11).

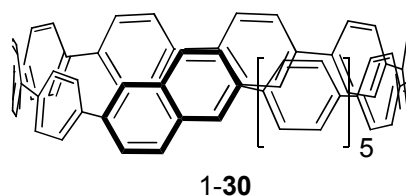


Abbildung 11: helikal chirales [13]CPPN 1-30

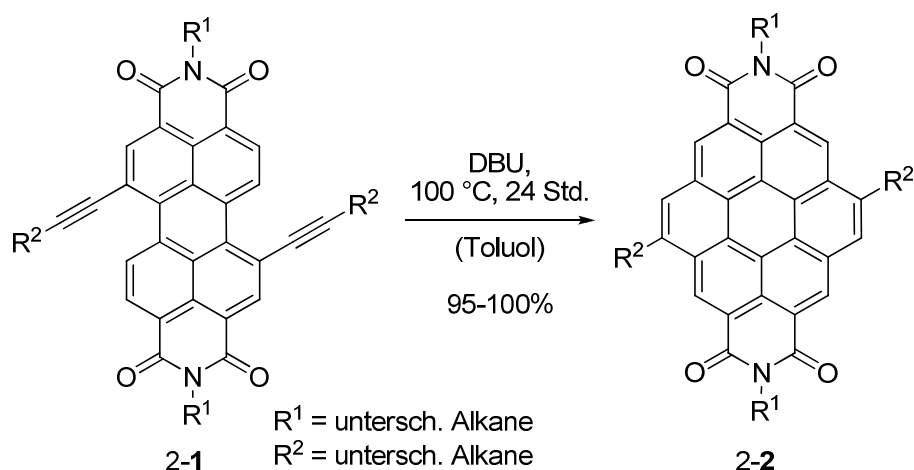
Das helikale [13]CPPN (Cycloparaphenylennaphthalen) ist bei Raumtemperatur allerdings nicht stabil und racemisiert rasch. Quantenchemische Rechnungen ergaben eine Racemisierungsenergie von $\Delta G^* = 8.4$ kcal/mol.¹²⁰ Durch Verringerung der Ringgröße könnten jedoch bei Raumtemperatur stabile, helikal chirale CPPN erhalten werden. So würde ein [5]CPPN eine Racemisierungsbarriere von $\Delta G^* = 29.6$ kcal/mol besitzen und könnte somit bei Raumtemperatur stabil sein. Ebenfalls lässt sich die Barriere durch den Einbau größerer Aromaten anstelle des Naphthalens beeinflussen. So besitzen bereits [7]CPPA (Cycloparaphenylantracen) bzw. [9]CPPT (Cycloparaphenylentetracyclen) eine ausreichend große Racemisierungsbarriere um bei Raumtemperatur ihre Chiralität aufrecht erhalten zu können.¹²⁰

¹²⁰ Omachi H., Segewa Y., Itami, K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2480

2 Aufgabenstellung

2.1 Aufbau polyaromatischer Systeme durch Aktivierung von Alkin-Substituenten

Der Aufbau polyaromatischer Systeme stellt in der heutigen Farbstoff-, Polymer- und Materialchemie eine wichtige Rolle bei der Gewinnung neuer Materialien dar. Sie besitzen vielseitige interessante Eigenschaften. So können sie einerseits als Chromophore für Farbstoffe dienen,¹²¹ andererseits finden polyaromatische Systeme Anwendungen in der organischen Elektronik.¹²² Der Zugang zu polyaromatischen Systemen und deren Funktionalisierung stellt für den synthetischen Chemiker immer noch eine Herausforderung dar. Ein sich immer mehr durchsetzendes Konzept ist dabei der Aufbau zusammenhängender Aromaten durch Cyclisierung von *o*-Alkinbiphenyl-Einheiten. So gelang es beispielsweise Müllen *et al.* ein Zugang zu der neuen Farbstoffklasse der Corone 2-2 zu entwickeln.¹²³



Schema 105: Polyaromatisierung als Zugang zu Coronen-Farbstoffe 2-2

Die Alkinsubstituenten gingen dabei durch starke, nicht nucleophile Basen wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) eine Cyclisierung zu 2-2 ein (Schema 105). In neueren Veröffentlichungen finden sich allerdings noch andere Möglichkeiten. So wird die Alkinbindung meist durch Lewis-Säurekatalysatoren aktiviert.¹²⁴ Besonders oft finden hierbei

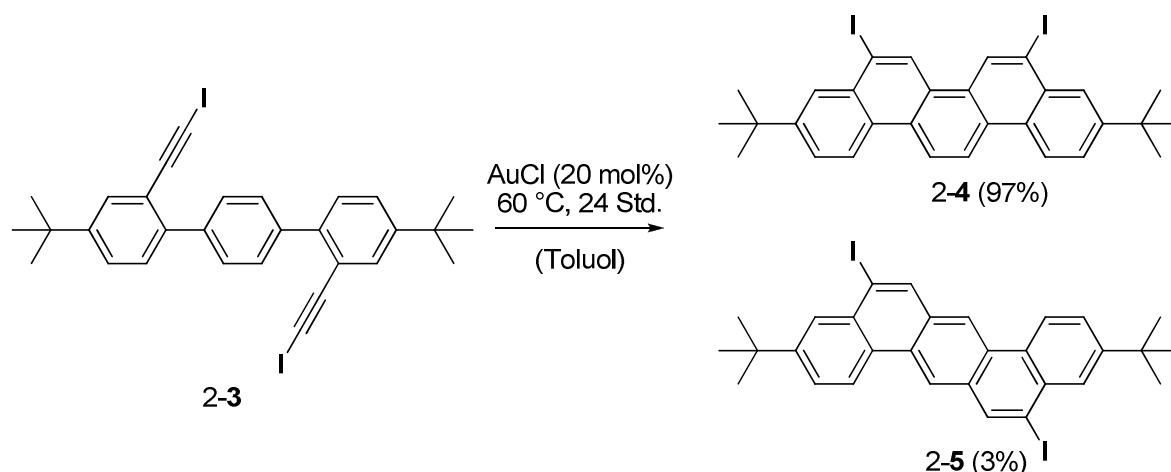
¹²¹ (a) Zollinger, H. *Color Chemistry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1991**. (b) Herbst, W.; Hunger, K. *Industrial Organic Pigments*, VCH, Weinheim, **1993**.

¹²² (a) Übersichten zur Nutzung polyaromatischer Systeme in der organischen Elektronik: (a) Coropceanu, V.; Cornil, J.; da Silva Filho, D., A.; Olivier, Y.; Sibey, R.; Bredas, J.-I. *J. Chem. Rev.* **2007**, 107, 926. (b) Murphy, A., R.; Frechet, J., M. *J. Chem. Rev.* **2007**, 107, 1066. (c) Anthony, J., E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 452. (d) Allard, S.; Forster, M.; Souharce, B.; Thiem, H.; Scherf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4070. (e) Pron, A.; Gawrys, P.; Zagorska, M.; Djurado, D.; Demadrille, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2577.

¹²³ Rohr, U.; Schlichting, P.; Böhm, A.; Groß, M.; Meerholz, K.; Bräuchle, C.; Müllen, K. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1463.

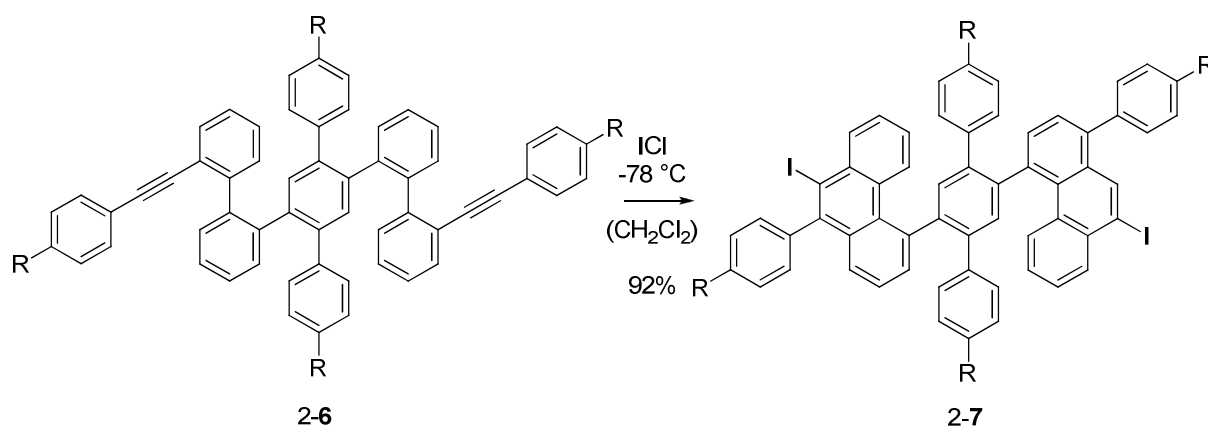
¹²⁴ Übersichten zur Aktivierung von Alkinen durch Lewis-Säure: (a) Patil, N., T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3395. (b) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266. (c) Jimenez-Nunez, E., Echavarren, A., M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326. (d) Kirsch, S. F.; *Synlett* **2008**, 3183. (e) Gorin, D., J.; Sherry, B., D.; Toste, D., F.; *Chem.*

Gold-Katalysatoren Anwendung, da sie sehr tolerant gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen sind. Ein Beispiel zum Aufbau polyaromatischer Verbindung zeigt die Synthese diiodierter Picene 2-4 und Dibenzo[a,h]anthracene 2-5.¹²⁵



Schema 106: Gold-katalysierte Polyaromatisierung

Dabei sind die verwendeten Bedingungen so mild, dass sogar Halogene nach der Cyclisierung erhalten bleiben (Schema 106).¹²⁵ Eine weitere Möglichkeit iodierter sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffe zu erhalten, ist die Aktivierung des Alkin-Motivs durch elektrophile Iodquellen.¹²⁶ Die Anwendung gelang bei der Synthese verschiedensten Polyaromaten.¹²⁷



Schema 107: Aufbau von iodierter Polyaromaten 2-7 durch Iodonium-Spezies

Rev. **2008**, 108, 3351. (f) Hummel, S.; Kirsch, S., F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 847. (g) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2.

¹²⁵ (a) Nakae, T.; Ohnishi, R.; Kitahata, Y.; Soukawa, T.; Sato, H.; Mori, S.; Okujima, T.; Uno, H.; Sakaguchi, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1617. (b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4556.

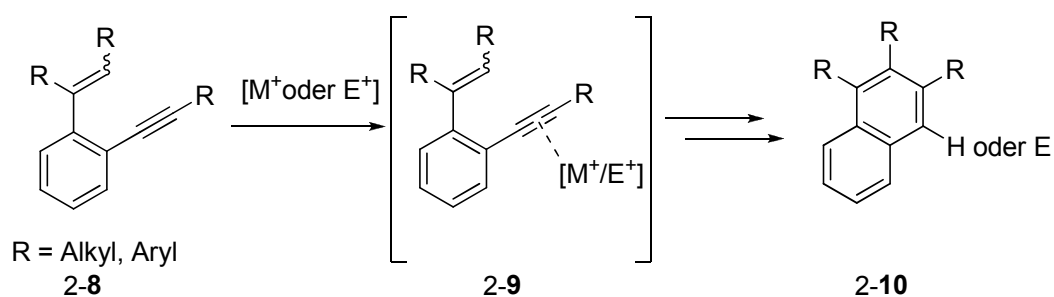
¹²⁶ Beispiele und Übersichten zur Aktivierung von Alkinen mit verschiedenen Iodoniumquellen: (a) Huber, F.; Kirsch, S., F. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2780. (b) Palisse, A., Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8041. (c) Crone, B.; Kirsch, S., F.; Umland, K.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4661. (d) Yamamoto, Y.; Gridnev, I., D.; Patil, N., T.; Jin, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.

¹²⁷ (a) Feng, X., Wu, J.; Ai, M.; Pisula, W.; Zhi, L., Rabe, J., P.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3033. (b) Feng, X., Pisula, W.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14116.

Die Cyclisierungen mit verschiedenen Iodonium-Spezies bieten gegenüber den baseninduzierten und übergangsmetallkatalysierten Cyclisierungen den Vorteil, dass eine spätere Modifikation durch Überführung der Iodide in verschiedenste Reste durchgeführt werden kann.

2.2 Aufgabenstellung

Basierend auf der Publikation von *Jasti* und *Bertozzi*¹¹² und denen in unserer Gruppe gemachten Arbeiten zur Aktivierung von Alkinen mittels Übergangsmetallen³³ oder Elektrophilen¹²⁶ (Schema 108), entstand die Idee, Cycloparaphenylene (CPPs) durch gezielte Einführung von Substituenten zu modifizieren.

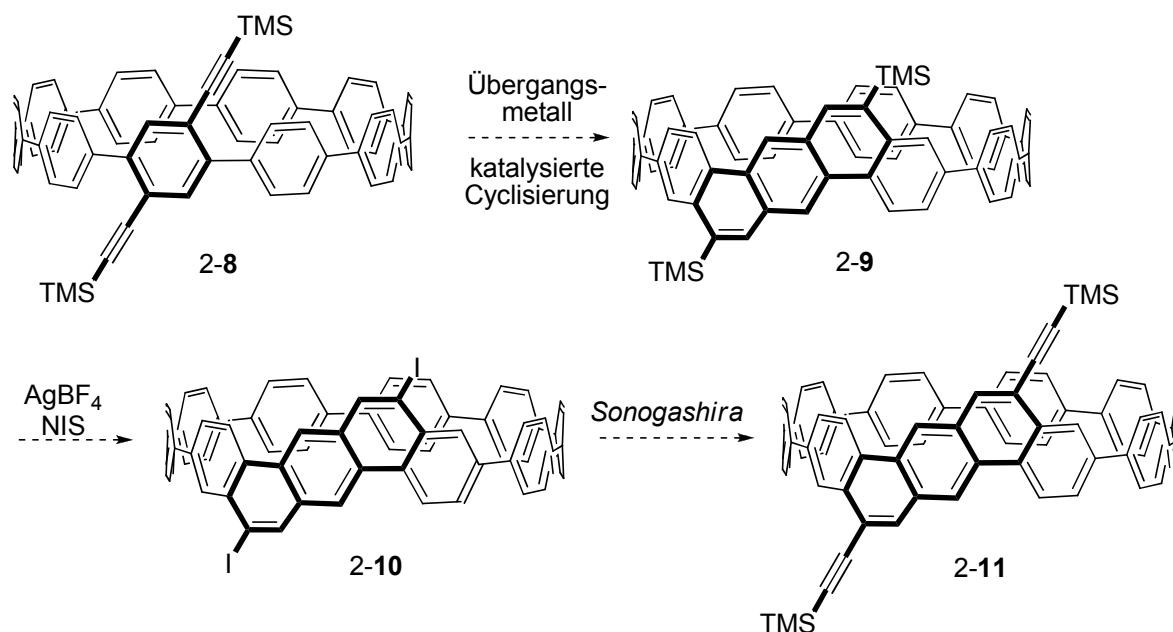


Schema 108: Übergangsmetall oder Elektrophil vermittelte Aktivierung von Alkinen

Mit Hilfe geeigneter Substituenten sollte es möglich sein einen schichtweisen Aufbau des CPPs durchzuführen und so eine „bottom-up“-Synthese des Kohlenstoffnanoröhrchens zu entwickeln.

Als eine erste Strategie erschien die Einführung von TMS-Acetylenen. Durch die Aktivierung des Alkins mit einem Übergangsmetall sollte es möglich sein, die Alkine unter Erhalt der TMS-Gruppe zu cyclisieren und somit einen schichtweisen Aufbau des CPPs zu ermöglichen.¹²⁸ (Schema 109: 2-8 → 2-9)

¹²⁸ Beispiele zur Cyclisierung von TMS-acetylenen: (a) Mamane, V; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4556. (b) Dal Zotto, C.; Wehbe, J.; Virieux, D.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2008**, 13, 2033. (c) Xie, C.; Zhang, Y.; Yang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 4810. (d) Shibata, T.; Ueno, Y.; Kanda, K. *Synlett* **2006**, 3, 411. (e) Komeyama, K.; Igawa, R.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1748.



Schema 109: Konzept zum schichtweisen Aufbau der CPPs

Die TMS-Substituenten sollten dann durch Umsatz mit Silbersalzen und einer Iodoniumquelle in die entsprechenden Iodide überführt werden können (Schema 109, vgl. **2-9** \rightarrow **2-10**),¹²⁹ so dass durch eine anschließende *Sonogashira*-Reaktion^{130,131} wieder TMS-Acetylene eingeführt werden können und der Cyclus zum Aufbau der nächsten Schicht wieder von Vorne beginnen kann (Schema 110: **2-10** \rightarrow **2-11**).

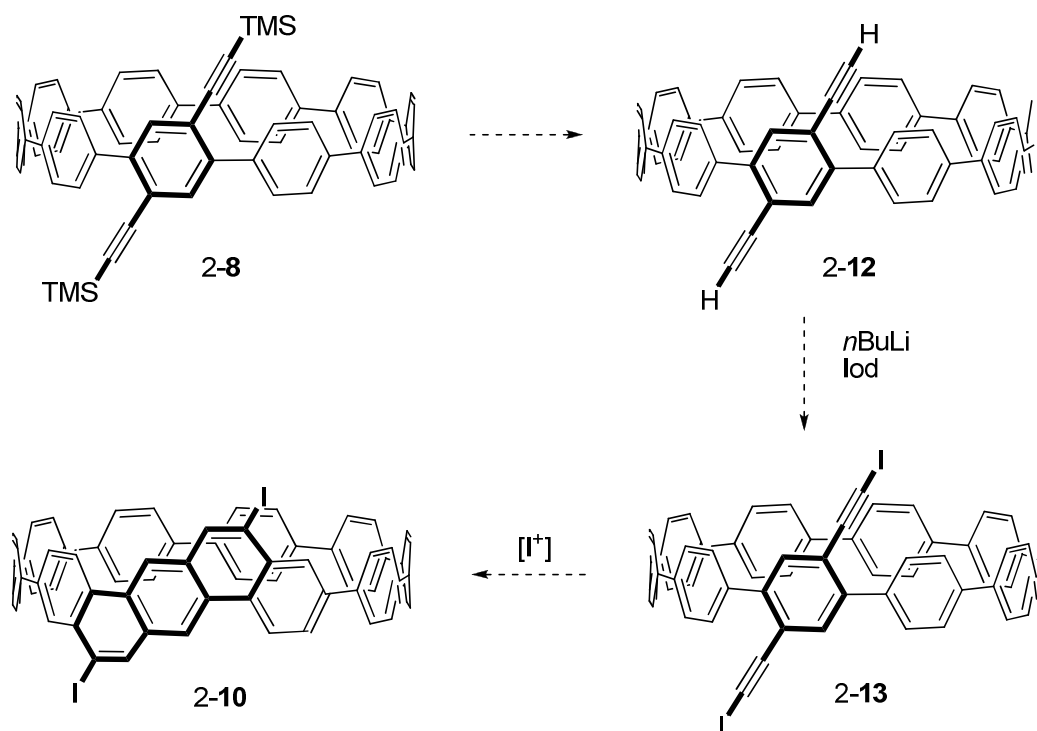
Alternativ könnte **2-8** auch unter basischen Bedingungen¹³² zum freien Alkin **2-12** entschützt werden und über Deprotonierung und Zugabe von Iod in die Verbindung **2-13** überführt werden. Die Verbindung könnte dann unter Übergangsmetallkatalyse zu **2-10** cyclisiert werden (Schema 110).¹²⁵

¹²⁹ Jacob, L., A.; Chen, B.-L.; Stec, D. *Synthesis* **1993**, 611.

¹³⁰ Übersichtsartikel, s.: Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084.

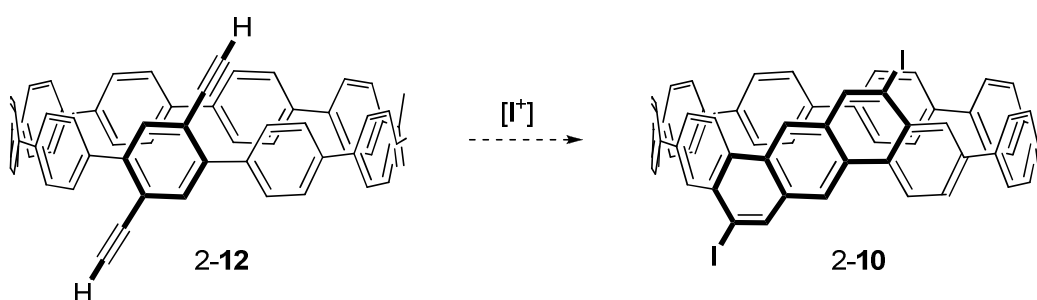
¹³¹ John, J., A.; Tour, J., M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15515.

¹³² (a) Al-Hassan, M., I. *J. Organometallic Chem.* **1990**, 395, 227. (b) Dougherty, T., K.; Lau, Kreisler, S., Y.; Hedberg, F., L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5273. (c) Lewis, F., D.; Sajimon, M., C.; Zuo, X.; Rubin, M. Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10447.



Schema 110: Alternative Route über Iod substituierte Alkine

Eine dritte Möglichkeit ergibt sich durch Cyclisierung des freien Acetylens **2-12** mit Elektrophilen, beispielsweise durch den Einsatz verschiedener Iodoniumquellen (Schema 111). Nach Cyclisierung würde wie auch in der obigen Sequenz gezeigt, der Iod substituierte Aromat **2-10** entstehen. Während meiner Masterarbeit konnte ich in Zusammenarbeit mit *Benedikt Crone* bereits zeigen, dass diverse Iodoniumquellen für Cyclisierung von 1,5-Eninen zu hochsubstituierten Aromaten genutzt werden können.¹³³



Schema 111: Elektrophil vermittelte Cyclisierung

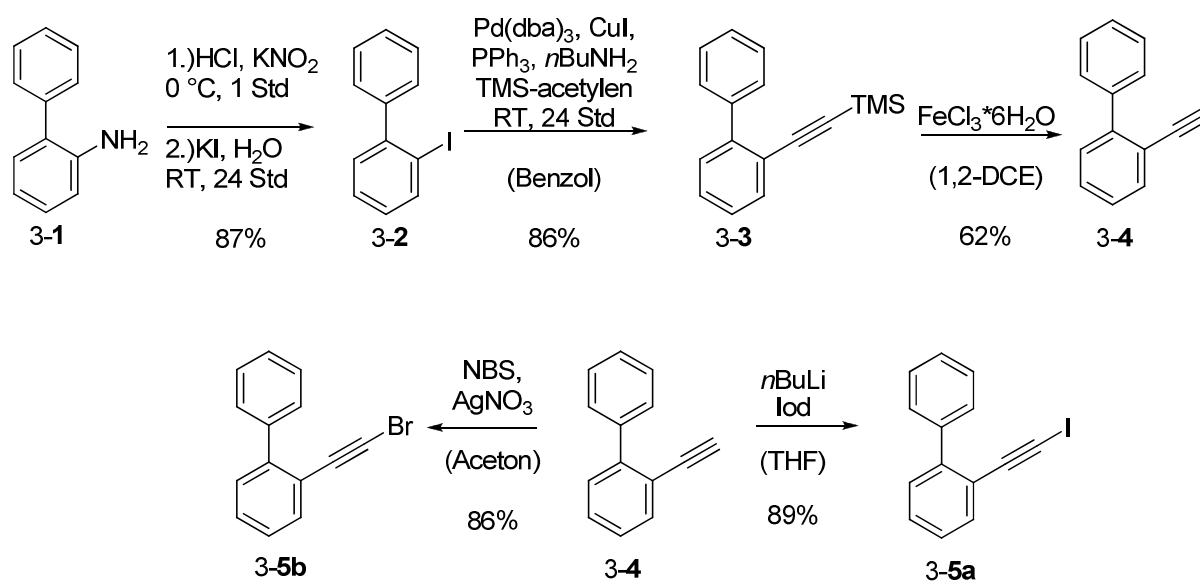
Alle drei beschriebenen Strategien ermöglichen eine schichtweise Erweiterung eines CPPs. Durch den beschriebenen Cyclus in Schema 109 soll so eine „bottom-up“-Synthese eines Kohlenstoffnanoröhrchens verwirklicht werden.

¹³³(a) Umland, K.-D., *Masterarbeit*, Ludwig Maximilians Universität München, **2009**. (b) B. Crone, *Dissertation*, Technische Universität München, **2010**.

3 Ergebnisse

3.1 Synthese und Umsetzung von *o*-Alkynylbiarylen zum Aufbau substituierter Phenanthrene

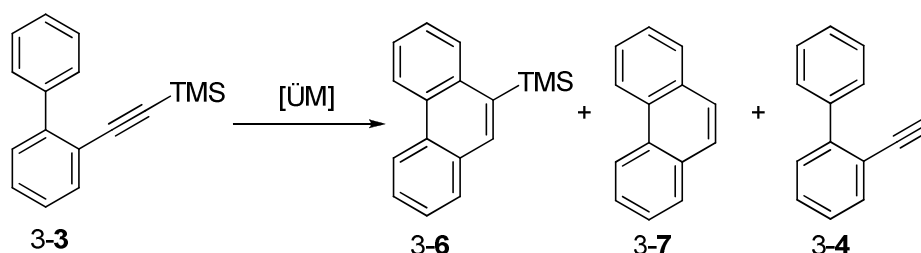
Um unsere Strategie zu untermauern, dass sich Polyaromaten durch eine Hydroarylierung von *o*-Alkynylbiphenyleinheiten aufbauen lassen, wurde zunächst ein Testsystem synthetisiert. Als geeignete Systeme wurde **3-3**, **3-4**, **3-5a** und **3-5b** angesehen. Sie konnten über eine einfache Reaktionssequenz aus *o*-Iodbiphenyl **3-1** dargestellt werden (Schema 112).^{134,135,136}



Schema 112: Reaktionssequenzen zu den Testsubstraten **3-3**, **3-4**, **3-5a** und **3-5b**

Zuerst wurde **3-3** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. Die folgende Tabelle zeigt eine Auswahl an Ergebnissen zur Untersuchung der Cyclisierung von **3-3**.

Schema 113: Untersuchungen zur Cyclisierung von **3-3**



¹³⁴ Poriel, C.; Ferrand, Y.; Juillard, S.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 145.

¹³⁵ John, J., A.; Tour, J., A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15515

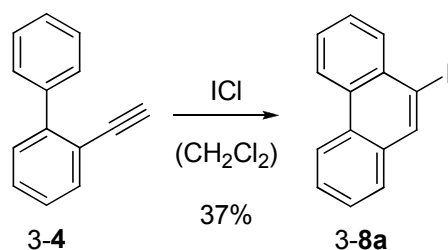
¹³⁶ Zur Darstellung von internen Bromalkinen: (a) Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4734. (b) Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 727.

Eintrag	Edukt	Bedingungen	Produkte		
			Ausbeute[%] ^[a] 3-6	Ausbeute[%] ^[a] 3-7	Ausbeute[%] ^[a] 3-4
1	3-3	FeCl ₃ *6H ₂ O, (DCE), RT	-	-	62
2	3-3	AuCl(PPh ₃), AgSbF ₆ , (Toluol), RT	-	-	51
3	3-3	AuCl(PPh ₃), AgSbF ₆ , (CH ₂ Cl ₂), RT	-	-	53
4	3-3	Au(III)Cl ₃ , (Toluol), RT	-	-	61
5	3-3	In(OTf) ₃ , (Toluol), RT	-	-	42
6	3-3	PtCl ₂ , (Toluol), RT	-	46	-

Tabelle 15 : untersuchte Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung von 3-3; [a] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie

Wie die Tabelle 15 zeigt, wurden verschiedene Übergangsmetalle getestet. Während FeCl₃*6H₂O, AuCl(PPh₃), Au(III)Cl₃ und In(OTf)₃ nur zu einer Entschützung zu 3-4 führten (Tabelle 15, Eintrag 1-5), führte die Umsetzung von 3-3 mit PtCl₂ zur Cyclisierung unter Verlust der TMS-Gruppe. Phenanthren 3-7 konnte in 46% Ausbeute erhalten werden. Das TMS-substituierte Phenanthren 3-6 wurde unter den getesteten Bedingungen nicht erhalten, obwohl in der Literatur beschrieben.¹²⁸

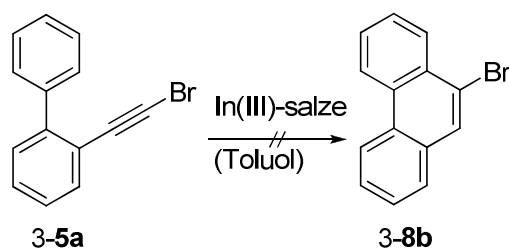
Die Cyclisierung von 3-4 mit verschiedenen Iodoniumquellen wurde durch *Angela Bredenkamp* durchgeführt (Schema 114). Dabei konnte unter Verwendung von Iodchlorid die gewünschte Verbindung 3-8a erhalten werden.



Schema 114: Cyclisierung von 3-4 zu 3-7 unter Verwendung von ICl

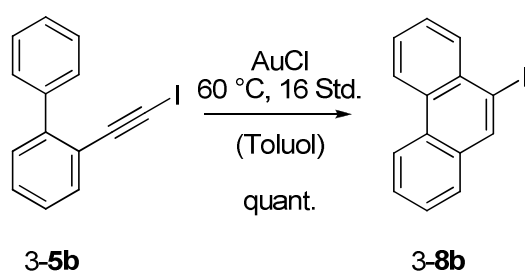
Die von *Fürstner et al.* beschriebene Cyclisierung von 3-5b zu 3-8b unter Erhalt des Bromids konnte nicht bestätigt werden (Schema 115).¹³⁷ Wie beschrieben wurden Indium(III)salze verwendet, die gewünschte Verbindung 3-8b konnte jedoch bei keiner der Versuche erhalten werden.

¹³⁷ Mamane, V; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4556.



Schema 115: versuchte Cyclisierungen von **3-5a** zu **3-8b** unter Verwendung von Indium(III)salzen

Die Cyclisierung des Iodderivats **3-5a** konnte dagegen erfolgreich durchgeführt werden (Schema 116). Durch Verwendung von Gold(I)chlorid in Toluol gelang die Cyclisierung zu **3-8a** in quantitativer Ausbeute.¹²⁵

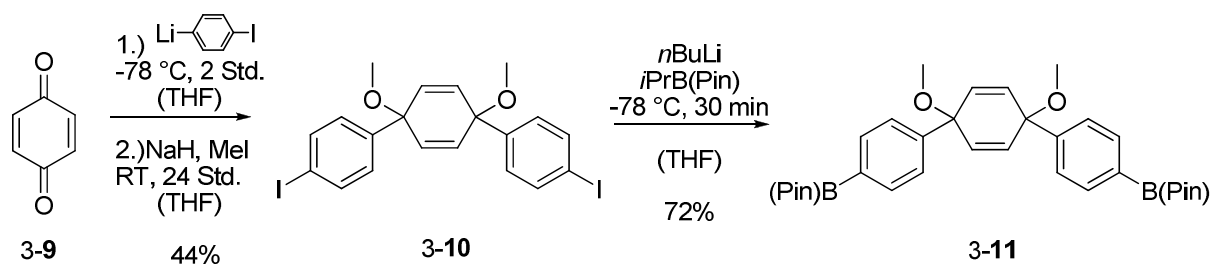


Schema 116: Cyclisierung des Iodalkins **3-5a** zu **3-8a**

Infolge der erfolgreichen Cyclisierungen des terminalen Alkins **3-4** mit Iodchlorid (ICl) zu **3-8** und des Iodalkins **3-5a** zu **3-8a** mit Gold(I)chlorid werden bei nachfolgenden Reaktionen zum schichtweisen Aufbau eines Cycloparaphenylens (CPP) zunächst diese beiden Strategien zur Cyclisierung verfolgt werden.

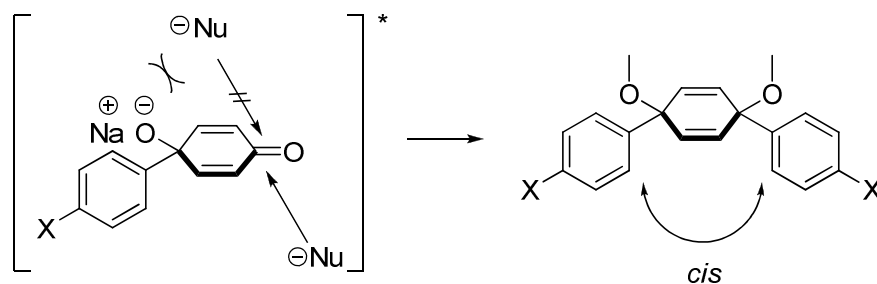
3.2 Unselektive Synthesen von CPPs

Der Synthese von *Jasti* und *Bertozzi* folgend,¹¹² wurde Benzoquinon mit einfach lithiiertem 1,4-Diodbenzol umgesetzt (Schema 99). Nach Methylierung entsteht **3-10**. **3-10** wird über Lithiierung und Abfang der dilithiierten Spezies durch *iso*-Propylpinakolborat in das Diborat **3-11** überführt.



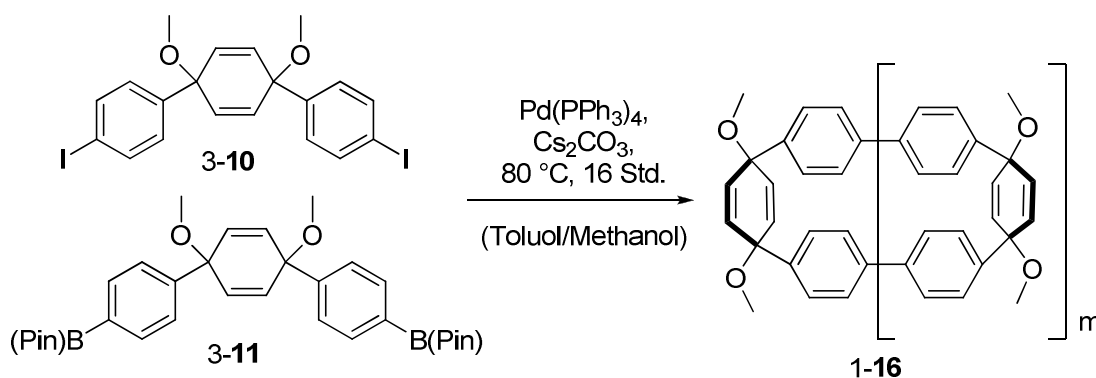
Schema 117: Darstellung des Diiodids **3-10** und **3-11**

Die aromatischen Ringe in 3-10 stehen aufgrund elektronischer Abstoßung des Alkoholats und des Nucleophils im Intermediat *cis* zueinander (Schema 118).



Schema 118: Erklärung der Diastereoselektivität

Die Verbindungen 3-10 und 3-11 wurden nun unter *Suzuki*-Bedingungen cyclisiert.¹³⁸ Dabei wurden Makrozyklen unterschiedlicher Ringgrößen erhalten.



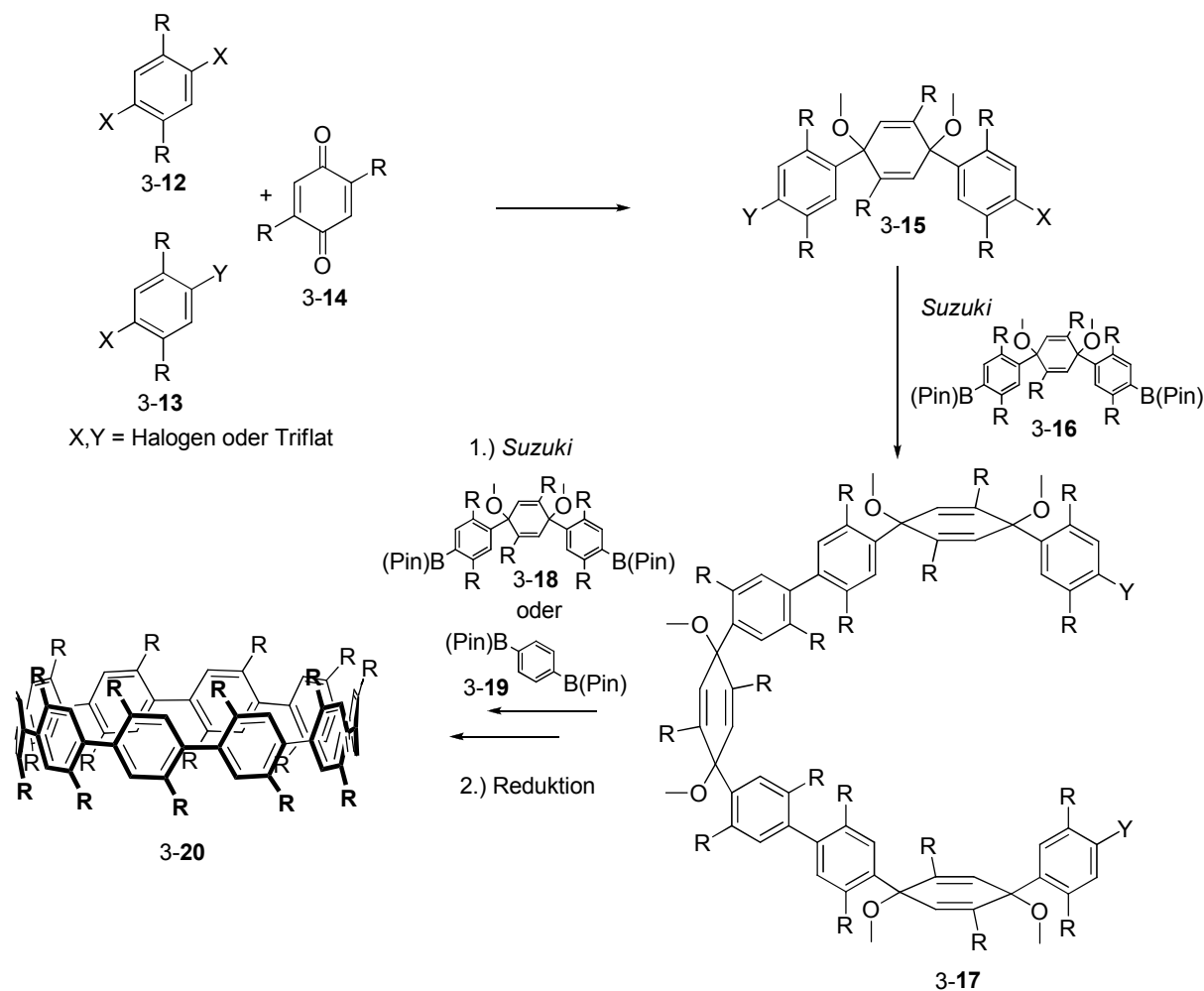
Schema 119: *Suzuki*-Makrocyclisierung von 3-10 und 3-11

Eine Einschätzung über Ringgröße und Molekulargewicht der isolierten Produkte konnte aufgrund unzureichender analytischer Methoden nicht geklärt werden. Da die NMR-Signale betreffend Verschiebung und Integral annähernd identisch sind, konnte über NMR-Experimente zur Größe des Makrocyclus keine Aussage getroffen werden. Ähnlich verhält es sich bei den Absorptionsbanden der entsprechenden IR-Spektren. Über Massenspektroskopie konnten die entsprechenden Molekulargewichte nicht identifiziert werden. Auch eine Zuordnung eventueller Teilfragmente war nicht möglich. Auch durch Variation der Ionisationsmethode (ESI, EI, APCI, APLI) konnte keine Verbesserung erreicht werden. Die in der Literatur verwendete MALDI-TOF-Charakterisierung stand zu diesem Zeitpunkt nicht zur Verfügung.^{112,113}

¹³⁸ (a) Song, Z., Z.; Wong, H., N., *C. J. Org. Chem.* **1994**, 59, 33. (b) Yamaguchi, S.; Ohno, S.; Tamao, K. *Synlett* **1997**, 1199.

3.3 Selektiver Aufbau von CPPs

Infolge des unselektiven Ringschlusses durch die Kombination von **3-10** und **3-11** in einer *Suzuki*-Kupplung und damit verbunden schwierigen Analytik, wurde in nachfolgenden Experimenten versucht, die Makrocyclen selektiv darzustellen. Auch hier konnte auf eine Strategie von *Jasti et al.* zurückgegriffen werden.¹¹³ Dabei lässt sich auch diese Strategie im Wesentlichen auf die Kombination von 1,4-Benzoquinon mit 1,4-Dihalogenbenzol reduzieren. Schema 120 zeigt eine Übersicht der verfolgten Strategie. Durch die Kombination von **3-12**, **3-13** und **3-14** ließ sich zunächst der Baustein **3-15** aufbauen. Im Gegensatz zu der Strategie zum unselektiven Aufbau von CPPs, besitzt Baustein **3-15** (vgl. Schema 119, **3-10**) zwei unterschiedliche Halogensubstituenten X und Y. Die Halogene sollten sich in der Reaktivität der nun folgenden *Suzuki*-Kreuzkupplung mit **3-16** unterscheiden, damit selektiv der offene 9er-Baustein **3-17** gebildet werden kann. Über eine zweite *Suzuki*-Kreuzkupplung mit einem Diborat, zum Beispiel **3-18** oder **3-19**, sollte schließlich der Makrocyclus und nach abschließender Reduktion das CPP **3-20** erhalten werden können.

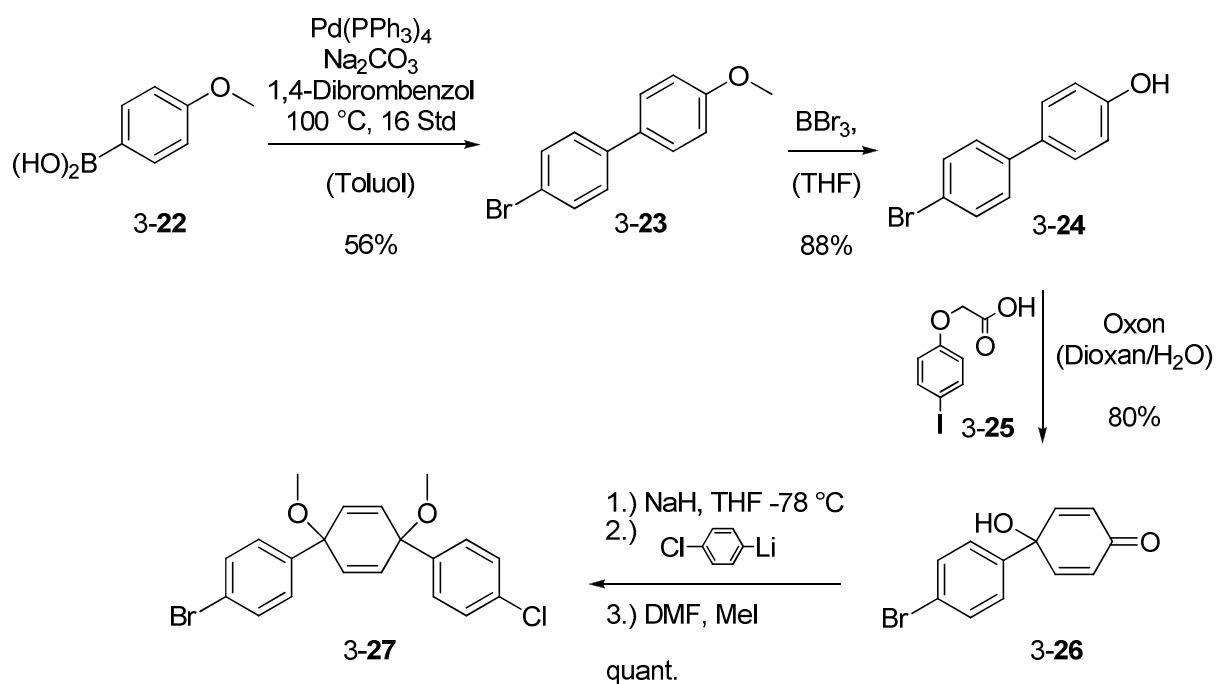


Schema 120: Strategie zum selektiven Aufbau eines offenen 9er-Bausteins **3-17**

In den folgenden Abschnitten werden nun die Synthesen verschieden substituierter Bausteine beschrieben. Dabei werden sowohl Wege zur Synthese von unterschiedlichen Benzoquinonen als auch Synthesen zum Aufbau von Aromaten mit diversen Substitutionsmustern gezeigt. Die einzelnen Bausteine werden dann zu 3er-Bausteinen des Typs **3-15** kombiniert und diese anschließend in die Synthese der Cycloparaphenylene eingebaut.

3.3.1 Synthese unsubstituierter Bausteine

Schema 121 zeigt zusammenfassend die Synthese des Bausteins **3-27**. Ausgehend von 4-Methoxyborsäure **3-22** wird zunächst über eine *Suzuki*-Kupplung mit 1,4-Dibrombenzol das Biphenyl **3-23** gebildet.¹³⁹ Nach anschließender Spaltung des Methylethers mit Bortribromid wird **3-24** erhalten.¹³⁹ Unter Verwendung katalytischer Mengen **3-25** in Kombination mit dem Oxidationsmittel Oxon kann **3-24** in wässrigen zu **3-26** oxidiert werden.¹⁴⁰



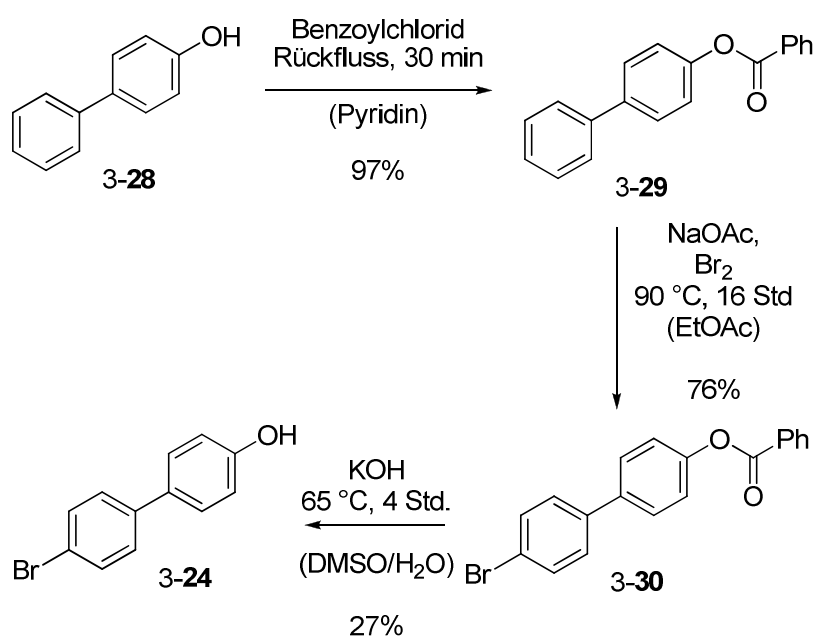
Schema 121: Synthese von **3-27**

Lithiierung von 1-Brom-4-Chlorbenzol, anschließende Umsetzung mit **3-26** und abschließende Methylierung liefert die Verbindung **3-27** in exzellenten Ausbeuten.

