
**Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A
und Darstellung substituierter Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one
durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion**

DISSERTATION

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)**

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Technische Universität Dortmund

vorgelegt von
M. Sc. Ulf Bednarzick
geboren am 19.09.1990
in Meppen

2022

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von Oktober 2016 bis März 2021 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

„*Development of an Alkyne Analogue of the de Mayo Reaction: Synthesis of Medium-Sized Carbacycles and Cyclohepta[b]indoles*“

Tymann, D.; Tymann, D. C., Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15553–15557.

„*Progress toward the Total Synthesis of Gukulenin A: Photochemically Triggered Two-Carbon Ring Expansion Key to a α -Tropolonic Ether Synthesis*“

Tymann, D.; Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4072–4076.

Vorträge:

3. European Conference on Natural Products

(03.09.2018, DECHEMA-Haus, Frankfurt am Main)

32. Irseer Naturstofftage (Kurzvortrag)

(20.02.2020, Kloster Irsee, Irsee)

14. Tag der Chemie

(16.04.2021, TU Dortmund, Dortmund)

Posterpräsentationen:

13. Tag der Chemie

(07.02.2020, TU Dortmund, Dortmund)

32. Irseer Naturstofftage

(19–21.02.2020, Kloster Irsee, Irsee)

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann
2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Bednarzick, Ulf

Name, Vorname
(Surname, first name)

153112

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

<p>Belehrung:</p> <p>Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.</p> <p>Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.</p> <p>Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.</p> <p>Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:</p>	<p>Official notification:</p> <p>Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.</p> <p>The submission of a false affidavit is punishable.</p> <p>Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.</p> <p>I have taken note of the above official notification.</p>
--	---

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A und Darstellung substituierter Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion

<p>Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.</p>	<p>I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.</p> <p>The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*</p>
---	---

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

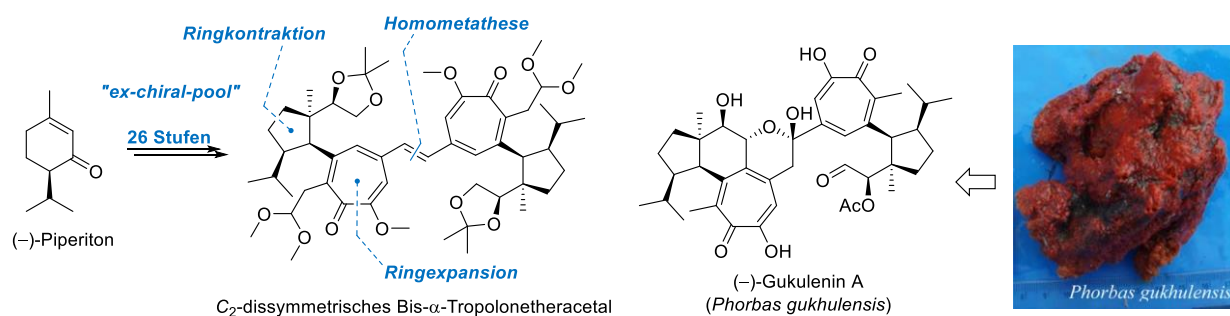
Kurzfassung

Ulf Bednarzick – Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A und Darstellung substituierter Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion

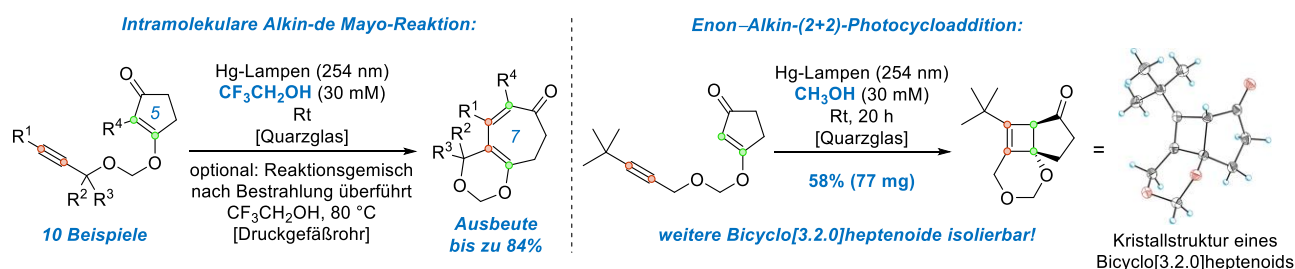
Schlagwörter: Naturstoffsynthese, Gukulenin A, Photochemie, Alkin-de Mayo-Reaktion, Acetal-basierte Linker-Systeme, Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse, Homodimerisierung, Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one

Der erste Teil der vorliegenden Dissertation befasst sich mit den Studien zur Totalsynthese von Gukulenin A, einem marinen Tetraterpenoid, über dessen Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Evaluierung die Arbeitsgruppe um Rho *et al.* im Jahr 2010 berichtete. Der strukturell anspruchsvolle Naturstoff wurde aus dem roten Meeresschwamm *Phorbas gukhulensis* isoliert, welcher nahe der Insel Gageodo vor der südkoreanischen Küste beheimatet ist. Die präzedenzlose Molekülarchitektur von Gukulenin A ist durch ein pseudodimeres Tetraterpen-Grundgerüst sowie hochsubstituierte Cyclopentanoide und α -Tropolone charakterisiert. Daneben besticht das Tetraterpenoid durch eine bemerkenswerte Zytotoxizität gegenüber unterschiedlichen menschlichen Krebszelllinien im nanomolaren Bereich.

Ausgehend von (-)-Piperiton konnte der Zugang zu einem fortgeschrittenen Gukulenin A-Vorläufer in Form eines C_2 -dissymmetrischen Bis- α -Tropolonetheracetals erschlossen werden. Schlüsselschritte der 26-stufigen „ex-chiral-pool“-Synthese waren eine ringkontrahierende Meinwald-Umlagerung, eine photochemisch induzierte Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion, eine präzedenzlose Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse sowie eine abschließende Alken-Homometathese.



Ziel des zweiten Teils der Arbeit war es, das Anwendungsspektrum der intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion zum Aufbau mittelgroßer Carbocyclen durch die Etablierung eines Acetal-basierten und potenziell spaltbaren Linker-Systems zu erweitern. In diesem Zusammenhang wurden die Grenzen der photochemisch induzierten Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung unter Anwendung eines Methylenacetals als verknüpfendes Linker-Templat durch explorative Substratvariationsstudien ergründet. Durch die Bestrahlung der synthetisch leicht zugänglichen vinylogenen Carbonsäure-Derivate konnten die korrespondierenden siebengliedrigen Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one erhalten werden. Zudem ließ sich der Kurs der Photochemie durch einen Lösungsmittelwechsel beeinflussen und die Alkin-de Mayo-Reaktion in Abhängigkeit des Substrats gezielt unterbrechen. Auf diese Weise konnten die entsprechenden Bicyclo[3.2.0]heptenoide vereinzelt durch Enon-Alkin-(2+2)-Photocycloaddition zugänglich gemacht und als stabile Verbindungen isoliert werden.



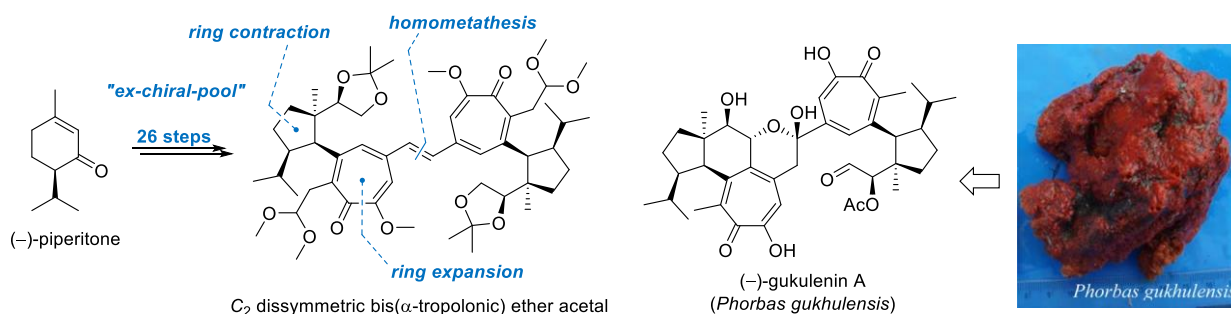
Abstract

Ulf Bednarzick – Studies Toward the Total Synthesis of the Marine Tetraterpenoid Gukulenin A and Synthesis of Substituted Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-ones by Intramolecular Alkyne-de Mayo Reaction

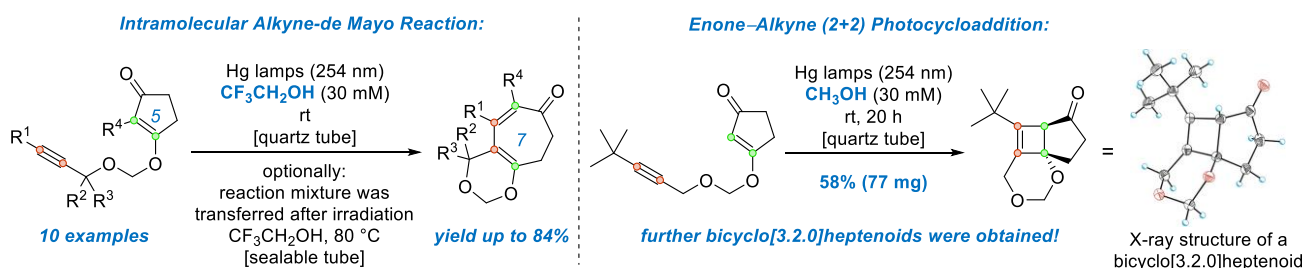
Keywords: natural product synthesis, gukulenin A, photochemistry, alkyne-de Mayo reaction, acetal-based tethers, copper(II) induced lactol ether methanolysis, homodimerization, cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-ones

In the first part of the present thesis, studies toward the total synthesis of gukulenin A are presented. In 2010, Rho and co-workers reported the isolation, structural elucidation and biological evaluation of this synthetically challenging marine tetraterpenoid. The natural product was isolated from the red marine sponge *Phorbas gukhulensis*, which was found offshore of Gageodo Island (South Korean coast). The intriguing molecular architecture of gukulenin A is characterized by a pseudodimeric tetraterpene scaffold as well as highly substituted cyclopentanoids and α -tropolones. Furthermore, the tetraterpenoid exhibit a remarkable cytotoxicity towards different human cancer cell lines in nanomolar range.

Starting from commercially available (–)-piperitone, access to an advanced gukulenin A precursor is revealed. Key structural transformations of the 26-step ex-chiral-pool-synthesis include a ring-contracting Meinwald rearrangement, a photochemically triggered two-carbon ring expansion by intramolecular alkyne-de Mayo reaction, a novel copper(II) induced lactol ether methanolysis and an alkene homometathesis to obtain a C₂ dissymmetric bis(α -tropolonic) ether acetal.



In the second part of this thesis, the scope of the intramolecular alkyne-de Mayo reaction as a useful synthetic tool for the construction of medium-sized carbocycles was extended by establishing an acetal-based and potentially cleavable tether. In this context, the limits of the photochemically induced two-carbon ring expansion using a methylene acetal tether were explored through exploratory substrate variation. By irradiation it was possible to convert readily accessible vinylogous carboxylic acid derivatives into the corresponding seven-membered cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-ones. Moreover, the outcome of the photochemistry could be influenced by a solvent change, thereby interrupting the alkyne-de Mayo reaction. In this way, bicyclo[3.2.0]heptenoids could be obtained as stable compounds by enone–alkyne (2+2) photocycloaddition.



Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann für das Überlassen dieser außerordentlich spannenden und gleichermaßen herausfordernden Themen bedanken. Vielen Dank auch für den stetigen Gedankenaustausch und die regen Diskussionen. Für all die lehrreichen Erfahrungen, die ich in ihrem Arbeitskreis sammeln durfte, bin ich in hohem Maße dankbar.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Norbert Krause ganz herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Des Weiteren danke ich allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises, die die Zeit im Labor so angenehm wie möglich gemacht haben: Philipp Baumann, Lars Benedix, Dominik Birkmann, Jonas Gerlach, Jan Gierok, Claudia God, Ceren Karayel, Valeska von Kiedrowski, André Klüppel, Christian Kreutzer, Sascha Nehring, Andreas Schäfer, Ann-Christin Schmidt, Stephanie Schulz, David Tymann und Dina Tymann. Von den genannten Personen danke ich im Besonderen dir, David. Du hast mich damals in den Arbeitskreis „aufgenommen“ und mir dein beispielloses Know-how, sowohl auf theoretischer als auch praktischer Ebene, vermittelt. Ohne die unzähligen Hilfestellungen und Diskussionen, auch über den „Tellerrand“ hinaus, hätte ich es wahrscheinlich nicht so weit geschafft. Danke für alles!

Den Studierenden Timo Forstbach, Jonas Gerlach, Tabea Heil, Gideon Hochstein, Jan-Lukas Kirchhoff, Kevin Schäfer, Saskia Thuns und Eugen Vedel sowie den Auszubildenden Jannik Engel, Benedikt Rothkegel und Denise Zickler danke ich für die Unterstützung beim „Nachziehen“ und dem Beitrag zu jeglichen Projekten im Verlaufe der Jahre. In diesem Zusammenhang danke ich besonders Dina und David sowie Jonas und Jannik für euren unbändigen Einsatz bei dem Vorantreiben der beiden Photochemie-Projekte. Es war sehr viel Arbeit aber durch unsere tolle Zusammenarbeit konnten wir wirklich sehr schöne Ergebnisse erzielen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitgliedern in den unterschiedlichen analytischen Abteilungen, die durch unzählige Messungen einen substanziellen Beitrag für die Anfertigung dieser Arbeit geleistet haben: Christiane Heitbrink, Markus Hüffner, Benjamin Kissel, Laura Schneider und Jan Schonert. Frau Silvia Lessing danke ich, die bei „bürokratischen“ Angelegenheiten jederzeit mit helfender Hand zur Seite stand. Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Ljuba Iovkova-Berends für die Messung der Kristallstrukturen und die jederzeit freundliche Unterstützung auf allen Ebenen.

Ein weiterer Dank gilt all den Weggefährten, die mich durch jegliche studentische Höhen und Tiefen begleitet haben: Madeleine Dorsch, Anna Engelke, Jan-Erik Ostwaldt, Philip Punt, Lena Quambusch, Lena Richter, Katharina Terhorst, Michael Terhorst, Hannah Tumbrink, Fabian Wessler, Jan Wolffgramm und Lukas Zibula. Auf diesem Wege haben sich wirklich viele tolle Freundschaften entwickelt. Auch wenn man sich mittlerweile nicht mehr allzu häufig sieht, bleiben mir viele schöne Momente in Erinnerung und unsere gemeinsamen Boßel-Touren sind nach wie vor ein Highlight!

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinen langjährigen Freunden aus der Heimat: Mareike Abels, Franz Albers, Kathrin Albers, Julia Kohsakowski, Anna Köhler, Lucas Köhler, Lena Robin, Christoph Robin und Tobias Schulte-Wülwer. Ich freue mich schon auf den nächsten Kegeltermin. Darauf ein Moorwasser und ein dreifach donnerndes „GUT HOLZ“! Auf viele weitere Jahre mit euch, ihr seid die Besten!

Ein großer Dank gebührt überdies Julia, David, Lucas und Jan-Erik für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Dass ihr Mühe und Zeit für das Lesen dieser Arbeit investiert habt war enorm hilfreich.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern für ihr immerwährendes Vertrauen und jedweden Beistand danken. Vor allem danke ich meinem Vater, der mit seiner besonnenen Art immer an mich geglaubt und das Studium durch seine finanzielle Unterstützung überhaupt erst ermöglicht hat. Julia, dir danke ich in allerhöchstem Maße dafür, dass du mich in meiner schwierigsten Zeit aufgefangen und zurück in die Spur gebracht hast. Ohne deine selbstlose Art und die aufmunternden Worte wären die kraftraubenden Monate sicherlich nur schwer erträglich gewesen. Das werde ich nie vergessen!

Ich danke euch!

„Zeit ist das Wichtigste. Ich konnte mir alles kaufen, aber Zeit nun mal nicht.“

Clint Eastwood, *The Mule* (2018)

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abb.	Abbildung(en)	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Ac	Acetyl	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
AcOH	Essigsäure	HR	High Resolution
Bn	Benzyl	FAB	Fast Atom Bombardment
BHT	Butylhydroxytoluol	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
br.	breit	Hz	Hertz
Bu	Butyl	<i>i</i>	<i>iso</i>
Bz	Benzoyl	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
bzw.	beziehungsweise	IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
c	Konzentration	IPP	Isopentenylpyrophosphat
°C	Grad Celsius	IR	Infrarot
CBS	Corey–Bakshi-Shibata	<i>J</i>	Kopplungskonstante
cm	Zentimeter	k	Kilo
CoA	Coenzym-A	konz.	konzentriert
COSY	Correlated Spectroscopy	L	Liter oder Ligand
CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-Campher-10-sulfonsäure	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Cy	Cyclohexyl	LC ₅₀	mittlere letale Konzentration
d	Dublett oder Tag(e)	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	LED	Light-emitting Diode
DC	Dünnschichtchromatographie	LR	Low Resolution
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzochinon	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DEPT	Distortionless Enhancement Polarization Transfer	m	Multiplett, Milli oder mittel
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	<i>m</i>	<i>meta</i>
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid	M	molar (mol/L), molare Masse oder Metall
DIPEA	Diisopropylethylamin	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin	Me	Methyl
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat	Mes	Mesityl
DMDO	Dimethyldioxiran	MHz	Megahertz
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	min	Minuten
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	MOM	Methoxymethyl
DMP	Dess–Martin-Periodinan	MEM	Methoxyethoxymethyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	MTM	Methylthiomethyl
dr	Diastereomerenverhältnis	MS	Massenspektrometrie
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration	<i>m/m</i>	Massenanteil
EDTA	Ethylendiamintetraacetat	n	nano
ee	Enantiomerenüberschuss	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
equiv	Äquivalent(e)	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
ESI	Elektrospray-Ionisation	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
Et	Ethyl	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
<i>et al.</i>	und andere	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
FT	Fourier-Transformation	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
g	Gramm	NOE	Nuclear Overhauser Effect
GPP	Geranylpyrophosphat	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
h	Stunde(n)	<i>n/n</i>	Stoffmengenanteil
HAT	Hydrogen-Atom Transfer	<i>o</i>	<i>ortho</i>
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	<i>p</i>	<i>para</i>
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	PCC	Pyridiniumchlorochromat
HMDS	Hexamethyldisilazan	pH	pondus Hydrogenii
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid		

Ph	Phenyl	Vis	Visable (sichtbar)
PCA	Photocycloaddition	vgl.	vergleiche
PCC	Pyridiniumchlorochromat	v/v	Volumenanteil
PDC	Pyridiniumdichromat	w	schwach
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluensulfonat	W	Watt
ppm	Parts Per Million	wässr.	wässrig
Pr	Propyl	z.B.	zum Beispiel
PTM	Phenylthiomethyl		
Py	Pyridin		
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure		
q	Quartett		
R	Rest		
R _f	Retentionsfaktor		
ROESY	Rotating-Frame Nuclear Overhauser Effect Correlation Spectroscopy		
RP	Reversed Phase		
R _t	Retentionszeit		
Rt	Raumtemperatur		
S	Singulett-Zustand		
s	Singulett oder stark		
SAD	Sharpless Asymmetric Dihydroxylation		
Sdp.	Siedepunkt		
<i>sec</i>	<i>sekundär</i>		
SET	Single Electron Transfer		
Smp.	Schmelzpunkt		
sog.	sogenannt oder sogenannten		
sp.	Spezies		
t	Triplett oder Zeit		
<i>t</i>	<i>tertiär</i>		
T	Temperatur oder Triplett-Zustand		
Tab.	Tabelle(n)		
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid		
TBHQ	2- <i>tert</i> -Butylhydrochinon		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl		
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>		
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)		
TFA	Trifluoressigsäure		
tfa	Trifluoacetat		
TFE	2,2,2-Trifluorethanol		
THF	Tetrahydrofuran		
TIPS	Triisopropylsilyl		
TLC	Präparative Dünnschichtchromatographie		
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin		
TMS	Trimethylsilyl		
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy		
Tr	Trityl		
Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluensulfonyl)		
u.a.	unter anderem		
UV	Ultraviolett		

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 – Einleitung	1
1.1 Naturstoffe – Düfte, Gifte, Arzneistoffe: eine schier grenzenlose Vielfalt.....	1
1.1.1 Alkaloide	2
1.1.2 Phenylpropanoide	2
1.1.3 Polyketide	2
1.1.4 Terpene und Terpenoide.....	3
1.2 Naturstoffquelle = Naturstoffproduzent?.....	4
1.2.1 Bakterien als Naturstofflieferanten.....	4
1.2.2 Pilze als Naturstofflieferanten	4
1.2.3 Tiere als Naturstofflieferanten.....	5
1.3 Marine Organismen als mannigfaltige Naturstoffquellen	6
1.4 Schwämme und die Gattung Phorbas	8
1.5 Die Gukulenine – Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Evaluierung.....	10
1.5.1 Strukturaufklärung der Gukulenine A und B.....	11
1.5.2 Isolierung und Strukturaufklärung der Gukulenine C–F	12
1.5.3 Biologische Evaluierung der Naturstoffe	12
1.5.4 Existiert eine biogenetische Verwandtschaft zu den Gagunin-Diterpenoiden?.....	13
Kapitel 2 – Gukulenin A: Strukturanalyse, Stand der Forschung und Problemstellung	15
2.1 Strukturanalyse und Synthesewissenschaftliche Herausforderungen	15
2.2 Stand der Forschung	16
2.2.1 Studien durch Herzon und Mitarbeiter	16
2.2.2 Studien durch Gao und Mitarbeiter	17
2.2.3 Totalsynthese von Gukulenin B durch Nicolaou und Mitarbeiter	18
2.3 Unsere Geschichte: Entwicklung einer intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion im Kontext der Gukulenin-Studien.....	19
2.3.1 Die de Mayo-Reaktion als leistungsstarkes Werkzeug zum Aufbau mittelgroßer Carbocyclen	20
2.3.2 Idee: Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch Sequenz aus intramolekularer (2+2)-Photocycloaddition und anschließender Fragmentierung?.....	21
2.3.3 Entwicklung der ersten intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion.....	22
2.4 Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A nach Tymann	24
2.5 Problemstellung: Entfernung der redundanten Kohlenstoffatome CX.....	27
2.6 Temporäre Linker-Systeme als vielversprechende Alternative?	27
2.6.1 Anwendung Acetal-basierter Linker-Systeme in der Photochemie.....	28
2.6.2 Methylenacetal-Linker im Rahmen der Studien zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion.....	31
Kapitel 3 – Gukulenin A: Zielsetzung und Syntheseplanung	33
Kapitel 4 – Ergebnisse & Diskussion Teil I: Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A	35
4.1 Synthese des hochsubstituierten Cyclopentanoids nach Tymann.....	35
4.2 Aufbau eines Methylenacetal-basierten Linkers der zweiten Generation und erste photochemische Versuche	36

4.3 Umacetalisierung als Synthesestrategie im Aufbau des Methylenacetal-Linkers	40
4.4 Photochemische Untersuchung des vinylogenen Esters 192.....	44
4.5 Aufbau eines Acetal-basierten Linkers der dritten Generation.....	46
4.6 Untersuchungen zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion.....	50
4.7 Funktionalisierung des Cycloheptenoids.....	54
4.8 Exkurs: Synthese strukturverwandter Lactolether realisierbar?	56
4.9 Erste Versuche zur Spaltung des Lactolethers.....	58
4.10 Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse.....	60
4.11 Versuche zur Dimethylacetal-Spaltung und Homodimerisierung	63
Kapitel 5 – Ergebnisse & Diskussion Teil II: Darstellung substituierter Cyclohepta[<i>d</i>][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion.....	65
5.1 Ziel des Projektes	65
5.2 Theoretischer Hintergrund und Mechanismus-Diskussion.....	66
5.3 Darstellung der Photovorläufer	67
5.4 Photochemische Untersuchungen.....	70
5.5 Post-Alkin-de Mayo Cycloheptadienon-Modifizierung	76
Kapitel 6 – Zusammenfassung & Ausblick	77
6.1 Teil I: Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A.....	77
6.2 Teil II: Darstellung substituierter Cyclohepta[<i>d</i>][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion.....	80
Kapitel 7 – Experimenteller Teil	85
7.1 Allgemeine Angaben.....	85
7.2 Chemikalien, Reagenzien und Lösungsmittel	85
7.3 Analytik.....	86
7.4 Versuchsvorschriften Teil I: „Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A“	88
7.5 Versuchsvorschriften Teil II: „Darstellung substituierter Cyclohepta[<i>d</i>][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion“	124
Anhang	155

Kapitel 1 – Einleitung

1.1 Naturstoffe – Düfte, Gifte, Arzneistoffe: eine schier grenzenlose Vielfalt

Als Naturstoffe werden im weitesten Sinne organische Moleküle bezeichnet, die von lebenden Organismen produziert werden.¹ Als „Quelle“ solch natürlich vorkommender Substanzen kommen neben Kleinstlebewesen wie Bakterien auch Pilze sowie Pflanzen und Tiere in Frage. Je nach Definition entstammen diese Substanzen biologischen bzw. metabolischen Prozessen und können im jeweiligen Organismus ganz unterschiedliche Funktionen erfüllen.² Ist von Naturstoffen die Rede, sind meist die „Sekundärmetaboliten“ gemeint, die im Gegensatz zu „Primärmetaboliten“ keine wachstums- oder lebensnotwendigen Eigenschaften im Lebewesen erfüllen. In der gegenseitigen Interaktion mit der biotischen oder abiotischen Umgebung bekleiden diese Substanzen trotzdem meist wichtige Funktionen. Dazu zählen beispielsweise der Schutz vor Fressfeinden in Form von Giftstoffen. Im umgekehrten Fall können Signalstoffe wie Hormone, Pheromone oder farbige Pigmente zum Anlocken von Artgenossen oder Feinden genutzt werden.³ In vielen Fällen ist eine therapeutisch relevante Wirksamkeit von Naturstoffen gegenüber einem anderen biologischen Target, wie beispielsweise dem Menschen, nachweisbar. Trotz differierender Lebensräume wird dies in der Regel durch ähnliche Interaktionen mit biosynthetischen Enzymen hervorgerufen bzw. begründet.⁴

Naturstoffe haben im Laufe vieler Millionen Jahre eine einzigartige Vielfalt erworben, die sich durch ihre strukturelle Diversität sowie biologische Aktivität auszeichnet. Schon lange vor der Etablierung in der modernen Medizin wurde naturstoffreiches Pflanzenmaterial beispielsweise als Hauptbestandteil der traditionellen Heilkunde oder bei religiösen Zeremonien genutzt. In vielen Ländern gilt die Pflanzenheilkunde nach wie vor als vorrangige Behandlungsoption von Krankheiten, was sich mit einem eingeschränkten Zugang zu pharmazeutischen Produkten, mangelnden wirtschaftlichen Mitteln oder der persönlichen Überzeugung erklären lässt.² Nichtsdestotrotz war die traditionelle Pflanzenheilkunde der Anstoß für klinische, pharmakologische und chemische Studien, welche letztlich als Basis für die Entwick-

lung vieler „früher“ Medikamente wie Morphin (1), Acetylsalicylsäure (2), Digitoxin (3), Pilocarpin (4) oder Chinin (5) dienten (Abbildung 1).⁵

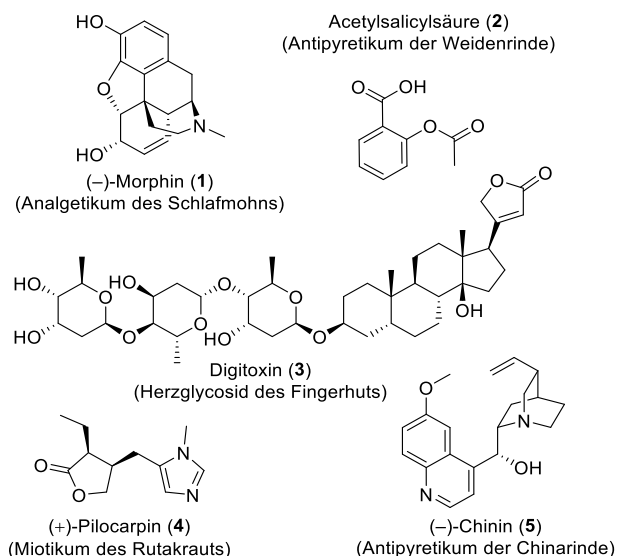


Abbildung 1. Strukturen einiger aus Pflanzen gewonnener Naturstoffe.

In der modernen Medizin werden Naturstoffe oder deren Derivate aber nicht ausschließlich für die direkte Heilung menschlicher oder tierischer Krankheiten genutzt. Sie dienen der Pharmaforschung ferner als „Lead-compounds“ und ermöglichen wiederum die Entwicklung neuartiger Medikamente.⁶ Heutzutage werden 87% (48 von 55) der kategorisierten Krankheiten des Menschen, einschließlich Krebs, unter anderem mit naturstoffbasierten Medikamenten behandelt.^{7,8} Zur Einordnung: In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wurden im Zeitraum von 1940 bis 2014 175 unterschiedliche Krebs-Therapeutika von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, von denen 63% naturstoffbasiert und nur rund 37% rein synthetisch waren.^{9,10} Neben medizinischen Zwecken werden Naturstoffe obendrein als Zusatzstoffe in Nahrungsmitteln^{11,12} oder Kosmetika¹³ sowie zur Schädlingsbekämpfung in der Landwirtschaft¹⁴ eingesetzt.

⁵ Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.

⁶ Für Übersichtsartikel, welche die Rolle von Naturstoffen als Leitstrukturen innerhalb der Pharmaforschung beleuchten, siehe: (a) Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3849–3855; (b) Harvey, A. L.; Edrada-Ebel, R.; Quinn, R. J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 111–129; (c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.

⁷ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.

⁸ Khalifa, S. A. M.; Elias, N.; Farag, M. A.; Chen, L.; Saeed, A.; Hegazy, M.-E. F.; Moustafa, M. S.; Abd El-Wahed, A.; Al-Mousawi, S. M.; Musharraf, S. G.; Chang, F.-R.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Alajlani, M.; Göransson, U.; El-Seedi, H. R. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 491.

⁹ Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.

¹⁰ Boufridi, A.; Quinn, R. J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *58*, 451–470.

¹¹ Youssef, F. S.; Eid, S. Y.; Alshammari, E.; Ashour, M. L.; Wink, M.; El-Readi, M. Z. *Foods* **2020**, *9*, 1080.

¹² González-Manzano, S.; Dueñas, M. *Foods* **2021**, *10*, 300.

¹ Hanson, J. R. *Natural Products: The Secondary Metabolites*, 1. Aufl., Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2003, S. 1.

² Sorokina, M.; Steinbeck, C. *J. Cheminformatics* **2020**, *12*, 20.

³ Osbourn, A. E.; Lanzotti, V. *Plant-derived Natural Products: Synthesis, Function and Application*, 1. Aufl., Springer-Verlag: New York, 2009, S. 3–44.

⁴ Kellenberger, E.; Hofmann, A.; Quinn, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1483–1492.

In groß angelegten Substanzbibliotheken variiert die Zahl bekannter Naturstoffe zwischen Drei- und Vierhunderttausend.^{2,15,16} Obwohl eine Zuordnung unter Umständen nicht eindeutig sein kann, lassen sich die Naturstoffe des Sekundärmetabolismus allgemein nach ihrem biosynthetischen Ursprung in vier große Klassen unterteilen: Alkaloide, Phenylpropanoide, Polyketide und Terpene bzw. Terpenoide.³

1.1.1 Alkaloide

Mit über 12.000 bekannten Vertretern können Alkaloide als erste große Naturstoffklasse erachtet werden. Als Alkaloide werden traditionell heterocyclische Verbindungen bezeichnet, welche den Einbau von mindestens einem Stickstoffatom aufweisen und dem Aminosäurestoffwechsel obliegen.^{3,17} Allerdings gilt die „klassische“ Definition als überholt und eine genaue Klassifikation ist aufgrund der großen Anzahl und strukturellen Diversität meist kompliziert. Aus diesem Grund erfolgt die Kategorisierung von Alkaloiden anhand weiterer Kriterien, wie der chemischen Zusammensetzung (Kohlenstoffatomgerüst), Biogenese (zugrundeliegende Aminosäure) oder der pharmakologischen Wirkung.¹⁸ In der Literatur ist allerdings die Einteilung nach chemischer Struktur am gebräuchlichsten.

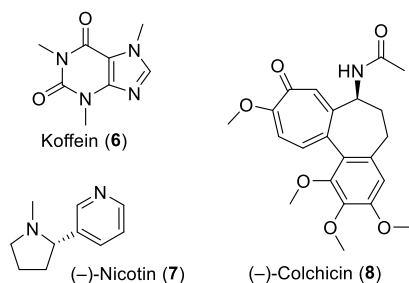


Abbildung 2. Bekannte Vertreter der Alkaloide.

Neben dem ersten isolierten Alkaloid Morphin (1), zählen das in Tabakpflanzen enthaltene Rauschmittel Nicotin (6), das Neurostimulans Koffein (7) oder das Gicht-Medikament Colchicin (8) zu den bekanntesten Vertretern dieser Klasse (Abbildung 2).

¹³ Pal, D.; Nayak, A. K. *Bioactive Natural Products for Pharmaceutical Applications*, 1. Aufl., Springer-Verlag: New York, 2020, S. 643–685.

¹⁴ Sparks, T. C.; Wessels, F. J.; Lorsbach, B. A.; Nugent, B. M.; Watson, G. B. *Pestic. Biochem. Phys.* **2019**, *161*, 12–22.

¹⁵ Banerjee, P.; Erehman, J.; Gohlke, B.-O.; Wilhelm, T.; Preissner, R.; Dunkel, M. *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, D935–D939.

¹⁶ Rutz, A.; Sorokina, M.; Galgonek, J.; Mietchen, D.; Willighagen, E.; Gaudry, A.; Graham, J. G.; Stephan, R.; Page, R.; Vondrášek, J.; Steinbeck, C.; Pauli, G. F.; Wolfender, J.-L.; Bisson, J.; Allard, P.-M. *Elife* **2022**, *11*, 70780.

¹⁷ Breitmaier, E. *Alkaloide: Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, 3. Aufl., Vieweg & Teubner: Wiesbaden, 2008, S. 1.

¹⁸ Hesse, M. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*, 1. Aufl., Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

1.1.2 Phenylpropanoide

Phenylpropanoide setzen sich namensnah aus einem sechsgliedrigem Phenyl-Ring und einer azyklischen C₃-Einheit zusammen. Phenylpropanoide sind Teil des biochemischen Shikimsäureweges,¹⁹ welcher Pflanzen sowie den meisten Mikroorganismen zur Biosynthese der proteinogenen aromatischen Aminosäuren Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin (9) dient.³ Phenylalanin selbst wird weiter zur Zimtsäure (10) bzw. *para*-Cumarsäure (11), zwei wichtige Intermediate der Phenylpropanoid-Biosynthese, metabolisiert. Die durch Coenzym A-aktivierten Thioester der Cumarsäure treten bei dem Aufbau von Phenylpropanoid-abgeleiteten Strukturen wie Stilbenen, Cumarinen, Flavonoiden, Isoflavonoiden, Catechinen oder Monolignolen in Erscheinung. Die Monolignole wiederum dienen dem Aufbau von Lignan (typischerweise Monolignol-Dimere) oder dem Biopolymer Lignin.^{20,21}

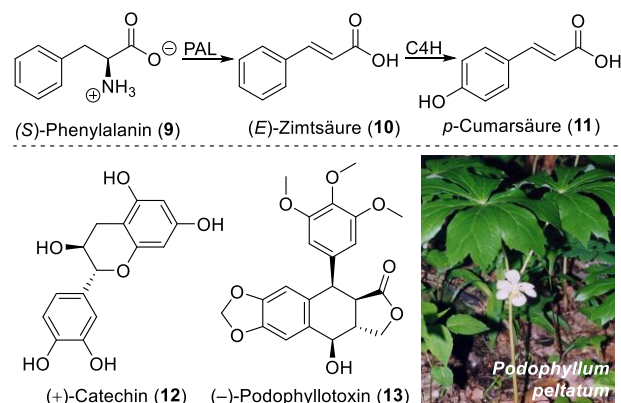


Abbildung 3. Cumarsäure-Biosynthese und Phenylpropanoide.²² PAL = Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, C4H = Cinnamat-4-Hydroxylase.

Bekannte Vertreter sind das in Tees enthaltene Catechin (12) oder der aus dem Wurzelstock des Maiapfels (*Podophyllum peltatum*) isolierte Tubulin-Inhibitor Podophyllo-toxin (13), dessen breites Anwendungsspektrum unter anderem die Therapie von Feigwarzen umfasst (Abbildung 3).²³

1.1.3 Polyketide

Polyketide werden über den Polyketidweg durch spezielle Enzymkomplexe, die sogenannten Polyketid-Synthasen,

¹⁹ Herrmann, K. M.; Weaver, L. M. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1999**, *50*, 473–503.

²⁰ Hahlbrock, K.; Scheel, D. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1989**, *40*, 347–369.

²¹ Vogt, T. *Mol. Plant* **2010**, *3*, 2–20.

²² Bildquelle: *Podophyllum peltatum* verändert übernommen aus: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Podophyllum_peltatum.jpg (Urheberin: Jennifer Anderson, Stand: 18.08.2022).

²³ Edwards, A.; Atma-Ram, A.; Thin, R. N. *Genitourin. Med.* **1988**, *64*, 263–265.

aufgebaut.^{24,25} Ähnlich der Fettsäure-Biosynthese sind meist durch Coenzym A-aktivierte C₂- und C₃-Bausteine (Acetyl-CoA und Malonyl-CoA) die Ausgangsstoffe für eine schrittweise verlaufende Kettenverlängerung durch Kondensationsreaktionen.²⁶ Im Gegensatz zur Fettsäure-Synthese kann der Reduktionscyclus zwischen den einzelnen Verlängerungsschritten teilweise oder vollständig ausbleiben, wodurch variierende Kettenlängen und komplexe Substitutionsmuster möglich sind. Die überwiegende Anzahl an Sauerstoff-Funktionalitäten bleiben im Verlaufe der Elongation erhalten, wodurch sich hochreaktive Intermediate ausbilden. Cyclisierungskaskaden führen häufig zur Ausbildung aromatischer Strukturen. Hinzu kommt, dass auch Phenylpropanoid-, Terpenoid- oder Alkaloid-Bausteine aus den anderen Biosynthesewegen involviert sein können. Dieser Sachverhalt ruft eine enorme Diversität hervor, die sich durch strukturelle Elemente wie Polyphenole, Polyene, Polyether oder Makrolactone im Kohlenstoffatomgerüst der Polyketide manifestiert.³

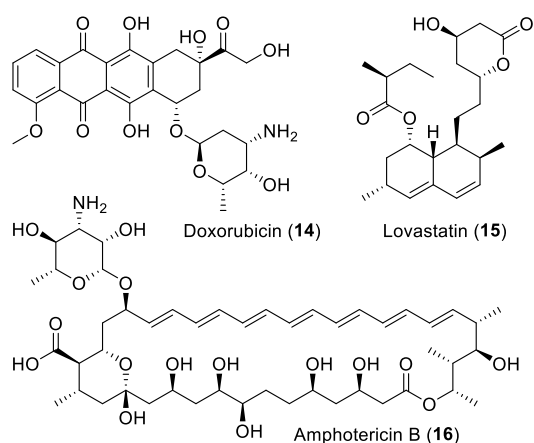


Abbildung 4. Therapeutisch wirksame Polyketide.

Heutzutage sind ca. 10.000 verschiedene Polyketide bekannt und viele therapeutisch relevante Vertreter werden von Bakterien oder Pilzen hergestellt. Dazu zählen unter anderem das Chemotherapeutikum Doxorubicin (14), das cholesterinsenkende Lovastatin (15) oder das Breitband-Antimykotikum Amphotericin B (16) (Abbildung 4).

1.1.4 Terpene und Terpenoide

Als letzte und größte Naturstoffklasse warten die Terpene bzw. Terpenoide mit über 40.000 bekannten Vertretern auf. Bezüglich dieser Naturstoffklasse wird zwischen zwei biosynthetischen Routen differenziert.³ Beiden Biosynthesewegen ist jedoch der enzymgesteuerte Aufbau

von aktivierten C₅-Isopreneinheiten gemein: In den bei Pflanzen und Bakterien vorkommenden Plastiden ist der sogenannte Methylerythritolphosphatweg für den Umsatz von Pyruvat und Glycerinaldehyd-3-phosphat zum Methylerythritolphosphat (MEP, daher auch MEP-Weg) verantwortlich. In dem von vielen höher entwickelten Eukaryoten und manchen Bakterien befindlichen Cytosol läuft wiederum der sogenannte Mevalonatweg ab, welcher der Verstoffwechslung von Acetyl-CoA zum namensgebenden Mevalonat dient. MEP und Mevalonat fungieren in beiden Biosyntheserouten als reaktive Zwischenstufen für die Darstellung der zwei Isopren-Monomere Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, 17) und Isopentenylpyrophosphat (IPP, 18). Spezielle Transferasen bzw. Synthasen katalysieren die Verknüpfung dieser Einheiten und determinieren die Kettenlänge des Terpen-Grundgerüsts (19). Der Kettenverlängerung ist zumeist eine Cyclasen-gesteuerte Gerüstumlagerung und eine enzymatische Oxidation des resultierenden Terpens zum Terpenoid angeschlossen.^{27,28} Je nach Anzahl enthaltener Isopreneinheiten wird zwischen Mono- (C₁₀), Sesqui- (C₁₅), Di- (C₂₀), Sester- (C₂₅), Tri- (C₃₀), Sesquar- (C₃₅), Tetra- (C₄₀) und Polyterpen(oid)en unterschieden.

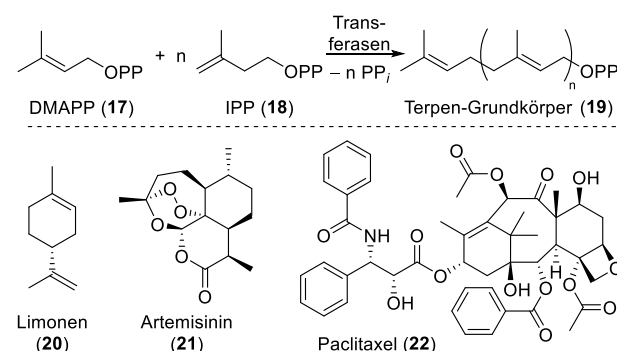


Abbildung 5. Vertreter der Terpene und Terpenoide.

Die meisten natürlich vorkommenden Terpenoide sind als Duft- bzw. Aromastoffe oder anderweitig bioaktive Substanzen bekannt.^{29,30} Dazu zählen der für Zitrusfrüchte charakteristische Aromastoff Limonen (20), das Malaria-Therapeutikum Artemisinin (21) oder das Diterpenoid Paclitaxel (22), welches unter dem Namen Taxol[®] als Zytostatikum zur Behandlung unterschiedlicher maligner Tumore,³¹ u.a. Brustkrebs, eingesetzt wird (Abbildung 5).

²⁴ Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716.

²⁵ Nivina, A.; Yuet, K. P.; Hsu, J.; Khosla, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12524–12547.

²⁶ Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.

²⁷ Ramawat, K. G.; Mérillon, J.-M. *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, 1. Aufl., Springer-Verlag: Berlin, 2013, S. 2693–2732.

²⁸ Bergman, M. E.; Davis, B.; Phillips, M. A. *Molecules* **2019**, *24*, 3961.

²⁹ Jaeger, R.; Cuny, E. *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1373–1390.

³⁰ Chopra, B.; Dhingra, A. K.; Dhar, K. L.; Nepali, K. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 2300–2336.

³¹ Zu den behandelten Anwendungsgebieten zählen unter anderem Eierstock-, Speiseröhren-, Brust-, Lungen-, Pankreas- und Gebärmutterhalskrebs. Für eine Übersicht siehe: (a) Bartsch, V. *Das Taxol-Buch*, 2. Aufl., Thieme Verlag: Stuttgart, 2004; (b) Sinah, D. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2020**, *11*, 1969–1985.

1.2 Naturstoffquelle = Naturstoffproduzent?

Die meisten der im Verlaufe dieses Kapitels vorgestellten Naturstoffe entstammen der Pflanzenwelt. Dabei sind die vielen unterschiedlichen Produzenten bzw. die Orte, an denen Sekundärmetabolite gefunden und isoliert werden können, nicht weniger interessant als der Naturstoffreichtum selbst. Das Spektrum erstreckt sich von einzelligen prokaryotischen Kleinstlebewesen wie Bakterien oder Archaeen über höher entwickelte eukaryotische Lebensformen wie Pilze oder Pflanzen und erreicht schließlich auch die Tierwelt.^{32,33} Während zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch ca. 80% aller Heilmittel aus Pflanzen gewonnen wurden, erlebte die noch junge Pharmaforschung in den Folgejahren einen signifikanten Sinneswandel. Spätestens seit der Isolierung der Penicilline als neuartige Gruppe von β -Lactam-Antibiotika aus Schimmelpilzen der Gattung *Penicillium* (Pinselschimmel) im Jahr 1928 durch den Mediziner und Bakteriologen Alexander Fleming,³⁴ wurde das Potenzial von Mikroorganismen als therapeutisch wirksame Naturstofflieferanten registriert.

1.2.1 Bakterien als Naturstofflieferanten

Vor mehreren Milliarden Jahren entwickelten sich die einfachsten Bakterien und existieren auf der Erde seitdem ubiquitär. Manche Organismen zeichnen sich als wahre Überlebenskünstler aus, da sie aus anthropologischer Perspektive selbst den lebensfeindlichsten Bedingungen wie hohen Drücken, extremen Temperaturen, starken pH-Wert-Schwankungen oder sogar Radioaktivität angepasst sind.^{35,36} Bakterien leben häufig in Symbiose mit anderen terrestrischen oder marinen Lebewesen wie Pilzen, Pflanzen oder Tieren und produzieren dort Sekundärmetaboliten.³⁷ Auch der menschliche Magen-Darm-Trakt wird von Bakterien besiedelt. Hier tragen ungefähr 300 bis 1.000 verschiedene Arten zu einer gesunden Darmflora bei und bilden damit das größte natürliche Mikrobiom des Menschen.³⁸ Ob „alleine“ oder in Symbiose, seit jeher imponieren Bakterien durch die Biosynthese von teils hochkomplexen und polyfunktionalisierten Naturstoffen, wobei einzelne Bakterienstämme in der Spitze hunderte verschiedene Sekundärmetaboliten produzieren.

³² Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.

³³ Pham, J. V.; Yilma, M. A.; Feliz, A.; Majid, M. T.; Maffetone, N.; Walker, J. R.; Kim, E.; Cho, H. J.; Reynolds, J. M.; Song, M. C.; Park, S. R.; Yoon, Y. J. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 1404.

³⁴ (a) Fleming, A. *Br. Med. Bull.* **1944**, *2*, 4–5; (b) Fleming, A. *Br. Med. Bull.* **1944**, *2*, 7–8.

³⁵ Rothschild, L. J.; Mancinelli, R. L. *Nature* **2001**, *409*, 1092–1101.

³⁶ Merino, N.; Aronson, H. S.; Bojanova, D. P.; Feyhl-Buska, J.; Wong, M. L.; Zhang, S.; Giovannelli, D. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 780.

³⁷ (a) Piel, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 519–538; (b) Piel, J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 338–362.

³⁸ Guarner, F.; Malagelada, J.-R. *Lancet* **2003**, *361*, 512–519.

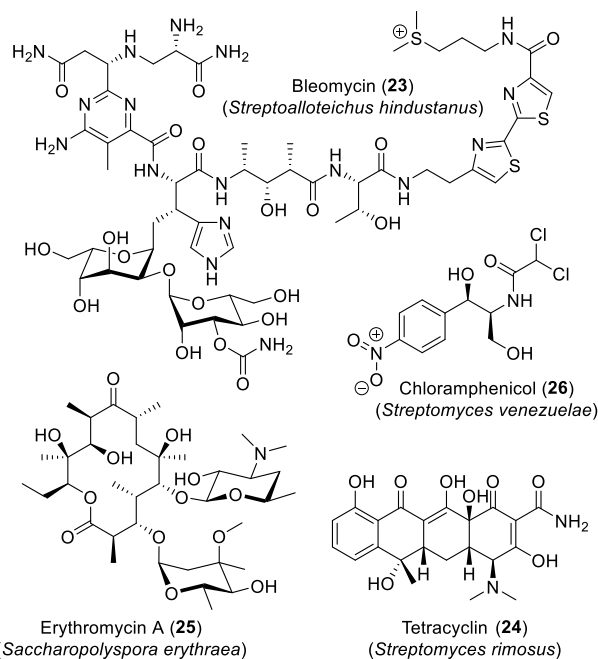


Abbildung 6. Bakterien als Produzenten von therapeutisch relevanten Naturstoffen für die humanmedizinische Anwendung.

Wenngleich viele Kandidaten gesundheitlichen Schaden bei Mensch und Tier verursachen, haben einige davon wenig überraschen ihren Weg in die Humanmedizin gefunden. Bakterien-enthaltende Boden- und Wasserkulturen aus aller Welt konnten viele heute medizinisch wertvoller Therapeutika wie das unentbehrliche Krebsmedikament Bleomycin (**23**) hervorbringen.³³ Ein Großteil dieser Therapeutika dient jedoch der Behandlung von Infektionskrankheiten und wird in Form von Breitband-Antibiotika wie Tetracyclin (**24**) und Erythromycin A (**25**) oder dem Reserveantibiotikum Chloramphenicol³⁹ (**26**) dargereicht (Abbildung 6).

1.2.2 Pilze als Naturstofflieferanten

Pilze bilden als heterotrophe Eukaryoten ein eigenes großes Reich und dienen der Natur primär als Zersetzer, da sie auf das energiereiche Material autotropher Organismen angewiesen sind. Ähnlich wie Bakterien, bewohnen Pilze nahezu jede erdenkliche ökologische Nische des Planeten und sind somit in Wäldern, auf Gesteinsoberflächen von Gebirgen sowie in den Weltmeeren anzutreffen. Der schwer zu ermessende Umfang des immens großen Pilzreichs wird auf ungefähr 1.5 Millionen Arten geschätzt, von dem bislang aber nur ein Bruchteil (ca. 5%) wissenschaftlich erfasst wurde.⁴⁰ Sowohl einzelne Organismen wie Hefen als auch Vielzeller wie

³⁹ Ehrlich, J.; Bartz, Q. R.; Smith, R. M.; Joslyn, D. A.; Burkholder, P. R. *Science* **1947**, *106*, 417.

⁴⁰ (a) Hawksworth, D. L. *Mycol. Res.* **1991**, *95*, 641–655; (b) Hawksworth, D. L.; Rossman, A. Y. *Phytopathology* **1997**, *87*, 888–891.

Schimmel-, Schlauch- oder Ständerpilze generieren ein beachtliches Repertoire an bioaktiven und mitunter pharmakologisch wertvollen Substanzen.

Neben den bereits thematisierten Penicillin-Antibiotika besitzen die strukturverwandten Cephalosporine ihren Ursprung ebenfalls in Schimmelpilzen (*Acremonium chrysogenum*) und besitzen ein breites antibiotisches Wirkspektrum. Cephalosporin C (**28**), welches erstmals 1945 isoliert, aber selbst nie kommerzialisiert wurde, gilt als „Muttersubstanz“ für die Entdeckung und Entwicklung der Cephalosporin-Antibiotika. Heutzutage gilt diese Substanzklasse als unverzichtbare Penicillin-Alternative. Ein weiteres imponierendes Beispiel ist das aus dem norwegischen Schlauchpilz *Tolypocladium inflatum* stammende Polypeptid Cyclosporin A (**29**), welches als Immunsuppressivum nach einer Organtransplantation die körpereigene Abstoßung des Spenderorgans unterdrücken soll.

Des Weiteren besiedeln Pilze oft andere Organismen und gehen symbiotische Lebensgemeinschaften mit ihnen ein.⁴¹ Grundsätzlich wird in diesem Kontext zwischen endophytischen und parasitären Pilzen unterschieden, wobei marine oder terrestrische Pflanzen zu den bevorzugten Wirten gehören.⁴² Endophytische Pilze⁴³ besiedeln das Innere der lebenden Pflanze ohne Krankheitssymptome auszulösen, entweder für ihr gesamtes Leben oder nur für einen Teil ihres Lebenszyklus.^{44,45} Der Endophyt profitiert, genauso wie die Wirtspflanze selbst, von einem ausbalancierten Antagonismus und dem gegenseitigen Substanztausch (sog. Mutualismus). Derartige Pflanzen-Endophyt-Symbiosen sind weit verbreitet und aus wissenschaftlicher Sicht äußerst interessant, da sie ebenfalls zu einer ausgedehnten Substanzbibliothek beitragen.⁴⁶ Die Besiedlung von Pflanzen durch parasitäre Pilze geht hingegen meist mit einer pathogenen Veränderung des Organismus einher.⁴⁷ Ein für die Landwirtschaft bedeutsamer „Problempilz“ ist der Mutterkornpilz (*Claviceps sp.*), der die Fruchtknoten von Süßgräsern wie Roggen oder Weizen befällt. Im Verlaufe seines Lebenszyklus produziert der Symbiont eine Reihe von giftigen Toxinen, welche über kontaminierte Ernten und somit die Nahrung auch den Menschen erreichen können. Diese sogenannten

Mutterkorn-Alkaloide besitzen teilweise medizinische Relevanz: Beispielsweise wird Ergometrin (**30**) nach der Kindsgeburt als Blutungsstiller appliziert (Abbildung 7).⁴⁸

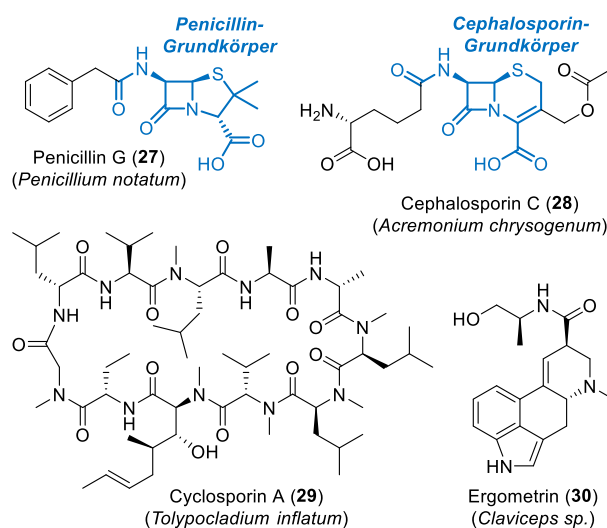


Abbildung 7. Aus Pilzen isolierte wirksame Sekundärmetaboliten.

1.2.3 Tiere als Naturstofflieferanten

Das große Reich der *Animalia* (Tiere) bietet ebenfalls eine Fülle an Naturstoffproduzenten. Während manche Tiere ihre Sekundärmetaboliten selbst produzieren oder über die Nahrung aufnehmen,⁴⁹ sind viele Naturstoffe auf mit dem Tier in Symbiose lebende Mikroorganismen zurückführbar.⁵⁰ In vielen Teilen der Welt waren bzw. sind bioaktive Sekrete von Tieren nach wie vor Teil der traditionellen Heilkunde und dienen der Behandlung von Krankheiten. Interessant sind insbesondere die „giftigen“ Lebewesen dieses Reiches, die ihre Toxine auf der Jagd nach Beute oder zur Abwehr von Fressfeinden absondern. Von Tieren genutzte Giftstoffe sind meist hochkomplexe Gemische mit breitgefächerter biologischer Aktivität, die sich unter anderem aus Proteinen, Peptiden, Nucleotiden, Lipiden oder anderen biogenen Aminen zusammensetzen. Jene Tiergifte brillieren infolge ihres evolutionären „Feintunings“ durch hohe Selektivitäten und qualifizieren sich infolgedessen als hervorragende pharmakologische Werkzeuge. Von der Erforschung der noch überwiegend unbekannteren Toxine verspricht sich die Wissenschaft indes neue Erkenntnisse zu Wirkmechanismen und Zusammensetzung, um Gegengifte oder idealerweise neue relevante Arzneimittelkandidaten zu generieren.⁵¹

⁴¹ Kogel, K.-H.; Franken, P.; Hüchelhofen, R. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 358–363.

⁴² Redman, R. S.; Dunigan, D. D.; Rodriguez, R. J. *New Phytol.* **2001**, *151*, 705–716.

⁴³ Endophyt: Kompositum der griechischen Begriffe *endon* (innen) und *phyton* (Pflanze).

⁴⁴ Chanway, C. P. *Can. J. Bot.* **1996**, *74*, 321–322.

⁴⁵ Porras-Alfaro, A.; Bayman, P. *Annu. Rev. Phytopathol.* **2011**, *49*, 291–315.

⁴⁶ Für einen Übersichtsartikel zu Sekundärmetaboliten von endophytischen Pilzen siehe: Alam, B.; Li, J.; Gè, Q.; Khan, M. A.; Góng, J.; Mehmood, S.; Yuán, Y.; Góng, W. *Front. Plant Sci.* **2021**, *12*, 791033.

⁴⁷ Schulz, B.; Boyle, C. *Mycol. Res.* **2005**, *109*, 661–686.

⁴⁸ Schiff, P. L. *Am. J. Pharm. Educ.* **2006**, *70*, 98.

⁴⁹ Torres, J. P.; Schmidt, E. W. *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 17684–17692.

⁵⁰ Flórez, L. V.; Biedermann, P. H. W.; Engl, T.; Kaltenpoth, M. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 904–936.

⁵¹ Bordon, K. d. C. F.; Cologna, C. T.; Fornari-Baldo, E. C.; Pinheiro-Júnior, E. L.; Cerni, F. A.; Amorim, F. G.; Anjolette, F. A. P.; Cordeiro, F. A.; Wiesel, G. A.; Cardoso, I. A.; Ferreira, I. G.; de Oliveira, I. S.; Boldrini-França, J.; Pucca, M. B.; Baldo, M. A.; Arantes, E. C. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 1132.

Aus dem Unterstamm der *Vertebrata* (Wirbeltiere), zu denen auch die Säugetiere und Vögel gehören, haben sich besonders Reptilien, Amphibien und Fische als fleißige Naturstoffproduzenten herauskristallisiert. Heutzutage besitzen elf auf dem Markt zugelassene Arzneimittel ihren Ursprung in tierischen Toxinen, alleine sechs davon stammen aus Schlangengiften.⁵¹ Ein historisch bedeutendes Peptid ist Teprotid (**31**), welches 1970 aus dem Schlangengift der südamerikanischen Jararaca-Lanzentotter (*Bothrops jararaca*) isoliert wurde.⁵² Das Peptid diente als Leitstruktur für die Entwicklung der beiden einfacheren Strukturanaloga Captopril (**32**) und Enalapril (**33**), welche als ACE-Hemmer gegen arterielle Hypertonie (Bluthochdruck) indiziert sind. Ein weiteres anschauliches Beispiel bietet der Schreckliche Pfeilgiftfrosch (*Phyllobates terribilis*), der als eines der giftigsten Tiere überhaupt ein kleines Areal im kolumbianischen Regenwald bewohnt. Der Namensursprung des farblich auffallenden Tieres ist auf die Hautsekrete zurückführbar, welche zu einem Großteil das hochgradig neurotoxische Batrachotoxin (**34**) enthalten. Diese Eigenschaft machen sich indigene Bewohner des Regenwaldes seit jeher für ihre Jagd zu Nutze,⁵³ indem sie Blasrohr-Pfeile mit dem giftigen Sekret benetzen (Abbildung 8).

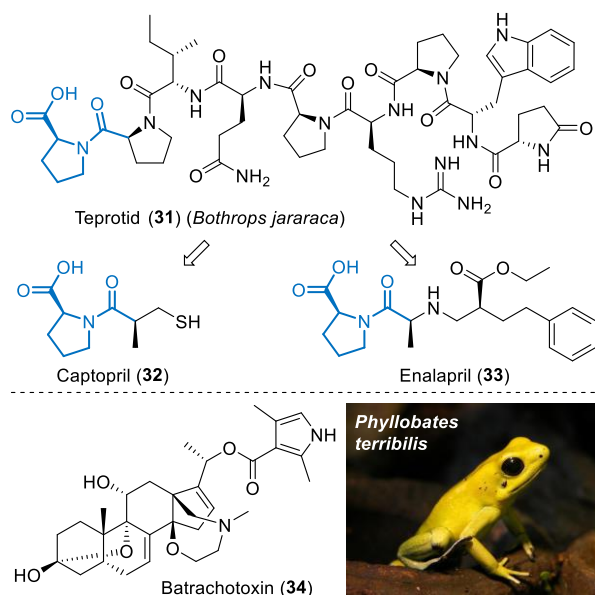


Abbildung 8. Tierische Toxine und davon abgeleitete therapeutisch bedeutsame Strukturen.⁵⁴

Die Tierwelt wird durch die *Invertebrata* (Wirbellosen) komplettiert, die in ihrer Gesamtheit mehr als 95% aller tierischen Lebewesen ausmachen. Innerhalb der Wirbel-

tiere bildet der Stamm der Gliederfüßer (*Arthropoda*) das größte Phylum mit einem Artenreichtum von 5–10 Mio. Spezies, was einem Anteil von ca. 80% aller bekannten Tiere gleichkommt.⁵⁵ Das Phylum umfasst unter anderem Skorpione, Spinnen, Insekten und verschiedene marine Lebewesen, konnte hinsichtlich therapeutisch wirksamer Substanzen bislang aber nur einen überschaubaren Beitrag leisten: Von allen zugelassenen naturstoffbasierten Medikamente stammen nur wenige von Wirbellosen wie Blutegeln, marine Schwämmen oder Kugelschnecken.

Insekten spielen in der Medikamentenentwicklung bisweilen eine untergeordnete Rolle, was hinsichtlich ihres Artenreichtums recht erstaunlich ist. Die langsam fortschreitende Entwicklung von potenziellen Arzneimittelkandidaten lässt sich mit Schwierigkeiten bei der Artenidentifizierung, der Isolierung aktiver Substanzen und den Entwicklungskosten erklären.⁵⁶ Obwohl Insekten als unterrepräsentierte Quelle vieler biologisch aktiver Substanzen gelten,⁵⁷ werden viele wertvolle Naturprodukte wie Seide oder Honig von Insekten hergestellt. Besonders der von Bienen produzierte Honig besticht in seiner Zusammensetzung durch entzündungshemmende, antibakterielle und antiseptische Inhaltsstoffe. Honig ist in vielen Ländern ein wichtiger Bestandteil der Volksmedizin⁵⁷ und laut diverser Studien auch ein potenzielles Antidiabetikum zum Management der namensgebenden „Zuckerkrankheit“ *Diabetes mellitus*.⁵⁸ Daneben ist Mellitin, das Hauptpeptid des Giftes der Europäischen Honigbiene (*Apis mellifera*), bereits seit längerem für seine ausgeprägte Zytotoxizität gegenüber diversen humanen Krebszelllinien bekannt und daher auch Gegenstand aktueller Forschungsanstrengungen.⁵⁹

1.3 Marine Organismen als mannigfaltige Naturstoffquellen

Die Ozeane bedecken bei einer mittleren Wassertiefe von 3.800 m ca. 71% der Erdoberfläche, wobei der Meeresboden in der Hälfte aller Fälle tiefer als 3.000 m liegt.⁶⁰ Obwohl die Weltmeere ca. 90% des Gesamtvolumens der Biosphäre beanspruchen, macht die marine Biodiversität mit schätzungsweise 250.000 bis 300.000 beschriebenen

⁵² Ferreira, S. H.; Bartelt, D. C.; Greene, L. J. *Biochemistry* **1970**, *9*, 2583–2593.

⁵³ Myers, C. W.; Daly, J. W.; Malkin, B. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* **1978**, *161*, 307–366.

⁵⁴ Bildquelle: *Phyllobates terribilis* verändert übernommen aus: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schrecklicherpfeilgiftfrosch-01.jpg> (Urheber: Wilfried Berns, Lizenz: CC BY-SA 2.0 [creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/], Stand: 27.07.2022).

⁵⁵ Ødegaard, F. *Biol. J. Linn. Soc.* **2008**, *71*, 583–597.

⁵⁶ Ratcliffe, N. A.; Mello, C. B.; Garcia, E. S.; Butt, T. M.; Azambuja, P. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *41*, 747–769.

⁵⁷ Seabrooks, L.; Hu, L. *Acta Pharm. Sin. B* **2017**, *7*, 409–426.

⁵⁸ Erejuwa, O. O.; Sulaiman, S. A.; Wahab, M. S. A. *Int. J. Biol. Sci.* **2012**, *8*, 913–934.

⁵⁹ Oršolić, N. *Cancer Metastasis Rev.* **2012**, *31*, 173–194.

⁶⁰ Ramirez-Llodra, E.; Brandt, A.; Danovaro, R.; Mol, B. de; Escobar, E.; German, C. R.; Levin, L. A.; Martinez Arbizu, P.; Menot, L.; Buhl-Mortensen, P.; Narayanaswamy, B. E.; Smith, C. R.; Tittensor, D. P.; Tyler, P. A.; Vanreusel, A.; Vecchione, M. *Biogeosciences* **2010**, *7*, 2851–2899.

Arten aktuell nur ca. 15% der globalen Biodiversität aus.⁶¹ Das liegt unter anderem daran, dass bislang erst ca. 5% der Tiefsee (unterhalb von 200 m Wassertiefe) und nur 0.01% des Ozeanbodens im Detail studiert wurde.⁶⁰ Es wird angenommen, dass die Tiefsee als größtes unverständenes Ökosystem der Erde einen enormen und bislang unerschlossenen Artenreichtum beherbergt.

Die Ozeane bilden die Heimat für eine reiche Vielfalt an Lebewesen. Davon repräsentiert die marine Tierwelt bereits knapp 85% aller im Meer lebenden Arten und umfasst 34 der 36 bekannten Tierstämme, von denen einige exklusiv im marinen Habitat anzutreffen sind.⁶² Zu den wichtigsten Meerestieren innerhalb des Reiches zählen die Fische, Weichtiere (*Mollusca*, u.a. Kraken, Tintenfische, Schnecken, Muscheln und Austern), Nesseltiere (*Cnidaria*, u.a. Schirmquallen, Korallen, Seeanemonen und Seefedern), Rippenquallen (*Ctenophora*), Stachelhäuter (*Echinodermata*, u.a. Seesterne, Seegurken, Seeigel und Seelilien), Manteltiere (*Tunicata*), Moostierchen (*Bryozoa*) und Meeresschwämme (*Porifera*). Daneben existieren verschiedene Wasserpflanzen (Phytoplankton, Algen, Seetang und Seegrass) und außerdem Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze, die zumeist in Symbiose mit einem der genannten Meeresbewohner leben.

Bis Mitte 2022 wurden knapp 39.000 marine Naturstoffe identifiziert.⁶³ In Relation zur Gesamtheit aller heutzutage bekannten Naturstoffe sind die marinen Sekundärmetaboliten den terrestrischen zahlenmäßig deutlich unterlegen. Nichtsdestotrotz gewinnt die marine Umgebung zunehmend an Bedeutung auf der Suche nach neuen bioaktiven Substanzen als potenzielle Arzneimittelkandidaten. Das wird nicht zuletzt daran deutlich, dass marine Sekundärmetaboliten den terrestrischen Mitspielern bezüglich struktureller Neuartigkeit überlegen sind. So werden ungefähr 71% der „Scaffolds“ ausschließlich von marinen Naturstoffproduzenten gebildet.^{64,65} Darüber hinaus scheinen marine Organismen eine höhere Inzidenz für eine signifikante Bioaktivität aufzuweisen. Dieser Trend zeichnete sich in präklinischen Zytotoxizitäts-Screenings ab, in denen etwa 2% der Proben mariner Tiere und gerade einmal 0.2% von den terrestrischen Tieren eine Anti-Tumor-Aktivität aufwiesen.⁶⁶ Generell wird das breite

Spektrum biologischer Aktivität von marinen Lebewesen durch cytotoxische und antiproliferative Eigenschaften dominiert.⁶⁷ Beispielhaft ist das Tetrahydroisochinolin-Alkaloid Ecteinascidin 743 (auch Trabectedin, **35**), welches als aktive Komponente aus der sessilen Mangroven-Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde. Die Substanz erlangte Aufmerksamkeit durch seine tumorhemmende Wirkung und wird seit 2007 in der EU als Chemotherapeutikum unter dem Namen Yondelis® zur Behandlung von Eierstockkrebs und Weichteilsarkomen vertrieben (Abbildung 9).⁶⁸

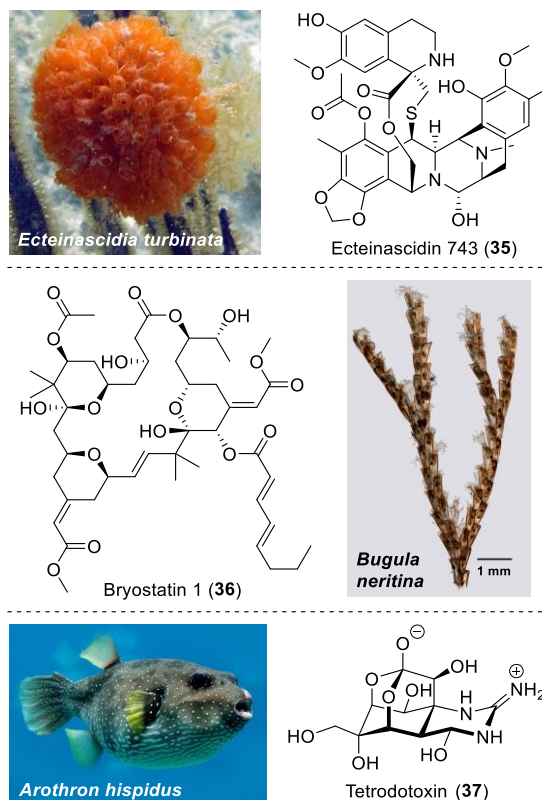


Abbildung 9. Marine Tiere und ihre Sekundärmetaboliten.⁶⁹

Daneben existieren viele weitere marine Substanzen, die sich als potenzielle Arzneimittelkandidaten in frühen oder fortgeschrittenen Phasen (vor)klinischer Studien befinden. Dazu zählt auch das hochoxygenierte Makrolacton Bryostatin 1 (**36**), das zusammen mit weiteren Bryostatin-Derivaten aus dem Moostierchen *Bugula neritina* isoliert wurde. Zahlreiche klinische Studien konnten zeigen, dass Bryostatin 1 in Kombination mit anderen Cytostatika ein

⁶¹ Storch, V.; Wehe, T. *UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox.* **2007**, *19*, 213–218.

⁶² Arrieta, J. M.; Arnaud-Haond, S.; Duarte, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 18318–18324.

⁶³ Internetquelle: <https://marinlit.rsc.org> (Datenbank der Royal Society of Chemistry zur Erfassung mariner Naturstoffe; Stand: 08.08.2022).

⁶⁴ Kong, D.-X.; Jiang, Y.-Y.; Zhang, H.-Y. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 884–886.

⁶⁵ Shang, J.; Hu, B.; Wang, J.; Zhu, F.; Kang, Y.; Li, D.; Sun, H.; Kong, D.-X.; Hou, T. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58*, 1182–1193.

⁶⁶ Munro, M. H.; Blunt, J. W.; Dumdei, E. J.; Hickford, S. J.; Lill, R. E.; Li, S.; Battershill, C. N.; Duckworth, A. R. *J. Biotechnol.* **1999**, *70*, 15–25.

⁶⁷ Hu, Y.; Chen, J.; Hu, G.; Yu, J.; Zhu, X.; Lin, Y.; Chen, S.; Yuan, J. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 202–221.

⁶⁸ D'Incalci, M.; Galmarini, C. M. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2157–2163.

⁶⁹ Bildquellen: (a) *Ecteinascidia turbinata* verändert übernommen aus: <https://www.flickr.com/photos/nashworld/4525669459> (Urheber: Sean Nash, Lizenz: CC BY-NC-SA 2.0 [creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/], Stand: 09.08.2022); (b) *Bugula neritina* verändert übernommen aus: <https://www.gbif.org/occurrence/1675236171> (Urheber: Daniel J. Drew, Stand: 03.08.2022); (c) *Arothron hispidus* verändert übernommen aus: <https://www.flickr.com/photos/volvob12b/13421084473> (Urheber: Bernard Spragg, Stand: 09.08.2022).

ausgesprochen weitreichendes Wirkprofil gegen diverse humane Krebsarten vorweist. Als „Stand-alone“ besitzt **36** zudem immunmodulatorische Eigenschaften, wodurch sich neuartige Therapieansätze zur Behandlung von Alzheimer, HIV oder Multipler Sklerose ergeben könnten.⁷⁰ Tetrodotoxin (**37**) ist ebenfalls ein bekannter Vertreter mariner Sekundärmetaboliten und gilt gleichzeitig als eines der potentesten Neurotoxine in der Tierwelt. Das Toxin wurde bereits in diversen marinen als auch terrestrischen Tieren nachgewiesen, wobei die namensgebenden Kugelfische (*Tetraodontidae*) zu den prominentesten Trägern des Giftes gehören. Aufgrund der weiten Verbreitung von **37** ist es wahrscheinlich, dass die Tiere das Toxin nicht selbst produzieren. Vielmehr wurden verschiedene Bakterienstämme als Produzenten des Giftes nachgewiesen, die über die Nahrung von den Fischen aufgenommen werden.⁷¹ Im asiatischen Raum gilt Fugu (zubereiteter Kugelfisch) nach wie vor als Delikatesse, obwohl regelmäßig über teils tödlich verlaufende Fischvergiftungen durch den Verzehr von unsachgemäß zubereiteten Speisen berichtet wird. Unter dem Markennamen Tectin® zeigte der Stoff ein verheißungsvolles Potenzial zur Linderung von Krebs-assoziierten Schmerzen.⁷² Zudem gilt Tetrodotoxin als Rezeptor-Antagonist erster Wahl bei einer akuten Vergiftung durch das ebenfalls neurotoxische Batrachotoxin (**34**).

Marine Naturstoffe stammen in überwältigender Mehrheit aus eukaryotischen Organismen, was aus praktischen Gesichtspunkten einfach erklärbar ist: Ein überwiegender Teil der Substanzen wird häufig aus großen sessilen Lebensformen gewonnen, die leicht zu sammeln sind und große Mengen an Biomasse für ein ausführliches Wirkstoffscreening liefern.⁶² Besonders Meeresschwämme haben sich in dieser Hinsicht als reichhaltige Naturstoffquellen erwiesen und stellen mit 38% einen Großteil der gelisteten marinen Naturstoffe (gefolgt von Nessel- und Manteltieren zu je 20% sowie Rotalgen mit 9%).⁶² Prokaryotische Lebensformen leisten dennoch einen nicht zu vernachlässigenden Beitrag, da Schwämme als Wirte für andere Mikroorganismen dienen. So kann sich ein beachtlicher Teil der Schwamm-Biomasse (bis zu 60%) aus symbiotischen Mikroben wie Pilzen und Bakterien zusammensetzen, von denen einige Symbionten vermutlich wirtsspezifisch sind.^{73,74}

1.4 Schwämme und die Gattung *Phorbas*

Schwämme (*Porifera*) bilden im Reich der vielzelligen Tiere (*Metazoa*) ein eigenständiges Phylum und kommen exklusiv in aquatischen Lebensräumen vor. Von den über 9.000 beschriebenen Arten⁷⁵ ist die große Mehrheit im Salzwasser der Weltmeere beheimatet, wodurch marine Schwämme eine große Gruppe mariner wirbelloser Tiere repräsentieren. Daneben existieren auch Süßwasserschwämme (*Spongillidae*), die zahlenmäßig allerdings nur einen Bruchteil ausmachen (ca. 2%). Schwämme sind in ihrer adulten Form sessile heterotrophe Tiere und besitzen weder Organe noch differenzierte Gewebestruktur. Die Nahrungsaufnahme erfolgt durch Filtration von im Wasser enthaltenen Mikroorganismen. Wie das namensgebende Kompositum *Porifera*⁷⁶ bereits nahelegt, ist der Schwammkörper mit einer Vielzahl an Poren (Ostien) versehen, welche den Durchfluss von Wasser in den inneren Hohlraum (Spongocoel) des Schwammes gewährleisten. Hochspezialisierte Geißelzellen an der Innenseite des Schwammkörpers, die sogenannten Choanocyten, erzeugen durch Ruderbewegungen eine unidirektionale Strömung des nährstoffreichen Meerwassers durch die Eintrittsporen. Auf dem Weg in den Innenraum werden Mikroben durch spezialisierte Zellschichten des Schwammkörpers gefiltert und phagozytiert. Das nährstoffarme Meerwasser tritt durch eine größere meist oben gelegene Austrittspore (Osculum) wieder aus.⁷⁷

Seit Beginn der Erforschung von Schwamm-abgeleiteten Metaboliten vor mehr als 70 Jahren wurden über 5.000 biologisch aktive Substanzen isoliert und charakterisiert. Allerdings werden symbiotische Bakterien und andere Prokaryoten zunehmend als ursprüngliche Naturstoffquelle identifiziert.⁷⁸ Durch Symbiosen profitieren die Schwämme von einem Nährstoffaustausch, dem Transport von Abfall- oder Stoffwechselprodukten, der Feindabwehr oder einem Beitrag zum Strukturerehalt.⁷⁹ Besonders unter dem Aspekt des Platzmangels steht die Behauptung des eigenen Lebensraumes in überwucherten Arealen im Vordergrund, da der Schwamm als sessiles Lebewesen gänzlich immobil ist und auf keine anderweitigen physikalischen Abwehrmechanismen zurückgreifen kann. Daher verschaffen chemische Abwehrstoffe dem Organismus einen überlebensnotwendigen Vorteil.

⁷⁰ Raghuvanshi, R.; Bharate, S. B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20*, 1124–1135.

⁷¹ Chau, R.; Kalaitzis, J. A.; Neilan, B. A. *Aquat. Toxicol.* **2011**, *104*, 61–72.

⁷² Nieto, F. R.; Cobos, E. J.; Tejada, M. Á.; Sánchez-Fernández, C.; González-Cano, R.; Cendán, C. M. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 281–305.

⁷³ Usher, K. M.; Fromont, J.; Sutton, D. C.; Toze, S. *Microb. Ecol.* **2004**, *48*, 167–177.

⁷⁴ Taylor, M. W.; Radax, R.; Steger, D.; Wagner, M. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2007**, *71*, 295–347.

⁷⁵ Internetquelle: <https://www.marinespecies.org/aphia.php?p=stats> (WoRMS – World Register of Marine Species; Stand: 10.08.2022).

⁷⁶ *Porifera* stammt aus dem Lateinischen: *porus* (Pore), *ferre* (tragen).

⁷⁷ Gross, M. *Curr. Biol.* **2021**, *31*, R51–R54.

⁷⁸ Für einen ausführlichen Übersichtsartikel zu Schwamm-assoziierten Mikroorganismen und ihren Sekundärmetaboliten siehe: Cheng, M.-M.; Tang, X.-L.; Sun, Y.-T.; Song, D.-Y.; Cheng, Y.-J.; Liu, H.; Li, P.-L.; Li, G.-Q. *Molecules* **2020**, *25*, 853.

⁷⁹ Wang, G. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 545–551.

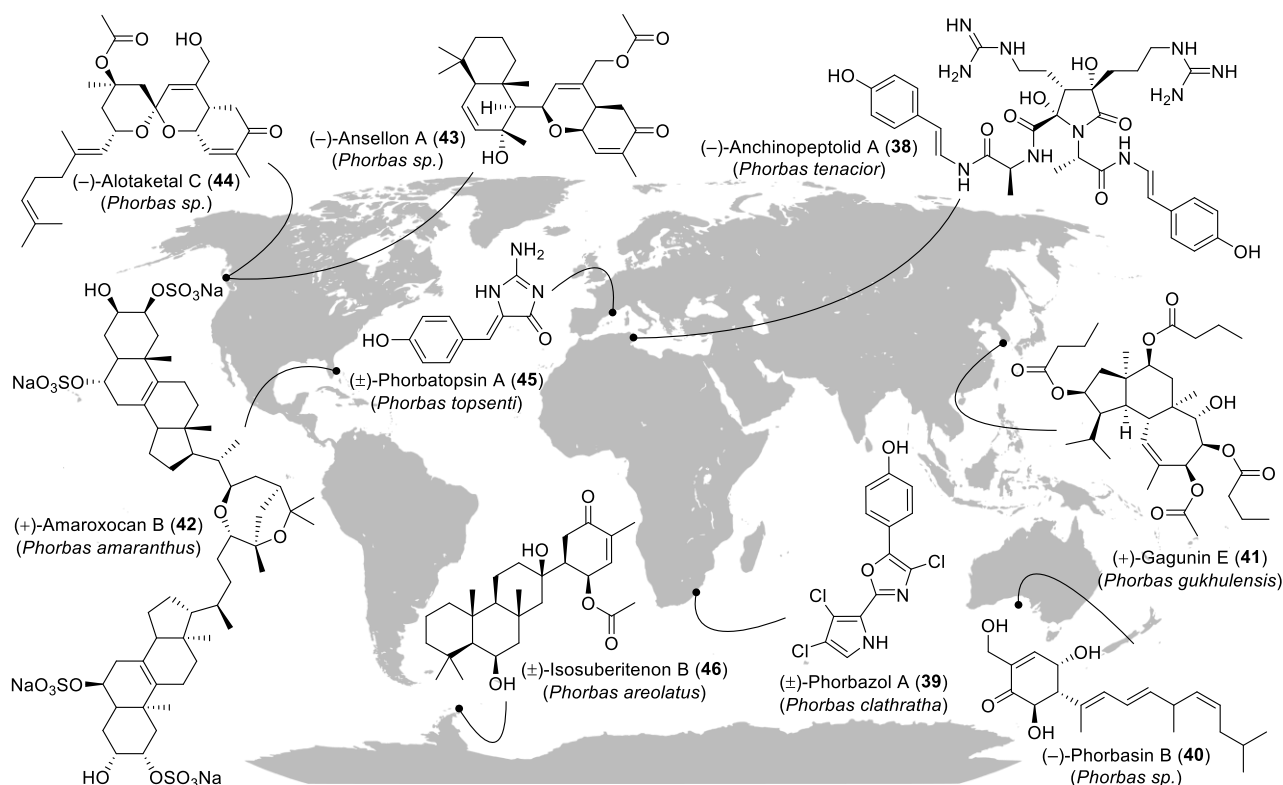


Abbildung 10. Fundorte von Meereschwämmen der Gattung *Phorbas* und einige ausgewählte isolierte Naturstoffe.⁸⁰

Besonders die Schwämme der weit verbreiteten Gattung *Phorbas* (Ordnung *Poecilosclerida*, Familie *Hymedesmiidae*) bestehen als reichhaltige Naturstoffquelle und gehören den Hornkieselschwämmen (*Demospongiae*) an, welche mit ca. 83% aller Arten die größte Klasse innerhalb des Stammes *Porifera* darstellt (Tabelle 1).⁸¹

Tabelle 1. Taxonomische Klassifizierung der Gattung *Phorbas*.

Reich:	<i>Animalia</i> (Tiere)
Stamm:	<i>Porifera</i> (Schwämme)
Klasse:	<i>Demospongiae</i> (Hornkieselschwämme)
Ordnung:	<i>Poecilosclerida</i>
Unterordnung:	<i>Myxilina</i>
Familie:	<i>Hymedesmiidae</i>
Gattung:	<i>Phorbas</i>

Casapullo und Mitarbeiter starteten im Jahr 1993 die Pionierarbeiten zur Erforschung von marinen Sekundärmetaboliten aus Schwämmen der Gattung *Phorbas*. Sie berichteten über die Isolierung und Strukturaufklärung von Anchinopeptolid A (38) und vier weiteren dimeren Peptid-Alkaloiden aus Proben des Mittelmeerschwammes *Phorbas tenacior*, welche entlang der tunesischen Küste gesammelt wurden.⁸² Die Bioaktivität der Anchinopeptolid-Serie ist wenig erforscht. In Bindungsassays wurde

eine Verdrängung spezifischer Liganden in tierischen und humanen biochemischen Rezeptoren nachgewiesen.^{82b}

Fast zeitgleich zur Entdeckung der Anchinopeptide erfolgte die Isolierung der neuartigen Phorbazol-Alkaloide, welche durch ein chloriertes Pyrrolyloxazol-Grundgerüst charakterisiert sind.⁸³ Die Isolierung gelang aus Proben des küstennahen Meeresschwammes *Phorbas clathrata* (Sodwana Bay, Südafrika). Derivate von Phorbazol A (39) zeigten in MTT-Assays eine anti-proliferative Aktivität gegenüber fünf humanen Krebszelllinien (u.a. Lungen-, Brust- und Hirntumore) mit IC₅₀-Werten im Bereich von 18–34 µM.⁸⁴

Um die Jahrtausendwende herum begannen unabhängige Forschergruppen mit der Isolierung von neuartigen marinen Diterpenoiden, den Phorbasinen. Bis heute sind elf unterschiedliche Metabolite (Phorbasin A–K) aus Proben von *Phorbas* sp. bekannt,⁸⁵ welche in der Großen Australischen Bucht im Süden des Kontinentes gesammelt wurden.⁸⁶ In der biologischen Evaluierung erwies sich die Phorbasin-Reihe gegenüber den menschlichen Krebszelllinien A549 (Lungenkrebs), HT29 (Darmkrebs) und

⁸⁰ Bildquelle: Weltkarten-Grundlage verändert übernommen aus: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:World_map_blank_gmt.png (Urheber: San Jose, Lizenz: CC BY-SA 3.0 [creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en], Stand: 31.08.2022).

⁸¹ Van Soest, R. W. M.; Boury-Esnault, N.; Vacelet, J.; Dohrmann, M.; Erpenbeck, D.; De Voogd, N. J.; Santodomingo, N.; Vanhoorne, B.; Kelly, M.; Hooper, J. N. A. *PLOS ONE* **2012**, *7*, e35105.

⁸² (a) Casapullo, A.; Finamore, E.; Minale, L.; Zollo, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6297–6300; (b) Casapullo, A.; Minale, L.; Zollo, F. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1227–1233.

⁸³ Rudi, A.; Stein, Z.; Green, S.; Goldberg, I.; Kashman, Y.; Benayahu, Y.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2589–2592.

⁸⁴ Nuzzo, G.; Ciavatta, M. L.; Kiss, R.; Mathieu, V.; Leclercqz, H.; Manzo, E.; Villani, G.; Mollo, E.; Lefranc, F.; D'Souza, L.; Gavagnin, M.; Cimino, G. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 1799–1811.

⁸⁵ (a) Vuong, D.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1684–1685; (b) McNally, M.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 645–647.

⁸⁶ Drei Phorbasin-Derivate (G–I) wurden ebenfalls in Proben des südkoreanischen Schwammes *Phorbas gukhulensis* nachgewiesen. Siehe hierzu: Lee, H.-S.; Park, S. Y.; Sim, C. J.; Rho, J.-R. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1198–1200.

MM96L (Hautkrebs) als ausgesprochen cytotoxisch, wobei besonders Phorbasin B (**40**) als wirksamer Vertreter ($LC_{50} \sim 6 \mu\text{M}$) hervorstechen konnte.⁸⁷

Im Jahre 2002 berichteten Shin und Mitarbeiter über die Isolierung der Gagunine aus dem Schwamm *Phorbas gukhulensis*. Das tiefrote Lebewesen ist nahe der südkoreanischen Küste bei der kleinen Insel Gageodo beheimatet.⁸⁸ Die Gagunin-Diterpenoide zeichnen sich durch ihren hochfunktionalisierten 5,6,7-Tricarbocyclus aus und zeigten in MTT-Assays eine signifikante Zytotoxizität gegenüber der menschlichen Leukämie-Krebszelllinie K562 (Gagunin E (**41**): $LC_{50} = 0.03 \mu\text{g/mL}$).

Das polycyclische Amaroxocan B (**42**) wurde 2009 aus dem Schwamm *Phorbas amaranthus* des US-amerikanischen Dry Rock Korallenriffs (Key Largo, Florida) isoliert.⁸⁹ Die Substanz ist durch seine beiden Sulfat-funktionalisierten Sterole und das achthgliedrige 1,4-Dioxocan charakterisiert. Die biologische Aktivität des Steroids ist wenig untersucht, wenngleich eine abschreckende Wirkung gegenüber bestimmten Korallenriffbewohnern vorherrschend ist.

In den Jahren 2010 und 2013 berichteten Daoust *et al.* über die Charakterisierung und biologische Evaluierung der beiden Sesterterpenoide Ansellon A⁹⁰ (**43**) und Alotaketol C⁹¹ (**44**). Zusammen mit über 10 weiteren Sekundärmetaboliten stammen die beiden Substanzen aus Proben von *Phorbas sp.*, welche an der Bucht Howe Sound nordwestlich von Vancouver (British Columbia, Kanada) gesammelt wurden. Die beiden Terpenoide induzieren die Genexpression des HIV-Provirus und könnten damit als potenzielle LARs (Latency Reversing Agents) zur Behandlung der tückischen Immunkrankheit dienen.⁹²

Phorbatopsin A (**45**) ist ein weiteres Alkaloid, welches 2012 aus dem Mittelmeerschwamm *Phorbas topsenti* bei Marseille nahe der französischen Küste isoliert wurde.⁹³ Als zentrales Strukturelement von **45** tritt ein oxidiertes 2-Aminoimidazol-Kern in Erscheinung. Phorbatopsin A besticht durch seine antioxidativen Eigenschaften und fungiert als exzellenter „Radikalfänger“.

⁸⁷ Zhang, H.; Major, J. M.; Lewis, R. J.; Capon, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3811–3815.

⁸⁸ Rho, J.-R.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Shin, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9585–9591.

⁸⁹ Morinaka, B. I.; Pawlik, J. R.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 259–264.

⁹⁰ Daoust, J.; Fontana, A.; Merchant, C. E.; Voogd, N. J. de; Patrick, B. O.; Kieffer, T. J.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3208–3211.

⁹¹ Daoust, J.; Chen, M.; Wang, M.; Williams, D. E.; Garcia Chavez, M. A.; Wang, Y. A.; Merchant, C. E.; Fontana, A.; Kieffer, T. J.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8267–8273.

⁹² Wang, M.; Tietjen, I.; Chen, M.; Williams, D. E.; Daoust, J.; Brockman, M. A.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11324–11334.

⁹³ Nguyen, T. D.; Nguyen, X. C.; Longeon, A.; Keryhuel, A.; Le, M. H.; Kim, Y. H.; van Chau, M.; Bourguet-Kondracki, M.-L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9256–9259.

Zu guter Letzt ist der antarktische Schwamm *Phorbas areolatus* (King George Island) ein Beispiel dafür, dass diese Gattung nicht nur in den warmen Weltmeeren vertreten sein kann, was als weiteres Indiz für den Artenreichtum und die Anpassungsfähigkeit von *Phorbas* gilt. Während bereits 1995 über die Isolierung von neuartigen und seltenen Suberitan-Sesterterpenoiden berichtet wurde,⁹⁴ konnten Thomas und Mitarbeiter 2018 weitere Sekundärmetaboliten aus *P. areolatus* isolieren.⁹⁵ Isosuberitenon B (**46**) zeigte in Zytotoxizitäts-Screenings eine signifikante Aktivität gegenüber menschlichen Lungen-, Brust-, Darm-, Pankreas- und Leber-Krebszelllinien (IC_{50} : 5.0–13.4 μM).

1.5 Die Gukulenine – Isolierung, Struktur- aufklärung und biologische Evaluierung

Im Jahr 2010 berichteten Rho und seine Mitarbeiter erstmals über die neuartigen und strukturell eindrucksvollen marinen Tetraterpenoide Gukulenine A und B (**47a** und **47b**).⁹⁶ Für die Isolierung, Charakterisierung und biologische Evaluierung dieser Naturstoffe wurden im Jahr 2007 Exemplare des tiefroten Meeresschwammes *Phorbas gukhulensis* gesammelt. Dieses marine Lebewesen ist auf dem Meeresgrund nahe der kleinen Insel Gageodo südwestlich der südkoreanischen Küste in einer Wassertiefe von 20–25 m beheimatet (Abbildung 11).



Abbildung 11. Fundort des roten Meeresschwammes *Phorbas Gukhulensis* (links oben): Insel Gageodo (links unten) im Gelben Meer südwestlich der Küste Südkoreas (rechts).⁹⁷

⁹⁴ Shin, J.; Seo, Y.; Rho, J.-R.; Baek, E.; Kwon, B.-M.; Jeong, T.-S.; Bok, S.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7582–7588.

⁹⁵ Solanki, H.; Angulo-Preckler, C.; Calabro, K.; Kaur, N.; Lasserre, P.; Cautain, B.; La Cruz, M. de; Reyes, F.; Avila, C.; Thomas, O. P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3353–3356.

⁹⁶ Park, S. Y.; Choi, H.; Hwang, H.; Kang, H.; Rho, J.-R. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 734–737.

⁹⁷ Bildquellen: (a) *Phorbas gukhulensis* übernommen aus: Jeon, J.; Liao, L.; Kim, H.; Sim, C. J.; Oh, D.-C.; Oh, K.-B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1679–1685; (b) Südkorea-Karte verändert übernommen aus: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:South_Korea_adm_location_map.svg (Urheber der Kartengrundlage: NordNordWest, Lizenz: CC BY-SA 3.0 [creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/], Stand: 09.06.2022).

Die gesammelten Schwammproben wurden mit Hilfe von Trockeneiskühlung transportiert und anschließend bei einer Temperatur von $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Für die weitere Verarbeitung wurde der frisch aufgetaute Schwamm in kleine Stücke geschnitten und anschließend bei Raumtemperatur zweimal mit Methanol (CH_3OH) extrahiert. Das erhaltene Extrakt (ca. 10 g) wurde danach zwischen Dichlormethan und Wasser partitioniert und die organische Phase nach dem Einengen entfettet (Partitionierung zwischen 85:15 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ und *n*-Hexan). Die wässrige Methanol-Fraktion (ca. 2 g) wurde durch Umkehrphasen-Säulenchromatographie ($\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$, veränderliche Verhältnisse) in sieben Fraktionen aufgeteilt, von denen eine 90:10-Fraktion (ca. 400 mg) durch Umkehrphasen-HPLC (RP-HPLC; YMC ODS-A; 250 mm \times 10 mm, 5 μm ; $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$, 85:15; 2 mL/min) getrennt wurde. Ein Gukulenin-enthaltendes Substanzgemisch mit einer Retentionszeit von ca. 30 min wurde durch erneute RP-HPLC (YMC ODS-A; 250 mm \times 4.6 mm, 5 μm ; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 80:20; 1 mL/min) aufgetrennt, wodurch die beiden Naturstoffe Gukulenin A (**47a**, 25 mg) und Gukulenin B (**47b**, 8 mg) letztlich als gelbe amorphe Feststoffe erhalten wurden (Abbildung 12).

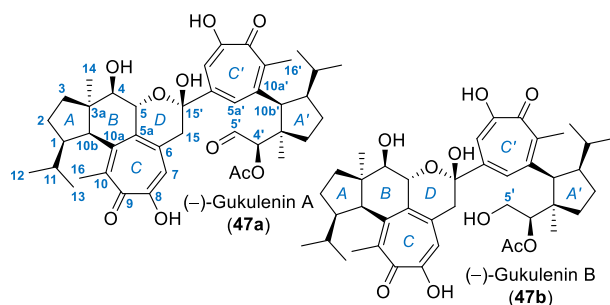


Abbildung 12. Strukturen der marinen Tetraterpenoide Gukulenin A (**47a**) und B (**47b**) und das dazugehörige Lokantensystem.

1.5.1 Strukturaufklärung der Gukulenine A und B

Die Strukturaufklärung der beiden Naturstoffe wurde anhand gängiger spektroskopischer Methoden (FTIR-, UV/Vis-, 1D NMR- und 2D NMR- Spektroskopie) sowie hochaufgelöster Massenspektrometrie (HRFABMS) vorgenommen. Die Aufklärung der Konstitution erfolgte mit ^1H NMR-, ^{13}C NMR-, $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY-, $^1\text{H}^1\text{H}$ TOCSY-, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC- und $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC-Experimenten. Während für die Zuordnung der relativen Konfiguration $^1\text{H}^1\text{H}$ ROESY- und $^1\text{H}^1\text{H}$ NOESY-Experimente herangezogen wurden, konnte eine Mosher-Ester-Analyse für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Gukulenin A (**47a**) erfolgen.

Auf Basis der HRFABMS-Auswertung (*m/z* gefunden: 719.3792) wurde für das Gukulenin A die Summenformel $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{10}$ vorgeschlagen. Die Daten aus ^1H NMR und

^{13}C NMR- sowie $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Experimenten legten nahe, dass sich die 42 Kohlenstoffatome auf neun CH_3 -, fünf CH_2 - und 13 CH -Gruppen sowie 15 quartäre Kohlenstoffatome verteilen würden. Nach sorgfältiger Konnektivitätsanalyse der Verbindung durch Auswertung von COSY- und HMBC-Experimenten, konnten die Autoren zunächst das Vorhandensein eines anellierten tetracarbo-cyclischen 5(A)–6(B)–7(C)–6(D)-Ringsystems beweisen. Ausführliche ROESY-Experimente deuteten auf das Vorliegen einer *cis*-Anellierung des eingebetteten Hydrindans (A–B-System) durch NOE-Korrelation zwischen 10b-CH und der angularen Methylgruppe 14- CH_3 hin. Zusätzliche Korrelationen zwischen 1-CH/10b-CH und 4-CH/14- CH_3 ließen auf eine all-*cis*-konfigurierte C1/C10b/C3a-Stereotriade am A-Ring schließen. Nach Auswertung IR-spektroskopischer Daten ließ sich durch charakteristische Banden (1616, 1723 und 3375 cm^{-1}) zudem die Existenz von Carbonyl- und Hydroxyl-Gruppen ableiten, wobei für den C-Ring eine α -tropolonoiden Struktur vorgeschlagen wurde. Diese Hypothese wurde ebenfalls durch charakteristische UV-Absorptionsbanden (340, 360 und 373 nm) weiter gestützt. Das sechsgliedrige Lactol (D-Ring) und die daraus hervorgehende B–C–D-Anellierung konnte ebenfalls durch HMBC-Experimente bestätigt werden. Durch exakte Interpretation der übrigen Signale wurden weitere Ringe in Form eines hochsubstituierten Cyclopentanoids (A'-Ring) und einer zweiten Tropolon-Untereinheit (C'-Ring) identifiziert. Aufgrund ähnlicher Signalsätze kamen die Autoren zu dem Schluss, dass dem Naturstoff eine präzedenzlose pseudo-dimere Architektur zugrunde liegen muss. Im Gegensatz zur Anellierung des westlich gelegenen 5,6,7,6-Tetracyclus konnte aber lediglich eine A'–C'-Verknüpfung durch HMBC-Studien nachgewiesen werden. NOE-Korrelation zwischen 10b'-CH/16'- CH_3 determiniert eine *aR*-Konfiguration für die axial-chirale und A'–C'-verknüpfende C10a'/C10b'- σ -Bindung. Im azyklischen Teil des Moleküls wurden Sauerstofffunktionalitäten in Form eines Acetats (C4') und einer Formylgruppe (C5') verortet. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Gukulenin A (**47a**) wurden sämtliche Hydroxylgruppen mit (*R*)-(–)- und (*S*)-(+)-MTPA-Cl nach Mosher⁹⁸ verestert. Durch NMR-Analyse wurde für C4 eine *R*-Konfiguration vorgeschlagen, wodurch die Bestimmung der absoluten Konfiguration aller übrigen Chiralitätszentren anhand der relativen Konfiguration hergeleitet wurde.

⁹⁸ MTPA-Cl: α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäurechlorid. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Verbindungen nach Mosher siehe auch: (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549; (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

Die Strukturaufklärung für Gukulenin B (**47b**) orientierte sich an dem Vorgehen der Gukulenin A-Analyse. Die Autoren bemerkten eine auffällige Ähnlichkeit der NMR-Spektren beider Naturstoffe, wonach beiden Metaboliten dasselbe Kohlenstoffatom-Grundgerüst zugrunde liegen musste. In dem ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektrum von Gukulenin B traten lediglich die Signale einer neuen Hydroxymethyl-Einheit zu Tage, während die Formyl-Gruppe gänzlich zu fehlen schien. Aufgrund dessen wurde für das Gukulenin B ein primärer Alkohol anstatt des Aldehyds an C5' vermutet und damit die Summenformel $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{O}_{10}$ vorgeschlagen. Dies stand im Einklang mit den Ergebnissen aus der HRFABMS-Analyse (m/z gefunden: 721.3956).

1.5.2 Isolierung und Strukturaufklärung der Gukulenine C–F

Im Jahr 2013 berichtete die Arbeitsgruppe um Shin über die Isolierung vier weiterer Gukulenine,^{97a} die ebenfalls aus dem Meeresschwamm *P. gukhulensis* stammen.⁹⁹ Die Gukulenine C–F (**47c–47f**) zeichnen sich im Wesentlichen durch die Installation kleiner Heteroatom-haltiger Moleküle im azyklischen Teil der Naturstoffe aus (Abbildung 13).

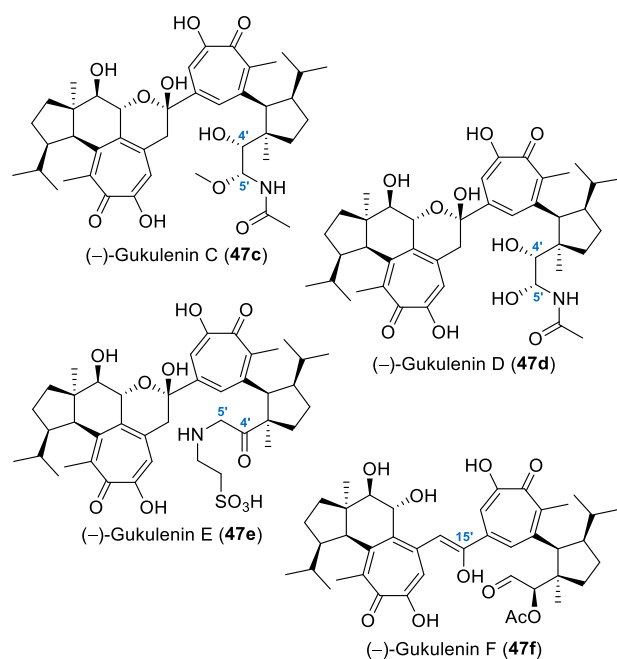


Abbildung 13. Strukturen der von Shin und Mitarbeiter isolierten Gukulenine C–F (**47c–47f**).

Bei den Gukuleninen C (**47c**) und D (**47d**) konnten die Isolierer den Einbau eines Acetamid-Restes an C5' beobachten. Die beiden Naturstoffe unterscheiden sich lediglich durch die Methyl-Veretherung an C5'-OH im

Falle von **47d**. Ebenfalls auffällig war die freie OH-Funktionalität an C4' bei beiden Naturstoffen, die im Vergleich zu den Gukuleninen A und B in deacetylierter Form vorlag. Bei Gukulenin E (**47e**) wurde hingegen eine Taurin-Funktionalisierung an C5' beobachtet, wobei C4' mit einer Ketocarbonylgruppe dekoriert war. Gukulenin F (**47f**) stellt mit seinem tricarbocyclischen A–B–C-Ringsystem wiederum eine Sonderform dar und kann als enger Verwandter des Gukulenin A betrachtet werden. Hier liegt die Lactol-Untereinheit (D-Ring) formal in der geöffneten Form und das resultierende Keton an C15' als Enol vor.

1.5.3 Biologische Evaluierung der Naturstoffe

Mit Hilfe von Zytotoxizität-Screenings durch MTT-Assays wurde die biologische Aktivität der Gukulenine A–F (**47a–47f**) gegenüber humanen Krebszelllinien evaluiert. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden Werte zur mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) sowie mittleren letalen Konzentration (LC_{50}) bestimmt und evaluiert (Tabelle 2).¹⁰⁰

Tabelle 2. Evaluierung der biologischen Aktivität von Gukulenin A–F (**47a–47f**) gegenüber menschlichen Krebszelllinien.

Eintrag	Zelllinie (Krebsart)	IC_{50} [nM] (LC_{50} [nM]) für Gukulenin					
		A	B	C	D	E	F
1	FaDU (Rachen)	57	630	—	—	—	—
2	HCT-116 (Leber)	62	550	—	—	—	—
3	SN12C (Niere)	92	610	—	—	—	—
4	MKN45 (Magen)	130	720	—	—	—	—
5	K562 (Leukämie)	(260)	—	(120)	(440)	(320)	(40)
6	A549 (Lunge)	(320)	—	(110)	(550)	(110)	(380)
7	A2780 (Eierstock)	30	—	—	—	—	—

Rho und Mitarbeiter konnten bereits eine signifikante Zytotoxizität gegenüber den Krebszelllinien FaDU (Rachenkrebs), HCT-116 (Leberkrebs), SN12C (Nierenkrebs) und MKN45 (Magenkrebs) bei IC_{50} -Werten im zwei- bis dreistelligen nanomolaren Bereich feststellen (Einträge 1–4). Dabei kristallisierte sich das Gukulenin A (**47a**) als wirksamster Vertreter heraus. In Folgestudien von Shin *et al.* wurde ebenfalls die biologische Wirksamkeit der übrigen Gukulenine C–F (**47c–47f**) evaluiert. Auch hier konnten beachtenswerte Zytotoxizitäten gegenüber den Zelllinien K562 (chronisch myeloische Leukämie) und A549 (Lungenkrebs) ermittelt werden

⁹⁹ Die Proben des Schwammes wurden in den Jahren 2000 und 2006 unabhängig zu Rho *et al.*⁹⁶ gesammelt.

¹⁰⁰ Der IC_{50} definiert sich als Inhibitorkonzentration, welche die Aktivität eines Targets innerhalb eines angegebenen Zeitraumes halbiert. Der LC_{50} definiert sich als Inhibitorkonzentration, bei welcher die Hälfte des exponierten Targets innerhalb eines angegebenen Zeitraumes abstirbt.

(Einträge 5 und 6). Im Jahr 2019 berichtete das Forscherteam um Choi über eine bemerkenswerte Zytotoxizität von Gukulenin A gegenüber menschlichen Eierstock-Krebszelllinien (Eintrag 7).¹⁰¹ Neben der besonderen Sensibilität gegenüber der Zelllinie A2780, studierten die Autoren auch den Wirkmechanismus des Metaboliten. Die Autoren fanden heraus, dass Gukulenin A einen Caspase-vermittelten apoptotischen Zelltod in der oben genannten Zelllinie einleitet. Bemerkenswerterweise erfolgte die biologische Evaluierung nicht nur in MTT-Assays (*in vitro*), sondern auch im Tierversuch (*in vivo*). Dank eines Maus-Xenograft-Modells konnten die Autoren weiterführend den Einfluss von **47a** auf das Tumorstadium untersuchen. Ergebnis dieser Studien war, dass die Metabolit-Applikation bereits in geringen Mengen (1–3 µg **47a**/g Mausgewicht) mit einer nachweisbaren Hemmung des Tumorstadiums bzw. einer signifikanten Verkleinerung des Tumorstadiums korrelierte.

1.5.4 Existiert eine biogenetische Verwandtschaft zu den Gagunin-Diterpenoiden?

Die Molekülarchitektur der Gukulenine gilt nach wie vor als präzedenzlos, wenngleich die Biosynthese dieser Naturstoffe bislang nicht aufgeklärt werden konnte. Mit Verweis auf die *pseudo*-dimere Natur dieser Naturstoffe, erachten die Isolierer einen diterpenoiden Ursprung als wahrscheinlich. Dies lässt sich besonders durch eine gedankliche C15/C15'-Bindungshomolyse des Gukulenin-eigenen Tetraterpen-Grundgerüsts (**48**) explizieren, wonach sich der Grundkörper formal zu zwei monomeren und ebenfalls unbekanntem Diterpen-Untereinheiten (**49** und **50**) vereinfachen ließe. **50** resultiert unmittelbar aus der B-Ringöffnung des Tricarbocyclus **49**, weshalb eine strukturell enge Verwandtschaft zwischen beiden Diterpen-Monomeren postuliert werden kann (Abbildung 14).

Bei einem Vergleich der Diterpene **49** und **50** mit dem Kohlenstoffatom-Grundgerüst der strukturell eng verwandten Gagunin-Diterpenoide⁸⁸ (*P. gukhulensis*) fällt eine nicht von der Hand zuweisende strukturelle Ähnlichkeit auf. Der Gagunin E-eigene Homoverrucosan-Körper (**51**) zeichnet sich dabei durch sein tricarbocyclisches 5(A)–6(B)–7(C)-Ringsystem aus. Am C-Ring sind Methylgruppen in angularer Position (15-CH₃ an C5a) sowie an Kohlenstoffatom C9 (16-CH₃) verortet. Die siebengliedrigen Untereinheiten (C und C') der Gukulenin-Kernstruktur (**48**) weisen hingegen ein abweichendes Substitutionsmuster, mit CH₃-Gruppen an C10/C10' sowie der C₂-Verbrückung an C6/C6', auf. Obwohl die Substituenten am C-Ring formal also um ein Kohlen-

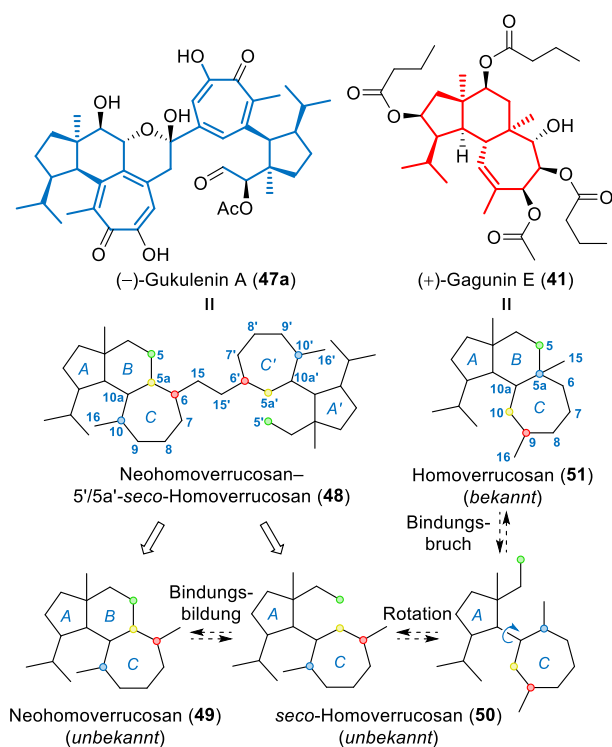


Abbildung 14. Analyse des Gukulenin A-eigenen Tetraterpen-Grundgerüsts. Biogenetische Korrelation zu den Gagunin-Diterpenen?¹⁰¹

stoffatom versetzt sind, lassen sich die Diterpen-Untereinheiten beider Naturstoffe durch ein simples Gedankenexperiment ineinander überführen: Durch Lösen der C5/C5a-Bindung (grünes und blaues C-Atom) könnte das Homoverrucosan (**51**) durch B-Ringöffnung in seine *seco*-Form überführt werden. Sofern eine freie Drehbarkeit gewährleistet ist, könnte nun eine Verknüpfungspunkt-Umorganisation des resultierenden *seco*-Homoverrucosans (**50**) durch Rotation um die A–C-Achse erfolgen. Neuformierung des sechsgliedrigen B-Ringes (grünes und gelbes C-Atom) würde schließlich das unbekannte Neohomoverrucosan **49** ergeben. Der *pseudo*-dimere Tetraterpen-Grundkörper (**48**) ließe sich somit als Neohomoverrucosan–5'/5a'-*seco*-Homoverrucosan klassifizieren. Wenngleich die Biosynthese der Homoverrucosan-Diterpenoide bislang ebenfalls nicht gänzlich aufgeklärt wurde,¹⁰³ lassen die vorangegangenen Überlegungen eine biogenetische Verwandtschaft zwischen den Gukuleninen und Gaguninen erahnen.

¹⁰² Da es beim Übergang zwischen den Diterpen-Grundgerüsten zu einer Mischung der Lokantensysteme kommt, wird auf eine Nummerierung der Kohlenstoffatome an dieser Stelle bewusst verzichtet.

¹⁰³ In ausführlichen Biosynthese-Untersuchungen zu den strukturverwandten Cyathan-, Verrucosan- und Neoverrucosan-Diterpenoiden konnte eine Cyclase-katalysierte Cyclisierungskaskade des C₂₀-Vorläufers Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) durch den Einsatz von ¹³C-Isotopenmarkierung validiert werden. Siehe hierzu: (a) Ayer, W. A.; Lee, S. P.; Nakashima, T. T. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3338–3343; (b) Rieder, C.; Strauß, G.; Fuchs, G.; Arigoni, D.; Bacher, A.; Eisenreich, W. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 18099–18108; (c) Eisenreich, W.; Rieder, C.; Grammes, C.; Heßler, G.; Adam, K.-P.; Becker, H.; Arigoni, D.; Bacher, A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 36312–36320.

¹⁰¹ Ahn, J.-H.; Woo, J.-H.; Rho, J.-R.; Choi, J.-H. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 126.

Kapitel 2 – Gukulenin A: Strukturanalyse, Stand der Forschung und Problemstellung

2.1 Strukturanalyse und Synthesewissenschaftliche Herausforderungen

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, qualifiziert sich das marine Tetraterpenoid Gukulenin A (**47a**) nicht nur wegen seiner faszinierenden und einzigartigen Struktur, sondern auch durch seine besonders weitreichende biologische Aktivität, als attraktives syntheseswissenschaftliches Ziel. Die Synthese dieses komplexen Naturstoffes bedarf einer eingängigen Strukturanalyse sowie die gründliche Ausarbeitung syntheseswissenschaftlicher Herausforderungen. Die präzedenzlose Molekülarchitektur der Gukulene erschwert zwar die Suche nach möglichen synthetischen Ansatzpunkten, macht die Aufgabe aber nicht weniger reizvoll (Abbildung 15).

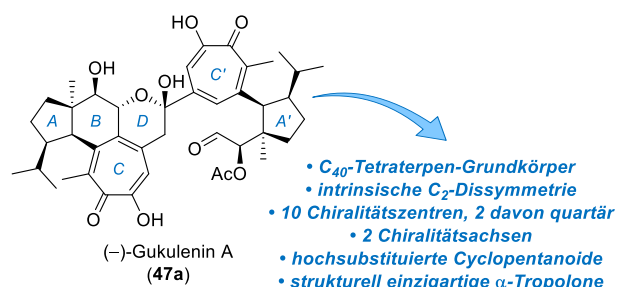


Abbildung 15. Synthesewissenschaftlich bedeutsame Strukturmerkmale des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A (**47a**).

Gukulenin A zeichnet sich durch ein *pseudo*-dimeres Tetraterpen-Grundgerüst aus, welchem eine intrinsische C_2 -Dissymmetrie innewohnt. Es lassen sich zehn Chiralitätszentren, von denen zwei quartärer Natur sind, sowie zwei Chiralitätsachsen identifizieren. Darüber hinaus bildet das komplex anellierte Ringsystem einen immens wichtigen Bestandteil der präzedenzlosen Molekülstruktur. Dieses setzt sich unter anderem aus hochsubstituierten Cyclopentanoiden (A- und A'-Ring) und strukturell einzigartigen α -Tropolonen (C- und C'-Ring) zusammen. Für die Syntheseplanung ist besonders die Verknüpfung letztgenannter Elemente hochinteressant. Nach intensiver Strukturanalyse ergab sich folgende Fragestellung:

- Kann die versteckte C_2 -Dissymmetrie gezielt für den Aufbau des Gukulenin-Körpers ausgenutzt werden?
- Wie sind hochsubstituierte sowie strukturell einzigartige Cyclopentanoide und α -Tropolone darstellbar?
- Existiert eine geeignete Methodik, die eine Verknüpfung der oben genannten Segmente in der architektonisch anspruchsvollen Umgebung des Naturstoffs erlauben?

Mit diesen Fragen sah sich bereits Tymann im Zuge seiner Dissertation konfrontiert. Ihm gelang die Identifizierung wesentlicher syntheseswissenschaftlicher Aspekte und die Ausarbeitung eines Symmetrie-geleiteten Synthesepplans.¹⁰⁴ Als zentraler Leitgedanke wurde die Möglichkeit zur Ausnutzung der inhärenten C_2 -Dissymmetrie erkannt. Dieser Gedankengang lässt sich durch die Analyse des naturstoffeigenen Kohlenstoffgerüsts näher erläutern: Wie bereits an anderer Stelle angemerkt, kann im Gukulenin A (**47a**) formal ein Neohomoverrucosan-5'/5a'-*seco*-Homoverrucosan (**48**) als neuartiger Tetraterpen-Grundkörper identifiziert werden. Es lag der Gedanke nahe, dass dieser C_1 -symmetrische C_{40} -Körper durch eine „late-stage“-Desymmetrisierung zugänglich gemacht werden könnte. Für die Vereinfachung von **48** zu einem symmetrischen Gukulenin-Vorläufer ist lediglich das hypothetische Lösen der C5/C5a-Bindung notwendig, wodurch sich **48** auf das C_2 -dissymmetrische *seco*-Homoverrucosan-Dimer (**52**) zurückführen ließe. Durch die Anwendung eines Dimerisierungs-Transforms kann **52** weiterhin zum *seco*-Homoverrucosan (**50**) vereinfacht werden. Gerade aus Syntheseperspektive wäre solch ein monomerer C_{20} -Baustein erstrebenswert (Abbildung 16).

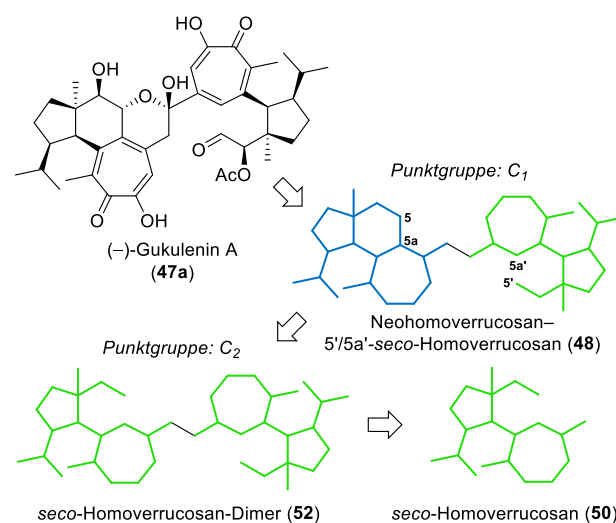


Abbildung 16. Vereinfachung von Gukulenin A durch Symmetrie-geleitete Überlegungen.

Der Symmetrie-Leitgedanke konnte zu einer ersten hypothetischen Vereinfachung der Gukulenin-Kernstruktur beitragen und fungierte gewissermaßen als „Blaupause“ für die weitere Syntheseplanung. Allerdings hält das Gukulenin A (**47a**) weitere syntheseswissenschaftlich anspruchsvolle Herausforderungen bereit. Der Naturstoff verfügt über zwei Cyclopentanoid-Einheiten der Form **53**, welche neben den quartären Chiralitätszentren an C3a bzw. C3a' auch eine all-*cis*-konfigurierte Stereotriade auf-

¹⁰⁴ Tymann, D. Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A und Entwicklung einer intramolekularen Alkin-(Aza-)de Mayo-Reaktion Dissertation, Technische Universität Dortmund, 2018.

weisen. Daher sind diese fünfgliedrige Ringe besonders aus stereochemischer Sicht herausfordernd. Die Differenzierung von westlichem und östlichem Cyclopentanoid war im Rahmen der Desymmetrisierungs-Strategie erst auf später Stufe vorgesehen. Darüber hinaus ist ein Bis- α -Tropolon-Segment der Form **54** identifizierbar, welches über zwei unsymmetrisch-substituierte α -Tropolone verfügt. Während der C-Ring ein C5a/C6/C10/C10a-tetra-substituiertes α -Tropolon repräsentiert, ist der C'-Ring an Position C6', C10' und C10a' lediglich trisubstituiert. Das spannende Substitutionsmuster resultiert hier aus der unvollständigen C₂-Dissymmetrie des Tetraterpen-Grundgerüsts (C5'/C5a'-Verknüpfung fehlt) (Abbildung 17).

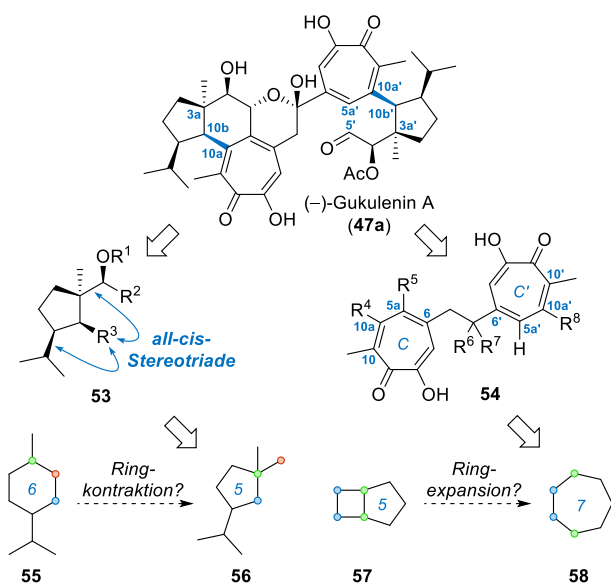


Abbildung 17. Hochsubstituierte Cyclopentanoide und α -Tropolone als weitere Kernherausforderung der Gukulenin-Synthese.

Zwar steht für den Aufbau von fünfgliedrigen Carbocyclen eine Fülle an Synthesemethoden bereit.¹⁰⁵ Allerdings musste im Kontext der Gukulenin-Synthese eine für die naturstoffeigenen Cyclopentanoide passende Strategie ausfindig gemacht werden. Dem stereoselektiven Aufbau des quartären Chiralitätszentrums an Position C3a/C3a' galt vorrangiges Interesse. Möglicherweise würde eine Gerüst-umlagernde Ringkontraktion (Cyclohexan **55** zu Cyclopentan **56**) alle Anforderungen erfüllen, die das strukturell komplexe Umfeld der Cyclopentanoide erfordert. Auf der anderen Seite wurde für den Aufbau des siebengliedrigen Tropolon-Kerns eine Ringerweiterungs-Strategie in Betracht gezogen. So wäre beispielsweise die Ringexpansion eines Bicyclo[3.2.0]heptans der Form **57** zum Cycloheptan **58** denkbar. Dieser Gedanke soll zu einem späteren Zeitpunkt noch vertieft werden (Kapitel 2.3).

¹⁰⁵ Für einen ausführlichen und sehr informativen Übersichtsartikel zur Konstruktion fünfgliedriger Carbocyclen siehe: Ferreira, A. J.; Beaudry, C. M. *Tetrahedron* **2017**, 73, 965–1084.

Als letztes und womöglich wichtigstes Strukturmerkmal kann die Verknüpfung zwischen Cyclopentanoid und Tropolonoid angesehen werden. Während im westlichen Teil des Naturstoffes die C10a(sp²)/C10b(sp³)- σ -Bindung in das *cis*-anellierte Hydrindan-Motiv eingebettet ist, kann die σ -Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen C10a'(sp²)/C10b'(sp³) im östlichen Teil als axial-chirale σ -Bindung betrachtet werden. Daher muss der Aufbau dieses Chiralitätselements im Rahmen der Gukulenin-Synthese unter stereochemischer Kontrolle erfolgen. Aufgrund der Komplexität erscheint die Schnittstelle zwischen Cyclopentanoid und Tropolon-Segment als strategisch äußerst wichtig und beeinflusst damit die Syntheseplanung. Da durch die Implementierung dieser strategisch wichtigen Bindung eine große Hürde in der Gukulenin A-Total-synthese gemeistert werden würde, wird dieser Kernherausforderung im Kapitel 2.3 eine gesonderte Aufmerksamkeit geschenkt.

2.2 Stand der Forschung

Wengleich die Gukulenine durch ihre Komplexität geradezu dafür prädestiniert sind, Aufmerksamkeit in der „Synthesecommunity“ zu erwecken, findet man in der einschlägigen Literatur nur wenige Beispiele, die sich mit den Gukuleninen auseinandersetzen. Trotz alledem sollen die wenigen Arbeiten diesbezüglich nicht unbeachtet bleiben.

2.2.1 Studien durch Herzon und Mitarbeiter

In ihren Modellstudien aus dem Jahre 2015 widmeten sich Herzon und Mitarbeiter intensiv dem Aufbau des zentralen Bis- α -Tropolon-Segmentes.¹⁰⁶ Ihre Strategie beruhte auf einer unkatalysierten und thermisch induzierten Einkohlenstoffatom-Ringerweiterung von Bicyclo[4.1.0]heptanoiden. Ausgehend von *ortho*-Vanillin (**59**) wurde der Aufbau substituierte α -Tropolone in einer robusten Vier- bzw. Fünfstufen-Sequenz ermöglicht.

Die ersten drei Stufen umfassten eine reduktive Desoxygenierung mit Palladium auf Kohle (H₂, Pd/C), Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und oxidative Dearomatisierung mit Bisacetoxyiodbenzol (PhI(OAc)₂). Das erhaltene Dienon **60** wurde anschließend regioselektiv cyclopropaniert (CHBr₃, NaHMDS) und das daraus resultierende Vinylbromid **61** anschließend einer Pd(0)-katalysierten bidirektionalen Stille-Kreuzkupplung mit *trans*-1,2-Bis(tributylstannyl)ethen unterzogen. Einfaches Erhitzen (70 °C) des in THF gelösten Bicyclo[4.1.0]-

¹⁰⁶ Kats-Kagan, R.; Herzon, S. B. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2030–2033.

heptanoid-Dimers **62** induzierte die Ringerweiterung zu dem anspruchsvollen C_2 -symmetrischen Bis- α -Tropolonether **63** in guter Ausbeute (Abbildung 18).

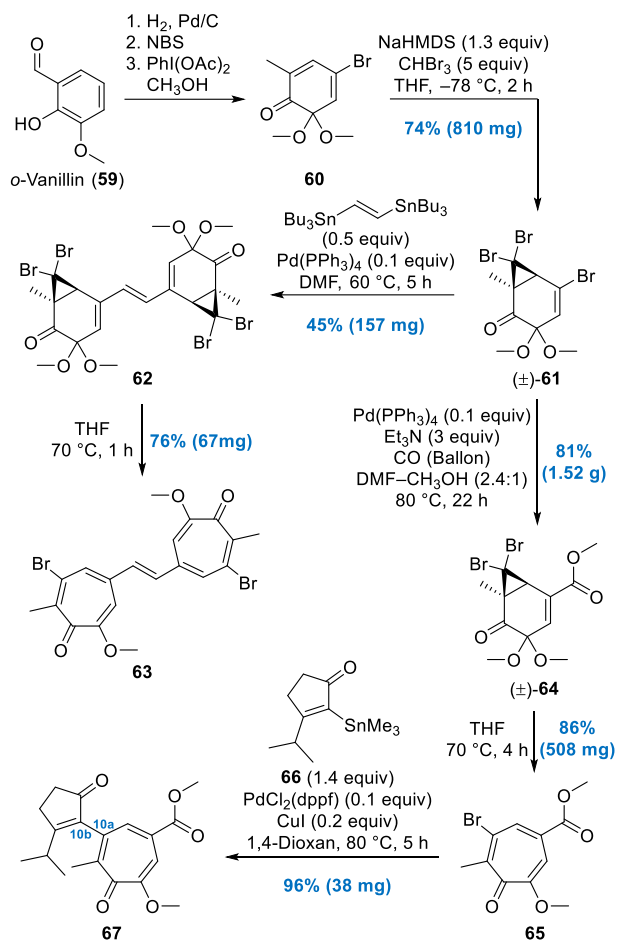


Abbildung 18. Synthesestrategie nach Herzon und Mitarbeitern:¹⁰⁶ Einkohlenstoffatom-Ringerweiterung von Bicyclo[4.1.0]heptanoiden sowie eine erfolgreiche Stille-Kreuzkupplung des α -Tropolonethers **65**.¹⁰⁷

Im Rahmen der Veröffentlichung wurde ferner eine mögliche Bindungsknüpfung zwischen Cyclopentanoid- und Tropolon-Segment demonstriert. Zunächst wurde das bekannte Vinylbromid **63** durch eine Palladium(0)-katalysierte Methoxycarbonylierung in den Vinylester **64** überführt und dieser im Anschluss unter den optimierten Bedingungen (THF, $70^\circ C$) zum Bromtropolonether **65** ringexpandiert. Als kreuzkupplungsfähiger Partner wurde das Vinylstannan **66**,¹⁰⁸ dessen C_8 -Körper den hochsubstituierten Gukulenin-Cyclopentanoiden nachempfunden ist, gewählt. Finale Stille-Kreuzkupplung zur Formierung der strategisch bedeutungsvollen $C10a(sp^2)/C10b(sp^2)$ - σ -Bindung¹⁰⁷ gelang durch Heranziehen des Palladium(II)-Präkatalysators PdCl₂(dppf) und Kupfer(I)iodid (CuI), um letztlich den hochsubstituierten α -Tropolonether **67** in exzellenter Ausbeute zu liefern. Weitere Studien zur Funktionalisierung erfolgten nicht.

¹⁰⁷ Nummerierung bezieht sich auf das Lokantensystem der Gukulenine.

¹⁰⁸ Ausgehend von 1,3-Cyclopentandion in vier Stufen zugänglich.

2.2.2 Studien durch Gao und Mitarbeiter

Auch Gao und seine Mitarbeiter präsentierten im Kontext ihrer Arbeiten zur Totalsynthese der Hamigerane einen möglichen Ansatz für die Gukulenin-Studien. In ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 stellten die Autoren einen cyclopentanoiden Synthesebaustein vor, der auch für die Totalsynthese der marinen Tetraterpenoide von Nutzen sein könnte (Abbildung 19).¹⁰⁹

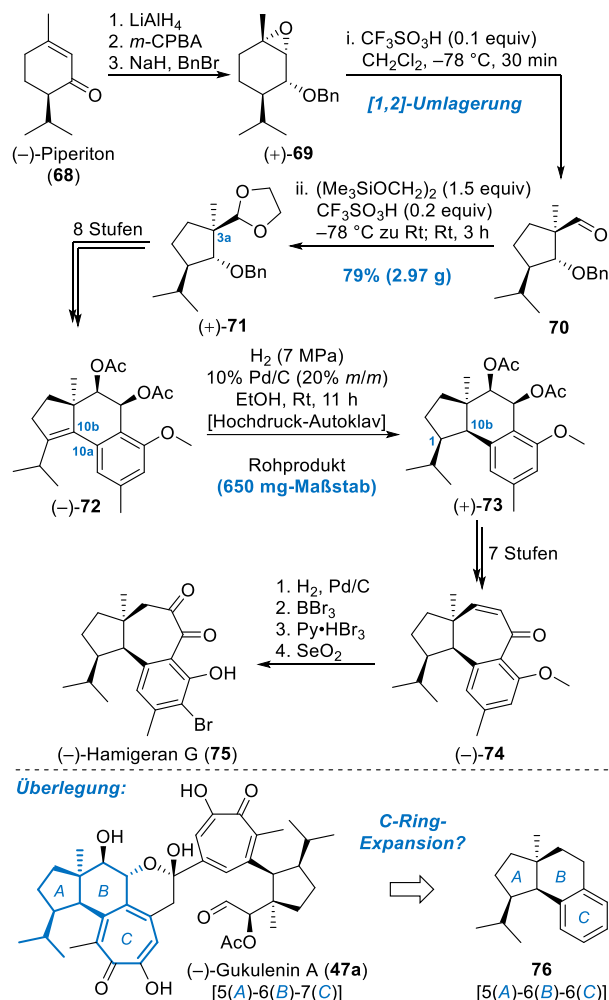


Abbildung 19. Totalsynthese von Hamigeran G (**74**) nach Gao *et al.* und eine mögliche Schnittstelle zur Gukulenin-Synthese.¹⁰⁹

Die mehrstufige Synthese startete ausgehend von (*R*)-(-)-Piperiton (**68**), einem kommerziell erwerbbaaren Monoterpenoid, welches durch LAH-Reduktion, Prileschajew-Epoxidierung (*m*-CPBA) und Williamson-Ethersynthese (NaH, BnBr) in das Epoxid **69** überführt wurde. Eine durch Brønsted-Säure (CF_3SO_3H) katalysierte ringkontrahierende Meinwald-Umlagerung¹¹⁰ als Schlüsselschritt der Synthese resultierte in der Bildung des Carbaldehyds **70**, welcher im gleichen Zug unter den vorherrschend sauren Bedingungen zum Dioxolan **71** acetalisiert wurde.

¹⁰⁹ Li, X.; Xue, D.; Wang, C.; Gao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9942–9946.

¹¹⁰ Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585.

Diese besondere Form der nucleophilen [1,2]-Umlagerung diente, neben der Verengung von Sechs- zu Fünfring, ebenfalls zur Installation des korrekt konfigurierten und strategisch wichtigen Chiralitätszentrums an Kohlenstoffatom C3a. In acht weiteren Stufen, unter anderem einer Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplung (C10a/C10b-Bindungs-bildung) wurde der 5,6,6-Tricarbocyclus **72** zugänglich gemacht. Die tetrasubstituierte C1/C10b-Doppelbindung konnte in einem Autoklav unter hohem Druck (7 MPa) diastereoselektiv hydriert werden, um das *cis*-anellierte Hydrindan auszubilden. Ausgehend vom Diacetat **73** waren elf weitere Stufen notwendig (via Enon **74**), um die Synthese von Hamigeran G (**75**) zu komplettieren.

Im letzten Abschnitt der Veröffentlichung wird eine Schnittstelle zu den Gukulenin-Naturstoffen thematisiert. Laut Autoren sei das 5(A)–6(B)–7(C)-Ringsystem von Gukulenin A (**47a**) möglicherweise auf einen 5,6,6-Tricarbocyclus der Form **76** zurückzuführen. Dieser könnte mit einer geeigneten Strategie zur Einkohlenstoffatom-Ringerweiterung des C-Ringes genutzt werden. Letzten Endes ließen die Autoren eine Konkretisierung zur möglichen Synthesestrategie jedoch offen.

2.2.3 Totalsynthese von Gukulenin B durch Nicolaou und Mitarbeiter

Erst kürzlich präsentierte die Arbeitsgruppe um Nicolaou mit der Totalsynthese von Gukulenin B (**47b**) die erste und bislang einzige Synthese eines Vertreters dieser faszinierenden Naturstoffklasse.¹¹¹ Unter Berücksichtigung des Symmetriegedankens ebnete eine konvergente Synthesestrategie den Weg zum Erfolg. Die Autoren machten dafür ein fortgeschrittenes Tropolonoid (**77**) zugänglich und ließen anschließend eine selektive Siebenring-C–H-Funktionalisierung folgen (Abbildung 20).

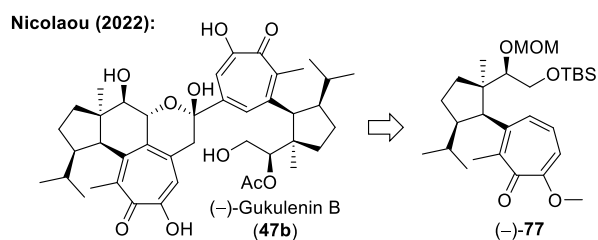


Abbildung 20. Nicolaou's strategischer Ansatz zur Gukulenin-Synthese.

Der erste Teil ihrer Totalsynthese konzentrierte sich auf die Konstruktion des tropolonoiden C-Rings, welche in Analogie zu Herzon mittels Ringerweiterungs-Strategie realisiert wurde. Ausgehend von 1,3-Cyclohexadien (**78**) lieferten eine Cyclopropanierung¹¹² (CHBr_3 , $\text{KO}t\text{-Bu}$),

eine Osmiumtetroxid (OsO_4)-katalysierte Dihydroxylierung sowie Swern-Oxidation das Diosphenol **79**.¹¹³ Jenes wurde daraufhin mit Methyljodid (CH_3I) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3) alkyliert und unter dem Einfluss von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zum Bromtropolonether **80**^{113b,114} ringexpandiert. Weiterhin gelang es den Autoren, ein hochsubstituiertes Cyclopentanoid in Form des Vinyljodids **82** darzustellen. Ausgehend von 2-Methylcyclopentanon (**81**) gelang die Ausarbeitung eines enantiomerenreinen und kreuzkupplungspotenten Bausteins in elf Stufen. Für die Knüpfung der wichtigen C10b/C10a-Bindung zwischen **80** und dem *in situ* generierten Zink-Organyl des Iodids **82** wurde eine $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -katalysierte Negishi-Kreuzkupplung nach Buchwald¹¹⁵ herangezogen, um das Tropolonoid **83** in Form von C10b(sp^2)/C10a(sp^2)-Rotameren zu erhalten. Erst eine mehrstufige Funktionalisierung, die unter anderem eine Hydrierung des tetrasubstituierten C1/C10b-Olefins und eine C10-Methylierung durch Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplung unter den Bedingungen von Fürstner^{116,117} umfasste, machte das Methyltropolonoid **77** als einziges Atropisomer zugänglich (Abbildung 21).

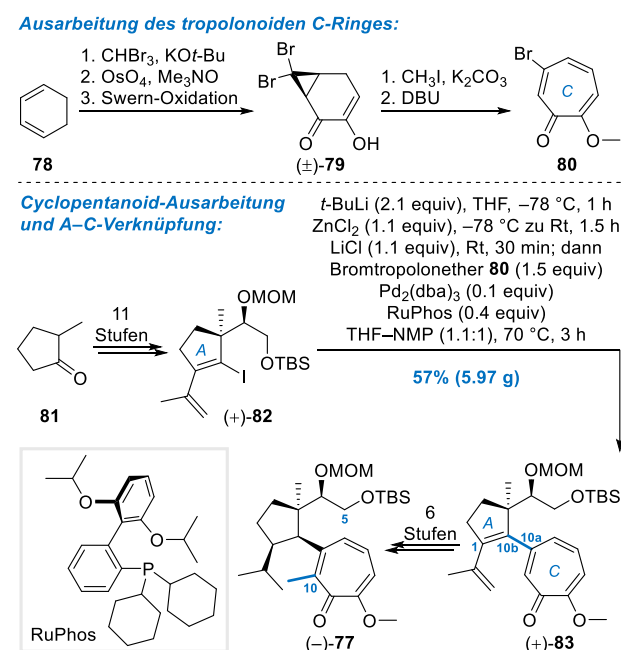


Abbildung 21. Ausarbeitung von A- und C-Ring-Fragment nach Nicolaou.¹¹¹

Von diesem Punkt ausgehend erfolgte die Diversifizierung des Bausteins **77** in zwei Richtungen: Der Synthese-

¹¹¹ Nicolaou, K. C.; Yu, R.; Lu, Z.; Alvarez, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5190–5196.

¹¹² Coates, R. M.; Last, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7322–7326.

¹¹³ (a) Banwell, M. G.; Herbert, K. A.; Buckleton, J. R.; Clark, G. R.; Rickard, C. E. F.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4945–4952; (b) Banwell, M. G.; Lambert, J. N.; Gravatt, G. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2817–2830.

¹¹⁴ Banwell, M. G.; Onrust, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4543–4546.

¹¹⁵ Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028–13032.

¹¹⁶ Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 11165–11176.

¹¹⁷ Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4161–4166

plan sah den Aufbau zweier monomerer Untereinheiten vor, welche zu einem späteren Zeitpunkt durch eine erneute Kreuzkupplung zusammengeführt werden und damit den Grundstein für die Vollendung des Gukulenins legen sollten. Für die Synthese des westlichen Fragmentes („left-hand monomeric unit“) wurde der TBS-Ether von **77** zunächst selektiv mit HCl in Methanol gespalten und der resultierende primäre Alkohol an C5 mit dem Dess–Martin-Periodinan¹¹⁸ (DMP) zum Aldehyd oxidiert. Der nachfolgende B-Ringschluss zwischen C5 und C5a wurde durch eine Magnesiumbromid-vermittelte vinyloge Aldol-Addition eingeleitet. In sechs weiteren Stufen wurde der 5,6,7-tricarbocyclische α -Tropolon **84** in das kopplungsfähige Triflat **85** überführt (Abbildung 22).

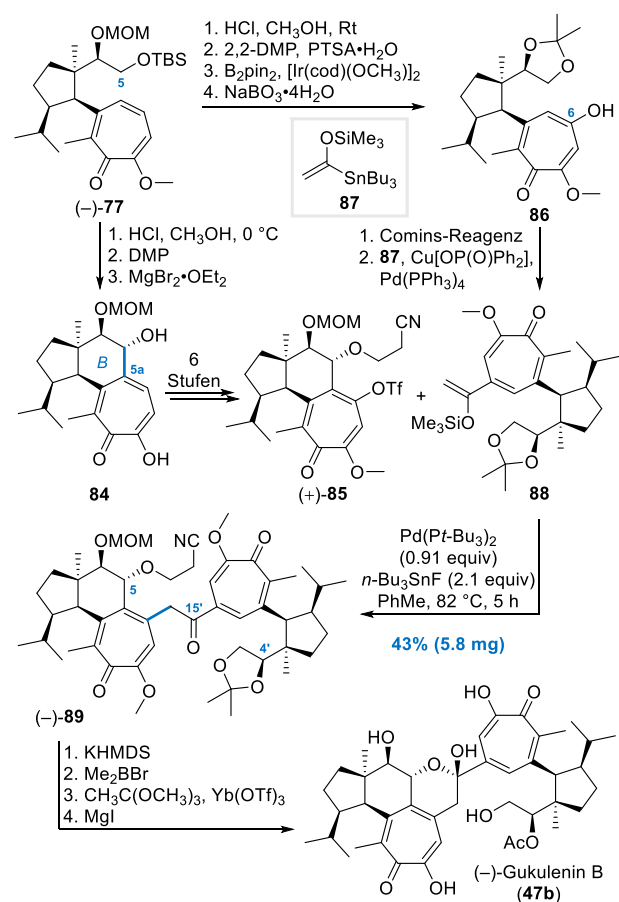


Abbildung 22. Vollendung der Totalsynthese von Gukulenin B (**47b**).¹¹¹

Der östliche Gegenpart („right-hand monomeric unit“) wurde, in Form des Silylenolethers **88**, ebenfalls aus dem ursprünglichen Methyltropolonoid **77** dargestellt. MOM- und TBS-Ether konnten bei Raumtemperatur Brønsted-sauer methanolysiert und das resultierende 1,2-Diol transketalisiert (2,2-DMP, PTSA) werden. Es folgten eine Iridium-katalysierte C–H-Borylierung¹¹⁹ an C6 und die

oxidative Spaltung (NaBO₃) des resultierenden Boronats, um den Hydroxytropolonether **86** zu erhalten. Sulfonylierung von **86** durch das Comins-Reagenz und eine Pd(0)-katalysierte Stille-Kreuzkupplung zwischen dem *in situ* generierten Triflat und dem Verlhac-Reagenz¹²⁰ (**87**) machten den kreuzkupplungsfähigen Silylenolether **88** zugänglich. Eine anschließende intermolekulare Heck-Reaktion zwischen **85** und **88** nach den Bedingungen von Su¹²¹ (Pd(Pt-Bu₃)₂, n-Bu₃SnF) generierte das komplexe Heterodimer **89**. Vollendet wurde die Totalsynthese in vier weiteren Stufen ausgehend von dem Dimer **89**: Eine retro-Michael-artige Spaltung des Cyanoethylethers mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) führte zu einer spontanen Lactolisierung des C5-Alkoholats mit der C15'-Ketocarbonylgruppe. Die simultane Spaltung des MOM-Acetals und Isopropylidenketals gelang mit Bromdimethylboran (Me₂BBr), woraufhin der sekundäre Alkohol an C4' einer Yb(OTf)₃-katalysierten regio- und chemoselektiven Monoacetylierung nach Imanishi¹²² unterworfen wurde. Die Demethylierung der Tropolonether mit Magnesiumiodid (MgI) konnte letztlich die eindrucksvolle Totalsynthese von Gukulenin B (**47b**) komplettieren.

2.3 Unsere Geschichte: Entwicklung einer intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion im Kontext der Gukulenin-Studien

Neben den Arbeiten von Herzon, Gao und Nicolaou beschäftigen sich auch Hiersemann und Mitarbeiter intensiv mit der Totalsynthese von Gukulenin A (**47a**). Auf Basis der Überlegungen zu den strukturellen Merkmalen sowie den syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen zu Beginn dieses Kapitels, konnte Tymann¹⁰⁴ eine erste retrosynthetische Analyse für diesen außergewöhnlichen Naturstoff durchführen (Abbildung 23).

Die Retrosynthese-Strategie berücksichtigte besonders die immanente C₂-Dissymmetrie des Gukulenin-eigenen Kohlenstoffgerüsts. Vorgesehen war die Synthese eines Gukulenin A-Vorläufers in Form des 5/5a-*seco*-Deacetylgukulenin F (**91**). Dieses könnte möglicherweise einer „late-stage“-Desymmetrisierung entstammen und wäre unter Umständen für eine (biomimetische) Cyclisierungskaskade empfänglich: Eine vinyloge 6-exo-trig-Aldolisierung (C5/C5a-Bindungsbildung) unter Ausbildung des 5(A)–6(B)–7(C)-Ringsystems und anschließenden

¹¹⁸ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287; (c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

¹¹⁹ Larsen, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287–4299.

¹²⁰ Verlhac, J. B.; Pereyre, M.; Shin, H. A. *Organometallics*, **1991**, *10*, 3007–3009.

¹²¹ Su, W.; Raders, S.; Verkade, J. G.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852–5855.

¹²² Ikejiri, M.; Miyashita, K.; Tsunemi, T.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1243–1246.

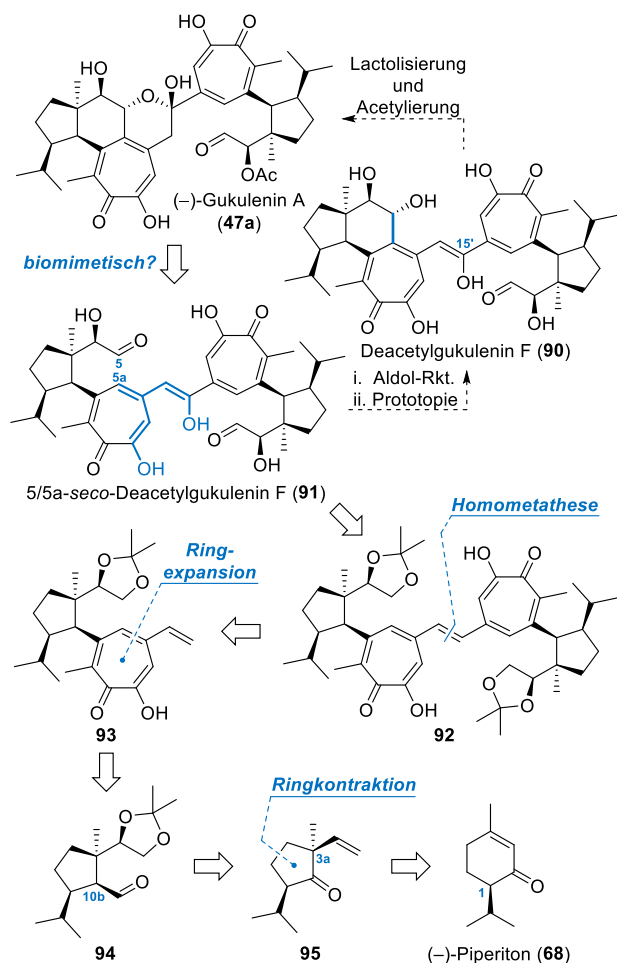


Abbildung 23. Retrosynthetische Analyse von Gukulenin A (47a) nach Tymann.¹⁰³

der Prototopie könnte erst das Deacetylgukulenin F (90) liefern, ehe eine C15'-Ketolisierung mit subsequenter Lactolisierung zum Deacetylgukulenin A führen würde. Regioselektive Acetylierung könnte letztlich die Synthese von Gukulenin A (47a) finalisieren.

Der angestrebte Gukulenin A-Vorläufer 91 könnte beispielsweise durch die Anwendung eines Wacker-Oxidations-Transforms zu dem C₂-dissymmetrischen Homodimer 92 vereinfacht werden. Dieser wäre wiederum durch Anwendung eines Metathese-Transforms auf das *seco*-Homoverrucosanoid-Monomer 93 zurückführbar. Die siebengliedrige Tropolon-Untereinheit sollte durch eine Ringexpansions-Strategie aufgebaut werden, wobei der all-*cis*-konfigurierte Cyclopentancarbaldehyd 94 einen möglichen Vorläufer darstellen könnte. Dieser wäre wiederum auf das hochsubstituierte Cyclopentanon 95 zurückführbar. Eine geeignete Ringkontraktions-Strategie könnte in dieser Hinsicht auch zum Aufbau des wichtigen quartären Chiralitätszentrums an C3a genutzt werden. Das Monoterpenoid (-)-Piperiton (68) wurde folglich als möglicher Startpunkt für eine „ex-chiralpool“-Synthese von Gukulenin A (47a) identifiziert.

2.3.1 Die de Mayo-Reaktion als leistungsstarkes Werkzeug zum Aufbau mittelgroßer Carbocyclen

Besonders die geplante Ringexpansion, die dem Aufbau des siebengliedrigen Tropolon-Kerns dienen sollte, entwickelte sich zu einem herausfordernden Unterfangen. Zwar existieren in der Literatur zahlreiche Methoden, die den Aufbau tropon- bzw. tropolonoider Carbocyclen beschreiben.¹²³ Allerdings schien für die sterisch stark befurchteten und strukturell einzigartigen Gukulenin-eigenen α -Tropolone keine der gängigen Methoden geeignet zu sein. Zur Konstruktion des Siebenrings wurde stattdessen eine photochemische Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung als zielführend erachtet. Eine etwaige Sequenz bestehend aus (2+2)-Photocycloaddition (PCA) und anschließender Fragmentierung ist in der Literatur als probates Mittel zum Aufbau komplexer Kohlenstoffgerüste hinreichend studiert.¹²⁴ Besonders die de Mayo-Reaktion ist in diesem Zusammenhang als prominenter Vertreter zu nennen und beschreibt allgemein die photochemische C₂-Homologisierung von enolisierbaren 1,3- zu 1,5-Dicarbonylverbindungen (Abbildung 24).¹²⁵

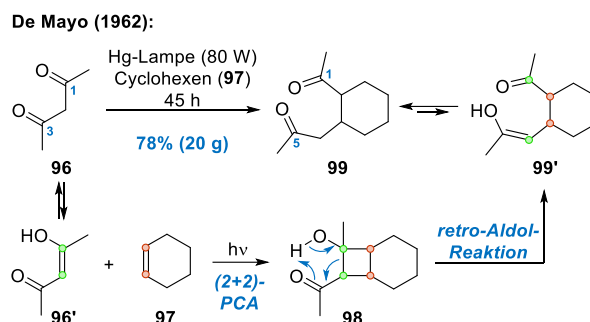


Abbildung 24. Originalexperiment von de Mayo aus dem Jahr 1962.

In ihrem Originalexperiment aus dem Jahr 1962 beschrieben de Mayo *et al.* erstmals die Darstellung des Diketons 99 durch Bestrahlung (80 W Hg-Lampe) von 2,4-Pentandion (96) in reinem Cyclohexen (97). Mechanistisch betrachtet kann diese Transformation als eine Tandem-Sequenz, bestehend aus Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition zwischen dem Enol 96' (entspricht einer vinylogenen Carbonsäure) und Cyclohexen sowie einer spontanen Cyclobutan-Ringöffnung durch retro-Aldolreaktion des resultierenden β -Hydroxyketons 98, verstanden werden. Seitdem wurde die de Mayo-

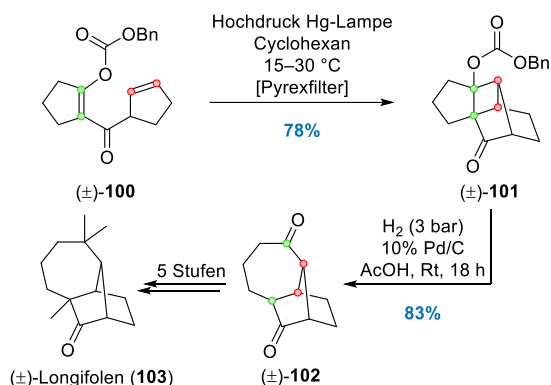
¹²³ Für Übersichtsartikel zur geschichtlichen Einordnung und Synthese von Troponen bzw. Tropolonen siehe: (a) Pauson, P. L. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 9–136; (b) Bentley, R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 118–138; (c) Liu, N.; Song, W.; Schienebeck, C. M.; Zhang, M.; Tang, W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9281–9305; (d) Guo, H.; Roman, D.; Beemelmans, C. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1137–1155.

¹²⁴ Für einen Übersichtsartikel siehe: Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045.

¹²⁵ (a) de Mayo, P.; Takeshita, H.; Sattar, A. B. M. A. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 119; (b) de Mayo, P.; Takeshita, H. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 440–449; (c) de Mayo, P. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41–47.

Reaktion wiederholt als leistungsstarkes Instrument für die Synthese komplexer Verbindungen eindrucksvoll in Szene gesetzt.¹²⁶ Besonders die intramolekulare Variante der Alken-de Mayo-Reaktion cyclischer 1,3-Dicarbonyl-Derivate (vinyloge Carbonsäureester) ist ein vielgenutztes Werkzeug für den effektiven Aufbau mittelgroßer Ringe. Dies wird unter anderem eindrucksvoll in den Totalsynthesen von Longifolen¹²⁷ (**103**) oder Ingenol¹²⁸ (**107**) demonstriert, in denen die Fragmentierung der entsprechenden Cyclobutanoide zur Ringerweiterung genutzt wird (Abbildung 25).

Oppolzer & Godel (1978):



Winkler et al. (2002):

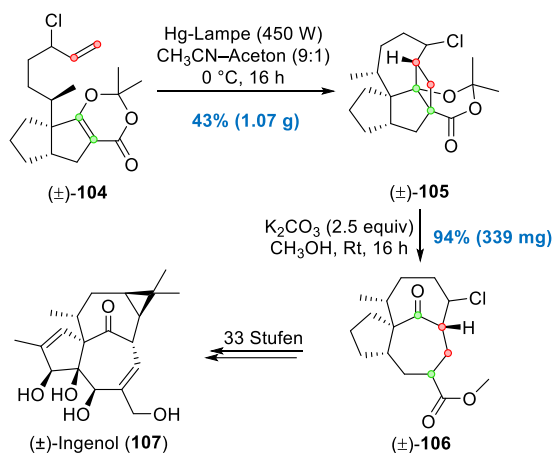


Abbildung 25. Praktische Anwendung der de Mayo-Ringerweiterung in der Darstellung komplexer Naturstoffe.

¹²⁶ Für Beispiele zur praxisnahen Anwendung der de Mayo-Reaktion siehe: (a) Buechi, G.; Carlson, J. A.; Powell, J. E.; Tietze, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2165–2167; (b) Partridge, J. J.; Chadha, N. K.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532–540; (c) Buechi, G.; Carlson, J. A.; Powell, J. E.; Tietze, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 540–545; (d) Pearlman, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6398–6408; (e) Barker, A. J.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2599–2600; (f) Barker, A. J.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1901–1904; (g) Disanayaka, B. W.; Weedon, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1282–1283; (h) Disanayaka, B. W.; Weedon, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2905–2910; (i) Benchikh le-Hocine, M.; Khac, D. D.; Fetizon, M. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 245–255.

¹²⁷ (a) Oppolzer, W.; Godel, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2583–2584; (b) Oppolzer, W.; Godel, T. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1154–1167.

¹²⁸ Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726–9728.

Oppolzer und Godel gelang die Darstellung des Bicyclo[3.2.0]heptanoids **101** durch intramolekulare Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition des vinylogen Esters **100**.¹²⁷ Hydrogenolytische Spaltung (H_2 , Pd/C) des Benzylcarbonats leitete unter CO_2 -Freisetzung die retro-Aldolisierung zum Cycloheptanon **102** ein. Weitere fünf Synthesestufen waren zur Komplettierung des Naturstoffs **103** notwendig. Winkler und Mitarbeiter nutzen ebenfalls eine intramolekulare (2+2)-PCA, um das Dioxinon **104** in das komplex-anellierte Cyclobutan **105** zu überführen.¹²⁸ Methanolat-vermittelte Umesterung des sechsgliedrigen Dioxanons (K_2CO_3 , CH_3OH) induzierte die Öffnung des Cyclobutans unter Ringexpansion zum Cycloheptanon **106**. In weiteren 33 Stufen wurde die Totalsynthese von Ingenol (**107**) letztlich finalisiert. Die beiden Beispiele bringen die Nützlichkeit der de Mayo-Sequenz zum Aufbau komplexer Carbocyclen durch Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung eindrucksvoll zur Geltung.

2.3.2 Idee: Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch Sequenz aus intramolekularer (2+2)-Photocycloaddition und anschließender Fragmentierung?

Die zahlreichen Anwendungsbeispiele¹²⁴ ermutigten dazu, auch für die Siebenring-Synthese der Gukulenin-eigenen α -Tropolone eine vergleichbare Ringexpansions-Strategie heranzuziehen. Aus retrosynthetischer Sicht erschien vor allem der Zugang zu einem Bicyclo[3.2.0]heptanon der Form **108** wünschenswert. Formal handelt es sich dabei um das Produkt einer intramolekularen Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition des vinylogen Esters **109**. Das Bicyclo[3.2.0]heptanoid **108** wurde für die geplante Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung und anschließende Funktionalisierung zum angestrebten Tropolonoid **93** als besonders attraktiver Synthesebaustein erachtet (Abbildung 26).

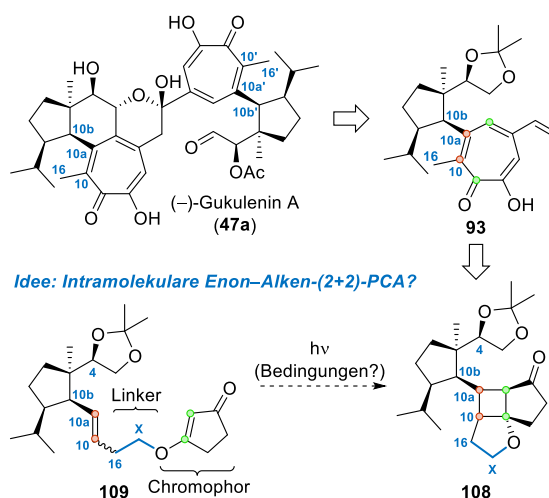


Abbildung 26. Bicyclo[3.2.0]heptanoid **108** durch intramolekulare Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition zugänglich?

Durch die intramolekulare Reaktionsführung sollte der Kurs der Photochemie determiniert und ein mögliches Positionselektivitätsproblem der einleitenden PCA umgangen werden. Bezogen auf den Photovorläufer **109** sind zwei wichtige strukturelle Merkmale hervorzuheben: Chromophor (vinyloger Ester des 1,3-Cyclopentandions) und Linkeratom-Brücke (blau). Der Linker bzw. das Linker-Atom CX verbindet das Chromophor über das Enol-Sauerstoffatom¹²⁹ mit der substituierten Propenyl-Einheit. Durch die Positionierung der Doppelbindung bildet die Propenyl-Einheit bereits die komplexe naturstoffeigene C10a/C10/C16-Kohlenstoffatom-Triade ab und fungiert obendrein als Verknüpfungspunkt zum hochsubstituierten Cyclopentanoid. Der Linker kann somit als Bindeglied zwischen den beiden reagierenden Molekülteilen verstanden werden. Erste Versuche zur intramolekularen Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition des oben dargestellten Photovorläufers **109** konnten von Tymann erfolgreich in die Tat umgesetzt werden.¹³⁰ Allerdings scheiterten anschließende Versuche zur ring-erweiternden Fragmentierung des **108**-eigenen Bicyclo-[3.2.0]heptanon-Kerns und erforderten daher ein Umdenken in der Synthesestrategie.¹³⁰

2.3.3 Entwicklung der ersten intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion

Eine Enon-Alkin-(2+2)-Photocycloaddition erschien gleich aus mehreren Aspekten vorteilhaft: Zum einen würde ein eingebettetes Cyclobuten die Komplexität gegenüber einem Cyclobutan erheblich senken (weniger Chiralitätszentren). Und zum anderen sollte die vorherrschende Cyclobuten-Ringspannung mit einer erhöhten Tendenz zur Ringexpansion einhergehen. Zudem würde die (2+2)-PCA bereits zur Implementierung der strategisch wichtigen C10a(sp²)/C10b(sp³)- σ -Bindung führen. Ein angestrebter Photovorläufer würde somit in Gestalt des vinylogenen Esters **110a** auftreten, welcher nach einleitender Enon-Alkin-(2+2)-PCA das gewünschte Bicyclo-[3.2.0]heptenoid **111a** bilden sollte. Trotz intensiver Literaturrecherche scheinen **110a**-ähnliche Systeme vergleichsweise wenig erforscht (Abbildung 27).

¹²⁹ Für Beispiele intramolekularer de Mayo-Sequenzen, in denen das Chromophor im Photosubstrat über ein Enol-Sauerstoffatom verlinkt ist, siehe: (a) Tamura, Y.; Ishibashi, H.; Kita, Y.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 101–102; (b) Ikeda, M.; Ohno, K.; Homma, K.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2062–2068; (c) Kojima, T.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 323–326; (d) Berkowitz, W. F.; Perumattam, J.; Amarasekara, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3665–3668; (e) Inouye, Y.; Shirai, M.; Michino, T.; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 324–326; (f) Maeda, K.; Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2880–2882; (g) Hehn, J. P.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1892–1895; (h) Brimioulle, R.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12921–12924.

¹³⁰ Versuche diesbezüglich wurden von Tymann mit dem C4-Epimer des vinylogenen Esters **109** durchgeführt. Vergleiche hierzu Quelle [104].

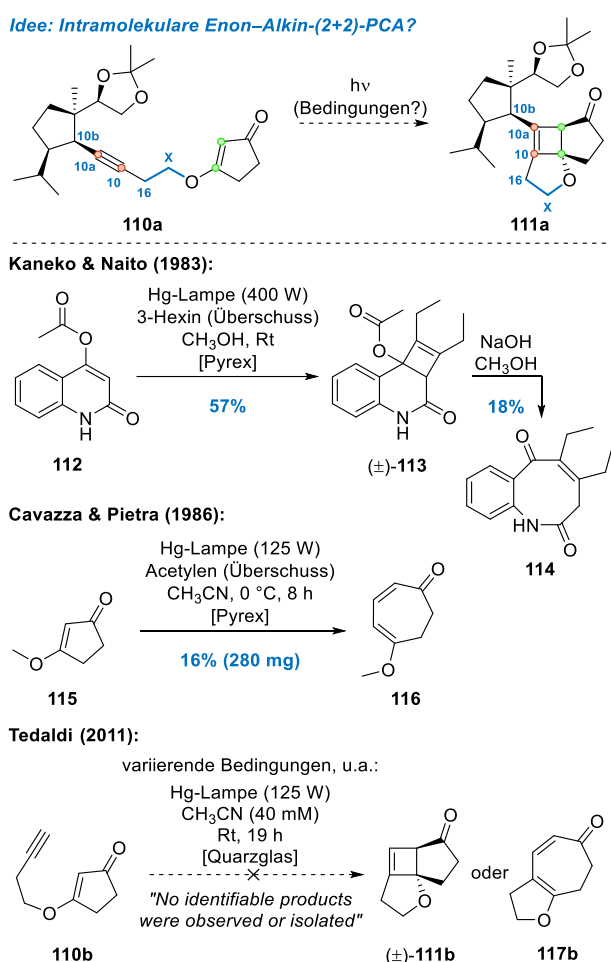


Abbildung 27. Literaturpräzedenz zur Alkin-de Mayo-Reaktion.

In einem frühen Beispiel einer intermolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion berichteten Kaneko und Naito zunächst über die Bestrahlung des vinylogenen Carbamats **112** und 3-Hexin mit einer Hochdruck-Quecksilberdampfampe (400 W). Die resultierende (2+2)-PCA führte zur Isolierung des Cyclobutens **113**, welches im Anschluss einer Acetatspaltung (NaOH in Methanol) unterzogen wurde. Spontane retro-Aldolisierung unter Cyclobuten-Ring-erweiterung führte somit zur Bildung des achtegliedrigen Benzolactams **114**.¹³¹ In einem weiteren Beispiel von Cavazza & Pietra aus dem Jahr 1986,¹³² wurde der vinyloge Methylester **115** in Anwesenheit eines Acetylen-Überschusses bestrahlt (125 W Mitteldruck-Quecksilberdampfampe). Die Autoren konnten interessanterweise das bereits ringerweiterte Cycloheptadienon **116** in einer Ausbeute von 16% (280 mg) isolieren. Ein etwaig intermediär auftretendes Cyclobuten wurde hingegen nicht beobachtet. Bei dem Versuch einer intramolekularen Variante der Alkin-de Mayo-Reaktion, wie sie auch in der Gukulenin-Synthese angestrebt wurde, bestrahlte Tedaldi den vinylogenen Ester **110b** mit einer Breitband-

¹³¹ Naito, T.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 366–369.

¹³² Cavazza, M.; Pietra, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1480–1481.

emittierenden Hg-Lampe (125 W).¹³³ Allerdings wurde auch nach Variation der Bedingungen nur die Bildung undefinierter Zersetzungsprodukte anstelle des Cyclobutens **111b** oder Dienons **117b** beobachtet. Interessanterweise präsentierte Tedaldi mit **110b** einen vinylogenen Ester, dessen Photovorläufer-Grundstruktur auch von uns angestrebt wurde. Umso ernüchternder erschien dieses Ergebnis zunächst für das weitere Vorhaben. Ungeachtet dessen wurde ein Versuch gestartet, das synthetisch leicht zugängliche Strukturanalogon **110c**¹³⁴ als Testsubstrat unter photochemischen Bedingungen auf die Probe zu stellen (Abbildung 28)

Tymann & Bednarzick (2016):

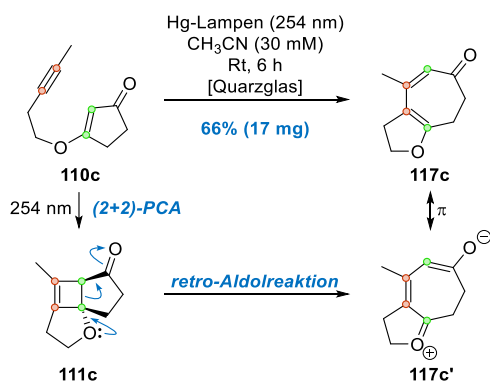


Abbildung 28. Erste intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion im Rahmen einer Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung.

Auf Basis einer UV/Vis-Analyse von **110c** wurde für die Bestrahlung eine quasi-monochromatische Lichtquelle (16 × 8 W Niederdruck-Quecksilberdampf lampen, 90% der Energie wird bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ emittiert) als sinnvoll erachtet. Erfreulicherweise lieferte die sechsstündige Bestrahlung einer **110c**-enthaltenden Lösung (entgastetes CH_3CN , Quarzglas-Reaktionsgefäß, Raumtemperatur) bereits das vollständig ringexpandierte Cycloheptadienon **117c** in annehmbarer Ausbeute (66%, 17 mg).¹³⁵ Ähnlich zu dem experimentellen Ergebnis von Cavazza und Pietra konnte ein mutmaßlich intermediär auftretendes Cyclobuten **111c** weder beobachtet noch isoliert werden. Nach bislang gültiger Mechanismushypothese wird allerdings davon ausgegangen, dass eine einleitende Enon–Alkin-(2+2)-Photocycloaddition zur Cyclobuten-Bildung führt, ehe eine retro-Aldolisierung die Ringexpansion initiiert. Hierbei ist anzumerken, dass das zwitterionische Intermediat **117c'** bereits eine mesomere Grenzstruktur des Cycloheptadienons **117c** darstellt. Insgesamt konnte diese

¹³³ Tedaldi, L. M. *Novel methods in [2+2] photocycloadditions and cysteine modification* Dissertation, University College London, 2011.

¹³⁴ Der vinyloge Ester **110c** konnte durch eine einfache Brønsted-Säurekatalysierte ($\text{PTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Kondensationsreaktion zwischen 3-Pentin-1-ol und 1,3-Cyclopentandion zugänglich gemacht werden. Siehe hierfür auch Quelle [136].

¹³⁵ Bednarzick, U. *Studien zur intramolekularen Enon–Alkin-[2+2]-Photocycloaddition im Rahmen einer photoinduzierten Zweikohlenstoff-Ringerweiterung* Masterarbeit, Technische Universität Dortmund, 2016.

bislang präzedenzlose Sequenz als erste intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion zum Aufbau von mittelgroßen Carbocyclen klassifiziert werden (Abbildung 29).

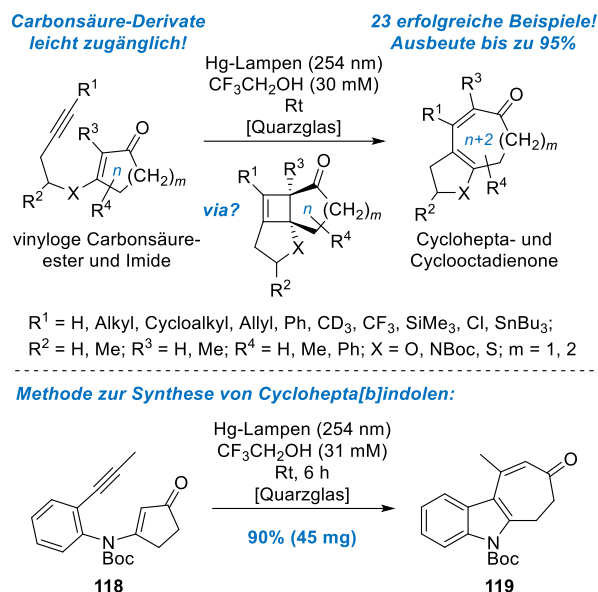


Abbildung 29. Substratvariationsstudien im Zuge der intramolekularen Alkin-(Aza)de Mayo-Reaktion.

Auf dem vielversprechenden Ergebnis aufbauend, wurde letztendlich ein generalisiertes Protokoll entwickelt, um die intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion im Rahmen einer Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung für den Aufbau mittelgroßer Carbocyclen zu nutzen.¹³⁶ Unter vollends optimierten Bedingungen wurden durch den Einsatz von polar protischen Lösungsmitteln, wie dem starken Wasserstoffbrücken-Donor 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$), die besten Resultate erzielt. Die Sequenz zeichnet sich besonders durch ihre guten bis sehr guten Ausbeuten von bis zu 95% aus und ließ sich auf unterschiedlich substituierte Carbonsäure-Derivate ($\text{X} = \text{O}$) anwenden. Diese waren in der Regel aus einfachen Startmaterialien leicht zugänglich. Dabei wurde nicht nur das Substitutionsmuster am Alkin (R^1) variiert, sondern auch Substituenten am Linker-Gerüst (R^2) oder am Chromophor (R^3 oder R^4) eingeführt. Neben siebengliedrigen Cycloheptadienonen ($m = 1$) konnte auch Achtring-Analoga in Form von Cyclooctadienonen ($m = 2$) dargestellt werden. Durch Variation des Heteroatoms X ließ sich die Methode ebenfalls auf vinyloge Imide erweitern ($\text{X} = \text{NBoc}$). Dadurch konnte das Protokoll einer intramolekularen Alkin–Aza-de Mayo-Reaktion etabliert werden. Erfreulicherweise ließ sich durch die Bestrahlung des vinylogenen Esters **118** ebenfalls das bereits ringerweiterte Cyclohepta[b]indol **119** zugänglich machen.

¹³⁶ Tymann, D.; Tymann, D. C.; Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 15779–15783.

2.4 Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A nach Tymann

Wie bereits erwähnt, konnte auch unsere Arbeitsgruppe einen Beitrag zur Erforschung der Gukulenin-Naturstoffe leisten. Die Studien von Tymann zur Totalsynthese von Gukulenin A (**47a**) stützten sich dabei weitestgehend auf die strukturelle und retrosynthetische Analyse dieses außergewöhnlichen Metaboliten aus vorigem Abschnitt. Auf Basis der Ergebnisse zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion wurde schnell deutlich, dass die Stärken der neu entwickelten Methode nur durch eine lineare Synthesestrategie ausgenutzt werden könnten. Tymann gelang in einer hürdenreichen aber letztlich erfolgreichen 23-stufigen „ex-chiral-pool“-Synthese die Darstellung eines fortgeschrittenen Gukulenin A-Vorläufers in Form des Homodimers **143** (Abbildung 30).^{104,137}

Tymann (2018):

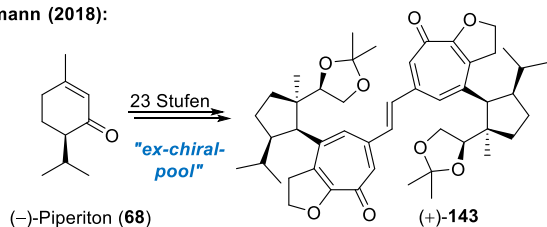


Abbildung 30. Synthese des bis-tropolonoiden Homodimers (**143**) ausgehend von (-)-Piperiton nach Tymann.

Der „Werdegang“ der Synthese sowie die Ausarbeitung der einzelnen Synthesestufen ist auch für die vorliegende Arbeit von großer Wichtigkeit. Auf den folgenden Seiten sollen daher die einzelnen Syntheseabschnitte und die damit verbundenen Gedankengänge näher beleuchtet werden. Eingeleitet wurde die Synthese, analog zu Gao und Mitarbeitern, durch eine LAH-Reduktion¹³⁸ von (-)-Piperiton (**68**), gefolgt von einer Prileschajew-Epoxidierung¹³⁹ (*m*-CPBA) des erhaltenen Rohproduktes. Da die Reduktion des Ketons bereits mit moderater Diastereoselektivität verlief (dr ca. 2:1, NMR), resultierten nach Epoxidierung¹⁴⁰ zwei diastereomere Piperitoloxide. Ungeachtet dessen konnte nach säulenchromatographischer Abtrennung des Mindermengendiastereomers das Piperitoloxid **121** als einziges Diastereomer erhalten werden (49%, 5.4 g über zwei Stufen). Silylierung des sekundären Alkohols mit TBSCl führte zu dem Silylether **122** (89%, 21.6 g), welcher als taugliches Substrat für die notwendige Ringkontraktion von Sechs- zu Fünfring

¹³⁷ Tymann, D.; Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4072–4076.

¹³⁸ Macbeth, A. K.; Milligan, B.; Shannon, J. S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 901–902.

¹³⁹ Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.

¹⁴⁰ Die Epoxidierung von Allylalkoholen erfolgt durch Ausnutzung des Henbest-Effektes unter stereochemischer Kontrolle. Siehe hierzu: Henbest, H. B.; Wilson, R. A. *L. J. Chem. Soc.* **1957**, 1958–1965.

angesehen wurde. Als Werkzeug diente, analog zu Gao *et al.*, eine ringkontrahierende Meinwald-Umlagerung. Als Brønsted-Säure fungierte der heterogener Ionentauscher Amberlyst-15, dessen besondere Beschaffenheit eine einfache Abtrennung durch Filtration erlaubte. Unter fein optimierten Reaktionsbedingungen wurde der Silylether **122** zunächst in den an C3a korrekt konfigurierten und oxidationsanfälligen Cyclopentancarbaldehyd **123** überführt und anschließend unter Wittig-Bedingungen¹⁴¹ direkt olefiniert. Nachfolgend wurde der TBS-Ether des Vinylcyclopentanoids **124** Fluorid-induziert gespalten (TBAF) und der erhaltene Homoallylalkohol **125** einer erneuten Prileschajew-Epoxidierung (*m*-CPBA) für die Installation des korrekt konfigurierten Chiralitätszentrums an C4 unterworfen. Es folgten eine Epoxid-Ringöffnung von **126** unter Brønsted-basischen Bedingungen (wässr. NaOH, DMSO), Transketalisierung (2,2-DMP, PPTS) des vicinalen Diols **127** und IBX-Oxidation des sekundären Alkohols **128**, um das Keton **129** (59%, 1.5 g über 3 Stufen) zu liefern (Abbildung 31).

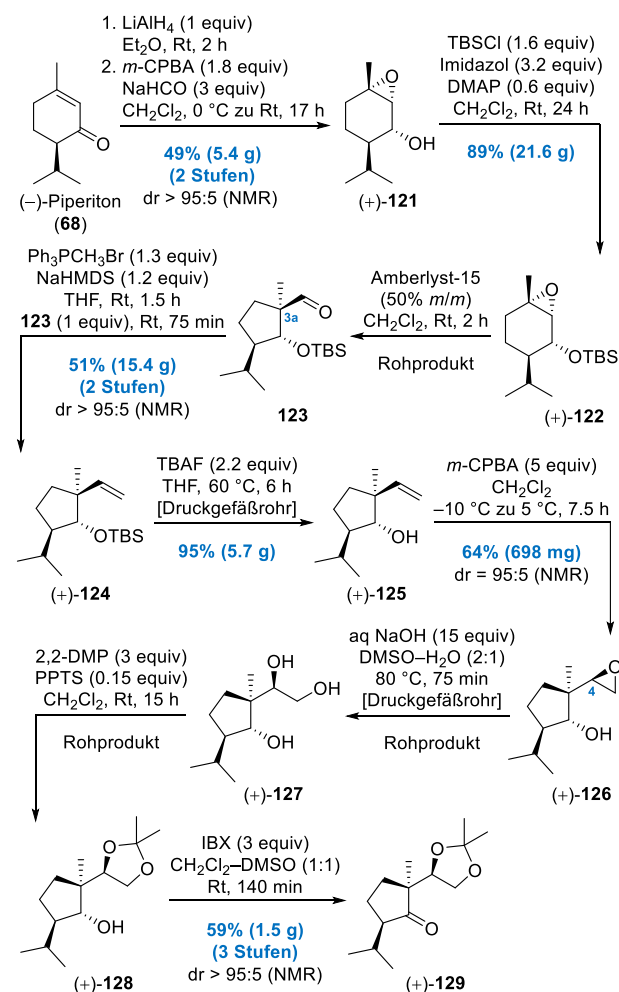


Abbildung 31. Teil I: Aufbau des hochsubstituierten Cyclopentanoids durch eine Ringkontraktions-Strategie ausgehend von (-)-Piperiton.

¹⁴¹ (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330; (b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

Der zweite Teilabschnitt der Synthese wurde mit der Methylenierung des C10b-Ketons eingeleitet, welche nur durch das Nysted-Reagenz¹⁴² (**130**) in Kombination mit TiCl₄ und verhältnismäßig hohem Arbeitsaufwand zu bewerkstelligen war.¹⁴³ Vervollständigung der korrekt konfigurierten Stereotriade gelang durch Ketalhydrolyse (wässr. HCl) des Acetonids **131** und Diastereofacedifferenzierende Hydroborierung (H₃B•THF) des Diols **130** mit subsequenter Aufarbeitung unter oxidativen Bedingungen (NaOH, NaOCl).¹⁴⁴ Das Triol **133** wurde abermals mit 2,2-DMP in Anwesenheit katalytischer Mengen PPTS transketalisiert, um somit den primären Alkohol **134** über drei Stufen in sehr guter Ausbeute (88%, 3 g) darzustellen. Eine Kristallstruktur von **134** konnte erfreulicherweise über die korrekte Installation aller neu gebildeten Chiralitätszentren und somit die vorhandene all-*cis*-Stereotriade aufklären. Für das weitere Vorgehen wurde **134** zunächst mit IBX zum entsprechenden Aldehyd **94** oxidiert und die Alkinylierung zum terminalen Alkin **135** durch das *in situ* generierten Colvin-Reagenz¹⁴⁵ (Me₃SiCN₂Li) realisiert. Die nachfolgende C₂-Homologisierung von **135** konnte ereignislos durch nucleophile Addition an Ethylenoxid unter Epoxid-Ringöffnung erreicht werden, um so den kettenverlängerten Homopropargylalkohol **136** zu erhalten (82%, 771 mg). Abschließende Redoxkondensation mit 1,3-Cyclopentandion¹⁴⁶ (**137a**) unter Mitsunobu-Bedingungen¹⁴⁷ lieferte den vinylogen Ester **110a** (83%, 104 mg). Im Grammmaßstab war die Mitsunobu-Reaktion jedoch nicht mehr praktikabel, da eine säulenchromatographische Aufreinigung durch die anfallenden Koppelprodukte (Triphenylphosphinoxid und 1,2-Diisopropylhydrazindicarboxylat) massiv erschwert wurde (Abbildung 32).¹⁴⁸

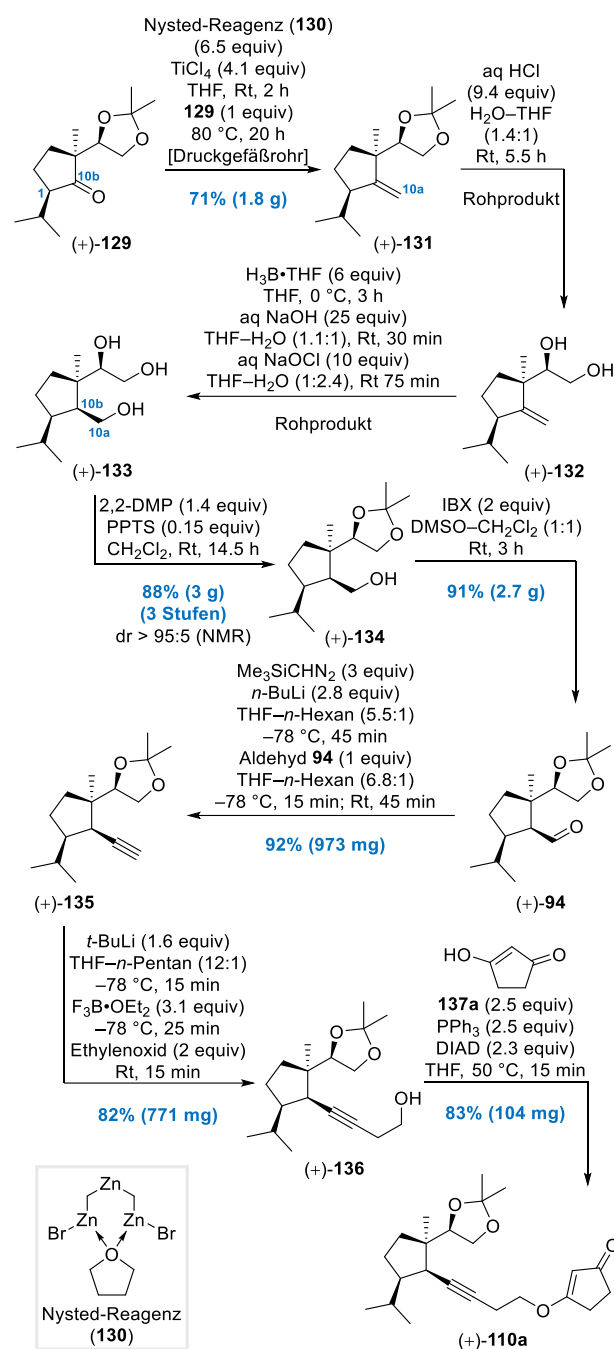


Abbildung 32. Teil 2: Vervollständigung der all-*cis*-konfigurierten Stereotriade sowie Synthese des photochemietauglichen Vorläufers.

Mit den hoffnungsvollen Ergebnissen zur Photochemie des Testsubstrats **110c**, konnte nun auch der Gukulenin-nahe Synthesebaustein **110a** zu ersten Versuchen einer intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion herangezogen werden. Wie sich erfreulicherweise herausstellte, konnte das deutlich komplexere Substrat **110a** unter nahezu identischen photochemischen Reaktionsbedingungen (Substrat gelöst in entgastem CF₃CH₂OH, Bestrahlung mit *quasi*-monochromatischen UV-C-Lampen bei Raumtemperatur) mit sehr guten Ausbeuten in das zum Siebenring erweiterte Cycloheptadienon **117a** umgesetzt werden (92%, 519 mg). Für diese Transformation konnte mechanistisch gesehen ebenfalls eine zweigeteilte Sequenz,

¹⁴² (a) Nysted, L. N. US Patent 3,865,848, Feb 11, 1975; *Chem. Abstr.* 1975, 83, 10406g; (b) Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313–315.

¹⁴³ Alternative Bemühungen zur Keton-Methylenierung nach Wittig, Peterson, Petasis oder Lombardo ergaben entweder keinen Umsatz oder führten zur C1-Epimerisierung des Startmaterials.

¹⁴⁴ Die direkte Hydroborierung des Acetonids **131** führte intramolekular zu einer nicht unterdrückbaren reduktiven Ketalsspaltung, ausgelöst durch das *in situ* gebildete Bororganyl.

¹⁴⁵ (a) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151; (b) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869; (c) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107–108.

¹⁴⁶ Die gemessene Säurekonstante von 1,3-Cyclopentandion in H₂O wird mit pK_s = 5.23 angegeben (Vergleichswert für AcOH: pK_s = 4.76 in H₂O), weshalb **137a** in diesem Kontext als vinyloge Carbonsäure verstanden werden kann. Siehe hierfür: Wong, F. M.; Keeffe, J. R.; Wu, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3561–3564.

¹⁴⁷ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382; (b) Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427–3430; (c) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679–680.

¹⁴⁸ Im Gramm-Maßstab war nach der Mitsunobu-Reaktion ein synthetischer Umweg notwendig: 1. La(NO₃)₃-vermittelte Ketalsspaltung von **136** zur Erhöhung der Produktpolarität; 2. Säulenchromatographische Abtrennung der Koppelprodukte; 3. Erneute Transketalisierung (2,2-DMP, PPTS) zum Erhalt des vinylogen Esters **110a**.

bestehend aus intramolekularer Enon–Alkin-(2+2)-Photocycloaddition (PCA) gefolgt von einer rasch einsetzenden retro-Aldolreaktion als plausibel erachtet werden. Wie auch bei der Bestrahlung des Testsubstrats wurde ein mutmaßlich intermediär auftretendes Cyclobuten entlang des Reaktionspfades weder isoliert noch dünnstschichtchromatographisch detektiert. Durch diese elegante und gleichzeitig effektive Transformation konnten zwei enorm wichtige syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen zeitgleich gemeistert werden: Zum einen die Konstruktion des Siebenringes, der den Grundstein für die beabsichtigte Funktionalisierung zum Tropolon ebnete. Und zum anderen wurde die als strategisch besonders wichtig erachtete C10a(sp²)/C10b(sp³)- σ -Bindung zwischen Cyclopentanoid und Cycloheptanoid vollständig implementiert. 2D-NMR-Experimente (NOESY) ließen weiterführend auf eine *aR*-konfiguriert Chiralitätsachse schließen, weswegen der Reaktionsverlauf als vollständig atropdiastereoselektiv klassifiziert werden darf.

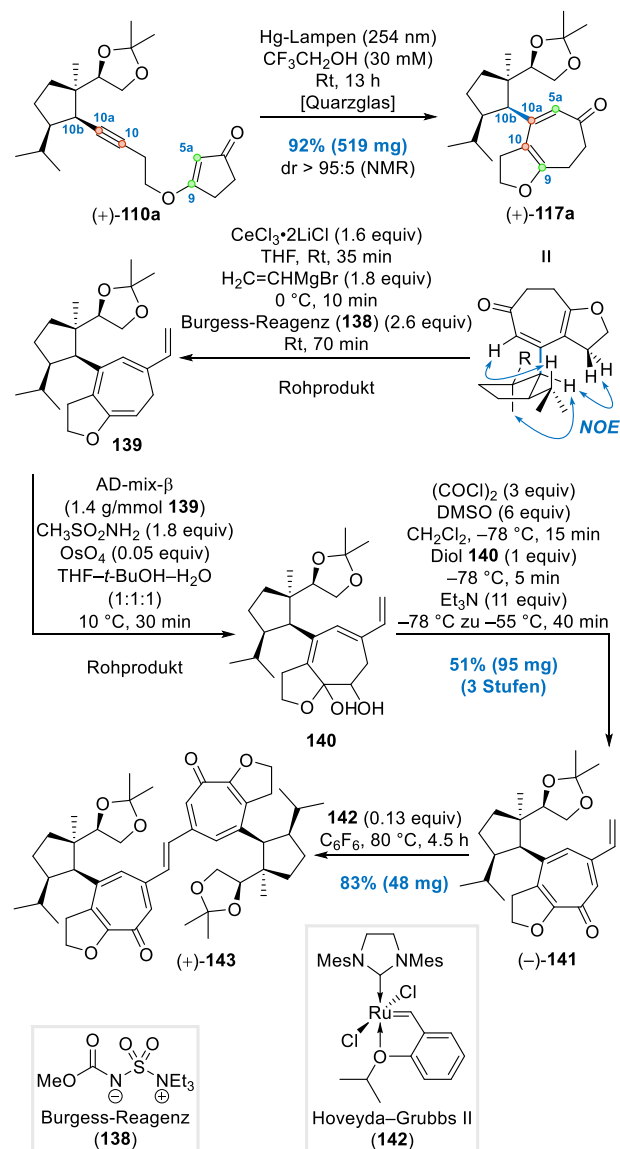


Abbildung 33. Teil 3: Alkin-de Mayo-Reaktion, Cycloheptadienon-Funktionalisierung und Homometathese zum Homodimer **143**.

Das Cycloheptadienon **110a** machte es nun möglich, die weitere Funktionalisierung in Richtung des tropolonoiden Grundgerüsts in Angriff zu nehmen. Mit dem Symmetriegedanken im Hinterkopf war die Installation einer dimerisierungstauglichen Einheit im cycloheptanoiden Teil des Moleküls nötig. Mit dem Blick auf eine Alken-Metathese gerichtet, wurde die Installation einer Ethenyl-Einheit durch reduktive Vinylierung realisiert. In einer Sequenz bestehend aus Addition und Eliminierung wurde zunächst Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart des Lewis-Säure-Komplexes CeCl₃·2LiCl¹⁴⁹ an die C6-Ketocarbonylgruppe addiert (1,2-Addition). Das neu gebildete Alkoholat wurde anschließend durch die Zugabe des Burgess-Reagenzes¹⁵⁰ (**138**) in eine gute Abgangsgruppe überführt, wobei die anschließende Eliminierung entgegen der Erwartung bereits das aktivierte Tetraen **139** generierte. Im Nachhinein betrachtet erscheint dies jedoch durchaus plausibel, da die mutmaßlich E1-artig-verlaufende Eliminierung durch ein resonanzstabilisiertes Oxocarbenium-Ion dirigiert werden könnte. Durch diesen unerwarteten Reaktionsverlauf ergab sich die Gelegenheit, den elektronenreichen Vinylether gezielt adressieren zu können, um auf diesem Weg die gewünschte oxidative Funktionalisierung am Siebenring vorzunehmen. Dies gelang durch Sharpless-Dihydroxylierung¹⁵¹ (AD-mix- β , OsO₄) von **139**, um das labile Diol **140** als mutmaßliches Diastereomergemisch zu liefern. Der sekundäre Alkohol wurde unter Swern-Bedingungen¹⁵² final oxidiert und der tertiäre Alkohol unter den herrschenden Bedingungen im gleichen Zug desoxygeniert. Die Dreistufen-Sequenz (ausgehend vom Cycloheptadienon **110a**) war nunmehr der erfolgreiche Schlüssel für die Komplettierung des tropolonoiden Grundgerüsts und lieferte den Vinyltropolonether **141** in guter Ausbeute. Zu guter Letzt konnte eine Homometathese von **141** durch Zuhilfenahme des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der 2. Generation (**142**) in dem perfluorierten Lösungsmittel Hexafluorbenzol¹⁵³ die Synthese des homodimeren C₂-dissymmetrischen Bis- α -Tropolonethers **143** abschließen (Abbildung 33).

Im Hinblick auf die Synthese des beeindruckenden Homodimers **143** lässt sich resümieren, dass ein Großteil der auferlegten syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen bereits gemeistert werden konnten. Ausgehend von dem kommerziell verfügbaren Monoterpenoid

¹⁴⁹ Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500.

¹⁵⁰ Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744–4745.

¹⁵¹ (a) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

¹⁵² Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 1651–1660.

¹⁵³ Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971.

Piperiton (**68**), startete die „ex-chiral-pool“-Synthese mit der Konstruktion des hochsubstituierten Cyclopentanoids. Schlüssel zum Erfolg war eine Ringverengungs-Strategie in Form einer Brønsted-Säure-vermittelten Meinwald-Umlagerung. Die anschließende Funktionalisierung des Cyclopentanoids und Komplettierung der all-*cis*-konfigurierten Stereotriade bereiteten auf eine photochemische Ringexpansions-Strategie vor. Eine neuartige intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion stellte sich letztlich nicht nur als exzellentes Werkzeug für den Aufbau des cycloheptanoiden Ringes heraus. Vielmehr leistete diese Reaktion mit der Implementierung der strategischen C10a(sp²)/C10b(sp³)-σ-Bindung einen wichtigen Beitrag zum Aufbau der einzigartigen Molekülarchitektur. Abgeschlossen wurde die Synthesesequenz durch Siebenring-Funktionalisierung und Homometathese des α-Tropolonethers **141** zur Darstellung eines C₂-dissymmetrischen Homodimers in Form der Verbindung **143**.

2.5 Problemstellung: Entfernung der redundanten Kohlenstoffatome CX

Obwohl die mehrstufige Synthesesequenz nach Tymann mit einer Vielzahl an Stärken aufwartet, offenbarte sich eine bisweilen unterschätzte Schwachstelle entlang des Pfades. Dies wird bei genauerem Vergleich der Atomgerüste von Gukulenin A (**47a**) und dem Homodimer **118** deutlich: Dem marinen Tetraterpenoid **47a** wohnt, wie die Naturstoffklasse bereits verrät, ein C₄₀-Grundkörper inne. Das von Tymann dargestellte Homodimer **118** hingegen verfügt über ein C₄₂-Gerüst. Offensichtlich waren in der Kernstruktur des Dimers **118** zwei Kohlenstoffatome verankert, die nicht Teil des Naturstoffes sind. Dieser Sachverhalt lässt sich auf die intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion und die zugrundeliegende Struktur des photochemischen Linkers zurückführen (Abbildung 34).

Infolge der intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion wurde, neben dem Cycloheptanoid, auch ein anellierter Fünfring ausgebildet. Mag man den fünfgliedrigen Heterocyclen einem Strukturmotiv zuordnen, so ließe sich dieser als Dihydrofuran klassifizieren. Dabei werden den beiden Kohlenstoffatomen des Dihydrofurans unterschiedliche Funktionen zugesprochen: Während die Methylengruppe an C16 als Teil des Gukulenins angesehen werden kann (zukünftige C16/C16'-Methylgruppe), ist das Kohlenstoffatom CX nicht im Naturstoff vorhanden. Die beiden somit als überschüssig geltenden Linkerkohlenstoffatome mussten daher auf späterer Stufe wieder entfernt werden. Und genau in diesem Punkt offenbart sich die Krux der dargelegten Synthesesequenz, da die

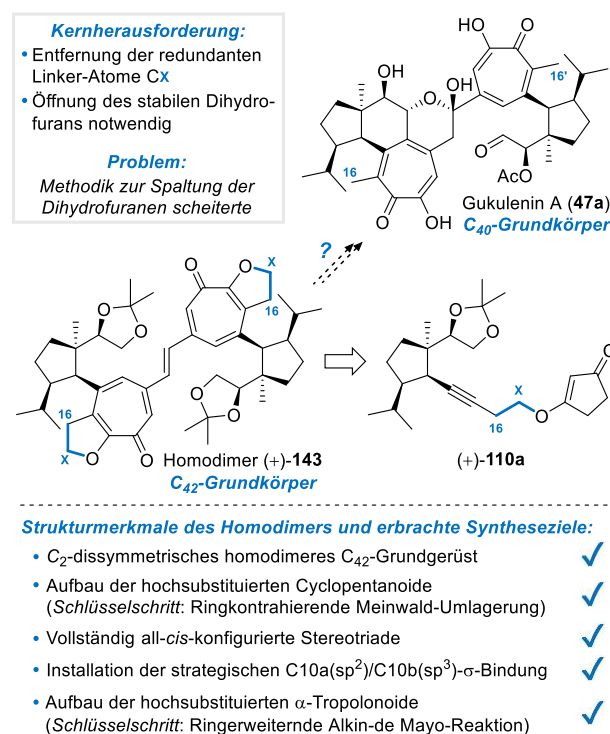


Abbildung 34. Darlegung der vorherrschenden Problematik: Spaltung der Dihydrofurane sowie Entfernung der redundanten Linker-Atome.

Spaltung des Dihydrofuran-Strukturmotivs ein äußerst kniffliges Unterfangen darstellte. Für den unumgänglichen Abbau der redundanten Kohlenstoffatome war dies jedoch von Nöten, weshalb nach einem Weg gesucht wurde, um das geplante Vorhaben zu einzuleiten. Entlang der Dreistufen-Funktionalisierung von Photoprodukt **117a** zu Tropolonether **139** boten sich auf dem Papier auch für die labilen Rohprodukte (Tetraen **137** und Diol **138**) interessante Optionen zur Ringöffnung oder Funktionalisierung. Trotz intensiver Bemühungen konnte letzten Endes keine gewinnbringende Strukturmanipulation erzielt werden, um dem Abbau der redundanten Kohlenstoffatome CX näher zu kommen.¹⁰⁴

2.6 Temporäre Linker-Systeme als vielversprechende Alternative?

Temporäre und potenziell spaltbare Linker-Systeme eröffnen bisweilen interessante Möglichkeiten zur nachträglichen Funktionalisierung photochemisch-generierter Molekulargerüste. Zu den interessantesten Systemen dieser Klasse zählen Acetal-basierte Linker, wenngleich eine sorgfältige Literaturrecherche diesbezüglich nur eine überschaubare Anzahl an Beispielen zu bieten hat. Ein Blick auf das Anwendungsspektrum erscheint nichtsdestotrotz lohnenswert, da diese als naheliegende Alternative für die voranschreitende Gukulenin-Totalsynthese erachtet wurden.

2.6.1 Anwendung Acetal-basierter Linker-Systeme in der Photochemie

Methylenacetale, ansonsten als robuste Schutzgruppe¹⁵⁴ von 1,2- oder 1,3-Diolen (Bildung von 1,3-Dioxolanen bzw. -Dioxanen) bekannt, stellen im Kontext temporärer Linker ein nützliches Templat dar. Auch wenn Methylenacetal-basierte Linker in der Photochemie bisweilen nur wenig Beachtung gefunden haben, qualifiziert sich das Methylenacetal-Strukturmotiv, nicht zuletzt durch die Möglichkeit des spurenlosen Kohlenstoffatomabbaus, durchaus als nützliches Linker-Kettenglied.

Im Jahr 1992 präsentierten Kraus und Wu, im Rahmen ihrer Synthese des in Pflanzen der Gattung *Podophyllum* vertretenen Lignans¹⁵⁵ Picropodophyllin (**147**), ein interessantes Beispiel unter Anwendung eines Methylenacetal-Linkers. Die Autoren bedienten sich einer Tandem-Reaktionssequenz bestehend aus Photoenolisierung und gefolger Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des zentralen Tetrahydronaphthalin-Kerns (Abbildung 35).¹⁵⁶

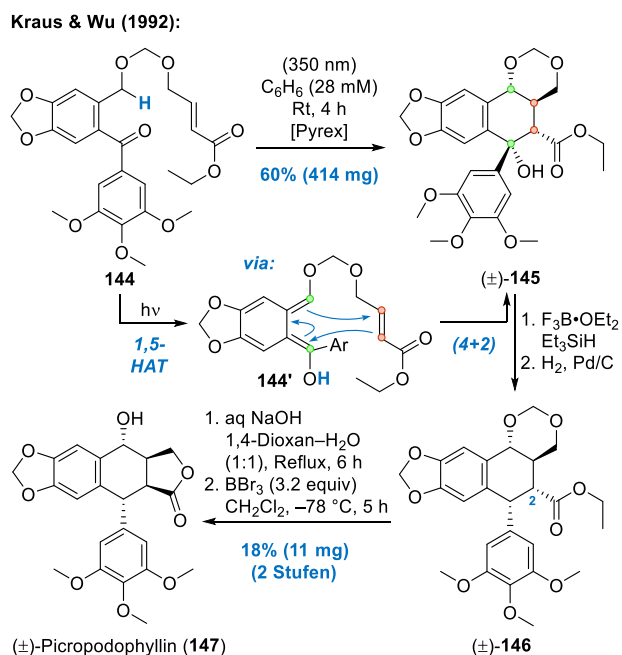


Abbildung 35. Anwendung einer Tandem-Photoenolisierung/Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau der Tetrahydronaphthalen-Untereinheit in der Synthese von Picropodophyllin (**147**) nach Kraus und Wu.¹⁵⁶

Zur Bewerkstelligung der geplanten Tandem-Sequenz wurde das in Benzol gelöste Diarylketon **144** in einem Rayonet-Reaktor bestrahlt ($\lambda = 350$ nm). Eine 1,5-H-Abstraktion (1,5-HAT) unter photochemischer Anregung leitete eine Photoenolisierung ein, wodurch das erforder-

liche Dien **144'** generiert wurde. Intramolekulare Diels–Alder-Reaktion mit der π -Bindung des α,β -ungesättigten Esters, welches über ein Methylenacetal-Linker mit dem Dien verknüpft war, führte zum diastereoselektiven Aufbau des Tetrahydronaphthalens **145**. Eine Desoxygenierung gefolgt von einer diastereoselektiven Hydrierung des resultierenden Dihydronaphthalins lieferten **146**, dessen C2-Ethylester mit wässriger NaOH verseift und unter den Brønsted-basischen Bedingungen epimerisiert wurde. Lewis-saure Spaltung (BBr_3) des 1,3-Dioxans und gleichzeitige Lactonisierung des primären Alkohols komplettierte schlussendlich die Synthese von **147**.

Eines der ersten Beispiele einer intramolekularen Enon–Alken-(2+2)-Photocycloaddition unter Einsatz eines Methylenacetal-Linkers stammt ebenfalls von Kraus und Zheng aus dem Jahr 1993.¹⁵⁷ Ihre Studien widmeten sich dem Aufbau des 6(A)–8(B)-Ringsystems von Taxan¹⁵⁸ (**148**) abgeleiteten Diterpenoiden (Abbildung 36).

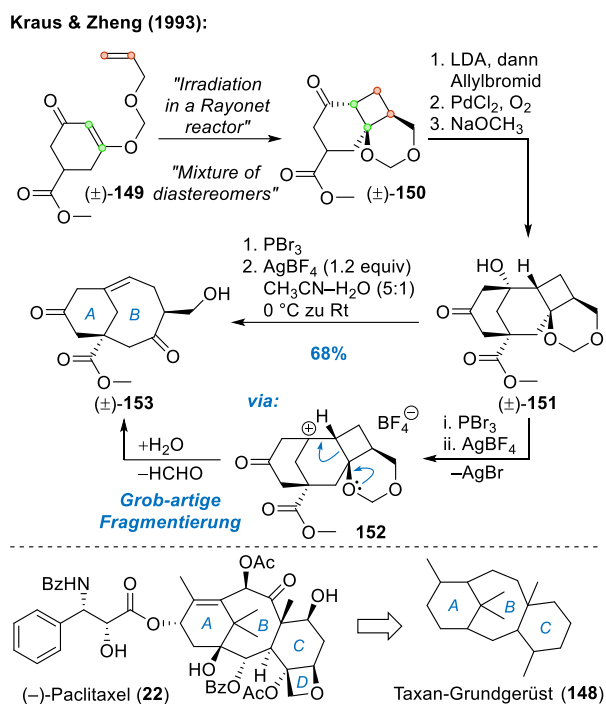


Abbildung 36. Enon–Alken-(2+2)-PCA eines Methylenacetal-Linkers und weiterführende Grob-artige Fragmentierung zum Aufbau eines Bicyclo[5.3.1.]undecanoids **153** nach Kraus & Zheng.^{157,159}

Bestrahlung des vinylogenen Esters **149** in einem Rayonet-Photoreaktor ermöglichte den Zugang zum Cyclobutan **150** durch intramolekulare (2+2)-PCA.¹⁵⁹ Weiterführende Allylierung in α -Position zum Ester, Wacker–Tsuji-Oxidation und Aldoladdition wurden zum Aufbau des Tetracarbo-cyclo **151** genutzt. Für die B-Ringerweiterung

¹⁵⁴ Für eine Übersicht von Methylenacetalen im Kontext von Schutzgruppen-Operationen siehe: Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Chemistry*, 5. Aufl., John Wiley & Sons: New York, 2014, S. 385–388.

¹⁵⁵ Für einen Übersichtsartikel der Lignane siehe: Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 43–74.

¹⁵⁶ Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2922–2925.

¹⁵⁷ Kraus, G. A.; Zheng, D. *Synlett* **1993**, 71–72.

¹⁵⁸ Für einen Taxan-Übersichtsartikel siehe: Wang, Y.-F.; Shi, Q.-W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7652–7709.

¹⁵⁹ Angaben zu Bedingungen und Ausbeuten fallen sehr spärlich aus. Ebenfalls bleibt unklar, welche Lichtquelle genau verwendet wurde.

wurde der tertiäre Alkohol von **151** zunächst ins Bromid überführt (PBr₃) und anschließend durch Halogenid-Abstraktion aktiviert (AgBF₄). Das resultierende tertiäre Brückenkopf-Carbokation **152** konnte folglich im Stile einer Grob-artigen Fragmentierung unter Öffnung des Methylenacetals kollabieren und letztlich Zugang zum Bicyclo[5.3.1]undecanoid **153** gebieten. Ein prominenter und nach wie vor wichtiger Vertreter dieser Klasse ist das hochoxygenierte Taxanoid Paclitaxel (**22**).¹⁶⁰

Im Jahr 2004 veröffentlichten Penkett und Mitarbeiter ihre Studien zum Aufbau des tricycblischen Grundgerüsts des Lebermoos-Sesquiterpenoids Gymnomitrol (**161**).¹⁶¹ Hierzu wurde eine intramolekulare *meta*-Photocycloaddition als Schlüssel zum Erfolg angesehen (Abbildung 37).

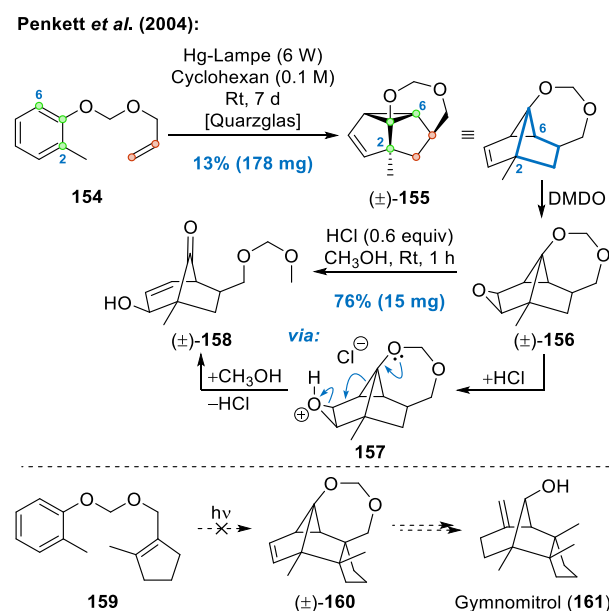


Abbildung 37. Studien zur *meta*-Photocycloaddition im Kontext einer möglichen Gymnomitrol-Synthese nach Penkett *et al.*¹⁶¹

In erfolgreichen Modellstudien mit dem Methylenacetal-verkappten Phenolether **154** konnten die Autoren bereits ein erfolgreiches Beispiel präsentieren, indem das Substrat durch Bestrahlung mit einer Niederdruck-Quecksilberdampfampe (6 W) in einer formalen (3+2)-Cycloaddition in das gespannte Cyclopropanoid **155** überführt wurde. Wenngleich die Photochemie nur mit schlechten Ausbeuten durchführbar war, folgte eine Diastereofacedifferenzierende Epoxidierung (DMDO) zum Epoxid **156**, das als Vorläufer für die weiterführende Fragmentierung dienen sollte. Aktivierung des Epoxids **156** bei Brønsted-sauren Bedingungen (HCl in CH₃OH) initiierte die Cyclopropan-Ringöffnung unter Auflösen der Ring-

spannung. Eine möglicherweise simultan ablaufende Um-acetalisierung des 1,3-Dioxepans führte zum MOM-Ether **158**. Motiviert durch den hoffnungsvollen Ansatz wurde im nächsten Schritt eine dem Naturstoff angepasste Substratstruktur angestrebt. Zum Bedauern verlief die *meta*-PCA mit dem angepassten Phenolether **159** allerdings ohne Umsatz des Startmaterials, was laut den Autoren mit der sterisch deutlich anspruchsvolleren Situation des Cyclopropanoids **160** begründet sei.

Ein weiteres Beispiel lieferten Le Liepvre *et al.* 2009 mit ihrer Synthese des Acetal-überbrückten Bicycloheptanons **164**, ebenfalls im Rahmen einer intramolekularen Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition (Abbildung 38).¹⁶²

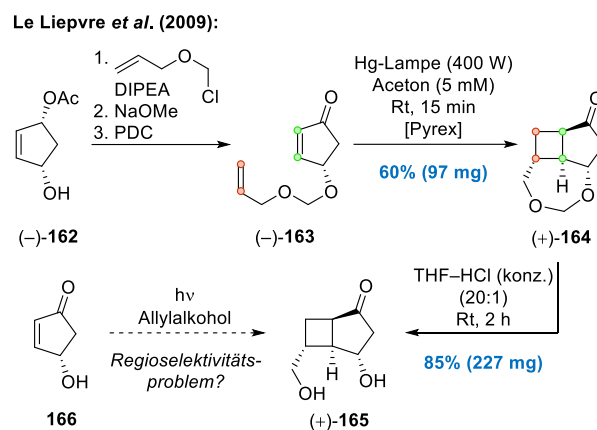


Abbildung 38. Synthese des trioxygenierten Bicyclo[3.2.0]heptanoids **164** nach Le Liepvre *et al.*¹⁶²

Der literaturbekannte enantiomerenreine Allylalkohol **162** wurde in drei Synthesestufen (Veretherung, Verseifung und Oxidation) in das PCA-taugliche Enon **163** überführt. Die Installation des Allylacetals erfolgte dabei durch Veretherung des sekundären Alkohols mit Allylchlormethylether. Intramolekulare (2+2)-PCA durch Bestrahlung von **163** mit einer Hochdruck-Quecksilberdampfampe (400 W) bei Verwendung eines Pyrexfilters lieferte das Bicyclo[3.2.0]heptanoid **164** unter Substratinduktion als einziges Diastereomer. Nach Brønsted-Säure vermittelter Acetalspaltung (konz. HCl) wurde das Diol **165** erhalten, welches formal ein (2+2)-PCA-Addukt des Enos **166** mit Allylalkohol darstellt. Die freigelegten Hydroxylgruppen sollten sich, aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften (primär vs. sekundär), gezielt manipulieren lassen. Dadurch stünde laut Autoren ein vielseitig verwendbarer Synthesebaustein zur Verfügung.

In den von Zech und Proessdorf veröffentlichten Studien zur Totalsynthese des Protoilludan-Sesquiterpenoids Atlanticon C (**174**) spielte ein Methylenacetal-Linker bei dem photochemischen Aufbau des tricycblischen Grund-

¹⁶⁰ Für eine Darlegung der Biosynthese siehe: (a) Walker, K.; Croteau, R. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1–7; (b) Leistner, E. *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 98–103.

¹⁶¹ Penkett, C. S.; Byrne, P. W.; Teobald, B. J.; Rola, B.; Ozanne, A.; Hitchcock, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 2771–2784.

¹⁶² Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5953–5962.

gerüstes ebenfalls eine entscheidende Rolle (Abbildung 39).¹⁶³

Zech & Proessdorf (2020):

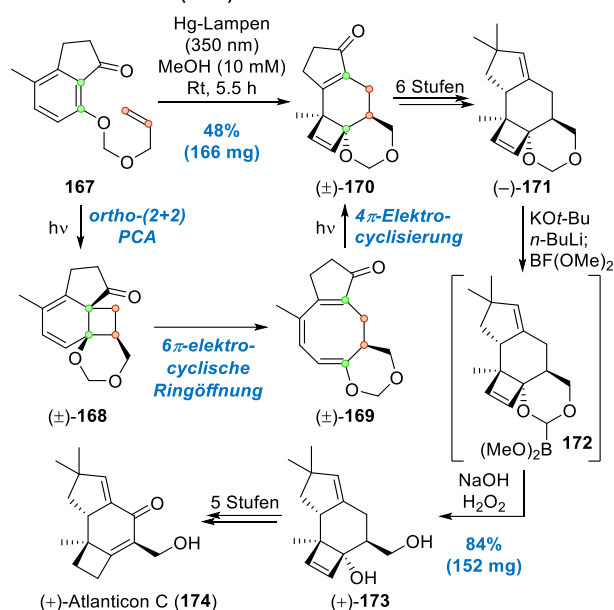


Abbildung 39. Enantioselective Totalsynthese von (+)-Atlanticon C (174) von Proessdorf und Mitarbeitern.¹⁶³

Das Augenmerk lag hier auf der kaskadenartigen Konstruktion des zentralen tricyclischen Protoilludan-Skeletts, ausgelöst durch Bestrahlung des Indanons **167** mit UV-A-Lampen ($\lambda = 350$ nm). Mechanistisch gesehen erscheint hier eine Aneinanderreihung von Cyclisierungs/Cycloreversions-Teilschritten als plausibel. Einleitende *ortho*-(2+2)-Photocycloaddition gefolgt von einer elektrocyclischen Ringöffnung des Cyclohexadiens **168** resultierte in dem Cyclooctatrien **169**. Eine Elektrocyclisierung durch abermalige Anregung führte letztlich zum Cyclobuten **170**. Das als Racemat vorliegende Photoprodukt wurde in der Folge mehrstufig in das enantiomerenreine 1,3-Dioxan **171** überführt,¹⁶⁴ um dann eine interessante Variante der Acetalspaltung zu vollführen. Mithilfe der Lochmann–Schlosser-Basis¹⁶⁵ ($\text{KO}t\text{-Bu}/n\text{-BuLi}$) wurde zunächst selektiv am Methylenkohlenstoffatom deprotoniert, um nach Zugabe von $\text{BF}(\text{OMe})_2 \cdot \text{OEt}_2$ das Boronat **170** zu generieren. Eine oxidative Boronat-Spaltung (NaOH , H_2O_2) führte in der Folge zur Öffnung des Acetals und somit zum Diol **171**. Diese Form der Brønsted-basischen Acetalspaltung stellt eine mögliche Alternative zu Brønsted- bzw. Lewis-sauren Bedingungen dar.

¹⁶³ (a) Zech, A.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14629–14632; (b) Proessdorf, J.; Zech, A.; Jandl, C.; Bach, T. *Synlett* **2020**, *31*, 1598–1602.

¹⁶⁴ Unter anderem wurde das als Racemat vorliegende Enon **170** einer selektiven CBS-Reduktion unterzogen. Chromatographische Trennung der beiden erhaltenen Diastereomeren Allylalkohole durch chirale Resolution und Rückoxidation (MnO_2) lieferte das enantiomerenreine Enon (–)-**170** (98% ee) für die fortlaufende Synthese.

¹⁶⁵ (a) Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741–744; (b) Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627–1634.

Bemis *et al.* veröffentlichten 2021 die Synthese verschiedener Meroterpenoid-Derivate, bei denen nicht nur eine intramolekulare Enon–Alken-(2+2)-PCA, sondern auch eine Strategie zum Aufbau von α -Tropolonen durch eine photochemische Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung präsentiert wird (Abbildung 40).¹⁶⁶

Bemis *et al.* (2021):

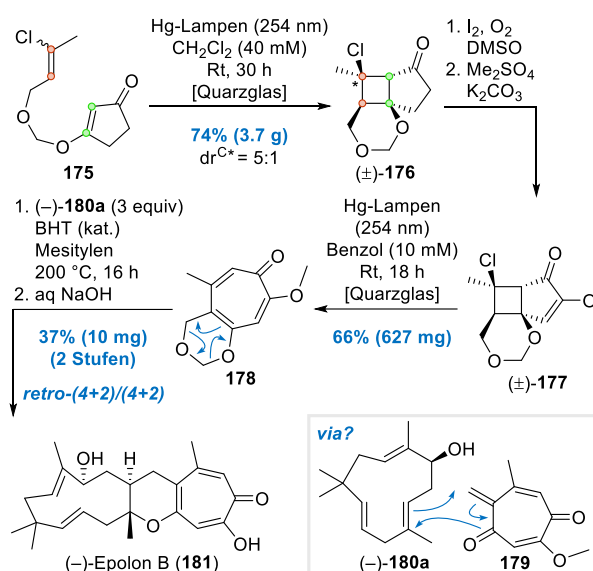


Abbildung 40. Hetero-Diels–Alder-Reaktion (HDA) in der Totalsynthese von (–)-Epolon B (**181**) durch Bemis und Mitarbeiter.¹⁶⁶

Ausgangspunkt für die angestrebte Transformation war der in Dichlormethan gelöste vinyloge Ester **175**,¹⁶⁷ der unter dem Einsatz eines Quarzglasfilters mit sechs CFL-Kompaktleuchtstofflampen ($\lambda = 254$ nm) bestrahlt wurde. Nach einer Bestrahlungsdauer von 30 Stunden konnte das Cyclobutan **176** als Diastereomerenmisch im drei Gramm-Maßstab erhalten werden, ehe eine Kornblumartige Oxidation zum Diosphenol und Veretherung den Vinylether **177** lieferten. Die anschließende photochemische Ringerweiterung zum α -Tropolonether **178** wurde bei ähnlichem Setup wie zuvor realisiert (Bestrahlung bei $\lambda = 254$ nm). Komplettiert wurde die Synthese von (–)-Epolon B (**181**) durch eine intermolekulare Hetero-Diels–Alder-Reaktion (HDA) mit dem über fünf Stufen bereitgestellten enantiomerenreinen (10*S*)-(–)-Hydroxyhumulen (**180a**). Das HDA-taugliche *ortho*-Chinonmethid-artige Dien **179** wurde im Zuge einer thermischen 1,3-Dioxin-Cycloelimination¹⁶⁸ *in situ* erzeugt. Dadurch wurde letztlich die HDA-Reaktion mit anschließender basischer Verseifung des Tropolonmethylethers realisiert.

¹⁶⁶ (a) Bemis, C. *Synthesis of Sesquiterpene-Tropolones* Dissertation, University of Illinois at Urbana-Champaign, USA, **2019**; (b) Bemis, C. Y.; Ungarean, C. N.; Shved, A. S.; Jamieson, C. S.; Hwang, T.; Lee, K. S.; Houk, K. N.; Sarlah, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6006–6017.

¹⁶⁷ Der vinyloge Ester **175** lag in Form eines *E/Z*-Doppelbindungs-isomeren-Gemisches in unbekanntem Verhältnis vor.

¹⁶⁸ Dieser Teilschritt könnte auch als retro-(4+2)-Cycloaddition bzw. retro-Hetero-Diels–Alder-Reaktion klassifiziert werden.

Anders als Methylenacetale sind verzweigte Acetale als (temporäres) Linker-Strukturmotiv in der Photochemie ein nahezu unbeschriebenes Blatt. In einem der wenigen Beispiele veröffentlichten Pirrung und Thomson 1986 eine interessante Enon–Allen-(2+2)-Photocycloaddition, allerdings unter der Verwendung eines symmetrischen Allenylacetals.¹⁶⁹ Wenig später nutzten jene Autoren diesen Baustein für ihre Synthese des naturstoffnahen Pentalenolacton G-Methylesters (**186**)¹⁷⁰ (Abbildung 41).

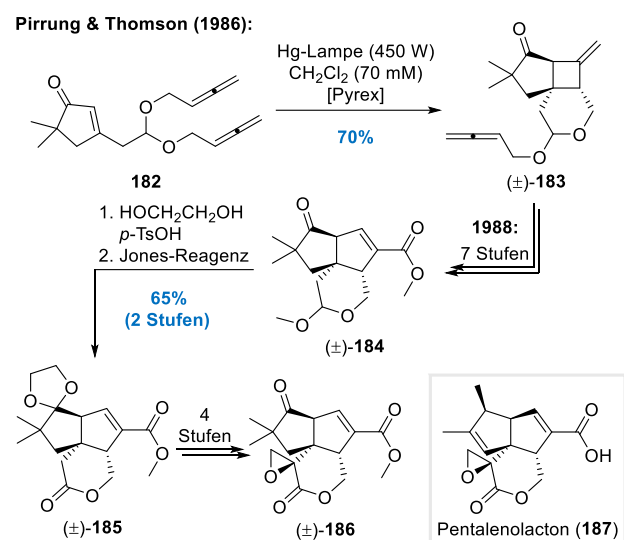


Abbildung 41. Darstellung des Lactolethers **183** durch intramolekulare Enon–Allen-(2+2)-PCA nach Pirring und Thomson sowie die Synthese des Pentalenolacton G-Methylesters (**186**).^{169,170}

Bestrahlung des Enonacetals **181** mit einer Hanovia-Hochdruck-Quecksilberdampfampe (450 W) bei Verwendung eines Pyrexfilters, erzeugte den tricyclischen Lactolether **183** als Diastereomergemisch. In sieben weiteren Stufen, unter anderem einer Ringerweiterung des Cyclobutan-Vierlings zum angularen 5,5,6-Tricarbo-cyclus und Umacetalisierung des Lactolethers, konnte der α,β -ungesättigte Ester **184** erhalten werden. Nach Ketalisierung wurde mit der Jones-Oxidation¹⁷¹ ein klassisches Protokoll zur Lactolether-Oxidation¹⁷² praktiziert. So geschehen für das Lacton **185**, welches in vier weiteren Stufen in den Pentalenolacton G-Methylester (**186**) überführt wurde. Die von diversen Prokaryoten produzierten Pentalenolacton-Sesquiterpenoide¹⁷³ (**187**) repräsentieren

¹⁶⁹ Pirring, M. C.; Thomson, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2703–2706.

¹⁷⁰ Pirring, M. C.; Thomson, S. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 227–230.

¹⁷¹ (a) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45; (b) Heilbron, I.; Jones, E. R. H.; Sondheimer, F. *J. Chem. Soc.* **1949**, 604–607.

¹⁷² Für Beispiele von Lactolether-Oxidationen zu den jeweiligen Lactonen durch Jones-Oxidation siehe: (a) Grieco, P. A.; Collins, J. L.; Moher, E. D.; Fleck, T. J.; Gross, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6078–6093; (b) Takadoi, M.; Katoh, T.; Ishiwata, A.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 9903–9923; (c) Zhang, W.; Zhang, Z.; Tang, J.-C.; Che, J.-T.; Zhang, H.-Y.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 19487–19492.

¹⁷³ Für einen Pentalenolacton-Übersichtsartikel siehe: Spanevello, R. A.; Pellegrinet, S. C. *Curr. Top. Phytochem.* **2000**, 3, 225–231.

mit ihrem breiten Wirkungsspektrum gegen Bakterien, Pilze, Viren und Tumore eine Gruppe biologisch-hoch-wirksamer Naturstoffe.¹⁷⁴

2.6.2 Methylenacetal-Linker im Rahmen der Studien zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion

Die Beispiele unterstreichen den Nutzen von Acetalen als temporäre Linker-Struktur motive bezüglich intramolekularer Photoreaktionen. Auf der einen Seite gewährleisteten diese in ihrer Funktion als Bindeglied die gewünschte Regio- und Positionselektivität. Und auf der anderen Seite konnte abwechslungsreich demonstriert werden, dass eine Spaltung der Acetale unter den geeigneten Bedingungen und im passenden strukturellen Umfeld gelingen kann. Geleitet von den Überlegungen zur Entwicklung einer „neuen“ Linker-Generation im Kontext der Gukulenin-Totalsynthese, konnte auch unser Arbeitskreis einen Beitrag leisten: Die Studien zur Entwicklung der ersten intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion¹³⁶ von Tymann *et al.* umfassen bereits eine zweite Linker-Generation. Im Rahmen der Substratvariation konnte ein erfolgreiches Beispiel eines funktionsfähigen Methylenacetal-Linkers vorgestellt werden. Dessen Anwendung galt in Bezug auf die intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion bis dahin als präzedenzlos (Abbildung 42).

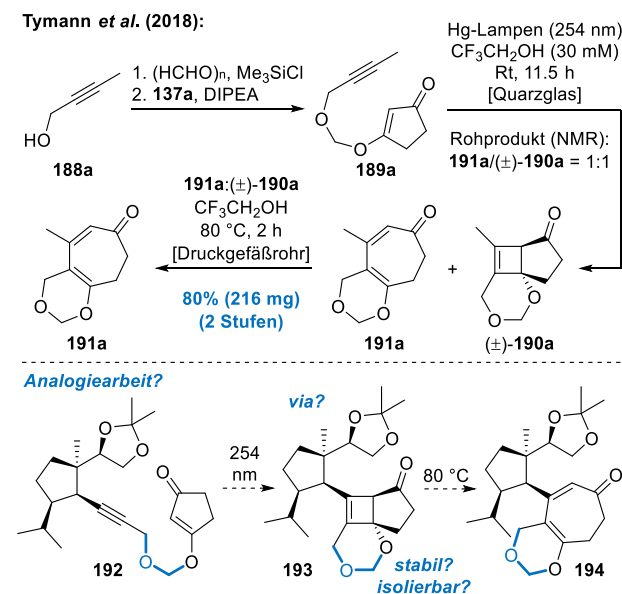


Abbildung 42. Methylenacetal-basiertes Linker-System der zweiten Generation in der Gukulenin-Totalsynthese?¹³⁶

Der vinyloge Ester **189a**, der aus struktureller Sicht gewisse Ähnlichkeiten zu **175** von Bemis *et al.* aufweist,¹⁶⁶ konnte über zwei Stufen ausgehend vom kommerziell verfügbaren Propargylalkohol gewonnen werden. Chlor-methylierung von 2-Butin-1-ol (**188a**) ergab den mut-

¹⁷⁴ Nakagawa, A.; Tomoda, H.; Hao, M. V.; Okano, K.; Iwai, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1114–1115.

maßlichen Chlormethylether,¹⁷⁵ der anschließend als hervorragendes Elektrophil für die *O*-Alkylierung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) diente. Die darauffolgende Bestrahlung des vinylogenen Esters **189a** unter etablierten Bedingungen ($\lambda = 254$ nm, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Raumtemperatur, Quarzglas) lieferte ein Gemisch aus Cyclobuten **190a** und Cycloheptadienon **191a** (ca. 1:1 laut NMR-Analyse des Substanzgemisches). Bereits bei der Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie) wurde eine zweite, UV-inaktive Verbindung detektiert, die mutmaßlich **190a** zugewiesen wurde. Eine Strukturzuordnung durch NMR-Analyse des isolierten Rohproduktes konnte die Vermutung letzten Endes bestätigen. Erst das nachträgliche Erhitzen des **190a/191a**-Gemisches ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 80 °C, Druckgefäßrohr) führte zur vollständigen Cyclobuten-Ringexpansion und somit zur Isolierung des Cycloheptadienons **191a** in guter Ausbeute (80%, 216 mg über zwei Stufen). Aufgrund dieser zweigeteilten Sequenz könnte diese Art der photochemischen Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung auch als unterbrochene oder unvollständige Alkin-de Mayo-Reaktion klassifiziert werden. Dieses Ergebnis implizierte, dass die Ringerweiterung für diese spezielle Substratklasse möglicherweise kinetisch gehemmt sein könnte, was in einem deutlichen Kontrast zur Alkin-de Mayo-Reaktion der vinylogenen Ester mit der ersten Linker-Generation steht.¹³⁶

Mit diesem vielversprechenden Ergebnis im Hinterkopf wurden logischerweise die Bemühungen intensiviert, das neue Linker-System auch in der Gukulenin-Synthese etablieren zu wollen. Auch mit dem Wissen, dass eine mögliche Strategie zur Spaltung des Acetals und weiterführenden Funktionalisierung des Cycloheptadienon-Synthesebausteins zum damaligen Zeitpunkt noch unerprobt blieb, ergab sich folgende Fragestellung:

- *Ist die Darstellung des hypothetischen Photovorläufers **189a** in analoger Weise auf einen Gukulenin-nahen Synthesebaustein der Form **192** übertragbar?*
- *Kann bei der Photochemie ebenfalls die Bildung des Cyclobutens **193** beobachtet werden und ist dieses womöglich stabil genug für eine separate Isolierung?*
- *Ausgehend von einem putativen Cycloheptadienon **194**, welche Strukturmanipulation erlaubt dieser Synthesebaustein und ist eine nachträgliche Spaltung des anellierten sechsgliedrigen 1,3-Dioxins chemoselektiv möglich?*

¹⁷⁵ Bos, M.; Loncaric, C.; Wu, C.; Wulff, W. *Synthesis* **2006**, 3679–3705.

Kapitel 3 – Gukulenin A: Zielsetzung und Syntheseplanung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten die Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A (**47a**) vertieft und die Darstellung eines fortgeschrittenen Naturstoff-Vorläufers erforscht werden. Der Leitgedanke einer intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion zum Aufbau der tropolonoiden Siebenringe wurde abermals als zentrales Element in die Syntheseplanung integriert. Zwar konnte die photochemisch induzierte Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung bereits eindrucksvoll von Tymann demonstriert werden. Allerdings erwies sich das Linker-Gerüst als unvorhersehbar stabil. Versuche zur Spaltung des anellierten Dihydrofurans, als Vorbereitung auf die Entfernung der redundanter Linker-Atome CX, scheiterten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher der Konstruktion alternativer und potenziell spaltbarer Alkin-de Mayo-tauglicher Linker-Systeme ein besonderes Interesse gewidmet (Abbildung 43).

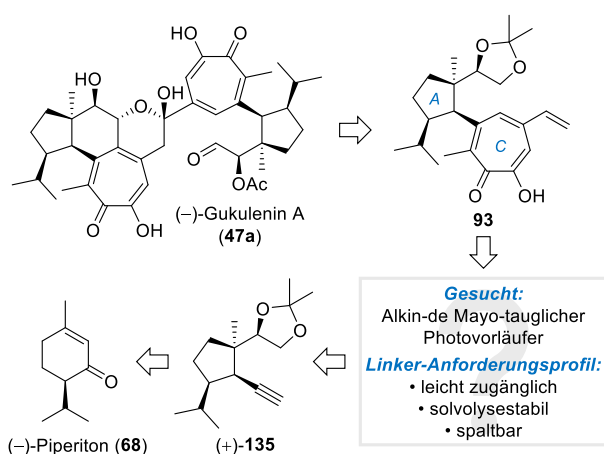


Abbildung 43. Zentrales Element dieser Arbeit: Suche nach einem Alkin-de Mayo-tauglichen Photosubstrat der nächsten Generation.

Aus retrosynthetischer Perspektive wurde das monomere Vinyltropolon **93** als Leitstruktur definiert. Der dimerisierungstaugliche Synthesebaustein vereint mit seinem ausgearbeiteten A-C-Ringsystem bereits wesentliche strukturelle Merkmale des Naturstoffes. Für die Synthese von **93** wurde letztlich ein Alkin-de Mayo-tauglicher Photovorläufer gesucht, welcher sowohl die photochemisch induzierte Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung für den Aufbau des siebengliedrigen C-Ringes als auch die sich anschließende Funktionalisierung zum tropolonoiden Kern zu tolerieren vermochte. Das Linker-System des Photovorläufers sollte allerdings einem ausgewählten Anforderungsprofil entsprechen: Auf der einen Seite sollte eine gewisse Solvolysstabilität gegenüber dem photochemischen Reaktionsmedium bestehen, da in der Vergangenheit besonders in alkoholischen Lösungsmit-

eln gute Ergebnisse erzielt wurden. Auf der anderen Seite sollte die Möglichkeit zur nachträglichen Spaltung des anellierten Ringes und zum spurenlosen Abbau etwaiger Linker-Atome gewahrt werden. Zudem sollte der Photovorläufer leicht zugänglich und unmittelbar auf das terminale Alkin **135** zurückführbar sein. Das Alkin selbst kann, wie bereits demonstriert, nach etabliertem Protokoll aus (–)-Piperiton (**68**) dargestellt werden.

Die zahlreichen Beispiele aus Kapitel 2.6 zu Acetalbasierten Linker-Systemen stellen deren Nützlichkeit unter Beweis. In Bezug auf den vinylogenen Ester **110a** und das daraus resultierende Dienon **117a** erwies sich insbesondere das Linkeratom CX gegenüber einer Funktionalisierung als reaktionsträge. Daher wurde eine strukturelle Anpassung des Linkers in diesem Bereich als sinnvoll erachtet. Auf dem Papier waren zwei strukturell verwandte Photovorläufer denkbar (Abbildung 44).

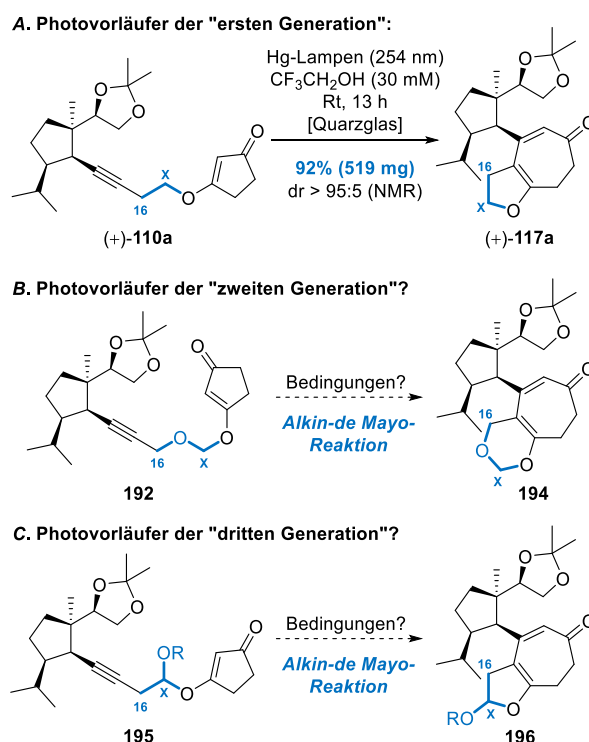


Abbildung 44. Linker-Systeme der zweiten und dritten Generation auf Basis von Acetal-Strukturmotiven (Linker ist blau markiert).

Durch den Einbau eines weiteren Heteroatoms könnte die Reaktivität des Linkers womöglich deutlich gesteigert werden. Der Methylenacetal-Linker im Kontext photochemischer Reaktionen wurde bereits ausführlich diskutiert. Betrachtet man den Photovorläufer der ersten Generation **110a** als Bezugspunkt, wäre formal der Einschub eines weiteren Sauerstoffatoms in Propargylposition (zwischen C16 und CX) von Nöten, um das angestrebte Methylenacetal zu generieren. Photochemische Ringerweiterung des vinylogenen Esters **192** würde folglich zum Cycloheptadienon **194** führen. Die Spaltung des anellierten sechsgliedrigen 1,3-Dioxin-Strukturmotivs könnte

idealerweise Hand in Hand mit einem spurenlosen Abbau von CX einhergehen. Die verbleibende Sauerstoff-Funktionalität an C16 könnte im Anschluss durch Desoxygenierung entfernt werden. Ebenfalls attraktiv wäre eine dritte Photovorläufer-Generation mit einem verzweigten Acetal-Strukturmotiv. In Bezug auf **110a** wäre die Installation eines weiteren Sauerstoffatoms an CX „außerhalb“ des Linker-Gerüsts notwendig, um einen vinylogen Ester der Form **195** zu generieren. Eine Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung von **195** könnte dem Aufbau eines Dienons **196** dienen, dessen anellierter fünfgliedriger Lactolether ebenfalls für eine Brønsted- oder Lewis-Säure-vermittelte Acetalspaltung empfänglich sein dürfte. Nachteilig ist sicherlich die Bildung von Diastereomeren entlang des Reaktionspfades durch die zusätzliche zentrale Chiralität an CX.

Durch die Überlegungen zur Konstruktion der sieben-gliedrigen Kernstruktur durch intramolekulare zur Alkin-de Mayo-Reaktion, wurde folgende Strategie für eine Gukulenin A-Synthese diskutiert (Abbildung 45).

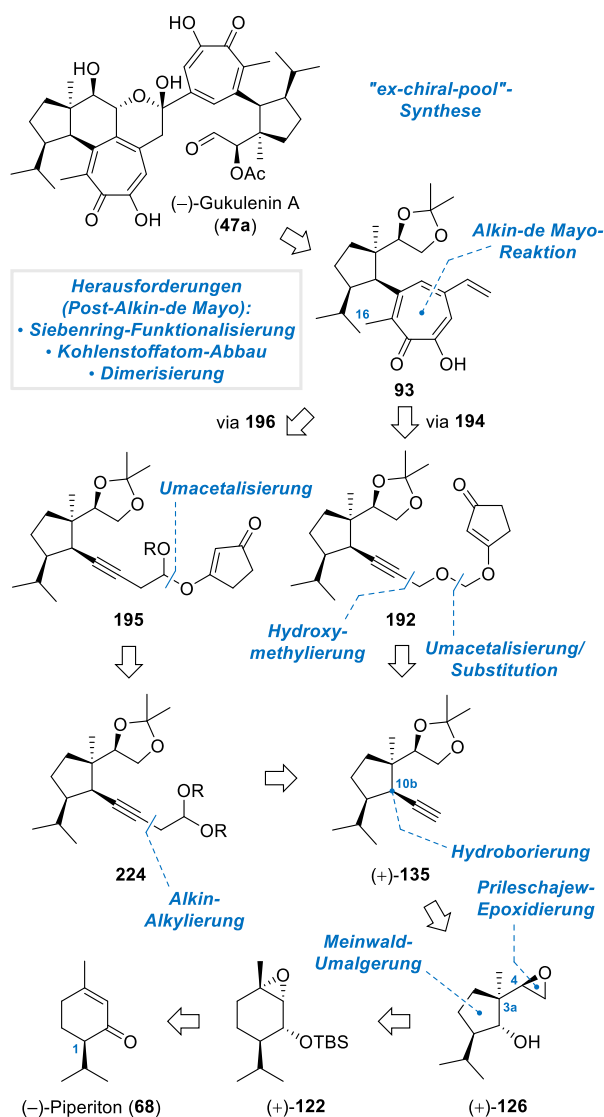


Abbildung 45. Eine mögliche Retrosynthese von Gukulenin A.

In einer „ex-chiral-pool“-Synthese sollte zunächst der Silylether **122**, welcher sich auf (-)-Piperiton (**68**) zurückführen lässt, durch Reduktion, Epoxidierung und Silyletherbildung dargestellt werden. Anschließend sollen eine ringverengende Meinwald-Umlagerung zur Konstruktion des Fünfringes und eine OH-dirigierte Prileschajew-Epoxidierung zum Aufbau des Epoxyalkohols **126** mit der korrekten *R*-Konfiguration an Kohlenstoffatom C4 verhelfen. Ferner soll **126** mehrstufig in das terminale Alkin **135** überführt werden, wobei unter anderem eine Diastereoface-differenzierende Hydroborierung zur Komplettierung der *all-cis*-konfigurierten C1/C10b/C3a-Stereotriade genutzt werden soll. Anschließend sollte das Alkin **135** als anpassungsfähiger Baustein zum Aufbau der Photovorläufer dienen. Der vinyloge Ester **192** mit dem Linker-System der zweiten Generation ließe sich womöglich in Analogie zum Testsubstrat **189a** durch eine Halomethylierungs/ Kondensations-Sequenz darstellen. Ein möglicher Vorläufer könnte durch Hydroxymethylierung des Alkins **135** zugänglich sein. Der vinyloge Ester **195** mit dem Linker der dritten Generation ließe sich durch Umacetalisierung eines Acetals der Form **224** darstellen, welches wiederum durch Anwendung eines Alkylierungs-Transforms auf das Alkin **135** zurückführbar ist. Mit den zwei vinylogen Estern **192** und **195** in der Hand könnte eine photochemisch-induzierte Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion zum Aufbau der beiden Cycloheptadienone **194** und **196** genutzt werden. Ausgehend von diesen fortgeschrittenen Synthesebausteinen wurde die Ausarbeitung des Vinyltropolons **93** als dimerisierungstaugliches Monomer angestrebt. Herausforderungen nach erfolgter de Mayo-Ringexpansion zur Synthese des Monomers **93** betreffen vor allem die Funktionalisierung des siebengliedrigen Cycloheptanoids zum entsprechenden Tropolonoid und einen möglichen Kohlenstoffatom-Abbau bzw. die Defunktionalisierung an C16, um die nicht naturstoff-eigenen redundanten Atome abzubauen (Abbildung 45).

Kapitel 4 – Ergebnisse & Diskussion Teil I: Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A

4.1 Synthese des hochsubstituierten Cyclopentanoids nach Tymann

Wie bereits im vorigen Abschnitt erörtert, wurde das terminale Alkin **133** als wichtiger Synthesebaustein des Projektes erkannt. Zu Beginn der praktischen Arbeit sollte daher zunächst die ausführlich analysierte Syntheseroute nach Tymann¹³⁷ reproduziert werden, um **133** als eigentlichen Startpunkt des angestrebten Projektes bereitzustellen (Abbildung 46).

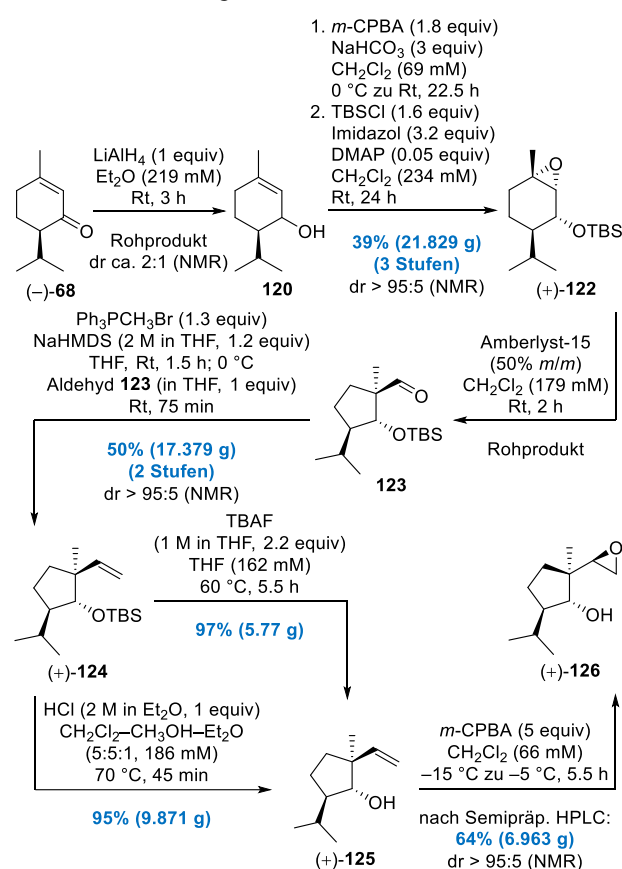


Abbildung 46. Synthese des diastereomerenreinen Epoxyalkohols **124** ausgehend von (-)-Piperiton (**68**).

Die literaturbekannte Synthese startete mit der Reduktion von kommerziell erhältlichem (*R*)-(-)-Piperiton¹⁷⁶ (**68**) durch LiAlH_4 bei Raumtemperatur.¹⁷⁷ Das Rohprodukt (mutmaßlich ein Diastereomeregemisch bestehend aus *trans*- und *cis*-Piperitol (**120**); ungefähr 2:1 laut NMR-Auswertung) wurde daraufhin direkt einer Prileschajew-Epoxidierung mit *m*-CPBA unterzogen. Bedingt durch

den dirigierenden Henbest-Effekt,¹⁴⁰ resultierte ein Gemisch zweier diastereomerer Epoxyalkohole, von dem das Mindermengendiastereomer (*cis*-Piperitoloxid) durch Säulenchromatographie abgetrennt wurde. Das als diastereomerenrein angenommene aber noch kontaminierte *trans*-Piperitoloxid **121** wurde letztlich mit TBSCl in Anwesenheit von Imidazol und substöchiometrischen Mengen DMAP umgesetzt, um den Silylether **122** als einziges Diastereomer im 20 g-Maßstab zu erhalten (39%, 21.829 g über drei Stufen). Die nachfolgende Zweistufen-Sequenz wurde mit der als Schlüsselreaktion identifizierten Meinwald-Umlagerung unter optimierten Bedingungen eingeleitet. Dazu wurde eine Lösung des Silylethers **122** in Dichlormethan mit dem Brønsted-sauren Ionentauscher Amberlyst-15¹⁷⁸ versetzt und das heterogene Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Filtration der Reaktionslösung und Einengen der Rohsubstanz lieferte den oxidationsempfindlichen Carbaldehyd **123**, welcher unter Wittig-Bedingungen ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, NaHMDS) direkt olefiniert wurde. Säulenchromatographische Reinigung ergab das diastereomerenreine Olefin **124** in befriedigender Ausbeute (50%, 17.379 g) über zwei Stufen.¹⁷⁹ Für die sich anschließende Silyletherspaltung im 20 g-Maßstab wurde eine alternative Spaltungsmethode in Erwägung gezogen. Obwohl eine Fluorid-indizierte Silyletherspaltung von **124** mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) bereits zur Isolierung des Homoallylalkohols **125** in exzellenten Ausbeuten führte (97%, 5.77 g), wurden idealerweise Brønsted-saure Bedingungen für diese Transformation forciert. Dieses Vorhaben konnte auf unkompliziertem Wege gelingen, indem der Silylether **124** in einem salzsauren Lösungsmittelgemisch erwärmt (70 °C) wurde. Abkühlen und Neutralisation der Reaktionslösung erlaubten anschließend eine einfache Extraktion des nahezu analytisch reinen Homoallylalkohols **125**, welcher nach Säulenchromatographie in ebenfalls sehr guter Ausbeute (95%, 9.871 g) isoliert wurde. Für die Einführung der Sauerstoff-Funktionalität an C4 diente erneut eine OH-dirigierte Prileschajew-Epoxidierung mit *m*-CPBA. Die Epoxidierung verlief erwartungsgemäß nicht vollständig diastereoselektiv und resultierte in C4-Epoxyalkohol-Diastereomeren, die eine anschließende Trennung erfor-

¹⁷⁸ Feuchtes Amberlyst-15 („Amberlyst-15, (wet) ion-exchange resin“; bezogen von Acros Organics) wurde vor dem Einsatz für mindestens drei Tage bei Raumtemperatur und an der Luft in einer Petrischale getrocknet.

¹⁷⁹ In diesem Maßstab wurde der Aufarbeitungsprozess durch große Mengen des anfallenden Koppelproduktes Triphenylphosphinoxid (TPPO) erschwert. Um einer unweigerlichen Kristallisation von TPPO während des Einengens der aufgearbeiteten Reaktionslösung vorzubeugen, wurde diese durch die Zugabe von Silicagel (ca. 20 g/g **124**) zu einer Aufschlämmung versetzt. Nach vollständiger Entfernung aller Lösungsmittel wurde ein trockenes und transferfähiges Pulver erhalten, welches direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen werden konnte (siehe Experimenteller Teil).

¹⁷⁶ Enantiomer-angereicherte Form (ca. 77% ee; siehe Spektrenanhang). Bezogen von TCI Europe: 100 g = 111.00 € (Stand: 24.08.2022); Internetquelle: <https://www.tcichemicals.com/DE/de/p/P1783>.

¹⁷⁷ Macbeth, A. K.; Milligan, B.; Shannon, J. S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 901–902.

derten. Durch die Zuhilfenahme eines externen Kryostaten konnte bei konstant verringerter Reaktionstemperatur ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) jedoch ein gutes Diastereomerenverhältnis erzielt werden ($\text{dr} = 86:14$, NMR). Das säulenchromatisch gereinigte Gemisch beider Epoxyalkohole (9.871 g) wurde einer Semipräparativen HPLC¹⁸⁰ zur finalen Separation unterzogen, um den *4R*-konfigurierten Epoxyalkohol **126** diastereomerenrein und in moderater Ausbeute von 64% (6.963 g, $\text{dr} > 95:5$, NMR) zu erhalten.

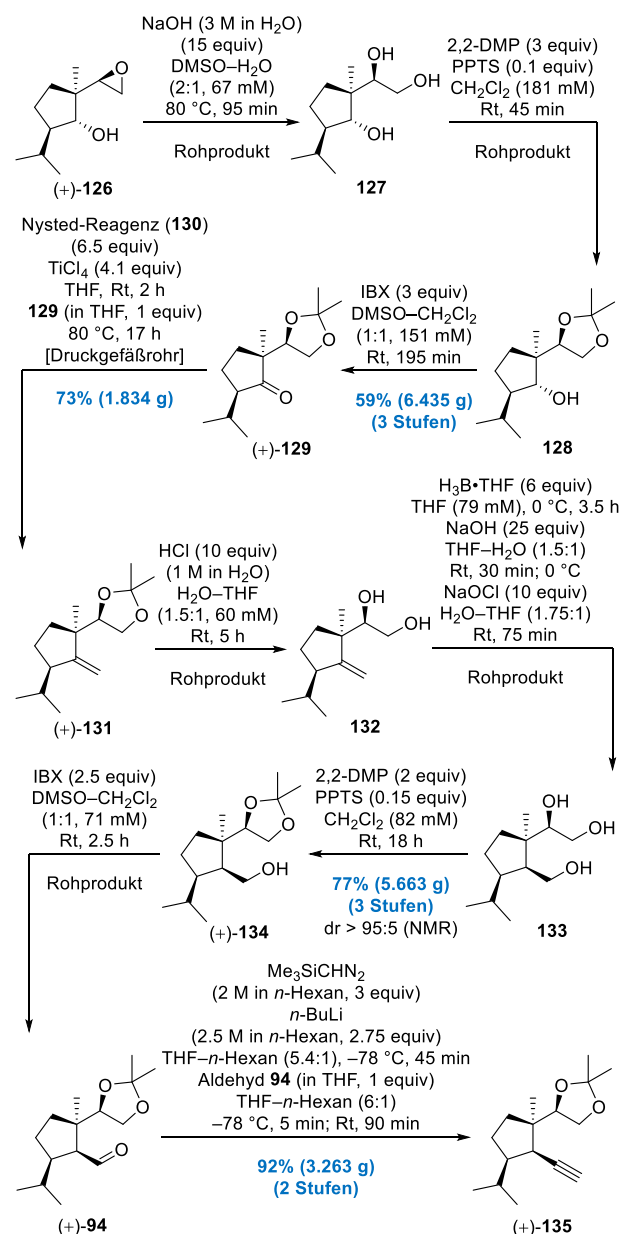


Abbildung 47. Synthese des Alkins **135** ausgehend vom Epoxyalkohol **126**.

¹⁸⁰ Eine Trennung der beiden Epoxyalkohol-Diastereomere per Säulenchromatographie ist in dieser Größenordnung mit einem unverhältnismäßigen Mehraufwand (hoher Lösungsmittelverbrauch, lange Elutionszeiten) verbunden und muss aufgrund ähnlicher Diastereomer-Polaritäten in der Regel mehrfach wiederholt werden. Daher bot sich an dieser Stelle eine Trennung per Semipräparativer HPLC an (siehe Experimenteller Teil).

Die darauffolgende Überführung ins Keton **129** folgte dem vertrauten Dreistufen-Protokoll und verlief ereignislos: Einleitende Epoxid-Ringöffnung durch Erwärmen von **126** in einer Brønsted-basischen Reaktionsmischung (wässr. NaOH, DMSO), Transketalisierung (2,2-DMP, PPTS) des neu resultierenden Triols **127** und abschließende IBX-Oxidation des sekundären Alkohols **128** ergaben das Keton **129** in einer zufriedenstellenden Ausbeute (59%, 6.435 g über drei Stufen). Die Methylierung von **129** gelang mit Hilfe des Nysted-Reagenzes (**130**) in Kombination mit TiCl_4 , wobei die Reaktionsmischung für 17 Stunden bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt wurde. Diese arbeitstechnisch recht aufwendige Operation diente der Installation des wichtigen Kohlenstoffatoms C10a und lieferte das Olefin **131** (73%, 1.834 g). Einer Brønsted-sauren Ketalhydrolyse (wässr. HCl) zum Diol **132** folgte eine Diastereoface-differenzierende Hydroborierung ($\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$) mit oxidativer Aufarbeitung (NaOH, NaOCl). Das resultierende Triol **133** wurde transketalisiert (2,2-DMP, PPTS), um den primären Alkohol **134** samt korrekter C10b-Konfiguration diastereomerenrein darzustellen (77%, 5.663 g über drei Stufen, $\text{dr} > 95:5$, NMR). Die letzten beiden Stufen bildeten den Abschluss der bis dahin literaturbekannten Synthese und umfassten eine IBX-Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd **94** und die darauffolgende Alkylierung. Allerdings wurde der Aldehyd, im Gegensatz zur publizierten Vorschrift, nicht per Säulenchromatographie gereinigt, sondern als Rohprodukt direkt den Bedingungen der sich anschließenden Colvin-Umlagerung¹⁴⁵ unterworfen. Dazu wurde Trimethylsilyldiazomethan ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$) zunächst mit *n*-BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und das resultierende Lithiumorganyl nach 45 Minuten mit einer Lösung des Aldehyds **94** versetzt. Nach Auftauen, Aufarbeitung mit wässriger Essigsäure sowie abschließender Reinigung des Rohproduktes wurde das terminale Alkin **135** im Multiogramm-Maßstab mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 92% (3.263 g über zwei Stufen) erhalten (Abbildung 47).

4.2 Aufbau eines Methylenacetal-basierten Linkers der zweiten Generation und erste photochemische Versuche

Mit dem Alkin **135** in der Hand wurde nun die Synthese Acetal-basierter Linker-Systeme der zweiten und dritten Generation in Angriff genommen. Das Augenmerk lag hier zunächst auf der Konstruktion eines Methylenacetal-basierten Linker-Systems, welches sich an den bereits geleisteten Vorarbeiten zum vinylogenen Ester **189a** orientieren sollte (siehe Kapitel 2.6.2). Wie bereits erwähnt, existierte „auf dem Papier“ zum damaligen Zeitpunkt

noch keine Strategie zur sinnvollen Funktionalisierung bzw. Spaltung des 1,3-Dioxin-Strukturelementes. Es bot sich daher an, erste experimentelle Versuche in diese Richtung an dem bereits erfolgreich präsentierten Testsystem **191a** vorzunehmen. Als erstes wurde dazu der vinyloge Ester **189a** erneut zugänglich gemacht (Abbildung 48).

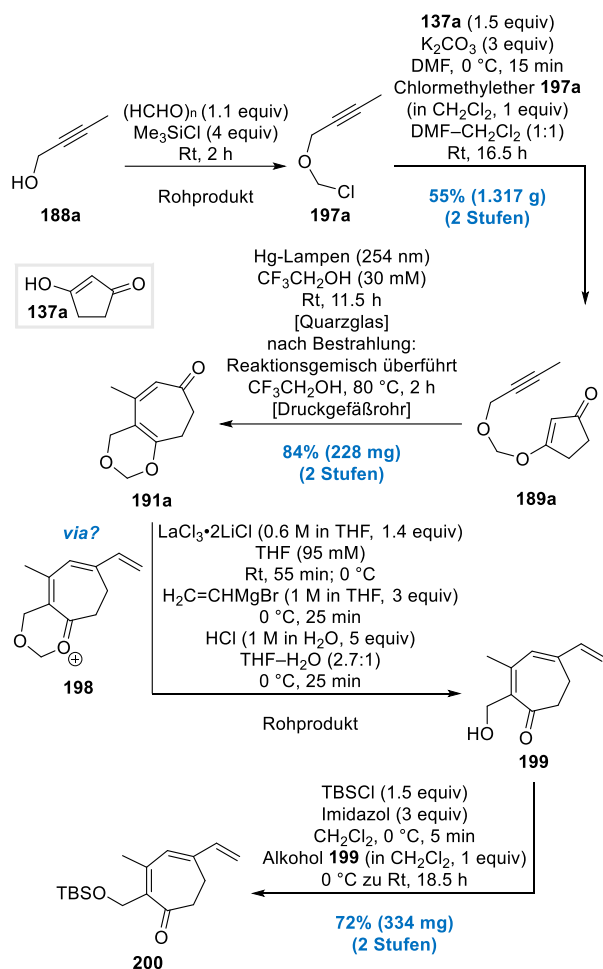


Abbildung 48. Darstellung des vinylogen Esters **189a**, dessen Photochemie und erfolgreiche Umsetzung der explorativen Acetalspaltung.

Die Chlormethylierung von 2-Butin-1-ol (**188a**) in einem Reaktionsgemisch aus Paraformaldehyd und Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl) ergab nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur und Einengen unter vermindertem Druck den mutmaßlichen Chlormethylether **197a**. Nach Kondensation mit 1,3-Cyclopentandion (**137a**) in einem $\text{DMF-CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösungsmittelgemisch wurde der vinyloge Ester **189a** in moderater Ausbeute von 55% (1.317 g über zwei Stufen) erhalten. Die niedrige Ausbeute ist vermutlich mit der hohen Flüchtigkeit von **197a** und dessen Verlust im Zuge der Aufarbeitung verbunden. Die Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung zum Cycloheptadienon **191a** folgte dem publizierten Protokoll¹³⁶ durch Bestrahlung mit *quasi*-monochromatischen Niederdruck-Quecksilberdampflampen ($E_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$). Dazu wurde das Substrat in einem Quarzglas-Reaktionsgefäß vorgelegt, in

entgastem 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, freeze-pump-thaw-Zyklen) gelöst und in einem Photoreaktor der Firma Luzchem platziert. Nach Verbrauch des Startmaterials durch Bestrahlung (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung direkt in ein Druckgefäßrohr aus Glas überführt und für 2 Stunden auf $80 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt, um das Cycloheptadienon **191a** in guter Ausbeute (80%, 216 mg über zwei Stufen) zu erhalten. Für das weitere Vorgehen wurde die für die Gukulenin-Studien wichtige Installation einer Metathese-tauglichen Funktionalität untersucht. Eine ineinandergreifende Sequenz bestehend aus reduktiver Vinylierung und Acetalspaltung lieferte auf Anhieb vielversprechende Resultate. Eine einleitende 1,2-Addition von Vinylmagnesiumbromid orientierte sich an den von Tymann¹³⁷ optimierten Reaktionsbedingungen durch Aktivierung der Carbonylgruppe unter dem Einfluss des $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ -Komplexes.^{149,181} Die darauffolgende Behandlung des resultierenden Gemisches mit wässriger Salzsäure leitete bereits im ersten Versuch die Acetalhydrolyse unter Öffnung des 1,3-Dioxins ein und lieferte den primären Alkohol **199**. Mechanistisch gesehen ist hier folgendes Szenario denkbar: Nach einleitender Grignard-Addition erfolgt die wässrig-saure Alkoholat-Hydrolyse unter Ausbildung des tertiären Alkohols. Anschließend ist eine Brønsted-Säure-vermittelte Dehydratisierung denkbar, die zu einem resonanzstabilisierten Oxocarbenium-Ion der Form **198** würde. Entlang des Reaktionspfades könnte das Methyleneacetal letztlich durch Hydrolyse kollabieren. Der erhaltene Alkohol **199** erwies sich als unerwartet labil¹⁸² und wurde deshalb als Rohprodukt einer Silylierung mit TBSCl unterworfen. Das nunmehr stabile Trienon **200** wurde mit einer guten Ausbeute (72%, 334 mg über zwei Stufen) erhalten.

Mit diesen zuversichtlich stimmenden Ergebnissen sollte die Synthesesequenz auf den fortgeschrittenen Gukulenin-Baustein übertragen werden. Für die Fortführung des Plans war es von Nöten, das terminale Alkin **135** eingangs in den entsprechenden Propargylalkohol zu überführen. Dies gelang durch eine C_1 -homologisierende Hydroxymethylierung¹⁸³ ereignislos, in welcher das Al-

¹⁸¹ Eine kommerziell erhältliche Lösung des $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ -Komplexes (1 M in THF) wurde bei Sigma Aldrich erworben (100 mL = 152.00 €, Stand: 03.11.2022); Quelle: <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/703559>.

¹⁸² Eine Isolierung der Substanz durch säulenchromatographische Reinigung resultierte in variierenden und deutlich verminderten Ausbeuten des Alkohols **199** (ca. 50–60%) und ging in den meisten Fällen mit Verunreinigungen einher. Eine analytisch reine Probe der Substanz konnte letztlich durch 1D NMR-Experimente charakterisiert werden.

¹⁸³ Für beispielhafte Hydroxymethylierungen von Lithium-Acetyleniden durch Paraformaldehyd siehe: (a) Corey, E. J.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2245–2246; (b) Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349–7352; (c) Hale, K. J.; Bhatia, G. S.; Peak, S.; Manaviazar, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5343–5346; (d) Marshall, J. A.; Wallace, E. M.; Coan, P. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 796–797.

kin einleitend mit *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi)¹⁸⁴ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und das mutmaßlich generierte Lithiumacetylid anschließend mit festem Paraformaldehyd umgesetzt wurde. Das Auftauen der Reaktionsmischung und wässrige Aufarbeitung ergaben den Propargylalkohol **201** in guter Ausbeute (75%, 732 mg) (Abbildung 49).

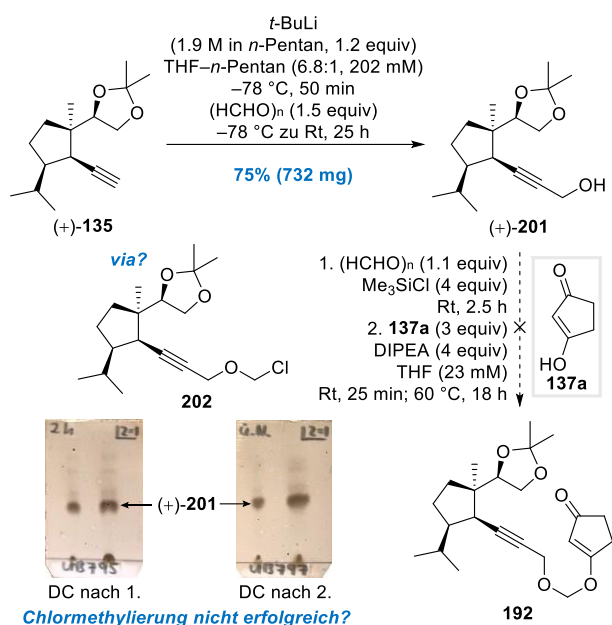


Abbildung 49. Hydroxymethylierung des terminalen Alkins **135** und erster gescheiterter Versuch zur Darstellung des Photovorläufers **192**.

Die Konstruktion des Methylenacetal-Linkers gestaltete sich in der strukturell anspruchsvollen Umgebung des Propargylalkohols **201** allerdings schwieriger als erwartet. Dies deuteten erste Bemühungen hingehend der zweistufigen Chlormethylierungs/Kondensations-Sequenz an, die vorerst keine gewinnbringenden Ergebnisse liefern sollte. Im Gegensatz zur erfolgreichen Darstellung des Testsubstrates **189a**, schienen die etablierten Reaktionsbedingungen für **192** ungeeignet und nicht per se übertragbar. Es stellte sich die Frage, ob womöglich nur einer der beiden Teilschritte für das Scheitern der Transformation verantwortlich sei. Zunächst wurde die initiale Chlormethylierung als mögliche Hürde in Erwägung gezogen. Rein optisch waren hier bereits deutliche Unterschiede im Vergleich zur Chlormethylierung von 2-Butin-1-ol (**188a**) wahrnehmbar: Im Falle des Testsubstrates klarte die anfängliche Suspension mit der Zeit zu einem homogenen Reaktionsgemisch auf, was in erster Linie auf den „Verbrauch“ des Paraformaldehyds zurückgeführt und somit als möglicher Indikator für das Gelingen der Chlormethylierung angesehen wurde. Bezüglich des Propargylalkohols **201** klarte das heterogene

¹⁸⁴ Das dargestellte Ergebnis der Hydroxymethylierung bei Verwendung von *t*-BuLi stammt aus dem größten Ansatz. Die Verwendung von *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) als Base aber ansonsten ähnlichem Protokoll ist ebenfalls problemlos möglich und lieferte im 200–300 mg Maßstab zudem leicht besserer Ausbeuten (ca. 85–87%).

Reaktionsgemisch auch nach mehrstündigem Rühren nicht merklich auf. Diese Beobachtung ließ zumindest eine geglückte Chlormethylierung anzweifeln.¹⁸⁵ Obgleich des ungewöhnlichen Erscheinungsbildes, folgte die obligatorische Aufarbeitung der Reaktion (Entfernung flüchtiger Bestandteile), um den erhaltenen Rückstand einer Kondensation mit 1,3-Cyclopentandion (**137a**) in Anwesenheit der Hünig-Base Diisopropylethylamin¹⁸⁶ (DIPEA) zu unterziehen. Wie befürchtet, gab es weder bei Raumtemperatur noch nach Erwärmen (60 °C) der Mischung Hinweise auf die Bildung des vinylogenen Esters **192** durch dünnschichtchromatographische Reaktionsverlaufskontrolle (DC-Kontrolle).

Ein im Anschluss durchgeführtes Bedingungs-Screening untermauerte das nicht triviale Unterfangen (Tabelle 3). Unabhängig des optischen Eindrucks wurden jeweils beide Teilschritte untersucht.¹⁸⁷ Allerdings schien gerade die Anwendung der „klassischen“ Chlormethylierungs-Bedingungen (Paraformaldehyd, Me₃SiCl) für das Substrat **201** schlichtweg nicht zielführend. Längere Reaktionszeiten (Eintrag 1) oder eine erhöhte Temperatur in beiden Teilschritten (Eintrag 2) konnten den Ausgang der Reaktion nicht positiv beeinflussen. Bei der Verwendung eines großen Me₃SiCl-Überschusses konnten bereits eindeutige Zersetzungserscheinungen per DC-Kontrolle beobachtet werden (Eintrag 3). Ein zwischenzeitlicher Wechsel auf Chloriodmethan¹⁸⁸ (ClCH₂I) als alternativen Chlormethyl-Donor war ebenfalls nicht zielführend. Weder in Anwesenheit von DIPEA noch im Stile einer Williamson-Ethersynthese¹⁸⁹ durch einleitende Deprotonierung (NaH) vermochte die Halomethylierung zu gelingen (Einträge 4 und 5). Die gescheiterten Versuche legten den Schluss nahe, dass der Propargylalkohol **201** aufgrund seines strukturellen Anspruches weniger reaktiv bzw. nicht nucleophil genug ist und es harscheren Bedingungen bedarf. Um das Vorhaben voranzutreiben,

¹⁸⁵ Eine DC-Kontrolle erschien für diesen Schritt als unangemessener Indikator, da ein Kontakt des mutmaßlich labilen Chlormethylethers **202** mit dem Dünnschichtchromatogramm vermutlich sofort zu dessen Hydrolyse geführt hätte.

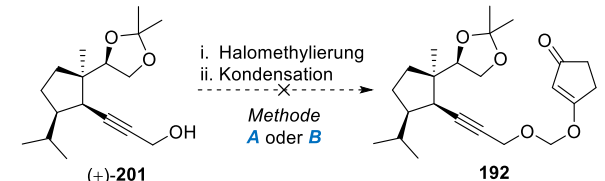
¹⁸⁶ DIPEA wurde vor Verwendung über Calciumhydrid (CaH) fraktioniert destilliert, unter Argonatmosphäre gelagert und die gereinigte Charge nicht länger als eine Woche verwendet. Siehe hierfür: Keiper, S.; Vyle, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3306–3309.

¹⁸⁷ Methode **A** (Zweistufen-Prozedur): Die Halomethylierung wurde nach Beendigung der Reaktion aufgearbeitet (Einengen unter vermindertem Druck) und das erhaltene Rohprodukt mit einem 1,3-Cyclopentandion/Base-Gemisch vereint.

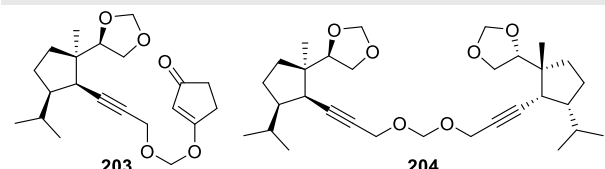
Methode **B** (Eintopf-Reaktion): Die Halomethylierung wurde nach Beendigung der Reaktion **nicht** aufgearbeitet und das Reaktionsgemisch als Ganzes mit einem 1,3-Cyclopentandion/Base-Gemisch vereint.

¹⁸⁸ Für *O*-Alkylierungen mit Chloriodmethan siehe: (a) Stella, V. J.; Zygumt, J. J.; Georg, G. I.; Safadi, M. S. US Patent 6,872,838 B2, **2005**; (b) Yang, J.; Yin, W.; Liu, J.; Wang, Y.; Zhou, C.; Kang, Y.; Zhang, W.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1813–1816; (c) Cai, L.; Zhang, K.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3298–3301.

¹⁸⁹ (a) Williamson, A. W. *Philos. Mag. J. Sci.* **1850**, *37*, 350–356; (b) Williamson, A. W. *Liebigs Ann.* **1851**, *77*, 37–49; (c) Williamson, A. W. *Q. J. Chem. Soc.* **1852**, *4*, 229–239.

Tabelle 3. Studien zur Halomethylierung und Kondensation des Propargylalkohols **201**.


Eintrag ^a	i. Halomethylierung (Bedingungen)	ii. Kondensation (Bedingungen)	Ergebnis ^b
1 (B)	(HCHO) _n (1.1 equiv) Me ₃ SiCl (2.2 equiv) Rt, 3.5 h	137a (4 equiv) DIPEA (4 equiv) THF, Rt, 110 min	kein Umsatz
2 (A)	(HCHO) _n (1.1 equiv) Me ₃ SiCl (4 equiv) 60 °C, 2 h; 80 °C, 2 h	137a (2 equiv) DIPEA (4 equiv) THF, Rt, 30 min; 60 °C, 3.5 h	kein Umsatz
3 (A)	(HCHO) _n (1.1 equiv) Me ₃ SiCl (37 equiv) Rt, 75 min; 55 °C, 4 h	137a (3 equiv) DIPEA (4 equiv) THF, Rt, 17.5 h; 60 °C, 3 d	Zersetzung
4 (B)	DIPEA (6 equiv) ClCH ₂ I (12 equiv) DMF, 60 °C, 16.5 h	137a (10 equiv) DMF, 60 °C, 8 h	kein Umsatz
5 ^c (B)	NaH (1.5 equiv) ClCH ₂ I (5 equiv) DME, 1.5 h	137a (10 equiv) DIPEA (10 equiv) DME, Rt, 16 h	kein Umsatz
6 ^d (B)	(HCHO) _n (3 equiv) Me ₃ SiCl+NaI (je 3 equiv) CH ₃ CN, 0 °C, 30 min; Rt, 1 h	137a (5 equiv) DIPEA (5 equiv) CH ₃ CN, Rt, 30 min	203 (62%, 40 mg)
7 ^e (B)	(HCHO) _n (1.1 equiv) Me ₃ SiCl+NaI (je 1.1 equiv) CH ₃ CN, 0 °C, 30 min; Rt, 1 h	137a (3 equiv) NaH (3 equiv) CH ₃ CN–DMF (1:1) Rt, 1 h	204 (16%, 5 mg); 203 (Spuren)
8 (B)	(HCHO) _n (3 equiv) Me ₃ SiI (3 equiv) CH ₃ CN, 0 °C, 65 min; Rt, 20 min	137a (5 equiv) DIPEA (5.3 equiv) CH ₃ CN, 0 °C, 15 min; Rt, 35 min	203 (46%, 59 mg)

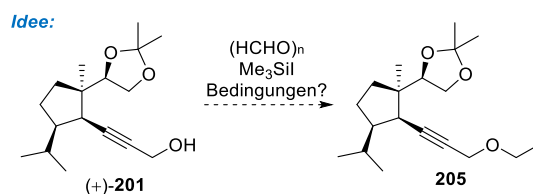


^a Methode **A**: Zweistufen-Reaktion; Methode **B**: Eintopf-Reaktion.¹⁸⁷

^b Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^c **137a** und NaH wurden zunächst für 5 min bei 0 °C gerührt; ^d Me₃SiCl und NaI wurden zunächst für 1 h bei 0 °C gerührt; ^e **137a** und NaH wurden zunächst für 10 min bei 0 °C in DMF gerührt.

DIPEA = Diisopropylethylamin; DME = 1,2-Dimethoxyethan; DMF = Dimethylformamid; NaH = Natriumhydrid; NaI = Natriumiodid.

wurde die Kombination von Paraformaldehyd mit einem deutlich Lewis-acideren Reagenz angestrebt. In der Reihe Silicium-basierter Lewis-Säuren fiel die Wahl folgerichtig auf Trimethylsilyliodid (Me₃SiI), dessen Einsatz die Erfolgchancen in zweierlei Hinsicht erhöhen sollte: Die stärkere Aktivierung des Paraformaldehyds sollte obendrein mit der Ausbildung des mutmaßlichen Iodmethyl-ethers **205** einhergehen, was ein exzellentes Elektrophil für die im Anschluss geplante Kondensation repräsentieren sollte (Abbildung 50).

**Abbildung 50.** Synthese des Iodmethyl-ethers **205** analog möglich?

In einem ersten Versuch wurde Me₃SiI *in situ* durch Halogenidaustausch¹⁹⁰ von Me₃SiCl mit Natriumiodid (NaI) in Acetonitril (CH₃CN) bei 0 °C generiert (Eintrag 6). Nach Zugabe des Propargylalkohols **201** und Paraformaldehyd ließ sich bereits wenig später der Wandel von einer schwachgelben Suspension zu einer orangefarbenen homogenen Reaktionsmischung beobachten. Nach weiterem Rühren wurde ein **137a**/DIPEA-Gemisch (gelöst in CH₃CN) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Bereits nach kurzer Zeit konnte die Bildung einer neuen UV-aktiven und deutlich polaren Verbindung detektiert werden (DC-Kontrolle), woraufhin die Reaktion zeitnah abgebrochen wurde. Nach Aufarbeitung und Isolierung der neuen Verbindung erfolgte eine Strukturaufklärung mittels gängiger 1D NMR und 2D NMR-Experimente. Bei Betrachtung des ¹H NMR-Spektrums waren einige Unregelmäßigkeiten erkennbar, welche die exakte Struktur der Verbindung in Frage stellten. Zwar waren die für das Chromophor und das Methylenacetal charakteristischen Signale vorhanden, was für eine geglückte Linker-Formierung sprach. Allerdings fehlten die typisch hochfeldverschobenen CH₃-Signale des Acetonids und eine weitere, deutlich tieffeldverschobene CH₂-Gruppe konnte identifiziert werden. Unter Berücksichtigung der harschen Bedingungen und einem möglichen Einfluss der starken Brønsted-Säure Iodwasserstoff (HI), wurde neben der Linker-Formation auch eine Umacetalisierung des Isopropylidenketals zum 1,3-Dioxolan in Betracht gezogen. Die finale Struktur konnte letztlich durch NMR-Auswertung gefestigt und dem vinylogenen Ester **203**¹⁹¹ zugeordnet werden, welcher in befriedigender Ausbeute (62%, 40 mg) isoliert wurde. Wurde Me₃SiI in äquimolaren Mengen eingesetzt (je 1.1 equiv Me₃SiCl und NaI), konnten nur Spuren von **203** detektiert werden (DC-Kontrolle). Allerdings wurden bei dieser Reaktion geringe Mengen das mutmaßlich C₂-dissymmetrischen Dimers **204** isoliert (16%, 5 mg), welches dem Produkt einer

¹⁹⁰ (a) Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 874–875; (b) Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2523–2526; (c) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Balaran Gupta, B. G.; Malhotra, R. *Synthesis* **1979**, 61–62.

¹⁹¹ Die Strukturzuordnung beruht auf der Interpretation von ¹H NMR-, ¹³C NMR- sowie ¹H¹³C HSQC- und ¹H¹³C HMBC-Experimenten. Die isolierte Substanz **203** enthält noch NMR-sichtbare Verunreinigungen (5–10% *n/n*), eine vollständige Charakterisierung erfolgte daher nicht (siehe experimenteller Teil).

intermolekularen Acetalisierung von **203** entspricht (Eintrag 7). Ein Versuch zur Optimierung der Reaktion durch eigens dargestelltes Me_3SiI ¹⁹² gelangen nicht und resultierte in verminderter Ausbeute (Eintrag 8). Ungeachtet der 1,3-Dioxolan-Bildung, welche sich auch durch Variation der Bedingungen nicht unterdrücken ließ, lag mit dem vinylogenen Ester **203** ein potentieller Photovorläufer der zweiten Generation vor. In ersten photochemischen Versuchen wurde dessen Tauglichkeit auf die Probe gestellt (Abbildung 51).

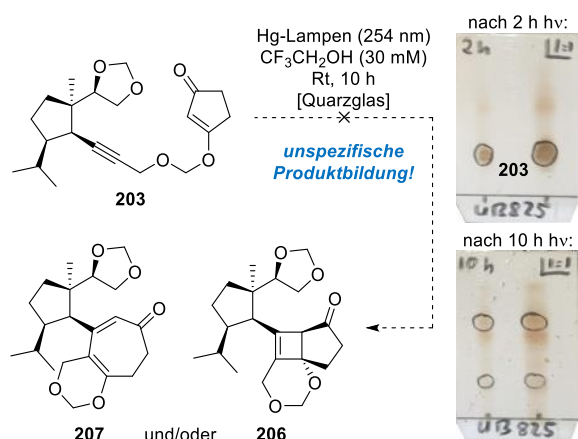


Abbildung 51. Gescheiterter photochemischer Versuch durch Bestrahlung des vinylogenen Esters **203** und die dazugehörige DC-Kontrolle.

Die Bestrahlung des vinylogenen Esters **203** unter den optimierten Bedingungen ($\lambda = 254 \text{ nm}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Quarzglas) lieferte allerdings ernüchternde Ergebnisse: Der stetige Verbrauch des Startmaterials resultierte bei fortlaufender Bestrahlungsdauer in einer Vielzahl von undefinierten Produkten (siehe DC-Kontrolle). Aus der komplexen Mischung war weder die Beobachtung noch die Isolierung eines Cyclobutens **206** oder Cycloheptadienons **207** möglich. Auch eine mehrfache Wiederholung des Versuches führte zu einem ähnlichen Ausgang der Reaktion. Für den Fall einer möglichen Cyclobuten-Bildung wurde das Reaktionsgemisch nach Bestrahlung ebenfalls erhitzt ($60 \text{ }^\circ\text{C}$, 2,5 h), um eine mögliche Ringverweiterung einzuleiten und somit das gewünschte Produkt sichtbar zu machen. Eine intensiviertere Untersuchung zur Photochemie war aufgrund von Substanzmangel schlichtweg nicht möglich und wurde in Bezug auf den vinylogenen Ester **203** eingestellt.

¹⁹² Die spurlose Darstellung von Me_3SiI folgte dem gängigen Protokoll: Eine dunkelviolette Reaktionsmischung von Hexamethyldisilan (1 equiv) und elementarem Iod (1 equiv) wurde in einem Druckgefäßrohr für 21 h auf $65 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Die resultierende farblos klare Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit CH_3CN versetzt, um eine 1 M Lösung von Me_3SiI in CH_3CN zu erhalten. Siehe hierfür: (a) Sakurai, H.; Shirahata, A.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Synthesis* **1979**, 740–741; (b) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. G.; Malhorta, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 612–614.

4.3 Umacetalisierung als Synthesestrategie im Aufbau des Methylenacetal-Linkers

Wenngleich die ersten Versuche mit der neuen Linkergeneration des fortgeschrittenen Gukulenin-Bausteins scheiterten, wurden die Bemühungen zum Methylenacetal-Linkersystem weiter forciert. Allerdings schien der bisherige Zugang zum vinylogenen Ester **192** durch Halomethylierung des Propargylalkohols **201** als wenig praktikabel. Auch vor dem Hintergrund der beobachteten 1,3-Dioxolan-Bildung, dessen Spaltung auf späterer Stufe vermutlich deutlich erschwert sein sollte, erschien ein Strategiewechsel ab diesem Zeitpunkt sinnvoll. Aus diesem Grund wurde eine Umacetalisierung von gemischten Acetalen der Form **208** als mögliche Synthesestrategie für die Darstellung des Zielmoleküls **192** in Erwägung gezogen (Abbildung 52).

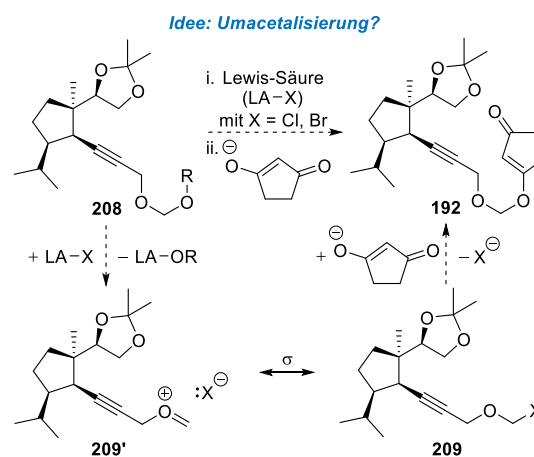


Abbildung 52. Neue Strategie: Gemischte *O,O*-Acetale als geeignete Halomethylether-Quelle zur Darstellung des vinylogenen Esters **192**?

Für die geplante Umacetalisierung wurde eine Eintopf-Prozedur angestrebt: Ein ausgewähltes Acetal **208** sollte zunächst durch geeignete Lewis-Säure-Base-Interaktion aktiviert werden und anschließend mit 1,3-Cyclopentandion bzw. dessen Carboxylat zum vinylogenen Ester **192** reagieren. Sofern das Additiv gleichzeitig als Halogenid-Donor fungieren kann, war die Bildung eines Oxocarbenium-Ions **209'** bzw. einer korrespondierenden Halomethylether-Spezies **209** entlang des Reaktionspfades wünschenswert. Besonders attraktiv für dieses Vorhaben schienen oxo- bzw. thiophile Lewis-Säuren, wie die Trihalogenide des Bors oder halogenierte Bor-Organyle. Jene Reagenzien finden ebenfalls in der Dealkylierung¹⁹³ von Alkyl- und Arylethern Anwendung, können aber auch für die Spaltung von gemischten Methylen-Acetalen

¹⁹³ Für Übersichtsartikel zur Dealkylierung von Alkyl- und Arylethern unter anderem mit Bor-basierten Reagenzien siehe: (a) Burwell, R. L. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 615–685; (b) Ranu, B. C.; Bhar, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 371–409; (c) Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 61, 7833–7863.

interessant sein. Daher ist die Verwendung Bor-basierter Reagenzien (BCl_3 ,¹⁹⁴ BBR_3 ,¹⁹⁵ Me_2BBr ,¹⁹⁶ etc.) seit längerem auch für die Spaltung von MOM- oder MEM-Ethern¹⁹⁷ beliebt. In der Regel werden dabei intermediär hydrolyseempfindliche Halomethylether durchlaufen, welche unter Umständen als hervorragende Elektrophile dienen könnten. Dadurch können Oxymethyl-basierte Acetale nicht nur als Schutzgruppen angesehen, sondern auch für die Umwandlung in neue funktionelle Gruppen genutzt werden. Zu diesem Zweck wurde der Propargylalkohol **201** für die Darstellung unterschiedlicher gemischter Methylenacetale genutzt (Abbildung 53).

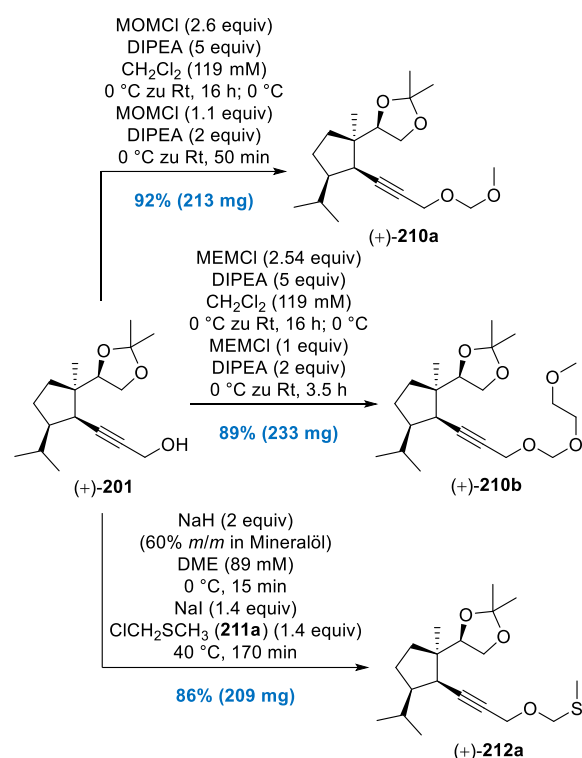


Abbildung 53. Darstellung verschiedener gemischter Acetale ausgehend von dem Propargylalkohol **201**.

Sowohl mit (Chlormethyl)methylether (MOMCl)¹⁹⁸ als auch 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl)¹⁹⁹ ließ sich eine Veretherung des Propargylalkohols **201** ohne Komplikationen realisieren und führte mit jeweils sehr

guten Ausbeuten zum MOM-Ether **210a** (92%, 213 mg) und MEM-Ether **210b** (89%, 233 mg). In beiden Fällen diente Dichlormethan als Lösungsmittel und DIPEA als Base der Wahl. Zudem wurde mit dem MTM-Ether **212b** ein Vertreter der gemischten *O,S*-Acetale in sehr guter Ausbeute von 86% (209 mg) dargestellt. Dieser sollte den Spielraum für die Umacetalisierung zusätzlich erweitern. Dazu wurde **201** zunächst in 1,2-Dimethoxyethan (DME) deprotoniert (NaH) und das resultierende Alkoholat mit (Chlormethyl)methylsulfid^{200,201} (MTMCl, **211a**) in Anwesenheit von NaI unter Finkelstein-Bedingungen²⁰² verethert. Die bereitgestellten gemischten Acetale erlaubten nun ein ausführliches Screening zur Umacetalisierung bei Variation der Bedingungen (Tabelle 4).²⁰³

Die Versuchsreihe startete mit dem MOM-Ether **210a** und ein erster Erfolg gelang auf Anhieb durch Zugabe substöchiometrischer Mengen Bortrichlorid^{194a} (BCl_3) bei 0 °C in CH_2Cl_2 (Eintrag 1). Anschließende Zugabe eines Dion **137a**/DIPEA-Gemisches führte in diesem Fall zur Bildung der gewünschten Zielverbindung. Jedoch wurde der vinyloge Ester **192** zusammen mit dem MOM-Ether **214** als untrennbares Gemisch (7 mg, ca. 1:1 laut NMR-Auswertung) isoliert. Das Nebenprodukt resultiert vermutlich aus der unsymmetrischen Acetalspaltung des MOM-Ethers **210a**. Lewis-Säure-Base-Aktivierung des propargylischen Sauerstoffatoms durch BCl_3 könnte nach C–O-Bindungsbruch zum Borinat **213** unter Abspaltung von MOMCl führen (Abbildung 54).

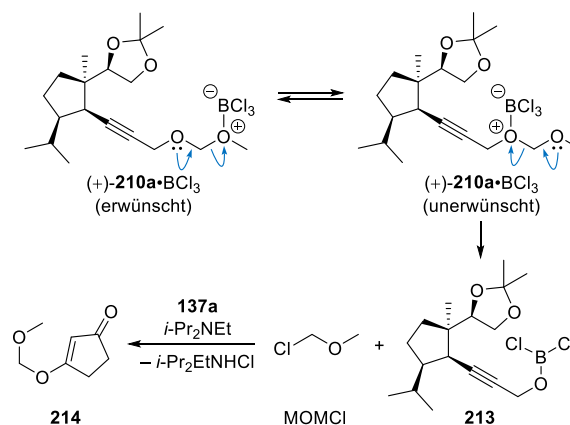


Abbildung 54. Mechanismushypothese für die Bildung des MOM-Ethers **214** durch Behandlung von **210a** mit Bortrichlorid.

¹⁹⁴ Goff, D. A.; Harris, R. N.; Bottaro, J. C.; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4711–4714.

¹⁹⁵ Nishiyama, T.; Hironaka, M.; Taketomi, M.; Taguchi, E.; Kotouge, R.; Shigemori, Y.; Hatae, N.; Ishikura, M.; Choshi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 673–678.

¹⁹⁶ (a) Quindon, Y.; Morton, H. E.; Yoakim, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969–3972; (b) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912–3920; (c) Morton, H. E.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5379–5382.

¹⁹⁷ Für diverse Schutzgruppen-Operationen von MOM- und MEM-geschützten Alkoholen siehe: Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Chemistry*, 5. Aufl., John Wiley & Sons: New York, 2014, S. 33–44 (MOM-Ether); S. 57–60 (MEM-Ether).

¹⁹⁸ Kitajima, M.; Watanabe, K.; Maeda, H.; Kogure, N.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1912–1915.

¹⁹⁹ Yang, Z.; Xie, X.; Fox, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3960–3962

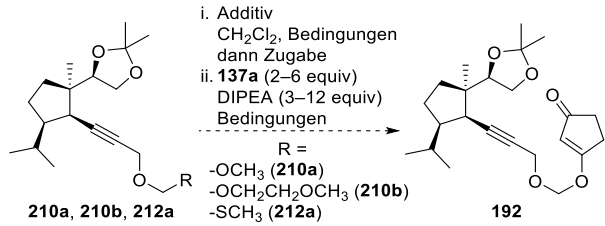
²⁰⁰ Corey, E. J.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3269–3270.

²⁰¹ Benneche, T.; Strande, P.; Undheim, K. *Synthesis* **1983**, 762–763.

²⁰² Finkelstein, H. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1528–1532.

²⁰³ Allgemeine Vorgehensweise (sofern nicht anders angegeben): Das jeweilige Substrat (**210a**, **210b** oder **212a**) wurde in CH_2Cl_2 gelöst und das dazugehörige Additiv bei der angegebenen Temperatur zugegeben. Die Reaktion wurde gemäß des vorgegebenen Temperaturprofils gerührt, dann mit einem 1,3-Cyclopentandion **137a**/DIPEA-Gemisch (zusammen gelöst in CH_2Cl_2) versetzt und wiederum gemäß des vorgegebenen Temperaturprofils gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie (DC-Kontrolle) verfolgt und die Reaktion nach angegebener Zeit durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung abgebrochen. Es folgten Aufarbeitung und Reinigung.

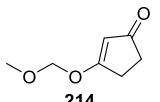
Tabelle 4. Explorative Studien zur Umacetalisierung der gemischten Acetale **210a**, **210b** und **212a** zur Synthese des vinylogenen Esters **192**.²⁰³



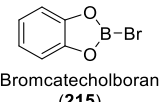
i. Additiv
CH₂Cl₂, Bedingungen
dann Zugabe
ii. **137a** (2–6 equiv)
DIPEA (3–12 equiv)
Bedingungen

R =
-OCH₃ (**210a**)
-OCH₂CH₂OCH₃ (**210b**)
-SCH₃ (**212a**)

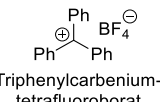
Eintrag ^a	Substrat	Additiv (equiv)	Bedingungen i.	Bedingungen ii.	Ergebnis ^b
1	210a	BCl ₃ (0.5)	0 °C, 35 min	0 °C zu Rt, 1 h	192/214 (1:1, 7 mg)
2 ^c	210a	BCl ₃ (0.4)	-78 zu -40 °C, 105 min	-40 °C zu Rt, 17 h	192 (20%, 5 mg)
3	210a	BCl ₃ (1.2)	-78 zu -20 °C, 2 h	-20 °C zu Rt, 22.5 h	komplexe Mischung
4	210a	BCl ₃ •SMe ₂ (0.5)	0 °C, 35 min	0 °C zu Rt, 1 h	komplexe Mischung
5	210a	BBr ₃ (1.1)	-78 °C, 45 min	-78 °C zu Rt, 16 h	Zersetzung
6	210a	Me ₂ BBr (2)	-78 °C, 1 h	-78 zu -50 °C, 1 h	Zersetzung
7	210b	BBr ₃ (1.2)	-78 zu -50 °C, 1.5 h	-50 °C zu Rt, 18.5 h	komplexe Mischung
8	210b	Me ₂ BBr (1.2)	-78 °C, 1 h	-78 °C zu Rt, 17 h	komplexe Mischung
9	210b	215 (2 × 1.1)	-78 zu -30 °C, 3 h	-30 °C zu Rt, 2.5 h	Zersetzung
10	210b	215 (1.1)	0 °C, 50 min	0 °C zu Rt, 21 h	Zersetzung
11	210b	215 (3)	0 °C, 45 min	0 °C zu Rt, 3 h	Zersetzung
12	212a	Ph ₃ CBF ₄ (1.2)	0 °C, 25 min	0 °C zu Rt, 105 min	nur 201
13 ^d	212a	NIS (1.2)	-20 °C	-20 zu 40 °C, 5 h	komplexe Mischung
14 ^d	212a	NIS (2) HOTf (2)	-40 °C	-40 °C zu Rt, 15.5 h	192 (Spuren)
15 ^e	212a	SO ₂ Cl ₂ (1)	0 °C, 45 min	0 °C zu Rt, 80 min	192 (56%, 16 mg)



214



Bromocatecholboran (**215**)



Triphenylcarbenium-tetrafluoroborat

^a Ansatzgrößen (Eintrag): 10 mg (12, 13, 14), 20 mg (2, 3, 10, 11), 23 mg (1), 25 mg (4, 15), 30 mg (6, 7, 8, 9); ^b Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^c Produkt war leicht verunreinigt; ^d Zugabe aller Komponenten erfolgte bei der angegebenen Temperatur; ^e Nach i. wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt in THF gelöst. HOTf = Trifluormethansulfonsäure; NIS = *N*-Iodsuccinimid; SO₂Cl₂ = Sulfurylchlorid.

Der unerwünschte Umacetalisierungspfad konnte durch langsames Auftauen der Reaktion von -78 °C auf -40 °C zwar unterdrückt werden. Allerdings wurde der vinyloge Ester **192** auch hier nur mit geringer Ausbeute von 20% (5 mg) isoliert (Eintrag 2). Eine Optimierung durch Anpassung der Äquivalente oder die Zuhilfenahme des Dimethylsulfid-Komplexes (BCl₃•SMe₂) lieferte jeweils undefinierte Produktgemische (Einträge 3 und 4). Ein Grund dafür könnte die Substratstruktur sein, da das

Substrat weitere Lewis-basische Sauerstoffatome besitzt. Die Bildung unerwünschter Lewis-Säure-Base-Addukte könnte daher Nebenreaktionen fördern, wobei definierte Nebenproduktbildung dahingehend nicht nachgewiesen werden konnte. Dementsprechend war es wenig verwunderlich, dass der Umstieg auf reaktivere Bor-Analoga wie Bortribromid¹⁹⁵ (BBr₃) oder Bromdimethylboran^{196a-c} (Me₂BBr) lediglich zur Zersetzung des Startmaterials führte (Einträge 5 und 6). Durch den Einsatz des MEM-Acetals **210b** sollte zumindest die unsymmetrische Methylenacetal-Spaltung umgangen werden. Es bestand die Hoffnung einer dirigierten Ether-Heterolyse, kontrolliert durch den chelatisierenden Einfluss der Methoxyethyl-Einheit.²⁰⁴ Dabei sollte ein Lewis-Säure-Base-Addukt der Form **210b'** durchlaufen werden (Abbildung 55).

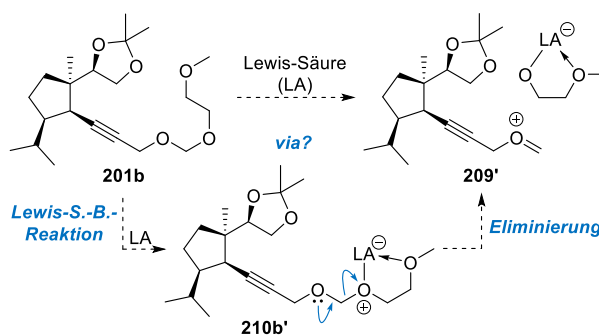


Abbildung 55. MEM-Ether als dirigierendes Acetal?

Jedoch lieferten Versuche zur Umacetalisierung mit BBr₃¹⁹⁵ und Me₂BBr¹⁹⁶ nur komplexe Substanzgemische (Einträge 7 und 8). Die Verwendung von Bromcatecholboran (**215**),²⁰⁵ welches sich besonders für die selektive Spaltung von MOM- und MEM-Ethern strukturell anspruchsvollerer Substrate eignet,²⁰⁶ führte auch unter verschiedenen Bedingungen entweder zu Produktgemischen (Eintrag 9) oder zur Zersetzung des Startmaterials (Einträge 10 und 11).

Während bei der Umacetalisierung der *O,O*-Acetale noch auf klassische Lewis-Säuren-Base-Chemie gesetzt wurde, erlaubte der MTM-Ether **212a** als Vertreter der *O,S*-Acetale wiederum den Einsatz andersartiger Additive. Für die Spaltung von MTM-Ethern²⁰⁷ sind eine Vielzahl abwechslungsreicher Methoden bekannt, die eine Durchführung unter neutralen oder zumeist deutlich milderen

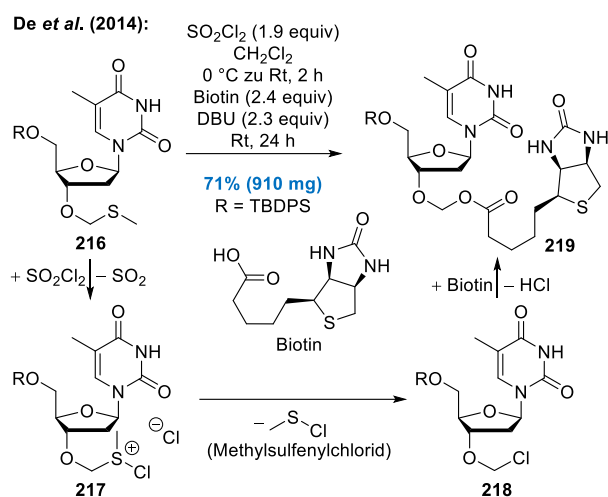
²⁰⁴ Herbert, J. M.; Knight, J. G.; Sexton, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 15257–15266.

²⁰⁵ (a) Boeckman, R. K.; Potenza, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1411–1414; (b) King, P. F.; Stroud, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1415–1418.

²⁰⁶ Für die Spaltung von hochfunktionalisierten MOM- und MEM-Ethern mit **215** im Rahmen von Naturstoffsynthesen siehe: (a) Williams, R. M.; Cao, J.; Tsujishima, H.; Cox, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12172–12178; (b) Williams, D. R.; Klein, J. C.; Kopel, L. C.; Nguyen, N.; Tantillo, D. J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 424–427; (c) Schneider, F.; Samarin, K.; Zanella, S.; Gaich, T. *Science* **2020**, 367, 676–681.

²⁰⁷ Für eine Übersicht zur Bildung und Spaltung von MTM-Ethern siehe: Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Chemistry*, 5. Aufl., John Wiley & Sons: New York, 2014, S. 45–47.

Bedingungen (HgCl_2 ,²⁰⁰ I_2 ,²⁰⁸ NBS ,²⁰⁹ CH_3I ,²¹⁰ etc.) zulassen. Häufig werden dabei ebenso reaktive Intermediate durchlaufen, die nach Hydrolyse die freien Alkohole liefern. Ein sehr gängiges Protokoll umfasst die Behandlung des jeweiligen *O,S*-Acetals mit Sulfurylchlorid²¹¹ (SO_2Cl_2) in CH_2Cl_2 bei 0 °C. Diese Methode erfreut sich hoher Beliebtheit in der Nucleotid- bzw. Nucleosid-Kupplung,²¹² da reaktive Chlormethylether-Intermediate eine effiziente Vernetzung ermöglichen. So geschehen auch in der Biotin-Derivatisierung des MTM-Ethers **216** (Abbildung 56).²¹³



Idee: MTM-Ether als Vorläufer eines Chlormethylethers?

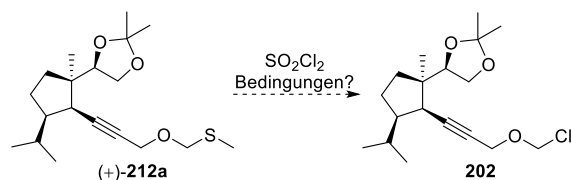


Abbildung 56. SO_2Cl_2 -vermittelte Umacetalisierung in der Synthese von De et al.: Strategie auf den MTM-Ether **212a** übertragbar?

Mechanistisch gesehen fungiert SO_2Cl_2 als Cl^+ -Donor und aktiviert das nucleophile Schwefelatom des *O,S*-Acetals **216**. Triebkraft ist die Bildung von gasförmigem Schwefeldioxid (SO_2) unter Ausbildung des reaktiven Sulfonium-Ions **217**. Heterolytischer C–S-Bindungsbruch unter Freisetzung des Koppelproduktes Methylsulfenyl-

chlorid (CH_3SCl),²¹⁴ welches als Säurechlorid-Analogen der Sulfensäuren aufgefasst werden kann, lieferte den reaktiven Chlormethylether **218**. Kondensation mit der Carbonsäure Biotin lieferte schlussendlich das Biotin-Derivat **219**.

Diese Strategie sollte nun auf den MTM-Ether **212a** übertragen werden und es stellte sich zügig heraus, dass **212a** einen exzellenten Vorläufer zur Darstellung des mutmaßlichen Chlormethylethers **202** repräsentieren würde. Während die Zugabe von Triphenylcarbenium-tetrafluoroborat²¹⁵ (Ph_3CBF_4) nur den MTM-entschützten Propargylalkohol **201** als Endprodukt lieferte (Eintrag 12), ergab *N*-Iodsuccinimid (NIS) als formaler I^+ -Donor nur komplexe Reaktionsmischungen (Eintrag 13), bzw. in Kombination mit Trifluormethansulfonsäure (HOTf)²¹⁶ Spuren des gewünschten Produktes **192** (Eintrag 14). Ein erfreuliches Ergebnis wurde ad interim unter den bereits eingangs erörterten Sulfurylchlorid-Bedingungen erzielt: Die Behandlung des MTM-Ethers **212a** mit SO_2Cl_2 (1 equiv) sowie die darauffolgende Zugabe von **137a** und DIPEA ergaben den vinylogenen Ester **192** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 56% (16 mg). Nach Zugabe von SO_2Cl_2 konnte der saubere Verbrauch des Startmaterials ohne nennenswerte Nebenproduktbildung beobachtet werden (DC-Kontrolle), was für eine gute Kompatibilität der Reaktionsbedingungen sprach. Nach diesem ersten verheißungsvollen Ergebnis erfolgte eine schrittweise Optimierung der Reaktionsbedingungen (Abbildung 57).

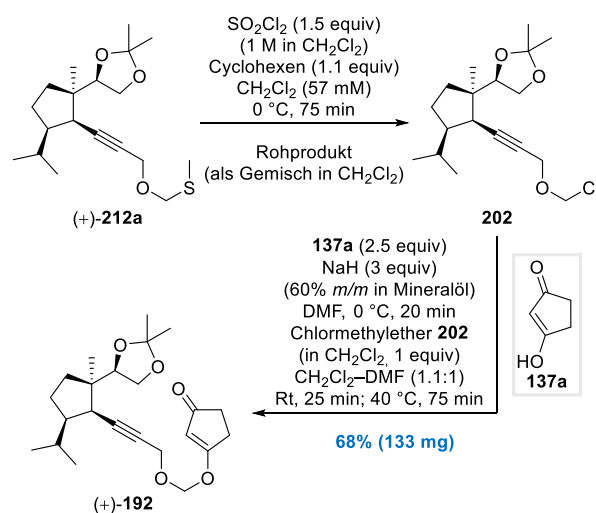


Abbildung 57. Umacetalisierung des MTM-Ethers **212a** als Schlüsselschritt für die Darstellung des vinylogenen Esters **192**.

²⁰⁸ Ogilvie, K. K.; Hanna, H. R.; Proba, Z. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **1986**, *5*, 169–183.

²⁰⁹ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430–2434.

²¹⁰ Saitoh, T.; Suzuki, T.; Sugimoto, M.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3175–3178.

²¹¹ (a) Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37B*, 93–96; (b) Antonsen, Ø.; Benneche, T.; Hagelin, G.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 56–61; (c) Benneche, T.; Keilen, G.; Solberg, J.; Oftebro, R.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 731–735.

²¹² Für Beispiele siehe: (a) Rastogi, H.; Usher, D. A. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 4872–4877; (b) Ruhland, T.; Pedersen, H.; Andersen, K. *Synthesis* **2003**, 2236–2240; (c) Ding, Y.; Hofstadler, S. A.; Swayze, E. E.; Risen, L.; Griffey, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3409–3412; (d) Kuzuya, A.; Okada, F.; Komiyama, M. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1924–1929.

²¹³ De, S.; Groaz, E.; Maiti, M.; Pezo, V.; Marlière, P.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8843–8851.

²¹⁴ Sulfenylchloride stellen eine Gruppe hochreaktiver Schwefelverbindungen dar und gehen eine Vielzahl von Reaktionen ein. Für eine Übersicht siehe: Abu-yousef, I. A.; Harpp, D. N. *Sulfur Reports* **2003**, *24*, 255–282.

²¹⁵ Chowdhury, P. K.; P Sharma, R.; N Baruah, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4485–4486.

²¹⁶ Aralov, A. V.; Klykov, V. N.; Chakhmakhcheva, O. G.; Efimov, V. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2011**, *37*, 654–661.

Zunächst wurde der Chlorierung mit Cyclohexen ein Olefin beigefügt, um das hochreaktive CH_3SCl im Sinne eines „Sulfenylchlorid-Scavengers“ abzufangen.²¹⁷ Obendrein erfolgte ein Austausch der Base zugunsten von Natriumhydrid (NaH) anstelle von DIPEA, wobei die Deprotonierung in dem polar aprotischen Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF) vollführt wurde. So gelang es erstmals, den vinylogen Ester **192** im 100 mg-Maßstab in brauchbarer Ausbeute von 68% (133 mg) darzustellen.

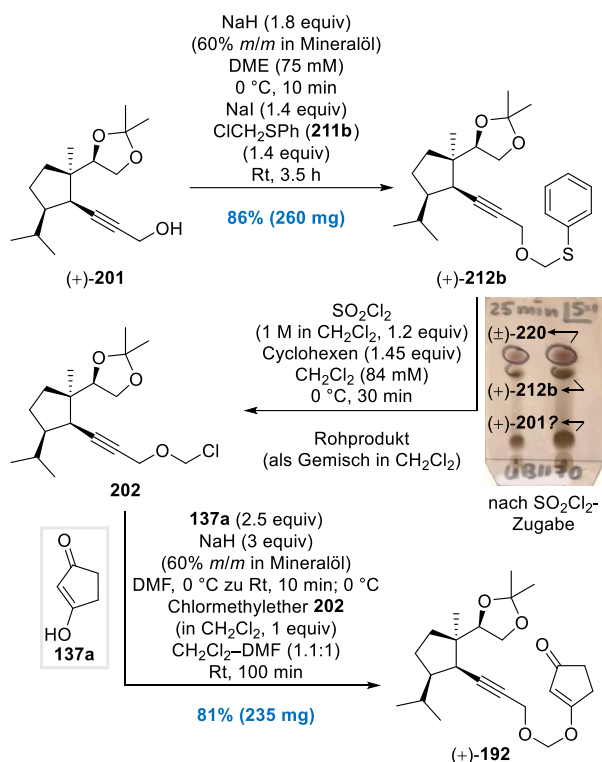


Abbildung 58. Darstellung und Umacetalisierung des PTM-Ethers **212b** für die Synthese des vinylogen Esters **192**.

Ferner war es möglich, den Propargylalkohol **201** in ein weiteres nützliches *O,S*-Acetal zu überführen. Analog zur Synthese des MTM-Ethers **212a** erfolgte die Veretherung von **201** mit (Chlormethyl)phenylsulfid (**211b**) unter Finkelstein-Bedingungen.^{200,201} Auf diese Weise wurde der PTM-Ether **212b** in einer sehr guten Ausbeute (86%, 260 mg) erhalten. Der Einsatz des PTM- gegenüber des MTM-Ethers brachte aus praktischer Sicht einen großen Vorteil mit sich: In Kombination mit Cyclohexen war eine akkurate Reaktionskontrolle der SO_2Cl_2 -vermittelten Chlorierung per Dünnschichtchromatographie gewährleistet. So konnte nicht nur der Verbrauch des UV-aktiven Startmaterials genaustens verfolgt, sondern auch die Bildung des ebenfalls UV-aktiven β -Chlorphenyl-

²¹⁷ Sulfenylchloride sind für die die Addition an Mehrfachbindungen bekannt, was in der Bildung entsprechender β -Chlorthioether resultiert. Siehe hierfür: (a) Kharasch, N.; Ariyan, Z. S.; Havlik, A. J. *Quart. Rept. Sulfur Chem.* **1966**, *1*, 93–95; (b) Mueller, W. H.; Butler, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2075–2081; (c) Rasteikiene, L.; Greiciute, D.; Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Rev.* **1977**, *46*, 548–564.

sulfids **220** detektiert werden.^{211,218} In Analogiearbeit ließ sich mit diesem „System“ ein verbessertes Ergebnis erzielen und der vinyloge Ester **192** in einer sehr guten Ausbeute (81%, 235 mg) darstellen (Abbildung 58).

4.4 Photochemische Untersuchung des vinylogen Esters **192**

Mit dem gewünschten Photosubstrat in der Hand startete nun das Vorhaben, die Alkin-de Mayo-Reaktion in die Tat umzusetzen. Ein erster Versuch folgte nach etabliertem Protokoll (Abbildung 59).

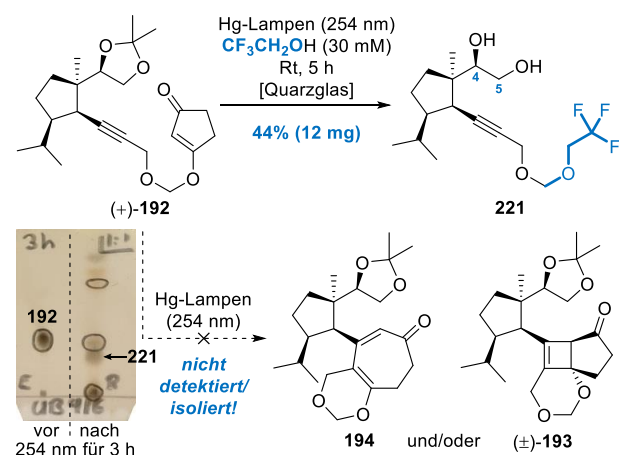
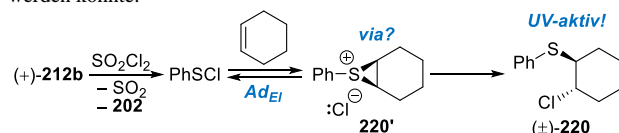


Abbildung 59. Gescheiterter Versuch der Photochemie des vinylogen Esters **192**.

Ein erstes interessantes Bild zeichnete sich bereits bei der Kontrolle des Reaktionsfortschrittes (DC-Kontrolle) ab: Mit zunehmender Dauer konnte zwar der Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Nach dem kompletten Verbrauch von **192** (fünfstündige Bestrahlung) wurde allerdings die Bildung einer neuen, nicht UV-aktiven Substanz detektiert, die deutlich polarer war als für die vermeintlichen Photoprodukte **193** oder **194** erwartet. Nach Aufarbeitung der Reaktion wurde die unbekannte Verbindung säulenchromatographisch isoliert (12 mg) und mit NMR-spektroskopischen Methoden analysiert. Rasch wurde deutlich, dass es sich bei der Verbindung weder um das Cycloheptadienon **194** noch um das Cyclobuten **193** handelte. Während im ^1H NMR-Spektrum die Signale des (ehemaligen) Chromophors nicht mehr

²¹⁸ Mechanismushypothese: Die Umsetzung des PTM-Ethers **212b** mit SO_2Cl_2 liefert unter SO_2 -Freisetzung den Chlormethylether **202** und Phenylsulfenylchlorid (PhSCI). PhSCI unterläuft einer electrophilen Addition an die Cyclohexen-Doppelbindung zum β -Chlorphenylsulfid **220**, wobei ein mögliches Thiiranium-Ion **220'** intermediär durchlaufen werden könnte.²¹⁷



erkennbar waren, zeichneten sich besonders im ^{13}C NMR-Spektrum die charakteristischen Signale einer Trifluorethyl-Einheit (CH_2CF_3) ab. Überraschenderweise schien das Isopropylidenketal ebenfalls nicht mehr intakt zu sein. Dafür konnten zwei neue breite Singulets detektiert werden, was für das Vorhandensein des freien C4/C5-Diols sprach und die damit verbundene hohe Polarität der Substanz erklären würde. Offensichtlich kam es unter den photochemischen Bedingungen nicht nur zu einer Umacetalisierung des vinylogenen Esters **192**, in welcher das Chromophor gegen 2,2,2-Trifluorethanol substituiert wurde, sondern auch zur Ketalsspaltung. Unter Berücksichtigung dieser Umstände wurde die finale Struktur dem Diol **221**²¹⁹ zugewiesen (Abbildung 60).

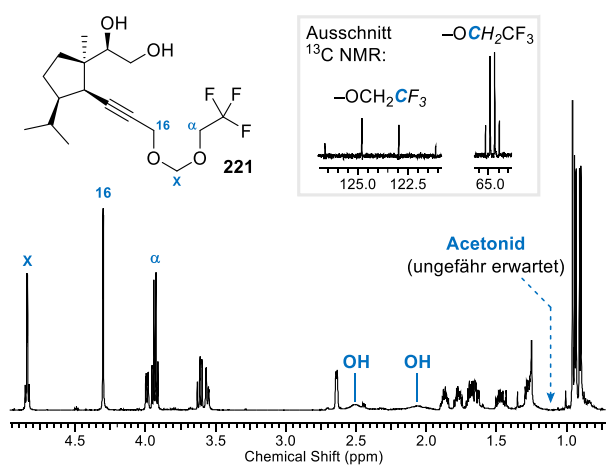


Abbildung 60. Ausschnitte aus den ^1H und ^{13}C NMR-Spektren des Diols **221** mit Kennzeichnung der charakteristischen Signale.²¹⁹

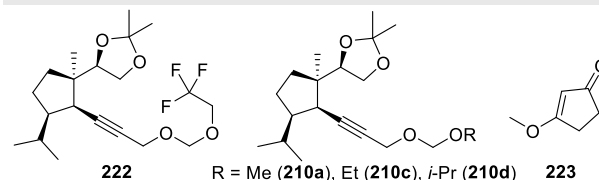
In einer Reihe photochemischer Experimente wurde untersucht, ob sich die beobachtbaren Nebenreaktion durch Veränderung der Reaktionsbedingungen unterdrücken lassen (Tabelle 5).²²⁰ Grundsätzlich gilt zu erwähnen, dass die Ergebnisse in diesem Kontext stark schwankten und die Reaktionskontrolle (DC-Kontrolle) in der Regel auf komplexe Substanzgemische hindeutete. Bei einem Versuch, die Photochemie unter den vorangegangenen Bedingungen zu reproduzieren, wurde neben dem Diol **221** (32%, 10 mg) auch das TFE-Acetal **222** in kleinen Mengen (14%, 5 mg) isoliert, dessen Acetonid unversehrt blieb (Eintrag 1). Ein Wechsel von UV-C- auf länger-

²¹⁹ Die Strukturzuordnung beruht auf der Interpretation von ^1H NMR-, ^{13}C NMR- sowie $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC- und $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC-Experimenten. Die isolierte Substanz **221** enthält noch NMR-sichtbare Verunreinigungen (ca. 5% *n/n*), eine vollständige Charakterisierung erfolgte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht (siehe Experimenteller Teil).

²²⁰ Allgemeine Vorgehensweise (sofern nicht anders angegeben): Das Substrat **192** wurde in einem Reaktionsgefäß aus Quarzglas mit dem jeweiligen Lösungsmittel gelöst, das Additiv zugegeben (optional) und unter Rühren ein starker Argon-Strom durch das Gemisch geleitet. Das Gefäß wurde anschließend verschlossen, in einem Photoreaktor der Firma Luzchem platziert und mit den eingebauten UV-Lampen bis zum Verbrauch des Startmaterials (DC-Kontrolle) bestrahlt. Nach dem Entfernen flüchtiger Bestandteile erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstands.

Tabelle 5. Lösungsmittel-Screening zur Photochemie des vinylogenen Esters **192**.²²⁰

Eintrag ^a	λ (nm) ^b	Lösungsmittel ^c	Additiv	Zeit (h)	Ergebnis ^d
1	254	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	—	2.5	221 (32%, 10 mg) 222 (14%, 5 mg)
2	313	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	—	5	221 (44%, 12 mg)
3 ^e	—	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	—	3.5	(+)- 192 intakt
4	254	CH_3CN	—	16	Produktgemisch
5	254	CH_3OH	—	9	Produktgemisch 210a (Spuren)
6	254	EtOH	—	11	Produktgemisch 210c (8%, 4 mg)
7 ^f	254	2-Propanol	—	9	201 (28%, 2 mg), 210d (Spuren)
8 ^g	254	HFIP	—	1	Zersetzung
9	254	CH_3OH	NaHCO_3 (1 equiv)	2	201 (77%, 11 mg) 233 (70%, 4 mg)
10 ^h	254	CH_3OH	DMAE (1 Tropfen)	6.5	Produktgemisch
11 ^h	254	CH_3OH	aq pH 7-Puffer (19% v/v)	7	Produktgemisch
12	254	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	aq pH 7-Puffer (17% v/v)	4	Produktgemisch



^a Ansatzgrößen (Eintrag): 3 mg (3), 10 mg (5, 7, 8, 11, 12), 15 mg (4), 20 mg (9, 10), 30 mg (2), 35 mg (1), 61 mg (6); ^b Zum Einsatz kamen je 14 Niederdruck-Quecksilberdampflampen (λ entspricht E_{max}); ^c Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Lösungsmittel vor Verwendung gemäß ihrer allgemeinen Vorschrift gereinigt (siehe Experimenteller Teil) und entgast (freeze-pump-thaw-Zyklen); ^d Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^e Substrat wurde ohne Bestrahlung gerührt und im Anschluss für 30 min auf 80 °C erwärmt; ^f 2-Propanol wurde vor der Verwendung fraktioniert destilliert; ^g HFIP wurde unbehandelt eingesetzt (Reinheitsgrad: 99%); ^h CH_3OH wurde unbehandelt eingesetzt (Reinheitsgrad: „HPLC grade“). DMAE = *N,N*-Dimethylaminoethanol; HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-isopropanol; TFE = 2,2,2-Trifluorethanol; λ = Wellenlänge.

wellige UV-B-Lampen ($E_{\text{max}} = 313 \text{ nm}$) veränderte den ursprünglichen Ausgang der Photochemie nicht, das Diol **221** konnte hier wiederum in achtbaren Mengen (44%, 12 mg) isoliert werden (Eintrag 2). Da die Umacetalisierung auch nach mehrfacher Versuchswiederholung auftrat, wurde im Folgenden die Solvolysstabilität des Eduktes in einem Vergleichsexperiment auf die Probe gestellt. Dafür wurde der vinyloge Ester **192** in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ gelöst und ohne Bestrahlung zunächst bei Raumtemperatur

gerührt und anschließend auf 80 °C erwärmt. Bei diesem Experiment konnten weder Umacetalisierung noch Ketalspaltung beobachtet werden, weswegen dem Substrat unter strahlungsfreien Bedingungen eine uneingeschränkte Solvolvestabilität attestiert werden durfte (Eintrag 3).

Da eine verminderte Stabilität des vinylogenen Esters **192** gegenüber dem alkoholischen Medium experimentell nicht belegbar war, schien das Ereignis einen photochemischen Hintergrund zu haben. Trotzdem wurde als weiterführende Maßnahme ein Wechsel des Reaktionsmediums in Betracht gezogen. Mit Acetonitril (CH₃CN) wurde zunächst ein aprotisches Lösungsmittel verwendet. Im direkten Vergleich zum Trifluorethanol-Versuch war eine deutlich längere Bestrahlung zum vollständigen Verbrauch des Eduktes von Nöten (16 h), welcher aber ebenfalls nicht produktiv verlief. Stattdessen resultierte ein Gemisch undefinierter und untrennbarer Produkte (Eintrag 4). Bei der Verwendung anderer alkoholischer Lösungsmittel fiel auf, dass in den meisten Fällen ebenfalls geringe Mengen der jeweiligen Umacetalisierungsprodukte auftraten. In Methanol (CH₃OH) beispielsweise wurden Spuren des formal gesehenen MOM-Ethers **210a** detektiert (Eintrag 5), während in Ethanol (EtOH) das Ethyl-Analogon **210c** isoliert (8%, 4 mg) werden konnte (Eintrag 6). Mit 2-Propanol als Lösungsmittel resultierte, neben Spuren des Isopropoxy-Acetals **210d**, auch der Acetal-gespaltene Propargylalkohol **201** (28%, 2 mg) (Eintrag 7). Bei Verwendung von nicht-fluorierten Lösungsmitteln waren besonders die teils deutlich längeren Reaktionszeiten im Photoreaktor auffällig, die für den vollständigen Umsatz des Startmaterials benötigt wurden. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die kürzeren Reaktionszeiten in den fluorierten Lösungsmitteln auf einen insgesamt beschleunigten Zersetzungs- bzw. Abbauprozess des vinylogenen Esters **192** zurückzuführen sind. Bei Hexafluorisopropanol (HFIP) etwa wurde bereits nach 1 h Bestrahlung die vollständige Zersetzung des Startmaterials festgestellt (Eintrag 8).

Da der genaue Mechanismus der (photochemischen?) Umacetalisierung weiter rätselhaft blieb, wurden weitere investigative Maßnahmen ergriffen. Um Spuren von Brønsted-sauren Verunreinigungen in den Lösungsmitteln als Auslöser ausschließen zu können, wurde der Zusatz unterschiedlicher basischer Additive untersucht. Die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃) in CH₃OH führte fast ausschließlich zur Bildung des Propargylalkohols **201** (77%, 11 mg) und des vinylogenen Methylesters **223** (70%, 4 mg). **223** könnte als formales Umesterungsprodukt des Substrats mit CH₃OH aufgefasst werden (Eintrag 9). Offensichtlich konnte der Zusatz von *N,N*-Dimethylaminoethanol (DMAE) oder einer wässri-

gen Phosphatpuffer-Lösung²²¹ (aq pH 7-Puffer) die Umacetalisierung zwar unterdrückt, ein ansonsten positiver Einfluss auf eine etwaige Produktbildung zugunsten des Cycloheptadienons **194** oder des Cyclobutens **193** war dennoch nicht erkennbar (Einträge 10 und 11). Auch ein Lösungsmittelsystem bestehend aus CF₃CH₂OH/Pufferlösung wusste in dieser Hinsicht nicht zu überzeugen und lieferte, ebenso wie die anderen Additive, Produktgemische (Eintrag 12).

In Anbetracht der ernüchternden Ergebnisse sowie der gesammelten Erkenntnisse rund um die Photochemie, entpuppte sich die Etablierung des Methylenacetal-Linkers in der Gukulenin-Totalsynthese als synthese-wissenschaftliche Sackgasse. Zu keiner Zeit konnten auch nur ansatzweise die erhofften Produkte in Form von Cycloheptadienon **194** oder Cyclobuten **193** beobachtet oder gar isoliert werden. Nichtsdestotrotz bietet dieser Linker-Typus in der Photochemie, gerade angesichts der erwiesenen Spaltbarkeit, weiterhin eine interessante Möglichkeit zum Aufbau von hochsubstituierten Cycloheptanoiden. Dieser Ansatz wird in Rahmen dieser Thesis zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal aufgegriffen (siehe Kapitel 5).

4.5 Aufbau eines Acetal-basierten Linkers der dritten Generation

Da der Methylenacetal-Linker für die Photochemie des fortgeschrittenen Gukulenin-Vorläufers als ungeeignet betrachtet werden durfte, wurde der Aufbau einer alternativen Acetal-basierten Linker-Generation angestrebt (Abbildung 61).

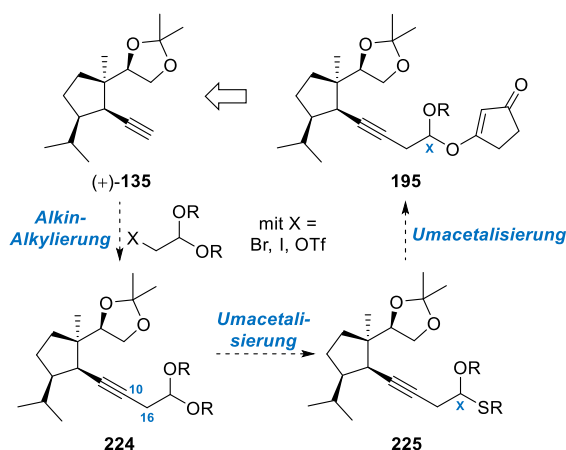


Abbildung 61. Synthesepfad zum Aufbau eines vinylogenen Esters der Form **195** ausgehend vom terminalen Alkin **135**.

²²¹ Zusammensetzung der wässrigen Phosphatpuffer-Lösung: 0.1 M Na₂HPO₄-Lösung (14.2 g auf 1000 mL H₂O) + 0.1 M NaH₂PO₄-Lösung (5.2 g auf 433 mL H₂O).

Wie im Vorfeld diskutiert, stand ein verzweigter Acetal-Linker des Typs **195** als mögliche Alternative im Fokus des weiteren Vorgehens. Praktischerweise wurde dafür erneut das terminale Alkin **135** als passendes Ausgangsmaterial angesehen. Der Synthesepfad sah zunächst die Konstruktion eines symmetrischen *O,O*-Dialkylacetals der Form **224** vor. Im Idealfall sollte die Knüpfung der C10(sp)/C16(sp³)- σ -Bindung durch eine direkte Alkin-Alkylierung in Form von nucleophiler Substitution erfolgen. Von diesem ausgehend könnte der vinyloge Ester **195** abermals durch eine sequentielle Umacetalisierungsstrategie aufgebaut werden. Das „Know-how“ aus der Konstruktion der zweiten Linker-Generation sollte auch in diesem Fall gewinnbringend genutzt werden. So wurde ein gemischtes *O,S*-Acetal des Typs **225** als vorteilhafte Zwischenstufe eingeschätzt. Hier könnten die bereits etablierten Bedingungen zur Umacetalisierung von *O,S*-Acetalen zum Tragen kommen. Zunächst aber mussten angemessene Electrophile für die Alkin-Alkylierung eingangs synthetisiert werden (Abbildung 62).

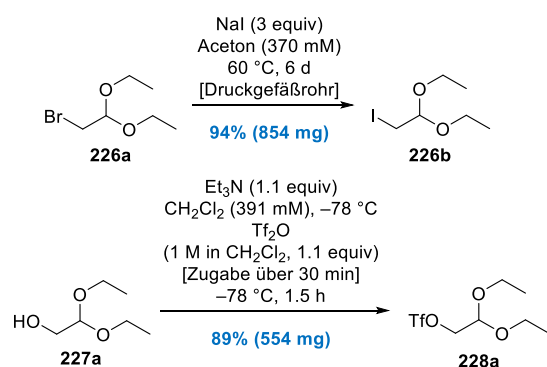


Abbildung 62. Darstellung des Alkyljodids **226a** und Alkyltriflats **228a** durch Finkelstein-Reaktion und Sulfonylierung.

Mit 1,1-Diethoxy-2-bromethan (**226a**) stand bereits ein mögliches Alkylierungsreagenz zur Verfügung. Dieses wurde ferner nach der Prozedur von Bailey²²² in das entsprechende Alkyljodid **226b** überführt, indem das Bromid unter Finkelstein-Bedingungen²⁰² über mehrere Tage mit NaI in Aceton erhitzt wurde. Eine simple wässrige Aufarbeitung mit anschließender Extraktion und Entfernung der Lösungsmittel lieferte analytisch reines 1,1-Diethoxy-2-iodethan (**226b**) in exzellenter Ausbeute (94%, 854 mg). Ebenfalls bereitstehendes 2,2-Diethoxyethan-1-ol (**227a**) wurde einer Sulfonylierung nach den Bedingungen von Harvey²²³ unterzogen. Dazu wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) tropfenweise zu einer Lösung des Alkohols und Triethylamin (Et₃N) in CH₂Cl₂ bei -78 °C gegeben. Nach anderthalbstündigem Rühren folgte eine einfache wässrige Aufarbeitung und

lieferte das Alkyltriflat **228a** analytisch rein und in sehr guter Ausbeute von 89% (554 mg). Die Trifluormethylsulfonyl-Einheit repräsentierte ein ausgesprochen gutes Nucleofug, wodurch die Chancen der Alkin-Alkylierung weiter erhöht werden sollten.²²⁴

Im Anschluss daran starteten die Untersuchungen zur Alkin-Alkylierung mit den Alkylhalogeniden **226a** und **226b** (Tabelle 6). Erste Versuche über den „klassischen“ Weg (Deprotonierung des Alkins, Zugabe des Electrophils)²²⁵ scheiterten zunächst. Die Deprotonierung mit gängigen Li-Organen (*t*-BuLi oder *n*-BuLi) in THF oder THF–HMPA-Gemischen und die darauffolgende Zugabe des Bromids **226a** führte zu keinem Umsatz des Startmaterials (DC-Kontrolle). Auch der Zusatz von NaI²⁰² oder ein Erwärmen der resultierenden Reaktionsgemische änderte den Ausgang der Reaktion nicht (Einträge 1 und 2). Ein ähnliches Bild zeichnete sich ebenfalls bei der Anwendung des Iodids **226b** ab. Auch hier konnte weder durch das Auftauen noch durch ein nachträgliches Erwärmen der Reaktionsmischung ein signifikanter Verbrauch des Alkins **135** bzw. die Bildung einer neuen Substanz hervorgerufen werden (Einträge 3 und 4). Da die ersten Alkylierungsversuche scheiterten, wurden auch C(sp)/C(sp³)-verknüpfende Kreuzkupplungsreaktionen in Erwägung gezogen. Eine Kumada–Corriu-artige Kreuzkupplung²²⁶ nach Yang-Bedingungen²²⁷ durch Reaktion des Li-Acetylids mit dem Bromid **226a** in Anwesenheit von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (Pd₂(dba)₃) und Triphenylphosphin (PPh₃) führte allerdings nur zu wenig Umsatz sowie undefinierter Produktbildung (Eintrag 5).

Eine Tür öffnete sich dagegen durch Heranziehen einer photochemisch induzierten Methodik. In einer speziellen Form der Kupfer(I)-katalysierten Alkinylierung von Alkyljodiden nach Hazra,²²⁸ wurde ein komplexes Reaktionsgemisch bestehend aus dem Alkin **135**, dem Alkyljodid **226a**, Kaliumcarbonat (K₂CO₃), Kupfer(I)chlorid (CuCl) und einem Terpyridin-Chelatliganden²²⁹ (**229a** oder **229b**) mit blauem LED-Licht bestrahlt. Dabei wurde auf zwei unterschiedliche Photochemie-Vorrichtungen zurückgegriffen (Abbildung 63).

²²⁴ Für Alkin-Alkylierungen durch Umsatz der entsprechenden Lithium-Acetylde mit Alkyltriflats siehe: (a) Wender, P. A.; Inagaki, F.; Pfaffenbach, M.; Stevens, M. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2923–2925.

²²⁵ Für die Reaktion von Lithium-Acetyliden mit Alkylbromiden- oder -iodiden siehe: (a) Braconnier, M. F.; Braekman, J. C.; Daloz, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 605–613; (b) Ravindar, K.; Sridhar Reddy, M.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3178–3181.

²²⁶ (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376; (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

²²⁷ Yang, L.-M.; Huang, L.-F.; Luh, T.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461–1463.

²²⁸ Hazra, A.; Lee, M. T.; Chiu, J. F.; Lalic, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5492–5496.

²²⁹ Die vollständige und korrekte Bezeichnung für den Terpyridin-Grundkörper (R = H) lautet 2,2':6',2''-Terpyridin (**229a**).

²²² Bailey, W. F.; Fair, J. D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3951–3955.

²²³ Harvey, M. J. *Towards the Assembly of the Binary Vinca Alkaloids: Strategies for the Synthesis of Analogues of the Indole-Indoline Core of (+)-Vinblastine* Dissertation, Australian National University, **2006**.

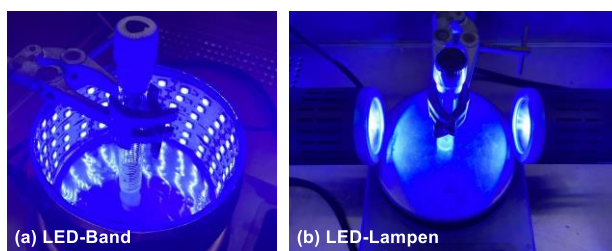


Abbildung 63. Photochemisches Set-Up für die Durchführung der Cu(I)-katalysierten Alkinylierung nach Hazra.^{228,230} Lichtquellen: (a) Blaues LED-Band (links); (b) Kessil A160 WE LED-Lampen (rechts).

Für die ersten explorativen Versuche wurde zunächst der „nackte“ Terpyridin-Ligand (**229a**, R = H) herangezogen und die Reaktion in einem eigens angefertigten Miniatur-Photoreaktor²³¹ durchgeführt (siehe Abbildung 62, links). Nach Bestrahlung des Reaktionsgemisches mit einem Blaulicht-emittierendem LED-Band wurde tatsächlich die Bildung einer neuen Substanz beobachtet (Eintrag 6). Auffällig war allerdings, dass der Reaktionsfortschritt ab einem gewissen Zeitpunkt offensichtlich zum Erliegen kam und damit kein weiterer Verbrauch des Eduktes **135** beobachtet werden konnte. Nach einer Bestrahlungsdauer von vier Tagen wurde die neue Substanz isoliert und die Struktur des gewünschten Diethylacetals **224a** erfreulicherweise durch NMR-Spektroskopie gefestigt. Allerdings lag die niedrige Ausbeute deutlich unter den Erwartungen (10%, 6 mg). Auch der Austausch der Lichtquelle zugunsten gängiger LED-Lampen der Firma Kessil²³² (siehe Abbildung 62, rechts) endete in einem nicht zufriedenstellenden Ausbeutebereich (25%, 14 mg, Eintrag 7). Laut den Autoren sei das durch *tert*-Butyl substituierte Terpyridin (**229b**, R = *t*-Bu),²³³ welches allerdings erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stand, ein entscheidender Faktor für das Gelingen der Reaktion. Unter

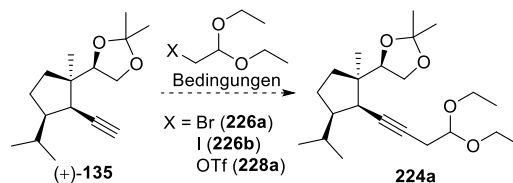
²³⁰ Allgemeine Vorgehensweise: In einem ausgeheizten Reaktionsgefäß (Pyrex- oder Quarzglas) mit Magnetrührern wurden CuCl, **229** und K₂CO₃ vorgelegt. Das Alkin **135** und das Alkylidiod **226** wurden separat in einem entgastem (freeze-pump-thaw-Zyklen) Lösungsmittelgemisch aus CH₃CN–CH₃OH (3:1) gelöst und dieses anschließend dem Reaktionsgefäß zugeführt. Das Gefäß wurde verschlossen (Teflon-Drehverschluss, Parafilm) und anschließend mit der ausgewiesenen Lichtquelle für den angegebenen Zeitraum bestrahlt. Nach Beendigung wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

²³¹ Miniatur-Photoreaktor: Die Innenseite einer Petrischale (12.5 × 6.5 cm) wurde durch 5–6 engmaschige Windung eines zwei Meter langen LED-Bandes (120 Einzel-LEDs, Modell: Double Density Sapphire Blue LED-Tape 5050 von Creative Lighting Solutions, λ = 462–470 nm) versehen. Für Beispiele mit einem ähnlichen Set-Up siehe: (a) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *525*, 87–90; (b) de Pedro Beato, E.; Mazzarella, D.; Balletti, M.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6312–6324; (c) Gualandi, A.; Calogero, F.; Martinelli, A.; Quintavalla, A.; Marchini, M.; Ceroni, P.; Lombardo, M.; Cozzi, P. G. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 14497–14505.

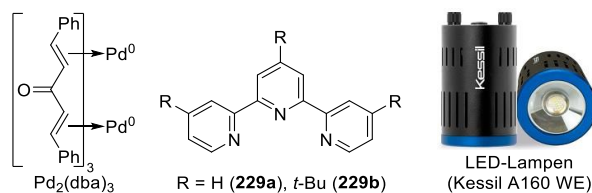
²³² Modell: A160 WE (E_{max} = 450 nm). Für photochemische Anwendungsbeispiele unter dem Einfluss dieser LED-Lampen siehe: (a) Till, N. A.; Tian, L.; Dong, Z.; Scholes, G. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15830–15841; (b) Qin, Y.; Sun, R.; Gianoulis, N. P.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2005–2015.

²³³ Exakte Bezeichnung: 4,4',4''-Tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridin.

Tabelle 6. Explorative Studien zur Alkylierung des Alkins **135**.



Eintrag ^a	Bedingungen	Ausbeute ^b
1	<i>t</i> -BuLi (1.15 equiv), THF, –78 zu 0 °C; 226a (1.5 equiv), NaI (0.15 equiv), 65 °C	kein Umsatz
2	<i>n</i> -BuLi (1 equiv), THF–HMPA (3:1), –78 °C; 226a (1.1 equiv), –78 °C zu Rt; 60 °C	kein Umsatz
3	<i>n</i> -BuLi (1.15 equiv), THF, –78 °C; 226b (2 equiv), –78 °C zu Rt; 65 °C	kein Umsatz
4	<i>n</i> -BuLi (1.15 equiv), THF, –78 zu 0 °C; 226b (2 equiv), 65 °C	kein Umsatz
5	<i>n</i> -BuLi (1.1 equiv), THF, 0 °C; 226a (1.3 equiv) Pd ₂ (dba) ₃ (0.03 equiv), PPh ₃ (0.1 equiv), 65 °C	wenig Umsatz
6	LED-Band (462–470 nm), 226a (2 equiv) K ₂ CO ₃ (3 equiv), CuCl (0.1 equiv), 229a (0.2 equiv) CH ₃ CN–CH ₃ OH (3:1), [Pyrexfilter], Rt, 4 d	10% (6 mg)
7 ^c	2 LED-Lampen (E _{max} = 450 nm), 226b (2 equiv) K ₂ CO ₃ (3 equiv), CuCl (0.1 equiv), 229a (0.2 equiv) CH ₃ CN–CH ₃ OH (3:1), [Pyrexfilter], Rt, 2 d	25% (14 mg)
8 ^c	2 LED-Lampen (E _{max} = 450 nm), 226b (2 equiv) K ₂ CO ₃ (3 equiv), CuCl (0.1 equiv), 229b (0.2 equiv) CH ₃ CN–CH ₃ OH (3:1), [Quarzglas], Rt, 22 h	39% (20 mg)
9	<i>n</i> -BuLi (1.2 equiv), THF, –78 °C; 45 min 228a (2 equiv), –78 °C zu Rt, 18 h	80% (235 mg)



^a Ansatzgrößen (Eintrag): 20 mg (1, 4, 5, 6), 30 mg (2, 3), 35 mg (8), 40 mg (6, 7), 200 mg (9); ^b Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^c Reaktionsmischung wurde mit zwei LED-Lampen der Firma Kessil (Modell: A160 WE, E_{max} = 450 nm) bestrahlt.

BuLi = Butyllithium; dba = Dibenzylidenacetone; HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Anwendung von **229b** als Kupfer-Ligand und einer Reaktionsdauer von 22 h wurde **224a** in leicht verbesserter Ausbeute von 39% (20 mg) isoliert (Eintrag 8). Weitere Versuche zur Optimierung der photochemischen Bedingungen blieben jedoch erfolglos.²³⁴

Im Gegensatz zu den mäßigen Ergebnissen der vorangegangenen Bemühungen, wurde durch Zuhilfenahme des eingangs dargestellten Alkyltriflats **228a** ein deutlicher Reaktivitätsschub erzielt. Nach klassischer Deprotonierung (*n*-BuLi) des Alkins **135** bei –78 °C in THF und der darauffolgenden Zugabe von **228a**, wurde nach behutsa-

²³⁴ Zu den Optimierungsversuchen zählten: (a) Längere Bestrahlungsdauer (kein weiterer Umsatz); (b) nachträgliche Zugabe von CuCl, **229** oder K₂CO₃ (kein weiterer Umsatz); (c) Et₃N anstatt K₂CO₃ als Base (gar kein Umsatz); (d) Variation des Abstandes der Lichtquellen zum Reaktionsgefäß (keine Veränderung der Ausbeute).

mem Auftauen der Reaktionsmischung ein signifikanter Umsatz des Startmaterials zu dem gewünschten Produkt detektiert (DC-Kontrolle). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das Diethylacetal **224a** letztlich mit einer sehr guten Ausbeute (80%, 235 mg) isoliert (Eintrag 9).

Eine direkte Umacetalisierung nach der Methode von Fujioka²³⁵ (TMSOTf, 2,4,6-Collidin) zur Darstellung des vinylogenen Esters **195a** blieb erfolglos. Nach reiflicher Überlegung wurde die stufenweise Umacetalisierung über ein *O,S*-Acetal als gewinnbringendster Synthesepfad eingeschätzt, weswegen für dieses Vorhaben zunächst Ausschau nach einer geeigneten Lewis-Säure gehalten wurde. Diese sollte eine chemoselektive Umacetalisierung des symmetrischen *O,O*-Dimethylacetals mit einem Thiol zum entsprechende Monothioacetal erlauben. Nach kurzer Recherche fiel die Wahl auf Magnesiumbromid (MgBr₂) im Rahmen einer Prozedur nach Kim.²³⁶ Zwar gelang die Umacetalisierung von **224a** mit 1-Butanthiol (*n*-BuSH) unter diesen Bedingungen, jedoch nur in unzureichender Ausbeute (36%, 32 mg). Auch die nachfolgende Überführung in den vinylogenen Ester **195a** nach ausgearbeitetem SO₂Cl₂-Protokoll gelang mit nur mäßigem Erfolg (51%, 16 mg) (Abbildung 64).

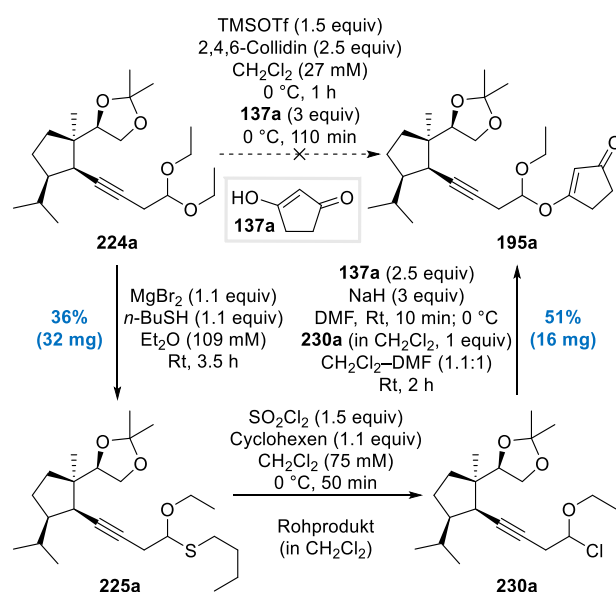


Abbildung 64. Stufenweise Umacetalisierung zur Darstellung des vinylogenen Esters **195a**.

Es bestand die Annahme, dass die Zugänglichkeit des *O,O*-Acetals durch die beiden Ethylgruppen aus sterischer Perspektive gehindert sein könnte. Aus diesem Grund wurde beschlossen, die Größe des Acetals zu komprimieren und ein „schlankeres“ Electrophil für die Alkin-Alkylierung zu wählen (Abbildung 65).

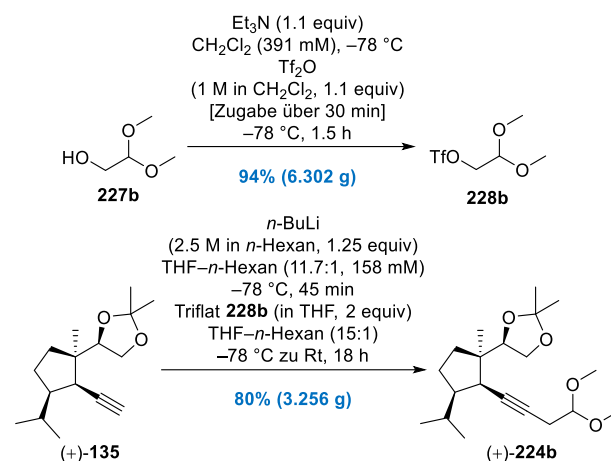


Abbildung 65. Sulfonylierung von **227b** und die darauffolgende Alkin-Alkylierung von **135** durch Reaktion mit dem Alkyltriflat **228b**.