¹³⁹ Moorthy, N., J.; Koner, A., L.; Samanta, S.; Roy, A.; Nau, W., M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4289

¹⁴⁰ Yakura, T.; Omoto, M.; Yamauchi, Y.; Tian, Y.; Ozono, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5833.

Die Verbindung **3-24** kann alternativ auch über einen anderen Weg gewonnen werden (Schema 122). Ausgehend von 4-Phenylphenol **3-28** kann über einer Veresterung mit Benzoylchlorid zu **3-29**¹⁴¹ und Bromierung in *para*-Stellung **3-30** synthetisiert werden.¹⁴² Nach Verseifung in basischer Umgebung wird **3-24** erhalten.¹⁴² Trotz der schlechten Ausbeute im letzten Schritt, ist dieser Weg der effektivere Weg um **3-24** zu gewinnen, da die Ausgangsmaterialien günstig und die Reaktionen in mol-Maßstab durchgeführt werden können.



Schema 122: alternative Darstellung von **3-24**

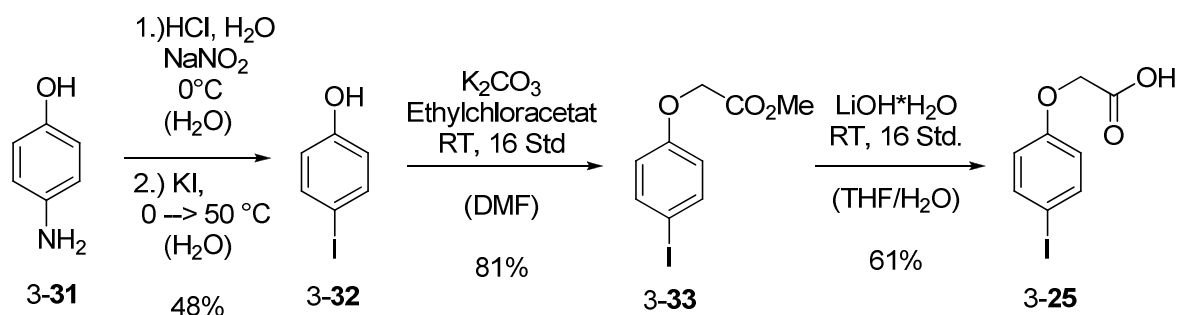
Die für die Oxidation von **3-24** zu **3-26** benötigte Iod-Spezies **3-25** wurde zuvor über eine 3-stufige Sequenz aus 4-Hydroxyanilin **3-31** dargestellt (Schema 123).^{143,144}

¹⁴¹ Arisawa, M.; Igarashi, Y.; Kobayashi, H.; Yamada, T.; Bando, K.; Ichikawa, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7846.

¹⁴² Kelley, C., J.; Ansu, K.; Budisusetyo, W.; Ghorghis, A.; Qin, Y.; Kauffman, J., M. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 11.

¹⁴³ Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3060-3073.

¹⁴⁴ Lee, K.; Lee, J., H.; Boovanahalli, S., K.; Jin, Y.; Lee, M.; Jin, X.; Kim, J., H.; Hong, Y., S.; Lee, J., J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1675.



Schema 123: Darstellung der Iodspezies 3-25

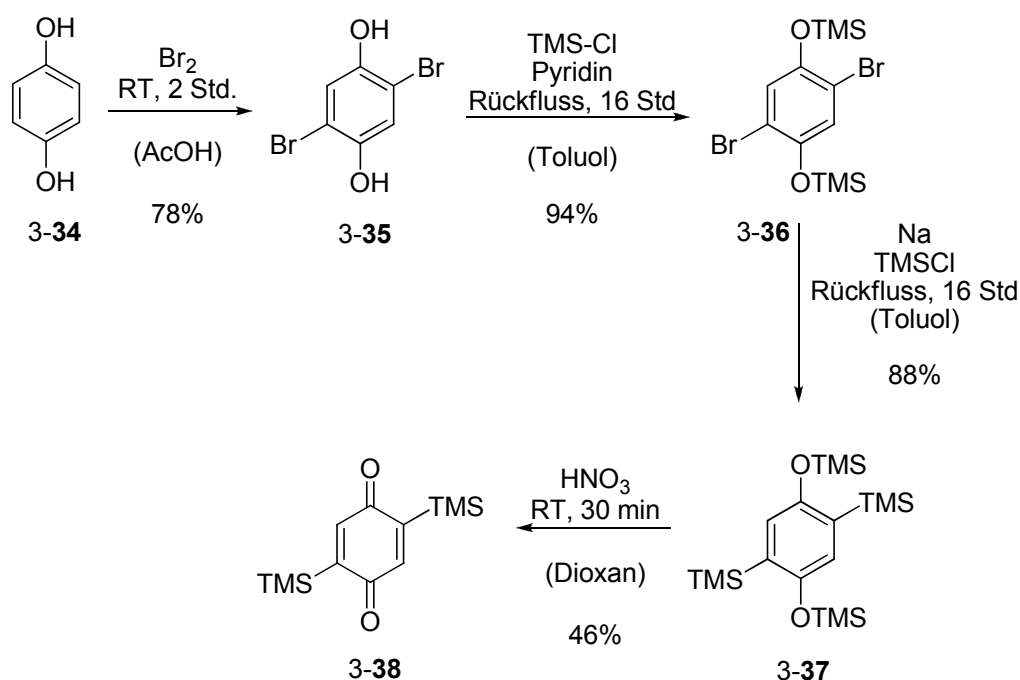
Die Reaktionssequenz verläuft dabei über eine *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion zu 3-32, gefolgt von einer Substitutionsreaktion mit Ethylchloracetat und abschließender Verseifung zu 3-25.

3.3.2 Synthesen substituierter Bausteine

3.3.2.1 Synthesen zu 2,5-substituierter 1,4-Benzoquinone

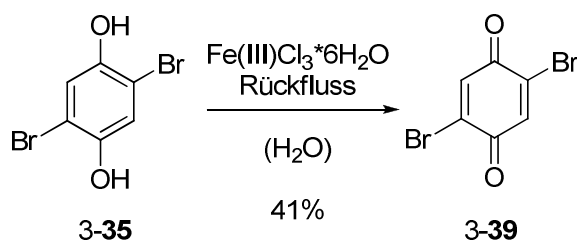
Die Synthese von 2,5-Bis(trimethylsilyl)-1,4-benzoquinon 3-38 gelang ausgehend von Hydrochinon 3-34 (Schema 124). Über eine Bromierung konnte zunächst 2,5-Dibrombenzol-1,4-diol 3-35 synthetisiert werden. 3-35 wurde im Anschluss in den TMS-Ether 3-36 überführt. In einer nachfolgenden radikalischen Reaktion mit elementarem Natrium konnten die Brom-Substituenten durch TMS-Substituenten ersetzt werden. Der erhaltene 2,5-substituierte-1,4-disilylsether 3-37 wurde durch Umsetzung mit Salpetersäure in 2,5-Bis(trimethylsilyl)-1,4-benzoquinon 3-38 überführt.¹⁴⁵

¹⁴⁵ Bock, H.; Nick, S.; Näther, C.; Bats, J., *W. J. prakt. Chem.* **1996**, 338, 363.



Schema 124: Synthese von 2,5-Bis(trimethylsilyl)-1,6-benzoquinon 3-38

Neben TMS-substituierten 1,6-Benzoquinonen wurden auch Halogen- und Acetylen-substituierte Benzoquinone synthetisiert. So gelang die Überführung von 2,5-Dibrombenzo-1,4-diol 3-35 in ein 2,5-Dibrom-1,4-benzoquinon 3-39 (Schema 125). Durch Umsetzung von 3-35 mit Eisen(III)chlorid konnte 3-39 in 41% Ausbeute erhalten werden.¹⁴⁶

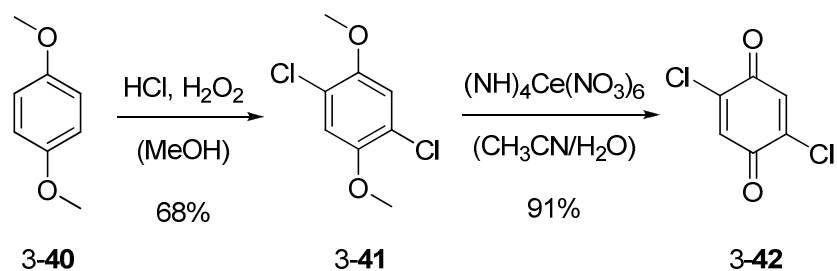


Schema 125: Oxidation von 3-44 zu 3-48

Die Synthese des entsprechenden Chlorderivats 3-42 gelang über einen dreistufigen Zugang (Schema 126).¹⁴⁷ Ausgehend von 1,4-Dimethoxybenzol 3-40 wird durch Umsetzung mit einer salzsauren Wasserstoffperoxidlösung dichloriert. Das entsprechende 1,4-Dichlor-2,5-dimethoxybenzol 3-41 konnte dabei in 68% erhalten werden.

¹⁴⁶ Eicher, Th.; Tietze, L., F., *Reaktionen und Synthesen*, 2. Auflage, Georg Thieme-Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 254.

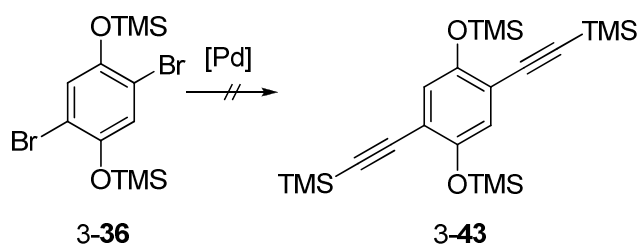
¹⁴⁷ Barhate, N., B.; Gajare, A., S.; Wakharkar, R., D.; Bedekar, A., V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39., 6349.



Schema 126: Synthese des 2,5-Dichlor-1,4-Benzoquinon 3-51

Anschließend konnte 3-41 durch Diammoniumcerhexaborat zum 2,5-Dichlorbenzoquinon-1,4-benzoquinon 3-42 oxidiert werden.¹⁴⁸

Die Synthese eines 2,5-Acetylen-substituierten 1,4-Benzoquinons stellte sich als schwieriger heraus. Eine *Sonogashira*-Reaktion zur Einbringung der TMS-Acetylen-Substituenten war unter verschiedensten Bedingungen nicht möglich (Schema 127).¹⁴⁹ 3-43 konnte bislang nicht erhalten werden.



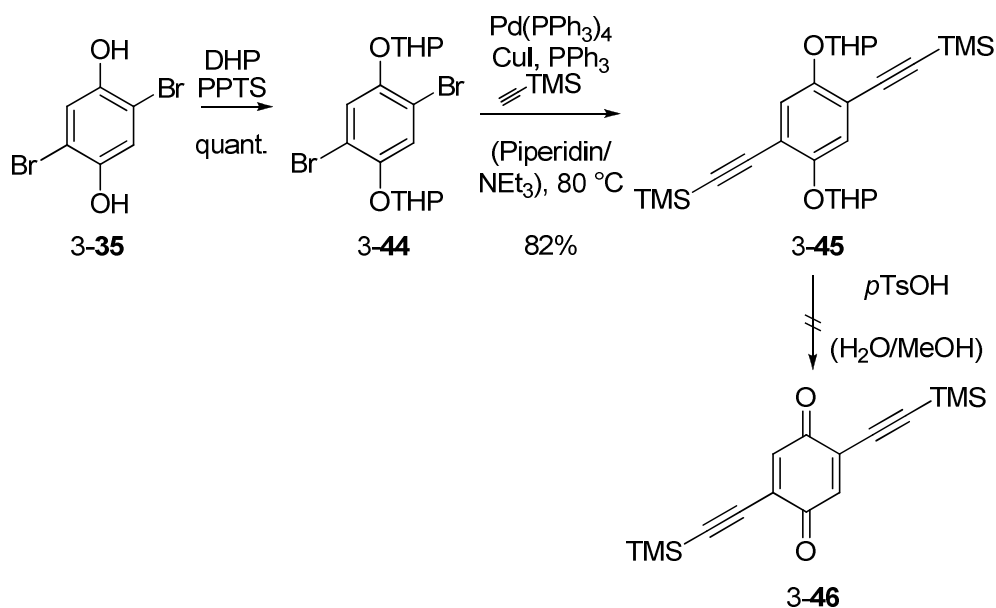
Schema 127: misslungene *Sonogashira*-Reaktion zu 3-49

Durch Wechsel der Phenol-Schutzgruppen zu Tetrahydropyran (THP), konnte nachfolgende *Sonogashira*-Reaktion in guten Ausbeuten zu 3-45 durchgeführt werden (Schema 128). Anschließende Entschützung misslang allerdings, sodass auch dieser Weg nicht das gewünschte Produkt 3-46 lieferte.¹⁵⁰

¹⁴⁸ Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J., C. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3233.

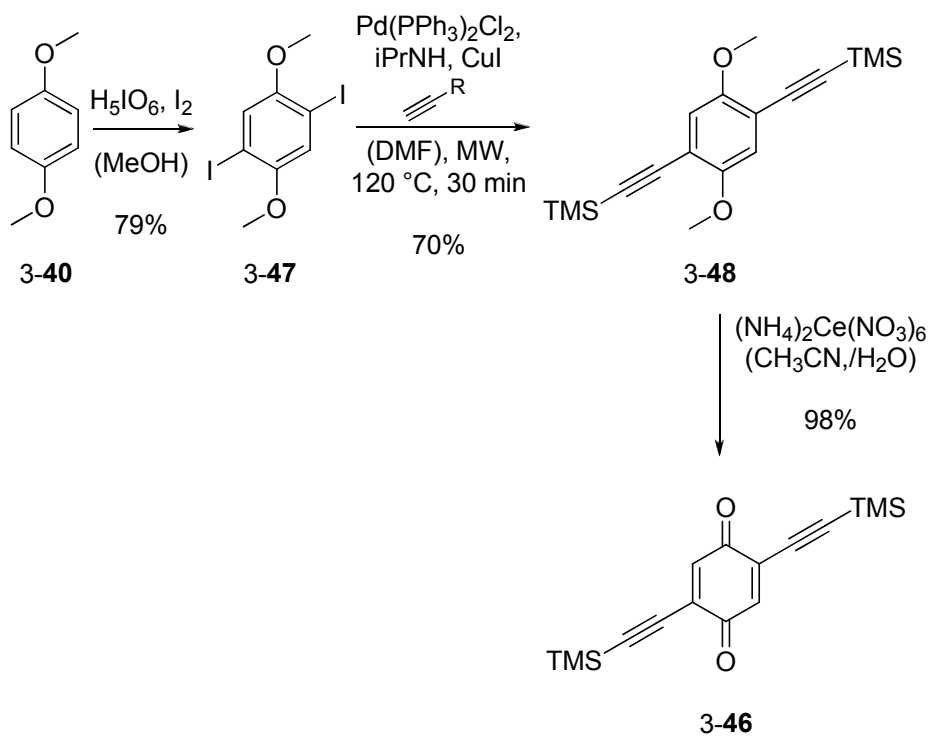
¹⁴⁹ Zhao, Y.-L.; Liu, L.; Zhang, W.; Sue, C.-H.; Li, Q.; Miljanic, O., S.; Yaghi, O., M.; Fraser Stoddart, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13356.

¹⁵⁰ Crisp., G., T.; Bubner, T., P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11899.



Schema 128: misslungene Entschützung des THP-Acetals 3-46

Erst durch eine dritte Synthesesequenz (Schema 129) konnte 3-46 gewonnen werden. Über eine Periodsäure katalysierte Iodierung von 1,4-Dimethoxybenzol 3-40 konnte 3-47 erhalten werden. Anschließende *Sonogashira*-Reaktion unter Mikrowellenbedingungen brachte 3-48 hervor.¹⁵¹



Schema 129: Synthesesequenz zu 3-56

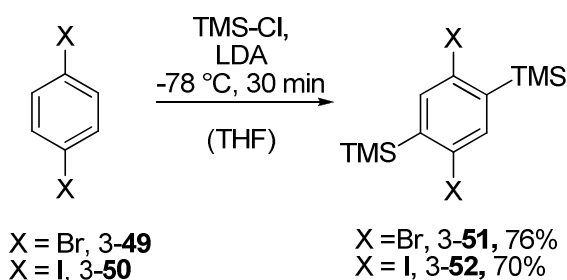
¹⁵¹ Yi, C.; Blum, C.; Lehmann, M.; Keller, S.; Liu, S.-X.; Frei, G.; Neels, A.; Hauser, J.; Schürch, S.; Decurtins, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3350.

Durch Oxidation mit Diammoniumcerhexanitrat konnte schließlich 2,5-Bis(trimethylsilylacetylen)-1,6-Benzoquinon **3-46** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

3.3.2.2 Synthesen zu 2,5-substituierten 1,4-Dihalogenbenzolen

Bei der Synthese von 2,5-substituierter 1,4-Dihalogenbenzole sollten in etwa die gleichen Substituenten eingeführt werden wie bei der Synthese der verschiedenen 2,5-substituierten 1,4-Benzoquinone.

Die Synthese eines TMS-substituierten 1,4-Dihalogenaromaten gelang ausgehend von 1,4-Dibrombenzol **3-49** und 1,4-Diiodbenzol **3-50**. Dabei wird der *ortho*-dirigierende Effekt von Halogenen zur Einführung der TMS-Gruppen ausgenutzt.¹⁵² Die Synthese von **3-51** und **3-52** gelang auf diesem Weg in guten Ausbeuten.



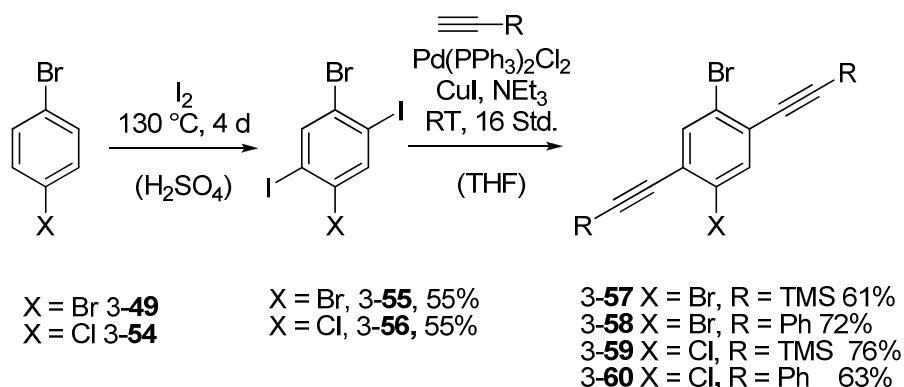
Schema 130: Einführung der TMS-Substituenten über *ortho*-Litiierung von 1,6-Dihalogenbenzolen

Die Einführung von Acetylen-Substituenten in einen 1,4-Dihalogenaromaten gelang ebenfalls. Dafür wurde zunächst 1,4-Dibrombenzol **3-49** mit Iod in Schwefelsäure zu **3-55** umgesetzt.¹⁵³ Über eine *Sonogashira*-Kupplung¹⁵⁴ wurden anschließend die Acetylen-Substituenten eingeführt. Mit TMS-acetylen wurde **3-57** und mit Phenylacetylen **3-58** erhalten. Bemerkenswert ist dabei, dass unter den beschriebenen Bedingungen nur die Iod-Substituenten reagierten. Die Brom-Substituenten blieben völlig erhalten. Ausgehend von 1-Brom-4-Chlorbenzol **3-54** konnten analog über Iodierung und *Sonogashira*-Reaktion die Verbindungen **3-59** und **3-60** dargestellt werden (Schema 131).

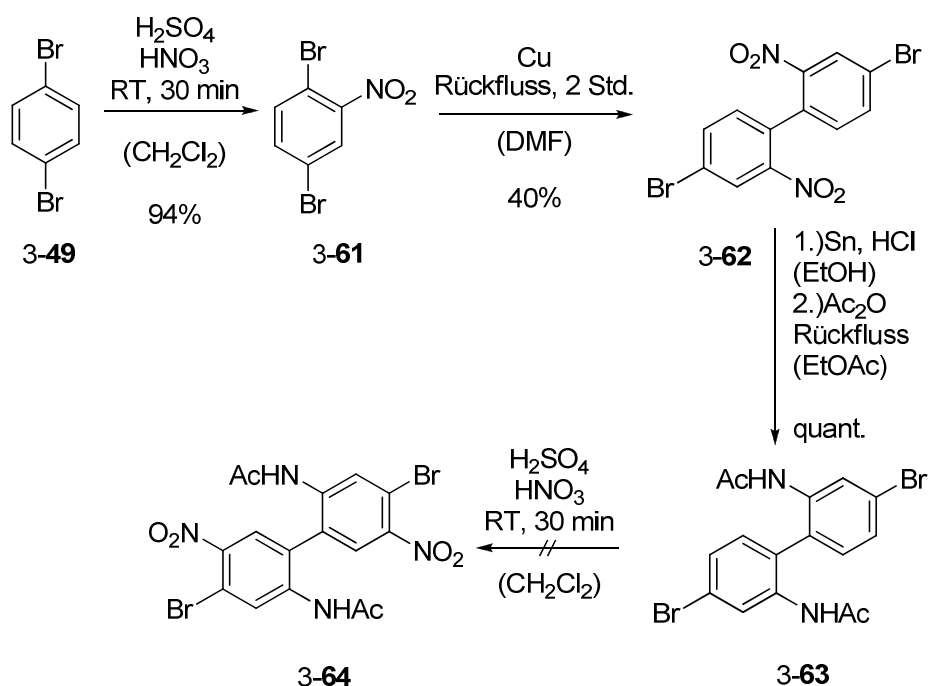
¹⁵² (a) Lulinski, S.; Serwatowski, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5384. (b) Liang, Y.; Geng, W.; Wei, J.; Xi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1934.

¹⁵³ He, F.; Wang, W.; Wei, C.; Tao, X.; Darling, S., B.; Strzalka, J.; Liu, Y.; Luping, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3284.

¹⁵⁴ Chanteau, S., H.; Tour, J., M. *J. Org. Chem.* 2003, 68.8750

Schema 131: Synthese der 2,5-diacetylen-substituierten 1-4 Dihalogenbenzole **3-57** – **3-60**

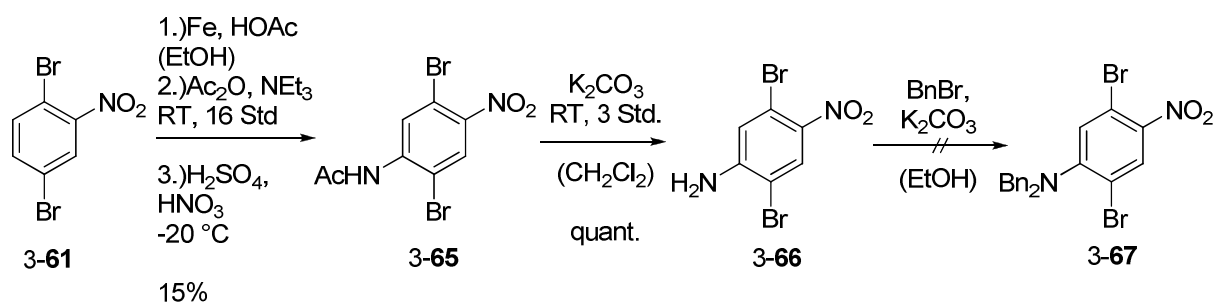
Über die Einführung von Nitro- und Amin-Gruppen könnten am CPP ebenfalls Halogene gebildet werden. Zu diesem Zweck wurde versucht ein hoch substituiertes Biphenyl **3-64** aufzubauen. Ausgehend von **3-49** wurde zuerst über die *in situ* gebildete Nitriersäure nitriert. Anschließend wurde **3-61** über eine Homokupplung mit elementarem Kupfer in **3-62** überführt, nachfolgend mit elementarem Zinnstaub in saurer Umgebung zum Amin reduziert und dann in das Acetimidat **3-63** überführt.¹⁵⁵ Die Nitrierung zu **3-64** misslang (Schema 132).

Schema 132: Synthese von **3-65**

3-61 erlaubt auch die Bildung von **3-67** (Schema 132). Über die Reduktion mit elementarem Eisen, Imidatbildung und Nitrierung kann **3-65** aufgebaut werden. Nach Entschützung zu 3-

¹⁵⁵ Price Jr. D., W.; Tour, J., M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3131.

66,¹⁵⁶ sollte die freie Aminfunktion doppelt Benzyl geschützt werden, um bei einer Lithiierung der Halogene nicht selbst deprotoniert zu werden. Die doppelte Schützung mit Benzylbromid misslang allerdings.

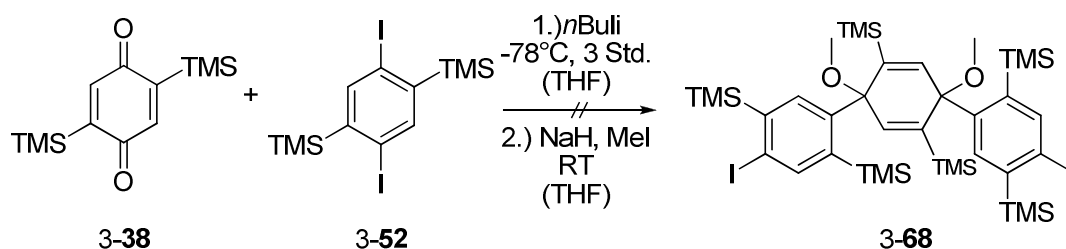


Schema 133: Bildung von 2,5-Dibrom-4-nitroanilin 3-67

3.3.2.3 Kombination 2,5-substituierter-1,4-benzoquinone mit 2,5-substituierten-1,4-dihalogenbenzolen

Die in den vorherigen Kapiteln synthetisierten 2,5-substituierten 1,4-Benzoquinonen wurden nun mit den 2,5-substituierten 1,4-Dihalogenbenzolen zur Reaktion gebracht. Dabei wurde immer das 2,5-substituierten 1,4-Dihalogen mit *n*Butyllithium zuerst monolithiiert und dann mit dem 2,5-substituierten 1,4-Benzoquinon umgesetzt.

Die Umsetzung von 3-38 mit 3-52 unter den beschriebenen Bedingungen zur Verbindung 3-68 gelang nicht (Schema 134). Stattdessen wurde eine vollaromatische Spezies unbekannter Natur erhalten. Zwar konnte das Substitutionsmuster von 3-38 im Produkt wieder gefunden werden, das Substitutionsmuster der Benzoquinoneinheit dagegen nicht. So fehlen im NMR-Spektrum die Methoxygruppen-Signale so wie die TMS-Signale der Benzoquinoneinheit 3-38.

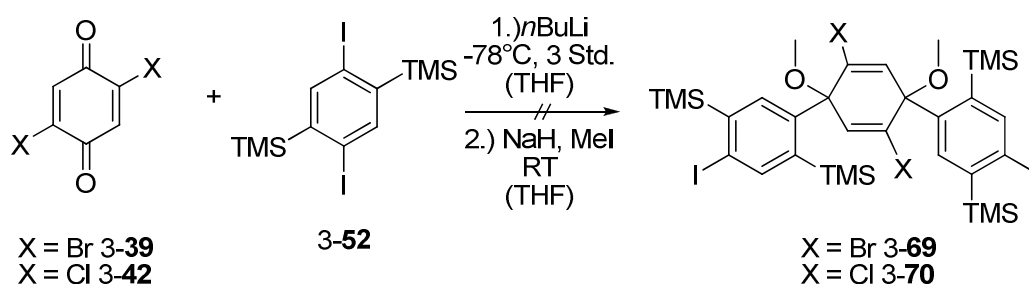


Schema 134: Umsetzung von 3-38 mit 3-52

¹⁵⁶ Maya, F.; Tour, J., M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 81.

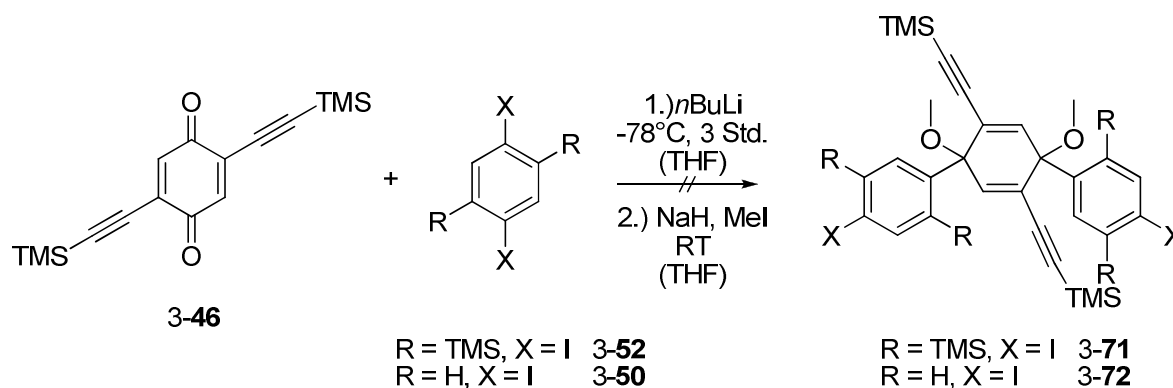
Beim Umsatz des Benzoquinon 3-38 mit Phenylmagnesiumchlorid gingen die TMS-Gruppen ebenfalls verloren. Deshalb wird vermutet, dass es aufgrund der sterischen Nähe von TMS-Gruppe und des intermediär gebildeten Alkoholations bzw. der Oxophilie des Siliziums zu einem Silylshift kommt. Eine genaue Identifizierung des Produkts und eine Klärung des beobachteten Vorgangs stehen noch aus.

Die Verwendung von halogenierten Benzoquinonen verlief ebenfalls ergebnislos (Schema 144). Bei der Umsetzung von 3-39 bzw. 3-42 mit 3-52 konnte weder das Produkt 3-69, noch 3-70 erhalten werden.



Schema 135: Umsetzung von 3-47 bzw. 3-51 mit 3-33

Die Verwendung von 2,5-Bis(trimethylsilylacetylen)-1,4-benzoquinons 3-46 in Kombination mit diversen Benzoquinonen brachte auch nicht die erhofften Ergebnisse.



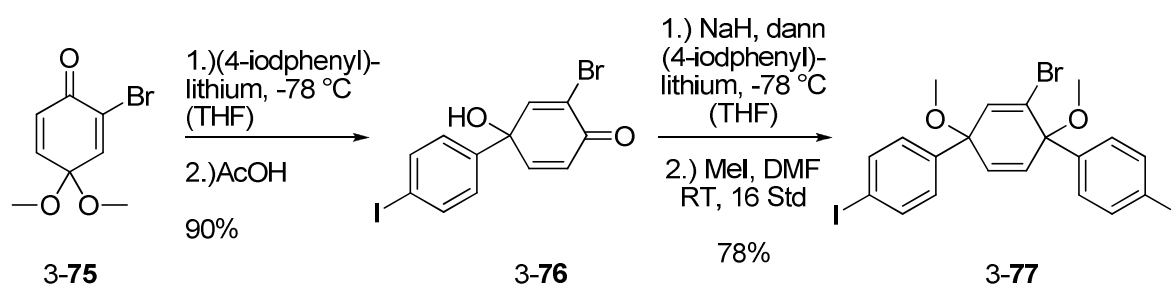
Schema 136: Umsetzungen von 3-58 mit 3-33 bzw. 3-26

Es konnten weder bei Verwendung von 3-52, noch bei Verwendung von 1,4-Diodbenzol 3-50 die entsprechenden Produkte 3-71 bzw. 3-72 isoliert werden (Schema 136).

3.3.2.4 Alternative Syntheseroute zu substituierten 3er-Bausteinen

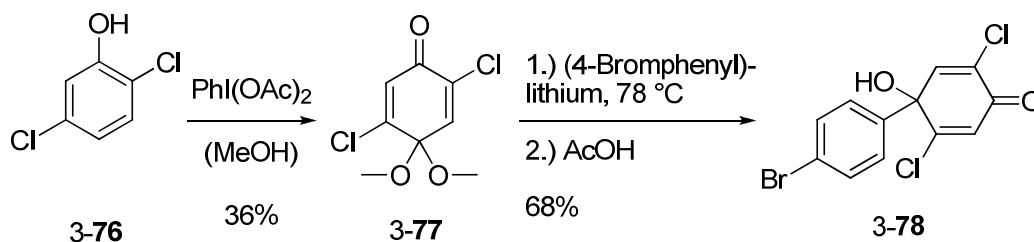
Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse bei der Kombination substituierter Benzoquinone mit substituierten 1,4-Dihalogenaromaten, wurde versucht über einen anderen Weg die

entsprechenden Bausteine aufzubauen. Als eine alternative Route wurde dabei eine von *Jasti* verwendete Synthese eines einfach Brom substituierten CPPs angesehen.¹⁵⁷ Bei dieser Synthesesequenz werden die beiden Aromaten nacheinander in den 3er-Baustein eingeführt (Schema 137). Ausgehend von Acetal 3-73 wird zunächst ein Aromat über Lithiierung von 1,4-Diiodbenzol eingeführt. Anschließend wird durch Erhitzen in Essigsäure das Keton 3-74 gebildet. Nachfolgend wird der Alkohol zunächst deprotoniert und dann erneut mit (4-Iodphenyl)lithium umgesetzt. Die *cis*-Selektivität beruht analog der gleichzeitigen Einführung der Aromaten auf Abstoßung des intermediär gebildeten Alkoholats und dem Nukleophil (vgl. Schema 118).



Schema 137: alternative Syntheseroute nach *Jasti*

Dieser Strategie folgend wurde zunächst das Acetal 3-77 aufgebaut (Schema 138). Hierzu wurde 2,5-Dichlorphenol 3-76 durch Diacetoxyiodbenzol in Methanol zu 3-77 oxidiert.¹⁵⁸ Nachfolgend wurde durch Umsetzung mit (4-Bromphenyl)lithium der erste Aromat eingeführt und nach Erhitzen in Essigsäure das Keton 3-78 gebildet.¹⁵⁷



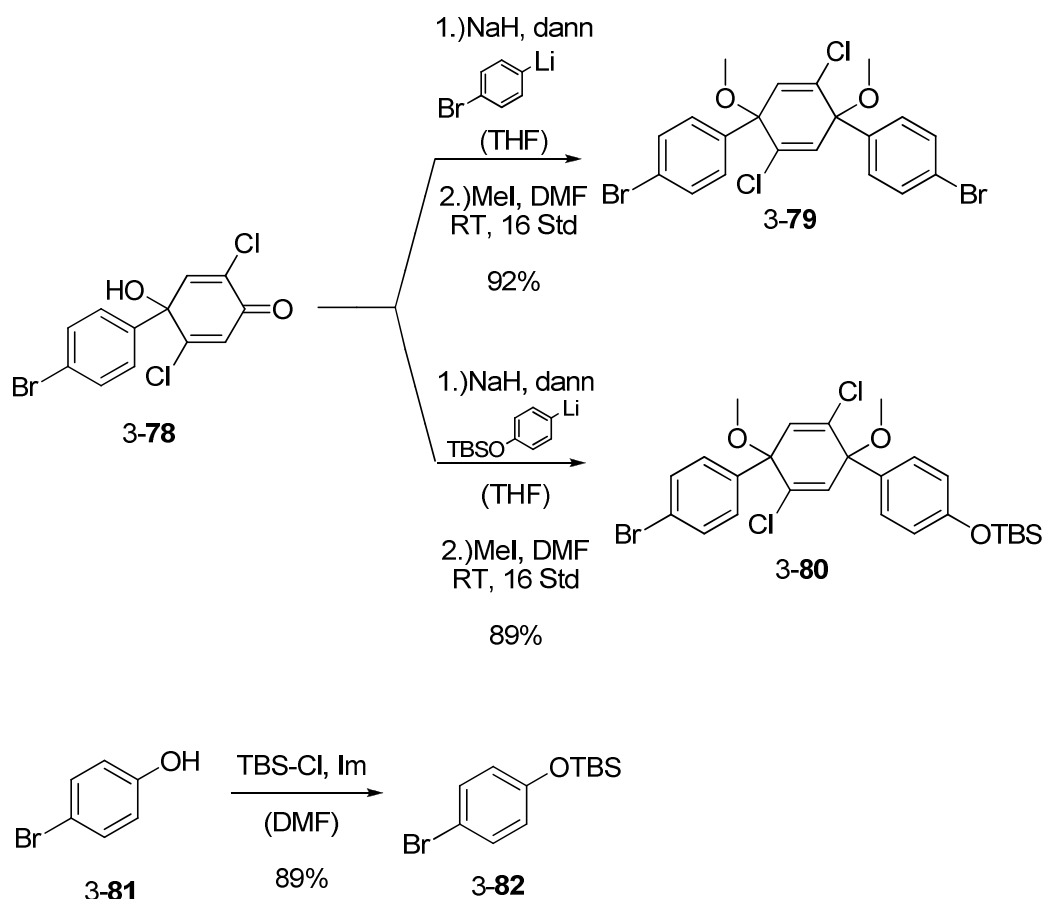
Schema 138: Bildung von 3-80

Ausgehend von 3-78 konnten verschiedene Aromaten eingeführt werden (Schema 139). Zum einen wurde 1,4-Dibrombenzol 3-53, zum anderen 3-82 eingeführt, welches zuvor durch Silylschätzung von 4-Bromphenol 3-81 synthetisiert wurde.¹⁵⁹

¹⁵⁷ Xia, J.; Golder, M., R.; Foter, M., E.; Wong, B., M.; Jasti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19709.

¹⁵⁸ Hookins, D., R.; Taylor, R., J., K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6619

¹⁵⁹ Edsall Jr., R., J.; Harris, H., A.; Manas, E., S.; Mewshaw, R. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3457.



Schema 139: Umsetzung von 3-78 mit lithiierten Aromaten zu 3-79 und 3-80 (oben); Synthese von 3-82 (unten)

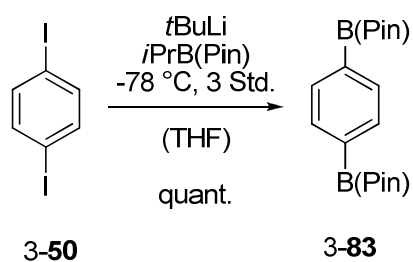
Beide Additionen verliefen in sehr guten Ausbeuten und lieferten die Verbindungen 3-79 und 3-80.

3.3.2.5 Synthese diverser Diborate

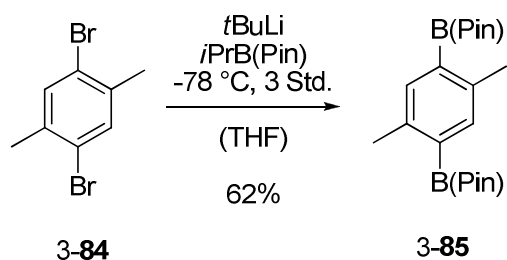
Wie in Schema 120 vorgestellt, bietet die Strategie des selektiven Aufbaus die Möglichkeit über verschiedenste Aromaten unterschiedlich substituierte CPPs und CPPs von unterschiedlicher Ringgröße darzustellen. Hierfür wurden verschiedene Diborate synthetisiert.

Die einfachste Möglichkeit ein aromatisches Diborat herzustellen, ist die zweifache Lithiierung eines 1,4-Dihalogenaromaten mit *t*-Butyllithium, gefolgt vom Abfang der lithiierten Spezies durch Zugabe *iso*-Propylpinakolborat.¹⁶⁰ Die Umsetzung von 1,4-Diodbenzol 3-50 zum Diborat 3-83 gelang genau auf diese Weise (Schema 140). Dabei konnte die Verbindung 3-83 nach Umkristallisation als weißer Feststoff erhalten werden.

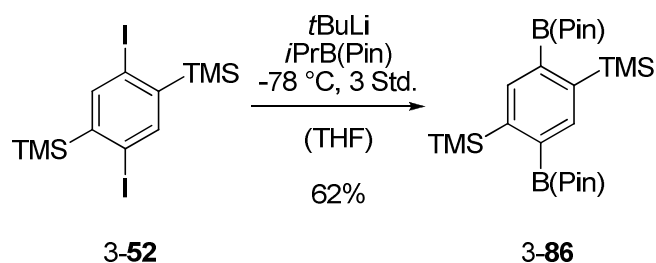
¹⁶⁰ Park, Y-II.; Lee, Y., S.; Kim, B., J.; Kim, B.; Lee, J.; Kim, D., H.; Oh, S.-Y.; Cho, J., H.; Park, J.-W. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 4038

Schema 140: Synthese des Diborats **3-83**

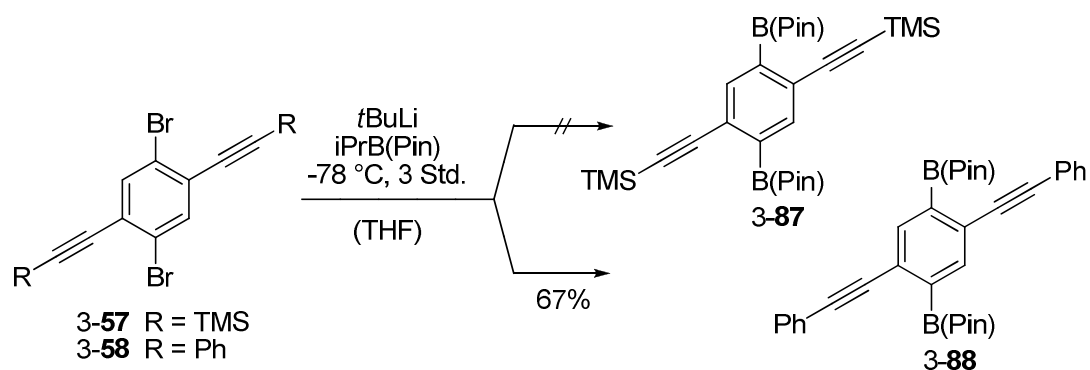
Die Synthese des Diborats **3-85** gelang analog ausgehend von 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol **3-84** in 62% Ausbeute (Schema 141).

Schema 141: Synthese des Diborats **3-85**

Der Einbau von Aromaten mit TMS-Substituenten würde eine spätere Überführung in Halogene erlauben. Das entsprechende Diborat **3-34** kann ausgehend von **3-26** aufgebaut werden (Schema 142).

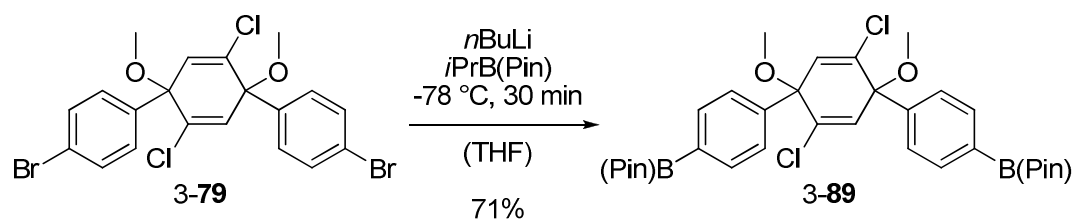
Schema 142: Synthese de Diborats **3-86**

Das Diborat **3-88** mit Acetylen substituenten konnte durch eine Lithiierung von **3-58** mit anschließender Zugabe von *iso*-Propylpinakolborat in 67% Ausbeute erhalten werden. **3-87** konnte nicht dargestellt. (Schema 143).



Schema 143: Synthese Acetylen-substituierter Diborate

Auch die Verbindung 3-79 wurde in das entsprechende Borat 3-89 überführt (Schema 144). Dabei konnte eine selektive Lithiierung der Brom-Substituenten durchgeführt werden, ohne dass die Chlor-Substituenten verloren gingen. Durch Zugabe von *iso*Propylpinakolborat wurde die lithiierte Spezies abgefangen und in das Borat 3-89 umgewandelt.



Schema 144: Überführung von 3-79 in das Diborat 3-89

3.3.3 Synthese unterschiedlicher Cycloparaphenylene (CPPs)

3.3.3.1 Übersicht der synthetisierten 3er-Bausteine und Diborate

Abbildung 12 zeigt eine Zusammenfassung der in Abschnitt 3.3.2 synthetisierten Bausteine. Mit Hilfe dieser Verbindungen wurde im weiteren Verlauf dieses Projektes versucht, unsubstituierte und substituierte CPPs aufzubauen.