Dazu wurde das Alkyltriflat **228b** in exzellenter Ausbeute (94%, 6.302 g) durch Sulfonylierung²²³ des **227a**-Methyl-Analogon 2,2-Dimethoxyethan-1-ol (**227b**) gewonnen. Die Darstellung war auch im angegebenen Multigramm-Maßstab nahezu verlustfrei möglich. Die anschließende Substitution erfolgte gemäß dem erprobten Protokoll durch Deprotonierung des Alkins **135** (*n*-BuLi) und der hierauf folgenden Zugabe von **228b**. Nach behutsamem Auftauen des Gemisches wurde die Reaktion unter sorgfältig abgestimmten Bedingungen abgebrochen und aufgearbeitet.²³⁷ Säulenchromatographische Reinigung ergab das Dimethylacetal **224b** im Multigramm-Maßstab sowie in ebenfalls sehr guter Ausbeute (80%, 3.256 g).

Das Dimethylacetal **224b** leitete die finalen Schritte für die Synthese des Photovorläufers ein. Umacetalisierung von **224b** in einem System aus Thiophenol (PhSH) und MgBr₂ in Diethylether (Et₂O) bei Raumtemperatur,²³⁶ lieferten das gewünschte Monothioacetal **225b**²³⁸ als Diastereomerengemisch (dr = 57:43, NMR) in exzellenter Ausbeute (90%, 3.585 g).²³⁹ Neben der Tatsache, dass weder die Bildung eines symmetrischen Dithioacetals (*S,S*-Acetal) beobachtet wurde, blieb erfreulicherweise

²³⁷ Für das Gelingen der Alkylierung im Multigramm-Maßstab war es nach Abbruch der Reaktion von entscheidender Bedeutung, das überschüssige Triflat **228b** durch die Zugabe von wässriger NaOH-Lösung zu hydrolysieren (siehe Experimenteller Teil). Bei Missachtung dieses Schrittes resultierte ein viskoser schwarzer Rückstand am Ende der regulären Aufarbeitung, der sich nur behäbig lösen ließ und zudem deutliche Zersetzungsprodukte aufwies (DC-Kontrolle des gelösten Rückstands). Die Isolierung des gewünschten Produktes **224b** gelang danach nur noch mit drastisch verringerter Ausbeute. Dies ist vermutlich auf die partielle Hydrolyse des Triflats und die dadurch bedingte Bildung der starken Brønsted-Säure TfOH zurückzuführen.

²³⁸ Die Strukturzuordnung für **225b** beruht auf der Interpretation von 1D und 2D NMR-Experimenten des isolierten Diastereomerengemisches. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration für beide Diastereomere erfolgte nicht.

²³⁹ Für den vollständigen Umsatz des Eduktes waren insgesamt je zwei Äquivalente (2 equiv) PhSH und MgBr₂ erforderlich. Die Zugabe erfolgte nach leicht verändertem Protokoll portionsweise in einem Abstand von 90 Minuten. Die zeitversetzte Zugabe gewährleistete einen saubereren Reaktionsverlauf und unterdrückte zudem die Bildung geringer Mengen des unerwünschten Dithioacetals.

²³⁵ Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930–5938.

²³⁶ Kim, S.; Ho Park, J.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6697–6700.

auch das Acetonid unter diesen Bedingungen intakt. Die darauffolgende Transformation zum vinylogenen Ester **195b** erfolgte nach dem ausgearbeiteten Protokoll. Dazu wurde ein Gemisch bestehend aus **195b** und Cyclohexen in CH_2Cl_2 bei 0°C mit einer SO_2Cl_2 -Lösung versetzt. Bereits nach wenigen Minuten war der vollständige Umsatz des Eduktes sowie die Bildung des β -Chlorthioether-Koppelproduktes **220** eindeutig zu beobachten (DC-Kontrolle). Nachdem das Chloralkylether-enthaltende Gemisch als Ganzes einer 1,3-Cyclopentandion/ NaH -Mischung (in DMF) zugeführt wurde, änderte sich das Erscheinungsbild der DC-Kontrolle indes schlagartig: Neben dem nach wie vor vorhandenen Thioether **220** wurde die Bildung einer neuen UV-aktiven Verbindung wahrgenommen, bei welcher es sich mutmaßlich um den Photovorläufer **195b** handeln sollte. Isolierung der Verbindung und anschließende NMR-Analyse bestätigten den Erhalt des vinylogenen Esters **195b**²⁴⁰ in exzellenter Ausbeute von 90% (1.742 g) als Mischung von zwei Diastereomeren ($\text{dr} = 1:1$, NMR) (Abbildung 66).

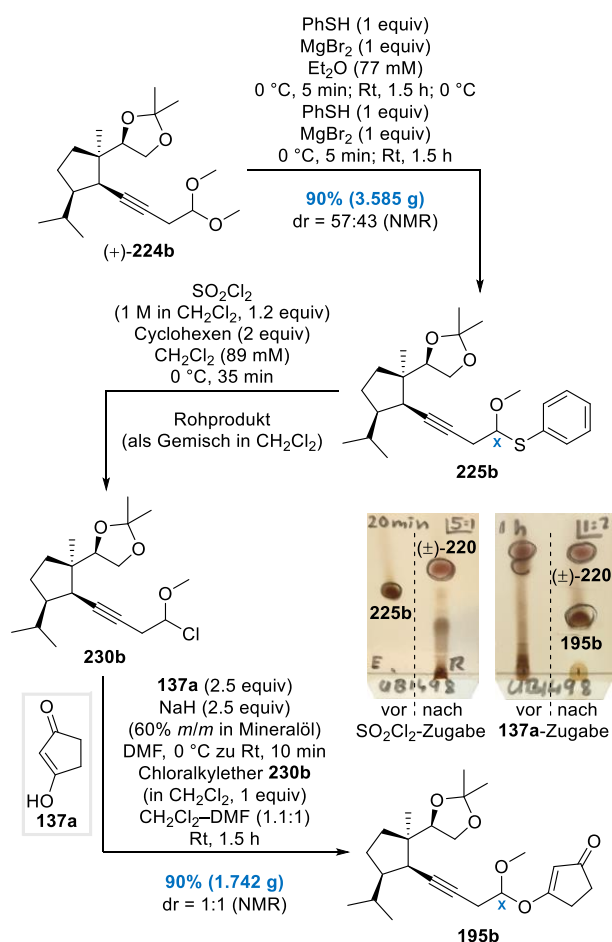


Abbildung 66. Darstellung des vinylogenen Esters **195b** durch eine konsekutive Umacetalisierungs-Strategie.

²⁴⁰ Die Strukturzuordnung für **195b** beruht auf der Interpretation von 1D und 2D NMR-Experimenten des isolierten Diastereomerengemisches. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration für beide Diastereomere erfolgte nicht.

Der Reaktionsverlauf der Umacetalisierung entpuppte sich als absoluter Glücksfall, da dieser mit einer beeindruckenden Chemoselektivität vonstattenging. Im Nachhinein betrachtet erscheint dies nicht selbstverständlich, da vom Chloralkylether **230b** ausgehend ebenso eine simple Eliminierung zu einem 1,3-Enin denkbar gewesen wäre.

4.6 Untersuchungen zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion

Mit dem vinylogenen Ester **195b** in der Hand begann nun erneut die photochemische Untersuchung. Da dessen verzweigter Acetal-Linker nach gründlichster Literaturrecherche allerdings als präzedenzlos anzusehen ist, wurden die ersten Ergebnisse mit Spannung erwartet.

Für die Untersuchung der Alkin-de Mayo-Reaktion von **195b** wurden erneut die bereits erprobten Photochemie-Bedingungen ($\lambda = 254\text{ nm}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Quarzglas) gewählt und erste Versuche konnten das Potenzial des neuartigen Linker-Systems unterstreichen. In einem Testversuch (Ansatzgröße: 22 mg) wurde der vinyloge Ester **195b** für 3,5 h mit den Niederdruck-Quecksilberdampflampen bestrahlt, wobei der saubere und vollständige Verbrauch des Startmaterials beobachtet wurde. Die Bildung einer neuen UV-aktiven Spezies wurde unter Vorbehalt auf das vermeintliche Cycloheptadienon **196b** zurückgeführt. Isolierung und Strukturvalidierung der neuen Verbindung per NMR-Analyse gestaltete sich zunächst trickreich, da die zugehörigen ^1H und ^{13}C NMR-Spektren komplexe Aufspaltungsmuster und augenscheinlich doppelte Signalsätze lieferten. Obwohl die Strukturzuordnung aus dem Gemisch heraus einiger Anstrengung bedurfte, war die Identifizierung des Cycloheptadienons **196b** letzten Endes zweifelsfrei möglich. Die Verbindung wurde in guter Ausbeute (82%, 18 mg) als Gemisch zweier Diastereomere ($\text{dr} = 60:40$, NMR) erhalten (Abbildung 67).

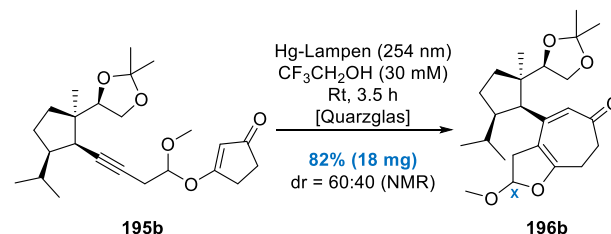


Abbildung 67. Erste geglückte Alkin-de Mayo-Reaktion für den vinylogenen Ester **195b** mit dem Linker-System der dritten Generation.

Unter Berücksichtigung des am redundanten Kohlenstoffatom befindlichen Chiralitätszentrums wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den Diastereomeren um die

zwei CX-Epimere handeln könnte. Allerdings resultierte mit der Chiralitätsachse zwischen den Kohlenstoffatomen C10a und C10b in Form der C(sp³)/C(sp²)-Bindung ein neues Chiralitätselement im Zuge der Alkin-de Mayo-Reaktion. NMR-spektroskopische Untersuchungen durch 2D NOESY-Experimente sollten Aufschluss über die Konfiguration dieser Achse geben und einen möglichen atropdiastereoselektiven Verlauf der Photochemie verifizieren. Jene NMR-Experimente waren in Bezug auf das isolierte **196b**-Diastereomerenmisch allerdings wenig hilfreich. Aufschluss sollte eine separate Untersuchung der einzelnen Epimere geben. Dazu wurde eine Probe des säulenchromatographisch gereinigten Diastereomerenmischunges durch Semipräparative HPLC getrennt und die Analyse an den separierten Cycloheptadienon-Epimeren (*R*)-**196b** und (*S*)-**196b** fortgesetzt (Abbildung 68).

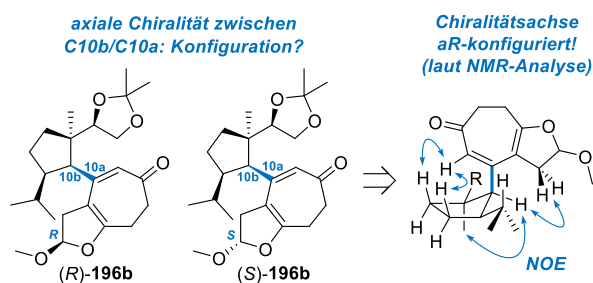


Abbildung 68. Bestimmung der axialen Chiralität von **196b** zwischen C10b/C10a durch 2D NOESY-Experimente.

Unter den Bedingungen der NMR-spektroskopischen Analyse gaben sich die beiden Epimere als diastereomerenreine Verbindungen zu erkennen. Die unabhängig voneinander durchgeführten NOESY-Experimente waren durch charakteristische Kreuzkorrelationen gekennzeichnet, die eine aR-konfigurierte axial-chirale Verbindungsachse für beide Epimere verifizierten. Daneben existierten keine weiteren Indizien für das Vorhandensein von C10b/C10a-Atropisomeren. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration beider Epimere bezüglich der zentralen Chiralität an CX war auch nach Auswertung der NOESY-Experimente nicht vollends aussagekräftig.

Nachdem die strukturelle Analyse des Photoproduktes weitestgehend abgeschlossen war, folgten Bemühungen zu einem Scale-up der Reaktion. Trotz des sehr schönen Einstiegergebnisses war die Photochemie abermals mit unerwarteten Problemen behaftet und ließ sich in späteren Versuchen nicht mehr zuverlässig reproduzieren. Dies schlug sich vor allem in extrem schwankenden Ergebnissen bezüglich Ausbeute und Nebenprodukten nieder (Tabelle 7).

Zu Beginn der Studien war es noch möglich, die Photochemie von **195b** im 1.5 mmol-Maßstab (607 mg) problemlos durchzuführen und das gewünschte Produkt nach 8 h mit guter Ausbeute (71%, 431 mg; dr = 60:40, NMR)

Tabelle 7. Studien zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion des vinylogenen Esters **195b** in 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH).

Eintrag ^a	Ansatzgröße (mg)	Zeit (h)	Ergebnis ^{b,c}		
			196b	231	232
1	607	8	71% (431 mg)	—	—
2	180	6	72% (130 mg)	15% (27 mg)	—
3	150	3.5	35% (52 mg)	27% (41 mg)	—
4 ^d	704 (2 × 352)	6.5	—	50% (329 mg)	36% (212 mg)

^a Zum Einsatz kamen 14 Niederdruck-Quecksilberdampflampen; ^b Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^c Diastereomerenverhältnisse sind dem Fließtext zu entnehmen; ^d Der vinyloge Ester **195b** wurde auf zwei Reaktionsgefäße aufgeteilt und diese im selben Photoreaktor parallel bestrahlt.

zu isolieren (Eintrag 1).²⁴¹ Bei den dazugehörigen Verlaufskontrollen wurde, im Gegensatz zur Photochemie der ersten Linker-Generation, vereinzelt Nebenproduktbildung beobachten (DC-Kontrolle). Die Abtrennung dieser gestaltete sich mühsam und ging häufig mit einem Verlust des eigentlichen Produktes einher.²⁴² Erstaunlich waren die Ergebnisse im weiteren Verlauf der Studien, die interessanterweise vermehrt nach Chargenwechseln des fluorierten Lösungsmittels auftraten. In einem späteren Versuch lieferte die Bestrahlung (6 h) eines 180 mg-Ansatzes neben dem Photoprodukt (72%, 130 mg) auch das gemischte *O,O*-Acetal **231** (15%, 27 mg; dr = 52:48,

²⁴¹ Die Bestimmung aller Diastereomerenverhältnisse erfolgte durch Auswertung der ¹H NMR-Spektren. Im Rahmen der Studien wurden veränderliche Diastereomerenverhältnisse des Cycloheptadienons **196b** registriert, welche vermutlich auf die Reinigung durch Säulenchromatographie zurückzuführen sind.²⁴²

²⁴² Per DC-Kontrolle wurde über dem Cycloheptadienon (**196b**, R_f 0.56) noch ein weiteres UV-aktives Nebenprodukt (? , R_f 0.62) mit ähnlicher Polarität detektiert. Eine Abtrennung via Säulenchromatographie gelang oftmals nicht, wodurch **196b** als kontaminiertes Produkt (ca. 5–10% *n/n* laut NMR-Analyse) erhalten wurde. Eine Strukturklärung des Nebenproduktes war nicht möglich. Bei dem Versuch einer Abtrennung des unerwünschten Nebenproduktes wurden ebenfalls geringe Mengen des weniger polaren **196b**-Epimers in Folge ähnlicher Polarität verloren.

NMR) in geringen Mengen (Eintrag 2). Das Verhältnis verschlechterte sich in weiteren Versuchen zunehmend, wobei Cycloheptadienon **196b** (35%, 52 mg; dr = 63:37, NMR) und Acetal **231** (27%, 41 mg; dr = 1:1, NMR) nach einer deutlich kürzeren Bestrahlungsdauer von 3.5 h in nahezu gleichen Anteilen isoliert wurden (Eintrag 3). Bei einer weiteren Vergrößerung des Maßstabes (704 mg Ansatzgröße) wurde nicht einmal mehr die Bildung des Photoproduktes detektiert. Neben dem Acetal **231** (50%, 329 mg; dr = 52:48, NMR) konnte auch das Diol **232** (36%, 212 mg; dr = 1:1, NMR) isoliert werden, welches per DC-Kontrolle nur als undefinierter Substanzspot erkennbar war (Eintrag 4). Die schwankenden Ergebnisse wiesen gewisse Parallelen zu den photochemischen Untersuchungen der zweiten Linker-Generation auf. Für den Methylenacetal-basierten vinylogenen Ester **192** konnten, besonders bei Verwendung von 2,2,2-Trifluorethanol als Lösungsmittel, ähnliche Beobachtungen bezüglich Umacetalisierung und Ketalspaltung beobachtet werden (vgl. Abbildung 59 und Tabelle 5).

Der sonderbaren Ergebnisse zu Trotz, sollten die beiden photochemischen Abbauprodukte **231** und **232** möglichst gewinnbringend „recycelt“ werden. Durch eine abermalige stufenweise Umacetalisierung-Strategie wurde das nützliche und bereits etablierte Monothioacetal **225b** aus dem Diol **232** zurückgewonnen. Transketalisierung von **232** unter den gängigen Bedingungen (2,2-DMP, PPTS) lieferte zunächst das *O,O*-Acetal **231** (92%, 115 mg), welches anschließend mit Thiophenol in Anwesenheit von MgBr_2 in exzellenter Ausbeute zum *O,S*-Acetal **225b** (96%, 345 mg; dr = 57:43, NMR) transthoacetalisiert wurde. Erstaunlicherweise ging die Umacetalisierung dabei mit einem vollständig chemoselektiven Austausch des Trifluorethoxy-Substituenten gegen das Thiol von-statten. Dies könnte auf den ausgeprägten $-I$ -Effekt der CF_3 -Gruppierung zurückzuführen sein, der einerseits ein mögliches Oxocarbenium-Ion destabilisieren würde und gleichzeitig den nucleofugen Charakter dieser Atom-gruppierung erhöht (Abbildung 69).

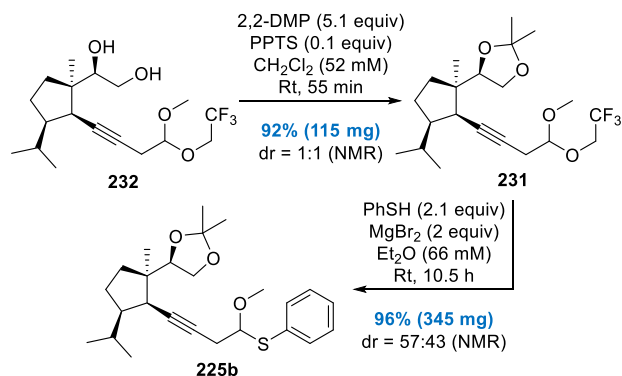
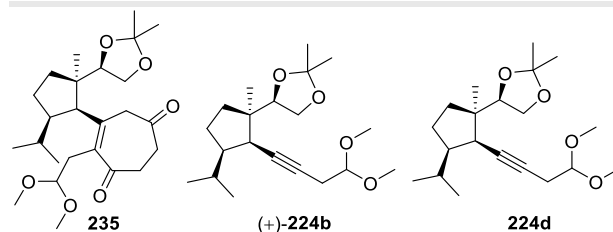


Abbildung 69. Rückgewinnung des *O,S*-Acetals **225b** durch stufenweise Umacetalisierung des Diols **232**.

Die schwankenden Ergebnisse bezüglich der $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ -Experimente regten konsequenterweise den Gedanken zu einem Wechsel des Lösungsmittels an. Zur Erleichterung stellte sich zügig heraus, dass Methanol (CH_3OH) als polar protisches Reaktionsmedium gleichermaßen für die Alkin-de Mayo-Reaktion des vinylogenen Esters **195b** geeignet war und zudem deutlich konstantere Ergebnisse liefern sollte (Tabelle 8).

Tabelle 8. Studien zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion des vinylogenen Esters **195b** in Methanol (CH_3OH) und Ethanol (EtOH).

Eintrag ^a	Ansatzgröße (mg)	Zeit (h)	Lösungsmittel	Ergebnis ^b
1	243	6.75	CH_3OH	196b (78%, 189 mg, dr = 59:41)
2 ^c	728 (2 × 364)	10.5	CH_3OH	196b (77%, 557 mg, dr = 54:46)
3	485	8	CH_3OH^d	196b (69%, 333 mg, dr = 63:37) (ca. 11% <i>n/n</i> 235 enthalten) ^e
4	121	4	CH_3OH^f	(+)- 224b (74%, 75 mg)
5	24	3.5	EtOH^g	196b (88%, 21 mg) ^h
6	359	6.5	EtOH^g	196b (62%, 223 mg, dr = 54:46) 224d (27%, 84 mg, dr = 1:1)



^a Zum Einsatz kamen 14 Niederdruck-Quecksilberdampflampen; ^b Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^c Das Edukt wurde auf zwei Reaktionsgefäße aufgeteilt und diese im selben Photoreaktor parallel bestrahlt; ^d Wassergehalt: 500 ppm (gemäß Karl-Fischer-Titration); ^e Das Produkt war mit ca. 11% *n/n* (NMR) des Enons **235** kontaminiert; ^f Das Lösungsmittel wurde unbehandelt eingesetzt (bezogen von Acros Organics; Reinheitsgrad: 99.9%, extratrocken mit *AcroSeal* ohne Molsieb); ^g EtOH wurde vor der Verwendung für 24 h über K_2CO_3 - MgSO_4 (1:1 *m/m*) getrocknet und anschließend destilliert; ^h Das Diastereomerenverhältnis wurde nicht bestimmt.

Hinsichtlich der experimentellen Vorbereitung ergab sich an dieser Stelle eine kleine Änderung: Statt dem Entgasen durch freeze-pump-thaw-Zyklen wurde der vinyloge Ester **195b** vor Versuchsbeginn in CH_3OH vorgelegt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für ca. 30 min mit einem kräftigen Argon-Strom gesättigt. Auf diese Weise sollten mögliche Luftsauerstoff-Einschlüsse aus dem hochviskosen Photosubstrat vollständig ausgetrieben werden. Sowohl in ersten Testversuchen als auch in größerem Maßstab lieferte das Methanol-System gute

Ergebnisse. Die Bestrahlung von **195b** gelöst in CH₃OH bei $\lambda = 254$ nm ergab das gewünschte Cycloheptadienon **196b** in guter Ausbeute (78%, 189 mg; dr = 59:41, NMR) (Eintrag 1).²⁴¹ Auch ein weiterführendes Scale-up war im Stile einer „Split-and-combine“-Prozedur, in welcher eine größere Substanzmenge des vinylogenen Esters auf zwei identische Quarzglas-Reaktionsgefäße (2 × 364 mg) fraktioniert wurde, problemlos möglich. Nach paralleler Bestrahlung beider Gefäße für 10.5 h wurde das Produkt ebenfalls mit guter Ausbeute (77%, 557 mg; dr = 54:46, NMR) isoliert (Eintrag 2). Obwohl der Lösungsmittelwechsel zu deutlich konstanteren Ergebnissen in der Alkin-de Mayo-Reaktion führte, wurde das Cycloheptadienon **196b** oftmals als leicht kontaminiertes Diastereomergemisch isoliert (ca. 5–10% *n/n* Verunreinigung laut NMR-Analyse). In den ¹H NMR-Spektren der säulenchromatographisch gereinigten Substanzen wurde obendrein der charakteristische Signalsatz einer bis dahin unbekannt Verbindung, die als untrennbares Nebenprodukt enthalten war, wiederkehrend detektiert. Dies betraf insbesondere jene Photoreaktionen, in denen ältere bzw. länger gelagerte CH₃OH-Chargen (500 ppm H₂O nach Karl-Fischer-Titration) verwendet wurden. Die Bestrahlung eines 485 mg-Ansatzes führte zur Isolierung eines Substanzgemisches (374 mg), das neben **196b** (69%, 333 mg laut NMR-Berechnung) auch beachtliche Mengen des unbekannt Nebenproduktes (ca. 11% *n/n*, 41 mg laut NMR-Berechnung) enthielt (Eintrag 3). Mit Hilfe des ¹H NMR-Spektrums einer analytisch reinen Probe (Trennung durch Semipräparative HPLC) gelang eine Strukturzuordnung, welche auf das mutmaßliche Enon **235**²⁴³ zurückgeführt wurde (Abbildung 70).

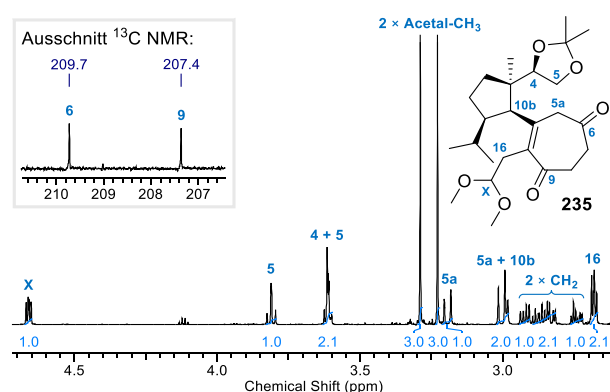


Abbildung 70. ¹H NMR-Ausschnitt des mutmaßlichen Enons **235** und dazugehörige Strukturanalyse dieses Nebenproduktes.

Das Enon **235** kann formal als Produkt einer Lactolether-Methanolyse aufgefasst werden. Im ¹H NMR-Spektrum der Substanz waren besonders die beiden CH₃-Signale

²⁴³ Die Strukturzuordnung beruht zusätzlich auf der Interpretation von ¹³C NMR- sowie ¹H¹³C HSQC- und ¹H¹³C HMBC-Experimenten. Die notwendigen Kreuzkorrelationen wurden aus den dazugehörigen NMR-Spektren eines separaten **196b/233**-Substanzgemisches extrahiert.

und das im Vergleich zu **196b** weiter hochfeldverschobene X-CH-Signal auffällig. Das ¹³C NMR-Spektrum eines **196b/233**-Substanzgemisches war durch zwei tieffeldverschobenen Signale (207.4 und 209.7 ppm) der mutmaßlichen Carbonyl-Kohlenstoffatome charakterisiert. Der Mechanismus der Lactoletheröffnung, welcher zur beobachteten Nebenproduktbildung führte, ließ sich letzten Endes nicht vollständig aufklären. Einerseits ist es denkbar, dass die Methanolyse des Lactolethers ausgehend vom Cycloheptadienon **196b** durch H-Brücken-Wechselwirkung oder die Anwesenheit von Brønsted-sauren Lösungsmittelverunreinigungen initiiert werden könnte. Andererseits könnte eine Fragmentierung des putativen Cyclobutens **233** zur stufenweisen Dimethylacetal-Bildung führen. Im Zuge der Ringerweiterung könnte bereits ein hypothetisches Lactolether-geöffnetes Zwitterion **196''** durchlaufen werden. CH₃OH-Addition, intramolekulare Brønsted-Säure-Base-Reaktion und 1,5-Prototypie könnte die Bildung des Enons **235** erklären (Abbildung 71).

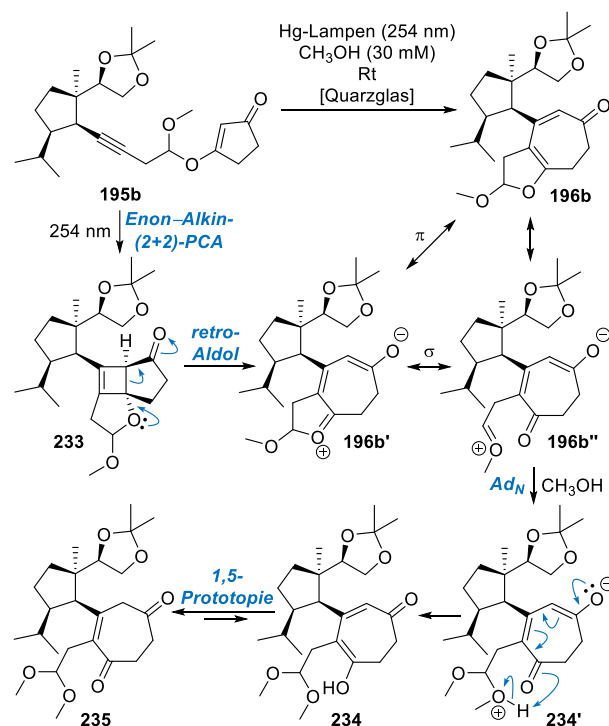


Abbildung 71. Mechanismushypothese zur Bildung des Enons **235**.

Durch den Einsatz von frisch destilliertem Methanol ließ sich die Lactolether-Methanolyse auf ein Minimum reduzieren. Die Wichtigkeit einer angemessenen Lösungsmittelreinheit wurde einmal mehr durch das Ergebnis aus Eintrag 4 unterstrichen. Die Verwendung von unbehandeltem Methanol²⁴⁴ führte größtenteils zur Umacetalisierung des Photosubstrats und damit zum Erhalt des Dimethylacetals **224b** (74%, 75 mg). Ein Exkurs zu Ethanol

²⁴⁴ Bezogen von Acros Organics (Reinheitsgrad: 99.9%, extratrocken mit AcroSeal ohne Molsieb).

(EtOH) als Lösungsmittel versprach im 20 mg-Maßstab ebenfalls eine gute Substratkompatibilität (**196b**: 88%, 21 mg, Eintrag 5). Bei Vergrößerung des Maßstabes trat jedoch auch hier wieder vermehrt die Umacetalisierung zum Vorschein, welche neben dem Cycloheptadienon (62%, 223 mg; dr = 54:46, NMR) auch die Bildung des gemischten Acetals **224d** (27%, 84 mg; dr = 1:1, NMR) zur Folge hatte (Eintrag 6). Es gilt zu erwähnen, dass auch in diesen Versuchen ein mögliches Cyclobuten-Intermediat **233** weder nach Säulenchromatographie isoliert noch durch DC-Kontrolle detektiert werden konnte.

Auf Basis der eingehenden Untersuchung wurde CH₃OH im Vergleich zum 2,2,2-Trifluorethanol als sehr gute und vor allem deutlich kostengünstigere²⁴⁵ Alternative identifiziert. Um die Reproduzierbarkeit der Alkin-de Mayo-Reaktion weiter auf die Probe zu stellen, wurde eine Versuchsreihe mit vier identisch durchgeführten Photo-Reaktionen angelegt. Hinsichtlich der experimentellen Vorbereitung ergaben sich an dieser Stelle keine Änderungen zu den Vorversuchen. Der vinyloge Ester **195b** wurde vor Versuchsbeginn in CH₃OH vorgelegt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für ca. 30 min mit einem kräftigen Argon-Strom gesättigt. Anschließend erfolgte die Bestrahlung der einzelnen Lösungen und die dazugehörige Ausbeuteermittlung (Abbildung 72).

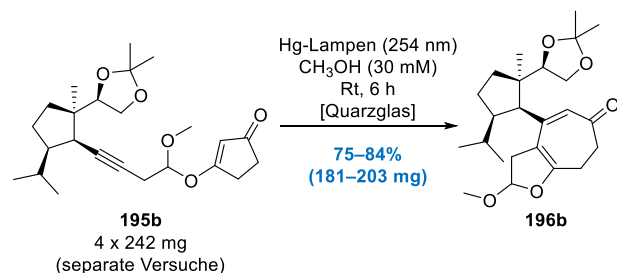


Abbildung 72. Versuchsreihe zur intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion des vinylogen Esters **195b** in CH₃OH.²⁴⁶

Innerhalb der Versuchsreihe wurde nach einer Bestrahlungsdauer von je 6 h der vollständige Umsatz des vinylogen Esters **195b** und ein insgesamt recht sauberes Erscheinungsbild beobachtet (DC-Kontrolle). Bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 80% (Mittelwert der vier Einzelausbeuten) wurden keine signifikanten Abweichungen beobachtet. Zwar resultierte zwischen dem besten (84%, 203 mg) und dem schlechtesten Ergebnis (75%, 181 mg) eine Ausbeutedifferenz von 9% (entspricht 22 mg). Dies wurde in Anbetracht der extrem variierenden Ergebnisse zur Photochemie in CF₃CH₂OH dennoch als akzeptabler Rahmen bewertet.

²⁴⁵ Vergleich der Literpreise (Stand: 12.03.2022): Methanol (99%, Carl Roth) = 10 €/L; 2,2,2-Trifluorethanol (99%, Fluorochem) = 55 €/L.

²⁴⁶ Da im Anschluss die Zusammenführung der isolierten Produkte aus den jeweiligen Ansätzen erfolgte, wurde an dieser Stelle auf eine NMR-Analyse und damit auch die Bestimmung der einzelnen Diastereomerenverhältnisse verzichtet.

4.7 Funktionalisierung des Cycloheptenoids

Als nächstes stand die Funktionalisierung des Cycloheptadienons **196b** auf dem Plan, wobei die To-do-Liste folgende Herausforderungen bereithielt: Einführung einer Metathese-tauglichen Einheit, Spaltung der Lactolether, Entfernung des redundanten Kohlenstoffatoms und die Siebenring-Funktionalisierung zum Tropolonoid. Obwohl die Reihenfolge dieser „Baustellen“ zunächst einmal nicht fest definiert wurde, orientierte sich der Syntheseplan maßgeblich an dem angestrebten Vorgehen (Abbildung 73).

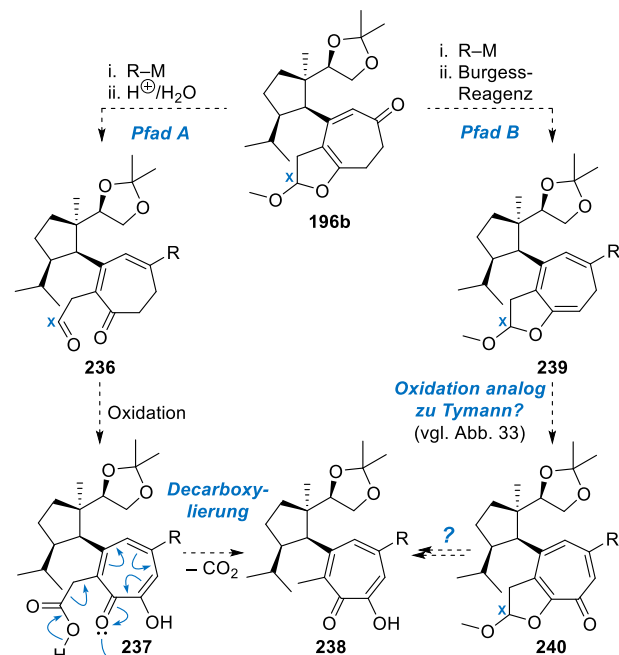


Abbildung 73. Ursprüngliche Synthesestrategien für die Funktionalisierung des Cycloheptadienons **196b** vor dem Hintergrund der Entfernung des redundanten Kohlenstoffatoms CX.

In erster Instanz wurde dem Kohlenstoffatom-Abbau die oberste Priorität zugewiesen. Dazu sollte, ausgehend von dem Photoprodukt **196b**, rasch die notwendige Spaltung des anellierten Lactolether-Fünfrings realisiert werden. Durch einleitende Metallorganyl-Addition (R–M) an die Carbonylgruppe sollte zu Beginn bereits ein Kopplungs- bzw. Metathese-taugliches Element am Cycloheptanoid verankert werden. Nach erfolgter 1,2-Addition sollte das Alkoholat-Sauerstoffatom „aktiviert“ bzw. durch geeignete Bedingungen in eine gutes Nucleofug überführt werden: Auf dem Papier waren zwei unterschiedliche Synthesepfade denkbar: Analog zur Spaltung des 1,3-Dioxin-Strukturmotivs der zweiten Linker-Generation (vgl. Abbildung 48), könnte eine Spaltung des Lactolethers durch Brønsted-saure Acetalhydrolyse eingeleitet werden und den entsprechenden Aldehyd **236** freilegen. Danach erschien besonders ein Übergangsmetall-katalysierter CX-Abbau durch Decarboxylierung und eine anschließende oxidative Cycloheptanoid-Funktionalisierung attraktiv.

Ebenfalls denkbar war eine Oxidation zum Carbonsäure-tropolon **237** und der sich anschließende CX-Abbau durch dazugehörige Decarboxylierung zum α -Tropolon **238** (Pfad A). Ebenso zielführend erschien die Syntheseroute über ein Cycloheptatrien **239**, welches nach erfolgter Metallorganyl-Addition durch Desoxygenierung mit dem Burgess-Reagenz (**138**) gebildet werden könnte. **239** hält mit seiner elektronenreichen Vinylother-Einheit bereits ein aktiviertes Strukturmotiv bereit. Nach den Bedingungen von Tymann (vgl. Abbildung 33) erschien eine Oxidation von **239** zu dem entsprechenden α -Tropolonether **240** naheliegend und würde die Synthese ebenfalls in eine vielversprechende Richtung lenken (Pfad B).

Zunächst wurde das Vorgehen gemäß Pfad A anvisiert und die Bedingungen der 1,2-Addition nach Knoche¹⁴⁹ auf das Cycloheptanoid **196b** übertragen (Abbildung 74).

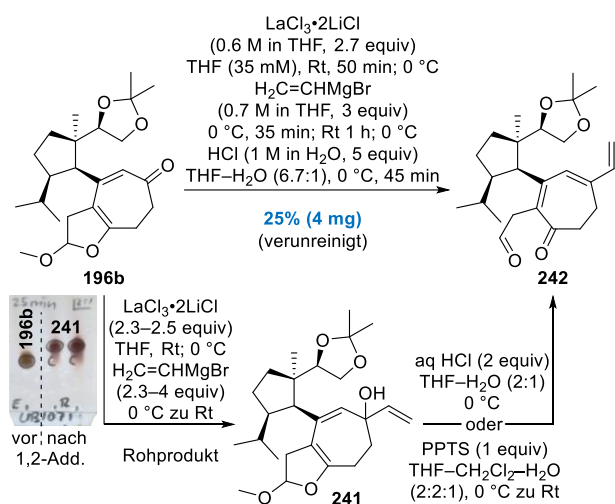


Abbildung 74. Ein- bzw. zweistufige Synthese des Aldehyds **242** durch reduktive Vinylierung und Lactolether-Hydrolyse.

Nach erfolgter 1,2-Addition von Vinylmagnesiumbromid unter dem Einfluss des $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ -Komplexes und dem sichtbaren Verbrauch des Startmaterials (DC-Kontrolle), wurde die Reaktionsmischung anschließend mit wässr. HCl verdünnt. Die Sequenz führte zwar zur erhofften Spaltung des Lactolethers, der neu gebildete Aldehyd **242** erwies sich aber als äußerst labil und wurde am Ende nur in unzureichender Ausbeute (25%, 4 mg) erhalten. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des ohnehin schon kontaminierten Rohproduktes führte vermehrt zur Zersetzung der Substanz. Nichtsdestotrotz war mit dem leicht verunreinigten Endprodukt eine Strukturaufklärung zweifelsfrei möglich. Durch die Isolierung des tertiären Alkohols **241** nach erfolgter Grignard-Addition war es obendrein möglich, die Sequenz zweizuteilen. Behandlung des Rohproduktes mit H^+ -Quellen (HCl oder PPTS) in wässrigen Reaktionsgemischen lieferte ebenfalls den gewünschten Aldehyd **242**. Für alle weiteren Versuche wurde indes ausschließlich mit dem noch kontaminierten

Aldehyd-Rohprodukt²⁴⁷ weitergearbeitet, um eine Zersetzung der Substanz zu minimieren (Abbildung 75).

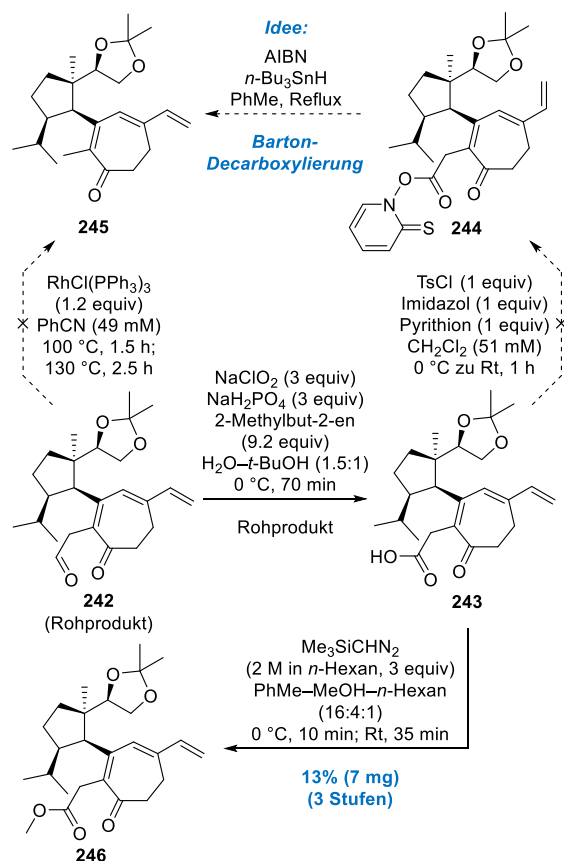


Abbildung 75. Gescheiterte Versuche zum Abbau des redundanten Kohlenstoffatoms und Darstellung des Methylesters **246**.

Erste Versuche einer Rh(I)-vermittelten Tsuji–Wilkinson-Decarbonylierung²⁴⁸ des Aldehyds mit Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)chlorid²⁴⁹ ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) stellten sich als wenig aussichtsreiche Möglichkeit zur Entfernung von CX heraus. Daneben versagten sämtliche Methoden (PCC, H_5IO_6 ,²⁵⁰ PDC in DMF;²⁵¹ CuCl , TBHP²⁵²) zur Oxidation des Aldehyds zur korrespondierenden Carbonsäure. Lediglich eine Lindgren–Pinnick-Oxidation²⁵³ mit Natriumchlorit (NaClO_2) und Natriumdihydrogenphosphat (NaH_2PO_4) nach Kraus²⁵⁴ konnte die Carbonsäure **243** mit Einschränkungen generieren. Aber auch hier war

²⁴⁷ Nach Aufarbeitung der Reaktion wurden sämtliche Lösungsmittel des Aldehyd **242**-enthaltenden Gemisches nur unvollständig entfernt (ca. 0,5–1 mL Restvolumen, Rotationsverdampfer) und der eingeeengte Rückstand wieder aufgenommen. Das Einengen zur Trockene führte zur raschen Zersetzung der Substanz.

²⁴⁸ (a) Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3969–3971; (b) Tsuji, J.; Ohno, K.; Kajimoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4565–4568; (c) Ohno, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 99–107.

²⁴⁹ Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131.

²⁵⁰ Hunsen, M. *Synthesis* **2005**, 2487–2490.

²⁵¹ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 399–402.

²⁵² Mannam, S.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1083–1086.

²⁵³ (a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888–890; (b) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091–2096.

²⁵⁴ (a) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1175–1176; (b) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825–4830.

der Reaktionsverlauf mit deutlicher Nebenproduktbildung behaftet (DC-Kontrolle) und das Produkt ließ sich abermals nicht als Reinsubstanz isolieren. Deswegen wurden die Arbeiten auch an dieser Stelle mit dem kontaminierten Rohprodukt fortgeführt. Das Bestreben einer Barton-Decarboxylierung²⁵⁵ scheiterte bereits an der Überführung in den entsprechenden Thiohydroxamsäureester **244**.²⁵⁶ Alkylierung der Carbonsäure mit $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ ²⁵⁷ in einem CH_3OH -haltigen Lösungsmittelgemisch lieferte den Methylester **246** lediglich in sehr geringer Ausbeute (13%, 7 mg).

Aufgrund der wenig erbaulichen Ergebnisse aus dem ersten Teil der Cycloheptanoid-Funktionalisierung wurden die Bemühungen bezüglich des ersten Synthesepfades eingestellt und die Konzentration in Richtung des zweiten Synthesepfades (*Pfad B*) zur Darstellung eines α -Tropolonethers gerichtet (Abbildung 76).

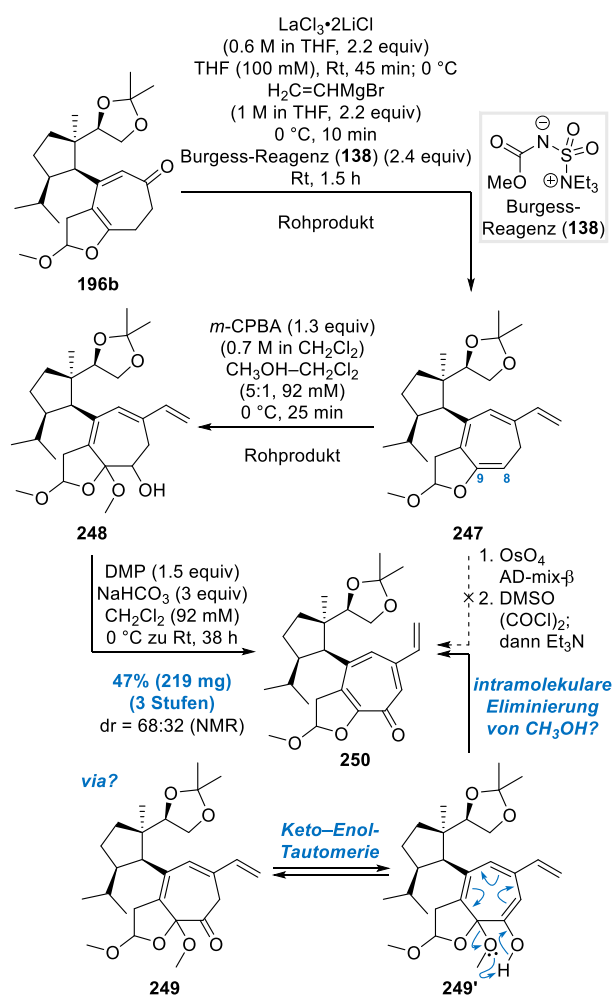


Abbildung 76. Synthese des α -Tropolonethers **250** ausgehend von dem Cycloheptadienon **196b** durch oxidative Siebenring-Funktionalisierung.

²⁵⁵ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979–4982; (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939; (c) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.

²⁵⁶ Gromov, A.; Enev, V.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2884–2886.

²⁵⁷ Presser, A.; Hüfner, A. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1015–1022.

Das Bemühen zur Darstellung eines α -Tropolonethers orientierte sich an Tymann's Arbeiten, welches zu Beginn die reduktive Vinylierung Cycloheptadienons **196b** vorsah. Dazu wurde **196b** einer Grignard-Addition von Vinylmagnesiumbromid unter dem Einfluss des Knochel-Reagenzes¹⁴⁹ ($\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$) mit anschließender Zugabe des Burgess-Reagenzes¹⁵⁰ (**138**) ausgesetzt. Der Kurs der Eliminierung konnte auf Basis von NMR-Analyse durch einen simplen Vergleich mit den Spektren des strukturverwandten Tetraens **139** nachvollzogen werden. Die Konstitution des Tetraens **247** konnte durch die charakteristische Tieffeldverschiebung des C8-Vinylether-Protons verifiziert werden. Die oxidative Funktionalisierung entpuppte sich abermals als nicht trivial. Ursprüngliche Bemühungen, die fehlende Sauerstoff-Funktionalität an C8 über eine Sequenz aus C8/C9-Sharpless-Dihydroxylierung¹⁵¹ (SAD) und Swern-Oxidation¹⁵² zu installieren, vermochten nicht zu gelingen. Bereits die SAD lieferte komplexe Substanzgemische, die in der anschließenden Oxidation nicht gewinnbringend verwertet werden konnten. Erst eine Rubottom-artige Oxidation²⁵⁸ des Tetraens **247** mit *m*-CPBA in CH_3OH ²⁵⁹ lieferte mutmaßlich das labile α -Hydroxyacetal **248**, welches eine anschließende Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan¹¹⁸ (DMP) in Gegenwart von NaHCO_3 zum α -Tropolonether **250** erlaubte. Erfreulicherweise wurde das Endprodukt über drei Stufen mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 47% (219 mg) und als Diastereomergemisch (dr = 68:32, NMR) isoliert. Aus mechanistischer Sicht erscheint gerade die abschließende DMP-Oxidation interessant, da hier eine Oxidation von **248** zum α -Ketoacetal **249** gefolgt von einer intramolekularen CH_3OH -Eliminierung aus der tautomeren Enol-Form **249'** heraus denkbar wäre.

4.8 Exkurs: Synthese strukturverwandter Lactolether realisierbar?

Durch die geglückte Siebenring-Funktionalisierung konnte eine weitere Hürde gemeistert werden. Um für den anvisierten Kohlenstoffatomabbau mehr Flexibilität zu gewinnen, sollte zusätzlich ein alternativer α -Tropolonether der Form **251** aufgebaut werden. Dieser sollte von vornherein mit einer potenziell spaltbaren Lactolether-Untereinheit aufwarten und, wenn möglich, auf ein sym-

²⁵⁸ (a) Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319–4322; (b) Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3427–3429.

²⁵⁹ Für die Darstellung von α -Hydroxyacetalen durch eine *m*-CPBA-vermittelte Vinylether-Oxidation in Anwesenheit von Methanol siehe: (a) Huet, F.; Lechevallier, A.; Conia, J. M. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 83–87; (b) Frey, B.; Wells, A. P.; Rogers, D. H.; Mander, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1914–1915; (c) Smith, A. B.; Basu, K.; Bosanac, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14872–14874.

metrisches *O,O*-Acetal des Typs **224** zurückführbar sein. (Abbildung 77).

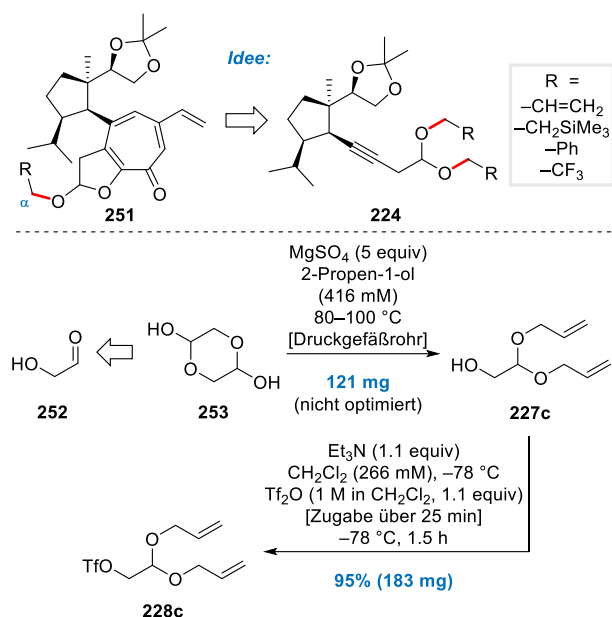


Abbildung 77. Überlegung zur Synthese eines alternativen α -Tropoloneethers und Darstellung des Alkyltriflats **228c**.

Den Überlegungen nach wurde mit der Möglichkeit zum selektiven Bruch der etherischen α -CH₂/O-Bindung (rot gekennzeichnet) geliebäugelt, um auf diese Weise ein freies Lactol zu generieren. Beispielsweise wurden spaltbare Allyl-, Benzyl-, Trimethylsilylethyl- oder Trifluorethyl-Ether als nützliche Atomgruppierungen eingestuft, welche in der Synthese der symmetrischen Acetale **224** verankert werden sollten. Für deren Darstellung wurde die erprobte Alkin-Alkylierung durch Reaktion des korrespondierenden Alkyltriflats angestrebt. Aus retrosynthetischer Sicht wurde Glycolaldehyd (**252**) als geeignetes Ausgangssubstrat erkannt, dessen Acetalisierung die Triflat-Vorläufer hervorbringen sollte. 1,4-Dioxan-2,5-diol²⁶⁰ (**253**), welches als formales Glycolaldehyd-Dimer kommerziell verfügbar war, konnte in einem ersten Versuch in ein symmetrisches Diallylacetal überführt werden. Zusammen mit wasserbindendem MgSO₄ wurde das Dimer **253** in reinem Allylalkohol (2-Propen-1-ol) auf 80–100 °C erhitzt, um den primären Alkohol **227c** (121 mg isolierte Masse) zu generieren.²⁶¹ Interessanterweise ließ sich diese Prozedur nicht auf andere Alkohole (bspw. Benzylalkohol, 2-Trimethylsilylethan-1-ol oder 2,2,2-Trifluorethanol) übertragen. Ungeachtet dessen lieferte die Sulfonylierung von **227c** unter Standardbedingungen²²³ (Tf₂O, Et₃N) das Triflat **228c** in exzellenter Ausbeute

²⁶⁰ Mischung von *cis*- und *trans*-Isomeren (bezogen von Sigma Aldrich; Quelle: <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/g6805>)

²⁶¹ Die Reaktionsbedingungen sind nicht optimiert. Die Substanz **227c** stammt aus zwei getrennten Versuchen (Ansatzgrößen: 50 mg und 100 mg **253**), welche nach Beendigung zusammengeführt und gemeinsam aufgearbeitet bzw. durch Säulenchromatographie gereinigt wurden.

(95%, 183 mg). Die Überführung des Alkins **135** in den entsprechenden Photovorläufer **195c** gelang ereignislos und konnte nach bewährter Prozedur durchgeführt werden (Abbildung 78).

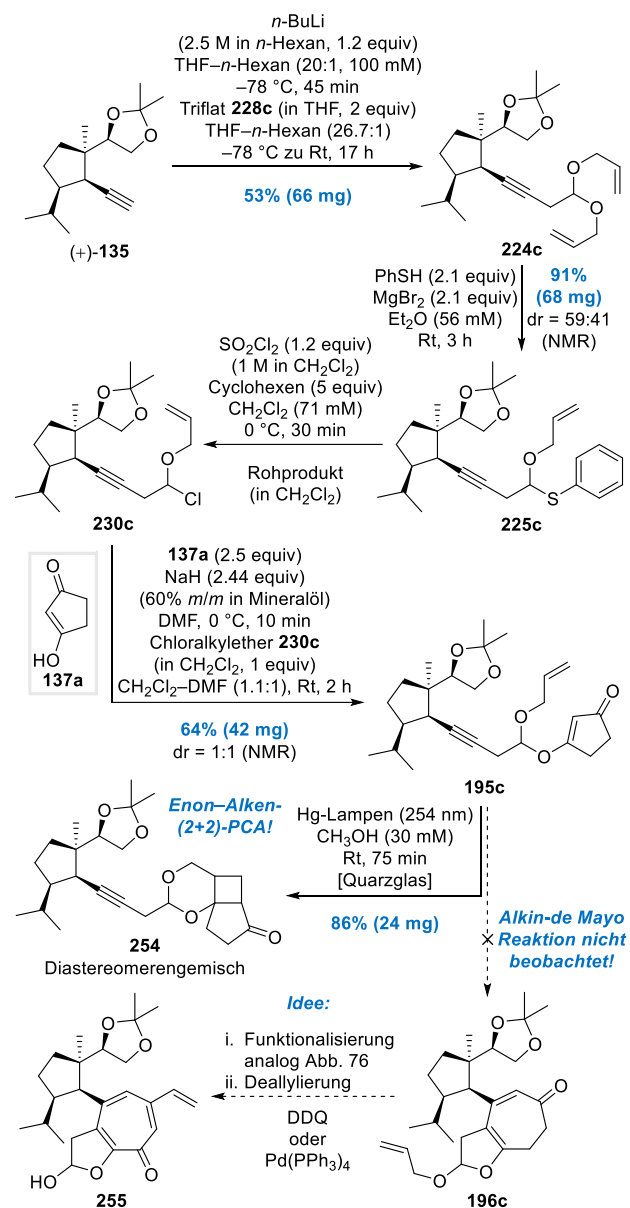


Abbildung 78. Synthese des vinylogenen Esters **195c** und dessen unerwünschte Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition zum Cyclobutan **254**.

Deprotonierung des Alkins (*n*-BuLi) und anschließende Substitution mit **228c** lieferten das Diallylacetal **224c** in moderater Ausbeute (54%, 66 mg). Die sequentielle Umacetalisierung führte über das *O,S*-Acetal **225c** (91%, 68 mg; dr = 59:41, NMR) und gelang MgBr₂-vermittelt nach Kim.²³⁶ Überführung in den mutmaßlichen Chloralkylether **230c** (SO₂Cl₂) und Substitution (1,3-Cyclopentandion, NaH) ergab letztendlich den vinylogenen Ester **195c** in befriedigender Ausbeute (64%, 42 mg; dr = 1:1, NMR). Die erhoffte Photochemie sollte Zugang zum Cycloheptadienon **196c** gewähren, für welches die Möglichkeit einer Funktionalisierung und Deallylierung zur Synthese des Lactols **255** gegeben sein könnte. Wie allerdings für den

ungünstigsten Fall befürchtet, folgte die Bestrahlung des vinylogenen Esters **196d** unter den etablierten Bedingungen ($\lambda = 254$ nm, entgastetes CH_3OH , Quarzglas) dem formalen Verlauf einer klassischen Enon-Alken-(2+2)-Photocycloaddition anstelle der erhofften Alkin-de Mayo-Reaktion. Lediglich das tricyclische Cyclobutan **254** wurde als einziges Produkt (86%, 24 mg) in Form von mindestens zwei Diastereomeren isoliert.

4.9 Erste Versuche zur Spaltung des Lactolethers

Für den α -Tropolonether **250** stand mit dem Abbau des redundanten Kohlenstoffatoms ein ambitioniertes Vorhaben auf der Agenda. Um sich diesem Ziel anzunähern, war allerdings zunächst die Öffnung des anellierten Fünf-rings von Nöten. Das zusätzliche Sauerstoffatom an CX und das daraus resultierende Lactolether-Strukturmotiv schürten jedoch die Hoffnung einer erleichterten Spaltbarkeit. Um eine etwaige Reaktivität abschätzen zu können, erschien eine genauere Betrachtung der elektronischen Natur von **256** lohnenswert. Zu diesem Zweck wurden die hypothetischen (mesomeren) Grenzstrukturen des tropolonoiden Kerns analysiert (Abbildung 79).

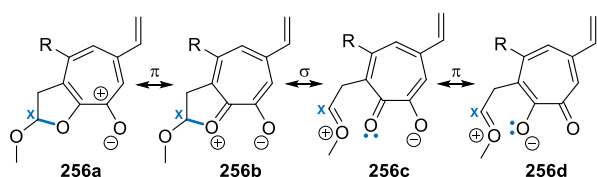


Abbildung 79. Analyse der elektronischen Natur des Tropolonethers durch Zuhilfenahme hypothetischer (mesomerer) Grenzstrukturen.

Die Analyse legte nahe, dass die elektronische Natur des Tropolonethers unmittelbar von dem +M-Effekt des exocyclischen Lactolether-Sauerstoffatoms beeinflusst werden könnte. Im Idealfall würde sich für das Elektronen-paar der CX-O- σ -Bindung (blau gekennzeichnet) eine Art *Push-Pull*-Situation ergeben, dessen Polarisierung zugleich die Chance auf einen entsprechenden Bindungsbruch impliziert. Veranschaulicht wird dieser Sachverhalt besonders durch die hypothetischen No-bond-Grenzstrukturen **256c** und **256d**, in denen die Elektronendichte formal in einem negativ geladenen Tropolonat-Ion konzentriert ist. Dadurch erschien die Gelegenheit für eine gezielte Aktivierung des Tropolon-Strukturmotivs durch Lewis-Säure-Base-Interaktion prädestiniert. In diesem Kontext ist vor allem die Stabilität der entsprechend bidentaten Tropolonato-Metallkomplexe²⁶² hervorzuheben. Aber auch anderweitige Electrophile könnten den

²⁶² Für einen kurzen Übersichtsartikel zu Tropolonato-Metallkomplexen siehe: Dutt, Y. *Talanta* **1969**, *16*, 1369–1382.

mutmaßlich elektronenreichen Tropolon-Kern adressieren (Abbildung 80).

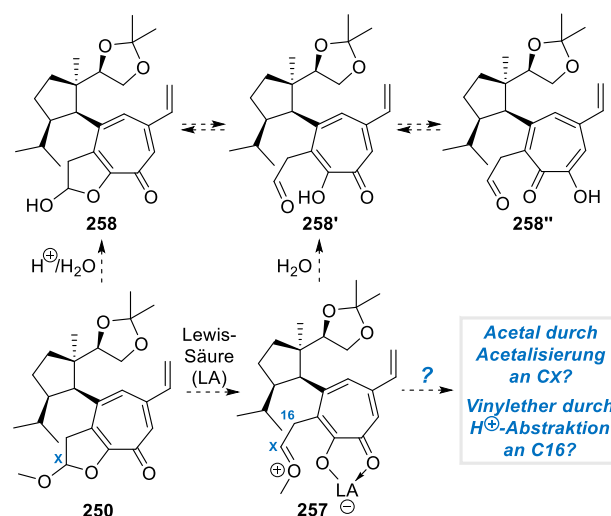


Abbildung 80. Mögliches Reaktivitätsprofil des Tropolonethers **250**.

So könnte der Tropolonato-Komplex **257** ein nützliches Intermediat nach Lewis-Säure-vermittelter Aktivierung des Tropolonethers **250** darstellen. Das putative Oxocarbenium-Ion könnte dabei unterschiedliche Schicksale ereilen: Gewinnbringend wäre eine Acetalisierung an CX, ebenso wie eine Brønsted-basische Abstraktion eines Protons an C16 zur Formierung eines elektronenreichen Vinylethers. Eine einfache Hydrolyse sollte hingegen das offenkettige Formyltropolon **258'** liefern. Dieses könnte sowohl im tautomeren Gleichgewicht mit **258''** als auch in seiner geschlossenen Form **258** durch intramolekulare Lactolisierung vorliegen. Zu diesem Ergebnis würde in der Theorie auch eine simple Brønsted-Säure-vermittelte Lactolether-Hydrolyse von **250** führen. Zu guter Letzt bestünde die Möglichkeit einer direkten CX-Oxidation des Lactolethers zum entsprechenden Lacton, welches sich unter Brønsted-basischen Bedingungen verseifen oder umestern lassen sollte. Die Ergebnisse einer breit angelegten explorativen Studie sind dazu in der Tabelle 9 dargestellt.

Gleich vorweg sei angemerkt, dass keine der getesteten Bedingungen ein ansatzweise verwertbares Ergebnis bezüglich des weiteren Vorschreitens lieferte. Versuche zur Lactolether-Spaltung unter klassisch Brønsted-sauren Bedingungen²⁶³ in wässrigen Medien führte vor

²⁶³ Für Beispiele von Lactolether-Spaltungen in wässrigen Reaktionsmedien durch die jeweilige Brønsted-Säure siehe: (a) Grieco, P. A.; Pineiro-Nunez, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7606–7615; (b) Nouguier, R.; Gastaldi, S.; Stien, D.; Bertrand, M.; Villar, F.; Andrey, O.; Renaud, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3005–3018; (c) Yokoe, H.; Sasaki, H.; Yoshimura, T.; Shindo, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 969–971; (d) Yadav, J.; Rao, C.; Prasad, A.; Khazim Al Ghamdi, A. *Synthesis* **2011**, 3894–3898; (e) Fernández, F.; Estévez, J. C.; Sussman, F.; Estévez, R. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2907–2912.

Tabelle 9. Explorative Studien zur Spaltung des α -Tropolonether **250**-eigenen Lactolethers.

Reagenzien Bedingungen → Ergebnis =

250 → **259** (Ketalspaltung) **260** (Eliminierung) **261** (Ketalspaltung + Eliminierung) **262** (1,6-Addition)

Eintrag	Reagenzien (equiv)	Bedingungen	Ergebnis ^a	Eintrag	Reagenzien (equiv)	Bedingungen	Ergebnis ^a
1	aq HCl (10)	THF–H ₂ O (2:1) Rt, 22.5 h; 45 °C, 27 h	Ketalspaltung	15	TiCl ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂ , –78 °C zu Rt, 4 h; dann Et ₃ N (5 equiv)	Ketalspaltung
2	AcOH (298)	Aceton–H ₂ O (4:1) 80 °C, 29.5 h	Ketalspaltung + Eliminierung	16	BBr ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂ , –78 °C zu Rt, 4 h; dann Et ₃ N (5 equiv)	Zersetzung
3	TFA (144)	THF–H ₂ O (2:1), 50 °C, 7.5 h	Ketalspaltung + Eliminierung	17	Cu(OTf) ₂ (1)	(CH ₂ Cl) ₂ , 50 °C, 16.5 h; dann H ₂ O	Ketalspaltung
4	La(NO ₃) ₃ •6H ₂ O (8)	MeCN, 80 °C, 4 h	Zersetzung	18	Cu(OTf) ₂ (1) K ₂ CO ₃ (2)	CH ₃ OH Rt, 30 min; 50 °C, 19 h	Eliminierung
5	HOTf (1)	CH ₃ OH, –78 °C zu Rt; 45 °C, 18 h; 70 °C, 3.5 h	Ketalspaltung	19	CH ₃ I (10)	DME 85 °C, 17 h; 100 °C, 18.5 h	kein Umsatz
6	Amberlyst-15 (245% m/m)	CH ₃ OH 0 °C zu Rt, 23.5 h; 70 °C, 3 h	Ketalspaltung	20	(H ₃ C) ₃ OBF ₄ (2) DIPEA (4)	CH ₂ Cl ₂ 0 °C zu Rt, 26 h; 45 °C, 17 h	kein Umsatz
7	F ₃ B•OEt ₂ (2) CH ₂ (CH ₂ OH) ₂ (4)	DME 0 °C, 15 min; Rt, 24 h	Ketalspaltung	21	(H ₃ C) ₃ OBF ₄ (2)	(CH ₂ Cl) ₂ , 70 °C, 70 min	Zersetzung
8	F ₃ B•OEt ₂ (2) Diol 263 (4)	CH ₂ Cl ₂ 0 °C, 80 min; Rt, 21 h	Ketalspaltung	22	CH ₃ OTf (2)	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C zu Rt, 105 min; 40 °C, 2 h; dann Et ₃ N (5 equiv)	komplexe Mischung
9	F ₃ B•OEt ₂ (2) CH ₂ (CH ₂ SH) ₂ (4)	CH ₂ Cl ₂ 0 °C, 80 min; Rt, 21 h	Ketalspaltung	23	Ph ₃ CBF ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂ , Rt, 22 h; dann aq NaHCO ₃ (20 equiv)	Zersetzung
10	TiCl ₄ (2.2) CH ₂ (CH ₂ SH) ₂ (4)	CH ₂ Cl ₂ –78 °C zu –10 °C, 3 h	Ketalspaltung	24	Ph ₃ CBF ₄ (3)	CH ₂ Cl ₂ , Rt, 70 min; dann Di- <i>tert</i> -butylpyridin (16 equiv)	Zersetzung
11	2M HCl (1 Tropfen) CH ₂ (CH ₂ SH) ₂ (9)	CH ₂ Cl ₂ 0 °C, 30 min; Rt, 22.5 h	1,6-Addition	25	<i>m</i> -CPBA (2)	CH ₃ CN–CCl ₃ CN (1:1) 0 °C zu Rt, 30 min; 80 °C, 2 h	Zersetzung
12	MgBr ₂ (2) PhSH (2)	Et ₂ O, Rt, 23 h	kein Umsatz	26	<i>m</i> -CPBA (2) F ₃ B•OEt ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h	komplexe Mischung
13	215 (2)	CH ₂ Cl ₂ Rt, 1 h; 45 °C, 105 min	komplexe Mischung	27	Jones-Reagenz (10 Tropfen)	Aceton 0 °C, 35 min; Rt, 23 h	kein Umsatz
14	CuBr•DMS (5)	CH ₃ CN, 80 °C, 3 d	kein Umsatz	28	DDQ (0.5)	CH ₃ CN–H ₂ O (9:1), Rt, 5 d	kein Umsatz

^a Ansatzgröße: 5–20 mg. Die Reaktionen wurden lediglich auf ihren Ausgang hin untersucht, weswegen auf die Ausbeutebestimmung an dieser Stelle verzichtet wurde.
DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; DME = 1,2-Dimethoxyethan; TFA = Trifluoressigsäure.

263 **215** Ph₃CBF₄ (H₃C)₃OBF₄

allein zur Spaltung des Isopropylidenketals. Während mit wässriger HCl^{263a,b} diesbezüglich das Diol **259** resultierte (Eintrag 1), konnte bei Verwendung von Essigsäure^{263c,d} (AcOH) oder Trifluoressigsäure^{263e} (TFA) besonders bei thermischer Belastung zusätzlich eine Eliminierung zum Furotropolondiol **261** beobachtet werden (Einträge 2 und 3). Die Verwendung des Lewis-sauren Lanthan(III)nitrats (La(NO₃)₃•6H₂O) führte lediglich zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 4). Versuche zur Lactolether-Spaltung im Zuge einer ringöffnenden Umacetalisierung unter Brønsted-sauren Bedingungen (HOTf oder Amberlyst-15²⁶⁴ in CH₃OH) gingen ebenfalls überwiegend mit einer nicht unterdrückbaren Ketalspaltung einher (Einträge 5 und 6). Ein ähnliches Bild ergab sich bei dem

Einsatz von Bortrifluorid–Diethyletherat (F₃B•OEt₂) in Anwesenheit mehrwertiger Alkohole wie 1,3-Propandiol oder Neopentylglycol (**263**) (Einträge 7 und 8). Auch der Wechsel auf das Schwefel-Analogon 1,3-Propandithiol in Kombination mit den Lewis-Säuren F₃B•OEt₂²⁶⁵ oder TiCl₄²⁶⁶ vermochte keine Besserung des Reaktionsgeschehens (Einträge 9 und 10). Interessanterweise gab sich das Dienon-Segment des α -Tropolonethers **250** im Zuge einer mutmaßlich H⁺-vermittelten 1,6-Addition als hervorragender Michael-Akzeptor zu erkennen (Eintrag 11). Isoliert wurde das Sulfid **262**, während ein Lactolether-geöffnetes Produkt des Typs **264** hingegen zu keiner Zeit beobachtet wurde (Abbildung 81).

²⁶⁴ Für die Anwendung eines vergleichbaren Brønsted-sauren Ionentauschers (Dowex 50W) siehe: Zhao, S.; Petrus, L.; Serianni, A. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3819–3822.

²⁶⁵ Yadav, J.; Rao, C.; Prasad, A.; Khazim Al Ghamdi, A. *Synthesis* **2011**, 3894–3898.

²⁶⁶ Chanu, A.; Safir, I.; Basak, R.; Chiaroni, A.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1351–1354.

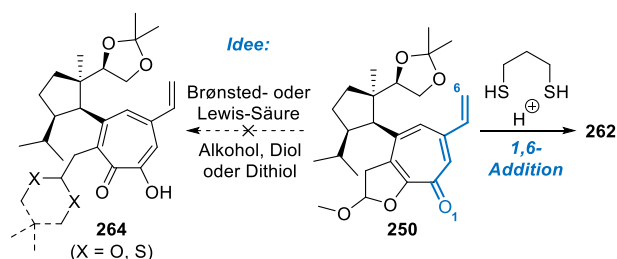


Abbildung 81. Gescheitertes Vorhaben der ringöffnenden Lactolether-Umacetalisierung und Beobachtung einer 1,6-Addition.

In Versuchen zur MgBr_2 -vermittelten Umacetalisierung des Lactolethers mit PhSH nach Kim²³⁶ verblieb das Startmaterial intakt (Eintrag 12). Ansätze zur direkten Dealkylierung des Lactolethers durch Bromcatecholboran (**215**) lieferten ein komplexes Substanzgemisch, während die Verwendung des Kupfer(I)bromid–Dimethylsulfid-Komplex ($\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$) auch nach mehrtägigem Erhitzen keinen Umsatz des Eduktes zur Folge hatte (Einträge 13 und 14).

Des Weiteren standen Versuche zur gezielten Aktivierung des Tropolonether-Segments auf der Agenda, welches nach Überlegungen zu den Grenzstrukturen des Tropolon-Kerns (vgl. Abbildung 79) als mutmaßlich elektronenreich und demnach Brønsted-basisch eingestuft wurde. Für dieses Vorhaben wurden neben oxophilen Lewis-Säuren auch klassische Alkylierungsreagenzien in Erwägung gezogen. Die Idee bestand darin, dass sich gerade durch den Ansatz der Alkylierung nur ein Tropolonether-Konstitutionsisomer fixieren lassen würde. Die Aktivierung von **250**, beispielsweise durch einen Methylgruppen-Überträger (CH_3^+ -Quelle), würde ein Tropylium-artiges Kation (**265**) generieren, welches im Gleichgewicht mit seiner geöffneten Form **265'** vorliegen könnte. Abstraktion eines C16-Protons würde so zu einem elektronenreichen Vinylether führen. (Abbildung 82).

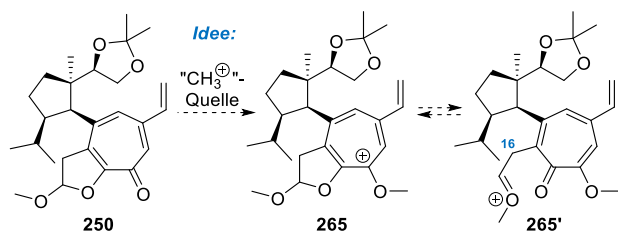


Abbildung 82. Aktivierung des Tropolonethers durch Alkylierung?

Die gezielte Aktivierung des Tropolonethers durch TiCl_4 oder BBr_3 mit anschließender Et_3N -Zugabe führte lediglich zur Ketalsspaltung (Eintrag 15) oder zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 16). Während ein Erhitzen von **250** mit Kupfer(II)triflat ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) und anschließender wässriger Aufarbeitung ebenfalls das Diol **259** generierte (Eintrag 17), führte die Reaktion unter basischen Bedingungen (K_2CO_3 in CH_3OH) lediglich zur mutmaßlich Methanolat-vermittelten Eliminierung unter

Ausbildung des Furotropions **260** (Eintrag 18). Ebenfalls nicht zielführend waren starke Methylgruppen-Überträger wie Iodmethan (CH_3I), Trimethyloxoniumtetrafluoroborat ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{OBF}_4$) und Methyltrifluormethansulfonat (CH_3OTf) in Kombination mit sperrigen Stickstoffbasen oder einer wässrigen Aufarbeitung (Einträge 19–22). Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat ($\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$), das neben seinem Lewis-sauren Charakter gleichermaßen zur Hydrid-Abstraktion befähigt ist, initiierte nur die Zersetzung des Startmaterials (Einträge 23 und 24). Versuche einer Direktoxidation des Lactolethers zum Lacton mit *m*-CPBA, entweder in Anwesenheit von $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$ ²⁶⁷ nach Grieco oder einem Acetonitril–Trichloracetonitril-Lösungsmittelgemisch,²⁶⁸ führten zur Zersetzung oder zu komplexen Produktgemischen (Einträge 25 und 26). Unter dem Einfluss des Jones-Reagenzes¹⁷² (CrO_3 und H_2SO_4 in Aceton) konnte erstaunlicherweise kein Umsatz des Tropolonethers **250** beobachtet werden und erwies sich folglich als wirkungslos (Eintrag 27). Eine DDQ-vermittelte²⁶⁹ Lactolether-Spaltung in wässrigem Medium blieb ebenfalls ereignislos (Eintrag 28), wohingegen eine oxidative Aromatisierung von **250** unter aprotischen Bedingungen zum Methoxyfurotropolon **266** möglich war, wengleich in unbrauchbarer Ausbeute (Abbildung 83).

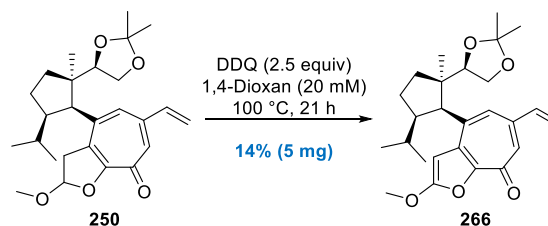


Abbildung 83. Oxidative Aromatisierung des Tropolonethers **250** zum Methoxyfurotropolon **266** durch DDQ.

4.10 Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse

Die Lactolether-Spaltung entwickelte sich zu einer ernstzunehmenden Herausforderung. Die Generierung eines Metall–Tropolonato-Komplexes des Typs **267** durch Koordination eines geeigneten (Übergangs)metall-Komplexes (ML_n) erschien als vorerst letzte Möglichkeit. In einem solchen Szenario übernimmt der Tropolonether die Rolle eines bidentaten Liganden. Aufgrund der Komplexstabilität könnte das Gleichgewicht dabei auf Seiten der offenen Form **267'** liegen. Acetalisierung (möglicherweise durch alkoholisches Lösungsmittel) und anschließende Dekom-

²⁶⁷ Grieco, P. A.; Oguri, T.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 419–420.

²⁶⁸ Kamijo, S.; Matsumura, S.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4195–4197.

²⁶⁹ Nakahara, K.; Hirano, K.; Maehata, R.; Kita, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2015–2017.

plexierung des Metallkomplexes könnte die tautomeren α -Tropolone liefern (Abbildung 84).

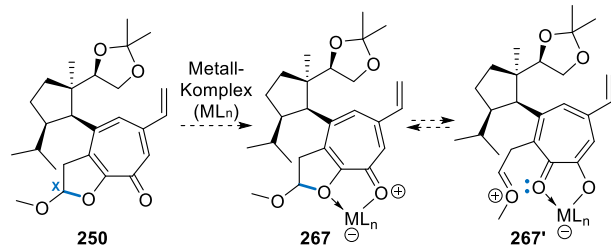


Abbildung 84. Idee: Übergangsmetall-vermittelte Lactolether-Öffnung.

Inspiziert durch die Arbeiten zur katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung²⁷⁰ unseres Arbeitskreises, gelang der experimentelle Durchbruch letztlich durch das Heranziehen eines chiralen Kupfer(II)–Bis(oxazolin)-Komplexes, der in seiner aktiven Form offenbar genau die gewünschte Reaktivität gegenüber dem Tropolon-Kern an den Tag legte (Abbildung 86).

Zunächst wurde [Cu{(4*S*,4'*S*)-*t*-Bu-box}]Cl₂•(CH₂Cl)₂²⁷¹ (**268**) in 1,2-Dichlorethan ((CH₂Cl)₂) gelöst und durch eine Anionenmetathese^{270e} mit Silberhexafluorantimonat (AgSbF₆) in den aktiven und doppelt positiv geladenen Kupfer(II)-Komplex [Cu{(4*S*,4'*S*)-*t*-Bu-box}](SbF₆)₂ (**269**) überführt. Ausgefallenes Silberchlorid (AgCl) wurde mit Hilfe eines Spritzenfilter abgetrennt, um die klare türkise und mutmaßlich **269**-enthaltende Lösung wiederum einer Lösung des α -Tropolonethers **250** in CH₃OH zuzuführen. Die Vereinigung der Komponenten war begleitet von einem unmittelbar sichtbaren Farbumschlag der Reaktionsmischung von hellgelb zu giftgrün. Für **269** erfolgte in dem alkoholischen Lösungsmittel vermutlich zunächst die rasche Besetzung der Kupfer-Koordinationssphäre durch zwei CH₃OH-Moleküle im Austausch gegen die marginal koordinierenden SbF₆⁻-Ionen. Unter Berücksichtigung dieses Gedankens wurde die Ausbildung von [Cu{(4*S*,4'*S*)-*t*-Bu-box}(CH₃OH)₂](SbF₆)₂ (**269'**) als aktive Kupfer-Spezies gemutmaßt (Abbildung 85).

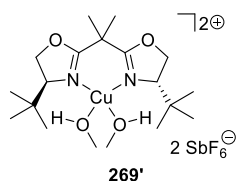


Abbildung 85. Bildung von [Cu{(4*S*,4'*S*)-*t*-Bu-box}(CH₃OH)₂](SbF₆)₂ (**269'**) durch eine mögliche Methanol-Koordination an **269**.

²⁷⁰ (a) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703; (b) Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294; (c) Abraham, L.; Körner, M.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3647–3650; (d) Troendlin, J.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Trapp, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16444–16450; (e) Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.

²⁷¹ Die Synthese des Kupfer(II)-Bisoxazolin-Komplexes **268** erfolgte durch Frau Ann-Christin Schmidt und Herrn Philipp Baumann und wurde für explorative Studien freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

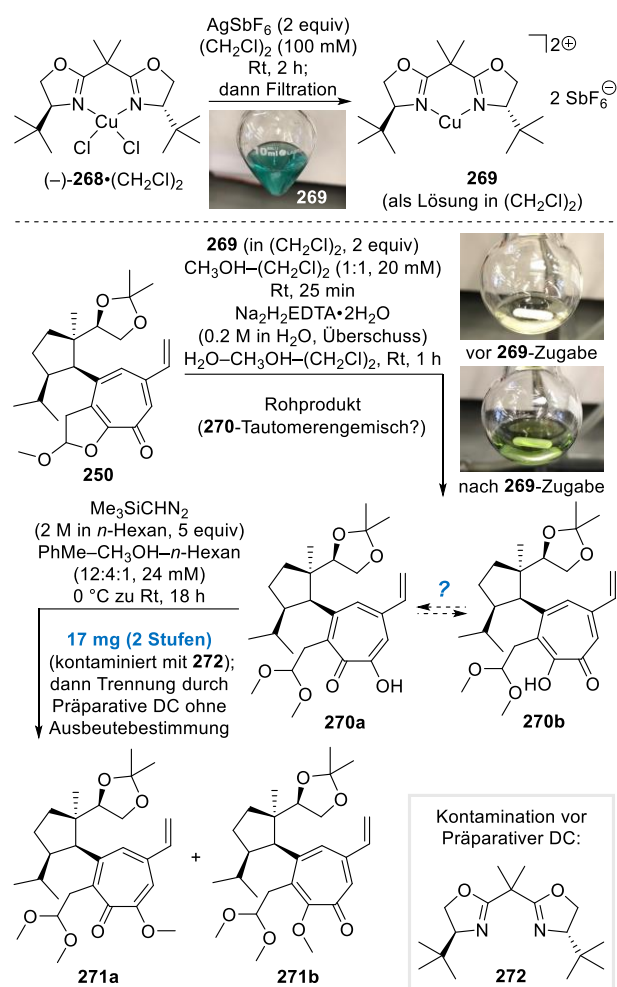


Abbildung 86. Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse von **250** und Veretherung der putativen α -Tropolone durch Me₃SiCHN₂.²⁷²

Der optische Eindruck wurde ferner von dem zügigen aber noch recht undefinierten Verbrauch des Startmaterials begleitet (DC-Kontrolle).²⁷² Es bestand Grund zur Annahme, dass ein etwaiger Kupfer–Tropolonato-Komplex der Form **267** (vgl. Abbildung 84) per Dünnschichtchromatographie nur bedingt visualisierbar sei. Aus diesem Grund wurde der Reaktionsmischung, nach dem Verbrauch des Startmaterials, mit der Zugabe von Dinatriumethylendiamintetraacetat (Na₂H₂EDTA•2H₂O) ein exorbitant guter Komplexbildner angeboten, um im Zuge einer irreversiblen Kupfer-Dekomplexierung die Freisetzung des α -Tropolons einzuleiten. Und in der Tat wurde nach Aufarbeitung der Reaktion eine nun deutlich sichtbare und UV-aktive Substanz detektiert (DC-Kontrolle), bei der es sich mutmaßlich um eine Mischung der tautomeren α -Tropolone **270a** und **270b** gehandelt haben könnte. Eine Isolierung der Reinsubstanz war nicht möglich, weswegen das Substanzgemisch daraufhin mit Me₃SiCHN₂²⁷³

²⁷² Für die beiden α -Tropolonetheracetale **271a** und **271b** wurden nach erfolgter präparativer DC keine Einzelausbeuten bestimmt.

²⁷³ Für Beispiele siehe: (a) Morin Deveau, A.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 803–807; (b) Sato, D.; Kisen, T.; Kumagai, M.; Ohta, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 536–542.

einer spekulativen Tropolon-Veretherung unterworfen wurde. Nach Aufarbeitung der Reaktion und Isolierung der Substanz (17 mg; Ansatzgröße: 43 mg **250**) lag laut NMR-spektroskopischer Untersuchung ein Gemisch vor, in welchem unter anderem auch der Bis(oxazolin)-Ligand **272** als sichtbare Kontamination nachweisbar war. Dieser wurde vermutlich ebenfalls im Zuge der EDTA-vermittelten Kupfer-Dekomplexierung freigesetzt. Durch eine aufwendige Präparative Dünnschichtchromatographie gelang letztlich erst die Abtrennung des Liganden. Dadurch konnten letzten Endes zwei Verbindungen getrennt voneinander isoliert werden, die sich nach säuberlicher NMR-Analyse als die beiden α -Tropolonetheracetal-Konstitutionsisomere **271a** und **271b** zu erkennen gaben (Abbildung 87).

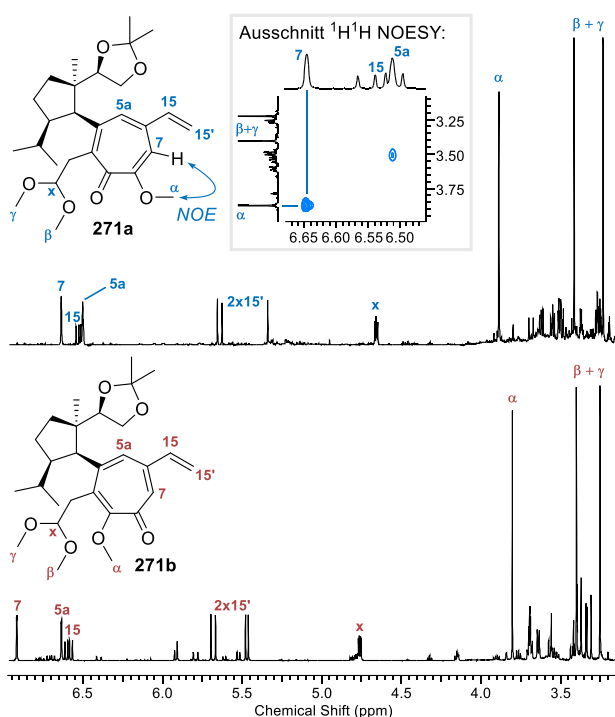


Abbildung 87. ^1H NMR-Ausschnitte für **271a** (oben) und **271b** (unten) sowie ein Ausschnitt aus dem $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY-Spektrum für **271a**.

Für beide Verbindungen war das Vorhandensein von drei tieffeldverschobenen CH_3 -Signalen charakteristisch, von denen je ein Signal dem Tropolonmethylether ($\alpha\text{-CH}_3$) und ein weiteres Paar dem Dimethylacetal ($\beta\text{-CH}_3 + \gamma\text{-CH}_3$) zugeordnet werden konnte. In NOESY-Experimenten konnte die Konstitution des α -Tropolonetheracetals **271a** eindeutig durch Kreuzkorrelation zwischen den räumlich benachbarten Wasserstoffatomen 7-CH und $\alpha\text{-CH}_3$ gefestigt werden. Ebenfalls war die chemische Verschiebung für 7-CH im Falle des Konstitutionsisomers **271b** auffällig. In Relation zu **271a** ergab sich im ^1H NMR-Spektrum eine deutliche Tieffeldverschiebung (Differenz: ca. 0.3 ppm), was mit einer höheren Entschirmung für 7-CH begründet sein könnte. Ansonsten waren beide Verbindungen durch ähnliche Signalsätze gekennzeichnet.

Angesichts des wegweisenden Ergebnisses galt es, eine optimierte Vorschrift für diese präzedenzlose Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse auszuarbeiten. Vor allem die erschwerte Abtrennbarkeit des Bis(oxazolin)-Liganden **272** machte ein Umdenken bezüglich der Kupfer(II)-Komplexstruktur notwendig. Angestrebt wurde ein strukturell vereinfachtes **268**-Analogon, welches synthetisch einfacher zugänglich ist, aber nach Möglichkeit mit einer ähnlichen Reaktivität aufwartet. Die Überlegungen bekräftigten den Willen, das strukturell anspruchsvolle Bis(oxazolin) **272** im Kupfer(II)-Komplex durch einen möglichst einfachen Liganden zu ersetzen, da dieser ohnehin nicht notwendigerweise von chiraler Natur sein musste. Letztlich fiel die Wahl mit *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) auf einen bidentaten Allround-Liganden, der sich im Zweifel auch nach Ende der Reaktion leichter entfernen lassen sollte (Abbildung 88).

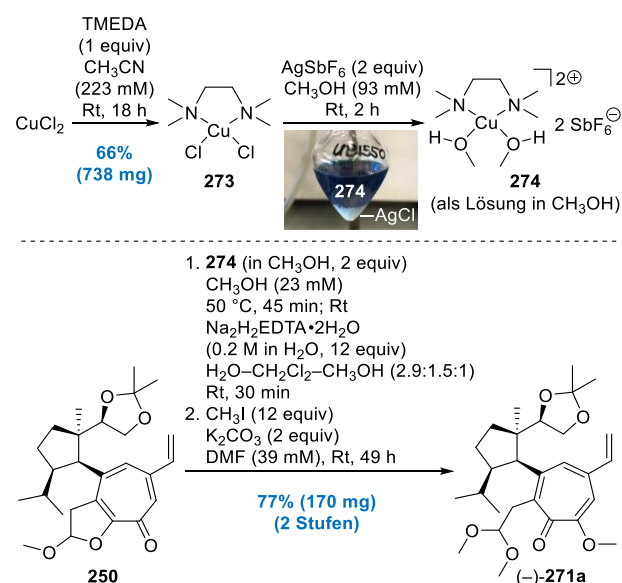
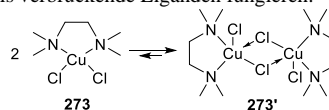


Abbildung 88. Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse unter dem Einfluss des $[\text{Cu}(\text{tmeda})(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ -Komplexes (**274**).

Die Darstellung des Kupfer(II)-TMEDA-Komplexes **273** erfolgte nach der Methode von Margraf²⁷⁴ durch Umsatz von Kupfer(II)chlorid mit TMEDA in Acetonitril bei Raumtemperatur. Langsame Kristallisation und Filtration lieferten $[\text{Cu}(\text{tmeda})\text{Cl}_2]$ ²⁷⁵ (**273**) als luftstabilen türkisen Feststoff in literaturähnlicher Ausbeute (66%, 738 mg). Nachfolgende Anionenmetathese (AgSbF_6) in CH_3OH und Filtration ergab eine tiefblaue Lösung, die mutmaß-

²⁷⁴ Margraf, G.; Bats, J. W.; Wagner, M.; Lerner, H.-W. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1193–1203.

²⁷⁵ Eine Kristallstrukturanalyse des Komplexes legt die dimerartige Struktur $[\text{Cu}(\text{tmeda})\text{Cl}_2]_2$ (**273'**) im Festkörper nahe, in welchem die Chlorid-Ionen als verbrückende Liganden fungieren:



Siehe hierfür auch: Estes, E. D.; Estes, W. E.; Hatfield, W. E.; Hodgson, D. J. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 106–109.

lich $[\text{Cu}(\text{tmeda})(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{SbF}_6)_2$ (**274**) als aktiven Kupfer(II)-Komplex beinhaltete. Angenehmerweise konnte auch dieser Komplex die gewünschte Reaktivität am Tropolonether **250** herbeiführen, wenngleich ein 45-minütiges Erwärmen der Reaktionsmischung auf 50 °C für den Umsatz des Startmaterials von Nöten war. Nach Dekomplexierung (wässr. $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Lsg.) und Isolierung der Rohsubstanz, erfolgte eine Veretherung der mutmaßlichen α -Tropolone mit Iodmethan (CH_3I) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3) in Dimethylformamid (DMF).²⁷⁶ Zum Erfreuen lieferte diese Methode das α -Tropolonetheracetal **271a** als einziges Konstitutionsisomer und in guter Ausbeute von 77% (170 mg) über zwei Stufen.

Die Kupfer(II)-vermittelte Öffnung des Lactolethers erscheint besonders aus mechanistischer Sicht spannend. Einleitend ist die Ausbildung eines Lewis-Säure-Base-Adduktes **275** durch Ligandenaustausch in der Kupfer-Koordinationssphäre naheliegend. Dieser kationische Komplex könnte im Gleichgewicht mit der Lactolethergeöffneten Spezies **275'** vorliegen und sich durch Acetalisierung mit dem umgebenden Lösungsmittel (CH_3OH) stabilisieren. Intramolekularer H^+ -Transfer und erneuter Ligandenaustausch könnte abschließend zur Ausbildung des putativen Kupfer-Tropolonato-Komplexes **276** führen (Abbildung 89).

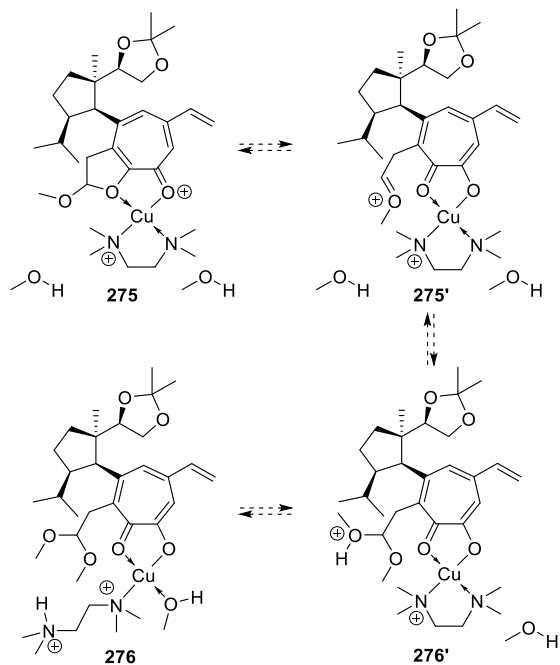


Abbildung 89. Mechanismushypothese zur Cu(II)-vermittelten Lactolether-Methanolyse. Der Übersicht wegen wurde auf die Darstellung der SbF_6^- -Ionen verzichtet.

²⁷⁶ Für Beispiele siehe: (a) Kerschensteiner, L.; Löbermann, F.; Steglich, W.; Trauner, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1536–1539; (b) Cheng, K.; Wang, X.; Zhang, S.; Yin, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12246–12249; (c) Kim, B.; Jo, S.; Park, S. B.; Chae, C. H.; Lee, K.; Koh, B.; Shin, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126756.

Ebenfalls plausibel erscheint die Öffnung des Lactolethers durch einen intramolekularen Methanol-Transfer. Ausgehend von einem hypothetischen Lewis-Säure-Base-Addukt **277**, könnte ein am Kupfer-Zentrum befindliches Oxonium-Ion (blau) die Aktivierung des Lactolether-Sauerstoffatoms (rot) durch intramolekulare Brønsted-Säure-Base-Wechselwirkung einleiten. Öffnung des Lactolethers unter simultaner Dimethylacetal-Formierung würde den Komplex **277'** generieren, welcher vermutlich rasch zu einem entsprechenden Tropolonato-Komplex **276** reagieren könnte (Abbildung 90).

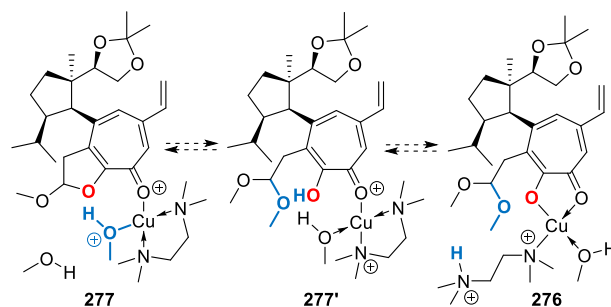


Abbildung 90. Alternative Mechanismushypothese zur Kupfer(II)-vermittelten Tropolonether-Methanolyse des α -Tropolonethers **250**.

4.11 Versuche zur Dimethylacetal-Spaltung und Homodimerisierung

Mit der Darstellung des Tropolonetheracetals **271a** konnte eine günstige Ausgangslage für den erforderlichen Abbau des redundanten Kohlenstoffatoms geschaffen werden, da dessen Dimethylacetal auf dem Papier als manipulierbares Strukturmotiv erachtet wurde. Als naheliegende Transformation wurde eine Spaltung zum entsprechenden Aldehyd **278** oder eine Eliminierung zum Vinylether **279** erachtet. In ersten Versuchen konnte dies leider nicht gelingen, da ausführliche Untersuchungen aufgrund des mangelnden zeitlichen Rahmens noch nicht möglich waren (Tabelle 10).

Weder mit Brønsted-Säuren (AcOH ,^{277a,b} HCl ,^{277c,d} TFA ,^{277e,f} Amberlyst-15^{277g,h}) in wässrigen Reaktionsmedien noch durch Lewis-Säuren (LiBF_4 ,²⁷⁸ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ²⁷⁹) wurde ein nennenswertes Ergebnis erzielt. Allerdings neigt das System unter wässrig-sauren Bedingungen

²⁷⁷ Für Beispiele einer Dimethylacetal-Spaltung zum korrespondierenden Aldehyd durch die angegebene Brønsted-Säure siehe: (a) Kitahara, T.; Mori, M.; Mori, K. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2689–2699; (b) Xie, Y.; Floreancig, P. E. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2423; (c) Ohata, K.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2787–2791; (d) Williamson, A.; Ngouansavanh, T.; Pace, R.; Allen, A.; Cuthbertson, J.; Gaunt, M. *Synlett* **2015**, *27*, 116–120; (e) Cooper, T. S.; Laurent, P.; Moody, C. J.; Takle, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 265–276; (f) Weinstabl, H.; Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2834–2837; (g) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700–3701; (h) Gorges, J.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036.

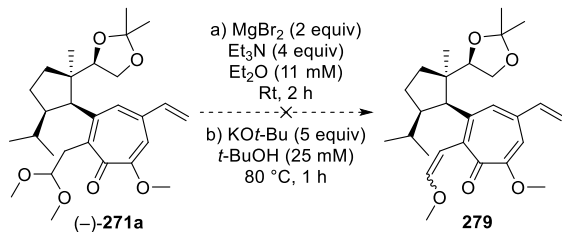
²⁷⁸ Lipshutz, B. H.; Harvey, D. F. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 267–277.

²⁷⁹ Bandur, N. G.; Brückner, D.; Hoffmann, R. W.; Koert, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3829–3831.

Tabelle 10. Gescheiterte Versuche der Dimethylacetal-Spaltung.

Eintrag	Reagenzien (equiv)	Bedingungen	Ergebnis
1	AcOH (50% v/v)	THF–H ₂ O (1:1), Rt, 2 h	Zersetzung
2	aq HCl (100)	THF–H ₂ O (1:1), Rt, 1 h	komplexe Mischung
3	TFA (35)	CHCl ₃ –H ₂ O (2:1) 0 °C, 90 min	komplexe Mischung
4	Amberlyst-15 (100% m/m)	Aceton–H ₂ O (50:1) Rt, 22.5 h	kein Umsatz
5	LiBF ₄ (4)	CH ₃ CN–H ₂ O (50:1), Rt, 3 d	kein Umsatz
6	Yb(OTf) ₃ (1)	THF–H ₂ O (1:1), Rt, 4 h	kein Umsatz
7	I ₂ (0.2)	Aceton, Rt, 21.5 h	kein Umsatz
8	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (0.1)	Aceton–CH ₃ CHO (11:1) Rt, 2 d	komplexe Mischung
9	FeCl ₃ ·6H ₂ O (0.5)	Aceton–CH ₃ CHO (6:1) 0 °C zu Rt, 22 h	komplexe Mischung
10	DDQ (5)	CH ₂ Cl ₂ –pH 7-Puffer (5:1) Rt, 17.5 h	Zersetzung
11	CAN (2.5)	CH ₃ CN–H ₂ O (1:1) Rt, 30 min	komplexe Mischung

tendenziell zur Recyclisierung, da in den NMR-Spektren der Rohsubstanzen vereinzelt die Signalsätze des Tropolonethers **250** und des korrespondierenden 1,2-Diols **259** wiedererkannt wurden. Verschiedene Methoden der Umacetalisierung (I₂,²⁸⁰ FeCl₃·6H₂O,²⁸¹ Pd(CH₃CN)₂Cl₂²⁸²) sowie eine oxidative Acetalsspaltung (DDQ,²⁸³ CAN²⁸⁴) waren ebenfalls wirkungslos. Die Möglichkeit einer Eliminierung wurde hingegen noch kaum ausgeschöpft, wobei wenige Versuche dahingehend entweder keinen Umsatz (MgBr₂, Et₃N) oder nur Zersetzung des Startmaterials (KOt-Bu, t-BuOH) generierten (Abbildung 91).

**Abbildung 91.** Gescheiterte Synthese des Vinyl ethers **279**.

²⁸⁰ Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932–8934.

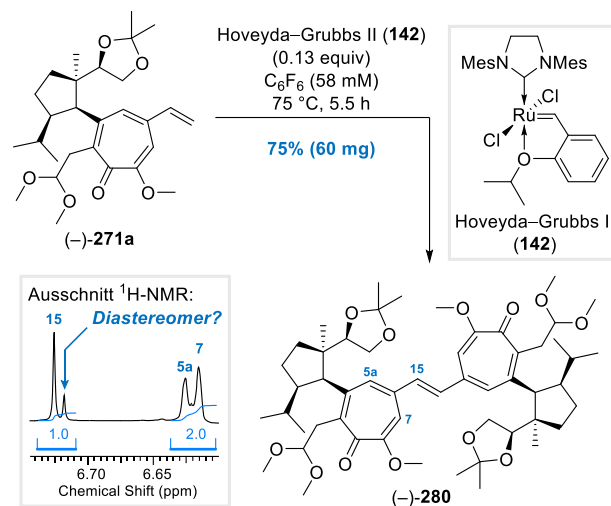
²⁸¹ Schiavo, L.; Jeanmart, L.; Lanners, S.; Choppin, S.; Hanquet, G. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1421–1424.

²⁸² Wang, Y.; Hennig, A.; Küttler, T.; Hahn, C.; Jäger, A.; Metz, P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3145–3148.

²⁸³ Woo, S. K.; Kwon, M. S.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242–3244.

²⁸⁴ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989–8999.

Ungeachtet dessen konnte die Dimerisierungstauglichkeit des α -Tropolonetheracetals **271a** in einigen Versuchen erfolgreich auf die Probe gestellt werden. Eine Olefin-Homometathese durch das Erhitzen eines Reaktionsgemisches von **271a** und dem Hoveyda–Grubbs-Präkatalysator der zweiten Generation (**142**) in Hexafluorbenzol¹⁵³ (C₆F₆), lieferte nach einer Reaktionszeit von 5.5 h erfreulicherweise das beeindruckende und C₂-dissymmetrische Homodimer **280**²⁸⁵ in guter Ausbeute (75%, 60 mg) (Abbildung 92).

**Abbildung 92.** Homometathese des α -Tropolonetheracetals **271a** zum Homodimer **280** und ein Ausschnitt aus dem ¹H NMR-Spektrum.

Neben einigen leichten Verunreinigungen im Hochfeldbereich des ¹³C NMR-Spektrums, konnte eine unerwartete Auffälligkeit im sonst sehr sauberen ¹H NMR-Spektrum der Verbindung beobachtet werden. Im tieffeldverschobenen Bereich (6.6–6.75 ppm) wurden für die Protonen an C5a, C7 und C15 im Spektrum jeweils scharfe Singulets erwartet. Bezüglich 15-CH wurde allerdings ein Signal-Split beobachtet, der sich in Form eines kleinen Ablegers zum Hauptsignal äußerte. Zudem wiesen 5a-CH und 7-CH recht breite und unscharf ineinander verlaufende Banden auf. Ob dieses Phänomen möglicherweise durch das Vorliegen von Diastereomeren (Homometathese zwischen Hauptmengen- und Mindermengenenantiomer des α -Tropolonetheracetals **271a**) oder etwaigen Rotameren erklärbar sein könnte, ließ sich letzten Endes weder mit NMR-spektroskopischen Methoden noch durch eine Analytische HPLC mit absoluter Gewissheit aufklären.

²⁸⁵ Aufgrund von zunehmender Nebenproduktbildung wurde die Reaktion nach angegebener Zeit abgebrochen, wengleich geringe Mengen des Startmaterials unverbraucht blieben. Auch größere Katalysatorbeladungen oder längere Reaktionszeiten änderten den Verlauf der Reaktion nicht. Bei einem Lösungsmittelwechsel (CH₂Cl₂ anstelle von C₆F₆) konnte nach dreitägigem Erwärmen auf 45 °C indes nur wenig Umsatz zum Homodimer beobachtet werden.

Kapitel 5 – Ergebnisse & Diskussion

Teil II: Darstellung substituierter Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion²⁸⁶

5.1 Ziel des Projektes

Die gesammelten Ergebnisse aus Kapitel 4.4 haben be-
dauerlicherweise gezeigt, dass der Methylenacetal-Linker
im Kontext der Gukulenin-Synthese scheinbar keine
ernstzunehmende Alternative darstellt. Nichtsdestotrotz
ist dieser spaltbare Linker-Typ nach wie vor ein Struk-
turmotiv von Interesse für die photochemische Anwen-
dung und die intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion
im Besonderen. Durch die Arbeiten zur Entwicklung der
ersten Linker-Generation und auch die Gukulenin-Studien
im Rahmen dieser Dissertation konnte bereits eine äu-
ßerst günstige Ausgangslage für ein eingeständiges *Spin-
Off* bezüglich dieser zweiten Linker-Generation geschaf-
fen werden. In diesem Teil der Arbeit sollte daher die
Anwendung des Methylenacetal-Linkers in der intramo-
lekularen Alkin-de Mayo-Reaktion intensiver untersucht
und ein allgemein gültiges Protokoll für die Darstellung
von substituierten Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-onen (**191**)
generalisiert werden (Abbildung 93).

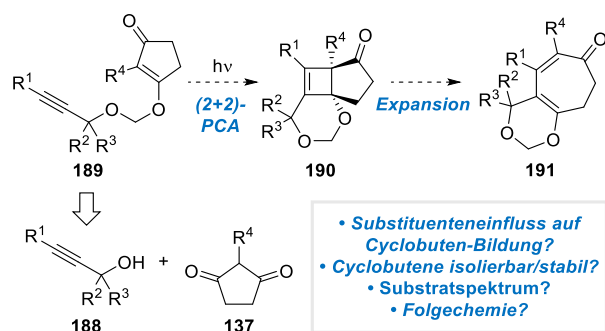


Abbildung 93. Erweiterung des Cycloheptadienon-Substratspektrums.

Einen großen Erkenntnisgewinn zum Verlauf der Reakti-
on versprach man sich besonders durch die Ausweitung
des Substratspektrums. Dies sollte in Form von unter-
schiedlich substituierten vinylogenen Carbonsäureestern
189 realisiert werden, deren Alkin-de Mayo-Tauglichkeit
im Anschluss untersucht wurde. Grundsätzlich könnte ein
189-artiges System an verschiedenen Positionen vielfältig
mit entsprechenden Resten versehen werden. Besonders
die Position am Alkin (R^1) bot viel Spielraum für Varia-
bilität, da die Photovorläufer nach retrosynthetischer
Analyse auf die entsprechenden Propargylalkohole **188**

²⁸⁶ **Wichtiger Hinweis:** Sämtliche experimentellen Ergebnisse, die im Kontext dieses Kapitels präsentiert werden, sind das Resultat eines gemeinschaftlichen Mehrpersonenprojektes, welches von Herrn Jonas Gerlach und mir geleitet wurde. Ein großer Dank gilt allen Beteiligten!

und 1,3-Cyclopentandion-Derivate **137** zurückführbar
sind. Eine Reihe von Propargylalkoholen sollte bereits
kommerziell zur Verfügung stehen. Aber auch die Substi-
tution in Propargylposition (R^2 und R^3) erschien interes-
sant, da etwaige Vorläufer möglicherweise durch Acetylid-
Addition an die entsprechende Carbonylverbindung zu-
gänglich sein könnten. Position R^4 könnte indes durch das
entsprechend substituierte Diketon-Derivat **137** gesteuert
werden.

Ferner bestand Grund zur Annahme, dass sich durch die
neue Linker-Generation möglicherweise auch eine Tür zu
den Cyclobutenen **190** öffnen könnte. Dieser Gedanke
wurde durch das Photochemie-Experiment des vinylogenen
Esters **189a** unterstützt, dessen Bestrahlung zunächst ein
untrennbares Gemisch bestehend aus Cyclobuten **190a**
und Cycloheptadienon **191a** (ca. 1:1, NMR) lieferte. Erst
durch Erhitzen des Gemisches (80 °C in CF_3CH_2OH)
wurde die vollständige Ringexpansion (**190a**→**191a**)
initiiert. Daher könnte diese Art der photochemischen
Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung auch als unter-
brochene oder unvollständige Alkin-de Mayo-Reaktion
bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu wurde bei der
Alkin-de Mayo-Reaktion von **110c** mit dem Linker der
ersten Generation ein mögliches Cyclobuten **111c** (grau)
weder isoliert noch beobachtet (Abbildung 94).

Reaktivitätsunterschied erste vs. zweite Linker-Generation?

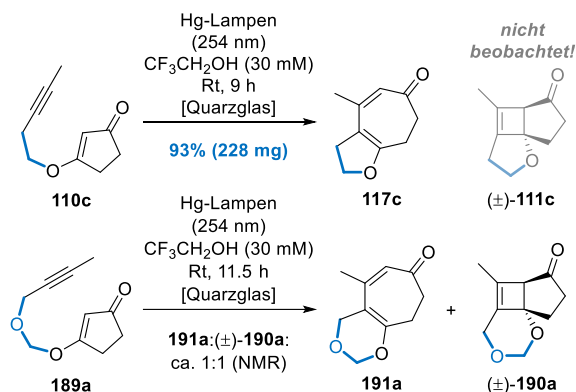


Abbildung 94. Reaktivitätsunterschied des vinylogenen Esters **110c** (Linker erster Generation) vs. **189a** (Linker zweiter Generation).

Dieser experimentelle Kontrast ließe sich unter Umstän-
den vor allem durch sperrige Substituenten an R^1 und R^4
zunehmend verstärken, wodurch die Cyclobutene **190**
womöglich als einziges Produkt isolierbar werden. Aus
diesen Überlegungen ergaben sich konsequenterweise
folgende Fragen:

• Lässt sich die Photochemie durch Variation der Bedin-
gungen zugunsten der Cyclohepta[d][1,3]dioxinone **191**
oder Cyclobutene **190** steuern?

• Welche Faktoren beeinflussen die thermische Stabilität
der Cyclobutene?

5.2 Theoretischer Hintergrund und Mechanismus-Diskussion

Das Prinzip der Photochemie beruht auf der Anregung von (organischen) Molekülen aus dem Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand. Daraus resultiert ein Reaktivitätsunterschied von photochemischer zu thermischer Reaktion. Da die angeregten Zustände jedoch relativ kurzlebig sind, wird die überschüssige Energie in Form physikalischer oder chemischer Folgeprozesse „abgebaut“. In diesem Abschnitt sollen daher kurz die wesentlichen Merkmale der Photochemie und dazugehörige photophysikalischen Prozesse erläutert werden. Zur Veranschaulichung hilft der Blick auf ein vereinfachtes Jablonski-Energiediagramm²⁸⁷ (Abbildung 95).

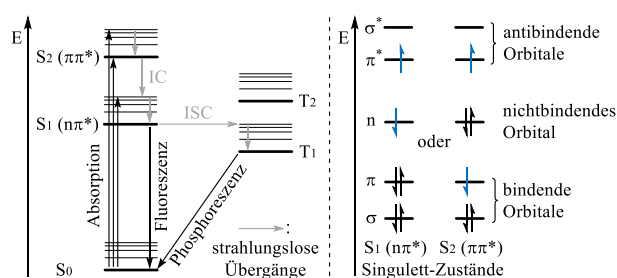


Abbildung 95. Vereinfachtes Jablonski-Energiediagramm (links) und schematische Darstellung angeregter Singulett-Zustände (S₁ und S₂).²⁸⁷

Einer photochemischen Reaktion liegt immer die einleitende Anregung eines (organischen) Moleküls („Erstes Gesetz der Photochemie“) durch ein Lichtquant mit der Energie $E = h \cdot \nu$ („Zweites Gesetz der Photochemie“) zu Grunde. Diesen Grundsatz manifestierten Grotthuss und Draper sowie Einstein und Stark bereits im frühen 19. bzw. 20. Jahrhundert unabhängig voneinander (erstes und zweites Gesetz der Photochemie).²⁸⁸ Dabei ist E genau die Energie, die ein Elektron benötigt, um die energetische Lücke zwischen einem besetzten und unbesetzten Orbital zu überwinden, um dadurch das freie Orbital zu besetzen. Je nach Beschaffenheit und elektronischer Struktur des Chromophors sind dabei unterschiedliche Energiebeträge nötig, um den Übergang eines bindenden (σ und π) oder nichtbindenden Elektrons (n) in ein unbesetztes Orbital (σ^* oder π^*) zu ermöglichen. Besonders große Energiedifferenzen resultieren bspw. für reine Kohlenwasserstoffe, welche nur energiereiche $\sigma\sigma^*$ -Übergänge erlauben. Weitاً wichtiger erscheinen im Kontext dieses Kapitels vor allem die $n\pi^*$ - und $\pi\pi^*$ -Übergänge von klassischen Carbonylverbindungen wie Ketonen, Enonen oder Carbonsäureestern.

²⁸⁷ Abbildung wurde sinngemäß übernommen aus: Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. *Handbook of Photochemistry*, 3. Aufl., Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2006, S. 20.

²⁸⁸ Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, 1. Aufl., John Wiley & Sons: Chichester, 2009, S. 8.

Durch Aufnahme der Energie wird ein klassisches organisches Molekül im Grundzustand S₀ in einen elektronisch angeregten Singulett-Zustand S_n (mit $n = 1, 2, \dots$) angeregt (Absorption). Nach dem Franck–Condon-Prinzip²⁸⁹ erfolgt die Anregung häufig in ein energetisch höher gelegenes Schwingungsniveau (symbolisiert durch die dünnen horizontalen schwarzen Linien) des jeweiligen angeregten Zustandes (symbolisiert durch die dicken horizontalen schwarzen Linien). Die Schwingungsniveaus beinhalten unterschiedliche Vibrations- und Rotationszustände des Moleküls. Im Zuge einer strahlungslosen Schwingungsrelaxation (Verlust von Wärmeenergie) wird anschließend rasch das energieärmste Schwingungsniveau besetzt. Bei Anregung in einen höher gelegenen Singulett-Zustand S_n (mit $n > 1$) relaxiert das System oftmals schnell ($\sim 10^{-13}$ – 10^{-11} s) zum energetisch tiefsten gelegenen Zustand S₁ (Kasha-Regel).²⁹⁰ Diese Energiekaskade wird als Internal Conversion (IC) bezeichnet und erfolgt ebenfalls strahlungslos. Ab diesem Punkt kann sich das „Schicksal“ des angeregten Moleküls in unterschiedliche Richtungen entwickeln: Eine Desaktivierung in den elektronischen Grundzustand (S₁→S₀-Übergang) durch Abgabe von Strahlungsenergie (Fluoreszenz) oder Wärme (IC). Oder der Wechsel in einen schwingungsangeregten Triplett-Zustand (S₁→T₁-Übergang) durch ein isoenergetisches Intersystem-Crossing (ISC). Die Besetzung der Triplett-Hyperfläche geht mit einer Spin-Inversion einher und kann, sofern die Energielücke zwischen den Zuständen klein genug ist, ebenfalls relativ schnell ablaufen ($\sim 10^{-12}$ – 10^{-6} s). Prinzipiell können sowohl Singulett- als auch Triplett-Zustände chemische Reaktionen einleiten. Da ein ISC zurück in den Singulett-Zustand (T₁→S₁-Übergang) in der Regel deutlich langsamer abläuft ($\sim 10^{-9}$ – 10^1 s) und Triplett-Zustände damit vergleichbar langlebig sind, ist eine Reaktion ausgehend von T₁ deutlich wahrscheinlicher. Kommt allerdings keine Reaktion zu Stande, kann eine Desaktivierung, ähnlich zu S₁→S₀, in den elektronischen Grundzustand (T₁→S₀-Übergang) durch Emission von Strahlungsenergie (Phosphoreszenz) erfolgen.²⁹¹

Bereits die Ausführungen zu Beginn des Kapitels verdeutlichen die besondere Bedeutung der Photochemie von Enonen. Dahingehend erscheint es sinnvoll, die mechanistische Betrachtung an einem konkreten Beispiel zu

²⁸⁹ Das Franck–Condon-Prinzip besagt, dass bei einer Anregung in einen energetisch höheren Zustand die Kerne deutlich langsamer auf einen örtlichen Zustandswechsel reagieren als Elektronen. Infolgedessen ändert sich der Abstand zwischen Kern und Elektron nicht. Siehe hierzu: (a) Franck, J.; Dymond, E. G. *Trans. Faraday Soc.* **1926**, *21*, 536–542; (b) Condon, E. *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1182–1201; (c) Condon, E. U. *Phys. Rev.* **1928**, *32*, 858–872.

²⁹⁰ Kasha, M. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14.

²⁹¹ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: Hoboken, 2007, S. 329–342.

veranschaulichen. Dafür bietet sich der vinyloge Ester **189a** an, dessen photochemische Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung bereits erfolgreich durchgeführt werden konnte. Obendrein ist **189a** mit seinem Methyleneacetal ein Repräsentant für die vinylogenen Ester mit der zweiten Linker-Generation und dient daher als anschauliches Beispiel. Wie für cyclische Enone üblich, weist eine starke Absorptionsbande bei 239 nm auf. Diese repräsentiert den Symmetrie-erlaubten $\pi\pi^*$ -Übergang ($S_0 \rightarrow S_2$) des Substrats. Interessanterweise etablierten Woodward und Fieser bereits in den 40er Jahren ein empirisches Inkrementsystem, mit dessen Hilfe eine beeindruckend genaue Vorhersage von E_{\max} des $\pi\pi^*$ -Übergangs möglich ist.²⁹² Für cyclische Enone ist ebenfalls der Symmetrie-verbotene $n\pi^*$ -Übergang ($S_0 \rightarrow S_1$) von Bedeutung, dessen Absorptionsbande typischerweise in einem Bereich von 280–350 nm angesiedelt ist, aber einen deutlich geringeren Extinktionskoeffizienten aufweist (Abbildung 96).²⁹³

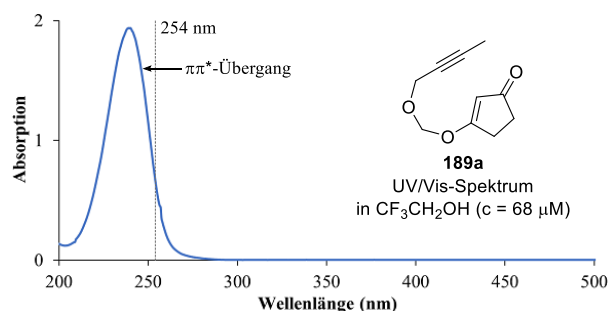


Abbildung 96. UV/Vis-Spektrum des vinylogenen Esters **189a**.

Für die visuelle Darstellung einer plausiblen Mechanismushypothese kann der Biradikal-Mechanismus nach Bauslaugh²⁹⁴ herangezogen werden. Nach mutmaßlicher Anregung von **189a** in den S_2 -Zustand erfolgt wahrscheinlich die rasche Relaxation zu S_1 durch IC. Von S_1 -**189a** ausgehend könnte ein ISC in den ersten angeregten Triplett-Zustand T_1 unter Spin-Inversion erfolgen (El-Sayed-Regel). Um eine Veranschaulichung des Triplett-Zustands durch den Valence-Bond-Formalismus zu ermöglichen, können die betroffenen π -Elektronen der Enon-Doppelbindung als ungepaart und mit parallelem Spin dargestellt werden. Das 1,2-Biradikal T_1 -**189a** hätte nun die Möglichkeit zur ersten intramolekularen C–C-Bindungsknüpfung. Nach einer einleitenden 6-exo-dig-Zyklisierung würde der Spirocyclyl T_1 -**281a** resultieren, welcher sich weiter im angeregten Triplett-Zustand T_1 befindet. Diese 1,4-biradikaloide Spezies wäre nun in der

Lage, durch erneutes ISC in den Grundzustand S_0 zurückkehren. Für S_0 -**281a** führt eine Radikalrekombination zur Ausbildung des Cyclobutens **190a**, wodurch die (2+2)-Photocycloaddition komplettiert wird. Für die Ringerweiterung des π -Donor- π -Akzeptor-substituierten Cyclobutens zum Cycloheptadienon **191a** erscheint eine thermisch-induzierte Bindungsumorganisation nach derzeitigem Wissenstand als wahrscheinlich. In einer retro-Aldolisierung könnte dabei das Zwitterion **191a'** intermediär durchlaufen werden, welches interessanterweise bereits eine mesomere Grenzstruktur des Ringerweiterungsproduktes **191a** repräsentiert. Ebenfalls denkbar wäre eine thermisch-induzierte konrotatorische retro-4 π -Elektrocyclisierung zum (*E,E*)-konfigurierten Cycloheptadienon (*E,E*)-**191a** mit anschließender Doppelbindungs-Isomerisierung. Ob jener Aspekt für die Ringöffnung dieser „neuen“ Linker-Generation ebenfalls von Bedeutung ist,²⁹⁵ könnte durch computergestützte quantenchemische Rechnungen beleuchtet werden (Abbildung 97).

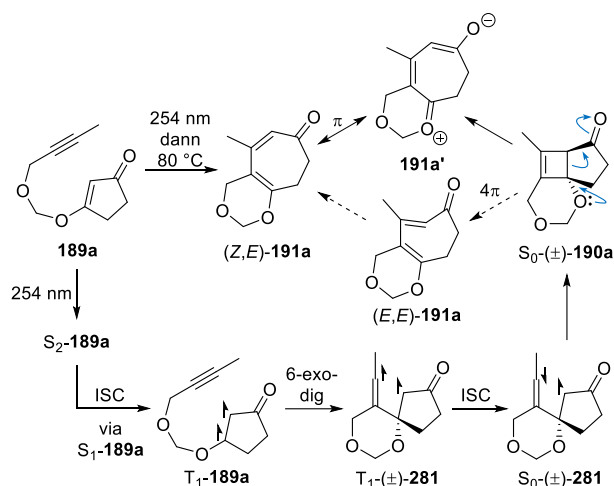


Abbildung 97. Mechanismushypothese der photochemischen Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion am Beispiel des vinylogenen Esters **189a**.

5.3 Darstellung der Photovorläufer

Als synthetisch wichtiges Werkzeug zur Darstellung der Photovorläufer **189** wurde das bewährte Kondensationsprotokoll zwischen einem Chlormethylether **197** und dem 1,3-Cyclopentandion-Derivat **137** erkannt. Zur Synthese ersterer beschränkte sich das experimentelle Repertoire,

²⁹² (a) Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1123–1126; (b) Fieser, L. F.; Fieser, M.; Rajagopalan, S. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 800–806; (c) Forbes, W.; Shilton, R. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 436–438.

²⁹³ Da dieser Bereich durch die verwendeten quasi-monochromatischen Lichtquellen (ca. 90% der Energie wird bei $\lambda = 254$ nm emittiert) jedoch nicht adressiert wird, spielt dieser Anregungsmodus für die weitere Betrachtung eine untergeordnete Rolle.

²⁹⁴ Bauslaugh, P. G. *Synthesis* **1970**, 287–300.

²⁹⁵ Mit Hilfe von quantenchemischen Rechnungen kann ein solcher Reaktionspfad im Rahmen der photochemischen Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung zur Darstellung von Cyclohepta[b]indolen durch Alkin-de Mayo-Reaktion als zumindest konkurrenzfähig erachtet werden. Siehe hierzu: (a) Tymann, D. C. *Entwicklung einer intramolekularen Alkin-(Aza)-de Mayo Reaktion: Aufbau und Modifikation von Cyclohepta-, Cyclooctadienonen und Cyclohepta[b]indolen* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2019**; (b) Tymann, D. C.; Benedix, L.; Iovkova, L.; Pallach, R.; Henke, S.; Tymann, D.; Hiersemann, M. *Eur. J. Chem.* **2020**, *26*, 11974–11978.

ausgehend von dem Propargylalkohol **188**, auf zwei bereits etablierte Methoden: (a) direkte Chlormethylierung durch Reaktion mit Paraformaldehyd und Me_3SiCl oder (b) Thiomethylierung mit anschließender Chlorierung des resultierenden *O,S*-Acetals **282** durch Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2) (Abbildung 98).

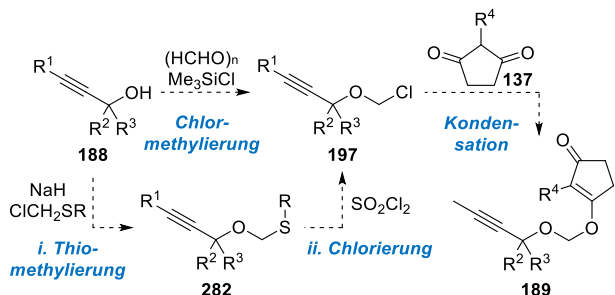
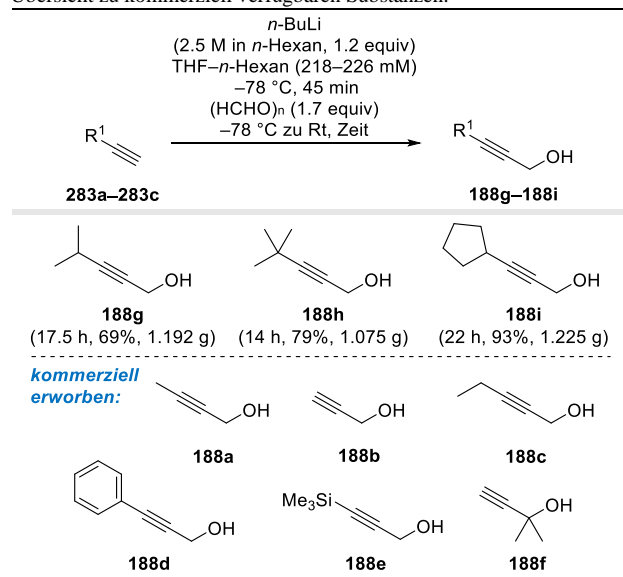


Abbildung 98. Synthesepfad zur Darstellung der vinylogenen Ester **189**.

Neben dem Propargylalkohol **188a** standen mit **188b–188f** praktischerweise bereits weitere R^1 -substituierte Alkohole kommerziell zur Verfügung. Fehlende bzw. nicht kommerziell erwerbbar Propargylalkohole wurden aus den entsprechenden terminalen Alkinen **283** durch Hydroxymethylierung dargestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11. Darstellung der Propargylalkohole^d **188g–188i** und eine Übersicht zu kommerziell verfügbaren Substanzen.



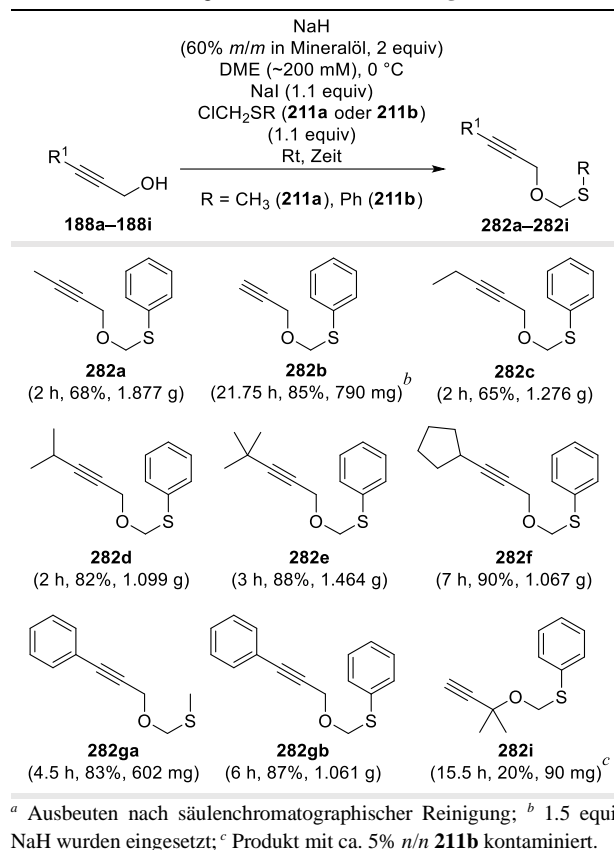
^a Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Die bereits vertraute Prozedur zur C_1 -Homologisierung (Deprotonierung mit *n*-BuLi, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; dann Paraformaldehyd, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu Raumtemperatur) lieferte nach Aufarbeitung die Propargylalkohole **188g–188i** im Grammmaßstab mit befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten (69–93%). Etwaige Ausbeuteverluste für 4-Methyl-2-pentin-1-ol (**188g**) sind vermutlich auf dessen erhöhte Flüchtigkeit zurückzuführen.

Durch die bereitgestellten Propargylalkohole konnte in Summe bereits eine große Auswahl an R^1 -Substituenten

eingeführt werden. Das Spektrum umfasste sowohl das strukturell einfachste Derivat (**189a**, $\text{R}^1 = \text{H}$), als auch Alkyl- bzw. Cycloalkylgruppen, sowie einen Aromaten (**188d**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$) und eine Heteroatom (**188e**, $\text{R}^1 = \text{SiMe}_3$). Mit 2-Methyl-3-butin-2-ol (**188f**, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$) stand außerdem ein in Propargylposition disubstituierter Alkohol zur Verfügung. Um den größtmöglichen Spielraum für die Darstellung der Chlormethylether **197** zu schaffen, wurden sämtliche Propargylalkohole zunächst in die entsprechenden *O,S*-Acetale überführt (Tabelle 12).

Tabelle 12. Darstellung der *O,S*-Acetale **282a–282g** und **282i**.^a



Die Thiomethylierung erfolgte im Stile einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Veretherung unter Finkelstein-Bedingungen. Dazu wurden die Propargylalkohole in 1,2-Dimethoxyethan (DME) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ deprotoniert (NaH) und die korrespondierenden Alkoholate mit (Chlormethyl)methyl- oder (Chlormethyl)phenylsulfid (**211a** oder **211b**) in Anwesenheit von NaI umgesetzt.^{200,201} Wie erwartet, konnten die meisten Substrate problemlos in die entsprechenden *O,S*-Acetale **282a–282g** und **282i** mit befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten (65–90%) überführt werden. Die Reinigung von **282gb** konnte im Endeffekt zwar gelingen, gestaltete sich aber durch die Abtrennung des unverbrauchten Chlormethylsulfids **211b** recht mühsam. Aus diesem Grund wurde zusätzlich das Methylsulfid-Analogen **282ga** in ebenfalls guter Ausbeute (83%, 602 mg) synthetisiert. Der tertiäre Alkohol **188f** erwies sich hingegen als erwartungsgemäß reaktionsträge. Neben einem unvoll-

ständigen Umsatz war die Abtrennung des verbleibenden Chlormethylsulfids **211b** mit erhöhter Anstrengung verbunden, sodass **282i** letztlich nur in geringer Ausbeute (20%, 90 mg) und zudem leicht kontaminiert (ca. 5% *n/n* **211b**, NMR) isoliert wurde. Die größte Ausnahme stellte das anvisierte Me₃Si-substituierte Substrat **282h** dar, auf welches sich das herkömmliche Protokoll nicht anwenden ließ. Unter den etablierten Reaktionsbedingungen wurde lediglich das desilylierte Derivat **282b** zu 45% (63 mg) isoliert, welches sich in der NMR-spektroskopischen Untersuchung durch Fehlen der hochfeldverschobenen CH₃-Signale zu erkennen gab. Möglicherweise führt ein intermolekularer Silylgruppen-Transfer durch Alkoholat-vermittelte (**284**) S_NSi-Reaktion zu diesem Ergebnis. Ein dazugehöriger Silylether **285** wurde allerdings weder isoliert noch detektiert (Abbildung 99).

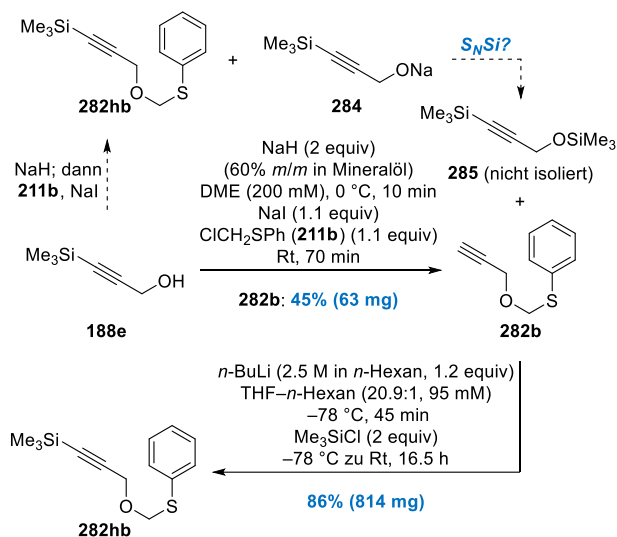


Abbildung 99. Gescheiterte Thiomethylierung des Propargylalkohols **188e** und Synthese des *O,S*-Acetals **282hb** durch Alkin-Silylierung.

Auch nach Variation der Bedingungen gelang eine Thiomethylierung des Propargylalkohols **188e** zunächst nicht. Aus diesem Grund sollte die Silylgruppe an späterer Stelle nachträglich eingeführt werden. Für dieses Vorhaben bot sich praktischerweise das *O,S*-Acetal **282b** an, für welches sich die Gelegenheit einer Alkin-Silylierung ergab. Durch Deprotonierung (*n*-BuLi) und anschließender Reaktion des Li-Acetylids mit Me₃SiCl konnte das Vorhaben realisiert werden, um **282hb** in sehr guter Ausbeute von 86% (814 mg) darzustellen. Prinzipiell könnten auf diese Weise noch weitere R¹-Substituenten durch Addition oder Substitution eingeführt werden. Mit einer an die Pummerer-Umlagerung²⁹⁶ angelehnten Methode ergab sich eine weitere interessante Option. Durch die Behandlung des Alkohols **188e** mit Dimethylsulfid (S(CH₃)₂) und Dibenzoylperoxid (DBPO) in Acetonitril

nach Medina²⁹⁷ gelang die Thiomethylierung von **188e**, um das Methylsulfid-Analogon **282ha** mit moderater Ausbeute von 58% (372 mg) zu erhalten (Abbildung 100).

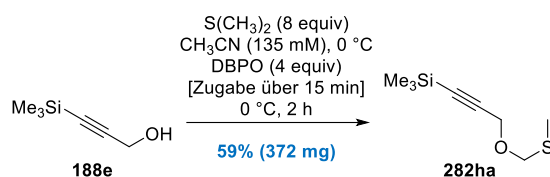


Abbildung 100. Darstellung des Thioethers **282ha** durch eine Variante der Pummerer-Umlagerung.

Mit den Propargylalkoholen und *O,S*-Acetalen in der Hand, konnte nun die Darstellung der vinylogenen Ester erfolgen. Dabei wurden, gemäß dem Schema aus Abb. 96, zwei unterschiedliche Vorgehensweise praktiziert: Die erste Methode sah die Chlormethylierung der Propargylalkohole mit (HCHO)_n und Me₃SiCl vor, wobei die resultierenden Chlormethylether-Rohprodukte einem 1,3-Diketon–Base-Gemisch (in DMF) zugeführt wurden (**Methode A**). Die zweite Methode umfasste die Chlorierung der *O,S*-Acetale mit SO₂Cl₂, wobei das resultierende Chloromethylether-enthaltende Reaktionsgemisch ohne Aufarbeitung vollständig zu einem 1,3-Diketon–Base-Gemisch (in DMF) gegeben wurde (**Methode B**). Die Ergebnisse sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Positiv hervorzuheben ist, dass prinzipiell beide Methoden einen Zugang zu den vinylogenen Estern eröffneten. Allerdings wies besonders das erstgenannte Protokoll eine eingeschränkte Substratkompatibilität auf, welche sich auch auf die resultierenden Ausbeuten auswirken sollte. Die strukturell weniger anspruchsvollen Propargylalkohole **188a–188c** waren mit dieser Methode durchweg kompatibel und lieferten die zugehörigen vinylogenen Ester **189a–189c** in mäßiger bis befriedigender Ausbeute (35–63% über zwei Stufen).²⁹⁸ Durch Chlorierung der *O,S*-Acetale waren hier gleichwohl etwas höhere Ausbeuten (**189a**: 67%, 1.043 g; **189b**: 64%, 465 mg), für **189c** sogar eine hervorragende Ausbeute von 93% (523 mg), möglich (Einträge 1–6). Im Falle der höher substituierten Vertreter zeichneten sich im Reaktionsverlauf beider Methoden dagegen deutliche Unterschiede ab. Für die Alkohole **188g** und **188h** blieb der Chlormethylierungs-Ansatz gänzlich ohne Erfolg,²⁹⁹ während die jeweiligen *O,S*-Acetale mit durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten in die zugehörigen vinylogenen Ester **189d** (86%, 572

²⁹⁷ Medina, J. C.; Salomon, M.; Kyler, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3773–3776.

²⁹⁸ Die mäßigen Ausbeuten für **189a** und **189b** sind vermutlich auf die erhöhte Flüchtigkeit der entsprechenden Chlormethylether zurückzuführen, die möglicherweise im Verlaufe der Aufarbeitung (Entfernung des Me₃SiCl-Überschusses unter vermindertem Druck) teilweise verloren gehen (siehe auch Experimentellen Teil).

²⁹⁹ Für die vinylogenen Ester **189f**, **189i** und **189j** wurde **Methode A** nicht praktiziert.

²⁹⁶ (a) Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 2282–2291; (b) Pummerer, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1401–1412; (c) Horner, L.; Kaiser, P. *Liebigs Ann.* **1960**, 631, 198–199.

Tabelle 13. Darstellung der vinylogenen Ester **189a–189j**.

Eintrag	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Methode	Alkohol oder O,S-Acetal	Diketon	Zeit	Ausbeute
1	189a	CH ₃	H	H	H	A	188a	137a	2 h; 16,5 h	55% (1.317 g)
2						B	282a	137a	45 min, dann 155 min	67% (1.043 g) ^b
3	189b	H	H	H	H	A	188b	137a	2 h; 19,5 h	35% (807 mg)
4						B	282b	137a	50 min, dann 165 min	64% (465 mg)
5	189c	Et	H	H	H	A	188c	137a	2 h; 17 h	63% (659 mg)
6						B	282c	137a	30 min, dann 125 min	93% (523 mg)
7	189d	<i>i</i> -Pr	H	H	H	B	282d	137a	35 min, dann 160 min	86% (572 mg)
8	189e	<i>t</i> -Bu	H	H	H	B	282e	137a	35 min, dann 3 h	85% (971 mg)
9	189f	<i>c</i> -Pent	H	H	H	B	282f	137a	15 min; dann 2 h	73% (676 mg)
10	189g	Ph	H	H	H	A	188d	137a	2 h; 16 h	27% (524 mg) ^c
11						B	282ga	137a	20 min, dann 4 h	76% (671 mg)
12						B	282gb	137a	1 h, dann 1 h	49% (188 mg) ^d
13	189h	Me ₃ Si	H	H	H	A	188e	137a	1 h; 95 min	40% (584 mg) ^e
14						B	282ha	137a	80 min, dann 2 h	65% (238 mg)
15						B	282hb	137a	65 min, dann 195 min	71% (545 mg) ^f
16	189i	H	CH ₃	CH ₃	H	B	282i	137a	40 min, dann 65 min	37% (466 mg) ^{f,g}
17	189j	CH ₃	H	H	CH ₃	B	282a	137b	25 min, dann 135 min	48% (682 mg)

^a Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; ^b 1.3 equiv SO₂Cl₂ wurden eingesetzt; ^c Im ersten Reaktionsschritt wurden 5 equiv Me₃SiCl eingesetzt und das Gemisch zusätzlich für 140 min auf 60 °C erwärmt; ^d Eingesetzt wurden 1.1 equiv SO₂Cl₂, 2 equiv Cyclohexen, 1.5 equiv **137a** und 1.5 equiv K₂CO₃; ^e NaH (1.5 equiv) wurde anstelle von K₂CO₃ verwendet; ^f 2.84 equiv **137a** wurden eingesetzt; ^g O,S-Acetal **282i** wurde als Rohprodukt direkt aus der Thiomethylierung eingesetzt (Ausbeute über zwei Stufen berechnet).

mg), **189e** (85%, 971 mg), und **189f** (73%, 676 mg) überführt werden konnten (Einträge 7–9). Für die Chlormethylierung und den ohnehin unvollständigen Umsatz des Aromat-tragenden Alkohols **188d** war eine erhöhte Reaktionstemperatur (60 °C) notwendig. Unter der Bildung undefinierter Nebenprodukte konnte auch das Endprodukt **189g** nur in geringer Ausbeute (27%, 524 mg) isoliert werden. Die Umacetalisierung der Thiomethylether **282ga** und **282gb** lieferte den Photovorläufer hingegen in deutlich verbesserter Ausbeute von 76% (671 mg) respektive 49% (188 mg) (Einträge 10–12). Unter dem Einfluss von (HCHO)_n/Me₃SiCl wurde für **188e**, neben dem gewünschten vinylogenen Ester **189h** (40%, 584 mg), auch das desilylierte Derivat **189b** (17%, 171 mg) in beachtlicher Menge isoliert (Eintrag 13). Möglicherweise erfolgt im Zuge der Chlormethylierung unter Anwesenheit von HCl eine Brønsted-Säure-vermittelte Protodesilylierung. Unter den annähernd neutralen Bedingungen der SO₂Cl₂-vermittelten Umacetalisierung wurden die silylierten Substrate **282ha** und **282hb** hingegen mit befriedigender bzw. guter Ausbeute (65% und 71%) zum Photosubstrat **189h** umgesetzt (Einträge 14–15). Das Dimethyl-Derivat **189i** wurde über zwei Stufen aus dem

entsprechenden Propargylalkohol **188f** dargestellt. Durch Thiomethylierung und Umacetalisierung des O,S-Acetal-Rohproduktes **282i** konnte der vinyloge Ester **189i** mit mäßiger Ausbeute von 37% (466 mg über zwei Stufen) gewonnen werden (Eintrag 16). Zu guter Letzt wurde der an Position R⁴ Methyl-substituierte vinyloge Ester **189j**, durch Reaktion des **282a**-basierten Chlormethylethers mit dem Dion-Derivat 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**137b**), mit vergleichsweise niedriger Ausbeute (48%, 682 mg) erhalten (Eintrag 17).

5.4 Photochemische Untersuchungen

Da die Darstellung der Photovorläufer in Form der vinylogenen Ester **189a–189j** als abgeschlossen galt, wurden die photochemischen Untersuchungen gestartet. Bezüglich des photochemischen *Set-Ups* gab es grundsätzlich wenig Gründe für etwaige Änderungen an den etablierten Standardbedingungen (Niederdruck-Quecksilberdampflampen mit E_{max} = 254 nm, CF₃CH₂OH, Quarzglasgefäß). Die intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion unter Anwendung der zweiten Linker-Generation wurde durch die

Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung des vinylogenen Esters **189a** (vgl. Abb. 48) bereits erfolgreich demonstriert. Das Beispiel belegt im Übrigen einen möglichen Einfluss der Linker-Struktur auf den Verlauf der Photoreaktion (Cyclobuten oder Cycloheptadienon?). Demnach musste davon ausgegangen werden, dass sich die Cyclobuten-Bildung nicht nur auf das Methyl-Derivat **189a** beschränken würde. Erste Vergleichsexperimente diesbezüglich konnten diese Annahme rasch bestätigen. Da den rein ringerweiterten Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-onen zu Beginn der Studien das vorrangige Interesse galt, wurde die Untersuchung der Cyclobuten-Bildung zunächst hintenangestellt und das erfolgversprechende Zweistufen-Protokoll der intramolekularen Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung herangezogen (Abbildung 101).

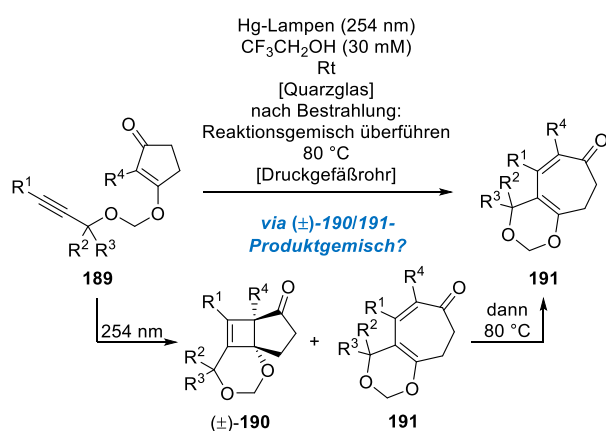
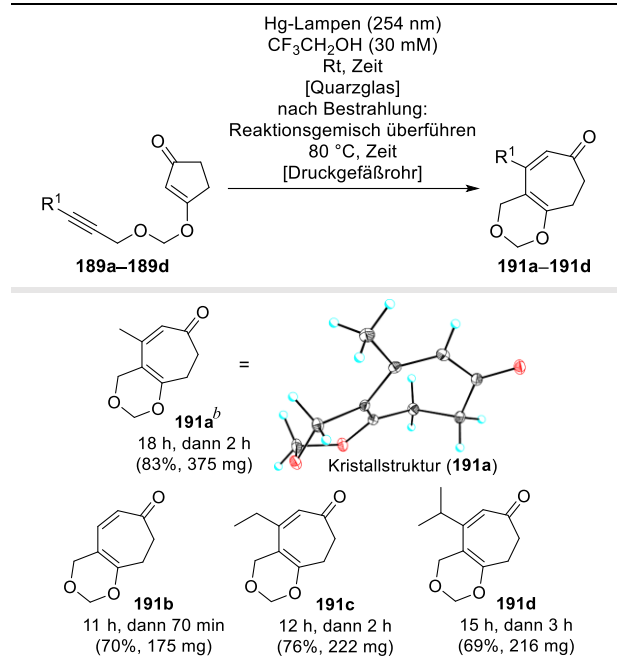


Abbildung 101. Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one: Synthese durch eine Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung.

Dieses umfasste die Bestrahlung der in CF₃CH₂OH-gelösten vinylogenen Ester **189** mit den UV-C-Lampen, bis die DC-Reaktionskontrolle einen vollständigen Umsatz des Startmaterials indizierte. Unmittelbar im Anschluss daran wurde das unbehandelte und mutmaßlich **190/191**-enthaltende Reaktionsgemisch (in nicht bestimmten Verhältnissen) in ein verschließbares Druckgefäßrohr überführt und daraufhin auf 80 °C erwärmt. Die ersten Ergebnisse sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Am Beispiel von **189a** konnte die zweistufige Ringexpansion zuvor schon erfolgreich demonstriert werden. Durch Erhöhung der Konzentration (50 mM) bei unverändertem Lösungsmittelvolumen (50 mL CF₃CH₂OH) war zudem eine Reaktion im 2.5 mmol-Maßstab ohne Ausbeuteeinbußen (83%, 375 mg) durchführbar. Wie erwartet, erhöhte sich die Bestrahlungsdauer mit 18 h im Vergleich zum 1.5 mmol Maßstab (11.5 h) deutlich. Zudem konnte ein Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on erstmalig im Festkörper durch Röntgenstrukturanalyse von **191a** nachgewiesen werden. Erfreulicherweise wurden auch weitere R¹-substituierte Photovorläufer toleriert, wodurch die vinylogenen Ester **189b–189d** ebenfalls erfolgreich zu

Tabelle 14. Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung der vinylogenen Ester **189a–189d** zur Synthese der Cycloheptadienone **191a–191d**.^a



^a Die Bestrahlung der vinylogenen Ester **189b–189d** erfolgte in entgastem CF₃CH₂OH (50 mL) im 1.5 mmol-Maßstab mit 14 Niederdruck-Quecksilberdampflampen. Nach Bestrahlung wurde das jeweilige Reaktionsgemisch in ein verschließbares Druckgefäßrohr überführt und für den angegebenen Zeitraum erwärmt (80 °C). Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Reaktion für **189a** im 2.5 mmol-Maßstab.

den entsprechenden Cycloheptadienonen **191b–191d** umgesetzt werden konnten. Die Ausbeuten lagen dabei ohne signifikante Abweichungen in einem befriedigend bis guten Bereich (**191b**: 70%, 175 mg; **191c**: 76%, 222 mg; **191d**: 69%, 216 mg). Auffällig war, dass sich mit zunehmendem Raumananspruch von R¹ nicht nur die Bestrahlungsdauer erhöhte. Ebenso erforderte die Ringexpansion eine längere Erwärmungsphase, was vor allem eine direkte Gegenüberstellung der Substrate **191b** und **191d** hervorhebt (**191b**: 11 h, dann 70 min; **191d**: 15 h, dann 3 h). In einem zusätzlichen Experiment zum Isopropyl-Derivat **191d** wurde das Cycloheptadienon/Cyclobuten-Gemisch nach Bestrahlung isoliert, das Verhältnis ermittelt und anschließend der Ringexpansion ausgesetzt (Abbildung 102).

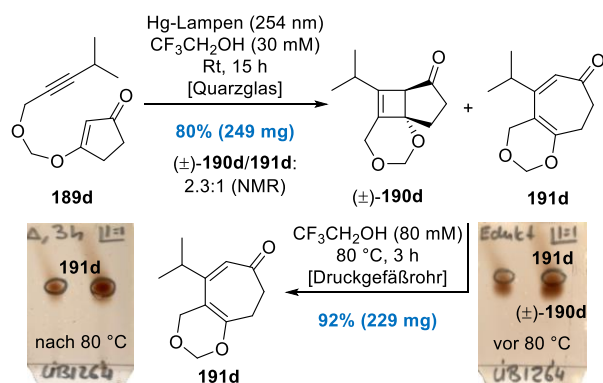
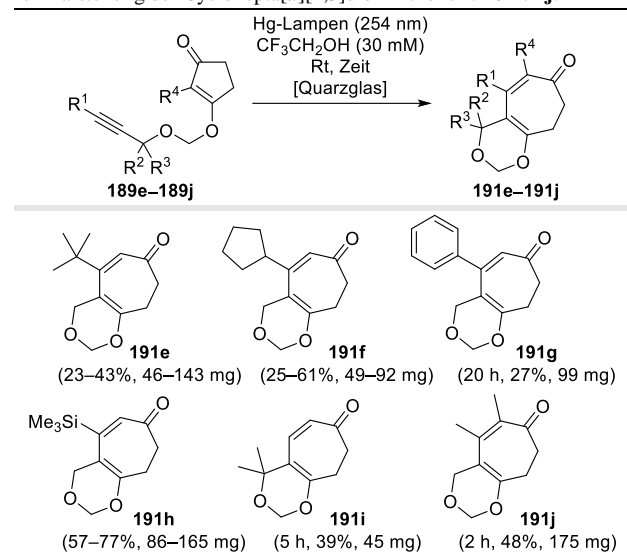


Abbildung 102. Photocycloaddition und Ringexpansion des vinylogenen Esters **189d**.

Dazu wurde der vinyloge Ester **189d** abermals für 15 h bestrahlt und das resultierende **190d/191**-Produktgemisch anschließend isoliert (80%, 249 mg). Laut NMR-Analyse lag das Cyclobuten **190d** im Gemisch als deutlich dominierendes Isomer vor (2.3:1). Nachfolgendes Erwärmen (80 °C, 3 h) des in CF₃CH₂OH-gelösten Substanzgemisches lieferte letzten Endes das Ringexpansionsprodukt **191d** in sehr guter Ausbeute (92%, 229 mg).

Bei den bis dahin untersuchten Photovorläufern konnte eine vermeintliche Korrelation zwischen Substitutionsgrad und Reaktionszeit erkannt werden. Dieser Trend setzte sich allerdings nicht fort und schien mit den höher substituierten Substraten **189e–189j** zu brechen (Tabelle 15).

Tabelle 15. Alkin-de Mayo-Reaktion der vinylogen Ester **189e–189j** zur Darstellung der Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one **191e–191j**.^a



^a Die Bestrahlung der vinylogen Ester **189e–189j** (0.3–1.5 mmol) erfolgte in entgastem CF₃CH₂OH (33.3 mL/mmol **189**) mit 14 Niederdruck-Quecksilberdampflampen (siehe Experimenteller Teil). Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Mit Ausnahme von **191g** (27%, 99 mg), dessen erwartbar lange Bestrahlungsdauer (20 h) und geringe Ausbeute (27%, 99 mg) vermutlich auf den photoaktiven Phenylrest zurückzuführen sind, folgte der Reaktionsverlauf für die übrigen Substrate keinem erkennbaren Muster mehr. In Abhängigkeit von dem jeweiligen Photovorläufer ließen sich vereinzelte Versuche nicht zuverlässig reproduzieren, da teils stark schwankende Ergebnisse und variierende Reaktionszeiten beobachtet wurden. Besonders in jenen Reaktionen mit vergleichsweise deutlich schlechteren Ausbeuten war ein vermeintlich schnellerer Umsatz des Startmaterials auffällig. Weitaus interessanter war zudem die Tatsache, dass bereits nach Abschluss der Bestrahlungsperiode wider Erwarten die vollends ringexpandierten Produkte vorlagen und kein zusätzliches Erwärmen notwendig war. So führte die Bestrahlung des *tert*-Butyl- und Cyclopentyl-Derivats (**189e** und **189f**) zur

Isolierung der korrespondierenden Cycloheptadienone **191e** (5–10 h, 23–43%, 46–143 mg) und **191f** (10–15 h, 25–61%, 49–92 mg) mit schwankenden Ausbeuten. Lediglich der Me₃Si-tragende vinyloge Ester **189h** wusste ausbeutetechnisch mit Einschränkungen zu überzeugen. Nach Reaktionszeiten zwischen 9 und 11 h wurde **191h** in befriedigender Ausbeute (57–77%, 86–165 mg) isoliert.³⁰⁰ In Anbetracht der Reaktionszeit wich besonders der vinyloge Ester **189j** mit R¹ = R⁴ = CH₃ deutliche von den restlichen Substraten ab. Bereits nach 2 h war dessen photochemischer Umsatz vollständig erreicht und das Dienon **191j** konnte ebenfalls in nur mäßiger Ausbeute (48%, 175 mg) erhalten werden. Diese Tatsache wirkt zunächst einmal erstaunlich, da die Ringexpansion, durch die unweigerlich resultierende *cis*-Beziehung der benachbarten Methylgruppen im Cycloheptenoid aus kinetischer Sicht gehemmt sein könnte.

Eine weitere interessante Beobachtung wurde zudem in der Photochemie der Substrate **189f** und **189g** getätigt. Die Bestrahlung der vinylogen Ester führte, neben den Cycloheptanoiden **191f** und **191g**, auch zum Erhalt der beiden Trifluorethylacetale **286f** (40%, 80 mg) und **286g** (Spuren). Die charakteristischen Signale für die CF₃CH₂-Gruppierung erleichterten im ¹³C NMR-Spektrum die Identifizierung der unbekanntenen Verbindungen. Die beiden Nebenprodukte können als Resultat einer formalen Umacetalisierung der vinylogen Ester mit dem Lösungsmittel (CF₃CH₂OH) verstanden werden. (Abbildung 103).

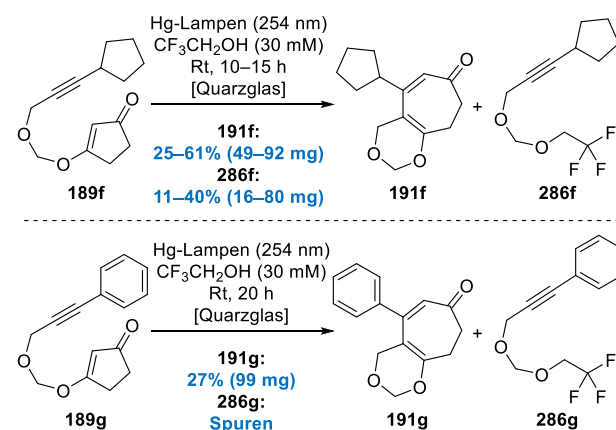


Abbildung 103. Bildung der Trifluorethylacetale **286f** und **286g** infolge einer (photochemisch induzierten) Trifluorethanolyse?

Die Ergebnisse bezüglich der Umacetalisierungsprodukte **286f** und **286g** warfen die Frage nach der Ursache für diese Beobachtung auf. Ähnliche Resultate wurden in Form der TFE-Acetale **221** und **231** bereits im Kontext der Gukulenin-Studien nach Bestrahlung der vinylogen

³⁰⁰ Vergleiche hierzu auch: Hochstein, G. *Beiträge zur Entwicklung eines „easy-to-leave“-Linkersystems und Anwendung in der Alkin-de Mayo-Reaktion* Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund, 2021.

Ester **192** und **195b** erhalten (vgl. Abbildung 59 und Tabelle 7). Auch wenn in den übrigen Photoreaktionen der vinylogenen Ester **189** eine etwaige Trifluorethanololyse weder per DC-Kontrolle noch durch die Isolierung der entsprechenden Umacetalisierungsprodukte nachweisbar war, ergab sich diesbezüglich folgende Fragestellung:

- Wird die CF_3CH_2OH -vermittelte Umacetalisierung als konkurrierende Nebenreaktion durch einen zunehmenden Substitutionsgrad (höhere A-Werte, Mehrfachsubstitution) der Photovorläufer getriggert?
- Handelt es sich bei der Umacetalisierung um einen photochemisch- oder thermisch-induzierten Prozess?
- Welche Faktoren beeinflussen die Konkurrenzreaktion?

Aus mechanistischer Sichtweise wurde folgendes hypothetisches Szenario in Betracht gezogen: Zunächst erfolgt die photochemische Anregung des Chromophors (vgl. Abbildung 97). Nachfolgend sollte die erste Bindungsbildung durch 6-exo-trig-Spirocyclisierung erfolgen, welche allerdings für höher substituierte Substrate aus sterischen oder konformellen Gesichtspunkten gehindert sein mag. Ab diesem Zeitpunkt könnte die Solvolyse als konkurrierender Reaktionspfad einsetzen. Als Auslöser für diesen Prozess wurden bspw. Brønsted-saure Verunreinigungen, die im Lösungsmittel enthalten sein könnten, in Betracht gezogen. Obendrein geht die mutmaßliche Solvolyse mit der Substitution des 1,3-Diketons **137a** einher, welches als vinyloge Carbonsäure ebenfalls Brønsted-sauren Charakter besitzt und photochemisch angeregt werden könnte. Ob sich dieses Zusammenspiel von Faktoren möglicherweise auf jene Konkurrenzreaktion oder die Ringöffnung der Cyclobutene auswirken könnte, bleibt jedoch schwer abzuschätzen. Trotzdem konnte nicht ausgeschlossen werden, dass das Lösungsmittel in diesem Zusammenhang ein wichtiger Faktor sei. Um einem möglichen Lösungsmiteleinfluss weiter auf den Grund zu gehen, wurde zu diesem Zeitpunkt ein Wechsel des Reaktionsmediums angestrebt. Im Zuge dessen sollte zugleich die Auswirkung auf die Cyclobuten-Bildung untersucht werden. Für die experimentelle Umsetzung wurde zunächst wieder auf das Methyl-Derivat **189a** zurückgegriffen. Cyclobuten **190a** und Cycloheptadienon **191a** waren im Produktgemisch aufgrund ihrer unterschiedlichen NMR-Signalsätze einfach zu differenzieren (Tabelle 16).³⁰¹

³⁰¹ Experimentelle Vorgehensweise: **189a** (54 mg, 0.3 mmol) wurde in einem Reaktionsgefäß (Quarzglas) vorgelegt, in dem angegebenen Lösungsmittel (10 mL) gelöst und die resultierende Lösung für 30 min durch einen kräftigen Argon-Strom entgast. Die Bestrahlung erfolgte durch 14 Niederdruck-Quecksilberdampf lampen (254 nm) bei Raumtemperatur bis zum Verbrauch des Startmaterials (DC-Kontrolle). Danach wurden alle flüchtigen Bestandteile entfernt, jeweils 5 mg des resultierenden Reaktionsgemisches für eine NMR-analytischen Untersuchung entnommen und der verbliebene Teil durch Säulenchromatographie gereinigt.

Tabelle 16. Lösungsmittel-Screening zur Photoreaktion von **189a**.

Eintrag ^a	Lösungsmittel	Zeit (h)	(±)- 190a : 191a (Rohprodukt) ^b	Ausbeute
1	CF ₃ CH ₂ OH	6	77:23	71% (38 mg)
2	CH ₃ OH	10	89:11	60% (32 mg)
3	<i>t</i> -BuOH	12	> 95:5	32% (17 mg)
4	CH ₃ CN	18	> 95:5	50% (27 mg)

^a Die Bestrahlung des vinylogenen Esters **189a** erfolgte in entgastem Lösungsmittel (10 mL, 30 min Argon-Strom) im 0.3 mmol-Maßstab (54 mg) mit 14 Niederdruck-Quecksilberdampf lampen. Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Für die Bestimmung wurden nach Bestrahlung jeweils 5 mg des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches zur NMR-Analyse entnommen.

Der direkten Vergleichbarkeit wegen wurde Trifluorethanol (CF₃CH₂OH) ebenfalls in diese kleine Versuchsreihe mit aufgenommen. In der Reihe von Methanol (CH₃OH) über *tert*-Butanol (*t*-BuOH) zu Acetonitril (CH₃CN) gab es eine signifikante Verlängerung der benötigten Bestrahlungsdauer. Bereits im frühen Stadium zur Entwicklung der Alkin-de Mayo-Reaktion¹³⁶ wurde der positive Effekt von polar protischen Lösungsmitteln auf die Reaktionsgeschwindigkeit erkannt.³⁰² Im Umkehrschluss galt die Annahme: Je niedriger die Tendenz zu einer Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und Substrat durch intermolekulare Wasserstoffbrücken, desto länger die Reaktionszeit. Dieser Trend schien sich auch in der Photoreaktion mit der zweiten Linker-Generation zu bestätigen. Diesbezüglich ist die lange Reaktionszeit im Fall des aprotischen Acetonitrils (18 h) wenig überraschend. Da bei einem Scale-up mit einer weiteren Verlängerung der Bestrahlungsdauer zu rechnen war, wurden CH₃CN und *t*-BuOH auch aufgrund geringer Ausbeuten (*t*-BuOH: 32%, 17 mg; CH₃CN: 50%, 27 mg) als wenig geeignete Alternativen erachtet. Interessant erschien aber ein weiterer Trend: In der oben genannten Solvens-Reihenfolge änderten sich auch die Cyclobuten-/Cycloheptadienon-Verhältnisse merklich. In den letztgenannten Reaktionsmedien war ausschließlich das Cyclobuten **190a** vorherrschend. Daher könnte unter Vorbehalt auch für die Cyclobuten-Bildung folgende Gesetzmäßigkeit formuliert werden: Je ausgeprägter der H-Brückendonierende Charakter des Lösungsmittels, desto höher die Tendenz zur Ringerweiterung.

³⁰² In der Theorie bewirkt die Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung eine bathochrome Verschiebung der $\pi\pi^*$ -Absorptionsbande in den längerwelligen Bereich. Durch eine Annäherung an die von den UV-C-Lampen emittierte Wellenlänge (ca. 90% der Energie bei $\lambda = 254$ nm) wird eine effizientere Anregung des Chromophors angenommen. Siehe hierzu auch die Quellen [104] und [136].

Da Methanol schon im Zuge der Gukulenin-Studien gute Ergebnisse als Lösungsmittel-Alternative lieferte, wurden weitere Versuche in diesem Reaktionsmedium durchgeführt. Die Bestrahlung von **189a** in CH₃OH konnte, wie bereits im Screening, auch im 0.75 mmol-Maßstab hohe Cyclobuten-Überschüsse (82:18, NMR-Analyse) liefern. Das untrennbare Gemisch wurde hierbei mit einer Ausbeute von 56% (76 mg) isoliert (Abbildung 104).

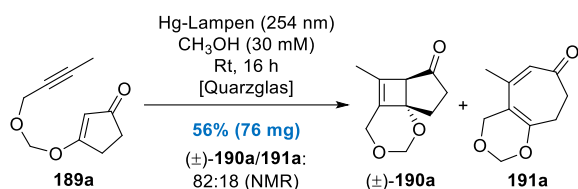


Abbildung 104. Photoreaktion des vinylogenen Esters **189a** in CH₃OH.

Es bestand begründete Hoffnung, weitere Cyclobutene zugänglich zu machen und diese womöglich als Reinstoffe isolieren zu können. Dies gelang zum ersten Mal durch Bestrahlung des Me₃Si-Derivats **189h** in CH₃OH. Zwar lieferte die Bestrahlung zum größten Teil das Dienon **191h** in moderater Ausbeute (50%, 71 mg). Getrennt davon konnte aber ebenfalls das Cyclobuten **190h** als Reinsubstanz isoliert (27%, 38 mg) und charakterisiert werden. Ein weiteres und analytisch äußerst wertvolles Ergebnis lieferte die Bestrahlung des *tert*-Butyl-Derivats **189e** in CH₃OH (Abbildung 105).

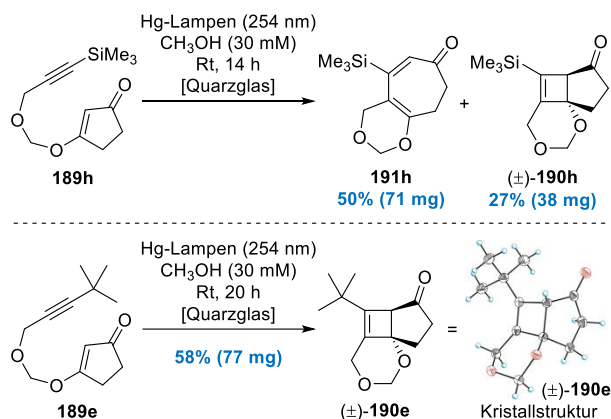


Abbildung 105. Photoreaktionen der vinylogenen Ester **189h** und **189e** in CH₃OH sowie die Röntgenkristallstruktur des Cyclobutens **190e**.

In letztgenanntem Beispiel wurde nach 20 h lediglich das Cyclobuten **190e** als einzige Verbindung in moderater Ausbeute (58%, 77 mg) isoliert.³⁰³ Die Verbindung erwies sich nicht nur gegenüber einer Ringöffnung bei Raumtemperatur als stabil. Zum allseitigen Erfreuen ermöglichten qualitativ hochwertige Kristalle von **190e** eine Röntgenstrukturanalyse der Substanz. Im syntheseswissenschaftlichen Kontext der intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion konnte dadurch zum ersten Mal die

³⁰³ Per DC-Verlaufskontrolle waren schwach sichtbare Spuren des vermeintlichen Cycloheptadienons **191e** zu erkennen. Isolierung und Quantifizierung waren jedoch nicht möglich (vgl. Abbildung 107).

Struktur eines Bicyclo[3.2.0]heptenoids im Festkörper eindrucksvoll nachgewiesen werden. Durch die Kristallstruktur ließ sich zudem die naheliegende und bereits von uns postulierte *cis*-Anellierung des angularen 5,4,6-Tricarbo-cyclus belegen. Auch das Dimethyl-Derivat **189j** konnte im methanolischen Medium bestrahlt werden, wobei insbesondere die sehr kurze Reaktionszeit (75 min) erstaunte. Nach Bestrahlung wurde ausschließlich das Cyclobuten **190j** erhalten (78%, 91 mg), dessen Stabilität ebenfalls eine Charakterisierung der Verbindung ermöglichte (Abbildung 106).

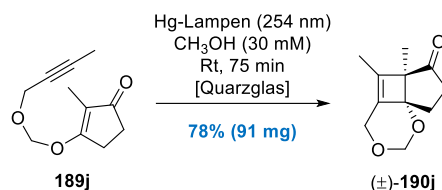


Abbildung 106. (2+2)-Photocycloaddition des vinylogenen Esters **189j**.

Die Beispiele belegen, dass sich der photochemische Reaktionsverlauf bei bestimmten Substraten bis zu einem gewissen Maß durch die Wahl der Bedingungen steuern und damit die Alkin-de Mayo-Reaktion unterbrechen lässt. Jedoch ließ sich das Ergebnis von **190e**, wie zuvor an anderer Stelle,³⁰⁰ abermals nicht zuverlässig reproduzieren. Interessanterweise traten die Probleme, wie schon während der Gukulenin-Studien (vgl. Tabelle 7), nach Chargenwechseln des Lösungsmittels auf. Während im 20 mg-Maßstab noch befriedigende Ausbeuten (65%, 13 mg) erzielt wurden, war eine Durchführung bei einer Ansatzgröße von 150 mg nicht mehr praktikabel (22%, 33 mg) und führte zunehmend zur Nebenproduktbildung (Abbildung 107).

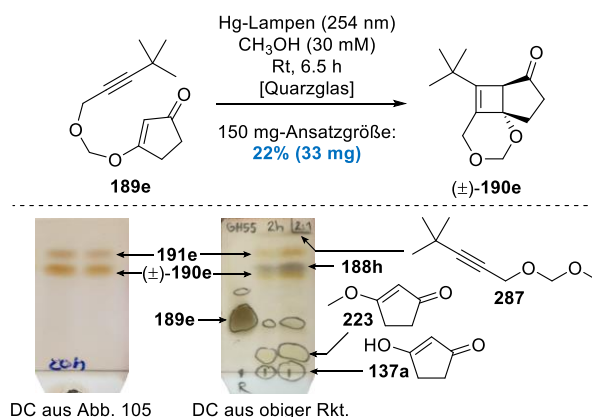


Abbildung 107. Photoreaktion von **189e** in CH₃OH und repräsentativer Reaktionsverlauf (DC-Kontrolle) mit Kennzeichnung von relevanter Nebenproduktbildung.

Besonders die kürzere Reaktionszeit bei steigender Ansatzgröße erschien in diesem Beispiel kontraintuitiv. Allerdings ließ sich bereits bei der Reaktionsverfolgung des 150 mg-Ansatzes der zügigere Abbau des Startmaterials unter verstärkter Nebenproduktbildung beobachten

(DC-Kontrolle, vgl. Abbildung 107 unten rechts). Im Zuge dessen konnte eine Reihe von teils bekannten Nebenprodukten identifiziert werden. Dazu zählten unter anderem der vinyloge Methylester **223** des 1,3-Cyclopentandions und der Propargylalkohol **188h** (blauer Spot über dem Cyclobuten-Spot), was ein Hinweis auf eine mögliche Lösungsmittel-induzierte Umesterung des Startmaterials war. Ebenfalls konnte das sehr polare Dion **137a** selbst, sowie der dazugehörige MOM-Ether **287** ausfindig gemacht werden. Diese Produkte ergaben sich aus einer entsprechenden Umacetalisierung des vinylogen Esters **189e** mit dem Lösungsmittel CH_3OH .

Die Beobachtung deckte sich mit Experimenten, in denen „ältere“ bzw. länger gelagerte Methanol-Chargen³⁰⁴ eingesetzt wurde. Die resultierenden Ausbeuteeinbußen erhärteten den Anfangsverdacht, dass die Lösungsmittel-Reinheit generell von entscheidender Bedeutung ist. Trotz destillativer Aufbereitung könnten Spuren von Verunreinigungen vorhanden sein, die möglicherweise den Verlauf der Photoreaktion beeinflussten. Als Ursache wurden weiterhin Brønsted-saure Kontaminationen in Betracht gezogen, wenngleich Form und Herkunft nach wie vor rein hypothetisch und analytisch nicht nachweisbar waren. Daher sollte das Reaktionsmedium dahingehend durch den Zusatz von ausgewählten Additiven „stabilisiert“ werden (Abbildung 108).

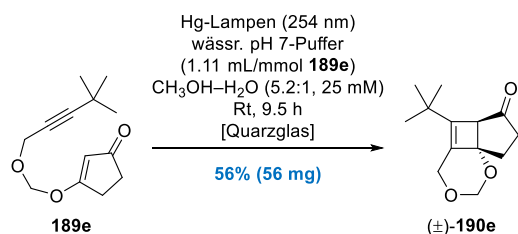


Abbildung 108. (2+2)-Photocycloaddition des vinylogen Esters **189e** in Methanol unter dem Einfluss von wässriger Phosphatpuffer-Lösung.

Obwohl vergleichbare Maßnahmen im Kontext der Gukulenin-Studien keine Wirkung zeigten (vgl. Tab. 5), erwies sich eine wässrige Phosphatpuffer-Lösung²²¹ (wässr. pH 7-Puffer) in der (2+2)-Photocycloaddition des *tert*-Butyl-Derivats **189e** als äußerst effektiver Stabilisator. Unter dem Einfluss dieses Additivs verlief die Photoreaktion in einem $\text{CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ -Gemisch³⁰⁵ laut DC-Kontrolle ohne Anzeichen von Umacetalisierungs- oder Umesterungsprodukten und lieferte das Cyclobuten **190e** zu 56% (56 mg). Dieser Versuch könnte obendrein ein Beweis

³⁰⁴ CH_3OH wurde über Magnesium getrocknet, fraktioniert destilliert und über aktiviertem Molekularsieb (3 Å) in einer Steilbrustflasche unter Argon-Atmosphäre gelagert (48 ppm H_2O nach Karl-Fischer-Titration). Ältere CH_3OH -Chargen zeichneten sich besonders durch einen stark erhöhten Wassergehalt (500 ppm H_2O) aus.