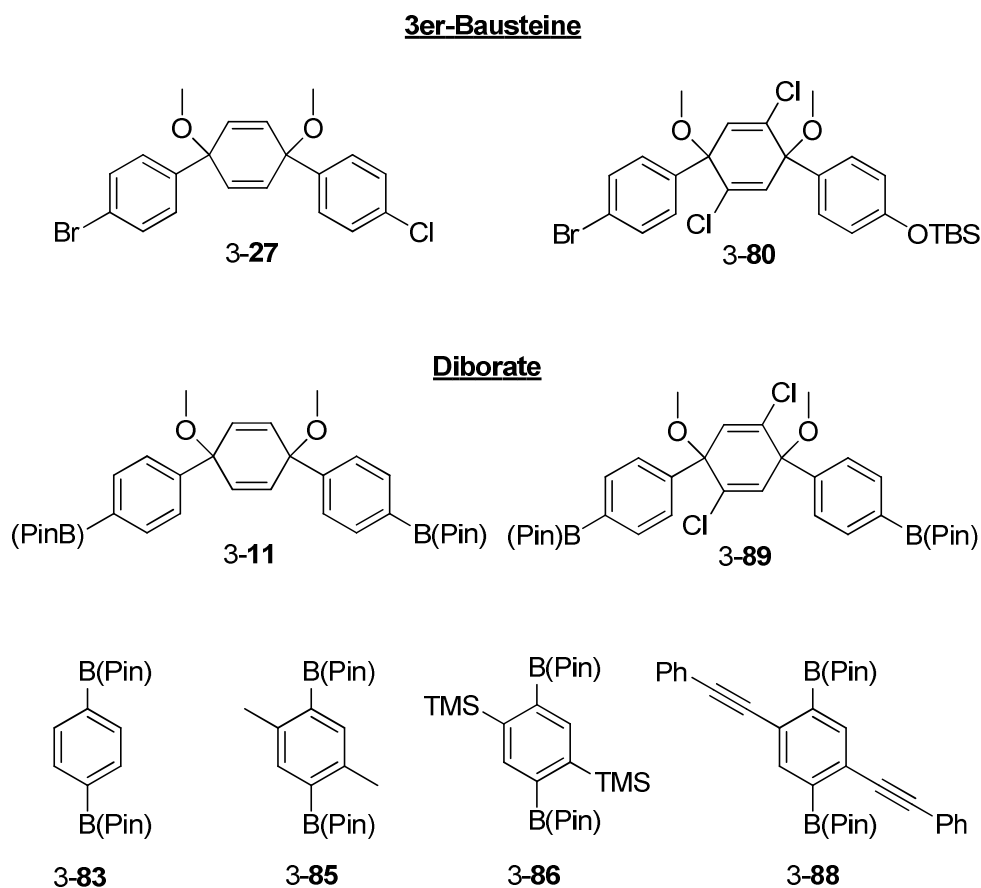
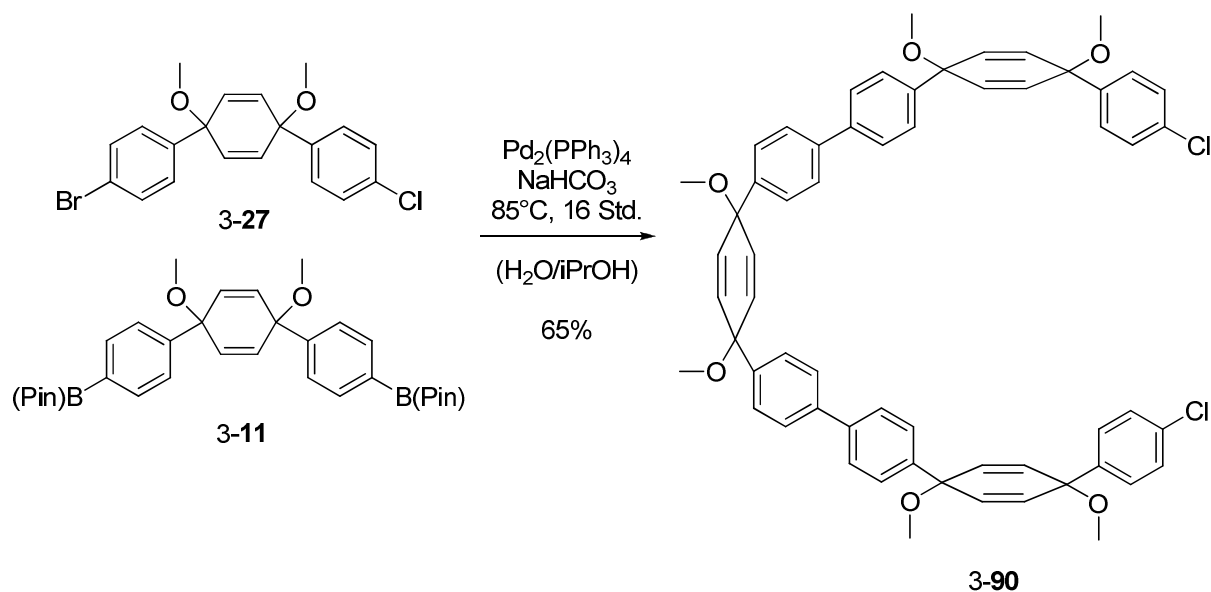


Abbildung 12: : Übersicht der synthetisch dargestellten 3er-Bausteine und Diborate

3.3.3.2 Synthese des Dichlorids 3-90

Die beiden Bausteine 3-27 und 3-11 wurden nun unter *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplungs-Bedingungen umgesetzt.¹⁶¹ Dabei konnte unter Verwendung des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) das Dichlorid 3-90 in 65% Ausbeute erhalten werden (Schema 145).

¹⁶¹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.



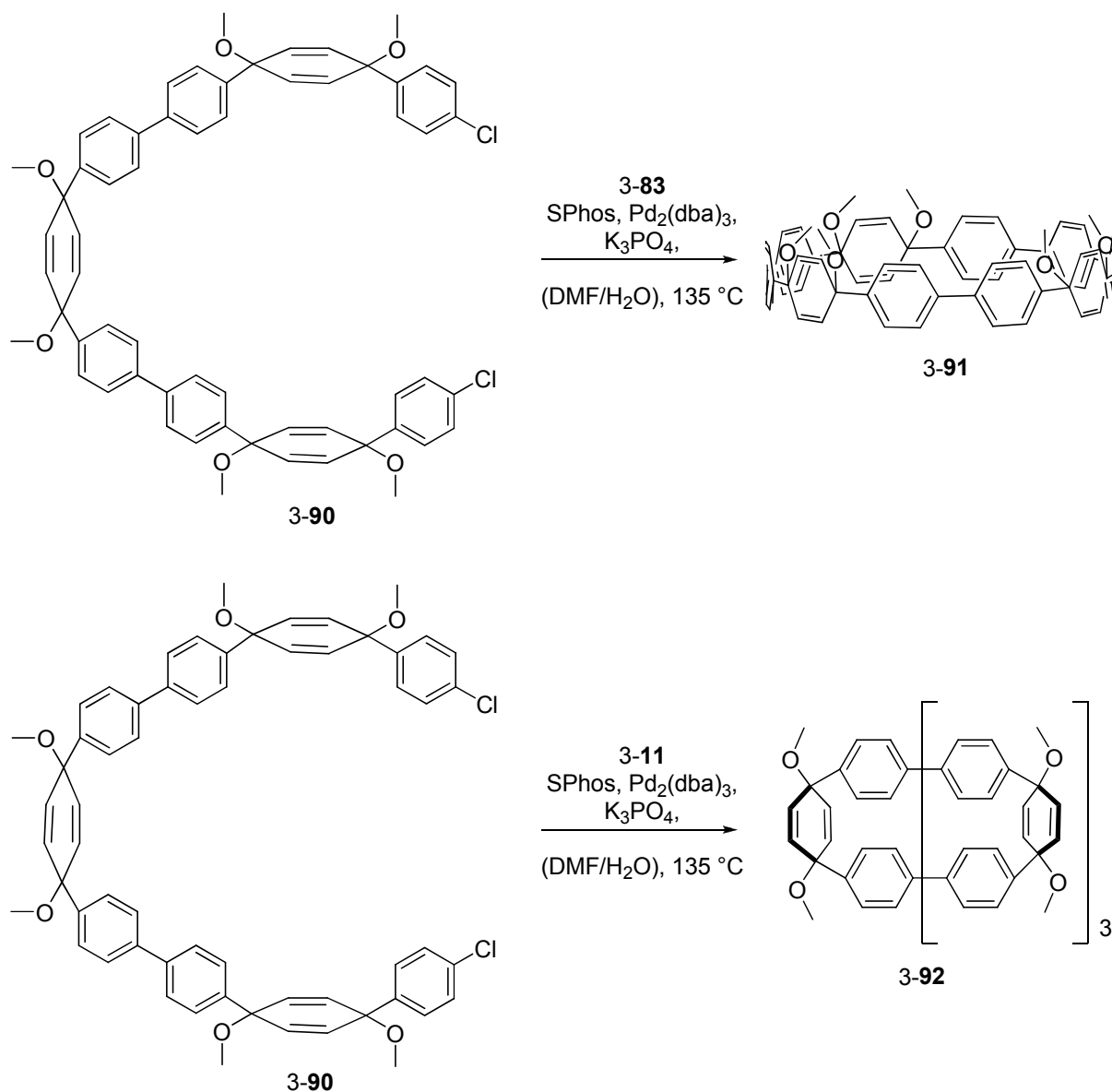
Schema 145: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zu 3-25

Erstaunlicherweise kann unter diesen Bedingungen eine Reaktion und damit eine Polymerisation der Chloride vollständig unterdrückt werden, sodass ausgehend von 3-90 nun der selektive Aufbau von CPPs verschiedener Ringgrößen und die Einbringung von Aromaten über Diborate unterschiedlichen Substitutionsmusters untersucht werden kann.

3.3.3.3 Kreuzkupplungen mit Dichlorid 3-90 und Synthese unsubstituierter CPPs

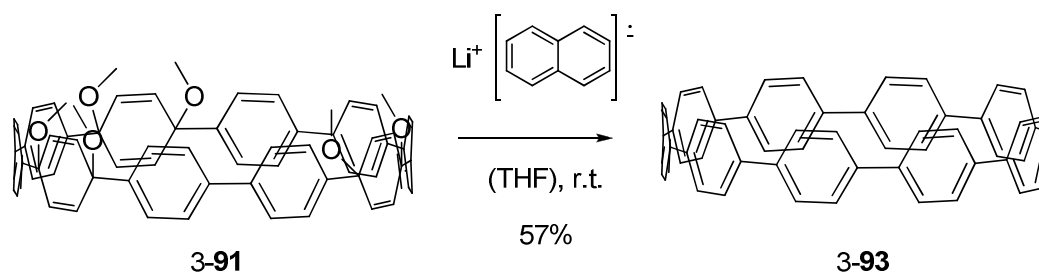
Die im vorherigen Kapitel synthetisierten Borate wurden nun mit dem Dichlorid 3-25 in einer zweiten *Suzuki-Miyaura*-Kupplung umgesetzt. Als Katalysator wurde $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in Kombination mit dem *Buchwald*-Liganden Sphos genutzt,¹⁶² dabei aktiviert der Ligand das Palladium so, dass auch weniger reaktive Chloride reagieren. Die Umsetzung von 3-90 mit 3-83 und 3-11 verliefen erfolgreich und lieferten die Makrozyklen 3-91 und 3-92 (Schema 146).

¹⁶² Barder, T. E.; Walker, S. D; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685



Schema 146: *Suzuki-Miyaura*-Kupplung zu den Makrocyclen 3-91 und 3-92

Auch wenn eine saubere Isolierung über Säulenchromatographie nicht möglich war, und demzufolge die Angabe einer genauen Ausbeute unzulässig ist, zeigten die Verbindungen dennoch alle in der Literatur beschriebenen Signale.¹¹³ Eine Charakterisierung durch Massenspektroskopie mit den beschriebenen Ionisationsmethoden war erneut nicht möglich. 3-91 wurde im Anschluss mit Natriumnaphthalid umgesetzt. Diese Umsetzung unter reduktiven Bedingungen mit Lithiumnaphthalid ergab schließlich das [10]CPP 3-93 (Schema 147).



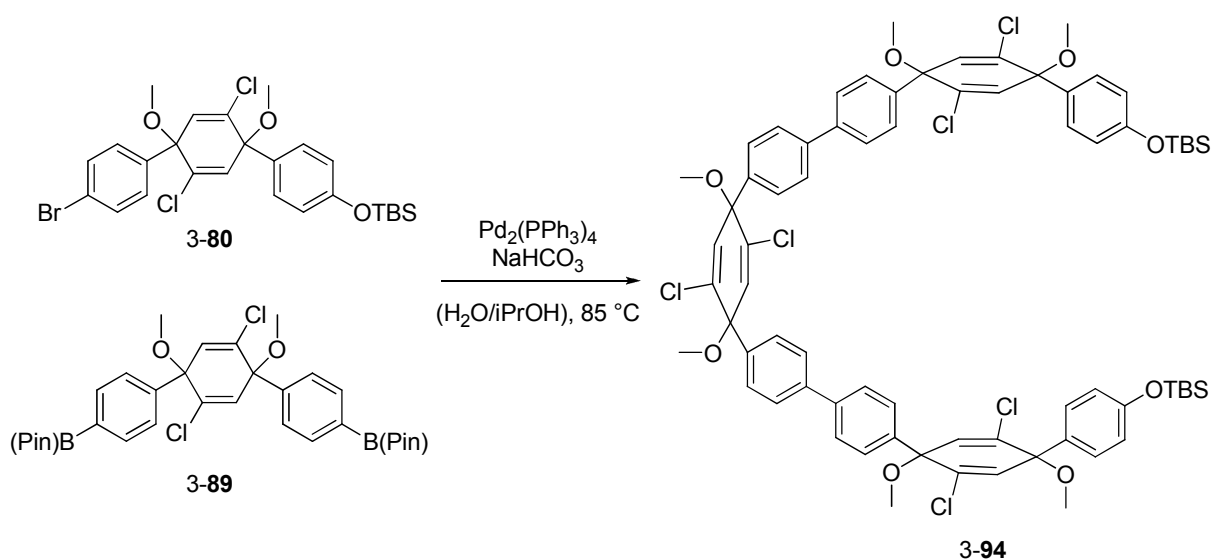
Schema 147: Reduktion des Makrocyclus 3-91 zu, [10]CPP 3-93

Die erfolgreiche Bildung des vollaromatisierten [10]CPP 3-93 konnte durch Massenspektroskopie unter Verwendung von APLI und APCI als Ionisationsmethode sicher nachgewiesen werden. Die NMR-Signale stimmten mit der Literatur überein.¹¹²

Eine Umsetzung des Dichlorids 3-90 mit den Diboraten 3-85, 3-86 und 3-88 misslang trotz identischer Reaktionsbedingungen. Während die Diborate 3-86 und 3-88 relativ große bzw. sperrige Substituenten besitzen und es demzufolge zu sterischer Hinderung im Makrocyclus kommen könnte, ist es verwunderlich, dass auch das Diborat 3-85, mit seinen vergleichsweise kleinen Methyl-Substituenten nicht eingebaut werden konnte.

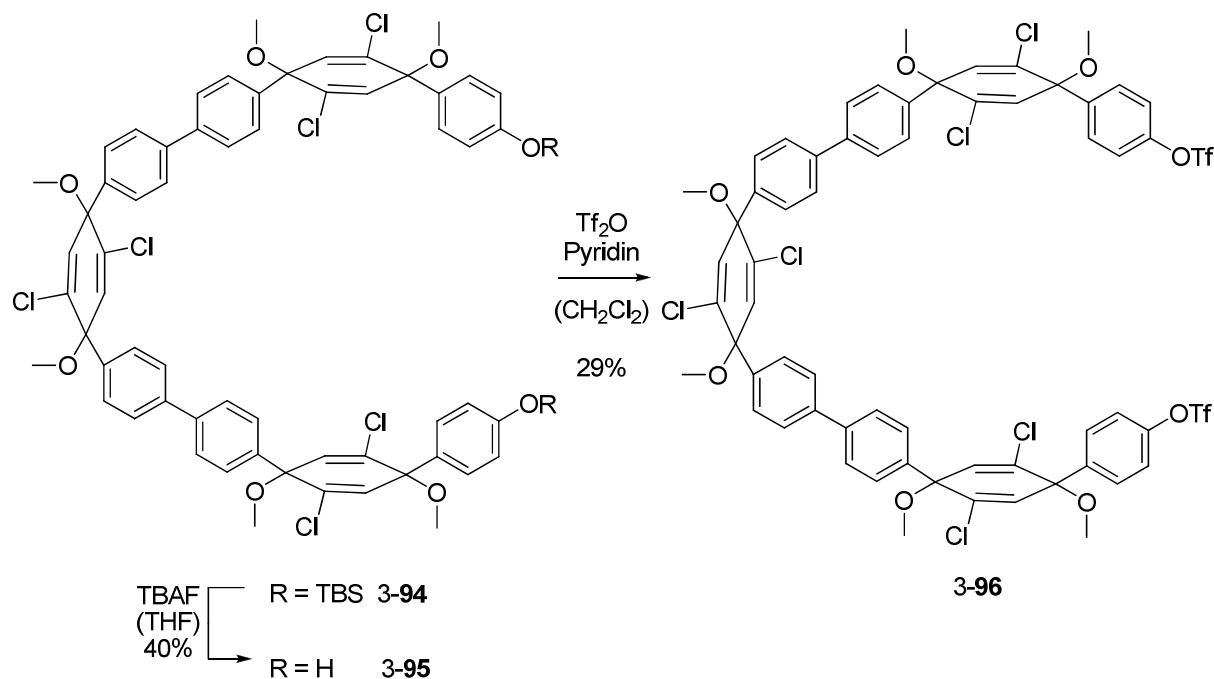
3.4 Studien zur Synthese eines Chlor substituierten CPPs

Durch Kombination der Bausteine 3-80 und 3-89 konnte der Disilylether 3-94 dargestellt werden (Schema 148). Durch Verwendung analoger Bedingungen wie für den Aufbau des Dichlorids 3-90, konnte 3-94 in 31% Ausbeute erhalten werden.



Schema 148: Suzuki-Kupplung der Bausteine 3-80 und 3-89

Der TBS-Silylether **3-94** wurde dann zum Dialkohol **3-95** mit Tetrabutylammoniumfluorid entschützt. Anschließende Umsetzung mit Trifluormethansäureanhydrid lieferte das Ditriflat **3-96** in 29% Ausbeute (Schema 149).¹⁶³

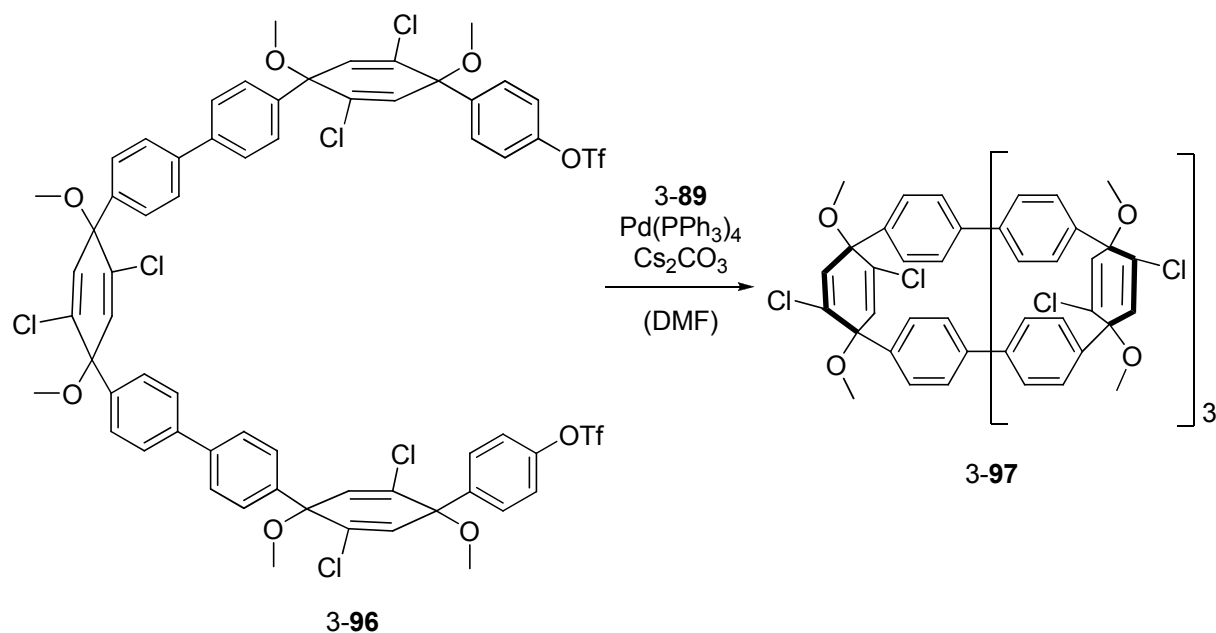


Schema 149: Überführung des Disilylethers **3-94** in das Ditriflat **3-96**

Nur noch einen Schritt vom Makrocyclus entfernt, wurde versucht, das Ditriflat **3-96** zum 12-gliedrigen Makrocyclus **3-97** zu schließen (Schema 150). Über eine *Suzuki*-Kupplung mit **3-89** konnte **3-97** in 11% Ausbeute erhalten werden.¹⁶⁴

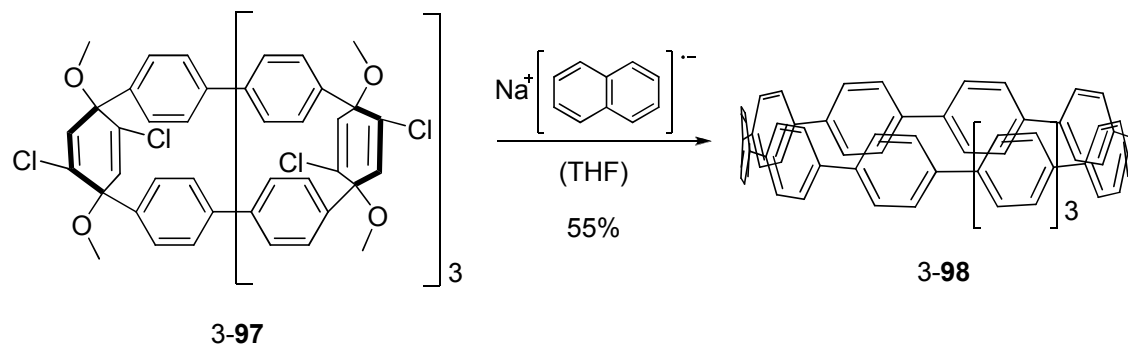
¹⁶³ Mori, A.; Mizusaki, T.; Ikawa, T.; Maegawa, T.; Monguchi, y.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1432.

¹⁶⁴ Yin, H.; Lee, G.-I.; Hyuang, S., P.; Payne, G., A.; Rodriguez, J., M.; Sebt, S., M.; Hamilton, A., D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2704.



Schema 150: Ringschluss-Suzuki-Kupplung zum chloresubstituierten Makrocyclus **3-97**

Die abschließende Reduktion zum vollaromatischen Ring gelang mit Natriumnaphthalid, allerdings gingen dabei auch die Chlor-Substituenten verloren (Schema 151). Stattdessen wurde der bereits bekannte [12]CPP **3-98** erhalten.



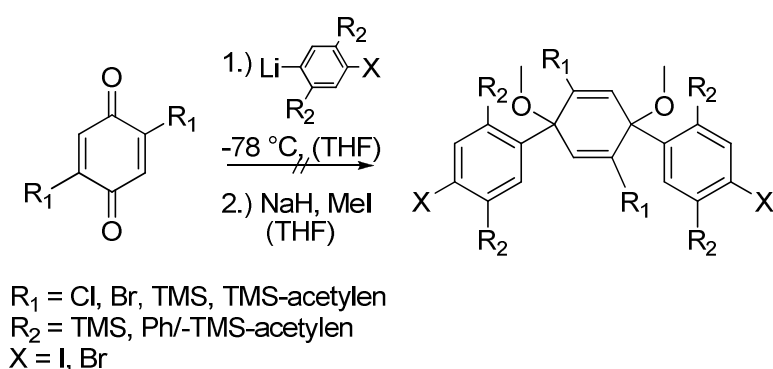
Schema 151: Aromatisierung unter Verlust der Chlor-Substituenten

Eine Defunktionalisierung von aromatischen Halogenen durch solvatisierte Elektronen ist bekannt.¹⁶⁵ Um zukünftig funktionalisierte CPPs darzustellen, sollte der chloresubstituierte Makrocyclus **3-97** vor der Reduktion mit Natriumnaphthalid weiter modifiziert werden um einen erneuten Verlust der Substituenten zu vermeiden. Dies wurde an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

¹⁶⁵(a) De Lannoy, J.; Gysen, A.; Nasielski-Hinkens, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1970**, 79, 329. (b) Nandi, P.; Dye, D., L.; Jackson, J., E.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5790.

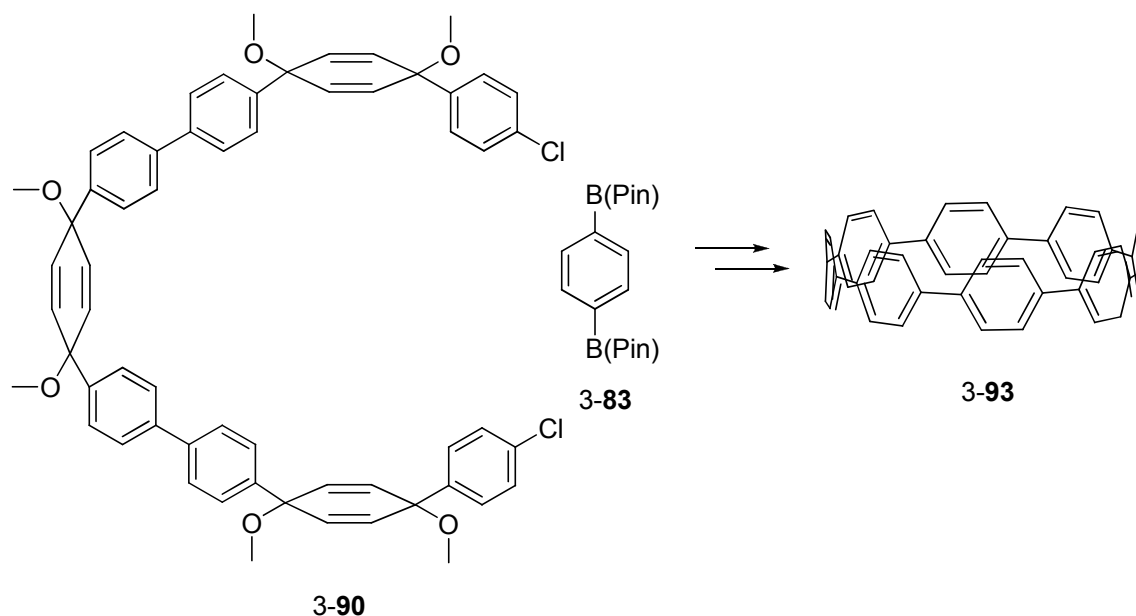
4 Zusammenfassung

Inspiziert von der ersten CPP-Synthese von *Jasti* und *Bertozzi*,¹¹² wurde ein Projekt zu Synthese hochfunktionalisierter CPPs gestartet mit dem Ziel der Entwicklung einer „bottom-up“-Synthese von Kohlenstoffnanoröhren. Während der Arbeiten an der Synthese hochfunktionalisierter CPPs, wurde eine Vielzahl hochsubstituierter Aromaten und Benzoquinone dargestellt. Allerdings zeigte sich, dass die Synthese hochsubstituierter Bausteine durch einfache Addition der Aromaten an die Benzoquinone nicht zu realisieren ist. Aus bisher nicht verstandenen Gründen ergaben die lithiierten Aromaten nach Reaktion mit den Benzoquinonen nicht die gewünschten Produkte (Schema 152).



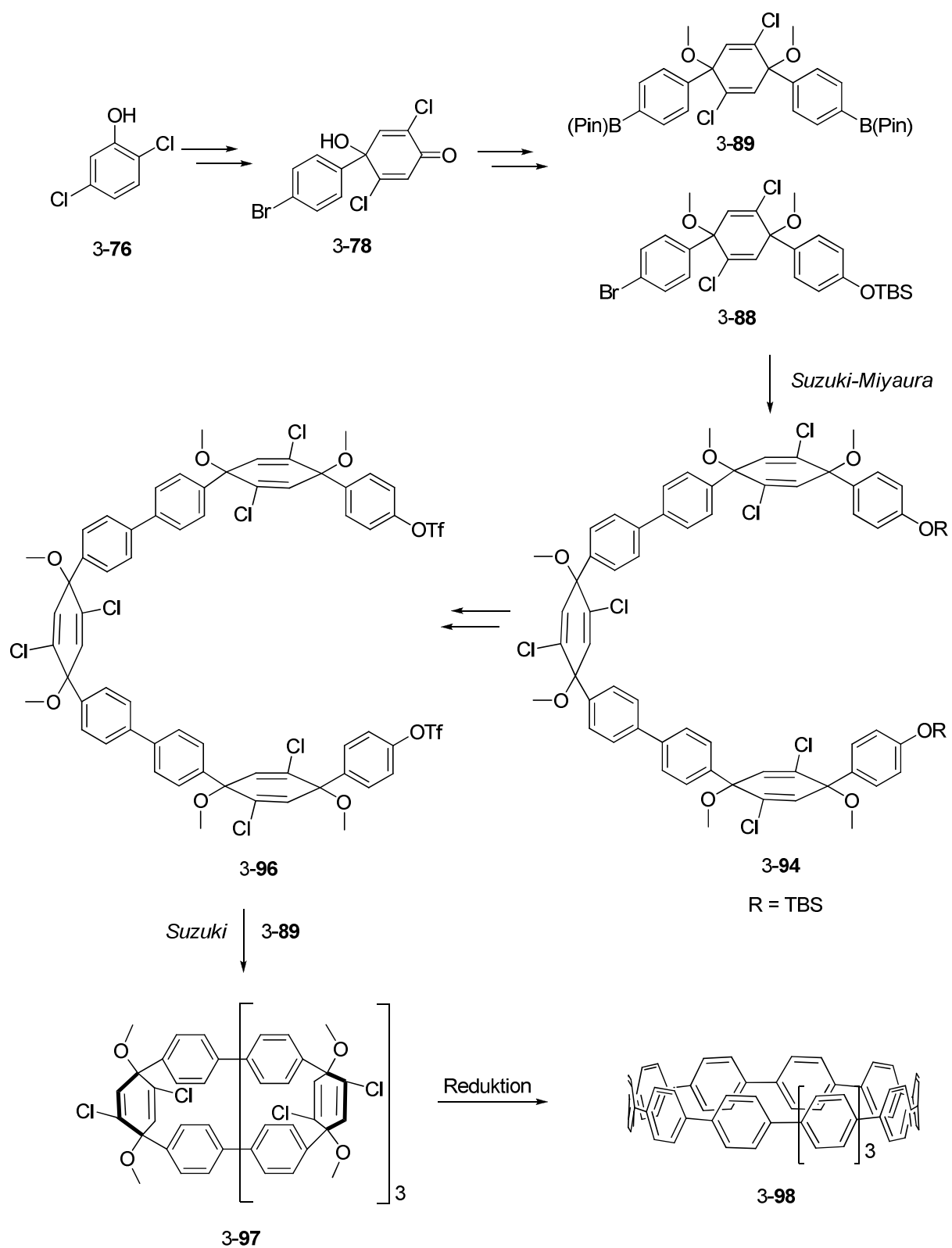
Schema 152: Versuche zur Synthese hochsubstituierter Bausteine für den Aufbau der CPPs

Der selektive Aufbau eines CPPs konnte durch Verwendung unsubstituierter Bausteine erfolgreich nachvollzogen werden.¹¹³ So gelang es das Dichlorid 3-90 aufzubauen und es im Anschluss mit verschiedenen Bausteinen zu schließen, u.a. konnte mit 3-83 der 10-gliedrige Makrocyclus 3-91 und mit 3-11 der 12-gliedrige Makrocyclus 3-92 erhalten werden. Nach Reduktion von 3-91 konnte er vollaromatische [10]CPP 3-93 isoliert werden (Schema 153) Der Einbau anderer substituierten Diborate gelang nicht.



Schema 153: selektive Bildung des [10]CPP 3-43

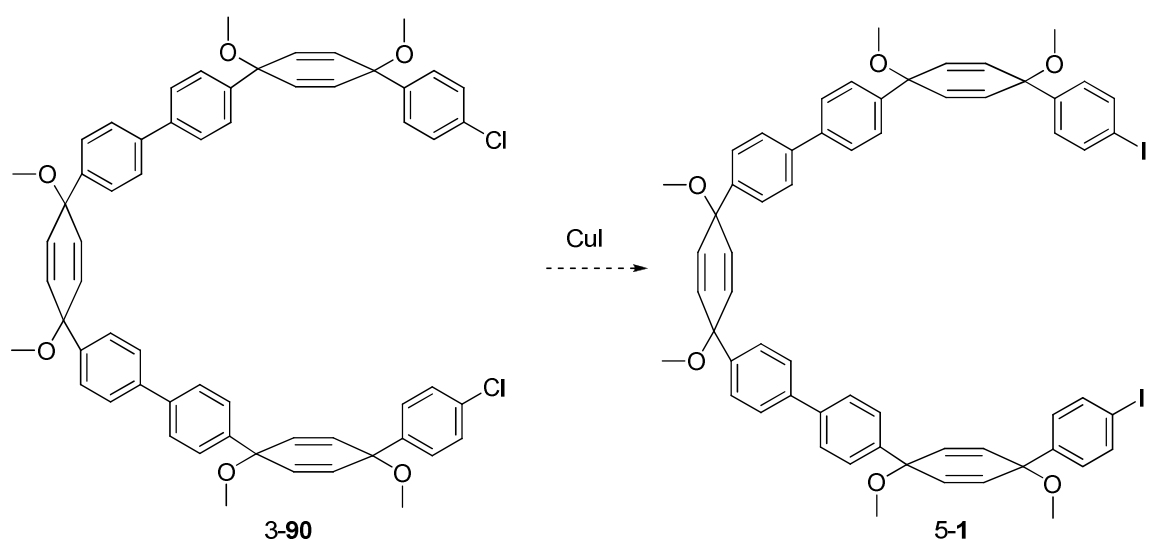
Durch die Verwendung eines anderen leicht unterschiedlichen Zugangs, gelang es 2,5-Chlor-substituierte Benzoquinone in die Synthese eines 12-gliedrigen Makrocyclus 3-97 einzubauen (Schema 137). Ausgehend von 3-76 konnte das Keton 3-78 synthetisiert werden. Mit Hilfe dieses Ketons 3-78 konnten alle anderen benötigten Bausteine 3-89 und 3-88 aufgebaut werden. 3-89 und 3-88 wurden anschließend unter *Suzuki-Miyaura*-Bedingungen gekuppelt, dabei konnte der neungliedrige Disilylether 3-94 in 31% Ausbeute erhalten werden. Nach Überführung des Disilylethers 3-94 in das Ditriflat 3-96 gelang es den Makrocyclus in einer weiteren *Suzuki*-Kupplung mit 3-97 zu schließen. Die nachfolgende Reduktion mit Natriumnaphthalid misslang. Zwar konnte das [12]-CPP 3-98 in guten 55% Ausbeute isoliert werden, allerdings kam es während der Reduktion auch zu einer Dehalogenierung aller Chloratome, so dass nur das unsubstituierte [12]CPP 3-98 erhalten werden konnte. Der Aufbau von Acetyleneinheiten am aromatischen Ring bzw. deren Cyclisierung konnte demzufolge nicht getestet werden.



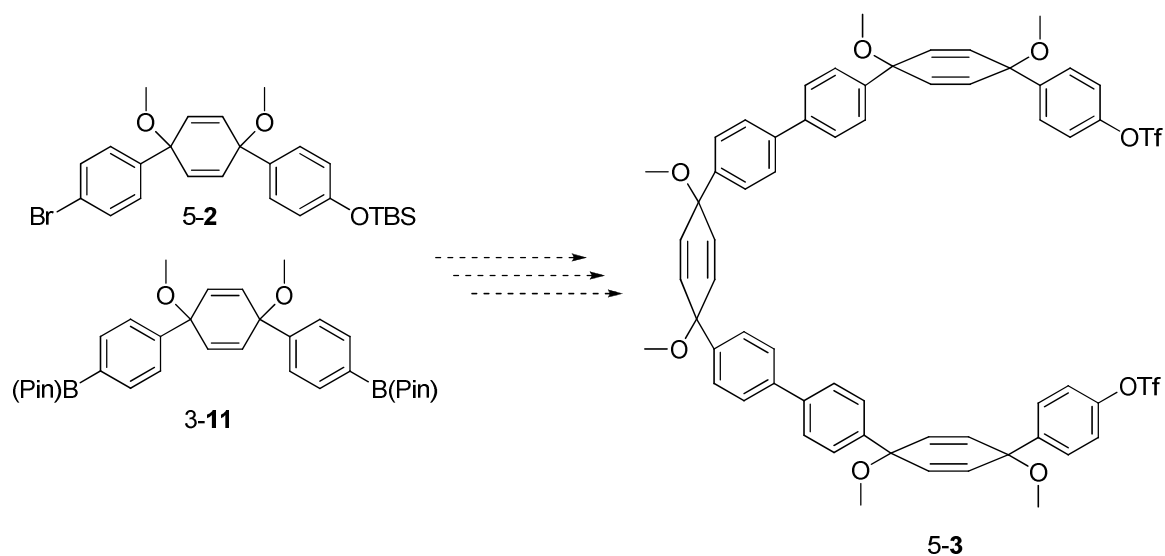
Schema 154: Synthesesequenz zum chlosubstituierten Makrocyclus 3-89 und nachfolgende Reduktion zu 3-90

5 Ausblick

Um einen ersten Hinweis für das Funktionieren unserer Strategie zum schichtweisen Aufbau eines CPPs über die Cyclisierung von Alkinen zu erhalten, wäre es gut, ein geeignetes Testsystem zu synthetisieren. Dies konnte während meiner Arbeiten an den CPPs nicht realisiert werden, da das neungliedrige Dichlorid **3-90** mit verschiedenen Diboraten keine Reaktion einging. Um in Zukunft ein geeignetes Testsystem zu synthetisieren, müsste vermutlich der 9er-Baustein reaktivere endständige Gruppen tragen. Dies könnte einerseits durch eine aromatische Halogensaustausch-Reaktion durchgeführt werden (Schema 155), allerdings sind in der Literatur nur wenige Beispiele beschrieben.¹⁶⁶



Schema 155: mögliche Halogensaustausch-Reaktion

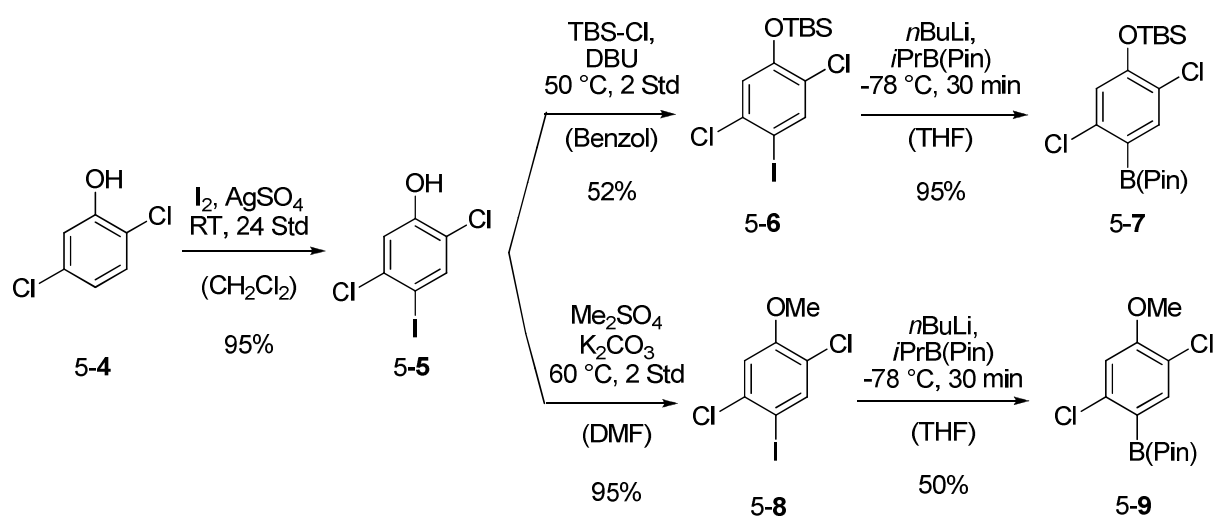


Schema 156: Einführung des Triflats über Baustein 5-2

¹⁶⁶ (a) Shintani, R.; Otomo, H.; Ota, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7305. (b) Clark, J., H.; Pope, R., M.; Buckner, S., W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 18, 1409.

Andererseits könnten über die Verwendung des Bausteins 5-2 reaktivere Gruppen eingeführt werden. Die die endständigen TBS-Gruppen könnten wie zuvor beschrieben (vgl. Schema 149) in das Triflat 5-3 überführt werden (Schema 156).

Für eine „bottom-up“-Synthese nach unserer Idee, ist ein CPP von Nöten, welches an jedem Aromaten zwei Halogene besitzt, die durch eine *Sonogashira*-Reaktion in Acetylene überführt werden können. Die Einführung von Chlor-Substituenten über 2,5-Dichlor-1,4-benzoquinone ist möglich, so dass hier nun erste Versuche aufgeführt werden, wie eine vollständige Substitution durchgeführt werden könnte.



Schema 157: Versuche zum Aufbau polychlorierter Bausteine

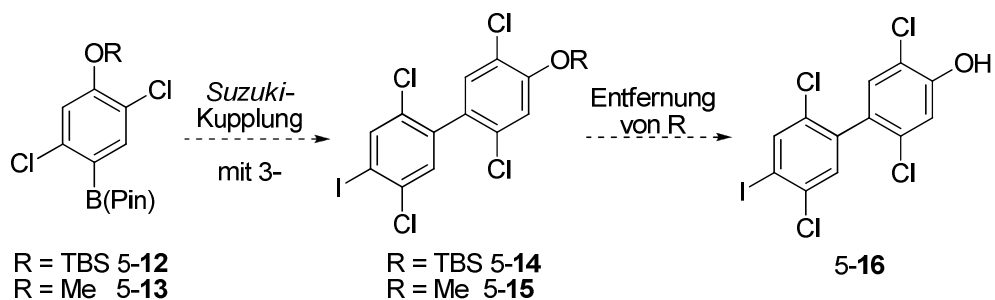
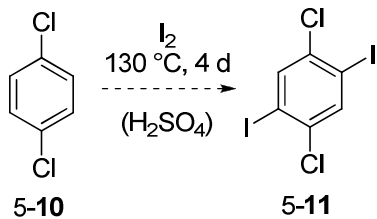
Ausgehend von 2,5-Dichlorphenol 5-4 konnte über die Umsetzung mit Iod und stöchiometrischer Mengen Silbersulfat in 4-Position zu 5-5 iodiert werden.¹⁶⁷ Danach wurde 5-5 zum einen in den TBS-ether 5-6¹⁶⁸ und zum anderen in den Methylether 5-7¹⁶⁹ überführt. Anschließend wurden beide Verbindungen in die entsprechenden Borate 5-7 und 5-8 mit *n*Butyllithium und *iso*Propylpinakolborat umgewandelt (Schema 157). Beide Borate könnten in zukünftigen Versuchen dazu genutzt werden um in einer *Suzuki*-Kupplung mit 5-11 die Biaryle 5-14 und 5-15 aufzubauen. Über Entschützung zu 5-16 und nachfolgender Oxidation in wässrigem Medium sollte 5-17 aufbaubar sein. Alternativ kann 5-17 auch von 3-77 über die Addition von 5-11 aufgebaut werden. Aus 5-17 können über die Addition der entsprechenden Aromaten alle benötigten Bausteine für den Aufbau eines polychlorierten Makrocyclus 5-21 ergeben.

¹⁶⁷ Springer, D., M.; Luh, B.-Y.; Goodrich, J.; Bronson, J., *J. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 265.

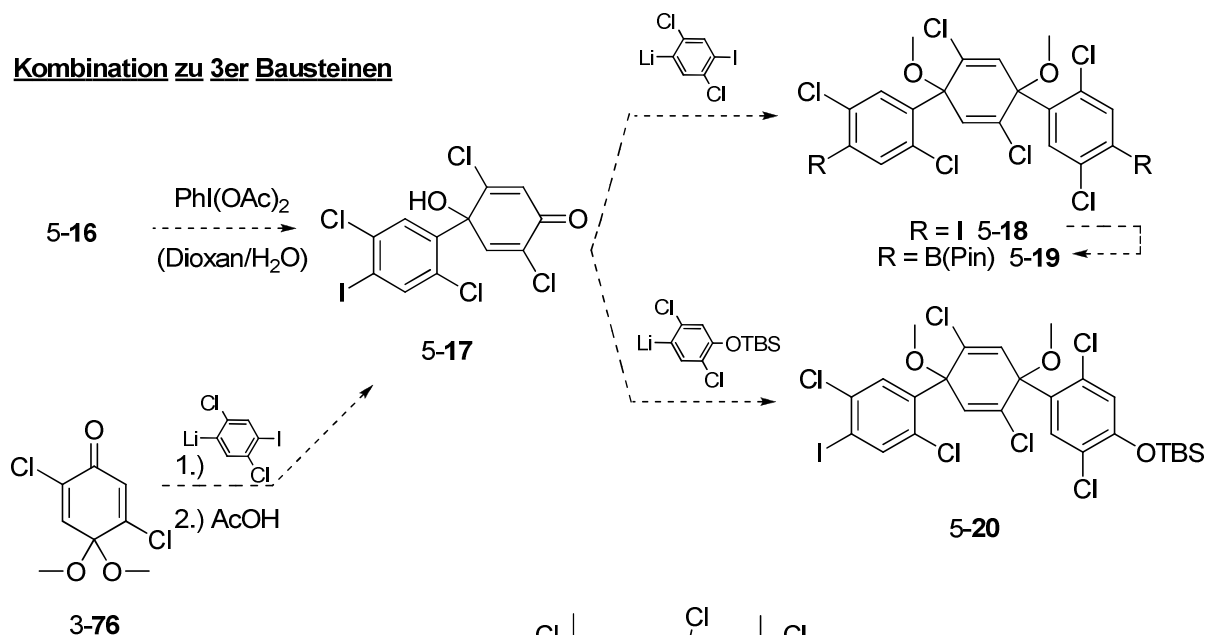
¹⁶⁸ Aizpurua, J., A.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 475.

¹⁶⁹ Joshi, J., N.; Vyas, S., M.; Duffel, M., W.; Parkin, S.; Lehmler, H., *J. Synthesis* **2011**, 7, 1045.

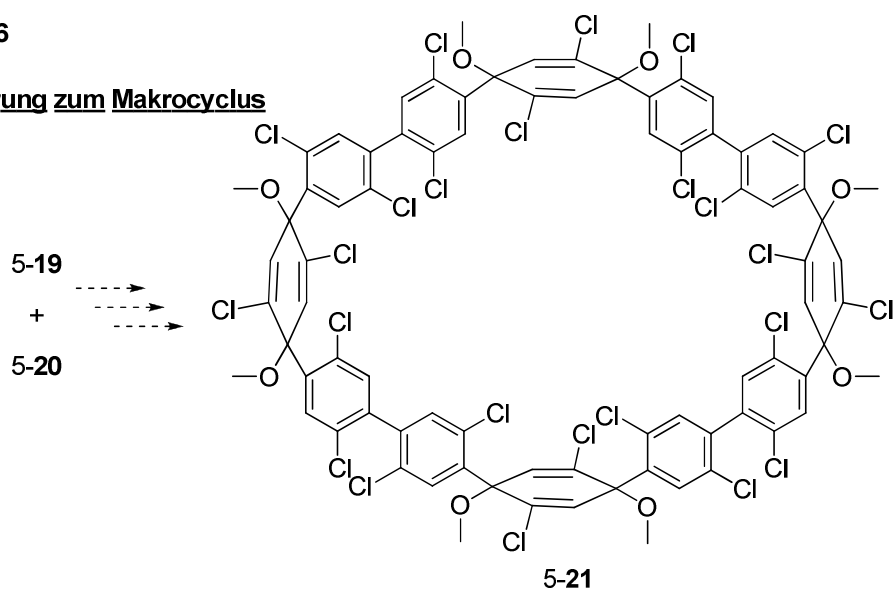
Synthesen 2,5-Chlor-substituierter Bausteine



Kombination zu 3er Bausteinen

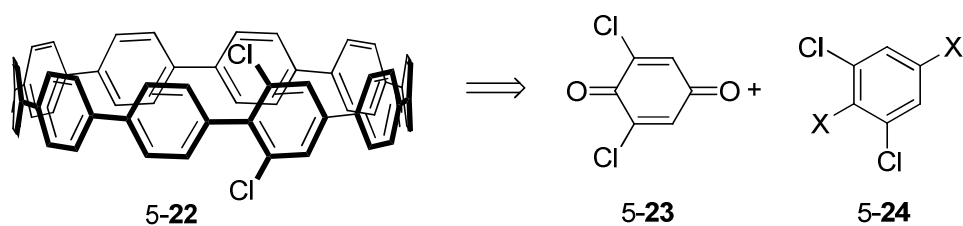


Cyclisierung zum Makrocyclus



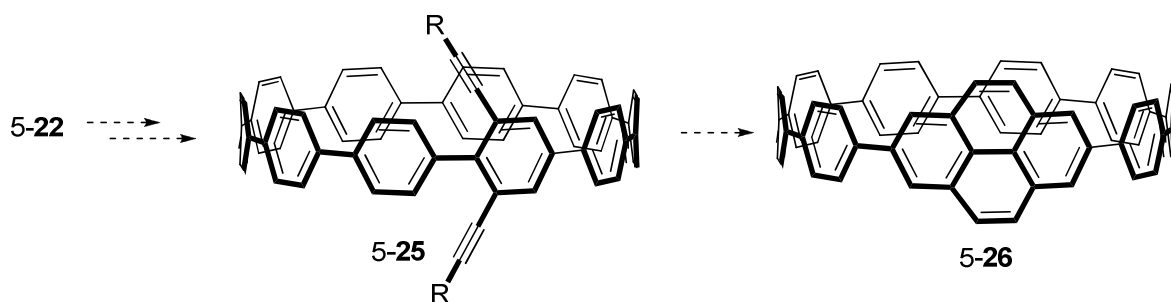
Dieser könnte dann nach Substitution der Chloride durch Acetylen zum [12]CPP reduziert werden. Somit wäre ein poly-acetylen substituierter CPP geschaffen, der die Möglichkeit bietet durch Cyclisierung der Acetylene zwei neue Schichten des CPPs aufzubauen (Schema 158).

Alternativ ist es auch vorstellbar, ein anderes Substitutionsmuster in ein Cycloparaphenylene einzuführen (Schema 159). Die dafür benötigten Bausteine sind allerdings schwieriger darstellbar als für das 2,5-Substitutionsmuster.



Schema 159: Retrosynthese 2,4-Chlor-substituierter CPPs

Der schichtweise Aufbau eines Kohlenstoffnanoröhrchens sollte ebenso durchführbar sein, wie im Fall des 2,5-substituierten CPPs (Schema 160).



Schema 160: "bottom-up"-Synthese Strategie mit 2,4-substituierten CPPs

VI Experimenteller Teil

1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit *sauerstoff-* oder *feuchtigkeitsempfindlichen* Reagenzien wurden in mehrfach ausgeheizten Glasgeräten unter Argon– (Argon 4.8, *Westfalen AG*) oder Stickstoffatmosphäre (Stickstoff, 5.0, *Messer Industriegase GmbH.*) durchgeführt. Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden in Dewar-Gefäßen durchgeführt, die mit Eiswasser (0 °C) oder Aceton/Trockeneis (-78 °C) gefüllt waren. Andere Reaktionstemperaturen unter 0 °C wurden mit einem Kryostat der Firma *Thermo Haake* (Modell EK90) eingestellt. Als Heizbäder dienten Paraffinölbäder, deren Temperatur mittels Kontaktthermometer eingestellt wurde.

1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden über eine Anlage zur Trocknung von Lösungsmitteln nach *Grubbs et al.* aufgereinigt¹⁷⁰(Firma *M. Braun GmbH*; Modell MB-SPS-800):

- Dichlormethan: *VWR HiPerSolv CHROMANORM*, p.a., 99.8%, <0.05% H₂O.
- Diethylether: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.7%, <0.03% H₂O; Säule 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.
- Tetrahydrofuran: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, <0.03% H₂O; Säule 2 × MB-KOL-M Typ 2
- Acetonitril: *VWR HiPerSolv CHROMANORM*, p.a., 99.9%, <0.02 H₂O.

Andere wasserfreie Lösungsmittel und Reagenzien wurden kommerziell erworben oder nach Standardverfahren getrocknet:

- Dimethylsulfoxid: *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- Methanol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- *N,N*-Dimethylformamid: *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- Toluol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O
- *N,N*-Diisopropylethylamin: *Sigma-Aldrich*, purum, 99.5%, Destillation über Kaliumhydroxid.

¹⁷⁰ Pangborn, A., B.; Giradello, M., A.; Grubbs, R., H.; Rosen, R., K.; Timmers, F., J. *Organometallics* **1996**, 15, 1518.

- Triethylamin: VWR Prolabo[®], Technical Grade, 99%, Destillation über Kaliumhydroxid.

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie, sowie für den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen (Aceton, *tert*-Butanol, Cyclohexan, Dichlormethan, Diethylether, Ethylacetat, Ethanol, *n*-Pentan, Petrolether und Toluol) wurden nach einfacher Destillation verwendet.

Alle *kommerziell erhältlichen Reagenzien* wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Prozentwerte (%) beziehen sich, falls nicht näher beschrieben, immer auf Massenprozent. Bei gesättigten Lösungen und Maßlösungen handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um wässrige Lösungen.

Der *Gehalt metallorganischer Reagenzien* wurde durch Titration gegen (-)-Methanol mit 1,10-Phenantrolin als Indikator bestimmt.¹⁷¹ *n*-BuLi wurde gegen 1,3-Diphenylaceton-*p*-tosylhydrazon titriert.¹⁷²

Die Messung von *pH*-Werten erfolgte mit pH-Papier (pH = 1-14) der Firma *Merck*.

1.2 Chromatographische Methoden

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Fertigplatten (Glas) der Firma *Merck* (0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) aufgenommen. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion in UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder durch Eintauchen in eine Färbelösung und anschließender Wärmebehandlung.

- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 2.00 g Cer(IV)sulfat, 50 g Ammoniummolybdat, 50 mL konzentrierte Schwefelsäure, 300 mL Wasser.
- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]: 3.00 g, Kaliumpermanganat, 20 g, Kaliumcarbonat, 5 mL 5%ige Natronlauge, 300 mL Wasser.
- Ninhydrin-Lösung: 300 mg Ninhydrin, 3 mL konzentrierte Essigsäure, 100 g *n*-Butanol

¹⁷¹ Watson, S., C.; Eastham, J., F. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 9, 165.

¹⁷² Lipton, M., F.; Sorensen, C., M.; Sadler, A., C.; Shapiro, R., H. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 186, 155.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden unter mittlerem Druck mit Kieselgel der Firma *Merck* (KG60, Korngröße 40-63 μm , 230-400 mesh ASTM) durchgeführt. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von *Still et al.* beschriebenen Empfehlungen gewählt.¹⁷³ Das benutzte Eluensverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

Qualitative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einer Anlage der Firma *Merck Hitachi* durchgeführt. Als technische Komponenten dienten eine L-7100 Pumpe, ein Interface D-7000 und ein Diodenfelddetektor L-7455. Die Datenverarbeitung erfolgte mittels Chromeleon-Software. Es wurden Chromatographiesäulen der Firma *Macherey-Nagel* (EC 250/4.6 NUCLEODUR 100-5 C18ec) verwendet. Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril und H_2O genutzt (VWR). Lösungsmittelverhältnisse, Gradienten und Flussgeschwindigkeit sind in den jeweiligen Versuchsbeschreibungen angegeben.

Präperative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einer Anlage der Firma *Agilent Technologies* 1260 Infinity Series durchgeführt. Die Datenverarbeitung erfolgte auch hier über Chromeleon-Software. Es wurden Chromatographiesäulen der Firma *Macherey-Nagel* (VP 250/21 NUCLEODUR 100-5 C18ec) verwendet. Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril und H_2O (VWR). Lösungsmittelverhältnisse, Gradienten und Flussgeschwindigkeit sind in den jeweiligen Versuchsbeschreibungen angegeben.

1.3 Weitere analytische Methoden

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Gallenkamp*, Modell Melting Point Apparatus gemessen und sind nicht korrigiert. Zur Messung wurden Schmelzpunktbestimmungsröhrchen der Firma *Marienfeld*, 80-0.8-1mm, einseitig geschlossen, SODA-KALK-Glas, benutzt.

Die Aufnahme von *Infrarot-Spektren* (IR) erfolgte mit einem ALPHA Spektrometer von *Bruker* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR). Die erhaltenen Daten wurden mit der Software OPUS 7 ausgewertet.

Die *Kernresonanzspektren* (NMR) wurden an den Geräten AV-250, AV-360, AV-400, AV-500, AV-500cr und AV-600 von *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Die chemischen

¹⁷³ Still, W., C.; Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und beziehen sich auf die entsprechenden Restprotonensignale der verwendeten Lösungsmittels (z. B. Deuteriochloroform $\delta = 7.26$ ppm). In ^{13}C -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz (z. B. Deuteriochloroform $\delta = 77.0$ ppm). Für ^{13}C -NMR-Spektren in D_2O wurde 2,2,3,3-Tetradeutero-3-trimethylsilylpionsäure (TSP) als externer Standard verwendet. Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s - Singulett, d - Duplett, t - Triplet, q - Quartett, m - Multiplett, br - breit. Die angegebenen Kopplungskonstanten J sind in Hz als Mittelwerte der experimentell gefundenen angegeben. Die Angabe des Verhältnisses von Produktgemischen (Diastereomerenverhältnis *d.r.*) bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im ^1H -NMR des Rohproduktes.

Massenspektren (MS) und *hochaufgelöste Massenspektren* (HRMS) wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV), Elektrospray-Ionisation (ESI), Chemische Ionisation (APCI) oder Laser Ionisation (APLI) durchgeführt.

Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200 Gerät der Firma *Finnigan*, ein Massenselektiver Detektor MSD 5975C der Firma *Agilent Technologies* oder ein Gerät der Firma *Agilent Technologies* der 1260 Infinity Serie mit Agilent Technologie 6120 Quadropole LC/MS verwendet. Für ESI-Messungen wurde entweder ein LCQ classiv Gerät der Firma *Finnigan*, ein LTQ Orbitrap XL gerät von *Thermo Scientific* oder ein *Bruker* micrOTOF mit Flüssigkeitschromatograph *Agilent* 1100 Series verwendet. APCI und APLI-ionisatoren entstammen dem hauseigenen Institut für Massenspektrometrie der Bergischen Universität Wuppertal. Des Weiteren kam eine GC-MS-Kopplung der Firma *Agilent Technologies* [GC-System: *Agilent Technologies* 7890 A mit einer HP-5MS Säule ($30\text{ m} \times 250\ \mu\text{m} \times 0.25\ \mu\text{m}$), Trägergas Helium; Massendetektion: *Agilent Technologies* 5975C mit Triple-Axis Detector; Autosampler : *Agilent Technologies* 5975 C] zum Einsatz.

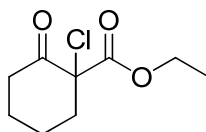
2 Synthesevorschriften

2.1 Chemoselektive α -Chlorierung 1,3-bifunktionaler Moleküle

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV: IBX-vermittelte Chlorierung CH-acider Verbindungen

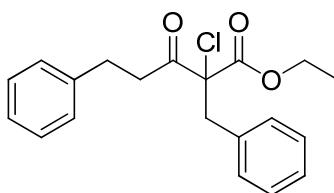
Das Substrat (1 Äq.) wird vorgelegt und in einer Mischung aus THF und wässriger 1 M Natriumchloridlösung (0.3 M; 1:2) gelöst. Dann wird Methyltrioctylammoniumchlorid (20 mol%) und IBX-SO₃K (3 Äq.) zugegeben und die Suspension 24 h auf 50 °C erhitzt. Es wird mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Diethylether (5 ×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden die chlorierten Produkte erhalten.

Ethyl 1-chlor-2-oxocyclohexancarboxylat (2-17)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **2-17** in 57% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. $R_f = 0.35$ (cHex/Et₂O 9/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (qd, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 167.4, 73.6, 63.0, 39.8, 39.0, 26.8, 22.3, 14.0 ppm. HRMS 227.0445 [227.0451 C₉H₁₃ClNaO₃⁺ (M+Na⁺)].

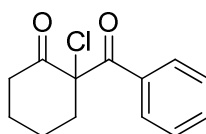
Ethyl 2-benzyl-2-chloro-3-oxo-5-phenylpentanoat (3-2a)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2a** in 82% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (cHex/Et₂O 9/1) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.2-7.28 (m, 5H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 167.2, 140.5, 134.0, 130.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.6, 126.3, 75.4, 63.1, 42.6, 41.0, 30.0, 13.9 ppm. **HRMS (ESI)** m/z 367.1073 [367.1077 calc. for C₂₀H₂₁ClNaO₃⁺ (M+Na⁺)].

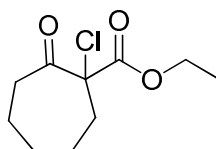
2-Benzoyl-2-chlorocyclohexanon (3-2b)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt 3-2b in 66% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$ (cHex/Et₂O 9/1) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.88 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 3H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 191.0, 134.4, 133.7, 130.2, 128.6, 77.2, 41.5, 41.2, 28.4, 23.0 ppm. **HRMS (ESI)** 259.0496 [259.0503 calc. for C₁₃H₁₃ClNaO₂⁺ (M+Na⁺)].

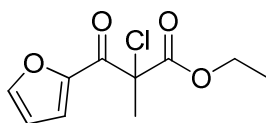
Ethyl 1-chlor-2-oxocycloheptanecarboxylat (3-2c)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt 3-2c in 86% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.15$ (cHex/Et₂O 9/1) [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 4.31 – 4.19 (m, 2H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 5H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 202.4, 168.1, 76.3, 62.9, 40.7, 37.8, 29.2, 25.4, 24.8, 14.0 ppm. **HRMS (ESI)** m/z 241.0603 [241.0607 calc. for C₁₀H₁₅ClNaO₃⁺ (M+Na⁺)].

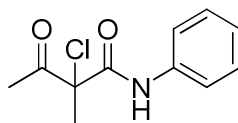
Ethyl 2-chlor-3-(furan-2-yl)-2-methyl-3-oxopropanoat (3-2d)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2d** in 28% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.43$ (cHex/Et₂O 85/15) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, $J = 1.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 3.7, 0.5$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 168.5, 149.6, 146.9, 120.2, 112.7, 68.6, 63.1, 25.0, 14.0 ppm. HRMS (ESI) m/z 253.0238 [253.0238 calc. for C₁₀H₁₁ClNaO₄⁺ (M+Na⁺)].

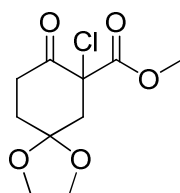
2-Chlor-2-methyl-3-oxo-N-phenylbutanamid (3-2e)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2e** in 80% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.45$ (cHex/EtOAc 8/2) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 197.2, 166.0, 136.7, 129.3, 125.7, 120.2, 72.7 (s, 4C), 24.9, 24.9 ppm. HRMS (ESI) 248.0449 [248.0454 calc. for C₁₁H₁₂ClNNaO₂⁺ (M+Na⁺)].

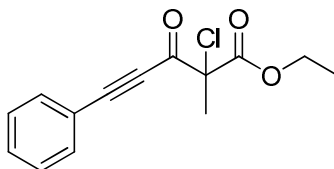
Methyl 7-chlor-8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-7-carboxylat (3-2f)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2f** in 65% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.33$ (cHex/Et₂O 9/1) [KMnO₄]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.11 - 3.96(m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 168.2, 106.3, 71.2, 65.2, 64.6, 53.8, 46.1, 36.5, 35.1 ppm. HRMS (ESI) 271.0344 [271.0344 calc. for C₁₀H₁₃ClNaO₅⁺ (M+Na⁺)].

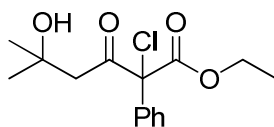
Ethyl 2-chlor-2-methyl-3-oxo-5-phenylpent-4-ynoat (3-2g)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2g** in 62% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.53$ (cHex/Et₂O 9/1) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 178.3, 167.4, 133.6, 131.6, 128.9, 119.4, 96.5, 84.8, 71.6, 63.4, 24.6, 14.1 ppm. HRMS (ESI) 287.0445 [287.0451 calc. for C₁₄H₁₃ClNaO₃⁺ (M+Na⁺)].

Ethyl 2-chloro-5-hydroxy-5-methyl-3-oxo-2-phenylhexanoat (3-2h)

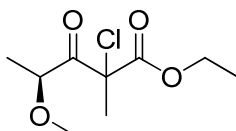


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2h** in 80% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.10$ (cHex/EtOAc 8/2) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.88 (q, $J = 17.9$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) 201,

167, 133, 129, 129, 128, 77.5, 70.0, 63.6, 49.0, 29.2, 29.1, 14.0 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 321.0863 [321.0864 calc. for $C_{15}H_{19}ClNaO_4^+$ ($M+Na^+$)].

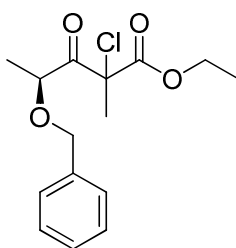
(4S)-Ethyl 2-chlor-4-methoxy-2-methyl-3-oxopentanoat (3-2i)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2i** in 46% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Dabei liegt das Produkt als einzelnes Diastereomer vor. Die Konfiguration des quartären Zentrums konnte nicht bestimmt werden.

R_f = 0.15 (cHex/Et₂O 9/1) [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 – 4.19 (m, 2H), 4.09 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 200.9, 167.9, 80.5, 69.1, 62.7, 57.2, 24.7, 17.5, 14.1 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 245.0551 [245.0551 calc. for $C_9H_{15}ClNaO_4^+$ ($M+Na^+$)].

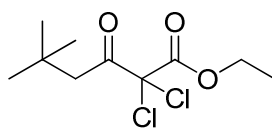
(4S)-Ethyl 4-(benzyloxy)-2-chlor-2-methyl-3-oxopentanoat (3-2j)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2j** in 44% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Dabei liegt das Produkt als einzelnes Diastereomer vor. Die Konfiguration des quartären Zentrums konnte nicht bestimmt werden.

R_f = 0.25 (cHex/Et₂O 9/1) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.26 (m, 5H), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201.0, 167.9, 137.3, 128.6, 128.0, 127.8, 78.3, 71.7, 69.3, 62.7, 24.8, 18.2, 13.9 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 321.0870 [321.0870 calc. for $C_{15}H_{19}ClNaO_4^+$ ($M+Na^+$)].

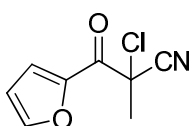
Ethyl 2,2-dichlor-5,5-dimethyl-3-oxohexanoat (3-2k)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-2k** in 72% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.88$ (cHex/Et₂O 9/1) [KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 193, 164, 64.7, 47.5, 31.2, 29.6, 29.5, 13.9. HRMS (ESI) m/z 277.0369 [277.0374 calc. for C₁₀H₁₆Cl₂NaO₃⁺ (M+Na⁺)].

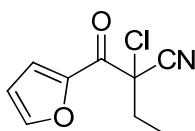
2-Chlor-3-(furan-2-yl)-2-methyl-3-oxopropanenitril (3-4a)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-4a** in 62% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.75$ (cHex/EtOAc 7/3) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, $J = 1.5$, 0.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 3.7$, 1.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 174, 149, 148, 123, 117, 113, 54.1, 26.7 ppm.

2-Chlor-2-(furan-2-carbonyl)butannitril (3-4b)

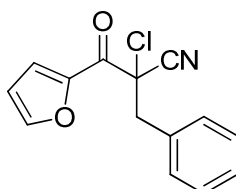


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-4b** in 59% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.56$ (cHex/EtOAc 7/3) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 3.7$, 1.7 Hz, 1H), 2.49 (dq, $J = 14.5$, 7.3 Hz,

1H), 2.37 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 148.6, 148.0, 122.8, 116.1, 113.2, 60.8, 32.6, 9.4 ppm. HRMS (ESI) m/z 163.1380 [163.0633 calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}^+$ ($\text{M}+\text{Cl}^-$)].

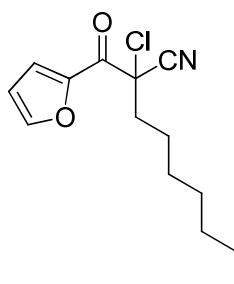
2-Benzyl-2-chlor-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanenitril (3-4c)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt 3-4c in 73% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.77$ (cHex/EtOAc 7/3) [UV, KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 3.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 5H), 6.64 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 148.7, 148.0, 132.1, 131.0, 128.7, 128.6, 123.1, 116.0, 113.3, 59.8, 44.2 ppm. HRMS (ESI) m/z 282.0292 [282.0292 calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)].

2-Chlor-2-(furan-2-carbonyl)nonannitril (3-4d)

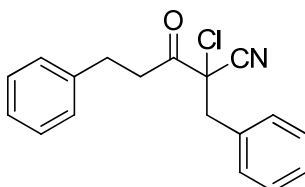


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt 3-4d in 63% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ (cHex/EtOAc 9/1) [UV, KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 3.7, 0.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 7H), 0.90 (t, $J = 4.7$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174, 149, 148, 123, 116, 113, 60.0, 38.8,

31.7, 29.0, 28.9, 25.0, 22.7, 14.1 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 290.0918 [290.0918 calc. for $C_{14}H_{18}ClNNaO_2^+$ ($M+Na^+$)].

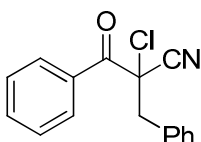
2-Chlor-2-benzyl-3-oxo-5-phenylpentanenitril (3-4e)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-4e** in 78% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.60 (cHex/EtOAc 8/2) [UV, $KMnO_4$]. **1H NMR** (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 3.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (dt, m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 2H) ppm. **^{13}C NMR** (91 MHz, $CDCl_3$) δ 195, 139, 132, 131, 129, 129, 129, 128, 128, 127, 116, 61.5, 44.0, 40.4, 29.6 ppm.

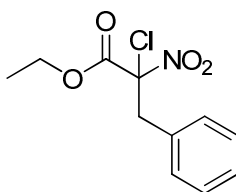
2-benzyl-2-chlor-3-oxo-3-phenylpropanenitril (3-4f)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt **3-4f** in 78% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.80 (cHex/EtOAc 8/2) [UV, $KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 6H), 7.33-7.31 (m, 4H), 3.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186, 135, 134, 132, 132, 129, 129, 128, 117, 58.9, 44.3 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 292.0532 [292.0500 calc. for $C_{16}H_{12}ClNNaO^+$ ($M+Na^+$)].

Ethyl 2-chlor-2-nitro-3-phenylpropanoat (3-4g)



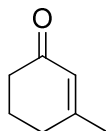
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV wird das Produkt 3-4g in 72% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.78$ (PE/EtOAc 9/1) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163, 131, 131, 129, 129, 102, 94.6, 44.3, 13.7 ppm.

2.2 Entwicklung einer Kupfer(I)-katalysierten oxidativen Reaktionskaskade

2.2.1 Epoxidsynthesen

3-Methylcyclohex-2-enon (3-1)

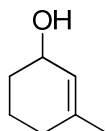


Zu einer Lösung von Ethylacetoacetat (9.20 g, 71.0 mmol) in *t*BuOH (71 mL) wird Methylvinylketon (5.00 g, 71.0 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, ehe Kalium *tert.*-butanolat (1.59 g, 14.2 mmol) zugegeben wird. Die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann mit einer zweiten Portion Kalium *tert.*-butanolat (1.59 g, 14.2 mmol) versehen. Anschließend wird der Reaktionsansatz über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Danach wird mit 1M Salzsäure verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert. Das Produkt 3-1 (5.73 g, 52.0 mmol, 67%) wird als klare Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 80/20) [CAM] [UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (s, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.07-1.89 (m, 5H)ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 200, 163, 127, 37.0, 30.9, 24.4, 22.5 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁴

Methylcyclohex-2-enol (3-2)



Zu einer Lösung von Cerchlorid Heptahydrat (1.68 g, 45.0 mmol) in MeOH (82 mL) wird 3-Methylcyclo-2-enon 3-1 (5.00 g, 45.0 mmol) gegeben. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt und Natriumborhydrid (1.70 g, 45.0 mmol) langsam zugegeben. Dann wird das Eisbad

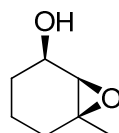
¹⁷⁴ Chong, B.-D.; Ji, Y.-I.; Oh, S.-S.; Yangärke, J.-D.; Baik, W.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9323.

entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt 3-2 (4.74 g, 42.5 mmol, 94%) kann ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet werden.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 80/20) [CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 139, 125, 66.2, 32.0, 30.4, 24.0, 19.3 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁵

6-Methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (3-3)



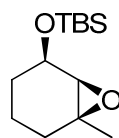
Zu einer Lösung von 3-Methylcyclohex-2-enol 3-2 (7.75 g, 69.1 mmol) in CH₂Cl₂ (461 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (14.5 g, 172 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (17.9 g, 103 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit 3-3 (8.53 g, 66.6 mmol, 96%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 80/20) [CAM]; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 139, 125, 66.2, 32.0, 30.4, 24.0, 19.3 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁵

¹⁷⁵ Magnusson, G.; Thorén, S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1380.

***t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan (3-4)**

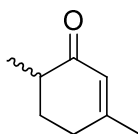


Zu einer Lösung von 6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol **3-3** (1.00 g, 7.80 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (49 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (637 mg, 9.36 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.41 g, 9.36 mmol) und Dimethylaminopyridin (47.6 mg, 390 μmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 90/10) wird das Produkt **3-4** (1.64 g, 6.77 mmol, 87%) als klare Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 99/1) [CAM]; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (ddd, $J = 8.3, 6.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.85–1.36 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 69.7, 63.4, 60.5, 28.2, 27.9, 26.0, 24.3, 20.1, 18.4, -4.39 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁶

3,6-dimethylcyclohex-2-enon (3-8)



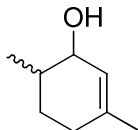
2,5-Dimethylanisol (10.0 g, 73.4 mmol) wird in absolutem Et₂O (33 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wird Ammoniak (133 mL) einkondensiert. Zu dieser Lösung wird dann elementares Lithium (4.08 g, 587 mmol) in kleinen Stücken zugegeben. Die resultierende blaue Lösung wird ungefähr 30 Minuten gerührt, ehe durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung und Ethanol verdünnt wird. Es wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, sodass der Ammoniak abdampfen kann. Danach wird weiter mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird

¹⁷⁶ De la Pradilla, F.; Lwoff, R.; Viso, N. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *14*, 2312

mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird unter starkem Rühren in 10%iger Schwefelsäure (150 mL) emulgiert und über Nacht refluxiert. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5 → 80/20) wird das Produkt **3-8** (2.88 g, 23.2 mmol, 32%) erhalten.

R_f = 0.21 (CH₂Cl₂) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (s, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 2.05 (ddd, *J* = 13.7, 9.0, 4.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃) δ 202, 161, 126, 40.4, 30.7, 30.6, 24.2, 15.1 ppm.

3,6-Dimethylcyclohex-2-enol (3-9)



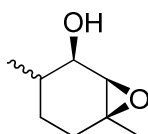
Zu einer Lösung von Cerchlorid Heptahydrat (8.64 g, 23.2 mmol) in MeOH (50 mL) wird 3,6-dimethylcyclohex-2-enon **3-8** (2.88 g, 23.2 mmol) gegeben. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt und Natriumborhydrid (878 mg, 23.2 mmol) langsam zugegeben. Dann wird das Eisbad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt **3-9** (2.19 g, 17.4 mmol, 75%) kann ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet werden.

R_f = 0.15 (CH₂Cl₂) [CAM]. **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.65 – 5.56 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 4H), 1.78 – 1.60 (m, 8H), 1.55 – 1.44 (m, 3H), 1.43 – 1.28 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ppm. **Diastereomer 1:** **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃) δ 139, 124, 68.0, 33.5, 30.4, 25.0, 23.5, 16.6

ppm. **Diastereomer 2:** ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 138, 125, 73.5, 36.9, 29.5, 28.5, 23.2, 18.1 ppm.

Das Produkt liegt als 1:1.4-Diastereomerengemisch vor. Die Signalsätze konnten im ^1H -NMR nicht voneinander getrennt werden. Im ^{13}C -NMR konnten sie aufgrund unterschiedlicher Signalintensität getrennt werden.

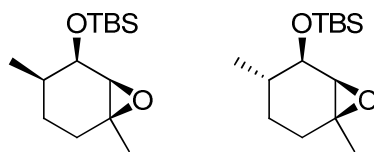
3,6-Dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (3-10)



Zu einer Lösung von 3,6-dimethylcyclohex-2-enol 3-9 (2.19 g, 17.4 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (3.65 g, 43.5 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (6.43 g, 26.1 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wäßriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit 3-10 (1.90 g, 13.4 mmol, 77%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (d, J = 46.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 22.2, 7.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.31 (m, 6H), 1.31 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 6H) ppm. **Diastereomer 1:** ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 73.9, 67.0, 62.1, 34.6, 30.5, 23.0, 21.9, 16.3 ppm. **Diastereomer 2:** ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 74.0, 62.9, 61.4, 32.5, 27.6, 27.5, 24.0, 17.6 ppm.

Das Produkt liegt als 1:2-Diastereomerengemisch vor. Die Signalsätze konnten im ^1H -NMR nicht voneinander getrennt werden. Im ^{13}C -NMR konnten sie aufgrund unterschiedlicher Signalintensität getrennt werden.

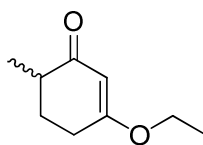
tert-Butyl-3,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan (3-11 und 3-12)

Zu einer Lösung von 3,6-Dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol **3-10** (1.90 g, 13.4 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (130 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (1.37 g, 20.1 mmol) und *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (2.63 g, 17.4 mmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 98/2) wird die Produkt **3-11** und **3-12** (2.75 g, 10.7 mmol, 80%) als klare Flüssigkeiten erhalten.

Diastereomer 1 (3-11): ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.97 (dt, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.91 (s, 8H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 74.4, 70.5, 68.6, 35.2, 30.5, 29.8, 25.9, 23.2, 23.1, 16.4, -4.36, -5.01.

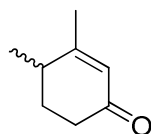
Diastereomer 2 (3-12): ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 3.55 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 15.2, 12.2, 6.5 Hz, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 15.3, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 75.97, 63.87, 61.11, 31.54, 29.32, 28.18, 25.88, 24.19, 18.41, 18.15, -4.00, -4.54 ppm.

Die Diastereomere konnten über einfache Säulenchromatographie voneinander getrennt werden.

3-Ethoxy-6-methylcyclohex-2-enon (3-13)

Diisopropylamin (5.70 mL, 40.3 mmol) wird in absolutem THF (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (16.1 mL, 40.3 mmol) langsam zugetropft, die resultierende blass gelbe Lösung noch weitere 30 Minuten gerührt, ehe sie auf -78 °C abgekühlt wird. Anschließend wird 3-ethoxycyclohex-2-enon, gelöst in absolutem THF (13 mL), langsam zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei -78 °C gehalten, bevor Methyljodid (2.51 mL, 40.3 mmol) zugegeben wird und auf Raumtemperatur erwärmt wird. Es wird mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt **3-13** (4.93 g, 32.0 mmol, 90%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (s, 1H), 3.87 (qd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 8H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 202, 177, 102, 64.1, 40.1, 29.3, 28.4, 15.4, 14.1 ppm.

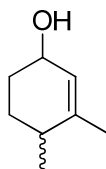
3,4-dimethylcyclohex-2-enon (3-14)

3,6-Dimethylcyclohex-2-enon **3-13** (4.93 g, 32.0 mmol) wird in absolutem THF (21.3 mL) gelöst. Dann wird Methylmagnesiumbromid (16 mL, 48.0 mmol, 3M in THF) zugetropft. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1M Salzsäure wird überschüssiges Reagenz hydrolysiert. Anschließend wird mit Et₂O (4×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt 3-14 (3.78 g, 30.4 mmol, 95%) erhalten.

$R_f = 0.40$ (Pe/EtOAc 90/10) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (s, 1H), 2.52 – 2.19 (m, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 199, 166, 126, 34.5, 34.3, 30.3, 22.6, 17.7 ppm.

3,4-Dimethylcyclohex-2-enol (3-15)

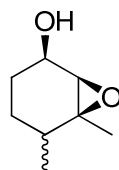


3,4-dimethylcyclohex-2-enon 3-14 (3.78 g, 30.4 mmol) wird in absolutem Et_2O (61 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (865 mg, 22.8 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird 20%ige Kalium-/Natriumtartratlösung und Glycerin zugegeben. Dann wird mit Et_2O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10 \rightarrow 70/30) wird das Produkt 3-15 (3.44 g, 27.3 mmol, 90%) erhalten.

$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc 80/20) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.54 – 5.44 (m, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 10H), 1.58 – 1.42 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). **Diastereomer 1:** $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 143, 125, 66.3, 33.6, 29.6, 27.8, 21.7, 19.0 ppm. **Diastereomer 2:** $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 142, 125, 66.2, 33.5, 29.7, 27.7, 21.7, 18.8.

Das Produkt liegt als 1:1.4-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten im $^1\text{H-NMR}$ nicht voneinander getrennt werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ konnten sie aufgrund unterschiedlicher Signalintensität getrennt werden.

5,6-Dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (3-16)

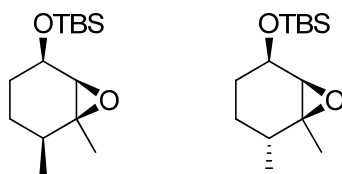


Zu einer Lösung von 3,4-Dimethylcyclohex-2-enol **3-15** (3.44 g, 27.3 mmol) in CH₂Cl₂ (180 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (5.73 g, 68.3 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (9.42 g, 41.0 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit **3-16** (2.80 g, 19.7 mmol, 72%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

R_f = 0.33 (PE/EtOAc 70/30) [CAM]. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 4.11 – 3.93 (m, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 2H), 3.27 – 3.07 (m, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.24 (m, 12H), 1.11 – 0.99 (m, 6H) ppm. **Diastereomer 1:** **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 66.0, 64.0, 63.3, 32.1, 28.1, 25.3, 21.8, 15.9 ppm. **Diastereomer 2:** **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 66.6, 64.5, 63.0, 31.7, 26.9, 26.6, 21.5, 17.5 ppm.

Das Produkt liegt als 1:1.6-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten im ¹H-NMR nicht voneinander getrennt werden. Im ¹³C-NMR konnten sie aufgrund unterschiedlicher Signalintensität getrennt werden.

tert-butyl-(5,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan (3-17 und 3-18)



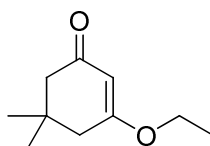
Zu einer Lösung von 5,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol **3-16** (2.80 g, 19.7 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (130 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (1.92 g, 30.0 mmol) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (3.86 g, 25.6 mmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 98/2) werden die Produkt **3-17** und **3-18** (3.68 g, 14.3 mmol, 73%) als klare Flüssigkeit erhalten.

Diastereomer 1 (3-17): ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (ddd, *J* = 8.9, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 69.7, 63.9, 62.9, 30.4, 27.6, 25.9, 25.9, 25.4, 22.7, 18.3, 15.2, -4.46, -4.52 ppm.

Diastereomer 2 (3-18): ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.04 – 3.96 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 69.6, 64.4, 62.9, 32.0, 30.1, 27.6, 25.9, 21.7, 18.4, 18.3, -4.46, -4.51 ppm.

Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 1:1.6 vor und konnten über einfache Säulenchromatographie voneinander getrennt werden.

3-Ethoxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enon (3-19)



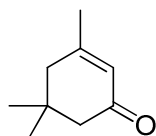
In einem Kolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wird 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexadion (5.00 g, 36.0 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäure (145 mg, 0.76 mmol) vorgelegt. Anschließend wird absolutes Toluol (45 mL) und absolutes Ethanol (6.30 mL) hinzu gegeben. Der Reaktionsansatz wird solange refluxiert bis sich kein zusätzliches Wasser

mehr abscheidet. Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 80/20 → 50/50) wird das Produkt **3-19** (5.50 g, 32.7 mmol 91%) erhalten.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.33 (7, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁷

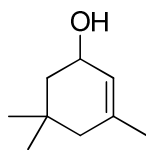
3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enon (3-20)



3-Ethoxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enon **3-19** (5.00 g, 29.7 mmol) wird in absolutem THF (60 mL) gelöst. Dann wird Methylmagnesiumchlorid (22.8 mL, 59.4 mmol, 22 wt% in THF) zugetropft. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1M Salzsäure wird überschüssiges Reagenz hydrolysiert. Anschließend wird mit Et₂O (4×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc) wird das Produkt **3-20** (2.67 g, 19.4 mmol, 65%) erhalten.

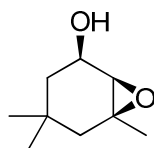
R_f = 0.36 (PE/EtOAc 90/10) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.02 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 200, 160, 125, 50.8, 45.3, 33.5, 28.3, 24.5 ppm.

¹⁷⁷ Winska, K.; Grudiewska, A.; Chojinacka, A.; Bialonska, A.; Wawrzencyk, C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *20*, 670

3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enol (3-21)

Zu einer Lösung von Cerchlorid Heptahydrat (7.15 g, 19.2 mmol) in MeOH (38 mL) wird 3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enon 3-20 (2.65 g, 19.2 mmol) gegeben. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt und Natriumborhydrid (726 mg, 19.2 mmol) langsam zugegeben. Dann wird das Eisbad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt 3-21 (2.59 g, 18.5 mmol, 96%) kann ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet werden.

R_f = 0.4 (Pe/EtOAc 90/10) [CAM]. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 5.42 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 26.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 1.24 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 136, 124, 66.9, 45.3, 44.1, 31.2, 31.0, 26.22, 23.5 ppm.

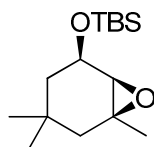
4,4,6-Trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (3-22)

Zu einer Lösung von 3,5,5-trimethylcyclohex-2-enol 3-21 (71.83 g, 13.1 mmol) in CH₂Cl₂ (87 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (4.50 g, 19.6 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (2.75 g, 32.8 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter

vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit **3-22** (1.85 g, 11.8 mmol, 90%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

$R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 80/20) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (ddd, $J = 10.8, 5.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 66.7, 62.2, 61.0, 42.3, 40.2, 31.3, 31.2, 26.5, 24.7 ppm.

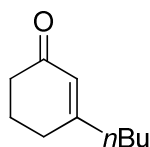
tert-Butyldimethyl-4,4,6-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)silan (3-23)



Zu einer Lösung von 4,4,6-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol **3-22** (1.83 g, 11.7 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (80 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (1.03 g, 20.1 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.65 g, 17.6 mmol) und Dimethylaminopyridin (71.5 mg, 585 μmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wird das Produkt **3-23** (2.35 g, 8.67 mmol, 74%) als klare Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.94 – 0.89 (m, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 67.51, 62.30, 59.52, 42.41, 40.03, 31.42, 31.17, 26.78, 25.87, 24.73, 18.20, -4.51 ppm.

3-Butylcyclohex-2-enon (3-25)

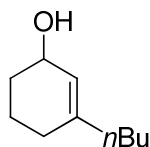


3-Ethoxycyclohex-2-enon (3.00 g, 21.4 mmol) wird in absolutem THF (40 mL) gelöst. Dann wird *n*-Butylmagnesiumbromid (16.1 mL, 32.1 mmol, 2 M in THF) zugetropft. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1M Salzsäure wird überschüssiges Reagenz hydrolysiert. Anschließend wird mit Et₂O (4×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **3-25** (1.96 g, 12.8 mmol, 60%) erhalten.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 7.1, 6.3 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁸

3-Butylcyclohex-2-enol (3-26)



Zu einer Lösung von Cerchlorid Heptahydrat (4.16 g, 11.7 mmol) in MeOH (32 mL) wird **3-Butylcyclohex-2-enon 3-25** (1.70 g, 11.7 mmol) gegeben. Anschließend wird auf 0 °C abgekühlt und Natriumborhydrid (422 mg, 11.7 mmol) langsam zugegeben. Dann wird das Eisbad entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter

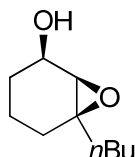
¹⁷⁸Kitching, W.; Hungerford, N., L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1839.

verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt 3-**26** (1.59 g, 10.8 mmol, 92%) kann ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet werden.

R_f 0.28 (PE/Et₂O 90/10) [CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.57–5.44 (m, 1H), 4.30–4.11 (m, 1H), 2.09–1.84 (m, 4H), 1.84–1.51 (m, 4H), 1.51–1.12 (m, 5H), 0.87 (bt, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁹

6-Butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (3-27)



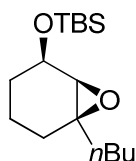
Zu einer Lösung von 3-butylcyclohex-2-enol 3-**26** (1.50 g, 9.72 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (2.04 g, 24.3 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (2.30 g, 14.6 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit 3-**27** (1.59 g, 9.03 mmol, 93%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

R_f 0.17 (PE/EtOAc = 70/30) [CAM]; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.04–3.91 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.01–1.80 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.54 (ddd, $J = 12.6, 6.4, 3.7$ Hz, 5H), 1.42–1.18 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 67.0, 64.4, 61.4, 37.2, 29.1, 26.9, 26.7, 22.7, 18.3, 14.0 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein¹⁸⁰

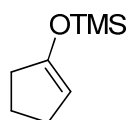
¹⁷⁹ Barnier, J.-P.; Morrisson, V.; Volle, I.; Blanco, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1107.

¹⁸⁰ Fan, C.; Hu, X.; Tu, Y.; Wang, B.; Song, Z. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4301.

tert-Butyl-(6-butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan (3-28)

Zu einer Lösung von 6-Butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol **3-27** (1.40 g, 8.22 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (55 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (839 mg, 12.3 mmol) und *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (1.49 g, 9.87 mmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-28** (1.74 g, 6.12 mmol, 75%) als klare Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.24$ (Pentanes/Et₂O = 99/1) [CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.03-3.92 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 2H), 1.64-1.14 (m, 10H), 0.91 (s, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 69.8, 63.4, 62.4, 37.7, 26.9, 28.0, 26.0, 25.9, 22.7, 20.4, 18.2, 14.0, -4.48, -4.52 ppm. LRMS (EI, 70 eV), m/z (%): 227.17 (100) [M+ *t*Bu], 185 (11), 171 (72), 157 (72), 141 (56), 129 (31), 115 (20), 105 (17), 93 (36), 75 (100), 67 (27), 41 (26). HRMS (EI, 70 eV) m/z 227.1459, [227.1462 calcd. for C₁₂H₂₃O₂Si (M+ *t*Bu)].

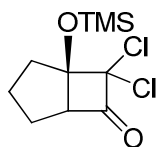
Cyclopentenyltrimethylsilan (3-30)

Cyclopentanon (26.4 mL, 297 mmol), Trimethylsilylchlorid (41.4 mL, 327 mmol) und Triethylamin (103 mL, 743 mmol) werden in DMF (110 mL) gelöst. Der Reaktionsansatz wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Produkt **3-30** (35.6 g, 228 mmol, 77%) direkt aus dem Ansatz abdestilliert ($K_p = 45-55$ °C, 1 bar).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (s, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 2.00 – 1.73 (m, 2H), 0.24 (s, 9H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸²

(1R)-7,7-Dichlor-1-(trimethylsilyloxy)bicyclo[3.2.0]heptan-6-on (3-31)

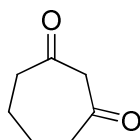


Cyclopentenyltrimethylsilan **3-30** (35.6 g, 228 mmol) wird in Hexan (356 mL) gelöst und mit Triethylamin (38 mL, 274 mmol) versetzt. Über einen Tropftrichter wird eine Lösung von Dichloracetylchlorid (22 mL, 228 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Kieselgel filtriert und mit viel Pentan eluiert. Nach Einengen unter vermindertem Druck wird das Produkt **3-31** (47.0 g, 176 mmol, 77%) erhalten.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (br s, 1H), 2.77 – 1.43 (m, 6H), 0.25 (s, 9H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸¹

Cycloheptane-1,3-dion (3-32)



(1R)-7,7-Dichlor-1-(trimethylsilyloxy)bicyclo[3.2.0]heptan-6-on **3-31** (47.0 g, 176 mmol) wird in einem Wasser-Isopropanol-Gemisch (191 mL, 1:1) suspendiert. Dann wird elementares Zink (45.8 g, 704 mmol) zugegeben und die Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird sehr langsam ein Wasser- Eisessig-Gemisch

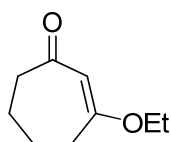
¹⁸¹ Krepski, L., R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3173.

(143 mL, 2:1) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Zink wird abdekandiert, und die klare Lösung mit Toluol (5×) extrahiert. Die vereinte, organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt **3-32** (17.6, 140 mmol, 79%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (s, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 4H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸²

3-Ethoxycyclohept-2-enon (**3-33**)



Cycloheptane-1,3-dion **3-32** (5.00 g, 39.6 mmol), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (150 mg, 789 μmol) und Ethanol (10 mL, 158 mmol) werden in Toluol (350 mL) gelöst und anschließend zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **3-33** (3.42 g, 22.2 mmol, 56%) erhalten.

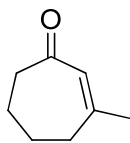
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (s, 1H), 3.75 (dt, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 6H), 3.55 (s, 2H), , 1.96-1.91 (m, 4H), 1.88 – 1.67 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸³

¹⁸² *Org. Process Research & Development* **1998**, 2, 379.

¹⁸³ Hadjiarapoglou, L.; Klein, I.; Spitzner, D.; de Meijere, A. *Synthesis* **1996**, 4, 525.

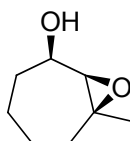
3-Methylcyclohept-2-enon (3-34)



3-Ethoxycyclohept-2-enon **3-33** (3.42 g, 22.2 mmol) wird in absolutem THF (19 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Methyllithium (13.1 mL, 28.9 mmol, 2.2 M in Hexan) zugegeben. Nach 45 Minuten wird durch Zugabe von gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung die Reaktion abgebrochen. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-34** (1.14 g, 9.18 mmol, 41%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (s, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 205, 176, 106, 59.5, 41.3, 24.9, 24.7, 23.3, 21.2 ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 204, 158, 130, 42.5, 34.6, 27.6, 25.2, 21.5 ppm.