³⁰⁵ Die Zugabe des pH 7-Puffers zur CH_3OH -Substratlösung resultierte in einem trüb-weißen Gemisch. Um eine klaren und homogene Reaktionsmischung zu gewährleisten, war die Zugabe von weiterem Wasser notwendig.

dafür sein, dass Wasser für den Zersetzungs- bzw. Umacetalisierungsprozess allem Anschein nach eine eher untergeordnete Rolle einnimmt. Dass für die Reaktion unbehandeltes Methanol³⁰⁶ genutzt wurde ist ebenfalls nennenswert, da dies als alleiniges Lösungsmittel ansonsten nur zur Zersetzung des Startmaterials führte.

Besonders das Phosphatpuffer-System könnte sich als ideales Reaktionsmedium herauskristallisieren und weckte das Begehren für eine Ausweitung dieses Systems. Schnell kam die Frage auf, ob und wie sich der Einsatz des wässrigen Phosphatpuffers auf die Trifluorethanololyse des vinylogen Esters **189f** auswirken würde. Und tatsächlich konnte in Anwesenheit des pH 7-Puffers ein gänzlich anderer Reaktionsverlauf vernommen werden: Nach Bestrahlung eines wässrigen **189f**/ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ /Phosphatpuffer-Gemisches für 13.5 h bei Raumtemperatur konnte der saubere Verbrauch des Startmaterials zum Cyclobuten **190f** als vermeintlich einziges Produkt beobachtet werden (DC-Kontrolle). Ein Erwärmen des Reaktionsgemisches (80 °C, 3.5 h) lieferte letztlich das ringerweiterte Cycloheptenoid **191f** mit einer guten Ausbeute von 72% (101 mg) (Abbildung 109).

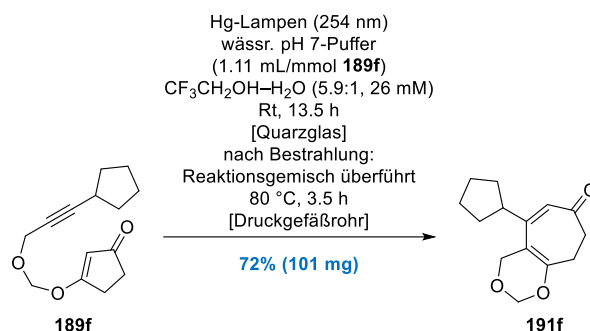


Abbildung 109. Alkin-de Mayo-Reaktion des vinylogen Esters **189f** in einem wässrigen $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ /Phosphatpuffer-Lösungsmittelgemisch.

Im Gegensatz zu den Versuchen in reinem $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ wurde die unerwünschte Umacetalisierung des vinylogen Esters **189f** zum TFE-Acetal **286f** durch die Zugabe der wässrigen Pufferlösung vollständig unterdrückt. Dieses Resultat steht damit auch in deutlichem Kontrast zu den früheren Ergebnissen mit diesem Substrat, in denen die Cyclobuten-Bildung nicht beobachtet wurde. Dies könnte ein weiteres Indiz dafür sein, dass die Cyclobuten-Ringexpansion ebenfalls sehr stark von der Lösungsmittelreinheit bzw. darin enthaltenen Verunreinigungen abhängig ist. Ob sich die Bedingungen des alternativen Phosphatpuffer-Lösungsmittelsystems auch auf weitere Substrate übertragen lassen, konnte mangels zeitlichen Rahmens nicht untersucht werden, sollte aber in weiteren Studien näher beleuchtet werden.

³⁰⁶ Bezogen von Fisher Scientific (Reinheitsgrad: „HPLC grade“). Jenes Methanol wurde ebenfalls für die destillative Aufbereitung genutzt.

5.5 Post-Alkin-de Mayo-Cycloheptadienon-Modifizierung

Mit dem Methylenacetal-Linker konnte das Anwendungsspektrum der (2+2)-Photocycloaddition bzw. der Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion um ein nützliches Strukturmotiv ergänzt werden. Gerade die Spaltbarkeit könnte auf synthetischer Ebene interessante Möglichkeiten eröffnen. Um die Anwendung der „neuen“ Linker-Generation noch attraktiver zu gestalten, wurden weitere Funktionalisierungen in Angriff genommen (Abbildung 110).

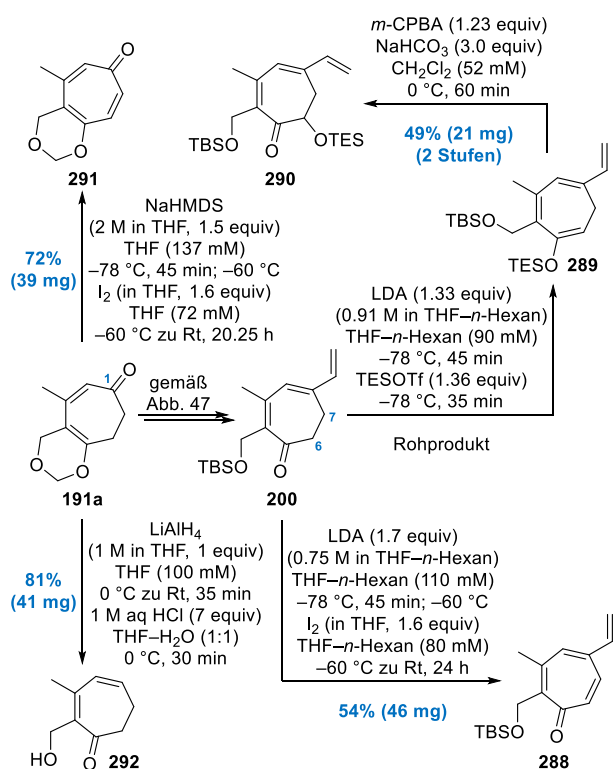


Abbildung 110. Post-Alkin-de Mayo-Funktionalisierung des sieben-gliedrigen Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-ons **191a**.

Am Beispiel des Dienons **191a** konnte die Öffnung des 1,3-Dioxins bereits zu einem früheren Zeitpunkt in Form einer Sequenz bestehend aus reduktiver Vinylierung und Acetalhydrolyse demonstriert werden (vgl. Abbildung 48). Die Einführung des zur Dimerisierung befähigten Vinylhenkels orientierte sich dabei, wie bereits diskutiert, an einer möglichen Gukulenin-Synthese. Für den über zwei Stufen dargestellten Silylether **200** waren weitere Funktionalisierungen angedacht. Naheliegender war eine C6/C7-Dehydrogenierung zum Aufbau des entsprechenden Tropon **288**. Dies sollte durch eine α -Iodierungs/Eliminierungs-Sequenz realisiert werden. Dafür wurde **191a** zunächst durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78°C in das zugehörige Enolat überführt, und dieses anschließend mit elementarem Iod (I_2) umgesetzt.^{295a,b} Langsames Auftauen lieferte das

Vinyltropon **288** mit moderater Ausbeute (54%, 46 mg). Ebenfalls konnte eine *O*-Silylierung des **200**-Enolats den entsprechenden Silylenolether **289** durch Umsatz mit Triethylsilyltriflat (TESOTf) liefern. Eine Rubottom-Oxidation²⁵⁸ (*m*-CPBA) des Rohproduktes lieferte das silylierte α -Hydroxyketon **290** (48%, 21 mg, 2 Stufen) als leicht kontaminiertes Produkt (ca. 10% *n/n* **289**, NMR). Das freie Hydroxyketon bietet einen nützlichen Baustein für die Synthese des entsprechenden α -Tropolons. Ausgehend von **191a** konnte ebenfalls der γ -Tropolonether **291** durch eine **288**-analoge Dehydrogenierung zugänglich gemacht werden. Deprotonierung von **191a** mit Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) und Zugabe von I_2 lieferte **291** in guter Ausbeute von 72% (39 mg).³⁰⁷ Obendrein erlaubte **191a** eine reduktive Desoxygenierung an C1 durch LAH-Reduktion (LiAlH_4) und anschließender wässrig-saurer Aufarbeitung. Analog zur Darstellung von **200** lieferte die Acetalhydrolyse letztlich das Hydroxydienon **292** in guter Ausbeute (81%, 41 mg). Eine oxidative Funktionalisierung des Dienons **191a** zum α -Tropolonether war allerdings mit unvorhergesehenen Schwierigkeiten verbunden und vermochte letzten Endes nicht zu gelingen. Bereits die einleitende reduktive Vinylierung lieferte ein untrennbares Substanzgemisch zweier Verbindungen (ca. 84:16 laut NMR-Analyse). NMR-spektroskopische Untersuchung des Gemisches deutete auf Doppelbindungsisomere in Form der beiden Tetraene **293a** und **293b** hin.³⁰⁸ Haupt- und Mindermengenisomer ließen sich jedoch nicht zuordnen. Das Tetraen **293a** könnte dabei einer thermischen *syn*-Eliminierung des intermediär gebildeten Sulfonamids entspringen (Abbildung 11).

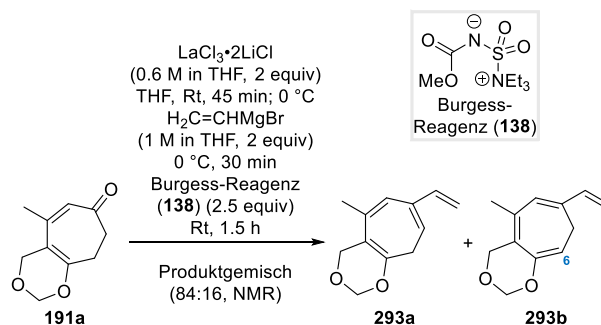


Abbildung 111. Reduktive Vinylierung des Cycloheptadienons **191a**.

³⁰⁷ Weitere Bedingungen führten entweder zu variierenden oder schlechteren Ausbeuten: (a) LiHMDS, I_2 : 63%; (b) NaHMDS, PhSCIN*t*-Bu: 50%; (c) LDA, I_2 : 15%; (d) LDA, PhSCIN*t*-Bu: Zersetzung.

³⁰⁸ Eine genaue Zuordnung von Haupt- und Mindermengenisomer konnte aufgrund mangelnder analytischer Daten nicht erfolgen.

Kapitel 6 – Zusammenfassung & Ausblick

6.1 Teil I: Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A

Mit den durchgeführten Studien konnte ein weiterer Schritt in Richtung der Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A (**47a**) erbracht werden. Die längste lineare Sequenz der ausgearbeiteten Syntheseroute umfasst dabei insgesamt 26 Stufen und lässt sich grob in zwei Abschnitte gliedern: Während der erste Teil die bereits literaturbekannte 16-stufige Synthese des terminalen Alkins **135** nach Tymann umfasst, konzentriert sich der zweite Abschnitt auf die Ausarbeitung des homodimeren und C_2 -dissymmetrischen Bis- α -Tropolonetheracetals **280** in 10 weiteren Stufen. Das Vorgehen soll an dieser Stelle noch einmal kurz zusammengefasst werden (Abbildungen 112 und 113).

Die „ex-chiral-pool“-Synthese des Alkins **135** startete ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Monoterpenoid (–)-Piperiton (**68**) und konnte ohne Probleme auch im Multigramm-Maßstab erfolgreich reproduziert werden. Schlüsselschritte dabei waren eine Amberlyst-15-

vermittelte ringkontrahierende Meinwald-Umlagerung des Silylethers **122** zum diastereoselektiven Aufbau des hochsubstituierten Cyclopentanoids **124** sowie eine Prileschajew-Epoxidierung des Homoallylalkohols **125** zur Installation des C4-Chiralitätszentrums. Des Weiteren wurden eine Diastereoface-differenzierende Hydroborierung des Olefins **132** zur Vervollständigung der all-*cis*-konfigurierten Stereotriade und eine Colvin-Homologisierung des Aldehyds **94** zum terminalen Alkin **135** ausgenutzt.

Im Hinblick auf die photochemische Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung wurde die Konstruktion eines neuen, acetalartigen Linker-Systems in Angriff genommen. Im Fokus stand zunächst die Installation eines Methyleneacetal-Strukturmotivs, dessen Spaltbarkeit im Kontext von Testsubstrat-Experimenten bereits gewinnbringend untersucht wurde. Im Rahmen der Gukulenin-Studien zeichnete sich der Aufbau eines solchen Systems allerdings mit unerwarteten Schwierigkeiten aus und bedurfte einer sorgfältigen Wahl der Bedingungen. Nichtsdestotrotz konnte, mit dem Propargylalkohol **201** in der Hand, ein Zugang zum vinylogenen Ester **192** hergestellt werden. Schlüssel zum Erfolg war eine sequentielle Umacetalisierungs-Strategie zur Implementierung des Methyleneacetal-Linkers. Jenes Vorgehen ließ sich im

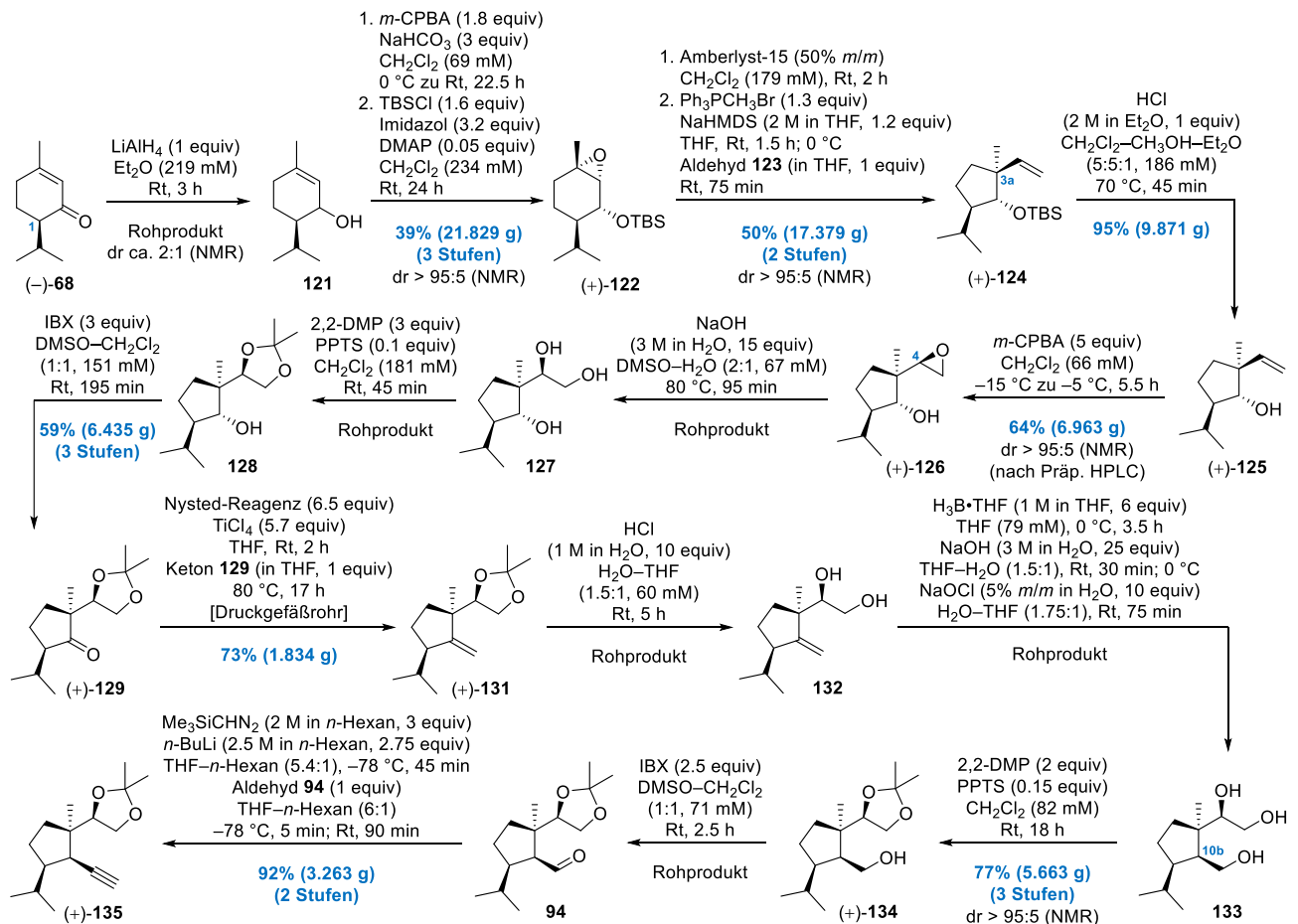


Abbildung 112. Übersicht des Fortschrittes im Rahmen der Studien zur Gukulenin A-Totalsynthese – Teil I.

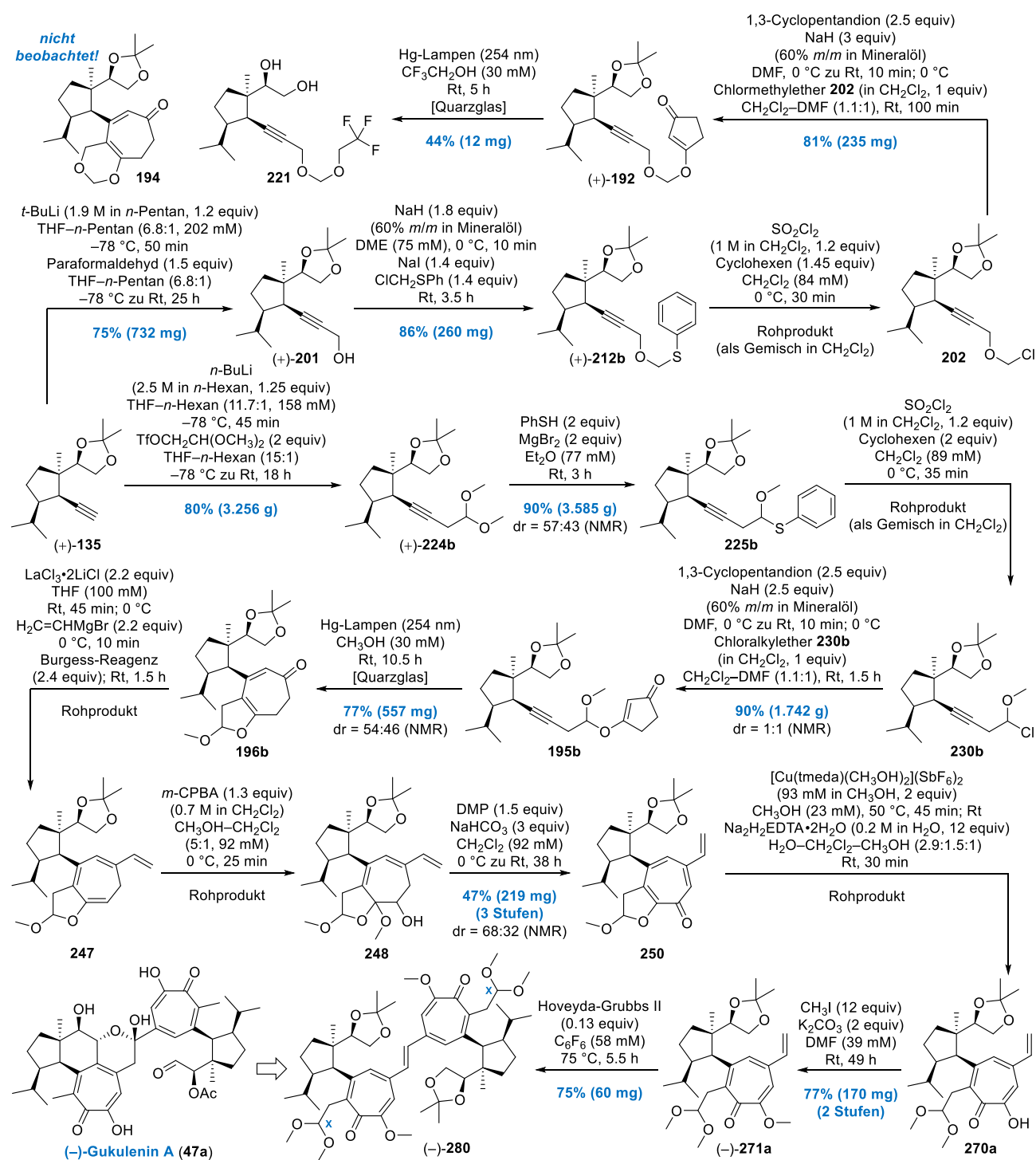


Abbildung 113. Übersicht des Fortschrittes im Rahmen der Studien zur Gukulenin A-Totalsynthese – Teil 2.

Rahmen des Photochemie-*Spin-Offs* auch auf weitere Substrate übertragen und könnte in Zukunft als generell nützliche Methode zur Alkoxyethyl-Verkappung genutzt werden. Leider vermochte die Ringerweiterung des vinyloge Esters **192** zum anvisierten Cycloheptadienon **194** auch nach intensiver Reaktionsoptimierung nicht zu gelingen und erwies sich dadurch zum Bedauern als syntheseswissenschaftliche Sackgasse. Als wiederholt beobachtbare Nebenreaktion, führte eine mutmaßlich Solvens-vermittelte Umacetalisierung unter anderem zur Bildung des TFE-Acetals **221**.

Um die Arbeiten dennoch in eine richtige Bahn zu lenken, wurde der Aufbau eines alternativen Acetal-Linkersystems angestrebt. Dies konnte in Form des vinylogen Esters **195b** realisiert werden, welcher mit einem gemischtverzweigten Acetal-Strukturmotiv aufwartete. Zum Aufbau diente abermals eine stufenweise Umacetalisierungs-Strategie, ausgehend von dem symmetrischen Dimethylacetal **224**. Mit diesem Linker-Typen vermochte die anschließende Alkin-de Mayo-Reaktion angenehmerweise zu gelingen, um das ringerweiterte Cycloheptadienon **196b** in Form von Diastereomeren zu liefern. Darauf

folgte eine dreistufige Funktionalisierung des Siebenrings zum Aufbau des α -Tropolonethers **250**, welcher anschließend einer neuartigen Kupfer(II)-vermittelten Lactol-ether-Methanolyse unterworfen wurde. Diese diente zur Öffnung des anellierten Fünfrings unter Freilegung des mutmaßlichen α -Tropolons **270a**, wodurch ein wesentlicher Beitrag zur Bewältigung der Linkerproblematik geleistet werden konnte. Abschließend erfolgte eine Alken-Homometathese des alkylierten α -Tropolonetheracetals **271a** zum Aufbau des Homodimers **280**. Die 26-stufige Synthese lässt sich somit wie folgt resümieren: Mit **280** konnte ein potenzieller Zugang zum Gukulenin A (**47a**) ausgehend von (-)-Piperiton (**68**) geschaffen werden. In dem homodimeren Grundgerüst wurden acht Chiralitätszentren sowie zwei Chiralitätsachsen installiert. Darüber hinaus sind 42 Kohlenstoffatome enthalten, wovon die zwei redundanten Kohlenstoffatome CX nicht Teil des Naturstoffes sind und in weiteren Arbeiten abgebaut werden müssen. Ein möglicher Synthesepfad ist in der nachfolgenden Abbildung 114 gezeigt.

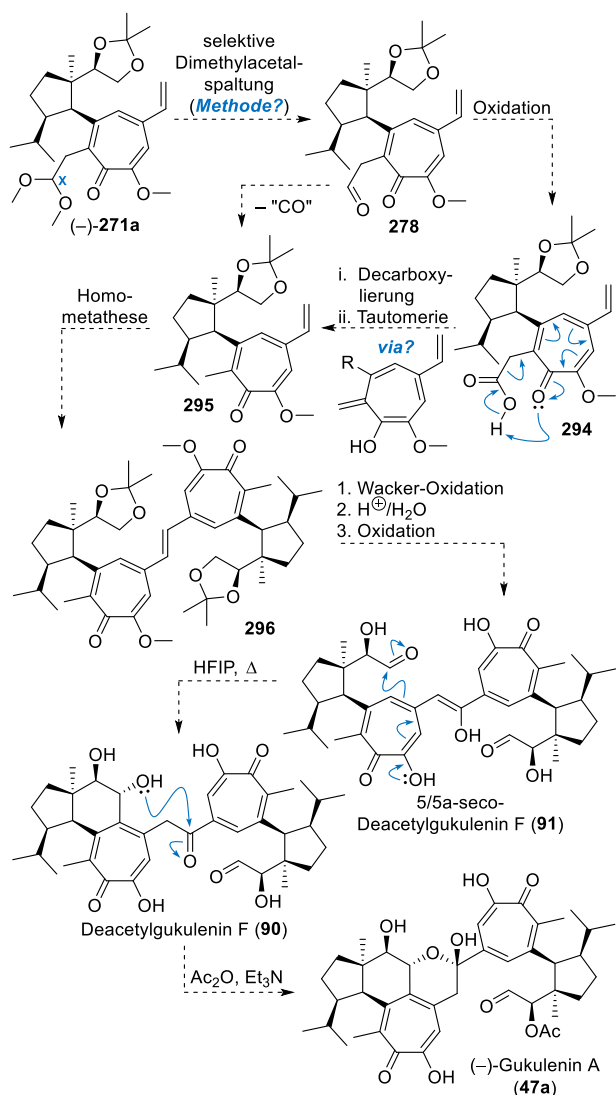


Abbildung 114. Mögliche Synthesestrategie zur zukünftigen Totalsynthese von Gukulenin A ausgehend vom Tropolonetheracetal **271a**.

Es erscheint sinnvoll, den Abbau des Kohlenstoffatoms CX an dem monomeren Baustein **271a** zu forcieren. Sofern eine geeignete Methode zur selektiven Spaltung des Dimethylacetals existiert, könnte auf diese Weise der Aldehyd **278** zugänglich gemacht werden. Wie schon zu einem früheren Zeitpunkt erörtert (vgl. Abbildung 73), könnte dieser als Vorläufer für eine mögliche Desoxygenierung geeignet sein. Denkbar wäre zunächst eine Oxidation zu **294**, dessen System dank des Tropolons an eine Akzeptor-substituierte Carbonsäure erinnert. Diese könnte eine direkte Decarboxylierung zulassen, wobei eine subsequente Tautomerisierung des entsprechenden Enols unter Rearomatisierung zum α -Tropolonether **295** führen würde. Ebenso ansprechend wäre eine Defunktionalisierung durch Decarbonylierung des Aldehyds **278**, welche direkt in der Bildung von **295** resultieren würde. Anschließende Homometathese könnte das Homodimer **296** liefern, dessen verbrückende Ethylen-Einheit durch eine desymmetrisierende Wacker-Oxidation funktionalisiert werden könnte. Das resultierende Keton sollte dabei in der entsprechenden Enol-Form vorliegen. Im Nachgang könnte die Spaltung der Isopropylidenketale sowie der Tropolonether kombiniert durch wässrig-saure Acetalhydrolyse erfolgen, und eine anschließende Oxidation der primären Hydroxyl-Einheiten den Dialdehyd **91** liefern. Die anschließende Cyclisierungskaskade könnte unter thermischen Bedingungen und in Anwesenheit eines starken H-Brücken-Donors herbeigeführt werden, wobei ein mögliches Deacetyl-gukulenin F (**90**) durchlaufen werden könnte. Eine abschließende selektive Acetylierung des sekundären Alkohols könnte die Totalsynthese des Tetraterpenoids Gukulenin A (**47**) finalisieren.

Ausgehend von dem Tropolonetheracetal **271a** wäre auf dem Papier eine weitere Strategie denkbar, mit welcher die unter Umständen ambivalente Reaktivität an Kohlenstoffatom C16 ausgenutzt werden könnte. Je nach Bedingungen könnte an dieser Position entweder ein Benzylartiges Kation (Oxidationsmittel, bspw. DDQ) oder ein Anion (starke Base, bspw. LDA) erzeugt werden, um das Dimethylacetal-Strukturelement in eine neue elektronenreiche Doppelbindung zu überführen. Dadurch ließe sich womöglich eine bislang marginal untersuchte Eliminierung zum Vinyl ether **279** oder eine Oxidation unter aprotischen Bedingungen zum Ketenacetal **297** realisieren. Möglicherweise lassen sich die jeweiligen Olefine unter fein abgestimmten Bedingungen ozonolytisch spalten, um dadurch den CX-Abbau zu realisieren. Ein hypothetisches Aldehyd-Intermediat könnte weiterhin zum entsprechenden Alkohol **298** reduziert werden, welcher sich unter Umständen zum Vinyltropolonether **295** desoxygenieren ließe. Von diesem ausgehend könnte eine Abbildung 114-analoge Ausarbeitung von **47a** erfolgen (Abbildung 115).

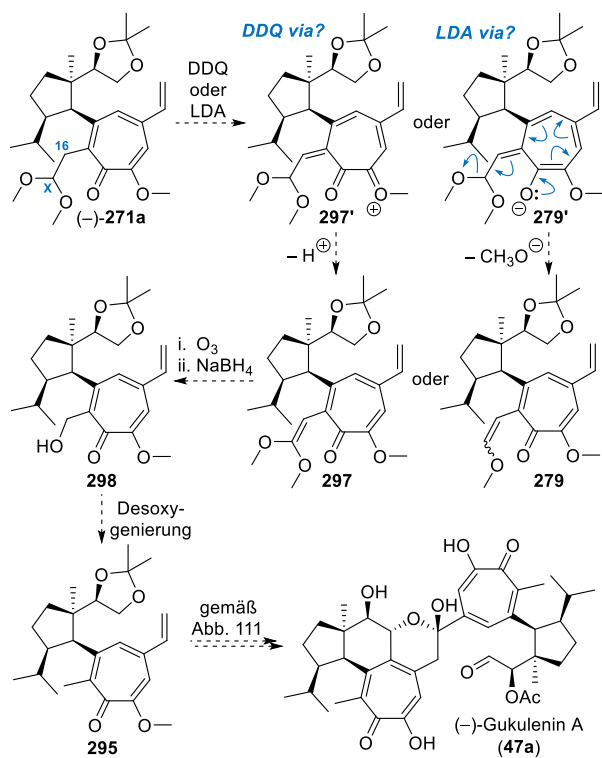


Abbildung 115. Alternative Synthesestrategie für die Totalsynthese von Gukulenin A (47a).

6.2 Teil II: Darstellung substituierter Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion

Bereits in unseren ersten Studien konnte die Alkin-de Mayo-Reaktion im Rahmen einer intramolekularen photochemischen Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung¹³⁶ als effektives „Tool“ zum Aufbau mittelgroßer Carbocyclen etabliert werden. Durch das neue Linkeratom-Grundgerüst mit seinem implementierten Methylenacetal-Strukturmotiv wurde der Spielraum für eine nachträgliche Funktionalisierung noch einmal erweitert. Dadurch gelang die Synthese von zehn unterschiedlich substituierten Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-onen durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion (Abbildung 116).

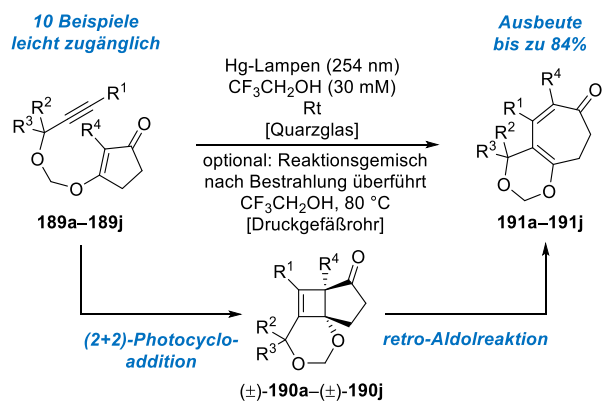


Abbildung 116. Synthese substituierter Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion.

Besonders hervorzuheben ist die einfach handzuhabende Umacetalisierungs-Strategie, welche einen leichten Zugang zu den entsprechenden vinylogenen Carbonsäure-Derivaten **189** als photochemische Vorläufer erlaubte. Die dafür benötigten Propargylalkohole waren überdies durch eine simple Alkin-Hydroxymethylierung darstellbar. Insgesamt konnten zehn vinyloge Ester (**189a–189j**) photochemisch analysiert werden. Für die Photoreaktion in dem Lösungsmittel 2,2,2-Trifluorethanol kristallisierte sich zunächst ein Substrat-abhängiger Reaktionsverlauf heraus. Aus diesem Grund wurden zwei unterschiedliche Reaktionsprotokolle für die Synthese der korrespondierenden ringerweiterten Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one **191a–191j** praktiziert: Für die Photovorläufer **189a–189d** erwies sich eine Sequenz aus Bestrahlung und anschließender Erwärmung als zielführend. Da der photochemische Umsatz dieser Substrate in der Bildung von Cyclobuten/Cycloheptadienon-Gemischen resultierte und erst das Erwärmen eine vollständige Cyclobuten-Öffnung initiierte, kann diese Reaktion auch als unterbrochene oder unvollständige Alkin-de Mayo-Reaktion bezeichnet werden. Für die Substrate **189e–189j** war hingegen lediglich die Bestrahlung der in CF₃CH₂OH-gelösten Substrate notwendig, um die gewünschte Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung durch Alkin-de Mayo-Reaktion herbeizuführen.

Neben einer Substrat- konnte auch eine partielle Lösungsmittel-Abhängigkeit in der Photochemie ermittelt werden, welche den Kurs der Reaktion unmittelbar beeinflusste. Durch den Wechsel von CF₃CH₂OH auf weniger Wasserstoffbrücken-donierendes Methanol ließ sich die Alkin-de Mayo-Reaktion für manche Substrate unterbrechen. Auf diese Weise war es vereinzelt möglich, die durch (2+2)-Photocycloaddition generierten Cyclobutene als Reinsubstanz isolieren und charakterisieren zu können. Besonders ausgeprägt war der ambivalente Reaktionsverlauf im Falle des vinylogenen Esters **189e**, dessen Bestrahlung in CH₃OH das entsprechende Bicyclo[3.2.0]-heptenoid **190e** lieferte und mit einer Kristallstruktur zur Strukturaufklärung beitragen konnte (Abbildung 117).

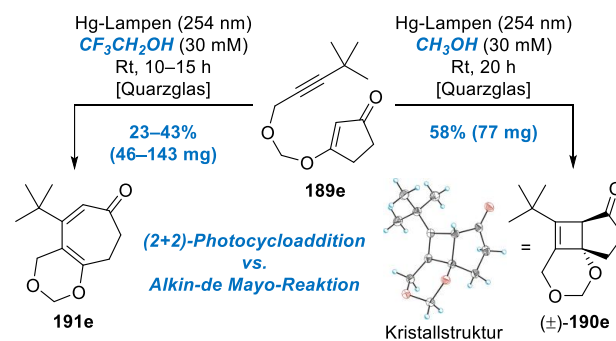


Abbildung 117. Lösungsmiteleinfluss auf den Reaktionsverlauf der Photochemie.

Bezüglich des experimentellen Nutzens stand die nachgewiesene Spaltbarkeit des Linkers, welche eine Öffnung des anellierten Ringsystems ermöglicht, im Fokus. Die vermeintlich labile Natur des Methylenacetals äußerte sich an mancher Stelle bereits während der photochemischen Studien in Form von Nebenreaktionen, die zu schwankenden Ergebnissen bezüglich Ausbeute und Reaktionszeit führten. Da zunächst nicht unterdrückbare Abbau- und Umacetalisierungsreaktionen auch Lösungsmittel-übergreifend auftraten, wurde hier eine direkte Kausalität vermutet. Durch die Zugabe einer wässrigen pH 7-Phosphatpufferlösung ließen sich Nebenreaktionen jedoch deutlich reduzieren, was zu einer erheblichen Ausbeutesteigerung führte. In weiteren Studien sollte daher der Fokus auf eine Ausweitung dieser Reaktionsbedingungen, unter dem Einfluss von stabilisierte bzw. „gepufferten“ Lösungsmittelsystemen, gelegt werden. Dadurch ließe sich womöglich auch ein vollständig generalisiertes Protokoll zur Darstellung der substituierten Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion mit dieser Acetal-basierten Linker-Generation etablieren.

Nicht weniger interessant erscheint die Tatsache, dass der Cyclobuten-Ringerweiterung der neuen Photosubstrat-Generation allem Anschein nach eine deutlich höhere Energiebarriere zu Grunde liegt. Durch diese glückliche Fügung konnte eine Röntgenkristallstrukturanalyse von **190e** die Struktur des Cyclobutens im Festkörper validieren. Die Cyclobuten-Stabilität könnte ebenfalls neue Möglichkeiten für mechanistische Untersuchungen eröffnen. Beispielsweise wäre eine NMR-spektroskopische Analyse zur Kinetik der Cyclobuten-Ringöffnung denkbar, sofern diese bei Raumtemperatur gar nicht oder nur sehr langsam abläuft. Dies könnte die Bestimmung einer entsprechenden Energiebarriere auf experimentellem Wege ermöglichen und gegebenenfalls durch computer-gestützte quantenchemische Rechnungen abgeglichen werden (Abbildung 118).

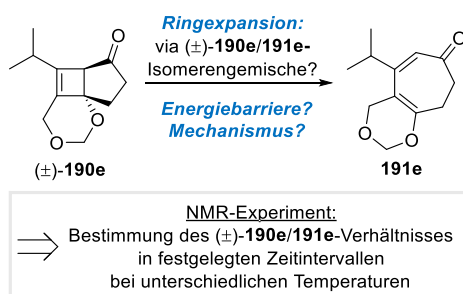


Abbildung 118. Bei Raumtemperatur stabile Cyclobutene. Bestimmung der Ringexpansions-Energiebarriere durch NMR-Experimente möglich?

Im Zuge der nachträglichen Strukturmanipulation des Cycloheptadienon-Grundgerüsts konnten schon einige nützliche Transformationen erbracht werden (vgl. Abbil-

dung 110). Hinsichtlich weiterführender naturstoffbezogener Anwendungen könnten sich weitere interessante Möglichkeiten eröffnen (Abbildung 119).

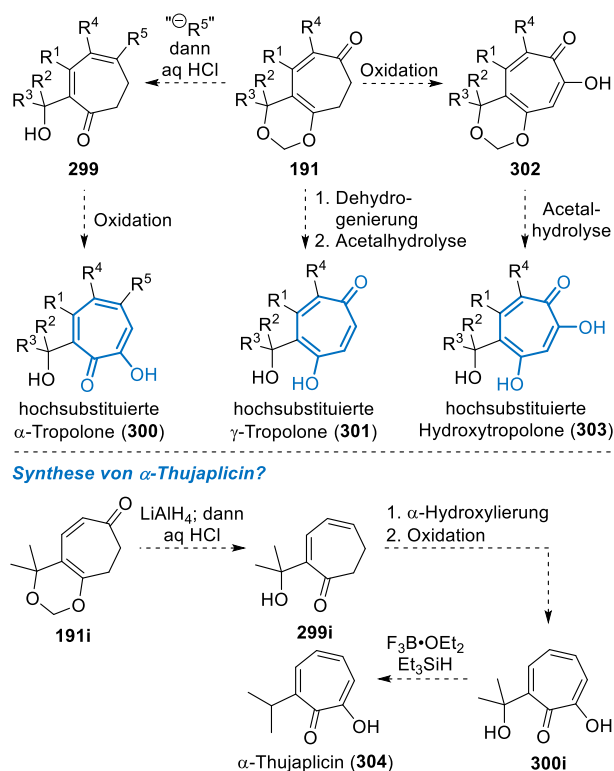


Abbildung 119. Hypothetischer Zugang zu unterschiedlich substituierten Tropolon-Grundgerüsten: Synthese von α -Thujaplicin (**304**)?

Die Darstellung bzw. Ausarbeitung von hochsubstituierten Troponen und Tropolonen stellt nach wie vor ein anspruchsvolles Unterfangen in der organischen Synthese dar.¹²³ Das dargestellte Cycloheptadienon-Grundgerüst **191** könnte als „Türöffner“ für einen neuartigen Aufbau komplexer Tropolon-Struktur motive dienen. Analog zur Darstellung des Hydroxydienons **292** (vgl. Abb. 110) könnte eine ähnliche Sequenz bestehend aus 1,2-Addition (R^5 = Metallorganyl oder Hydrid-Quelle) und anschließender wässrig-saurer Acetalhydrolyse ein substituiertes Hydroxydienon des Typs **299** ergeben. Eine weiterführende Oxidation könnte so den Zugang zu hochsubstituierten α -Tropolonen (**300**) gewahren. Auch die Synthese von hochsubstituierten γ -Tropolonen (**301**) scheint im Bereich des Möglichen. Hierzu wäre eine einleitende C6/C7-Dehydrogenierung des Cycloheptadienon-Kerns mit anschließender Acetalhydrolyse des resultierenden γ -Tropolonether von Nöten. Ferner bestünde die Möglichkeit, die Funktionalisierung von **191** durch Oxidation einzuleiten. Eine nachträgliche Spaltung des 1,3-Dioxins würde auf diesem Wege womöglich hochsubstituierte Hydroxytropolone des Typs **303** liefern.

Besonders der erste Ansatz scheint im Hinblick auf eine mögliche Synthese von α -Thujaplicin (**304**) prädestiniert, einem im Laubholz von Zypressengewächsen beheimate-

tem Vertreter der natürlich vorkommenden α -Tropolone. Zusammen mit β - und γ -Thujaplicin³⁰⁹ stellen diese drei Substanzen die mitunter am längsten bekannten Derivate dieser Naturstoffklasse dar.³¹⁰ Ausgehend von dem bereits vertrauten Dimethyl-Derivat **191i** könnte sich die Gelegenheit für eine reduktive Desoxygenierung unter bekannten Bedingungen (vgl. Abbildung 110) ergeben. Eine wässrig-saure Acetalhydrolyse würde somit einen Zugang zum Hydroxydienon **299i** gewähren, dessen Kern einer nachfolgenden Oxidation zum α -Tropolon **300i** ausgesetzt werden könnte. Dies ließe sich eventuell durch eine Sequenz aus α -Hydroxylierung und anschließender Oxidation bewerkstelligen. Der tertiäre Alkohol ließe sich nun unter Umständen final durch eine reduktiven Desoxygenierung ($F_3B \cdot OEt_2$, Et_3SiH) in das gewünschte α -Thujaplicin (**304**) überführen.

Bemis *et al.* konnten im Zuge ihrer Studien den Einsatz des Methylenacetal-Strukturmotives als Traceless-Linker gewinnbringend demonstrieren (vgl. Abb. 40).¹⁶⁶ In einer thermisch-induzierten Cycloeliminierung konnte das 1,3-Dioxin unter Formaldehyd-Eliminierung aufgebrochen und der Linker spurlos abgebaut werden. Solch eine Strategie könnte auch zukünftigen Arbeiten zur Synthese von Tropolon-enthaltenden Naturstoffen wie dem Mero-terpenoid Epolon B³¹¹ (**181**) oder dem bistropolonoiden Pycnidion³¹² (**305**) zugutekommen. Beispielsweise ließe sich dafür das α -Tropolon **305** heranziehen, welches aus dem Cycloheptadienon **191a** (durch eine Kornblum-artige Oxidation, vgl. Abb. 40) zugänglich sein könnte. Mit diesem könnte die Generierung des *ortho*-Chinonmethid-artigen und potenziell cycloadditionstauglichen Enons **306** durch Erhitzen oder möglicherweise sogar Lewis-Säure-induziert gelingen. Analog zu Bemis könnte eine spontane Hetero-Diels–Alder-Reaktion (HDA) mit (1*S*)-Hydroxyhumulen³¹³ (**180a**) zum Epolon B (**181**) führen. Eine weitere Cycloeliminierung/HDA-Kaskadensequenz zwischen **306** und dem Tropolonoid **181** würde letztlich den bistropolonoiden Naturstoff Pycnidion (**307**) liefern. Anhand von Modellstudien zum Dehydroxyepolon B (**181b**) konnten Adlington und Mitarbeiter die biomimetische (4+2)-Cycloaddition zwischen dem Enon **306** und α -Humulen (**180b**) bereits in die Tat umsetzen.³¹⁴ Allerdings war eine nicht ergebnisreiche 20-Stufen-

Synthese von Nöten, um den Cycloadditions-Vorläufer **308** bereitzustellen (Abbildung 120).

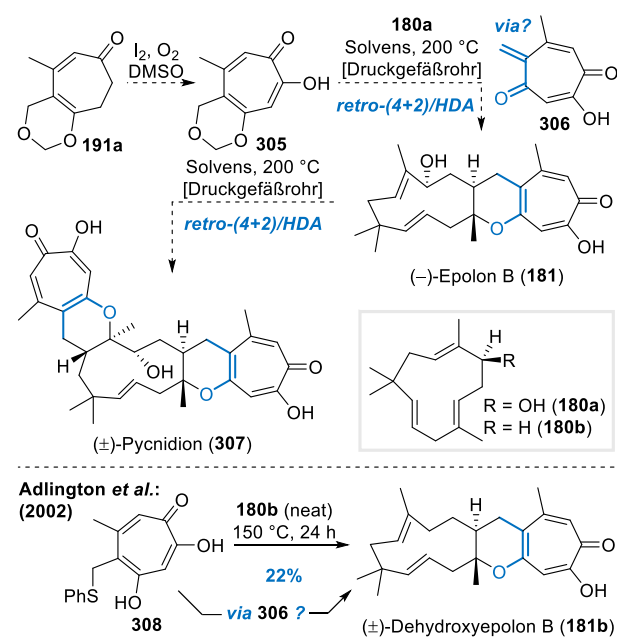


Abbildung 120. Möglichkeit zur Synthese von Tropolon-haltigen Naturstoffen der Pycnidion-Reihe.

Eine weitere interessante und bereits seit ungefähr 100 Jahren bekannte Substanzklasse stellen benzanellierte Tropolone, die sogenannten Benzotropolone, dar.³¹⁵ Aufgrund der strukturellen Gegebenheit ergäbe sich im Kontext unserer Arbeiten die berechtigte Fragestellung, ob ein Zugang zum 6,7-Benzotropolon-Grundgerüst (**313**) ebenfalls photochemisch erschlossen werden könnte (Abbildung 121).

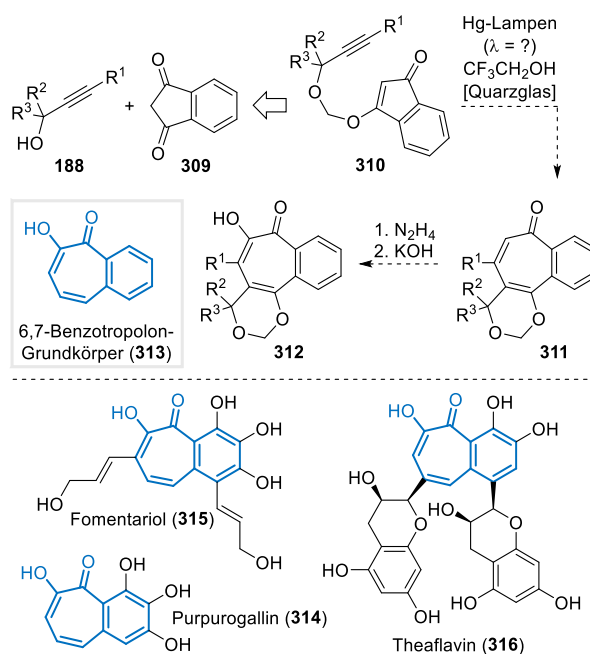


Abbildung 121. Ermöglicht die Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung einen Zugang zu substituierten 6,7-Benzotropolonoiden?

³⁰⁹ Die Isomere unterscheiden sich hinsichtlich der am Siebenring positionierten Isopropyl-Gruppe.

³¹⁰ Erdtman, H.; Gripenberg, J. *Nature* **1948**, *161*, 719.

³¹¹ Cai, P.; Smith, D.; Cunningham, B.; Brown-Shimer, S.; Katz, B.; Pearce, C.; Venables, D.; Houck, D. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 791–795.

³¹² Pittayakhajonwut, P.; Theerasilp, M.; Kongsaree, P.; Rungrod, A.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. *Planta Med.* **2002**, *68*, 1017–1019.

³¹³ Für die Reaktivität der Doppelbindungen in Humulen-basierten Ringsystemen siehe: Allen, F. H.; Brown, E. D.; Rogers, D.; Sutherland, J. K. *Chem. Commun. (London)* **1967**, 1116–1118.

³¹⁴ Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Mayweg, A. V. W.; Pritchard, G. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3009–3011.

³¹⁵ Für einen Übersichtsartikel siehe: Dastan, A.; Kilic, H.; Saracoglu, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1120–1180.

Als geeigneter Vorläufer käme ein Carbonsäure-Ester in Gestalt des 1,3-Indandion-Derivats **310** in Frage, welcher sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen entsprechenden Propargylalkohol **188** und das 1,3-Indandion (**309**) zurückführen lassen sollte. Eine Methylenacetal-Verbrückung sollte nach reiflicher Optimierungsarbeit aus Kapitel 5 auch für diese Komponenten gewährleistet sein. Nach photochemischer Ringerweiterung könnte ein 6,7-Benzotropon des Typs **311** resultieren, welches sich anschließend unter etablierten Standardbedingungen (2,7-Hydrazin-Addition, dann basische Hydrolyse)³¹⁶ in das korrespondierende 6,7-Benzotropolon **312** überführen lassen könnte. Nach Spaltung des Acetals würde das System die Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung bieten. Zu den wichtigen biologisch aktiven Vertretern der 6,7-Benzotropolone gehören Purpurogallin³¹⁷ (**314**), das Purpurogallin-Derivat Fomentariol³¹⁸ (**315**) oder Theaflavin³¹⁹ (**316**).

³¹⁶ Für Beispiele zur Überführung von Troponen in α -Tropolone durch eine Sequenz aus N_2H_4 -Addition und Hydrolyse siehe: (a) Nozoe, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 3277–3284; (b) Shone, T.; Nozoe, T.; Yamaguchi, Y.; Ishifune, M.; Sakaguchi, M.; Masuda, H.; Kashimura, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1051–1054; (c) Boger, D. L.; Takahashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12452–12459.

³¹⁷ Nierenstein, M.; Spiers, C. W. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 3151–3157.

³¹⁸ Arpin, N.; Favre-Bonvin, J.; Steglich, W. *Phytochem. Lett.* **1974**, *13*, 1949–1952.

³¹⁹ Roberts, E. A. H.; Cartwright, R. A. Oldschool, M. *J. Sci. Food Agric.* **1957**, *8*, 72–80.

Kapitel 7 – Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in Normalschliff-Glasapparaturen oder in verschließbaren Glasdruckgefäßen unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Vor der Reaktionsdurchführung wurden die jeweiligen Apparaturen bzw. Reaktionsgefäße mit einem magnetischen Rührkern versehen. Für Reaktionen ohne Beteiligung wässriger Reaktionsmedien wurden die entsprechenden Reaktionsgefäße mithilfe eines Heißluftföhns (630 °C) im Argon-Gegenstrom für mehrere Minuten ausgeheizt, mit einem Gummiseptum verschlossen und unter Argon-Atmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. Flüssige Reagenzien oder Lösungen wurden durch die Zuhilfenahme von Einwegspritzen und Einwegkanülen zugegeben. Feststoffe wurden mithilfe eines Wägebepapiers abgewogen und im Argon-Gegenstrom zugegeben.

Für die Reaktionskontrolle mittels analytischer Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete DC-Aluminiumplatten (ca. 4 cm Länge) der Firma Merck als stationäre Phase verwendet. Als mobile Phase dienten veränderliche Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan–Ethylacetat und Dichlormethan–Methanol. Die Visualisierung erfolgte zunächst im Dunkeln durch Bestrahlung der DC-Platte mit einer UV-Lampe (254 nm) und später durch Benetzen mit einem Anfärbereagenz. Zum Einsatz kam dabei entweder das Kägi–Miescher-Reagenz³²⁰ (Zusammensetzung: Ethanol 93.06% v/v, konz. Schwefelsäure 3.45% v/v, *p*-Anisaldehyd 2.53% v/v, Essigsäure 0.96% v/v) oder das Kaliumpermanganat-Reagenz (Zusammensetzung: H₂O (300 mL), K₂CO₃ (20 g), KMnO₄ (3 g), NaOH (0.25 g in 5 mL H₂O)). Nach dem Benetzen erfolgte die Visualisierung durch Erwärmen (240 °C) mithilfe eines Heißluftföhns.

Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte zunächst unter vermindertem Druck an Rotationsverdampfern der Firma Heidolph (Modell: Hei-VAP Value Digital) mit Vakuumpumpen der Firma Vacuubrand (Modell: PC 520 NT) und, sofern nicht anders angegeben, bei 40 °C (Wasserbadtemperatur). Lösungsmittelrückstände wurden mithilfe einer Hochleistungspumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5 M) durch Anlegen eines Feinvakuums (0.05 mbar) bei Raumtemperatur oder in einem Glasofen der Firma Büchi (Modell: GRK-51) vollständig entfernt.

Die Reinigung von Substanzen erfolgte mittels Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie), wobei Glassäulen (verschiedene Längen, Durchmesser 1–15 cm) zum Einsatz kamen. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40–63 µm, Porendurchmesser 60 Å) gewählt. Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan–Ethylacetat, *n*-Pentan–Diethylether oder Diethylether–Dichlormethan in variierenden Mischungsverhältnissen dienten hierbei als mobile Phase, wobei alle technischen Lösungsmittel zuvor unter vermindertem Druck destillativ gereinigt wurden (Rotationsverdampfer, 40 °C Wasserbadtemperatur).

Photochemische Reaktionen wurden in kommerziell erhältlichen Photoreaktoren der Firma Luzchem (Modell: LZC-4V) realisiert, welche mit 14 LZC-UVC-Lampen (je 8 W, 90% der Energie wird bei 254 nm emittiert) ausgestattet wurden. Dafür wurden verschließbare Quarzglas-Reaktionsgefäße (verschiedene Größen, 40–60 mL Gesamtvolumen) verwendet, die eingangs mit einem magnetischen Rührkern versehen und anschließend im Argon-Gegenstrom ausgeheizt wurden. Die für die Photochemie benötigten Lösungsmittel wurden vor Verwendung durch einen PTFE-Spritzenfilter (0.45 µm) geleitet und mithilfe von drei freeze-pump-thaw-Zyklen entgast.

Die Konzentration bzw. Molarität einer Reaktion bezieht sich, sofern nicht anders vermerkt, auf die eingesetzte Minder mengenkomponente. Diese wird über dem Reaktionspfeil hinter dem entsprechenden Lösungsmittel bzw. -gemisch in runden Klammern angegeben. Erfolgt die Zugabe der Minder mengenkomponente nachträglich im Verlaufe der Reaktion, wurde auf die Angabe der Molarität verzichtet.

7.2 Chemikalien, Reagenzien und Lösungsmittel

Für sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, ausschließlich zuvor absolutierte Lösungsmittel verwendet. Zur Absolutierung ausgewählter Lösungsmittel kam eine Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma M. Braun GmbH (Modell: MB SPS-800) zum Einsatz und erfolgte über aktivierte Aluminiumoxid-Säulen. Zu den absolutierten Lösungsmitteln zählten derweil 1,2-Dichlorethan ((CH₂Cl)₂), Acetonitril (CH₃CN), Dichlormethan (CH₂Cl₂), Diethyl-

³²⁰ (a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 743–752. (b) Miescher, K. Kägi, H. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 761–769; (c) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, 5, 458–460.

ether (Et₂O), Tetrahydrofuran (THF) und Toluol (PhMe). Die Entnahme erfolgte über nachgeschaltete Glasvorlagen, die vor der Verwendung mehrfach evakuiert und mit Argon geflutet wurden (drei Zyklen). Die Aufnahme und der Transport erfolgte entweder in stets trockenen und wiederverwendbaren Glasspritzen und Stahlkanülen (Trockenschrank, 140 °C) oder durch Einwegspritzen.

Sämtliche kommerziell erhältliche Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Molekularsieb (3 Å und 4 Å) wurde am Feinvakuum (0.05 mbar) bei 200–225 °C für 2–3 Stunden aktiviert. Methanol (CH₃OH) wurde durch Destillation über Magnesium getrocknet und anschließend unter Argon-Atmosphäre über aktiviertem 3 Å Molekularsieb gelagert. 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH) wurde durch Destillation über Kaliumcarbonat (K₂CO₃) und Magnesiumsulfat (MgSO₄) (3:1 *m/m*) getrocknet und anschließend unter Argon-Atmosphäre über aktiviertem 4 Å Molekularsieb gelagert. Die Ermittlung des Wassergehalts erfolgte durch Karl-Fischer-Titration³²¹ und ergab für frisch destillierte Lösungsmittel die Werte 48 ppm (CH₃OH) sowie 68 ppm (CF₃CH₂OH). Nach längerer Lagerung konnte für beide Lösungsmittel ein Anstieg des Wassergehalts auf 400 ppm (CH₃OH) bzw. 908 ppm (TFE) durch erneute Karl-Fischer-Titration festgestellt werden. Diisopropylamin (DIPA) und Triethylamin (Et₃N) wurden durch Destillation über aktiviertem 4 Å Molekularsieb getrocknet und anschließend unter Argon-Atmosphäre gelagert. 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) wurde gemäß der Methode von Santagostino³²² hergestellt und anschließend unter Argon-Atmosphäre im Kühlschrank gelagert. Dess–Martin-Periodinan (DMP) wurde gemäß Literaturvorschrift³²³ hergestellt und anschließend unter Argon-Atmosphäre im Kühlschrank gelagert. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) wurde gemäß der Vorschrift von Miyashita³²⁴ hergestellt und anschließend bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre gelagert. Cu(tmeda)Cl₂ wurde gemäß der Methode von Margraf²⁷⁴ dargestellt und anschließend bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre gelagert. Wässrige Phosphatpuffer-Lösung (pH 7-Puffer) wurde durch die Vereinigung einer wässrigen Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (0.1 M NaH₂PO₄, 430 mL) mit einer wässrigen Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung (0.1 M Na₂HPO₄, 1000 mL) hergestellt.

7.3 Analytik

NMR-spektroskopische Untersuchungen erfolgten an Spektrometern der Firma Bruker (Modelle: Avance III HD Nano-Bay und Avance III HD) oder der Firma Varian (Modell: DD2 500). Zur Probenvorbereitung wurde die zu vermessende Substanz (5–20 mg) in einem NMR-Glasröhrchen in ca. 0.65 mL Deuteriochloroform (CDCl₃) oder Deuterobenzol (C₆D₆) gelöst. Die Aufnahme von ¹H NMR-Spektren erfolgte bei einer Messfrequenz von 400, 500, 600 oder 700 MHz. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Chloroform (7.26 ppm) oder Benzol (7.16 ppm) als Referenz.³²⁵ Signalmultiplizitäten wurden sinngetreu interpretiert und können von der augenscheinlichen bzw. der des NMR-Programms ermittelten Multiplizität abweichen. Für diese werden folgende Abkürzungen gewählt: (br.) s = (breites) Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, spt = Septett und m = Multipllett. Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Aufnahme von ¹H-breitbandenkoppelten ¹³C NMR-Spektren erfolgte bei einer Messfrequenz von 101, 126, 151 oder 176 MHz. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Chloroform (77.16 ± 0.06 ppm) oder Benzol (128.06 ± 0.02 ppm) als Referenz. Bei identischen chemischen Verschiebungen kann die Zahl der Signale im ¹³C NMR-Spektrum, auch für konstitutive oder diastereotop Kohlenstoffatome, kleiner ausfallen als angenommen. Die Zuordnung der NMR-Signale basiert auf Interpretation von ¹³C DEPT-, ¹H¹H COSY-, ¹H¹H NOESY-, ¹H¹³C HSQC- und ¹H¹³C HMBC-Experimenten. Die Auswertung aller Spektren wurde mit der Software ACD/NMR Processor Academic Edition (Version: 12.01) vorgenommen.

Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung (Kohlenstoff, C; Wasserstoff, H; Stickstoff, N) erfolgte mit einem Elementaranalysator der Firma Elementar (Modell: Vario Micro Cube). Niedrigaufgelöste Massenspektrometrie (LRMS) erfolgte an einem Massenspektrometer der Firma Waters (Acquity QDa Detektor). Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) erfolgte mittels Elektrospray Ionisation (ESI) an Massenspektrometern der Firma Thermo Fisher Scientific (Modell: LTQ Orbitrap) oder Bruker (Modell: timsTOF).

³²¹ Fischer, K. *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 394–396.

³²² Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.

³²³ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287; (c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

³²⁴ Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772–3774.

³²⁵ Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

IR-spektroskopische Untersuchungen erfolgten an einem FT-IR-Spektrometer der Firma Bruker (Modell: Tensor 27) durch das Auftragen der Reinsubstanz auf einen Diamantkristall. Die IR-Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen ν (cm^{-1}) in einem Wellenlängenbereich von 400 bis 4000 cm^{-1} ohne Nachkommastelle angegeben und auf 0 oder 5 cm^{-1} auf- bzw. abgerundet. Für die relative Intensität der einzelnen Banden werden folgende Abkürzungen gewählt: w = schwach, m = mittel, s = stark. Die Auswertung der Spektren wurde mit der Software OPUS (Version: 7.0) der Firma Bruker vorgenommen.

Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^T$ (T = Temperatur) synthetisierter chiraler Verbindungen wurden an einem Polarimeter der Firma A. Krüss Optronic GmbH (Modell: P8000-T) gemessen. Hierzu wurden, sofern nicht anders angegeben, 10 mg der Probe in 1 mL Chloroform (bezogen von Acros Organics, 99.8%, stabilisiert mit 2-Methylbut-2-en) gelöst und in eine Quarzglas-Küvette (1 mL Gesamtvolumen) überführt. Die Messung erfolgte anschließend bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$ oder $25 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Wellenlänge von $\lambda = 598 \text{ nm}$ (Natrium D-Linie). Für Diastereomergemische wurde auf eine Bestimmung des spezifischen Drehwertes verzichtet.

Schmelzpunkte wurden mittels Dreifachmessung an einem Kapillarschmelzpunktmessgerät der Firma Büchi (Modell: Melting-Point B-540) bestimmt sind unkorrigiert angegeben.

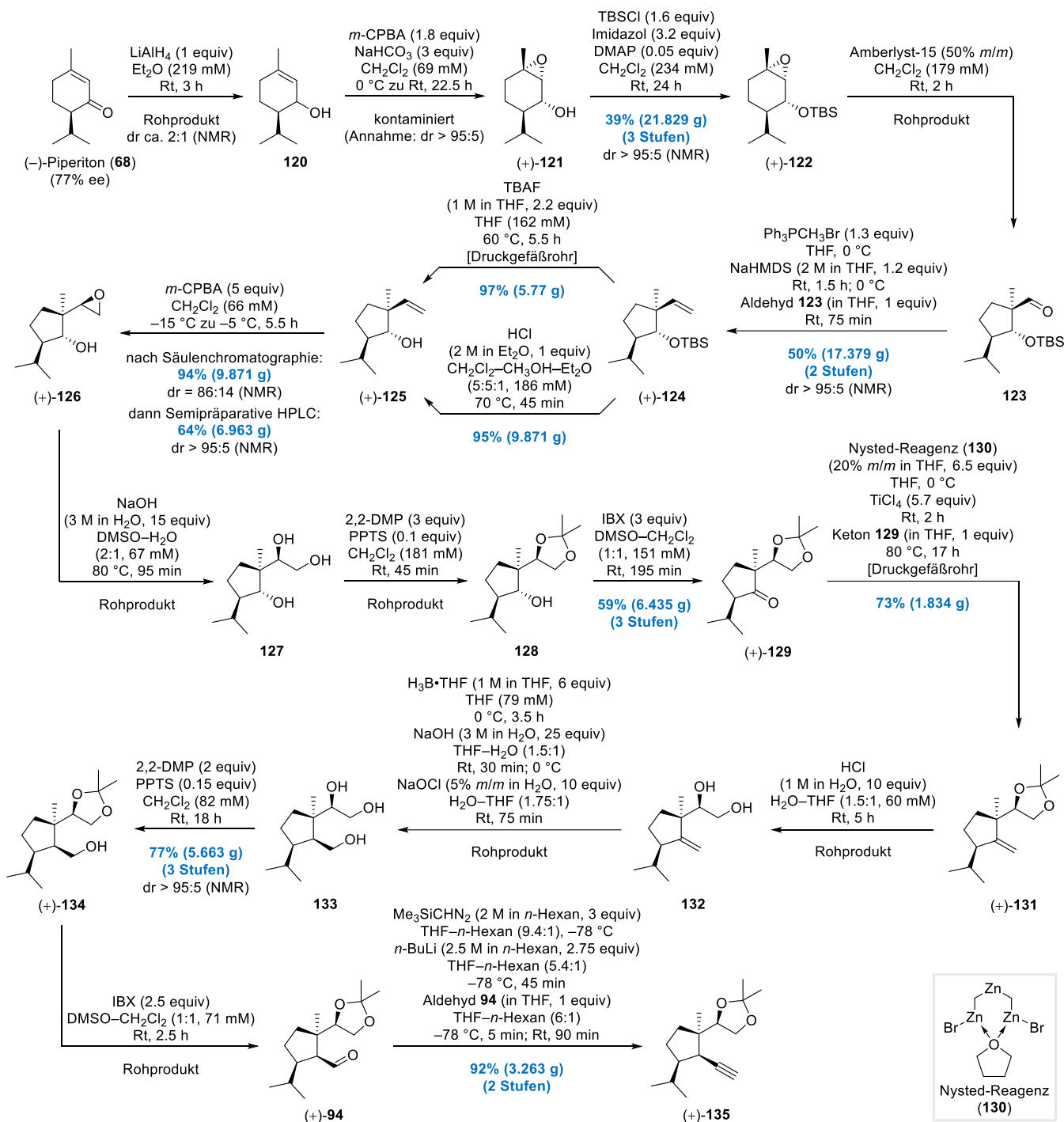
Die Beugungsdaten der Einkristalle der Verbindungen (\pm)-**190e** und **191a** wurden an einem APEX-II CCD Diffraktometer (Bruker Corporation) unter Verwendung von Cu-K α Strahlung ((\pm)-**190e**, 1.54178 \AA) bzw. Mo-K α Strahlung (**191a**, 0.71073 \AA) und eines Graphit-Monochromators bei 100 K aufgenommen. Die Molekülstrukturen wurden mit den direkten Methoden SHELXS-2014³²⁶ und SHELXT-2014³²⁶ gelöst. Die Verfeinerung erfolgte mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (F2) des Programms SHELXL-2014.³²⁶ Nicht-Wasserstoffatome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert, die CH-Wasserstoffatome wurden mit idealisierten Geometrien (riding mode) berechnet.

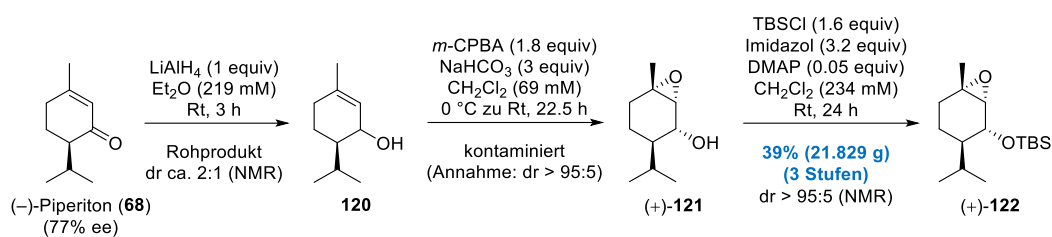
³²⁶ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8.

7.4 Versuchsvorschriften Teil I: „Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A“

Syntheseübersicht Teil I:

Aufbau des hochsubstituierten Cyclopentanoids (+)-135 nach Tymann





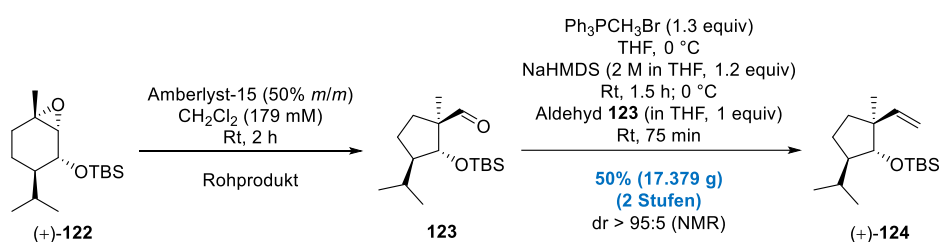
Silylether (+)-122 durch LAH-Reduktion, Prileschajew-Epoxidierung und Silylierung. Eine leicht gelbe Lösung von (*R*)-(-)-Piperiton (**68**) ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$, 152.24 g/mol, 77% ee [Daicel Chiralpak IA; *n*-Heptan-Isopropanol, 99:1; 0.8 mL/min; 235 nm; $R_t^{\text{Haupt}} = 9.82$ min, $R_t^{\text{Minder}} = 11.77$ min], 0.933 g/mL, 32.15 mL, 30 g, 197.1 mmol, 1 equiv) in 900 mL Diethylether (Et_2O , $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 639 g, 8.621 mol, 44 equiv) wurde mithilfe eines Eiswasserbads gekühlt. Anschließend wurde Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 7.48 g, 197.1 mmol, 1 equiv) bei 0 °C portionsweise zugegeben [*Hinweis: leichtes Schäumen zu Beginn der Zugabe*]. Nach erfolgter Zugabe wurde das Eiswasserbad entfernt und die resultierende graue Suspension bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch erneut mit einem Eiswasserbad gekühlt und durch die langsame Zugabe von Wasser (400 mL) [**Vorsicht! Reaktion bzw. Gasentwicklung erfolgt verzögert und heftig!**] und einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (400 mL) verdünnt. Zu der resultierenden milchig-grauen Suspension wurde eine gesättigte wässrige Kaliumnatriumtartrat-Lösung (200 mL) gegeben und das resultierende zweiphasige Gemisch, bestehend aus einer klaren und leicht gelben organischen sowie einer milchig-trüben wässrigen Phase, bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Gemisch wurde durch die Zuhilfenahme von Et_2O in einen Scheidetrichter überführt, mit weiterem Et_2O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O (je 500 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Extrakt anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der dadurch erhaltene ölige gelbe Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich das Piperitol **120** als Mischung von zwei Diastereomeren [dr ca. 2:1 laut NMR-Analyse] und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 197.1 mmol) wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine leicht gelbe Lösung des Rohprodukts aus vorheriger Stufe (Annahme: 197.1 mmol des kontaminierten Piperitols **120**, 1 equiv) in 2.85 L Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 3.791 kg, 44.64 mol, 226 equiv) wurde mithilfe eines Eiswasserbads gekühlt. Im Anschluss wurden bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3 , 84.01 g/mol, 49.65 g, 591 mmol, 3 equiv) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA, $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$, 172.56 g/mol, 61.187 g [87.41 g von 70% *m/m*], 354.6 mmol, 1.8 equiv) nacheinander und portionsweise hinzugegeben. Die zunächst klare und leicht gelbe Lösung wurde durch langsames Abtauen des Kühlbads auf Raumtemperatur erwärmt und die resultierende hochviskose weiße Suspension für insgesamt 22.5 h gerührt [*Hinweis: kräftiges und stetiges Rühren sollte mehrfach kontrolliert und sichergestellt werden*]. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von Wasser (1 L) verdünnt und mithilfe von CH_2Cl_2 in einen großen Plastikeimer (10 L Gesamtvolumen, ausgestattet mit Magnetrührkern) überführt. Das zweiphasige Gemisch, bestehend aus einer klaren organischen Phase (leicht gelb) sowie einer trüben wässrigen Phase (milchig-weiß), wurde daraufhin durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (500 mL) und einer gesättigten wässrigen Na_2CO_3 -Lösung (500 mL) weiter verdünnt und anschließend bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Gemisch wurde durch die Zuhilfenahme von Wasser und CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt (auf ca. 500 mL Lösungsmittelvolumen) und das Extrakt mit CH_2Cl_2 erneut in den Scheidetrichter transferiert. Die organische Phase wurde letztlich einmal mit einer gesättigten wässrigen Na_2CO_3 -Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan-Ethylacetat, 50:1 zu 30:1 zu 5:1) des öligen gelben Rückstands lieferte den mutmaßlich diastereomerenreinen Epoxyalkohol (+)-**121** ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 170.25 g/mol) in Form eines noch verunreinigten farblosen Öls (18.346 g, Annahme: 107.8 mmol, dr > 95:5).³²⁷ Das Produkt wurde unter Verzicht auf weitergehende Analyse direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer farblosen Lösung des verunreinigten Öls aus vorheriger Stufe (Annahme: 107.8 mmol des kontaminierten Epoxyalkohols **121**, 1 equiv) in 460 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 611.8 g, 7.204 mol, 67 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$, 68.08 g/mol, 23.463 g, 344.6 mmol, 3.2 equiv),

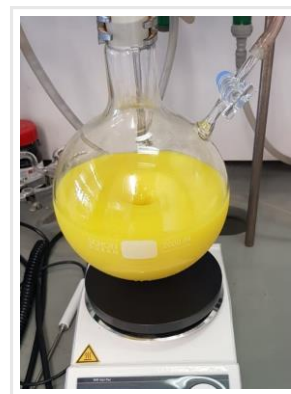
³²⁷ Die säulenchromatographische Reinigung an dieser Stelle diene lediglich der Abtrennung des begleitenden all-*cis*-Piperitoloxids, welches im Zuge der dirigierten Prileschajew-Epoxidierung als unerwünschtes Diastereomer vorlag. Eine vollständige Entfernung sämtlicher Verunreinigungen erfolgte erst nach der darauffolgenden Silylierung.

4-Dimethylaminopyridin (DMAP, $C_7H_{10}N_2$, 122.17 g/mol, 658 mg, 5.386 mmol, 0.05 equiv) und *tert*-Butylchlor-dimethylsilan (TBSCl, $C_6H_{15}ClSi$, 150.72 g/mol, 25.972 g, 172.3 mmol, 1.6 equiv) gegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde bei Raumtemperatur für 24 h gerührt und anschließend durch die Zugabe von Wasser (500 mL) verdünnt. Das klar und farblose zweiphasige System wurde zusammen mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 300 mL) extrahiert. Abschließend wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und dadurch ein öliges farbloses Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1 zu 50:1) des Rückstands lieferte den Silylether (+)-**122** ($C_{16}H_{32}O_2Si$, 284.52 g/mol, 21.829 g, 76.72 mmol, dr > 95:5 laut NMR-Auswertung, 39% ausgehend von (–)-**68**) als farbloses Öl. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (m, 10H), 1.31 (s, 3H), 1.34–1.45 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.07 (sptd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ –4.4 (CH_3), –3.7 (CH_3), 15.6 (CH_3), 18.3 (C), 20.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.7 (CH), 26.0 (CH_3), 28.7 (CH_2), 41.6 (CH), 61.4 (C), 64.6 (CH), 71.5 (CH). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.



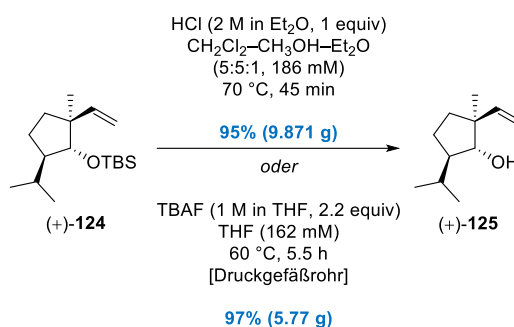
Olefin (+)-124 durch Meinwald-Umlagerung und Wittig-Olefinierung. Zu einer klaren und farblosen Lösung des Silylethers (+)-**122** ($C_{16}H_{32}O_2Si$, 284.52 g/mol, 35.123 g, 123.4 mmol, 1 equiv) in 690 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 917.7 g, 10.81 mol, 88 equiv) wurde bei Raumtemperatur Amberlyst-15³²⁸ (17.562 g, 50% *m/m*) gegeben. Das resultierende heterogene graue Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, ehe das Gemisch mit CH_2Cl_2 durch eine Glasfritte geleitet wurde um Amberlyst-15 von der organischen Phase abzutrennen. Der Rückstand wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingengt. Der erhaltene ölige orange-gelbe Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich den Aldehyd **123** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 123.4 mmol) wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine weiße Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid ($C_{19}H_{18}BrP$, 357.22 g/mol, 57.405 g, 160.7 mmol, 1.3 equiv) in 1.2 L Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1.068 kg, 14.81 mol, 120 equiv) wurde zunächst durch den Einsatz eines Eiswasserbads gekühlt und bei 0 °C eine kommerziell erhältliche Natriumhexamethyldisilazid-Lösung (NaHMDS, 2 M in THF, 74.2 mL, 148.4 mmol, 1.2 equiv) zugegeben. Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und die resultierende hellgelb gefärbte Suspension (überschüssiges Wittig-Salz verblieb als weißer Rückstand) bei Raumtemperatur für 1.5 h gerührt. Nach erneuter Kühlung des Reaktionsgemisches durch ein Eiswasserbad wurde bei 0 °C eine Lösung des Rohproduktes aus vorheriger Stufe (Annahme: 123.4 mmol des kontaminierten Aldehyds **123**, 1 equiv) in 200 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 178 g, 2.468 mol, 20 equiv) langsam zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbads wurde die schwachgelbe Suspension [*Hinweis: Nach Zugabe des Aldehyds ist rasch eine deutliche Entfärbung zu beobachten*] bei Raumtemperatur für 75 min gerührt und anschließend bei 0 °C durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (400 mL) verdünnt. Danach wurde das resultierende zweiphasige Gemisch, bestehend aus klarer organischer (schwach gelb) und klarer wässriger Phase (farblos), mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O (je 400 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und anschließend unter vermindertem Druck eingengt (auf ca. 500 mL Lösungsmittelvolumen). Das verbliebene Extrakt wurde mit Kieselgel (ca. 100 g) aufgeschlämmt, die Lösemittel der resultierenden Suspension (leicht orange) unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das erhaltene trocken Pulver direkt auf eine Kie-



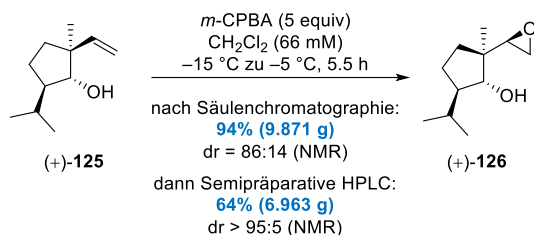
³²⁸ „Amberlyst-15 (wet)“ wurde vor dem Einsatz für mindesten drei Tage in einer Petrischale an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet.

selgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan) lieferte das Olefin (+)-**124** ($C_{17}H_{34}OSi$, 282.54 g/mol, 17.379 g, 61.51 mmol, dr > 95:5 laut NMR-Auswertung, 50% ausgehend von **123**) in Form eines farblosen Öls. R_f 0.76 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.27–1.36 (m, 1H), 1.38–1.51 (m, 2H), 1.56–1.67 (m, 1H), 1.79–1.93 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.93–4.98 (m, 2H), 5.75–5.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ –4.1 (CH_3), –3.3 (CH_3), 16.1 (CH_3), 18.0 (CH_3), 18.3 (C), 19.8 (CH_2), 22.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 27.4 (CH), 35.9 (CH_2), 48.2 (C), 50.8 (CH), 82.4 (CH), 111.5 (CH_2), 147.9 (CH). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.

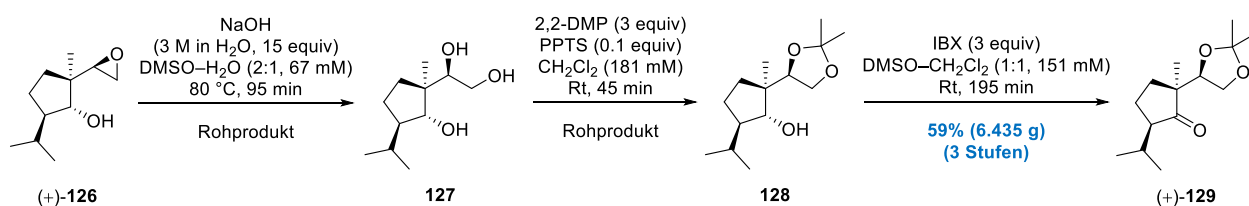


Homoallylalkohol (+)-125 durch Brønsted-Säure-vermittelte Silyletherspaltung. Zu einer klaren und farblosen Lösung des Olefins (+)-**124** ($C_{17}H_{34}OSi$, 282.54 g/mol, 17.379 g, 61.51 mmol, 1 equiv) in einem Lösungsmittelgemisch aus 150 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 199.5 g, 2.349 mol, 38 equiv) und 150 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 118.5 g, 3.699 mol, 60 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine kommerziell erhältliche Salzsäure-Lösung (HCl , 2 M in Et_2O , 30.7 mL, 61.4 mmol, 1 equiv) gegeben. Das farblose Reaktionsgemisch wurde daraufhin in einem auf 70 °C vorgeheizten Ölbad platziert und bei dieser Temperatur für 45 min gerührt. Nach Entfernen des Ölbad wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur und das Gefäß in einem Eiswasserbad platziert. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C durch die vorsichtige Zugabe einer gesättigten wässrigen K_2CO_3 -Lösung verdünnt ($pH > 7$) und das farblos klare zweiphasige Gemisch mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt. Es folgten eine Phasentrennung, die dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (je 300 mL) und die Trocknung ($MgSO_4$) der vereinigten organischen Phasen. Durch Entfernen aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck konnte ein öliger farbloser Rückstand erhalten werden. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 200:1 zu 50:1) des Rückstands ergab den Homoallylalkohol (+)-**125** ($C_{11}H_{20}O$, 168.28 g/mol, 9.871 g, 58.66 mmol, 95%) als farbloses Öl.

Homoallylalkohol (+)-125 durch Fluorid-vermittelte Silyletherspaltung. Das Olefin (+)-**124** ($C_{17}H_{34}OSi$, 282.54 g/mol, 10 g, 35.39 mmol, 1 equiv) wurde zunächst in einem verschließbaren Druckgefäßrohr aus Glas in 140 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 124.6 g, 1.728 mol, 49 equiv) gelöst. Zu der klaren und farblosen Lösung wurde bei Raumtemperatur eine kommerziell verfügbare Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, $C_{16}H_{36}FN$, 1 M in THF, 77.87 mL, 77.87 mmol, 2.2 equiv) gegeben, das Druckgefäßrohr mit einem Teflon-Schraubverschluss geschlossen und anschließend in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren der resultierenden orange Reaktionslösung bei 60 °C für 5.5 h, wurde diese durch Entfernen des Ölbad langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend mit Et_2O in einen Rundkolben überführt. Die klare orange Lösung wurde durch die Zugabe von Kieselgel (ca. 200 g) aufgeschlämmt und alle flüchtigen Bestandteile der resultierenden orangen Suspension unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Das so erhaltene trocken orange Pulver wurde direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Abschließende säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) lieferte den Homoallylalkohol (+)-**125** ($C_{11}H_{20}O$, 168.28 g/mol, 5.77 g, 34.29 mmol, 97%) als farbloses Öl. R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.30–1.37 (m, 2H), 1.45–1.56 (m, 2H), 1.62–1.70 (m, 2H), 1.77–1.86 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H), 5.00–5.05 (m, 2H), 5.83 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 17.1 (CH_3), 19.9 (CH_3), 21.4 (CH_3), 23.5 (CH_2), 31.4 (CH), 35.4 (CH_2), 48.3 (C), 50.4 (CH), 82.2 (CH), 112.2 (CH_2), 147.0 (CH). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.



Epoxyalkohol (+)-126 durch Prileschajew-Epoxidierung. Eine klare und farblose Lösung des Homoallylkohols (+)-125 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$, 168.28 g/mol, 10 g, 59.42 mmol, 1 equiv) in 900 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 1.197 kg, 14.09 mol, 237 equiv) wurde durch die Hilfe eines Kühlbades auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA, $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$, 172.56 g/mol, 51.272 g [73.245 g von 70% *m/m*], 297.1 mmol, 5 equiv) portionsweise zugegeben und die resultierende weiße Suspension über einen Zeitraum von 5.5 h langsam auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach Entfernen des Kühlbades wurde die weiße Suspension durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (500 mL) verdünnt, das resultierende trübe Zweiphasengemisch (milchig-weiß) langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend für 1 h gerührt. Nach dem Überführen des Gemisches mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter und Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 500 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeeengt (auf ca. 500 mL Lösungsmittelvolumen). Das verbliebene Extrakt wurde mit CH_2Cl_2 erneut in einen Scheidetrichter gegeben und je einmal mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (je 500 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, woraus ein öliger farbloser Rückstand hervorging. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1) des Rückstands lieferte den Epoxyalkohol (+)-126 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 184.28 g/mol, 10.285 g, 55.81 mmol, $d_r = 86:14$ laut NMR-Auswertung, 94%) als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Öls. Eine weiterführende Trennung der diastereomeren Epoxyalkohole (10.285 g, 55.81 mmol) erfolgte mithilfe von Semipräparativer HPLC (PerfectChrom 60 Si 250 \times 20 mm, 5 μm ; *n*-Heptan–Isopropanol, 95:5; 15.2 mL/min; R_t^{Haupt} : 12.02 min, R_t^{Minder} : 13.14 min) und lieferte letztlich den diastereomerenreinen Epoxyalkohol (+)-126 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 184.28 g/mol, 6.963 g, 37.78 mmol, $d_r > 95:5$ laut NMR-Auswertung, 64% ausgehend von (+)-125) in Form eines farblosen Öls. R_f 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.24–1.32 (m, 1H), 1.39–1.46 (m, 1H), 1.53 (br. s, 1H), 1.55–1.81 (m, 4H), 2.66–2.71 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 16.2 (CH_3), 19.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 23.2 (CH_2), 30.8 (CH), 33.1 (CH_2), 44.2 (C), 44.6 (CH_2), 51.1 (CH), 58.6 (CH), 79.2 (CH). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.

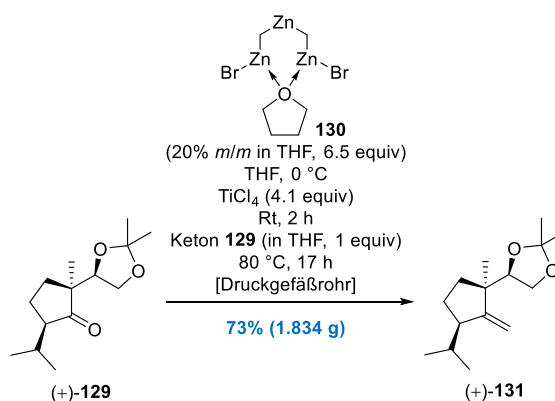


Keton (+)-129 durch Nucleophile Epoxid-Ringöffnung, Transketalisierung und IBX-Oxidation. In einem Schlenk-Kolben wurde der Epoxyalkohol (+)-126 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 184.28 g/mol, 8.35 g, 45.31 mmol, 1 equiv) eingangs in 453 mL Dimethylsulfoxid (DMSO , $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$, 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 498.3 g, 6.378 mol, 141 equiv) gelöst. Zu der klar farblosen Lösung wurde bei Raumtemperatur eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (NaOH , 3 M in H_2O , 227 mL, 681 mmol, 15 equiv) gegeben und dieses anschließend in einem vorgeheizten Ölbad ($80\text{ }^\circ\text{C}$) platziert. Nach Rühren der resultierenden orange-roten Reaktionslösung bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ für 95 min, wurde diese durch Entfernen des Ölbad langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und ferner mit einem Eiswasserbad gekühlt. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ folgte die langsame Zugabe einer wässrigen Salzsäure-Lösung (HCl , 2 M in H_2O , 340 mL, 680 mmol, 15 equiv) und das Überführen des entfärbten zweiphasigen Gemisches in einen Scheidetrichter mit CH_2Cl_2 . Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 (je 300 mL) sowie zweimal mit EtOAc (je 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit einer gesättigten wässrigen NaCl -Lösung (je 1 L) gewaschen. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile wurden ein öliger oranger Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 1:2) der vereinigten Rückstände lieferte ein kontaminiertes gelbes Öl (Rohprodukt enthielt vermutlich

das Triol **127** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 45.31 mmol) welches in der nächsten Stufe unter Verzicht auf eine näherführende Analyse direkt weiter eingesetzt wurde.

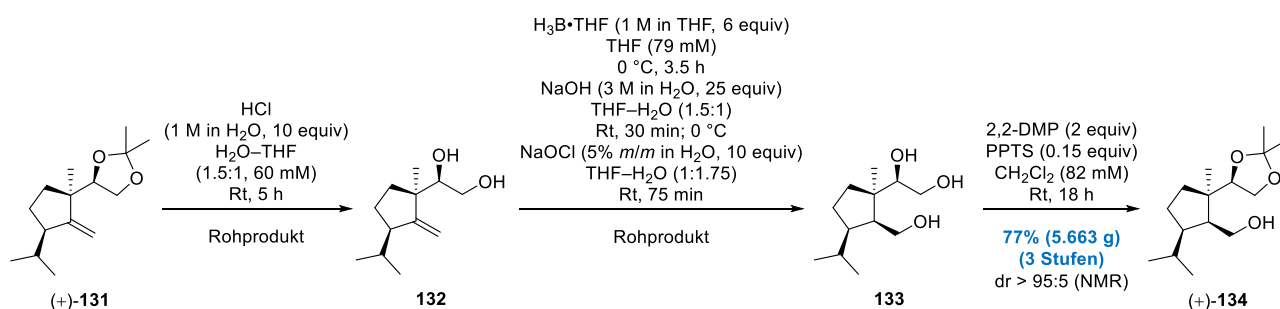
Zu einer gelben Lösung des Rohprodukts aus vorheriger Stufe (Annahme: 45.31 mmol des kontaminierten Triols **127**, 1 equiv) in 250 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 332.5 g, 3.915 mol, 86 equiv) wurden bei Raumtemperatur sukzessiv 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$, 104.15 g/mol, 0.85 g/mL, 16.66 mL, 14.161 g, 136 mmol, 3 equiv) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, 251.3 g/mol, 1.139 g, 4.532 mmol, 0.1 equiv) geben. Die weiterhin klare gelbe Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 45 min gerührt und im Anschluss mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (250 mL) verdünnt. Das resultierende gelbe zweiphasige Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter transferiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten Phasen wurden zunächst über MgSO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Zurück blieb ein öliges gelber Rückstand, dessen säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1) in einem leicht gelben kontaminierten Öl resultierte (Rohprodukt enthielt vermutlich das Acetonid **128** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 45.31 mmol) und wiederum ohne weitergehende Analyse in der nächsten Stufe direkt weiter umgesetzt wurde.

Eine schwach gelbe Lösung des kontaminierten Öls aus vorheriger Stufe (Annahme: 45.31 mmol des kontaminierten Acetonids **128**, 1 equiv) in einem Lösungsmittelgemisch aus 150 mL Dimethylsulfoxid (DMSO, $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$, 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 165 g, 2.112 mol, 47 equiv) und 150 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 199.5 g, 2.349 mol, 52 equiv) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Idoxybenzoesäure (IBX, $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$, 280.02 g/mol, 38.064 g, 135.9 mmol, 3 equiv) versetzt und die resultierende schwach gelbe Reaktionsmischung (leichter weißer Niederschlag) bei gleichbleibender Temperatur für 195 min gerührt. Nachfolgend wurde die Reaktionslösung mit einem Eiswasserbad gekühlt, bei 0 °C durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (250 mL) sowie einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (200 mL) verdünnt und hierauf mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter gegeben. Einer Trennung der Phasen folgte die dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (je 300 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (je 500 mL) gewaschen und hinterher getrocknet (MgSO_4). Nach dem Einengen der organischen Phasen unter vermindertem Druck konnte ein öliges gelber Rückstand erhalten werden und dessen säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) brachte das Keton (+)-**129** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$, 240.34 g/mol, 6.435 g, 26.77 mmol, 59% ausgehend von (+)-**126**) als farbloses Öl hervor. R_f 0.47 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.66 (ddd, $J = 13.1, 8.9, 7.6$ Hz, 1H), 1.78–1.87 (m, 1H), 1.91–1.98 (m, 1H), 2.07–2.16 (m, 3H), 3.86–3.92 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.2 (CH_3), 21.4 (CH_3), 22.1 (CH_3), 22.2 (CH_2), 25.6 (CH_3), 26.6 (CH_3), 27.4 (CH), 33.4 (CH_2), 49.8 (C), 55.2 (CH), 65.7 (CH_2), 81.4 (CH), 109.0 (C) [Hinweis: Das Signal der Ketocarbonylgruppe ist im dem Anhang beigefügten ^{13}C NMR-Spektrum nicht sichtbar und daher nicht gelistet]. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.



Olefin (+)-131 durch Nysted-Olefinierung. *Anmerkung:* Die nachfolgende Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. In zwei voneinander getrennten verschließbaren Druckgefäßrohren aus Glas wurde das kommerziell erhältliche Nysted-Reagenz (**130**) ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{OZn}_3$, 456.14 g/mol, 20% m/m in THF, 1.186 g/mL, 132.6 mL [2×66.3 mL], 31.453 g [2×78.632 g von 20% m/m], 68.96 mmol [2×34.48 mmol], 6.5 equiv) in 160 mL [2×80 mL] Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 142.4 g [2×71.2 g], 1.975 mol [2×987.4 mmol], 186 equiv) suspendiert, das Druckgefäß mit einem Septum versehen (Druckausgleich durch Glaspipette) und die resultierende milchig-

weiße Suspension durch ein Eiswasserbad gekühlt. Bei 0 °C wurde anschließend Titan-tetrachlorid (TiCl₄, 189.68 g/mol, 1.73 g/mL, 4.76 mL [2 × 2.38 mL], 16.95 g [2 × 4.117 g], 43.42 mmol [2 × 21.71 mmol], 4.09 equiv) langsam zugetropft [**Vorsicht! Die Reaktion ist heftig und resultiert in der schlagartigen Bildung eines dichten gelben Aerosols. Ein einwandfrei funktionierender Druckausgleich ist zwingend erforderlich. Rückstände und Spritzer durch die Reaktion können mit etwas zusätzlichem THF von Gefäßwand und Gewinde im Inneren des Druckgefäßrohres gespült werden**], das Eiswasserbad daraufhin entfernt und die resultierende graue Suspension bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nachfolgend wurde eine klare farblose Lösung des Ketons (+)-**129** (C₁₄H₂₄O₃, 240.34 g/mol, 2.55 g [2 × 1.275 g], 10.61 mmol [2 × 5.305 mmol], 1 equiv) in 20 mL [2 × 10 mL] Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 17.8 g [2 × 8.9 g], 246.8 mmol [2 × 123.4 mmol], 23.3 equiv) zugegeben, das Druckgefäßrohr mit einem Teflon-Schraubverschluss geschlossen und das Gefäß in einem vorgeheiztem Ölbad (80 °C) platziert. Die resultierende schwarze Reaktionsmischung wurde bei 80 °C für 17 h gerührt, das Ölbad daraufhin entfernt und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Abkühlen wurden die Inhalte der beiden Druckgefäßrohre (Reaktionsmischung und dazugehörige Rückstände) sorgfältig mit reichlich Et₂O (500 mL) in einen separaten Plastikeimer (10 L Gesamtvolumen, ausgestattet mit Magnetrührkern) zusammengeführt und durch ein Eiswasserbad gekühlt. Das Gemisch wurde bei 0 °C durch die Zugabe gesättigter wässriger K₂CO₃-Lösung (200 mL) [**Vorsicht! Vor allem zu Beginn der Zugabe setzt starkes Schäumen ein!**], gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (300 mL) und Wasser (800 mL) verdünnt. Nach Entfernen des Eiswasserbads wurde das grau-schwarze zweiphasige Gemisch schließlich bei Raumtemperatur für 3 h kräftig gerührt [**Hinweis: Eine kräftige Durchmischung vorausgesetzt, tritt ein stetiger Farbwechsel des Gemisches von grün über orange nach gelb auf**]. Das zweiphasige Gemisch wurde mit Et₂O in einen Scheidetrichter gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O (je 700 mL) extrahiert. Trocknung (MgSO₄) der vereinigten organischen Phasen, Entfernung aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) des erhaltenen öligen gelben Rückstands lieferte das Olefin (+)-**131** (C₁₅H₂₆O₂, 238.37 g/mol, 1.834 g, 7.694 mmol, 73%) als farbloses Öl. R_f 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.32–1.38 (m, 4H), 1.39–1.49 (m, 4H), 1.65–1.76 (m, 2H), 1.82–1.92 (m, 1H), 2.44 (tdt, *J* = 7.8, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 17.5 (CH₃), 21.9 (CH₃), 24.6 (CH₂), 25.3 (CH₃), 26.2 (CH₃), 26.5 (CH₃), 28.7 (CH), 33.5 (CH₂), 47.2 (C), 50.6 (CH), 66.1 (CH₂), 81.9 (CH), 106.2 (CH₂), 108.7 (C), 160.6 (C). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.

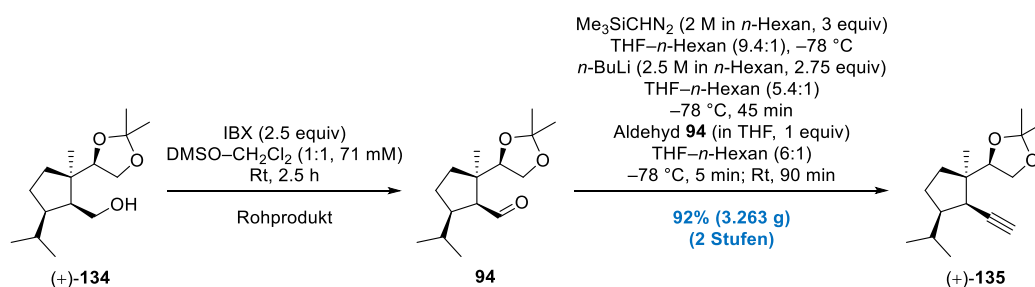


Alkohol (+)-134 durch Acetalhydrolyse, anti-Markovnikov Hydratisierung und Transketalisierung. Zu einer klaren farblosen Lösung des Olefins (+)-**131** (C₁₅H₂₆O₂, 238.37 g/mol, 6.81 g, 28.57 mmol, 1 equiv) in 190 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 169.1 g, 2.345 mol, 82 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine wässrige Salzsäure-Lösung (HCl, 1 M in H₂O, 286 mL, 286 mmol, 10 equiv) zugegeben und das resultierende farblose Zweiphasengemisch für 5 h gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch durch Zuhilfenahme eines Eiswasserbads gekühlt und durch die langsame Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (pH > 7) verdünnt. Nach Entfernung des Kühlbads sowie Überführen des zweiphasigen Gemisches in einen Scheidetrichter mit CH₂Cl₂, wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase sechsmal mit CH₂Cl₂ (je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, woraus ein leicht gelbes Öl (Rohprodukt enthielt vermutlich das Diol **132** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 28.57 mmol) hervorging welches in der nächsten Stufe ohne Analyse direkt weiter umgesetzt wurde.

Eine schwach gelbe Lösung des Rohprodukts aus vorheriger Stufe (Annahme: 28.57 mmol des kontaminierten Diols **132**, 1 equiv) in 190 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 169.1 g, 2.345 mol, 82 equiv)

wurde mittels Eiswasserbad gekühlt. Im Nachhinein wurde eine kommerziell erhältliche Lösung des Boran–Tetrahydrofuran-Komplexes ($\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$, 1 M in THF, 171 mL, 171 mmol, 6 equiv) bei 0 °C über einen Zeitraum von 15 min zugetropft und die nach wie vor klare und schwach gelbe Reaktionsmischung bei 0 °C für weitere 3.5 h gerührt. Daraufhin wurde (ebenfalls bei 0 °C) eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (NaOH, 3 M in H_2O , 238 mL, 714 mmol, 25 equiv) über 5 min langsam zugegeben [**Vorsicht! Starkes Schäumen setzt verzögert ein!**], das Eiswasserbad entfernt und das Zweiphasengemisch bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach erneutem Kühlen des Gemisches auf 0 °C (Eiswasserbad) wurde eine kommerziell erhältliche Natriumhypochlorit-Lösung (NaOCl, 74.44 g/mol, 5% *m/m* in H_2O , 1.083 g/mL, 393 mL, 21.281 g, 285.9 mmol, 10 equiv) zugegeben, das Eiswasserbad entfernt und das resultierende gelbe Zweiphasengemisch bei Raumtemperatur nochmals für weitere 75 min gerührt. Nach einem letzten Abkühlen (Eiswasserbad) wurde das zweiphasige Gemische nacheinander mit einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung sowie einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (je 200 mL) verdünnt und anschließend mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase sechsmal mit CH_2Cl_2 (je 400 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Entfernung aller Lösungsmittel unter vermindertem Druck ergab ein gelbes Öl (Rohprodukt enthielt vermutlich das Triol **133** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 28.57 mmol) welches in der nächsten Stufe ohne nähere Analyse direkt weiter umgesetzt wurde.

Eine gelbe Lösung des erhaltenen Rückstands aus vorheriger Stufe (Annahme: 28.57 mmol des kontaminierten Triols **133**, 1 equiv) in 350 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 465.5 g, 5.481 mol, 192 equiv) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$, 104.15 g/mol, 0.85 g/mL, 7 mL, 5.95 g, 57.13 mmol, 2 equiv) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, 251.30 g/mol, 1.077 g, 4.286 mmol, 0.15 equiv) versetzt. Die weiterhin klar gelbe Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt und hinterher durch die Zugabe von Kieselgel (ca. 20 g) aufgeschlämmt. Abschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile der schwach gelben Suspension unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene trockene Pulver (schwach gelb) direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 40:1 zu 20:1 zu 10:1) des Pulvers lieferte den Alkohol (+)-**134** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$, 256.39 g/mol, 5.663 g, 22.09 mmol, *dr* > 95:5 laut NMR-Auswertung, 77% ausgehend von (+)-**131**) als farblosen kristallinen Feststoff (siehe Bild). R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.19–1.33 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.44–1.56 (m, 2H), 1.75–1.89 (m, 3H), 3.21 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.5, 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 11.5, 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 22.1 (CH_3), 22.4 (CH_3), 22.5 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.2 (CH_3), 28.8 (CH_2), 29.6 (CH), 33.9 (CH_2), 45.8 (C), 49.6 (CH), 52.8 (CH), 59.5 (CH_2), 65.8 (CH_2), 80.1 (CH), 109.2 (C). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.



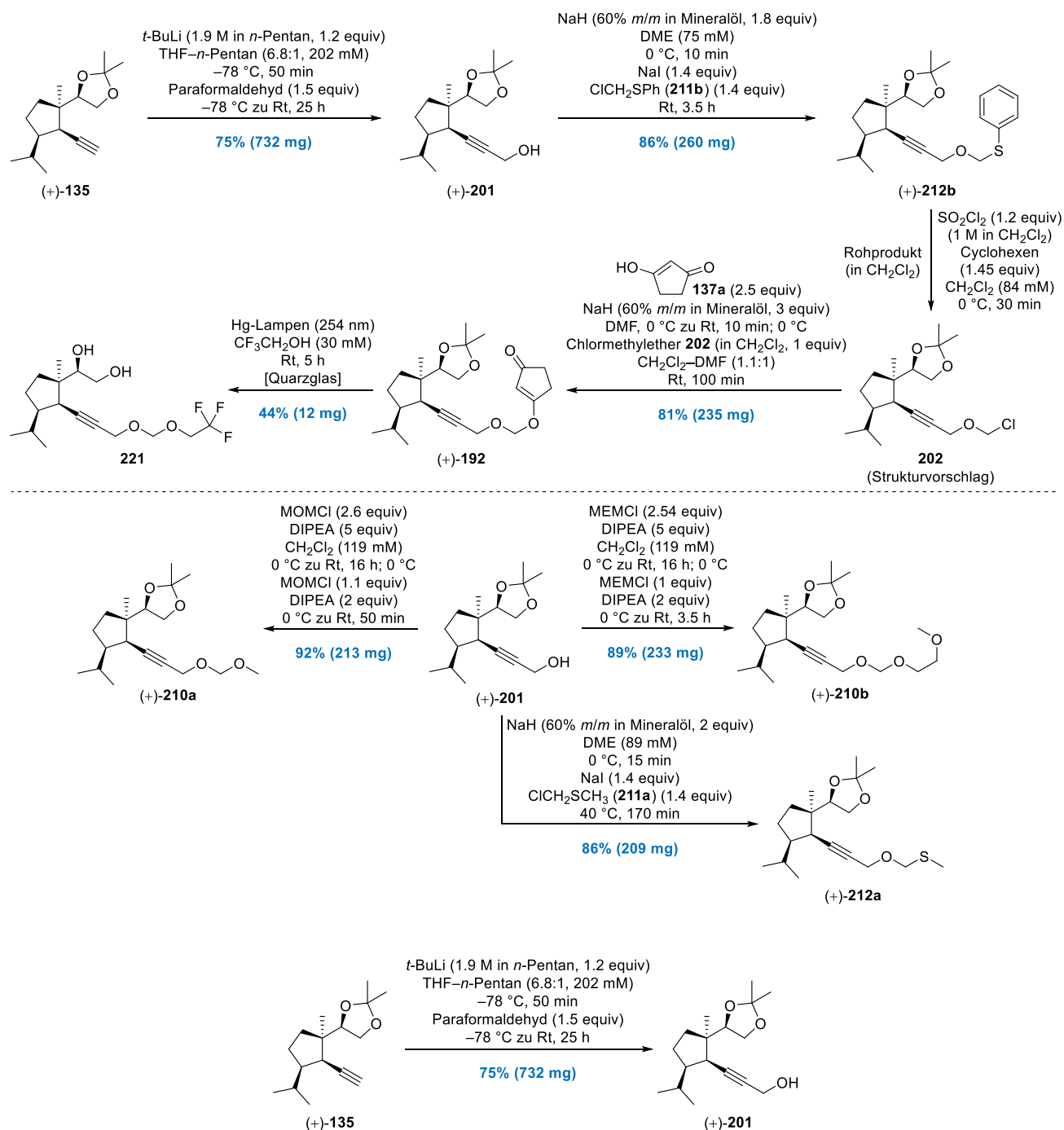
Alkin (+)-135 durch IBX-Oxidation und Reduktive Homologisierung. Zu einer klaren farblosen Lösung des Alkohols (+)-**135** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$, 256.39 g/mol, 3.628 g, 14.15 mmol, 1 equiv) in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 100 mL Dimethylsulfoxid (DMSO, $\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$, 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 110 g, 1.408 mol, 100 equiv) und 100 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 133 g, 1.566 mol, 111 equiv) wurde bei Raumtemperatur 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$, 280.02 g/mol, 9.906 g, 35.38 mmol, 2.5 equiv) gegeben. Die anfangs weiße Suspension resultierte mit der Zeit in einem klaren farblosen Reaktionsgemisch und wurde bei Raumtemperatur für 2.5 h gerührt. Anschließend erfolgte die Verdünnung des Gemisches mit einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - sowie einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (je 100 mL), wobei das resultierende zweiphasige Gemisch bei Raumtemperatur für weitere 30 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde daraufhin mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 zurück in den Schei-

detrichter transferiert, zweimal mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (je 500 mL) gewaschen und abschließend getrocknet (Na_2SO_4). Unter vermindertem Druck wurden alle flüchtigen Bestandteile entfernt und das dadurch erhaltene leicht gelbe Öl (Rohprodukt enthielt vermutlich den Aldehyd **94** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 14.15 mmol) wurde unter Verzicht auf eine eingängige Analyse in der nächsten Stufe ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Eine gelbe Lösung von Trimethylsilyldiazomethan ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Si}$, 2 M in *n*-Hexan, 21.23 mL, 42.46 mmol, 3 equiv) [**Vorsicht!** *Me₃SiCHN₂ ist ein äußerst gefährliches Atemgift und nachweislich krebserregend!*] in 200 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 178 g, 2.468 mol, 174 equiv) wurde durch Zuhilfenahme eines Kühlbads auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt (Aceton-flüssiger Stickstoff). Es wurde eine kommerziell erhältliche *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in *n*-Hexan, 15.57 mL, 38.93 mmol, 2.75 equiv) langsam zugeben und die resultierende klare orange-rote Reaktionslösung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 45 min gerührt. Anschließend wurde eine schwach gelbe Lösung des Rohprodukts aus vorheriger Stufe (Annahme: 14.15 mmol des kontaminierten Aldehyds **94**, 1 equiv) in 20 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 17.8 g, 247 mmol, 17.5 equiv) langsam zugetropft und das weiterhin orange-rote Reaktionsgemisch für 5 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Darauffolgend wurde das Kühlbad entfernt, das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 90 min gerührt [**Hinweis:** *Moderate Gasentwicklung setzt während des Auftauens ein*]. Danach wurde die Reaktionslösung durch die Zugabe von H_2O (50 mL) sowie einer wässrigen Essigsäure-Lösung (3 M in H_2O , 94 mL, 282 mmol, 19.93 equiv) langsam verdünnt [**Vorsicht!** *Starke Gasentwicklung!*], das resultierende gelbe Zweiphasengemisch für weitere 75 min bei Raumtemperatur gerührt und danach mit einer gesättigten wässrigen K_2CO_3 -Lösung (200 mL) verdünnt. Das Gemisch wurde mit Et_2O in einen Scheidetrichter gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach Einengen unter vermindertem Druck ein öliger gelber Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 50:1) lieferte das Alkin (+)-**135** ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 250.38 g/mol, 3.263 g, 13.03 mmol, 92% ausgehend von (+)-**134**) als farbloses Öl. R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.18–1.23 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.51–1.57 (m, 1H), 1.74–1.81 (m, 2H), 1.82–1.89 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 20.4 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.0 (CH_2), 31.1 (CH), 33.0 (CH_2), 44.8 (CH), 47.1 (C), 50.0 (CH), 65.8 (CH_2), 74.1 (CH), 80.5 (CH), 82.5 (C), 108.8 (C). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.

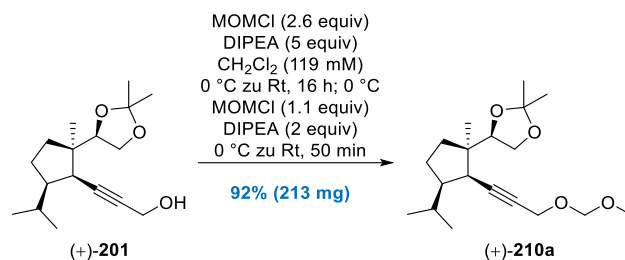
Syntheseübersicht Teil II:

Aufbau des vinylogenen Esters (+)-192 und gescheiterte photochemische Zweikohlenstoffatom-Ringerweiterung

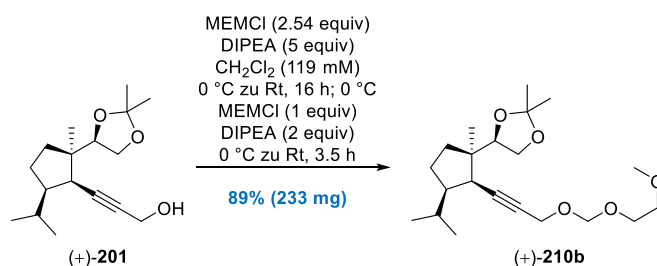


Propargylalkohol (+)-201 durch Hydroxymethylierung. Eine farblos klare Lösung des Alkins (+)-135 ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 250.38 g/mol, 870 mg, 3.475 mmol, 1 equiv) in 15 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 13.35 g, 185 mmol, 53 equiv) wurde mittels Kühlbad (Aceton–flüssiger Stickstoff) auf –78 °C gekühlt. Eine kommerziell erhältliche *tert*-Butyllithium-Lösung ($t\text{-BuLi}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 1.9 M in *n*-Hexan, 2.19 mL, 4.161 mmol, 1.2 equiv) wurde zugetropft und die resultierende schwach gelbe Reaktionslösung bei –78 °C für 45 min gerührt. Im Anschluss daran wurde Paraformaldehyd (CH_2O , 30.03 g/mol, 157 mg, 5.228 mmol, 1.5 equiv) in einer Portion zugegeben und die resultierende milchig-weiße Suspension über 25 h durch langsames Abtauen des Kühlbads auf Raumtemperatur erwärmt. Im Folgenden wurde die mittlerweile wieder farblos klare Reaktionslösung durch die Zugabe von H_2O und einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (je 20 mL) verdünnt, das Zweiphasengemisch mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene farblose Rück-

stand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) und somit der Propargylalkohol (+)-**201** (C₁₇H₂₈O₃, 280.41 g/mol, 732 mg, 2.61 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = +21.4 (c = 1 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.18–1.23 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.42–1.47 (m, 4H), 1.48–1.55 (m, 2H), 1.69–1.75 (m, 1H), 1.76–1.88 (m, 2H), 2.66–2.69 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 20.6 (CH₃), 21.9 (CH₃), 22.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.1 (CH₂), 31.2 (CH), 33.1 (CH₂), 45.0 (CH), 47.3 (C), 50.2 (CH), 51.7 (CH₂), 65.8 (CH₂), 80.7 (CH), 84.3 (C), 84.5 (C), 108.8 (C); IR ν 3445 (s), 2955 (s), 2870 (m), 2360 (w), 1455 (m), 1370 (s), 1210 (m), 1155 (m), 1015 (s), 860 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₈O₃: C, 72.8; H, 10.1; Gefunden: C, 73.0; H, 10.1.

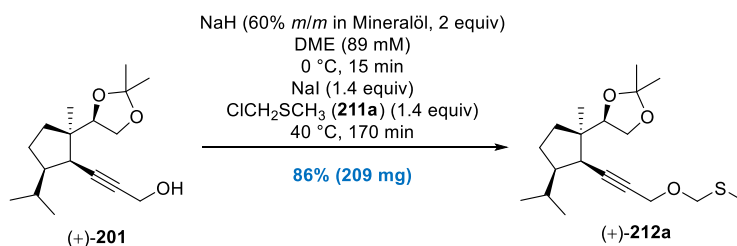


MOM-Ether (+)-210a durch Veretherung. Eine klare farblose Lösung des Propargylalkohols (+)-**201** (C₁₇H₂₈O₃, 280.41 g/mol, 200 mg, 0.713 mmol, 1 equiv) in 6 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 7.98 g, 94 mmol, 132 equiv) wurde zunächst mit einem Eiswasserbad gekühlt und anschließend *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C₈H₁₉N, 129.25 g/mol, 0.75 g/mL, 0.61 mL, 458 mg, 3.544 mmol, 4.97 equiv) und Methylchloromethylether (MOMCl, C₂H₅ClO, 80.51 g/mol, 1.06 g/mL, 0.14 mL, 148 mg, 1.838 mmol, 2.58 equiv) [*Vorsicht! MOMCl ist flüchtig und bewiesenermaßen krebserregend!*] nacheinander bei 0 °C zugegeben. Die resultierende schwach gelbe Suspension wurde durch langsames Abtauen des Kühlbads über 16 h auf Raumtemperatur erwärmt, im Anschluss daran wiederum auf 0 °C gekühlt und erneut *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C₈H₁₉N, 129.25 g/mol, 0.75 g/mL, 0.24 mL, 180 mg, 1.393 mmol, 1.95 equiv) und Methylchloromethylether (MOMCl, C₂H₅ClO, 80.51 g/mol, 1.06 g/mL, 0.06 mL, 64 mg, 0.795 mmol, 1.12 equiv) nacheinander zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 50 min langsam auf Raumtemperatur erwärmt und zum Abbruch der Reaktion Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 1 mL, 790 mg, 24.66 mmol, 34.6 equiv) zugegeben. Die resultierende klare farblose Reaktionslösung wurde mit Kieselgel (ca. 2 g) aufgeschlammmt, alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das trockene farblose Pulver direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte den MOM-Ether (+)-**210a** (C₁₉H₃₂O₄, 324.46 g/mol, 213 mg, 0.656 mmol, 92%) als farbloses Öl. R_f 0.64 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = +17.8 (c = 1 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.17–1.22 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.41–1.48 (m, 4H), 1.53 (ddd, J = 12.3, 12.3, 4.2 Hz, 1H), 1.68–1.88 (m, 3H), 2.67–2.69 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 7.9, 7.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 20.6 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.1 (CH₃), 24.9 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.2 (CH₂), 31.2 (CH), 33.1 (CH₂), 45.1 (CH), 47.3 (C), 50.3 (CH), 54.6 (CH₂), 55.7 (CH₃), 65.8 (CH₂), 80.7 (CH), 81.4 (C), 84.8 (C), 94.4 (CH₂), 108.8 (C); IR ν 2955 (m), 1455 (w), 1365 (m), 1265 (w), 1210 (m), 1150 (m), 1100 (m), 1045 (s), 990 (m), 920 (m), 860 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₃₂O₄: C, 70.3; H, 9.9; Gefunden: C, 70.4; H, 10.2.



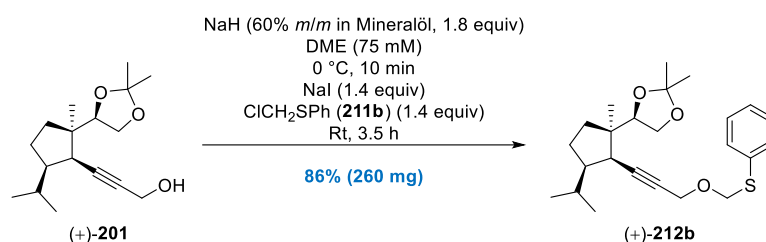
MEM-Ether (+)-210b durch Veretherung. Eine klare farblose Lösung des Propargylalkohols (+)-**201** (C₁₇H₂₈O₃, 280.41 g/mol, 200 mg, 0.713 mmol, 1 equiv) in 6 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 7.98 g, 94 mmol,

132 equiv) wurde zunächst mit einem Eiswasserbad gekühlt und anschließend *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C₈H₁₉N, 129.25 g/mol, 0.75 g/mL, 0.61 mL, 458 mg, 3.544 mmol, 4.97 equiv) und 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl, C₄H₉ClO₂, 124.57 g/mol, 94% *m/m*, 1.09 g/mL, 0.22 mL, 226 mg [240 mg von 94% *m/m*], 1.814 mmol, 2.54 equiv) nacheinander bei 0 °C zugegeben. Die resultierende schwach gelbe Suspension wurde durch langsames Abtauen des Kühlbads über 16 h auf Raumtemperatur erwärmt, im Anschluss daran wiederum auf 0 °C gekühlt und erneut *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C₈H₁₉N, 129.25 g/mol, 0.75 g/mL, 0.24 mL, 180 mg, 1.393 mmol, 1.95 equiv) und 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl, C₄H₉ClO₂, 124.57 g/mol, 94% *m/m*, 1.09 g/mL, 0.09 mL, 92 mg [98 mg von 94% *m/m*], 0.739 mmol, 1.04 equiv) nacheinander zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 3.5 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt, durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (10 mL) verdünnt und das resultierende Zweiphasengemisch anschließend für weitere 30 min gerührt. Das Gemisch wurde daraufhin mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut in einen Scheidetrichter (CH₂Cl₂) transferiert, einmal mit einer wässrigen HCl-Lösung (1 M in H₂O, 50 mL) gewaschen und die organischen Phasen getrocknet (MgSO₄). Einengen unter vermindertem Druck lieferte einen öligen gelben Rückstand, dessen säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1) den MEM-Ether (+)-**210b** (C₂₁H₃₆O₅, 368.51 g/mol, 233 mg, 0.632 mmol, 89%) als farbloses Öl ergab. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = +16.7 (*c* = 1 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.16–1.22 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.40–1.47 (m, 4H), 1.52 (ddd, *J* = 12.3, 12.3, 4.2 Hz, 1H), 1.67–1.87 (m, 3H), 2.65–2.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.54–3.57 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 3.69–3.71 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 20.6 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.2 (CH₃), 24.9 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.2 (CH₂), 31.2 (CH), 33.1 (CH₂), 45.1 (CH), 47.3 (C), 50.2 (CH), 54.7 (CH₂), 59.2 (CH₃), 65.8 (CH₂), 67.3 (CH₂), 71.9 (CH₂), 80.7 (CH), 81.4 (C), 84.8 (C), 93.4 (CH₂), 108.8 (C); IR ν 2935 (m), 1455 (w), 1365 (m), 1265 (w), 1205 (m), 1105 (m), 1045 (s), 990 (m), 860 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₃₆O₅: C, 68.5; H, 9.9; Gefunden: C, 68.5; H, 10.1.

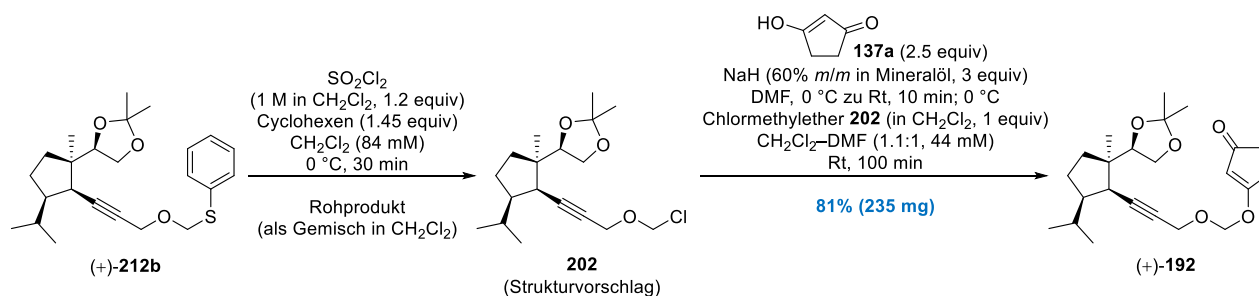


MTM-Ether (+)-212a durch Finkelstein-Reaktion und Nucleophile Substitution. Eine klare farblose Lösung des Propargylalkohols (+)-**201** (C₁₇H₂₈O₃, 280.41 g/mol, 200 mg, 0.713 mmol, 1 equiv) in 8 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 6.96 g, 77.2 mmol, 108 equiv) wurde mittels Eiswasserbad gekühlt und daraufhin bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 34 mg [57 mg von 60% *m/m*], 1.417 mmol, 1.99 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trübe graue Suspension wurde bei 0 °C für 15 min gerührt und anschließend Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 150 mg, 1.001 mmol, 1.4 equiv) und Chloromethylmethylsulfid (**211a**) (C₂H₅ClS, 96.58 g/mol, 95% *m/m*, 96 mg [101 mg von 95% *m/m*], 0.994 mmol, 1.39 equiv) sukzessiv zugegeben. Die resultierende schwach gelbe Suspension wurde in einem vorgeheizten Ölbad (40 °C) platziert und bei 40 °C für 170 min gerührt, ehe die nunmehr orange Suspension durch Entfernen des Ölbad langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Bei 0 °C (Eiswasserbad) wurde das Reaktionsgemisch durch die vorsichtige Zugabe von H₂O und einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (je 10 mL) verdünnt, das zweiphasige Gemisch mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert, die vereinigten Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und sämtliche flüchtige Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) des resultierenden öligen gelben Rückstands lieferte den MTM-Ether (+)-**212a** (C₁₉H₃₂O₃S, 340.52 g/mol, 209 mg, 0.614 mmol, 86%) als schwach gelbes Öl. R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = +24.2 (*c* = 1 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.18–1.23 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.40–1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.52 (ddd, *J* = 12.1, 12.1, 4.4 Hz, 1H), 1.67–1.88 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.66–2.69 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 7.9, 7.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 14.2 (CH₃), 20.5 (CH₃), 21.9 (CH₃), 22.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.2 (CH₂), 31.3 (CH), 33.1 (CH₂), 45.1 (CH), 47.4 (C), 50.3 (CH), 54.9 (CH₂), 65.8 (CH₂), 73.1 (CH₂), 80.7

(CH), 81.0 (C), 85.4 (C), 108.9 (C); IR ν 2955 (m), 1455 (w), 1365 (m), 1210 (m), 1155 (w), 860 (m), 730 (w), 685 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}$: C, 67.0; H, 9.5; Gefunden: C, 67.2; H, 9.7.

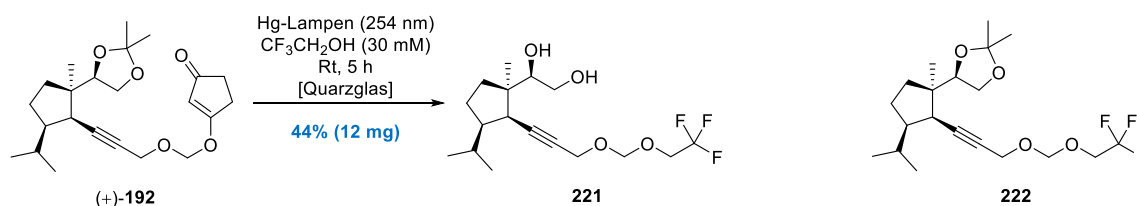


PTM-Ether (+)-212b durch Finkelstein-Reaktion und Nucleophile Substitution. Eine klare farblose Lösung des Propargylalkohols (+)-**201** ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$, 280.41 g/mol, 210 mg, 0.749 mmol, 1 equiv) in 10 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 8.7 g, 96.5 mmol, 129 equiv) wurde mittels Eiswasserbad gekühlt und daraufhin bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 32 mg [54 mg von 60% *m/m*], 1.333 mmol, 1.78 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trübe graue Suspension wurde bei 0 °C für 10 min gerührt und daraufhin Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 157 mg, 1.047 mmol, 1.4 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) ($\text{C}_7\text{H}_7\text{ClS}$, 158.65 g/mol, 1.184 g/mL, 0.14 mL, 166 mg, 1.046 mmol, 1.4 equiv) nacheinander zugegeben. Im Anschluss daran wurde das Kühlbad entfernt und die schwach gelbe Suspension bei Raumtemperatur für 3.5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (20 mL) vorsichtig verdünnt, das resultierende zweiphasige Gemisch mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) des resultierenden öligen orangen Rückstands lieferte den PTM-Ether (+)-**212b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$, 402.59 g/mol, 260 mg, 0.646 mmol, 86%) als schwach oranges Öl. R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.2$ ($c = 1$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.19–1.25 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.41–1.47 (m, 1H [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 1.44 (s, 3H), 1.51 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.68–1.76 (m, 1H), 1.77–1.91 (m, 2H), 2.69–2.72 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.12–5.17 (m, 2H), 7.21–1.25 (m, 1H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 20.5 (CH_3), 22.0 (CH_3), 22.2 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 31.3 (CH), 33.1 (CH_2), 45.1 (CH), 47.4 (C), 50.2 (CH), 55.3 (CH_2), 65.8 (CH_2), 73.5 (CH_2), 80.69 (CH), 80.71 (C), 85.9 (C), 108.9 (C), 126.8 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.1 (CH^{Arom}), 135.9 (C^{Arom}); IR ν 2955 (w), 2870 (w), 1440 (w), 1365 (m), 1305 (w), 1240 (m), 1025 (m), 890 (m), 705 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$: C, 71.6; H, 8.5; Gefunden: C, 71.6; H, 8.6.



Vinyloger Ester (+)-192 durch Umacetalisierung. Zu einer schwach orangen Lösung des PTM-Ethers (+)-**212b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$, 402.59 g/mol, 300 mg, 0.745 mmol, 1 equiv) in 8 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10.64 g, 125 mmol, 168 equiv) wurde Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 0.81 g/mL, 0.11 mL, 89 mg, 1.083 mmol, 1.45 equiv) gegeben und die klare Lösung auf 0 °C (Eiswasserbad) gekühlt. Daraufhin wurde eine kommerziell erhältliche Sulfurylchlorid-Lösung (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 1 M in CH_2Cl_2 , 0.89 mL, 0.89 mmol, 1.19 equiv) langsam zugetropft und die resultierende orange Reaktionslösung bei 0 °C für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chlormethylether **202** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 0.745 mmol) wurde ohne Aufarbeitung oder Reinigung direkt als Lösung weiter umgesetzt.

Eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($C_5H_6O_2$, 98.1 g/mol, 183 mg, 1.865 mmol, 2.5 equiv) in 8 mL Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 7.6 g, 104 mmol, 140 equiv) wurde mit einem Eiswasserbad gekühlt und bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 53 mg [89 mg von 60% *m/m*], 2.208 mmol, 2.96 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trübe Suspension (grün-braun) wurde zunächst bei 0 °C und anschließend bei Raumtemperatur für jeweils 5 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C (Eiswasserbad) wurde die Reaktionsmischung des mutmaßlichen Chlormethylethers **202** (Annahme: 0.745 mmol, 1 equiv) mit Hilfe einer Einwegspritze als Ganzes zugegeben, das Eiswasserbad entfernt und die vereinigte grün-braune Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 100 min gerührt. Danach wurde das Gemisch mit einer gesättigten wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung sowie H_2O (je 10 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter transferiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde je zweimal mit Et_2O und CH_2Cl_2 (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck [*Hinweis: Die vollständige Entfernung von DMF wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 11 mbar oder weniger (42 °C Wasserbadtemperatur) erreicht*] wurde ein viskoser brauner Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 10:1 zu 3:1 zu 1:2) ergab den vinylogenen Ester (+)-**192** ($C_{23}H_{34}O_5$, 390.52 g/mol, 235 mg, 0.602 mmol, 81% ausgehend von (+)-**212b**) als viskoses farbloses Öl. R_f 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); $[\alpha]_D^{25} = +25.4$ ($c = 1$ in $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.20–1.25 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.40–1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.51 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 4.4$ Hz, 1H), 1.64–1.72 (m, 1H), 1.78–1.90 (m, 2H), 2.42–2.46 (m, 2H), 2.62–2.66 (m, 2H), 2.69–2.71 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.49 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz) δ 20.5 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.1 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.4 (CH), 33.1 (CH_2), 34.0 (CH_2), 45.1 (CH), 47.4 (C), 50.2 (CH), 56.7 (CH_2), 65.8 (CH_2), 79.6 (C), 80.7 (CH), 87.1 (C), 92.3 (CH_2), 107.2 (CH), 108.9 (C), 187.7 (C), 206.1 (C); IR ν 2960 (w), 1695 (m), 1445 (w), 1350 (m), 1200 (m), 1090 (m), 1000 (w), 940 (s), 835 (m), 650 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{34}O_5$: C, 70.7; H, 8.8; Gefunden: C, 70.6; H, 9.0.

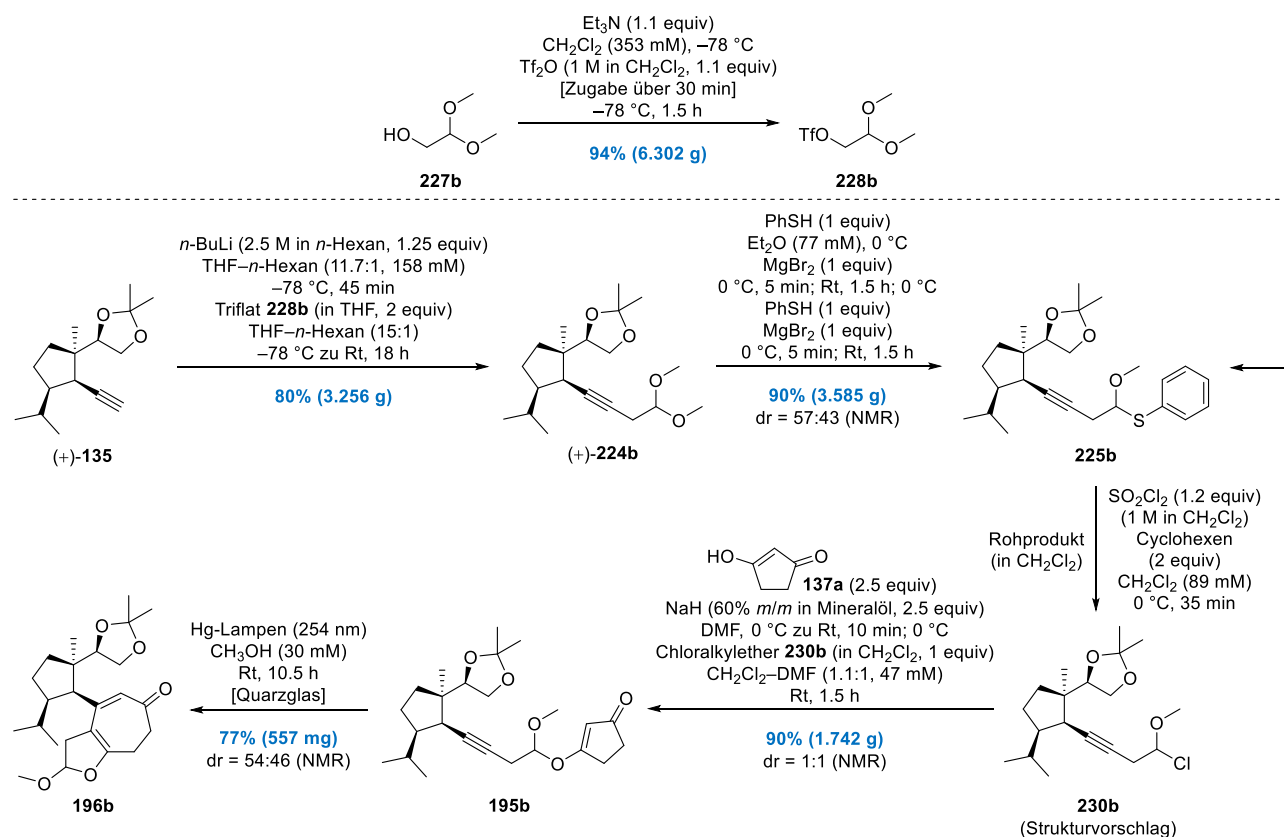


Trifluorethylacetal 221 durch Umacetalisierung und Ketalsspaltung. Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas wurde mit einer farblos klaren Lösung des vinylogenen Esters (+)-**192** ($C_{23}H_{34}O_5$, 390.52 g/mol, 30 mg, 0.077 mmol, 1 equiv) in 2.6 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF_3CH_2OH , 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 3.57 g, 35.7 mmol, 464 equiv) befüllt, mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 5 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{max} = 254$ nm) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde der schwach orange Inhalt des Quarzgefäßes mit $EtOAc$ (ca. 10 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert, mit Kieselgel (ca. 1 g) aufgeschlämmt und alle flüchtigen Bestandteile der orangen Suspension unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende trockene Pulver wurde daraufhin direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) lieferte letztlich das Trifluorethylacetal **221** ($C_{17}H_{27}F_3O_4$, 352.39 g/mol, 12 mg, 0.034 mmol, 44%) als farbloses viskoses Öl. In einem separaten Versuch konnten ebenfalls Spuren des Trifluorethylacetals **222** ($C_{20}H_{31}F_3O_4$, 392.46 g/mol) in Form eines farblosen Öls durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) isoliert werden. **221**: R_f 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.26–1.30 (m, 1H), 1.44–1.51 (m, 1H), 1.62–1.72 (m, 2H), 1.74–1.80 (m, 1H), 1.84–1.90 (m, 1H), 2.06 (br. s, 1H), 2.51 (br. s, 1H), 2.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.54–3.57 (m, 1H), 3.59–3.63 (m, 1H), 3.93 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.82–4.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 21.1 (s, CH_3), 21.9 (s, CH_3), 22.1 (s, CH_3), 28.6 (s, CH_2), 31.2 (s, CH), 33.8 (s, CH_2), 44.5 (s, CH), 49.3 (s, C), 49.4 (s, CH), 55.5 (CH_2), 64.0 (s, CH_2), 64.9 (q, $J = 34.7$ Hz, CH_2CF_3), 78.5 (s, CH), 80.9 (s, C), 85.7 (s, C), 93.7 (s, CH_2), 124.0 (q, $J = 277.8$ Hz, CH_2CF_3). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst. **222**: R_f 0.80 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.18–1.23 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.41–1.47 (m, 1H [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 1.43 (s, 3H), 1.51 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.67–1.73 (m,

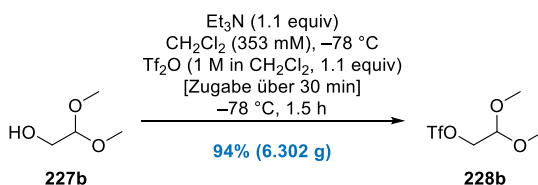
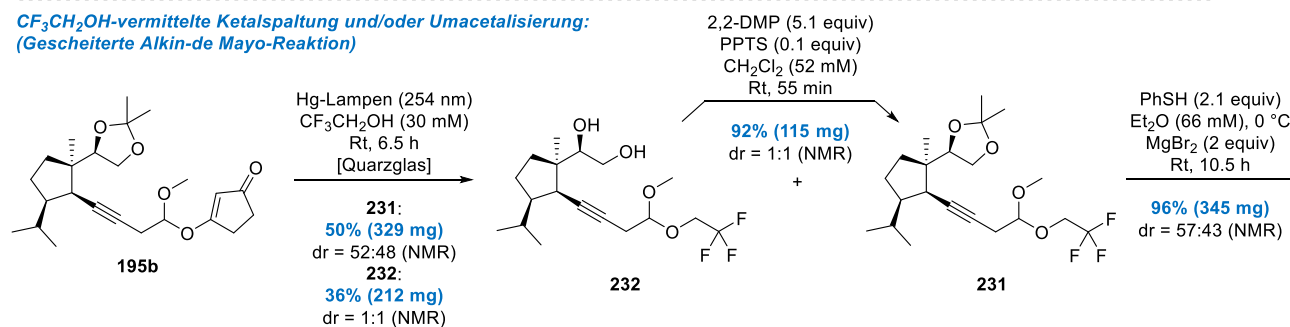
1H), 1.77–1.82 (m, 1H), 1.83–1.88 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.89–3.95 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.51 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.84–4.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 20.5 (s, CH_3), 21.9 (s, CH_3), 22.1 (s, CH_3), 24.9 (s, CH_3), 26.4 (s, CH_3), 28.2 (s, CH_2), 31.3 (s, CH), 33.1 (s, CH_2), 45.1 (s, CH), 47.3 (s, C), 50.2 (s, CH), 55.3 (s, CH_2), 64.9 (q, $J = 34.1$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CF}_3}$), 65.8 (s, CH_2), 80.6 (s, C), 80.7 (s, CH), 85.8 (s, C), 93.9 (s, CH_2), 108.9 (s, C), 124.0 (q, $J = 277.7$ Hz, CH_2CF_3). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

Syntheseübersicht Teil III:

Synthese des vinylogenen Esters 195b, intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion und gescheiterte Ringerweiterung

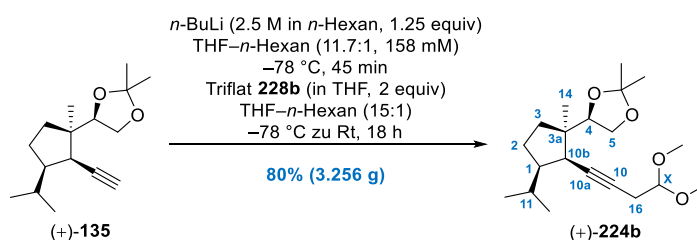
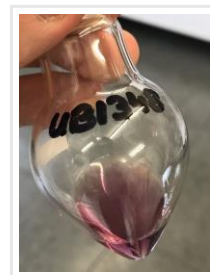


$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ -vermittelte Ketalspaltung und/oder Umacetalisierung: (Gescheiterte Alkin-de Mayo-Reaktion)



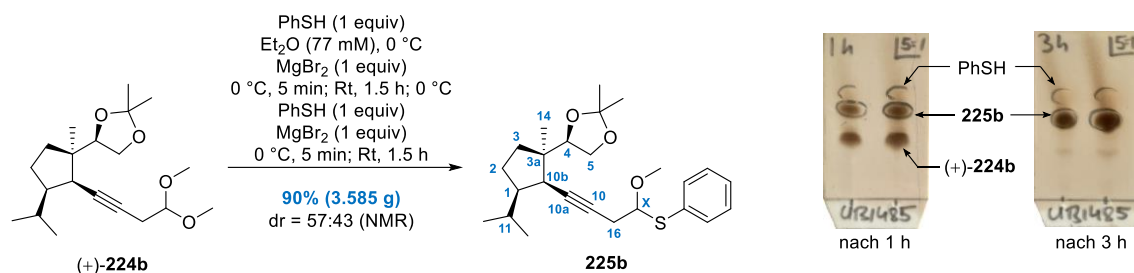
Triflat 228b durch Sulfonylierung. Eine klare und farblose Lösung von 2,2-Dimethoxyethanol (**227b**) ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$, 106.12 g/mol, 1.05 g/mL, 2.85 mL, 2.993 g, 28.2 mmol, 1 equiv) und Triethylamin (Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 4.3 mL, 3.139 g, 31.02 mmol, 1.1 equiv) in 80 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 106.4 g,

1.253 mol, 44 equiv) wurde mittels Kühlbad (Aceton–flüssiger Stickstoff) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde eine kommerziell erhältliche Trifluormethansulfonsäureanhydrid-Lösung (Tf_2O , $\text{C}_2\text{F}_6\text{O}_5\text{S}_2$, 1 M in CH_2Cl_2 , 31 mL, 31 mmol, 1.1 equiv) über einen Zeitraum von 30 min langsam zugetropft (Tropftrichter) und die nach wie vor klare und farblose Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für weitere 1.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch die rasche Zugabe von H_2O (100 mL) verdünnt, das Kühlbad entfernt und das resultierende Zweiphasengemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 zurück in den Scheidetrichter überführt, nacheinander je einmal mit H_2O und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (je 200 mL) gewaschen und die organische Phase abschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Eine vorsichtige Entfernung aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer: 555 zu 480 mbar bei $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ Wasserbadtemperatur) lieferte das Triflat **228b** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 238.18 g/mol, 6.302 g, 26.46 mmol, 94%) als farblose und analytisch reine Flüssigkeit. Eine zusätzliche Aufreinigung der Substanz war nicht von Nöten und diese wurde daher rasch weiter umgesetzt. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (s, 6H), 4.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.63 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 55.0 (s, CH_3), 73.1 (s, CH_2), 100.7 (s, CH), 118.7 (q, $J = 319.7$ Hz, CF_3); IR ν 2946 (w), 2840 (w), 1415 (s), 1245 (m), 1200 (s), 1135 (s), 1075 (s), 815 (m), 765 (m), 765 (w), 610 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 25.2; H, 3.8; Gefunden: C, 25.7; H, 3.8. [Hinweis: Bei Raumtemperatur nimmt die Flüssigkeit nach einigen Stunden eine lila Farbe an (siehe Bild rechts). Eine Lagerung im Frost war ohne nennenswerte Beeinträchtigung der analytischen Reinheit oder Reaktivität der Substanz für mindestens ein Jahr problemlos möglich]

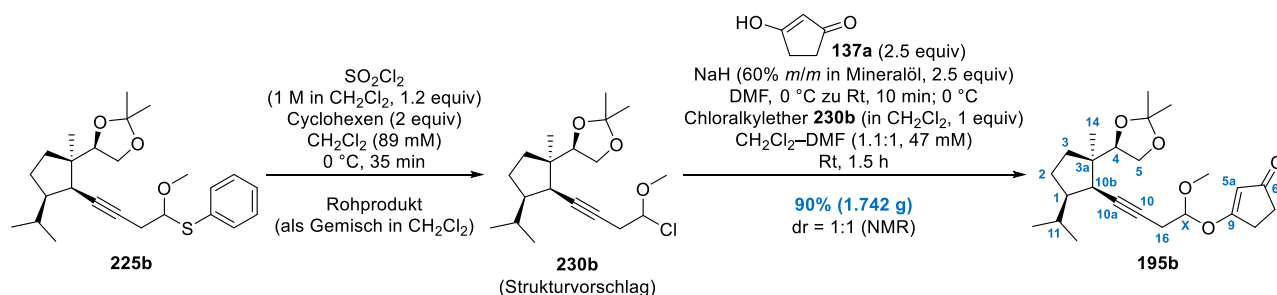


Dimethylacetal (+)-224b durch Alkin-Alkylierung. Eine farblos klare Lösung des Alkins (+)-**135** ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 250.38 g/mol, 3 g, 11.98 mmol, 1 equiv) in 70 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 62.3 g, 864 mmol, 72 equiv) wurde mittels Kühlbad (Aceton–flüssiger Stickstoff) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde eine kommerziell erhältliche n -Butyllithium-Lösung ($n\text{-BuLi}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in $n\text{-Hexan}$, 5.99 mL, 14.98 mmol, 1.25 equiv) zugetropft und die resultierende schwach gelbe Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 45 min gerührt. Im Anschluss daran wurde eine farblose Lösung des Triflats **228b** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 238.18 g/mol, 5.708 g, 23.97 mmol, 2 equiv) in 20 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 17.8 g, 247 mmol, 20.6 equiv) langsam zugetropft und die resultierende farblose Reaktionsmischung durch langsames Abtauen des Kühlbads über 18 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von H_2O (50 mL) sowie einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (3 M in H_2O , 12 mL, 36 mmol, 3 equiv) verdünnt. Das farblose Zweiphasengemisch wurde für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt, ehe dieses mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 50 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit Et_2O in einen Scheidetrichter transferiert und nacheinander je einmal mit H_2O und einer gesättigten wässrigen NaCl -Lösung (je 200 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeeengt, sodass ein leicht gelber öliges Rückstand verblieb. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 30:1 zu 20:1) lieferte das Dimethylacetal (+)-**224b** ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$, 338.49 g/mol, 3.256 g, 9.619 mmol, 80%) als farbloses Öl. R_f 0.36 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.8$ ($c = 1$ in CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.89 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3$), 0.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3$), 0.98 (s, 3H, 14- CH_3), 1.14–1.20 (m, 1H, 3- CH_2), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.40–1.47 (m, 4H, Acetonid- CH_3 +2- CH_2), 1.52 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 4.4$ Hz, 1H, 3- CH_2), 1.71–1.77 (m, 2H, 1- CH +11- CH), 1.79–1.86 (m, 1H, 2- CH_2), 2.52 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 2H, 16- CH_2), 2.58–2.61 (m, 1H, 10b- CH), 3.34 (s, 3H, Acetal- CH_3), 3.35 (s, 3H, Acetal- CH_3), 3.67 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, 5- CH_2), 3.93 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, 5- CH_2), 4.52 (dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 1H, x- CH), 4.59 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4- CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 20.5 (14- CH_3), 22.0 ($i\text{-Pr-CH}_3$), 22.1 ($i\text{-Pr-CH}_3$), 24.2 (16- CH_2), 25.0 (Acetonid- CH_3), 26.4 (Acetonid- CH_3), 28.1 (2- CH_2), 31.2 (11- CH), 33.0 (3- CH_2), 45.0 (10b- CH), 47.3 (3a- C), 50.3 (1- CH), 53.0 (Acetal- CH_3), 53.2 (Acetal- CH_3), 65.8

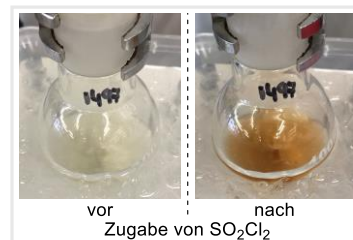
(5-CH₂), 79.9 (10a-C), 80.68 (10-C), 80.71 (4-CH), 103.0 (X-CH), 108.7 (Acetonid-C); IR ν 2955 (m), 2830 (w), 1455 (w), 1380 (m), 1365 (m), 1205 (w), 1160 (s), 1065 (s), 975 (w), 860 (m), 815 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₃₄O₄: C, 71.0; H, 10.1; Gefunden: C, 70.9; H, 10.2.



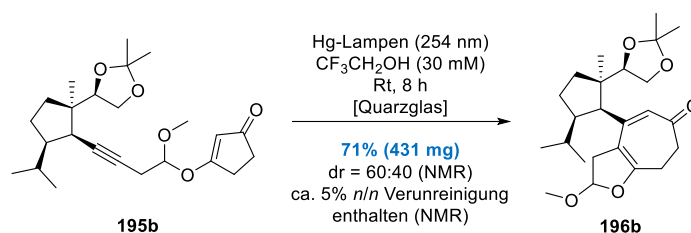
***O,S*-Acetal 225b durch Umacetalisierung.** Eine farblos klare Lösung bestehend aus dem Dimethylacetal (+)-224b (C₂₀H₃₄O₄, 338.49 g/mol, 3.243 g, 9.581 mmol, 1 equiv) und Thiophenol (PhSH, C₆H₆S, 110.18 g/mol, 1.08 g/mL, 0.98 mL, 1.058 g, 9.602 mmol, 1 equiv) in 125 mL Diethylether (Et₂O, C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 88.75 g, 1.197 mol, 125 equiv) wurde als erstes durch ein Eiswasserbad gekühlt. Danach wurde Magnesiumbromid (MgBr₂, 184.11 g/mol, 1.764 g, 9.581 mmol, 1 equiv) bei 0 °C portionsweise zugegeben und die resultierende grau-weiße Suspension bei gleichbleibender Temperatur für 5 min gerührt, ehe das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung daraufhin bei Raumtemperatur für 1.5 h gerührt wurde. Nach erneuter Kühlung der orange-grauen Suspension auf 0 °C (Eiswasserbad) wurden ein weiteres Mal Thiophenol (PhSH, C₆H₆S, 110.18 g/mol, 1.08 g/mL, 0.98 mL, 1.058 g, 9.602 mmol, 1 equiv) und Magnesiumbromid (MgBr₂, 184.11 g/mol, 1.764 g, 9.581 mmol, 1 equiv) zugegeben. Die resultierende orange-graue Suspension wurde bei gleichbleibender Temperatur für 5 min gerührt, ehe das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung daraufhin bei Raumtemperatur für weitere 1.5 h gerührt wurde. Die nunmehr klare orange Reaktionslösung (brauner Rückstand setzte sich ab) wurde ein letztes Mal auf 0 °C (Eiswasserbad) gekühlt und durch die Zugabe von H₂O und einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (je 50 mL) verdünnt. Das orangefarbene Zweiphasengemisch wurde mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt, woraus ein viskoses braunes Öl hervorging. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 50:1) ergab das *O,S*-Acetal 225b (C₂₅H₃₆O₃S, 416.62 g/mol, 3.585 g, 8.605 mmol, dr = 57:43 laut NMR-Auswertung, 90%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines gelben Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 3.51 ppm (s, 3H, CH₃^{Haupt}) und 3.52 ppm (s, 3H, CH₃^{Minder}) bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeregemisch. R_f 0.45 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 0.99 (s, 6H, 14-CH₃), 1.16–1.22 (m, 2H, 3-CH₂), 1.35 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Haupt}), 1.36 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Minder}), 1.44 (s, 6H, Acetonid-CH₃), 1.45–1.52 (m, 2H, 2-CH₂), 1.56 (ddd, *J* = 11.9, 11.9, 4.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 1.73–1.88 (m, 6H, 1-CH+2-CH₂+11-CH), 2.54–2.69 (m, 6H, 10b-CH+16-CH₂), 3.51 (s, 3H, Acetal-CH₃^{Haupt}), 3.52 (s, 3H, Acetal-CH₃^{Minder}), 3.66–3.70 (m, 2H, 5-CH₂), 3.92–3.96 (m, 2H, 5-CH₂), 4.65–4.72 (m, 4H, 4-CH+X-CH), 7.29–7.33 (m, 6H, CH^{Arom}), 7.48–7.53 (m, 4H, CH^{Arom}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 20.22 (14-CH₃^{Haupt}), 20.24 (14-CH₃^{Minder}), 21.80 (2×*i*-Pr-CH₃), 22.03 (*i*-Pr-CH₃^{Haupt}), 22.04 (*i*-Pr-CH₃^{Minder}), 24.87 (Acetonid-CH₃^{Minder}), 24.89 (Acetonid-CH₃^{Haupt}), 26.22 (2×Acetonid-CH₃), 26.59 (16-CH₂^{Haupt}), 26.66 (16-CH₂^{Minder}), 27.88 (2-CH₂^{Haupt}), 27.91 (2-CH₂^{Minder}), 31.04 (11-CH^{Minder}), 31.08 (11-CH^{Haupt}), 32.83 (3-CH₂^{Haupt}), 32.87 (3-CH₂^{Minder}), 44.86 (10b-CH^{Haupt}), 44.89 (10b-CH^{Minder}), 47.28 (3a-C^{Minder}), 47.33 (3a-C^{Haupt}), 50.23 (1-CH^{Haupt}), 50.24 (1-CH^{Minder}), 55.72 (Acetal-CH₃^{Haupt}), 55.79 (Acetal-CH₃^{Minder}), 65.65 (5-CH₂^{Minder}), 65.66 (5-CH₂^{Haupt}), 80.48 (2×10a-C), 80.52 (4-CH^{Minder}), 80.53 (4-CH^{Haupt}), 81.21 (10-C^{Haupt}), 81.32 (10-C^{Minder}), 89.08 (X-CH^{Minder}), 89.22 (X-CH^{Haupt}), 108.56 (Acetonid-C^{Minder}), 108.57 (Acetonid-C^{Haupt}), 127.90 (CH^{Arom}), 127.96 (CH^{Arom}), 128.75 (2×CH^{Arom}), 131.74 (C^{Arom}), 131.99 (C^{Arom}), 134.27 (CH^{Arom}), 134.41 (CH^{Arom}); IR ν 2950 (m), 1585 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1205 (s), 1100 (s), 1065 (s), 1000 (m), 860 (s), 745 (m), 690 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₆O₃S: C, 72.1; H, 8.7; Gefunden: C, 72.1; H, 8.7.



Vinyloger Ester (+)-195b durch Umacetalisierung. Eine klare leicht gelbe Lösung des *O,S*-Acetals **225b** ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$, 416.62 g/mol, dr = 57:43, 2 g, 4.801 mmol, 1 equiv) und Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 0.81 g/mL, 0.97 mL, 786 mg, 9.568 mmol, 1.99 equiv) in 48 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 63.84 g, 752 mmol, 157 equiv) wurde mittels Eiswasserbad gekühlt. Bei 0°C wurde daraufhin eine frisch angefertigte Lösung von Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 1.67 g/mL, 0.47 mL, 785 mg, 5.816 mmol, 1.21 equiv) in 5.8 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 7.714 g, 90.83 mmol, 18.9 equiv) langsam zugetropft und die resultierende orange Reaktionslösung bei 0°C für 35 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chloralkylether **230b** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 4.801 mmol) wurde ohne Aufarbeitung oder Reinigung direkt als Lösung weiter umgesetzt.



Eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 1.177 g, 11.998 mmol, 2.5 equiv) in 48 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 45.6 g, 624 mmol, 130 equiv) wurde mit einem Eiswasserbad gekühlt und bei 0°C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% m/m in Mineralöl, 288 mg [480 mg von 60% m/m], 12 mmol, 2.5 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trübe Suspension (grün-braun) wurde zunächst bei 0°C und anschließend bei Raumtemperatur für jeweils 5 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C (Eiswasserbad) wurde die Reaktionsmischung des mutmaßlichen Chloralkylethers **230b** (Annahme: 4.801 mmol, 1 equiv) mit Hilfe einer Einwegspritze als Ganzes zugegeben, das Eiswasserbad entfernt und die vereinigte grün-braune Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 1.5 h gerührt. Danach wurde das Gemisch bei 0°C (Eiswasserbad) mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (100 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter transferiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 (je 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck [*Hinweis: Die vollständige Entfernung von DMF wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 11 mbar oder weniger (42 °C Wasserbadtemperatur) erreicht*] wurde ein viskoser brauner Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 6:1 zu 2:1) ergab den vinylogenen Ester **195b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, 1.742 g, 4.306 mmol, dr = 1:1 laut NMR-Auswertung, 90% ausgehend von **225b**) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines viskosen schwach gelben Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 3.42 ppm (s, 3H, CH_3) und 3.43 (s, 3H, CH_3) ppm bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomergemisch. R_f 0.36 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85–0.92 (m, 12H, *i*-Pr- CH_3), 0.97 (s, 6H, 14- CH_3), 1.14–1.21 (m, 2H, 3- CH_2), 1.35 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.37–1.52 (m, 10H, Acetonid- CH_3 +2- CH_2 +3- CH_2), 1.61–1.88 (m, 6H, 1-CH+2- CH_2 +11-CH), 2.43 (dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 4H, CH_2), 2.57–2.61 (m, 2H, 10b-CH), 2.62–2.67 (m, 4H, CH_2), 2.71–2.75 (m, 4H, 16- CH_2), 3.42 (s, 3H, Acetal- CH_3), 3.43 (s, 3H, Acetal- CH_3), 3.66 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H, 5- CH_2), 2.88–3.94 (m, 2H, 5- CH_2), 4.49 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H, 4-CH), 4.51 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 1H, 4-CH), 5.16–5.20 (m, 2H, X-CH), 5.41–5.43 (m, 2H, 5a-CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 20.42 (2×14- CH_3), 21.91 (2×*i*-Pr- CH_3), 22.07 (*i*-Pr- CH_3), 22.08 (*i*-Pr- CH_3), 24.66 (16- CH_2), 24.70 (16- CH_2), 25.03 (Acetonid- CH_3), 25.06 (Acetonid- CH_3), 26.37 (2×Acetonid- CH_3), 28.08 (2- CH_2), 28.11 (2- CH_2), 28.80 (CH_2), 28.82 (CH_2), 31.34 (2×11-CH), 33.00 (3- CH_2), 33.02 (3- CH_2), 33.69 (CH_2), 33.72 (CH_2), 45.01 (10b-CH), 45.02 (10b-CH), 47.22 (3a-C), 47.26 (3a-C), 50.21 (2×1-CH), 54.97 (Acetal- CH_3), 55.17 (Acetal- CH_3), 65.79 (2×5- CH_2), 78.65 (10-C), 78.68 (10-C), 80.71 (4-CH), 80.72 (4-CH), 81.33 (2×10a-C), 103.84 (X-CH), 103.98 (X-CH), 106.68 (5a-CH), 106.76 (5a-CH), 108.77 (2×Acetonid-C), 187.50 (2×9-C), 206.05 (2×6-C); IR v 2955 (m), 1710 (m), 1455 (w), 1365 (m), 1340 (m), 1285 (m), 1180 (m), 1060 (m), 1000 (m), 830 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 71.3; H, 9.0; Gefunden: C, 71.3; H, 9.1.



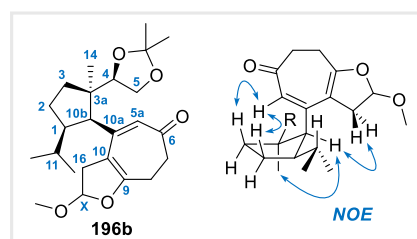
Cycloheptadienon 196b durch Alkin-de Mayo-Reaktion in 2,2,2-Trifluorethanol. *Anmerkung:* Das Ergebnis aus der nachfolgenden Versuchsvorschrift stammt aus einem nicht reproduzierbaren Einzelexperiment.



In einem Reaktionsgefäß aus Quarzglas (60 mL Gesamtvolumen) wurde der vinyloge Ester **195b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, $\text{dr} = 1:1$, 607 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) vorgelegt und in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 94.686 mmol, 457 equiv) gelöst, welches zuvor durch dreimalige freeze-pump-thaw-Zyklen entgast wurde. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 8 h mit den eingebauten UV-C-Lampen ($14 \times 8 \text{ W}$, $E_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 20 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt.

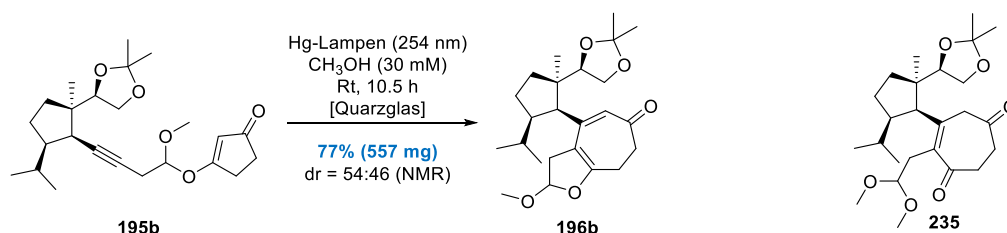
Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte das Cycloheptadienon **196b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, 431 mg, 1.065 mmol, $\text{dr} = 60:40$ laut NMR-Auswertung, 71%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines hochviskosen gelben Öls und enthielt ca. 5% *n/n* (NMR) einer unbekanntnen Verunreinigung. Eine analytisch reine Probe des Cycloheptadienons **196b** konnte in einem separaten Versuch durch Trennung eines **196b**-enthaltenden Substanzgemisches (ca. 10 mg) mithilfe von Präparativer Dünnschichtchromatographie (stationäre Phase: DC-Aluminiumplatte, $20 \times 20 \text{ cm}$; mobile Phase: Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1) als untrennbare Mischung von Diastereomeren ($\text{dr} = 55:45$ laut NMR-Auswertung) in Form eines hochviskosen gelben Öls erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 3.93 ppm (dd, 1H, 4- CH^{Haupt}) und 4.01 ppm (dd, 1H, 4- $\text{CH}^{\text{Minder}}$) bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeregemisch. R_f 0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.71 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 0.75 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H^{Haupt}), 0.87 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H), 1.08 (s, 3H^{Haupt}), 1.09 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.14 (s, 3H^{Haupt}), 1.18 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.26–1.31 (m, 2H), 1.34 (s, 3H^{Haupt}), 1.37 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.60–1.64 (m, 4H), 1.66–1.74 (m, 2H), 2.02–2.09 (m, 2H), 2.10–2.16 (m, 2H), 2.50–2.54 (m, 6H), 2.57–2.61 (m, 1H^{Haupt}), 2.62–2.68 (m, 3H), 2.73–2.79 (m, 1H^{Haupt}), 2.87–2.92 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.21–3.25 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.43–3.47 (m, 1H^{Haupt} [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 3.45 (s, 3H^{Haupt}), 3.48 (s, 3H^{Haupt}), 3.53 (dd, $J = 7.7, 3.3 \text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.54 (dd, $J = 8.1, 3.7 \text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 3.73–3.76 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 8.3, 6.4 \text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 4.01 (dd, $J = 8.3, 6.4 \text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 5.39 (dd, $J = 7.7, 2.9 \text{ Hz}$, 1H^{Haupt}), 5.41 (dd, $J = 7.7, 3.3 \text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 5.59 (s, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 5.60 (s, 1H^{Haupt}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 21.3 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 21.5 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.0 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 22.17 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 22.23 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.4 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 24.4 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 25.1 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 26.3 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 26.6 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 29.3 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 29.6 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 29.7 (CH^{Haupt}), 29.8 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 33.3 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 33.5 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 38.8 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 39.1 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 39.2 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 39.3 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 49.3 (C^{Haupt}), 49.4 (C^{Minder}), 51.7 (CH^{Haupt}), 51.9 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 55.7 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 56.0 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 56.8 (CH^{Haupt}), 57.2 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 65.6 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 65.8 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 78.8 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 79.1 (CH^{Haupt}), 106.1 (CH^{Haupt}), 106.2 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 108.1 (C^{Haupt}), 108.5 (C^{Minder}), 112.3 ($2 \times \text{C}$), 125.1 (CH^{Haupt}), 125.3 ($\text{CH}^{\text{Minder}}$), 151.8 (C^{Haupt}), 152.2 (C^{Minder}), 162.1 (C^{Haupt}), 162.2 (C^{Minder}), 199.0 (C^{Minder}), 199.2 (C^{Haupt}); IR ν 2955 (m), 1620 (s), 1550 (s), 1455 (w), 1365 (s), 1200 (s), 1110 (s), 1065 (s), 1015 (m), 970 (w), 920 (m), 865 (s), 795 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 71.3; H, 9.0; Gefunden: C, 71.1; H, 8.8.

Eine weiterführende Trennung der diastereomeren Cycloheptadienone erfolgte anhand einer gereinigten Probe des **196b**-Diastereomeregemisches ($\text{dr} = 59:41$, NMR) mithilfe von Semipräparativer HPLC (PerfectChrom 60 Si $250 \times 20 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$; *n*-Heptan–Isopropanol, 95:5; 14.5 mL/min). Die Aufklärung der relativen Konfiguration basiert auf der Interpretation von zwei unabhängig voneinander durchgeführten $^1\text{H}^1\text{H}$ NOESY-Experimenten: Für beide Diastereomere sind NOE-Korrelationen sichtbar zwischen 5a-CH und 2- $\text{CH}_2^{\text{Si}}/3\text{-CH}_2^{\text{Re}}/11\text{-CH}$ sowie 10b-CH und 14- $\text{CH}_3/16\text{-CH}_2^{\text{Re}}/16\text{-CH}_2^{\text{Si}}$. Die relative Konfiguration an Kohlenstoffatom CX wurde nicht aufgeklärt.



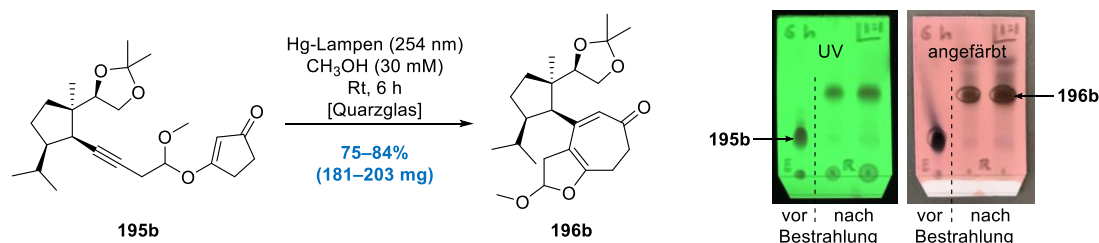
(+)-**196b**^{Haupt} ($R_t = 9.10$ min): $[\alpha]_D^{25} = +31.2$ ($c = 1$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, *i*-Pr- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, *i*-Pr- CH_3), 1.08 (s, 3H, 14- CH_3), 1.15 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.24–1.31 (m, 1H, 3- CH_2^{Si}), 1.35 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.58–1.65 (m, 2H, 2- CH_2^{Si} +3- CH_2^{Re}), 1.66–1.75 (m, 1H, 11-CH), 2.02–2.18 (m, 2H, 1-CH+2- CH_2^{Re}), 2.48–2.55 (m, 3H, CH_2 +10b-CH), 2.56–2.67 (m, 2H, CH_2), 2.70–2.79 (m, 1H, 16- CH_2), 2.46–2.50 (m, 4H, CH_3 +16- CH_2), 3.55 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H, 5- CH_2), 3.75 (dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 1H, 5- CH_2), 3.94 (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 1H, 4-CH), 5.39 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H, X-CH), 5.60 (s, 1H, 5a-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 21.3 (14- CH_3), 22.0 (CH_2), 22.3 (*i*-Pr- CH_3), 22.4 (*i*-Pr- CH_3), 25.1 (Acetonid- CH_3), 26.6 (Acetonid- CH_3), 29.3 (2- CH_2), 29.7 (11-CH), 33.3 (3- CH_2), 39.23 (CH_2 oder 16- CH_2), 39.26 (CH_2 oder 16- CH_2), 49.3 (3a-C), 51.7 (1-CH), 56.0 (CH_3), 56.8 (10b-CH), 65.8 (5- CH_2), 79.1 (4-CH), 106.0 (X-CH), 108.1 (Acetonid-C), 112.2 (10-C), 125.1 (5a-CH), 151.7 (10a-C), 162.1 (9-C), 199.1 (6-C). IR ν 2955 (m), 1620 (s), 1555 (s), 1455 (w), 1370 (s), 1200 (m), 1145 (m), 1110 (s), 1060 (s), 1033 (s), 920 (m), 860 (s), 795 (m) cm^{-1} .

(+)-**196b**^{Minder} ($R_t = 8.47$ min): $[\alpha]_D^{25} = +43.9$ ($c = 1$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*-Pr- CH_3), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*-Pr- CH_3), 1.08 (s, 3H, 14- CH_3), 1.18 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.23–1.32 (m, 1H, 3- CH_2^{Si}), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.58–1.65 (m, 2H, 2- CH_2^{Si} +3- CH_2^{Re}), 1.66–1.73 (m, 1H, 11-CH), 2.00–2.17 (m, 2H, 1-CH+2- CH_2^{Re}), 2.48–2.55 (m, 3H, CH_2 +10b-CH), 2.63–2.69 (m, 2H, CH_2), 2.89 (dddd, $J = 14.9, 7.6, 1.8, 1.8$ Hz, 1H, 16- CH_2^{Si}), 3.19–3.26 (m, 1H, 16- CH_2^{Re}), 3.45 (s, 3H, CH_3), 3.53 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H, 5- CH_2), 3.74 (dd, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 1H, 5- CH_2), 4.00 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H, 4-CH), 5.41 (dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 1H, X-CH), 5.58 (s, 1H, 5a-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 21.5 (14- CH_3), 22.17 (CH_2), 22.21 (*i*-Pr- CH_3), 22.28 (*i*-Pr- CH_3), 24.4 (Acetonid- CH_3), 26.2 (Acetonid- CH_3), 29.6 (2- CH_2), 29.8 (11-CH), 33.5 (3- CH_2), 38.8 (CH_2), 39.1 (16- CH_2), 49.4 (3a-C), 51.9 (1-CH), 55.7 (CH_3), 57.2 (10b-CH), 65.6 (5- CH_2), 78.8 (4-CH), 106.2 (X-CH), 108.5 (Acetonid-C), 112.3 (10-C), 125.3 (5a-CH), 152.1 (10a-C), 162.1 (9-C), 199.0 (6-C); IR ν 2955 (m), 1620 (s), 1550 (s), 1455 (w), 1365 (s), 1200 (m), 1145 (m), 1110 (s), 1065 (s), 1015 (m), 920 (m), 865 (s), 795 (m) cm^{-1} .



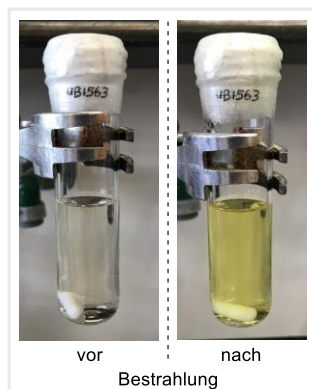
Cycloheptadienon 196b durch Alkin-de Mayo-Reaktion in Methanol. *Anmerkung:* Gemäß der nachfolgenden Prozedur wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Split-and-combine-Prozedur:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, dr = 1:1, 728 mg [2×364 mg], 1.8 mmol [2×0.9 mmol], 1 equiv) in 60 mL [2×30 mL] Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 47.4 g [2×23.7 g], 1.48 mol [2×740 mmol], 822 equiv) wurde zu gleichen Anteilen auf zwei identische Quarzglas-Reaktionsgefäße (je 60 mL Gesamtvolumen) aufgeteilt (Annahme: jedes Reaktionsgefäß enthielt 364 mg **195b** [0.9 mmol] in 30 mL CH_3OH). Die Gefäße wurden mit einem Septum sowie Druckausgleich (kurze Einwegkanüle) versehen und anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die einzelnen Lösungen geleitet. Danach wurden die Reaktionsgefäße mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Die Reaktionsgefäße wurde zusammen im selben Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 10.5 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{\text{max}} = 254$ nm) parallel bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurden die Inhalte aus den beiden Quarzgefäßen mit EtOAc (ca. 40 mL) in einem separaten Glasrundkolben vereint und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 3:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte das Cycloheptadienon **196b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, 557 mg, 1.377 mmol, dr = 54:46 laut NMR-Auswertung, 77%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines hochviskosen gelben Öls. **Best-case:** Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (60 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer schwach gelben Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 404.55 g/mol, 243 mg, dr = 1:1, 0.601 mmol, 1 equiv) in 20 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 820 equiv) befüllt und mit einem Septum sowie Druckausgleich (kurze Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 6.75 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{\text{max}} = 254$ nm) bestrahlt. Nach

Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 20 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte das Cycloheptadienon **196b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, 189 mg, 0.467 mmol, dr = 59:41 laut NMR-Auswertung, 78%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines hochviskosen gelben Öls. **Worst-case:** Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (60 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer schwach gelben Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, dr = 1:1, 485 mg, 1.199 mmol, 1 equiv) in 40 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 31.6 g, 986 mmol, 822 equiv) befüllt und mit einem Septum sowie Druckausgleich (kurze Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 8 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{max} = 254$ nm) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 20 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 15:1 zu 2:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte ein untrennbares Substanzgemisch (374 mg isolierte Masse) in Form eines hochviskosen gelben Öls, welches das Cycloheptadienon **196b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, 333 mg laut NMR-Berechnung, 0.823 mmol, dr = 63:37 laut NMR-Auswertung, 69%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren und das mutmaßliche Enon **235** ($C_{25}H_{40}O_6$, 436.59 g/mol, 41 mg laut NMR-Berechnung, 0.094 mmol, 8%) enthielt. Die analytischen Daten des Cycloheptadienons **196b** sind mit den oben genannten im Einklang. Eine analytisch reine Probe des mutmaßlichen Enons **235** ($C_{25}H_{40}O_6$, 436.59 g/mol) konnte in einem separaten Versuch durch Trennung eines **196b/235**-Substanzgemisches mithilfe von Semipräparativer HPLC (Phenomenex Lux i-Amylose-1 250×4.6 mm, 5 μ m; *n*-Heptan–Isopropanol, 95:5; 0.8 mL/min, $R_t = 9.57$ min) als farbloses Öl gewonnen werden. **235:** R_f 0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.37–1.41 (m, 1H [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 1.40 (s, 3H), 1.54–1.64 (m, 3H), 2.07–2.13 (m, 2H), 2.67–2.69 (m, 2H), 2.72–2.76 (m, 1H), 2.81–2.89 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.60–3.63 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 11.0, 9.7$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

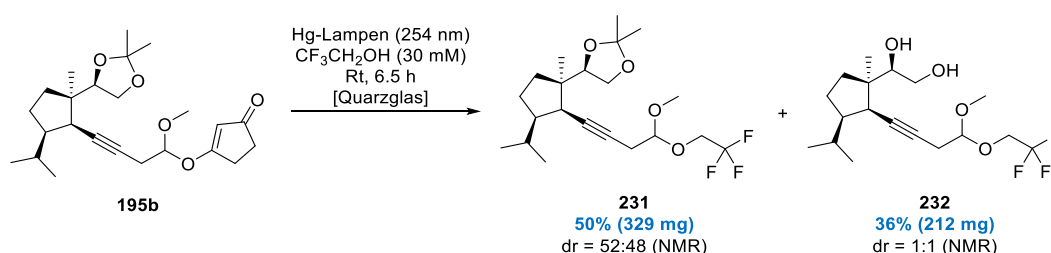


Cycloheptadienon **196b** durch Alkin-de Mayo-Reaktion in Methanol (Versuchsreihe im 0.6 mmol-Maßstab).