7-Methyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-ol (3-35)



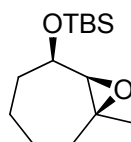
3-Methylcyclohept-2-enon **3-34** (1.14 g, 9.03 mmol) wird in MeOH (18 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. anschließend wird Natriumborhydrid (341 mg, 9.03 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Öl wird in absolutem CH_2Cl_2 (47 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird Natriumhydrogencarbonat (1.66 g, 19,8 mmol) und *m*-Chlorperbenzoesäure (2.93 g, 11.9 mmol, 75%ig) zugegeben und über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Dann wird gesättigte, wäßrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben, 30 Minuten gerührt und dann EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt 3-**35** (930 mg, 6.54 mmol, 72%) kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (dd, $J = 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 6H), 1.34 (s, 3H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁴

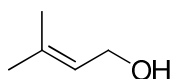
tert-Butyldimethyl-7-methyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-yloxy)silan (3-36)



7-methyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-2-ol 3-**35** (930 mg, 6.54 mmol) wird in absolutem CH_2Cl_2 (44 mL) gelöst und dann mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.48 g, 9.81 mmol) und Imidazol (553 mg, 8.50 mmol) versetzt. Nach drei Stunden wird mit Wasser verdünnt, die organische Phase abgenommen und die wäßrige Phase mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-**36** (1.18 g, 4.60 mmol, 70%) erhalten.

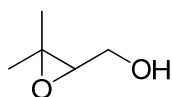
$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 2.3$ Hz, 3H), 2.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 20H), 1.33 (s, 10H), 0.92 (s, 30H), 0.12 (s, 9H), 0.10 (s, 11H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 74.5, 68.5, 59.6, 35.9, 35.8, 27.1, 25.8, 24.3, 23.3, -4.69, -4.92 ppm.

¹⁸⁴ Kim, S.-W.; Nagao, K.; Yoshimura, I.; Ozaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 989.

3-Methylbut-2-en-1-ol (3-38)

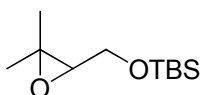
3,3-Dimethylacrolein (11.5 mL, 116 mmol) wird in Methanol (22 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (3.81 g, 116 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das erhaltene Öl **3-38** (9.30 g, 108 mmol, 93%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (dddd, $J = 8.5, 5.7, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.69 (s, 3H) ppm.

(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methanol (3-39)

Zu einer Lösung von 3-methylbut-2-en-1-ol **3-38** (5.00 g, 58.1 mmol) in CH_2Cl_2 (387 mL) wird Natriumhydrogencarbonat (12.2 g, 145 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt, bevor *m*-Chlorperbenzoesäure (20.0 g, 87.2 mmol, 75%ig) zugegeben wird. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter, wäßriger Natriumthiosulfatlösung die Reaktion abgebrochen. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die erhaltene, klare Flüssigkeit **3-39** (3.56 g, 34.9 mmol, 60%) kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (ddd, $J = 11.1, 6.1, 3.5$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 11.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 63.7, 61.4, 60.4, 24.7, 24.4 ppm.

tert-Butyl((3,3-dimethyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (3-41)

Zu einer Lösung von (3,3-dimethyloxiran-2-yl)methanol 3-40 (3.56 g, 34.9 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (230 mL) wird bei 0 °C nacheinander Imidazol (3.09 g, 45.4 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (7.90 g, 52.4 mmol) und Dimethylaminopyridin (213 mg, 1.75 mmol) gegeben. Die Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 90/10) wird das Produkt 3-41 (2.99 g, 13.8 mmol, 40%) als klare Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.76 – 3.65 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 73.8, 64.0, 62.3, 25.9, 24.7, 18.8, -5.34, -5.36 ppm.

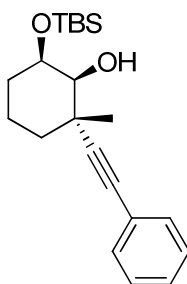
2.2.2 Epoxidöffnungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur Epoxidöffnung¹⁸⁵

Das entsprechende Alkin (1.2 Äq.) wird in absolutem Et₂O (0.2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird nacheinander *n*-Butyllithium (1.2 Äq.) und Trimethylaluminium (1.1 Äq.) langsam zugetropft. Die blass gelbe Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, bevor das Epoxid (1 Äq.) zugegeben wird. Anschließend wird auf -78 °C abgekühlt und Bortrifluorid Etherat (2 Äq.) zugegeben. Nach drei Stunden Rühren bei -78 °C wird Methanol zugeben und weitere 15 Minuten gerührt. Danach wird 20%ige, wässrige Kalium/Natriumtartrat-Lösung und Glycerin zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Drucke eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden die Produkte erhalten.

¹⁸⁵ Zhao, H.; Engers, D. W.; Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8774.

6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanol (3-5a)

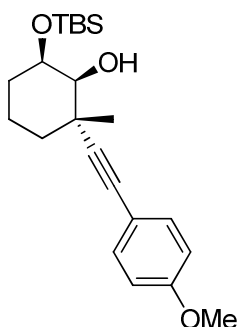


Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan 3-4 (750 mg, 3.31 mmol) mit Phenylacetylen (440 mg, 4.40 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-5a (888 mg, 2.57 mmol, 78%) erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 99/1) [CAM] [UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.27 (m, 5H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.75-1.32 (m, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 131, 128, 128, 124, 94.2, 83.2, 75.9, 71.1, 37.4, 31.3, 28.1, 25.8, 20.9, 18.1, -4.53, -4.83 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV), m/z (%): 287 (61) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 269 (10) [$\text{M}^+ - i\text{Pr} - \text{H}_2\text{O}$], 195 (40), 180 (20), 167 (30), 141 (22), 115 (25), 75 (100).

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁵

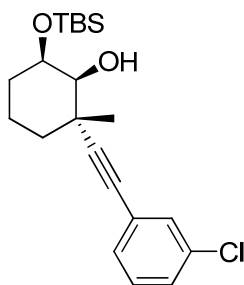
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanol (3-5b)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan 3-4 (495 mg, 2.06 mmol) mit Phenylacetylen (323 mg, 2.47 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-5b (458 mg, 1.22 mmol, 60%) erhalten.

$R_f=0.63$ (PE/Et₂O = 95/5), [UV, CAM]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.70-1.44 (m, 7H), 1.39 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (d, $J = 3$ Hz, 6H) ppm ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 159., 133, 116, 114, 92.6, 82.9, 76.0, 71.0, 55.3, 37.4, 31.4, 28.2, 25.9, 21.0, 18.1, 4.51, 4.78 ppm **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (100) [M⁺- *t*Bu], 298 (5), 224 (32), 209 (8), 185 (13), 159 (5), 131 (8), 121 (10), 75 (41), 43 (18). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 374.2273, [374.2272 calcd. for C₂₂H₃₄O₃Si].

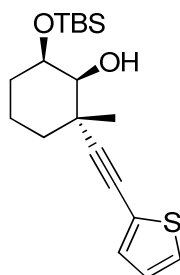
6-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((3-chlorophenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanol (3-5d)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan 3-4 (700 mg, 2.89 mmol) mit 3-Chlor-1-ethynylbenzol (474 mg, 3.47 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-5d (362 mg, 0.95 mmol, 33%) erhalten.

$R_f= 0.60$ (PE/Et₂O = 99/1), [UV] [CAM]; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 4.25-4.07 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H) ppm ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 134, 131, 130, 129, 128, 125, 95.6, 81.9, 75.7, 71.1, 37.5, 31.3, 28.1, 25.8, 20.9, 18.1, -4.49, -4.79 ppm ; **LRMS** (EI, 70 eV). m/z (%): 323 (17), 321 (60) [M⁺- *t*Bu], 303 (6), 286 (8), 239 (6), 229 (40), 194 (20), 179 (10), 165 (8), 131 (12), 93 (11), 75 (100); **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 321.1076, [321.1072 calcd. for C₁₇H₂₂O₂ClSi (M⁺- *t*Bu)].

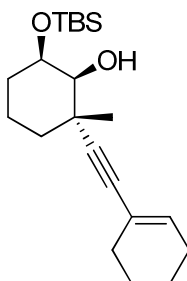
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclohexanol (3-5e)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan **3-4** (500 mg, 2.47 mmol) mit 3-Ethynylthiophen (267 mg, 2.47 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt **3-5e** (374 mg, 1.07 mmol, 52%) erhalten.

$R_f = 0.50$ (PE/Et₂O = 99/1) [CAM] [UV]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.75-1.45 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl₃) δ 1230, 128, 125, 123, 93.7, 78.1, 75.8, 71.0, 37.4, 31.3, 28.1, 25.9, 25.8, 20.9, 18.1, 4.50, 4.79 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 293 (100) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 275 (8), 247 (14), 201 (55), 186 (16), 167 (16), 161 (14), 147 (10), 131 (15), 121 (10), 93 (11), 75 (97), 44 (10); **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 293.1022, [293.1026 calcd. for C₁₅H₂₁O₂SSi ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$)].

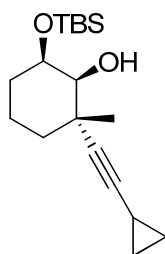
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methylcyclohexanol (3-5f)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan **3-4** (500 mg, 2.06 mmol) mit 1-Ethynylcyclohexen (268 mg, 2.47 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt **3-5f** (512 mg, 1.47 mmol, 71%) erhalten.

R_f = 0.63 (PE/Et₂O = 99/1) [CAM] [UV]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.04-5.97 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.09 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.67-1.43 (m, 10H), 1.30 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (d, J = 1.1 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 133, 121, 91.3, 84.9, 76.0, 71.0, 37.1, 31.3, 29.6, 28.1, 25.9, 25.8, 25.5, 22.3, 21.5, 20.9, 18.1, 4.57, 4.83 ppm. LRMS (EI, 70 eV) m/z (%): 305 (16) [M⁺-*iPr*], 291 (4) [M⁺-*tBu*], 215 (22), 201 (8), 185 (20), 131 (22), 109 (28), 93 (16), 75 (100), 55 (23), 43 (23); HRMS (EI, 70 eV) m/z 305.1571, [305.1780 calcd. for C₁₇H₂₇O₂Si (M⁺-*iPr*)].

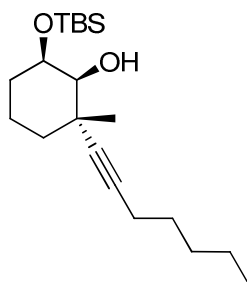
(6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(cyclopropylethynyl)-2-methylcyclohexanol (3-5g)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan 3-4 (750 mg, 3.09 mmol) mit Ethynylcyclopropan (245 mg, 3.71 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-5g (630 mg, 2.04 mmol, 66%) erhalten.

R_f = 0.89 (CH₂Cl₂) [CAM]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (ddd, J = 8.5, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 5H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.78 – 0.66 (m, 2H), 0.57 (ddd, J = 6.3, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 86.3, 79.9, 76.3, 71.1, 36.8, 31.6, 28.3, 26.2, 26.0, 25.9, 21.0, 18.3, 8.46, 8.39, 0.36, -4.39, -4.66 ppm.

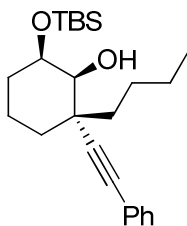
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hept-1-yn-1-yl)-2-methylcyclohexanol (3-5h)



Nach AAV 1 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan **3-4** (500 mg, 2.06 mmol) mit Hept-1-in (237 mg, 2.47 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt **3-5h** (430 mg, 1.27 mmol, 62%) erhalten.

R_f = 0.44 (PE/Et₂O = 99/1), [CAM, UV]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (ddd, *J* = 8.9, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.68- 1.20 (m, 15H), 0.95- 0.85 (m, 12H), 0.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 84.6, 82.9, 76.1, 70.9, 36.7, 31.4, 31.0, 28.8, 28.2, 26.2, 25.8, 22.2, 20.8, 18.6, 18.1, 14.0, - 4.60, -4.85 ppm. LRMS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 281 (28) [M⁺- *t*Bu], 263 (5), 199 (26), 189 (87), 133 (31), 119 (40), 95 (41), 81 (38), 75 (100), 55 (26). HMRS (EI, 70 eV) *m/z* 281.1938, [281.1937 calcd. for C₁₆H₂₉O₂Si (M⁺- *t*Bu)].

2-Butyl-6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(phenylethynyl)cyclohexanol

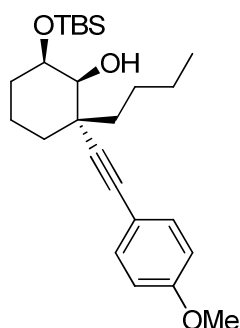


Nach AAV 1 wird *tert*-Butyl-(6-butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan (1.00 g, 3.51 mmol) mit Phenylacetylen (430 mg, 4.21 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt XX (644 mg, 1.66 mmol, 47%) erhalten.

R_f = 0.24 (PE/Et₂O = 99/1), [UV,CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 4.17 (td, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H),

2.41 (s, 1H), 1.79-1.46 (m, 8H), 1.44-1.25 (m, 4H), 0.98-0.90 (m, 12H), 0.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 147, 131, 128, 128, 93.1, 84.4, 74.1, 71.2, 41.5, 37.8, 30.3, 28.6, 26.3, 25.8, 23.2, 20.8, 18.1, 14.1, -4.51, -4.77 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV). m/z (%): 329 (13) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 243 (28), 227 (93), 185 (8), 171 (43), 157 (47), 151 (67), 141 (33), 131 (27), 109 (60), 95 (83), 75 (100), 69 (61), 55 (41). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 329.19, [329.26 calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$)].

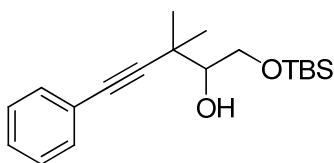
2-butyl-6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)cyclohexanol (3-7m)



Nach AAV 1 wird *tert*-Butyl-(6-butyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan 3-27 (500 mg, 1.76 mmol) mit 4-Ethynylanisol (279 mg, 2.11 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-7m (306 mg, 0.73 mmol, 42%) erhalten.

$R_f=0.79$ (PE/Et₂O = 95/5), [UV, CAM]. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.3 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.17 (td, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.76-1.28 (m, 12H), 1.01-0.86 (m, 11H), 0.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 133, 116, 114, 91.4, 84.1, 74.2, 71.2, 55.3, 41.4, 37.9, 30.4, 28.6, 26.3, 25.8, 23.2, 20.8, 18.1, 14.1, -4.52, -4.77 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV). m/z (%): 359 (6) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 237 (7), 227 (93), 209 (8), 171 (81), 135 (46), 107 (19), 93 (41), 75 (100), 67 (16), 57 (12). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 359.2026, [359.2037 calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$)].

1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-5-phenylpent-4-yn-2-ol (3-40)



Nach AAV 1 wird *tert*-Butyl((3,3-dimethyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan **3-39** (2.99 g, 13.8 mmol) mit Phenylacetylen (1.82 mL, 16.6 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 98/2) wird das Produkt **3-40** (2.67 g, 8.38 mmol, 61%) erhalten.

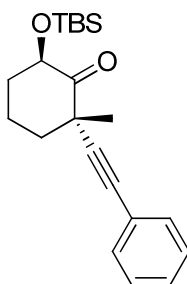
$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 98/2) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 6H), 3.96 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 7.7, 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 132, 128, 128, 124, 94.5, 82.0, 73.8, 64.4, 59.4, 49.1, 42.3, 34.9, 26.6, 25.9, 25.9, 25.8, 25.4, 24.4, 18.3, -5.33, -5.36 ppm.

2.2.3 Swern-Oxidationen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur Swern-Oxidation

Oxalylchlorid (1.1 Äq.) wird in absolutem CH_2Cl_2 (0.5 M) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dann wird langsam DMSO (2.2 Äq.) zugetropft. Nach 30 Minuten wird der Alkohol (1 Äq.), gelöst in absolutem CH_2Cl_2 (1 M), zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei -78 °C wird Triethylamin (5 Äq.) zugegeben und der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

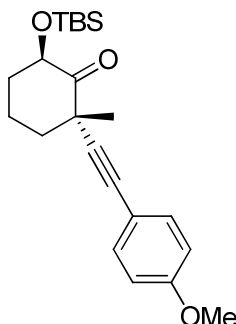
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon (3-6a)



Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanol 3-5a (920 mg, 2.67 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt 3-6a (897 mg, 2.62 mmol, 98%) erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE/EtOAc = 99/1) [CAM, UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.28 (m, 5H), 5.02 (dd, $J = 12, 6.4$ Hz, 1H), 2.22 (dq, $J = 8.8, 5.9, 3.2$ Hz, 3H), 1.86-1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (d, $J = 24.9$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 207, 128, 123, 91.0, 84.8, 74.3, 46.2, 41.7, 37.8, 25.8, 23.1, 21.3, 18.6, -4.72, -5.67 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV), m/z (%): 285 (100) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 257 (7), 199 (20), 183 (13), 155 (22), 115 (20), 75 (55). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 285.1310, [285.1311 calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - i\text{Pr}$)].

6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanon (3-6b)

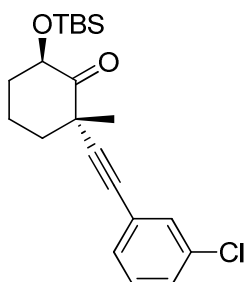


Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanol 3-5b (340 mg, 0.93 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wird das Produkt 3-6b (247 mg, 0.66 mmol, 73%) erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE/Et₂O = 95/5) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 2H), 5.03 (dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 3H), 1.66 (ddd, $J = 29.3, 13.3, 5.9, 3.1$ Hz, 4H), 1.41 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (d, $J = 36.4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C

NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 207, 160, 133, 115, 114, 89.5, 84.6, 74.4, 55.3, 46.1, 41.8, 37.8, 25.8, 23.1, 21.1, 18.6, 4.69, 5.53 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 315 (100)[$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 300 (9), 287 (30), 269 (7), 241 (10), 213 (11), 185 (21), 145 (6), 129 (7), 75 (19); **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 315.1408 [315.1411 calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$)].

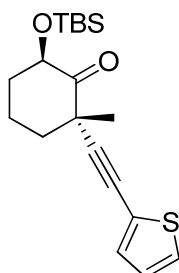
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3-chlorophenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanon (3-6d)



Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3-chlorophenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanol 3-5d (349 mg, 0.92 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt 3-6d (281 mg, 0.75 mmol, 81%) erhalten.

R_f = 0.60 (PE/Et₂O = 99/1) [UV,CAM]. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 4.99 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.36-2.08 (m, 3H), 1.89-1.59 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl_3) δ 207, 134, 131, 130, 130, 129, 125, 92.3, 83.4, 74.5, 46.2, 41.8, 37.8, 25.8, 23.0, 21.1, 18.5, -4.68, -5.48 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV). m/z (%): 322 (32), 319 (100) [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$], 269 (12), 245 (6), 189 (15), 75 (28), 59 (6). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 319.0912, [319.0912 calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{ClSi}$ ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$)].

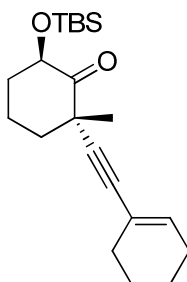
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclohexanon (3-6e)



Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclohexanol 3-5e (298 mg, 0.85 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt 3-6e (232 mg, 0.67 mmol, 78%) erhalten.

R_f = 0.50 (PE/Et₂O = 99/1) [CAM, UV]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J = 3.0, 1.1 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 2.33-2.13 (m, 3H), 1.88-1.15 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 207, 130, 128, 125, 122, 90.5, 79.9, 74.4, 46.2, 41.7, 37.8, 25.8, 23.1, 21.1, 18.5, 4.69, 5.51 ppm. LRMS (EI, 70 EV) m/z (%): 291 (74) [M^+ - *t*Bu], 276 (13), 231 (20), 217 (10), 199 (27), 183 (100), 161 (15), 141 (10), 115 (14), 75 (55), 61 (11); HRMS (EI, 70 eV) m/z 333.1348, [333.1339 calcd. for C₁₈H₂₅O₂SSi (M^+ - Me)].

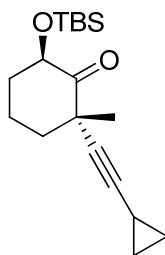
6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methylcyclohexanon (3-6f)



Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methylcyclohexanol 3-5f (444 mg, 1.27 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt 3-6f (365 mg, 1.05 mmol, 83%) erhalten.

R_f = 0.50 (PE/Et₂O = 99/1), [CAM, UV]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.28-1.99 (m, 6H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.04-0.83 (m, 9H), 0.21-0.02 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 207, 135, 120, 88.2, 85.6, 74.2, 46.0, 41.8, 31.8, 29.3, 25.8, 25.6, 23.2, 22.3, 21.4, 21.0, 18.5, 4.73, 5.57 ppm. LRMS (EI, 70 EV) m/z (%): 289 (100) [M^+ - *t*Bu], 239 (6), 215 (6), 187 (8), 159 (8), 143 (5), 129 (8), 105 (12), 91 (12), 75 (28), 59 (8), 41 (8). HRMS (EI, 70 eV) m/z 289.1623, [289.1624 calcd. for C₁₇H₂₅O₂Si (M^+ - *t*Bu)].

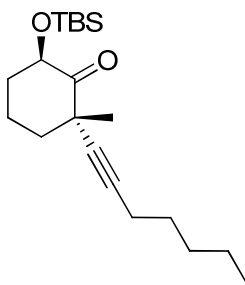
6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(cyclopropylethynyl)-2-methylcyclohexanon (3-6g)



Gemäß AAV 2 wird 6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(cyclopropylethynyl)-2-methylcyclohexanol 3-5g (630 mg, 2.04 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt 3-6g (462 mg, 1.51 mmol, 74%) erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE/EtOAc 95/5) [UV]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.82–0.70 (m, 2H), 0.66 – 0.55 (m, 2H), 0.13 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 207, 88.2, 84.4, 74.1, 45.5, 41.8, 37.7, 25.8, 23.3, 21.0, 18.5, 8.26, 8.17, -0.51, -4.74, -5.58 ppm.

6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hept-1-yn-1-yl)-2-methylcyclohexanon (3-6h)

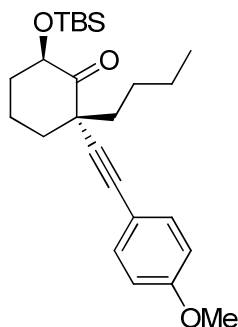


Gemäß AAV 2 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hept-1-yn-1-yl)-2-methylcyclohexanol 3-5h) (398 mg, 1.17 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt 3-6h (275 mg, 0.82 mmol, 70%) erhalten.

$R_f = 0.44$ (PE/Et₂O = 99/1), [CAM, UV]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.28 -1.98 (m, 5H), 1.77–1.27 (m, 12H), 0.96 -0.88 (m, 12H), 0.10 (d, $J = 37.7$ Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 208, 85.1, 81.9, 74.1, 45.5, 41.8, 37.8, 31.1, 28.5, 25.8, 23.4, 22.2, 21.0, 18.7, 18.5, 14.0, -4.75, -5.61 ppm. LRMS (EI, 70 eV), m/z (%):

279 (100) [$M^+ - tBu$], 222 (13), 205 (16), 187 (9), 105 (11), 75 (40), 55 (10). **HMRS** (EI, 70 eV) m/z 279.1782 [279.1786 calcd. for $C_{16}H_{27}O_2Si$ ($M^+ - tBu$)].

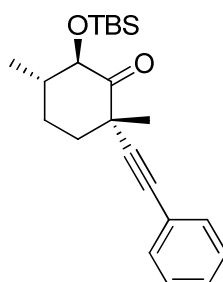
2-Butyl-6-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)cyclohexanon (3-6m)



Gemäß AAV 2 wird 2-butyl-6-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)cyclohexanol **3-5m** (214 mg, 0.49 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6m** (133 mg, 0.31 mmol, 62%) erhalten.

R_f = 0.79 (Pentan/Et₂O = 95/5) [UV/CAM]. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.33-2.07 (m, 3H), 2.00-1.59 (m, 3H), 1.00-1.30 (m, 6H), 0.97- 0.83 (m, 12H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 207, 160, 133, 115, 114, 88.6, 85.8, 74.6, 55.3, 50.3, 39.7, 37.9, 35.5, 26.8, 25.8, 23.2, 20.9, 18.5, 14.0, -4.69, -5.53 ppm. **LCMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 357 (100) [$M^+ - tBu$], 329 (25), 300 (16), 225 (29), 183 (14), 171 (12), 121 (14), 95 (12), 75 (76), 57 (18). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 399.23480, [399.23500 calcd. for $C_{24}H_{35}O_3Si$ ($M^+ - Me$)].

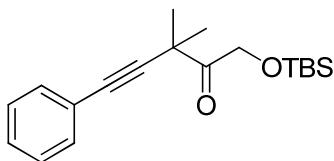
(2S,5S,6R)-6-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,5-dimethyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon



Gemäß AAV 1 und AAV 2 wird das Epoxid *tert*-butyl-3,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan **3-12** zunächst mit Phenylacetylen geöffnet und anschließend oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) kann das Keton **3-6k** (302 mg, 847 μmol, 43%) als blass gelbes Öl erhalten werden.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 4.62 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.03–1.87 (m, 1H), 1.84–1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 207, 132, 129, 128, 123, 91.2, 84.9, 80.0, 45.9, 43.4, 40.7, 29.8, 26.0, 23.3, 19.8, 18.8, -4.35, -5.49 ppm.

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-5-phenylpent-4-yn-2-on (3-41)



Gemäß AAV 2 wird 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-5-phenylpent-4-yn-2-ol **3-40** (2.65 g, 8.32 mmol) oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 98/2) wird das Produkt **3-41** (1.74 g, 5.49 mmol, 66%) erhalten.

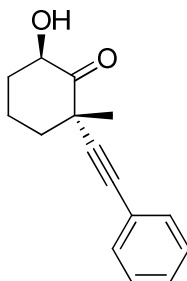
R_f = 0.63 (PE/EtOAc 98/2)[UV, KMnO₄]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 4.0, 2.6 Hz, 3H), 4.89 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 208, 131, 128, 128, 123, 91.3, 83.6, 66.4, 65.2, 41.4, 29.4, 26.7, 25.8, 25.8, 18.5, -5.42 ppm.

2.2.4 Entschützungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) zur Entschützung der TBS-Silylether

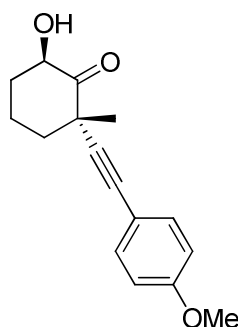
Der Silylether wird zu einer Lösung aus Methanol und konzentrierter Salzsäure (0.1 m. 9:1) gegeben. Nach ungefähr einer Stunde wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc) wird das Produkt erhalten.

6-hydroxy-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon (3-7a)



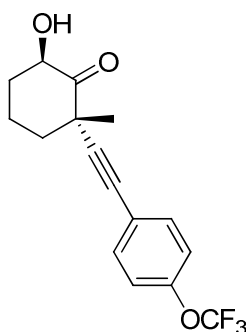
Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon **3-6a** (1.23 g, 3.58 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-7a** (743 mg, 3.25 mmol, 91%) erhalten.

Rf = 0.58 (PE/EtOAc = 9/1) [CAM, UV]. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.28 (m, 5H), 4.96-4.81 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.49 (ddt, *J* = 13.1, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.68- 1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 209, 132, 128, 123, 89.9, 84.9, 72.6, 45.5, 42.5, 37.6, 22.9, 20.3 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 228 (53) [M⁺], 213 (82), 199 (41), 183 (44), 141 (51), 129 (100), 115 (46). **HRMS** (EI, 70 eV) *m/z* 228.1147, [228.1150 calcd. for C₁₅H₁₆O₂].

6-Hydroxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanon (3-7b)

Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanon **3-6b** (180 mg, 0.48 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-7b** (93 mg, 0.36 mmol, 75%) erhalten.

R_f = 0.25 (PE/EtOAc = 90/10) [CAM, UV]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.32 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 2H), 4.94–4.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.54–2.44 (m, 1H), 2.30–2.17 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 210, 160, 133, 115, 114, 88.6, 84.9, 72.5, 55.3, 45.4, 42.5, 37.6, 25.8, 22.9, 20.3 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 258 (92) [M^+], 243 (100), 229 (29), 213 (22), 199 (34), 185 (72), 171 (34), 159 (100), 145 (32), 135 (48), 121 (51), 115 (33); **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 258.1250, [258.1256 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$].

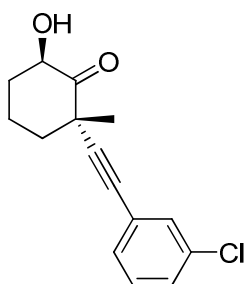
6-Hydroxy-2-methyl-2-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)cyclohexanon (3-7c)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV1-3 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan **3-4** (700 mg, 2.89 mmol) zunächst mit 4-(Trifluormethoxy)phenylacetylen umgesetzt (AAV1). Anschließend wird die resultierende Verbindung unter *Swern*-Bedingungen oxidiert und schließlich unter salzsauren Bedingungen

entschützt (AAV3). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100/0 → 90/10) wurde das Produkt **3-7c** (120 mg, 0.38 mmol, 13% (über drei Stufen)) erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pentanes/EtOAc = 9/1) [UV] [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.48 (ddt, $J = 12.9, 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.31–2.14 (m, 2H), 1.86–1.74 (m, 1H), 1.66–1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 209.3, 149.2, 133.3, 121.9, 121.5, 121.0, 91.1, 83.8, 72.8, 45.7, 42.6, 37.8, 23.0, 20.5. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 311 (41) [M-H^+], 296 (67), 282 (42), 266 (40), 240 (34), 238 (90), 224 (43), 212 (100), 198 (74), 174 (60), 126 (49); **HRMS**(EI, 70 eV) m/z 312.0965, [312.0973 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3(\text{M}^+)$].

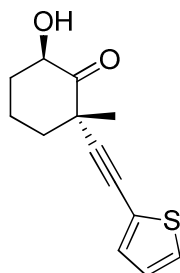
2-((3-Chlorphenyl)ethynyl)-6-hydroxy-2-methylcyclohexanon (**3-7d**)



Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-((3-chlorphenyl)ethynyl)-2-methylcyclohexanon **3-6d** (261 mg, 0.69 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-7d** (146 mg, 0.56 mmol, 80%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EtOAc = 90/10) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 12.7, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.53 (dd, $J = 12.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 209, 134, 132, 130, 130, 129, 124, 91.3, 83.7, 72.7, 45.5, 42.4, 37.6, 22.8, 20.4. **LRMS** (EI, 70 eV). m/z (%): 262 (26) [M^+], 247 (45), 233 (22), 227 (20), 205 (27), 199 (37), 189 (37), 177 (26), 163 (44), 155 (38), 143 (100), 139 (55), 128 (47), 125 (39), 115 (30), 111 (17), 101 (13), 77 (19), 55 (27), 43 (29). **HRMS**(EI, 70 eV) m/z 262.0744 [262.0755 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$].

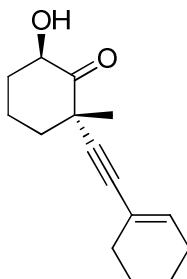
6-Hydroxy-2-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclohexanon (3-7e)



Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(thiophen-3-ylethynyl)cyclohexanon **3-6e** (200 mg, 0.57 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-7e** (113 mg, 0.48 mmol, 84%) erhalten.

$R_f = 0.14$ (PE/Et₂O = 99/1) [CAM, UV]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.93-4.78 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 12.8, 6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.2, 5.3 Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 12.7, 10.5, 3.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 209, 156, 130, 129, 125, 89.6, 80.1, 72.6, 45.5, 42.4, 37.6, 22.9, 20.3 ppm. LRMS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 234 (29) [M⁺], 219 (68) [M⁺ - Me], 216 (14) [M⁺ - H₂O], 205 (24), 189 (28), 173 (36), 161 (86), 147 (54), 135 (100), 121 (26), 115 (17), 97 (33), 91 (22), 77(12), 40 (37). HRMS(EI, 70 eV) *m/z* 234.0709, [234.0709 calcd. for C₁₃H₁₄O₂S (M⁺)].

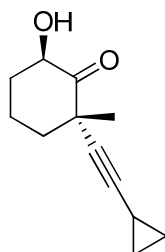
2-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-6-hydroxy-2-methylcyclohexanon (3-7f)



Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-methylcyclohexanon **3-6f** (300 mg, 0.87 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-7f** (161 mg, 0.69 mmol, 80%) erhalten.

$R_f=0.14$ (PE/Et₂O = 90/10) [UV][CAM]. **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 17.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.45 (ddt, $J = 9.8, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.24-2.05 (m, 6H), 1.74 (ddd, $J = 16.4, 7.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.61 (ddd, $J = 14.0, 8.1, 2.9$ Hz, 5H), 1.54-1.34 (m, 5H) ppm. **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃) δ 210, 135, 120, 87.3, 86.9, 72.4, 45.3, 42.5, 37.6, 29.2, 25.6, 23.0, 22.2, 21.4, 20.3 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 232 (55) [M⁺], 216 (90), 203 (24), 189 (35) [M⁺-iPr], 175 (41) [M⁺-tBu], 159 (38), 145 (44), 131 (43), 117 (39), 105 (92), 91 (100), 75 (67), 57 (40), 42 (92). **HMRS** (EI, 70 eV) m/z 232.1458, [232.1458 calcd. for C₁₅H₂₀O₂].

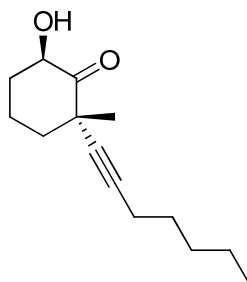
2-(Cyclopropylethynyl)-6-hydroxy-2-methylcyclohexanon (3-7g)



Gemäß AAV 3 wird 6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(cyclopropylethynyl)-2-methylcyclohexanon 3-6g (440 mg, 1.44 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird das Produkt 3-7g (198 mg, 1.03 mmol, 72%) erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE/EtOAc = 9/1). **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.5, 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.24–1.98 (m, 2H), 1.82–1.61 (m, 1H), 1.56–1.37 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.27–1.13 (m, 1H), 0.86–0.70 (m, 2H), 0.70–0.55 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (63 MHz, CDCl₃) δ 210, 88.7, 76.3, 72.4, 44.9, 42.6, 37.7, 23.3, 20.4, 8.5, 8.4, -0.4 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 191 (4) [M-H⁺], 163 (14), 149 (13), 131 (23), 117 (26), 105 (50), 91 (100), 79 (52). **HRMS** (ESI) m/z 193.1222 [193.1223 calc. for C₁₂H₁₇O₂ (M+H⁺)].

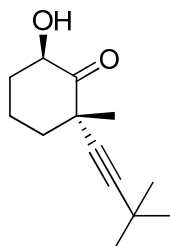
2-(Hept-1-yn-1-yl)-6-hydroxy-2-methylcyclohexanon (3-7h)



Gemäß AAV 3 wird 6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hept-1-yn-1-yl)-2-methylcyclohexanon **3-6h** (200 mg, 0.59 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99/1) wird das Produkt **3-7h** (92 mg, 0.41 mmol, 69%) erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE/Et₂O = 99/1) [CAM, UV]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.72 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 1H), 2.24-1.99 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 210, 85.6, 80.9, 72.3, 44.8, 42.5, 37.6, 31.0, 28.4, 23.2, 22.1, 20.2, 18.7, 14.0 ppm. LRMS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 222 (14) [M⁺], 207 (8), 176 (15), 166 (48) [M⁺ - *t*Bu], 147 (30), 137 (30), 121 (50), 105 (80), 94 (84), 79 (100), 67 (53), 55 (85), 53 (37), 41 (86); HMRS (EI, 70 eV) *m/z* 222.1622 [222.1620 calcd. for C₁₄H₂₂O₂].

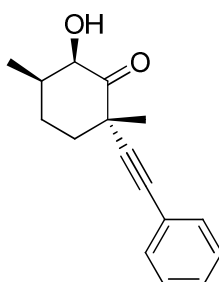
2-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)-6-hydroxy-2-methylcyclohexanon (3-7i)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV1-3 wird *t*-Butyldimethyl((-6-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)oxy)silan **3-4** (589 mg, 2.43 mmol) zunächst mit 3,3-Dimethylbut-1-in umgesetzt (AAV1). Anschließend wird die resultierende Verbindung unter *Swern*-Bedingungen oxidiert und schließlich unter salzsauren Bedingungen entschützt (AAV3). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100/0 → 90/10) wurde das Produkt **3-7i** (73 mg, 0.35 mmol, 14% (über drei Stufen)) erhalten.

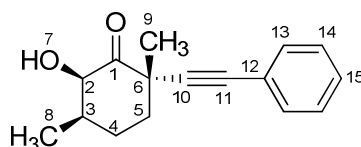
$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 90/10) [CAM, UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (ddd, $J = 11.7, 6.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.50–2.32 (m, 1H), 2.22–1.96 (m, 2H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.19 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 211, 94.1, 79.7, 72.3, 44.8, 42.8, 37.9, 31.1, 27.6, 25.8, 23.2, 20.4 ppm. HRMS (ESI) m/z 209.1535 [209.1536 calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

(6-Hydroxy-2,5-dimethyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon (3-7j)



Gemäß AAV 1-3 wird das Epoxid *tert*-butyl-3,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan 3-11 (244 mg, 951 μmol) mit Phenylacetylen (136 μL , 1.24 mmol) geöffnet, oxidiert und entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 90/10) wird das Produkt 3-7j (20 mg, 82.5 μmol , 9% (über 3 Stufen)) erhalten.

$R_f = 0.24$ (Pe/EtOAc = 9/1) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.35 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 3H), 5.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.75–2.58 (m, 1H), 2.48 (tt, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.18–2.01 (m, 1H), 1.83 (td, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.23 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 0.96–0.88 (m, 2H), 0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 209, 132, 129, 128, 123, 90.5, 84.6, 75.2, 45.5, 38.9, 37.1, 26.8, 23.0, 11.3. LRMS (GC/MS) m/z 242 (11) [$\text{M}-\text{H}^+$], 227 (50), 213 (32), 155 (54), 141 (84), 129 (100), 115 (61). HRMS (ESI) m/z 243.1376 [243.1380 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2$].



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	209	-	10	90.5	-
2	75.2	5.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	11	84.6	-
3	45.5	2.75–2.58 (m, 1H)	12	123	-
4	26.8	2.48 (tt, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H) 1.71–1.58 (m, 1H)	13	132	7.48–7.35 (m, 2H)
5	37.1	2.18–2.01 (m, 1H) 1.83 (td, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H)	14/15	129, 129	7.35–7.27 (m, 3H)
6	38.9	-			
7	-	3.47 (s, 1H)			
8	11.3	0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)			
9	23.0	1.44 (s, 3H)			

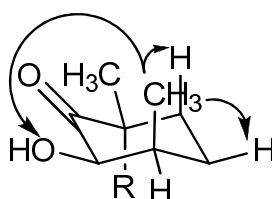
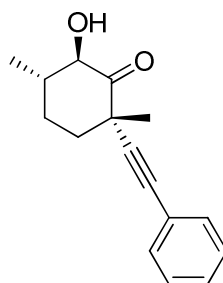
 Tabelle 16: ^1H und ^{13}C -Zuordnung für 3-7j


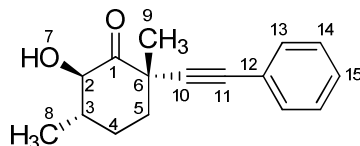
Abbildung 13: wichtige NOESY-Kontakte zur Klärung der relativen Konfiguration von 3-7j

6-Hydroxy-2,5-dimethyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon (3-7k)



Gemäß AAV 3 wird (2S,5S,6R)-6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,5-dimethyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon **3-6k** (280 mg, 785 μmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wird das Produkt **3-7k** (95.5 mg, 394 μmol , 50%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc = 90/10) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 3H), 4.45 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.20 (dt, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.11–1.93 (m, 1H), 1.76 (dt, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.68–1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 209, 132, 129, 129, 123, 90.3, 85.2, 78.0, 45.1, 44.4, 41.1, 29.1, 23.1, 19.4 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 242 (6) $[\text{M-H}^+]$, 227 (81), 213 (21), 155 (30), 141 (73), 129 (100), 115 (54). **HRMS** (ESI) m/z 243.1380 [243.1380 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2$].



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	209	-	10	90.3	-
2	78.0	4.45 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H)	11	85.2	-
3	44.4	1.68–1.52 (m, 1H)	12	123	-
4	41.1	2.20 (dt, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H)	13	132	7.46–7.36 (m, 2H)
5	29.1	2.11–1.93 (m, 1H), 1.68–1.52 (m, 1H)	14/15	129, 129	7.31 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 3H)
6	45.1	-			
7	-	3.41 (s, 1H)			
8	19.4	1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)			
9	23.0	1.45 (s, 3H)			

Tabelle 17: ^1H und ^{13}C -Zuordnung für 3-7k

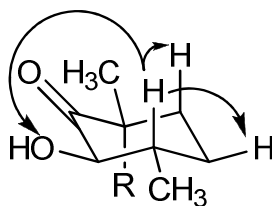
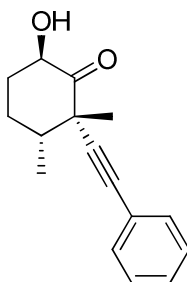
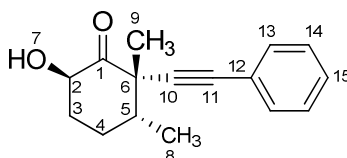


Abbildung 14: wichtige NOESY-Kontakte zur Klärung der relativen Konfiguration von 3-7k

6-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon (3-71)

Gemäß AAV 1-3 wird das Epoxid tert-butyl-(5,6-dimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yloxy)dimethylsilan **3-18** (750 mg, 2.92 mmol) mit Phenylacetylen (418 μ L, 3.80 mmol) geöffnet, oxidiert und entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird das Produkt **3-71** (130 mg, 537 μ mol, 18% (über 3 Stufen)) erhalten.

R_f = 0.23 (PE/EtOAc = 90/10) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 3H), 4.94 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.65 (dd, J = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 2.49–2.28 (m, 2H), 1.79–1.54 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 210, 132, 129, 128, 123, 91.7, 84.6, 72.5, 48.9, 43.8, 32.4, 27.5, 20.5, 14.0 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 242 (14) [M-H^+], 227 (40), 213 (34), 200 (43), 169 (54), 155 (61), 143 (53), 129 (100), 115 (98). **HRMS** (ESI) m/z 243.1376 [243.1380 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2$].



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	210	-	10	91.7	-
2	72.5	4.94 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H)	11	84.6	-
3	32.5	2.49–2.28 (m, 1H) 1.79–1.54 (m, 2H)	12	123	-
4	27.5	2.65 (dd, J = 14, 9.2 Hz, 1H) 1.79–1.54 (m, 2H)	13	132	7.43–7.37 (m, 2H)
5	43.8	2.49–2.28 (m, 1H)	14/15	129, 128	7.31 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 3H)
6	48.9	-			
7	-	3.45 (s, 1H)			

8	27.5	0.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)
9	14.0	1.41 (s, 3H)

Tabelle 18: ^1H und ^{13}C -Zuordnung für 3-7l

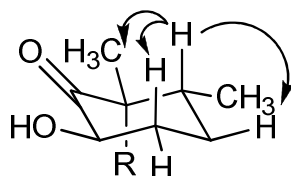
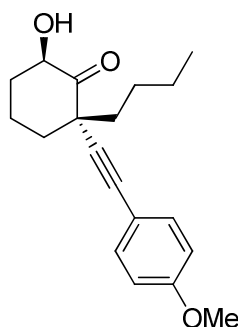


Tabelle 19: wichtige NOESY-Kontakte zur Klärung der relativen Konfiguration von 3-7l

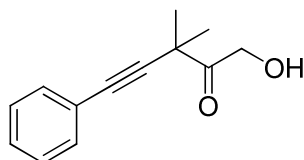
2-Butyl-6-hydroxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)cyclohexanon (3-7m)



Gemäß AAV 3 wird 2-Butyl-6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-cyclohexanon 3-6m (161 mg, 0.39 mmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9/1) wird das Produkt 3-7m (90.2 mg, 0.30 mmol, 77%) erhalten.

$R_f = 0.17$ (PE/Et₂O = 9/1) [UV/CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 4.89 (ddd, $J = 11.8, 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = 12.6, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H), 1.66-1.32 (m, 6H), 1.23 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl₃) δ 210, 160, 133, 115, 114, 87.6, 86.2, 72.7, 55.3, 49.7, 40.6, 37.9, 35.4, 26.8, 23.1, 20.2, 14.0 ppm. **LCMS** (EI, 70 eV) m/z (%): 300 (34) [M⁺], 265 (7), 258 (17), 243 (50) [M⁺ - *n*Bu], 227 (32), 213 (16), 205 (42), 201 (26), 185 (23), 171 (25), 159 (34), 145 (21), 135 (44), 121 (100), 108 (25), 91 (15), 69 (15), 57 (35), 43 (32). **HRMS** (EI, 70 eV) m/z 300.1720, [300.1720 calcd. for C₁₉H₂₄O₃].

1-Hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpent-4-yn-2-on (3-42)



Gemäß AAV 3 wird 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3-dimethyl-5-phenylpent-4-yn-2-on **3-41** (273 mg, 863 μmol) entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-42** (120 mg, 593 μmol , 84%) erhalten.

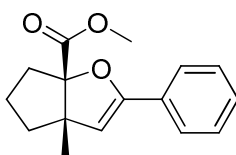
$R_f = 0.14$ (PE/EtOAc 90/10) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.52 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 210, 132, 128, 128, 122, 90.1, 84.0, 65.2, 41.5, 26.6 ppm.

2.2.5 Kupfer katalysierte Reaktionskaskaden

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Synthese bicyclischer Dihydrofurane

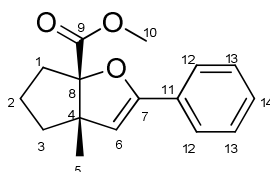
Das entsprechende α -Hydroxyketon (1 Äq.) wird in DMPU (0.3 M) gelöst und mit Kupfer(I)chlorid (10 mol%) versetzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz solange auf 80 °C erhitzt bis das Startmaterial vollständig reagiert hat (DC-Kontrolle). Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und Natriumhydrid (2.5 Äq.) zugegeben. 15 Minuten später wird Methyljodid (3 Äq.) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumchlorid getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc) wird das entsprechende bicyclische Dihydrofuran erhalten.

Methyl-3a-methyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46a)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7a (30.0 mg, 131 μmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46a (27.7 mg, 107 μmol , 82%) erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE/EtOAc 90/10) [UV][CAM]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] : 7.58–7.56 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.51–2.42 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.89–1.85 (m, 1H), 1.80–1.55 (m, 3H), 1.23 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ [ppm]: 172.8, 154.7, 130.6, 128.6, 128.4, 125.5, 103.7, 97.7, 60.4, 52.3, 42.3, 39.2, 24.3, 23.5. **LRMS** (GC/MS) m/z 258 (21) [M^+], 216 (100), 199 (16), 185 (9), 171 (64), 128 (18), 105 (48), 77 (21). **HRMS** (ESI) m/z 259.1330 [259.1329 calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	39.2	2.51-2.42 (m, 1H), 2.18-2.13(m,1H)	9	172.8	
2	24.3	1.80-1.55 (m, 3H)	10	52.3	3.77 (s, 3H)
3	42.3	1.89-1.85 (m,1H), 1.80-1.55 (m,3H)	11	130.6	
4	60.4		12	128.4	7.36-7.29 (m, 3H)
5	23.5	1.23 (s, 3H)	13	125.5	7.58-7.56 (m, 2H)
6	103.7	5.03 (s, 1H)	14	128.6	7.36-7.29 (m, 3H)
7	154.7				
8	97.7				

Tabelle 20: ^1H und ^{13}C Zuordnung für Dihydrofuran 3-46a

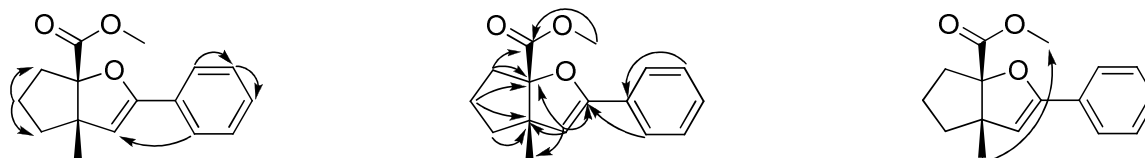
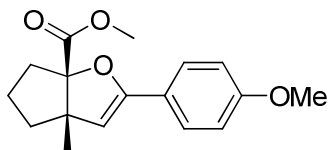


Abbildung 15: Wichtige COSY (links), HMBC (mitte) und NOESY (rechts) Kontakte

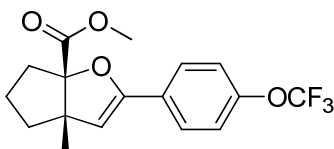
Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-3a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46b)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7b (10.0 mg, 38.7 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 98/2) wird Dihydrofuran 3-46b (10.3 mg, 35.7 μ mol, 92%) erhalten.

Rf = 0.28 (PE/EtOAc 98/2) [UV][CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (ddd, J = 13.5, 11.2, 7.5 Hz, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 2H), 1.66–1.55 (m, 1H), 1.21 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 172.9, 160.0, 154.5, 126.9, 123.5, 113.8, 101.8, 97.7, 60.4, 55.5, 52.2, 42.4, 39.2, 24.3, 23.7. **LRMS** (GC/MS) m/z 288 (32) [M-H^+], 246 (100), 201 (76), 158 (29), 135 (75), 115 (23). **HRMS** (ESI) m/z 289.1432 [289.1434 calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

Methyl-3a-methyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46c)

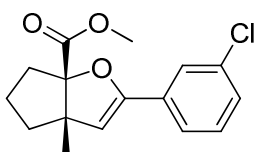


Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7c (30.0 mg, 87.6 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46c (25.2 mg, 73.6 μ mol, 84%) erhalten.

Rf = 0.65 (PE/EtOAc 90/10) [UV,CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (ddd, J = 13.4, 12.2, 6.8 Hz, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.81–1.60 (m, 3H), 1.23 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 172.6, 153.5, 149.2, 133.1, 129.4, 127.0, 120.9, 104.5, 97.9, 60.5, 52.3, 42.2, 39.1, 24.3, 23.4. **LRMS** (GC/MS) m/z 342 (26) [M-H^+], 300 (100), 283 (14), 269

(9), 255 (59), 189 (43). **HRMS** (ESI) m/z 343.1148 [343.1152 calcd. for $C_{17}H_{18}O_4F_3$ ($M+H^+$)].

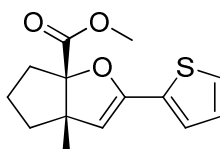
Methyl-2-(3-chlorophenyl)-3a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46d)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7d (30.0 mg, 102 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46d (28.3 mg, 96.7 μ mol, 95%) erhalten.

R_f = 0.63 (PE/EtOAc 90/10) [UV, CAM]. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54–2.38 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.87 (ddd, J = 9.8, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 1.83–1.59 (m, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ 173, 153, 134, 132, 130, 129, 126, 124, 105.0, 97.9, 60.5, 52.3, 42.2, 39.1, 27.3, 23.4 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 292 (29) [$M-H^+$], 250 (100), 205 (62), 139 (47), 111(25). **HRMS** (ESI) m/z 293.0938 [293.0939 calcd. for $C_{16}H_{18}O_3Cl$ ($M+H^+$)].

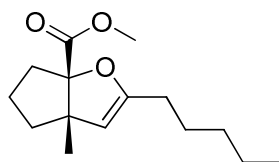
Methyl-3a-methyl-2-(thiophen-3-yl)-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46e)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7e (50.0 mg, 213 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46e (38.0 mg, 162 μ mol, 76%) erhalten.

$R_f = 0.39$ (PE/EtOAc 95/5) [UV][CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.44 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (ddd, $J = 13.6, 11.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.65–1.54 (m, 1H), 1.21 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 172.8, 151.2, 132.4, 125.9, 125.6, 122.2, 103.5, 97.8, 60.4, 52.3, 42.2, 39.1, 24.3, 23.5. **LRMS** (GC/MS) m/z 264 (36) [M-H^+], 222 (100), 177 (83), 134 (21), 111 (59). **HRMS** (ESI) m/z 265.0890 [265.0893 calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

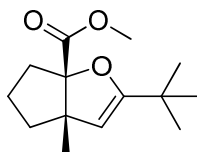
Methyl 3a-methyl-2-pentyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46h)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7h (20.0 mg, 89.9 μmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wird Dihydrofuran 3-46h (13.3 mg, 51.5 μmol , 57%) erhalten.

$R_f = 0.40$ (PE/Et₂O 98/2) [KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.44–2.29 (m, 1H), 2.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.90 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 173, 158, 103, 97.5, 59.9, 52.2, 42.1, 39.1, 31.5, 27.8, 26.5, 24.2, 23.7, 22.6, 14.2 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 252 (57) [M^+], 223 (18), 209 (76), 193 (89), 165 (100), 154 (95), 108 (65). **HRMS** (ESI) m/z 253.1797 [253.1798 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

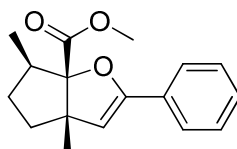
Methyl-2-tert-butyl-3a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46i)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7i (15.0 mg, 72.7 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wird Dihydrofuran 3-46i (10.0 mg, 42.0 μ mol, 58%) erhalten

R_f = 0.69 (PE/Et₂O 95/5) [CAM]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 4.18 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.76–1.49 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 1.10 (s, 3H). ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 173.2, 165.9, 99.7, 97.3, 59.5, 52.01, 42.4, 38.9, 31.9, 28.0, 24.1, 23.9. LRMS (GC/MS) m/z 238 (20) [M-H⁺], 223 (9), 196 (29), 181 (100), 151 (18), 121 (19). HRMS (ESI) m/z 239.1633 [239.1642 calcd. for C₁₄H₂₃O₃ (M+H⁺)].

Methyl-3a,6-dimethyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46j)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7j (8.00 mg, 33.3 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46j (7.50 mg, 27.5 μ mol, 83%) erhalten.

R_f = 0.58 (PE/EtOAc 95/5) [UV, CAM]. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.40–7.27 (m, 3H), 5.24 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 171, 165, 152, 131, 129, 128, 126, 107, 58.9, 51.6, 47.2, 39.6, 31.1, 24.9, 14.5 ppm. LRMS (GC/MS) m/z 272 (37) [M⁺], 257 (9), 229 (34), 216 (100), 185 (99), 171 (20), 152 (51), 105 (46). HRMS (ESI) m/z 273.1484 [273.1485 calcd. for C₁₇H₂₁O₃ (M+H⁺)].

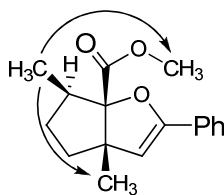
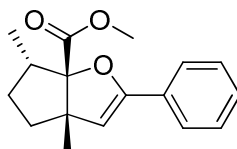


Abbildung 16: wichtige NOESY-Kontakte zur Klärung von 3-46j

Methyl-3a,6-dimethyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46k)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7k (30.0 mg, 124 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46k (28.0 mg, 103 μ mol, 83%) erhalten.

R_f = 0.39 (PE/EtOAc 98/2) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.76 (dt, J = 12.7, 6.7 Hz, 1H), 1.89–1.69 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 1H), 1.51–1.39 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 173, 155, 131, 129, 128, 126, 104, 98.7, 60.5, 52.3, 44.2, 41.4, 31.9, 23.8, 13.5 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 272 (42) $[\text{M-H}^+]$, 229 (26), 216 (100), 185 (68), 171 (31), 129 (24), 105 (69). **HRMS** (ESI) m/z 273.1484 [273.1485 calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

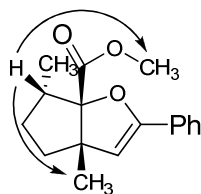
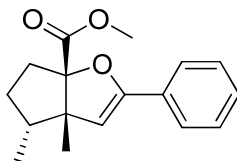


Abbildung 17: wichtige NOESY-Kontakte zur Klärung der relativen Konfiguration von 3-46k

Methyl-3a,4-dimethyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46l)



Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-71 (30.0 mg, 124 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46l (22.0 mg, 80.8 μ mol, 65%) erhalten.

R_f = 0.50 (PE/EtOAc 95/5)[UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (ddd, J = 15.6, 11.0, 7.1 Hz, 1H), 2.17–1.94 (m, 3H), 1.50 (ddd, J = 12.0, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 173, 154, 131, 129, 128, 126, 105, 98.4, 62.5, 52.3, 45.1, 37.3, 32.2, 18.8, 15.7 ppm. **LRMS** (GC/MS) m/z 272 (24) [M^+], 257 (3), 216 (100), 185 (13), 171 (79), 128 (19), 105 (39). **HRMS** (ESI) m/z 273.1481 [273.1485 calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

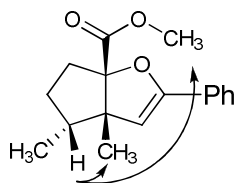
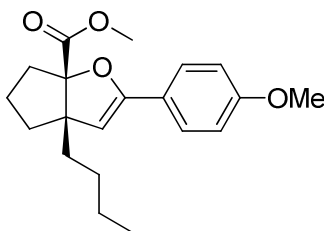


Abbildung 18: wichtige NOESY Kontakte zur Klärung der relativen Konfiguration von 3-46l

Methyl 3a-butyl-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carboxylat (3-46m)

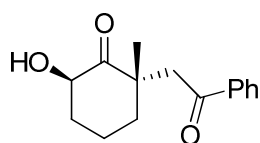


Gemäß AAV 4 wird α -Hydroxyketon 3-7m (30.0 mg, 100 μ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 95/5) wird Dihydrofuran 3-46m (23.0 mg, 69.6 μ mol, 70%) erhalten.

R_f = 0.28 (PE/EtOAc 98/2) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (ddd, J = 13.4, 12.4, 7.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.78–1.57 (m, 4H), 1.26 (s, 5H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 173.3, 159.9, 154.8, 126.9, 123.5, 126.9, 123.5, 113.8, 99.3, 97.8, 64.4, 55.5, 52.2, 40.5, 39.4, 37.4, 28.2, 24.1, 23.6, 14.2. **LRMS** (EI) m/z 330 (53) [M^+], 301 (54), 288 (38), 273 (43), 246 (27), 201 (18), 135 (100), 77 (21). **HRMS** (ESI) m/z 331.1899 [331.1904 calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

2.2.6 Mechanismus stützende Synthesen

6-Hydroxy-2-methyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)cyclohexanon (3-47)

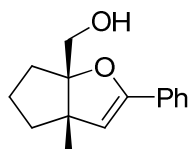


6-hydroxy-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon 3-7a (52.5 mg, 230 μ mol) wird in Toluol (4.6 mL) gelöst. Anschließend wird Trimethylphosphingold(I)chlorid (3.55 mg, 11.5 μ mol), Silber(I)tetrafluorborat (2.24 mg, 11.5 μ mol) und Wasser (6.20 μ L, 345 μ mol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird unter Rückfluss erhitzt und solange bei dieser Temperatur gehalten bis das Startmaterial abreagiert ist (DC-Kontrolle). Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 70/30) wird das Produkt 3-47 (40.4 mg, 0.16 mmol, 71%) erhalten.

R_f = 0.14 (PE/ Et_2O 80/20) = 0.14 [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 8.06–7.92 (m, 2H), 7.63–7.51 (m, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 4.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.58–2.45 (m, 1H), 2.37 (tdd, J = 14.0, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 2.01–1.89 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 1H), 0.90 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90

MHz, CDCl_3) δ 211, 200, 138, 133, 129, 128, 80.1, 46.4, 44.6, 38.9, 22.0, 18.0 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 247.1325 [247.1329 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

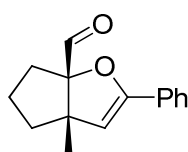
3a-Methyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-yl)methanol (3-48)



Dihydrofuran 3-**46a** (57.0 mg, 248 μmol) wird in absolutem Et_2O (500 μmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird Lithiumaluminiumhydrid (7.00 mg, 186 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird überschüssiges Reagenz durch Zugabe von 20%iger, wäßriger Kalium/Natrium-tartratlösung und Glycerin hydrolysiert und mit Et_2O (7 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt 3-**48** (42 mg, 182 μmol , 74%) erhalten.

R_f =0.24 (PE/EtOAc)[UV, CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.48 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 3H), 1.62–1.51 (m, 1H), 1.31 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (90 MHz, CDCl_3) δ 154, 131, 128, 128, 125, 106, 97.2, 65.5, 55.35, 43.3, 38.5, 23.2, 22.1. **LRMS** (GC/MS) m/z 230 (33) [M^+], 213 (11), 199 (20), 188 (74), 171 (86), 105 (100), 77 (49). **HRMS** (ESI) m/z 231.1376 [231.1380 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

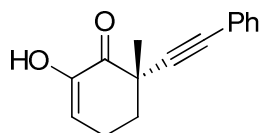
3a-Methyl-2-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-6a-carbaldehyd (3-49)



Dihydrofuran 3-**48** (50 mg, 217 μmol) wird in DMSO (434 μL) gelöst und mit IBX (91 mg, 326 μmol) versetzt. Nach drei Stunden wird der Reaktionsansatz mit CH_2Cl_2 verdünnt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 80/20) wird das Produkt 3-**49** (33 mg, 144 μmol , 67%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/Et₂O 95/5)[UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 2.31–2.18 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91–1.70 (m, 3H), 1.68–1.54 (m, 1H), 1.21 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 204, 155, 131, 129, 129, 126, 105, 100, 60.9, 42.7, 36.9, 23.9, 23.9 ppm. **LRMS** (ESI) m/z 229 (35) [$\text{M}+\text{H}^+$], 219 (53), 185 (17), 157(29), 130 (100). **HRMS** (ESI) m/z 229.1224 [229.1223 calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)]

2-Hydroxy-6-methyl-6-(phenylethynyl)cyclohex-2-enon (3-**50**)

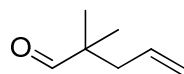


6-Hydroxy-2-methyl-2-(phenylethynyl)cyclohexanon 3-**7a** (110 mg, 482 μmol) wird in DMSO (1.00 mL) gelöst und mit IBX (202 mg, 723 μmol) versetzt. Nach drei Stunden wird der Reaktionsansatz mit CH_2Cl_2 verdünnt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80/20) wird das Produkt 3-**50** (80 mg, 354 μmol , 73%) erhalten.

$R_f = 0.53$ (PE/EtOAc 70/30)[UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 3H), 6.18 (ddd, $J = 5.9, 3.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.86–2.72 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 194, 145, 132, 128, 128, 123, 119, 88.3, 83.5, 41.8, 37.3, 23.6, 21.4 ppm. **LRMS** (EI, 70 eV) m/z 226 (21) [M^+], 211 (100), 198 (14), 183 (32), 165 (20), 155 (21), 141 (46), 105 (42). **HRMS** m/z 226.0997 [226.0094 calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_w$ (M^+)].

2.3 Studien zur Synthese von Presilphiperfolan-1-ol und Presilphiperfolan-1-en

2,2-Dimethylpent-4-enal (3-14)

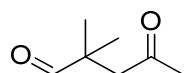


In einem 500 mL Kolben mit einer 50 cm langer Füllkörperkollonne (gefüllt mit Raschigringen), Wasserabscheider und Rückflusskühler werden Isobutyraldehyd 3-**13** (108 g, 1.50 mol), Allylalkohol (58.0 g, 1.00 mol) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (400 mg, 2 mol%) in 230 mL 1,3,5-Trichlorbenzol gelöst. Der Reaktionsansatz wird unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 Stunden werden Wasserabscheider und Rückflusskühler durch eine Destillationsbrücke ersetzt und das Produkt ($K_p = 125\text{ °C}$, 1013 hPa) abdestilliert. Es wird 2,2-Dimethylpent-4-enal 3-**14** (52.0 g, 46.4 mmol, 46%) als klare Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (s, 1H), 5.71 (ddt, $J = 16.5, 10.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.10 – 5.02 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 206, 133, 118, 45.7, 41.5, 21.2 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.⁸⁸

2,2-dimethyl-4-oxopentanal (3-12)

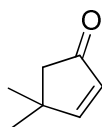


2,2-Dimethylpent-4-enal 3-**14** (22.9 g, 204 mmol) wird in DMF (102 mL) und entsalzenerem Wasser (41 mL) gelöst und mit Kupfer(I)chlorid (4.04 g, 40.8 mmol) und Palladium(II)chlorid (145 mg, 817 μmol) versetzt. Durch den Reaktionsansatz wird über mehrere Tage wiederholt reiner Sauerstoff geleitet bis die Reaktion vollständig ist (GC/MS-Kontrolle). Anschließend wird die Lösung mit 2 M Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. (Vorsicht: Produkt flüchtig !!!). Es wurde 3-**12** (15.2 g 119 mmol, 58%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 1.08 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 206, 205, 51.4, 43.7, 30.4, 22.1 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.⁸⁸

4,4-Dimethylcyclopent-2-enon (3-11)

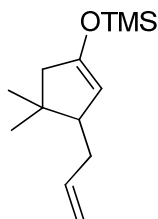


Kaliumhydroxid (10.2 g, 182 mmol) wird in entsalztem Wasser gelöst, auf 70 °C erhitzt und zwei Stunden bei dieser Temperatur mit Stickstoff entgast. 2,2-Dimethyl-4-oxopentanal 3-12 (15.6 g, 121 mmol) wird in Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst und zu der warmen KOH-Lösung gegeben. Der Reaktionsansatz wird 16 Stunden bei 70 °C gehalten. Anschließend wird die klare Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. (Vorsicht: Produkt flüchtig !!!). Es wurde 3-11 (13.2 g, 120 mmol, 99%) als blass gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.22 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 210, 174, 131, 49.8, 41.5, 27.9 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.⁸⁹

(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyloxy)trimethylsilan (3-16)

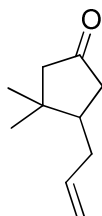


Kupfer(I)bromid Dimethylsulfid (1.92 g, 9.33 mmol) und Lithiumchlorid (395 mg, 9.33 mmol) werden vorgelegt und unter Rühren im Vakuum bis zur einheitlichen blass grün Färbung erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff geflutet. Diese Prozedur wird mehrmals (5×) wiederholt. Anschließend wird der Feststoff in absolutem THF (28 mL) gelöst. Die goldgelbe Lösung wird auf -78 °C abgekühlt, ehe Allylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF, 16.3 mL, 16.3 mmol) zugetropft wird. Die rotbraune Lösung wird fünf Minuten gerührt, bevor nacheinander 4,4-Dimethylcyclopent-2-enon **3-11** (463 mg, 4.20 mmol) und Trimethylsilylchlorid (1.18 mL, 9.33 mmol) zugegeben werden. Nach 15 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von viel gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Der Reaktionsansatz wird auf Raumtemperatur aufgetaut und mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80/20) wird (3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyloxy)trimethylsilan **3-16** (530 mg, 2.36 mmol, 56%) als blass gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.91 – 5.61 (m, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 2H), 4.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.20 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 153.27, 138.57, 114.98, 105.77, 65.84, 51.47, 49.10, 39.23, 35.97, 30.33, 29.93, 24.24, 15.27, 0.05 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁶

4-Allyl-3,3-dimethylcyclopentanon (3-15)



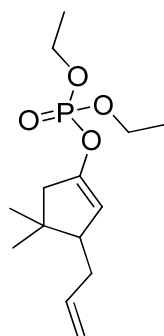
(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyloxy)trimethylsilan **3-16** (530 mg, 2.36 mmol) wird in absolutem THF (16 mL) gelöst. Anschließend wird Tetrabutylammoniumfluorid (5.20 mL,

¹⁸⁶ (a) Paquette, L., A.; Anis, G., D.; Schostarez, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6646. (b) Paquette, L., A.; Annis, G., D.; Schostarez, H.; Blount, J., F. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3768.

5.20 mmol, 1 M in THF) zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, Danach wird direkt auf Kieselgel aufgezogen und nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 95/5) wird das Produkt **3-15** (250 mg, 1.64 mmol, 70 %) erhalten.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.88 – 5.63 (m, 2H), 5.15 – 4.95 (m, 4H), 2.40 (ddt, *J* = 7.4, 3.6, 2.2 Hz, 4H), 2.14 (s, 4H), 2.09 – 1.85 (m, 7H), 1.19 (s, 6H), 0.94 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 218, 137, 116, 55.2, 45.9, 42.7, 38.5, 34.2, 27.7, 21.8 ppm.

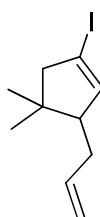
3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl-diethylphosphat (3-17)



Kupfer(I)bromid Dimethylsulfid (3.73 g, 18.2 mmol) und Lithiumchlorid (771 mg, 18.2 mmol) werden vorgelegt und unter Rühren im Vakuum bis zur einheitlichen blass grün Färbung erhitzt. Anschließend wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Stickstoff geflutet. Diese Prozedur wird mehrmals (5×) wiederholt. Anschließend wird der Feststoff in absolutem THF (61 mL) gelöst. Die goldgelbe Lösung wird auf -78 °C abgekühlt, ehe Allylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF, 16.3 mL, 16.3 mmol) zugetropft wird. Die rotbraune Lösung wird fünf Minuten gerührt, bevor nacheinander 4,4-Dimethylcyclopent-2-enon **3-11** (1.00 g, 9.08 mmol) und Diethylphosphorchloridat (2.63 mL, 18.2 mmol) zugegeben werden. Nach 15 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von viel gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Der Reaktionsansatz wird auf Raumtemperatur aufgetaut und mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80/20) wird 3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl-diethylphosphat **3-17** (2.39 g, 82.9 mmol, 91%) als blass gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 80/20) [KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.67 (m, 1H), 5.25 – 5.12 (m, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 2H), 4.32 – 4.04 (m, 4H), 2.39 – 2.12 (m, 4H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 149 (d, $J = 8.5$ Hz), 138, 116, 112 (d, $J = 5.4$ Hz), 64.3 (d, $J = 6.1$ Hz), 51.2, 47.0 (d, $J = 4.5$ Hz), 39.7, 35.0, 29.5, 24.1, 16.1 (d, $J = 6.7$ Hz) ppm. $^{31}\text{P NMR}$ (146 MHz, CDCl_3) δ -2.37 – -3.60 (m, 1P) ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 2984 (w), 1656 (w), 1444 (w), 1393 (w), 1368 (w), 1279 (m), 1213 (w), 1162 (m), 1098 (w), 1014 (s), 947 (m), 869 (w), 800 (m), 752 (m), 593 (w), 547 (m), 446 (w). **HRMS** (ESI) m/z 289.1563 [289.1563 calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{P}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)].

3-Allyl-1-iodo-4,4-dimethylcyclopent-1-en (3-18)

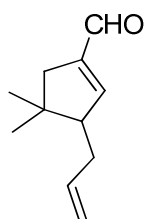


3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl-diethylphosphat **3-17** (742 mg, 2.58 mmol) wird in absolutem CH_2Cl_2 (5.20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird langsam Trimethylsilyliodid (1.10 mL, 7.73 mmol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird entstandenes Iod durch Zugabe von wässriger gesättigter Natriumsulfatlösung reduziert. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogenlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. (Vorsicht: Produkt flüchtig !!!). Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **3-18** (540 mg, 2.06 mmol, 80%) als klare farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.9$ (PE 100) [KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 6.11 – 5.91 (m, 1H), 5.88 – 5.71 (m, 1H), 5.14 – 4.97 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.48 – 2.22 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 151, 138, 116, 90.2, 49.6, 48.9, 48.3, 33.9, 27.5, 21.5 ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 2955 (m), 2927 (w), 2864 (w), 1640 (w), 1603

(w), 1460 (w), 1439 (w), 1362 (m), 1284 (w), 1264 (w), 1208 (w), 1050 (w), 1011 (m), 991 (m), 911 (s), 838 (m), 783 (s), 771 (s), 754 (m), 628 (m). **HRMS** (APCI) m/z 262.0213 [262.0218 calc. for $C_{10}H_{15}I$ (M^+)].

3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-encarbaldehyd (3-9)



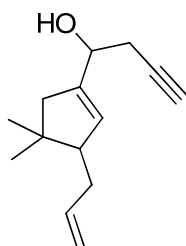
3-Allyl-1-iod-4,4-dimethylcyclopent-1-en 3-**18** (4.54 g, 17.3 mmol) wird in absolutem Et_2O (173 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ C$ abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (7.62 mL, 19.1 mmol, 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft und die resultierende gelblich schimmernde Lösung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird DMF (6.66 mL, 86.5 mmol) zugegeben und der Reaktionsansatz über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird gesättigte, wäßrige Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase abgenommen und die wäßrige Phase mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt (Vorsicht: Produkt flüchtig !!!). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 95/5) wird das Produkt 3-**9** (2.84 g, 17.3 mmol, quant.) als klare farblose, aromatisch riechende Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.45 (PE/ Et_2O 95/5) [UV, CAM]. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 6.75 – 6.74 (m, 1H), 6.61 - 6.60 (m, 1H), 5.92 – 5.68 (m, 2H), 5.19 – 4.92 (m, 4H), 2.71 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.17 – 1.76 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$, **Isomer 1**) δ 190, 155, 146, 137, 116, 55.5, 43.5, 42.0, 33.2, 28.8, 23.6 ppm. ^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$, **Isomer 2**) δ 190, 162, 144, 137, 116, 48.4, 47.3, 34.3, 33.4, 26.9, 20.9 ppm. **HRMS** (APCI) m/z 165.1274 [165.1274 calc. for $C_{11}H_{17}O^+$ ($M+H^+$)].

Das Produkt liegt als Mischung (1: 2.3) von S-cis-trans-isomeren vor.⁹⁴ Im 1H NMR können die Signale nicht eindeutig voneinander unterschieden werden und werden deshalb zusammen

angegeben. Im ^{13}C NMR können die Signale unterschieden werden und werden nacheinander aufgezählt.

1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-yn-1-ol (3-8)



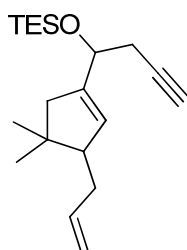
In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wird elementares Magnesium (121 mg, 4.96 mmol) vorgelegt, im Vakuum erhitzt und nach Abkühlen mit Stickstoff geflutet. Diese Prozedur wird mehrfach (3×) wiederholt. Anschließend wird das Magnesium mit absolutem Et_2O (2.5 mL) überschichtet, mit katalytischen Mengen an Quecksilber(II)dichlorid und Iod und wenigen Tropfen Propargylbromid (387 mg, 2.60 mmol, 80%ig in Toluol) versetzt. Die Lösung entfärbt sich und wird trüb. Danach wird das restliche Propargylbromid zusammen mit 3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enecarbaldehyd 3-9 (407 mg, 2.48 mmol) in absolutem Et_2O (2.5 mL) gelöst und langsam über den Tropftrichter zugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz eine Stunde bei 50 °C unter Rückfluss erhitzt. Danach wird überschüssiges Magnesium mit 1 M Salzsäure gelöst, die organische Phase abgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt 3-8 (492 mg, 2.41 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc) [CAM] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 5.93 – 5.69 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 5.10 – 4.92 (m, 4H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 2.60 – 1.79 (m, 18H), 1.10 (d, $J = 0.9$ Hz), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 141, 141, 138, 138, 137, 129, 115, 115, 80.7, 80.5, 70.8, 70.7, 69.2, 69.1, 54.1, 48.9, 48.7, 46.9, 45.7, 36.9, 36.1, 34.5, 27.8, 26.3, 26.2, 23.7, 21.8, 21.7 ppm. IR (Film) ν [cm^{-1}] 3313 (w), 2953 (m), 2876 (m), 1460 (w), 1414 (w), 1360 (w), 1238 (m), 1211 (w), 1134 (w), 1072 (s),

1004 (s), 974 (m), 929 (w), 909 (m), 862 (w), 813 (w), 725 (s), 670 (w), 625 (s), 585 (w), 550 (w), 531 (w).

Das Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Diastereomere konnten in verschiedensten Lösungsmittelgemischen nicht getrennt werden. Die Signalsätze können nicht voneinander unterschieden werden.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-ynoxy)triethylsilan (3-7)

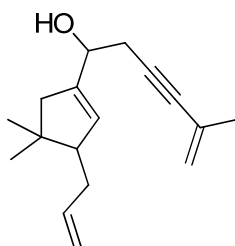


1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-yn-1-ol **3-8** (928 mg, 4.54 mmol) wird in DMF (4.54 mL) gelöst und dann mit Imidazol (1.00 g, 14.6 mmol) und Triethylsilylchlorid (1.14 mL, 6.81 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit viel Wasser verdünnt und mit Et₂O (4×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 100/0 → 98/2) wird das Produkt **3-7** (1.37 g, 4.30 mmol, 95%) als klares Öl erhalten.

R_f = 0.45 (PE 100) [CAM]. **¹H NMR** (360 MHz, CDCl₃) δ 5.90 – 5.74 (m, 2H), 5.57 – 5.38 (m, 2H), 5.12 – 4.94 (m, 4H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 4H), 2.30 – 1.82 (m, 10H), 1.07 (s, 3H), 1.07 (s, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 18H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.70 – 0.55 (m, 12H) ppm. **¹³C NMR** (91 MHz, CDCl₃) δ 142, 142, 139, 138, 137, 129, 115, 115, 81.6, 81.6, 70.5, 70.4, 69.7, 69.6, 69.6, 49.0, 48.7, 45.6, 45.5, 36.2, 35.2, 34.7, 34.6, 28.1, 27.8, 27.2, 27.0, 21.7, 21.6, 6.85, 6.79, 4.79, 4.75 ppm. **IR** (Film) ν [cm⁻¹] 3313 (w), 2953 (m), 2912 (m), 2876 (m), 1460 (w), 1414 (w), 1360 (w), 1238 (w), 1210 (w), 1133 (w), 1072 (s), 1004 (m), 974 (m), 929 (m), 909 (m), 862 (w), 813 (w), 725 (s), 670 (m), 625 (s), 584 (w), 550 (w), 530 (w). **HRMS** (ESI) m/z 341.2271 [341.2271 calc. for C₂₀H₃₄NaOSi⁺ (M+Na⁺)].

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden und werden deshalb gemeinsam angegeben.

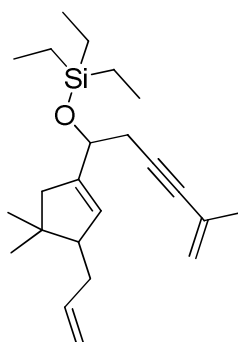
1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol (3-19)



Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (114 mg, 163 μmol), Kupfer(I)iodid (62.0 mg, 326 μmol), und 2-Brompropen (471 μL , 5.29 mmol) werden vorgelegt und in Triethylamin (40 mL) suspendiert. Anschließend wird die Suspension 30 Minuten mit Stickstoff entgast. Dann wird 1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-yn-1-ol **3-8** (832 mg, 4.07 mmol) gelöst in wenig Triethylamin (2 mL) hinzugegeben und der Reaktionsansatz 16 h bei 50 °C erhitzt. Dann wird 2 M Salzsäure hinzugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times). Die vereinigte organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-19** (747 mg, 3.06 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.53 -5.48 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 5.11 – 4.91 (m, 2H), 4.43 – 4.24 (m, 1H), 2.68 – 2.49 (m, 2H), 2.50 – 2.18 (m, 2H), 2.19 – 1.89 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 142, 141, 138, 138, 137, 129, 129, 127, 121, 121, 115, 115, 84.9, 84.7, 84.4, 84.2, 69.5, 69.3, 54.1, 48.9, 48.8, 46.9, 45.7, 41.6, 37.0, 36.1, 34.5, 34.4, 29.2, 29.1, 27.8, 27.8, 27.0, 23.8, 23.6, 21.8, 21.7 ppm.

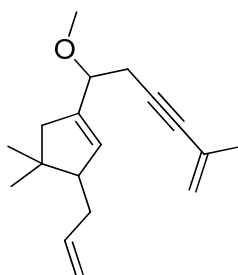
Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden und werden deshalb gemeinsam angegeben.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-ynoxy)triethylsilan (3-6)

1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (2.49 g, 10.2 mmol) wird in DMF (10 mL) gelöst und dann mit Imidazol (1.04 g, 15.3 mmol) und Triethylsilylchlorid (2.23 mL, 13.3 mmol) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit viel Wasser versetzt und mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6** (3.36 g, 9.37 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.80 (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.96 – 5.67 (m, 2H), 5.46 (d, *J* = 28.1 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.10 – 4.92 (m, 4H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.48 (br s, 2H), 2.43 – 1.87 (m, 8H), 1.85 (s, 3H), 1.84 (s, 3H) 1.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 0.99 – 0.90 (m, 20H), 0.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 0.67 – 0.47 (m, 14H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 142, 142, 139, 138, 138, 137, 129, 127, 120, 120, 115, 115, 86.5, 86.4, 83.2, 83.1, 70.8, 70.7, 54.1, 54.0, 49.0, 48.7, 46.2, 45.9, 45.5, 45.4, 41.4, 41.1, 36.2, 35.1, 34.7, 34.6, 28.1, 28.0, 27.8, 27.7, 23.9, 23.7, 21.7, 21.6, 6.86, 6.81, 6.79, 6.43, 4.82, 4.78 ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* 381.2584 [381.2584 calc. for C₂₃H₃₈NaOSi⁺ (M+Na⁺)].

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerengemisch vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden und werden deshalb gemeinsam angegeben.

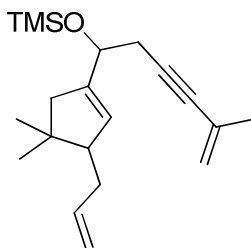
3-Allyl-1-(1-methoxy-5-methylhex-5-en-3-ynyl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en (3-6b)

Natriumhydrid (60 %ig in Öl, 11 mg, 267 μmol) wird in abs. Dimethylformamid (410 μL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird 1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (50 mg, 205 μmol) zugetropft und fünf Minuten bei 0 °C gerührt, ehe Methyljodid (19 μL , 308 μmol) zugegeben und das Eisbad entfernt wird. Nach zwei Stunden wird wäßrige gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 98/2) wird das Produkt **3-6b** (46.3 mg, 179 μmol , 87%) erhalten.

R_f = 0.63 (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.86 – 5.81 (m, 2H), 5.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.20 (brs, 2H), 5.15 (br s, 2H), 5.07 (ddd, J = 17.0, 3.7, 2.0 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.24 (qd, J = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.42 (ddd, J = 15.6, 7.5, 2.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 4H), 1.96 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.84 (m, 6H), 1.47 -1.42 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141, 141, 139, 139, 139, 132, 131, 129, 127, 127, 121, 121, 115, 115, 115, 85.6, 85.5, 83.3, 83.2, 78.8, 78.8, 68.1, 56.4, 56.2, 48.8, 48.8, 45.8, 38.8, 35.5, 34.9, 34.7, 34.5, 30.4, 28.9, 28.0, 27.9, 25.8, 24.7, 24.6, 23.8, 23.7, 23.6, 23.0, 22.0, 21.6, 14.0, 10.9 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

(1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-yl)trimethylsilan (3-6c)

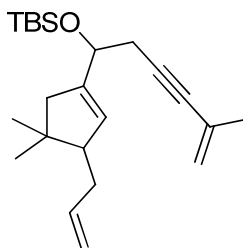


1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (50 mg, 205 μmol) wird in Dimethylformamid (410 μL) gelöst und dann mit Imidazol (21.0 mg, 308 μmol) und Trimethylsilylchlorid (34.1 μL , 267 μmol) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit viel dest. Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert (3 \times). Die vereinte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6c** (32.1 mg, 101 μmol , 49%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.78$ (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.84 – 5.77 (m, 2H), 5.42 (dd, $J = 33.7, 32.8$ Hz, 2H), 5.22-5.13 (m, 4H), 5.07 – 4.92 (m, 4H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.40 (ddd, $J = 45.9, 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 1.91 – 1.83 (m, 8H), 1.09 – 1.04 (m, 6H), 0.85 (dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 6H), 0.16 – 0.09 (m, 18H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144, 142, 142, 139, 139, 138, 137, 129, 129, 127, 127, 120, 120, 115, 115, 115, 115, 86.6, 86.3, 83.2, 83.2, 70.8, 70.8, 54.1, 54.1, 49.0, 48.7, 46.3, 46.1, 45.5, 45.5, 36.3, 35.4, 34.7, 34.6, 28.0, 27.8, 27.7, 27.6, 23.8, 23.7, 21.7, 21.6, -0.10 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmisch vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-ynoxy)(tert-butyl)-dimethylsilan (3-6d)

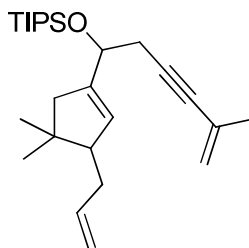


1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (50 mg, 205 μmol) wird in Dimethylformamid (410 μL) gelöst und dann mit Imidazol (21.0 mg, 308 μmol) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (40.2 mg, 267 μmol) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit viel dest. Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert (3 \times). Die vereinigte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6d** (49.4 mg, 138 μmol , 67%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.82$ (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.87 – 5.74 (m, 2H), 5.53 – 5.35 (m, 2H), 5.21 – 5.10 (m, 4H), 5.07 – 5.01 (m, 2H), 5.01 – 4.93 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 2.52 – 2.32 (m, 6H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.90 – 1.81 (m, 8H), 1.08-1.04 (m, 6H), 0.91 – 0.88 (m, 18H), 0.85-0.84 (m, 6H), 0.0-0.07 (m, 6H), 0.05-0.03 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 142, 142, 139, 139, 137, 137, 129, 129, 127, 127, 120, 120, 115, 115, 86.7, 86.6, 83.2, 83.1, 71.1, 71.0, 49.0, 48.7, 45.5, 45.5, 36.1, 35.3, 34.7, 34.6, 28.1, 28.0, 27.9, 27.8, 25.8, 23.7, 21.7, 21.6, 18.3, 18.2, -4.67, -4.70, -4.96, -4.99 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-ynoxy)triisopropylsilan (3-6e)

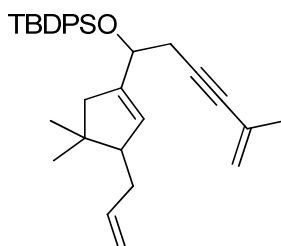


1-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (50 mg, 205 μmol) wird in Dimethylformamid (410 μL) gelöst und dann mit Imidazol (21.0 mg, 308 μmol) und Chlortriisopropylsilan (57.1 μL , 267 μmol) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit viel dest. Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert (3 \times). Die vereinigte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6e** (34.6 mg, 86.3 μmol , 42%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.85$ (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.86 – 5.77 (m, 2H), 5.64 – 5.37 (m, 2H), 5.29 – 5.10 (m, 4H), 5.09 – 4.93 (m, 4H), 4.53 – 4.18 (m, 2H), 2.59 – 2.45 (m, 8H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 3H), 2.08 (ddd, $J = 15.5, 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 3H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.83 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 4H), 1.09 – 1.03 (m, 36H), 0.88 – 0.83 (m, 6H).

Das Produkt liegt als 1:1-Diastereomerengemisch vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-ynoxy)(tert-butyl)diphenyl-silan (3-6f)

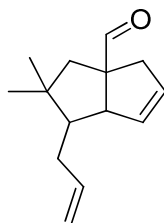


1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-5-en-3-yn-1-ol **3-19** (50 mg, 205 μmol) wird in Dimethylformamid (410 μL) gelöst und dann mit Imidazol (21.0 mg, 308 μmol) und tert.-Butyldiphenylsilylchlorid (69.4 μL , 267 μmol) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit viel dest. Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert (3 \times). Die vereinigte organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wird das Produkt **3-6f** (78 mg, 162 μmol , 79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.82$ (PE/Et₂O 98/2) [CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.67 (m, , 8H), 7.44 – 7.35 (m, 12H), 5.89 – 5.72 (m, 2H), 5.41 – 5.28 (m, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 5H), 5.10 – 4.93 (m, 4H), 4.50 – 4.36 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 4H), 2.36 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.22-1.19 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 8H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 18H), 1.01-0.96 (m, 6H), 0.80-0.78 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141, 141, 139, 139, 139, 138, 136, 136, 136, 134, 134, 134, 134, 130, 130, 129, 129, 127, 127, 127, 127, 127, 120, 120, 115, 115, 115, 115, 86.0, 86.0, 83.6, 83.4, 71.4, 71.2, 48.8, 48.4, 45.5, 45.4, 36.3, 35.2, 34.7, 34.5, 28.1, 27.0, 23.6, 23.6, 21.6, 21.6, 19.4, 19.3 ppm.

Das Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmisch vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

1-Allyl-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-carbaldehyd (**3-20**)



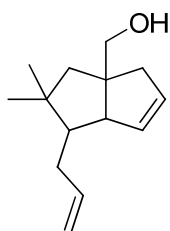
(Tris(2,4-tert.-butylphenyl)phosphit gold(I)chlorid (28 mg, 31.4 μmol) wird in CDCl₃ (1 mL) gelöst. Dann wird Silberhexafluorantimonat (5.40 mg, 15.7 μmol) zugegeben und die milchige Suspension zehn Minuten in der Dunkelheit gerührt. Die Suspension wird durch Celite zu einer Lösung von (1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-ynyloxy)triethylsilan **3-7** (100 mg, 314 μmol) und Isopropanol (27 μL , 344 μmol) in CDCl₃

(2.14 mL) filtriert. Die resultierende, zunehmend dunklere Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz unter verminderten Druck direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 100/0 → 95/5) wird das Produkt **3-20** (59.8 mg, 290 μmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE/Et₂O) [CAM]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 5.89 – 5.74 (m, 2H), 5.67-5.63 (m, 2H), 5.54-5.49 (m, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.97 – 4.90 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 4H), 1.97 – 1.58 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) 0.70 (s, 3H) ppm. Diastereomer 1 (Hauptisomer) ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 202.95, 202.64, 138.34, 138.23, 134.61, 130.19, 130.08, 126.21, 115.45, 115.07, 66.54, 60.86, 47.00, 43.41, 42.57, 39.08, 33.68, 24.50, 23.10. Diastereomer 2 (Nebenisomer) ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 202.64, 138.34, 134.61, 126.21, 115.45, 61.43, 59.64, 56.65, 51.68, 50.01, 42.89, 34.77, 27.96, 21.94.

Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomergemisch vor. Das Verhältnis ist ca. 4.5 : 1. Im ¹H-NMR sind die Signale nur schwer unterscheidbar und werden deshalb gemeinsam aufgelistet. Im ¹³C-NMR sind die Signale aufgrund der unterschiedlichen Signalintensität unterscheidbar.

(1-Allyl-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-yl)methanol (**3-21**)

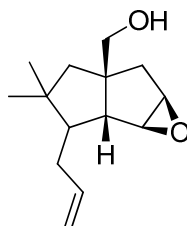


1-Allyl-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-carbaldehyd **3-20** (23 mg, 113 μmol) wird in MeOH (226 μL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird Natriumborhydrid (2.13 mg, 56.3 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit 1 M Salzsäure verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5 → 90/10) wird das Produkt **3-21** (20 mg, 96.9 μmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 95/5) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.86 – 5.74 (m, 2H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 5.59-5.55 (m, 2H), 5.06 – 4.91 (m, 4H), 3.62 – 3.46 (m, 4H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.56 (m, 4H), 1.03 (s, 4H), 0.94 (s, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm. **Diastereomer 1** (Hauptisomer) $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 139, 132, 130, 115, 71.3, 65.3, 51.6, 46.6, 45.6, 43.1, 41.7, 33.7, 24.8, 23.7 ppm. **Diastereomer 2** (Nebenisomer) $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 139, 135, 128, 115, 70.9, 60.9, 57.0, 52.5, 46.0, 43.2, 35.0, 29.7, 29.3, 23.3 ppm.

Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomergemisch vor. Das Verhältnis ist 4.5 : 1. Im $^1\text{H-NMR}$ sind die Signale nur schwer unterscheidbar und werden deshalb gemeinsam aufgelistet. Im $^{13}\text{C-NMR}$ sind die Signale aufgrund der unterschiedlichen Signalintensität unterscheidbar.

(1-Allyl-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalenoxid-3a-yl)methanol (3-22)

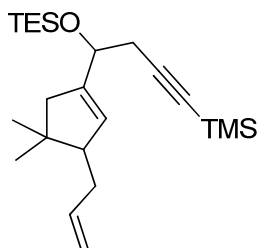


(1-Allyl-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-yl)methanol **3-21** (45 mg, 218 μmol) wird in CH_2Cl_2 (1.10 mL) gelöst. Dann wird Vanadylacetylacetonat (1.73 mg, 6.54 μmol) zugegeben und bis zur vollständigen Lösung des Feststoffes gerührt. Anschließend wird *t*-Butylperoxid (48 μL , 240 μmol , 5-6 M in Dekan) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung wird überschüssiges Peroxid entfernt. Danach wird mit Dichlormethan extrahiert (5 \times). Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **3-22** (20 mg, 90.0 μmol , 41%) erhalten.

$R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 80/20) [UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.64 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 30.1, 10.1$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.32 -

1.28 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 138, 115, 70.6, 60.9, 60.8, 60.4, 53.0, 47.4, 42.0, 41.1, 39.6, 33.5, 25.1, 24.8 ppm.