Anmerkung: Die folgende Prozedur wurde in vier separaten Ansätzen durchgeführt. Unter der Annahme, dass analytische Reinheit gegeben ist, wurden die Substanzen der einzelnen Ansätze unmittelbar nach der Ausbeutebestimmung ohne NMR-spektroskopische Kontrolle vereint. Es wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Best-case:** Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (40 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer schwach gelben Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, dr = 1:1, 242 mg, 0.598 mmol, 1 equiv) in 20 mL frisch destilliertem Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 825 equiv) befüllt und mit einem Septum sowie Druckausgleich (Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit Aluminiumfolie abgedichtet und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 6 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{max} = 254$ nm) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 20 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte das Cycloheptadienon **196b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, 203 mg, 0.502 mmol, 84%) als mutmaßliches



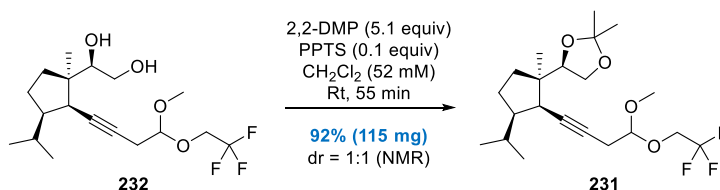
Diastereomergemisch in Form eines hochviskosen gelben Öls. **Worst-case:** Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (40 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer schwach gelben Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, dr = 1:1, 242 mg, 0.598 mmol, 1 equiv) in 20 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 825 equiv) befüllt und mit Septum sowie Druckausgleich (Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit Aluminiumfolie abgedichtet und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 6 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{max} = 254$ nm) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 20 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) des resultierenden gelben Rückstands lieferte das Cycloheptadienon **196b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, 181 mg, 0.447 mmol, 75%) als mutmaßliches Diastereomergemisch in Form eines hochviskosen gelben Öls.



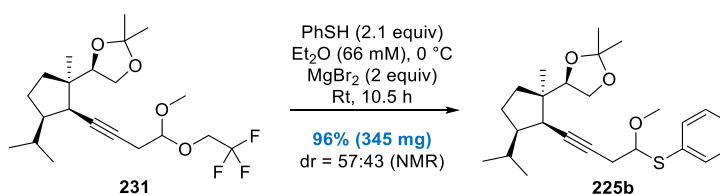
Diol **232** und Acetal **231** durch Ketalspaltung und/oder Umacetalisierung (Gescheiterte Alkin-de Mayo-Reaktion).

Anmerkung: Die nachfolgende Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zwei voneinander getrennte Reaktionsgefäße aus Quarzglas (je 40 mL Gesamtvolumen) wurden mit einer schwach gelben Lösung des vinylogenen Esters **195b** ($C_{24}H_{36}O_5$, 404.55 g/mol, dr = 1:1, 650 mg [2×325 mg], 1.606 mmol [2×0.803 mmol], 1 equiv) in 54 mL (2×27 mL) 2,2,2-Trifluorethanol (CF_3CH_2OH , 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 74.14 g [2×37.07 g], 741 mmol [2×371 mmol], 462 equiv) befüllt. Anschließend wurden die Reaktionsgefäße mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Die beiden Gefäße wurden im selben Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 6.5 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14×8 W, $E_{max} = 254$ nm) parallel bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurden die resultierenden orangen Reaktionslösungen aus den Quarzgefäßen mit EtOAc (ca. 40 mL) in einem separaten Glasrundkolben vereinigt und das Gemisch durch die Zugabe von Kieselgel (ca. 3 g) zu einer orangen Aufschlammung versetzt. Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck lieferte ein trockenes oranges Pulver, welches direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen wurde. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentandithylether, 50:1 zu 20:1 zu 1:1) lieferte das Acetal **231** ($C_{21}H_{33}F_3O_4$, 406.49 g/mol, 329 mg, 0.809 mmol, dr = 52:48 laut NMR-Auswertung, 50%) als farbloses Öl und das Diol **232** ($C_{18}H_{29}F_3O_4$, 366.42 g/mol, 212 mg, 0.579 mmol, dr = 1:1 laut NMR-Auswertung, 36%) als leicht gelbes viskoses Öl. Beide Verbindungen wurden als untrennbare Mischungen von Diastereomeren erhalten. Das Diastereomerenverhältnis für **231** wurde durch Integration der 1H NMR-Signale bei 3.37 ppm (s, 3H, CH_3^{Acetal}) und 3.38 ppm (s, 3H, CH_3^{Acetal}) bestimmt. Das Diastereomerenverhältnis für **232** wurde durch Integration der 1H NMR-Signale bei 3.38 ppm (s, 3H, CH_3^{Acetal}) und 3.39 ppm (s, 3H, CH_3^{Acetal}) bestimmt. Die relative Konfiguration der einzelnen Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf die isolierten Diastereomergemische. **231:** R_f 0.76 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.98 (s, 6H), 1.15–1.20 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.40–1.46 (m, 2H [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 1.43 (s, 6H), 1.50 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.69–1.78 (m, 4H), 1.80–1.86 (m, 2H), 2.53–2.62 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.88–3.94 (m, 6H), 4.55 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz) δ 20.41 (s, CH_3), 20.42 (s, CH_3), 21.90 (s, $2 \times CH_3$), 22.08 (s, $2 \times CH_3$), 24.16 (s, CH_2), 24.18 (s, CH_2), 24.88 (s, CH_3), 24.90 (s, CH_3), 26.37 (s, $2 \times CH_3$), 28.04 (s, CH_2), 28.06 (s, CH_2), 31.26 (s, $2 \times CH$), 32.98 (s, $2 \times CH_2$), 45.02 (s, $2 \times CH$), 47.32 (s, $2 \times C$), 50.30 (s, $2 \times CH$), 53.24 (s, CH_3), 53.66 (s, CH_3), 61.59 (q, $J = 34.7$ Hz, CH_2CF_3), 62.16 (q, $J = 34.7$ Hz, CH_2CF_3), 65.78 (s, $2 \times CH_2$), 79.46 (s, C), 79.49 (s, C), 80.69 (s, CH), 80.71 (s, CH), 80.73 (s, C), 80.78 (s, C), 102.02 (s, CH), 102.7 (s, CH), 108.74 (s, $2 \times C$), 124.09 (q, $J = 277.8$ Hz, CH_2CF_3), 124.13 (q, $J = 277.3$ Hz, CH_2CF_3); IR ν 2955 (m), 2870 (m), 1455 (w), 1420 (w), 1370 (m), 1280 (m), 1155 (s), 1130 (m), 1060 (s), 985 (m), 860 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{33}F_3O_4$: C, 62.1; H,

8.2; Gefunden: C, 62.3; H, 8.3. **232**: R_f 0.18 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.21–1.27 (m, 2H), 1.41–1.49 (m, 2H), 1.62–1.74 (m, 6H), 1.80–1.87 (m, 2H), 2.21 (br. s, 2H), 2.53–2.61 (m, 6H), 2.74 (br. s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.52–3.55 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 11.0, 9.9$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 3.96 (ddd, $J = 9.3, 2.3, 2.3$ Hz, 2H), 4.73 (dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 21.5 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 21.8 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 22.1 (s, $2 \times \text{CH}_3$), 24.0 (s, CH_2), 24.1 (s, CH_2), 28.7 (s, $2 \times \text{CH}_2$), 31.0 (s, $2 \times \text{CH}$), 34.0 (s, $2 \times \text{CH}_2$), 44.4 (s, $2 \times \text{CH}$), 49.19 (s, C), 49.20 (s, C), 49.5 (s, $2 \times \text{CH}$), 53.3 (s, CH), 53.5 (s, CH), 62.15 (q, $J = 34.7$ Hz, CH_2CF_3), 62.17 (q, $J = 34.9$ Hz, CH_2CF_3), 63.9 (s, $2 \times \text{CH}_2$), 78.7 (s, CH), 78.8 (s, C), 79.75 (s, C), 79.80 (s, C), 81.12 (s, C), 81.15 (s, C), 101.8 (s, CH), 101.9 (s, CH), 124.0 (q, $J = 277.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{CF}_3$); IR ν 3415 (m), 2955 (m), 1460 (w), 1365 (w), 1280 (s), 1160 (s), 1130 (s), 1075 (s), 1010 (m), 870 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 59.0; H, 8.0; Gefunden: C, 59.3; H, 7.9.



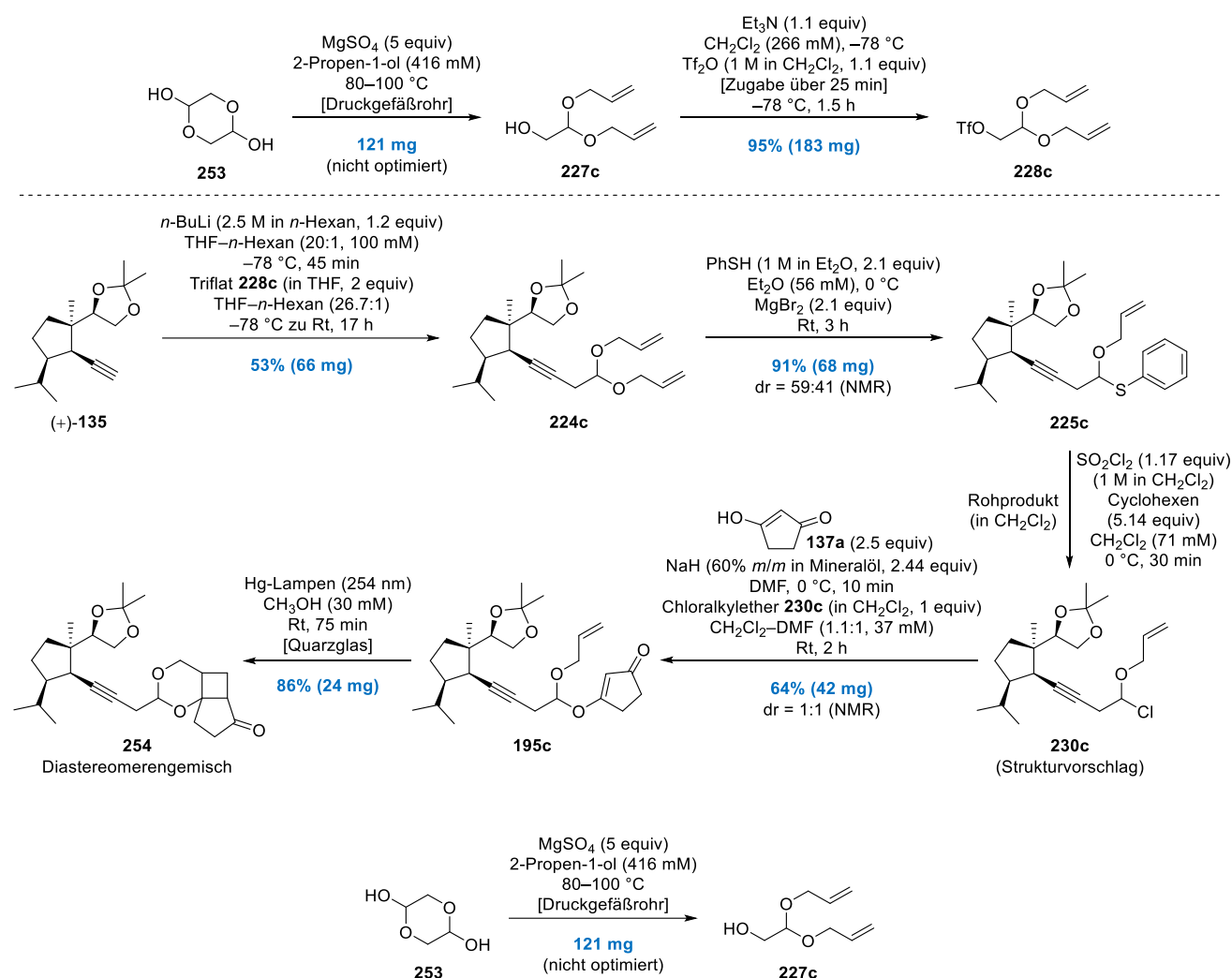
Acetal 231 durch Transketalisierung. Eine farblos klare Lösung des Diols **232** ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4$, 366.42 g/mol, dr = 1:1, 113 mg, 0.308 mmol, 1 equiv) in 6 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 7.98 g, 94 mmol, 305 equiv) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$, 104.15 g/mol, 0.85 g/mL, 0.19 mL, 162 mg, 1.555 mmol, 5.05 equiv) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, 251.30 g/mol, 8 mg, 0.032 mmol, 0.1 equiv) versetzt. Die farblos klare Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 55 min gerührt und anschließend durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 und H_2O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, um einen farblosen öligen Rückstand zu erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte das Acetal **231** ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_4$, 406.49 g/mol, 115 mg, 0.283 mmol, dr = 1:1 laut NMR-Auswertung, 92%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines farblosen Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 3.37 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetal}}$) und 3.38 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Acetal}}$) bestimmt. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



O,S-Acetal 225b durch Umacetalisierung. Eine farblos klare Lösung bestehend aus dem Acetal **231** ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_4$, 406.49 g/mol, dr = 1:1, 350 mg, 0.861 mmol, 1 equiv) und Thiophenol (PhSH , $\text{C}_6\text{H}_6\text{S}$, 110.18 g/mol, 1.08 g/mL, 0.18 mL, 194 mg, 1.761 mmol, 2.05 equiv) in 13 mL Diethylether (Et_2O , $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 9.23 g, 125 mmol, 145 equiv) wurde als erstes durch ein Eiswasserbad gekühlt. Nach Zugabe von Magnesiumbromid (MgBr_2 , 184.11 g/mol, 317 mg, 1.722 mmol, 2 equiv) bei 0°C wurde das Kühlbad entfernt und die resultierende grau-weiße Suspension daraufhin bei Raumtemperatur für 10.5 h gerührt. Die nunmehr klare orange Reaktionslösung (brauner Rückstand setzte sich ab) wurde durch die Zugabe von H_2O und einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (je 10 mL) verdünnt. Das orange-farbene Zweiphasengemisch wurde mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch ein öliger brauner Rückstand resultierte. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 50:1) ergab das O,S-Acetal **225b** ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$, 416.62 g/mol, 345 mg, 0.828 mmol, dr = 57:43 laut NMR-Auswertung, 96%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines leicht gelben Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 3.51 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$) und 3.52 ppm (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$) bestimmt. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.

Syntheseübersicht Teil IV:

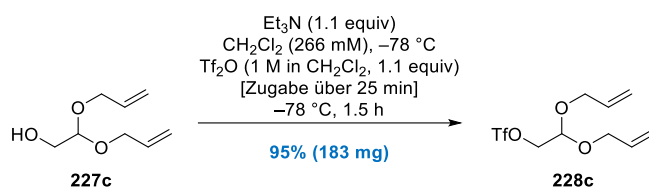
Synthese des vinylogenen Esters 195c und intramolekulare Enon–Alken-(2+2)-Photocycloaddition



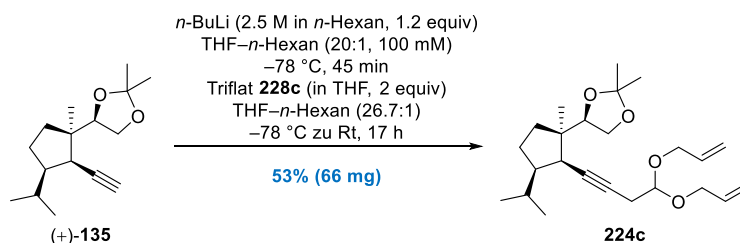
2,2-Bis(allyloxy)ethan-1-ol (227c) durch Acetalisierung. *Anmerkung:* Die nachfolgende Prozedur ist nicht optimiert und wurde bei unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt. Ein verschließbares Druckgefäßrohr aus Glas wurde mit einer klaren und farblosen Lösung von 1,4-Dioxan-2,5-diol²⁶⁰ (**253**) ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$, 120.10 g/mol, 50 mg, 0.416 mmol, 1 equiv) in 1 mL 2-Propen-1-ol ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 58.08 g/mol, 0.854 g/mL, 854 mg, 14.7 mmol, 35 equiv) versehen. Bei Raumtemperatur wurde Magnesiumsulfat (MgSO_4 , 120.37 g/mol, 250 mg, 2.077 mmol, 4.99 equiv) hinzugefügt, das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und die resultierende weiße Suspension anschließend in einem vorgeheizten Ölbad (100 °C) platziert. Die Reaktionsmischung wurde bei 100 °C für 20 h gerührt, ehe das Ölbad entfernt und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von CH_2Cl_2 (ca. 2 mL) verdünnt, der Feststoff durch Filtration (Sand–Watte–Glaspipette) abgetrennt und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, um einen öligen farblosen Rückstand (enthält vermutlich den Alkohol **227c** und nicht näher definierte Verunreinigungen) zu liefern.

Gemäß der oben vorgestellten Prozedur wurde eine separat angefertigte Reaktionsmischung bestehend aus 1,4-Dioxan-2,5-diol²⁶⁰ (**253**) ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$, 120.10 g/mol, 100 mg, 0.833 mmol, 1 equiv), 2-Propen-1-ol ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 58.08 g/mol, 0.854 g/mL, 2 mL, 1.708 g, 29.41 mmol, 35 equiv) und Magnesiumsulfat (MgSO_4 , 120.37 g/mol, 501 mg, 4.162 mmol, 5 equiv) bei 80 °C für 21 h in einem verschlossenen Druckgefäßrohr aus Glas gerührt. Nach erfolgter Aufarbeitung wurden die Rückstände der beiden Reaktionen vereint und durch Säulenchromatographie (n -Pentan–Diethylether, 10:1 zu 5:1) gereinigt, um 2,2-Bis(allyloxy)ethan-1-ol (**227c**) ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$, 158.2 g/mol, 121 mg, 0.765 mmol) als farblose Flüssigkeit zu erhalten. Da die isolierte Substanz aus einer Zusammenführung von unterschiedlichen Ansätzen resultierte, wird an dieser Stelle auf die Angabe einer prozentualen Ausbeute verzichtet. R_f 0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.75–1.82 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 6.4, 5.5$ Hz, 2H), 4.06–4.11 (m, 2H), 4.18–4.23 (m, 2H),

4.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.21 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 2H), 5.31 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 2H), 5.88–5.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 63.2 (CH₂), 68.2 (CH₂), 101.5 (CH), 117.5 (CH₂), 134.4 (CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

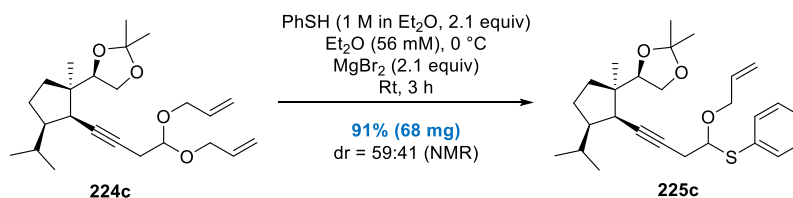


Triflat **228c durch Sulfonylierung.** Eine klare und farblose Lösung von 2,2-Bis(allyloxy)ethan-1-ol (**227c**) (C₈H₁₄O₃, 158.2 g/mol, 105 mg, 0.664 mmol, 1 equiv) und Triethylamin (Et₃N, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 0.1 mL, 73 mg, 0.721 mmol, 1.09 equiv) in 2.5 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 3.325 g, 39.1 mmol, 59 equiv) wurde mittels Kühlbad (Aceton-flüssiger Stickstoff) auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde eine kommerziell erhältliche Trifluormethansulfonsäureanhydrid-Lösung (Tf₂O, C₂F₆O₅S₂, 1 M in CH₂Cl₂, 0.73 mL, 0.73 mmol, 1.1 equiv) über einen Zeitraum von 25 min langsam zugetropft (Einmalspritze) und die nach wie vor klare und farblose Reaktionslösung bei -78°C für weitere 1.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin bei -78°C durch die rasche Zugabe von H₂O (3 mL) verdünnt, das Kühlbad entfernt und das resultierende Zweiphasengemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ und H₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ zurück in den Scheidetrichter überführt, einmal mit H₂O (20 mL) gewaschen und die organische Phase abschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Eine vorsichtige Entfernung aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer: 28°C Wasserbadtemperatur) lieferte das Triflat **228c** (C₅H₉F₃O₅S, 290.35 g/mol, 183 mg, 0.63 mmol, 95%) als farblose und analytisch reine Flüssigkeit. Eine zusätzliche Aufreinigung der Substanz war nicht von Nöten und diese wurde daher rasch weiter umgesetzt. Es wurden keine analytischen Daten der Verbindung erfasst.

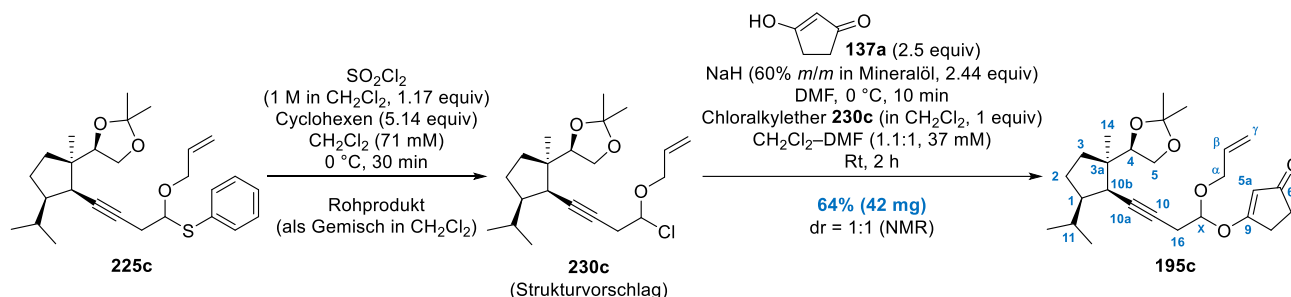


Diallylacetal **224c durch Alkin-Alkylierung.** Eine farblos klare Lösung des Alkins (+)-**135** (C₁₆H₂₆O₂, 250.38 g/mol, 79 mg, 0.316 mmol, 1 equiv) in 3 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2.67 g, 37 mmol, 117 equiv) wurde mittels Kühlbad (Aceton-flüssiger Stickstoff) auf -78°C gekühlt. Es wurde eine kommerziell erhältliche *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 0.15 mL, 0.375 mmol, 1.19 equiv) zugetropft und die resultierende schwach gelbe Reaktionslösung bei -78°C für 45 min gerührt. Im Anschluss daran wurde eine farblose Lösung des Triflats **228c** (C₉H₁₃F₃O₅S, 290.25 g/mol, 182 mg, 0.627 mmol, 1.98 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.3 mmol, 39 equiv) langsam zugetropft und die resultierende farblose Reaktionslösung durch langsames Abtauen des Kühlbads über 17 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von H₂O (2 mL) sowie einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (3 M in H₂O, 0.31 mL, 0.93 mmol, 2.94 equiv) verdünnt. Das farblose Zweiphasengemisch wurde für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt, ehe dieses mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O (je 20 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit Et₂O in einen Scheidetrichter transferiert und nacheinander je einmal mit H₂O und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (je 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck eingeeengt, sodass ein leicht gelber öliger Rückstand verblieb. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan-Ethylacetat, 250:1 zu 50:1) lieferte das Diallylacetal **224c** (C₂₄H₃₈O₄, 390.56 g/mol, 66 mg, 0.169 mmol, 53%) als farbloses Öl. R_f 0.60 (Cyclohexan-Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.13–1.19 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.41–1.47 (m, 1H [Überlappung durch CH₃-Signal]), 1.43 (s, 3H), 1.51 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.70–1.85 (m, 3H), 2.57–2.61 (m, 3H), 3.66 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H),

4.02–4.07 (m, 2H), 4.10–4.16 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J = 10.4, 1.0, 1.0$ Hz, 2H), 5.29 (ddd, $J = 17.4, 1.5, 1.5$ Hz, 2H), 5.87–5.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 20.5 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.2 (CH_3), 25.01 (CH_3), 25.04 (CH_2), 26.4 (CH_3), 28.1 (CH_2), 31.2 (CH), 33.0 (CH_2), 45.0 (CH), 47.3 (C), 50.3 (CH), 65.8 (CH_2), 66.3 (CH_2), 66.9 (CH_2), 79.9 (C), 80.68 (CH), 80.74 (C), 100.5 (CH), 108.7 (C), 116.9 (CH_2), 117.0 (CH_2), 134.5 (CH), 134.6 (CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



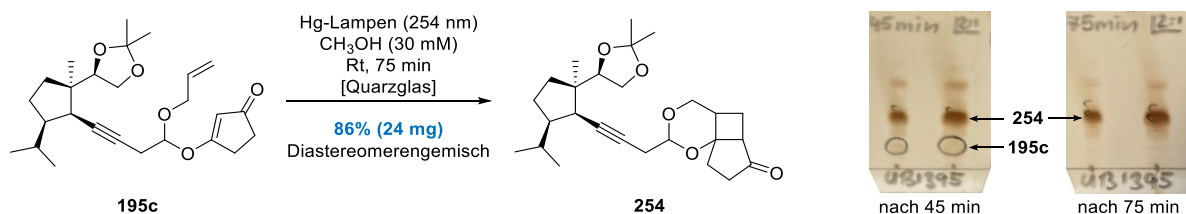
***O,S*-Acetal **225c** durch Umacetalisierung.** Eine farblos klare Lösung bestehend aus dem Diallylacetal **224c** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$, 390.56 g/mol, 66 mg, 0.169 mmol, 1 equiv) und Thiophenol (PhSH , $\text{C}_6\text{H}_6\text{S}$, 110.18 g/mol, 1 M in Et_2O , 0.36 mL, 0.36 mmol, 2.13 equiv) in 3 mL Diethylether (Et_2O , $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 2.13 g, 28.7 mmol, 170 equiv) wurde als erstes durch ein Eiswasserbad gekühlt. Nach Zugabe von Magnesiumbromid (MgBr_2 , 184.11 g/mol, 65 mg, 0.353 mmol, 2.09 equiv) bei 0 °C wurde das Kühlbad entfernt und die resultierende grau-weiße Suspension daraufhin bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Die nunmehr klare orange Reaktionslösung (brauner Rückstand setzte sich ab) wurde durch die Zugabe von H_2O und einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (je 2 mL) verdünnt. Das orangefarbene Zweiphasengemisch wurde mit Et_2O und H_2O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt, woraus ein viskoses braunes Öl hervorging. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1) ergab das *O,S*-Acetal **225c** ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}$, 442.66 g/mol, 68 mg, 0.154 mmol, $\text{dr} = 59:41$ laut NMR-Auswertung, 91%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines gelben Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 1.33 ppm (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$) bzw. 1.35 ppm (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$) bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeren-gemisch. R_f 0.47 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H), 0.98 (s, 6H), 1.15–1.26 (m, 2H), 1.33 (s, 3H $^{\text{Haupt}}$), 1.35 (s, 3H $^{\text{Minder}}$), 1.43 (s, 6H), 1.44–1.58 (m, 4H), 1.73–1.87 (m, 6H), 2.55–2.71 (m, 6H), 3.67 (dd, $J = 8.1, 6.9$ Hz, 2H), 3.90–3.95 (m, 2H), 4.07–4.13 (m, 2H), 4.40–4.46 (m, 2H), 4.65 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H $^{\text{Haupt}}$ [Überlappung durch CH-Signal]), 4.66 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H $^{\text{Minder}}$), 4.78–4.83 (m, 2H), 5.18–5.22 (m, 2H), 5.25–5.28 (m, 1H), 5.29–5.32 (m, 1H), 5.86–5.84 (m, 2H), 7.28–7.32 (m, 6H), 7.47–7.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 20.41 ($2\times\text{CH}_3$), 21.96 ($2\times\text{CH}_3$), 22.22 ($2\times\text{CH}_3$), 25.04 (CH_3), 25.07 (CH_3), 26.22 ($2\times\text{CH}_3$), 26.97 (CH_2), 27.03 (CH_2), 28.03 (CH_2), 28.07 (CH_2), 31.15 (CH), 31.20 (CH), 33.00 (CH_2), 33.05 (CH_2), 45.03 (CH), 45.07 (CH), 47.44 (C), 47.48 (C), 50.40 (CH), 50.41 (CH), 65.79 (CH_2), 65.81 (CH_2), 69.00 (CH_2), 69.13 (CH_2), 80.59 (C), 80.65 (C), 80.68 ($2\times\text{CH}$), 81.43 (C), 81.53 (C), 86.28 (CH), 87.06 (CH), 108.72 (C), 108.73 (C), 117.78 (CH_2), 117.87 (CH_2), 128.12 (CH^{Arom}), 128.19 (CH^{Arom}), 128.89 ($2\times\text{CH}^{\text{Arom}}$), 131.66 (C^{Arom}), 131.95 (C^{Arom}), 133.84 ($2\times\text{C}^{\text{Arom}}$), 134.59 (CH), 134.77 (CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



Vinyloger Ester **195c durch Umacetalisierung.** Eine klare leicht gelbe Lösung des *O,S*-Acetals **225c** ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}$, 442.66 g/mol, $\text{dr} = 59:41$, 68 mg, 0.154 mmol, 1 equiv) und Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 0.81 g/mL, 0.08 mL, 65 mg, 0.791 mmol, 5.14 equiv) in 2 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2.66 g, 31.3 mmol, 203 equiv) wurde mittels Eiswasserbad gekühlt. Bei 0 °C wurde daraufhin eine frisch angefertigte Lösung von Sulfurylchlorid

(SO₂Cl₂, 134.97 g/mol, 1 M in CH₂Cl₂, 0.18 mL, 0.18 mmol, 1.17 equiv) langsam zugetropft und die resultierende orange Reaktionslösung bei 0 °C für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chloralkylether **230d** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 0.154 mmol) wurde ohne Aufarbeitung oder Reinigung direkt als Lösung weiter umgesetzt.

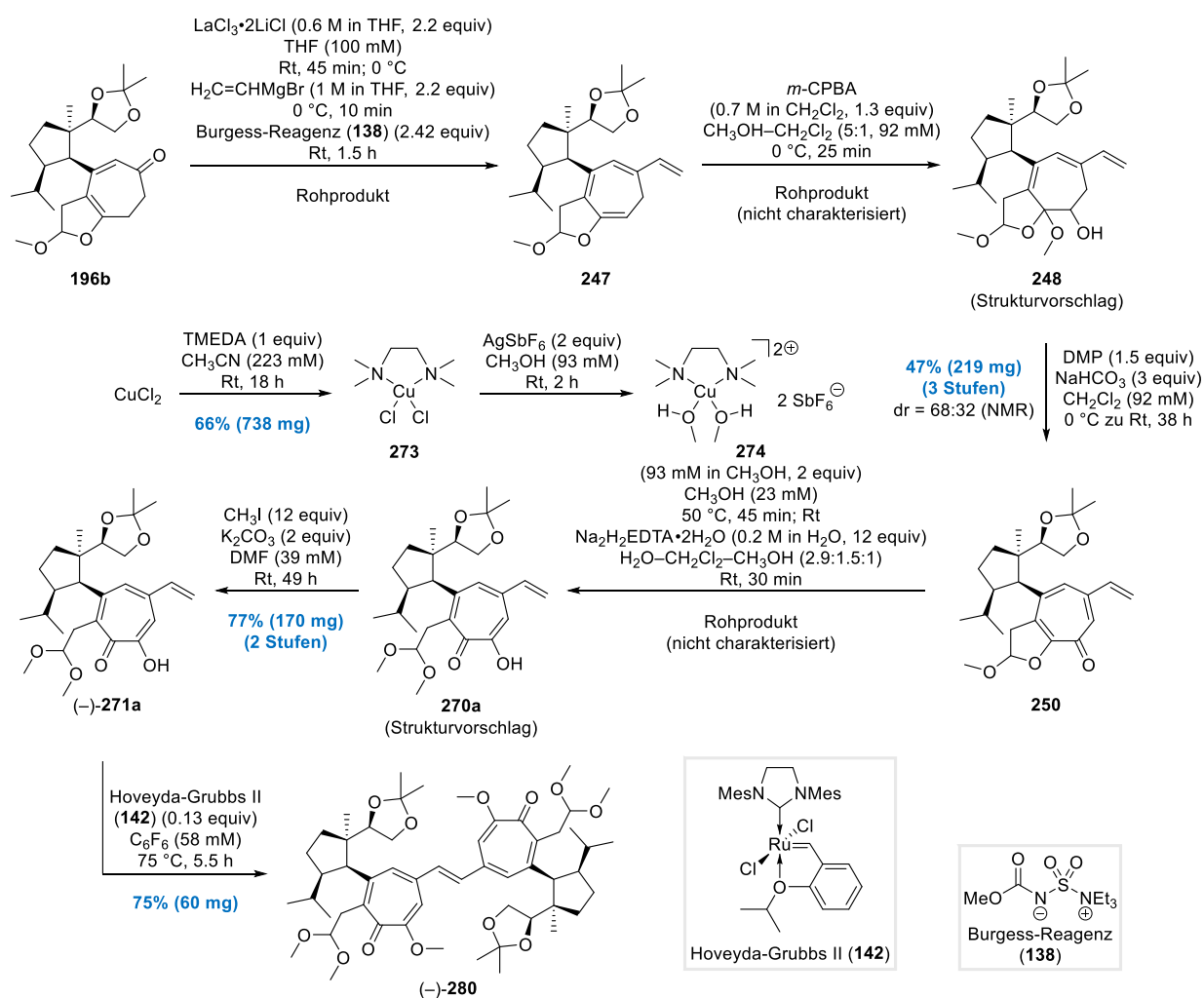
Eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 38 mg, 0.387 mmol, 2.51 equiv) in 2 mL Dimethylformamid (DMF, C₃H₇NO, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 1.9 g, 26 mmol, 169 equiv) wurde mit einem Eiswasserbad gekühlt und bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 9 mg [15 mg von 60% *m/m*], 0.375 mmol, 2.44 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trübe Suspension (grün-braun) wurde zunächst bei 0 °C für 10 min gerührt und anschließend die Reaktionsmischung des mutmaßlichen Chloralkylethers **230c** (Annahme: 0.154 mmol, 1 equiv) mit Hilfe einer Einwegspritze als Ganzes zugegeben. Das Eiswasserbad entfernt und die vereinigte grün-braune Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Danach wurde das Gemisch bei 0 °C (Eiswasserbad) mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie H₂O (je 5 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter transferiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen unter vermindertem Druck [*Hinweis: Die vollständige Entfernung von DMF wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 11 mbar oder weniger (42 °C Wasserbadtemperatur) erreicht*] wurde ein viskoser brauner Rückstand erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) ergab den vinylogenen Ester **195c** (C₂₆H₃₈O₅, 430.59 g/mol, 42 mg, 0.098 mmol, dr = 1:1 laut NMR-Auswertung, 64% ausgehend von **225c**) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines viskosen farblosen Öls. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 1.350 ppm (s, 3H, Acetonid-CH₃) bzw. 1.353 ppm (s, 3H, Acetonid-CH₃) bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeregemisch. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.86–0.91 (m, 12H, *i*-Pr-CH₃), 0.97 (s, 6H, 14-CH₃), 1.15–1.21 (m, 2H, 2-CH₂), 1.34–1.40 (m, 2H, 3-CH₂ [Überlappung durch CH₃-Signale]), 1.350 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.353 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.42 (6H, Acetonid-CH₃), 1.46 (ddd, *J* = 12.1, 12.1, 4.4 Hz, 2H, 3-CH₂), 1.63–1.69 (m, 2H, 11-CH), 1.72–1.78 (m, 2H, 1-CH), 1.79–1.86 (m, 2H, 2-CH₂), 2.41–2.45 (m, 4H, CH₂), 2.58–2.61 (m, 2H, 10b-CH), 2.62–2.69 (m, 4H, CH₂), 2.72–2.79 (m, 4H, 16-CH₂), 3.64–3.67 (m, 2H, 5-CH₂), 3.88–3.93 (m, 2H, 5-CH₂), 4.04 (ddd, *J* = 6.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H, α-CH₂), 4.06 (ddd, *J* = 6.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H, α-CH₂), 4.19–4.24 (m, 2H, α-CH₂), 4.50 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, 4-CH), 5.21–5.24 (m, 2H, γ-CH₂), 5.26–5.31 (m, 4H, γ-CH₂+X-CH), 5.41 (dd, *J* = 1.1, 1.1 Hz, 1H, 5a-CH), 5.42 (dd, *J* = 1.3, 1.3 Hz, 1H, 5a-CH), 5.83–5.90 (m, 2H, β-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 20.44 (14-CH₃), 20.45 (14-CH₃), 21.89 (2×*i*-Pr-CH₃), 22.10 (2×*i*-Pr-CH₃), 25.05 (Acetonid-CH₃), 25.09 (Acetonid-CH₃), 25.13 (16-CH₂), 25.16 (16-CH₂), 26.37 (2×Acetonid-CH₃), 28.06 (2-CH₂), 28.09 (2-CH₂), 28.88 (CH₂), 28.90 (CH₂), 31.30 (2×11-CH), 33.01 (2×3-CH₂), 33.66 (CH₂), 33.70 (CH₂), 45.02 (10b-CH), 45.03 (10b-CH), 47.24 (3a-C), 47.27 (3a-C), 50.21 (1-CH), 50.22 (1-CH), 65.79 (2×5-CH₂), 68.95 (α-CH₂), 69.25 (α-CH₂), 78.67 (10-C), 78.70 (10-C), 80.71 (2×4-CH), 81.31 (10a-C), 81.32 (10a-C), 102.44 (X-CH), 102.55 (X-CH), 106.50 (5a-CH), 106.61 (5-aCH), 108.77 (2×Acetonid-C), 118.35 (γ-CH₂), 118.41 (γ-CH₂), 132.98 (β-CH), 133.02 (β-CH), 187.4 (9-C), 187.46 (9-C), 206.06 (2×6-C). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₈O₅Na: 453.26115; Gefunden: 453.26086. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

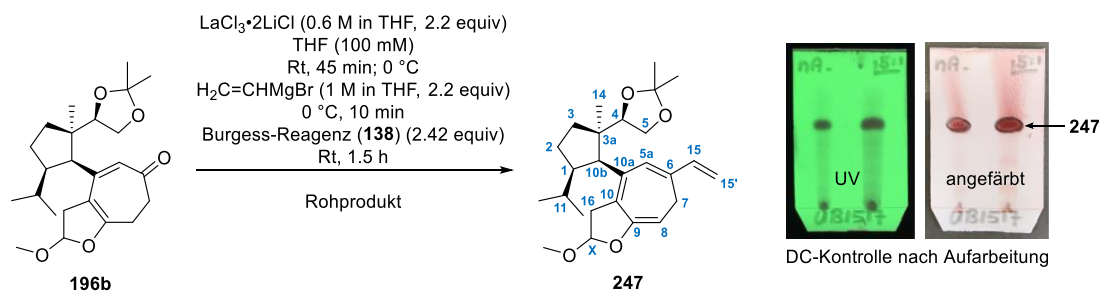


Keton 254 durch Enon–Alken-(2+2)-Photocycloaddition. Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (10 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer klaren farblosen Lösung des vinylogenen Esters **195c** (C₂₆H₃₈O₅, 430.59 g/mol, 28 mg, dr = 1:1, 0.065 mmol, 1 equiv) in 2.2 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 1.738 g, 54.2 mmol, 834 equiv) befüllt und mit einem Septum sowie Druckausgleich (kurze Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch die Lösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 75 min mit den eingebauten UV-C-Lampen (14 × 8 W, E_{max} = 254 nm) bestrahlt. Nach Beendigung

der Bestrahlung wurde die resultierende schwach orange Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit EtOAc (ca. 10 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und mit Kieselgel (ca. 1 g) zu einer Aufschlammung versetzt. Nach dem Entfernen aller flüchtiger Bestandteile unter vermindertem Druck, wurde der erhaltene pulverige Feststoff direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte das Keton **254** (C₂₆H₃₈O₅, 430.59 g/mol, 24 mg, 0.056 mmol, 86%) als untrennbare Mischung von Diastereomeren in Form eines farblosen Öls. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeren-gemisch unter der Annahme, dass zwei diastereomere Produkte vorliegen. Eine Zuordnung von Haupt- und Mindermengenkomponeente erfolgte nicht. R_f 0.30 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.85–0.92 (m, 12H), 0.98 (s, 6H), 1.12–1.20 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.38–1.46 (m, 8H), 1.51 (ddd, *J* = 11.7, 11.7, 3.4 Hz, 2H), 1.70–1.89 (m, 10H), 2.28–2.35 (m, 4H), 2.45–2.61 (m, 12H), 3.39 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 3.64–3.72 (m, 4H), 3.88–3.93 (m, 2H), 4.48–4.59 (m, 4H), 4.77 (dd, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 20.61 (CH₃), 20.70 (CH₃), 21.93 (CH₃), 21.97 (CH₃), 22.08 (2×CH₃), 22.47 (CH₂), 22.48 (CH₂), 25.05 (CH₃), 25.09 (CH₃), 26.41 (2×CH₂+2×CH₃), 28.16 (CH₂), 28.20 (CH₂), 31.16 (2×CH), 32.97 (2×CH₂), 35.36 (CH₂), 35.37 (CH₂), 36.26 (CH), 36.31 (CH), 38.17 (2×CH₂), 45.00 (2×CH), 47.24 (2×C), 48.46 (CH), 48.48 (CH), 50.38 (2×CH), 65.85 (2×CH₂), 71.58 (CH₂), 71.67 (CH₂), 78.09 (2×C), 80.00 (C), 80.03 (C), 80.30 (2×C), 80.70 (CH), 80.73 (CH), 97.43 (CH), 97.49 (CH), 108.60 (2×C), 217.70 (C), 217.72 (C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

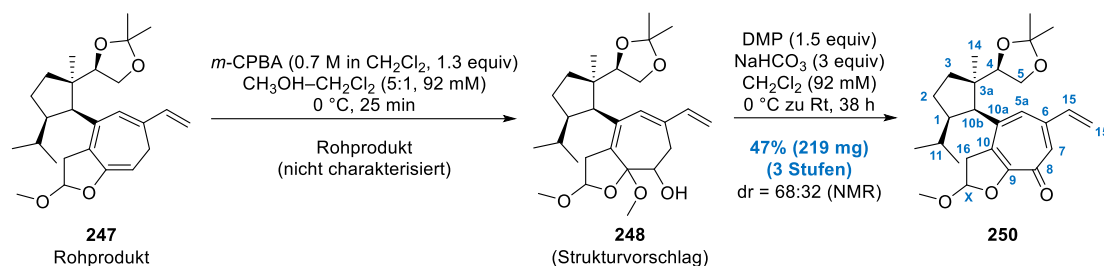
Syntheseübersicht Teil V:

Funktionalisierung des Cycloheptadienons **196b**, Lactolether-Methanolyse und Homodimerisierung



Tetraen 247 durch Reduktive Vinylierung. Eine schwach gelbe und klare Lösung des Cycloheptadienons **196b** (C₂₄H₃₆O₅, 404.55 g/mol, 444 mg, 1.098 mmol, 1 equiv) in 7 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 6.23 g, 86.4 mmol, 79 equiv) wurde bei Raumtemperatur mit einer kommerziell verfügbaren Lösung des Lanthan(III)chlorid–Lithiumchlorid-Komplexes (LaCl₃·2LiCl, 0.6 M in THF, 4.03 mL, 2.418 mmol, 2.2 equiv) versetzt. Die resultierende intensiv gelb gefärbte Reaktionslösung wurde bei gleicher Temperatur für 45 Minuten gerührt, ehe diese durch die Zuhilfenahme eines Eiswasserbads gekühlt wurde. Anschließend wurde eine kommerziell erhältliche Vinylmagnesiumbromid-Lösung (C₂H₃BrMg, 1 M in THF, 2.4 mL, 2.4 mmol, 2.19 equiv) bei 0 °C langsam zugetropft, was mit einem augenblicklichen Farbumschlag der Lösung zu hellbraun einherging. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für 10 min gerührt und daraufhin das Burgess-Reagenz (**138**) (C₈H₁₈N₂O₄S, 238.3 g/mol, 632 mg, 2.652 mmol, 2.42 equiv) ebenfalls bei 0 °C in einer Portion zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die resultierende orangerote Suspension (gelblicher Niederschlag) bei Raumtemperatur für weitere 1.5 h gerührt. Die heterogene Reaktionsmischung wurde erneut auf 0 °C gekühlt (Eiswasserbad), mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (20 mL) verdünnt und das orange Zweiphasengemisch mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zurück in den Scheidetrichter transferiert, einmal mit H₂O (80 mL) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das vorsichtige Einengen unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer: 32 °C Wasserbadtemperatur) resultierte in einem ölig roten Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich das Tetraen **247** als Mischung von zwei Diastereomeren und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 1.098 mmol), welcher ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. In einem separaten Versuch konnte eine analytisch reine Probe des Tetraens **247** (C₂₆H₃₈O₄, 414.59 g/mol) als untrennbare Mischung von Diastereomeren (dr = 61:39 laut NMR-Auswertung) in Form eines viskosen roten Öls durch säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 100:1 zu 50:1 zu 25:1) erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 3.97 ppm (dd, 1H, 4-CH^{Haupt}) und 4.10 ppm (dd, 1H, 4-CH^{Minder}) bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeregemisch. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (C₆D₆, 700 MHz) δ 0.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃^{Minder}), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃^{Haupt+Minder}), 0.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃^{Haupt}), 1.03 (s, 3H, 4-CH₃^{Haupt}), 1.04–1.07 (m, 1H, 3-CH₂), 1.09 (s, 3H, 4-CH₃^{Minder}), 1.10–1.13 (m, 1H, 3-CH₂), 1.16 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Haupt}), 1.29 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Minder}), 1.39 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Haupt}), 1.40–1.44 (m, 1H, 3-CH₂), 1.45–1.47 (m, 1H, 3-CH₂), 1.49 (s, 3H, Acetonid-CH₃^{Minder}); 1.50–1.58 (m, 3H, 2-CH^{Haupt+Minder}+11-CH^{Minder}), 1.60–1.66 (m, 1H, 11-CH^{Haupt}), 1.84–1.90 (m, 2H, 2-CH₂^{Haupt+Minder}), 1.94–2.03 (m, 2H, 1-CH^{Haupt+Minder}), 2.50 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H, 7-CH₂^{Minder}), 2.62–2.70 (m, 2H, 7-CH₂), 2.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 10b-CH^{Minder}), 2.78–2.85 (m, 3H, 7-CH₂^{Haupt}+10b-CH^{Haupt}+16-CH₂^{Minder}), 2.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 16-CH₂^{Haupt}), 3.22 (s, 3H, CH₃^{Minder}), 3.24 (s, 3H, CH₃^{Haupt}), 3.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 16-CH₂^{Minder}), 3.41 (dd, *J* = 16.0, 5.9 Hz, 1H, 16-CH₂^{Haupt}), 3.48 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H, 5-CH₂^{Haupt}), 3.52–3.56 (m, 2H, 5-CH₂), 3.62 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H, 5-CH₂^{Minder}), 3.97 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H, 4-CH^{Haupt}), 4.10 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, 4-CH^{Minder}), 4.96–4.99 (m, 2H, 15'-CH₂), 4.99–5.04 (m, 3H, 8-CH^{Haupt+Minder}+x-CH^{Minder}), 5.15–5.17 (m, 1H, x-CH^{Haupt}), 5.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, 15'-CH₂^{Minder}), 5.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 15'-CH₂^{Haupt}), 5.95 (s, 2H, 5a-CH^{Haupt+Minder}), 6.36 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 2H, 15-CH^{Haupt+Minder}); ¹³C NMR (C₆D₆, 176 MHz) δ 22.41 (14-CH₃^{Haupt}), 22.99 (14-CH₃^{Minder}), 23.06 (*i*-Pr-CH₃^{Minder}), 23.08 (7-CH₂^{Haupt}), 23.14 (7-CH₂^{Minder} [Überlappung durch CH₃-Signal]), 23.14 (*i*-Pr-CH₃^{Haupt}), 23.18 (*i*-Pr-CH₃^{Haupt}), 23.24 (*i*-Pr-CH₃^{Minder}), 24.94 (Acetonid-CH₃^{Minder}), 25.44 (Acetonid-CH₃^{Haupt}), 26.89 (Acetonid-CH₃^{Minder}), 27.00 (Acetonid-CH₃^{Haupt}), 30.19 (2-CH₂^{Minder}), 30.27 (2-CH₂^{Haupt}), 30.70 (11-CH^{Haupt}), 30.77 (11-CH^{Minder}), 34.49 (3-CH₂^{Haupt}), 34.52 (3-CH₂^{Minder}), 38.57 (16-CH₂^{Minder}), 38.97 (16-CH₂^{Haupt}), 48.97 (3a-C^{Haupt}), 49.15 (3a-C^{Minder}), 51.32 (1-CH^{Haupt}), 51.35 (1-CH^{Minder}), 55.37 (CH₃^{Minder}), 55.60 (CH₃^{Haupt}), 57.46 (10b-CH^{Haupt}), 57.62 (10b-CH^{Minder}), 66.02 (5-CH₂^{Minder}), 66.08 (5-CH₂^{Haupt}), 80.17 (4-CH^{Minder}), 80.56 (4-CH^{Haupt}), 93.83 (8-CH^{Haupt}), 94.30 (8-CH^{Minder}), 105.02 (x-CH^{Minder}), 105.05 (x-CH^{Haupt}), 108.70 (Acetonid-C^{Haupt}), 109.10 (Acetonid-C^{Minder}), 113.55 (15'-CH₂^{Haupt}),

113.61 (15'-CH₂^{Minder}), 128.90 (5a-CH^{Haupt}), 129.04 (5a-CH^{Minder}), 131.71 (6-C^{Minder}), 132.18 (6-C^{Haupt}), 135.17 (10-C^{Minder}), 135.37 (10-C^{Haupt}), 136.90 (10a-C^{Haupt}), 137.01 (10a-C^{Minder}), 139.82 (15-CH^{Minder}), 139.91 (15-CH^{Haupt}), 156.93 (9-C^{Haupt}), 157.09 (9-C^{Minder}); IR v 2935 (m), 1650 (w), 1595 (w), 1455 (w), 1365 (m), 1205 (m), 1150 (m), 1060 (s), 955 (m), 895 (m) cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z [M-H]⁺ berechnet für C₂₆H₃₇O₄: 413.27; Gefunden: 413.24. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



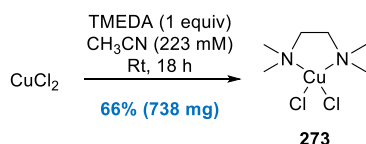
α -Tropolonether 250 durch Prileschajew-Epoxidierung und DMP-Oxidation. Eine rote Lösung des Rohprodukts aus voriger Stufe (Annahme: 1.098 mmol des kontaminierten Tetraens **247**, 1 equiv) in 10 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 7.9 g, 247 mmol, 225 equiv) wurde erst mittels Eiswasserbad gekühlt und danach eine Lösung von *meta*-Chlorperbenzoesäure³²⁹ (*m*-CPBA, C₇H₅ClO₃, 172.56 g/mol, 243 mg [347 mg von 70% *m/m*], 1.408 mmol, 1.28 equiv) in 2 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2.66 g, 31.3 mmol, 29 equiv) bei 0 °C zugetropft. Die resultierende orange Reaktionslösung wurde unter Erhalt des Kühlbads für 15 min gerührt und daraufhin durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (je 10 mL) verdünnt. Das gelbe zweiphasige Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter transferiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin zurück in den Scheidetrichter gegeben, je einmal mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und H₂O (je 50 mL) gewaschen und danach getrocknet (Na₂SO₄). Einengen unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer: 32 °C Wasserbadtemperatur) lieferte einen öligen orangen Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich das α -Hydroxyacetal **248** als Mischung von Diastereomeren und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 1.098 mmol), welcher unter Verzicht auf eine eingängige Strukturaufklärung und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Eine leicht orange Lösung des Rohprodukts aus vorangegangener Stufe (Annahme: 1.098 mmol des kontaminierten α -Hydroxyacetals **248**, 1 equiv) in 12 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 15.96 g, 188 mmol, 171 equiv) wurde mit einem Eiswasserbad gekühlt. Nacheinander wurden Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃, 84.01 g/mol, 277 mg, 3.297 mmol, 3 equiv) und das Dess–Martin-Periodinan (DMP, C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 699 mg, 1.648 mmol, 1.5 equiv) bei 0 °C zugegeben. Die resultierende orange Suspension wurde durch langsames Abtauen des Kühlbads auf Raumtemperatur erwärmt und für insgesamt 38 h gerührt, wobei sich die Viskosität des heterogenen Gemisches mit der Zeit durch einen zunehmend beige-weißen Niederschlag erhöhte. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung sowie gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (je 10 mL) verdünnt, das nun klar orange Zweiphasengemisch mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit CH₂Cl₂ (je 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt (auf ca. 20 mL Lösungsmittelvolumen). Durch Zugabe von Kieselgel (ca. 3 g) wurde die Lösung aufgeschlämmt und die Lösungsmittel der resultierenden orangenen Suspension unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Im Anschluss daran wurde das erhaltene trockne und orange Pulver direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 1:1 zu 0:1) ergab den α -Tropolonether **250** (C₂₆H₃₆O₅, 428.57 g/mol, 219 mg, 0.511 mmol, dr = 68:32 laut NMR-Auswertung, 47% ausgehend von **196b**) als untrennbare Mischung von Diastereomeren und in Form eines pulvrigen gelben Feststoffs. Für die Charakterisierung der Verbindung wurden die analytischen Daten einer separaten Probe des α -Tropolonethers **250** herangezogen, welcher als untrennbare Mischung von Diastereomeren (dr = 62:38 laut NMR-Auswertung) in Form eines pulvrigen gelben Feststoffs durch säulenchromatographische Reinigung (Diethylether–Dichlormethan, 1:0 zu 1:1)



³²⁹ Die *m*-CPBA-Lösung wurde vor dem eigentlichen Einsatz durch die Zugabe von MgSO₄ (174 mg, 50% *m/m* bezogen auf 347 mg 70%iges *m*-CPBA) bei Raumtemperatur für 30 min „getrocknet“. Mit Hilfe einer Einwegspritze wurde die farblos klare Lösung aufgezogen und auf diese Weise von dem verbleibenden weißen Rückstand abgetrennt. Der Einsatz der Lösung erfolgte zeitnah und ohne weitere Aufbereitung.

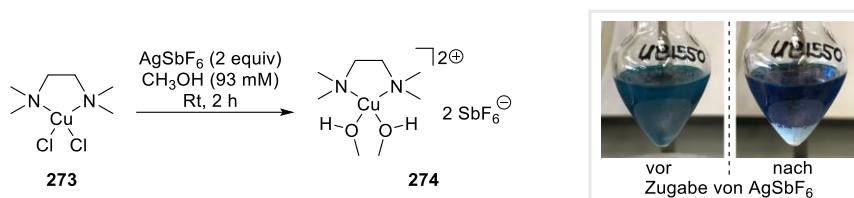
erhalten wurde. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 3.68 ppm (dd, 1H, $5\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$) und 3.71 ppm (dd, 1H, $5\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$) bestimmt. Die relative Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht bestimmt. Alle nachfolgend gelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das isolierte Diastereomeregemisch. R_f 0.31 (Ethylacetat); Smp. 55–57 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 0.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Minder}}$), 0.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Minder}}$), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 1.00 (s, 3H, $14\text{-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 1.02 (s, 3H, $14\text{-CH}_3^{\text{Minder}}$), 1.18 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 1.20 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 1.35 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 1.37 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 1.40–1.48 (m, 3H, $3\text{-CH}_2^{\text{Haupt+Minder}}+11\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 1.53–1.57 (m, 1H, $11\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 1.59–1.64 (m, 1H, $3\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 1.65–1.74 (m, 3H, $2\text{-CH}_2^{\text{Haupt+Minder}}+3\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 2.24–2.35 (m, 4H, $1\text{-CH}+2\text{-CH}_2$), 2.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $10b\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 2.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $10b\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 3.10 (dd, $J = 17.3, 2.7$ Hz, 1H, $16\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 3.34 (dd, $J = 16.9, 7.4$ Hz, 1H, $16\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 3.43 (dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 1H, $4\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 3.52–3.56 (m, 2H, 5-CH_2 [Überlappung durch CH_3 -Signal]), 3.56 (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 3.57 (s, 3H, $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 3.59 (dd, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 1H, $4\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 3.68 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H, $5\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 3.71 (dd, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 1H, $5\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 3.86 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H, $16\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 4.06 (dd, $J = 17.2, 7.3$ Hz, 1H, $16\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 5.46 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, $15'\text{-CH}_2^{\text{Haupt+Minder}}$), 5.60–5.63 (m, 2H, x-CH), 5.72 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H, $15'\text{-CH}_2^{\text{Haupt+Minder}}$), 6.63 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 2H, $15\text{-CH}^{\text{Haupt+Minder}}$), 6.70 (s, 1H, $5a\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 6.71 (s, 1H, $5a\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 7.23 (s, 1H, $7\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 7.24 (s, 1H, $7\text{-CH}^{\text{Minder}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 21.71 ($14\text{-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 21.83 ($14\text{-CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.03 ($i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.27 ($i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 22.28 ($i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.31 ($i\text{-Pr-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 24.20 (Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 25.00 (Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 26.13 (Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 26.52 (Acetonid- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 30.16 ($2\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 30.19 ($2\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 30.24 ($11\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 30.33 ($11\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 33.49 ($3\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 33.68 ($3\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 41.07 ($16\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 41.40 ($16\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 50.02 ($3a\text{-C}^{\text{Minder}}$), 50.15 ($3a\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 51.62 ($1\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 51.80 ($1\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 56.21 ($\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 56.48 ($\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 57.32 ($10b\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 57.64 ($10b\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 65.39 ($5\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 65.59 ($5\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 79.12 ($4\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 79.38 ($4\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 104.15 ($\text{x-CH}^{\text{Haupt}}$), 104.26 ($\text{x-CH}^{\text{Minder}}$), 108.50 (Acetonid- C^{Haupt}), 108.90 (Acetonid- C^{Minder}), 118.70 ($15'\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 118.82 ($15'\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 126.31 ($5a\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 126.50 ($5a\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 130.82 ($10\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 131.06 ($10\text{-C}^{\text{Minder}}$), 135.53 ($7\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 135.61 ($7\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 141.02 ($15\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 141.06 ($15\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 142.50 ($6\text{-C}^{\text{Minder}}$), 142.60 ($6\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 145.19 ($10a\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 145.40 ($10a\text{-C}^{\text{Minder}}$), 161.44 ($9\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 161.77 ($9\text{-C}^{\text{Minder}}$), 175.51 ($8\text{-C}^{\text{Haupt}}$), 175.57 ($8\text{-C}^{\text{Minder}}$); IR ν 2935 (m), 1610 (m), 1475 (m), 1370 (m), 1220 (w), 1185 (s), 1065 (m), 920 (s), 860 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 72.9; H, 8.5; Gefunden: C, 72.5; H, 8.3.



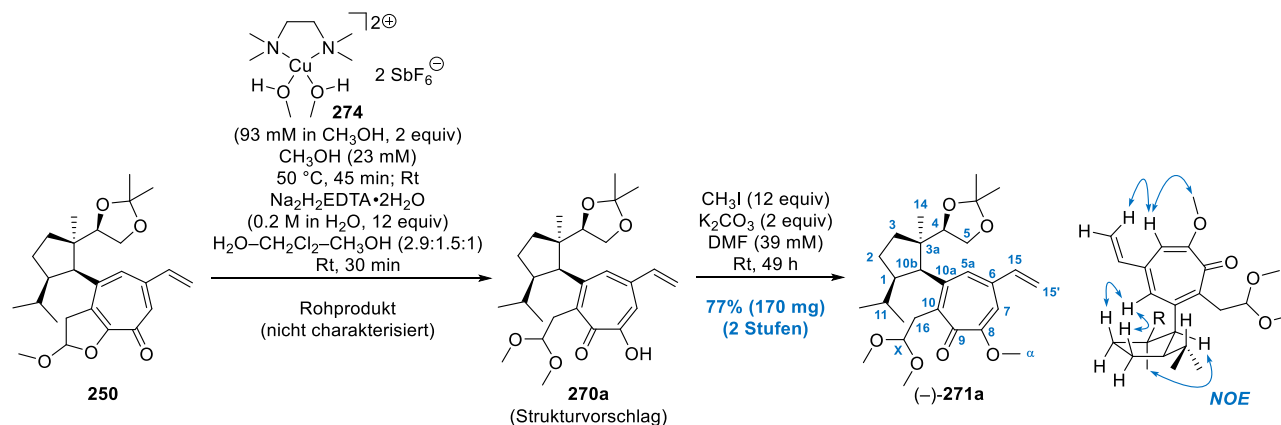
Kupfer(II)chlorid–TMEDA-Komplex 273 durch Komplexbildung.²⁷⁴ *Anmerkung:* Die nachfolgende Prozedur wurde hinsichtlich ihrer Literaturvorschrift leicht modifiziert. Eine braune Suspension von wasserfreiem Kupfer(II)chlorid³³⁰ (CuCl_2 , 134.45 g/mol, 600 mg, 4.463 mmol, 1 equiv) in 20 mL Acetonitril (CH_3CN , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 15.6 g, 380 mmol, 85 equiv) wurde bei Raumtemperatur mit *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA, $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$, 116.21 g/mol, 0.775 g/mL, 0.67 mL, 519 mg, 4.466 mmol, 1 equiv) versetzt, woraufhin sich die Reaktionsmischung auf der Stelle dunkelblau färbte und die Bildung eines bläulichen Niederschlags beobachtet werden konnte. Die resultierende dunkelblaue Suspension wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, ehe das Rühren beendet und dem blauen Niederschlag ein Absetzen für einige Minuten gewährt wurde. Der dunkelblaue Lösungsmittelüberstand wurde nachfolgend vorsichtig abdekantiert, sodass ein schlammiger blauer Rückstand im Reaktionsgefäß verblieb. Der Rückstand wurde durch die Zugabe von *n*-Pentan (10 mL) erneut aufgeschlämmt, im Kolben geschwenkt und der Lösungsmittelüberstand abermals abdekantiert. Diese Reinigungsprozedur wurde zwei weitere Male wiederholt, wobei die Blaufärbung der organischen Phase mit jeder wiederholten Aufschlämmtung deutlich nachließ. Der dunkelblaue Rückstand wurde zunächst kurz auf einem Filterpapier getrocknet und anschließend in einen separaten Glasrundkolben überführt. Abschließende und vollständige Entfernung aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck (Feinvakuum: 0.05 mbar bei 80 °C) lieferte den Kupfer(II)chlorid–TMEDA-Komplex **273** ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{CuN}_2$, 250.65 g/mol, 738 mg, 2.944 mmol, 66%) als amorphen türkisblauen Feststoff (siehe Bild). Smp. 132–134 °C. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Substanz erfasst.



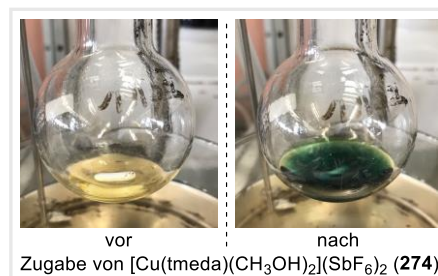
³³⁰ Kupfer(II)chlorid wurde vor Verwendung für 3 h bei 150 °C am Feinvakuum (0.05 mbar) getrocknet.



[Cu(tmeda)(CH₃OH)₂](SbF₆)₂ (274) durch Anionenmetathese. Zu einer türkisblauen Suspension des Kupfer(II)-chlorid-TMEDA-Komplexes **273** (C₆H₁₆Cl₂CuN₂, 250.65 g/mol, 234 mg, 0.934 mmol, 1 equiv) in 10 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 7.9 g, 247 mmol, 264 equiv) bei Raumtemperatur wurde Silberhexafluorantimonat (AgSbF₆, 343.62 g/mol, 640 mg, 1.863 mmol, 1.99 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Lichtausschluss (Aluminiumfolie) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, was in der Bildung einer dunkelblauen Lösung mit weißem Niederschlag resultierte. Nach Beendigung des Rührens wurde dem Niederschlag ein Absetzen für einige Minuten gewährt. Die gebrauchsfertige saphirblaue Lösung (enthielt vermutlich den Kupfer(II)-Komplex [Cu(tmeda)(CH₃OH)₂](SbF₆)₂ (**274**), ca. 93 mM in CH₃OH; vollständiger Umsatz wurde angenommen: 0.934 mmol) wurde mithilfe einer Einwegspritze vorsichtig aufgezogen, um diese von dem entstandenen Niederschlag abzutrennen. Der Einsatz der Lösung erfolgte zeitnah und ohne weitere Aufarbeitung.



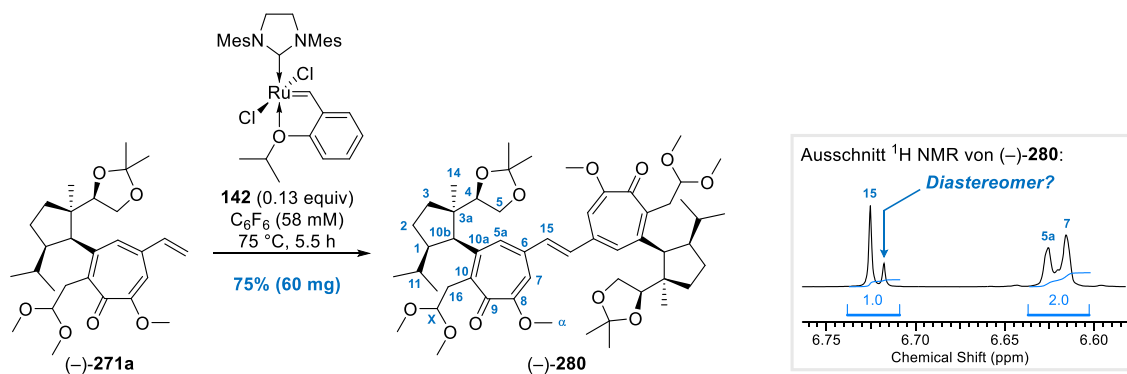
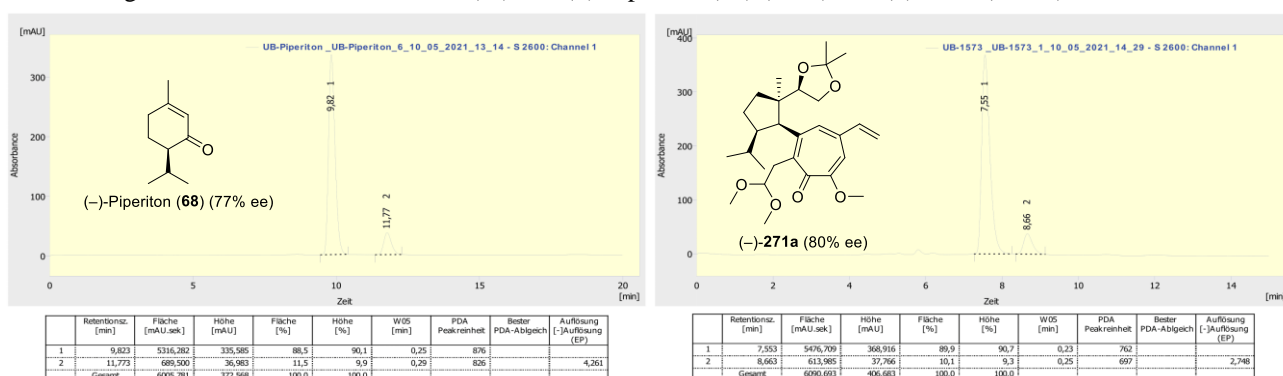
α -Tropolonetheracetal (–)-271a durch Kupfer(II)-vermittelte Lactolether-Methanolyse und Veretherung. Eine schwach gelbe Lösung des α -Tropolonethers **250** (C₂₆H₃₆O₅, 428.57 g/mol, 200 mg, 0.467 mmol, 1 equiv) in 10 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 7.9 g, 247 mmol, 529 equiv) wurde bei Raumtemperatur mit einer frisch präparierten Lösung des mutmaßlichen Kupfer(II)-Komplexes [Cu(tmeda)(CH₃OH)₂](SbF₆)₂ (**274**) (C₈H₂₄CuN₂O₂, Annahme: 0.934 mmol, 2 equiv) in 10 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 7.9 g, 246.6 mmol, 528 equiv) versetzt. Die resultierende grüne Reaktionslösung wurde in einem vorgeheizten Ölbad (50 °C) platziert und bei gleichbleibender Temperatur für 45 min gerührt. Das nunmehr dunkelgrüne Reaktionsgemisch (siehe Bild) wurde durch das Entfernen des Ölbad langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und daraufhin nacheinander mit einer wässrigen Na₂H₂EDTA·2H₂O-Lösung (0.2 M in H₂O, 28 mL, 5.6 mmol, 11.99 equiv), H₂O (30 mL) und CH₂Cl₂ (30 mL) versetzt. Das resultierende Zweiphasengemisch, bestehend aus einer klaren organischen (gelb) und trüben wässrigen Phase (blau), wurde bei Raumtemperatur für weitere 30 min gerührt und anschließend mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden zunächst getrennt, die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ (je 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄). Einengen unter vermindertem Druck lieferte einen öligen orangen Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich das α -Tropolon **270a** als mutmaßliche Mischung von Tautomeren und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 0.467 mmol), welcher unter Verzicht auf eine eingängige Strukturklärung und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.



Zu einer schwach gelben Lösung des Rohprodukts aus voriger Stufe (Annahme: 0.467 mmol des kontaminierten α -Tropolons **270a**, 1 equiv) in 12 mL Dimethylformamid (DMF, C₃H₇NO, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 11.4 g, 156 mmol, 334 equiv) wurde bei Raumtemperatur nacheinander Iodomethan (CH₃I, 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 0.35 mL, 798 mg, 5.622 mmol, 12 equiv) und Kaliumcarbonat (K₂CO₃, 138.21 g/mol, 129 mg, 0.933 mmol, 2 equiv) gegeben. Das heterogene

orange Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 49 h gerührt, hinterher durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (20 mL) verdünnt und bei gleicher Temperatur für weitere 15 min gerührt. Das Zweiphasengemisch wurde mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit Et₂O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1 zu 3:1) des öligen orangen Rückstands konnte das α -Tropolonetheracetal (–)-**271a** (C₂₈H₄₂O₆, 474.64 g/mol, 170 mg, 0.358 mmol, 80% ee [Daicel Chiralpak IA; *n*-Heptan–Isopropanol, 90:10; 0.8 mL/min; 235 nm; R_t^{Haupt} = 7.55 min, R_t^{Minder} = 8.66 min], 77% ausgehend von **250**) in Form eines amorphen beigen Feststoffs erhalten werden. Die Aufklärung der relativen Konfiguration basiert auf der Interpretation eines ¹H NMR-Experimentes: NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 7-CH und α -CH₃, 7-CH und CH₂-15', 5a-CH und 2-CH₂^{Si}/3-CH₂^{Re} sowie 10b-CH und 14-CH₃. R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 37–39 °C; [α]_D²⁰ = –17.1 (*c* = 1 in CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.05 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.19 (s, 3H, 14-CH₃), 1.33 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.40–1.54 (m, 2H, 3-CH₂^{Re}+11-CH), 1.62–1.78 (m, 2H, 2-CH₂^{Si}+3-CH₂^{Si}), 2.19–2.38 (m, 2H, 2-CH₂^{Re}+1-CH), 3.23 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.25–3.29 (m, 2H, 16-CH₂), 3.41 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.48–3.52 (m, 2H, 5-CH₂+10b-CH), 3.53–3.57 (m, 1H, 4-CH), 3.62 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.89 (s, 3H, α -CH₃), 4.66 (dd, *J* = 6.2, 4.8 Hz, 1H, x-CH), 5.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 15'-CH₂), 5.64 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, 15'-CH₂), 6.50 (s, 1H, 5a-CH), 6.52 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H, 15-CH₂ [Überlappung durch CH-Signal]), 6.63 (s, 1H, 7-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 22.3 (*i*-Pr-CH₃), 22.6 (14-CH₃), 23.1 (*i*-Pr-CH₃), 25.1 (Acetonid-CH₃), 26.6 (Acetonid-CH₃), 30.49 (2-CH₂), 30.53 (11-CH), 34.4 (3-CH₂), 37.3 (16-CH₂), 50.3 (3a-C), 51.8 (1-CH), 53.9 (Acetal-CH₃), 54.0 (Acetal-CH₃), 56.16 (α -CH₃), 56.21 (10b-CH), 65.8 (5-CH₂), 79.3 (4-CH), 104.3 (x-CH), 106.6 (7-CH), 108.5 (Acetonid-C), 115.6 (15'-CH₂), 129.2 (5a-CH), 135.0 (6-C), 140.8 (15-CH), 143.8 (10-C), 148.1 (10a-C), 160.2 (8-C), 183.6 (9-C); IR ν 2960 (m), 2830 (w), 1600 (s), 1560 (m), 1465 (w), 1410 (m), 1220 (m), 1115 (m), 1070 (s), 975 (m), 830 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₈H₄₂O₆: C, 70.9; H, 8.9; Gefunden: C, 70.5; H, 8.9.

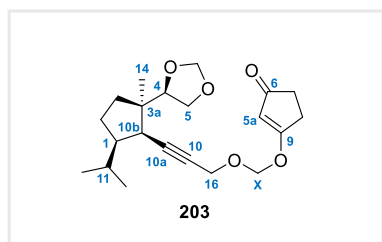
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse (ee) von (–)-Piperiton (**68**) (links) und (–)-**271a** (rechts) durch chirale HPLC:



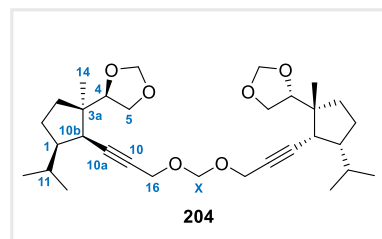
Bis- α -Tropolonetheracetal (–)-280 durch Olefin-Homometathese. Zu einer schwach gelben Lösung des α -Tropolonetheracetals (–)-**271a** (C₂₈H₄₂O₆, 474.64 g/mol, 82 mg, 0.173 mmol, 1 equiv) in 3 mL Hexafluorbenzol (C₆F₆, 186.05 g/mol, 1.61 g/mL, 4.83 g, 26 mmol, 150 equiv) wurde bei Raumtemperatur der Hoveyda–Grubbs-Katalysator II (**142**) (C₃₁H₃₈Cl₂N₂ORu, 626.62 g/mol, 14 mg, 0.022 mmol, 0.13 equiv) gegeben. Die resultierende dunkelgrüne Reaktionsmischung wurde daraufhin in einem vorgeheizten Ölbad (75 °C) platziert und bei gleichbleibender Temperatur für 5.5 h

gerührt. Nach Entfernen des Ölbad wurde die nunmehr dunkle braungrüne Reaktionsmischung (etwas schwarzer Niederschlag erkennbar) langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und ohne weitere Aufarbeitung unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 0:1) des harzigen schwarzen Rückstands ergab das Bis- α -Tropolonetheracetal (–)-**280** (C₅₄H₈₀O₁₂, 921.22 g/mol, 60 mg, 0.065 mmol, 75%) als orangeroten Feststoff und enthielt ca. 5–10% *n/n* (laut NMR-Analyse) einer unbekannteren Verunreinigung. R_f 0.24 (Ethylacetat); Smp.: 59–61 °C; [α]_D²⁰ = –14.3 (*c* = 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.07 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.22 (s, 3H, 14-CH₃), 1.34 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.46–1.51 (m, 1H, 3-CH₂), 1.51–1.56 (m, 1H, 11-CH), 1.68–1.77 (m, 2H, 2-CH₂+3-CH₂), 2.26–2.32 (m, 1H, 2-CH₂), 2.34–2.40 (m, 1H, 1-CH), 3.25 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.28–3.30 (m, 2H, 16-CH₂), 3.42 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.50–3.54 (m, 2H, 5-CH₂+10b-CH), 3.58 (dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H, 4-CH), 3.61–3.64 (dd, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.93 (s, 3H, α -CH₃), 4.68 (dd, *J* = 6.5, 4.7 Hz, 1H, X-CH), 6.61 (s, 1H, 7-CH), 6.63 (s, 1H, 5a-CH), 6.73 (s, 1H, 15-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 22.3 (*i*-Pr-CH₃), 22.7 (14-CH₃), 23.0 (*i*-Pr-CH₃), 25.2 (Acetonid-CH₃), 26.6 (Acetonid-CH₃), 30.8 (2-CH₂+11-CH), 34.4 (3-CH₂), 37.3 (16-CH₂), 50.4 (3a-C), 51.7 (1-CH), 53.92 (Acetal-CH₃), 53.95 (Acetal-CH₃), 56.1 (10b-CH), 56.5 (α -CH₃), 65.8 (5-CH₂), 79.3 (4-CH), 104.2 (X-CH), 107.4 (7-CH), 108.6 (Acetonid-C), 129.4 (5a-CH), 134.3 (15-CH), 134.5 (6-C), 144.1 (10-C), 147.6 (10a-C), 160.3 (8-C), 183.8 (9-C); IR ν 2935 (m), 1785 (w), 1575 (m), 1455 (w), 1370 (m), 1250 (m), 1170 (m), 1115 (s), 970 (w), 830 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ Berechnet für C₅₄H₈₁O₁₂: 921.5723; Gefunden: 921.5724.

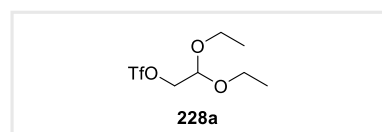
Analytische Daten von relevanten Nebenprodukten sowie kontaminierten oder unvollständig charakterisierten Verbindungen (die Reihenfolge entspricht dem Erscheinen in der Arbeit)



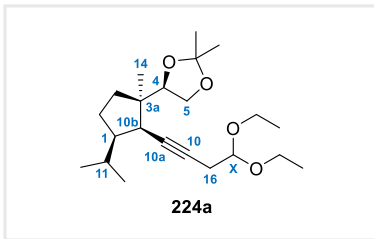
Vinyloger Ester 203 (C₂₁H₃₀O₅, 362.47 g/mol): R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.99 (s, 3H, 14-CH₃), 1.21–1.24 (m, 1H, CH₂), 1.41–1.48 (m, 1H, CH₂), 1.52 (ddd, *J* = 11.7, 11.7, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 1.66–1.72 (m, 1H, 11 CH), 1.78–1.84 (m, 1H, 1-CH), 1.85–1.91 (m, 1H, CH₂), 2.42–2.45 (m, 2H, CH₂), 2.63–2.65 (m, 2H, CH₂), 2.71–2.74 (m, 1H, 10b-CH), 3.70 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.83 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H, 5-CH₂), 4.36–4.40 (m, 3H, 4-CH+16-CH₂), 4.81 (s, 1H, Acetal, CH₂), 5.08 (s, 1H, Acetal-CH₂), 5.28 (s, 2H, X-CH₂), 5.45 (dd, *J* = 1.1, 1.1 Hz, 1H, 5a-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 20.6 (14-CH₃), 21.9 (*i*-Pr-CH₃), 22.1 (*i*-Pr-CH₃), 28.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 31.3 (11-CH), 33.1 (CH₂), 34.0 (CH₂), 45.0 (10b-CH), 48.1 (3a-C), 50.1 (1-CH), 56.8 (16-CH₂), 66.3 (5-CH₂), 79.7 (10-C), 80.8 (4 CH), 86.9 (10a-C), 92.4 (X-CH₂), 95.7 (Acetal-CH₂), 107.2 (5a-CH), 187.7 (9-C), 206.2 (6-C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



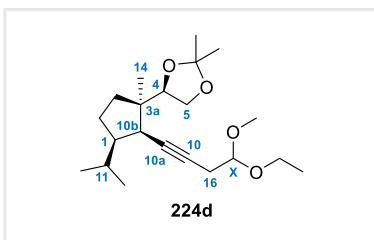
Acetal 204 (C₃₁H₄₈O₆, 516.72 g/mol): R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.99 (s, 3H, 14-CH₃), 1.19–1.24 (m, 1H, CH₂), 1.43–1.49 (m, 1H, CH₂), 1.52–1.56 (m, 1H, CH₂), 1.70–1.75 (m, 1H, 11-CH), 1.77–1.82 (m, 1H, 1-CH), 1.83–1.89 (m, 1H, CH₂), 2.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 10b-CH), 3.70 (dd, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.83 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H, 5-CH₂), 4.25–4.30 (m, 2H, 16-CH₂), 4.42 (dd, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 1H, 4-CH), 4.81 (s, 1H, Acetal-CH₂), 4.86 (s, 1H, X-CH₂), 5.09 (s, 1H, Acetal-CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 20.7 (14-CH₃), 21.9 (*i*-Pr-CH₃), 22.2 (*i*-Pr-CH₃), 28.2 (CH₂), 31.2 (11-CH), 33.0 (CH₂), 45.0 (10b-CH), 48.1 (3a-C), 50.2 (1-CH), 55.2 (X-CH₂), 66.3 (5-CH₂), 80.9 (4-CH), 81.4 (10-C), 85.0 (10a-C), 91.2 (X-CH₂), 95.6 (Acetal-CH₂). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



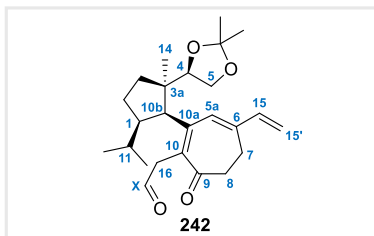
Triflat 228a (C₇H₁₃F₃O₅S, 266.23 g/mol): R_f 0.87 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.60 (dq, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 2H), 3.75 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 15.3 (s, CH₃), 63.8 (s, CH₂), 74.1 (s, CH₂), 98.9 (s, CH), 118.7 (q, *J* = 319.7 Hz, CF₃). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



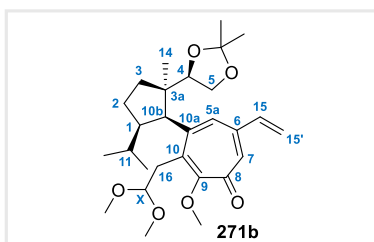
Diethylacetal 224a ($C_{22}H_{38}O_4$, 366.54 g/mol): R_f 0.62 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.98 (s, 3H, 14-CH₃), 1.14–1.18 (m, 1H, CH₂), 1.21 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 6H, CH₃), 1.36 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.43 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.43–1.48 (m, 1H, CH₂ [Überlappung durch CH₃-Signal]), 1.52 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 4.0$ Hz, 1H, CH₂), 1.71–1.78 (m, 2H, 1-CH+11-CH), 1.78–1.86 (m, 1H, CH₂), 2.53 (ddd, $J = 5.9, 2.5, 1.1$ Hz, 2H, 16-CH₂), 2.58–2.61 (m, 1H, 10b-CH), 3.50–3.56 (m, 2H, CH₂), 3.63–3.70 (m, 3H, CH₂+5-CH₂), 3.92 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H, 5-CH₂), 4.58 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H, 4-CH), 4.63 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H, X-CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 15.39 (CH₃), 15.41 (CH₃), 20.5 (14-CH₃), 21.9 (*i*-Pr-CH₃), 22.2 (*i*-Pr-CH₃), 25.0 (Acetonid-CH₃), 25.2 (16-CH₂), 26.4 (Acetonid-CH₃), 28.1 (CH₂), 31.2 (11-CH), 33.0 (CH₂), 45.0 (10b-CH), 47.3 (3a-C), 50.3 (1-CH), 61.1 (CH₂), 61.6 (CH₂), 65.8 (5-CH₂), 79.6 (10-C), 80.7 (4-CH), 81.1 (10a-C), 101.4 (X-CH), 108.7 (Acetonid-C); HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für $C_{22}H_{38}O_4Na$: 389.26623; Gefunden: 389.26715. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



O,O-Acetal 224d ($C_{21}H_{36}O_4$, 352.52 g/mol, dr = 1:1 nach NMR-Auswertung): R_f 0.71 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 0.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H, *i*-Pr-CH₃), 0.98 (s, 6H, 14-CH₃), 1.13–1.19 (m, 2H, CH₂), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃), 1.36 (s, 6H, Acetonid-CH₃), 1.39–1.47 (m, 2H, CH₂ [Überlappung durch CH₃-Signal]), 1.43 (s, 6H, Acetonid-CH₃), 1.52 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 3.7$ Hz, 2H, CH₂), 1.70–1.78 (m, 4H, 1-CH+11-CH), 1.79–1.87 (m, 2H, CH₂), 2.52 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 4H, 16-CH₂), 2.58–2.61 (m, 2H, 10b-CH), 3.33 (s, 3H, CH₃), 3.34 (s, 3H, CH₃), 3.49–3.57 (m, 2H, CH₂), 3.63–3.71 (m, 4H, CH₂+5-CH₂), 3.93 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 2H, 5-CH₂), 4.55–4.61 (m, 4H, 4-CH+X-CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 15.36 (CH₃), 15.37 (CH₃), 20.5 (2×14-CH₃), 22.0 (2×*i*-Pr-CH₃), 22.1 (2×*i*-Pr-CH₃), 24.67 (CH₂), 24.69 (CH₂), 25.0 (2×Acetonid-CH₃), 26.4 (2×Acetonid-CH₃), 28.1 (2×CH₂), 31.2 (2×11-CH), 33.0 (2×CH₂), 45.1 (2×10b-CH), 47.29 (3a-C), 47.30 (3a-C), 50.4 (2×1-CH), 52.8 (CH₃), 53.0 (CH₃), 61.4 (CH₂), 61.9 (CH₂), 65.8 (2×5-CH₂), 79.78 (10-C), 79.80 (10-C), 80.7 (2×4-CH), 80.9 (2×10a C), 102.15 (X-CH), 102.17 (X-CH), 108.7 (2×Acetonid-C); Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{36}O_4$: C, 71.6; H, 10.3; Gefunden: C, 71.5; H, 10.3. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



Aldehyd 222 ($C_{25}H_{36}O_4$, 400.56 g/mol): R_f 0.67 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.07 (s, 3H, 14-CH₃), 1.20 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.32–1.36 (m, 1H, CH₂ [Überlappung durch CH₃-Signal]), 1.34 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.49–1.55 (m, 2H, CH₂+11-CH), 1.69–1.75 (m, 1H, CH₂), 2.08–2.17 (m, 2H, 2-CH₂+1-CH), 2.64–2.68 (m, 2H, 7-CH₂), 2.69–2.74 (m, 1H, 16-CH₂), 2.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 10b-CH), 2.89–2.95 (m, 1H, 16-CH₂), 3.59 (dd, $J = 6.7, 5.8$ Hz, 1H, 5-CH₂), 3.74–3.80 (m, 4H, 4-CH+5-CH₂+8-CH₂), 5.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 15'-CH₂), 5.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 15'-CH₂), 5.91 (s, 1H, 5a-CH), 6.25 (dd, $J = 17.2, 10.5$ Hz, 1H, 15-CH), 9.60 (dd, $J = 0.9, 0.9$ Hz, 1H, X-CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 20.8 (7-CH₂), 21.9 (14-CH₃), 22.6 (*i*-Pr-CH₃), 22.8 (*i*-Pr-CH₃), 24.6 (Acetonid-CH₃), 26.3 (Acetonid-CH₃), 29.9 (2-CH₂+11-CH), 34.3 (3-CH₂), 46.9 (8-CH₂), 47.8 (16-CH₂), 49.9 (3a-C), 51.1 (1-CH), 55.0 (10b-CH), 65.5 (5-CH₂), 79.5 (4-CH), 108.8 (Acetonid-C), 115.0 (15'-CH₂), 129.9 (5a-CH), 135.9 (10-C), 138.5 (15-CH), 144.3 (10a-C), 145.1 (6-C), 199.4 (X-CH), 206.7 (9-C). LRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für $C_{25}H_{37}O_4$: 401.27; Gefunden: 400.25. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



α -Tropolonetheracetal 271b ($C_{28}H_{42}O_6$, 474.64 g/mol): R_f 0.45 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 0.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, *i*-Pr-CH₃), 1.11 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.22 (s, 3H, 14-CH₃), 1.35 (s, 3H, Acetonid-CH₃), 1.40–1.46 (m, 2H, 3-CH₂+11-CH), 1.59–1.64 (m, 2H, 2-CH₂+3-CH₂), 2.15–2.22 (m, 1H, 2-CH₂), 2.28–2.35 (m, 1H, 1-CH), 2.89 (dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz, 1H, 16-CH₂), 3.25 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.41 (s, 3H, Acetal-CH₃), 3.42–3.45 (m, 1H, 16-CH₂), 3.54–3.58 (m, 1H, 5-CH₂), 3.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 10b-CH), 3.68–3.71 (m, 2H, 4-CH+5-CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.76 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H, X-CH), 5.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 15'-CH₂), 5.68 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 15'-CH₂), 6.59 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, 15-CH), 6.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H,

5a-CH), 6.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 7-CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 22.0 (14- CH_3), 22.3 (*i*-Pr- CH_3), 22.6 (*i*-Pr- CH_3), 25.3 (Acetonid- CH_3), 26.6 (Acetonid- CH_3), 30.1 (2- CH_2), 30.4 (11-CH), 34.1 (3- CH_2), 36.6 (16- CH_2), 50.0 (3a-C), 52.0 (Acetal- CH_3), 52.7 (1-CH), 54.8 (Acetal- CH_3), 55.9 (10b-CH), 58.1 (CH_3), 66.0 (5- CH_2), 78.9 (4-CH), 104.5 (x-CH), 108.6 (Acetonid-C), 119.2 (15'- CH_2), 127.0 (5a-CH), 134.2 (7-CH), 138.0 (10-C), 139.8 (15-CH), 142.2 (6-C), 148.5 (10a-C), 163.7 (9-C), 181.8 (8-C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

7.5 Versuchsvorschriften Teil II: „Darstellung substituierter Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion“

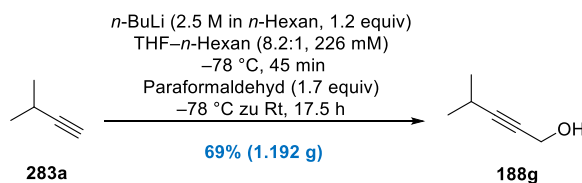
Wichtiger Hinweis: Die experimentellen Ergebnisse im Kontext der photochemischen intramolekularen Alkin-de Mayo-Reaktion zur Synthese der Cyclohepta[*d*][1,3]dioxinone und Cyclobutenoide sind das Resultat eines gemeinschaftlichen Mehrpersonenprojektes, welches von Herrn Jonas Gerlach (ebenfalls Arbeitskreis Hiersemann) und mir geleitet wurde. Versuchsvorschriften sowie analytische Daten charakterisierter Verbindungen, die von Herrn Gerlach stammen bzw. unter seiner Anleitung entstanden sind, durften mit seinem Einverständnis im Rahmen dieser Dissertation veröffentlicht werden und sind an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

Dortmund,

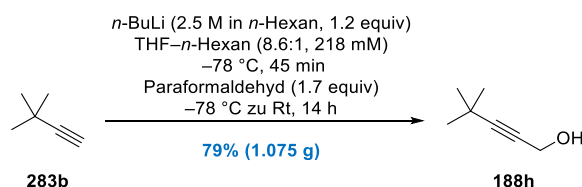
Ort, Datum

Jonas Gerlach

Allgemeine Versuchsvorschrift A: Darstellung der Propargylalkohole 188g–188i durch C₁-homologisierende Hydroxymethylierung der terminalen Alkine 283a–283c. Eine Lösung des jeweiligen terminalen Alkins **283a–283c** (1 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, ca. 4 mL/mmol **283**) wurde eingangs durch die Zuhilfenahme eines Kühlbades (Aceton-flüssiger Stickstoff) auf –78 °C gekühlt und anschließend mit einer kommerziell verfügbaren *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, 2.5 M in *n*-Hexan, 1.2 equiv) versetzt. Zunächst wurde die Lösung bei –78 °C für 45 min gerührt, ehe pulvriges Paraformaldehyd (CH₂O, 1.8 equiv) in einer Portion zugegeben und die resultierende weiße Suspension durch stetes Abtauen des Kühlbades über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die nunmehr farblos klare Reaktionsmischung wurde durch die langsame Zugabe einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung und H₂O (1:1) verdünnt und das Zwei-phasengemisch mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Einengen unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan–Diethylether) des öligen farblosen Rückstands lieferte die Propargylalkohole **188g–188i**.



Propargylalkohol 188g.³³¹ Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift A (siehe Seite 124) wurde eine Reaktionsmischung von 3-Methyl-1-butin (**283a**) (C₅H₈, 68.12 g/mol, 0.67 g/mL, 1.8 mL, 1.206 g, 17.7 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 8.49 mL, 21.23 mmol, 1.2 equiv) und Paraformaldehyd (CH₂O, 30.03 g/mol, 904 mg, 30.1 mmol, 1.7 equiv) in 70 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 62.3 g, 864 mmol, 49 equiv) bei –78 °C langsam auf Raumtemperatur (17.5 h) erwärmt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 20:1 zu 5:1) lieferte den Propargylalkohol **188g** (C₆H₁₀O, 98.15 g/mol, 1.192 g, 12.14 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.65–1.69 (m, 1H), 2.58 (hept, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 20.6 (CH), 23.0 (CH₃), 51.5 (CH₂), 77.6 (C), 92.1 (C). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.

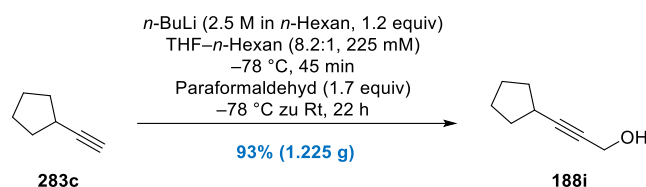


Propargylalkohol 188h.³³² Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift A (siehe Seite 124) wurde eine Reaktionsmischung von 3,3-Dimethyl-1-butin (**283b**) (C₆H₁₀, 82.14 g/mol, 0.67 g/mL, 1.49 mL, 998 mg, 12.15 mmol, 1 equiv),

³³¹ Everett, R. K.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2926–2929.

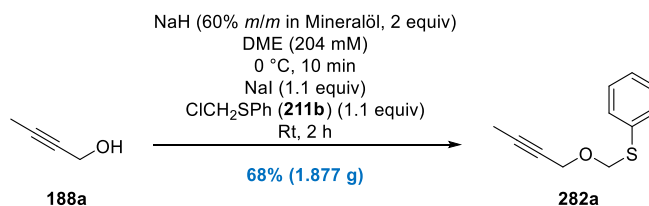
³³² Le, C. M.; Menzies, P. J. C.; Petrone, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *54*, 254–257.

n-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 5.84 mL, 14.6 mmol, 1.2 equiv) und Paraformaldehyd (CH₂O, 30.03 g/mol, 622 mg, 20.71 mmol, 1.7 equiv) in 50 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 44.5 g, 617 mmol, 51 equiv) bei –78 °C langsam auf Raumtemperatur (14 h) erwärmt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 20:1 zu 10:1) lieferte den Propargylalkohol **188h** (C₇H₁₂O, 112.17 g/mol, 1.075 g, 9.584 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.22 (s, 9H), 1.53–1.59 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 27.5 (C), 31.1 (CH₃), 51.5 (CH₂), 76.9 (C), 94.9 (C). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Literaturdaten überein.



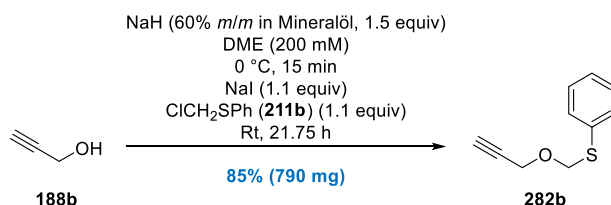
Propargylalkohol 188i. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **A** (siehe Seite 127) wurde eine Reaktionsmischung von Cyclopentylacetylen (**283c**) (C₇H₁₀, 94.16 g/mol, 1 g [1.053 g von 95% *m/m*], 10.62 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 5.1 mL, 12.75 mmol, 1.2 equiv) und Paraformaldehyd (CH₂O, 30.03 g/mol, 542 mg, 18.05 mmol, 1.7 equiv) in 42 mL Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 42 mL, 37.38 g, 518 mmol, 49 equiv) bei –78 °C langsam auf Raumtemperatur (22 h) erwärmt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 20:1 zu 5:1) lieferte den Propargylalkohol **188i** (C₈H₁₂O, 124.18 g/mol, 1.225 g, 9.865 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.22 (s, 9H), 1.53–1.59 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 25.1 (CH₂), 30.2 (CH), 33.8 (CH₂), 51.5 (CH₂), 77.9 (C), 90.8 (C); IR ν 3320 (m), 2955 (m), 2870 (m), 2360 (w), 2230 (w), 1450 (w), 1095 (w), 1005 (s), 890 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₈H₁₂O: C, 77.4; H, 9.7; Gefunden: C, 77.4; H, 9.9.

Allgemeine Versuchsvorschrift B: Darstellung der Thiomethylether (O,S-Acetale) 282a–282i durch Finkelstein-Reaktion und Nucleophile Substitution der Propargylalkohole 188a–188h. Zu einer Lösung des jeweiligen Propargylalkohols **188a–188i** (1 equiv) in 1,2-Dimethoxyethan (DME, ca. 5 mL/mmol **188**) bei 0 °C (Kühlung durch Eiswasserbad) wurde eine kommerziell verfügbare Natriumhydrid-Suspension (NaH, 60% *m/m* in Mineralöl, 2 equiv) portionsweise zugegeben [*Hinweis:* Gasentwicklung setzt rasch ein]. Die resultierende trüb graue Suspension wurde für 10 min bei 0 °C gerührt und im Anschluss daran mit Natriumiodid (NaI, 1.1 equiv) und Chlormethylmethylsulfid (**211a**) (C₂H₅ClS, 96.58 g/mol, 1.1 equiv) oder Chlormethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 1.1 equiv) versetzt. Das Kühlbad wurde unmittelbar nach Zugabe entfernt und die resultierende trüb graue Suspension bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach erneut auf 0 °C (Eiswasserbad) gekühlt und vorsichtig durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und Et₂O (1:1:1) verdünnt. Das resultierende klare Zweiphasengemisch wurde mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan–Ethylacetat) des erhaltenen öligen orangen Rückstands lieferte die Thiomethylether **282a–282h**.

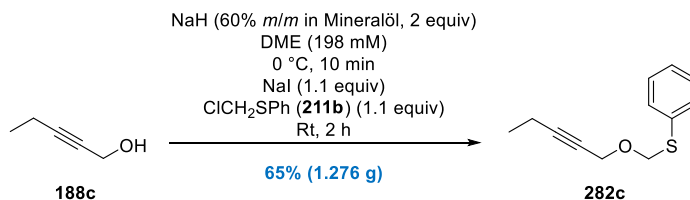


Thiomethylether 282a. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von But-2-in-1-ol (**188a**) (C₄H₈O, 70.09 g/mol, 1 g, 14.27 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 685 mg [1.141 g von 60% *m/m*], 28.54 mmol, 2 equiv) Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 2.348 g, 15.66 mmol, 1.1 equiv) und Chlormethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 2.489 g, 15.69 mmol, 1.1 equiv) in

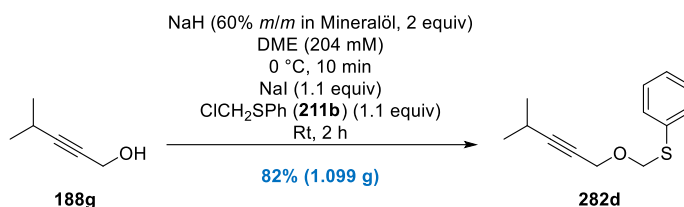
70 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 60.9 g, 676 mmol, 47 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282a** (C₁₁H₁₂OS, 192.28 g/mol, 1.877 g, 9.762 mmol, 68%) als gelbe Flüssigkeit. R_f 0.70 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 4.34 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 3.8 (CH₃), 55.4 (CH₂), 74.0 (CH₂), 74.2 (C), 83.3 (C), 126.9 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.2 (CH^{Arom}), 135.8 (C^{Arom}); IR ν 2920 (w), 1585 (w), 1780 (m), 1440 (m), 1355 (w), 1305 (w), 1135 (m), 1055 (s), 1025 (m), 885 (m), 740 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₂OS: C, 68.7; H, 6.3; Gefunden: C, 68.7; H, 6.3.



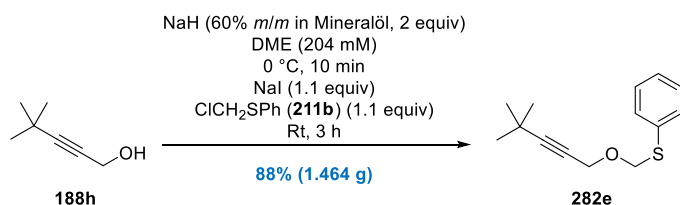
Thiomethylether 282b. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von 2-Propin-1-ol (**188b**) (C₃H₄O, 56.06 g/mol, 292 mg, 5.209 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 187 mg [312 mg von 60% *m/m*], 7.792 mmol, 1.5 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 858 mg, 9.54 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 908 mg, 5.723 mmol, 1.1 equiv) in 26 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 22.62 g, 251 mmol, 48 equiv) bei Raumtemperatur für 21.75 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282b** (C₁₀H₁₀OS, 178.25 g/mol, 790 mg, 4.432 mmol, 85%) als gelbe Flüssigkeit. R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.45 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 54.7 (CH₂), 74.1 (CH₂), 75.1 (CH), 78.8 (C), 127.0 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.2 (CH^{Arom}), 135.5 (C^{Arom}); IR ν 3290 (m), 2900 (w), 1480 (m), 1440 (m), 1060 (s), 930 (m), 685 (s), 635 (m), 480 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₀OS: C, 67.4; H, 5.7; Gefunden: C, 67.5; H, 5.6.



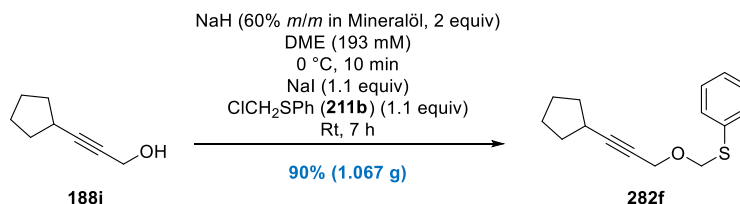
Thiomethylether 282c. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von Pent-2-in-1-ol (**188c**) (C₅H₈O, 84.12 g/mol, 800 mg, 9.51 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 457 mg [761 mg von 60% *m/m*], 19.04 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 1.568 g, 10.46 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 1.66 g, 10.46 mmol, 1.1 equiv) in 48 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 41.76 g, 463 mmol, 49 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282c** (C₁₂H₁₄OS, 206.3 g/mol, 1.276 g, 6.185 mmol, 65%) als gelbe Flüssigkeit. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.42–2.47 (m, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.49–7.51 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 3.7 (CH₃), 19.9 (CH₂), 67.0 (CH₂), 75.9 (C), 76.3 (CH₂), 77.0 (C [Überlappung durch CHCl₃-Signal]), 126.9 (CH^{Arom}), 129.0 (CH^{Arom}), 130.5 (CH^{Arom}), 136.0 (C^{Arom}); IR ν 2915 (w), 1585 (w), 1480 (m), 1440 (m), 1305 (w), 1080 (s), 1060 (s), 910 (w), 815 (w), 690 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₄OS: C, 69.9; H, 6.8; Gefunden: C, 70.0; H, 6.8.



Thiomethylether 282d. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von 4-Methylpent-2-in-1-ol (**188g**) (C₆H₁₀O, 98.15 g/mol, 600 mg, 6.113 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 293 mg [489 mg von 60% *m/m*], 12.21 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 1.008 g, 6.725 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 1.067 g, 6.725 mmol, 1.1 equiv) in 30 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 26.1 g, 290 mmol, 47 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282d** (C₁₃H₁₆OS, 220.33 g/mol, 1.099 g, 4.988 mmol, 82%) als schwach gelbe Flüssigkeit. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.60 (thept, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.47–7.49 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 20.7 (CH), 23.0 (CH₃), 55.5 (CH₂), 73.9 (CH₂), 74.1 (C), 93.4 (C), 126.8 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.2 (CH^{Arom}), 135.9 (C^{Arom}); IR ν 3075 (m), 2970 (w), 2255 (w), 1645 (m), 1440 (m), 1320 (s), 1060 (s), 890 (m), 740 (s), 690 (s), 480 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₀OS: C, 70.9; H, 7.3; Gefunden: C, 70.8; H, 7.3.

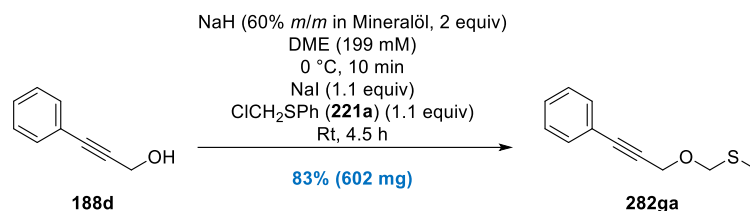


Thiomethylether 282e. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von 3,3-Dimethylpent-2-in-1-ol (**188h**) (C₇H₁₂O, 112.17 g/mol, 800 mg, 7.132 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 343 mg [571 mg von 60% *m/m*], 14.29 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 1.176 g, 7.846 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 1.245 g, 7.847 mmol, 1.1 equiv) in 35 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 30.45 g, 338 mmol, 47 equiv) bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282e** (C₁₄H₁₈OS, 234.36 g/mol, 1.464 g, 6.247 mmol, 88%) als schwach gelbe Flüssigkeit. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.23 (s, 9H), 4.35 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 27.6 (C), 31.0 (CH₃), 55.5 (CH₂), 73.3 (C), 73.8 (CH₂), 96.2 (C), 126.8 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.1 (CH^{Arom}), 135.9 (C^{Arom}); IR ν 3060 (m), 2930 (w), 2290 (w), 1645 (w), 1480 (m), 1440 (m), 1360 (m), 1240 (w), 1065 (s), 890 (m), 740 (s), 690 (s), 480 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₈OS: C, 71.8; H, 7.7; Gefunden: C, 72.0; H, 7.7.

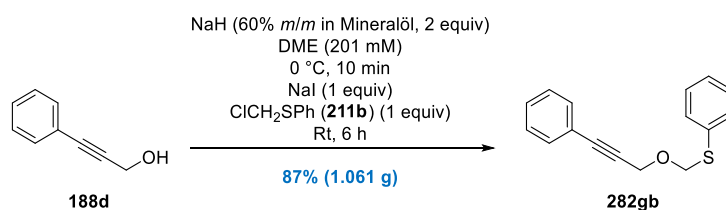


Thiomethylether 282f. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung des Propargylalkohols **188i** (C₈H₁₂O, 124.18 g/mol, 600 mg, 4.832 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 232 mg [387 mg von 60% *m/m*], 9.667 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 797 mg, 5.317 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 843 mg, 5.314 mmol, 1.1 equiv) in 25 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 21.75 g, 241 mmol, 50 equiv) bei Raumtemperatur für 7 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether

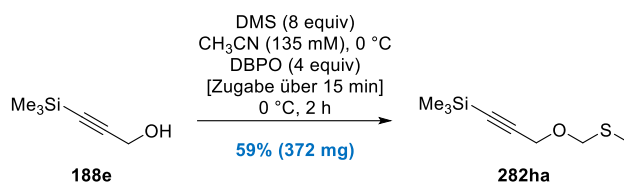
282f (C₁₅H₁₈OS, 246.37 g/mol, 1.067 g, 4.331 mmol, 90%) als schwach gelbe Flüssigkeit. R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.50–1.64 (m, 4H), 1.67–1.75 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 2H), 2.64 (quint, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 25.1 (CH₂), 30.3 (CH), 33.9 (CH₂), 55.5 (CH₂), 73.9 (CH₂), 74.4 (C), 92.2 (C), 126.8 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.1 (CH^{Arom}), 135.9 (C^{Arom}); IR ν 3060 (m), 2870 (w), 1480 (m), 1440 (m), 1300 (w), 1055 (s), 895 (m), 740 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₈OS: C, 73.1; H, 7.4; Gefunden: C, 73.0; H, 7.6.



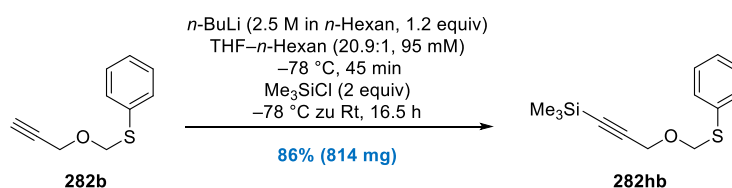
Thiomethylether 282ga. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von 3-Phenylprop-2-in-1-ol (**188d**) (C₉H₈O, 132.16 g/mol, 500 mg, 3.783 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 182 mg [303 mg von 60% *m/m*], 7.583 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 624 mg, 4.163 mmol, 1.1 equiv) und Chloromethylmethylsulfid (**211a**) (C₂H₅ClS, 96.57 g/mol, 409 mg, 4.235 mmol, 1.12 equiv) in 19 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 16.53 g, 183 mmol, 48 equiv) bei Raumtemperatur für 4.5 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1) lieferte den Thiomethylether **282ga** (C₁₁H₁₂OS, 192.28 g/mol, 602 mg, 3.131 mmol, 83%) als schwach gelbe Flüssigkeit. R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.19 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.43–7.47 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 14.2 (CH₃), 55.2 (CH₂), 73.8 (CH₂), 84.5 (C), 86.5 (C), 122.6 (C^{Arom}), 128.4 (CH₂^{Arom}), 128.7 (CH^{Arom}), 131.9 (CH₂^{Arom}); IR ν 2920 (w), 1490 (m), 1440 (w), 1300 (m), 965 (w), 880 (m), 755 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₂OS: C, 68.7; H, 6.3; Gefunden: C, 68.9; H, 6.3.



Thiomethylether 282gb. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **B** (siehe Seite 125) wurde eine Reaktionsmischung von 3-Phenylprop-2-in-1-ol (**188d**) (C₉H₈O, 132.16 g/mol, 636 mg, 4.812 mmol, 1 equiv), Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 231 mg [385 mg von 60% *m/m*], 9.625 mmol, 2 equiv), Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 721 mg, 4.81 mmol, 1 equiv) und Chloromethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 764 mg, 4.816 mmol, 1 equiv) in 24 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 20.88 g, 232 mmol, 48 equiv) bei Raumtemperatur für 6 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) lieferte den Thiomethylether **282gb** (C₁₆H₁₄OS, 254.35 g/mol, 1.061 g, 4.171 mmol, 87%) als schwach gelbe Flüssigkeit. R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.53 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.13–7.19 (m, 1H [Überlappung durch CHCl₃-Signal]), 7.20–7.27 (m, 5H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 55.6 (CH₂), 74.2 (CH₂), 84.1 (C), 87.0 (C), 122.5 (C^{Arom}), 127.0 (CH^{Arom}), 128.5 (CH^{Arom}), 128.7 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.2 (CH^{Arom}), 132.0 (CH^{Arom}), 135.7 (C^{Arom}); IR ν 3055 (w), 1585 (w), 1490 (m), 1440 (m), 1355 (w), 1300 (w), 1055 (s), 885 (m), 740 (s), 690 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₄OS: C, 75.6; H, 5.6; Gefunden: C, 75.5; H, 5.8.



Thiomethylether 282ha durch Pummerer-artige Umlagerung.²⁹⁷ Zu einer klaren farblosen Lösung des Propargylalkohols **188e** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}$, 128.25 g/mol, 433 mg, 3.376 mmol, 1 equiv) und Dimethylsulfid (DMS, $\text{C}_2\text{H}_6\text{S}$, 62.13 g/mol, 1.675 g, 0.85 g/mL, 1.97 mL, 26.96 mmol, 7.99 equiv) in 25 mL Acetonitril (CH_3CN , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 19.5 g, 475 mol, 141 equiv) bei 0 °C (Eiswasserbad) wurde Dibenzoylperoxid (DBPO, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$, 242.23 g/mol, 3.271 g, 13.5 mmol, 4 equiv) portionsweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für weitere 2 h gerührt, woraufhin die anfänglich weiße Suspension im Verlaufe der Reaktion aufklarte. Nach der Entfernung des Kühlbades wurde die resultierende gelbe Reaktionslösung mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit wässriger 1 M NaOH-Lösung (je 40 mL) sowie je einmal mit H_2O (40 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Anschließende Trocknung (Na_2SO_4) der organischen Phase und die Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck lieferten einen öligen gelben Rückstand. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat 1:0 zu 500:1 zu 250:1) lieferte den Thiomethylether **282ha** ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OSSi}$, 188.36 g/mol, 372 mg, 1.975 mmol, 59%) als klares farbloses Öl. R_f 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.18 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.74 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 0.0 (CH_3), 14.2 (CH_3), 55.3 (CH_2), 73.8 (CH_2), 91.9 (C), 100.9 (C); IR ν 2960 (w), 1430 (w), 1350 (w), 1300 (w), 1250 (m), 1060 (s), 1000 (m), 850 (s), 760 (m), 730 (m), 685 (m), 650 (m), 610 (w), 440 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OSSi}$: C, 51.0; H, 8.6; Gefunden: C, 74.2; H, 5.9.



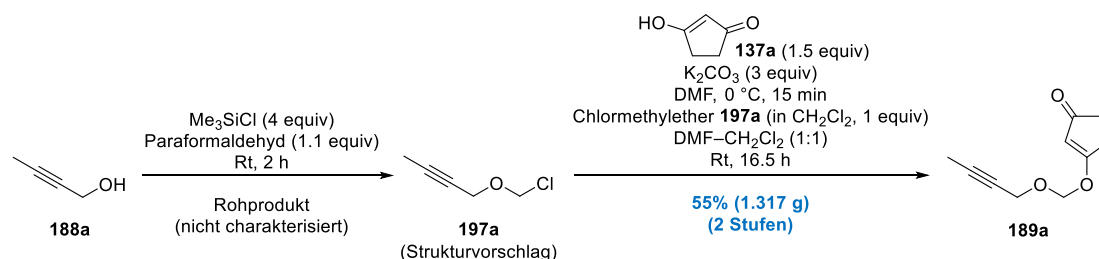
Thiomethylether 282hb. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift A (siehe Seite 124) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282b** ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OS}$, 178.25 g/mol, 676 mg, 3.792 mmol, 1 equiv), *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, 2.5 M in *n*-Hexan, 1.82 mL, 4.55 mmol, 1.2 equiv) und Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , $\text{C}_3\text{H}_9\text{ClSi}$, 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 0.97 mL, 825 mg, 7.594 mmol, 2 equiv) in 38 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 33.82 g, 469 mmol, 124 equiv) bei –78 °C langsam auf Raumtemperatur (16.5 h) erwärmt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1) lieferte den Thiomethylether **282hb** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OSSi}$, 250.43 g/mol, 814 mg, 3.25 mmol, 86%) als farbloses Öl. R_f 0.74 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.19 (s, 9H), 4.37 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.46–7.48 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz) δ –0.1 (CH_3), 55.6 (CH_2), 74.1 (CH_2), 92.4 (C), 100.5 (C), 126.9 (CH^{Arom}), 129.1 (CH^{Arom}), 130.2 (CH^{Arom}), 135.7 (C^{Arom}); IR ν 2960 (w), 1585 (w), 1480 (w), 1440 (w), 1305 (w), 1250 (m), 1060 (s), 1025 (m), 995 (m), 760 (m), 740 (s), 690 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OSSi}$: C, 62.4; H, 7.3; Gefunden: C, 62.4; H, 7.4.

Allgemeine Versuchsvorschrift C: Darstellung der vinylogenen Ester 189a–189c, 189g und 189h durch Chlor-methylierung und Nucleophile Substitution der Propargylalkohole 188a–188e. Zu einer Suspension bestehend aus Paraformaldehyd (CH_2O , 1.1 equiv) und Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , 4 equiv) wurde bei 0 °C (Eiswasserbad) der jeweilige Propargylalkohol **188a–188e** (1 equiv) als Reinsubstanz in einer Portion zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die zunächst trübe Suspension anschließend für den angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt, was in der Bildung eines orange-roten zweiphasigen Reaktionsgemisches resultierte. Überschüssiges Trimethylsilylchlorid wurde *behutsam* unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer, 28 °C Wasserbadtemperatur) entfernt und der erhaltene ölige rote Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich den entsprechenden Chlormethylether **197** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen) direkt in Dichlormethan (CH_2Cl_2) gelöst [**Vorsicht!** Die dargestellten Chlormethylether sind möglicherweise flüchtig und krebserregend!].

Parallel wurde eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) (1.5 equiv) in Dimethylformamid (DMF) mit Hilfe eines Eiswasserbad gekühlt und bei 0 °C mit Kaliumcarbonat (K₂CO₃, 2–3 equiv) versetzt. Die resultierende braune Suspension wurde bei 0 °C für 10–15 min gerührt, ehe die eingangs bereitgestellte Lösung des mutmaßlichen Chlormethylethers (in CH₂Cl₂, Annahme: 1 equiv) zugetropft wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für den angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann nacheinander durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung, H₂O sowie CH₂Cl₂ (1:1:1) verdünnt. Das resultierende braune Zweiphasengemisch wurde mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt [*Hinweis: Die vollständige Entfernung von DMF wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 11 mbar oder weniger (42 °C Wasserbadtemperatur) erreicht*]. Der ölige braune Rückstand wurde abschließend durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan–Ethylacetat) gereinigt und ergab dadurch die vinylogenen Ester **189a–189c**, **189g** und **189h**.

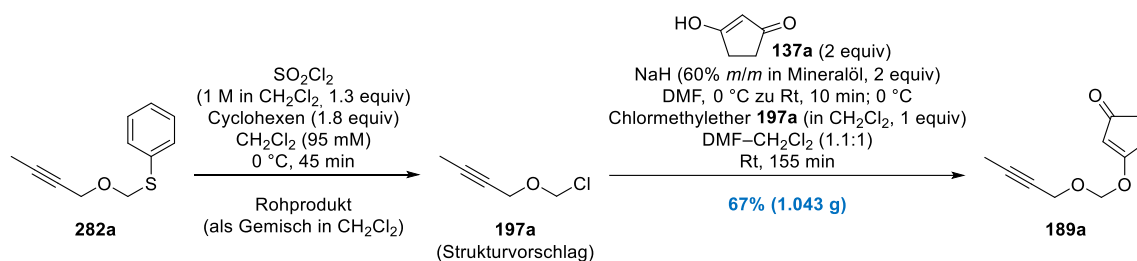
Allgemeine Versuchsvorschrift D: Darstellung der vinylogenen Ester 189a–189j durch Umacetalisierung der Thiomethylether 282a–282i. Zu einer Lösung des jeweiligen Thiomethylethers **282a–282i** (1 equiv) und Cyclohexen (1.8 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, ca. 7 mL/mmol **282**) wurde bei 0 °C (Eiswasserbad) eine frisch vorbereitete Lösung von Sulfurylchlorid (SO₂Cl₂, gelöst in CH₂Cl₂ [1 mL/mmol SO₂Cl₂], 1.2 equiv) gegeben. Nach dem Rühren bei 0 °C für den angegebenen Zeitraum, wurde die resultierende orange Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den entsprechenden Chlormethylether **197** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen) zeitnah als Ganzes und ohne weitere Aufarbeitung oder Reinigung direkt weiterverwendet.

Parallel wurde eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) oder 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**137b**) (je 2 equiv) in Dimethylformamid (DMF) mittels Eiswasserbad gekühlt und bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 60% *m/m* in Mineralöl, 2 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende grün-braune Suspension wurde nacheinander bei 0 °C und Raumtemperatur gerührt, ehe die Reaktionsmischung abermals auf 0 °C gekühlt und die eingangs dargestellte Lösung des mutmaßlichen Chlormethylethers (in CH₂Cl₂, Annahme: 1 equiv) zugetropft wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für den angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann nacheinander durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung, H₂O sowie CH₂Cl₂ (1:1:1). Das resultierende braune Zweiphasengemisch wurde mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt [*Hinweis: Die vollständige Entfernung von DMF wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 11 mbar oder weniger (42 °C Wasserbadtemperatur) erreicht*]. Der ölige braune Rückstand wurde abschließend durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan–Ethylacetat) gereinigt und lieferte letztlich die vinylogenen Ester **189a–189j**.

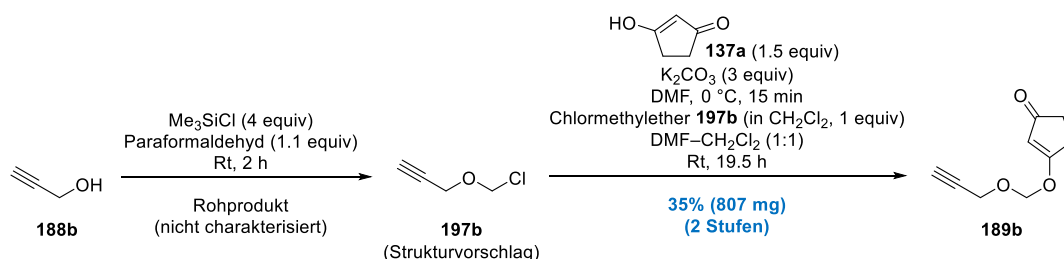


Vinyloger Ester 189a. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift C (siehe Seite 129) wurde eine Reaktionsmischung des Propargylalkohols **188a** (C₄H₆O, 70.09 g/mol, 940 mg, 13.41 mmol, 1 equiv), Trimethylsilylchlorid (Me₃SiCl, 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 6.86 mL, 5.831 g, 53.67 mmol, 4 equiv) und Paraformaldehyd (CH₂O, 30.03 g/mol, 440 mg, 14.65 mmol, 1.09 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, um den kontaminierten Chlormethylether **197a** (quantitative Ausbeute wurde angenommen: 13.41 mmol) zu generieren. Eine Lösung des kontaminierten Chlormethylethers **197a** (Annahme: 13.41 mmol, 1 equiv) in 10 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 13.3 g, 157 mmol, 11.7 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 1.974 g, 20.12 mmol, 1.5 equiv) und Kaliumcarbonat (K₂CO₃, 138.21 g/mol, 5.561 g, 40.24 mmol, 3 equiv) in 10 mL Dimethylformamid (DMF, C₃H₇NO, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 9.5 g, 130 mmol, 9.7 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16.5 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat,

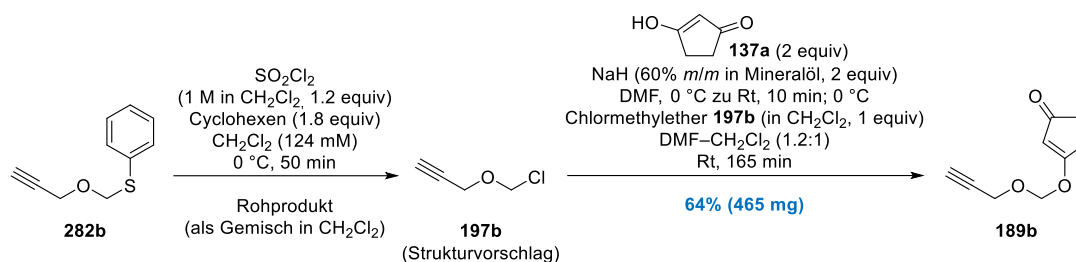
10:1 zu 1:1) ergab den vinylogenen Ester **189a** ($C_{10}H_{12}O_3$, 180.2 g/mol, 1.317 g, 7.309 mmol, 55% ausgehend von **188a**) als weißen Feststoff. R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); Smp. 48–50 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.43–2.46 (m, 2H), 2.63–2.66 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.46 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 3.7 (CH_3), 28.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 56.9 (CH_2), 73.2 (C), 84.4 (C), 92.6 (CH_2), 107.2 (CH), 187.7 (C), 206.2 (C); IR ν 2880 (w), 1450 (s), 1250 (s), 1190 (s), 1250 (s), 1080 (m), 970 (s), 890 (m), 840 (m), 780 (w), 690 (m), 550 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{16}O_3$: C, 66.7; H, 6.7; Gefunden: C, 66.6; H, 6.7.



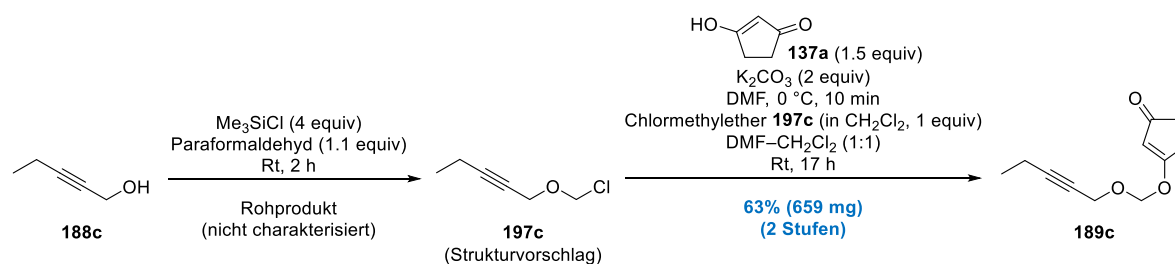
Vinyloger Ester 189a. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282a** ($C_{11}H_{12}OS$, 192.28 g/mol, 1.665 g, 8.659 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 1.28 g, 15.58 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 1.503 g [gelöst in 11.1 mL CH_2Cl_2], 11.14 mmol, 1.29 equiv) in 80 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 106.4 g, 1.253 mol, 145 equiv) bei 0 °C für 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197a**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 8.659 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($C_5H_6O_2$, 98.1 g/mol, 1.699 g, 17.32 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 416 mg [693 mg von 60% *m/m*], 17.33 mmol, 2 equiv) in 80 mL Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 76 g, 1.04 mol, 120 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 155 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) lieferte den vinylogenen Ester **189a** ($C_{10}H_{12}O_3$, 180.2 g/mol, 1.043 g, 5.788 mmol, 67% ausgehend von **282a**) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



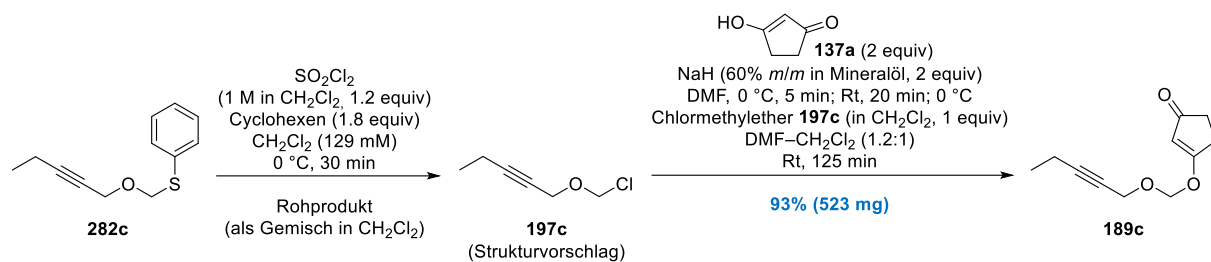
Vinyloger Ester 189b. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **C** (siehe Seite 129) wurde eine Reaktionsmischung von Propargylalkohol **188b** (C_3H_4O , 56.06 g/mol, 776 mg, 13.84 mmol, 1 equiv), Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 7.1 mL, 6.035 g, 55.55 mmol, 4 equiv) und Paraformaldehyd (CH_2O , 30.03 g/mol, 459 mg, 15.28 mmol, 1.1 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, um den kontaminierten Chlormethylether **197b** (quantitative Ausbeute wurde angenommen: 13.84 mmol) zu generieren. Eine Lösung des kontaminierten Chlormethylethers **197b** (Annahme: 13.84 mmol, 1 equiv) in 10 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 13.3 g, 157 mmol, 11.3 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($C_5H_6O_2$, 98.1 g/mol, 2.042 g, 20.82 mmol, 1.5 equiv) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.21 g/mol, 5.755 g, 41.64 mmol, 3 equiv) in 10 mL Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 9.5 g, 130 mmol, 9.4 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 19.5 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab den vinylogenen Ester **189b** ($C_9H_{10}O_3$, 166.18 g/mol, 807 mg, 4.856 mmol, 35% ausgehend von **188b**) als weißen Feststoff. R_f 0.34 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); Smp. 70–72 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.42–2.46 (m, 2H), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.63–2.66 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.46 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 28.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 56.2 (CH_2), 76.1 (CH), 77.8 (C), 92.6 (CH_2), 107.4 (CH), 187.5 (C), 206.0 (C); IR ν 2360 (w), 2115 (w), 1670 (s), 1345 (m), 1185 (m), 1190 (m), 935 (s), 835 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{10}H_{10}O_3$: C, 67.4; H, 5.7; Gefunden: C, 67.5; H, 5.6.



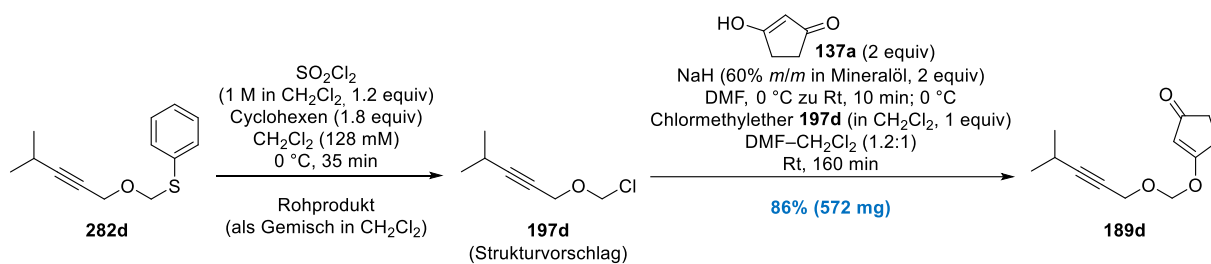
Vinyloger Ester 189b. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282b** ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OS}$, 178.25 g/mol, 777 mg, 4.359 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 645 mg, 7.851 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 706 mg [gelöst in 5.2 mL CH_2Cl_2], 5.231 mmol, 1.2 equiv) in 30 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 30 mL, 39.9 g, 470 mmol, 108 equiv) bei 0 °C für 50 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197b**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 4.359 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 855 mg, 8.716 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH , 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 209 mg [348 mg von 60% *m/m*], 8.708 mmol, 2 equiv) in 30 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 28.5 g, 390 mmol, 89 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 165 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) lieferte den vinylogenen Ester **189b** ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$, 166.18 g/mol, 465 mg, 2.798 mmol, 64% ausgehend von **282b**) als schwach gelben Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



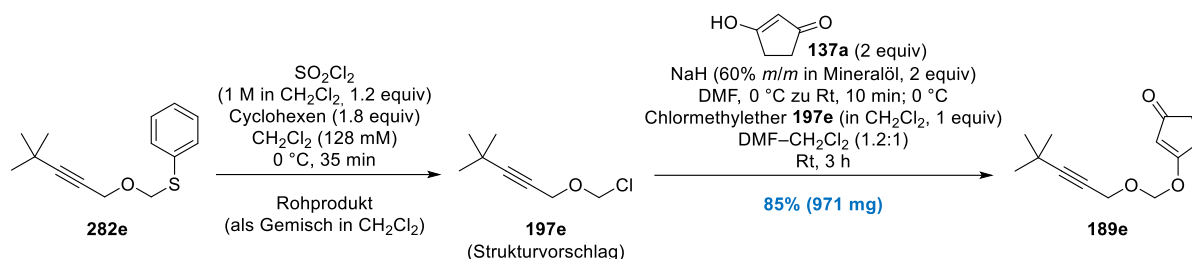
Vinyloger Ester 189c. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **C** (siehe Seite 129) wurde eine Reaktionsmischung des Propargylalkohols **188c** ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, 84.12 g/mol, 455 mg, 5.409 mmol, 1 equiv), Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 2.77 mL, 2.355 g, 21.68 mmol, 4 equiv) und Paraformaldehyd (CH_2O , 30.03 g/mol, 179 mg, 5.961 mmol, 1.1 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, um den kontaminierten Chlormethylether **197c** (quantitative Ausbeute wurde angenommen: 5.409 mmol) zu generieren. Eine Lösung des kontaminierten Chlormethylethers **197c** (Annahme: 5.409 mmol, 1 equiv) in 5 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 6.65 g, 78.3 mmol, 14.5 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 796 g, 8.114 mmol, 1.5 equiv) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.21 g/mol, 1.495 g, 10.82 mmol, 2 equiv) in 5 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 4.75 g, 65 mmol, 12 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab den vinylogenen Ester **189c** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 659 mg, 3.393 mmol, 63% ausgehend von **197c**) als farbloses Öl. R_f 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.24 (qt, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42–2.46 (m, 2H), 2.63–2.67 (m, 2H), 4.31 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.47 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 12.5 (CH_2), 13.8 (CH_3), 28.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 56.9 (CH_2), 73.3 (C), 90.2 (C), 92.6 (CH_2), 107.2 (CH), 187.7 (C), 206.1 (C); IR ν 2975 (w), 1700 (m), 1585 (s), 1440 (w), 1345 (m), 1240 (w), 1090 (m), 995 (m), 925 (m), 835 (m), 645 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.9; H, 7.4.



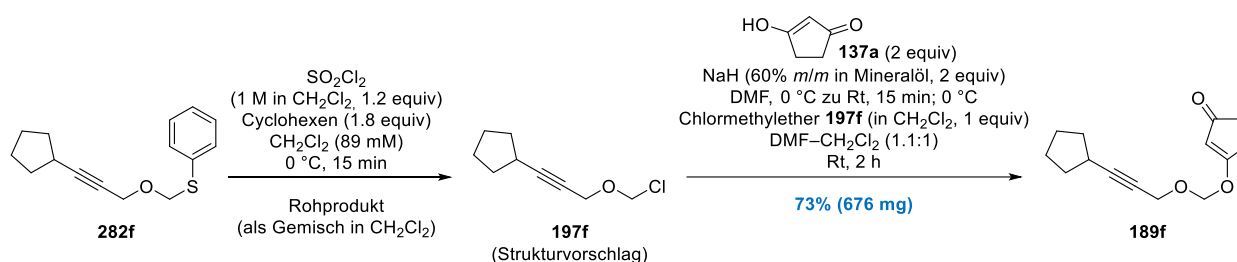
Vinyloger Ester 189c. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282c** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OS}$, 206.3 g/mol, 600 mg, 2.908 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 429 mg, 5.222 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 468 mg [gelöst in 3.5 mL CH_2Cl_2], 3.467 mmol, 1.19 equiv) in 19 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 25.27 g, 298 mmol, 102 equiv) bei 0 °C für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197c**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 2.908 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 571 mg, 5.821 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH , 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 140 mg [233 mg von 60% *m/m*], 5.833 mmol, 2.01 equiv) in 19 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 18.05 g, 247 mmol, 85 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 125 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189c** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 523 mg, 2.693 mmol, 93% ausgehend von **282c**) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



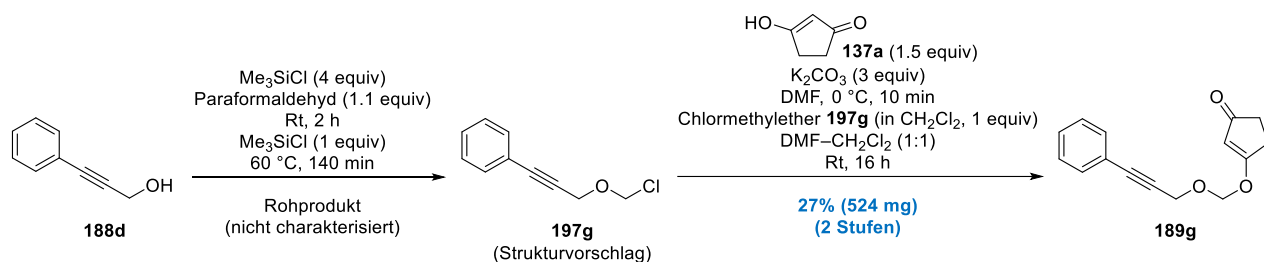
Vinyloger Ester 189d. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282d** ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}$, 220.33 g/mol, 700 mg, 3.177 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 470 mg, 5.721 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 515 mg [gelöst in 3.8 mL CH_2Cl_2], 3.817 mmol, 1.2 equiv) in 21 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 27.93 g, 329 mmol, 104 equiv) bei 0 °C für 35 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197d**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 3.177 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 623 mg, 6.351 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH , 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 152 mg [254 mg von 60% *m/m*], 6.333 mmol, 1.99 equiv) in 21 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 19.95 g, 273 mmol, 86 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 160 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189d** ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 208.26 g/mol, 572 mg, 2.747 mmol, 86% ausgehend von **282d**) als weißen Feststoff. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); Smp. 31–33 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.41–2.45 (m, 2H), 2.59 (thept, $J = 6.8$, 2.0 Hz, 1H), 2.62–2.66 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 20.7 (CH), 22.9 (CH_3), 28.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 56.9 (CH_2), 73.1 (C), 92.6 (CH_2), 94.3 (C), 107.2 (CH), 187.7 (C), 206.1 (C); IR ν 2930 (w), 1590 (s), 1090 (s), 930 (m), 580 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 69.2; H, 7.7; Gefunden: C, 69.1; H, 7.8.



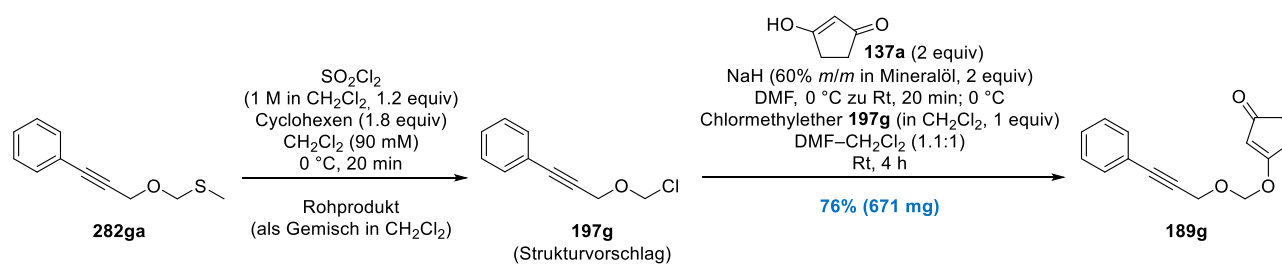
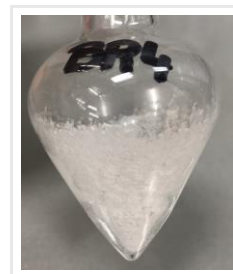
Vinyloger Ester 189e. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282e** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}$, 234.36 g/mol, 1.2 g, 5.12 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 753 mg, 9.166 mmol, 1.79 equiv), und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 835 mg [gelöst in 6.1 mL CH_2Cl_2], 6.187 mmol, 1.21 equiv) in 34 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 45.22 g, 532 mmol, 104 equiv) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 35 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197e**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 5.12 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 1.004 g, 10.23 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 246 mg [410 mg von 60% *m/m*], 10.25 mmol, 2 equiv) in 34 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 32.3 g, 442 mmol, 86 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 971 mg, 4.368 mmol, 85% ausgehend von **282e**) als farbloses Öl. R_f 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.22 (s, 9H), 2.43–2.45 (m, 2H), 2.63–2.66 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.46 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 27.6 (C), 28.5 (CH_2), 30.9 (CH_3), 34.0 (CH_2), 56.9 (CH_2), 72.4 (C), 92.6 (CH_2), 97.1 (C), 107.2 (CH), 187.7 (C), 206.2 (C); IR ν 2970 (w), 1705 (s), 1680 (m), 1440 (w), 1345 (s), 1180 (m), 1090 (s), 1000 (m), 935 (s), 835 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 70.2; H, 8.2; Gefunden: C, 70.2; H, 8.1.



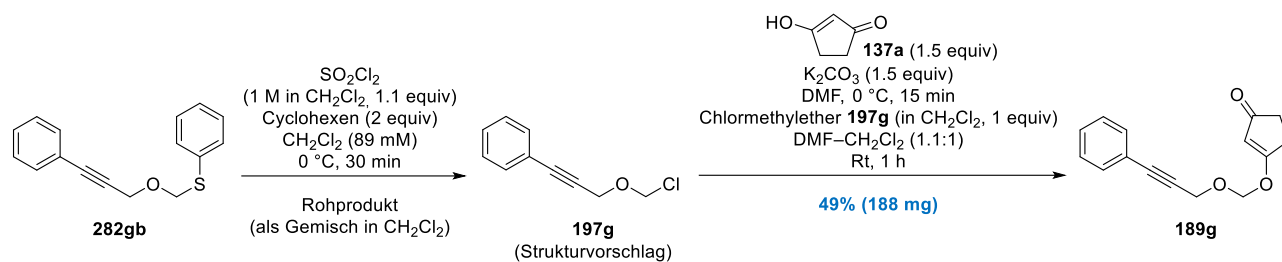
Vinyloger Ester 189f. Anmerkung: Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282f** ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{OS}$, 246.37 g/mol, 978 mg, 3.97 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 587 mg, 7.145 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 642 mg [gelöst in 4.8 mL CH_2Cl_2], 4.757 mmol, 1.2 equiv) in 40 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 53.2 g, 626 mmol, 158 equiv) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chlormethylether **197f**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 3.97 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 779 mg, 7.941 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 191 mg [318 mg von 60% *m/m*], 7.958 mmol, 2 equiv) in 40 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 38 g, 520 mmol, 131 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189f** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.3 g/mol, 676 mg, 2.885 mmol, 73% ausgehend von **282f**) als schwach oranges Öl. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.51–1.62 (m, 4H), 1.66–1.76 (m, 2H), 1.87–1.95 (m, 2H), 2.42–2.46 (m, 2H), 2.60–2.67 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.46 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 25.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.2 (CH), 33.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 57.0 (CH_2), 73.4 (C), 92.6 (CH_2), 93.2 (C), 107.2 (CH), 187.7 (C), 206.2 (C); IR ν 2955 (w), 1705 (m), 1680 (m), 1440 (w), 1345 (m), 1180 (m), 1085 (m), 930 (m), 835 (m), 625 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71.8; H, 7.7; Gefunden: C, 71.8; H, 7.9.



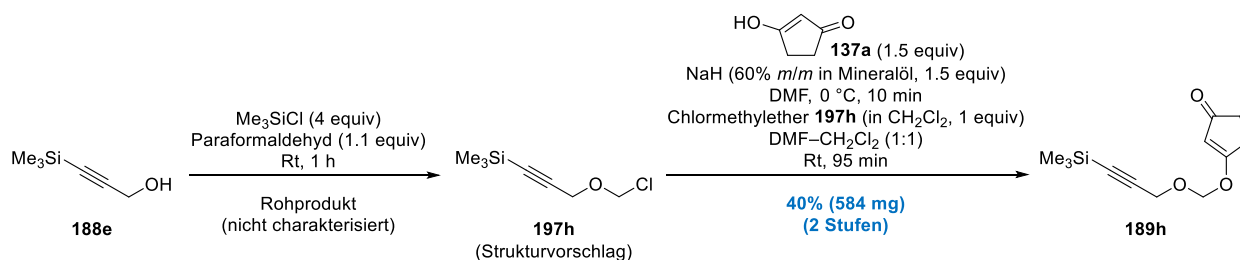
Vinyloger Ester 189g. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **C** (siehe Seite 129) wurde eine Reaktionsmischung des Propargylalkohols **188d** ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$, 132.16 g/mol, 1.06 g, 8.021 mmol, 1 equiv), Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 4.1 mL, 3.485 g, 32.08 mmol, 4 equiv) und Paraformaldehyd (CH_2O , 30.03 g/mol, 265 mg, 8.825 mmol, 1.1 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Danach wurde zusätzlich Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 1 mL, 850 mg, 7.824 mmol, 0.98 equiv) hinzugefügt, die resultierende Reaktionsmischung in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert und das Rühren bei gleichbleibender Temperatur für 140 min fortgesetzt. Der allgemeinen Versuchsvorschrift **C** folgend, wurde nach Aufarbeitung und Isolierung der kontaminierte Chlormethylether **197g** (quantitative Ausbeute wurde angenommen: 8.021 mmol) erhalten. Eine Lösung des kontaminierten Chlormethylethers **197g** (Annahme: 8.021 mmol, 1 equiv) in 6 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 7.98 g, 94 mmol, 11.7 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 1.18 g, 12.03 mmol, 1.5 equiv) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.21 g/mol, 3.325 g, 24.06 mmol, 3 equiv) in 6 mL Dimethylformamid (DMF, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 5.7 g, 78 mmol, 9.7 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) ergab den vinylogenen Ester **189g** ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 242.27 g/mol, 524 mg, 2.163 mmol, 27% ausgehend von **188d**) als leicht gelbes Öl. R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.40–2.45 (m, 2H), 2.62–2.68 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.29–7.37 (m, 3H), 7.41–7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 28.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 57.1 (CH_2), 83.0 (C), 87.7 (C), 92.8 (CH_2), 107.3 (CH), 122.1 (C^{Arom}), 128.5 (CH^{Arom}), 129.0 (CH^{Arom}), 131.9 (CH^{Arom}), 187.6 (C), 206.1 (C); IR ν 2920 (w), 1700 (m), 1600 (s), 1345 (m), 1210 (m), 1080 (s), 930 (s), 830 (m), 760 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 74.4; H, 5.8; Gefunden: C, 74.2; H, 5.9.



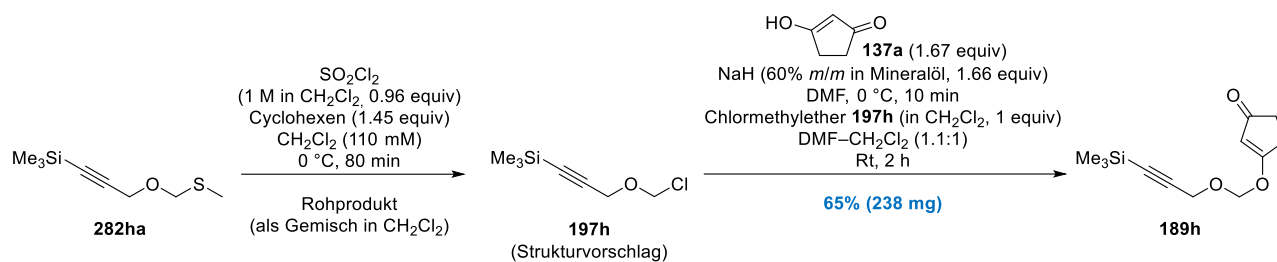
Vinyloger Ester 189g. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282ga** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OS}$, 192.28 g/mol, 700 mg, 3.641 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 535 mg, 6.512 mmol, 1.79 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 590 mg [gelöst in 4.4 mL CH_2Cl_2], 4.371 mmol, 1.2 equiv) in 36 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 47.88 g, 564 mmol, 155 equiv) bei 0 °C für 20 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197g**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 3.641 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 714 g, 7.278 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH , 24 g/mol, 60% m/m in Mineralöl, 175 mg [291 mg von 60% m/m], 7.292 mmol, 2 equiv) in 36 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 34.2 g, 468 mmol, 129 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189g** ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 242.27 g/mol, 671 mg, 2.77 mmol, 76% ausgehend von **282ga**) als leicht gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



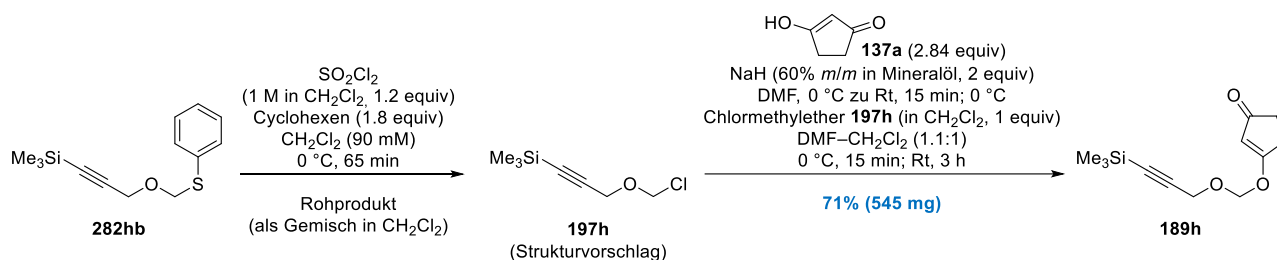
Vinyloger Ester 189g. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282gb** ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$, 254.35 g/mol, 400 mg, 1.573 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 259 mg, 3.153 mmol, 2 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 234 mg [gelöst in 1.7 mL CH_2Cl_2], 1.734 mmol, 1.1 equiv) in 16 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 21.28 g, 251 mmol, 160 equiv) bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chlormethylether **197g**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 1.573 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 231 g, 2.355 mmol, 1.5 equiv) und Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.21 g/mol, 326 mg, 2.359 mmol, 1.5 equiv) in 16 mL Dimethylformamid (DMF, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 15.2 g, 208 mmol, 132 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) lieferte den vinylogenen Ester **189g** ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 242.27 g/mol, 188 mg, 0.776 mmol, 49% ausgehend von **282gb**) als leicht gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



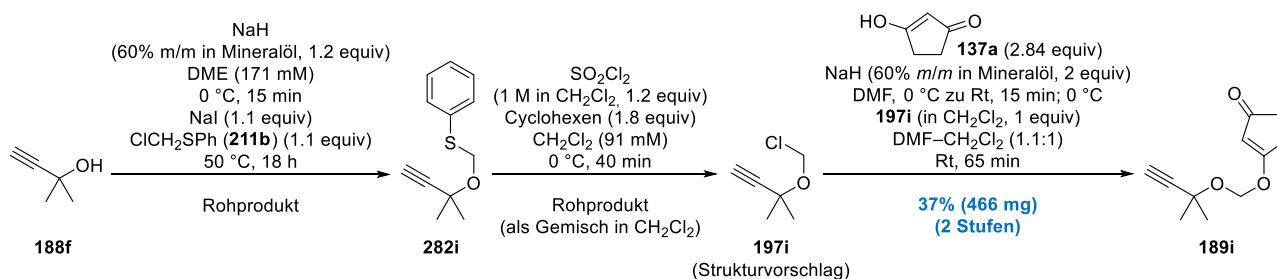
Vinyloger Ester 189h. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **C** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Propargylalkohols **188e** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}$, 128.25 g/mol, 779 mg, 6.074 mmol, 1 equiv), Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl , $\text{C}_3\text{H}_9\text{ClSi}$, 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 3.1 mL, 2.635 g, 24.25 mmol, 3.99 equiv) und Paraformaldehyd (CH_2O , 30.03 g/mol, 203 mg, 6.76 mmol, 1.11 equiv) bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, um den kontaminierten Chlormethylether **197h** (quantitative Ausbeute wurde angenommen: 6.074 mmol) zu generieren. Eine Lösung des kontaminierten Chlormethylethers **197h** (Annahme: 6.074 mmol, 1 equiv) in 12 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 15.96 g, 188 mmol, 31 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben braunen Suspension von 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 893 mg, 9.103 mmol, 1.5 equiv) und Natriumhydrid (NaH , 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 218 mg [364 mg von 60% *m/m*], 9.083 mmol, 1.5 equiv) in 12 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 11.4 g, 156 mmol, 26 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 95 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab den vinylogenen Ester **189h** ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}$, 238.36 g/mol, 584 mg, 2.45 mmol, 40% ausgehend von **188e**) als farbloses Öl. R_f 0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.18 (s, 9H), 2.42–2.46 (m, 2H), 2.63–2.66 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.46 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ -0.2 (CH_3), 28.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 57.1 (CH_2), 92.7 (CH_2), 93.4 (C), 99.2 (C), 107.3 (CH), 187.5 (C), 206.1 (C); IR ν 2960 (w), 1705 (m), 1680 (w), 1440 (w), 1345 (m), 1285 (m), 1250 (m), 1090 (m), 1000 (m), 760 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}$: C, 60.5; H, 7.6; Gefunden: C, 60.5; H, 7.6.



Vinyloger Ester 189h. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282ha** ($C_8H_{16}OSSi$, 188.36 g/mol, 300 mg, 1.593 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 186 mg, 2.264 mmol, 1.42 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 207 mg [gelöst in 1.5 mL CH_2Cl_2], 1.534 mmol, 0.96 equiv) in 13 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 17.29 g, 204 mmol, 128 equiv) bei 0 °C für 80 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197c**; unvollständiger Umsatz wurde angenommen: 1.534 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($C_5H_6O_2$, 98.1 g/mol, 251 mg, 2.559 mmol, 1.67 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 61 mg [102 mg von 60% *m/m*], 2.542 mmol, 1.66 equiv) in 13 mL Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 12.35 g, 169 mmol, 110 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) lieferte den vinylogenen Ester **189h** ($C_{12}H_{18}O_3Si$, 238.36 g/mol, 238 mg, 0.998 mmol, 65% bezogen auf **197h**) als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



Vinyloger Ester 189h. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **D** (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282hb** ($C_{13}H_{18}OSSi$, 250.43 g/mol, 804 mg, 3.21 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 478 mg, 5.819 mmol, 1.81 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 518 mg [gelöst in 3.8 mL CH_2Cl_2], 3.838 mmol, 1.2 equiv) in 32 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 42.56 g, 501 mmol, 156 equiv) bei 0 °C für 65 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den kontaminierten Chlormethylether **197h**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 3.21 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 1,3-Cyclopentandion (**137a**) ($C_5H_6O_2$, 98.1 g/mol, 893 mg, 9.103 mmol, 2.84 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 154 mg [257 mg von 60% *m/m*], 6.417 mmol, 2 equiv) in 32 mL Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 30.4 g, 416 mmol, 130 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei 0 °C für 15 min und Raumtemperatur für 3 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) lieferte den vinylogenen Ester **189h** ($C_{12}H_{18}O_3Si$, 238.36 g/mol, 545 mg, 2.286 mmol, 71% ausgehend von **282hb**) als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.

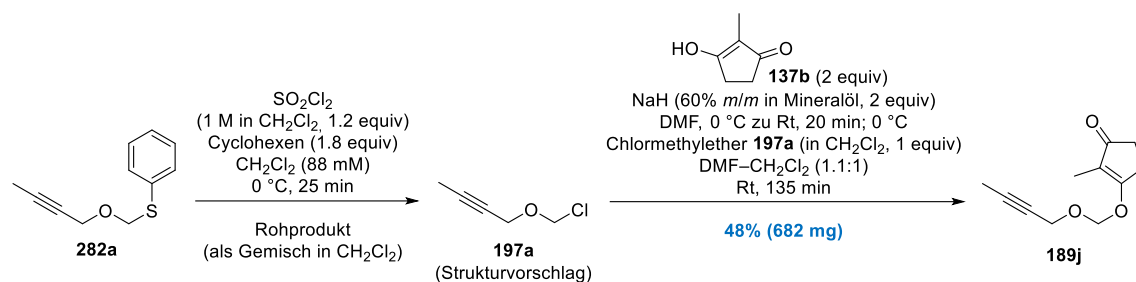


Vinyloger Ester 189i. Anmerkung: Die nachfolgende Zweistufen-Synthese wurde nur einmalig durchgeführt und ist daher nicht optimiert. Eine klare farblose Lösung von 2-Methylbut-3-in-2-ol (**188f**) (C_5H_8O , 84.12 g/mol, 518 mg, 6.158

mmol, 1 equiv) in 36 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME, C₄H₁₀O₂, 90.12 g/mol, 0.87 g/mL, 31.32 g, 348 mmol, 57 equiv) wurde durch ein Eiswasserbad gekühlt und anschließend portionsweise eine kommerziell verfügbare Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 178 mg [296 mg von 60% *m/m*], 7.417 mmol, 1.2 equiv) bei 0 °C zugegeben [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende trüb-graue Suspension wurde bei 0 °C für 15 min gerührt und im Anschluss daran nacheinander mit Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 1.015 g, 6.771 mmol, 1.1 equiv) und Chlormethylphenylsulfid (**211b**) (C₇H₇ClS, 158.65 g/mol, 1.074 g, 6.77 mmol, 1.1 equiv) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung in einem vorgeheizten Ölbad (50 °C) platziert und bei gleichbleibender Temperatur für 18 h gerührt. Nachdem die resultierende trüb-oranger Reaktionsmischung durch Entfernen des Ölbad langsam auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, erfolgte nacheinander die *vorsichtige* Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung, H₂O und Et₂O (je 20 mL). Die zweiphasige Reaktionsmischung wurde mit Et₂O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene ölige orange Rückstand (Rohprodukt enthielt vermutlich den Thiomethylether **282i** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 6.158 mmol) wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. Eine analytisch reine Probe des Thiomethylethers **282i** (C₁₂H₁₄OS, 206.3 g/mol) konnte in einem separaten Versuch durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 100:1) in Form eines orangen Öls erhalten werden. **282i**: R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.54 (s, 6H), 2.50 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.18–7.23 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 29.3 (CH₃), 69.9 (CH₂), 71.7 (C), 73.6 (CH), 85.2 (C), 126.6 (CH^{Arom}), 128.9 (CH^{Arom}), 129.7 (CH^{Arom}), 136.5 (C^{Arom}). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

Eine leicht orange Lösung des Rohprodukts aus vorheriger Stufe (Annahme: 6.158 mmol des kontaminierten Thiomethylethers **282i**, 1 equiv) und Cyclohexen (C₆H₁₀, 82.15 g/mol, 891 mg, 10.85 mmol, 1.76 equiv) in 60 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 79.8 g, 940 mmol, 153 equiv) wurde bei 0 °C (Eiswasserbad) mit einer frisch vorbereiteten Sulfurylchlorid-Lösung (SO₂Cl₂, 134.97 g/mol, 1.002 g [gelöst in 7.4 mL CH₂Cl₂], 7.424 mmol, 1.21 equiv) versetzt. Die resultierende orange Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den entsprechenden Chlormethylether **197i**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 6.158 mmol) wurde bei 0 °C für 40 min gerührt und im Anschluss zeitnah als Ganzes und ohne weitere Aufarbeitung oder Reinigung direkt weiter umgesetzt.

Parallel wurde eine braune Lösung von 1,3-Cyclopentanon (**137a**) (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 1.713 g, 17.46 mmol, 2.84 equiv) in 60 mL Dimethylformamid (DMF, C₃H₇NO, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 57 g, 780 mmol, 127 equiv) mittels Eiswasserbad gekühlt und bei 0 °C mit einer kommerziell verfügbaren Natriumhydrid-Suspension (NaH, 24 g/mol, 60% *m/m* in Mineralöl, 295 mg [492 mg von 60% *m/m*], 12.29 mmol, 2 equiv) versetzt [*Hinweis: Gasentwicklung setzt rasch ein*]. Die resultierende grün-braune Suspension wurde nacheinander für 10 min bei 0 °C und 5 min bei Raumtemperatur gerührt, ehe die Reaktionsmischung abermals auf 0 °C (Eiswasserbad) gekühlt und die eingangs dargestellte Lösung des mutmaßlichen Chlormethylethers **197i** (Annahme: 6.158 mmol, 1 equiv) zugetropft wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 65 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann nacheinander durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung, H₂O sowie CH₂Cl₂ (je 30 mL) verdünnt. Das resultierende braune Zweiphasengemisch wurde mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit CH₂Cl₂ (je 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) des resultierenden öligen braunen Rückstands lieferte den vinylogenen Ester **189i** (C₁₁H₁₄O₃, 194.23 g/mol, 446 mg, 2.296 mmol, 37% ausgehend von **188f**) als farbloses Öl. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.51 (s, 6H), 2.42–2.44 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.60–2.62 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.46 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 28.7 (CH₂), 30.0 (CH₃), 33.9 (CH₂), 73.1 (C), 74.3 (CH), 84.4 (C), 91.3 (CH₂), 107.2 (CH), 187.9 (C), 206.3 (C); IR ν 3235 (w), 2990 (w), 2930 (w), 1705 (m), 1680 (m), 1440 (w), 1345 (s), 1290 (w), 1245 (m), 1180 (m), 1085 (s), 1000 (m), 935 (s), 835 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₄O₃: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.9; H, 7.4.



Vinyloger Ester 189j. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis wurden unter der Anleitung von Jonas Gerlach erbracht. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift D (siehe Seite 130) wurde eine Reaktionsmischung des Thiomethylethers **282a** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OS}$, 192.28 g/mol, 1.405 g, 7.307 mmol, 1 equiv), Cyclohexen (C_6H_{10} , 82.15 g/mol, 1.081 g, 13.16 mmol, 1.8 equiv) und Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 , 134.97 g/mol, 1.184 g [gelöst in 8.8 mL CH_2Cl_2], 8.772 mmol, 1.2 equiv) in 74 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 98.42 g, 1.159 mol, 159 equiv) bei 0 °C für 25 min gerührt. Die Reaktionsmischung (enthielt vermutlich den Chlormethylether **197a**; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 7.308 mmol, 1 equiv) wurde anschließend bei 0 °C zu einer trüben grün-braunen Suspension bestehend aus 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**137b**) ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$, 112.13 g/mol, 1.639 g, 14.62 mmol, 2 equiv) und Natriumhydrid (NaH, 24 g/mol, 60% m/m in Mineralöl, 351 mg [585 mg von 60% m/m], 14.63 mmol, 2 equiv) in 74 mL Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 70.3 g, 962 mmol, 132 equiv) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 135 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1) lieferte den vinylogenen Ester **189j** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 682 mg, 3.511 mmol, 48% ausgehend von **282a**) als farbloses Öl. R_f 0.47 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.65 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.87 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.44–2.48 (m, 2H), 2.71–2.74 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 3.7 (CH_3), 6.1 (CH_3), 24.8 (CH_2), 33.7 (CH_2), 56.6 (CH_2), 73.5 (C), 84.0 (C), 90.5 (CH_2), 118.4 (C), 182.1 (C), 205.8 (C); IR ν 2920 (w), 1690 (m), 1635 (s), 1380 (m), 1330 (s), 1220 (m), 1075 (s), 955 (s), 865 (s), 620 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.8; H, 7.3.

Allgemeine Versuchsvorschrift E: Synthese der Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one 191a–191d durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion der vinylogenen Ester 189a–189d in 2,2,2-Trifluorethanol (mit Erwärmen). Vor dem Gebrauch wurde 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) durch einen Spritzenfilter geleitet (PTFE, 0.45 μm), in einem sorgfältig abgedichteten Schlenk-Kolben vorgelegt und durch dreimalige freeze–pump–thaw-Zyklen entgast. Währenddessen wurde ein verschließbares Reaktionsgefäß aus Quarzglas (ca. 60 mL Gesamtvolumen) mit einem Magnetrührkern ausgestattet, der jeweilige vinyloge Ester **189a–189d** in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ gelöst (33.3 mL/mmol **189**, $c = 30$ mM) und das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss geschlossen. Zusätzlich wurde das Reaktionsgefäß mit Parafilm umwickelt und anschließend in einem kommerziell erhältlichen Photoreaktor platziert. Unter kräftigem Rühren wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit den eingebauten UV-C Lampen (14×8 W, $E_{\text{max}} = 254$ nm) für den angegebenen Zeitraum bestrahlt. Nach Bestrahlung wurde die resultierende Reaktionsmischung mit etwas zusätzlichem $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (ca. 5 mL) in ein verschließbares Druckgefäßrohr aus Glas überführt, mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und in einem vorgeheizten Ölbad (80 °C) platziert. Nachdem die Reaktionsmischung bei 80 °C für den angegebenen Zeitraum gerührt wurde, wurde das Ölbad entfernt und die resultierende klare Reaktionsmischung (gelb bis orange) langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit EtOAc in einen separaten Rundkolben überführt, mit Kieselgel (ca. 3 g) zu einer Suspension aufgeschlämmt und alle flüchtigen Bestandteile der Mischung unter vermindertem Druck entfernt. Der pulvrige gelb-orange Feststoff wurde danach direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgeladen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat) liefert die Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one **191a–191d**.

Allgemeine Versuchsvorschrift F: Synthese der Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one 191e–191j durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion der vinylogenen Ester 189e–189j in 2,2,2-Trifluorethanol (ohne Erwärmen). Vor dem Gebrauch wurde 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) durch einen Spritzenfilter geleitet (PTFE, 0.45 μm), in einem sorgfältig abgedichteten Schlenk-Kolben vorgelegt und durch dreimalige freeze–pump–thaw-Zyklen entgast. Währenddessen wurde ein verschließbares Reaktionsgefäß aus Quarzglas (ca. 60 mL Gesamtvolumen) mit einem Magnetrührkern ausgestattet, der jeweilige vinyloge Ester **189e–189j** in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ gelöst (33.3 mL/mmol **189**, $c = 30$ mM) und das

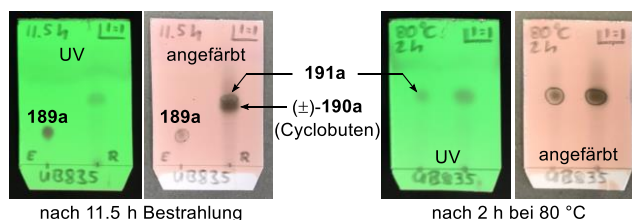
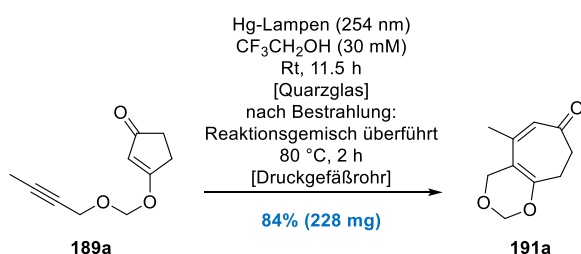
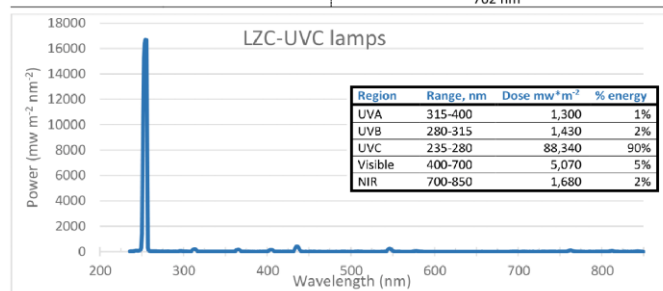
Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss geschlossen. Zusätzlich wurde das Reaktionsgefäß mit Parafilm umwickelt und anschließend in einem kommerziell erhältlichen Photoreaktor platziert. Unter kräftigem Rühren wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit den eingebauten UV-C Lampen ($14 \times 8 \text{ W}$, $E_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$) für den angegebenen Zeitraum bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit EtOAc (ca. 10 mL) in einen separaten Rundkolben überführt, mit Kieselgel (ca. 3 g) zu einer Suspension aufgeschlämmt und alle flüchtigen Bestandteile der Mischung unter vermindertem Druck entfernt. Der pulvrige gelbe Feststoff wurde danach direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgeladen. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat) liefert die Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-one **191e–191j**.

Allgemeine Versuchsvorschrift G: Cyclobutene (±)-190a, (±)-190d, (±)-190e und (±)-190h durch intramolekulare Enon–Alkin-(2+2)-Photocycloaddition der vinylogenen Ester **189a, **189d**, **189e** und **189h** in Methanol.** Vor dem Gebrauch wurde Methanol (CH_3OH) durch einen Spritzenfilter geleitet (PTFE, $0.45 \mu\text{m}$), in einem sorgfältig abgedichteten Schlenk-Kolben vorgelegt und durch dreimalige freeze–pump–thaw-Zyklen entgast. Danach wurde ein verschließbares Reaktionsgefäß aus Quarzglas (verschiedene Größen, ca. 40–60 mL Gesamtvolumen) mit einem Magnetrührkern ausgestattet, der jeweilige vinyloge Ester **189a**, **189d**, **189e** oder **189h** in CH_3OH gelöst ($33.3 \text{ mL}/\text{mmol}$ **189**, $c = 30 \text{ mM}$) und das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss geschlossen. Zusätzlich wurde das Reaktionsgefäß mit Parafilm umwickelt und anschließend in einem kommerziell erhältlichen Photoreaktor platziert. Unter kräftigem Rühren wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit den eingebauten UV-C Lampen ($14 \times 8 \text{ W}$, $E_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$) für den angegebenen Zeitraum bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit etwas EtOAc (ca. 10 mL) in einen separaten Rundkolben überführt und alle flüchtigen Bestandteile der Mischung unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan–Ethylacetat) gereinigt und liefert letztlich die Cyclobutene (±)-**190e** und (±)-**190h** als trennbare Reinsubstanzen sowie (±)-**190a** und (±)-**190d** als untrennbare Produktgemische, kontaminiert mit den korrespondierenden ringerweiterten Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-onen **191a** und **191d**.

Photoreaktor der Firma Luzchem (Modell: LZC-4V) (links) und Emissionsspektrum der UV-C-Lampen (rechts):³³³



Lamp Type	Luzchem LZC-UVC	Internal surface	Unpolished scattering aluminum
Filter	None	Chamber Temp.	25 °C
Filter effect	N/A	Measurement date	March 7, 2016
Photoreactor model	LZC-ICH2	Monitored range	235 to 850 nm
Number of lamps	8 overhead lamps, side lamps not used.	Harmonic peak interference	None observed
Measurement distance	~ 18 cm lamp to target	Resolved peaks	254, 313, 365, 405, 435, 546, 762 nm



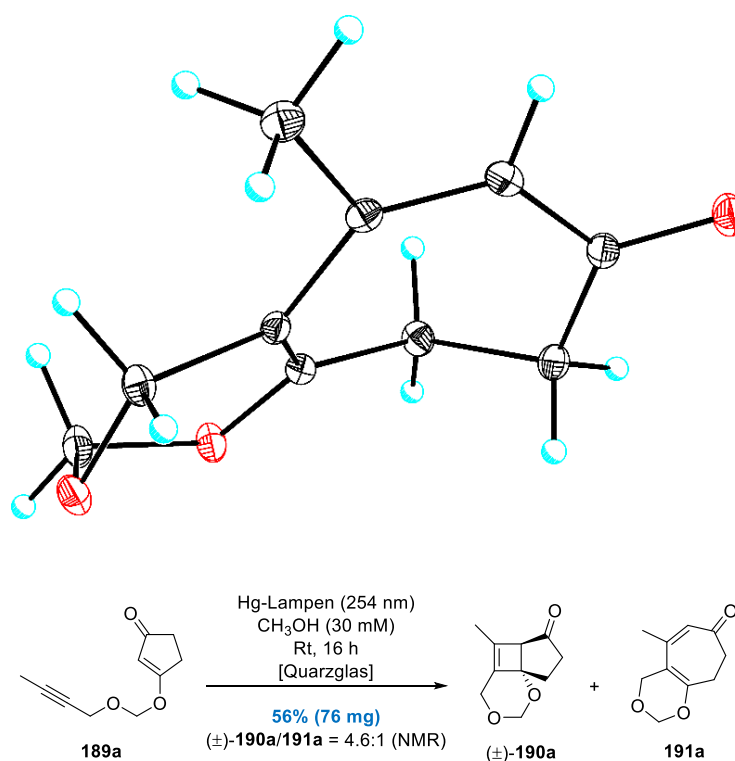
Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191a.** Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **E** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189a** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.2 g/mol, 270 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluoroethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 11.5 h bestrahlt und unmittelbar danach bei 80 °C für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191a** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.2 g/mol, 228 mg, 1.265 mmol, 84%) als weißen

³³³ Spektrum entnommen von: <https://www.luzchem.com/files/pdfs/Exposure%20standards%20pdf/LZC-UVC-016.pdf> (Stand: 02.11.2022).

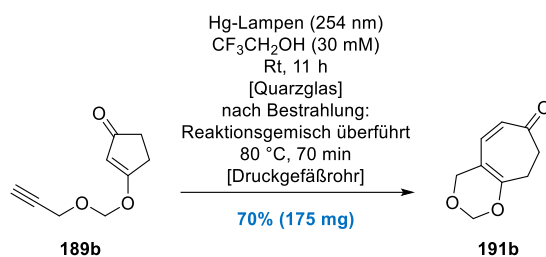
Feststoff. Kristallisation von **191a** aus Isohexan–CH₂Cl₂ durch langsames Abdampfen der Lösungsmittel bei Raumtemperatur ergab farblose Kristalle, die eine Einkristallröntgenstrukturanalyse ermöglichten. *R*_f 0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 93–95 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.91 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.48–2.53 (m, 2H), 2.61–2.66 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.92 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 23.9 (CH₃), 27.3 (CH₂), 40.4 (CH₂), 65.2 (CH₂), 90.6 (CH₂), 108.2 (C), 126.4 (CH), 147.7 (C), 159.7 (C), 200.1 (C); IR ν 2880 (w), 1450 (s), 1250 (s), 1190 (s), 1080 (m), 970 (s), 890 (m), 840 (m), 780 (w), 690 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₂O₃: C, 66.7; H, 6.7; Berechnet: C, 66.8; H, 6.8.

Die oben dargestellte Sequenz konnte ebenfalls in einem 2.5 mmol-Maßstab (*c* = 50 mM) durchgeführt werden: Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **E** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189a** (C₁₀H₁₂O₃, 180.2 g/mol, 451 mg, 2.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 274 equiv) bei Raumtemperatur für 18 h bestrahlt und direkt danach bei 80 °C für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191a** (C₁₀H₁₂O₃, 180.2 g/mol, 375 mg, 2.081 mmol, 83%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.

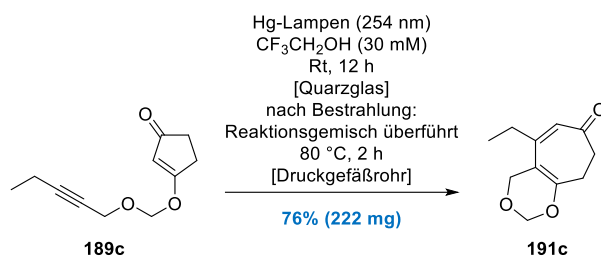
Kristallstruktur des Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-ons **191a** (siehe Tabelle 17, Seite 153 zur Einsicht der Kristalldaten):



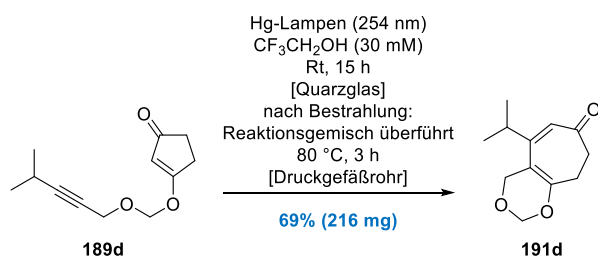
Mischung bestehend aus Cyclobuten (±)-190a und Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191a. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **G** (siehe Seite 140) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189a** (C₁₀H₁₂O₃, 180.2 g/mol, 135 mg, 0.749 mmol, 1 equiv) in 25 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 19.75 g, 616 mmol, 822 equiv) bei Raumtemperatur für 16 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 15:1 zu 10:1) lieferte ein untrennbares Produktgemisch (C₁₀H₁₂O₃, 180.2 g/mol, 76 mg, 0.422 mmol, 56%) bestehend aus dem Cyclobuten (±)-**190a** und dem Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191a** (4.6:1 gemäß NMR-Analyse) als blassgelben Feststoff [*Hinweis: Die Entfernung sämtlicher flüchtiger Bestandteile am Rotationsverdampfer erfolgte bei 30 °C (Wasserbadtemperatur)*]. Die Strukturzuordnung erfolgte anhand von 1D und 2D NMR-Experimenten. Analytische Daten zur Charakterisierung von (±)-**190a** stammen aus den NMR-Spektren des isolierten Produktgemisches. (±)-**190**: *R*_f 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.78 (s, 3H), 1.91–2.01 (m, 1H), 2.36–2.45 (m, 1H), 2.47–2.68 (m, 2H [Überlappung durch CH₂-Signale von **191a**], 3.01 (s, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.7, 1.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.90–4.93 (m, 1H), 4.99–5.02 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 13.7 (CH₃), 26.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 61.0 (CH), 62.7 (CH₂), 77.8 (C), 90.1 (CH₂), 139.5 (C), 140.2 (C), 214.0 (C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst. Die analytischen Daten für **191a** stimmen mit den oben genannten überein.



Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191b. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **E** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189b** (C₉H₁₀O₃, 166.18 g/mol, 249 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 11 h bestrahlt und unmittelbar danach bei 80 °C für 70 min gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191b** (C₉H₁₀O₃, 166.18 g/mol, 175 mg, 1.053 mmol, 70%) als schwach gelbes Öl. R_f 0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.49–2.56 (m, 2H), 2.65–2.71 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 27.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 66.6 (CH₂), 90.9 (CH₂), 107.2 (C), 125.8 (CH), 137.3 (CH), 161.5 (C), 199.9 (C); IR ν 3010 (w), 2875 (w), 1635 (s), 1570 (s), 1425 (w), 1380 (m), 1260 (s), 1175 (s), 940 (s), 800 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₉H₁₀O₃: C, 65.1; H, 6.1; Gefunden: C, 65.0; H, 6.1.

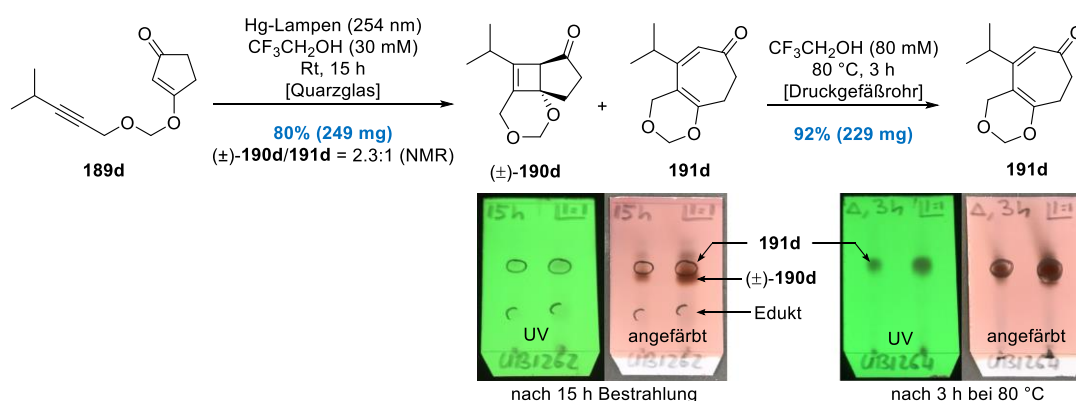


Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191c. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **E** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189c** (C₁₁H₁₄O₃, 194.23 g/mol, 291 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 12 h bestrahlt und unmittelbar danach bei 80 °C für 2 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191c** (C₁₁H₁₄O₃, 194.23 g/mol, 222 mg, 1.143 mmol, 76%) als weißen Feststoff. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 37–39 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47–2.53 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.91 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 13.6 (CH₃), 27.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 41.3 (CH₂), 65.1 (CH₂), 90.6 (CH₂), 107.3 (C), 124.7 (CH), 153.2 (C), 159.5 (C), 201.0 (C); IR ν 2970 (m), 1625 (s), 1560 (s), 1335 (m), 1255 (s), 1180 (s), 1080 (m), 985 (s), 865 (m), 705 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₄O₃: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 68.1; H, 7.1.



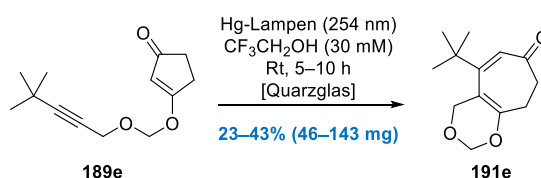
Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191d. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **E** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189d** (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 312 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 15 h bestrahlt und unmittelbar danach bei 80 °C für 3 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191d** (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 216 mg, 1.037 mmol, 69%) als weißen Feststoff. R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 45–47 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.34 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.45–2.51 (m, 2H), 2.63–2.69 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.92 (s, 1H); ¹³C NMR

(CDCl₃, 101 MHz) δ 22.1 (CH₃), 27.3 (CH₂), 31.3 (CH), 42.1 (CH₂), 65.3 (CH₂), 90.6 (CH₂), 107.1 (C), 122.2 (CH), 157.6 (C), 158.6 (C), 202.0 (C); IR ν 2960 (m), 2870 (w), 2360 (w), 1735 (m), 1635 (s), 1570 (s), 1345 (m), 1260 (s), 1180 (s), 975 (s), 860 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₆O₃: C, 69.2; H, 7.7; Gefunden: C, 69.1; H, 7.7.



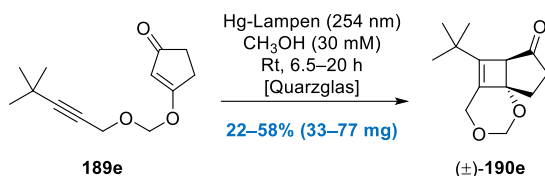
Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on 191d. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189d** (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 312 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 15 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte ein untrennbares Gemisch (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 249 mg, 1.196 mmol, 80%) bestehend aus Cyclobuten (±)-**190d** und Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191d** (2.3:1 gemäß NMR-Analyse) als schwach oranges Öl.

Eine gelbe Lösung des isolierten Produktgemisches bestehend aus (±)-**190d** und **191d** (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 249 mg, 1.196 mmol) in 15 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 20.6 g, 206 mmol, 172 equiv) wurde in einem vorgeheizten Ölbad (80 °C) platziert und bei gleichbleibender Temperatur für 3 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden alle flüchtigen Bestandteile der resultierenden orangen Lösung unter vermindertem Druck entfernt, der ölige orange Rückstand in Cyclohexan aufgenommen und direkt auf eine Kieselgel-Säule aufgetragen. Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191d** (C₁₂H₁₆O₃, 208.26 g/mol, 229 mg, 1.1 mmol, 92%) als weißen Feststoff. Die Strukturzuordnung erfolgte anhand von 1D und 2D NMR-Experimenten. Analytische Daten zur Charakterisierung von (±)-**190d** stammen aus den NMR-Spektren des isolierten Produktgemisches. (±)-**190d**: R_f 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.08 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 6H), 1.96 (ddd, *J* = 13.1, 11.6, 9.4 Hz, 1H), 2.39 (dddd, *J* = 17.9, 9.4, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 2.44–2.50 (m, 1H [Überlappung durch CH₂-Signale von **191d**]), 2.51–2.56 (m, 1H), 2.61–2.65 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.41 (dt, *J* = 13.0, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 20.2 (CH₃), 20.5 (CH₃), 27.2 (CH₂), 29.7 (CH), 36.7 (CH₂), 59.0 (CH), 63.5 (CH₂), 76.9 (C), 90.1 (CH₂), 137.2 (C), 149.5 (C), 214.7 (C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst. Die analytischen Daten für **191d** stimmen mit den oben genannten überein.



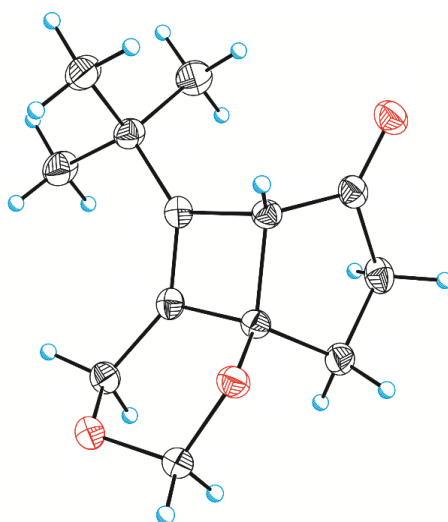
Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on 191e. *Anmerkung:* Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Best-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189e** (C₁₃H₁₈O₃, 222.28 g/mol, 333 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 10 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191e** (C₁₃H₁₈O₃, 222.28 g/mol, 143 mg, 0.643 mmol, 43%) als leicht gelben Feststoff. **Worst-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189e** (C₁₃H₁₈O₃, 222.28 g/mol, 200 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in 30 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 41.19 g, 412 mmol, 458 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 5 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191e** (C₁₃H₁₈O₃, 222.28 g/mol, 46 mg, 0.207 mmol, 23%) als

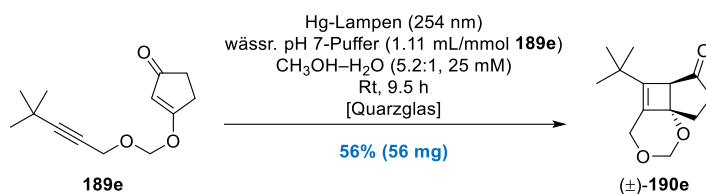
leicht gelben Feststoff. R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 60–62 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.15 (s, 9H), 2.45–2.49 (m, 2H), 2.71–2.75 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 27.5 (CH_2), 30.0 (CH_3), 37.6 (C), 45.9 (CH_2), 66.9 (CH_2), 90.4 (CH_2), 107.6 (C), 124.7 (CH), 154.1 (C), 157.9 (C), 206.0 (C); IR ν 2965 (m), 2795 (w), 1735 (w), 1650 (s), 1580 (m), 1435 (w), 1365 (m), 1255 (s), 1155 (m), 995 (s), 880 (m), 795 (w), 700 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 70.2; H, 8.2; Gefunden: C, 70.2; H, 8.3.



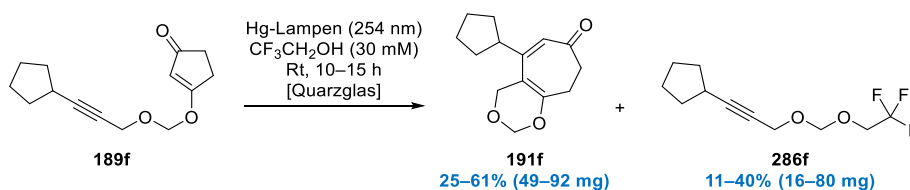
Cyclobuten (\pm)-190e. *Anmerkung:* Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **G** (siehe Seite 140) wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Best-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 133 mg, 0.598 mmol, 1 equiv) in 20 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 824 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 20 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1) lieferte das Cyclobuten (\pm)-**190e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 77 mg, 0.346 mmol, 58%) als weißen Feststoff. **Worst-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 150 mg, 0.675 mmol, 1 equiv) in 23 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 18.17 g, 567 mmol, 840 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 6.5 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte das Cyclobuten (\pm)-**190e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 33 mg, 0.148 mmol, 22%) als weißen Feststoff. **Split-and-combine-Prozedur:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 300 mg [3×100 mg], 1.35 mmol [3×0.45 mmol], 1 equiv) in 45 mL [3×15 mL] Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 35.55 g [3×11.85 g], 1.11 mol [3×370 mmol], 822 equiv) wurde zu gleichen Anteilen auf drei identische Quarzglas-Reaktionsgefäße aufgeteilt (Annahme: jedes Gefäß enthielt 100 mg **189e** [0.45 mmol] in 15 mL CH_3OH). Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **G** wurden die einzelnen Reaktionsgefäße separat voneinander bei Raumtemperatur für jeweils 8 h bestrahlt. Nach beendeter Bestrahlung wurden die Ansätze in einem separaten Glasrundkolben vereint und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, um einen öligen gelben Rückstand zu generieren. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 10:1) lieferte das Cyclobuten (\pm)-**190e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 96 mg, 0.432 mmol, 32%) als weißen Feststoff. Kristallisation von (\pm)-**190e** aus Isohexan– CH_2Cl_2 durch langsames Abdampfen der Lösungsmittel bei Raumtemperatur ergab farblose Nadeln, die eine Einkristallröntgenstrukturanalyse ermöglichten. R_f 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 71–73 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.09 (s, 9H), 1.91–1.98 (m, 1H), 2.34–2.41 (m, 1H), 2.51–2.57 (m, 1H), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 4.44 (dd, $J = 13.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ 27.5 (CH_2), 28.3 (CH_3), 35.2 (C), 36.8 (CH_2), 58.5 (CH), 63.9 (CH_2), 76.2 (C), 90.1 (CH_2), 136.1 (C), 152.5 (C), 215.3 (C); IR ν 2965 (w), 2865 (w), 1465 (w), 1405 (w), 1360 (w), 1220 (m), 1185 (m), 1120 (m), 1025 (m), 855 (w), 780 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 70.2; H, 8.2; Gefunden: C, 70.2; H, 8.3.

Kristallstruktur des Cyclobutens (\pm)-**190e** (siehe Tabelle 17, Seite 153 zur Einsicht der Kristalldaten):

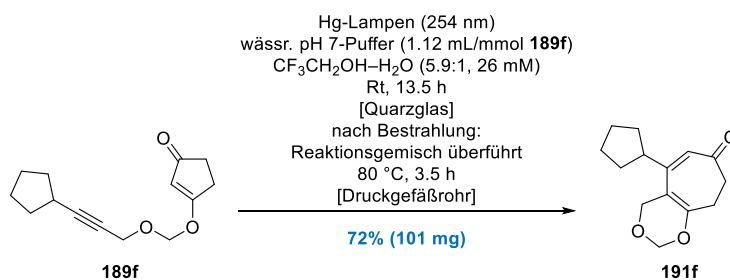




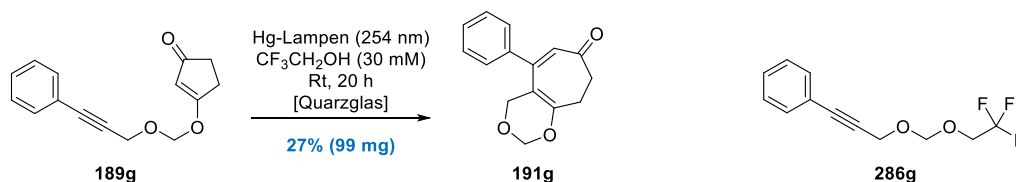
Cyclobuten (\pm)-190e. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (30 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer farblosen Lösung des vinylogenen Esters **189e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 100 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in 15 mL Methanol (CH_3OH , Reinheitsgrad: HPLC-grade, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 11.85 g, 370 mmol, 822 equiv) befüllt. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander eine wässrige Phosphatpuffer-Lösung²²¹ (pH 7-Puffer, 0.5 mL) und H_2O (2.4 mL) zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einem Septum sowie Druckausgleich (kurze Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch das resultierende farblos klare und homogene Gemisch geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 9.5 h mit den eingebauten UV-C-Lampen ($14 \times 8 \text{ W}$, $E_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende schwach gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäß mit EtOAc (ca. 10 mL) in einen separaten Glasrundkolben transferiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) des erhaltenen öligen Rückstands lieferte das Cyclobuten (\pm)-**190e** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 222.28 g/mol, 56 mg, 0.252 mmol, 56%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten für (\pm)-**190e** stimmen mit den oben genannten überein.



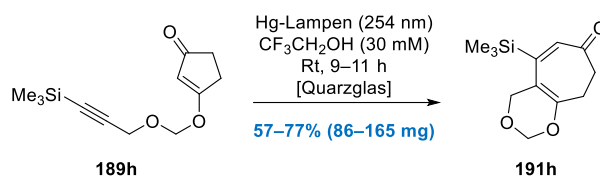
Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191f und Trifluoroethylacetal 286f. *Anmerkung:* Versuchsvorschriften und die dazugehörigen Ergebnisse stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Best-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189f** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.3 g/mol, 150 mg, 0.64 mmol, 1 equiv) in 21 mL 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, mL, 28.83 g, 288 mmol, 450 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 15 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191f** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.3 g/mol, 92 mg, 0.393 mmol, 61%) als leicht gelbes Öl und das Trifluoroethylacetal **286f** ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$, 236.23 g/mol, 16 mg, 0.068 mmol, 11%) als farbloses Öl. **Worst-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189f** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.3 g/mol, 200 mg, 0.854 mmol, 1 equiv) in 28 mL 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 38.44 g, 384 mmol, 450 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 10 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191f** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 234.3 g/mol, 49 mg, 0.21 mmol, 25%) als leicht gelbes Öl und das Trifluoroethylacetal **286f** ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$, 236.23 g/mol, 80 mg, 0.339 mmol, 40%) als farbloses Öl. **191f:** R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.43–1.53 (m, 2H), 1.54–1.64 (m, 2H), 1.67–1.77 (m, 2H), 1.81–1.91 (m, 2H), 2.43–2.52 (m, 3H), 2.64–2.69 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.97 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 25.0 (CH_2), 27.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 44.0 (CH), 65.5 (CH_2), 90.6 (CH_2), 107.9 (C), 122.3 (CH), 155.6 (C), 158.0 (C), 202.2 (C); IR ν 2945 (w), 1735 (w), 1635 (m), 1580 (m), 1435 (w), 1345 (w), 1255 (m), 1185 (m), 1150 (w), 980 (w), 825 (w), 725 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71.8; H, 7.7; Gefunden: C, 72.0; H, 8.0. **286f:** R_f 0.89 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.51–1.63 (m, 4H), 1.67–1.76 (m, 2H), 1.87–1.95 (m, 2H), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.92 (q, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.25 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.84 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 25.1 (s, CH_2), 30.2 (s, CH), 33.8 (s, CH_2), 55.8 (s, CH_2), 64.8 (q, $J = 34.5 \text{ Hz}$, $\underline{\text{CH}_2\text{CF}_3}$), 74.3 (s, C), 92.1 (s, C), 93.7 (s, CH_2), 124.0 (q, $J = 279.3 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\underline{\text{CF}_3}$); IR ν 2960 (w), 1280 (m), 1155 (s), 1115 (m), 1050 (s), 995 (w), 970 (m), 670 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$: C, 55.9; H, 6.4; Gefunden: C, 56.1; H, 6.4.



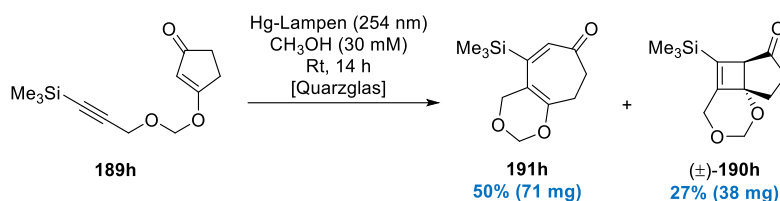
Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on 191f. *Anmerkung:* Die Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Ein Reaktionsgefäß aus Quarzglas (30 mL Gesamtvolumen) wurde mit einer farblosen Lösung des vinylogenen Esters **189f** (C₁₄H₁₈O₃, 234.3 g/mol, 141 mg, 0.6 mmol, 1 equiv) in 20 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 27.46 g, 274 mmol, 457 equiv) befüllt. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander eine wässrige Phosphatpuffer-Lösung²²¹ (pH 7-Puffer, 0.67 mL, 1.12 mL/mmol **189f**) und H₂O (2.7 mL, 4.5 mL/mmol **189f**) zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einem Septum sowie Druckausgleich (Einwegkanüle) versehen. Anschließend wurde unter Rühren für 30 min ein kräftiger Argon-Strom durch das resultierende farblos klare und homogene Gemisch geleitet. Danach wurde das Reaktionsgefäß mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und zusätzlich mit Parafilm umwickelt. Das Reaktionsgefäß wurde im Photoreaktor platziert und bei Raumtemperatur für 13.5 h mit den eingebauten UV-C-Lampen (14 × 8 W, E_{max} = 254 nm) bestrahlt. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde die resultierende schwach gelbe Reaktionslösung aus dem Quarzgefäße mit etwas CF₃CH₂OH (ca. 2 mL) in ein verschließbares Druckgefäßrohr aus Glas überführt, mit einem Teflon-Schraubverschluss versehen und das Reaktionsgemisch in einem vorgeheizten Ölbad (80 °C) platziert. Nachdem die Reaktionsmischung bei 80 °C für weitere 3.5 h gerührt wurde, wurde das Ölbad entfernt, das resultierende orange Gemisch langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc (ca. 10 mL) in ein separates Glasgefäß überführt. Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernung sämtlicher flüchtiger Bestandteile unter vermindertem Druck lieferte einen öligen orangen Rückstand. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191f** (C₁₄H₁₈O₃, 234.3 g/mol, 101 mg, 0.431 mmol, 72%) als leicht gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den oben genannten überein.



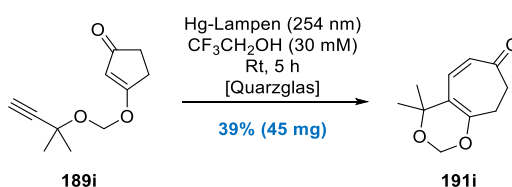
Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on 191g. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189g** (C₁₀H₁₂O₃, 180.2 g/mol, 270 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in 50 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 68.65 g, 686 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 20 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191g** (C₁₅H₁₄O₃, 242.27 g/mol, 99 mg, 0.409 mmol, 27%) als weißen Feststoff. In einem separaten Versuch konnten ebenfalls Spuren des Trifluorethylacetals **286g** (C₁₂H₁₁F₃O₂, 244.21 g/mol) in Form eines farblosen Öls durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1) isoliert werden. **191g**: R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 97–99 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.65–2.69 (m, 2H), 2.77–2.81 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H [Überlappung durch CHCl₃-Signal]), 7.34–7.38 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 27.2 (CH₂), 42.1 (CH₂), 66.2 (CH₂), 91.0 (CH₂), 106.5 (CH), 127.1 (C^{Arom}), 128.0 (CH^{Arom}), 128.6 (CH^{Arom}), 129.0 (CH^{Arom}), 140.0 (C), 151.1 (C), 160.2 (C), 201.1 (C); IR ν 2870 (w), 1735 (w), 1630 (s), 1550 (m), 1445 (w), 1265 (s), 1180 (s), 980 (s), 755 (s), 705 (s), 565 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₄O₃: C, 74.4; H, 5.8; Gefunden: C, 74.3; H, 6.0. **286g**: R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.98 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.29–7.36 (m, 3H), 7.43–7.47 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 55.8 (s, CH₂), 65.0 (q, J = 34.8 Hz, CH₂CF₃), 83.9 (s, C), 86.8 (s, C), 94.0 (s, CH₂), 127.1 (q, J = 278.8 Hz, CH₂CF₃ [Überlappung durch CH^{Arom}/C^{Arom}-Signale]) 122.4 (C^{Arom}), 128.5 (CH^{Arom}), 128.8 (CH^{Arom}), 132.0 (CH^{Arom}). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191h. *Anmerkung:* Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurden variierende Produktausbeuten beobachtet. **Best-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 215 mg, 0.902 mmol, 1 equiv) in 30 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 41.19 g, 412 mmol, 457 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 11 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 25:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 165 mg, 0.692 mmol, 77%) als gelbes Öl. **Worst-case:** Eine Lösung des vinylogenen Esters **189h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 150 mg, 0.629 mmol, 1 equiv) in 21 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 28.83 g, 288 mmol, 458 equiv) wurde bei Raumtemperatur für 9 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 86 mg, 0.361 mmol, 57%) als gelbes Öl. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.21 (s, 9H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.70–2.73 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.06 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 0.0 (CH₃), 26.8 (CH₂), 43.9 (CH₂), 66.6 (CH₂), 90.5 (CH₂), 110.0 (C), 134.2 (CH), 152.7 (C), 156.4 (C), 202.3 (C); IR ν 2955 (w), 2865 (w), 1630 (m), 1535 (w), 1250 (s), 835 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₈O₃Si: C, 60.5; H, 7.6; Gefunden: C, 60.4; H, 7.6.

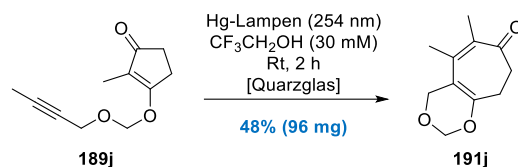


Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191h und Cyclobuten (±)-190h. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **G** (siehe Seite 140) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 143 mg, 0.6 mmol, 1 equiv) in 20 mL Methanol (CH₃OH, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 822 equiv) bei Raumtemperatur für 14 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 75:1 zu 50:1 zu 30:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 71 mg, 0.298 mmol, 50%) als gelbes Öl und das Cyclobuten (±)-**190h** (C₁₂H₁₈O₃Si, 238.36 g/mol, 38 mg, 0.159 mmol, 27%) als weißen Feststoff. (±)-**190h**: R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 87–89 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.12 (s, 9H), 1.89–1.99 (m, 1H), 2.35–2.43 (m, 1H), 2.47–2.54 (m, 1H), 2.55–2.66 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 4.40–4.49 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ -1.7 (CH₃), 26.6 (CH₂), 36.2 (CH₂), 59.8 (CH), 65.0 (CH₂), 79.7 (C), 90.0 (CH₂), 148.1 (C), 158.0 (C), 214.4 (C); IR ν 2955 (w), 2880 (w), 2865 (w), 1465 (w), 1405 (w), 1360 (w), 1285 (w), 1220 (m), 1185 (m), 1120 (m), 1025 (m), 855 (w), 780 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₈O₃Si: C, 60.5; H, 7.6; Gefunden: C, 60.4; H, 7.7. Die analytischen Daten für **191h** stimmen mit den oben genannten überein.

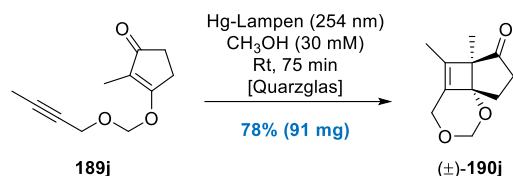


Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on 191i. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 138) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189i** (C₁₁H₁₄O₃, 194.23 g/mol, 117 mg, 0.602 mmol, 1 equiv) in 20 mL 2,2,2-Trifluorethanol (CF₃CH₂OH, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 27.46 g, 275 mmol, 457 equiv) bei Raumtemperatur für 5 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 15:1) lieferte das Cyclohepta[*d*][1,3]dioxin-7-on **191i** (C₁₁H₁₄O₃, 194.23 g/mol, 45 mg, 0.232 mmol, 39%) als schwach oranges Öl. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.42 (s, 6H), 2.50–2.54 (m, 2H), 2.63–2.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H),

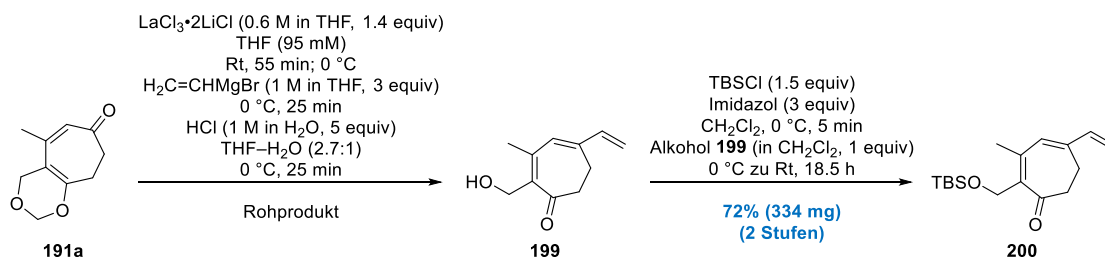
6.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 27.2 (CH_2), 27.5 (CH_3), 39.7 (CH_2), 74.5 (C), 86.3 (CH_2), 116.0 (C), 125.7 (CH), 137.6 (CH), 160.6 (C), 200.3 (C); IR ν 2970 (w), 1630 (s), 1485 (w), 1425 (m), 1330 (m), 1275 (s), 1190 (m), 1165 (s), 1085 (m), 980 (s) 760 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.8; H, 7.4.



Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on 191j. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis wurden unter der Anleitung von Jonas Gerlach erbracht. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **F** (siehe Seite 139) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189j** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 200 mg, 1.03 mmol, 1 equiv) in 34 mL 2,2,2-Trifluorethanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 46.68 g, 467 mmol, 453 equiv) bei Raumtemperatur für 2 h bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 200:1 zu 50:1) lieferte das Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-on **191j** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 96 mg, 0.494 mmol, 48%) als weißen Feststoff. R_f 0.71 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 61–63 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.82 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.41–2.45 (m, 2H), 2.75–2.79 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.04 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 16.0 (CH_3), 18.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 45.9 (CH_2), 65.6 (CH_2), 90.6 (CH_2), 108.8 (C), 131.9 (C), 140.4 (C), 154.9 (C), 204.4 (C); IR ν 2970 (m), 1625 (s), 1560 (s), 1335 (m), 1255 (s), 1180 (s), 1080 (m), 985 (s), 865 (m), 705 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.7; H, 6.9.



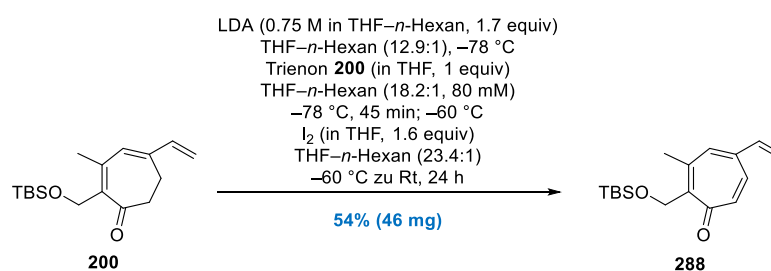
Cyclobuten (±)-190j. *Anmerkung:* Versuchsvorschrift und das dazugehörige Ergebnis stammen von Jonas Gerlach. Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift **G** (siehe Seite 140) wurde eine Lösung des vinylogenen Esters **189j** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 117 mg, 0.602 mmol, 1 equiv) in 20 mL Methanol (CH_3OH , 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 15.8 g, 493 mmol, 819 equiv) bei Raumtemperatur für 75 min bestrahlt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte das Cyclobuten (±)-**190j** ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 194.23 g/mol, 91 mg, 0.469 mmol, 78%) als farbloses Öl. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.15 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.85 (ddd, $J = 13.0, 11.7, 9.5$ Hz, 1H), 2.34 (ddt, $J = 18.3, 9.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.57–2.65 (m, 1H), 4.32–4.36 (m, 1H), 4.41–4.44 (m, 1H), 4.99 (dd, $J = 25.3, 6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 9.1 (CH_3), 10.6 (CH_3), 25.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 61.3 (C), 62.8 (CH_2), 79.3 (C), 90.1 (CH_2), 137.9 (C), 144.6 (C), 216.7 (C); IR ν 2930 (w), 2865 (m), 1720 (s), 1450 (m), 1340 (m), 1165 (s), 1065 (m), 965 (s), 800 (m), 680 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.0; H, 7.3; Gefunden: C, 67.9; H, 7.0.



Trienon 200 durch Reduktive Vinylierung und $\text{S}_{\text{N}}\text{Si}$. Zu klaren farblosen Lösung des Cycloheptadienons **191a** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.2 g/mol, 286 mg, 1.587 mmol, 1 equiv) in 13 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 11.57 g, 160 mmol, 101 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine kommerziell verfügbare Lösung des Lanthan(III)chlorid–Lithiumchlorid-Komplexes ($\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$, 0.6 M in THF, 3.7 mL, 2.22 mmol, 1.4 equiv) zuge tropft.

Die resultierende leuchtend gelbe Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 55 min gerührt, ehe diese mit einem Eiswasserbad gekühlt und anschließend mit einer kommerziell verfügbaren Vinylmagnesiumbromid-Lösung (C_2H_3BrMg , 1 M in THF, 4.75 mL, 4.75 mmol, 2.99 equiv) bei 0 °C versetzt wurde. Die Zugabe hatte einen augenblicklichen Farbumschlag von hellgelb zu braun zur Folge. Die Reaktionsmischung wurde zunächst bei 0 °C für 25 min gerührt, danach durch Zugabe einer wässrigen Salzsäure-Lösung (HCl, 1 M in H_2O , 7.9 mL, 7.9 mmol, 4.98 equiv) verdünnt und bei 0 °C für weitere 25 min gerührt. Das zweiphasige Reaktionsgemisch (orange-braun) wurde durch die aufeinanderfolgende und *vorsichtige* Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung sowie Et_2O (je 20 mL) weiter verdünnt und mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, sodass ein öliger oranger Rückstand (enthält vermutlich den Alkohol **199** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 1.587 mmol) erhalten und in der nächsten Stufe ohne weitere Aufreinigung direkt weiter eingesetzt werden konnte. Eine analytisch reine Probe des Alkohols **199** ($C_{11}H_{14}O_2$, 178.23 g/mol) konnte in einem separaten Versuch durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) in Form eines orangen Öls erhalten werden. **199**: R_f 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 2.51–2.55 (m, 2H), 2.65–2.69 (m, 2H), 2.73 (br. s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J = 10.7, 0.6$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 20.7 (CH_2), 23.3 (CH_3), 43.7 (CH_2), 60.7 (CH_2), 116.6 (CH_2), 132.6 (CH), 137.1 (C), 138.6 (CH), 147.28 (C), 147.32 (C), 203.9 (C); IR ν 3405 (m), 2895 (w), 1635 (s), 1555 (m), 1375 (m), 1300 (m), 1095 (w), 985 (s), 905 (m), 745 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ Berechnet für $C_{11}H_{15}O_2$: 179.1067; Gefunden: 179.1066. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

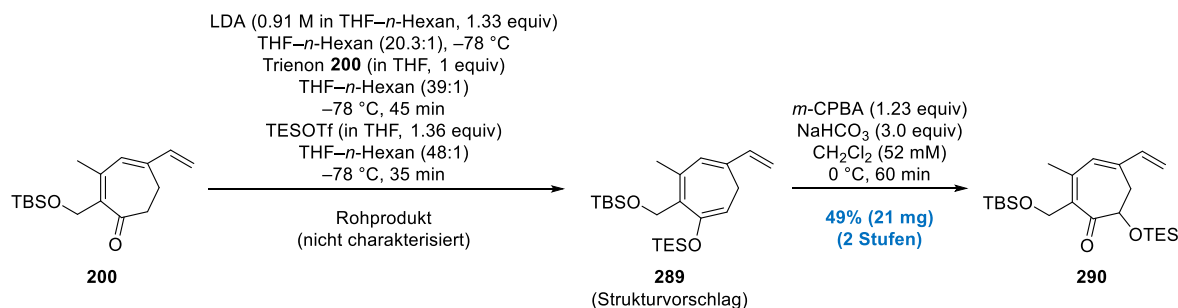
Zu einer farblos klaren Lösung von *tert*-Butylchloridimethylsilan (TBSCl, $C_6H_{15}ClSi$, 150.72 g/mol, 358 mg, 2.375 mmol, 1.5 equiv) in 16 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 21.28 g, 251 mmol, 158 equiv) bei 0 °C (Eiswasserbad) wurde Imidazol (C_3H_4N , 68.08 g/mol, 324 mg, 4.759 mmol, 3 equiv) gegeben und die resultierende trübe weiße Suspension bei unveränderter Temperatur für 5 min gerührt. Anschließend wurde eine schwach orange Lösung des erhaltenen Rückstands aus voriger Stufe (Annahme: 1.587 mmol des kontaminierten Alkohols **199**, 1 equiv) in 2 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2.66 g, 31.3 mmol, 19.7 equiv) langsam zugetropft und die resultierende gelbe heterogene Reaktionsmischung durch langsames Abtauen des Eiswasserbads über 18.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin durch die Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung sowie CH_2Cl_2 (je 20 mL) verdünnt, das Zweiphasengemisch mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter transferiert und die Phasen getrennt. Dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (je 20 mL), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Einengen unter vermindertem Druck ergaben einen öligen gelben Rückstand. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) lieferte letztlich das Trienon **200** ($C_{17}H_{28}O_2Si$, 292.49 g/mol, 334 mg, 1.142 mmol, 72% ausgehend von **191a**) als gelbes Öl. R_f 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.51–2.55 (m, 2H), 2.65–2.69 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ –5.1 (CH_3), 18.5 (C), 21.1 (CH_2), 23.2 (CH), 26.1 (CH_3), 44.1 (CH_2), 59.4 (CH_2), 115.9 (CH_2), 133.1 (CH), 137.7 (C), 138.8 (CH), 146.5 (C), 147.5 (C), 201.8 (C); IR ν 2930 (w), 2855 (w), 1645 (m), 1470 (w), 1375 (w), 1250 (m), 1100 (m), 1055 (m), 835 (s), 775 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{28}O_2Si$: C, 69.8; H, 9.7; Gefunden: C, 69.8; H, 9.6.



Tropon 288 durch α -Iodierung–Eliminierung. Eine farblos klare Lösung von trockenem Diisopropylamin ($C_6H_{15}N$, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 0.15 mL, 108 mg, 1.067 mmol, 1 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.3 mmol, 11.5 equiv) wurde mit Hilfe eines Kühlbads (Aceton–flüssiger Stickstoff) auf –78 °C gekühlt und mit einer kommerziell erhältliche *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, C_4H_9Li , 2.5 M in *n*-Hexan, 0.43 mL,

1.075 mmol, 1.01 equiv) tropfenweise versetzt. Die nach wie vor farblos klare Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA, $C_6H_{14}NLi$, ca. 0.75 M in THF-*n*-Hexan; vollständiger Umsatz wurde angenommen) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 10 min gerührt und danach unverzüglich weiter umgesetzt.

Eine farblos klare Lösung von einem Teil der frisch vorbereiteten Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA, $C_6H_{14}NLi$, ca. 0.75 M in THF-*n*-Hexan, 0.65 mL, 0.488 mmol, 1.68 equiv) in 2 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1.78 g, 24.7 mmol, 85 equiv) wurde mit Hilfe eines Kühlbads (Aceton-flüssiger Stickstoff) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und danach mit einer schwach gelben Lösung des Trienons **200** ($C_{17}H_{28}O_2Si$, 292.49 g/mol, 85 mg, 0.291 mmol, 1 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.34 mmol, 42 equiv) tropfenweise versetzt. Die resultierende hellgelbe Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 45 min gerührt, ehe das Kühlbad auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und unmittelbar danach eine dunkelbraune Lösung von Iod (I_2 , 253.81 g/mol, 118 mg, 0.465 mmol, 1.6 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.34 mmol, 42 equiv) zur Reaktionsmischung getropft wurde. Die zunächst braune Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von 24 h durch langsames Abtauen des Kühlbads auf Raumtemperatur erwärmt, was in einem Farbwechsel zu rubinrot resultierte. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin durch die Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung, gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung sowie Et_2O (je 10 mL) verdünnt und das orangefarbene Zweiphasengemisch mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch ein öliger roter Rückstand erhalten wurde. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan-Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte letztlich das Tropon **288** ($C_{17}H_{26}O_2Si$, 290.48 g/mol, 46 mg, 0.158 mmol, 54%) als rotes Öl. R_f 0.36 (Cyclohexan-Ethylacetat, 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 6.49–6.57 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ -5.1 (CH_3), 18.5 (C), 24.9 (CH_3), 26.1 (CH_3), 60.1 (CH_2), 117.4 (CH_2), 131.6 (CH), 138.7 (CH), 138.9 (CH), 140.2 (CH), 140.6 (C), 147.0 (C), 147.4 (C), 186.7 (C); IR ν 2930 (m), 2855 (m), 1565 (s), 1520 (w), 1460 (m), 1385 (w), 1255 (m), 1105 (w), 1040 (s), 905 (m), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{26}O_2Si$: C, 70.3; H, 9.0; Gefunden: C, 69.9; H, 9.2.

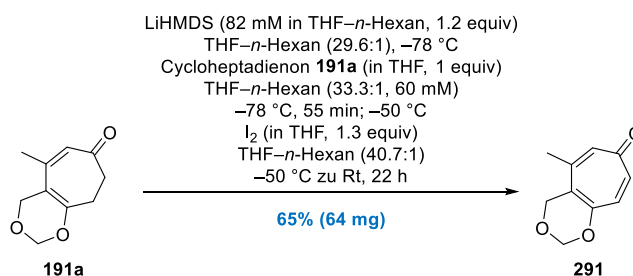


Silylether 290 durch Silylenolether-Bildung und Rubottom-Oxidation. *Anmerkung:* Die nachfolgende Zweistufen-Synthese wurde nur einmalig durchgeführt und ist daher nicht optimiert. Zu einer farblos klaren Lösung von trockenem Diisopropylamin ($C_6H_{15}N$, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 0.2 mL, 144 mg, 1.423 mmol, 1 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.3 mmol, 8.6 equiv) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Aceton-flüssiger Stickstoff) eine kommerziell erhältliche *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, C_4H_9Li , 2.5 M in *n*-Hexan, 0.57 mL, 1.425 mmol, 1 equiv) tropfenweise zugegeben. Die nach wie vor farblos klare Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA, $C_6H_{14}NLi$, ca. 0.91 M in THF-*n*-Hexan; vollständiger Umsatz wurde angenommen) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 10 min gerührt und danach unverzüglich weiter umgesetzt.

Eine farblos klare Lösung von einem Teil der frisch vorbereiteten Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA, $C_6H_{14}NLi$, ca. 0.91 M in THF-*n*-Hexan, 0.15 mL, 0.137 mmol, 1.33 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.3 mmol, 119 equiv) wurde mit Hilfe eines Kühlbads (Aceton-flüssiger Stickstoff) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und danach tropfenweise mit einer schwach gelben Lösung des Trienons **200** ($C_{17}H_{28}O_2Si$, 292.49 g/mol, 30 mg, 0.103 mmol, 1 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.3 mmol, 119 equiv) versetzt. Die resultierende hellgelbe Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 45 min gerührt, ehe eine Lösung von Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf, $C_7H_{15}F_3O_3SSi$, 264.34 g/mol, 1.169 g/mL, 0.032 mL, 37 mg, 0.140 mmol, 1.36 equiv) in 0.5 mL Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 445 mg, 6.17 mmol, 60 equiv) langsam über die Glasgefäßwand zugetropft wurde. Das resultierende orange Reaktionsgemisch wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für weitere

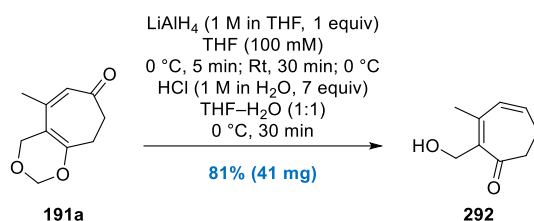
35 min gerührt und danach bei gleicher Temperatur durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (2 mL) verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt, das zweiphasige Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase (klar orange) wurden getrennt, die wässrige Phase (klar farblos) wurde zweimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, sodass ein öliger oranger Rückstand (enthielt vermutlich den Silylenolether **289** und nicht näher definierte Verunreinigungen; quantitative Ausbeute wurde angenommen: 0.103 mmol) erhalten und in der nächsten Stufe ohne weitere Aufreinigung direkt weiter eingesetzt wurde.

Zu einer klaren orangen Lösung des Rückstands aus voriger Stufe (Annahme: 0.103 mmol des kontaminierten Silylenolethers **289**, 1 equiv) in 2 mL Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2.66 g, 31.3 mmol, 304 equiv) bei 0 °C (Eiswasserbad-Kühlung) wurden nacheinander Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3 , 84.01 g/mol, 26 mg, 0.309 mmol, 3 equiv) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA, $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$, 172.56 g/mol, 22 mg [31 mg von 70% *m/m*], 0.127 mmol, 1.23 equiv) gegeben. Die Zugabe resultierte in einer deutlichen Entfärbung und das nunmehr leicht gelbe Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Mischung wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch in einen Scheidetrichter überführt. Einer Trennung der Phasen folgte die dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (je 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen (50 mL) und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Entfernung aller Lösungsmittel unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1 zu 250:1) des öligen gelben Rückstands lieferte den Silylether **290** ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$, 422.76 g/mol, 21 mg, 0.05 mmol, 49% ausgehend von **200**) als gelbes Öl und enthielt ca. 10–15% *n/n* (laut NMR-Analyse) einer unbekannteren Verunreinigung. R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.61 (qd, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.65–2.75 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ –5.1, 4.9, 7.0, 18.5, 23.5, 26.1, 32.0, 59.3, 76.3, 116.3, 133.4, 134.4, 139.3, 142.1, 146.7, 199.5. Aufgrund fehlender DEPT- oder 2D NMR-Spektren wurde an dieser Stelle auf eine Zuordnung der Kohlenstoffatome verzichtet. Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.



γ -Tropolonether 291 durch α -Iodierung–Eliminierung. Eine farblos klare Lösung von trockenem 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS, $\text{C}_6\text{H}_{19}\text{NSi}_2$, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 0.16 mL, 125 mg, 0.775 mmol, 1.4 equiv) in 8 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 7.12 g, 98.7 mmol, 178 equiv) wurde mit Hilfe eines Kühlbads (Aceton–flüssiger Stickstoff) auf –78 °C gekühlt und danach mit einer kommerziell erhältlichen *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in *n*-Hexan, 0.27 mL, 0.675 mmol, 1.22 equiv) tropfenweise versetzt. Die nach wie vor farblos klare Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS, $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{NSi}_2\text{Li}$, ca. 82 mM in THF-*n*-Hexan; vollständiger Umsatz wurde angenommen: 0.675 mmol, 1.22 equiv) wurde zunächst bei –78 °C für 10 min gerührt, ehe das Kühlbad entfernt und Lösung bei Raumtemperatur für weitere 15 min gerührt wurde. Nach erneutem Kühlen auf –78 °C wurde eine klare Lösung des Cycloheptadienons **191a** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.2 g/mol, 100 mg, 0.555 mmol, 1 equiv) in 1 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 890 mg, 12.34 mmol, 22 equiv) langsam zutropft und die resultierende hellgelbe Reaktionsmischung bei gleichbleibender Temperatur für weitere 55 min gerührt. Das Kühlbad wurde anschließend auf –50 °C erwärmt und unmittelbar danach eine dunkelbraune Lösung von Iod (I_2 , 253.81 g/mol, 183 mg, 0.721 mmol, 1.3 equiv) in 2 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1.78 g, 24.7 mmol, 45 equiv) zur Reaktionsmischung getropft. Die resultierende dunkelrote Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von 22 h durch langsames Abtauen des Kühlbads auf Raumtemperatur erwärmt und daraufhin durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) verdünnt. Das orange Zweiphasengemisch wurde mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organi-

schen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 1:1) des orangenen Rückstands lieferte letztlich den γ -Tropolonether **291** ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$, 178.19 g/mol, 64 mg, 0.359 mmol, 65%) als orangenen niedrigschmelzenden Feststoff. R_f 0.26 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 23.7 (CH₃), 65.9 (CH₂), 90.3 (CH₂), 121.6 (C), 133.8 (CH), 136.4 (CH), 139.5 (CH), 144.9 (C), 156.1 (C), 185.4 (C); IR ν 2895 (w), 1635 (m), 1595 (m), 1505 (s), 1440 (m), 1375 (m), 1235 (s), 1085 (m), 960 (s), 880 (s), 745 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 67.4; H, 5.7; Gefunden: C, 67.3; H, 5.8.



Dienon 292 durch Reduktive Vinylierung. Eine farblos klare Lösung des Cycloheptadienons **191a** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.2 g/mol, 60 mg, 0.333 mmol, 1 equiv) in 3 mL Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2.67 g, 37 mmol, 111 equiv) wurde auf 0 °C (Eiswasserbad) gekühlt und mit einer kommerziell erhältliche Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (LiAlH_4 , 1 M in THF, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1 equiv) versetzt. Die immer noch farblos klare Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für 5 min gerührt, ehe das Kühlbad entfernt und das Rühren bei Raumtemperatur für weitere 30 min fortgesetzt wurde. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C (Eiswasserbad) wurde das Gemisch nacheinander mit H_2O (1 mL) und einer wässrigen Salzsäure-Lösung (HCl , 1 M in H_2O , 2.33 mL, 2.33 mmol, 7.06 equiv) verdünnt und das resultierende Zweiphasengemisch (farblos klar) bei 0 °C für weitere 30 min gerührt. Das Reaktionsmisch wurde durch die *behutsame* und aufeinanderfolgende und Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung sowie Et_2O (je 1 mL) weiter verdünnt und mit Et_2O in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (je 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Unter vermindertem Druck wurden alle flüchtigen Bestandteile entfernt, sodass ein öliger farbloser Rückstand erhalten wurde. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab das Dienon **292** ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$, 152.19 g/mol, 41 mg, 0.269 mmol, 81%) in Form eines farblosen Öls. R_f 0.28 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 2.27–2.32 (m, 2H), 2.64–2.69 (m, 2H), 2.86 (br. s, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.32–6.38 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 22.3 (CH₃), 22.9 (CH₂), 44.4 (CH₂), 60.5 (CH₂), 132.8 (CH), 137.3 (C), 137.6 (CH), 146.5 (C), 201.1 (C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten der Verbindung erfasst.

Tabelle 17. Kristalldaten zur Strukturanalyse der Verbindungen **191a** und (\pm)-**190e**.

Verbindung	Cycloheptadienon 191a	Cyclobuten (\pm)- 190e
Summenformel	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C ₁₃ H ₁₈ O ₃
Molare Masse [g/mol]	180.20	222.28
Temperatur [K]	100(2)	100(2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	1.54178
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.180 × 0.160 × 0.040	0.180 × 0.160 × 0.100
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
<i>a</i> [Å]	7.6261(4)	11.1885(4)
<i>b</i> [Å]	15.3046(9)	10.0768(4)
<i>c</i> [Å]	8.2664(5)	11.2159(4)
α / °	90	90
β / °	116.615(2)	108.5270(10)
γ / °	90	90
V [Å ³]	862.57(9)	1198.99(8)
Formeleinheiten pro Zelle	4	4
$\rho_{\text{ber.}}$ [mg/m ³]	1.388	1.231
μ [mm ⁻¹]	0.102	0.698
F(000)	384	480
θ Intervall [°]	2.662–26.388	6.057–66.638
Index Intervall	$-9 \leq h \leq 9$ $-19 \leq k \leq 19$ $-10 \leq l \leq 10$	$-13 \leq h \leq 13$ $-12 \leq k \leq 11$ $-13 \leq l \leq 13$
Anzahl gesammelter Reflexe	14751	34072
Vollständigkeit von θ_{max} [%]	99.8	99.3
Unabhängige Reflexe / $R_{\text{int.}}$	1772 / 0.0564	2101 / 0.0287
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	119 / 0	148 / 0
$R_1(\text{F})$ [$I > 2\sigma(1)$]	0.0352	0.0338
$wR_2(\text{F}^2)$ (alle Daten)	0.0877	0.0926
Größte Differenz Peak/Tal [$e / \text{Å}^3$]	0.267 und -0.180	0.271 und -0.161

Anhang

Seite 156–430: NMR-Spektren

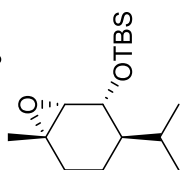
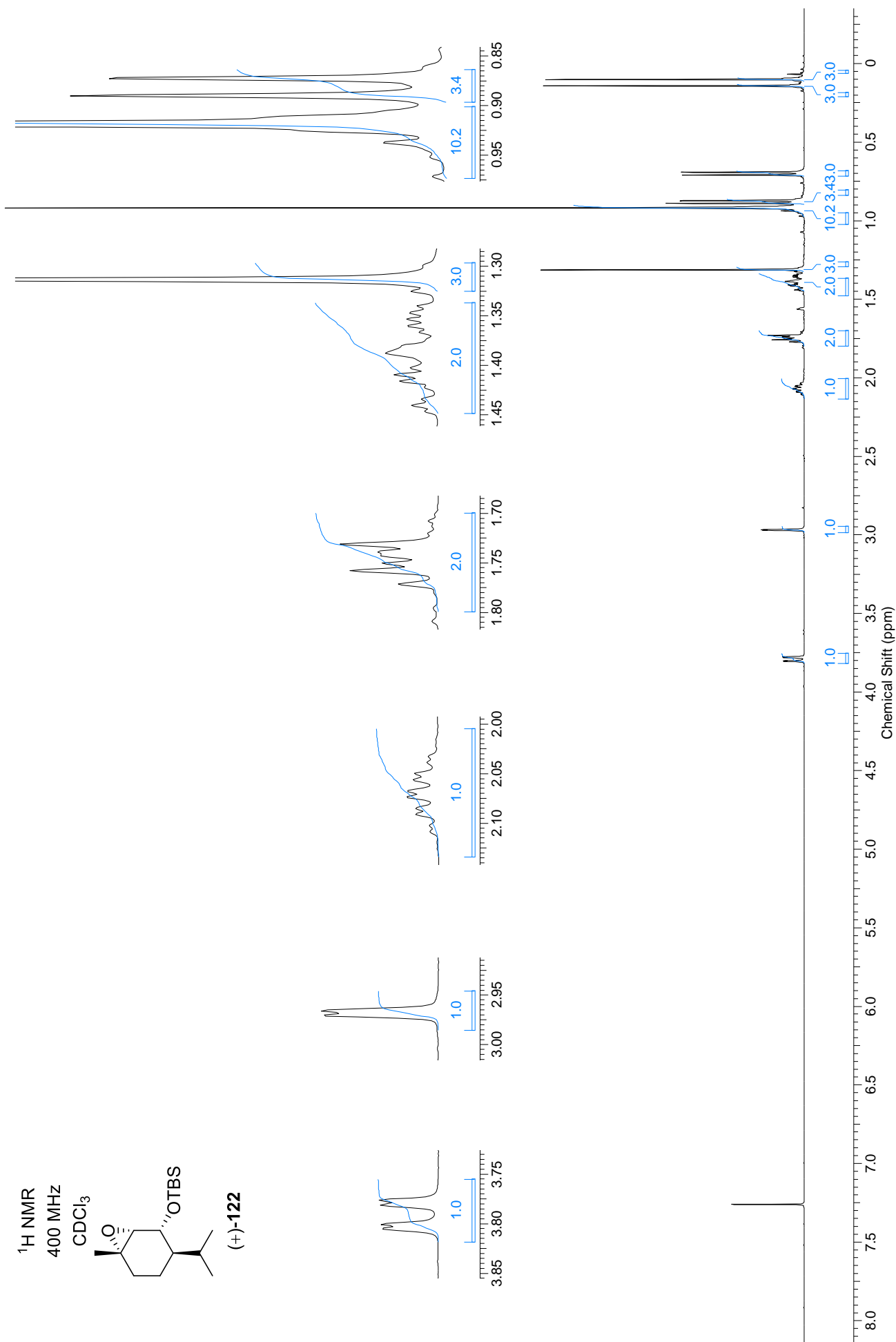
Seite 431–450: Elementaranalysen und Massenspektrometrie

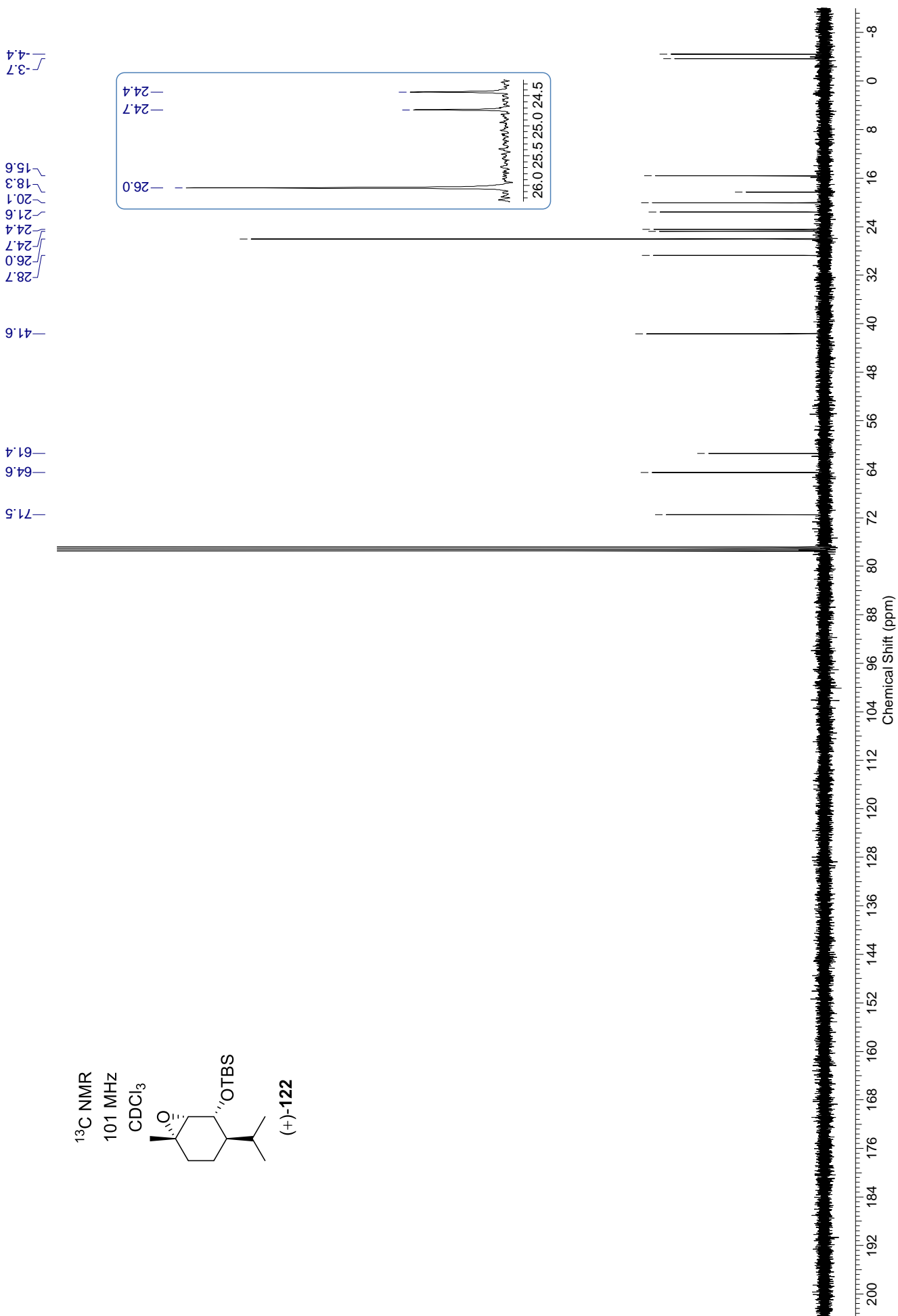
Seite 451–505: IR-Spektren

Seite 506–528: UV/Vis-Spektren

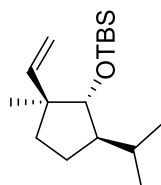
¹H NMR

400 MHz

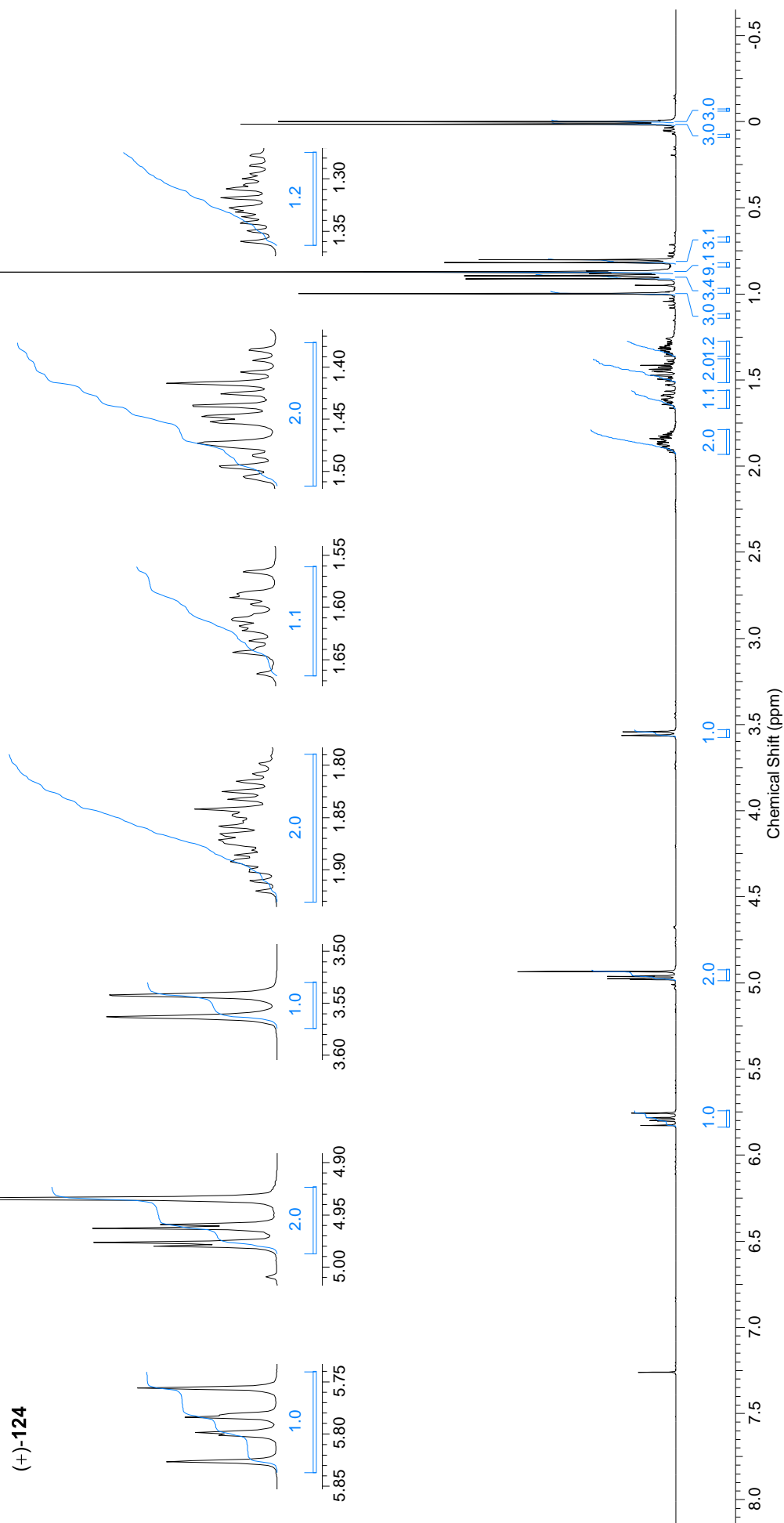
CDCl₃**(+)-122**

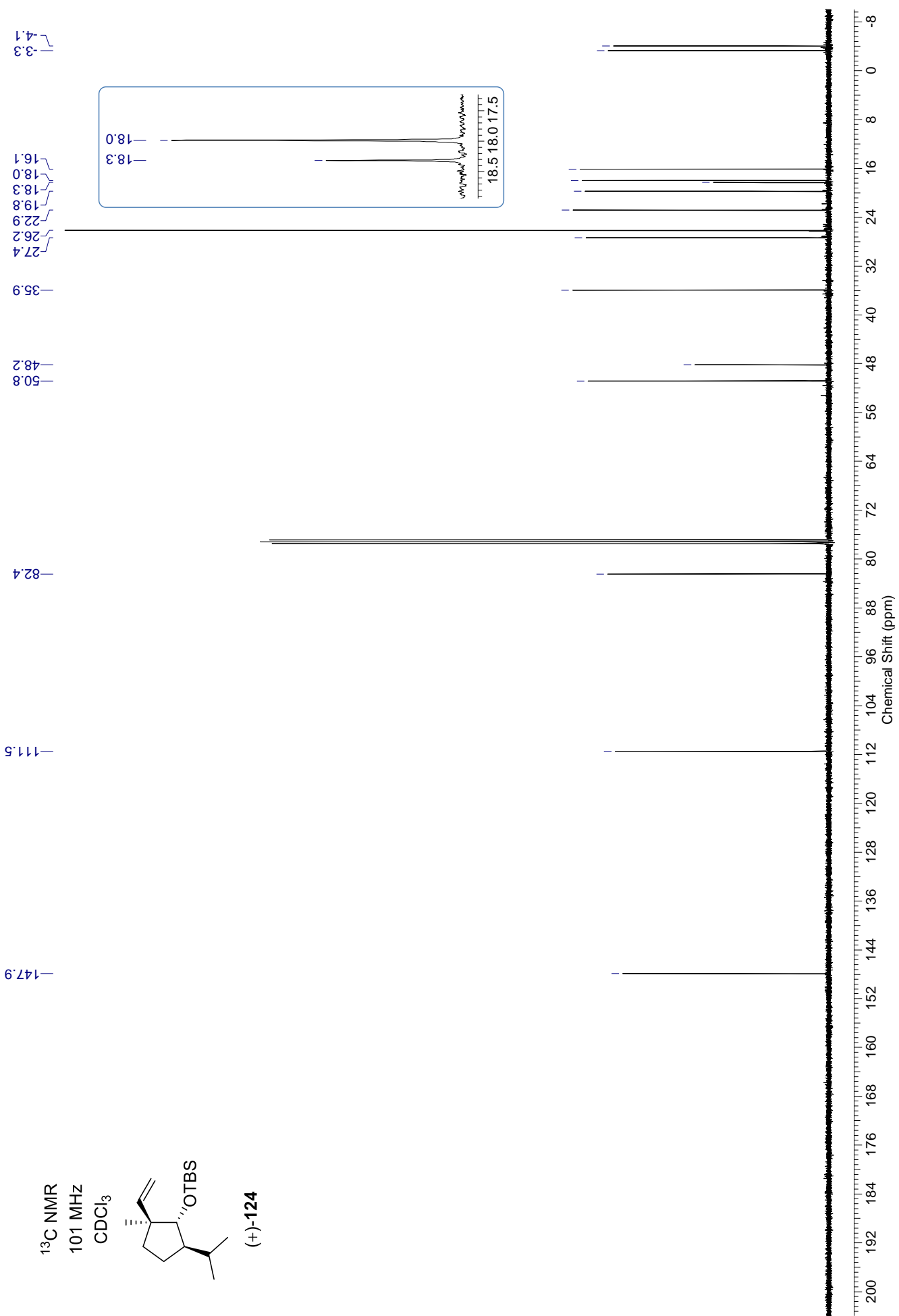


^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

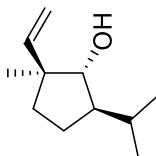


(+)-124

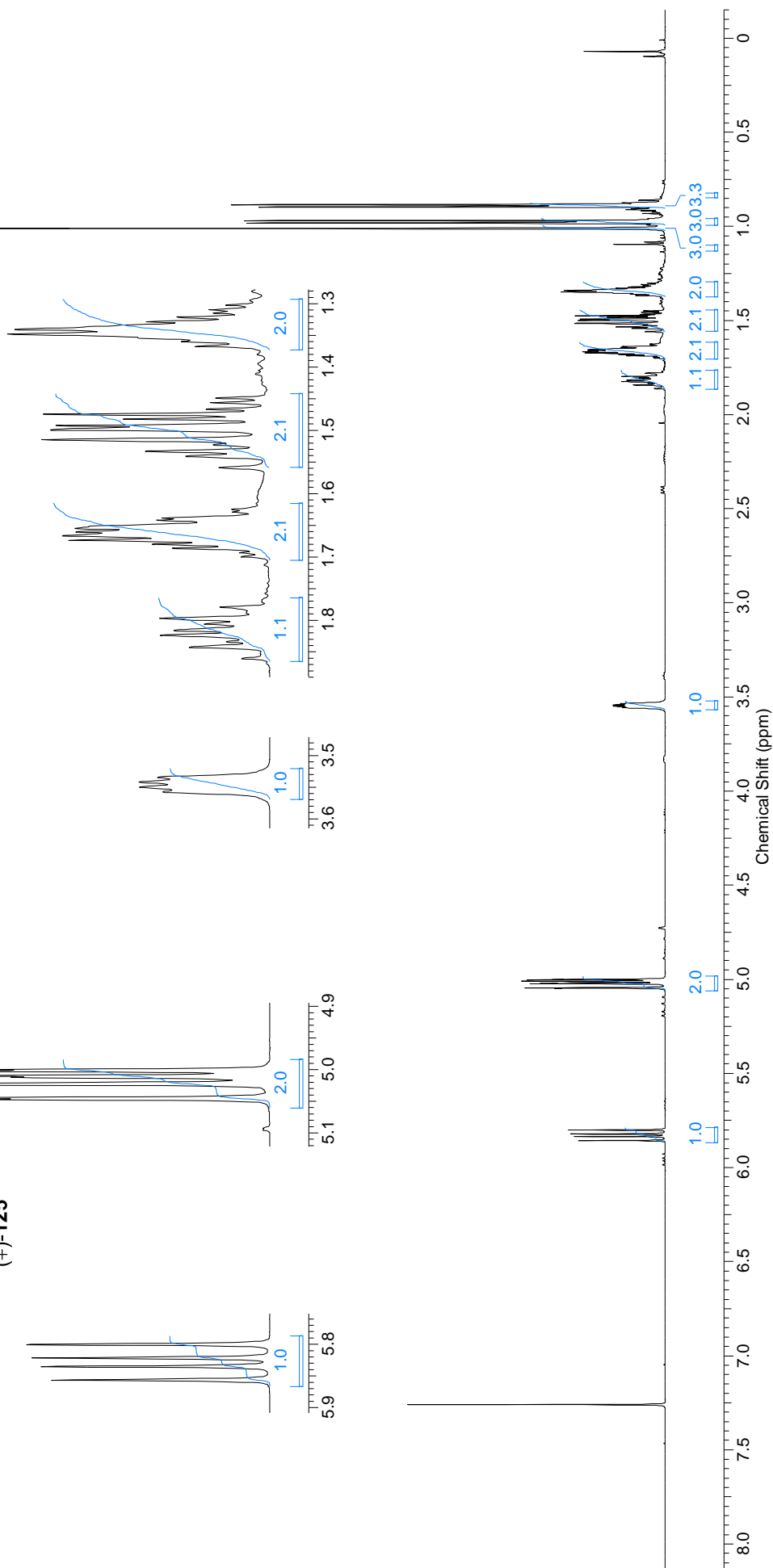


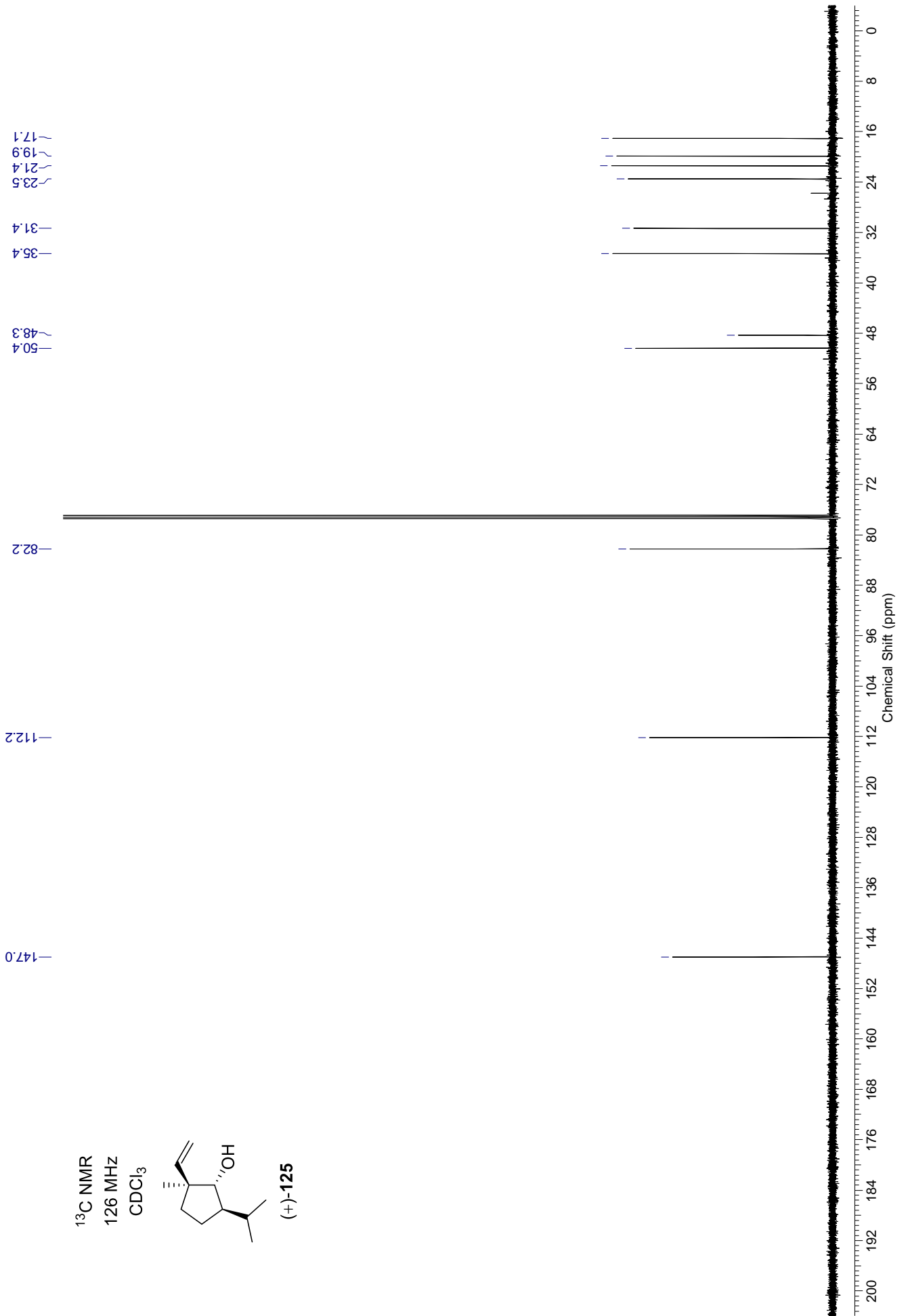


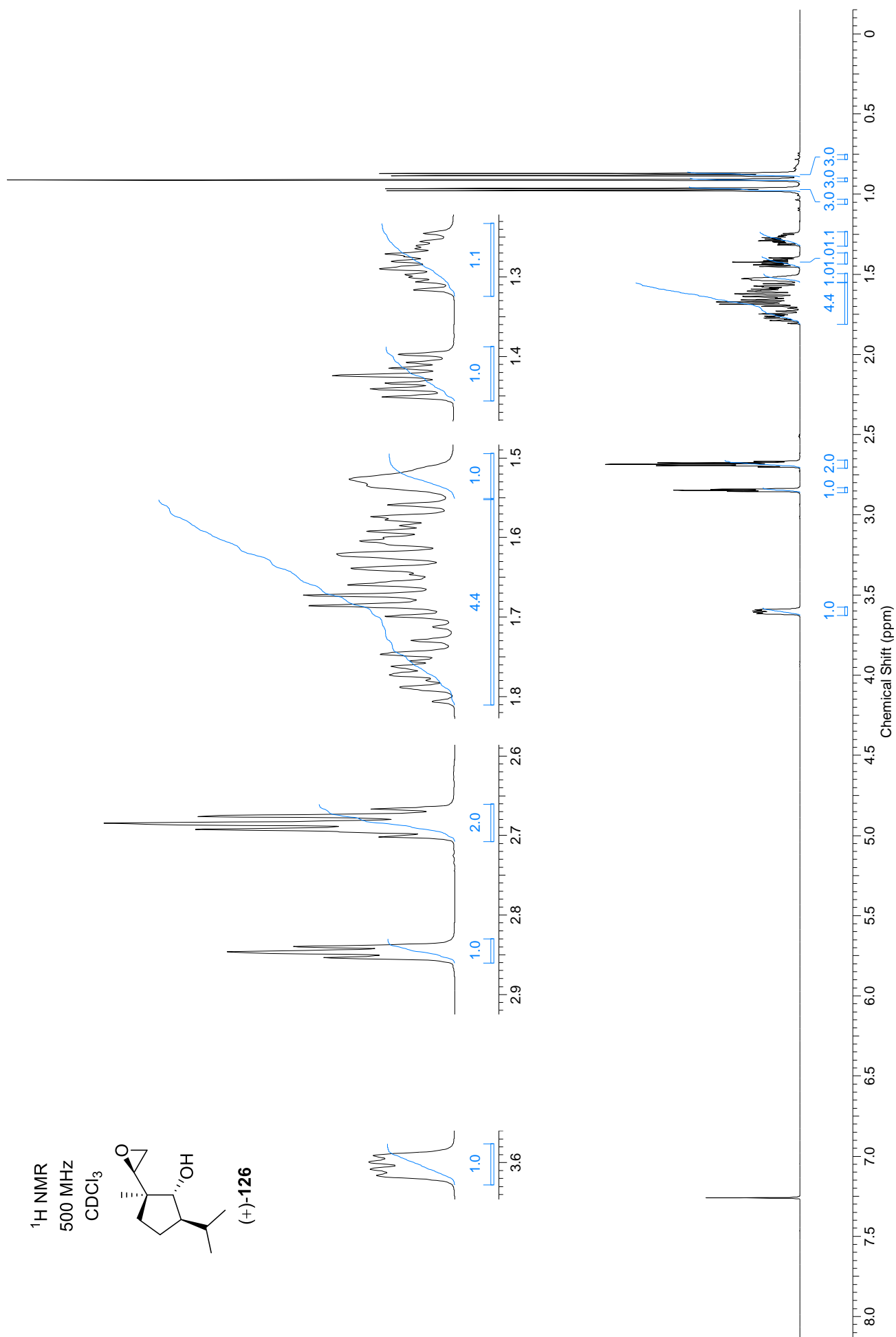
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

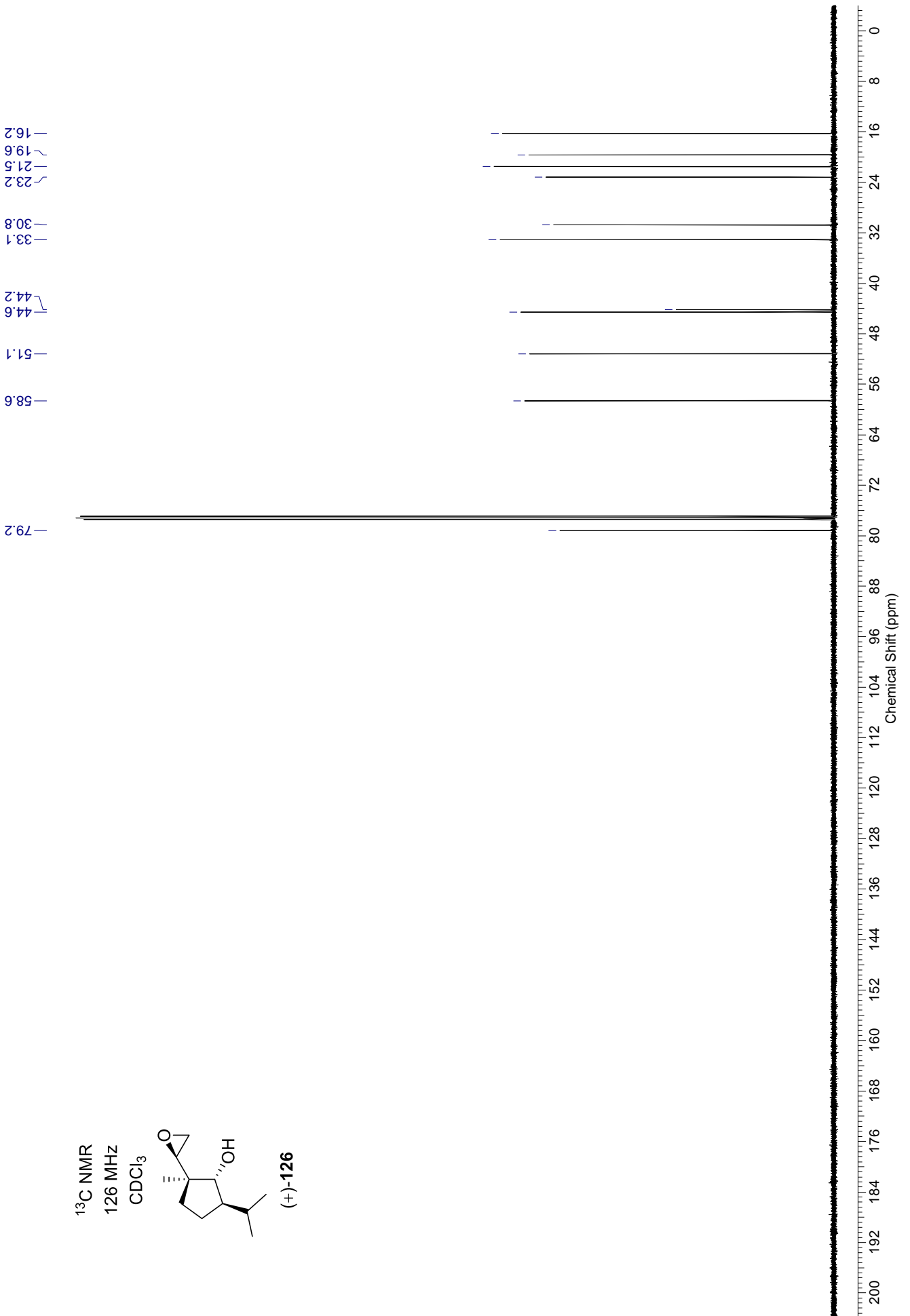


(+)-125

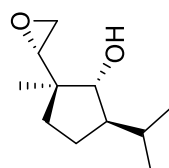




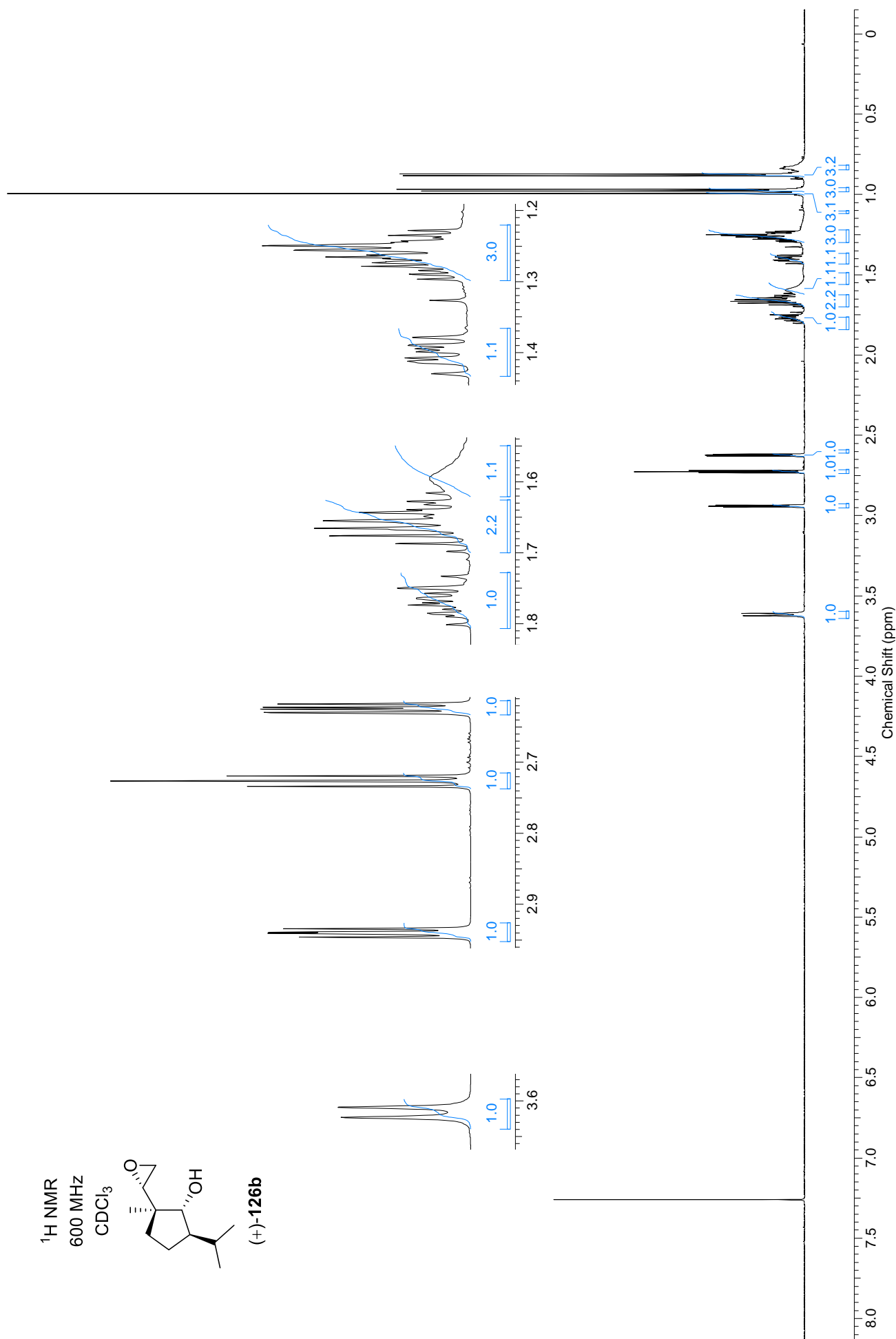


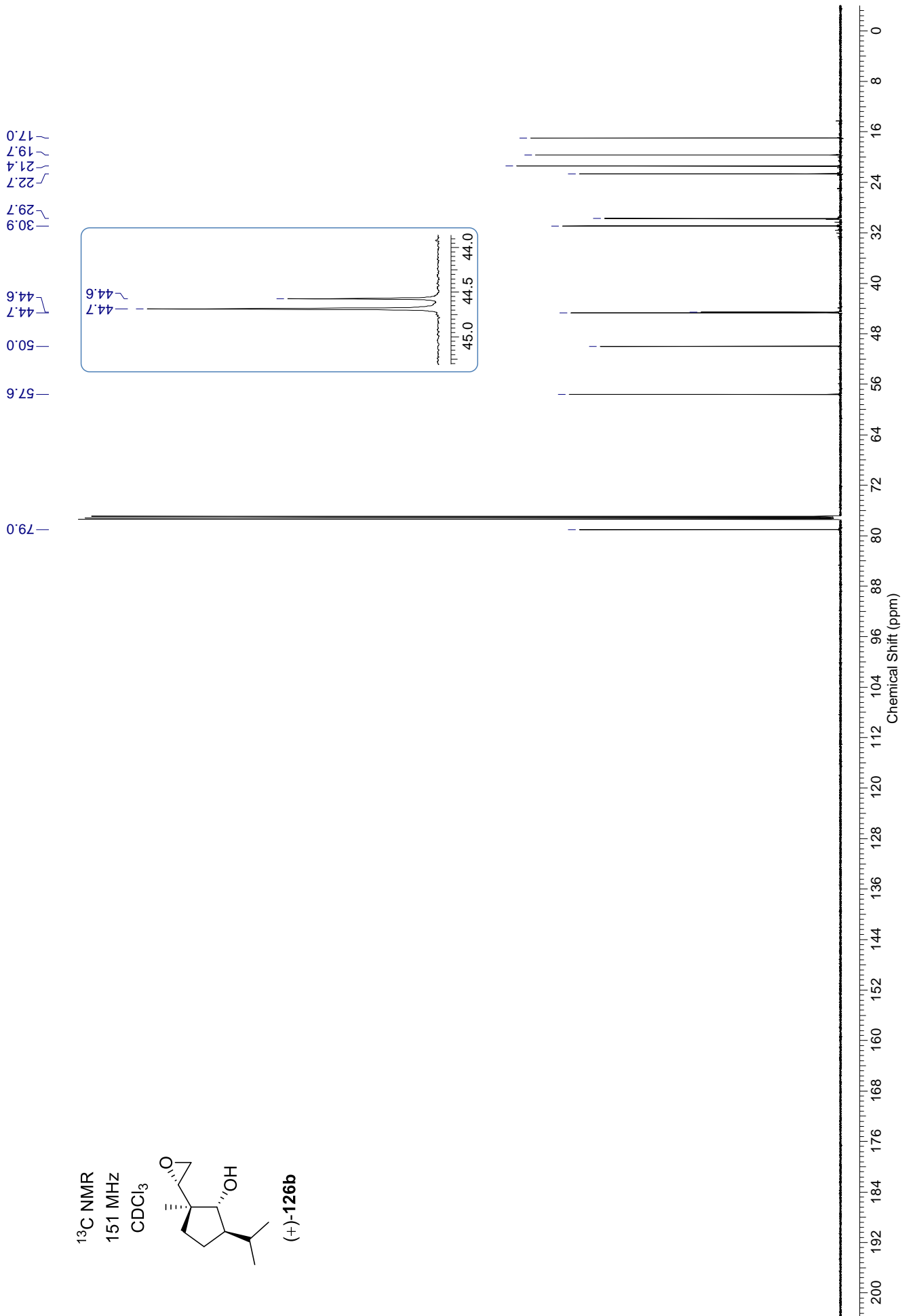


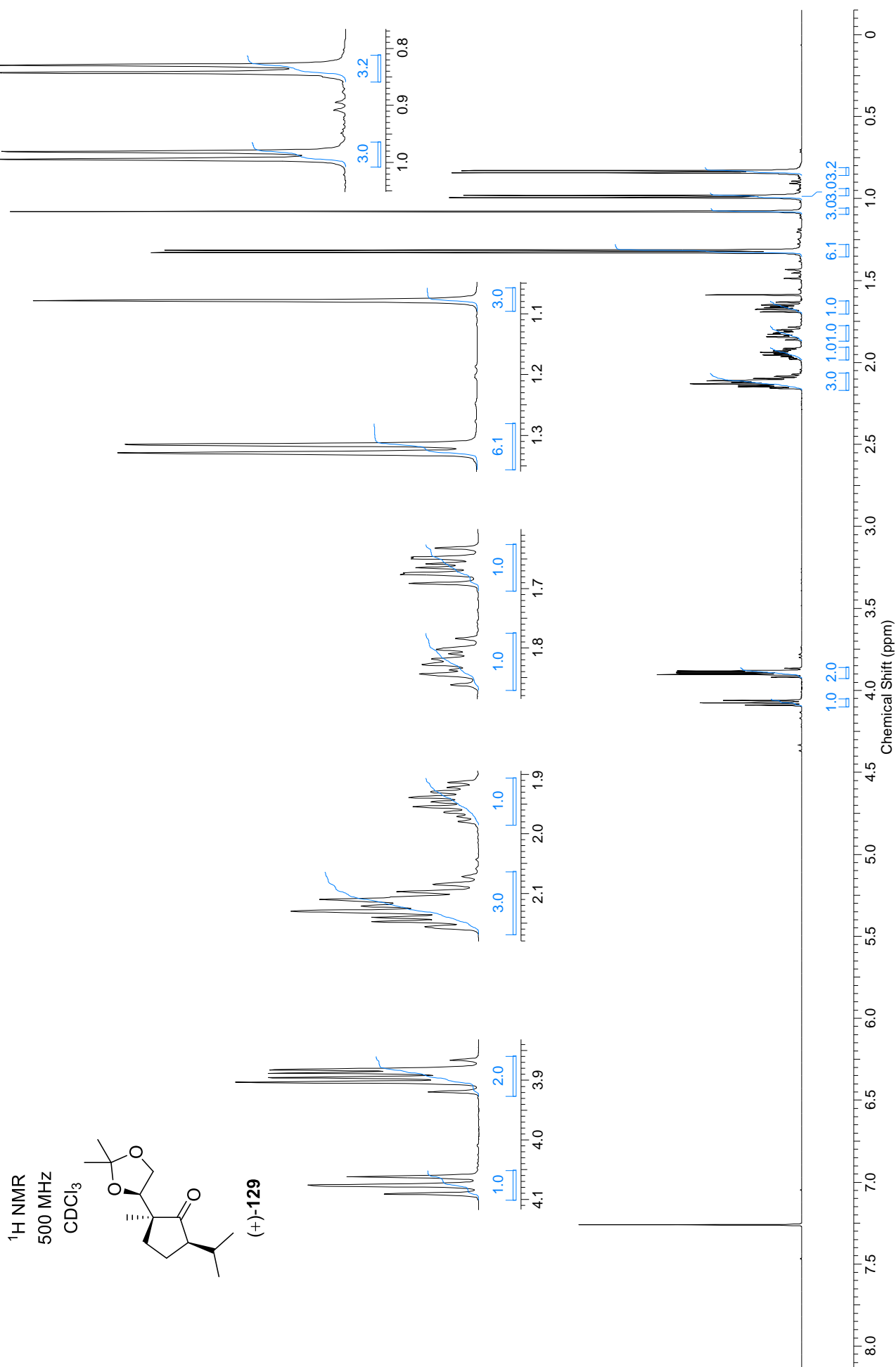
^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3

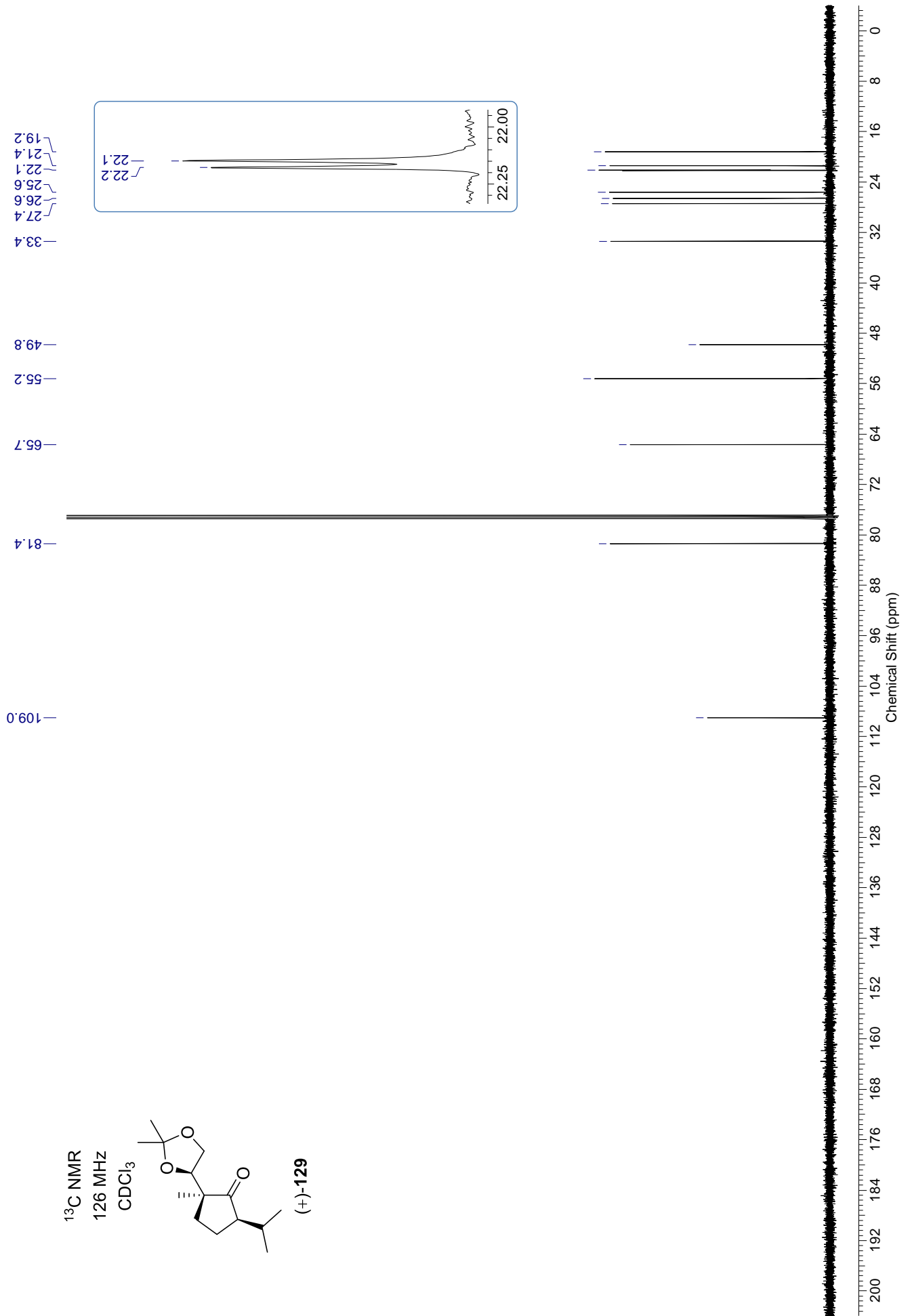


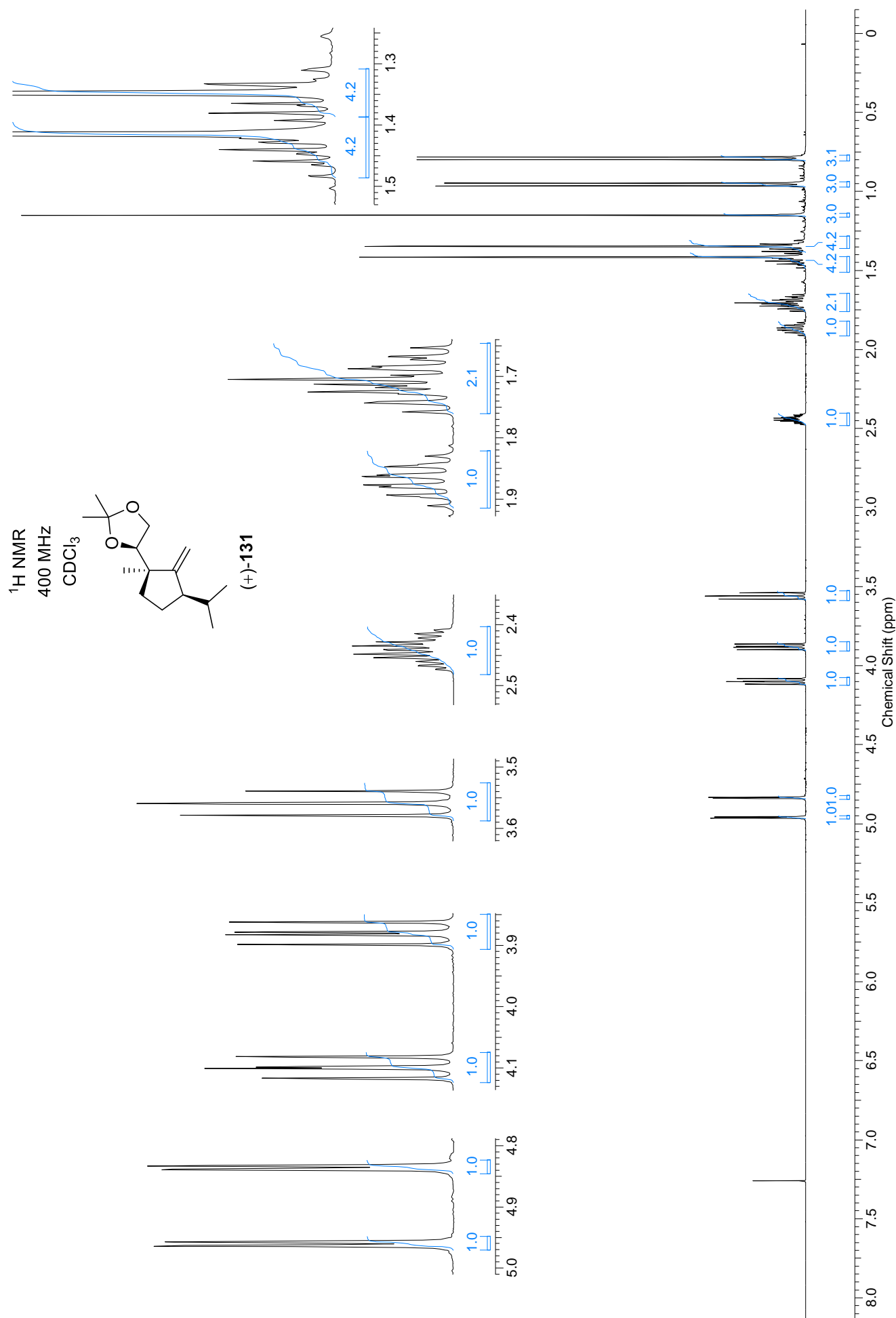
(+)-126b

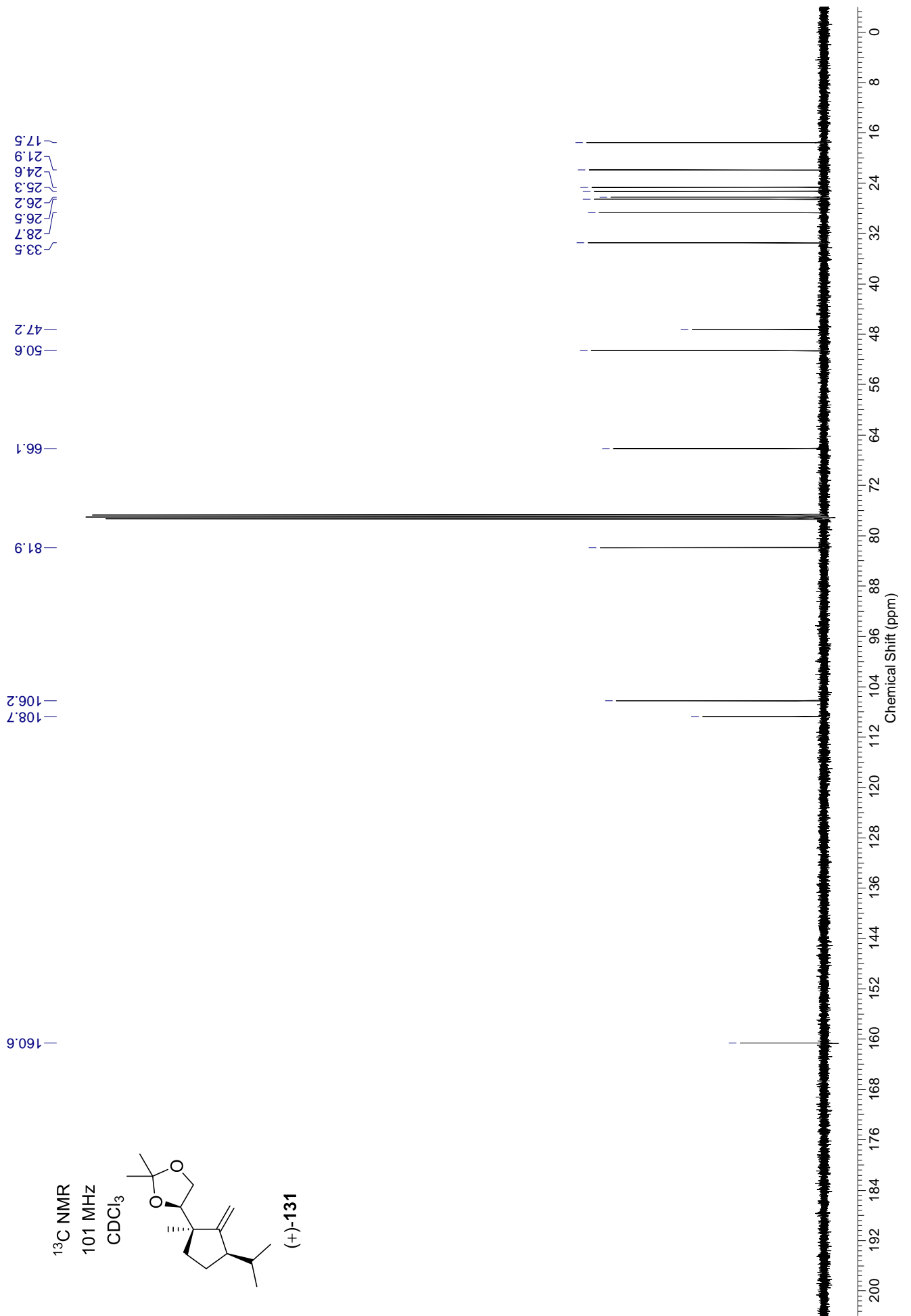


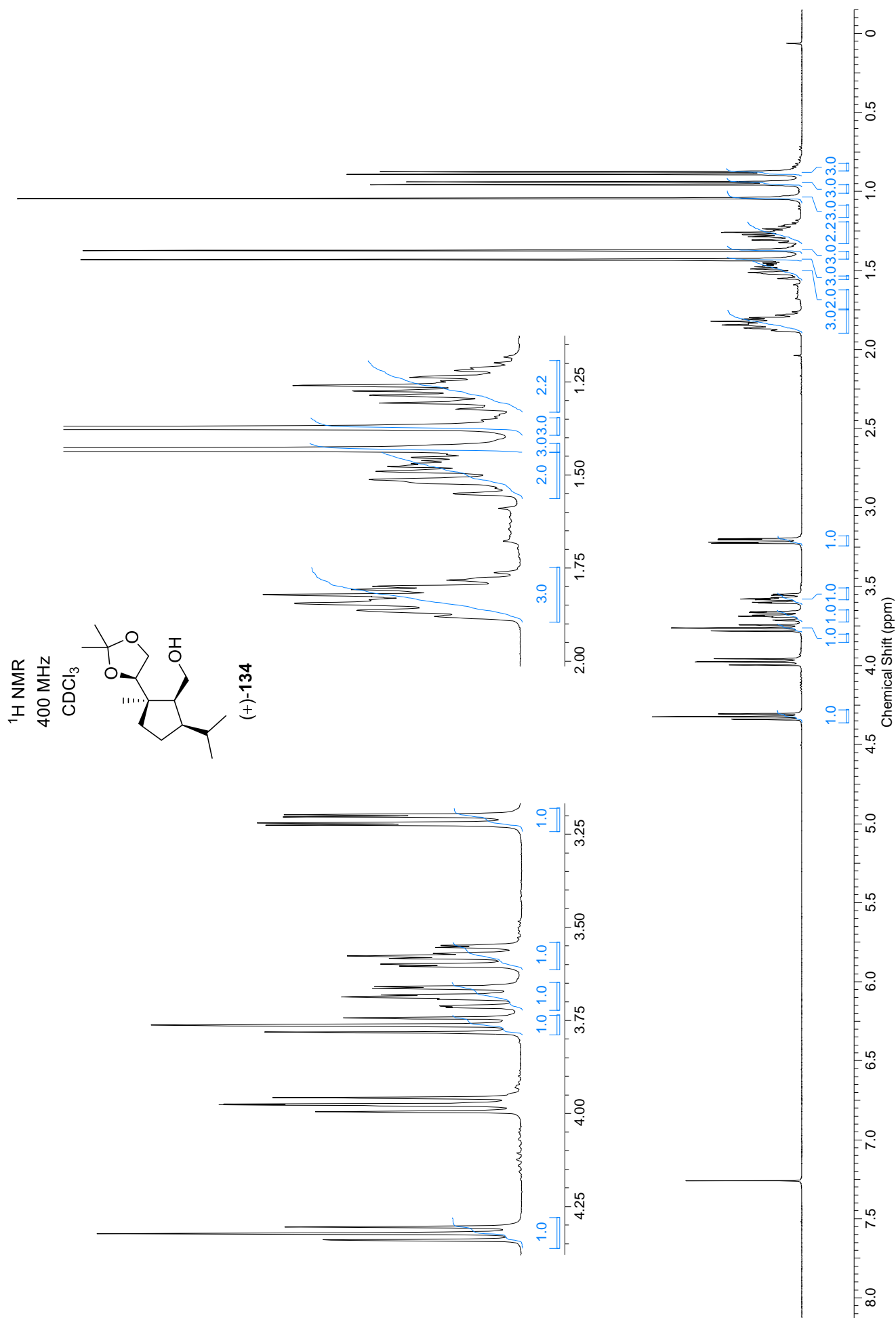


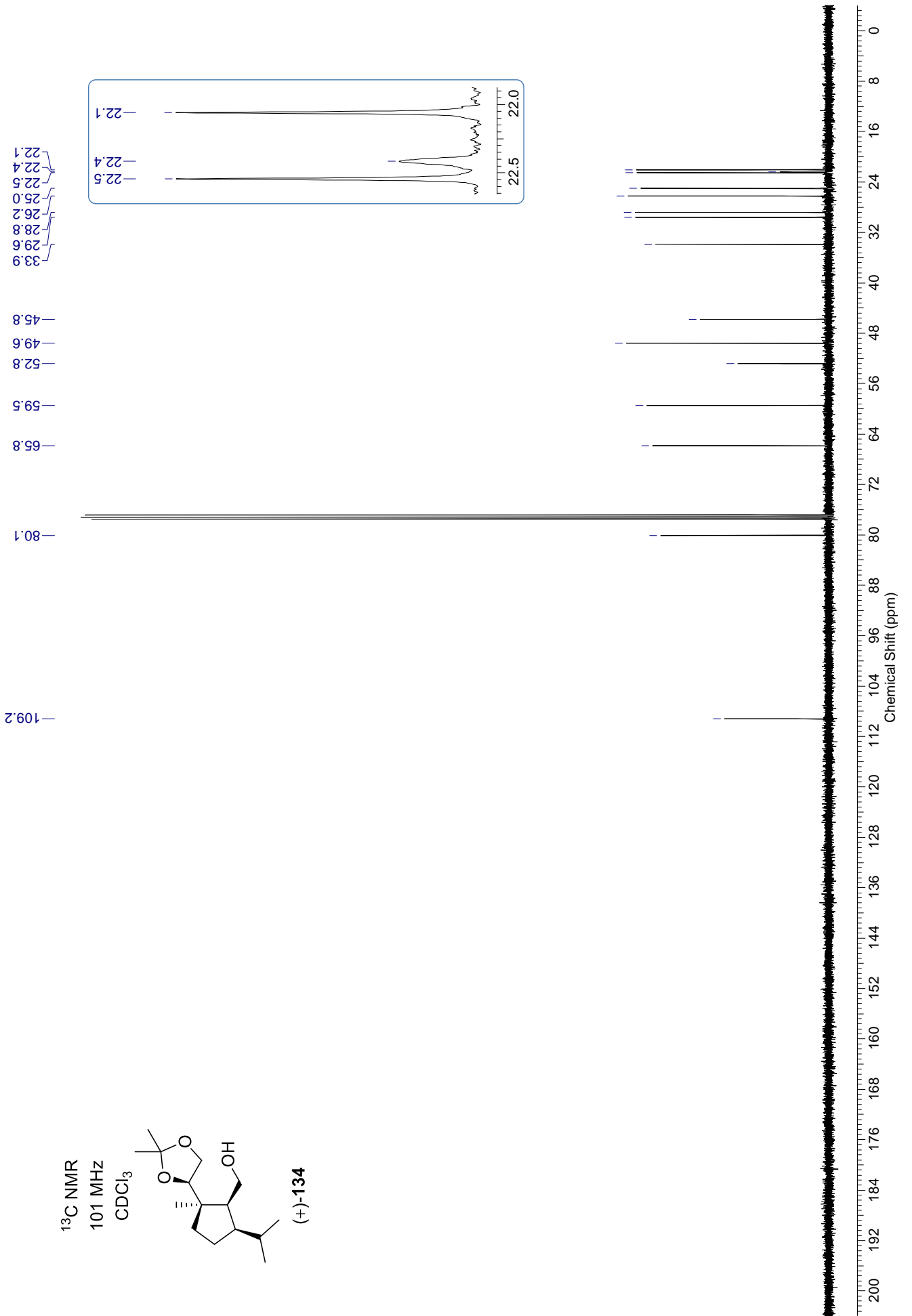


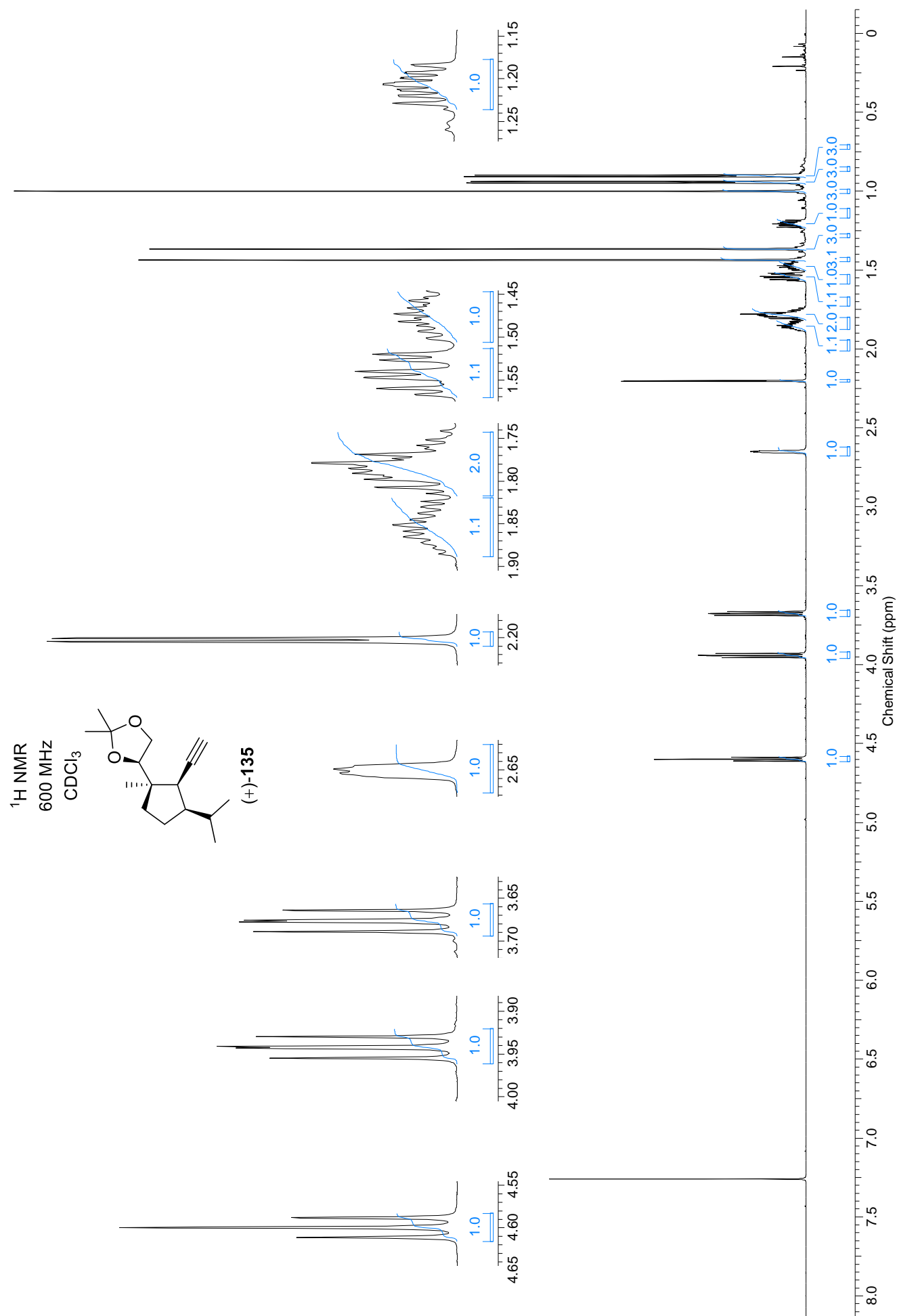


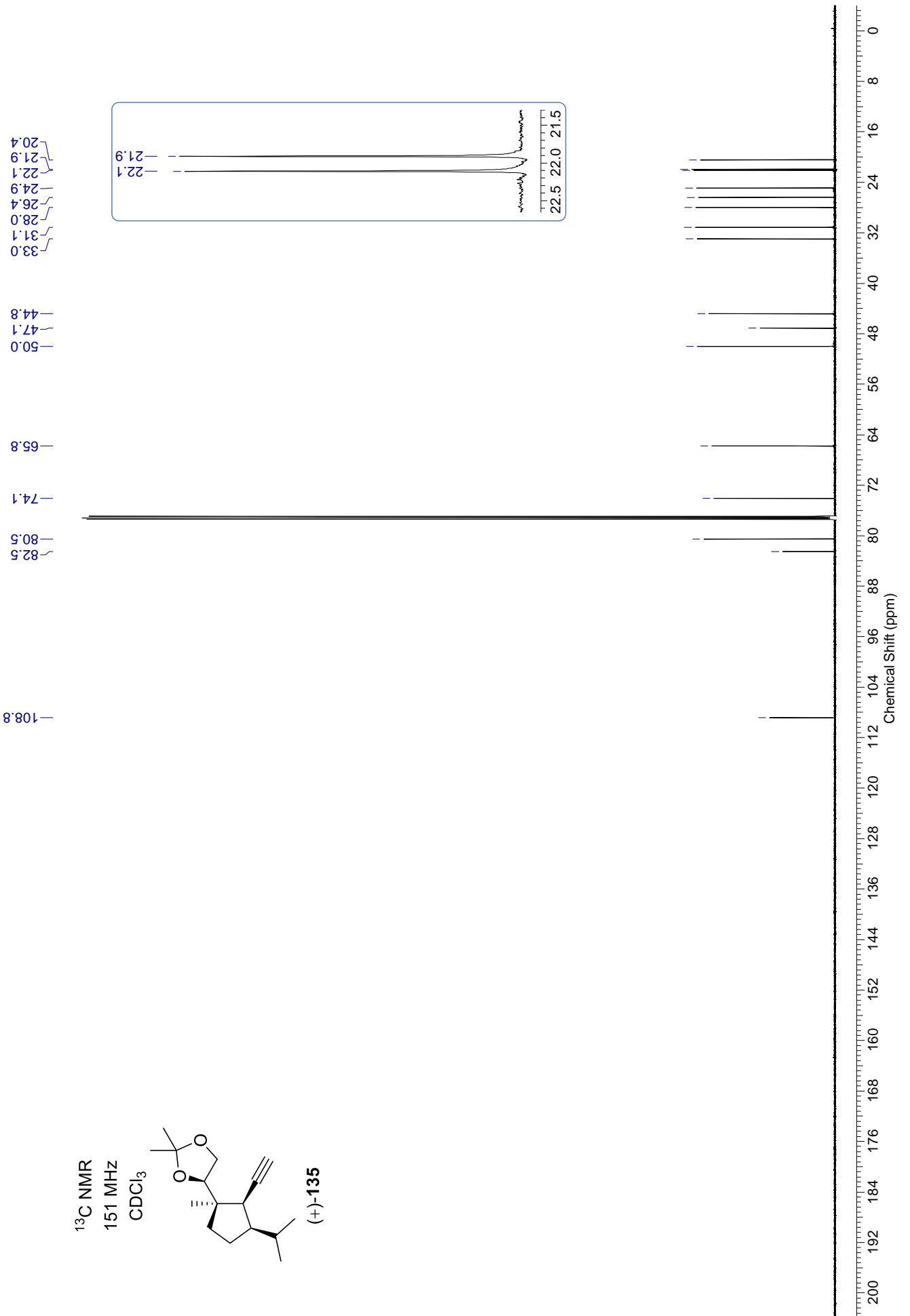


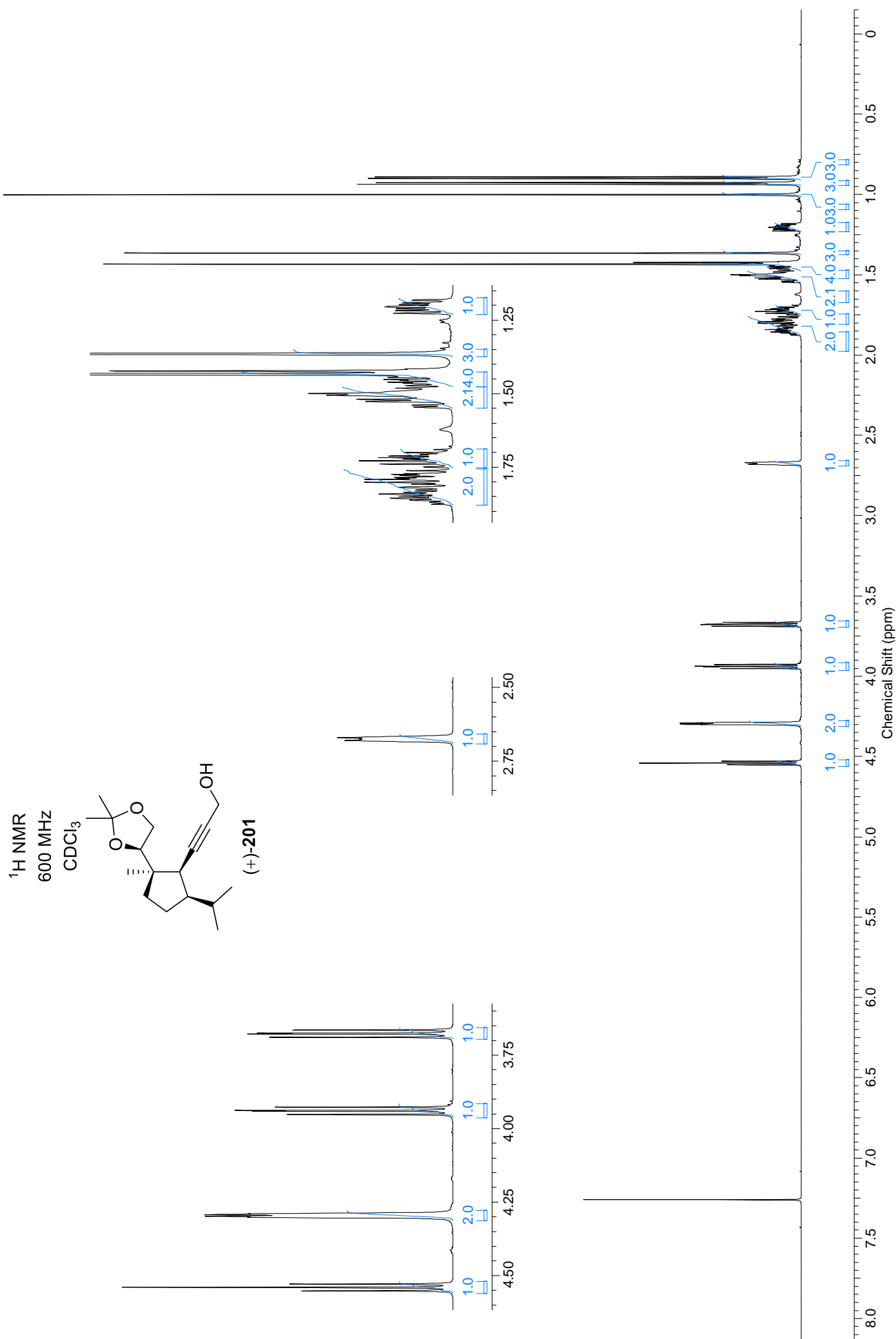


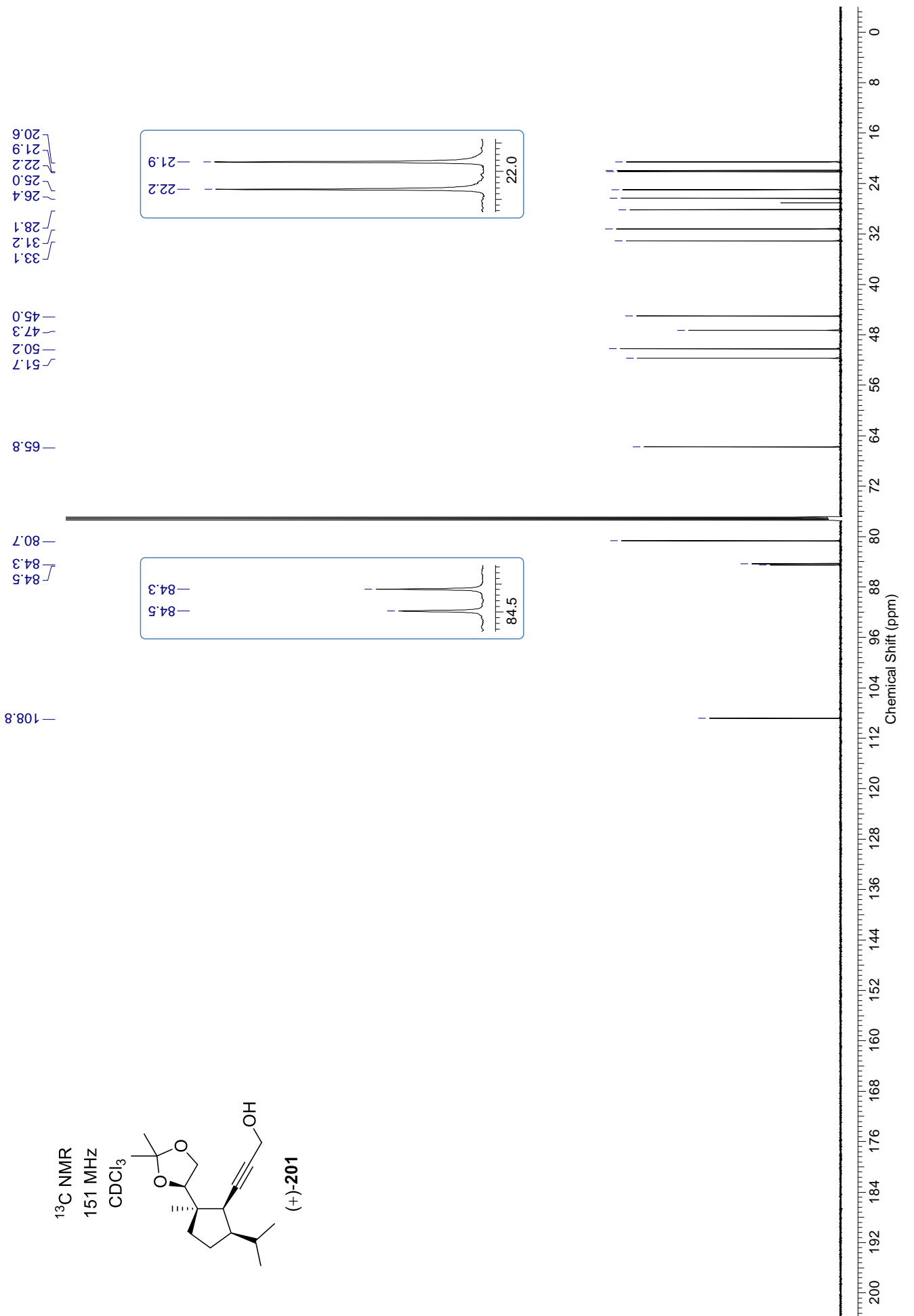


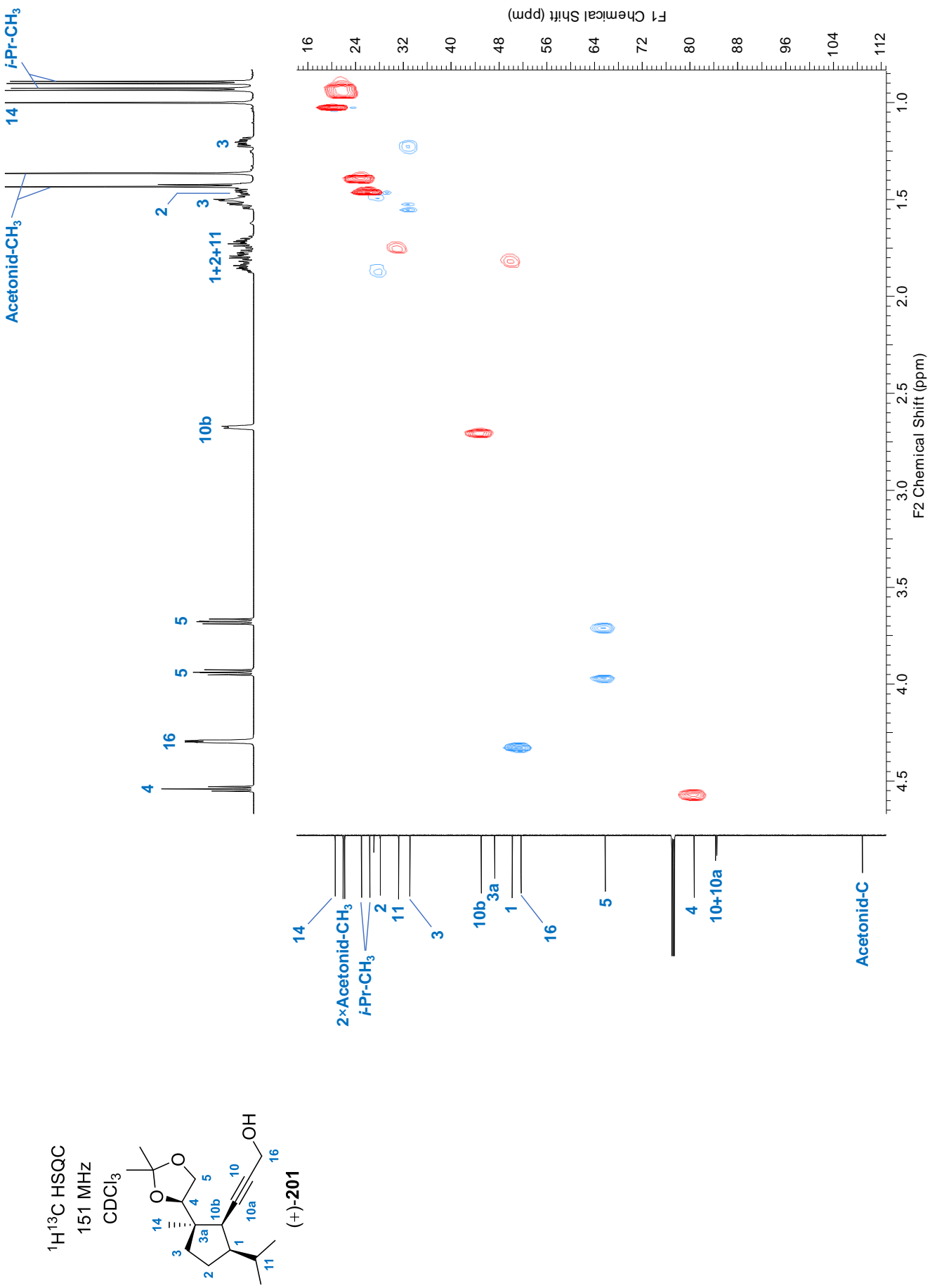


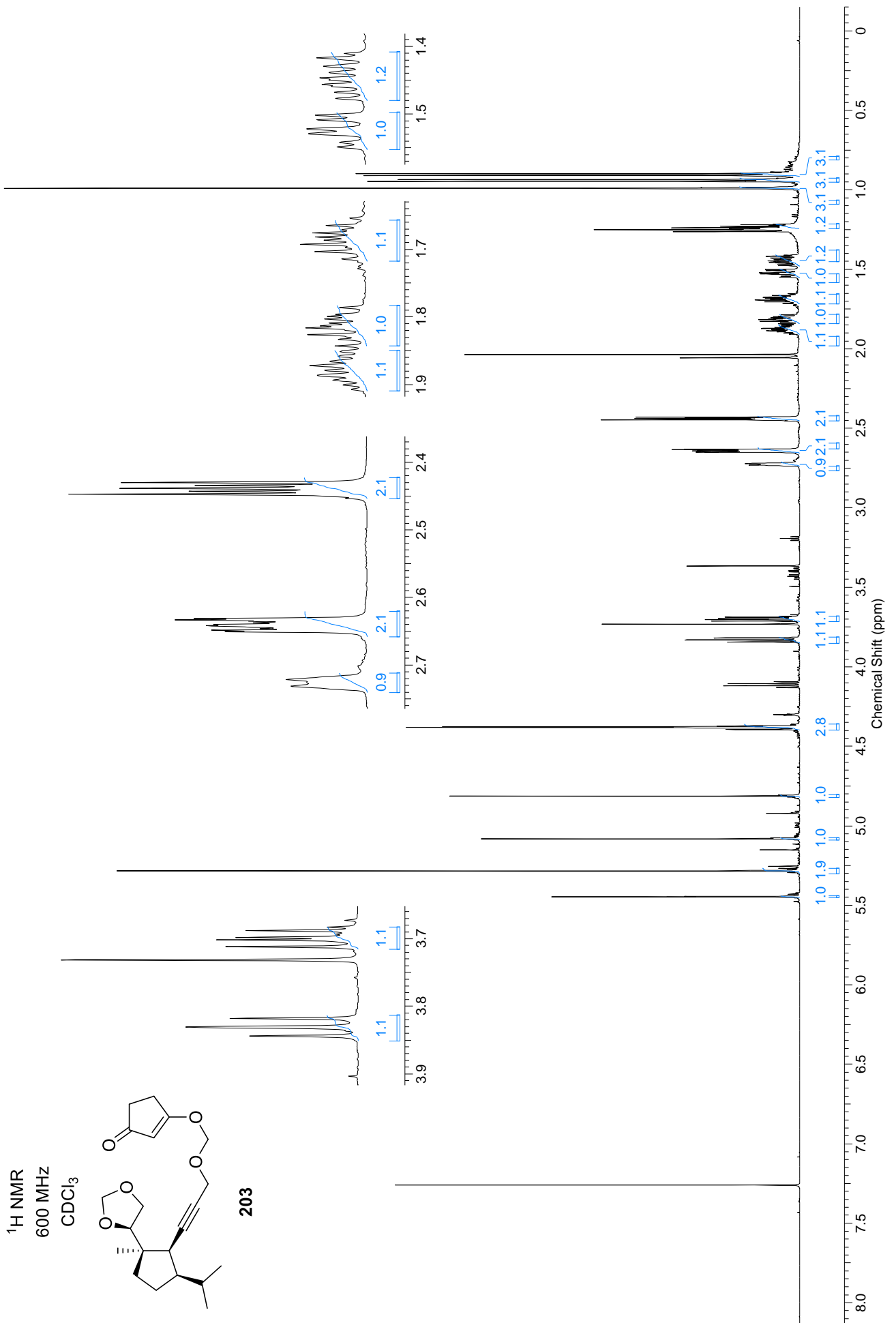


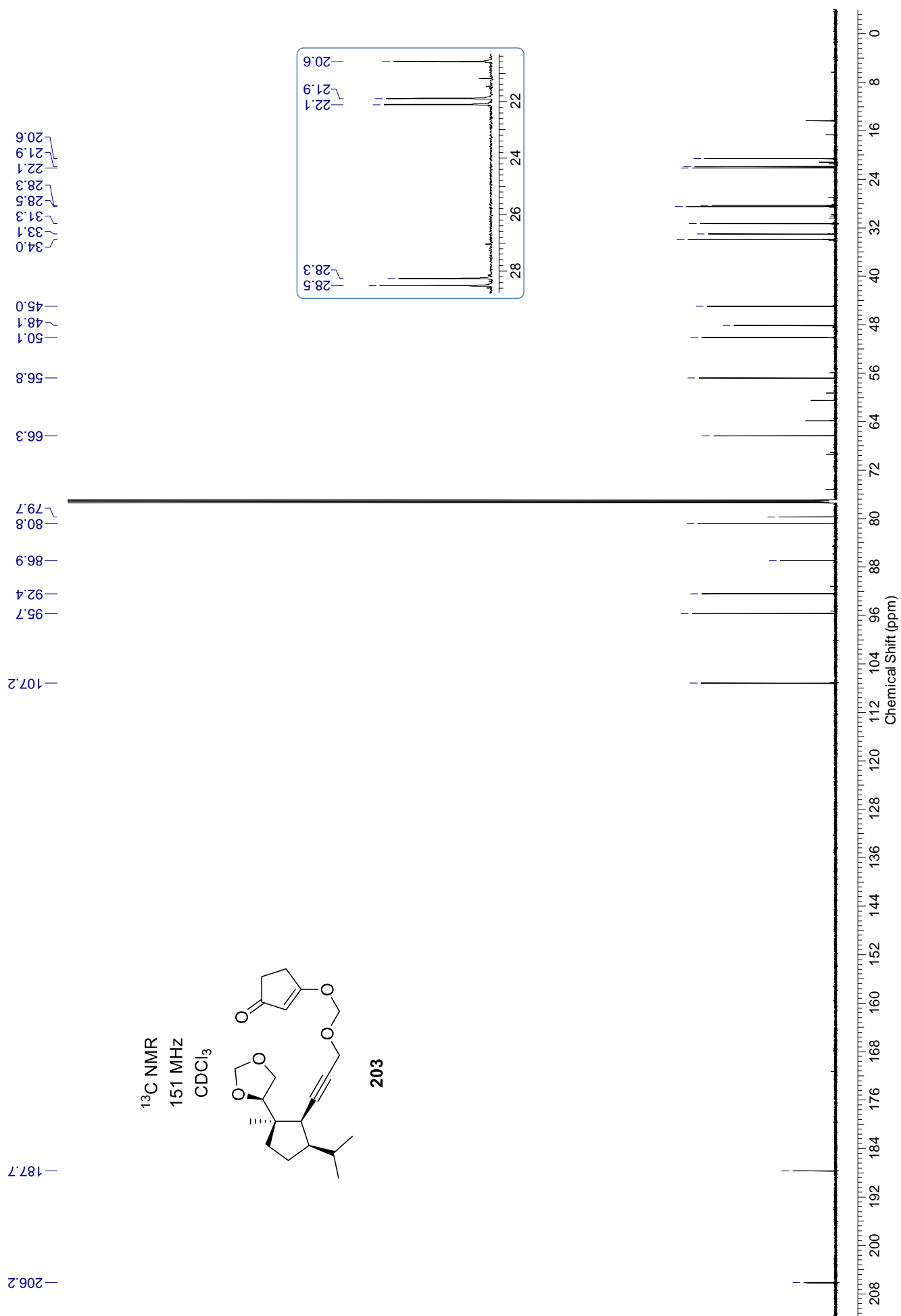


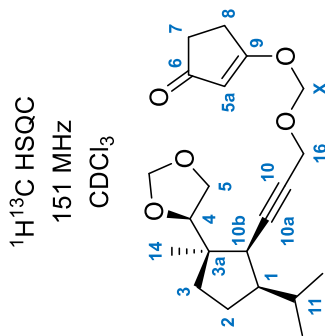
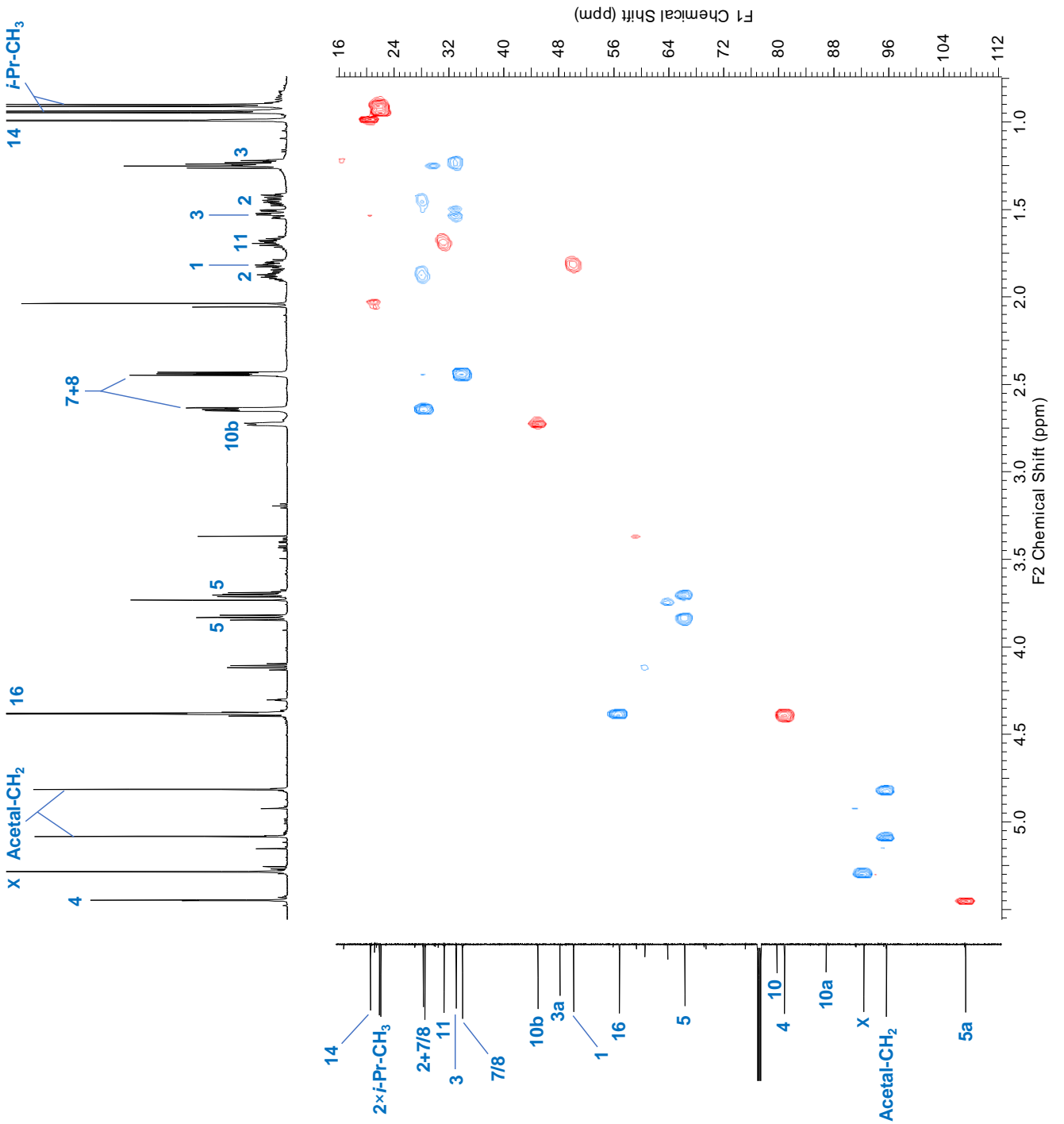


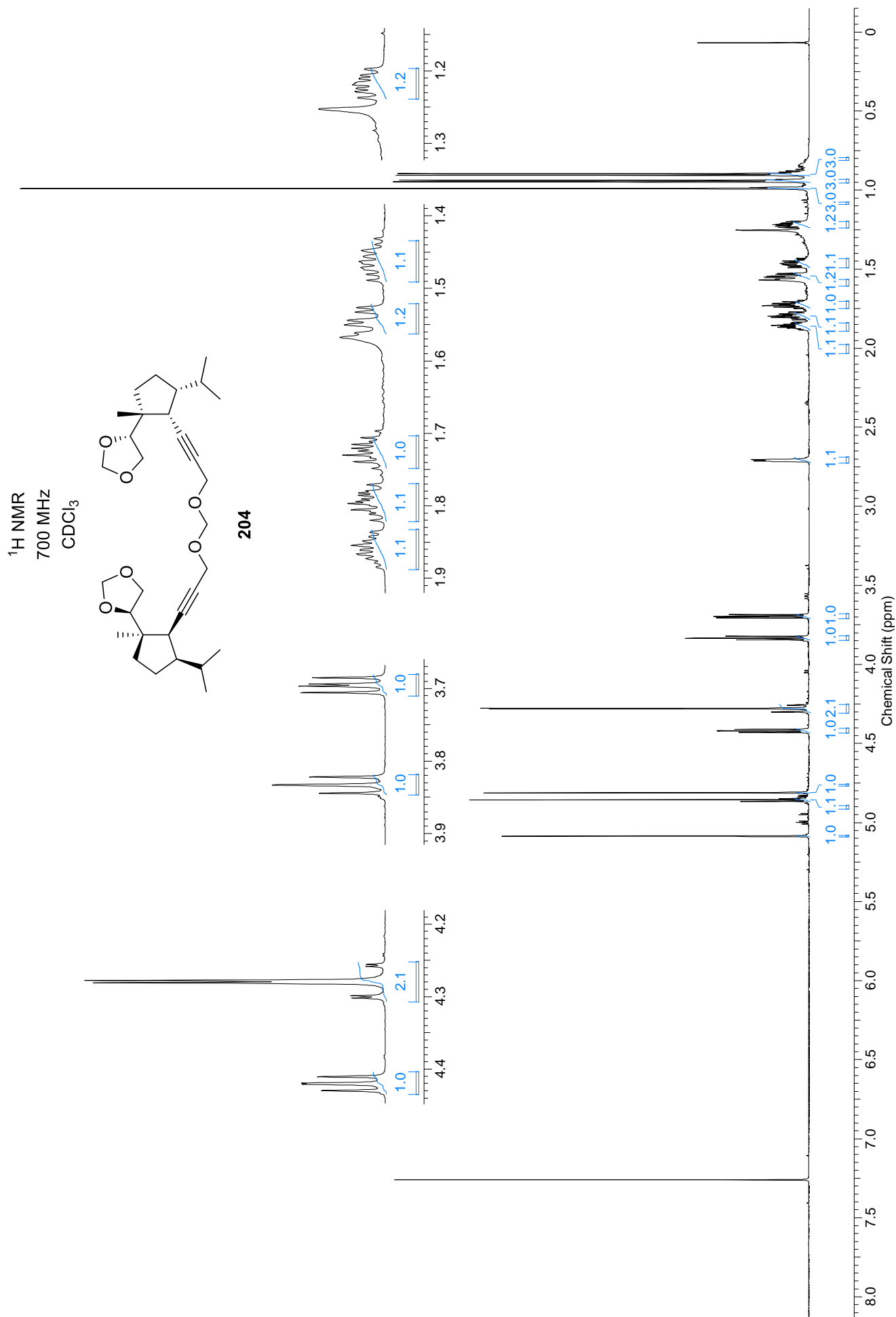


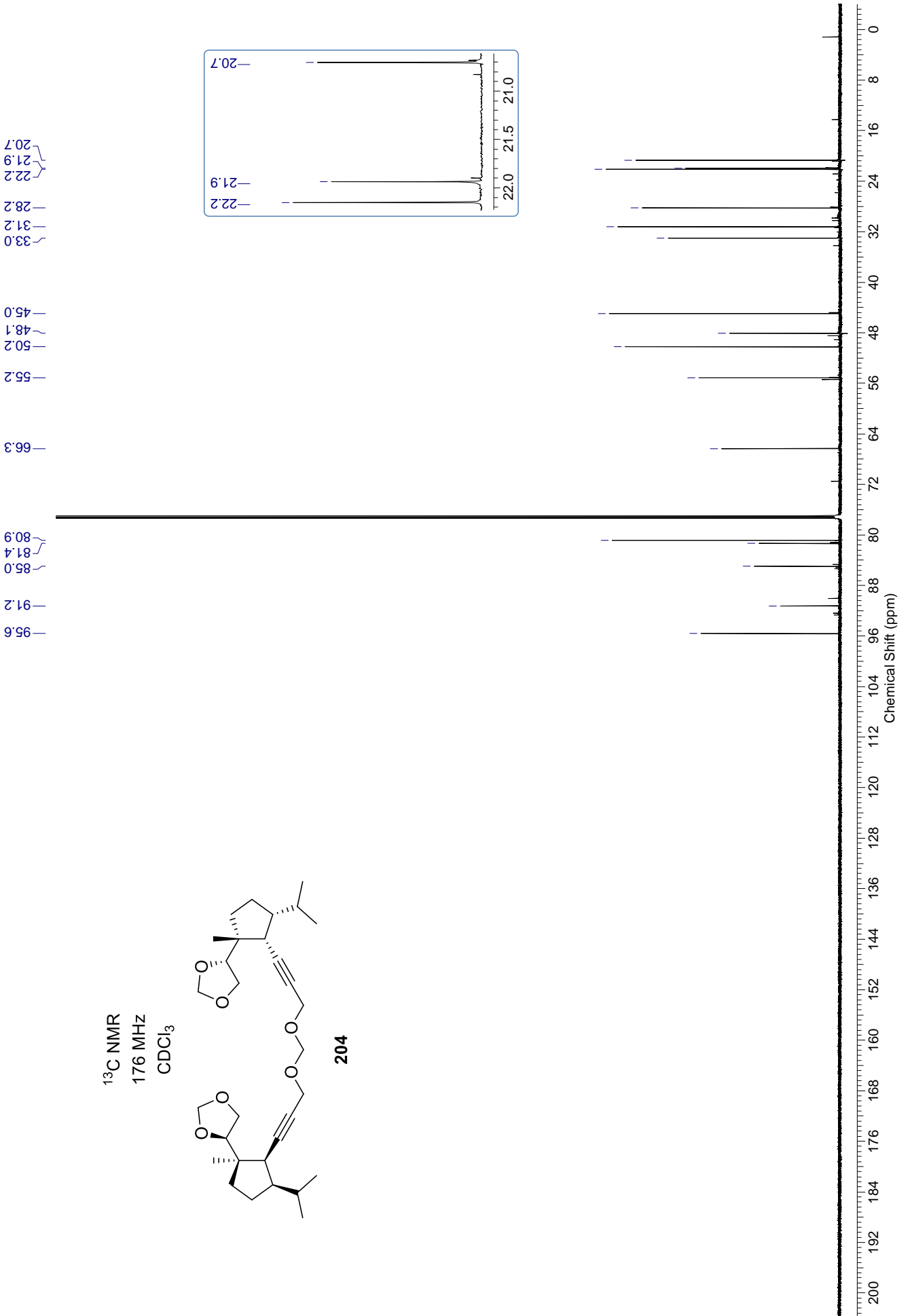


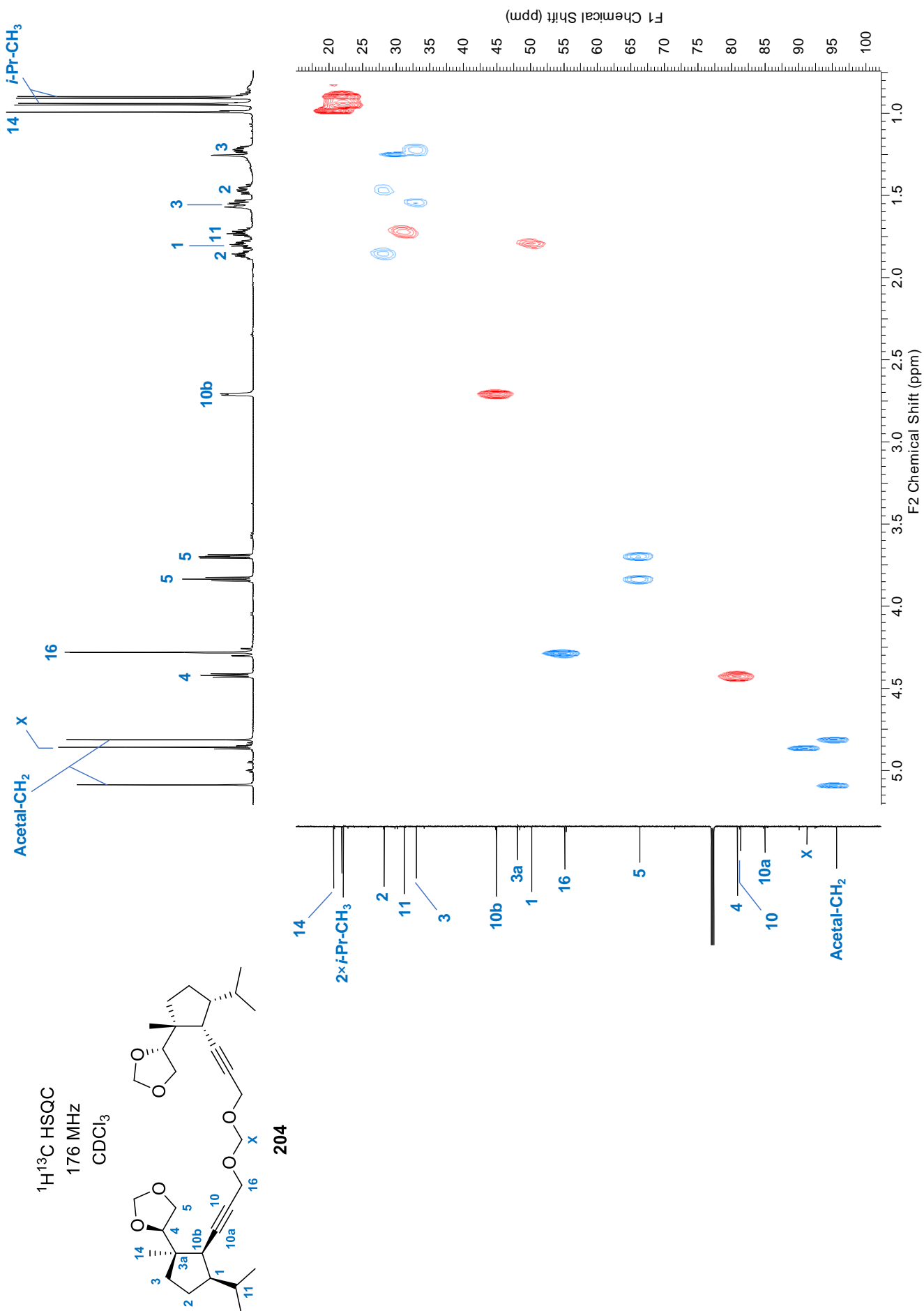


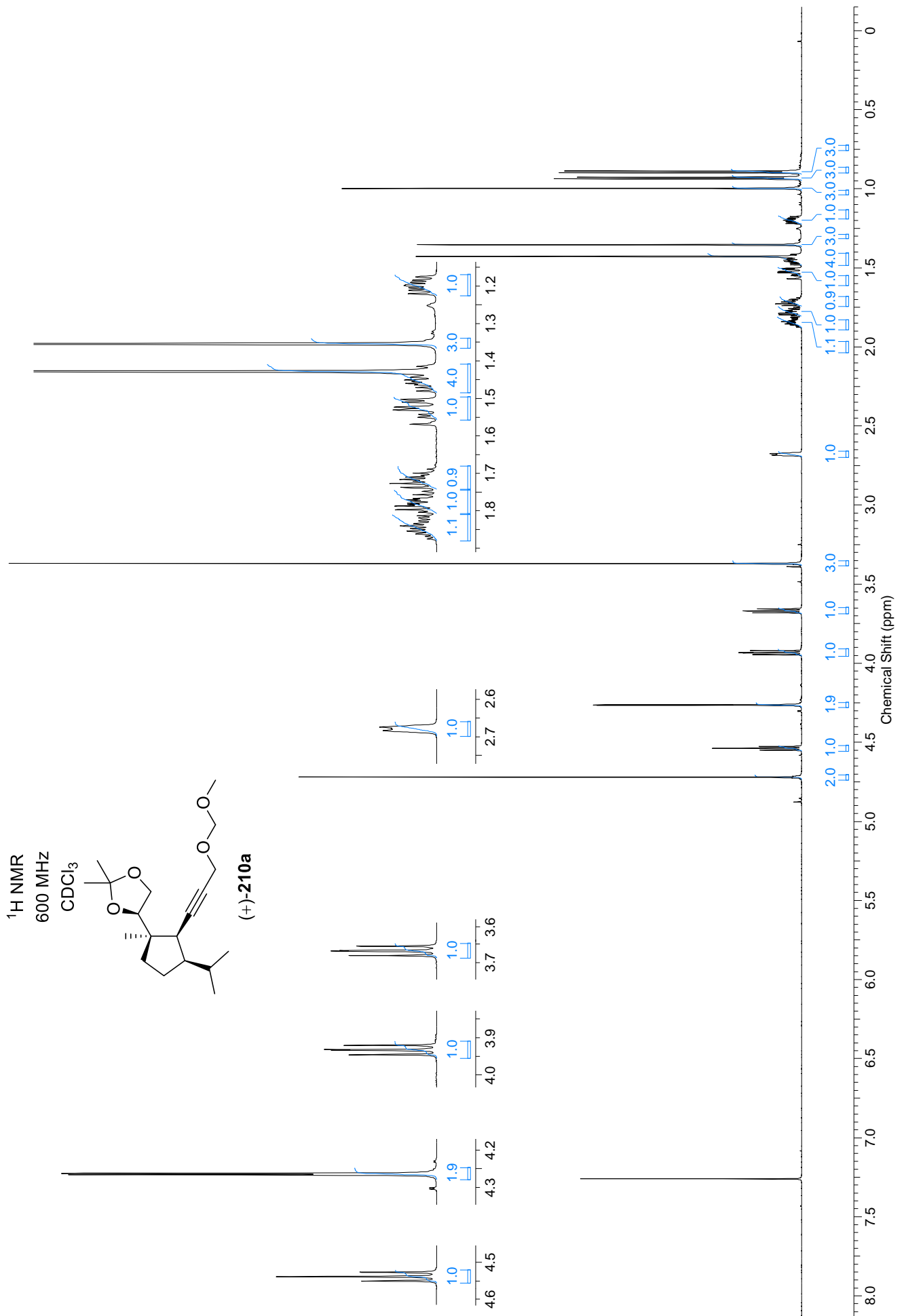


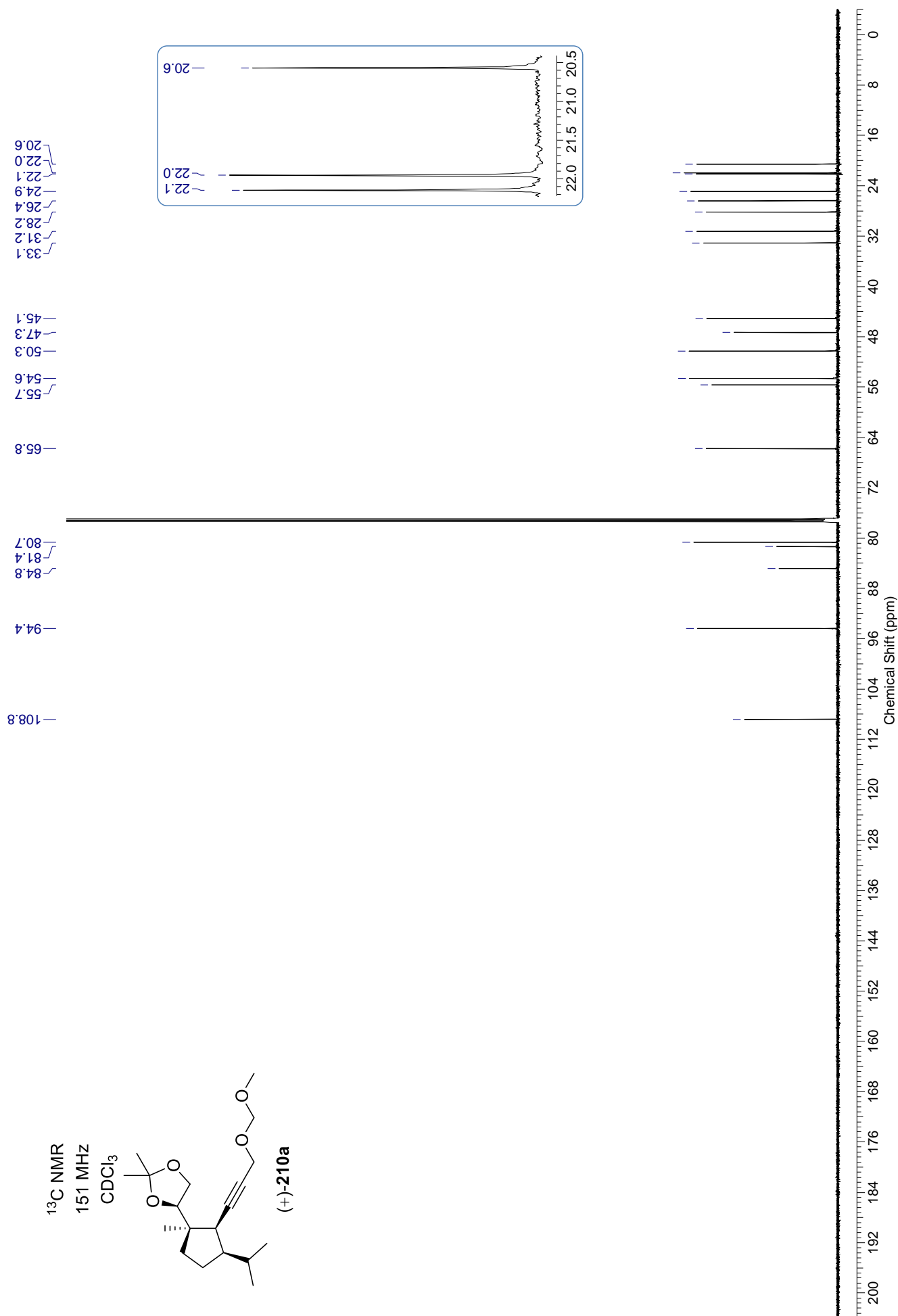


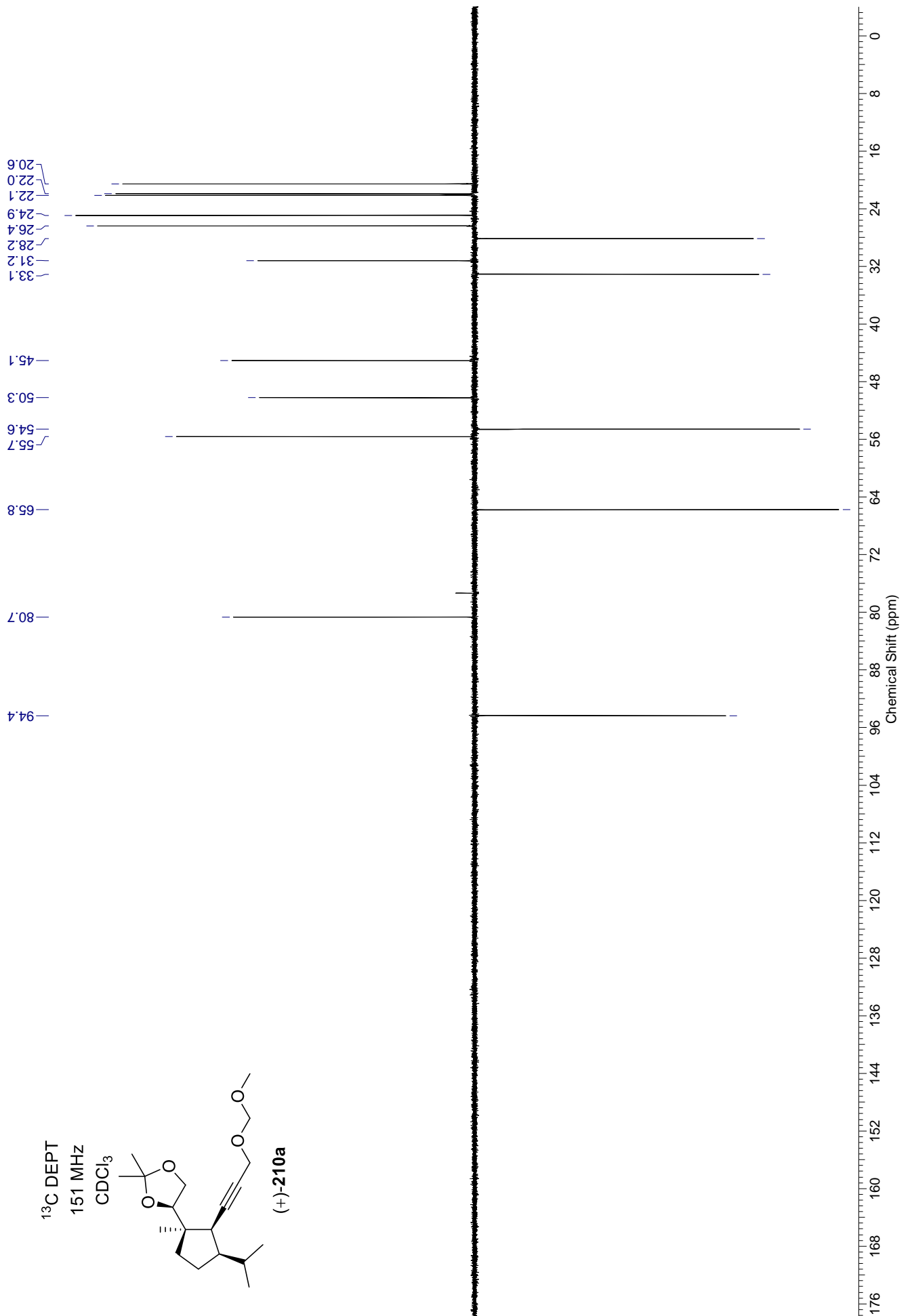


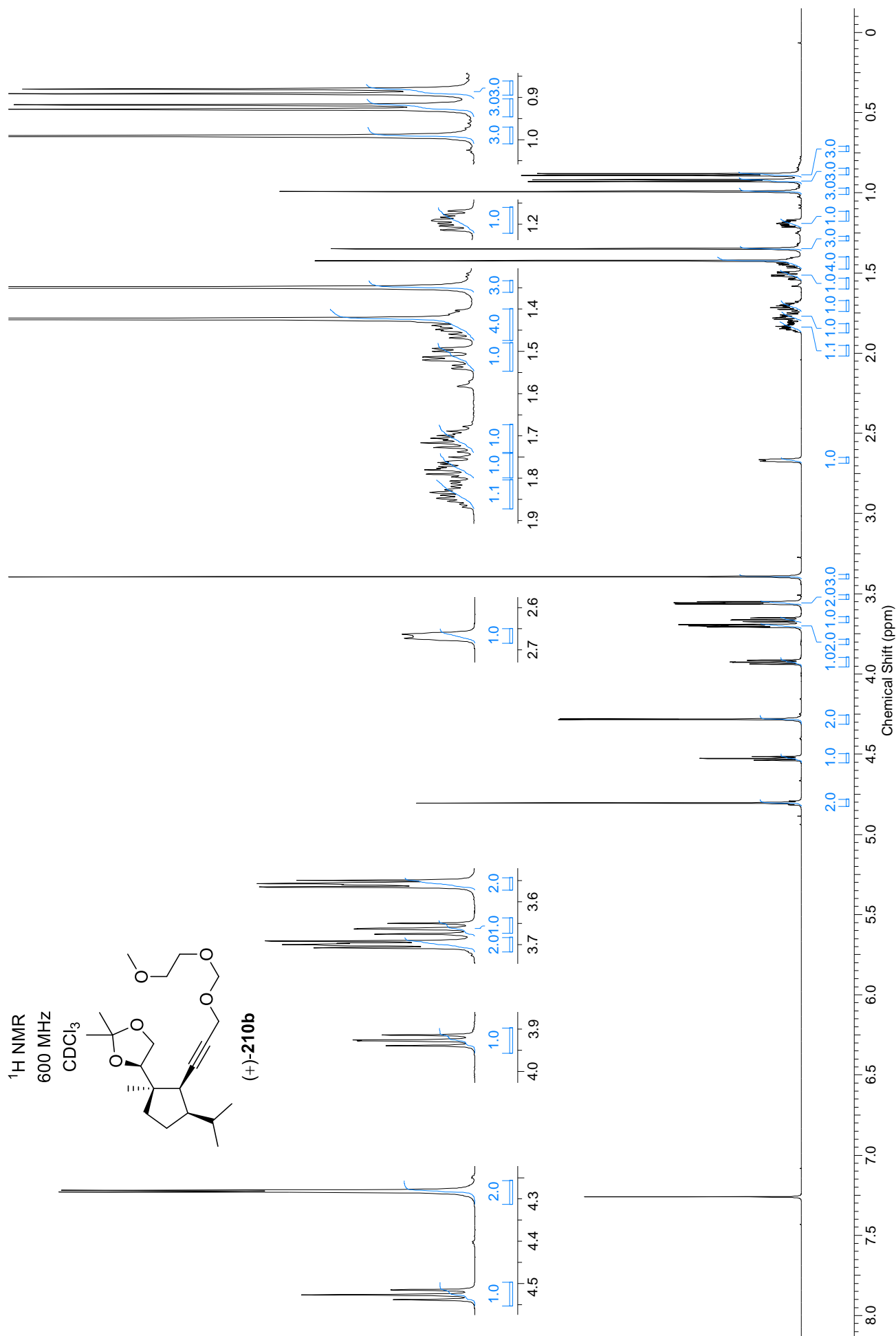


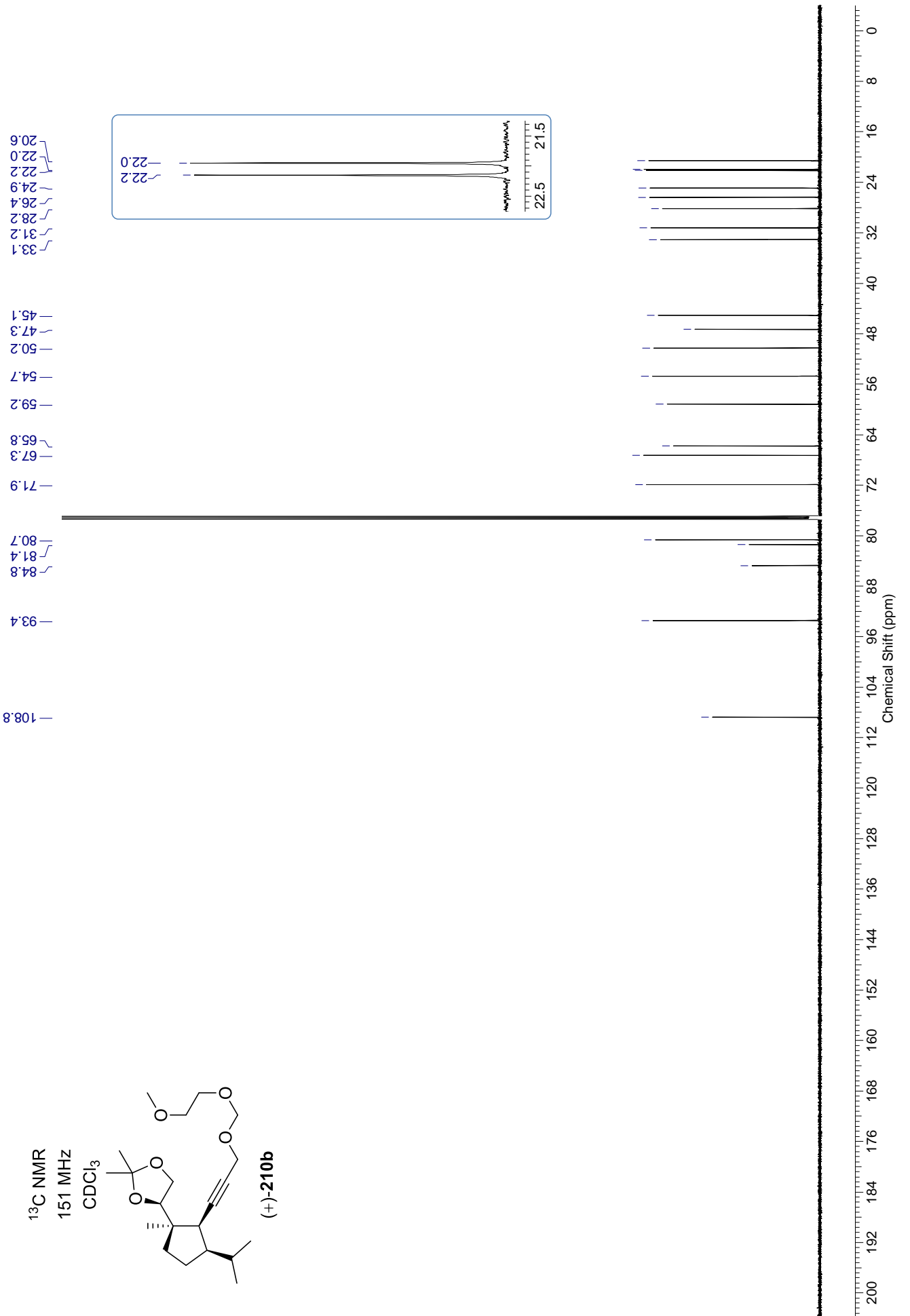


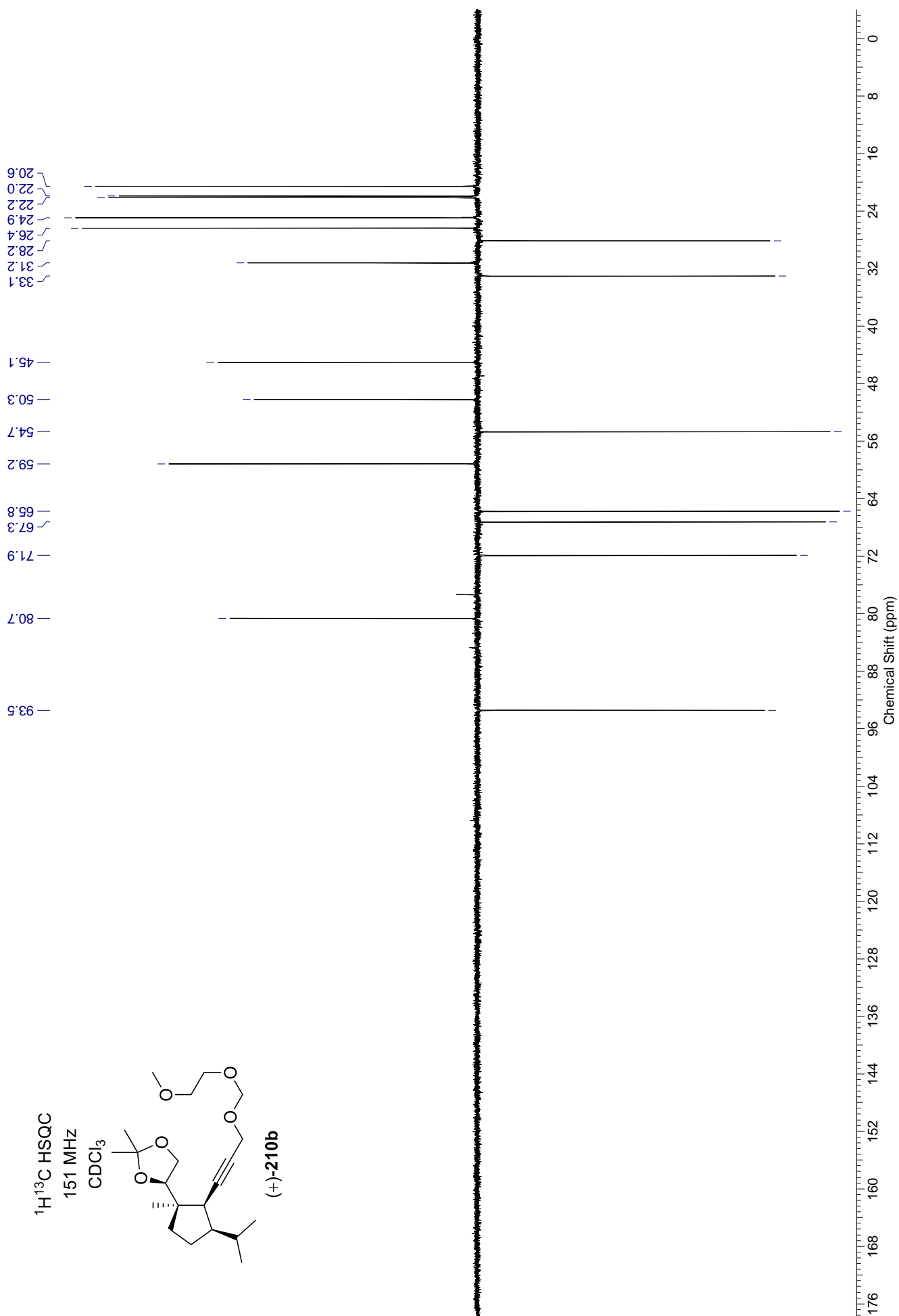


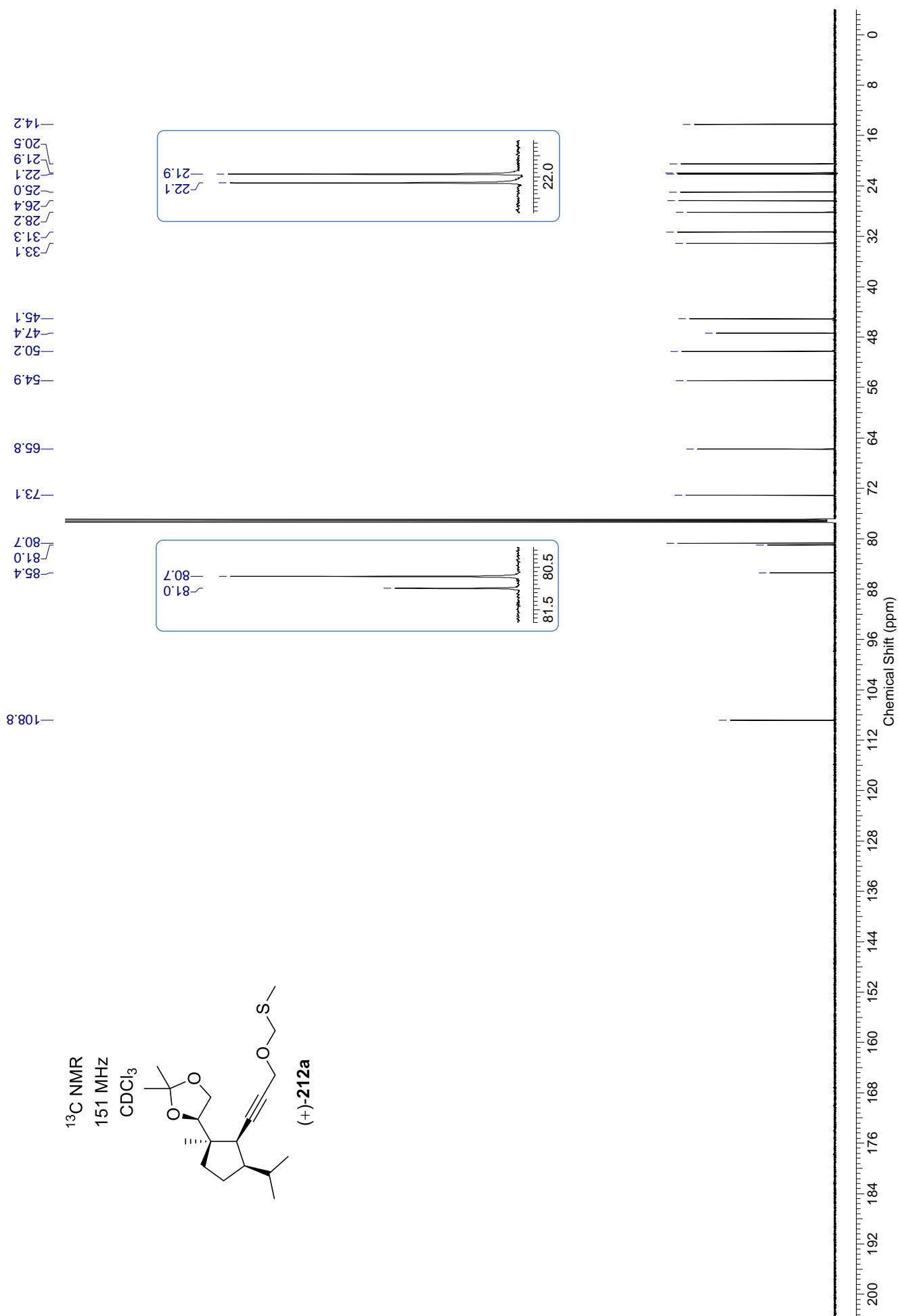


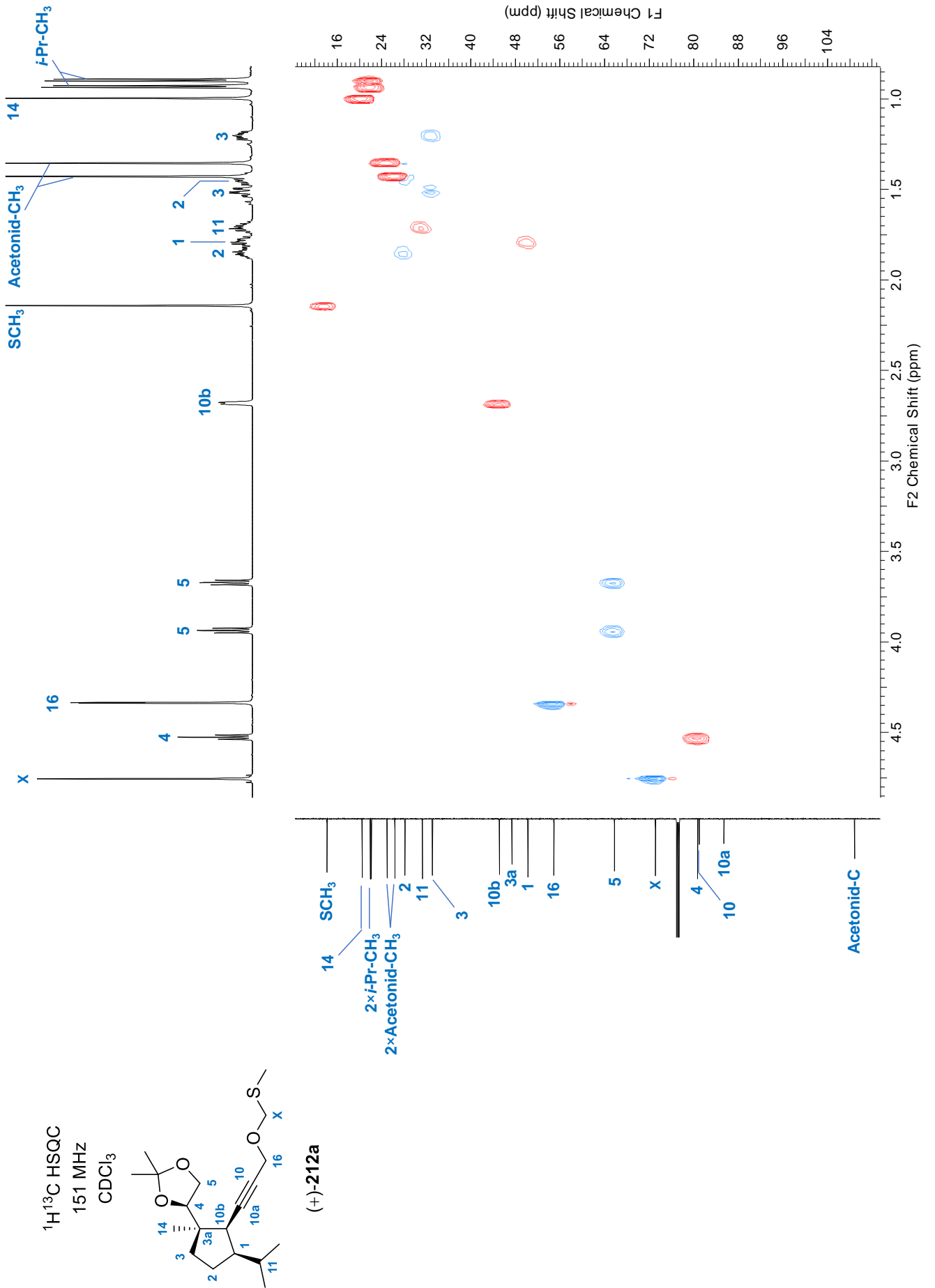


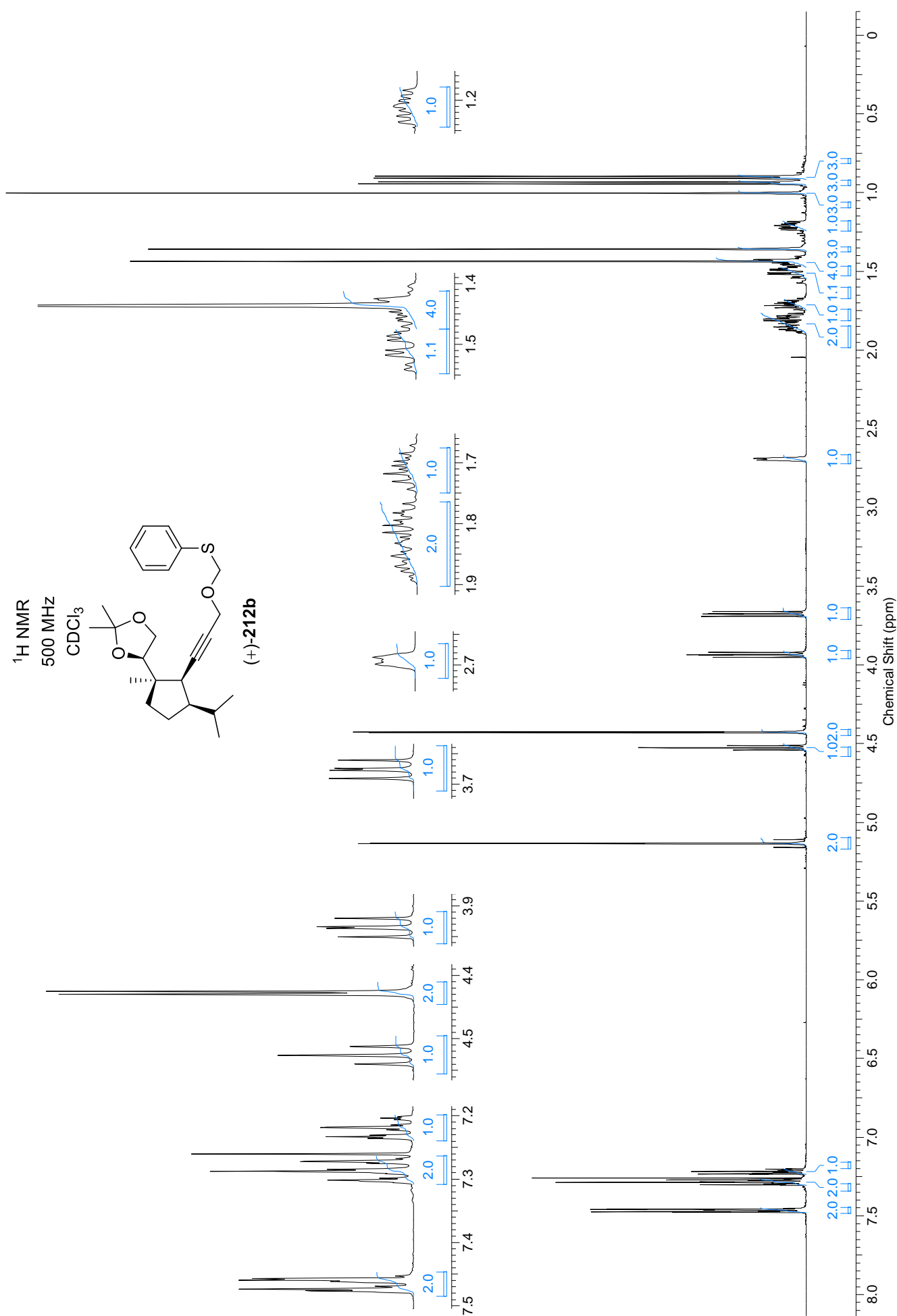


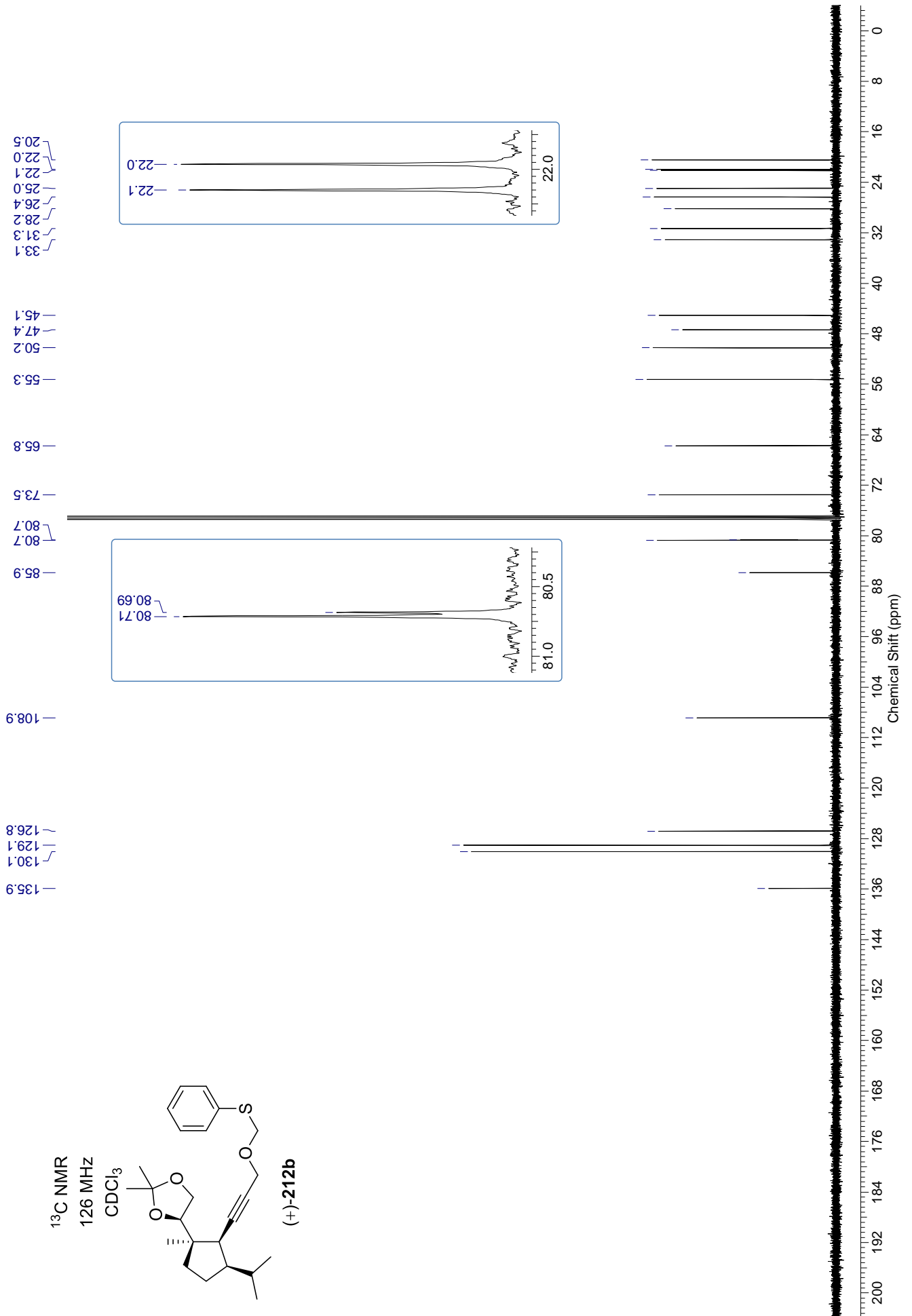


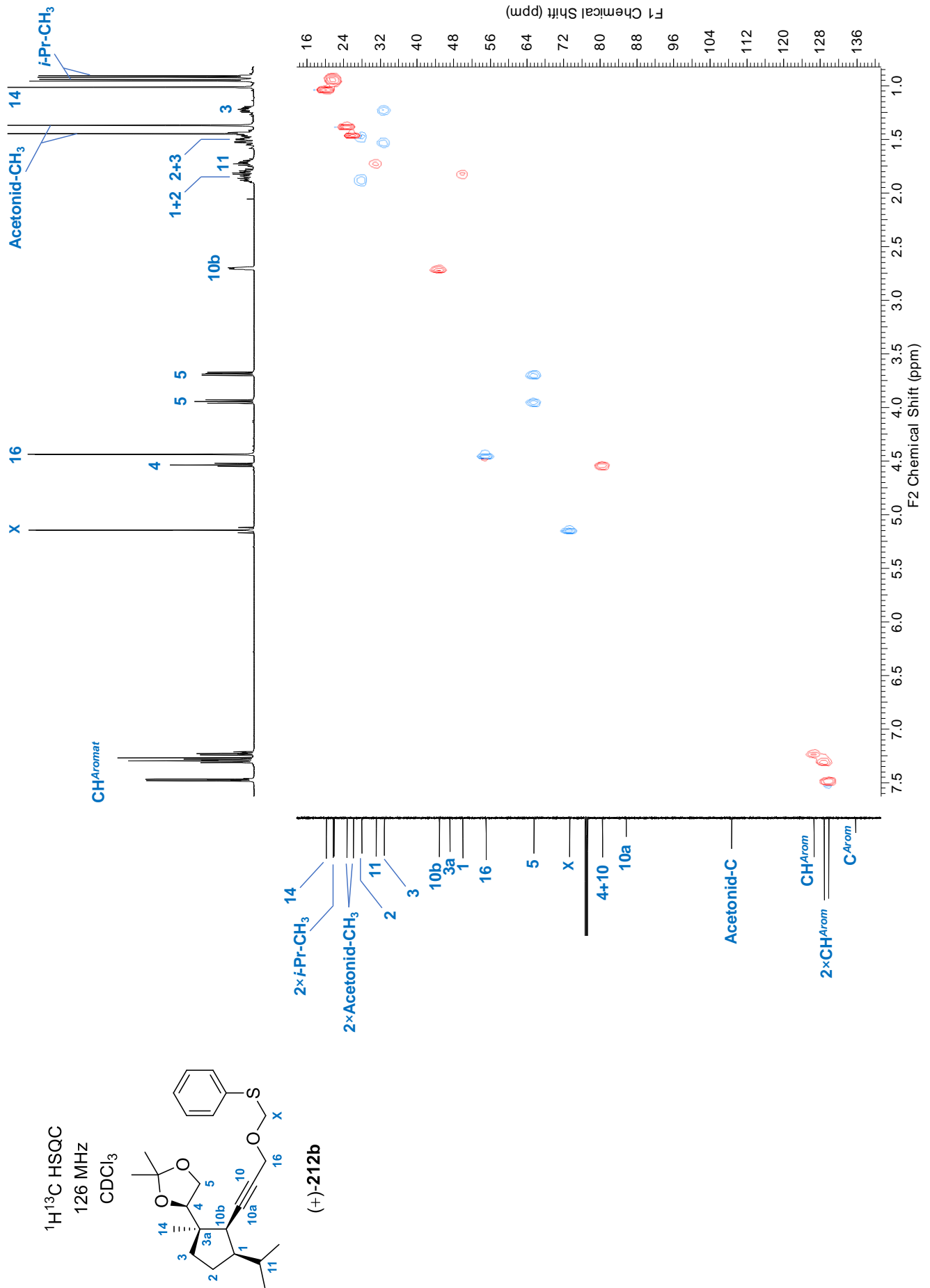


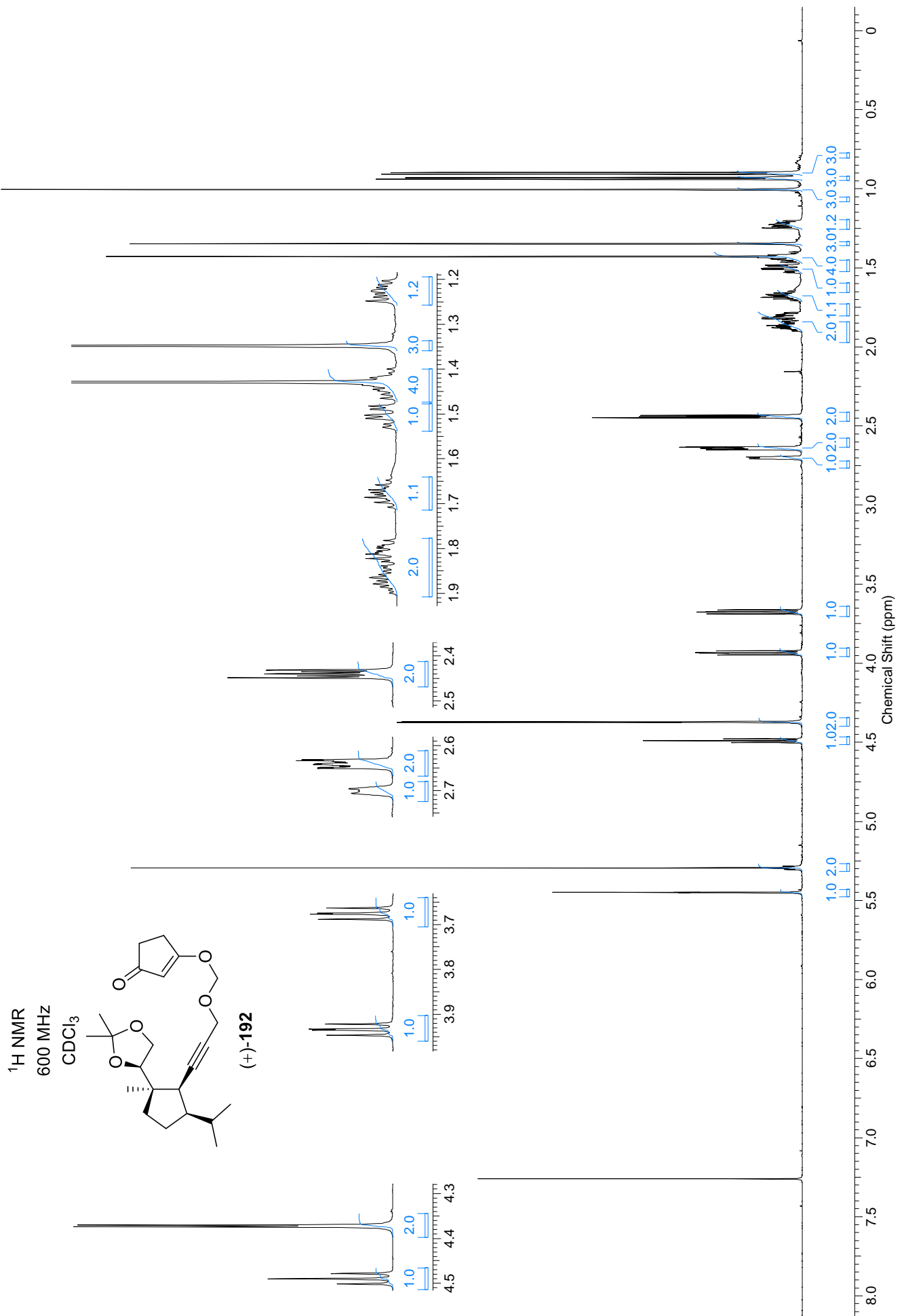


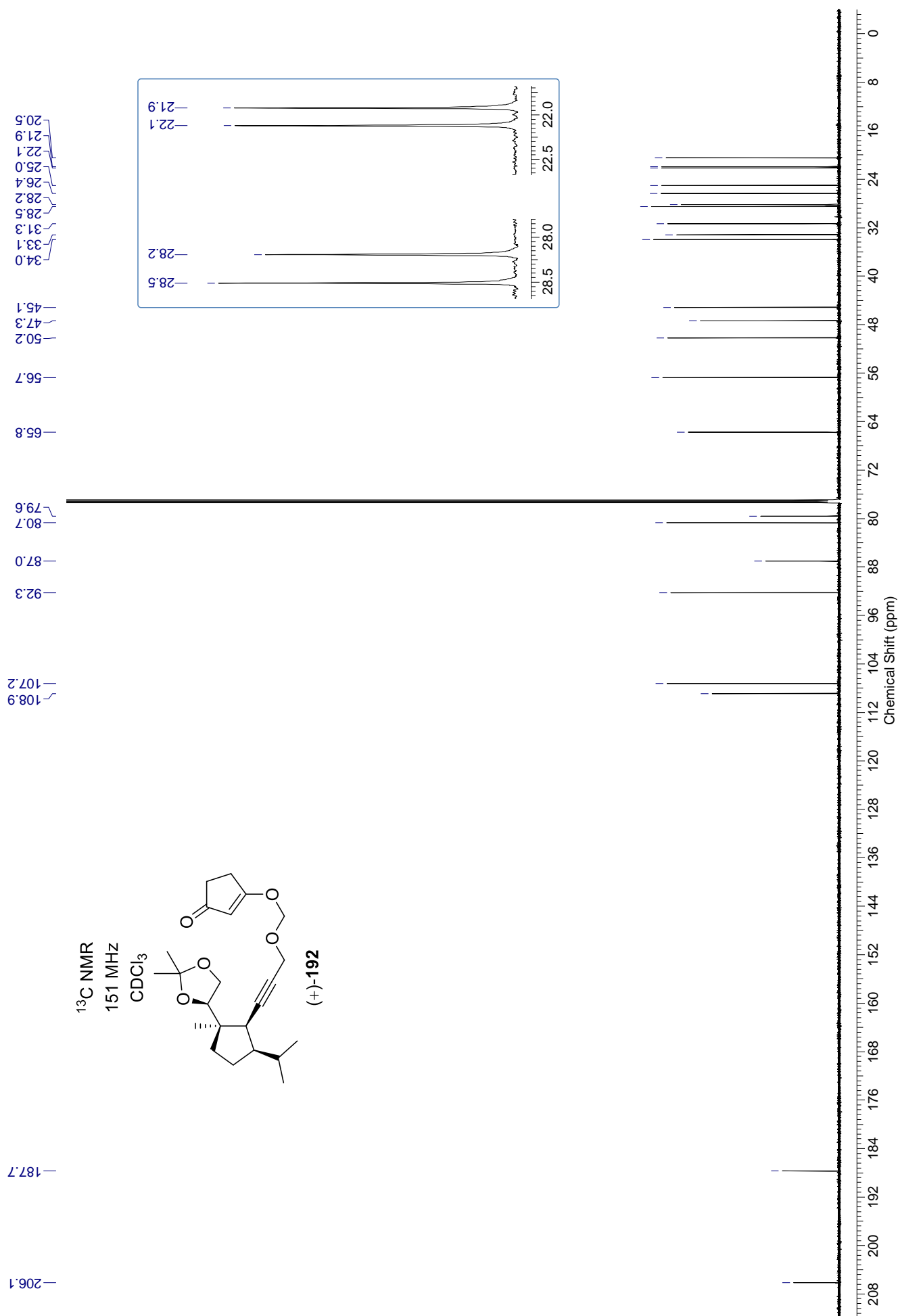


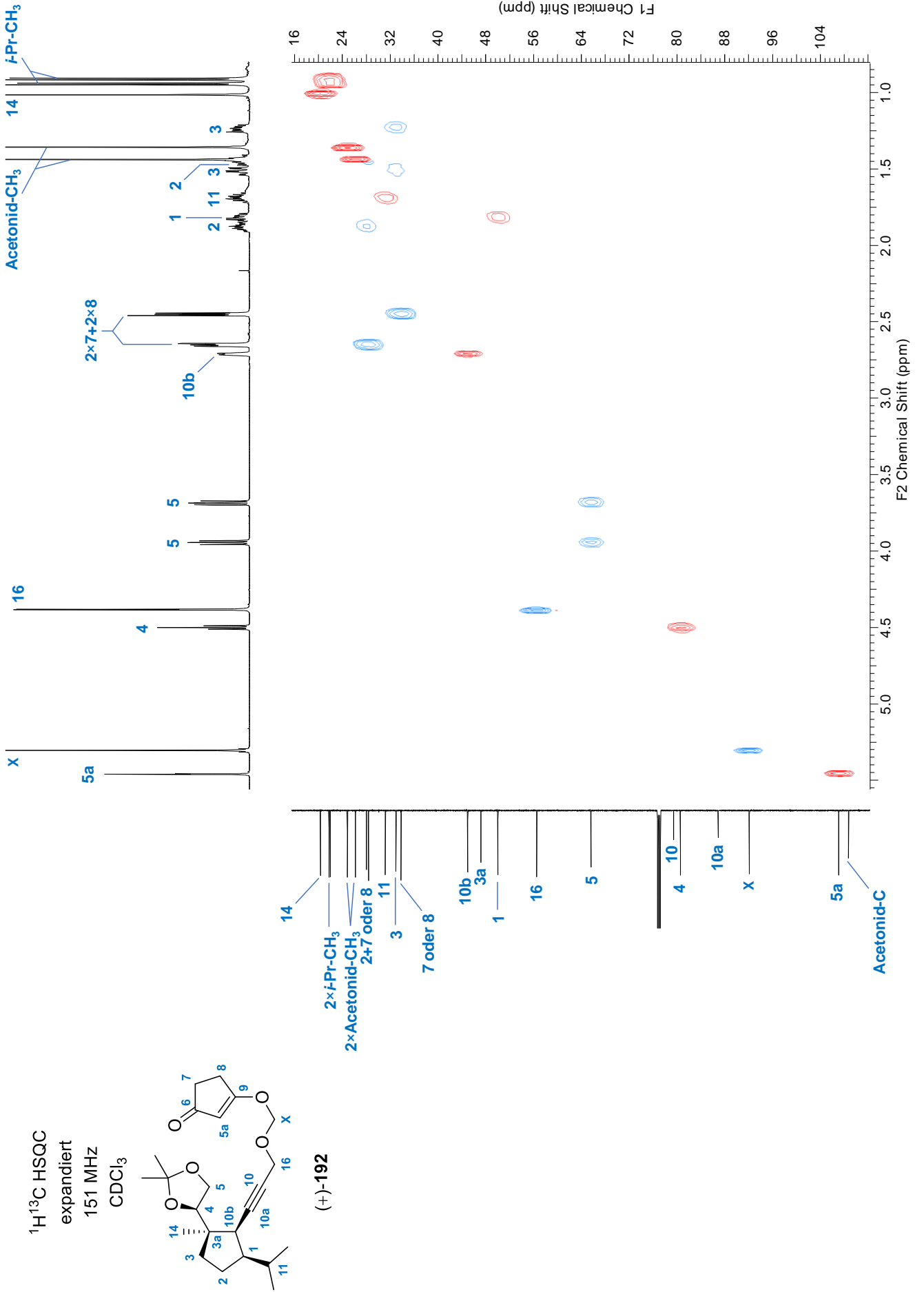


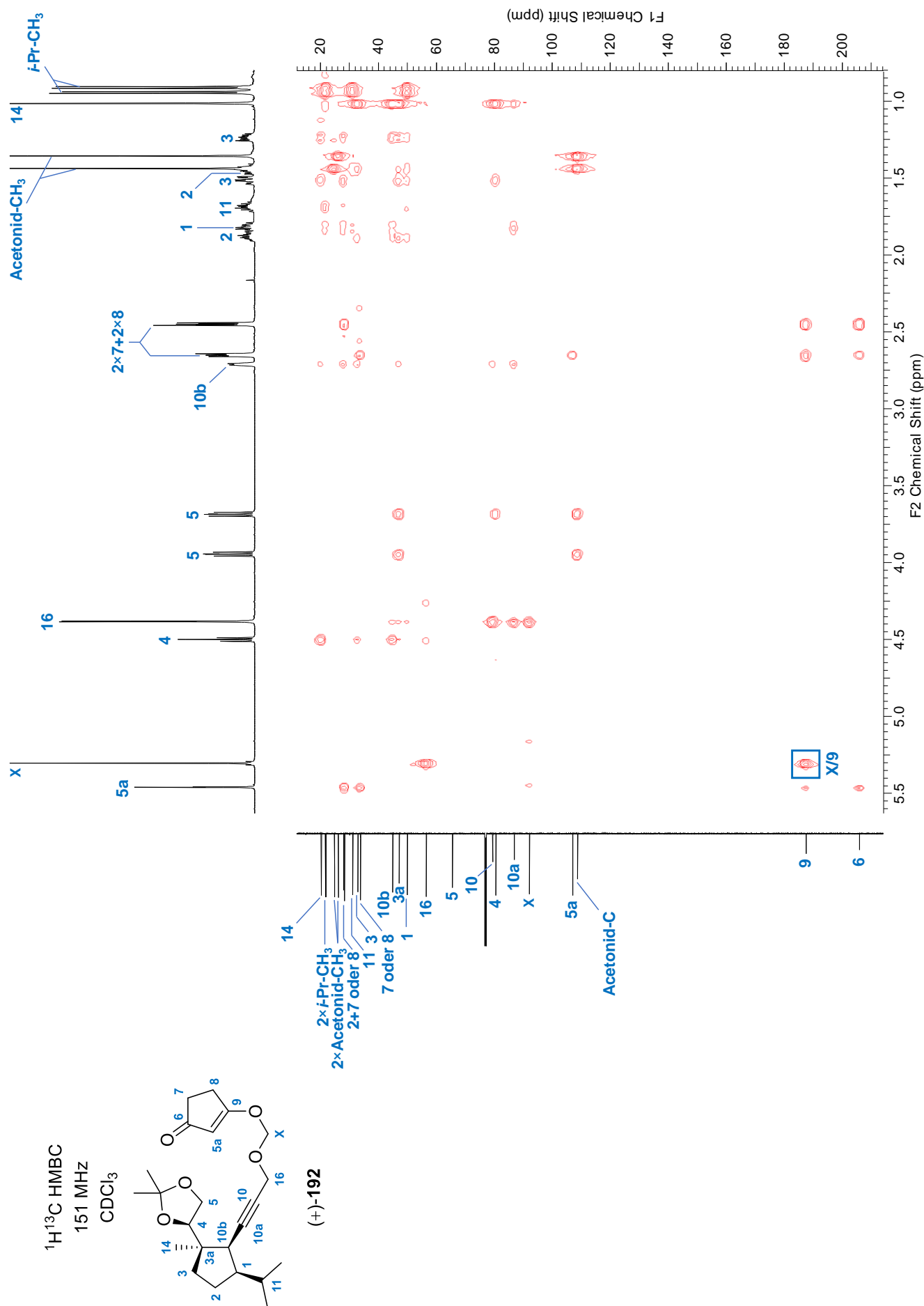


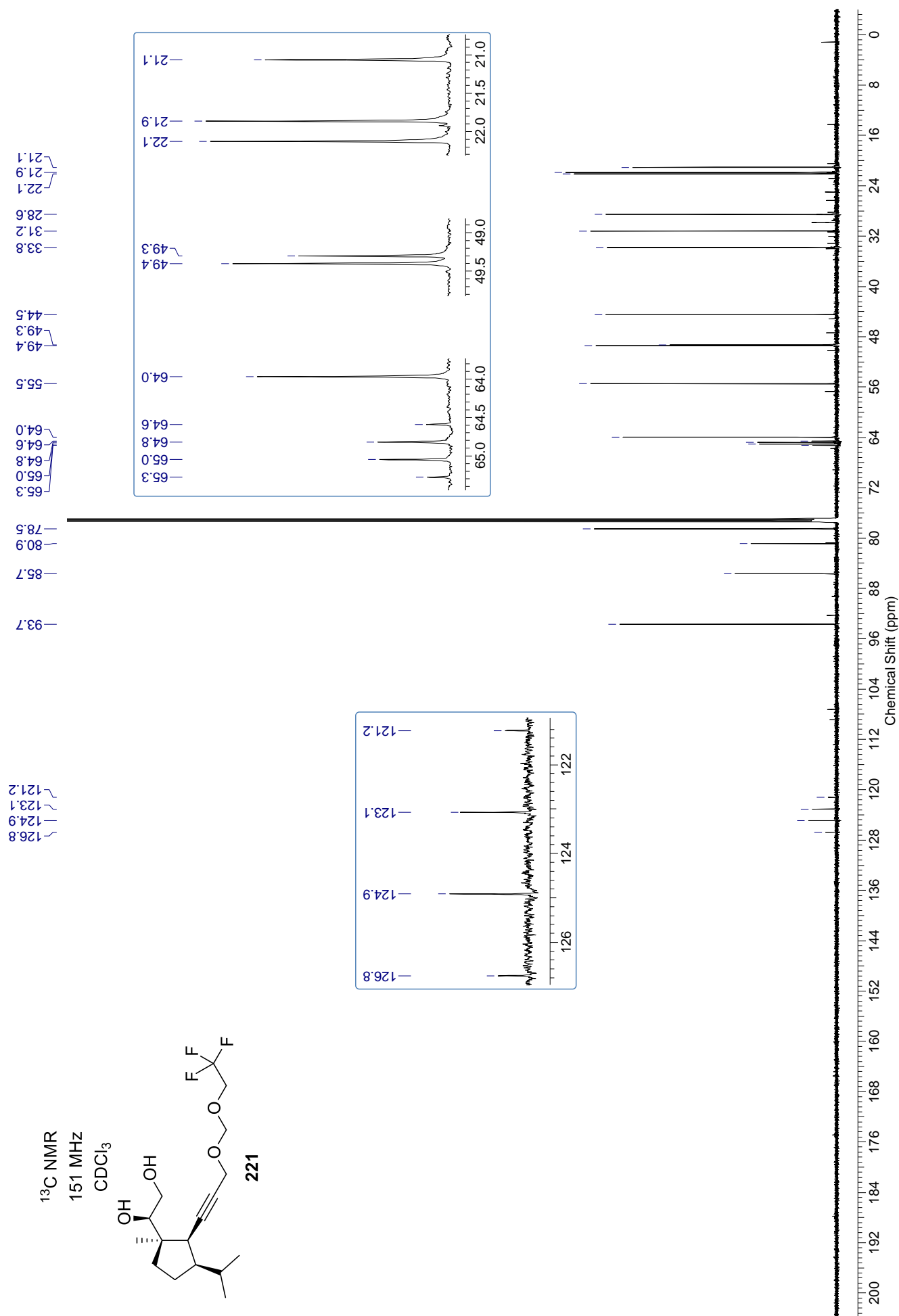


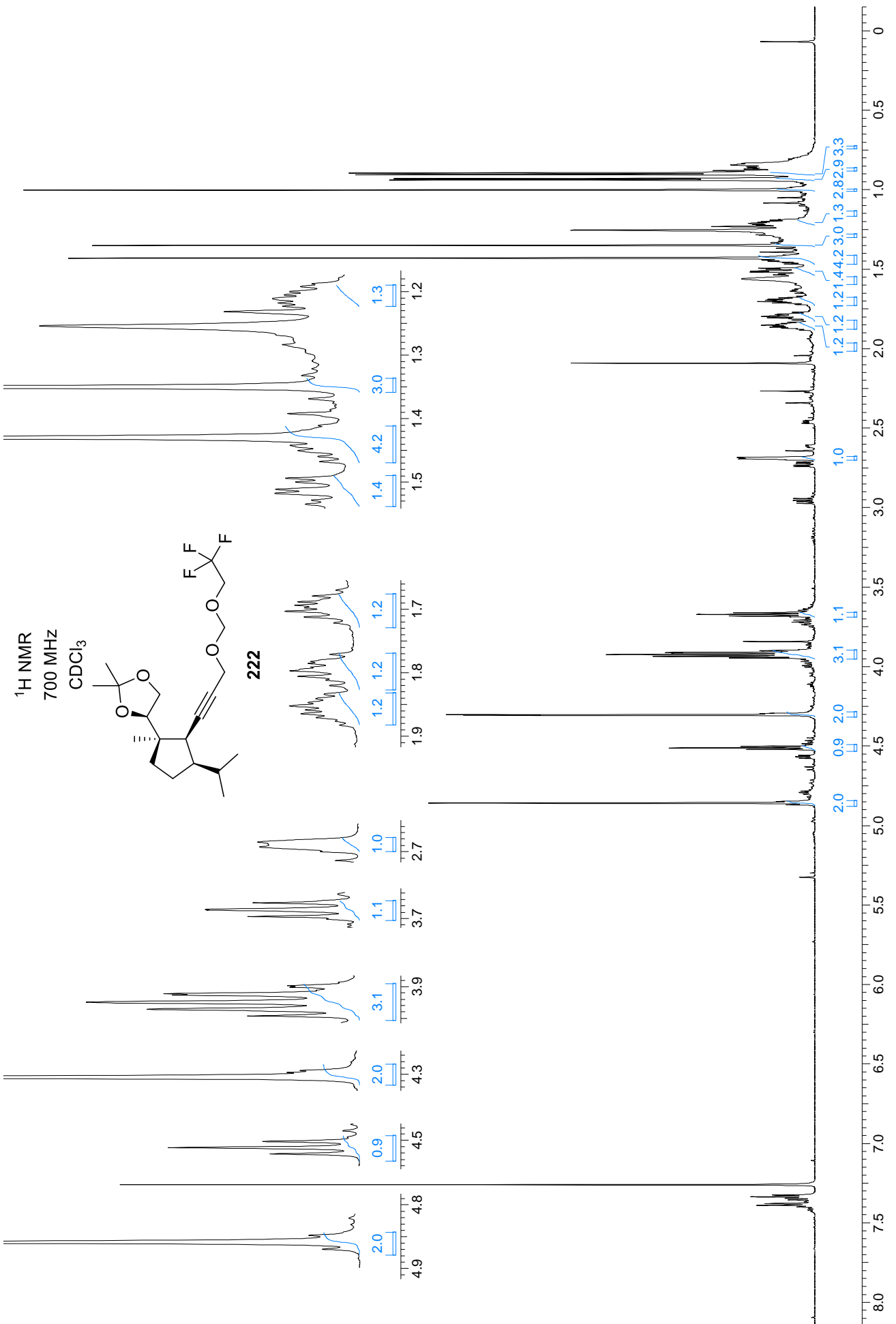


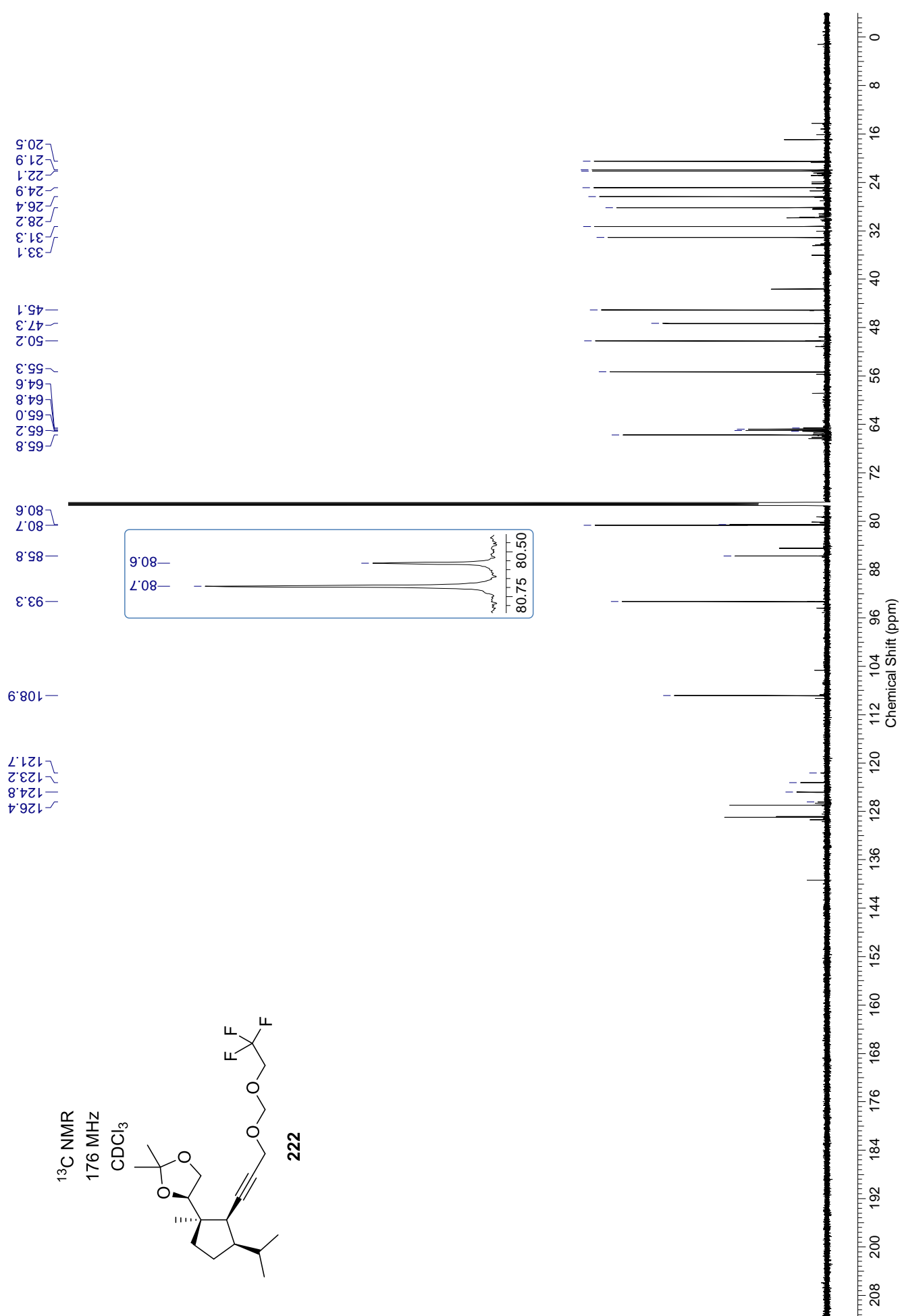


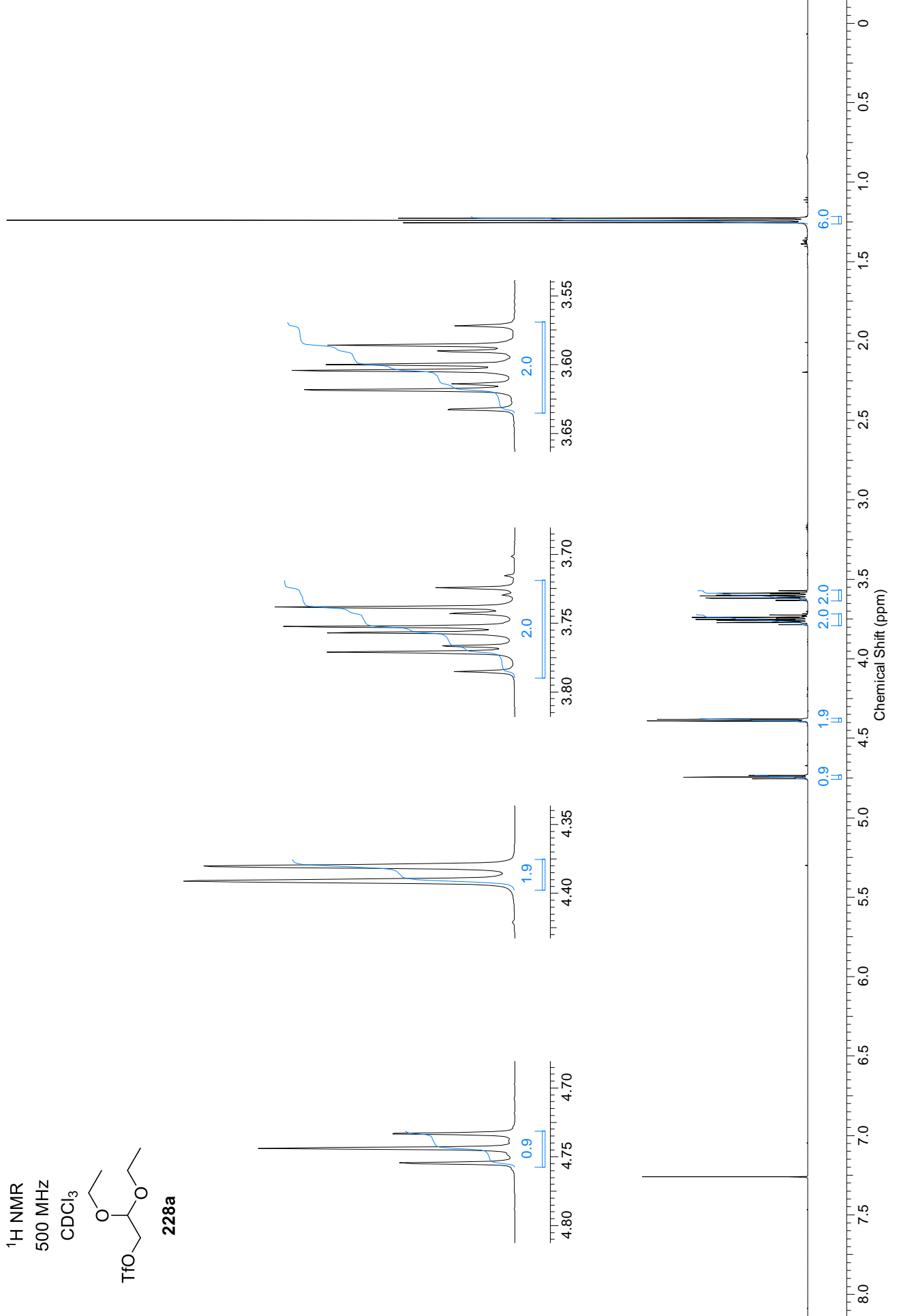


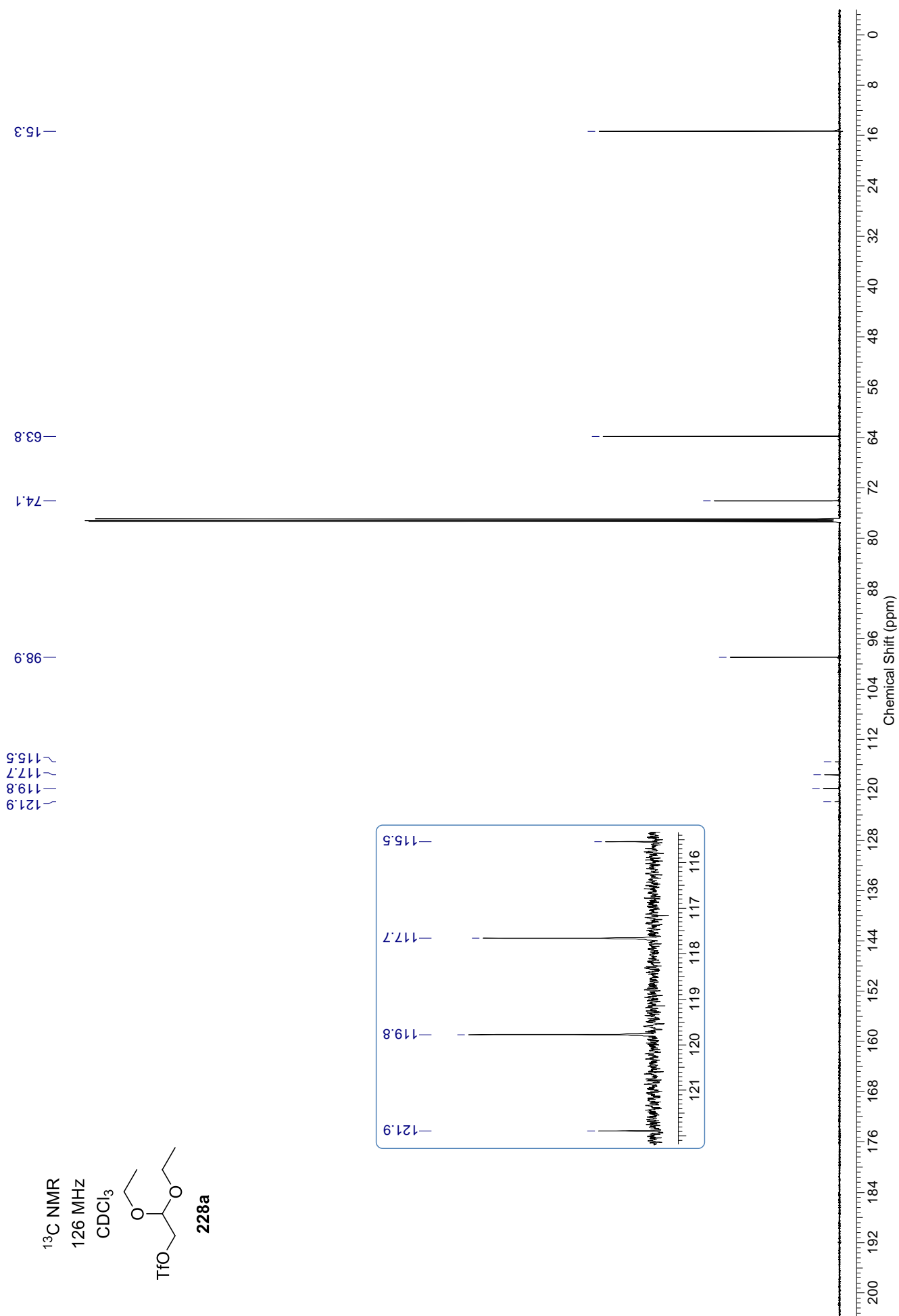


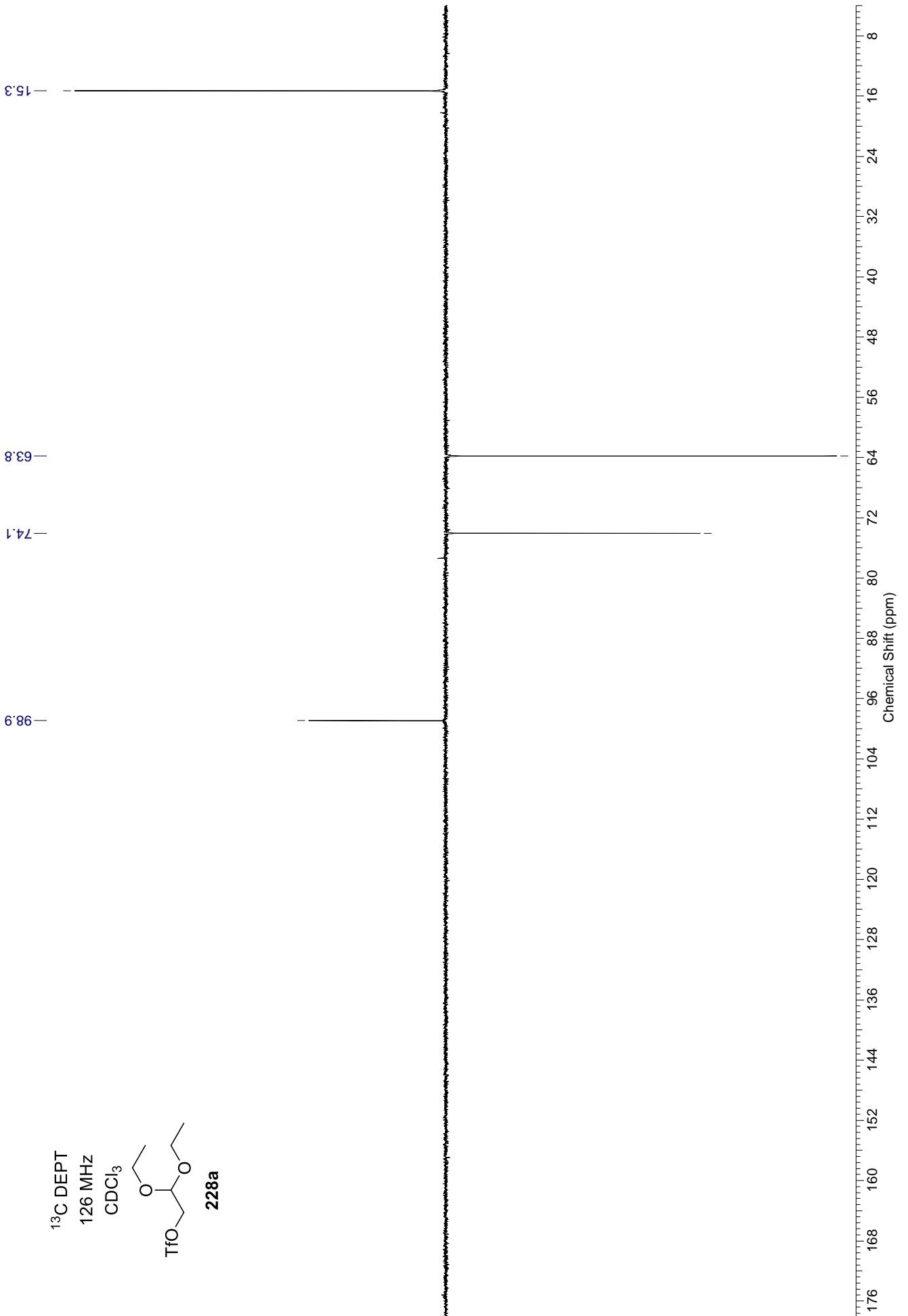


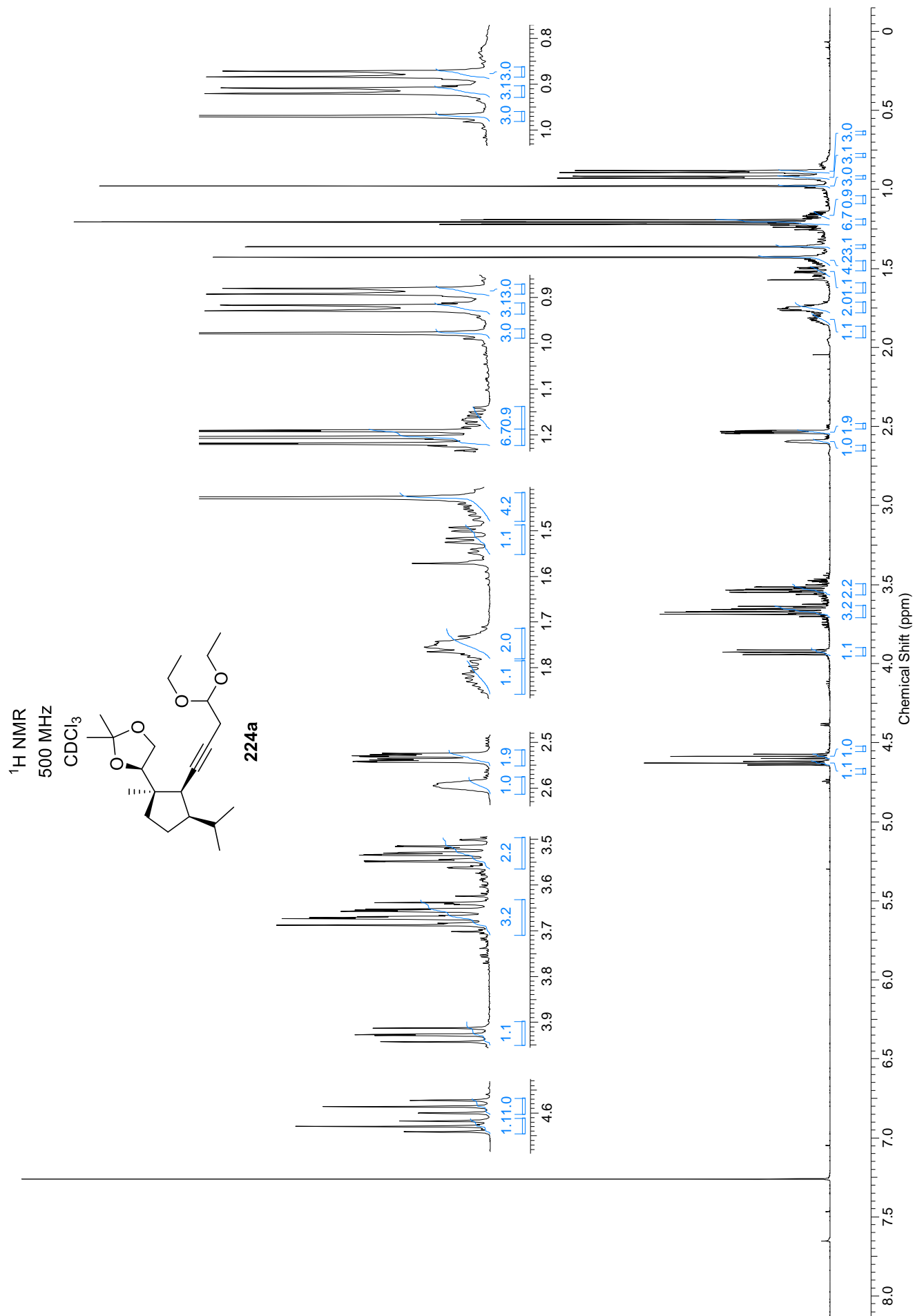


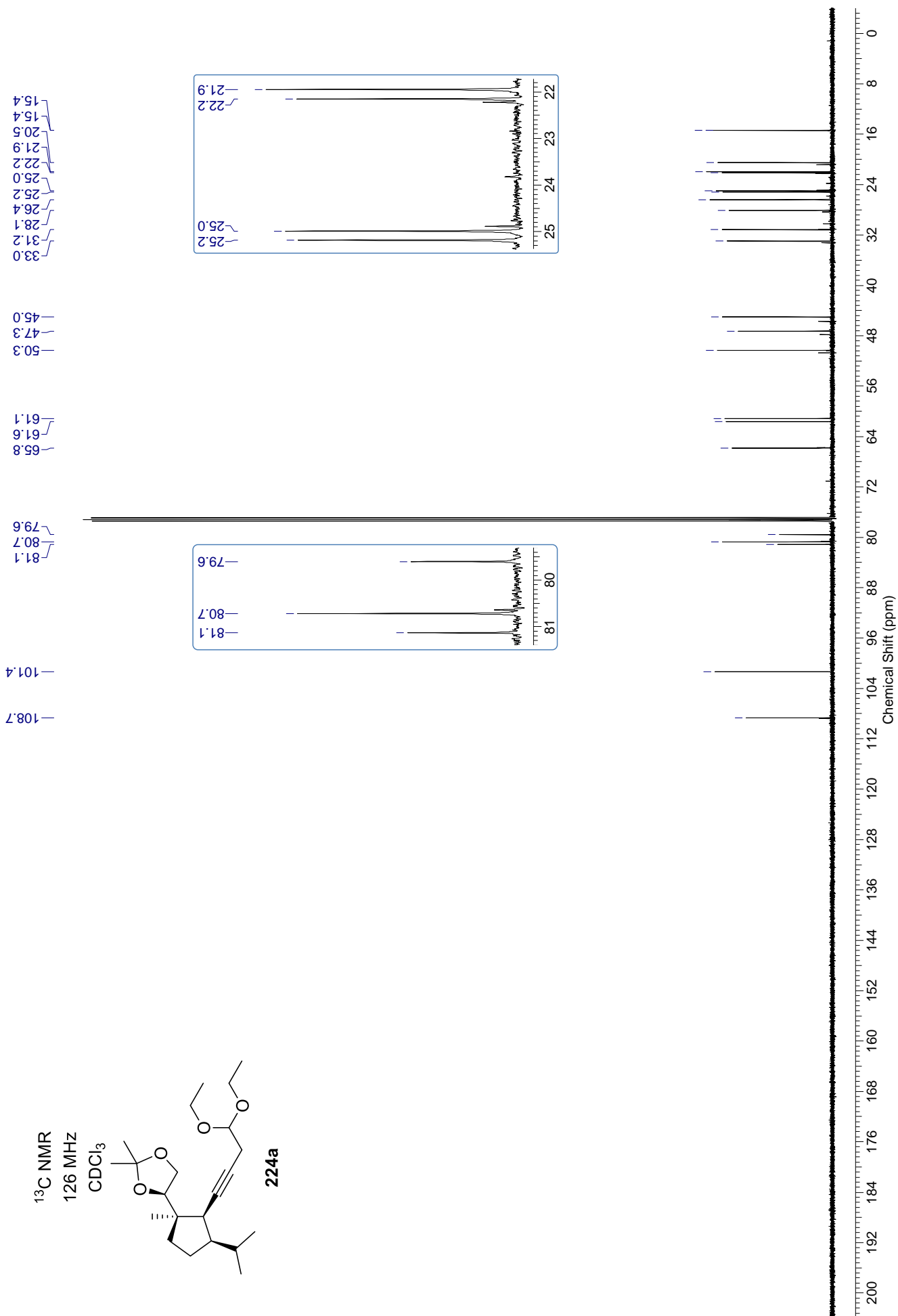


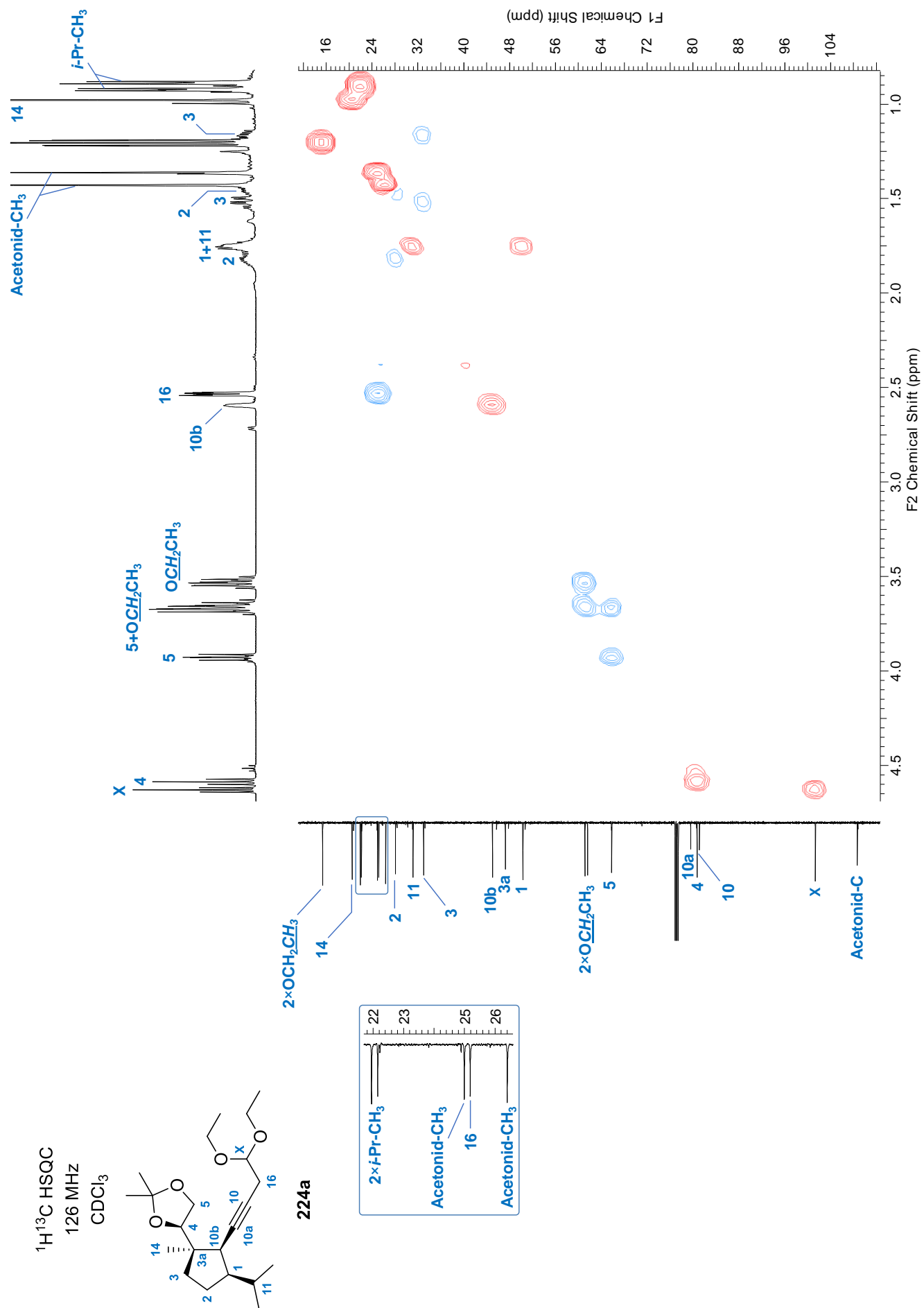




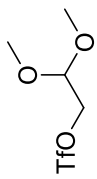
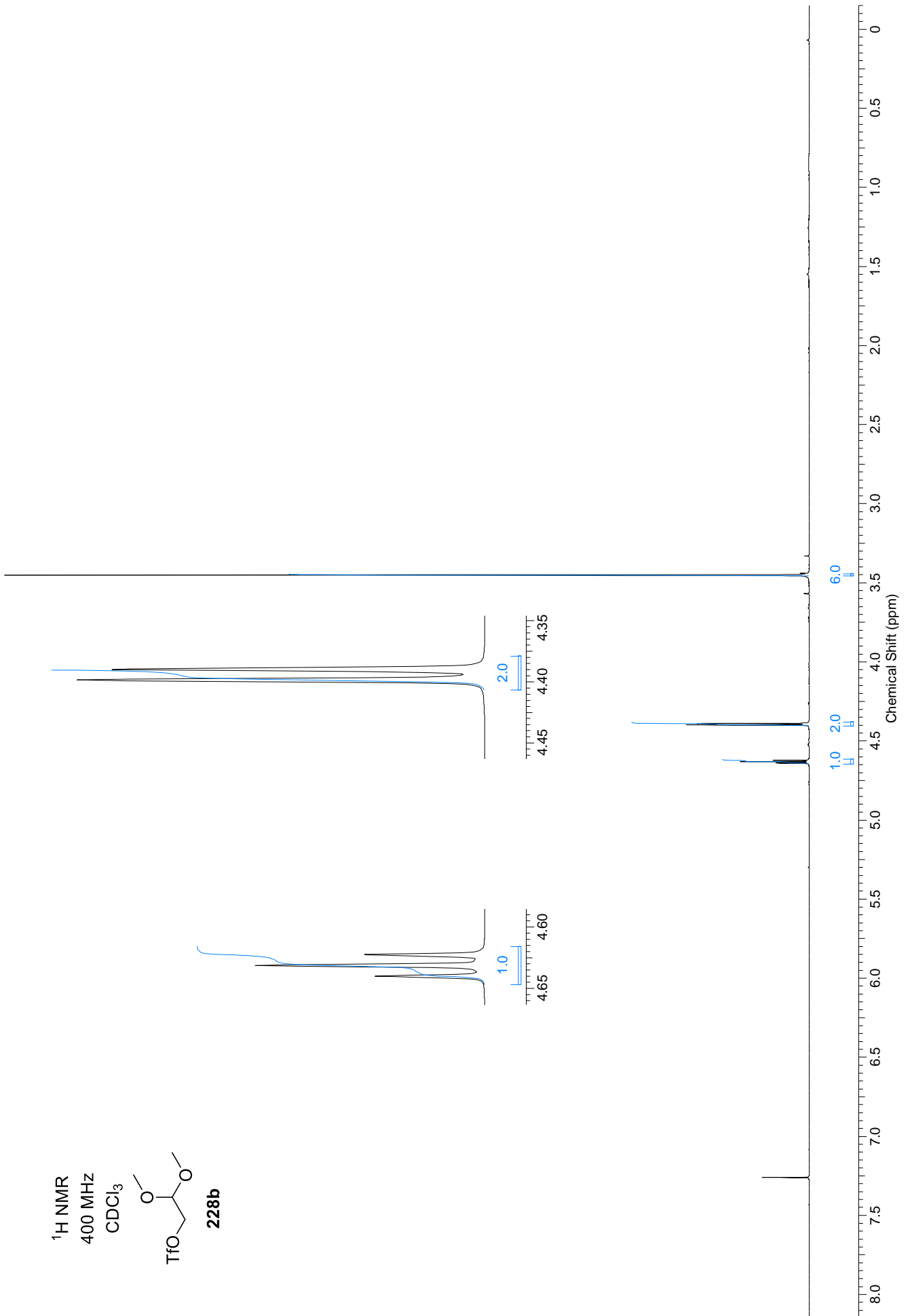


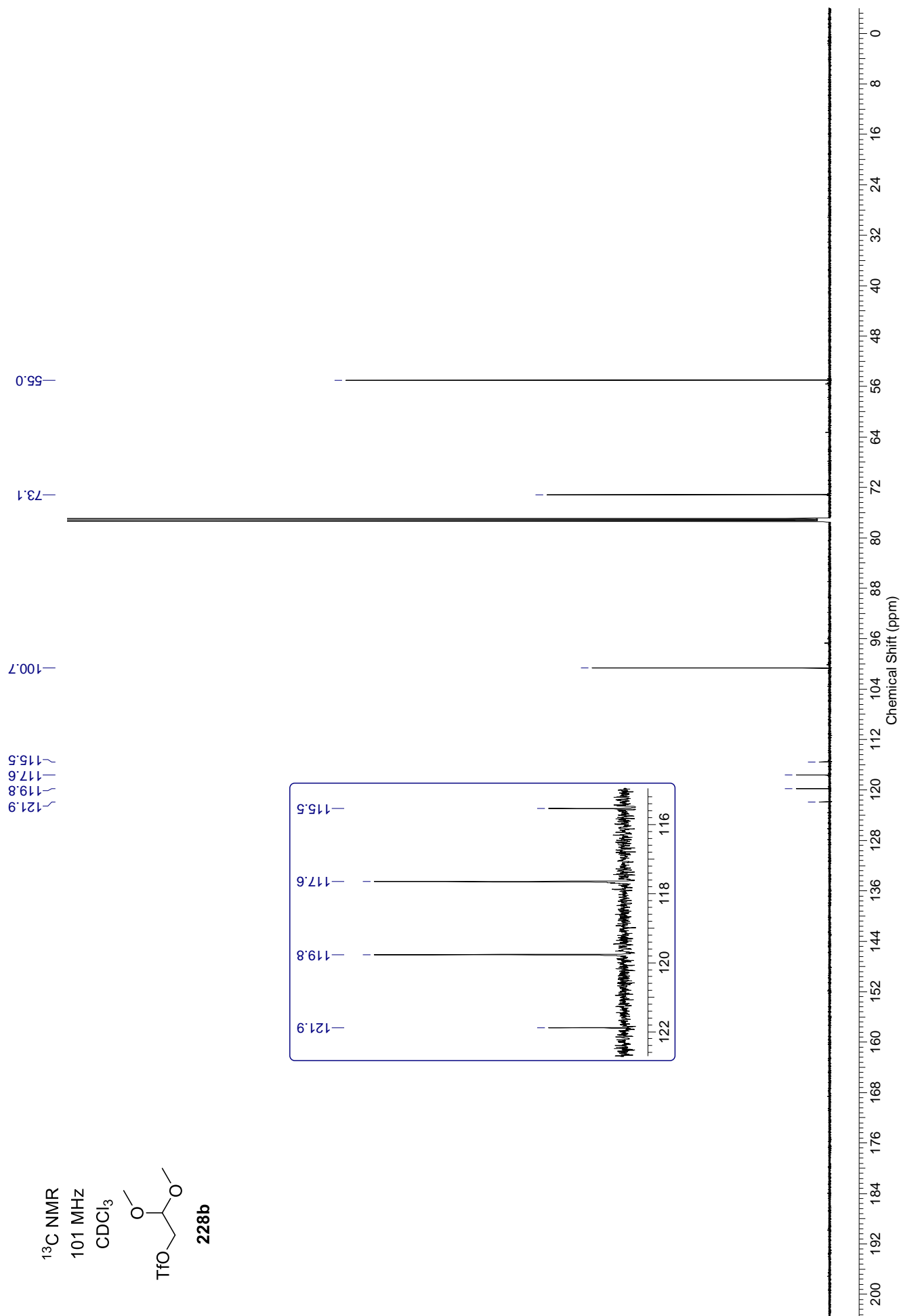


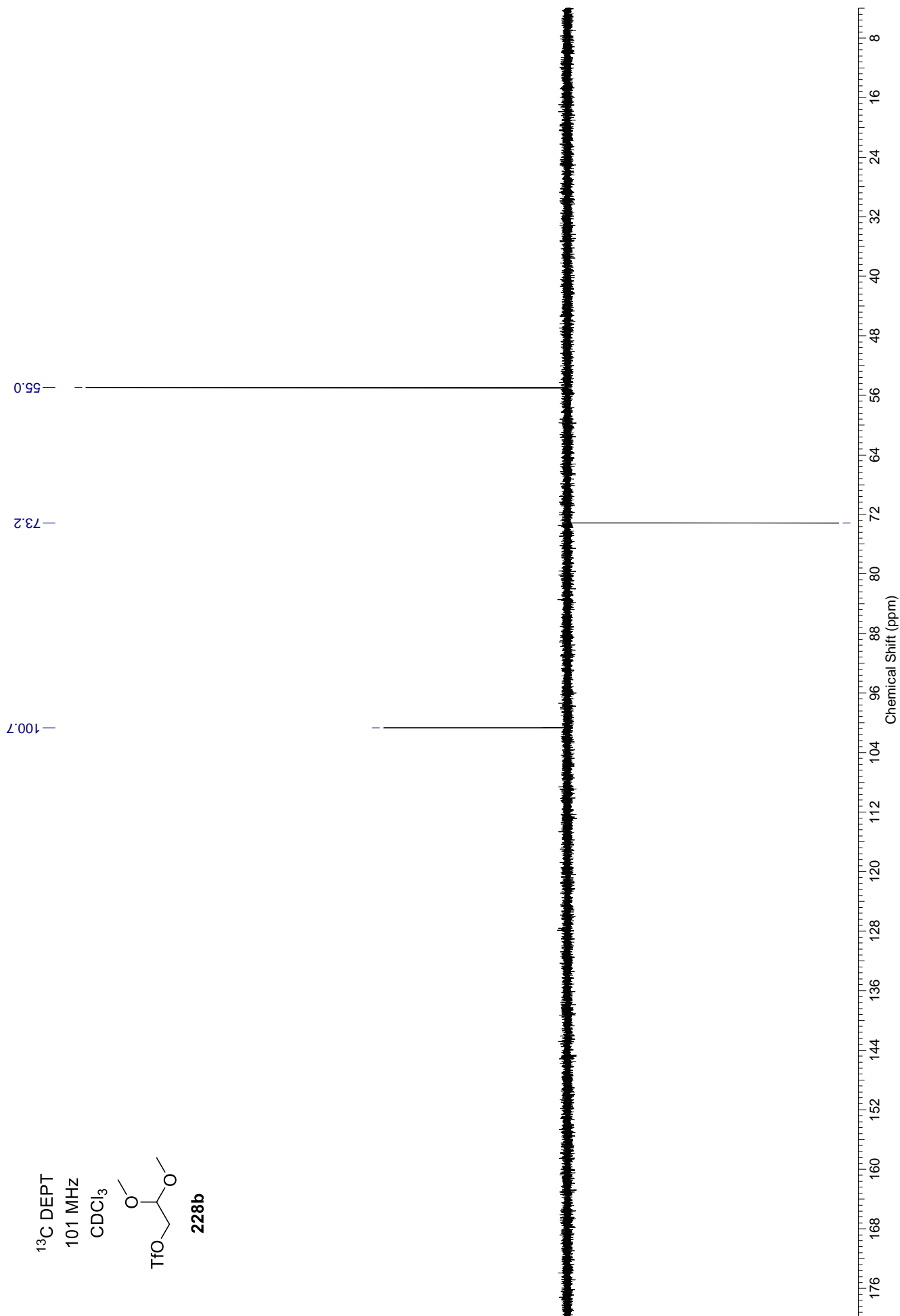


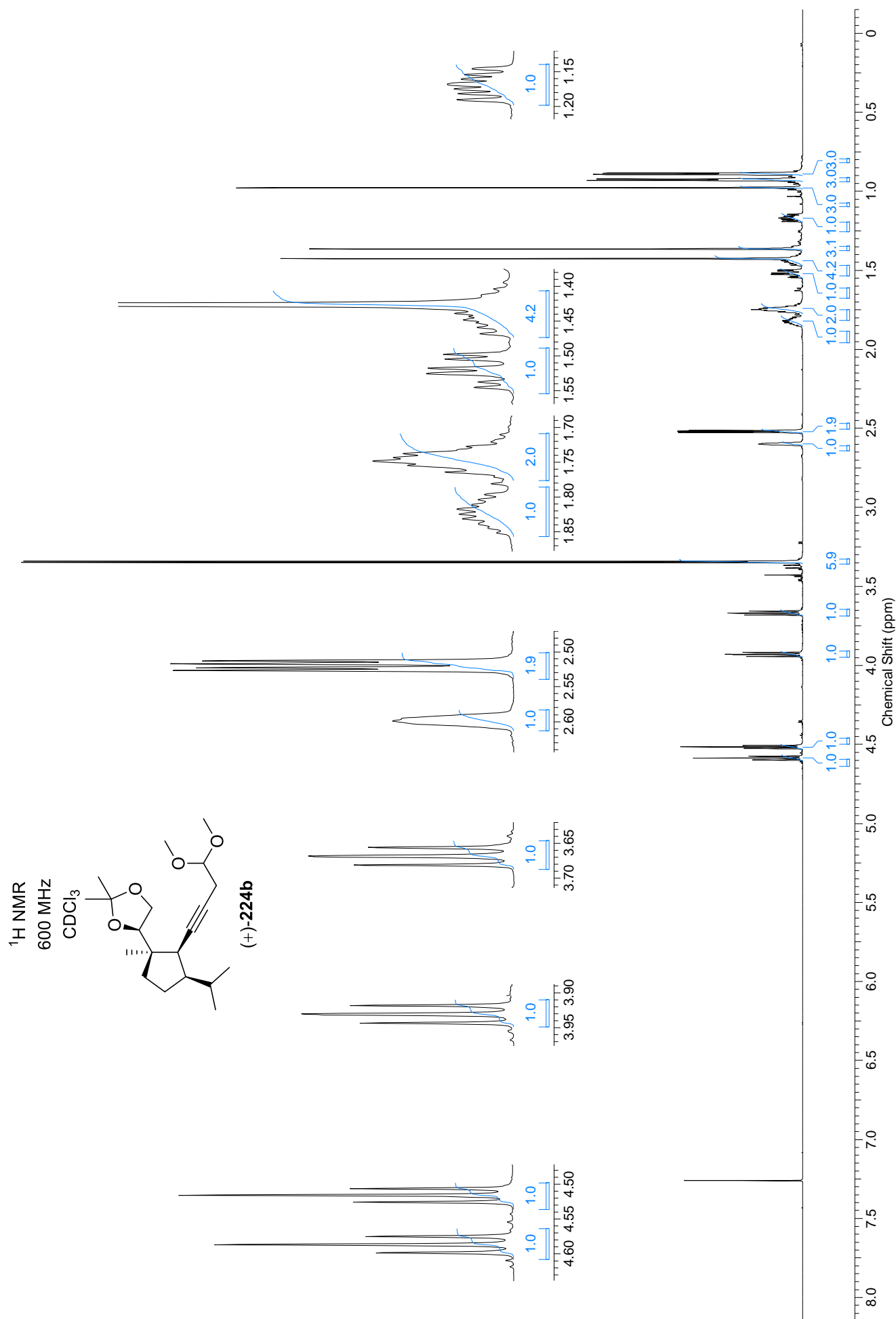


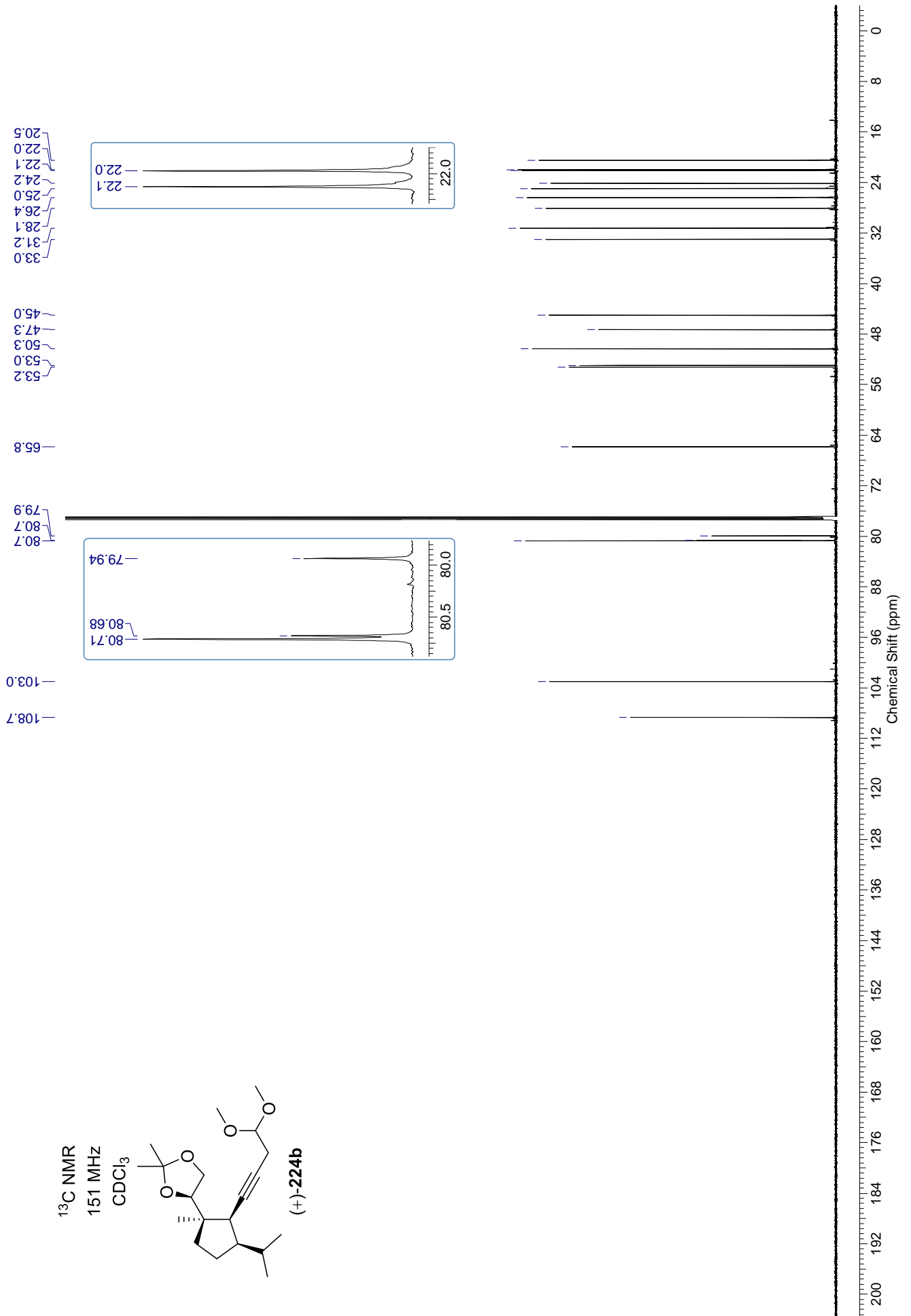
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

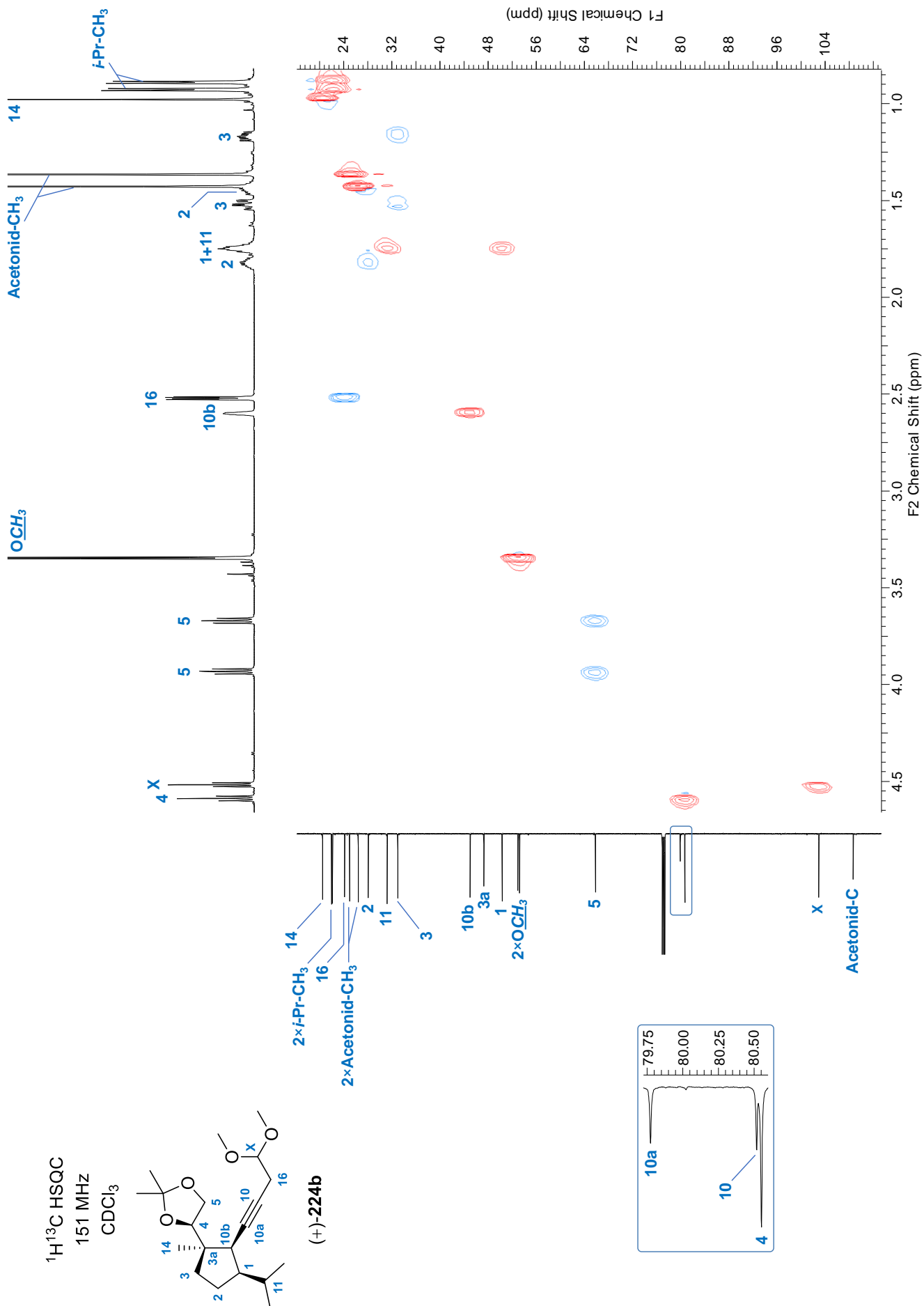
**228b**

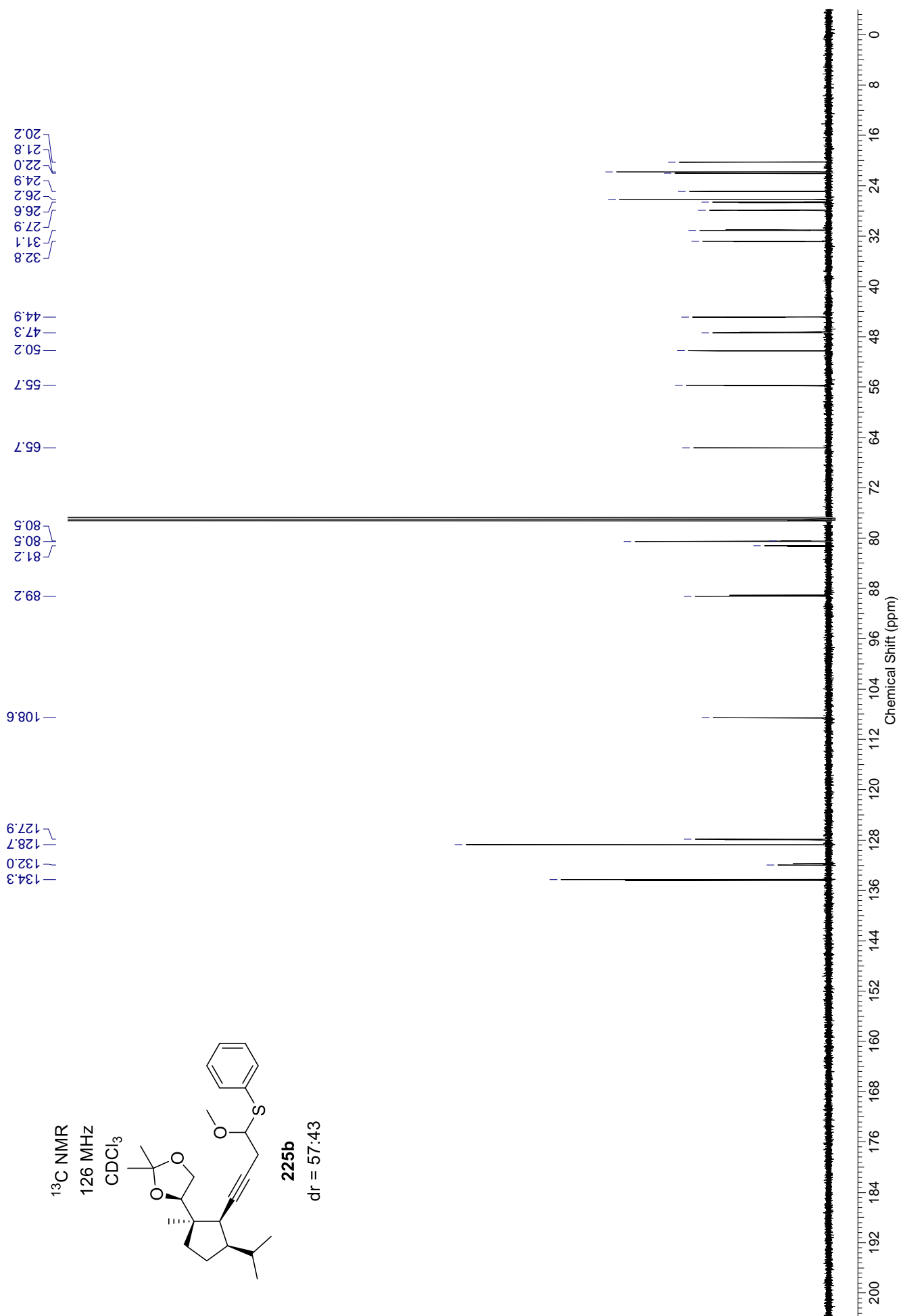


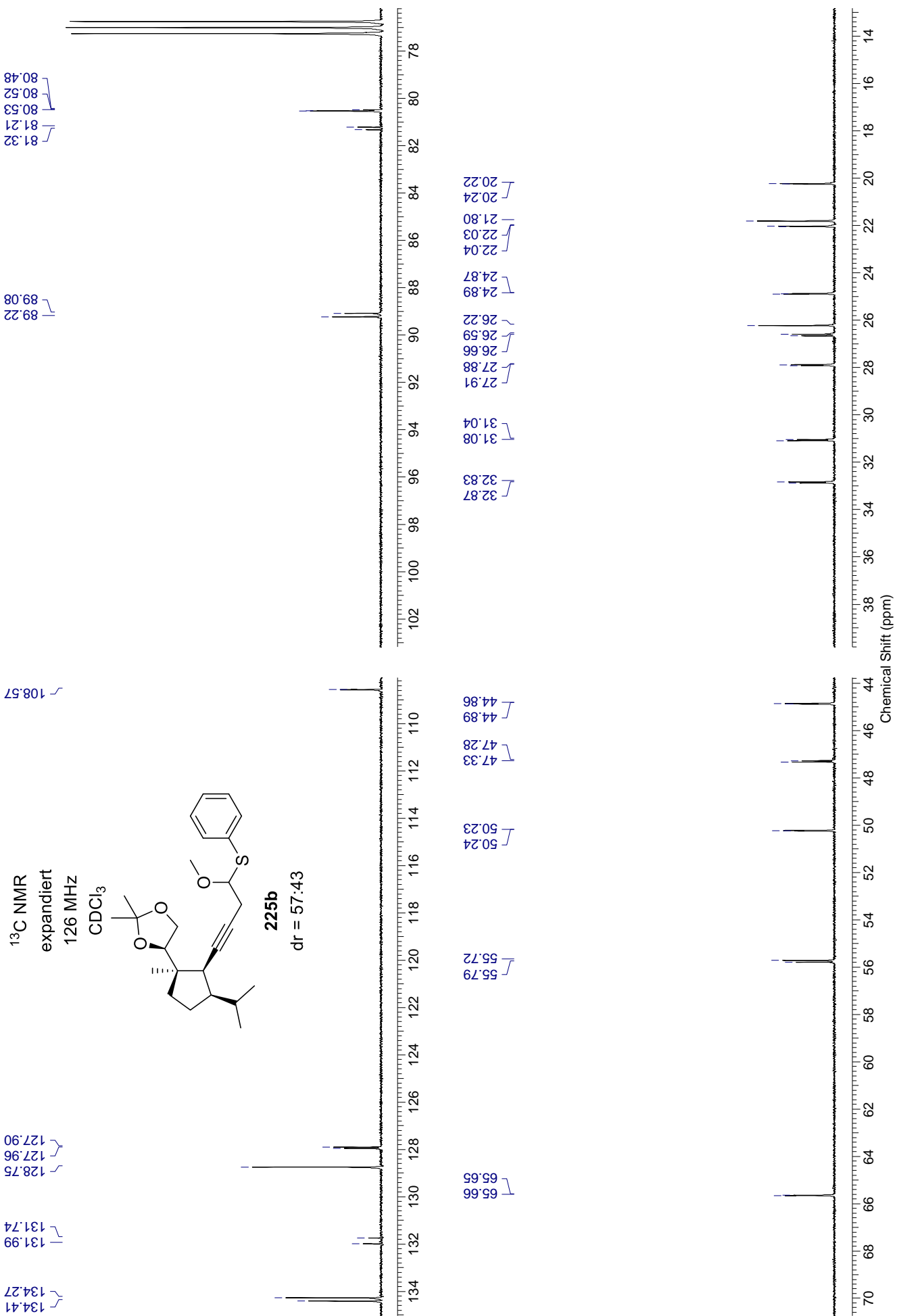


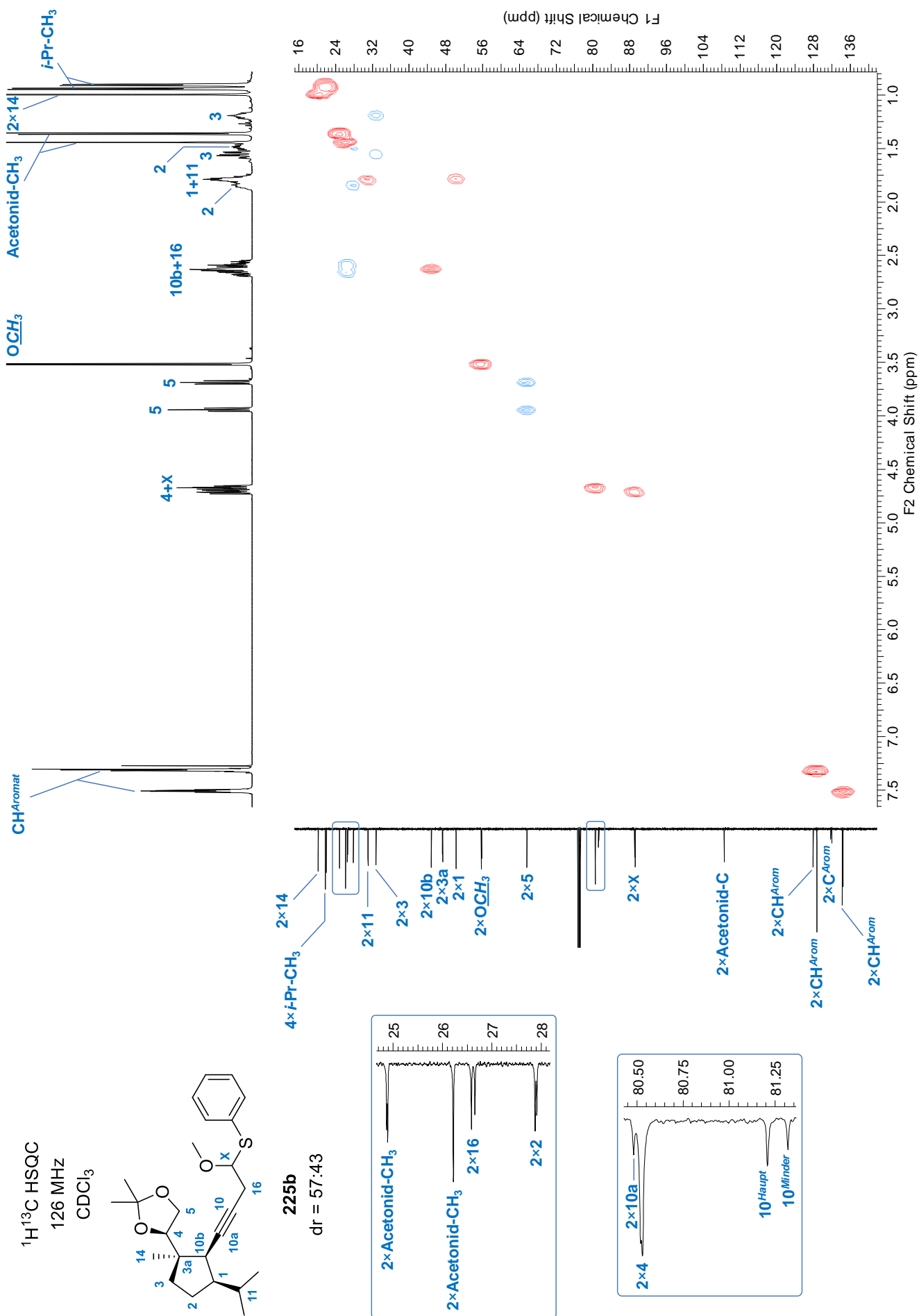




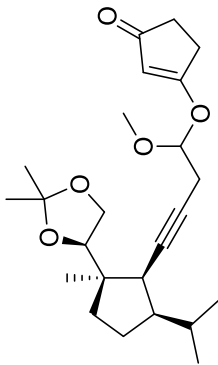






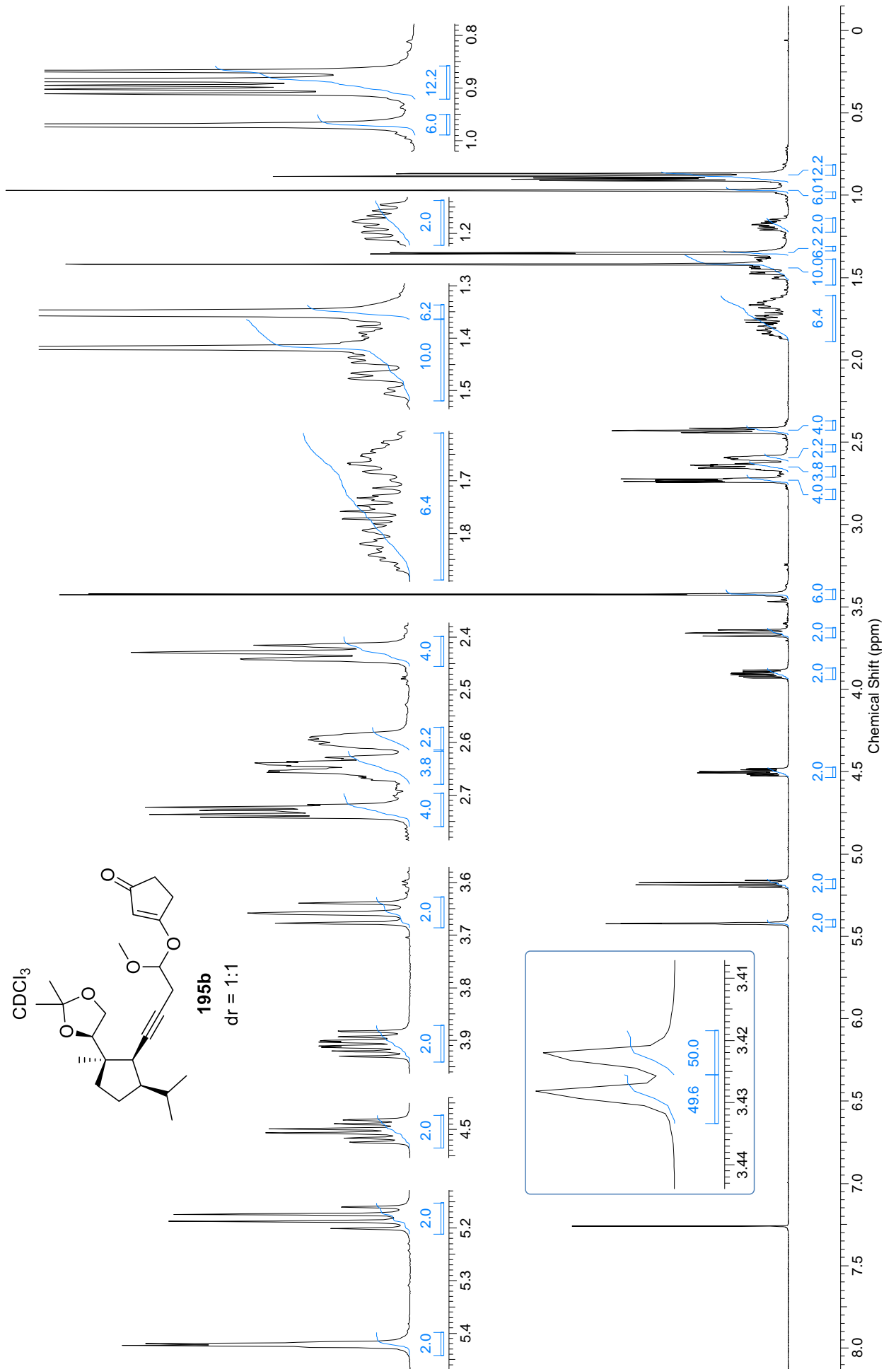


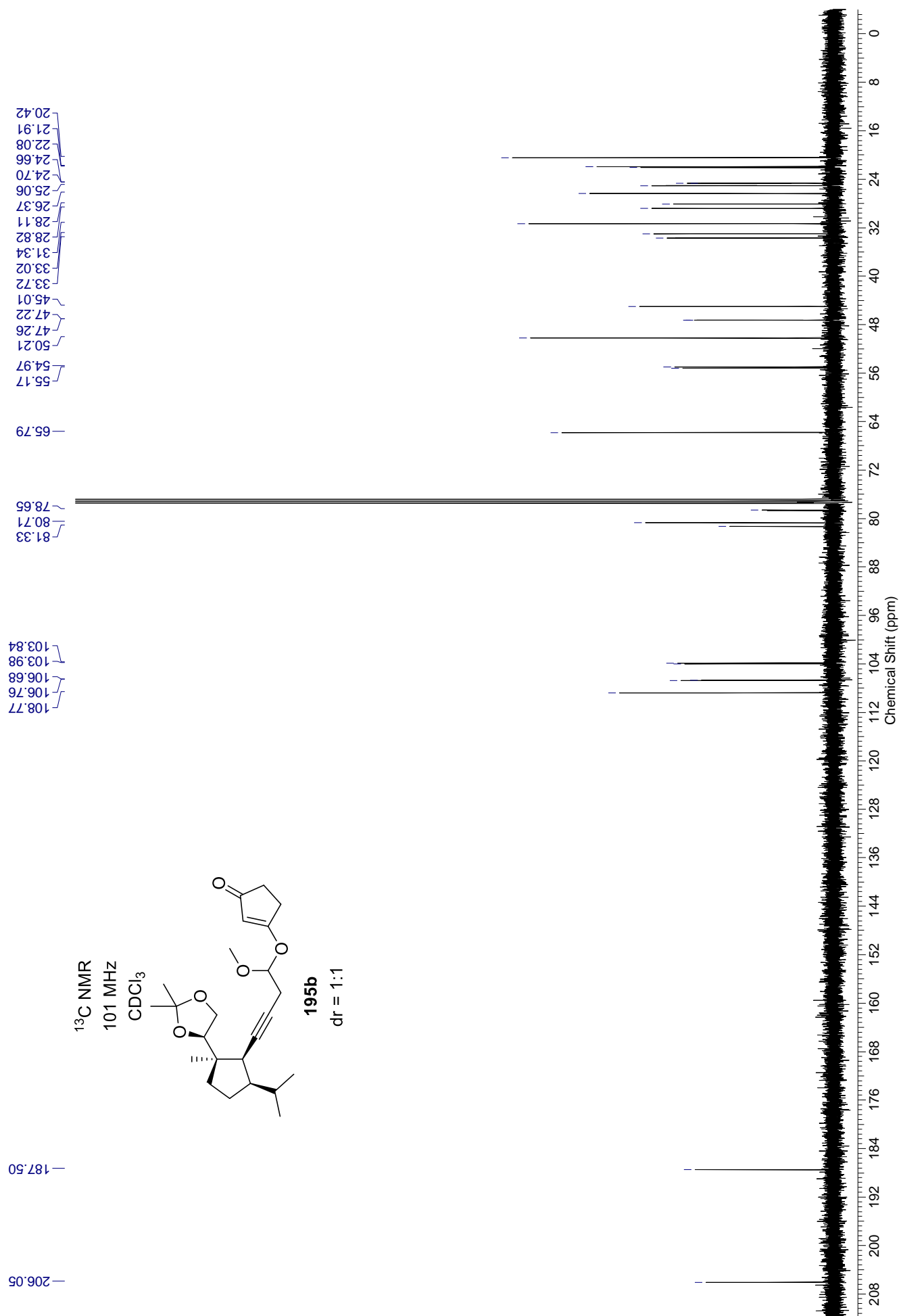
¹H NMR
400 MHz
CDCl₃

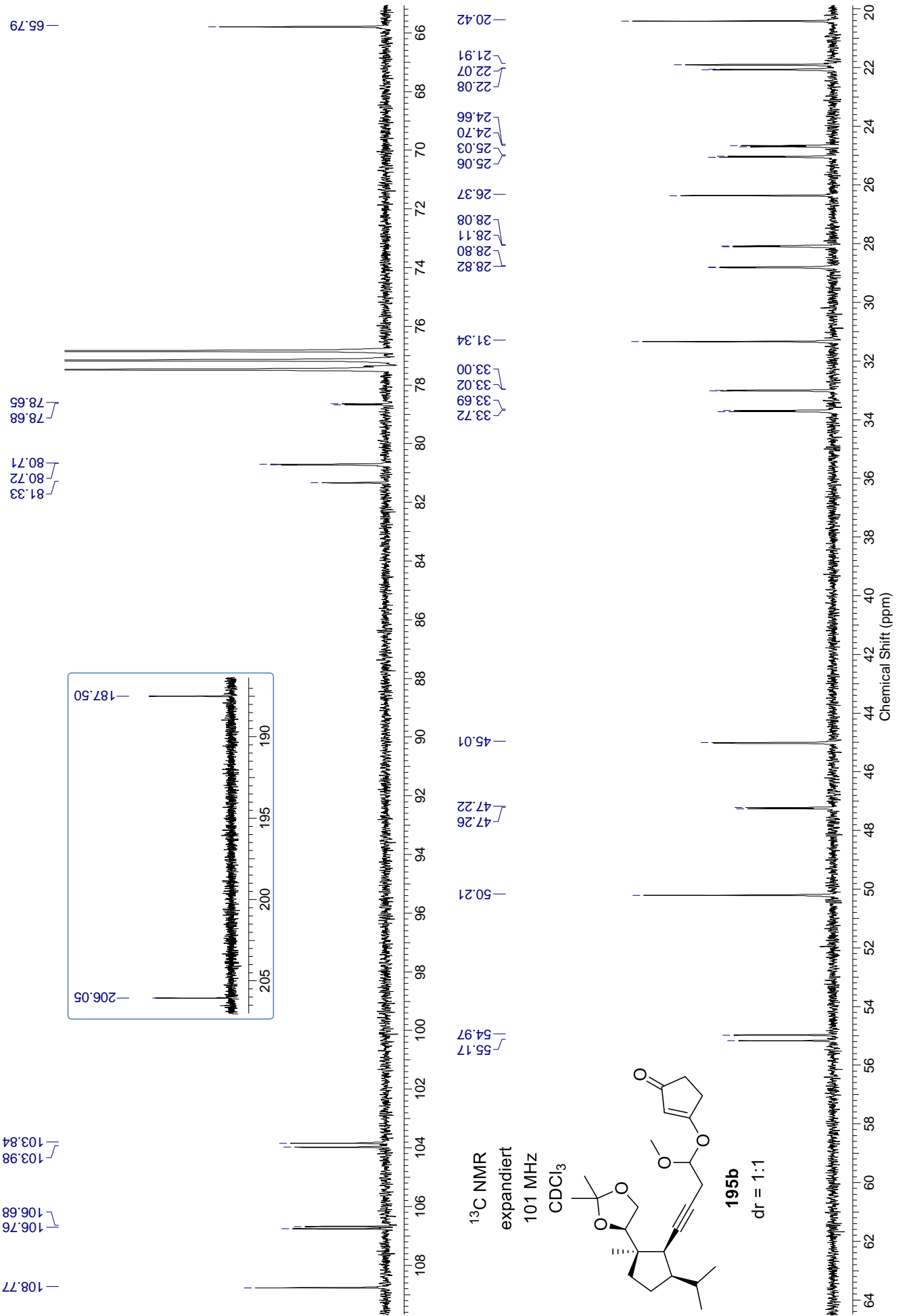


195b

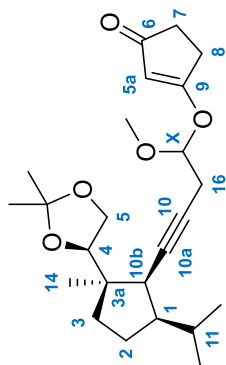
dr = 1:1





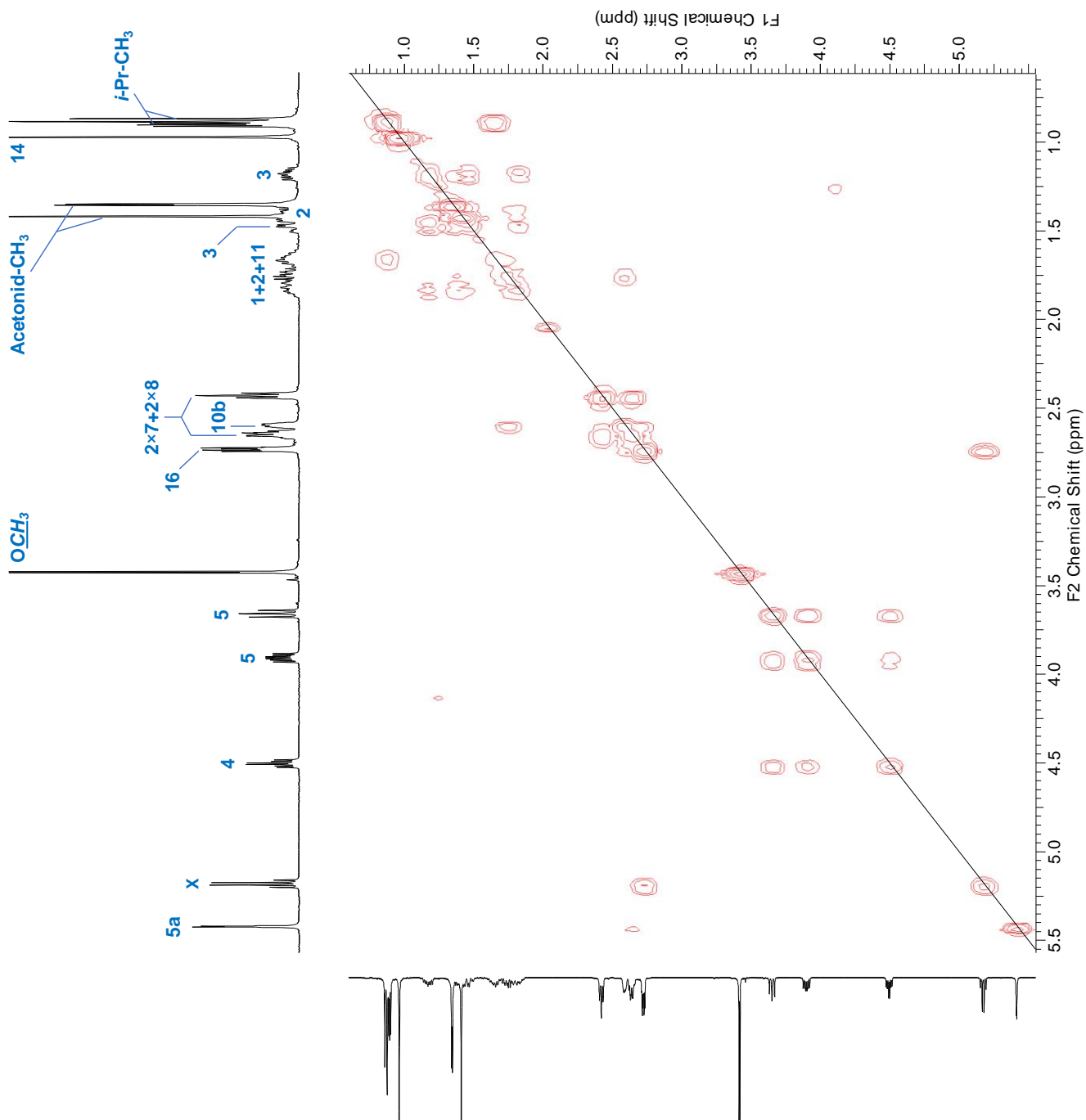


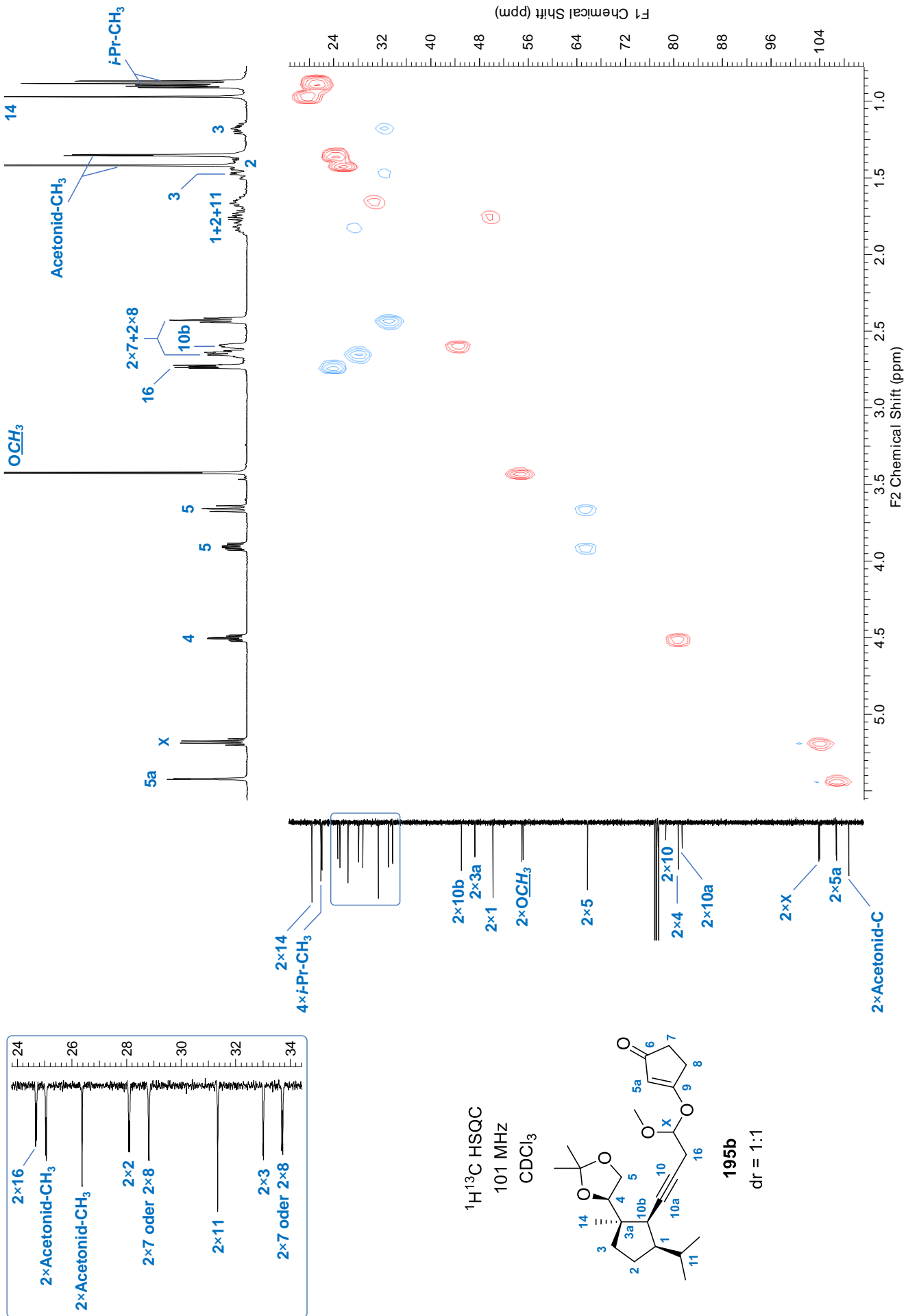
$^1\text{H}^1\text{H}$ COSY
400 MHz
 CDCl_3

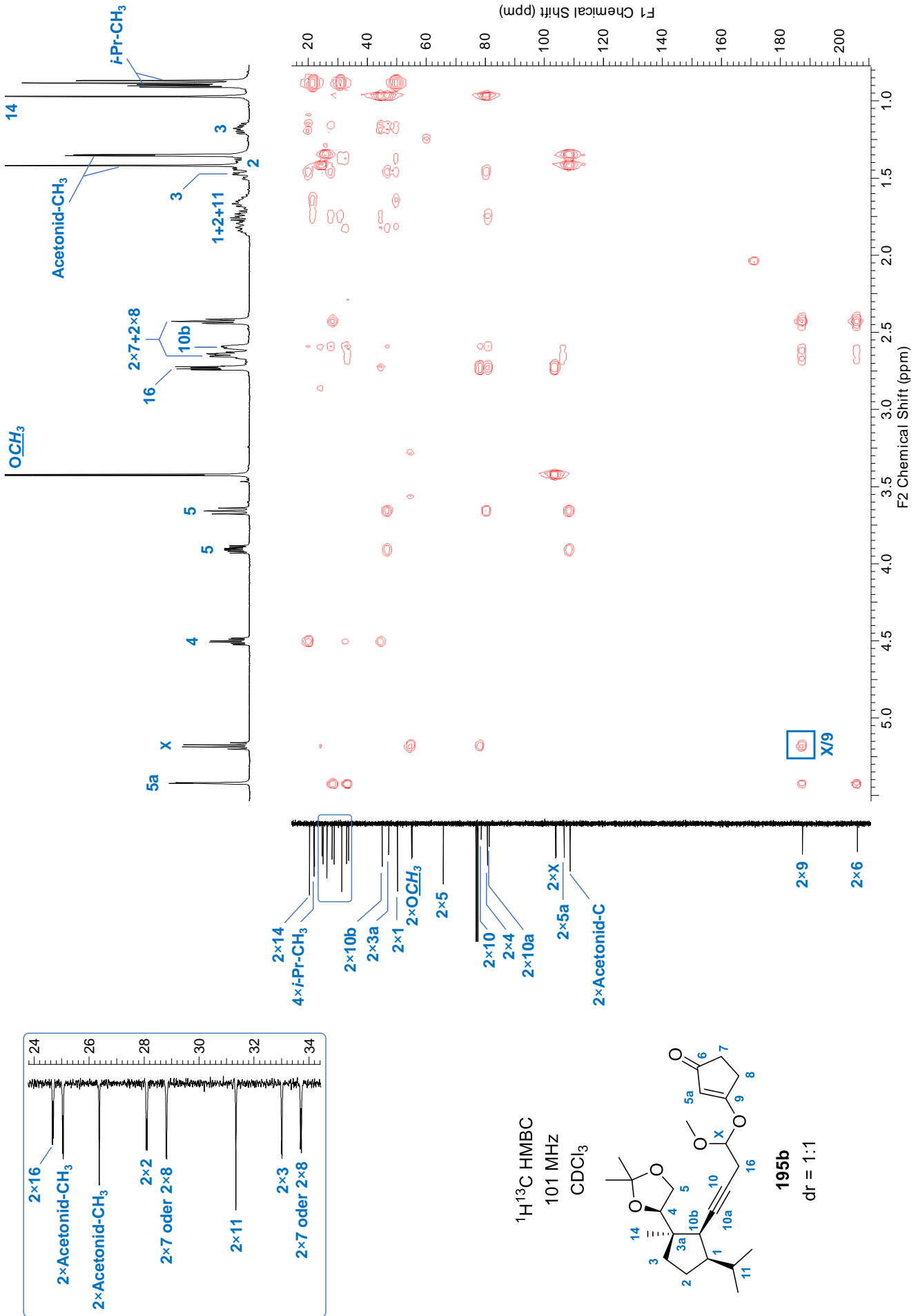


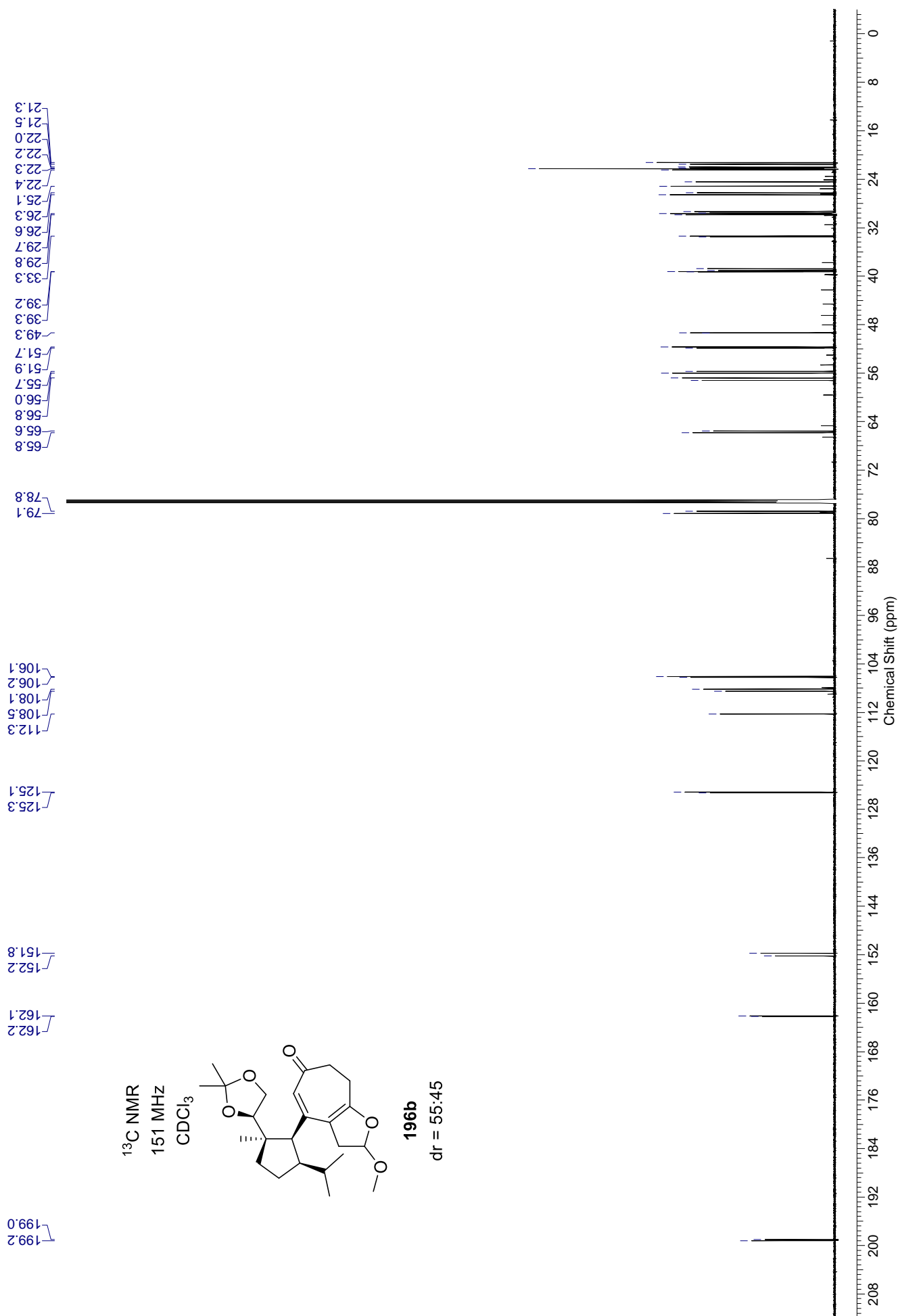
195b

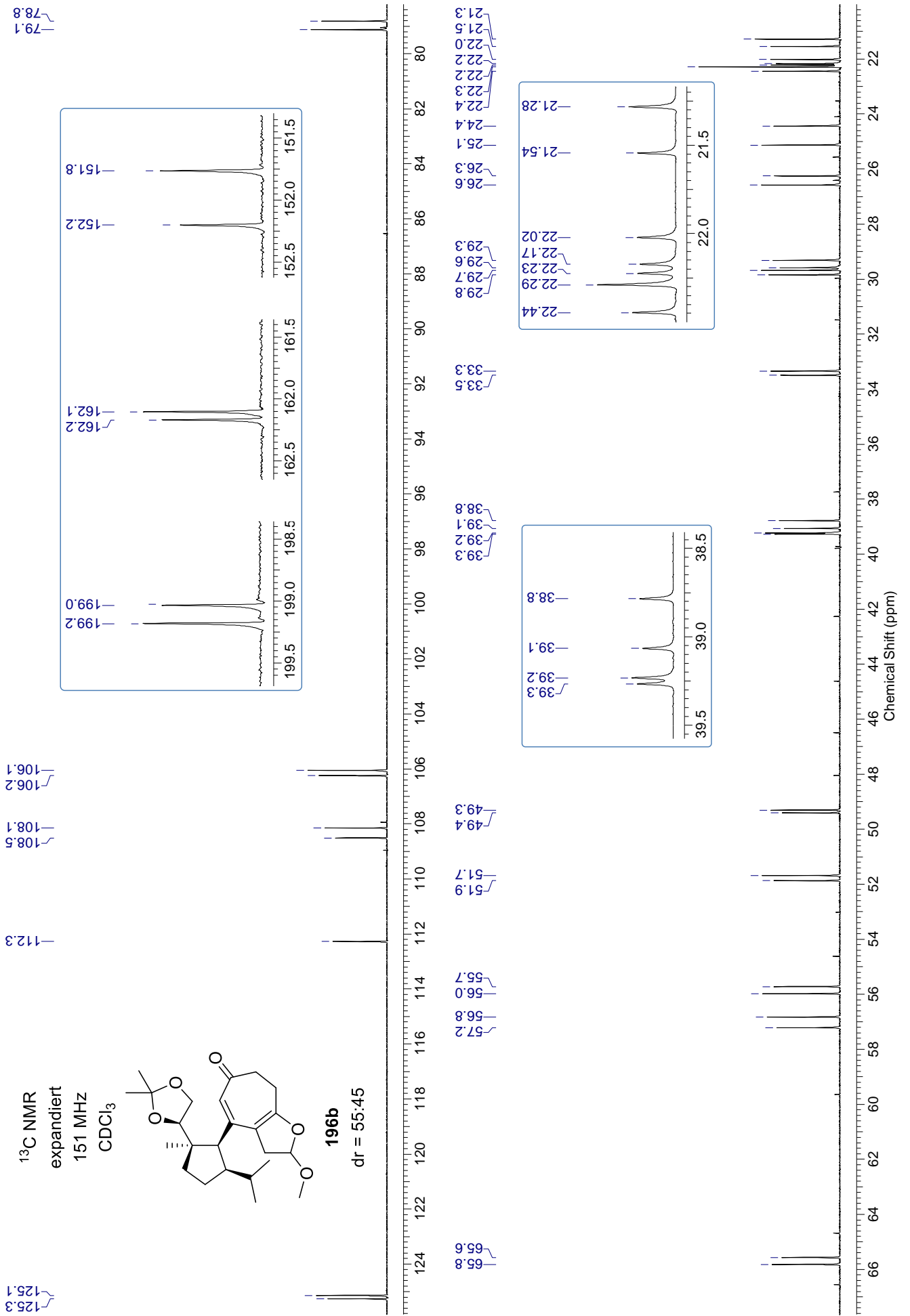
dr = 1:1

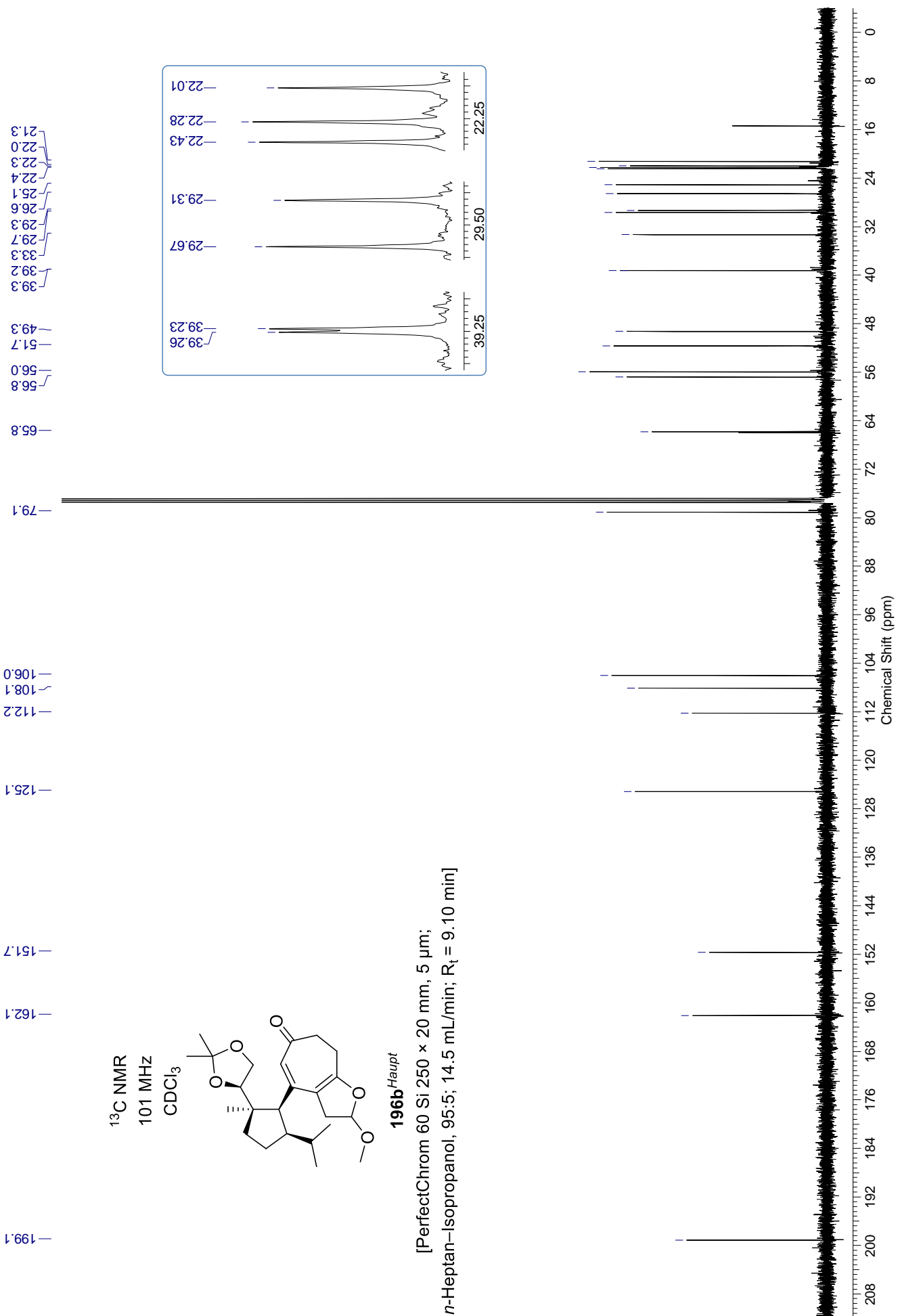


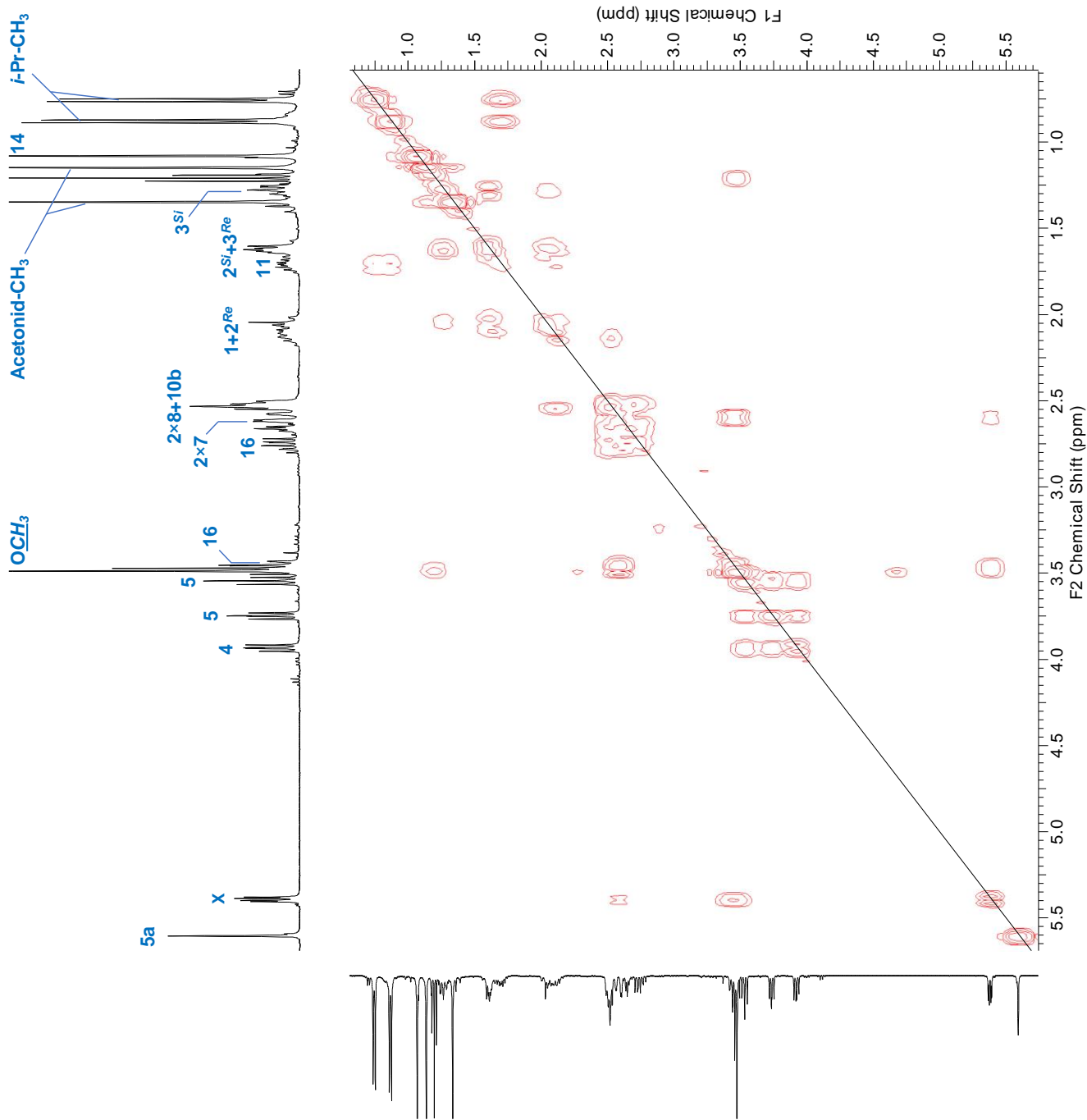
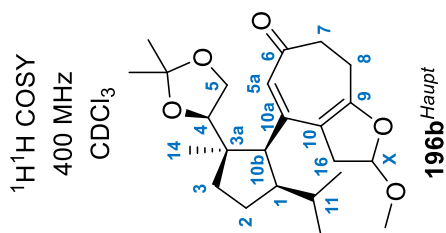


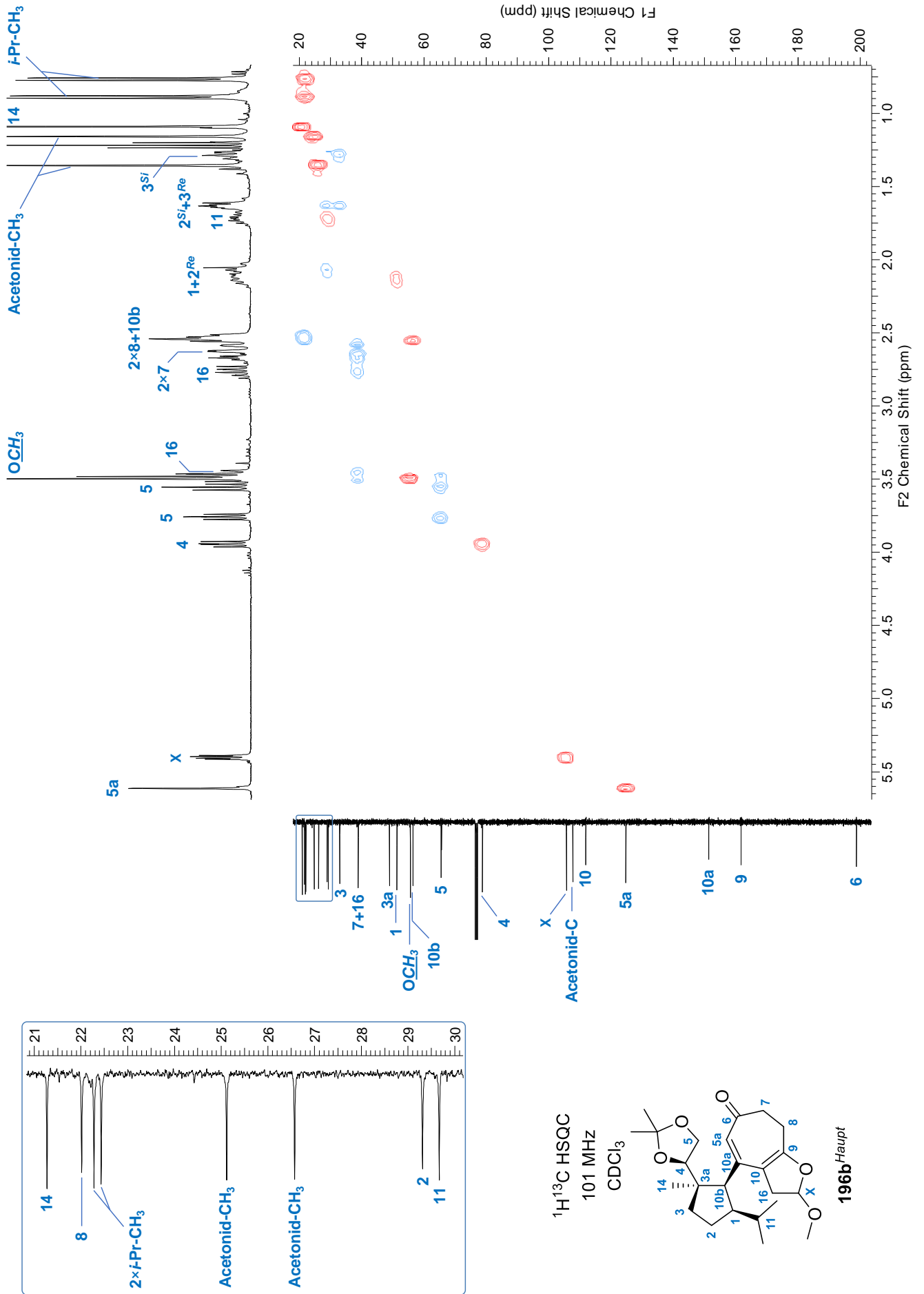


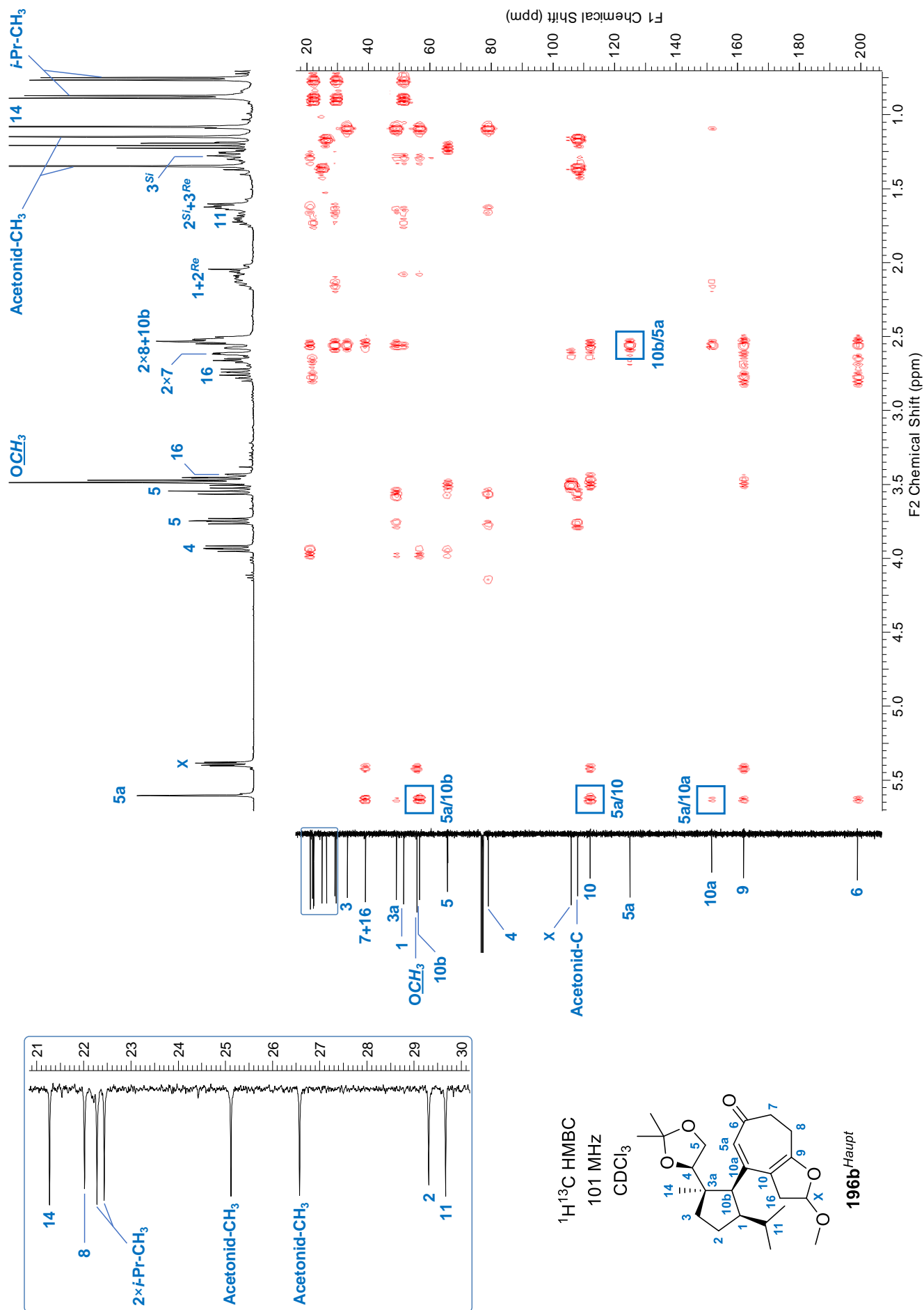




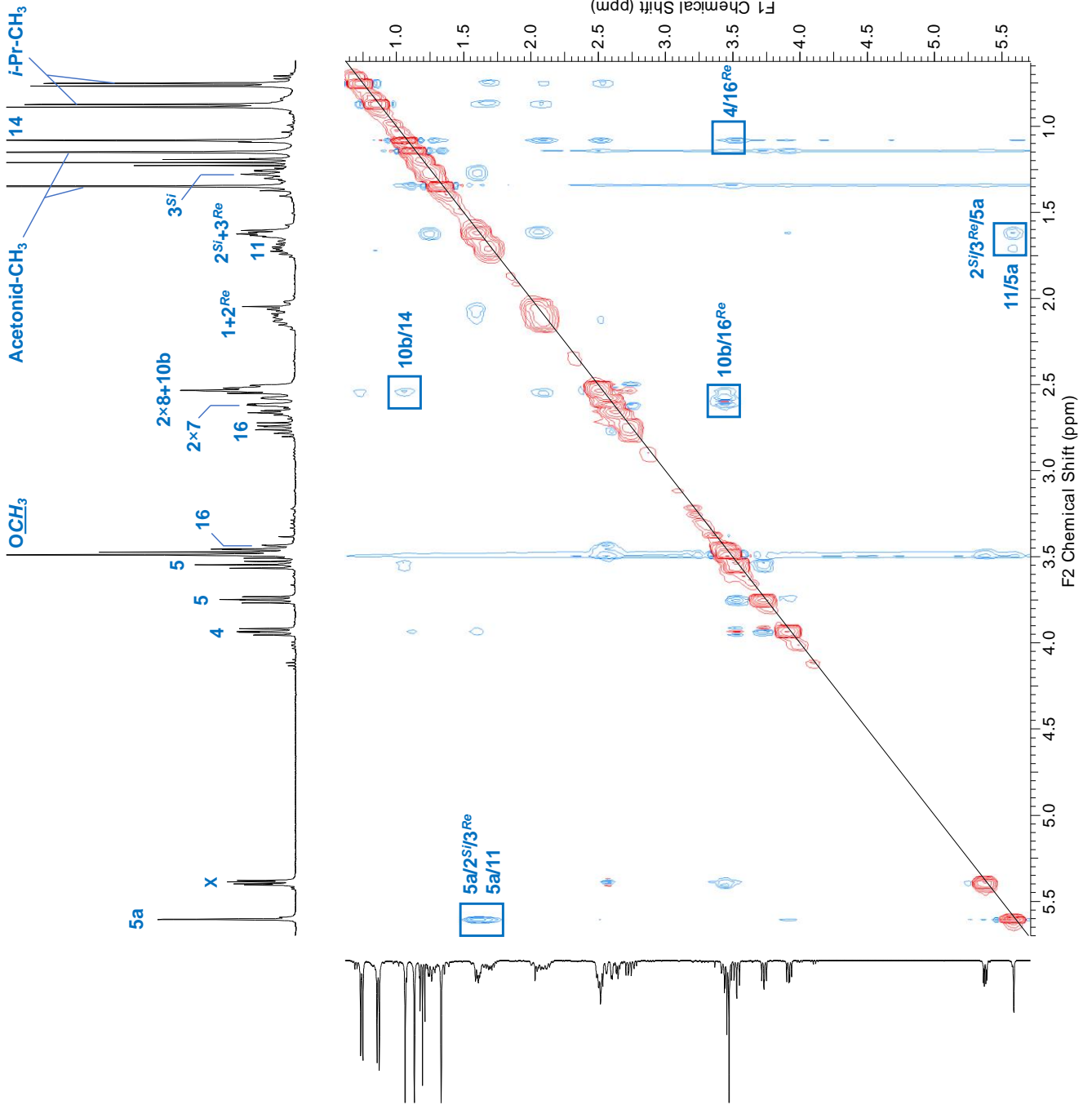
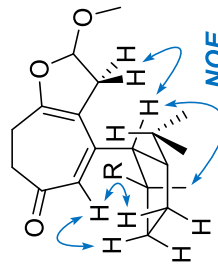
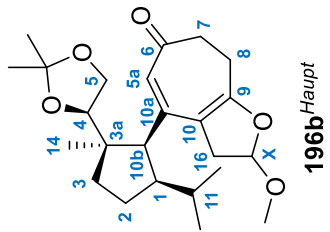


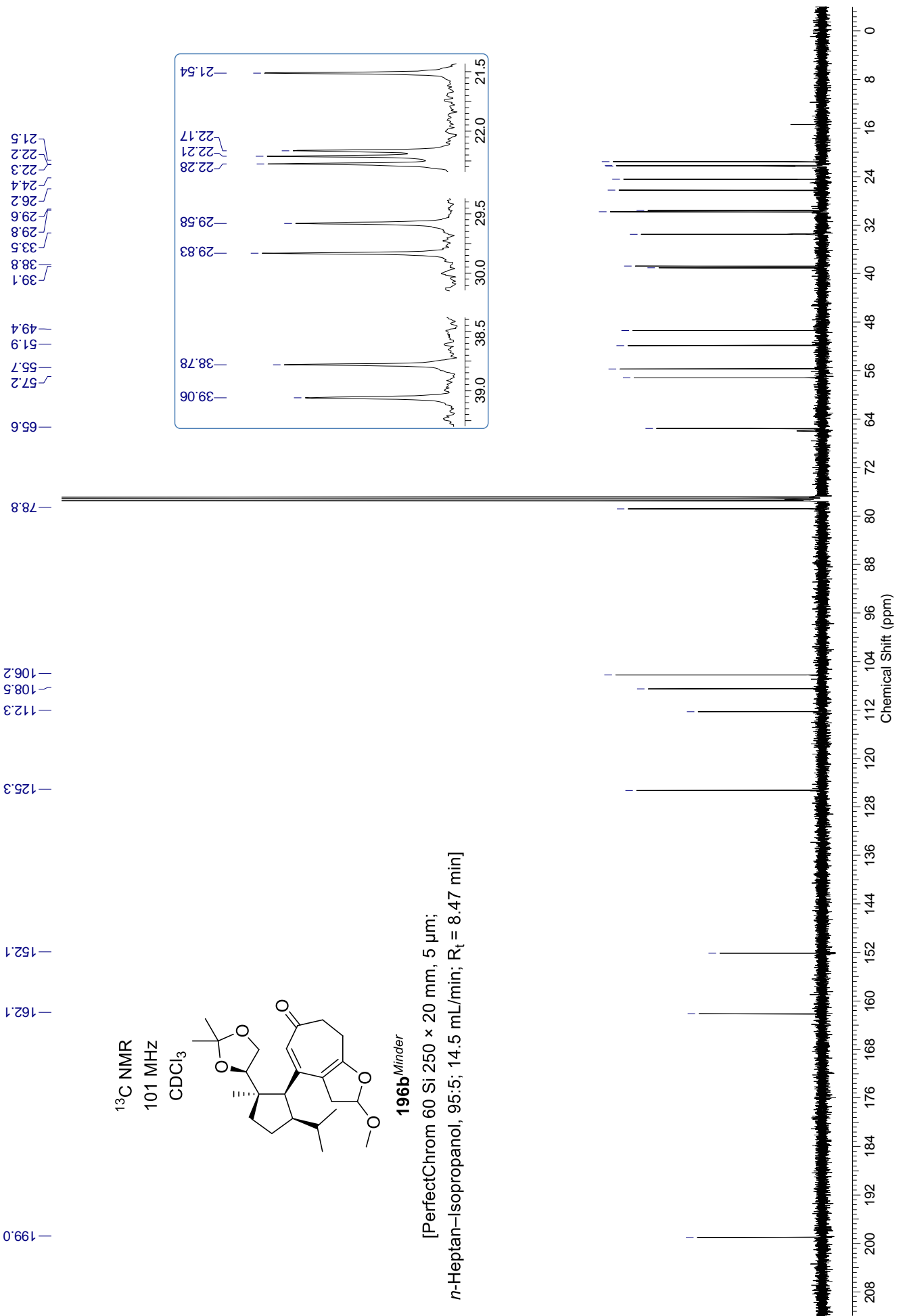


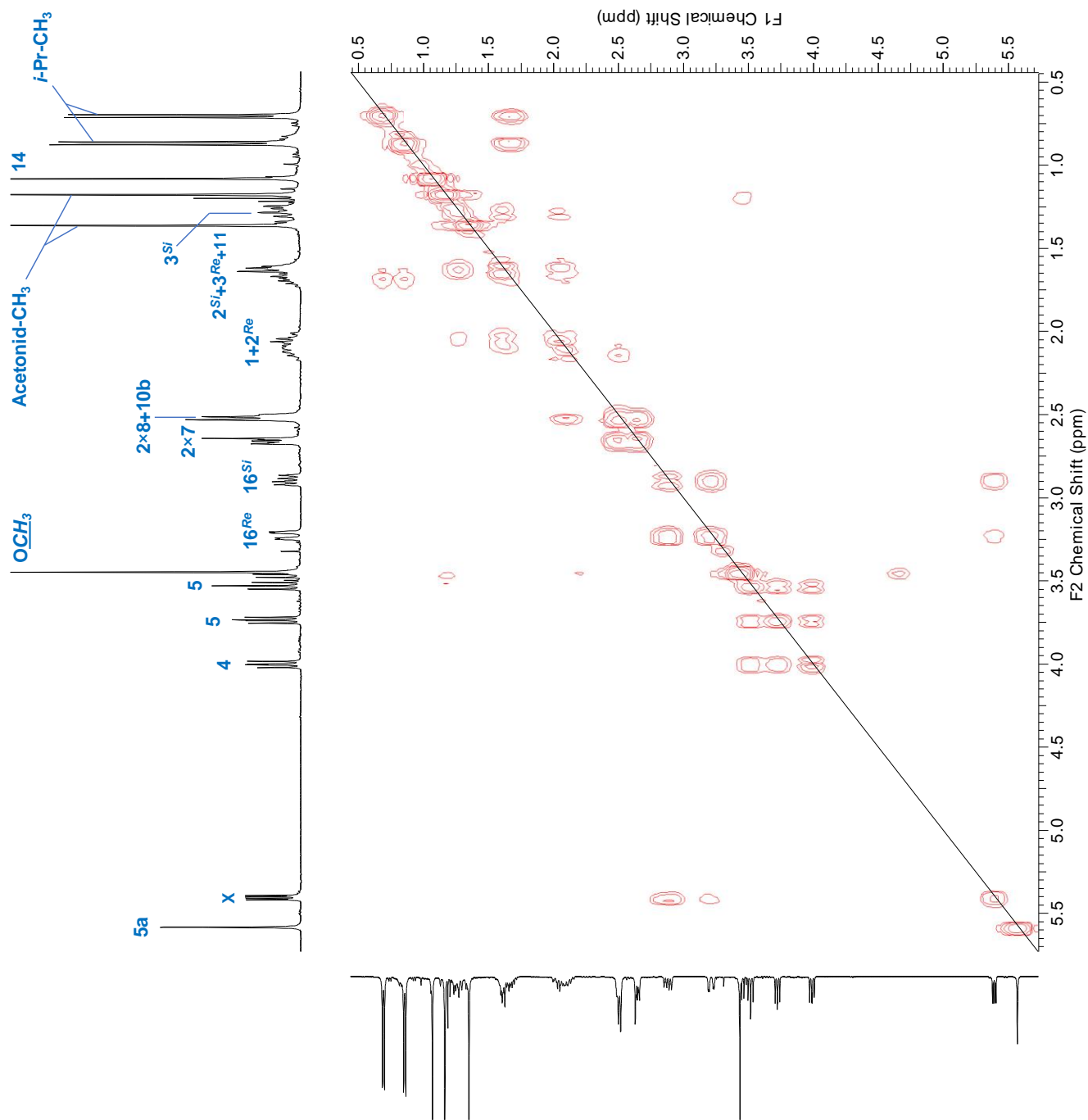
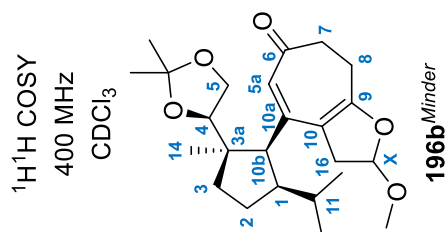


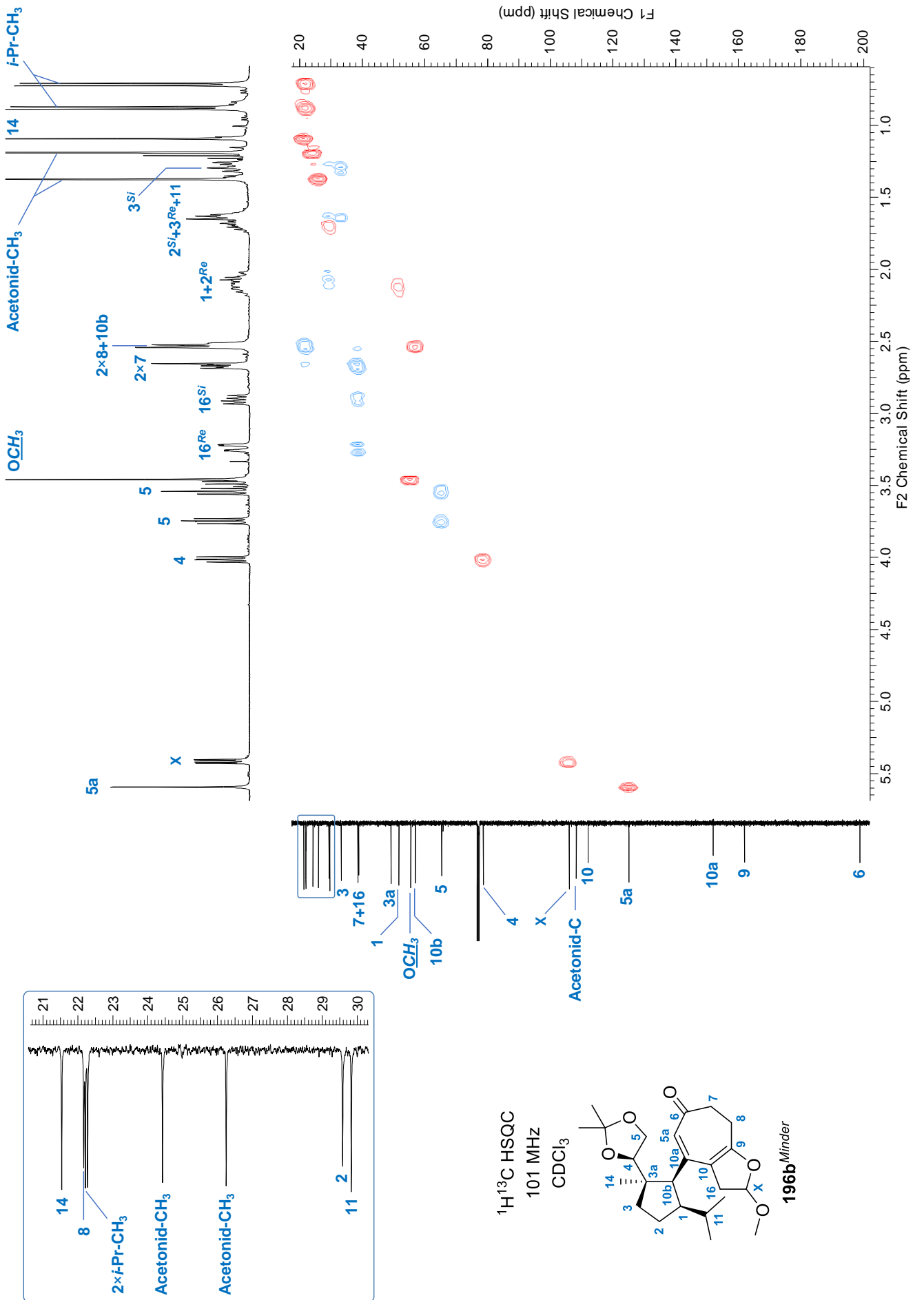


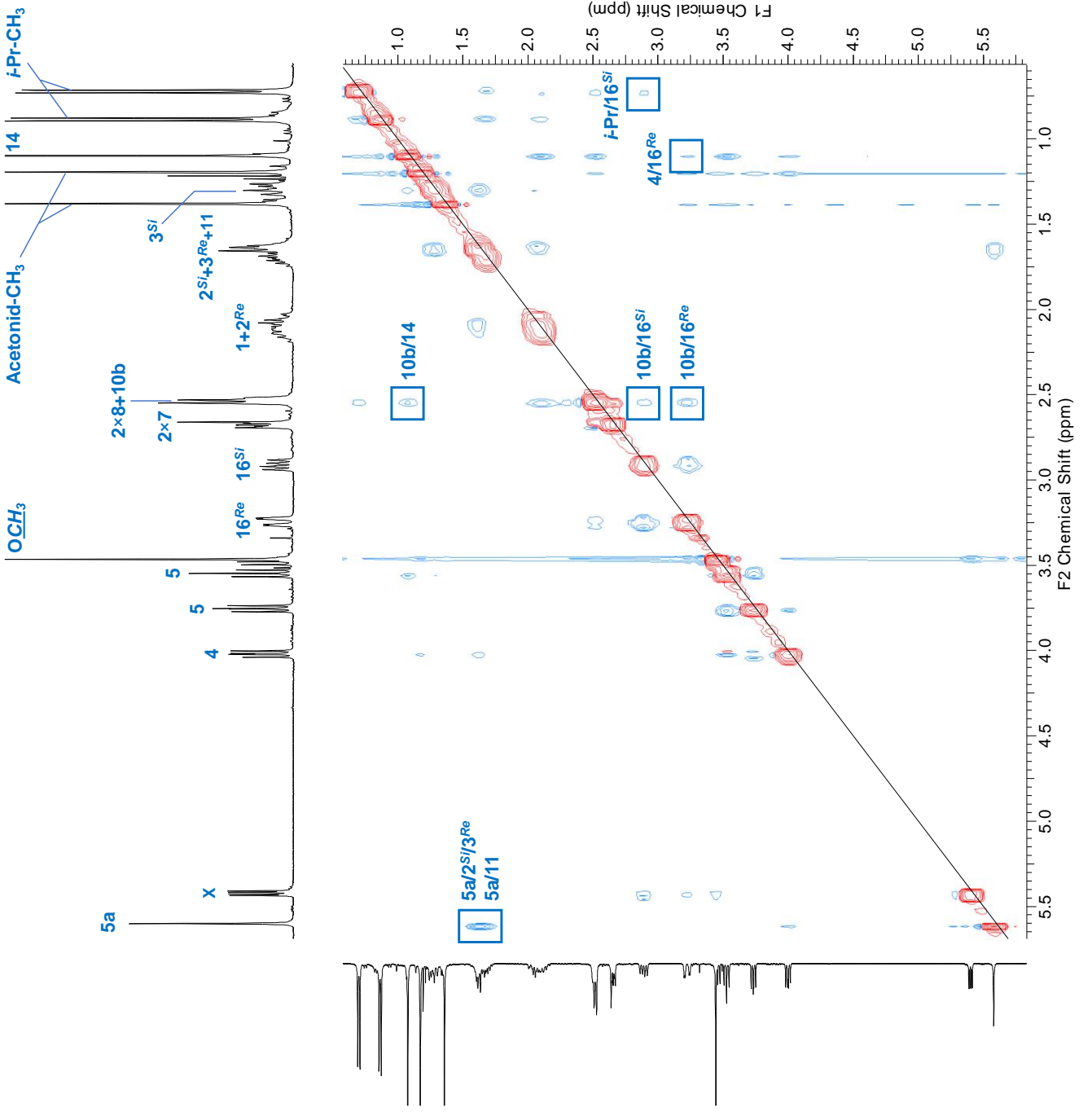
¹H¹H NOESY
400 MHz
CDCl₃







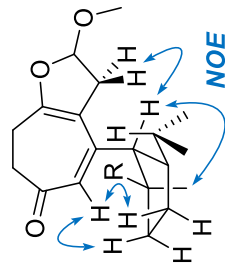
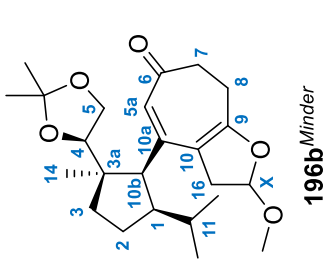


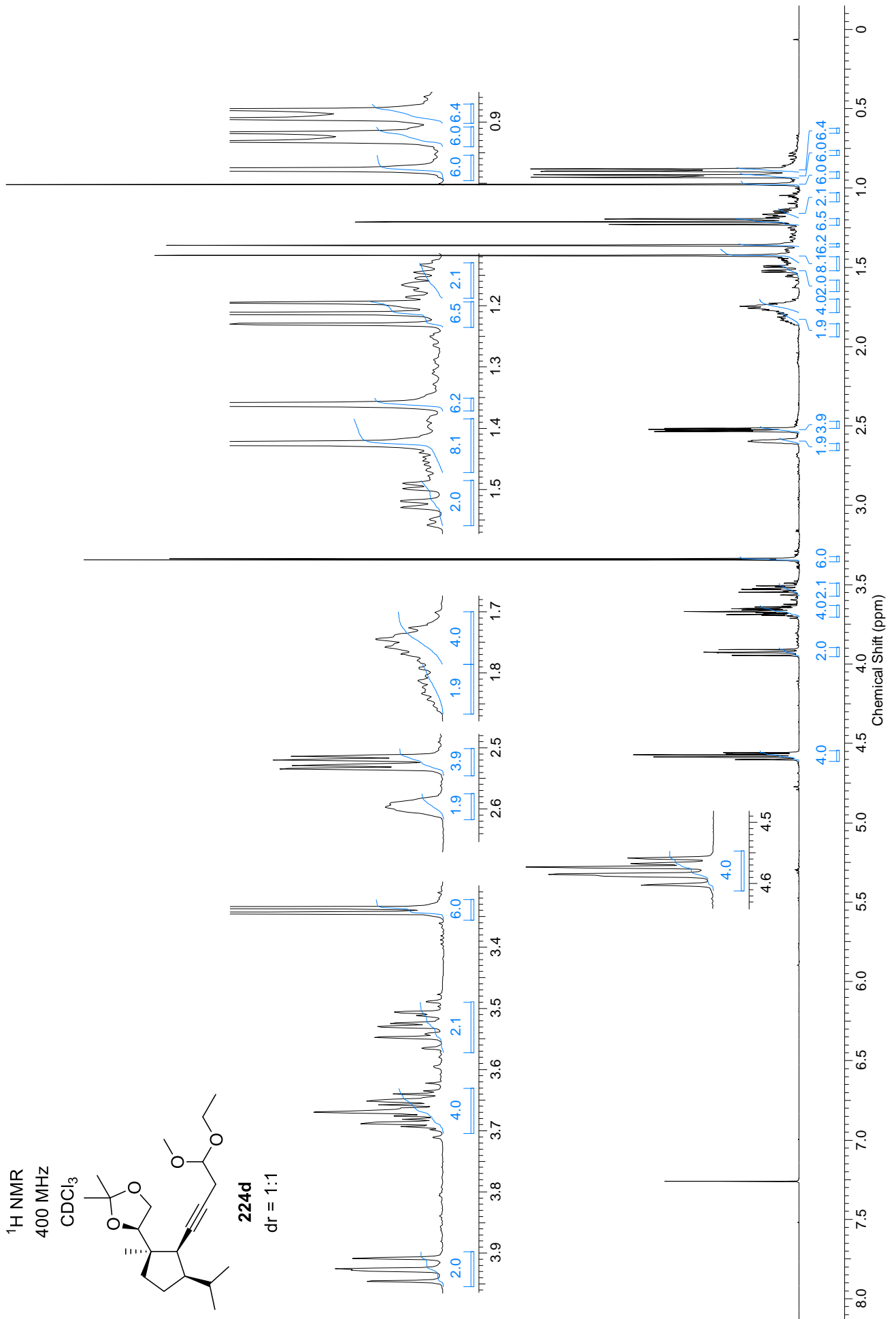


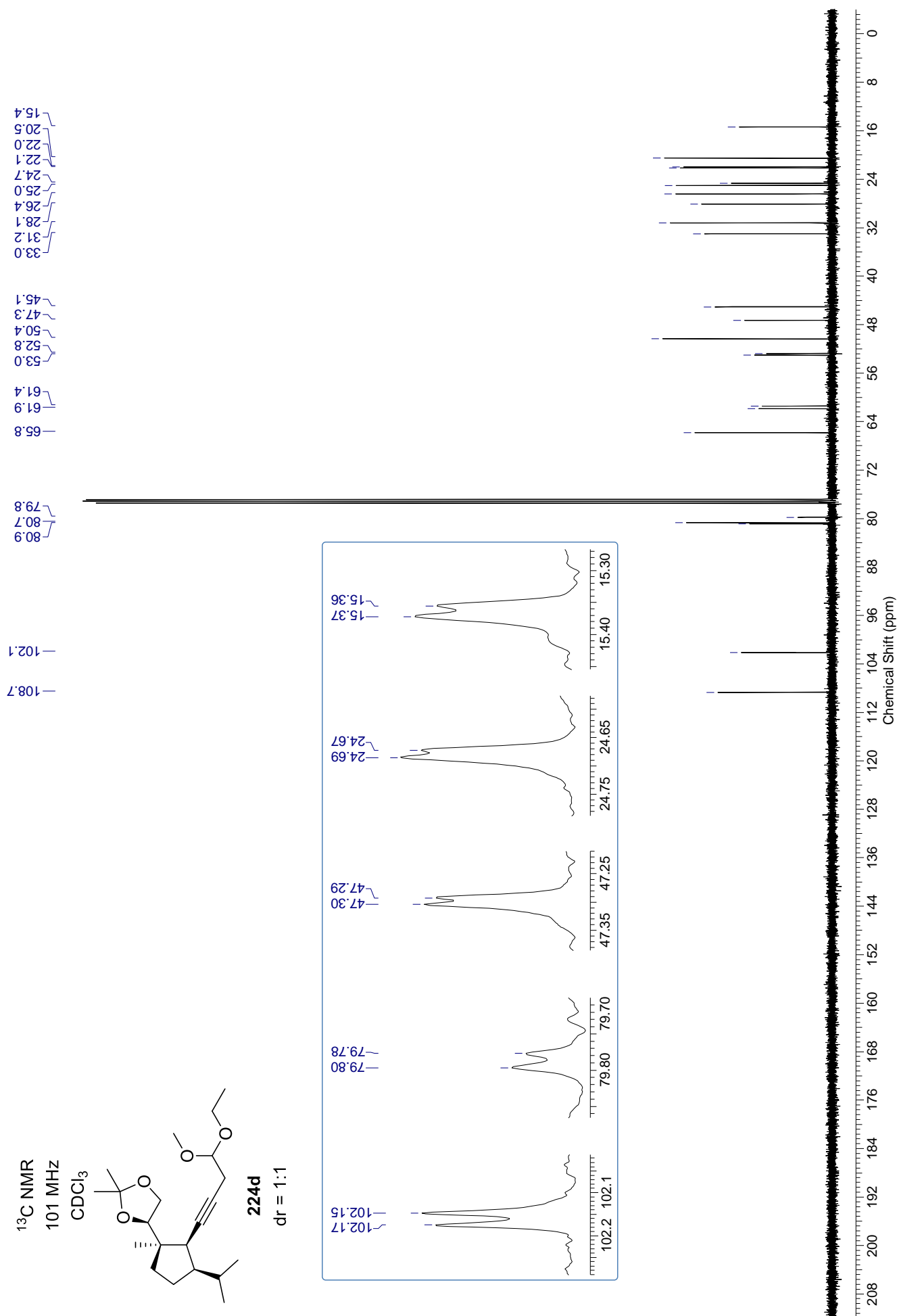
¹H¹H NOESY

400 MHz

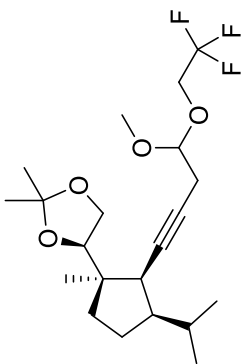
CDCl₃





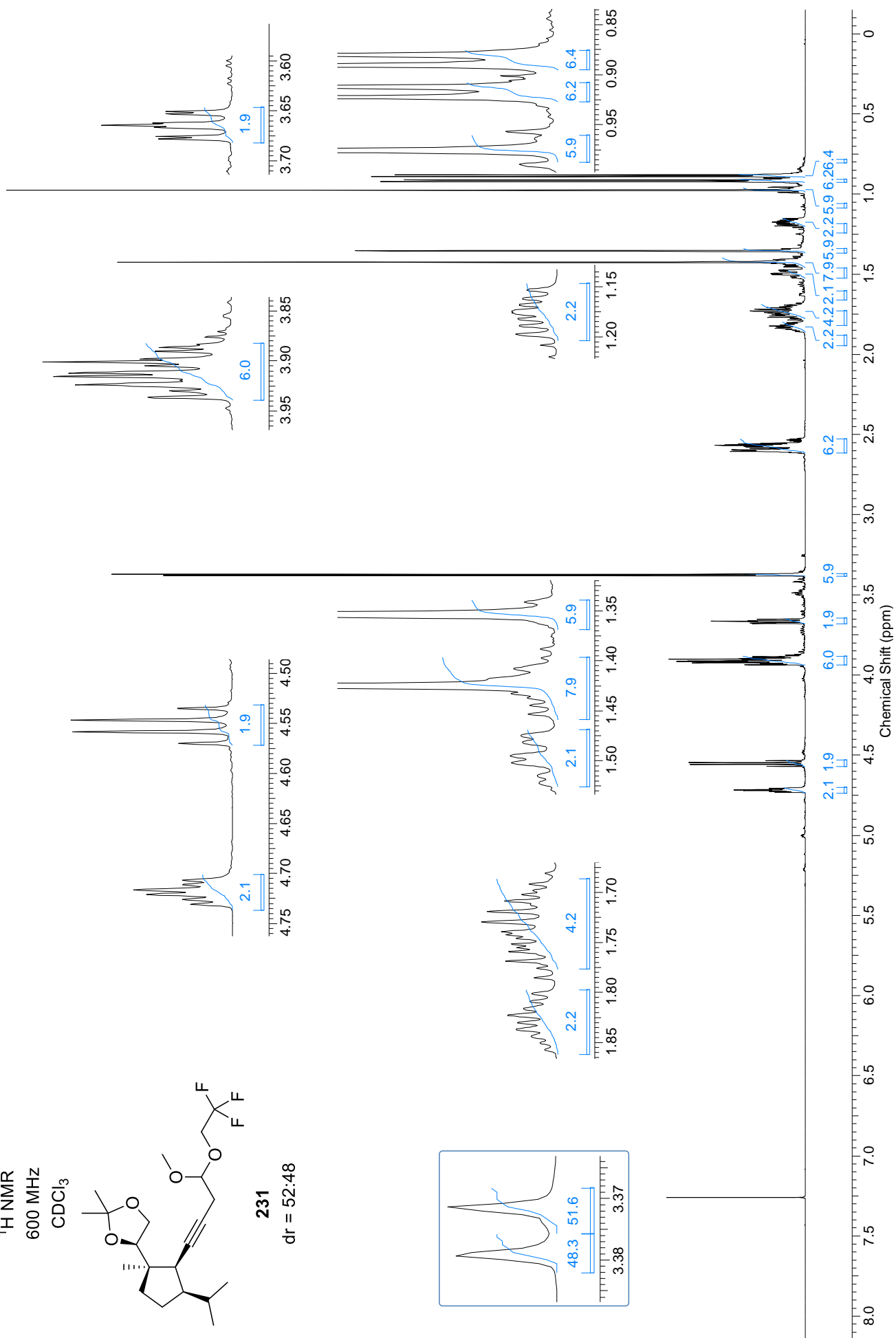


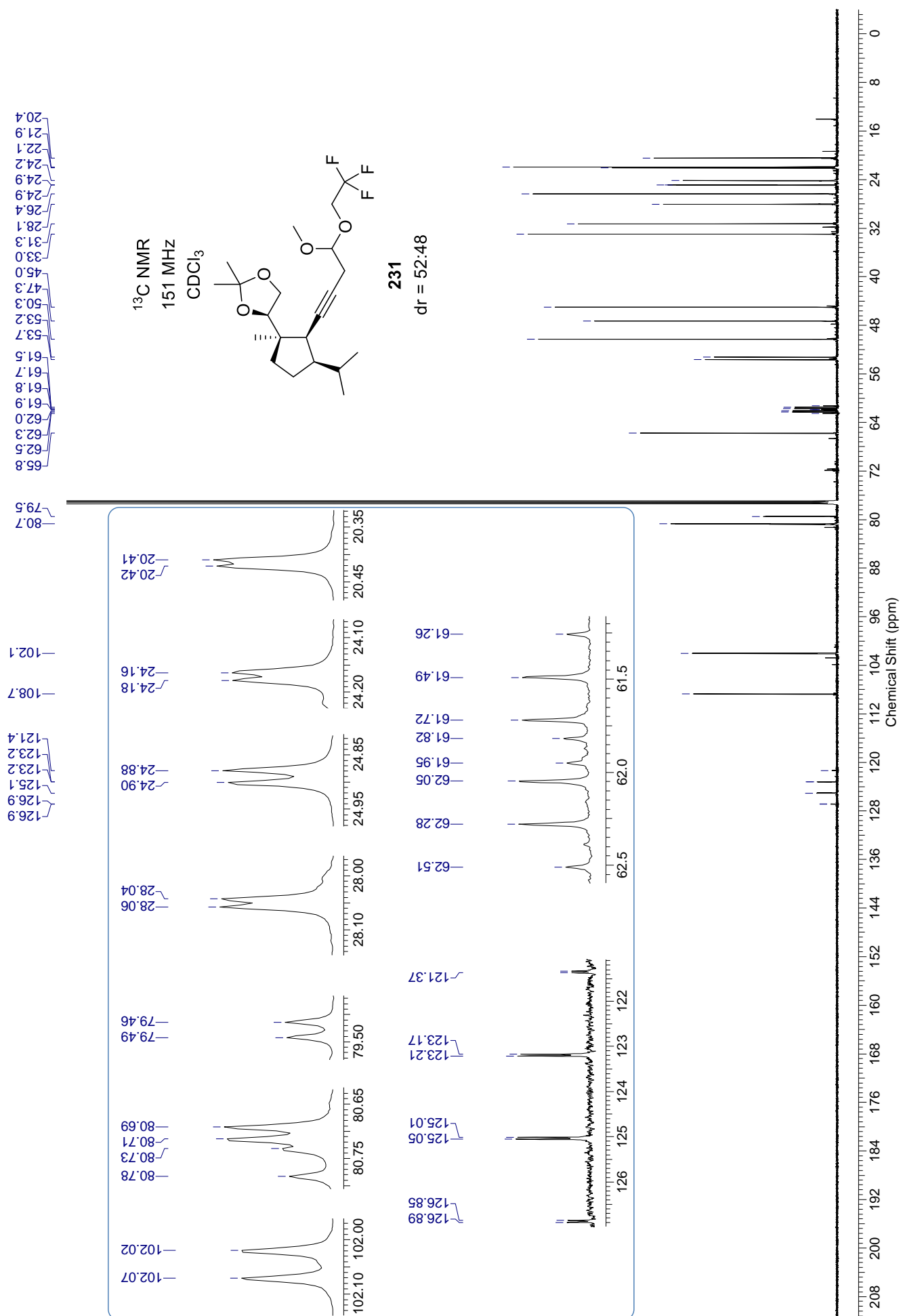
¹H NMR
600 MHz
CDCl₃

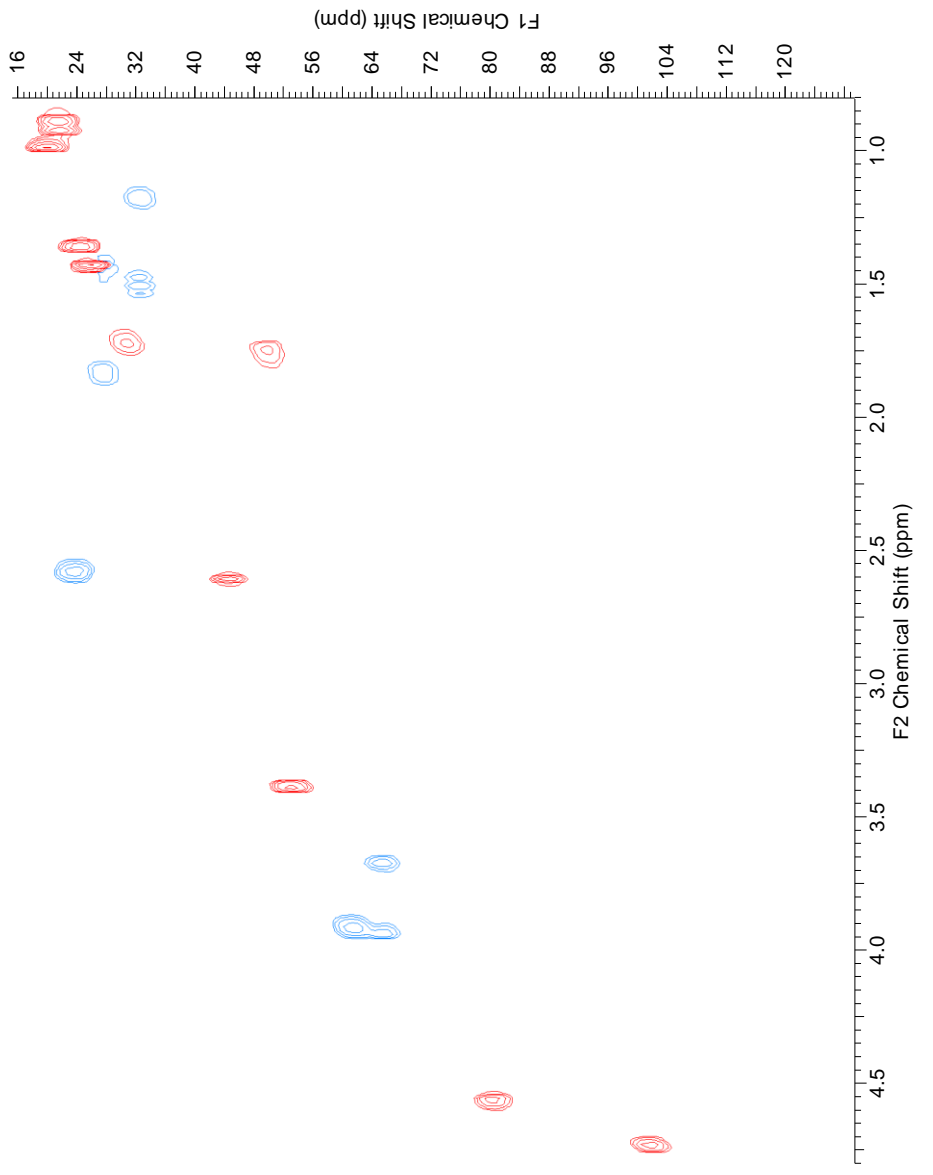
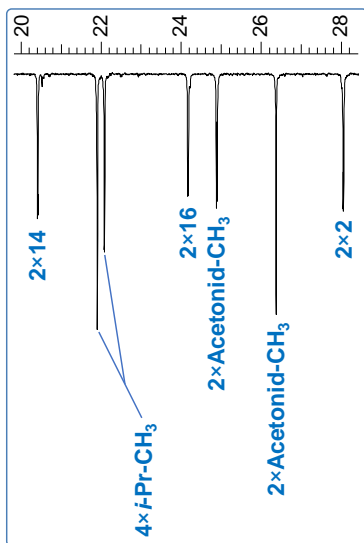
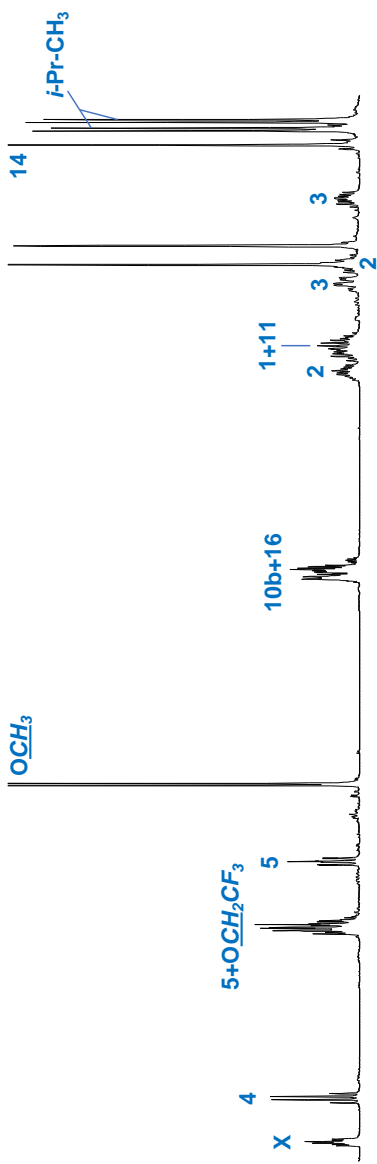


231

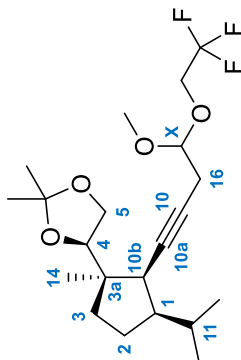
dr = 52:48





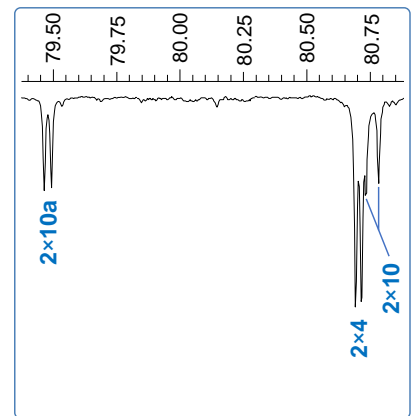


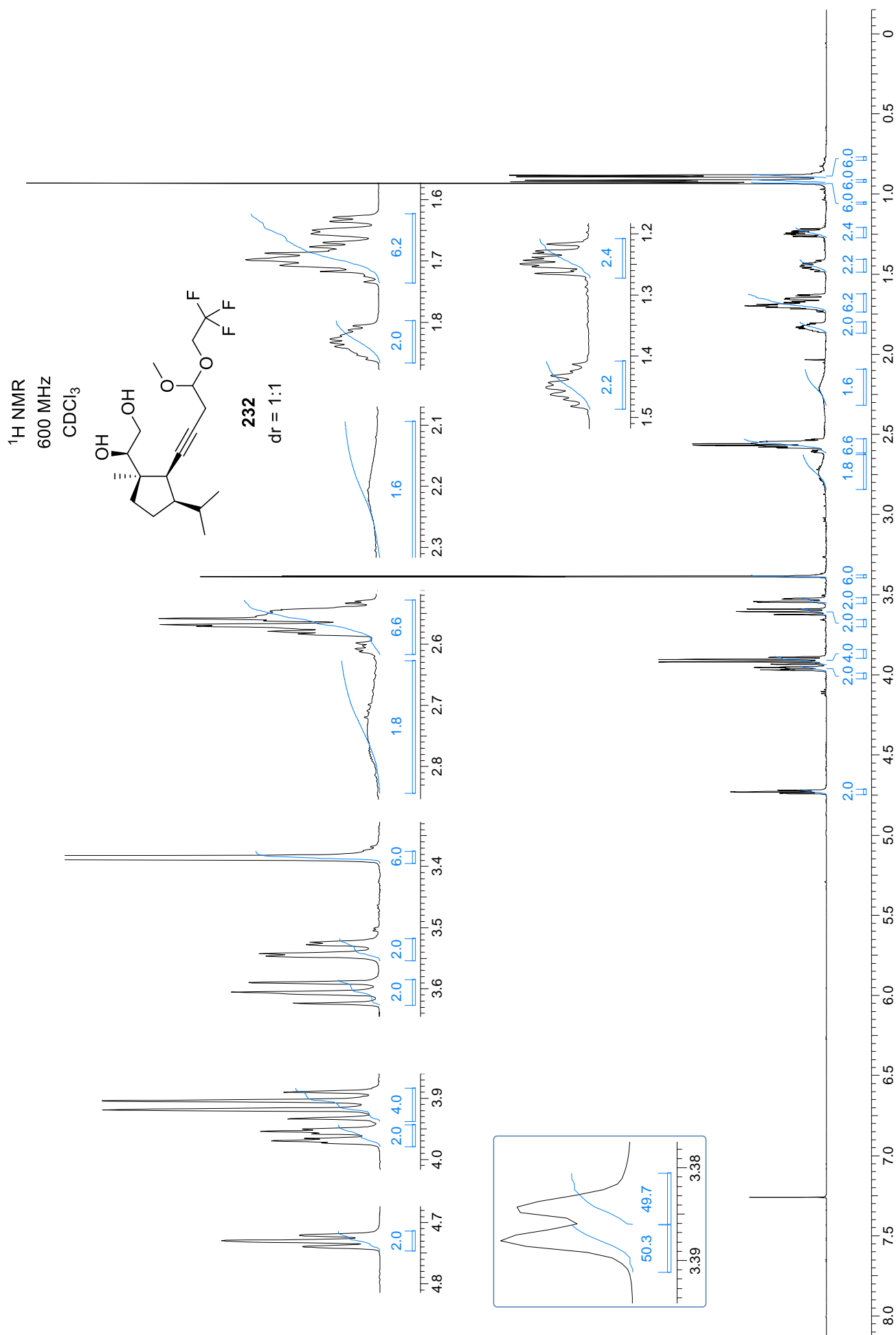
$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC
151 MHz
 CDCl_3

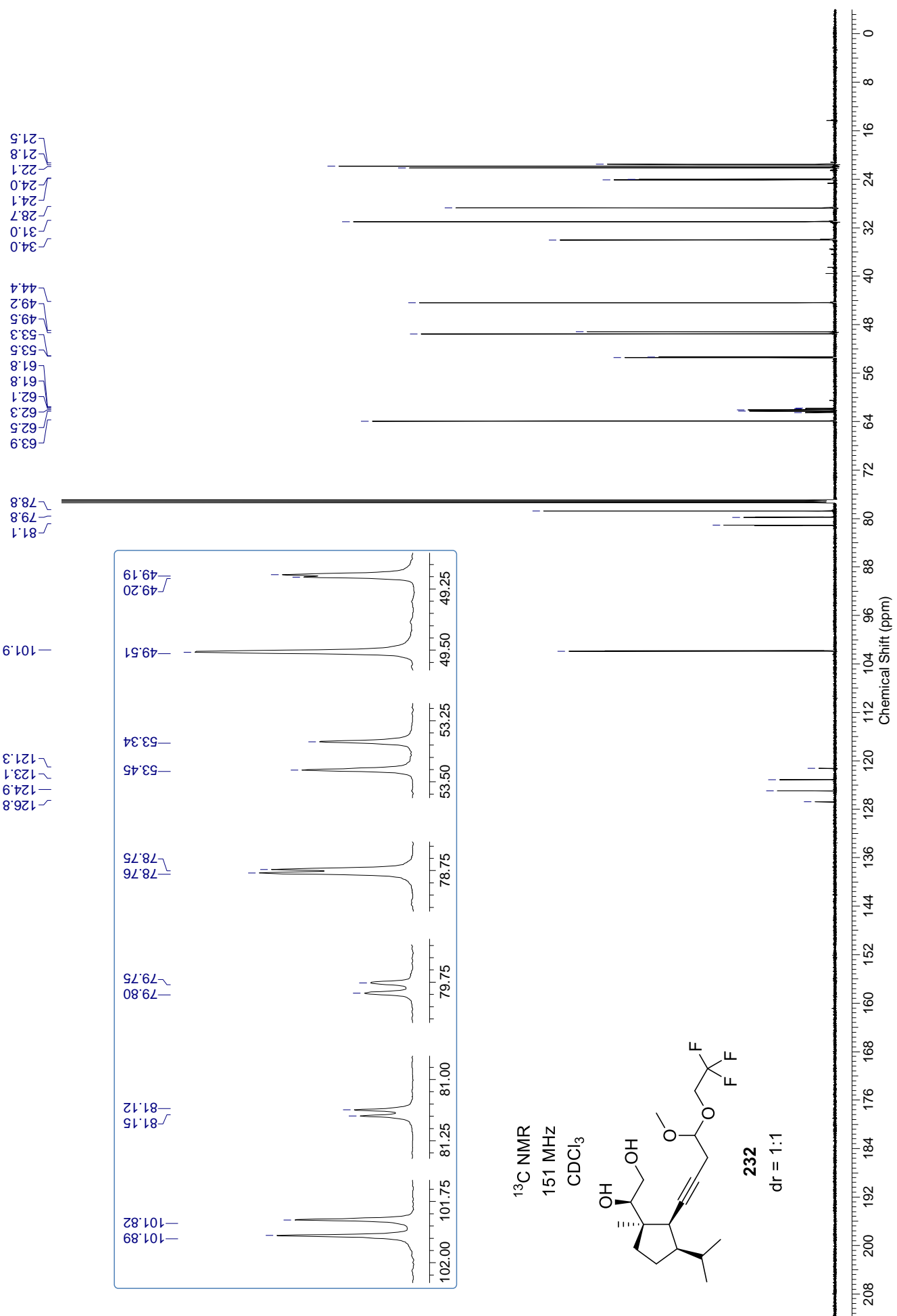


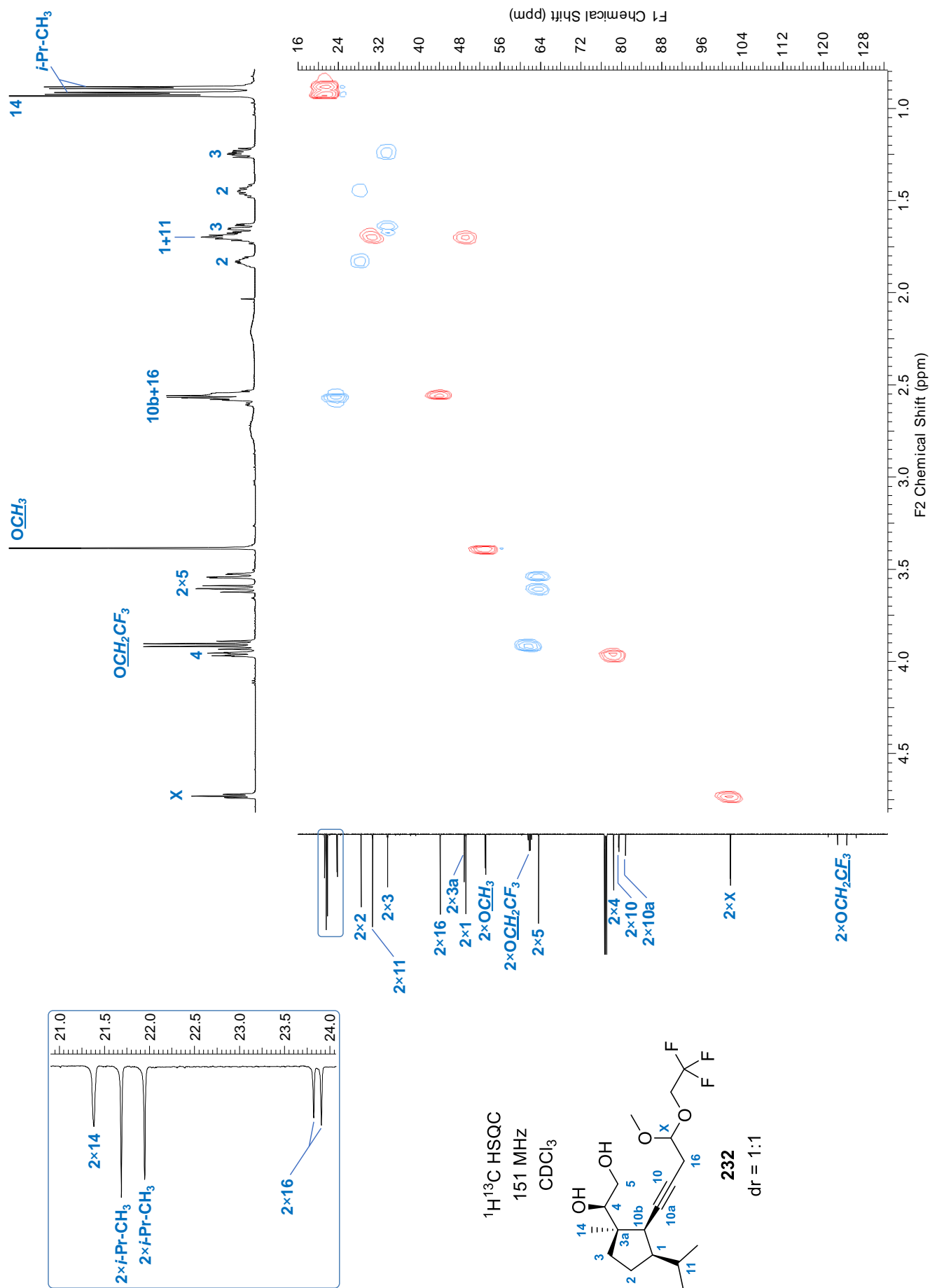
231

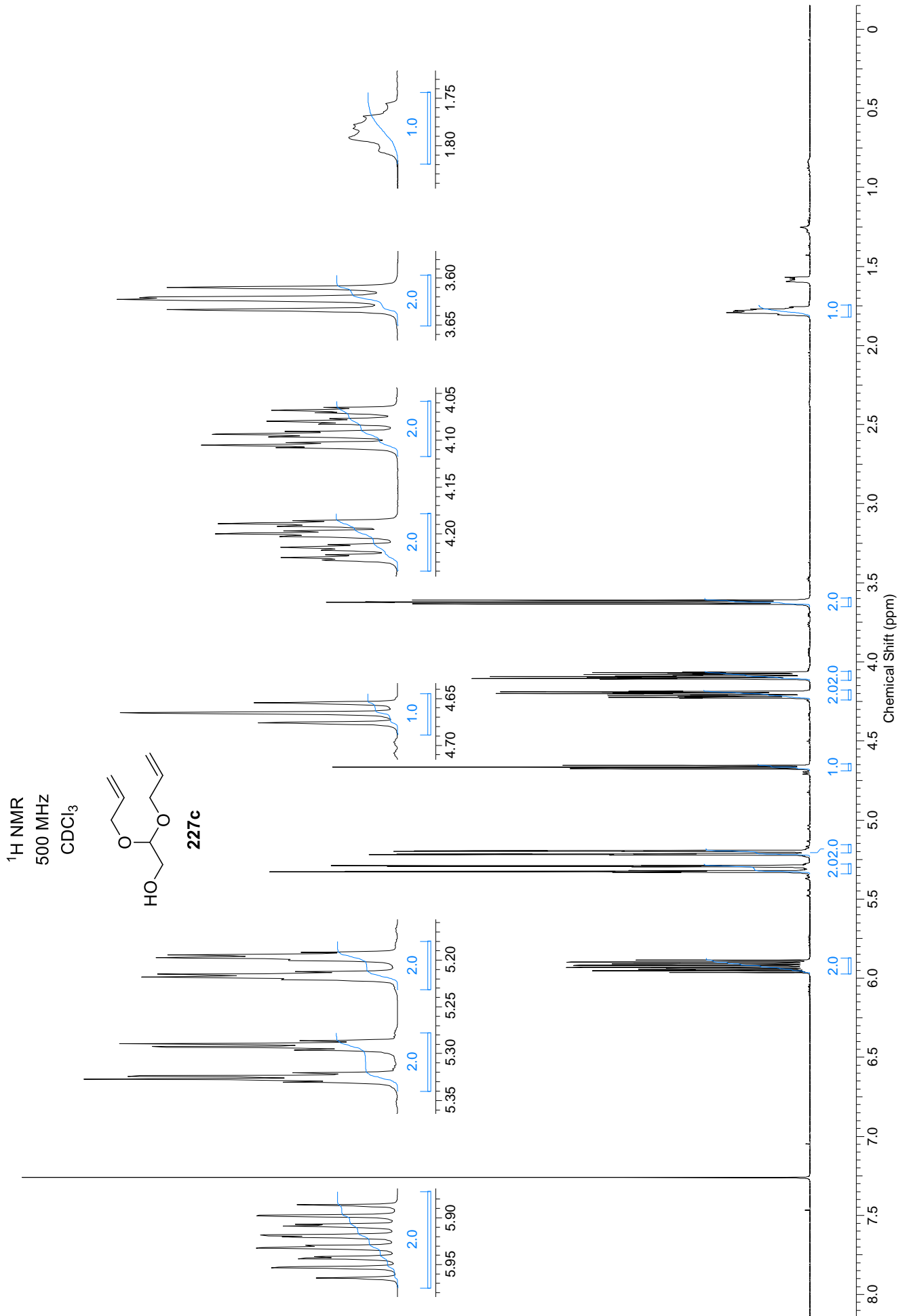
dr = 52:48

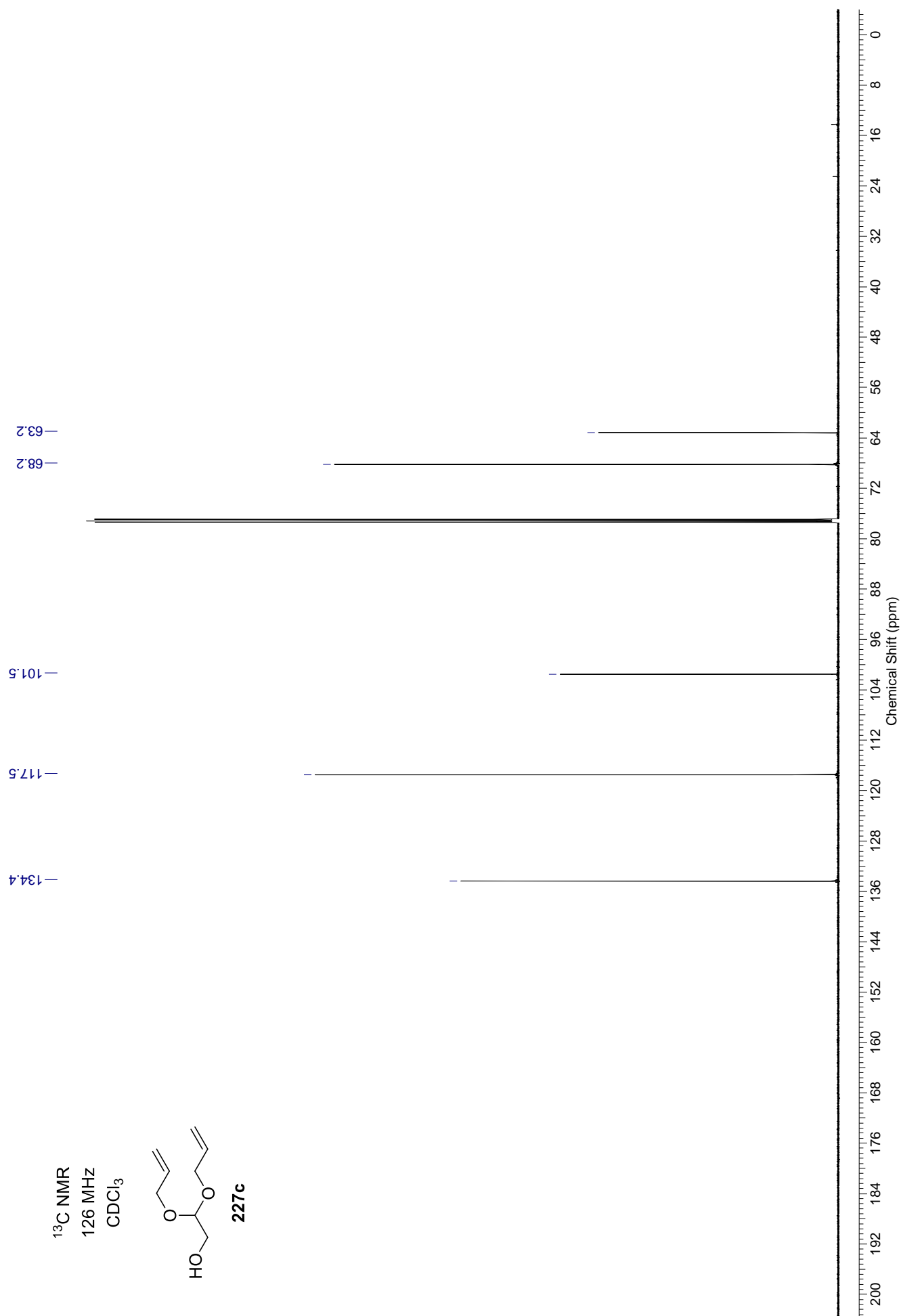


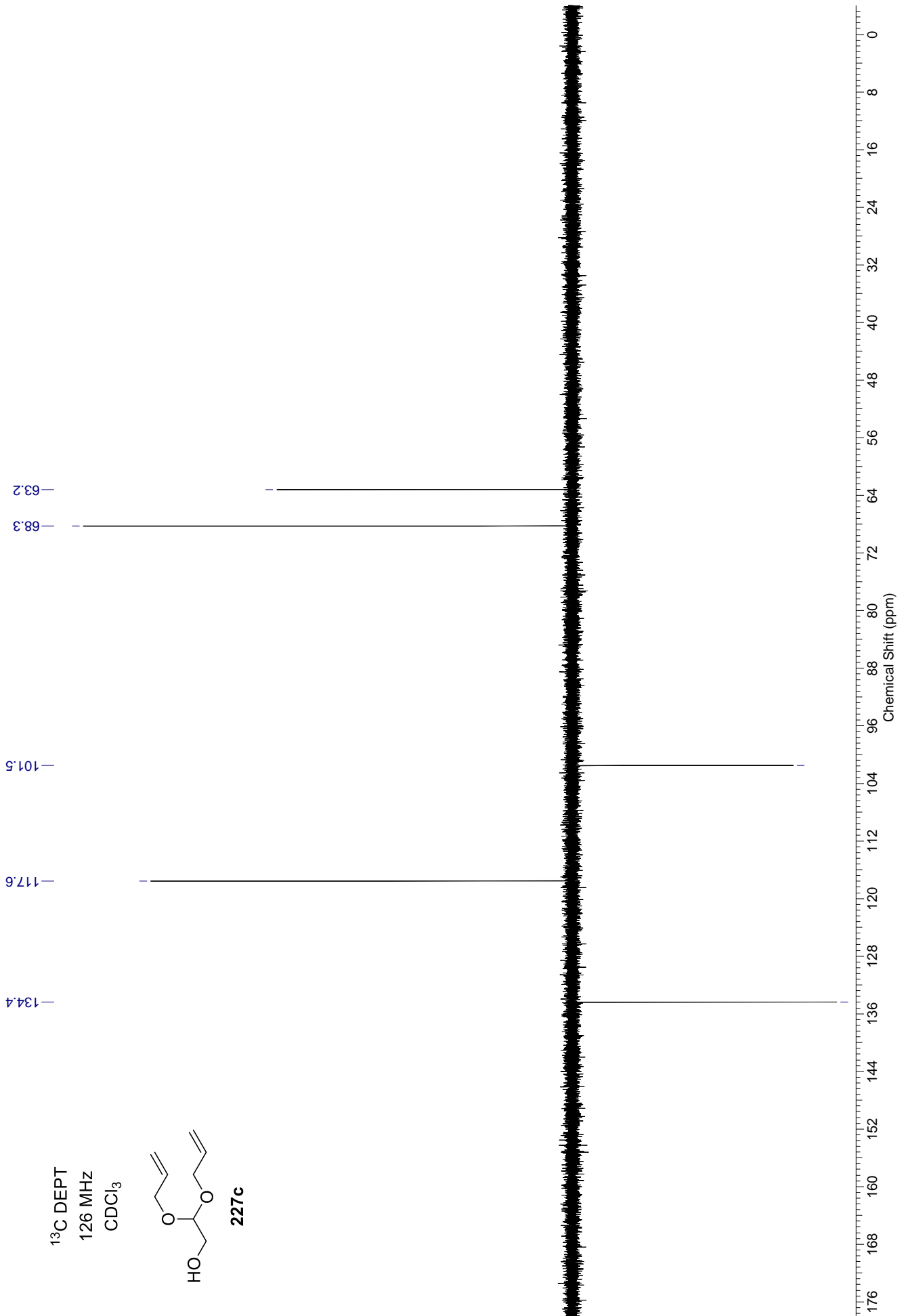


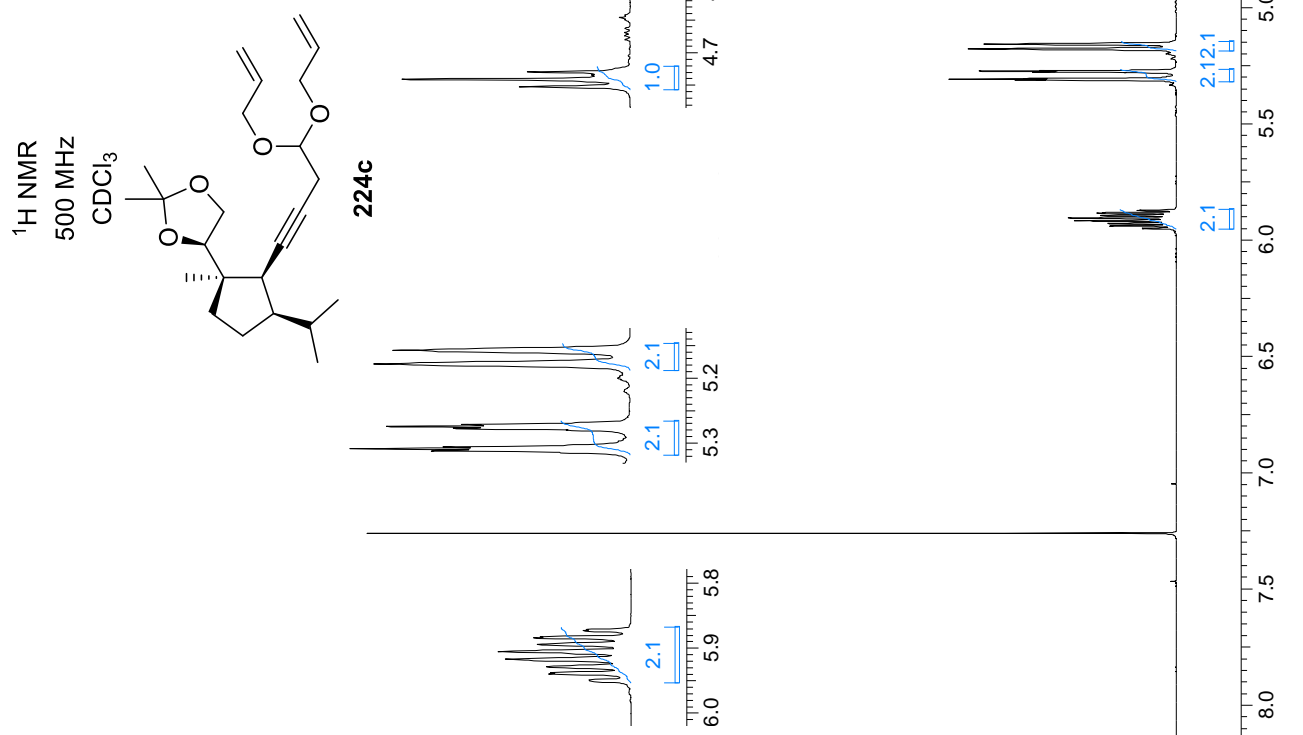


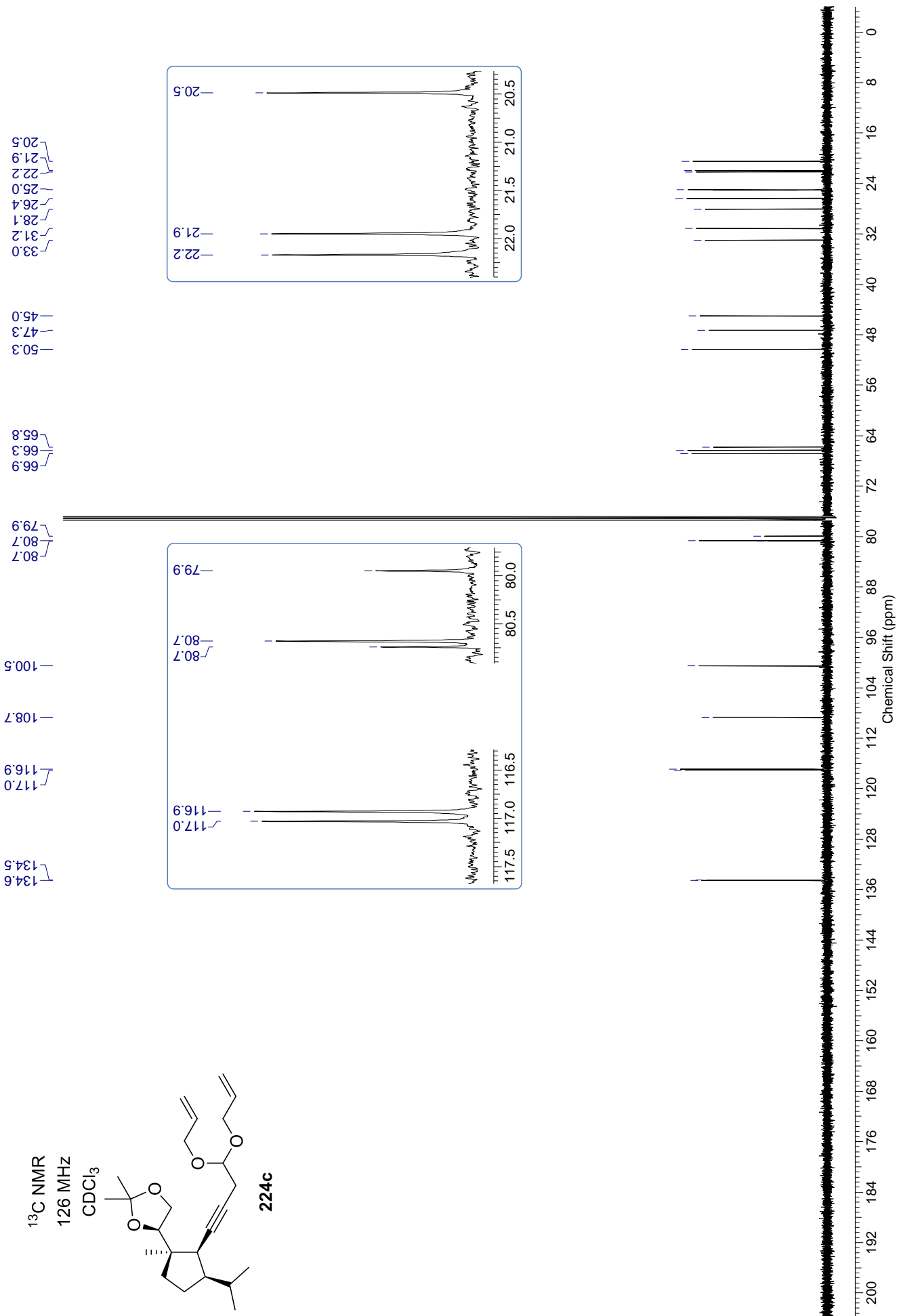


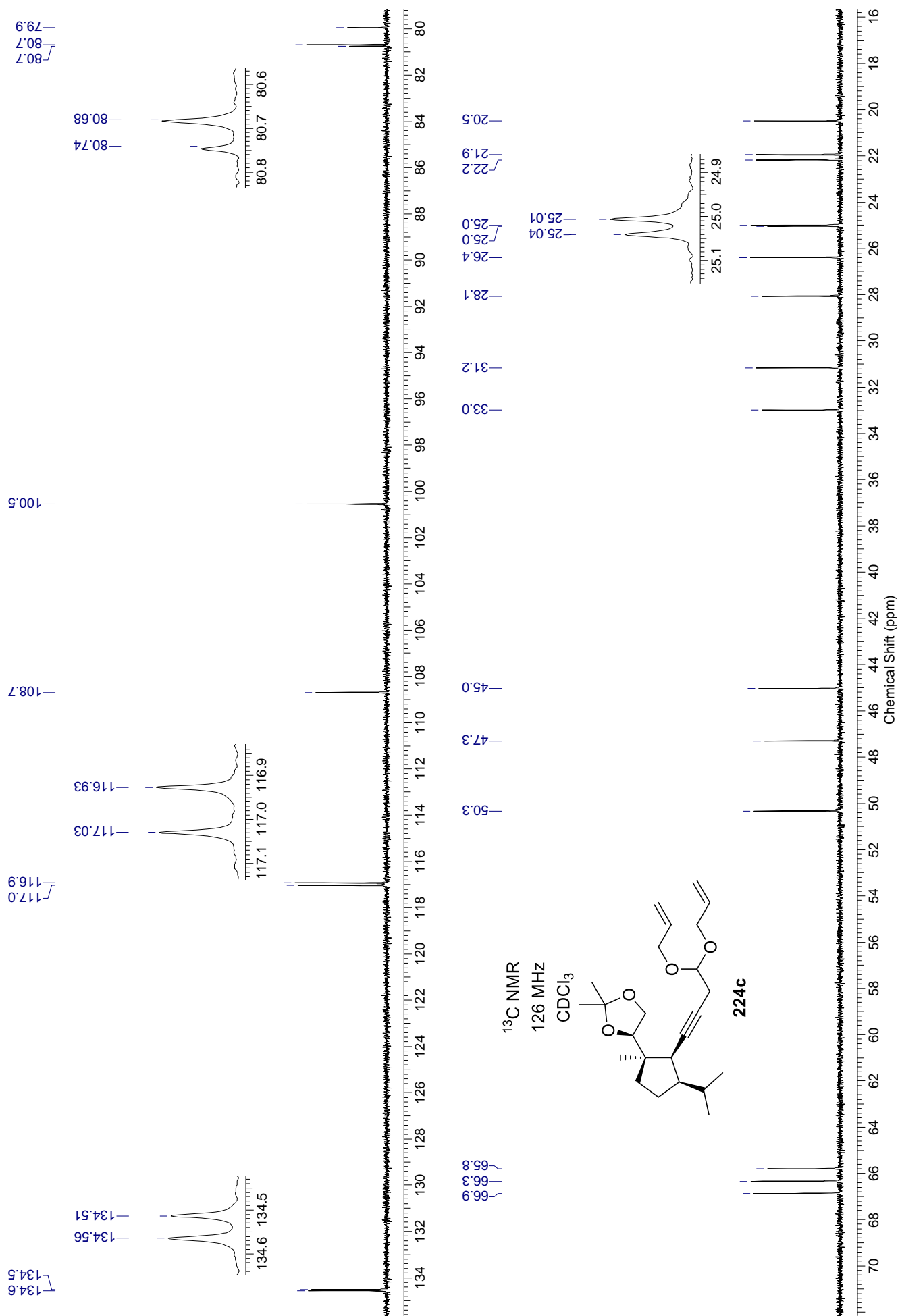


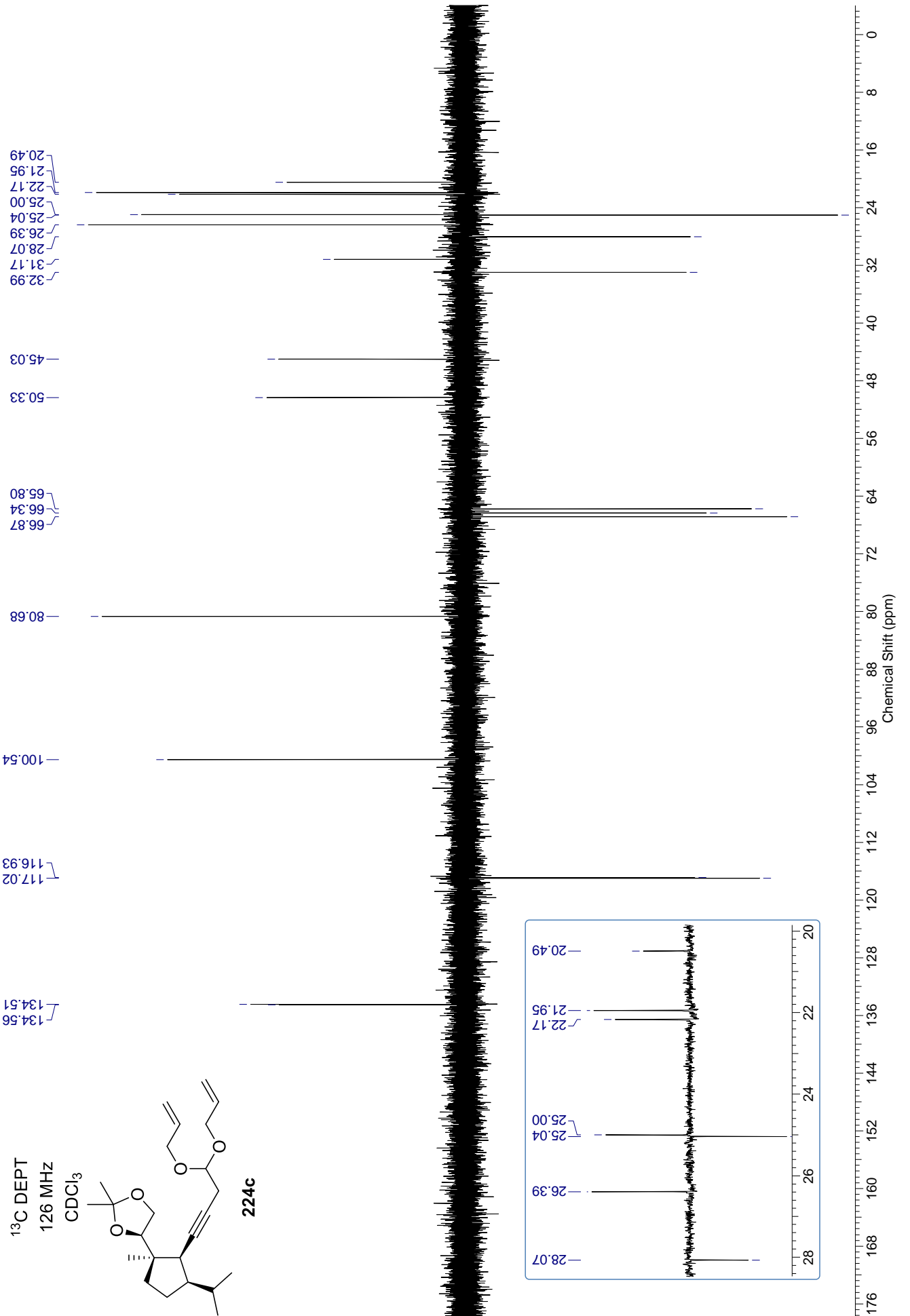


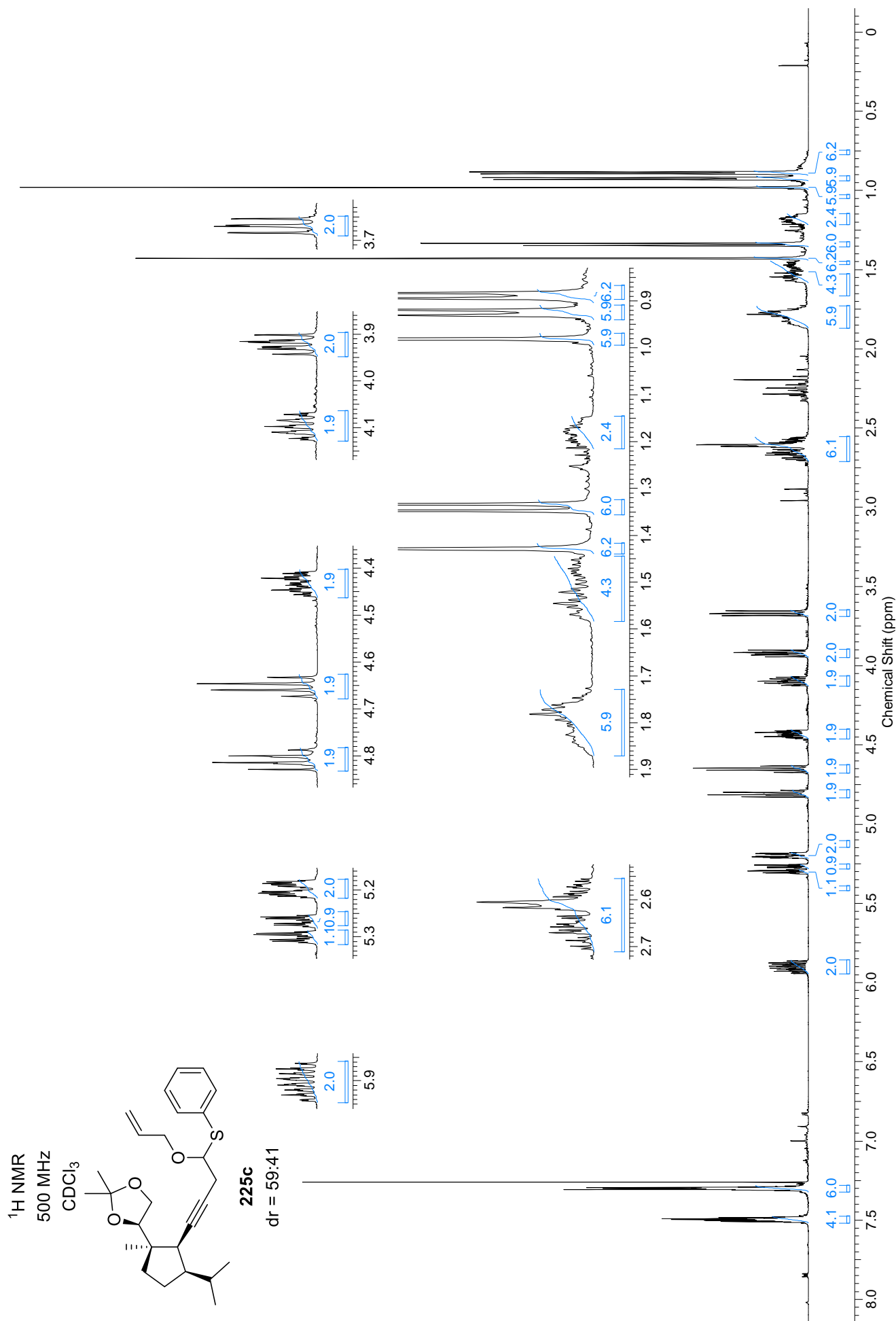


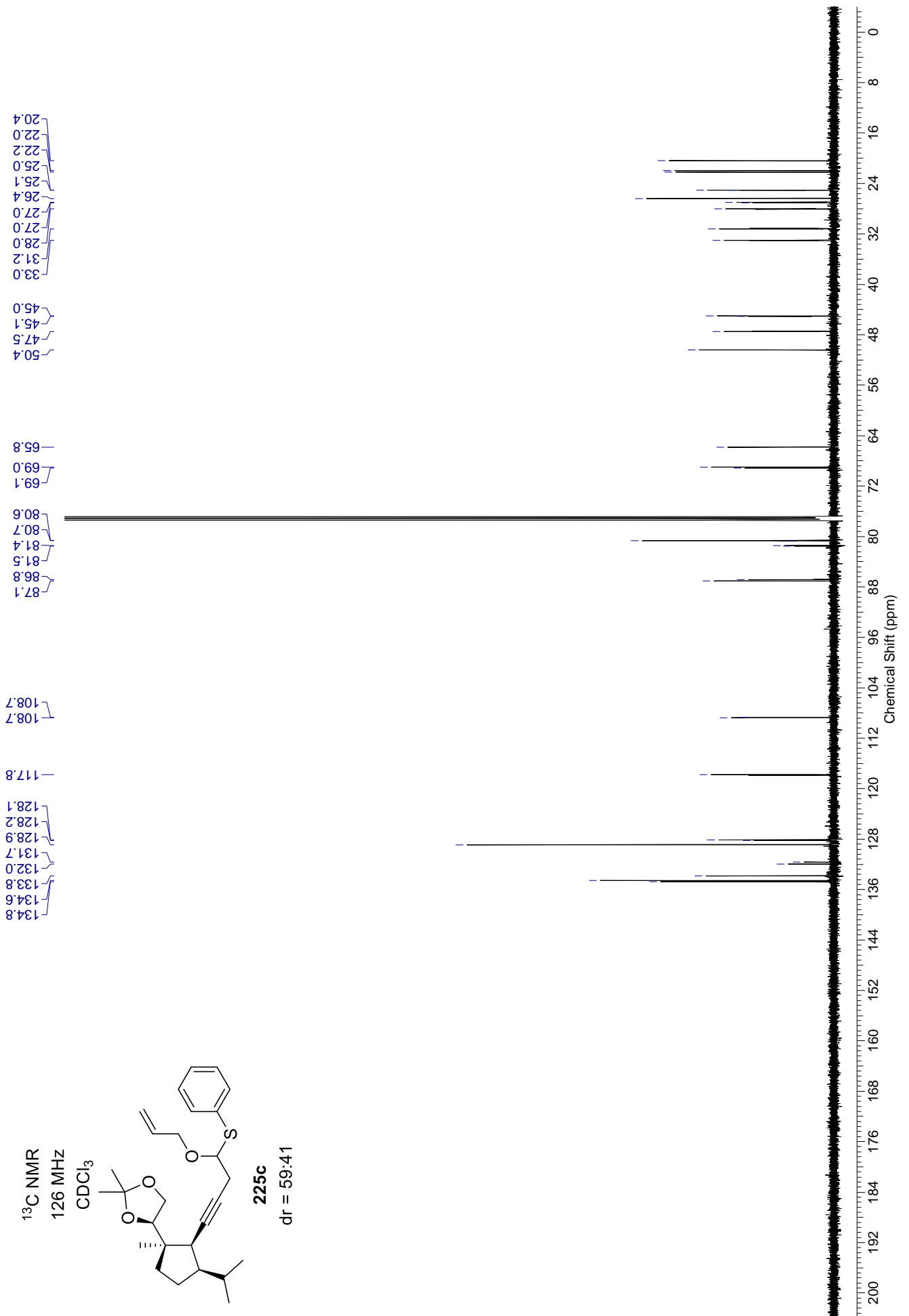


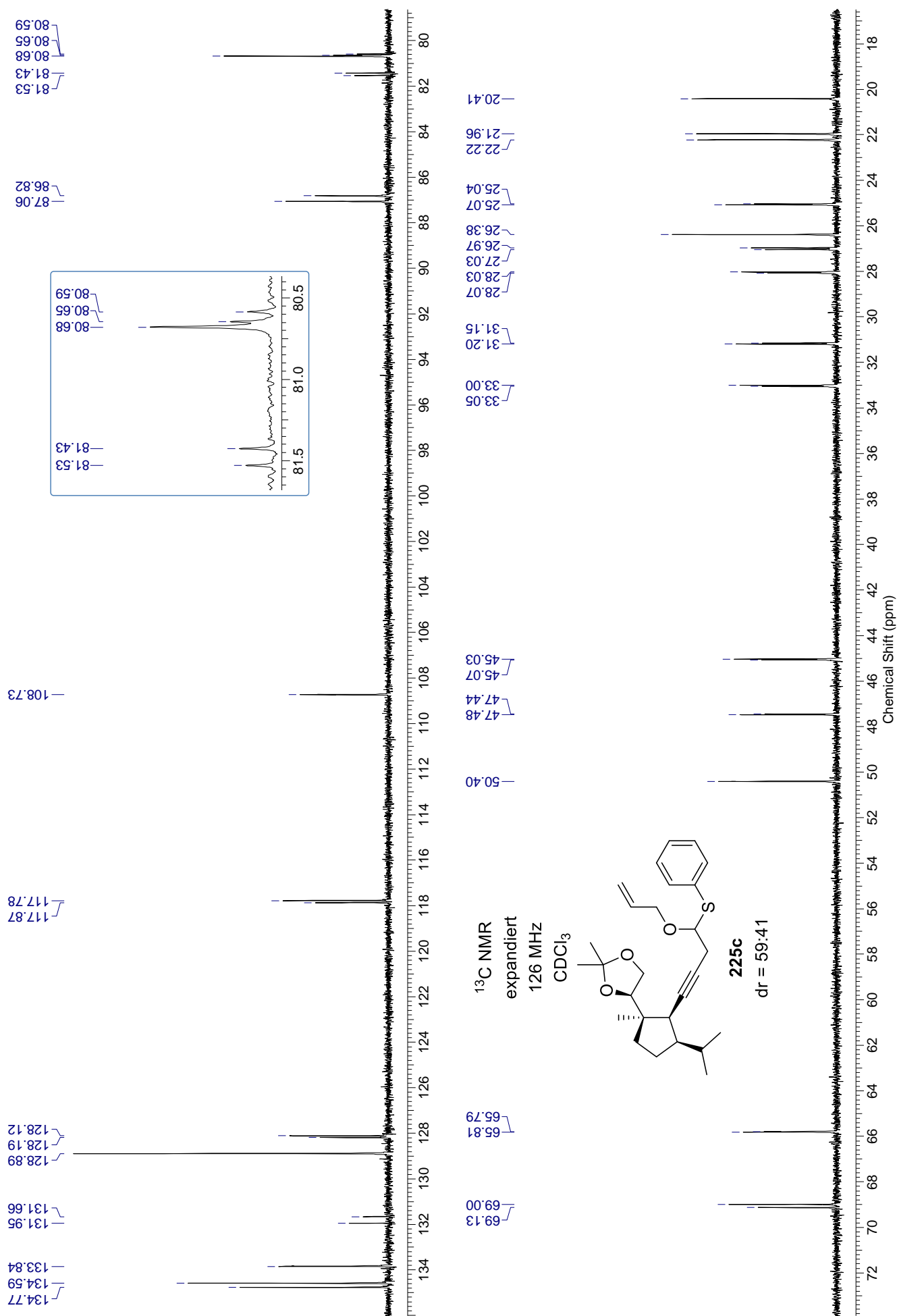


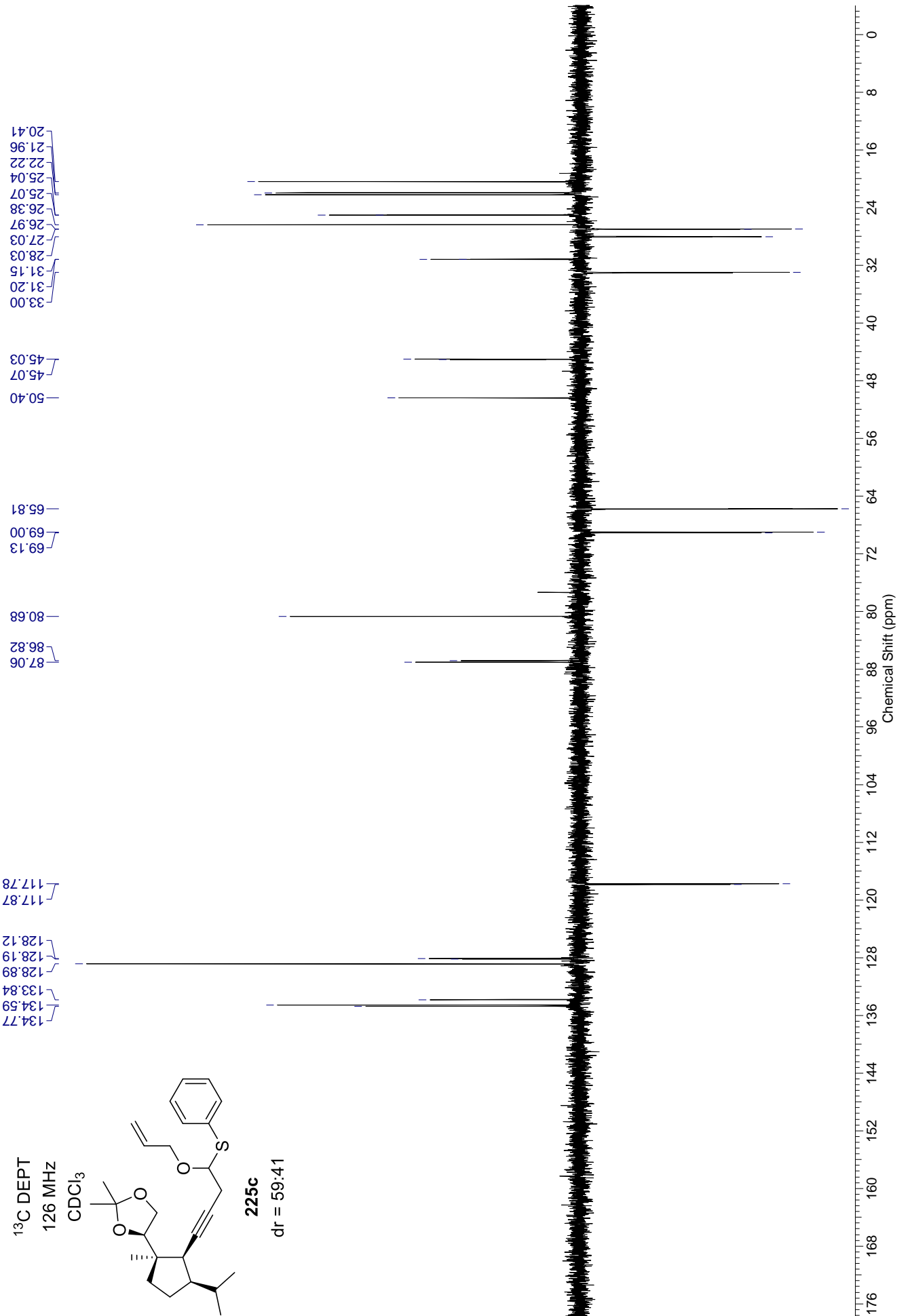


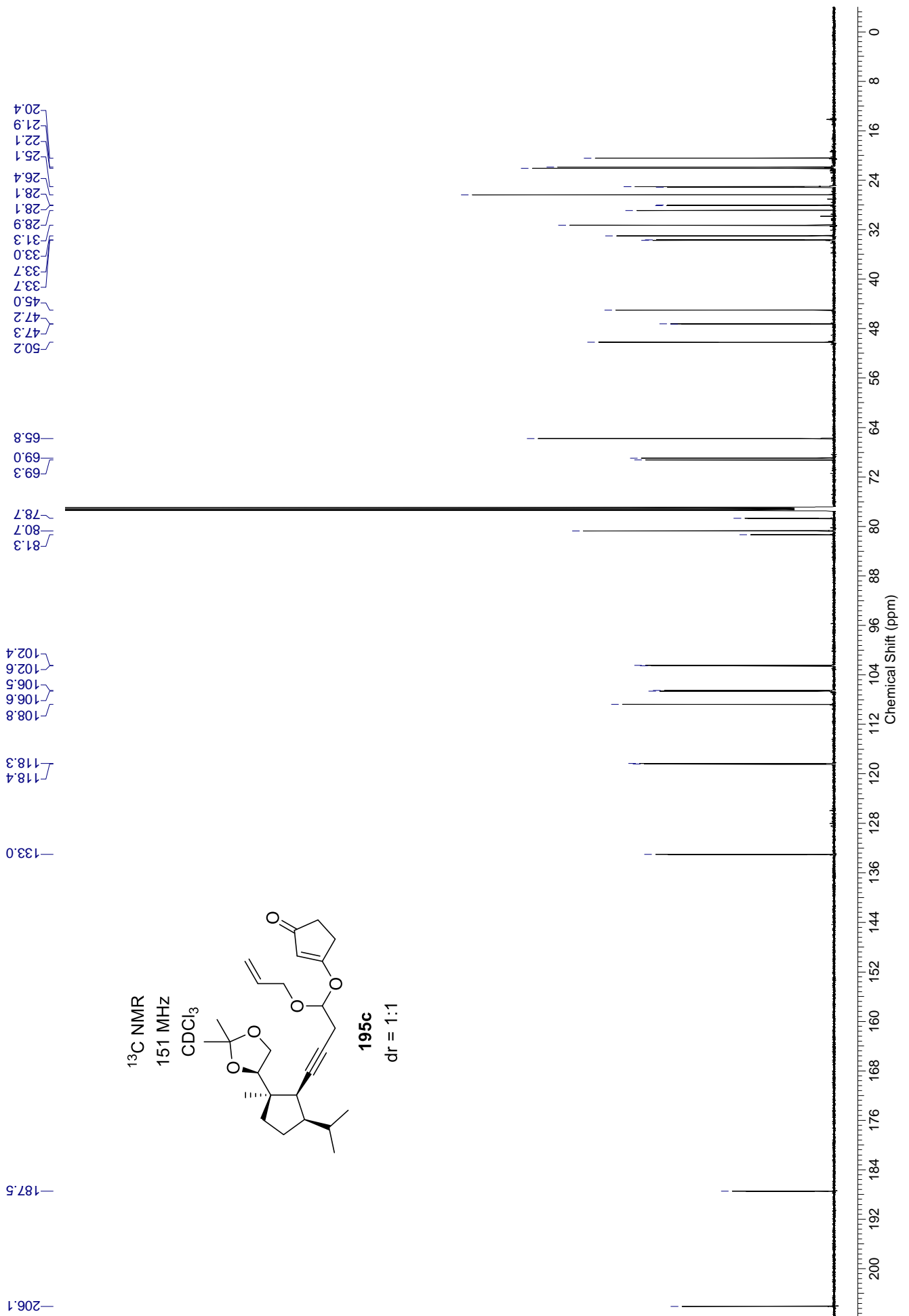


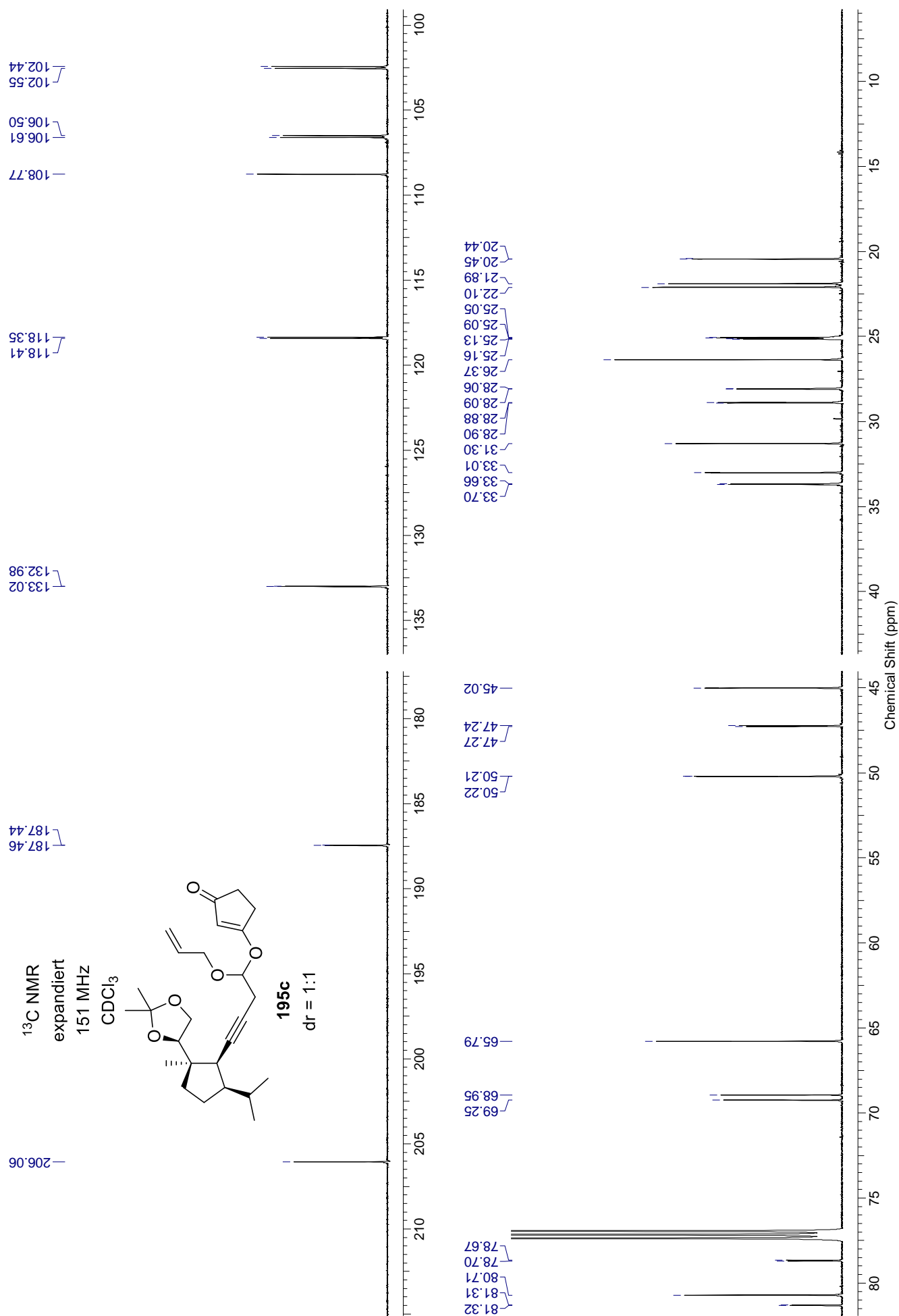


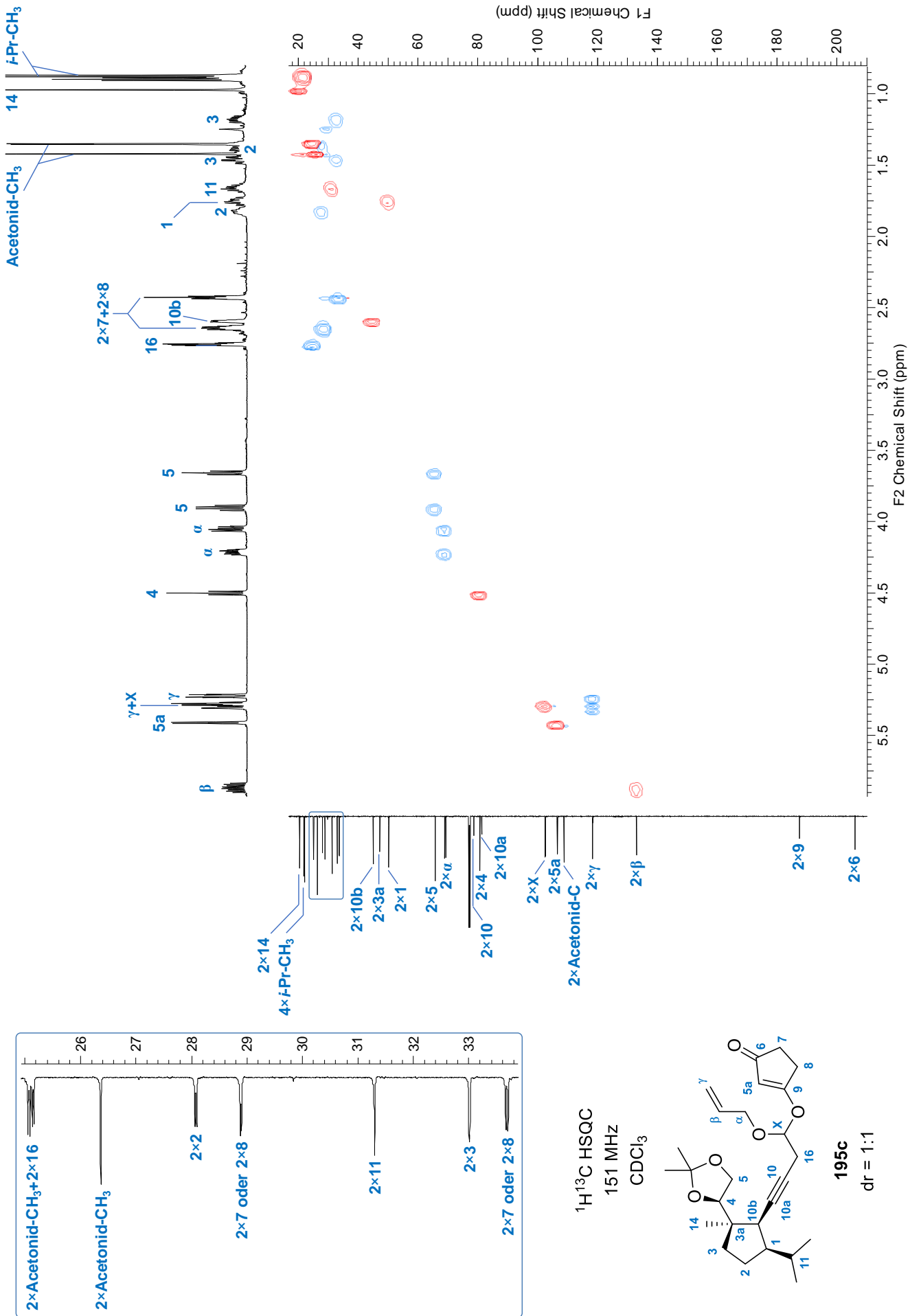


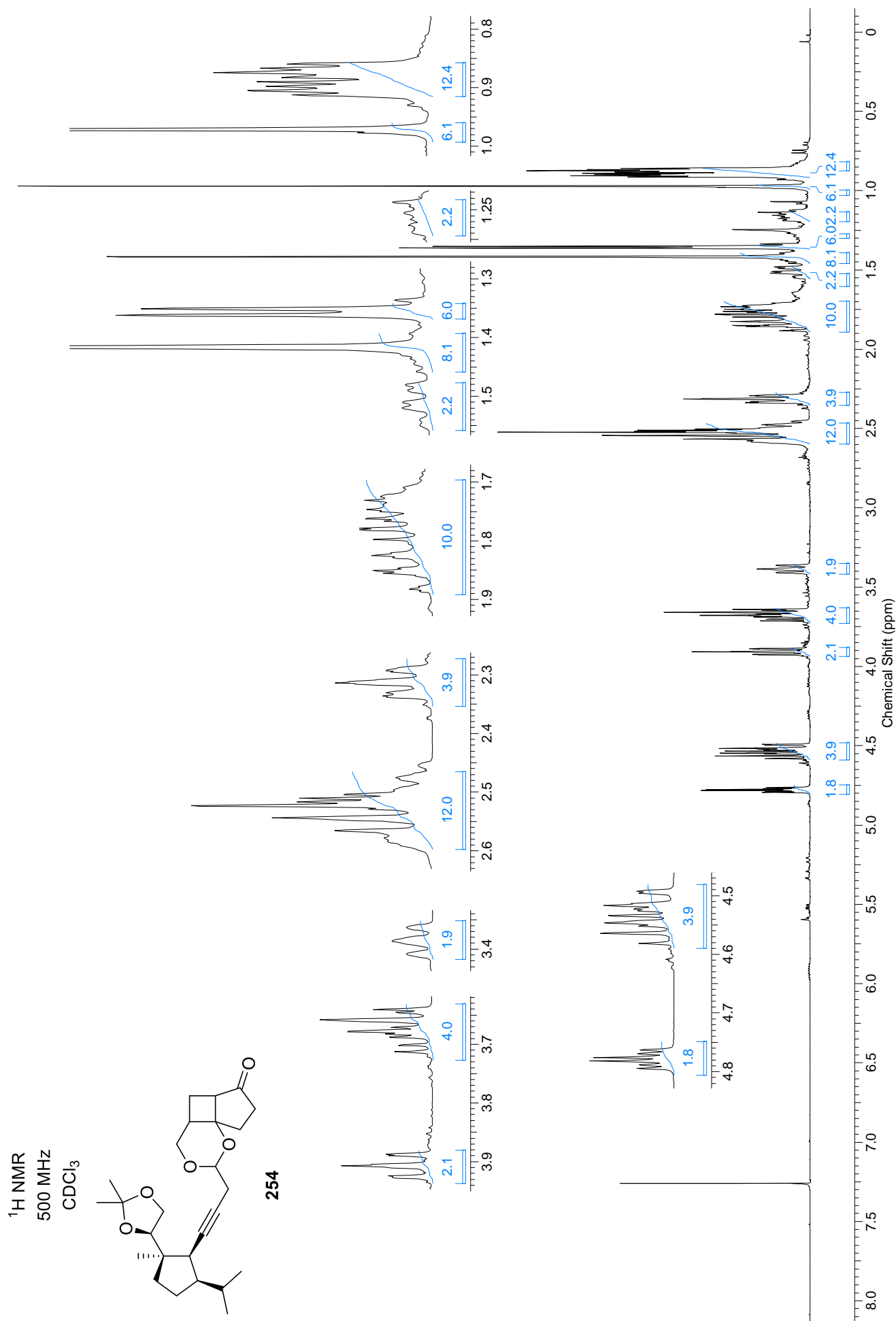


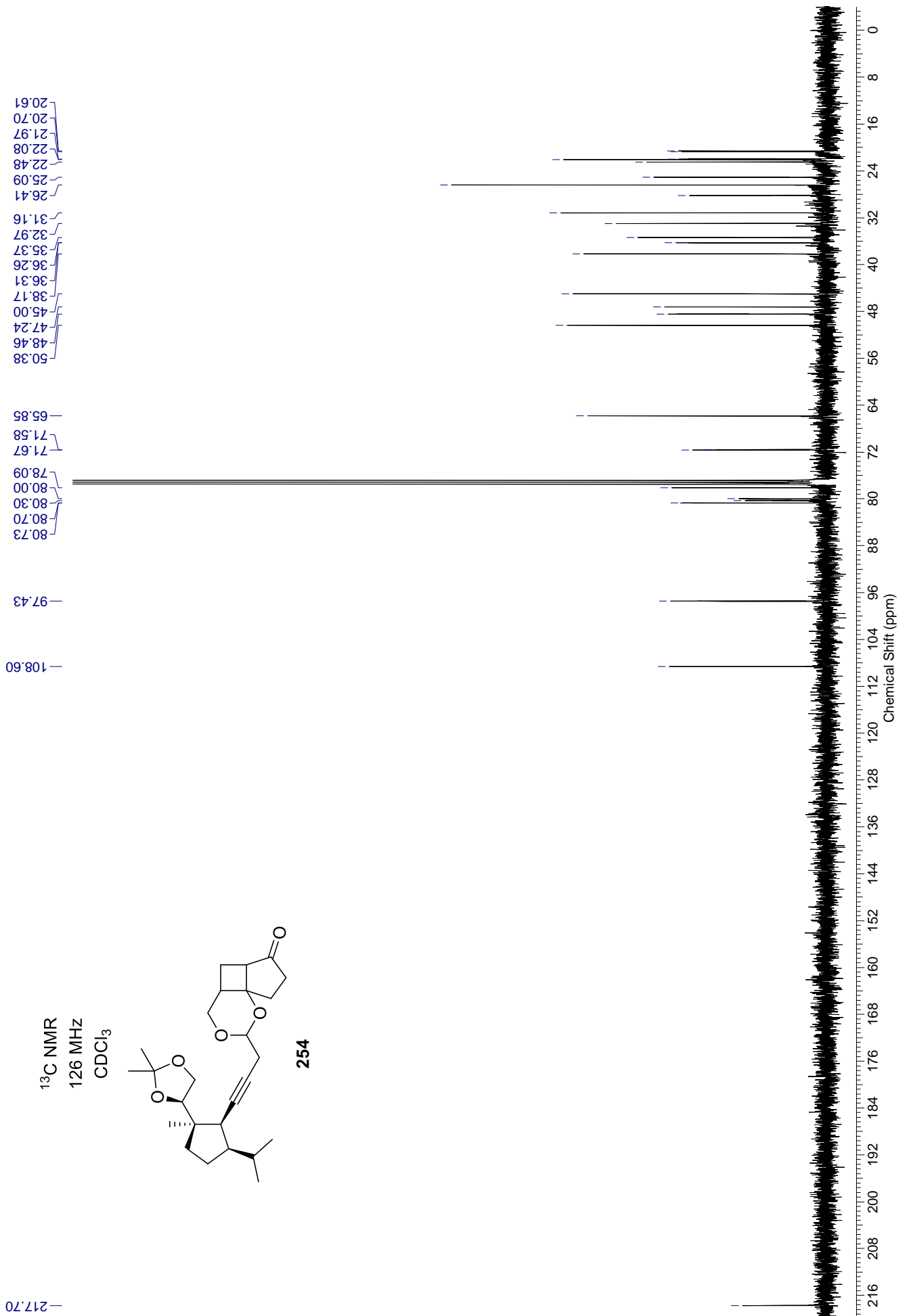


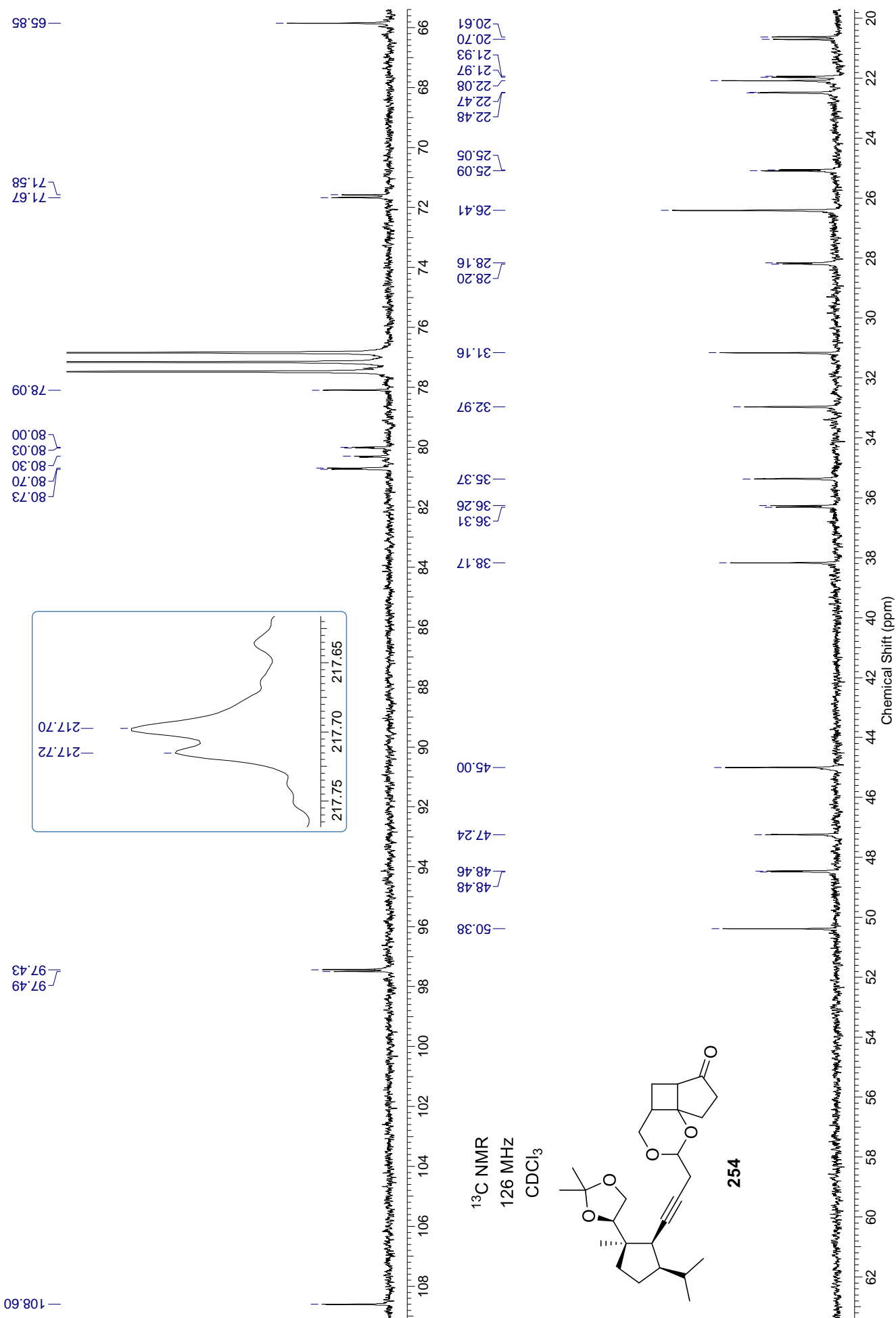


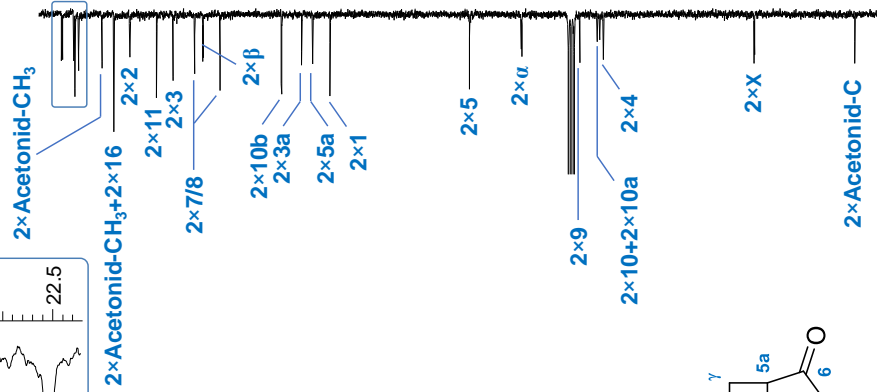
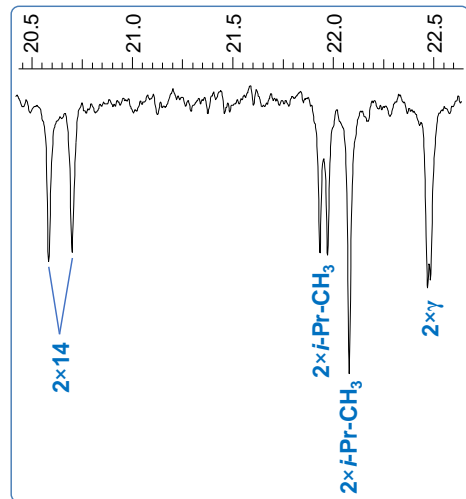




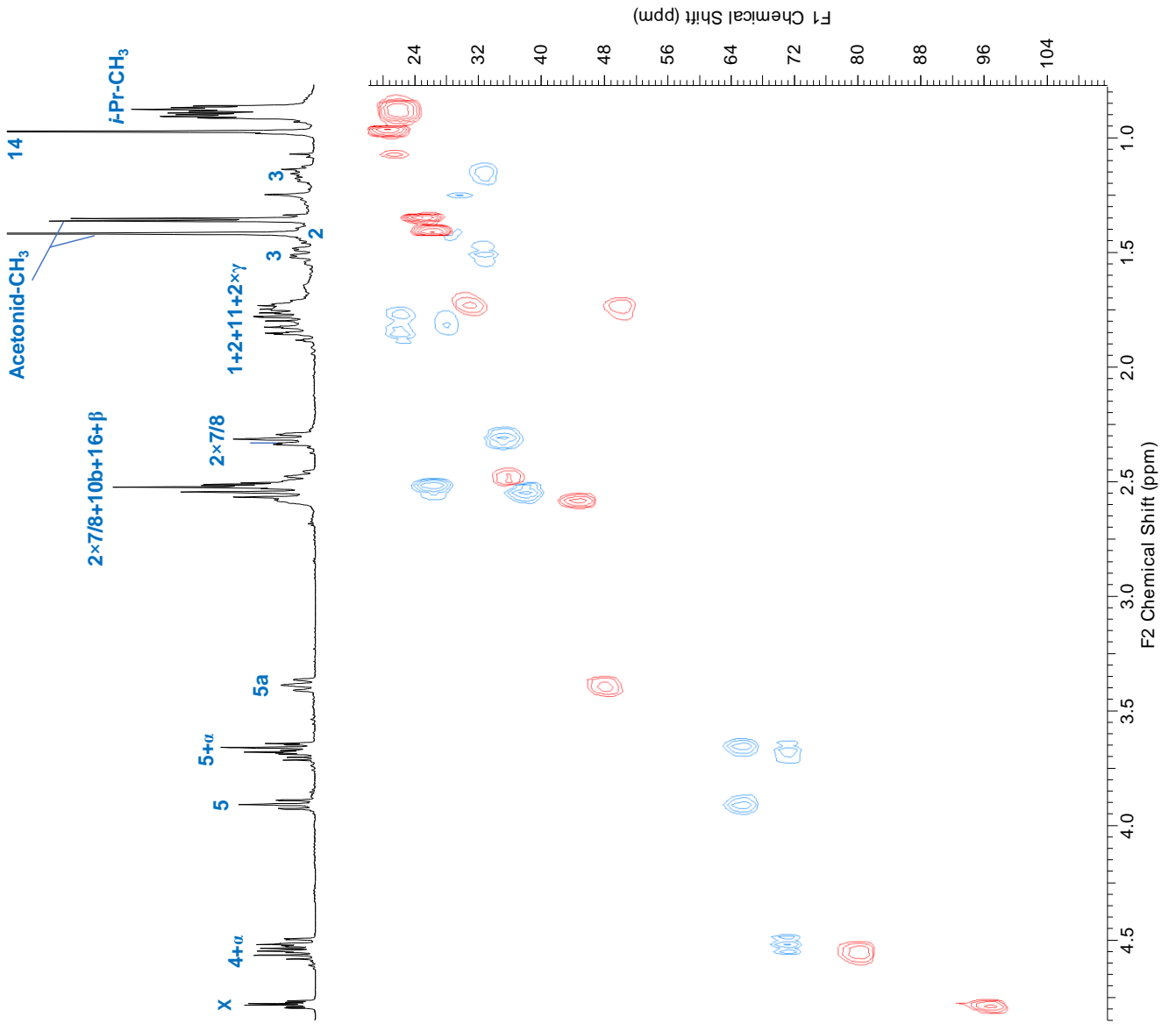
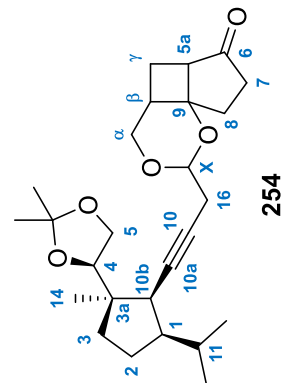




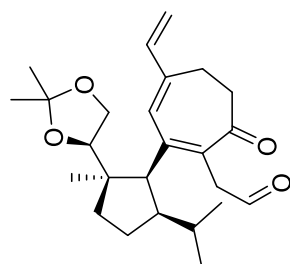




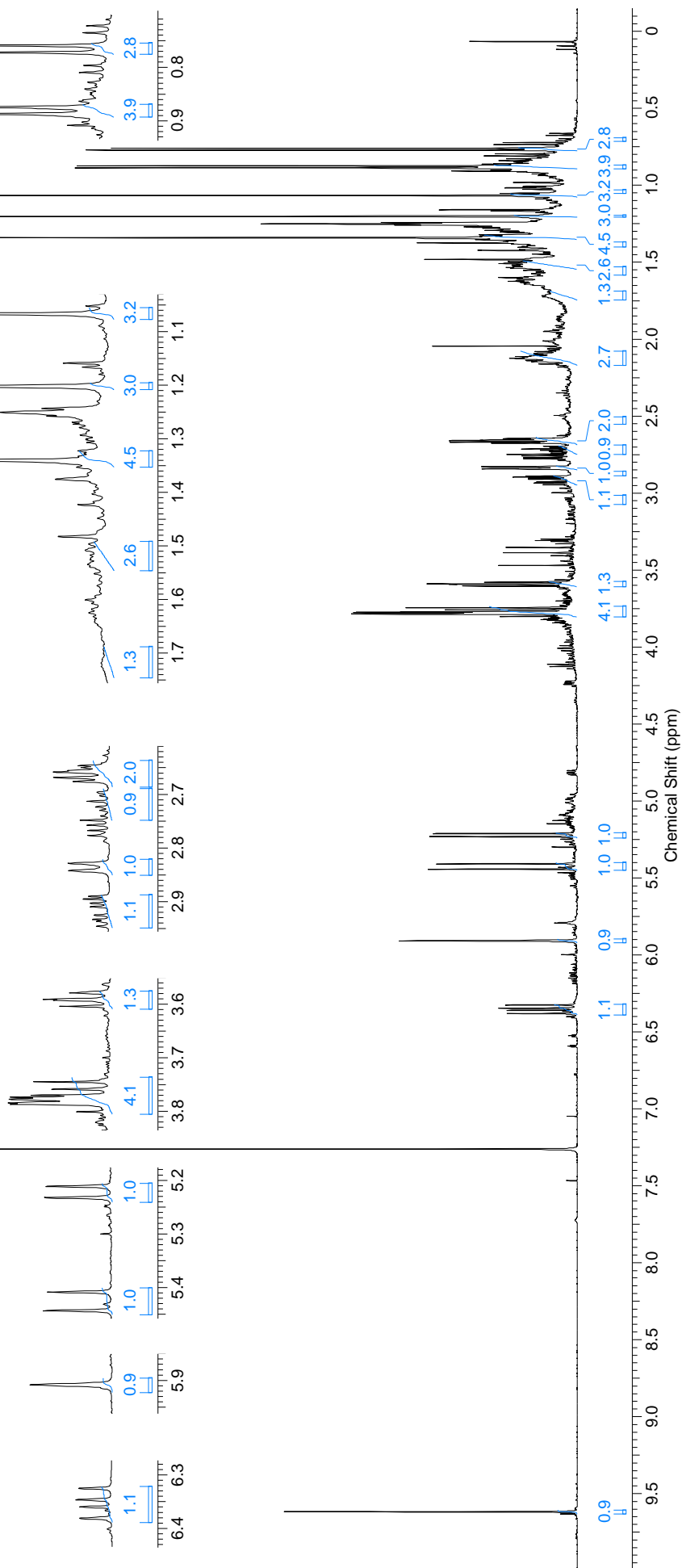
¹³C HSQC
126 MHz
CDCl₃

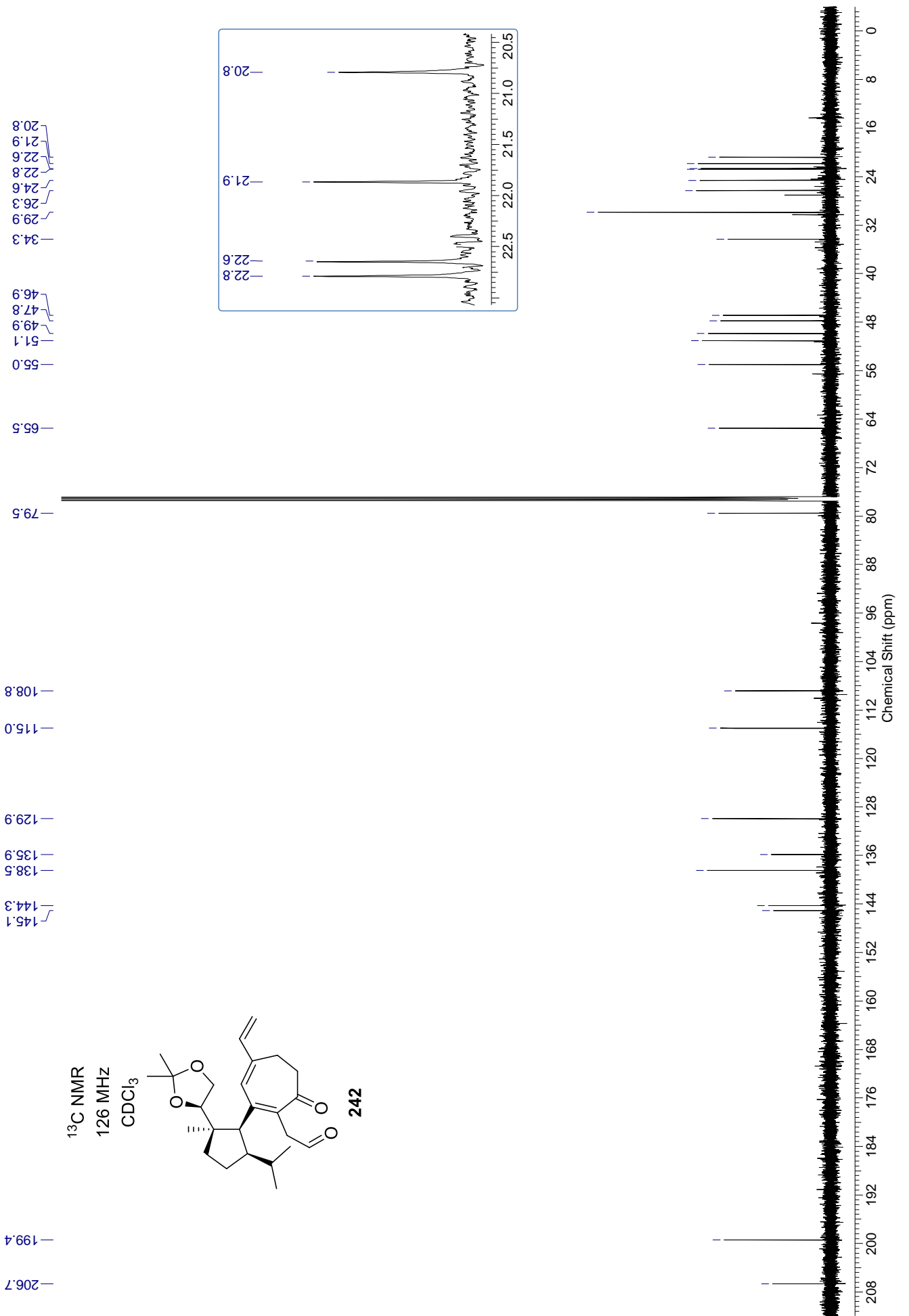


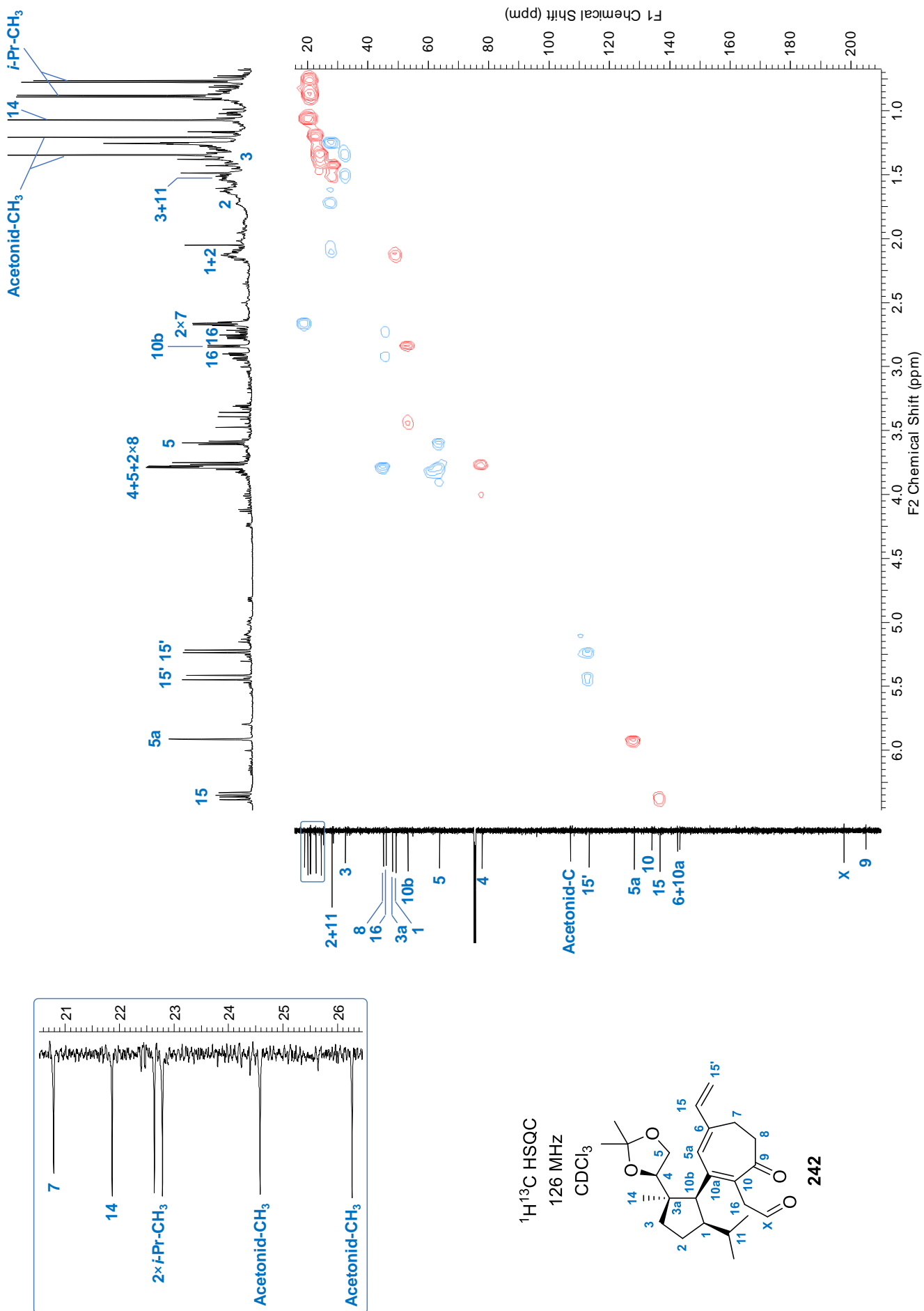
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3



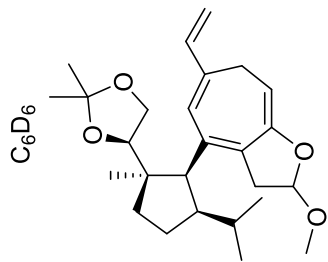
242





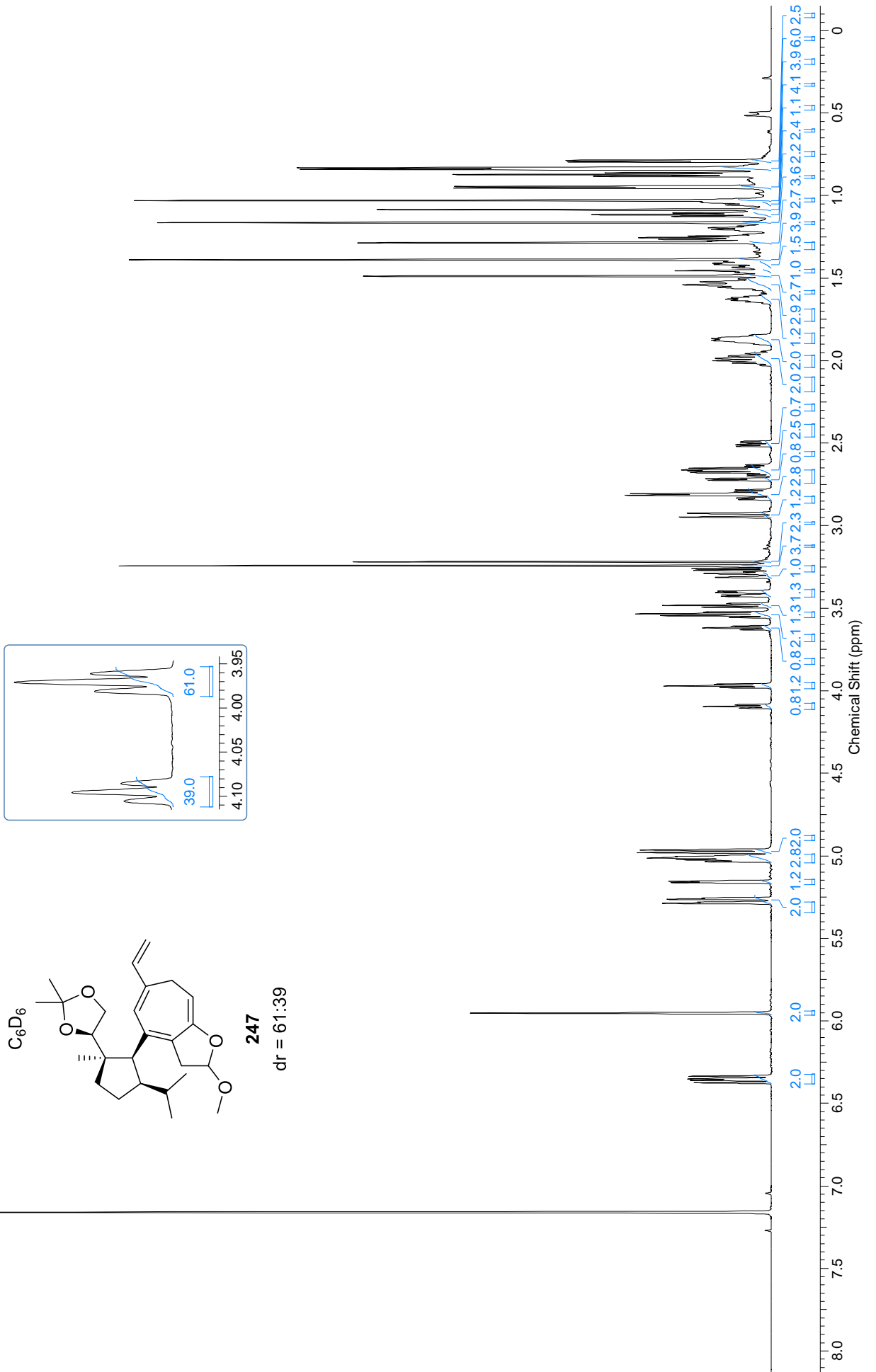


¹H NMR
700 MHz
C₆D₆

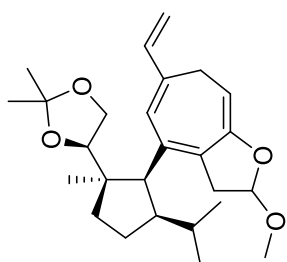


247

dr = 61:39

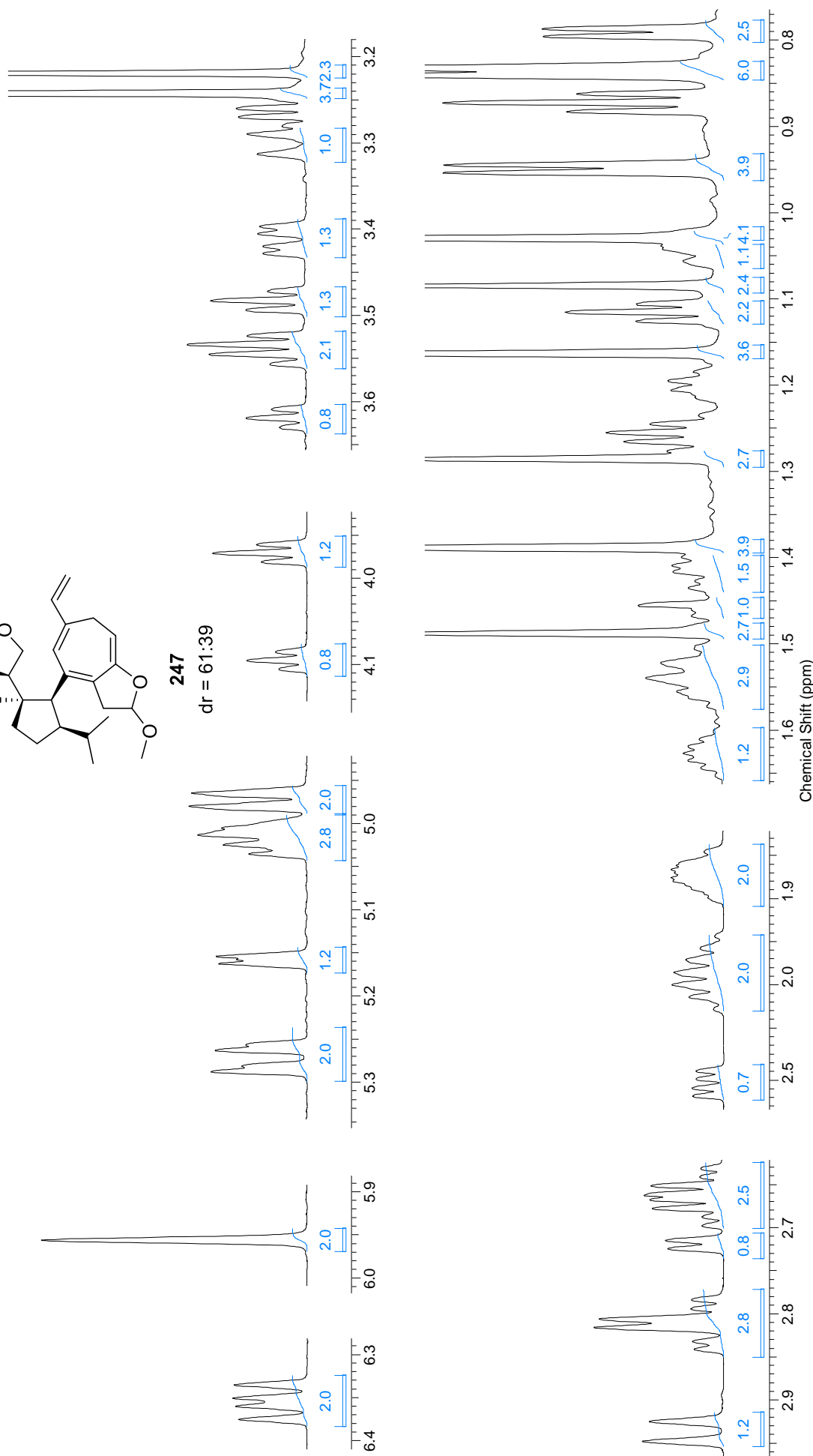


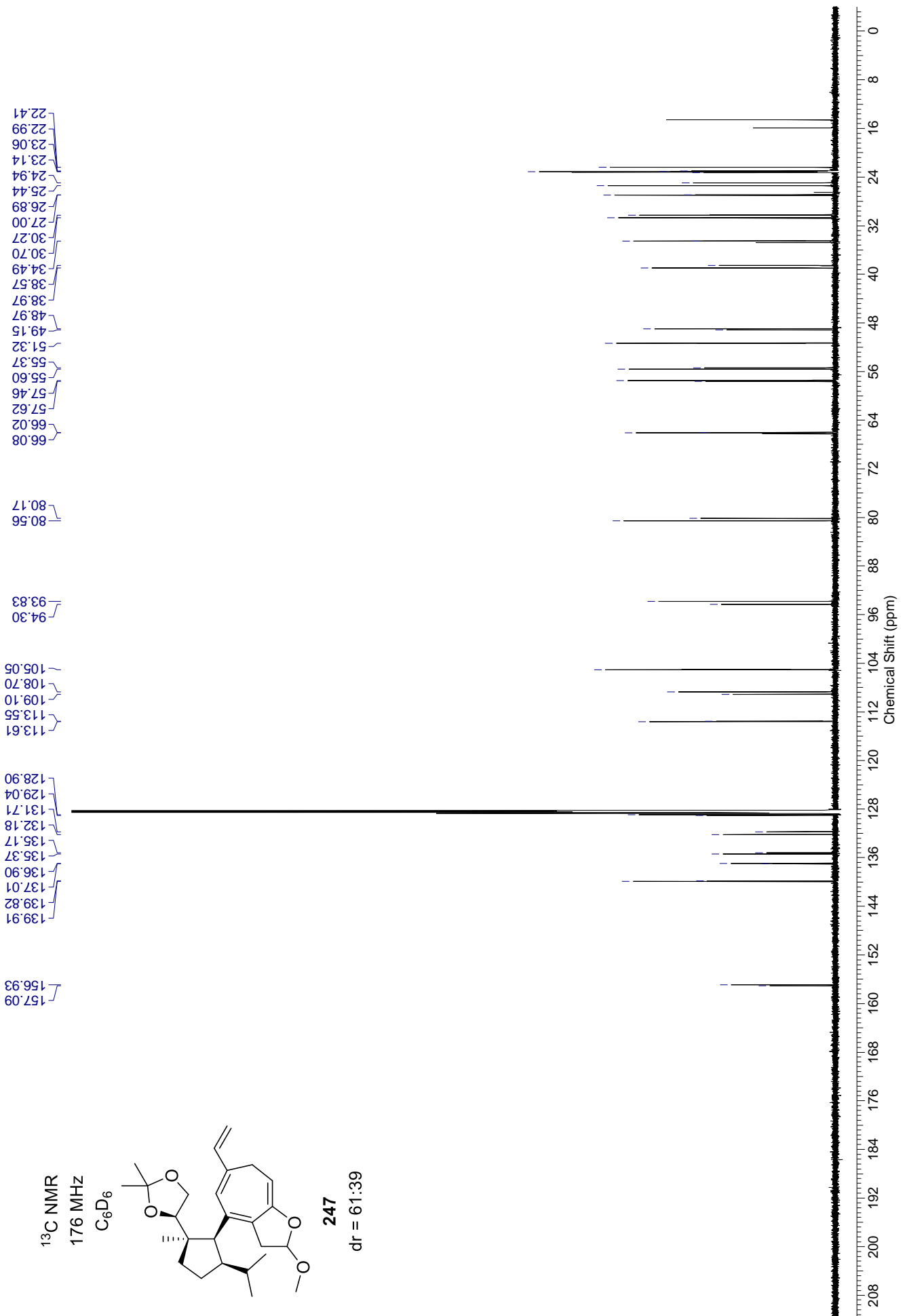
^1H NMR
 expandiert
 700 MHz
 C_6D_6

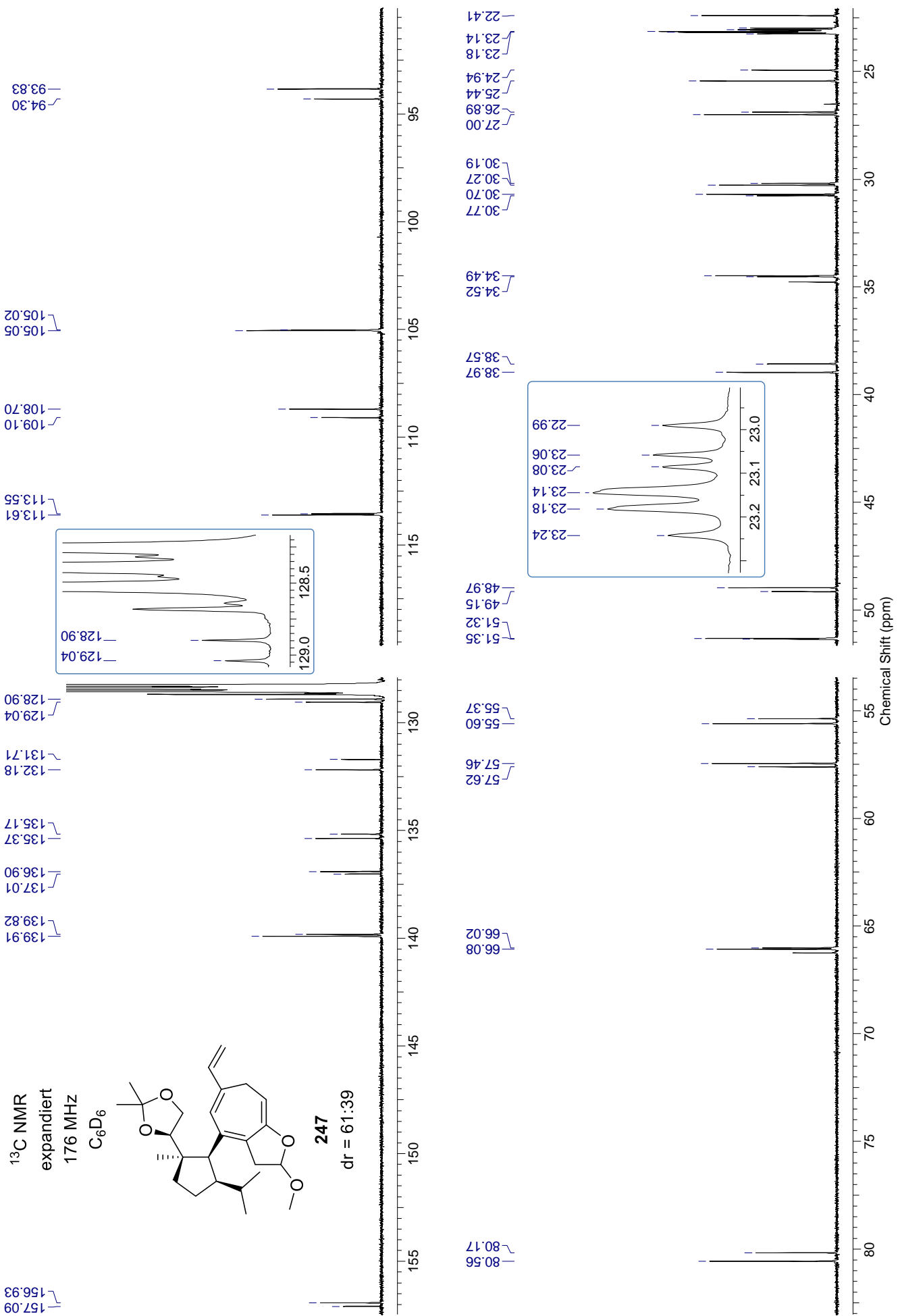


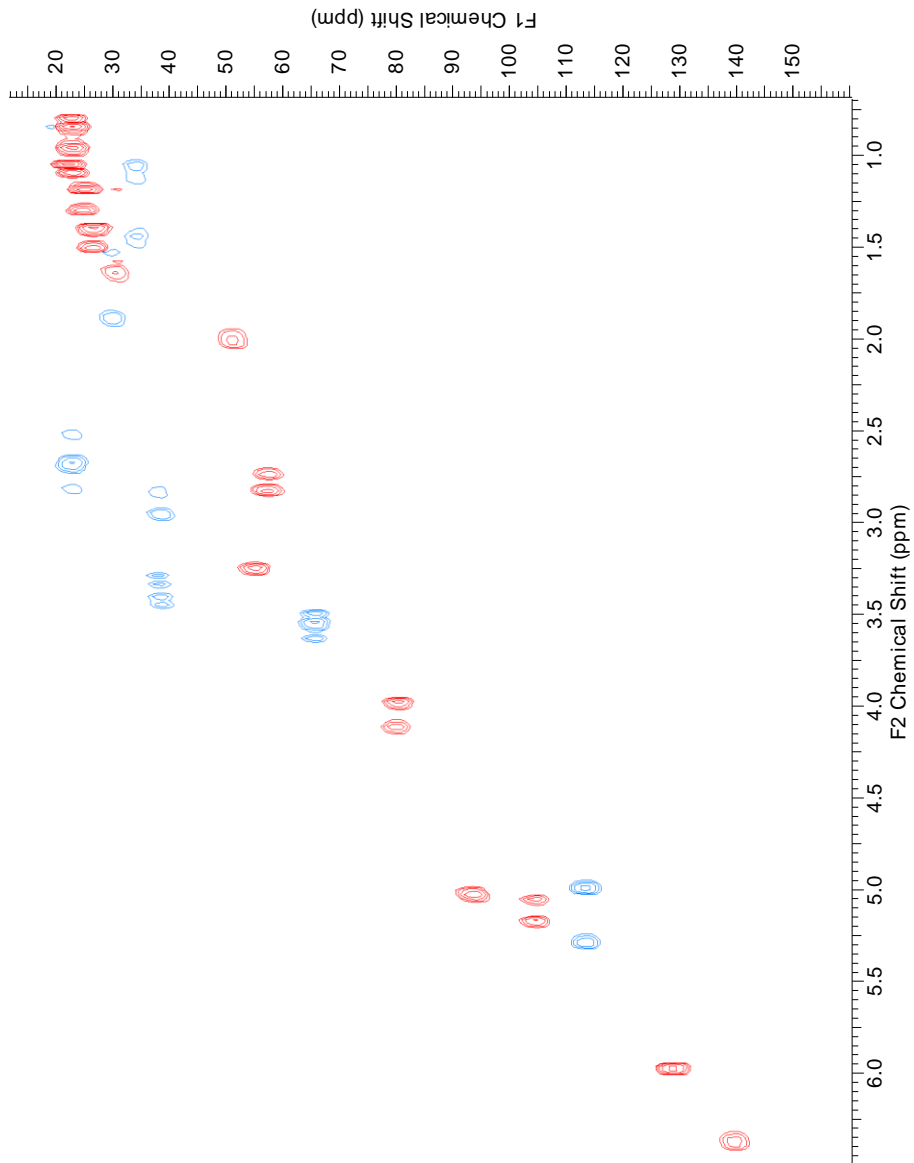
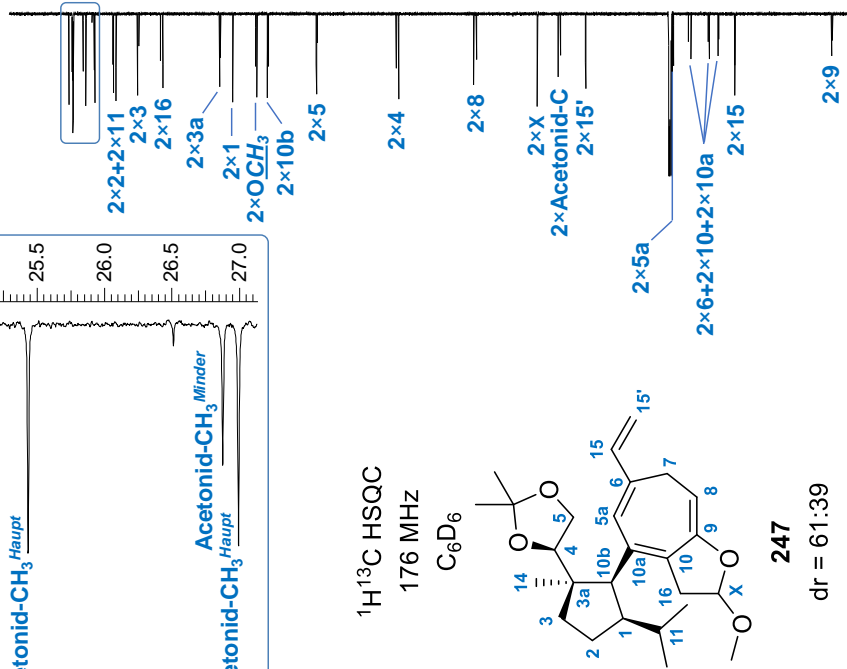
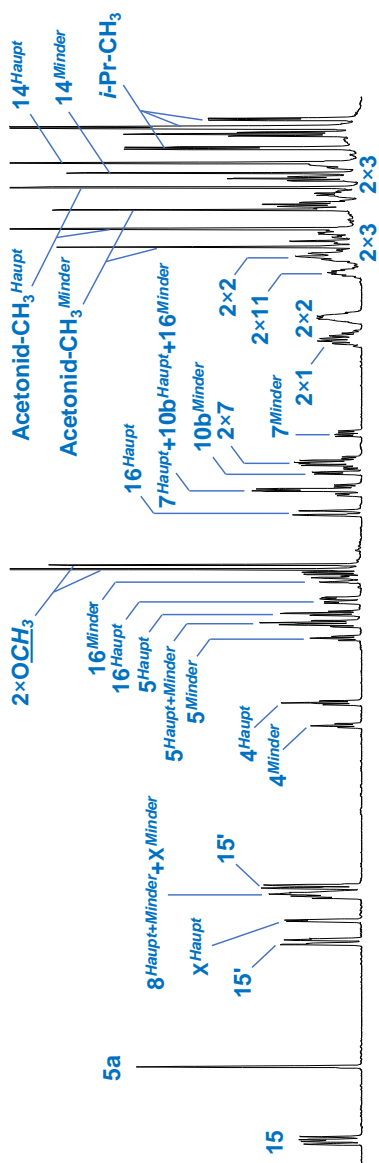
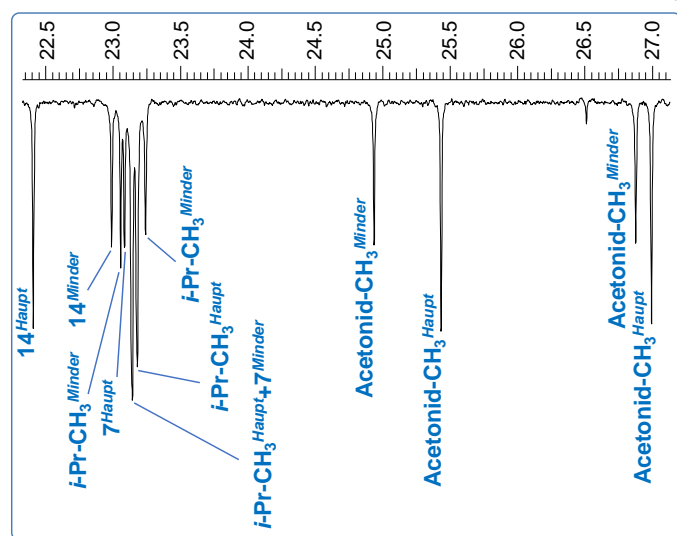
247

dr = 61:39

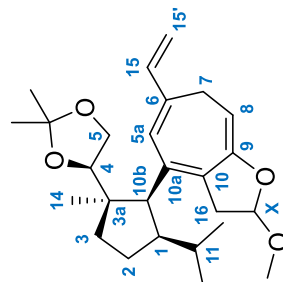






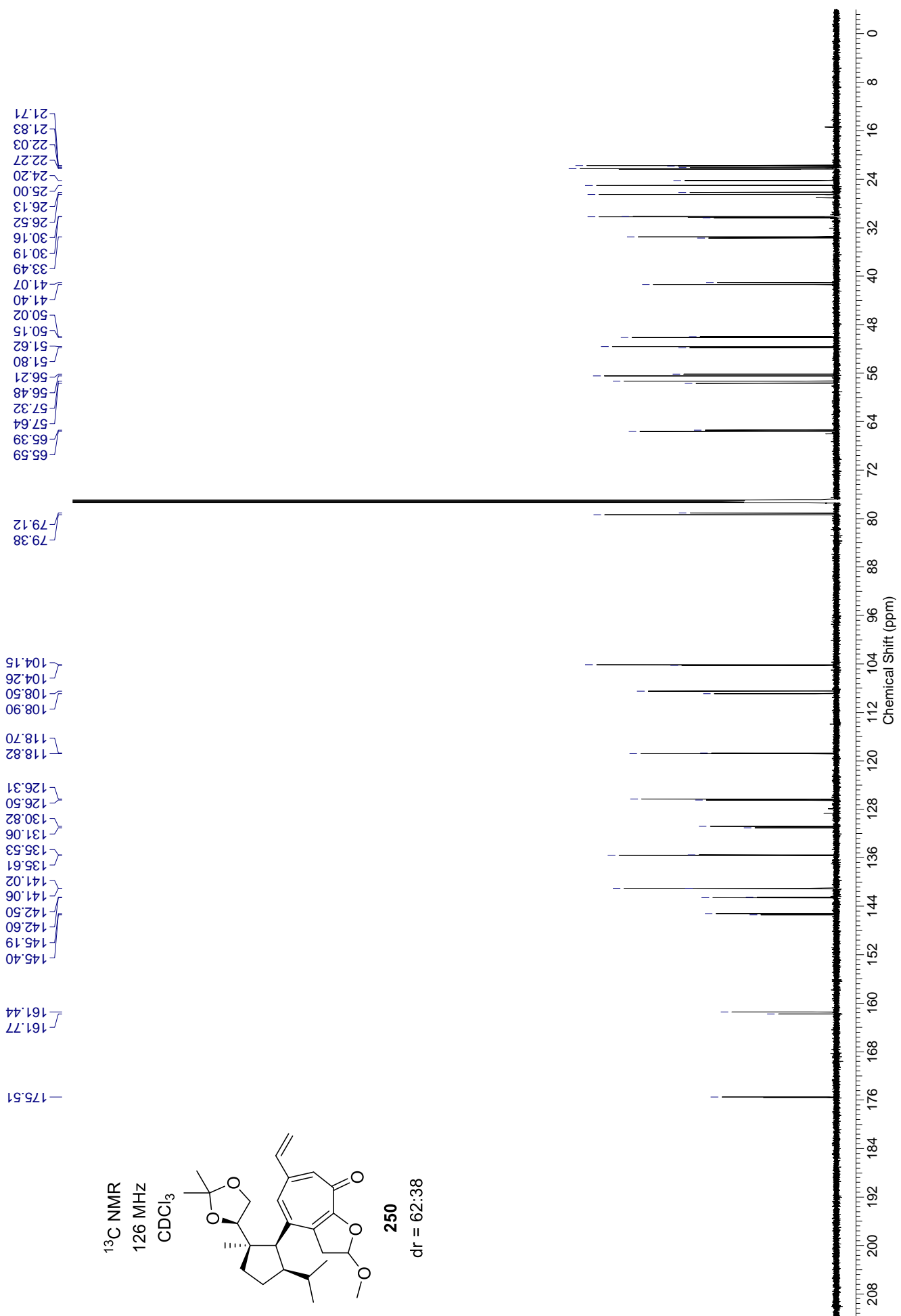


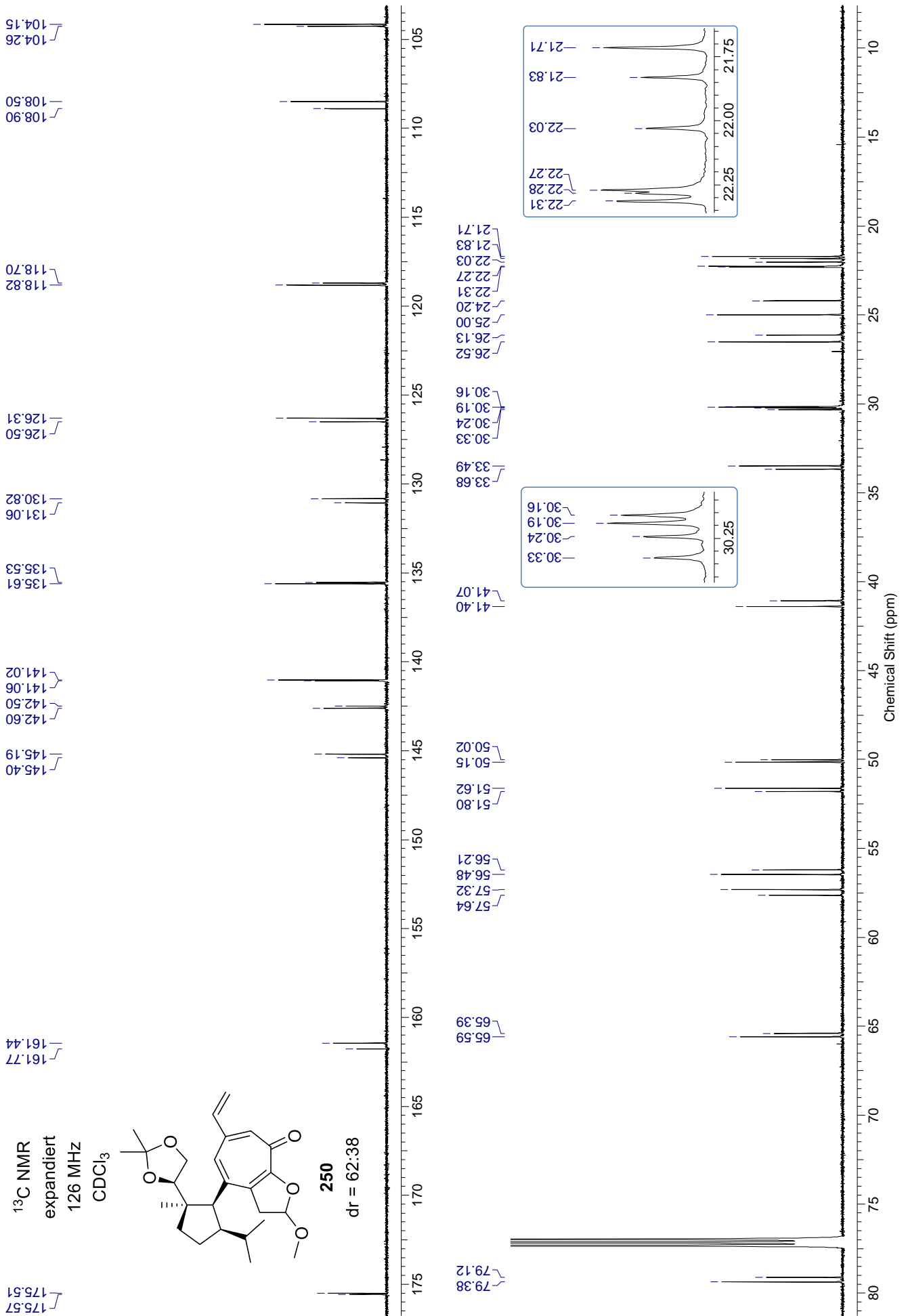
¹H¹³C HSQC
176 MHz
C₆D₆

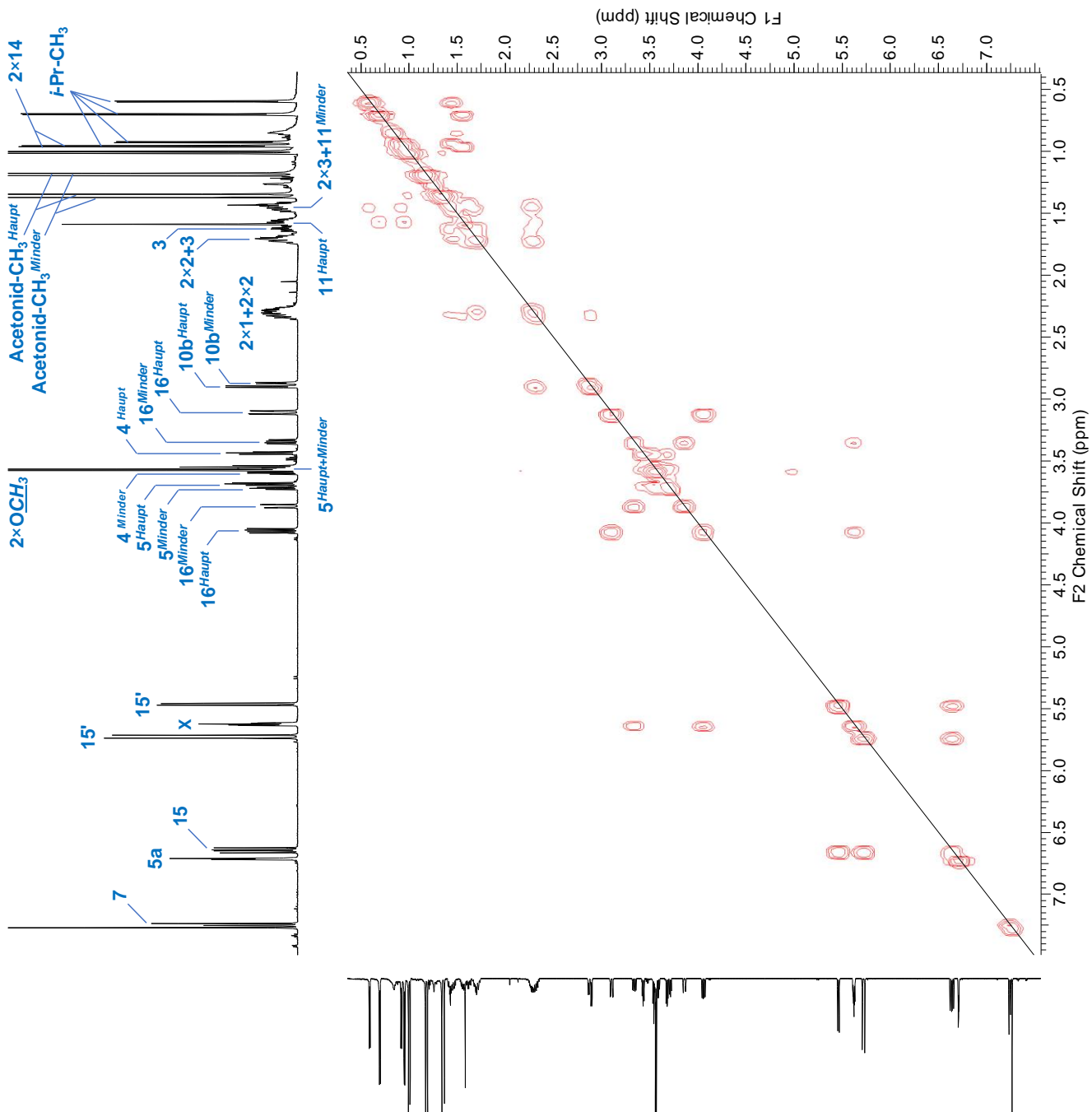


247

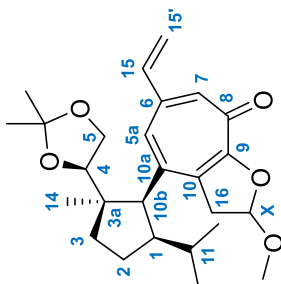
dr = 61:39





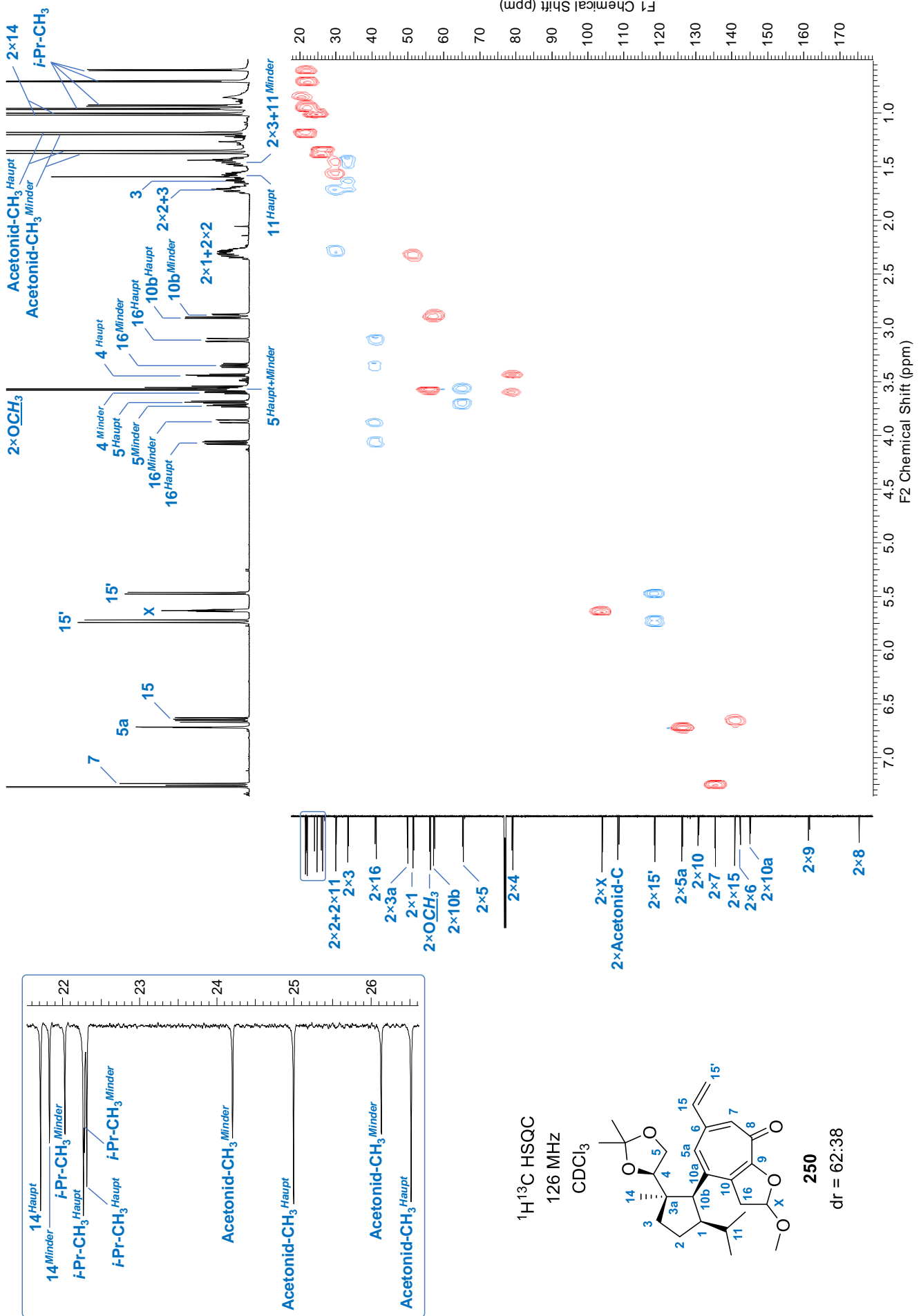


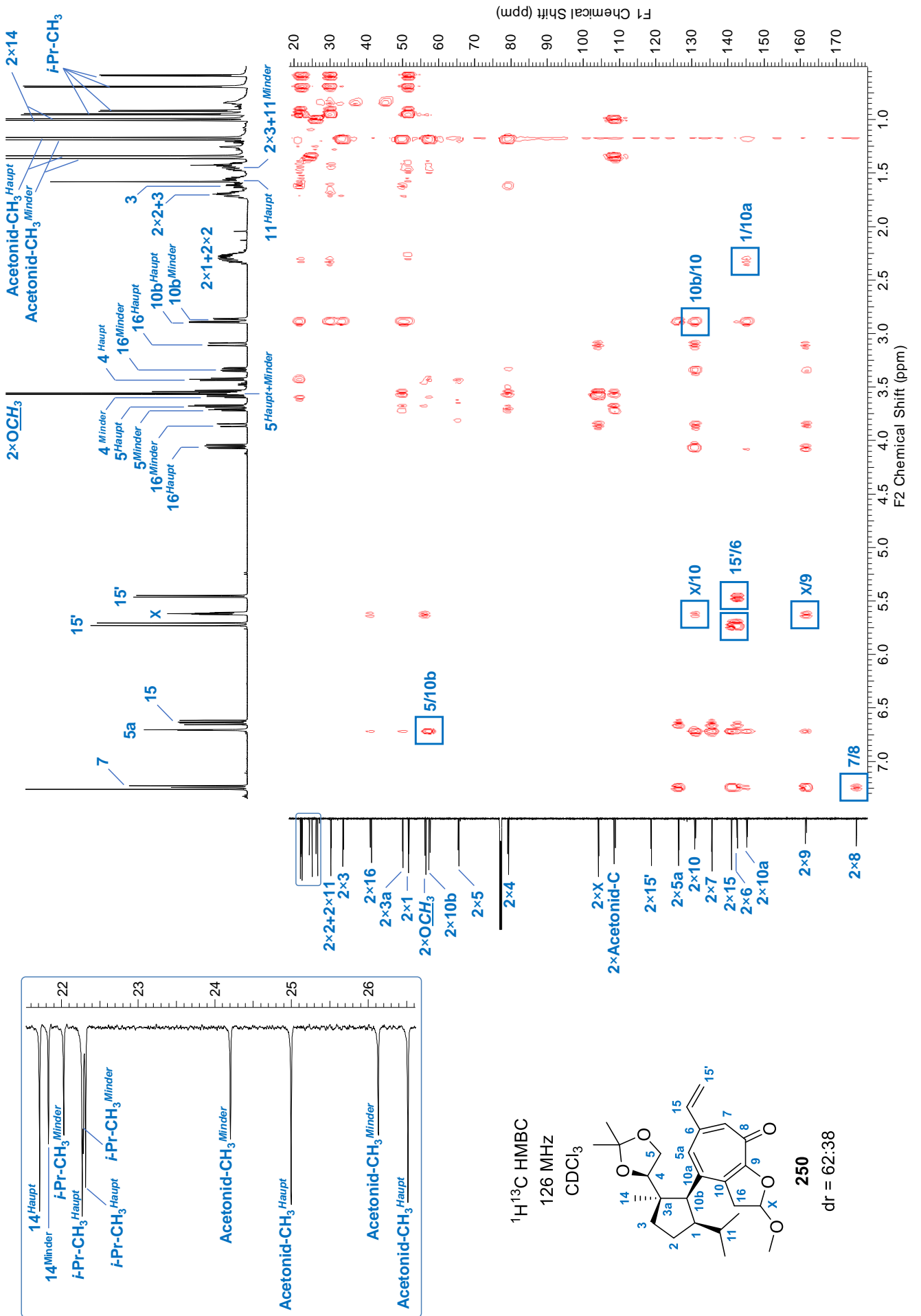
$^1\text{H}^1\text{H}$ COSY
126 MHz
 CDCl_3

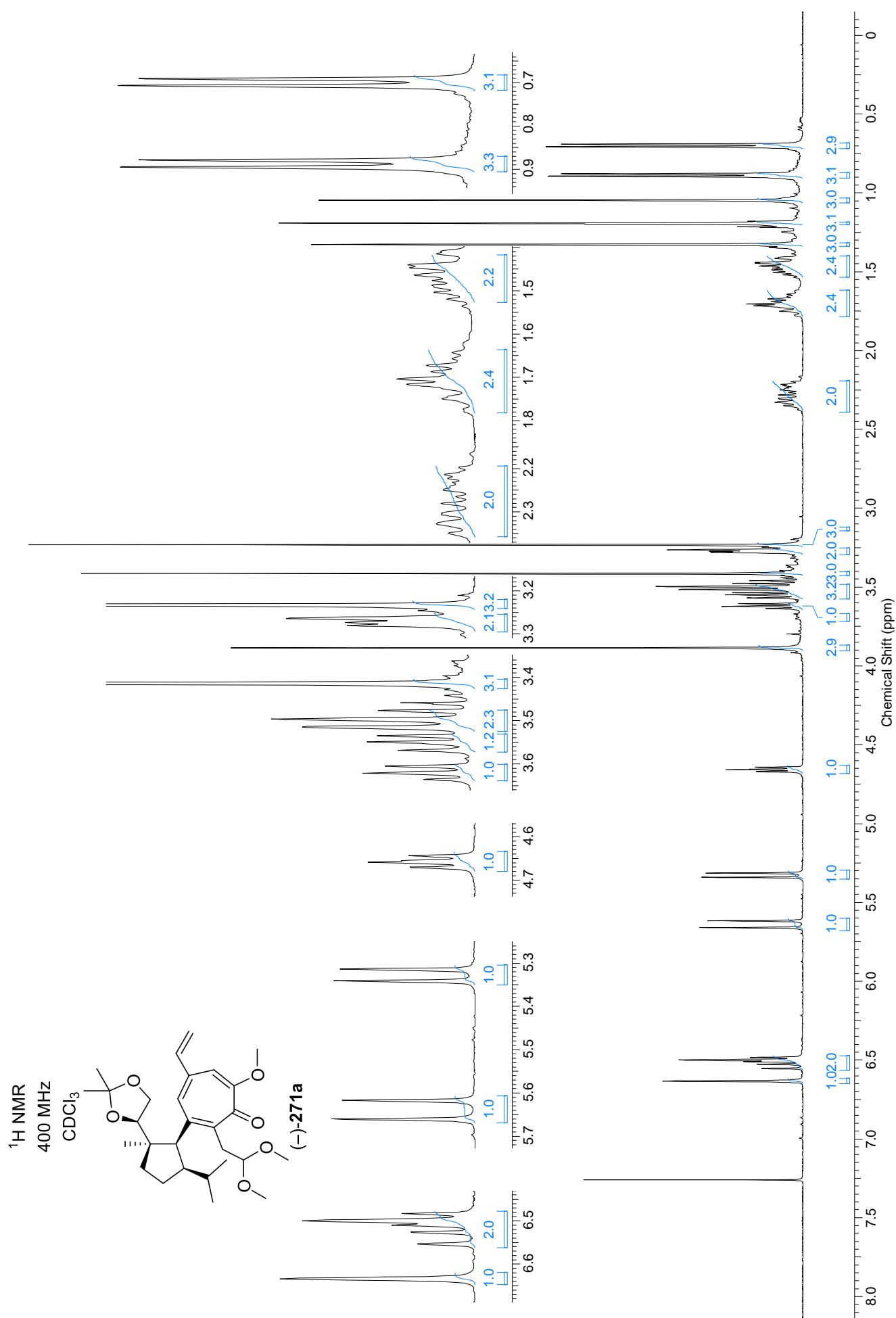


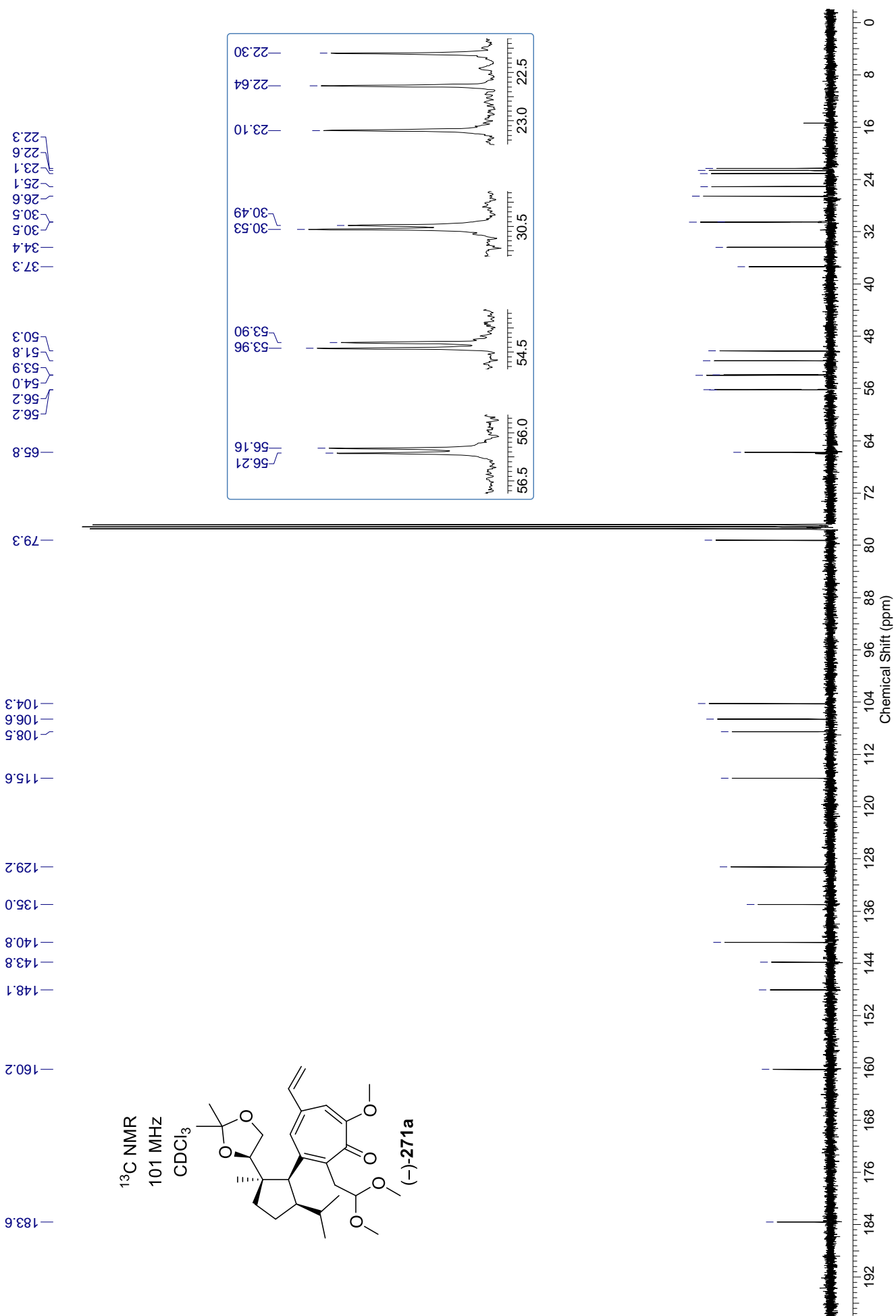
250

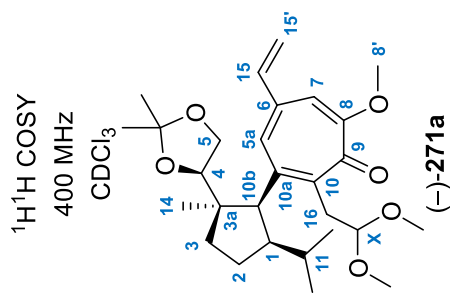
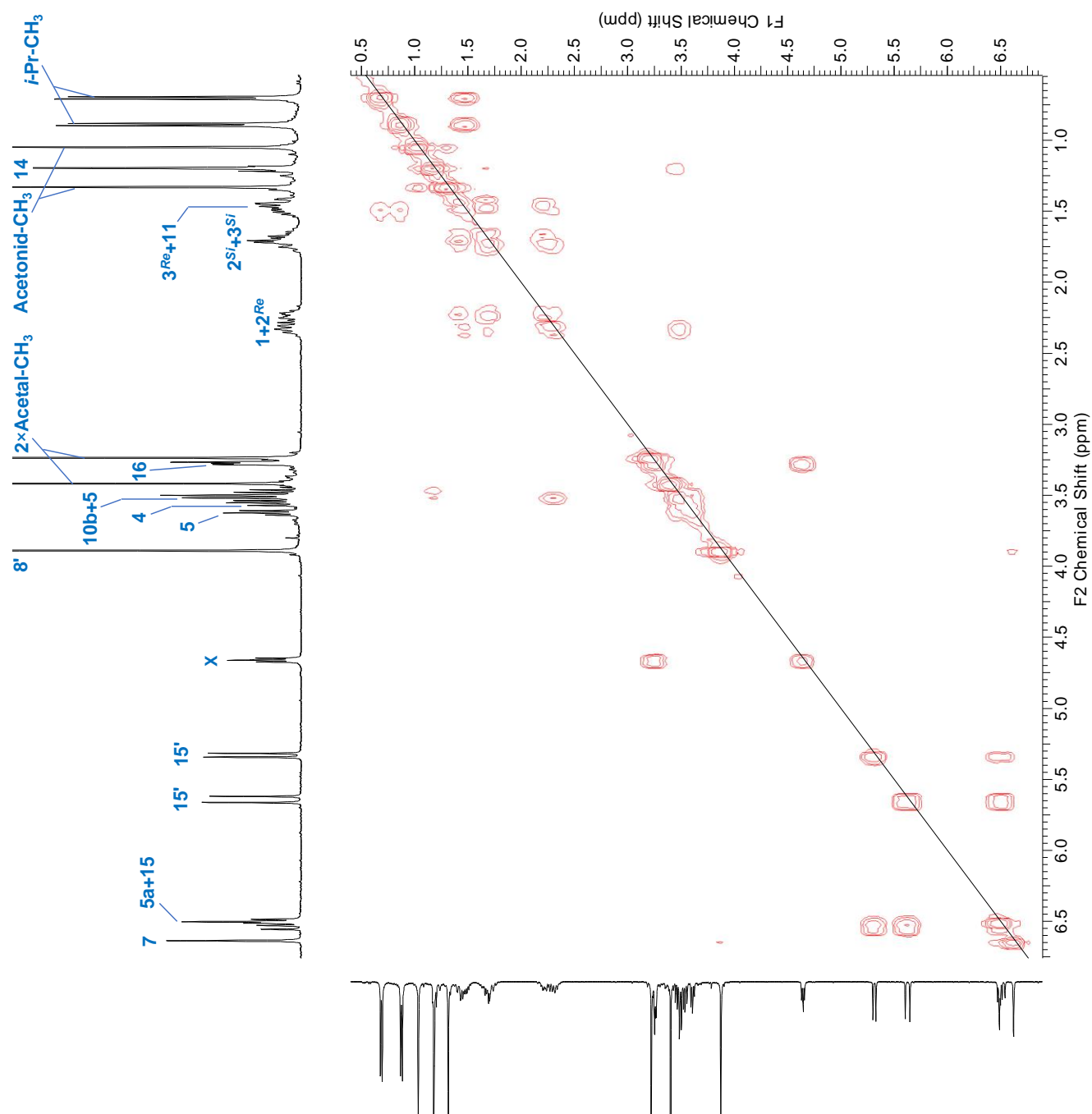
dr = 62:38

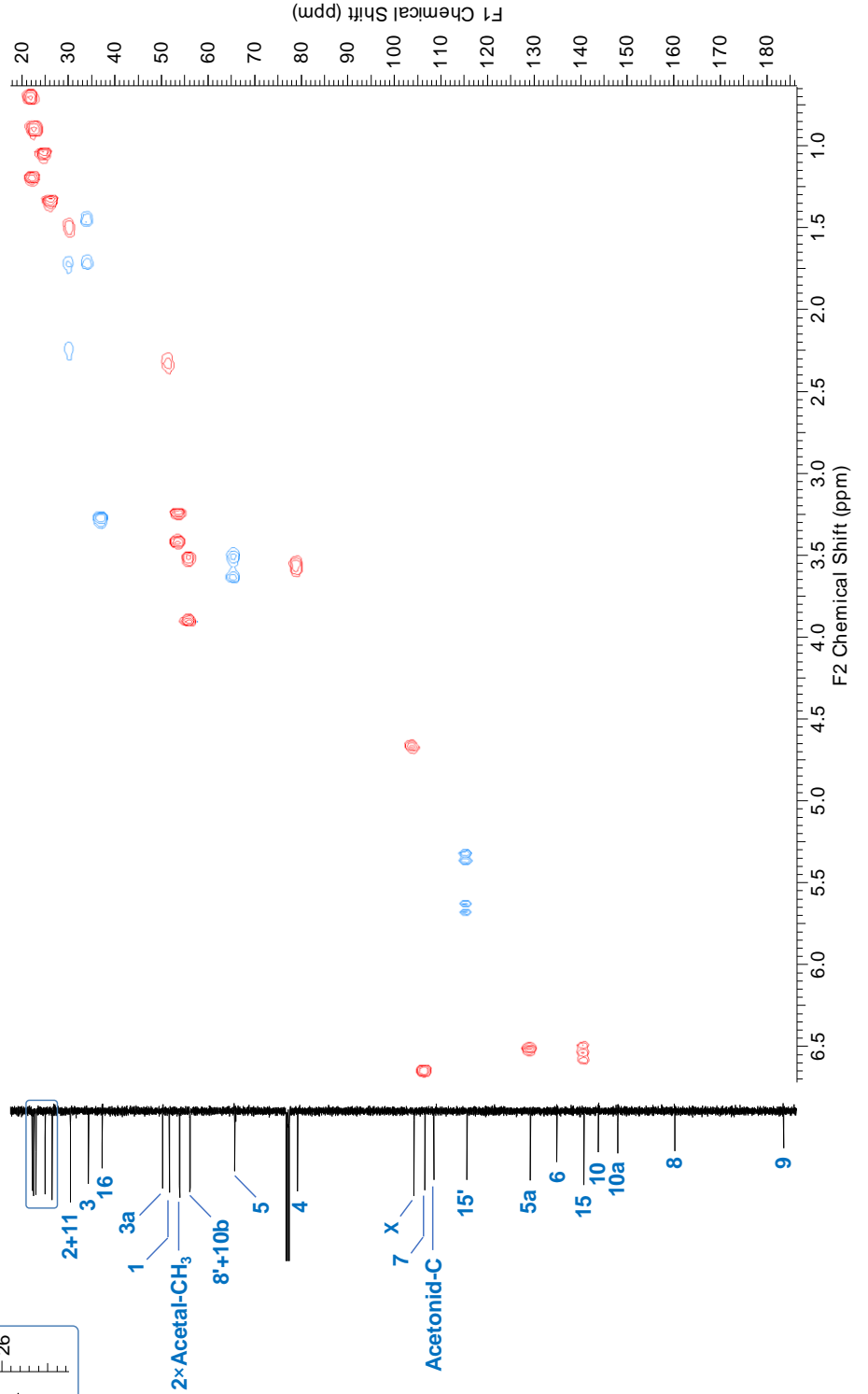
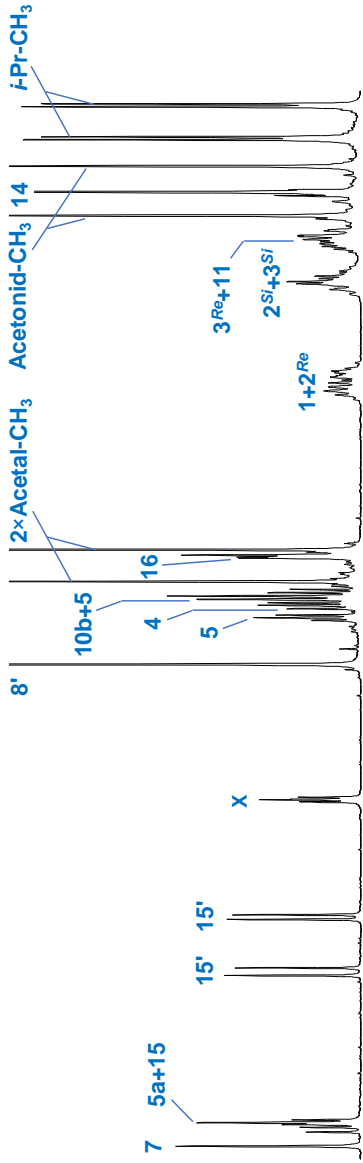
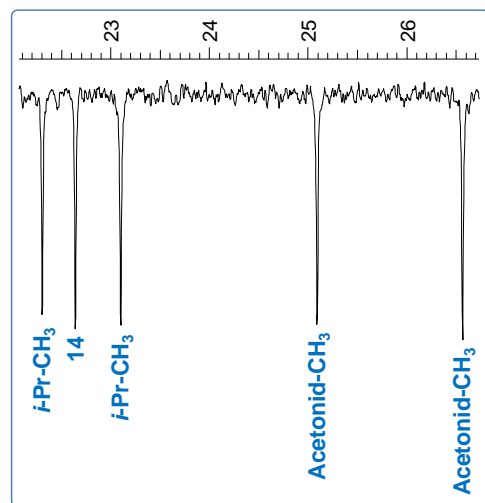




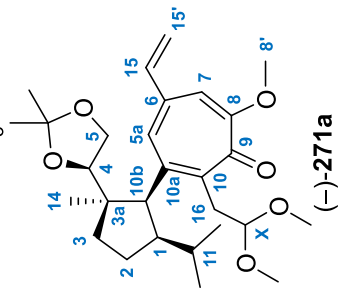