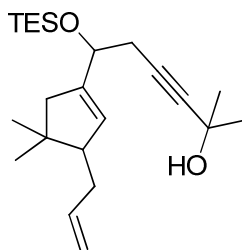
(4-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-4-(triethylsilyloxy)but-1-ynyl)trimethylsilan (3-23)



1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-ynyltriethylsilan **3-7** (50 mg, 157 μmol) wird in absolutem THF (3.14 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (75 μL , 188 μmol , 2.5 M in Hexan) zugegeben und die Lösung eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Trimethylsilylchlorid (30 μL , 236 μmol) zugegeben. Die Lösung wird zwei weitere Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und danach auf Raumtemperatur aufgetaut. Dann wird gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE 100) wird das Produkt **3-23** (49.2 mg, 126 μmol , 80%) erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE 100) [UV]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.91 – 5.71 (m, 2H), 5.49-5.38 (m, 2H), 5.13 – 4.88 (m, 4H), 4.40 – 4.27 (m, 4H), 2.52 – 2.13 (m, 8H), 2.12 – 1.75 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (td, $J = 7.8, 2.7\text{ Hz}$, 18H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68 – 0.49 (m, 12H), 0.13 (s, 9H), 0.13 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 142, 142, 139, 138, 138, 137, 115, 115, 104, 104, 85.9, 85.8, 70.7, 54.1, 49.0, 48.7, 46.4, 45.6, 45.5, 36.3, 35.2, 34.7, 34.6, 30.3, 28.7, 28.5, 28.1, 27.8, 23.9, 21.8, 21.6, 6.87, 6.82, 4.84, 4.79, 0.05 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

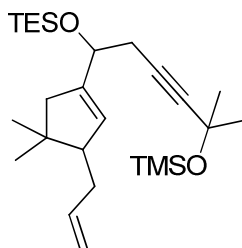
6-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-2-methyl-6-(triethylsilyloxy)hex-3-yn-2-ol (3-25)

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-yn-2-yl)triethylsilyloxytriethylsilan **3-7** (50 mg, 157 μmol) wird in absolutem THF (3.14 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (70 μL , 165 μmol) zugegeben und die Lösung eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Aceton (20 μL , 236 μmol) zugegeben. Die Lösung wird zwei weitere Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und danach auf Raumtemperatur aufgetaut. Dann wird gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10 \rightarrow 80/20) wird das Produkt **3-25** (28 mg, 74.3 μmol , 47%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/Et₂O 90/10) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.92-5.76 (m, 2H), 5.52 - 5.41 (m, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 4H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.34 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.83 (m, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (td, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 18H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 12H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 142, 142, 139, 139, 138, 137, 115, 115, 86.5, 86.4, 79.7, 79.6, 70.6, 70.6, 65.2, 49.0, 48.7, 45.5, 45.5, 36.2, 35.2, 34.7, 34.6, 31.6, 28.2, 27.8, 27.3, 27.1, 21.8, 21.6, 6.86, 6.81, 4.82, 4.78 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

8-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-10,10-diethyl-2,2,4,4-tetramethyl-3,9-dioxo-2,10-disiladodec-5-yn (3-26)

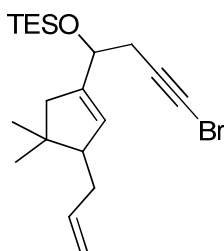


6-(3-allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-2-methyl-6-(triethylsilyloxy)hex-3-yn-2-ol **3-25** (28 mg, 74.3 μmol) wird in DMF (743 μL) gelöst und dann mit Imidazol (7.59 mg, 111 μmol) und Trimethylsilylchlorid (12 μL , 96.6 μmol) versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt **3-26** (15 mg, 33.4 μmol , 45%) erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE 100) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 5.89-5.77 (m, 2H), 5.51- 5.41 (m, 2H), 5.16 – 4.90 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 2H), 2.53 – 2.11 (m, 8H), 2.11 – 1.79 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (td, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 18H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 12H), 0.19 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ 142, 142, 139, 138, 137, 115, 86.7, 86.6, 80.2, 80.2, 70.5, 66.6, 49.0, 48.7, 45.5, 45.5, 36.2, 35.3, 34.7, 34.6, 33.2, 28.1, 27.8, 27.4, 27.3, 21.8, 21.6, 6.87, 6.83, 4.78, 4.76, 1.94 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

(1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-4-brombut-3-ynyloxy)triethylsilan (3-28)

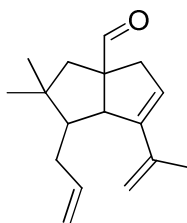


1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)but-3-ynoxy)triethylsilan **3-7** (50 mg, 157 μmol) wird in absolutem THF (3.14 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (75 μL , 188 μmol , 2.5 M in Hexan) zugegeben und die Lösung eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird *N*-Bromsuccinimid (56 mg, 314 μmol) zugegeben. Die Lösung wird zwei weitere Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und danach auf Raumtemperatur aufgetaut. Dann wird gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE 100) wird das Produkt **3-28** (31 mg, 78.0 μmol , 50%) erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE/ Et_2O 99/1) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.95 – 5.73 (m, 2H), 5.54 – 5.43 (m, 2H), 5.14 – 4.93 (m, 4H), 4.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.53 – 2.14 (m, 8H), 2.13 – 1.79 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 18H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.72 – 0.48 (m, 12H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 142, 142, 139, 138, 137, 115, 70.4, 70.4, 48.9, 48.7, 45.5, 45.5, 39.3, 36.2, 35.1, 34.7, 34.6, 28.4, 28.1, 28.1, 27.7, 21.6, 21.6, 6.82, 6.77, 4.79, 4.75 ppm.

Produkt liegt als 1:1-Diastereomerenmischung vor. Die Signalsätze konnten nicht voneinander getrennt werden.

1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-carbaldehyd (3-5)



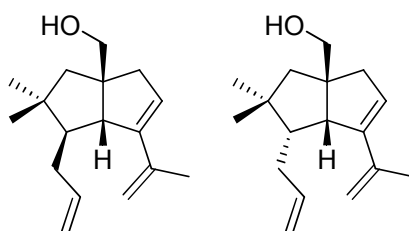
[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl-imidazol-2-yliden)]gold(I)chlorid (18 mg, 27.9 μmol) wird in 1,2-Dichlormethan (500 μL) gelöst und mit Silberhexafluorantimonat (4.80 mg, 13.9 μmol) versetzt. Die Suspension wird zehn Minuten in der Dunkelheit gerührt, bevor sie durch Celite zu einer $80\text{ }^\circ\text{C}$ warmen Lösung von (1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-enyl)-5-methylhex-

5-en-3-ynoxy)triethylsilan **3-6** (100 mg, 279 μmol) und Isopropanol (25 μL , 307 μmol) in 1,2-Dichlorethan (500 μL) filtriert wird. Der Reaktionsansatz wird noch zehn Minuten bei 80 $^{\circ}\text{C}$ gehalten, ehe unter vermindertem Druck auf Kieselgel aufgezogen wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 98/2 \rightarrow 95/5) wird das Produkt **3-5** (61 mg, 250 μmol , 96%, d.r. 3.5:1) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.55$ (Pe/Et₂O) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s), 9.55 (s), 5.85 – 5.75 (m), 5.69 (s), 5.58 (s), 5.07 – 4.98 (m), 4.97 (d, $J = 5.5$ Hz), 4.86 (s), 3.12 (d, $J = 2.3$ Hz), 3.05 (dd, $J = 18.3, 3.1$ Hz), 2.22 (d, $J = 17.4$ Hz), 1.92 (s), 1.91 (s), 1.79 – 1.73 (m), 1.29 (s), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz), 0.99 (s), 0.98 (s), 0.97 (s), 0.94 (s) ppm. **Diastereomer 1** (Hauptisomer) $^{13}\text{C NMR}$ ((101 MHz, CDCl₃) δ 203, 145, 140, 138, 127, 115, 114, 63.5, 63.0, 49.2, 45.1, 39.5, 36.9, 34.0, 24.9, 24.5, 21.0 ppm. **Diastereomer 2** (Nebenisomer) $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) δ 202, 148, 139, 138, 125, 116, 114, 64.7, 58.6, 53.3, 48.6, 44.4, 41.9, 36.3, 29.9, 24.7, 21.7 ppm. **IR** (Film) ν [cm⁻¹] 2955 (m), 2930 (m), 2875 (m), 1741 (m), 1723 (m), 1461 (m), 1367 (m), 1238 (m), 1171 (w), 1126 (m), 1028 (s), 1016 (m), 909 (m), 886 (m), 813 (m), 742 (s), 724 (s), 439 (w). **HRMS** (ESI) m/z 245.1899 [245.1900 calc. for C₁₇H₂₄O⁺ (M⁺)].

Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomerenmisch vor. Das Verhältnis ist 3.5 : 1. Im $^1\text{H-NMR}$ sind die Signale nur schwer unterscheidbar und werden deshalb gemeinsam und nicht integriert aufgelistet. Im $^{13}\text{C-NMR}$ sind die Signale aufgrund der unterschiedlichen Signalintensität unterscheidbar.

(\pm)((1R,3aR,6aS)-1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-yl)methanol (**3-30a**) und ((1S,3aR,6aS)-1-allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-yl)methanol (**3-30b**)



1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-carbaldehyd **3-5** (973 mg, 3.98 mmol) wird in MeOH (13 mL) gelöst und auf 0 $^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dann wird

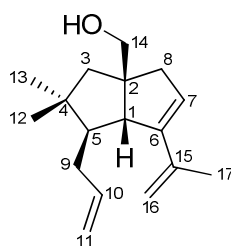
Natriumborhydrid (113 mg, 2.99 mol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit 1 M Salzsäure verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95/5 → 90/10) wird das Produkt 3-**30** (815 mg, 3.31 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

IR und HRMS wurden nur vom Gemisch der Diastereomere 1 und 2 gemessen.

IR (Film) ν [cm^{-1}] 3347 (w), 2923 (m), 2866 (m), 1742 (w), 1726 (w), 1638 (w), 1596 (w), 1456 (m), 1375 (m), 1364 (m), 1238 (m), 1031 (m), 990 (m), 907 (s), 883 (s), 808 (m), 715 (w), 607 (w). **HRMS** (ESI) m/z 269.1876 [269,1876 calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)].

Die Diastereomere können nur über präparative HPLC mit RP-Säule getrennt werden. Als Eluens wird isokratisch ein Acetonitril-Wasser-Gemisch (70/30) verwendet.

$R_f = 0.44$ (Pe/Et₂O 98/2) **Diastereomer 1 (3-30a)** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 – 5.71 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.0, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 18.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146, 141, 139, 127, 115, 113, 70.7, 63.0, 54.5, 48.6, 44.5, 43.5, 38.8, 34.1, 25.0, 24.6, 21.1 ppm.



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	63.0	2.67, d (2.3)	10	139	5.85-5.71, m
2	54.5		11	115	4.93, m
					5.00, ddd (17.0, 3.5, 1.5)
3	38.8	1.72-1.65, m	12	25.0	0.92, s
		1.42, t (11.6)			
4	44.5		13	24.6	0.87
5	48.6	1.64-1.60, m	14	70.7	3.49, s

Experimenteller Teil

6	146		15	141	
7	127	5.67, s	16	113	4.93, m 4.85, s
8	43.5	2.36, dd (18.3, 3.2) 2.23, d (18.2)	17	21	
9	34.1	2.18-2.11, m 1.89-1.78, m			

Tabelle 21: ^1H und ^{13}C Zuordnung für Diastereomer 1

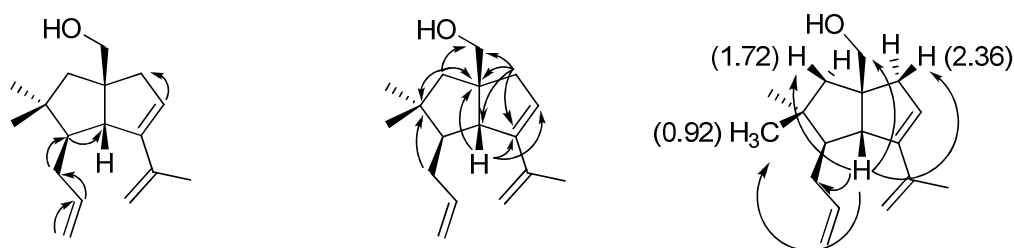
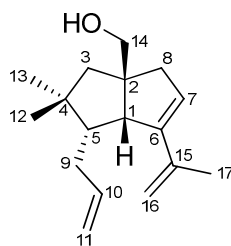


Abbildung 19: Wichtige COSY-(links), HMBC- (mitte) und NOE- (rechts) Kontakte

$R_f = 0.44$ (Pe/Et₂O 98/2) Diastereomer 2 (Nebenisomer) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92-5.8 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.89 (dd, $J = 4.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 149, 140, 139, 126, 115, 113, 71.2, 58.6, 54.3, 53.1, 51.1, 45.4, 44.0, 36.7, 30.2, 25.5, 21.6 ppm.



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	58.6	2.89, dd (4.7, 2.9)	10	139	5.92-5.81, m
2	54.3		11	115	5.06-4.98, m
3	51.1	1.75, d (13.3)	12	25.5	0.97, s

		1.56, d (13.3)			
4	44.0		13	30.2	1.05, s
5	53.1	1.74-1.69, m	14	71.2	3.48, s
6	149		15	140	
7	126	5.60, s	16	113	4.95, d (14.1)
8	45.4	2.60, dd (18.4,2.9)	17	21.6	1.92, s
		2.45, d (18.4)			
9	36.7	2.29-2.24, m			
		2.11-2.11, m			

Tabelle 22: ^1H und ^{13}C Zuordnung für Diastereomer 2

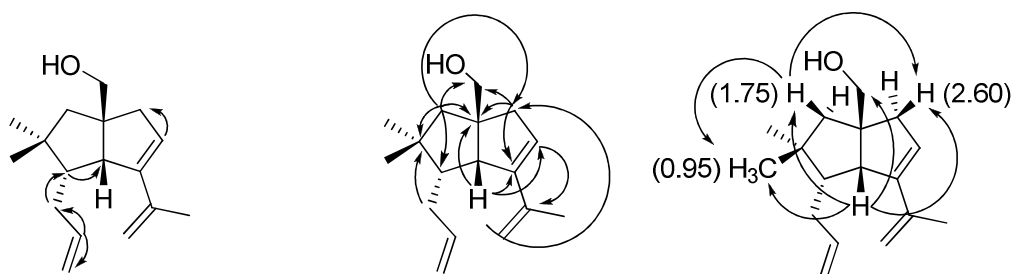
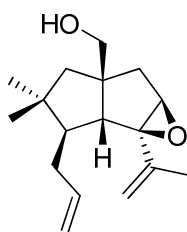


Abbildung 20: Wichtige COSY-(links), HMBC- (mitte) und NOE- (rechts) Kontakte

(±)((1R,3aR,6aS)-1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydro-pentalenoxid-3a-yl)-methanol (3-31a)

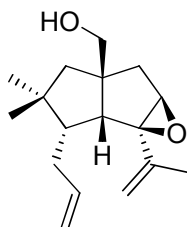


Vanadylacetoaceton (0.42 mg, 158 μmol) wird in CH_2Cl_2 (400 μL) gelöst. Anschließend wird ((1R,3aR,6aS)-1-allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydro-pentalen-3a-yl)methanol 3-30a (13 mg, 52.8 μmol) gelöst in CH_2Cl_2 (130 μL) zugegeben und die resultierende Lösung fünf Minuten gerührt. Dann wird t-Butylperoxid (10 μL) zugegeben und die resultierende dunkelrote Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung zugegeben und mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen,

über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 80/20) wird das Produkt 3-**31a** (22.4 mg, 85.3. μmol , 54%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (Pe/EtOAc 80/20) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.72-5.68 (m, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 2H), 5.02 – 4.96 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.42 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.30 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 3H), 1.81 (dd, $J = 14.9, 1.4$ Hz, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 141, 138, 116, 116, 73.1, 71.4, 66.1, 59.5, 53.6, 49.8, 43.6, 40.3, 39.9, 33.9, 25.5, 25.4, 20.6 ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 3400 (w), 2925 (m), 2870 (m), 1639 (m), 1436 (m), 1387 (m), 1367 (w), 1305 (w), 1237 (w), 1159 (w), 1110 (w), 1038 (m), 1013 (m) 991 (m), 905 (m), 828 (s), 771 (w), 627 (w), 582 (w), 560 (m), 512 (w), 422 (w). **HRMS** (ESI) m/z 285.1823 [285.1825 calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)].

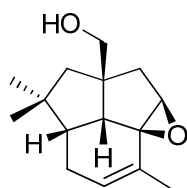
(\pm)((1*S*,3*aR*,6*aS*)-1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydro-pentalenoxid-3*a*-yl)methanol (3-**31b**)



Vanadylacetoaceton (0.42 mg, 1.58 μmol) wird in CH_2Cl_2 (400 μL) gelöst. Anschließend wird ((1*S*,3*aR*,6*aS*)-1-allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydro-pentalen-3*a*-yl)methanol 3-**30a** (13 mg, 52.8 μmol) gelöst in CH_2Cl_2 (130 μL) zugegeben und die resultierende Lösung fünf Minuten gerührt. Dann wird *t*-Butylperoxid (10 μL) zugegeben und die resultierende dunkelrote Lösung vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird gesättigte, wäßrige Natriumchloridlösung zugegeben und mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 80/20) wird das Produkt 3-**31b** (32.3 mg, 123 μmol , 78%) erhalten.

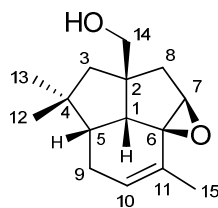
$R_f = 0.38$ (Pe/EtOAc 80/20) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 - 5.71 (m, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 2H), 5.05-5.03 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.96 (dd, $J = 15.2, 1.7$ Hz, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 3H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 134, 138, 116, 116, 75.3, 70.8, 67.2, 56.2, 54.9, 53.5, 51.4, 43.7, 41.7, 34.9, 30.5, 24.1, 20.3 ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 3414 (w), 2925 (m), 2865 (m), 1639 (w), 1451 (m), 1434 (m), 1385 (w), 1366 (m), 1305 (w), 1166 (w), 1043 (m), 996 (m), 903 (s), 853 (w), 838 (w), 813 (w), 763 (w), 732 (w), 643 (w), 562 (m), 497 (w), 420 (w). **HRMS** (ESI) m/z 285.1825 [285.1825 calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)].

(±)Tricyclus (3-3b)



((1S,3aR,6aS)-1-allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalenoxid-3a-yl)methanol 3-**31b** (12.9 mg, 49.2 μmol) wird in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und zwei Stunden mit Stickstoff entgast. Anschließend wird Grubbs 1st Generation Katalysator (4.05 mg, 4.96 μmol) zugegeben und die rötlich schimmernde Lösung über Nacht auf 50 °C erhitzt. Danach wird die Lösung direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 80/20) wird das Produkt 3-**3b** (9 mg, 38.4 μmol , 78%) erhalten.

$R_f = 0.44$ (Pe/EtOAc) [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.82 - 5.75 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.53 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.87 (dd, $J = 15.5, 1.9$ Hz, 1H), 1.66 (ddd, $J = 12.7, 11.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.59-1.58 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 131, 130, 73.4, 70.2, 62.2, 55.8, 54.8, 53.7, 49.2, 42.2, 41.3, 27.9, 26.2, 21.9, 16.2 ppm. **HRMS** (ESI) m/z 257.1531 [257.1464 calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}^{2+}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)].



Position	δ_C	δ_H (J in Hz)	Position	δ_C	δ_H (J in Hz)
1	54.8	2.25, d (12.8)	10	130	5.82-5.75, m
2	49.2		11	131	
3	55.8	1.55, s	12	21.9	0.86, s
4	42.2		13	27.9	1.07, s
5	53.7	1.66, ddd (12.7, 11.5, 4.3)	14	70.2	3.39, dd (10.1, 5.5) 3.34, dd (10.1, 3.4)
6	73.4		15	16.2	1.59-1.58, m
7	62.2	3.53, dd (5.5, 3.5)	16		3.55
8	41.3	2.47, d (15.5) 1.87, dd (15.5, 1.9)			
9	26.2	2.08–2.02, m 2.01 – 1.92, m			

Tabelle 23: ^1H und ^{13}C Zuordnung für Trizyklus

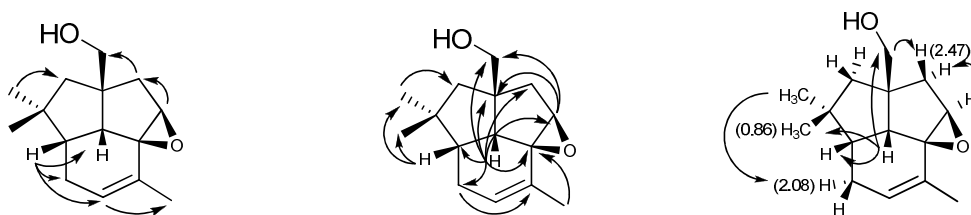
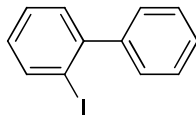


Abbildung 21: Wichtige COSY- (links), HMBC- (mitte) und NOESY- (rechts) Kontakte

2.3 Studien zur Synthese chiraler und hochsubstituierter Cycloparaphenylen

2-Iodbiphenyl (3-2)

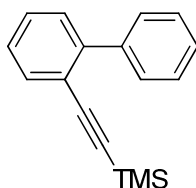


2-Aminobiphenyl 3-1 (8.00 g, 47.3 mmol) wird in Wasser (47.3 mL) und konzentrierter Salzsäure (9.46 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird langsam (ca. 10 min) eine Lösung von Kaliumnitrit (4.83 g, 56.8 mmol) in Wasser (40 mL) zugetropft und die resultierende gelbe Lösung eine Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wird die Lösung zu einer kalten Lösung von Kaliumiodid (15.7 g, 94.6 mmol) in Wasser (20 mL) gegeben. Die braune Suspension wird auf Raumtemperatur aufgetaut und dann über Nacht gerührt. Anschließend wird mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird nacheinander mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung, 2 M Salzsäure und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogenlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (100 Pe) wird das Produkt 3-2 (11.5 g, 41.1 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.75$ (Pe 100) [UV/KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 147, 144, 140, 130, 129, 129, 128, 128, 128, 98.6 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹³⁴

(Biphenyl-2-ylethynyl)trimethylsilan (3-3)

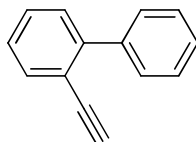


2-Iodbiphenyl 3-2 (2.80 g, 10.0 mmol), Pd(dba)₂ (220 mg, 383 μmol), Kupfer(I)iodid (110 mg, 579 μmol), Triphenylphosphin (200 mg, 763 μmol) und *n*-Butylamin (2.80 mL) werden in Benzol (10 mL) suspendiert und 30 Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend wird Trimethylsilylacetylen (2.00 mL, 14.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Et₂O (7×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe 100) wird das Produkt 3-3 (2.16 g, 8.63 mmol, 86%) erhalten.

R_f = 0.35 (Pe 100) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 5H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 0.18 (m, 9H) ppm. **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 144, 140, 133, 129, 129, 127, 127, 127, 121, 105, 97.5, -0.32 ppm.

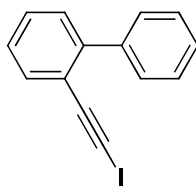
Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹³⁵

2-Ethynylbiphenyl (3-4)



(Biphenyl-2-ylethynyl)trimethylsilan 3-3 (50 mg, 200 μmol) wird in 1,2-DCE (8 mL) gelöst und mit Eisen(III)chlorid Hexahydrat (5.41 mg, 20.0 μmol) versetzt. Nach 20 Minuten ist die Reaktion vollständig und wird direkt auf Kieselgel gezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 99/1) wird 2-Ethynylbiphenyl 3-4 (22 mg, 123 μmol, 62%) erhalten.

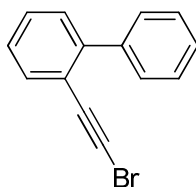
R_f = 0.60 (Pe/Et₂O 99/1) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.62(m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 5H), 7.336 - 7.32 (m, 1H), 3.07 (s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 144, 140, 134, 130, 129, 129, 128, 128, 127, 120, 83.1, 80.1 ppm.

2-(Iodethynyl)biphenyl (3-5a)

2-Ethynylbiphenyl 3-4 (500 mg, 2.67 mmol) wird in absolutem THF (2.8 mL) und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von *n*-Butyllithium (1.12 mL, 2.80 mmol, 2.5 M in Hexan) wird 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, ehe Iod (711 mg, 2.80 mmol), gelöst in absolutem THF (2.5 mL), zugegeben wird und auf Raumtemperatur langsam erwärmt wird. Anschließend wird mit wässriger, gesättigter Natriumthiosulfatlösung überschüssiges Iod entfernt und mit Diethylether (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 99/1) wird 3-5a (720 mg, 2.37 mmol, 89%) erhalten.

$R_f = 0.23$ (Pe 100) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (ddd, $J = 7.7, 5.7, 3.1$ Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145, 140, 134, 129, 129, 129, 128, 128, 127, 122, 93.7 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁷

2-(Bromethynyl)biphenyl (3-5b)

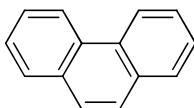
2-Ethynylbiphenyl 3-4 (105 mg, 589 μmol) wird in Aceton (3 mL) gelöst und mit *N*-Bromsuccinimid und Silber(I)nitrat (10 mg, 58.9 μmol) versetzt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wird Hexan zugegeben und der resultierende Niederschlag abfiltriert. Das

¹⁸⁷ Pelletier, G.; Lie, S.; Mousseau, J., J.; Charette, A., B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5464.

Filtrat wird direkt auf Kieselgel gezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (99/1 Pe/Et₂O) wird das Produkt 3-**5b** (131 mg, 509 μmol, 86%) erhalten.

R_f = 0.45 (Pe/Et₂O 99/1) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.57 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.31 -7.29 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144, 140, 134, 130, 129, 129, 128, 128, 127, 121, 79.7, 52.2 ppm.

Phenanthren (3-7)

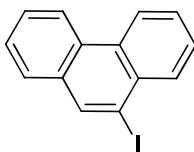


(Biphenyl-2-ylethynyl)trimethylsilan 3-3 (70 mg, 281 μmol) wird in einem Mikrowellengefäß in Toluol (1.41 mL) gelöst und mit Platin(II)chlorid (3.73 mg, 13.9 μmol) versetzt. Anschließend wird bei geschlossenem Gefäß in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. Nach fünf Stunden wird die Reaktion abgebrochen und direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 99/1) wird Phenanthren 3-7 (23 mg, 129 μmol, 46%) erhalten.

R_f = 0.30 (Pe 100) [UV]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 132, 130, 129, 127, 127, 123 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein¹⁸⁸

9-Iodphenanthren (3-8a)



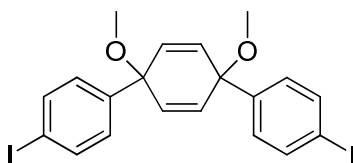
¹⁸⁸ Dubois, F.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5039.

3-5a (50 mg, 164 μmol) wird in absolutem Toluol (10 mL) vorgelegt und mit Gold(I)chlorid (7.65 mg, 32.9 μmol) versetzt- Dann wird 16 Stunden auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Eine Aufreinigung des Produktes **3-8a** ist nicht notwendig.

$R_f = 0.35$ (Pe 100). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 – 8.60 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 3H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.2$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139, 133, 133, 132, 131, 130, 128, 128, 127, 127, 127, 123, 123, 98.7 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁹

3,6-Bis(4-iodphenyl)-3,6-dimethoxycyclohexa-1,4-dien (3-10)



1,4-Diiodobenzol (5.00 g, 15.2 mmol) wird in absolutem THF suspendiert und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zutropfen von *n*-Butyllithium (8.31 mL, 16.6 mmol, 2.0 M in Hexan) wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, ehe 1,4-Benzoquinon **3-9** (800 mg, 7.39 mmol) portionsweise zugegeben wird. Es wird weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von Wasser überschüssiges Reagenz hydrolysiert. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Das Rohprodukt wird erneut in absolutem THF (30 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit Natriumhydrid (740 mg, 18.5 mmol, 60%ig in Öl) versetzt. Nach weiteren 5 Minuten wird Methyljodid (1.85 mL, 29.6 mmol) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Anschließend wird durch

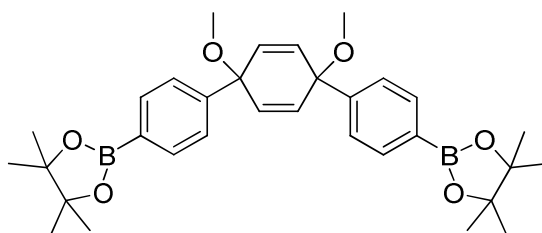
¹⁸⁹ Cheng, L.; Liu, L.; Jia, H.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4650.

eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Pe/Et₂O 60/40) und erneut eingengt. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert. Es wird ein kristalliner Feststoff 3-**10** (1.76 g, 3.23 mmol, 44%) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.09 (s, 4H), 3.43 (s, 6H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁰

3,6-Dimethoxy-3,6-bis(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)cyclohexa-1,4-dien (3-**11**)

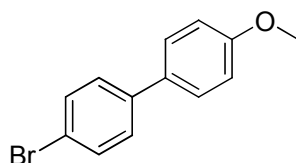


3,6-bis(4-iodophenyl)-3,6-dimethoxycyclohexa-1,4-dien 3-**10** (3.83 g, 7.03 mmol) wird in absolutem THF (70 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wird *n*-Butyllithium (5.96 mL, 15.5 mmol, 2.5 M in Hexan) zugetropft, gefolgt von der Zugabe von Isopropylpinacol-borat (5.23 g, 28.1 mmol). Nach 30 Minuten Rühren bei -78 °C, wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Das Produkt 3-**11** (2.75 g, 5.06 mmol, 72%) wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.09 (s, 4H), 3.43 (s, 6H), 1.35 (s, 24H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146, 135, 133, 125, 83.7, 75.0, 51.9, 24.9 ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁰

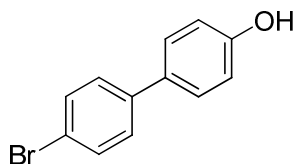
¹⁹⁰ Jasti, R.; Bhattacharjee, J.; Neaton, J., B.; Bertozzi, C., R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17646.

4-Brom-4'-methoxybiphenyl (3-23)

4-Methoxyphenylboronsäure 3-22 (680 mg, 4.47 mmol), 1,4-Dibrombenzol (1.58 g, 6.71 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (465 mg, 402 μ mol) werden in einem Schlenkkolben mehrfach evakuiert, mit Stickstoff gespült und dann im N₂-Gegenstrom in entgaster, wäßriger 2 M Natriumcarbonatlösung (6.8 mL) und entgastem Toluol (6.8 mL) suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen der Suspension auf Raumtemperatur wird mit CHCl₃ (4 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt 3-23 (660 mg, 2.51 mmol, 56%) erhalten.

R_f = 0.2 (Pe/EtOAc 99/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159, 140, 133, 132, 128, 128, 121, 114, 55.4 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹³⁹

4'-Brombiphenyl-4-ol (3-24)

Methode A: 3-23 (660 mg, 2.51 mmol) wird in absolutem CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bortribromid (357 μ L, 3.75 mmol) wird zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Lösung wird auf Eiswasser gegeben und mit CHCl₃ (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach

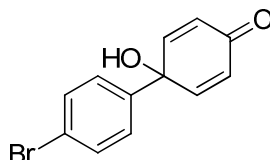
säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 80/20) wird das Produkt 3-**24** (549 mg, 2.20 mmol, 88%) erhalten.

Methode B: 4'-Bromobiphenyl-4-yl benzoat 3-**21** (38.0 g, 108 mmol) wird in DMSO (110 mL) und Wasser (220 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Kaliumhydroxid (9.66 g, 172 mmol) wird vier Stunden auf 65 °C erhitzt. Anschließend wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit viel 10 %iger, wäßriger Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. 4'-Bromobiphenyl-4-ol 3-**24** (7.22 g, 28.9 mmol, 27%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pe/EtOAc 80/20) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159, 140, 133, 132, 128, 128, 121, 114 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.

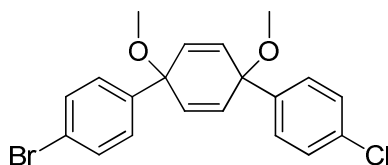
4-(4-Bromphenyl)-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienon (3-**26**)



4'-Brombiphenyl-4-ol 3-**24** (3.00 g, 12.6 mol) und 2-(4-Iodphenoxy)essigsäure 3-**18** (167 mg, 602 μmol) werden in Dioxan (40 mL) und Wasser (80 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Oxon (14.8 g, 48.2 mmol) wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 85/15 \rightarrow 70/30) wird das Produkt 3-**26** (2.68 g, 10.1 mmol, 80%) erhalten.

$R_f = 0.24$ (Pe/EtOAc 75/25) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 185, 150, 138, 132, 132, 128, 127, 123, 70.7 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁰

1-Brom-4-(4-(4-chlorphenyl)-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)benzol (3-27)

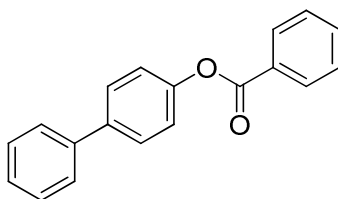
Natriumhydrid (93 mg, 2.23 mmol, 60%ig in Öl) wird in absolutem THF (11 mL) suspendiert, auf -78 °C abgekühlt und mit 4-(4-bromophenyl)-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienon **3-26** (500 mg, 1.79 mmol) versetzt. Anschließend wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. In einem separaten Kolben wird 1-Brom-4-chlorbenzol (823 mg, 4.30 mmol) in absolutem THF (5 mL) gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (1.65 mL, 4.30 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wird diese Lösung mittels Kanüle zum anderen Kolben transferiert. Die nun braungelbe Suspension wird zwei Stunden bei -78 °C gehalten und danach auf 0 °C aufgetaut. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Es wird mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Das Rohprodukt wird in absolutem THF (11 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Natriumhydrid (186 mg, 4.65 mmol, 60%ig in Öl) zugegeben und nach weiteren 30 Minuten Methyljodid (448 µL, 7.16 mmol). Der Reaktionsansatz wird über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Überschüssiges Reagenz wird durch Zugabe von Wasser hydrolysiert. Es wird mit Ethylacetat (4×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 100/0 → 70/30) wird das Produkt **3-27** (850 mg, 2.10 mmol, quant.) erhalten.

R_f = (Pe/EtOAc 75/25) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.44 (s, 3H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹¹

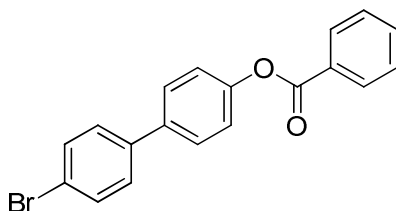
¹⁹¹ Darzi, E., R.; Sisto, T., J.; Jasti, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6624.

Biphenyl-4-yl-benzoat (3-29)

4-Phenylphenol 3-28 (25 g, 147 mmol) und Benzoylchlorid (17.1 mL, 147 mmol) werden in Pyridin (30 mL) suspendiert und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit 1M Salzsäure und viel Wasser gewaschen. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Dabei wird das Produkt 3-29 (39.2 g, 143 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴¹

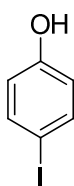
4'-Bromobiphenyl-4-yl benzoat(3-30)

Biphenyl-4-yl-benzoat 3-20 (39.2g, 143 mmol) und Natriumacetat (179 mmol) werden in Essigsäure (90 mL) suspendiert und auf 90 °C erhitzt. Brom (8.45 mL, 164 mmol) wird langsam über mehrere Stunden zugetropft. Die Suspension wird über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zur Entfernung von überschüssigem Brom 10%ige, wässrige Natriumhydrogensulfid-Lösung zugegeben. Anschließend wird noch mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wird dann aus Essigsäure umkristallisiert. Es wird 4'-Bromobiphenyl-4-yl-benzoat 3-21 (38.1 g, 108 mmol, 76%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.19 (m, 2H), 7.69 – 7.51 (m, 7H), 7.47 - 7.45(m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 165, 151, 139, 138, 134, 134, 132, 130, 129, 129, 129, 129, 128, 128, 127, 127, 122, 122, 122 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴²

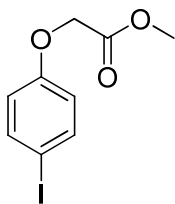
4-Iodphenol (3-32)



4-Hydroxyanilin 3-31 wird in entsalztem Wasser (125 mL) und konzentrierter Salzsäure (31.3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird über einen Tropftrichter langsam eine Lösung von Natriumnitrit (8.85 g, 130 mmol) in entsalztem Wasser (25 mL) so langsam zugegeben, dass die Innentemperatur 10 °C nicht übersteigt. Anschließend wird noch 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wird eine Lösung von Kaliumiodid (21.3 g, 130 mmol) in entsalztem Wasser (32 mL) zugegeben und die Lösung zunächst eine Stunde bei 0 °C und danach noch eine weitere Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Natriumsulfitlösung zugegeben und auf 0 °C abgekühlt. Das Produkt wird durch Zugabe von Natriumchlorid ausgesalzen, abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wird das Produkt 3-32 (13.3 g, 60.5 mmol, 48%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H) ppm.

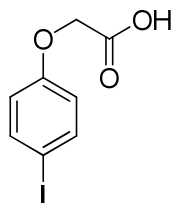
Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴³

Methyl-2-(4-iodphenoxy)acetat (3-33)

4-Iodphenol **3-32** (13.3 g, 60.5 mmol) und Kaliumcarbonat (25.1 g, 182 mmol) werden vorgelegt, evakuiert, mit Stickstoff gespült und anschließend in absolutem DMF (70 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Ethylchloracetat (8.42 mL, 78.8 mmol) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 90/10) wird das Produkt **3-33** (15.1 g, 49.2 mmol, 81%) erhalten.

$R_f = 0.9$ (Pe/EtOAc 75/25) [UV]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168, 158, 138, 117, 84.0, 65.4, 61.5, 14.1 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁴

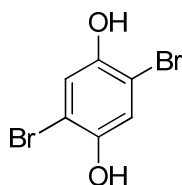
2-(4-Iodphenoxy)essigsäure (3-25)

Methyl-2-(4-iodphenoxy)acetat **3-33** (15.1 g, 49.2 mmol) wird in THF (140 mL) und Wasser (140 mL) gelöst. Nach Zugabe von Lithiumhydroxid Monohydrat (4.13 g, 98.4 mmol) wird die homogene Lösung über Nacht gerührt. Anschließend wird mit 10%iger Salzsäure der pH-Wert auf 7 eingestellt und mit Ethylacetat (7×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. 2-(4-iodphenoxy)essigsäure **3-25** (8.31 g, 29.9 mmol, 61%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 7.73 – 7.28 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO) δ 170, 158, 138, 117, 83.6, 64.5 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁴

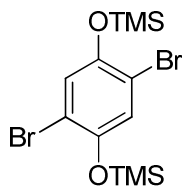
2,5-Dibrombenzol-1,4-diol (3-35)



Hydrochinon 3-**34** (10.0 g, 90.8 mmol) wird in konzentrierter Essigsäure (80 mL) suspendiert. Über einen Tropftrichter wird Brom (9.30 mL, 182 mmol) in konzentrierter Essigsäure (10 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Essigsäure unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand in *t*-Butylmethylether aufgenommen. Die organische Lösung wird mit Eiswasser gewaschen (3×), über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene bräunliche Feststoff 3-**36** (19.0 g, 70.8 mmol, 78%) kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3CN) δ 149, 121, 110 ppm.

(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(trimethylsilan) (3-36)



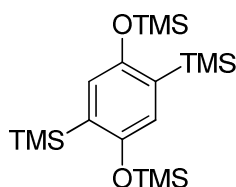
2,5-Dibrombenzol-1,4-diol 3-**35** (1.00 g, 3.73 mmol) wird in absolutem Toluol (15 mL) gelöst und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Über einen Tropftrichter wird eine Lösung von

Trimethylsilylchlorid (2.90 mL, 22.8 mmol) und Pyridin (1.24 mL, 15.4 mmol) langsam zugetropft. Im Anschluss wird über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen wird unter vermindertem Druck auf ca. die Hälfte eingeeengt und der resultierende Feststoff abfiltriert. Das weiterhin gelöste Produkt wird zur Trockne eingeeengt. Es wird 3-**36** (1.44 g, 3.49 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 2H), 0.29 (s, 18H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁵

(2,5-Bis(trimethylsilyl)-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(trimethylsilan) (3-37)

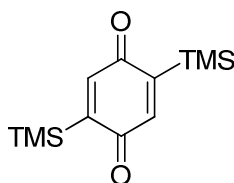


(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(trimethylsilan) 3-**36** (12.6 g, 30.6 mmol) wird in absolutem Toluol (122 mL) gelöst. Elementares Natrium (3.16 g, 138 mmol) wird zu der Lösung gegeben und die Suspension unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird über einen Tropftrichter eine Lösung von Trimethylsilylchlorid (7.79 mL, 61.2 mmol) in Toluol (12.2 mL) langsam zugetropft. Die zunehmende bläuliche Mischung wird über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der blaue Feststoff unter Stickstoff abfiltriert (an Luft Brandgefahr !!!) und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wird ein blass gelber Feststoff 3-**37** (10.7 g, 26.8 mmol, 88%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (s, 2H), 0.31 (s, 18H), 0.25 (s, 18H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁵

2,5-Bis(trimethylsilyl)cyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (3-38)

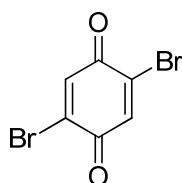


(2,5-Bis(trimethylsilyl)-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(trimethylsilan) 3-**37** (10.7 g, 26.8 mmol) wird in Dioxan (250 mL) gelöst. Anschließend wird 6 M Salpetersäure zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Wasser (500 mL) verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach Umkristallisation wird das Produkt 3-**38** (4.94 g, 12.4 mmol, 46%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (Pe/EtOAc 90/10). [KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67, 0.29 ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 154, 128, 121, -1.09 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁵

2,5-Dibromcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (3-39)

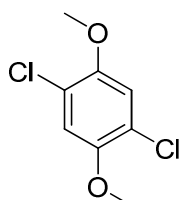


2,5-Dibrombenzol-1,4-diol 3-**35** (7.03 g, 26.2 mmol) wird in entsalztem Wasser (200 mL) zum Sieden erhitzt. Eine Lösung von Eisen(III)chlorid Hexahydrat (17.0 g, 63.0 mmol) in Wasser (40 mL) wird langsam zutropft, dabei fällt ein orange brauner Niederschlag aus. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und aus Hexan umkristallisiert. 2,5-Dibromcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion 3-**39** (2.89 g, 10.9 mmol, 41%) wird in Form gelber Nadeln erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 177, 138, 137 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁶

1,4-Dichlor-2,5-dimethoxybenzol (3-41)

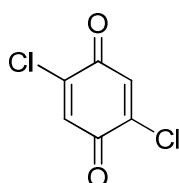


Konzentrierte Salzsäure (2.41 mL, 28.9 mmol) wird in Methanol (36 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird eine wäßrige Wasserstoffperoxidlösung (1.64 mL, 28.9 mmol, 50%wt) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird 1,4-Dimethoxybenzol **3-40** (1.00 g, 7.24 mmol) zugegeben und der Reaktionsansatz für sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit CHCl₃ (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 100/0 → 90/10) wird das Produkt **3-50** (866 mg, 4.89 mmol, 68%) erhalten.

$R_f=0.25$ (Pe/Et₂O 95/5) [UV]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm.
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149, 121, 115, 56.9 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁷

2,5-Dichlorcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (3-42)



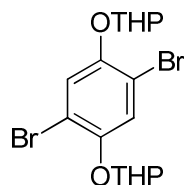
1,4-Dichlor-2,5-dimethoxybenzol **3-41** (844 mg, 4.08 mmol) wird in Acetonitril (82 mL) gelöst. Im Anschluss wird (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (6.70 g, 12.2 mmol) zugeben. Um den Oxidant

vollständig zu lösen wird noch Wasser (8.20 mL) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird Acetonitril unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und dann mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EtOAc 90/10) wird das Produkt 3-**42** (654 mg, 3.70 mmol, 91%) erhalten.

$R_f = 0.45$ (Hex/EtOAc 90/10) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177, 145, 133 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹²

2,2'-(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(tetrahydro-2H-pyran) (3-44)



2,5-Dibrombenzol-1,4-diol 3-**35** (10 g, 37.3 mmol) wird vorgelegt und in 3,4-Dihydro-2H-pyran (12.6 mL, 149 mmol) gelöst. Nach Zugabe von Pyridinium *p*-toluolsulfonat (187 mg, 746 μmol) wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges 3,4-Dihydro-2H-pyran wird unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert (3×). Die vereinte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in einem Hexan/Dichlormethan Gemisch (1:1) aufgenommen, durch Celite filtriert, und dann erneut eingeeengt. Es wird ein weißer Feststoff 3-**44** (16.1 g, 36.9 mmol, 99%) erhalten.

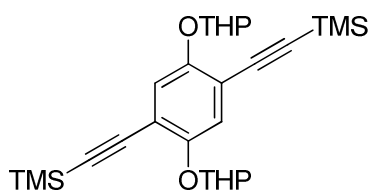
$R_f = 0.2$ (Pe/EtOAc 99/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 5.36 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (td, *J* = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m

¹⁹² Carlson, B., W.; Miller, L., L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 479.

1H), 1.77 – 1.57 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149, 121, 112, 97.7, 61.9, 30.1, 25.2, 18.3 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁰

(2,5-Bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)bis(trimethylsilan) (3-45)

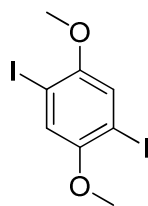


2,2'-(2,5-dibromo-1,4-phenylene)bis(oxy)bis(tetrahydro-2H-pyran) **3-44** (3.00 g, 6.37 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (147 mg, 127 μmol), Kupfer(Diodid) (49.0 mg, 255 μmol) und Triphenylphosphin (67 mg, 255 μmol) werden in Piperidin (11 mL) und Triethylamin (31 mL) suspendiert und fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Trimethylsilylacetylen (1.63 g, 16.6 mmol) zugegeben und die Suspension auf 85 °C erhitzt. Anschließend werden Piperidin und Triethylamin unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Celite filtriert (Eluens $\text{Pe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1/1) filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach kurzer säulenchromatographischer Reinigung ($\text{Pe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 60/40) wird das Produkt **3-45** (2.46 g, 5.22 mmol, 82%) erhalten.

R_f = 0.60 ($\text{Pe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 60/40). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 1H), 3.99 (td, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.56 (m, 3H), 0.23 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153, 121, 116, 101, 99.9, 97.3, 61.6, 30.2, 25.3, 18.1, -0.10 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁰

1,4-Diiod-2,5-dimethoxybenzol (3-47)

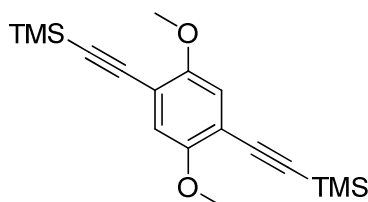


Periodsäure (2.92 g, 12.8 mmol) und Iod (6.38 g, 25.0 mmol) werden in Methanol (20 mL) gelöst und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird 1,4-Dimethoxybenzol 3-40 (2.70 g, 20 mmol) zugegeben und die dunkelviolette Lösung für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird überschüssiges Iod durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumbisulfitlösung entfernt. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag in CH_2Cl_2 gelöst, filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt 3-47 (6.17 g, 15.8 mmol, 79%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (s, 2H), 3.82 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 153, 122, 85.5, 57.2 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵¹

(2,5-Dimethoxy-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)bis(trimethylsilan) (3-48)



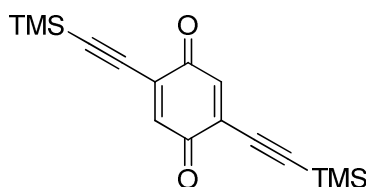
1,4-Diiod-2,5-dimethoxybenzol 3-47 (1.50 g, 3.86 mmol) und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid (450 mg, 640 μmol) werden in einem Mikrowellengefäß vorgelegt, in DMF suspendiert und 30 Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend werden Kupfer(I)iodid (350 mg, 1.80 mmol), Diisopropylamin (5 mL) und Trimethylsilylacetylen (1.40 g, 14.0 mmol) zugegeben, das Mikrowellengefäß verschlossen und der Reaktionsansatz in der Mikrowelle 30 Minuten auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die zum Teil feste

schwarze Probe in CH_2Cl_2 und 1 M Salzsäure gelöst. Die organische Phase wird abgenommen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/ CH_2Cl_2 100/0 \rightarrow 50/50) wird das Produkt 3-48 (1.79 g, 5.41 mmol, 70%) erhalten.

$R_f = 0.7$ (Pe/ CH_2Cl_2 60/40) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 0.27 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 154.21, 116.28, 113.50, 100.84, 100.40, 56.45, -0.01 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵¹

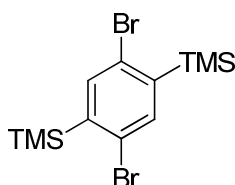
2,5-Bis((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (3-46)



(2,5-Dimethoxy-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)bis(trimethylsilan) 3-38 (800 mg, 2.42 mmol) wird in Acetonitril (50 mL) gelöst. Im Anschluss wird $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (3.98 g, 7.26 mmol) zugeben. Um den Oxidant vollständig zu lösen wird noch Wasser (5 mL) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird Acetonitril unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und dann mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt werden. Der rotbraune Feststoff 3-46 (712 mg, 2.36 mmol, 98%) kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 0.26 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 182, 137, 132, 112, 96.4, -0.56 ppm.

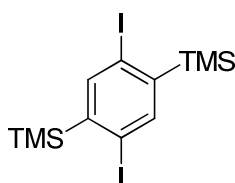
Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵¹

(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(trimethylsilan)(3-51)

1,4-Dibrombenzol 3-**49** (6.00 g, 25.4 mmol) und Trimethylsilylchlorid (7.12 mL, 56.0 mmol) werden in absolutem THF (50 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In einem separaten Kolben wird Diisopropylamin (7.93 mL, 56.4 mmol) in absolutem THF (20 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (22.6 mL, 56.4 mmol, 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft und die resultierende blass gelbe Lösung 30 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird diese Lösung mittels Kanüle in den anderen Kolben transferiert. Nach vollständiger Zugabe wird noch 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von 1 M Schwefelsäure abgebrochen wird. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*-Butylmethylether (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe 100) wird das Produkt 3-**51** (7.40 g, 19.4 mmol, 76%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.95$ (Pe 100), [UV]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 2H), 0.40 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 145, 140, 129, -0.86 ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵²

(2,5-Diiod-1,4-phenylen)bis(trimethylsilan) (3-52)

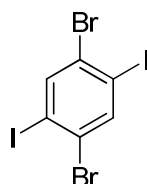
1,4-Diiodbenzol 3-**50** (4.19 g, 12.7 mmol) und Trimethylsilylchlorid (3.55 mL, 27.9 mmol) werden in absolutem THF (24 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In einem separaten Kolben wird Diisopropylamin (3.92 mL, 27.9 mmol) in absolutem THF (10 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

gekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (11.2 mL, 27.9 mmol, 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft und die resultierende blass gelbe Lösung 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird diese Lösung mittels Kanüle in den anderen Kolben transferiert. Nach vollständiger Zugabe wird noch 30 Minuten bei -78 °C gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von 1 M Schwefelsäure abgebrochen wird. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*-Butylmethylether (3×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Das Rohprodukt wird mit Methanol gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wird das Produkt 3-52 (3.74 g, 8.83 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.95$ (Pe 100), [UV]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 2H), 0.41 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.22, 147.15, 104.38, -0.78 ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵²

1,4-Dibrom-2,5-diiodbenzol (3-55)

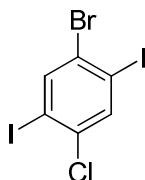


1,4-Dibrombenzol 3-49 (23.6 g, 100 mmol) wird in einem Kolben mit Rückflusskühler vorgelegt, in konzentrierter Schwefelsäure (300 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Dann wird Iod (55.9 g, 220 mmol) portionsweise zugegeben und die Suspension auf 130 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird der Reaktionsansatz bei starkem Rühren vier Tage gehalten. Sich abscheidendes Iod wird durch Schütteln der Lösung wieder gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben und mit CH_2Cl_2 (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit 2 M Natronlauge und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert. Das Produkt 3-55 (26.8 g, 55.0 mmol, 55%) wird als cremefarbener Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵³

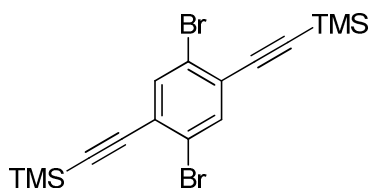
1-Brom-4-chlor-2,5-diiodbenzol (3-56)



1-Brom-4-chlorbenzol **3-54** (10 g, 52.2 mmol) wird in einem Kolben mit Rückflusskühler vorgelegt, in konzentrierter Schwefelsäure (155 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Dann wird Iod (29.2 g, 115 mmol) portionsweise zugegeben und die Suspension auf 130 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird der Reaktionsansatz bei starkem Rühren vier Tage gehalten. Sich abscheidendes Iod wird durch Schütteln der Lösung wieder gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben und mit CH₂Cl₂ (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird 2 M Natronlauge und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert. Das Produkt **3-56** (22.1 g, 49.9 mmol, 96%) wird als blass gelber Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142, 139, 138, 129, 101, 98.1 ppm.

(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)bis(trimethylsilan) (3-57)

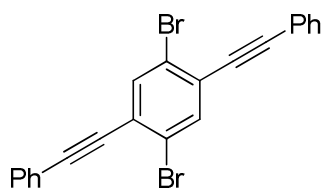


1,4-Dibrom-2,5-diiodbenzol **3-55** (4.39 g, 8.79 mmol),
 Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (379 mg, 541 μmol) und Kupfer(I)iodid (206 mg,

1.08 mmol) werden vorgelegt, mehrfach (5×) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend werden im N₂-Gegenstrom Triethylamin (20mL) und absolutes THF (40 mL) zugegeben. Abschließend wird noch Trimethylsilylacetylen (2.22 mL, 18.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan 100) wird das Produkt 3-**57** (2.31 g, 5.39 mmol, 61%) erhalten.

R_f = 0.55 (Hexan 100). [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 2H), 0.27 (s, 18H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 136, 126, 124, 103, 101, -0.32 ppm.

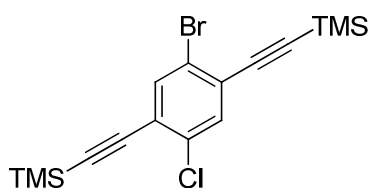
(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)dibenzol (3-58)



1,4-Dibrom-2,5-diiodbenzol 3-**55** (4.29 g, 8.79 mmol), Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid (379 mg, 541 μmol) und Kupfer(I)diodid (206 mg, 1.08 mmol) werden vorgelegt, mehrfach (5×) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend werden im N₂-Gegenstrom Triethylamin (20mL) und absolutes THF (40 mL) zugegeben. Abschließend wird noch Phenylacetylen (1.71 mL, 18.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan 100) wird das Produkt 3-**58** (2.75 g, 6.32 mmol, 72%) erhalten.

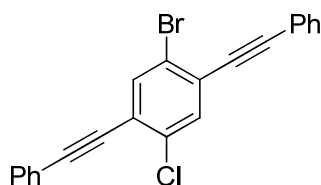
R_f = 0.55 (Hexan 100) [UV, KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁴

(2-Brom-5-chlor-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)bis(trimethylsilan) (3-59)

1-Brom-4-chlor-2,5-diiodobenzol **3-56** (3.90 g, 8.79 mmol), Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (379 mg, 541 μmol) und Kupfer(I)iodid (206 mg, 1.08 mmol) werden vorgelegt, mehrfach (5 \times) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend werden im N_2 -Gegenstrom Triethylamin (20mL) und absolutes THF (40 mL) zugegeben. Abschließend wird noch Trimethylsilylacetylen (2.22 mL, 18.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan 100) wird das Produkt **3-59** (2.56 g, 6.68 mmol, 76%) erhalten.

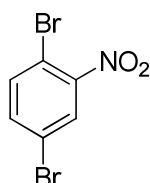
$R_f = 0.50$ (Hexan 100) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 0.27 (s, 9H), 0.27 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137, 135, 133, 126, 124, 123, 104, 103, 102, 99.6, -0.30, -0.32 ppm.

(2-Brom-5-chlor-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)dibenzol (3-60)

1-Brom-4-chlor-2,5-diiodobenzol **3-56** (1.00 g, 2.26 mmol), Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (98 mg, 139 μmol) und Kupfer(I)iodid (53 mg, 278 μmol) werden vorgelegt, mehrfach (5 \times) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend werden im N_2 -Gegenstrom Triethylamin (5.14 mL) und absolutes THF (10 mL) zugegeben. Abschließend wird noch Phenylacetylen (514 μL , 4.63 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck direkt auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan 100) wird das Produkt **3-60** (562 mg, 1.43 mmol, 63%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (Hexan 100) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 4H), 7.40 - 7.37 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141, 136, 135, 133, 132, 131, 129, 128, 126, 124, 123, 122, 118, 100, 97.3, 96.6, 85.0, 82.2, 81.1 ppm.

1,4-Dibrom-2-nitrobenzol (3-61)

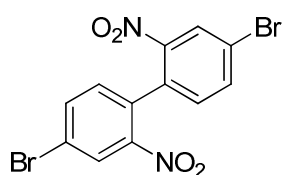


1,4-Dibrombenzol 3-**49** (20.0 g, 85.0 mmol) werden in CH_2Cl_2 (50 mL) und konzentrierter Schwefelsäure (34 mL) gelöst. Über einen Tropftrichter wird langsam eine Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure (13.0 mL) und 65%iger Salpetersäure (8.45 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird noch weitere 30 Minuten gerührt, bevor mit Wasser verdünnt und mit 25%iger Natronlauge (Vorsicht: Exotherm !!!) neutralisiert wird. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser (2 \times) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Dabei wird das Produkt 3-**61** (22.5 g, 80.2 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136, 136, 129, 121, 113 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁵

4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrobiphenyl (3-62)

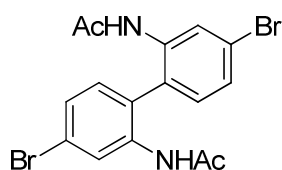


In einem Kolben mit Liebigfühler wird 1,4-Dibrom-2-nitrobenzol 3-**61** (10.0 g, 35.6 mmol) und elementares Kupfer (4.97 g, 78.3 mmol) vorgelegt und in absolutem DMF (71.2 mL) suspendiert. Anschließend wird auf 120 °C für 2 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Feststoffe abfiltriert, das Filtrat mit viel Wasser verdünnt und mit Dichlormethan (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/CH₂Cl₂ 50/50) wird das Produkt 3-**62** (5.71 g, 14.2 mmol, 40%) in Form gelber Kristalle erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 147, 137, 132, 132, 128, 123 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁶

N,N'-(4,4'-Dibrombiphenyl-2,2'-diyl)diacetamid (3-**63**)



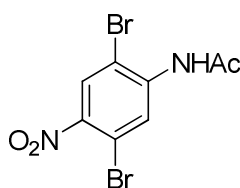
4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrophenyl 3-**62** (5.71 g, 14.2 mmol) wird in Ethanol (70 mL) und konzentrierter Salzsäure (25 mL) suspendiert, mit Zinnstaub (6.74 g, 56.8 mmol) versetzt und anschließend 40 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit 1 M Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Das Rohprodukt wird in Essigsäure (7.1 mL) suspendiert, mit Essigsäureanhydrid (5.33 mL, 56.8 mmol) versetzt und 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt, mit 25%iger Natronlauge neutralisiert und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Produkt 3-**63** (6.06 g, 14.2 mmol, quant.) kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 1.98 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 169, 137, 132, 129, 127, 123, 123, 24.1 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁶

***N*-(2,5-Dibrom-4-nitrophenyl)acetamid (3-65)**



1,4-Dibrom-2-nitrobenzol 3-**61** (10.0 g, 35.6 mmol) werden in Essigsäure (90 mL) und Ethanol (90 mL) gelöst, mit Eisenpulver (4.58, 81.9 mmol) versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit gesättigter, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

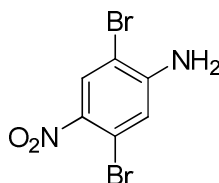
Das Rohprodukt wird in Essigsäureanhydrid (11 mL) suspendiert und mit Triethylamin (5.00 mL, 35.6 mmol) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach erneutem Einengen unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt (4.40 g, 15.0 mmol, 42%) erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

Das Rohprodukt wird langsam zu einer auf -20 °C gekühlte Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure (20 mL) und 65%ige Salpetersäure (6.5 mL) gegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Methanol gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wird das Produkt 3-**65** (1.79 g, 35%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁶

2,5-Dibrom-4-nitroanilin (3-66)

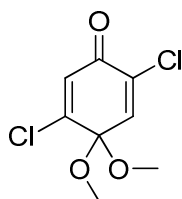


N-(2,5-Dibrom-4-nitrophenyl)acetamid 3-65 (1.79 g, 5.30 mmol) wird in CH_2Cl_2 (25 mL) und Methanol (25 mL) gelöst und anschließend mit Kaliumcarbonat (2.20 g, 15.9 mmol) versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wird der Reaktionsansatz unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 \times) und EtOAc (3 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der resultierende Feststoff 3-66 (1.63 g, 5.50 mmol, quant.) wird in guter Reinheit erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.74 (s, 2H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁷

2,5-Dichlor-4,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienon (3-77)

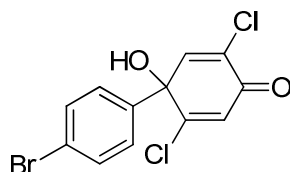


2,5-Dichlorphenol 3-76 (15.4 g, 101 mmol) wird in frisch destilliertem Methanol (370 mL) gelöst und anschließend mit Diacetoxyiodbenzol (68.0 g, 211 mmol) versetzt. Nach 45

Minuten wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter, wäßriger Natriumhydrogenlösung abgebrochen. Die methanolische Phase wird unter vermindertem Druck entfernt. Die wäßrige Phase wird danach mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 70/30) wird das Produkt 3-**79** (8.18 g, 36.7 mmol, 36%) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.8$ (PE/Et₂O 7/3) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.35 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176, 153, 140, 137, 130, 130, 51.7 ppm.

4-(4-Bromphenyl)-2,5-dichlor-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienon (3-78)



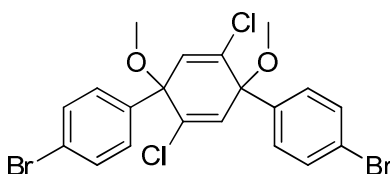
1,4-Dibrombenzol 3-**49** (4.15 g, 17.6 mmol) wird in absolutem THF (60 mL) gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (7.74 mL, 19.4 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wird diese Lösung zu einer Lösung von 3-**77** (3.93 g, 17.6 mmol) in absoluten THF (60 mL), die ebenfalls auf -78 °C abgekühlt ist, mittels Kanüle überführt. Nach zwei Stunden bei -78 °C wird mit gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung die Reaktion abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in Aceton (36 mL) und 10%iger Essigsäure (18 mL) gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc

100/0 → 70/30) wird das Produkt 3-**78** (4.00 g, 12.0 mmol, 68%) als blass gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177, 157, 145, 136, 132, 131, 127, 127, 124, 75.4 ppm.

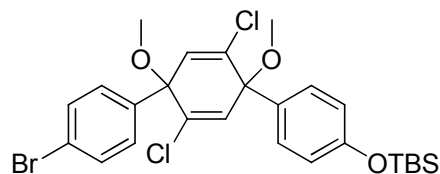
4,4'-(2,5-Dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-diyl)bis(brombenzol) (3-**79**)



Natriumhydrid (311 mg, 7.78 mmol, 60%ig in Öl) wird in absolutem THF suspendiert, auf -78 °C abgekühlt und mit 3-**78** (2.00 g, 5.99 mmol) versetzt. Anschließend wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. In einem separaten Kolben wird 1,4-Dibromobenzol 3-**49** (3.11 g, 13.2 mmol) in absolutem THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (5.75 mL, 14.0 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wird diese Lösung mittels Kanüle zum anderen Kolben transferiert. Die nun braungelbe Suspension wird zwei Stunden bei -78 °C gehalten und danach auf 0 °C aufgetaut. Anschließend wird DMF (24 mL) und Methyljodid (1.49 mL, 24.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird dann durch Zugabe von Wasser verdünnt und mit Et_2O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser (5×) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc 100/0 → 80/20) wird das Produkt 3-**79** (2.85 g, 5.49 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 52.2 ppm.

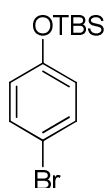
(4-(4-(4-Bromphenyl)-2,5-dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)phenoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (3-80)



Natriumhydrid (311 mg, 7.78 mmol, 60%ig in Öl) wird in absolutem THF suspendiert, auf -78 °C abgekühlt und mit 3-78 (2.00 g, 5.99 mmol) versetzt. Anschließend wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. In einem separatem Kolben wird 3-82 (3.79 g, 13.2 mmol) in absolutem THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (5.75 mL, 14.0 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wird diese Lösung mittels Kanüle zum anderen Kolben transferiert. Die nun braungelbe Suspension wird zwei Stunden bei -78 °C gehalten und danach auf 0 °C aufgetaut. Anschließend wird DMF (24 mL) und Methyljodid (1.49 mL, 24.0 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird dann durch Zugabe von Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser (5×) und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc 100/0 → 80/20) wird das Produkt 3-80 (3.03 g, 5.31 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.21 (s, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156, 139, 136, 135, 134, 133, 133, 132, 128, 127, 123, 120, 79.8, 79.7, 52.2, 52.1, 25.6, -4.42 ppm.

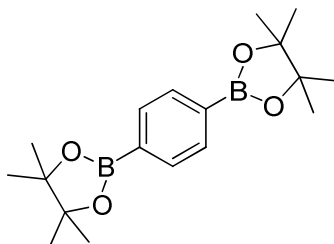
(4-Bromphenoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (3-82)



4-Bromphenol 3-**81** (8.00 g, 46.2 mmol) wird in DMF (100 mL) gelöst und dann mit Imidazol (9.46 g, 139 mmol) und TBS-chlorid (9.61 g, 63.8 mmol) versetzt. Anschließend wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/Et₂O 100/0 → 95/5) wird das Produkt 3-**82** (11.8 g, 41.1 mmol, 89%) als klare Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.8$ (Pe/Et₂O) [UV, KMnO₄]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.29 (m, 4H), 6.74 – 6.69 (m, 4H), 0.98 (s, $J = 2.9$ Hz, 9H), 0.19 (s, $J = 3.2$ Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155, 132, 122, 114, 25.6, 18.2, -4.49 ppm.

1,4-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzol (3-**83**)

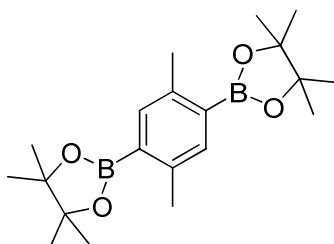


1,4-Diiodbenzol 3-**50** (700 mg, 2.12 mmol) wird in absolutem THF (21 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *t*-Butyllithium (4.24 mL, 7.21 mmol, 1.7 M in Hexan) wird langsam zugetropft und die resultierende farbige Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Isopropyl-pinacol-borat (947 mg, 5.09 mmol) zugegeben und die Lösung weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, ehe durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das Produkt 3-**83** (795 mg, 2.41 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 1.35 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136, 134, 131, 83.8, 24.9 ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹³

2,2'-(2,5-Dimethyl-1,4-phenylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan) (3-85)



1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol **3-84** (560 mg, 2.12 mmol) wird in absolutem THF (21 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *t*Butyllithium (4.24 mL, 7.21 mmol, 1.7 M in Hexan) wird langsam zugetropft und die resultierende farbige Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Isopropyl-pinacol-borat (947 mg, 5.09 mmol) zugegeben und die Lösung weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, ehe durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das Produkt **3-85** (472 mg, 1.32 mmol, 62%) als weißer Feststoff erhalten.

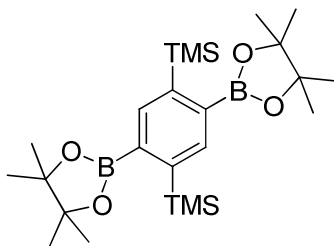
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (s, 2H), 2.51 (s, 6H), 1.39 (s, 12H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁴

¹⁹³ Sato, H.; Kentaro, S.; Osuka, A.; Aida, T. *Chem. Commun.* **2005**, 18, 2324.

¹⁹⁴ Cao, S.; Wang, Y.; Peng, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3850.

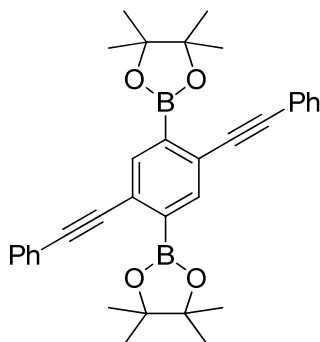
(2,5-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,4-phenylen)bis(trimethylsilan) (3-86)



(2,5-Diiod-1,4-phenylen)bis(trimethylsilan) **3-52** (1 g, 2.11 mmol) wird in absolutem THF (21 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *t*-Butyllithium (4.22 mL, 7.21 mmol, 1.7 M in Hexan) wird langsam zugetropft und die resultierende farbige Lösung eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Isopropyl-pinacol-borat (943 mg, 5.06 mmol) zugegeben und die Lösung weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, ehe durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das Produkt **3-86** (472 mg, 1.32 mmol, 62%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 2H), 1.36 (s, 24H), 0.37 (s, 18H) ppm.

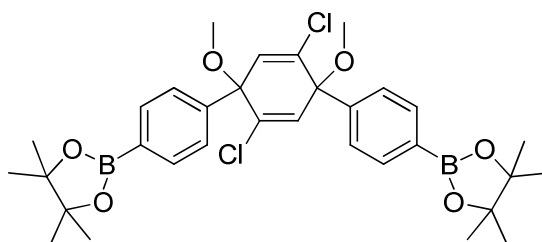
2,2'-(2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylen)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan) (3-88)



(2,5-Dibrom-1,4-phenylen)bis(ethyn-2,1-diyl)dibenzol 3-**58** (500 mg, 1.15 mmol) wird in absolutem THF (11.5 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *t*-Butyllithium (2.29 mL, 3.90 mmol, 1.7 M in Hexan) wird langsam zugetropft und die resultierende farbige Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Isopropyl-pinacol-borat (514 mg, 2.76 mmol) zugegeben und die Lösung weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, ehe durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die vereinte organische Lösung wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das Produkt 3-**88** (410 mg, 773 µmol, 67%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 6H), 1.43 (s, 24H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139, 132, 128, 128, 127, 124, 92.7, 90.5, 84.1, 25.0 ppm.

2,2'-(4,4'-(2,5-Dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-diyl)bis(4,1-phenylen))bis-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan) (3-89)

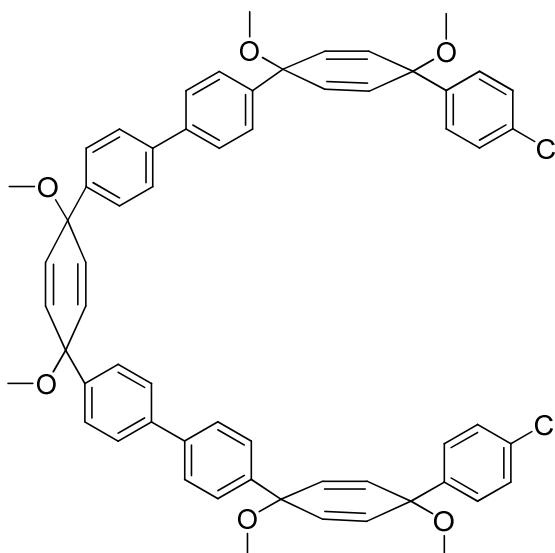


3-**79** (750 mg, 1.44 mmol) wird in absolutem THF (15 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wird zunächst langsam *n*-Butyllithium (1.27 mL, 3.18 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) zugetropft, gefolgt von direkter Zugabe von Isopropyl-pinacol-borat (1.07 g, 5.76 mmol). Die Lösung wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt, ehe sie durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung abgebrochen wird. Die organische Phase wird abgenommen und die wäßrige Phase mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mehrfach mit

Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Nach Trocknen im Vakuum wird **3-89** (628 mg, 1.03 mmol, 71%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.28 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 1.38 (s, 12H), 1.37 (s, 12H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143, 135, 135, 134, 125, 83.9, 80.3, 52.1, 24.9, 24.8 ppm.

3,6-bis(4'-(4-(4-chlorophenyl)-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)biphenyl-4-yl)-3,6-dimethoxycyclohexa-1,4-dien (3-90)

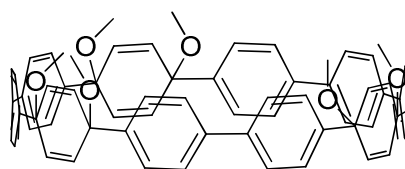


1-Bromo-4-(4-(4-chlorophenyl)-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dienyl)benzol **3-27** (457 mg, 839 μmol), 3,6-dimethoxy-3,6-bis(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)cyclohexa-1,4-dien **3-11** (681 mg, 1.69 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, mehrfach (10 \times) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend wird entgastes Isopropanol (34 mL) und eine entgaste, wäßrige 1M Natriumhydrogenlösung (10 mL) zu den Feststoffen gegeben. Die Suspension wird bei 85 °C über Nacht gerührt. Isopropanol wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und dann mit Et_2O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 100/0 \rightarrow 70/30) wird das Produkt **3-90** (514 mg, 545 μmol , 65%) als leicht bräunlicher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.15$ (Pe/EtOAc 80/20) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.53 (m, 8H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.18-6.16 (m, 8H), 6.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 4H), 3.48 (s, 6H), 3.45 (s, 6H), 3.44 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143, 142, 142, 140, 140, 134, 133, 133, 128, 127, 127, 127, 126, 126, 74.7, 74.6, 74.5, 52.0 ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹³

Makrozyklus (3-91)

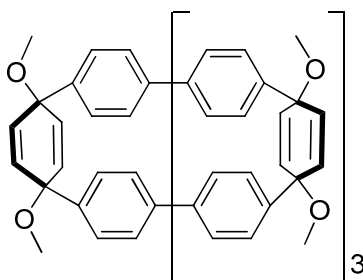


Dichlorid 3-90 (50 mg, 53.1 μmol), Diborolan 3-83 (21 mg, 63.7 μmol), SPhos (14 mg, 34.0 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.90 mg, 5.31 μmol) und Kaliumphosphat Monohydrat (36 mg, 106 μmol) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, mehrfach evakuiert und mit Stickstoff (10 \times) geflutet und dann in entgastem Wasser und DMF (freeze-pump-thaw) suspendiert. Die Suspension wird auf 125 $^\circ\text{C}$ erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit CHCl_3 und Wasser verdünnt und durch Celite filtriert. Die wäßrige Phase wird abgenommen, und die organische Phase mit Wasser (10 \times) und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5) wird das Produkt 3-91, allerdings in verunreinigter Form, erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 - 7.28 (m, 28H), 6.30 - 6.09 (m, 12H), 3.52 - 3.46 (m, 18H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹¹

Makrozyklus (3-92)

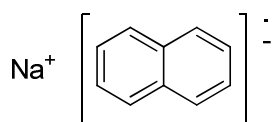


Dichlorid 3-**90** (50 mg, 53.1 μmol), Diborolan 3-**11** (35 mg, 63.7 μmol), SPhos (14 mg, 34.0 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.90 mg, 5.31 μmol) und Kaliumphosphat Monohydrat (36 mg, 106 μmol) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, mehrfach evakuiert und mit Stickstoff (10 \times) geflutet und dann in entgastem Wasser und DMF (freeze-pump-thaw) suspendiert. Die Suspension wird auf 125 °C erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit CHCl_3 und Wasser verdünnt und durch Celite filtriert. Die wässrige Phase wird abgenommen, und die organische Phase mit Wasser (10 \times) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5) wird das Produkt 3-**90**, allerdings in verunreinigter Form, erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.32 (m, 32H), 6.19-6.08 (m, 16H), 3.49-3.44 (m, 24H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹¹

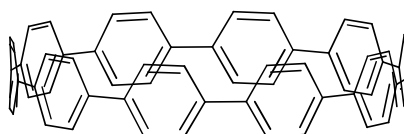
Natriumnaphthalid



Natrium (551 mg, 24.0 mmol) wird zunächst mit Hexan gewaschen, dann zerkleinert und im N_2 -Gegenstrom in absolutem THF suspendiert. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C abgekühlt und mit Naphthalen versetzt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und danach wird bei Raumtemperatur solange gerührt bis kein metallisches Natrium mehr erkennbar ist. Die

dunkelgrüne, metallfreie Lösung wird ohne weitere Schritte in den Aromatisierungs-Reduktions-Reaktionen als 0.65 M Lösung in THF eingesetzt. Die Lösung ist mehrere Tage einsetzbar, verfärbt sich aber bei Raumtemperatur zunehmend brauner.

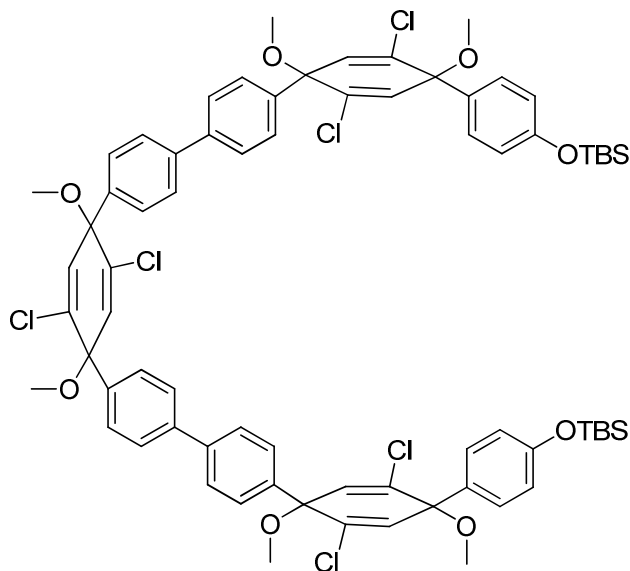
[10]Cycloparaphenylene (3-93)



3-91 (10 mg, 5.96 μmol) wird in absolutem THF (17 mL) gelöst und dann tropfenweise mit Natriumnaphthalid (4.43 mL, 2.88 mmol, 0.65 M in THF) versetzt. Die dunkelviolette Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, ehe überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser hydrolysiert wird. Anschließend wird mit CHCl_3 (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/ CH_2Cl_2 100/0 \rightarrow 95/5) wird das Produkt **3-93** (10 mg, 13.0 μmol , 57%) als blass gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.70$ (Pe/ CH_2Cl_2 95/5) [UV]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 40H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 138, 127 ppm. **HRMS** (APLI) m/z 760.2894 (760.3130 calc. for. $\text{C}_{60}\text{H}_{40}(\text{M})^+$).

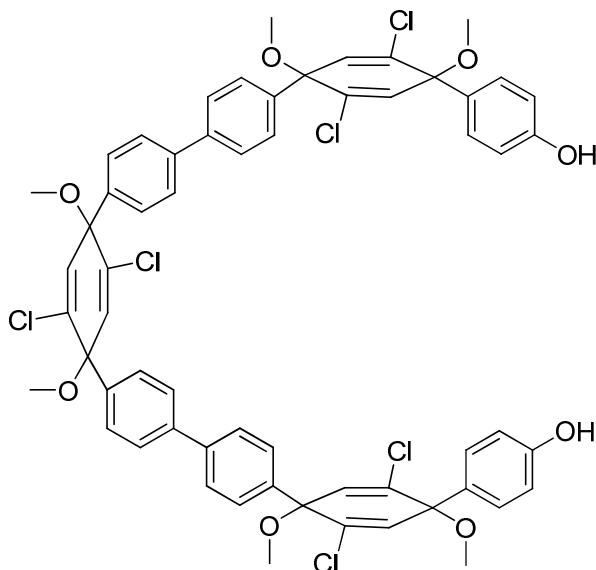
(4,4'-(4,4'-(4',4''-(2,5-Dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-diyl)bis(biphenyl-4',4-diyl))bis(2,5-dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-4,1-diyl))bis(4,1-phenylen))-bis(oxy)bis(tert-butyl dimethylsilan) (3-94)



3-**80** (473 mg, 830 μmol), 3-**89** (254 mg, 415 μmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (48 mg, 41.5 μmol) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, mehrfach (10 \times) evakuiert und mit Stickstoff gespült. Anschließend wird entgastes Isopropanol (17 mL) und eine entgaste, wäßrige 1M Natriumhydrogenlösung (5 mL) zu den Feststoffen gegeben. Die Suspension wird bei 85 °C über Nacht gerührt. Isopropanol wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und dann mit Et₂O (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 \rightarrow 80/20) wird das Produkt 3-**94** (171 mg, 128 μmol , 31%) als blass gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.76$ (Pe/EtOAc 95/5) [UV, CAM]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.57 (m, 8H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 4H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 4H), 6.35 – 6.32 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.50 (s, 6H), 3.48 (s, 6H), 0.97 (s, 18H), 0.19 (s, 12H) ppm. IR (Film) ν [cm⁻¹] 2929 (w), 1605 (w), 1505 (m), 1469 (w), 1453 (w), 1253 (m), 1169 (m), 1083 (s), 1013 (m), 1005 (m), 983 (m), 947 (s), 912 (w), 863 (m), 836 (s), 818 (m), 779 (m), 729 (w), 700 (m), 666 (w), 640 (w), 622 (w), 592 (m), 549 (m), 496 (w), 434 (w).

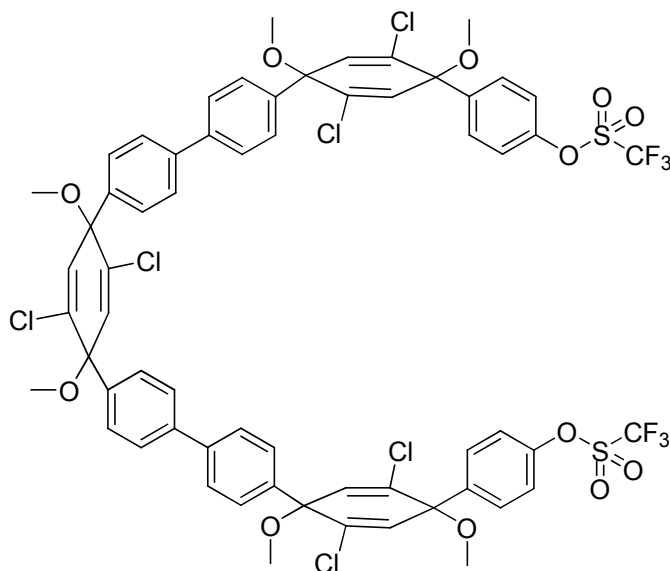
4,4'-(4,4'-(4',4''-(2,5-Dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-diyl)bis(biphenyl-4',4-diyl))bis(2,5-dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-4,1-diyl))diphenol (3-95)



3-94 (484 mg, 361 μmol) wird in absolutem THF (4.5 mL) suspendiert und dann mit Tetrabutylammoniumfluorid (866 μL , 866 μmol , 1M in THF) versetzt. Die nun klare Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, ehe mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (5 \times) extrahiert wird. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 70/30 \rightarrow 50/50) wird das Produkt **3-95** (160 mg, 144 μmol , 40%) als Feststoff erhalten.

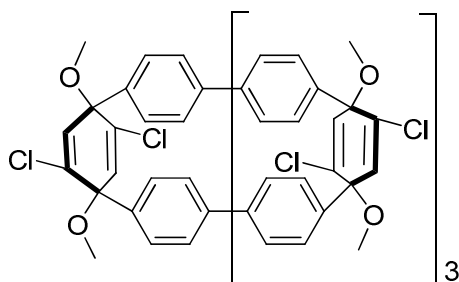
$R_f = 0.22$ (Pe/EtOAc 70/30) [UV, CAM]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.52 (m, 18H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.39 (s, 4H), 6.33 (s, 4H), 3.57 (s, 6H), 3.54 (s, 6H), 3.51 (s, 6H) ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 3386 (w), 2928 (w), 2854 (w), 2827 (w), 1631 (w), 1610 (w), 1510 (w), 1494 (w), 1453 (w), 1392 (w), 1331 (w), 1262 (w), 1222 (m), 1171 (m), 1084 (s), 1017 (m), 1005 (m), 989 (s), 948 (m), 906 (s), 865 (m), 820 (s), 780 (m), 727 (vs), 703 (s), 667 (m), 648 (m), 590 (m), 551 (m).

4,4'-(4,4'-(4',4''-(2,5-Dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-diyl)bis(biphenyl-4',4'-diyl))bis(2,5-dichlor-1,4-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-4,1-diyl))bis(4,1-phenylen)bis(trifluoromethanesulfonat) (3-96)



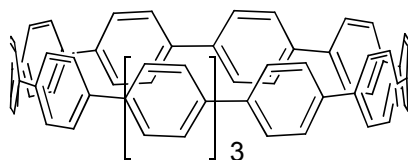
3-95 (160 mg, 144 μmol) wird in CH_2Cl_2 (500 μmol) gelöst und anschließend nacheinander mit Pyridin (35 μL , 432 μmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (63 μL , 374 μmol) versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit CHCl_3 (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mehrfach mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 90/10 \rightarrow 70/30) wird das Produkt **3-96** (58 mg, 42.2 μmol , 29%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.7$ (Pe/EtOAc) [UV/CAM]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H), 7.58 – 7.55 (m, 8H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.36 (br s, 4H), 6.27 (br s, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.51 (s, 6H), 3.51 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149, 141, 141, 140, 140, 139, 136, 135, 135, 135, 134, 133, 128, 127, 127, 127, 127, 121, 80.0, 79.9, 79.5, 52.3, 52.2, 52.2 ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -73.2 ppm. **IR** (Film) ν [cm^{-1}] 2934 (w), 1632 (w), 1496 (w), 1455 (w), 1423 (w), 1331 (w), 1249 (w), 1212 (w), 1175 (s), 1138 (w), 1085 (s), 1016 (s), 1006 (m), 989 (s), 949 (m), 905 (s), 886 (s), 842 (w), 820 (m), 780 (w), 727 (s), 700 (m), 668 (m), 648 (m), 606 (m), 591 (s), 525 (w), 478 (w), 420 (w).

Makrocyclus (3-97)

3-**89** (31 mg, 50.6 μmol), 3-**97** (58 mg, 42.2 μmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (4.88 mg, 4.22 μmol) und Cäsiumcarbonat (41.2 mg, 127 μmol) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, mehrfach evakuiert und mit Stickstoff gespült, und anschließend im N_2 -Gegenstrom in entgastem (freeze-pump-thaw-Technik) DMF (8.4 mL) suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 135 °C gerührt. Nach Abkühlen der Suspension wird mit CHCl_3 verdünnt und durch Celite filtriert. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser (10 \times) und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 \rightarrow 95/5) wird das Produkt 3-**97** (10 mg, 5.96 μmol , 16%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) [UV/CAM]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 16H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 16H), 6.31 (s, 8H), 3.50 (s, 12H), 3.49 (s, 12H) ppm.

[12]Cyclo-para-phenylen (3-98)

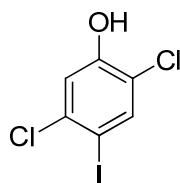
3-**97** (10 mg, 5.96 μmol) wird in absolutem THF (4.26 mL) gelöst und dann tropfenweise mit Natriumnaphthalid (1.28 mL, 835 μmol , 0.65 M in THF) versetzt. Die dunkelviolette Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, ehe überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser hydrolysiert wird. Anschließend wird mit CHCl_3 (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/CH₂Cl₂ 100/0 → 95/5) wird das Produkt **3-90** (3 mg, 3.28 μmol, 55%) als blass gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.65$ (Pe/CH₂Cl₂) [UV]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 4H) ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹¹

2,5-Dichlor-4-iodphenol (5-5)



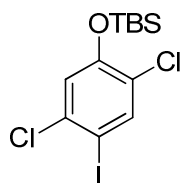
2,5-Dichlorphenol **5-4** wird in absolutem CH₂Cl₂ (88 mL) gelöst und nacheinander mit Iod (13.1 g, 51.5 mmol) und Silber(I)sulfat (12.0 g, 38.5 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit viel CH₂Cl₂ verdünnt und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand **5-5** (9.68 g, 33.5 mmol, 95%) kann ohne weitere Reinigung weiter verwendet werden.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.59 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152, 139, 139, 119, 117, 86.0 ppm.

Die NMR-Signale stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁵

¹⁹⁵ Moseley, J., D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4120.

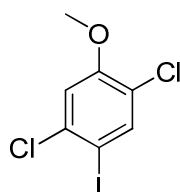
tert-Butyl(2,5-dichlor-4-iodphenoxy)dimethylsilan (5-6)



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (2.01 mL, 13.4 mmol) und t-Butyldimethylsilylchlorid (1.88 g, 12.5 mmol) werden nacheinander in Benzol (37 mL) gelöst. Anschließend wird 2,5-Dichlor-4-iodphenol 5-5 (3.25 g, 11.2 mmol) zugegeben und zunächst eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird noch zwei Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pe/EtOAc 100/0 → 95/5) wird das Produkt 5-6 (2.33 g, 5.78 mmol, 52%) erhalten.

$R_f = 0.95$ (Pe/EtOAc 95/5) [UV]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 153, 140, 137, 125, 121, 87.1, 25.6, -4.42 ppm.

1,4-Dichlor-2-iod-5-methoxybenzol (5-8)

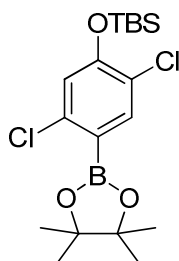


2,5-Dichlor-4-iodphenol 5-5 (9.68 g, 33.5 mmol), Dimethylsulfat (4.77 mL) und Kaliumcarbonat werden in DMF (22 mL) gelöst und ca. 2 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben. Anschließend wird mit EtOAc (5×) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit Wasser, 2 M Salzsäure und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc 100/0 → 90/10) wird das Produkt **5-8** (9.63 g, 31.8 mmol, 95%) erhalten.

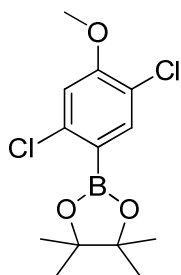
$R_f = 0.75$ (Pe/EtOAc 90/10) [UV]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156, 140, 138, 122, 113, 85.9, 56.5 ppm.

***tert*-Butyl(2,5-dichlor-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-dimethylsilan (5-7)**



tert-Butyl(2,5-dichlor-4-iodphenoxy)dimethylsilan **5-6** (300 mg, 744 μmol) wird in absolutem THF (7.44 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird *n*-Butyllithium (312 μL , 781 μmol , 2.5 M in Hexan) langsam zugetropft. Direkt im Anschluss wird Isopropyl-pinacolborat (277 mg, 1.44 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird noch 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten, ehe überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser hydrolysiert wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Nach Trocknung im Vakuum wird das Produkt **5-7** (285 mg, 707 μmol , 95%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H) ppm.

2-(2,5-Dichlor-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (5-9)

1,4-Dichlor-2-iod-5-methoxybenzol **3-95** (300 mg, 744 μmol) wird in absolutem THF (7.44 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wird *n*-Butyllithium (300 μL , 781 μmol , 2.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Direkt im Anschluss wird Isopropyl-pinacol-borat (277 mg, 1.44 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird noch 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten, ehe überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser hydrolysiert wird. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird mit EtOAc (5 \times) extrahiert. Die vereinte organische Phase wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan überschichtet und der Überstand abgenommen. Nach Trocknung im Vakuum wird das Produkt **3-96** (150 mg, 495 μmol , 50%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (s, 12H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157, 140, 138, 113, 113, 84.1, 56.2, 24.7 ppm

VI Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Arg	Arginin
Asp	Asparagin
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
brsm	bezogen auf reisoliertes Ausgangsmaterial
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
<i>c</i>	cyclo
CAM	Cerammoniummolybdat
CH ₃ CN	Acetonitril
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
cm	Zentimeter
cod	1,5-Cyclooctadien
CPP	Cycloparaphenylene
CPPA	Cycloparaphenyleneanthracen
CPPT	Cycloparaphenylentetracyclen
δ	chemische Verschiebung

d	Duplett oder Tage(e)
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	Diaza-1,3-bicyclo[5.4.0]undecan
DCC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
et al.	und andere
EtOAc	Essigester, Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
Gly	Glycin
Hex	Hexyl
HOAc	Essigsäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IBX-SO ₃ K	Kalium-1-hydroxy-1,3-dioxo-1,3-dihydro-1λ ⁵ -benziodoxol-5-sulfonat
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>i</i>	iso
Im	Imidazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
λ	Wellenlänge
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy
<i>m</i>	Multiplett
M	Molarität
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min.	Minuten
mL	Milliliter

mmol	Millimol
mol	Mol
mol %	Molprozent
MS	Massenspektroskopie
MW	Mikrowelle(n)
<i>n</i>	normal
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern Overhauser Kontakt
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
Nu	Nukleophil
OAc	Acetat
OTf	Trifluormethansulfonat
<i>p</i>	para
PE	Pentan
Pe	Petrolether
PG	Schutzgruppe
pH	negativ dekadische Logarithmus der H ⁺ -Ionenkonzentration

Ph	Phenyl
PMB	4-Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	Quantitative Ausbeute
RCM	Ringschlussmetathese (Ring Closing Metathesis)
R _f	Retentionfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SWNT	Einwandige Kohlenstoffnanoröhren
<i>t</i>	tert
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldimphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl

Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett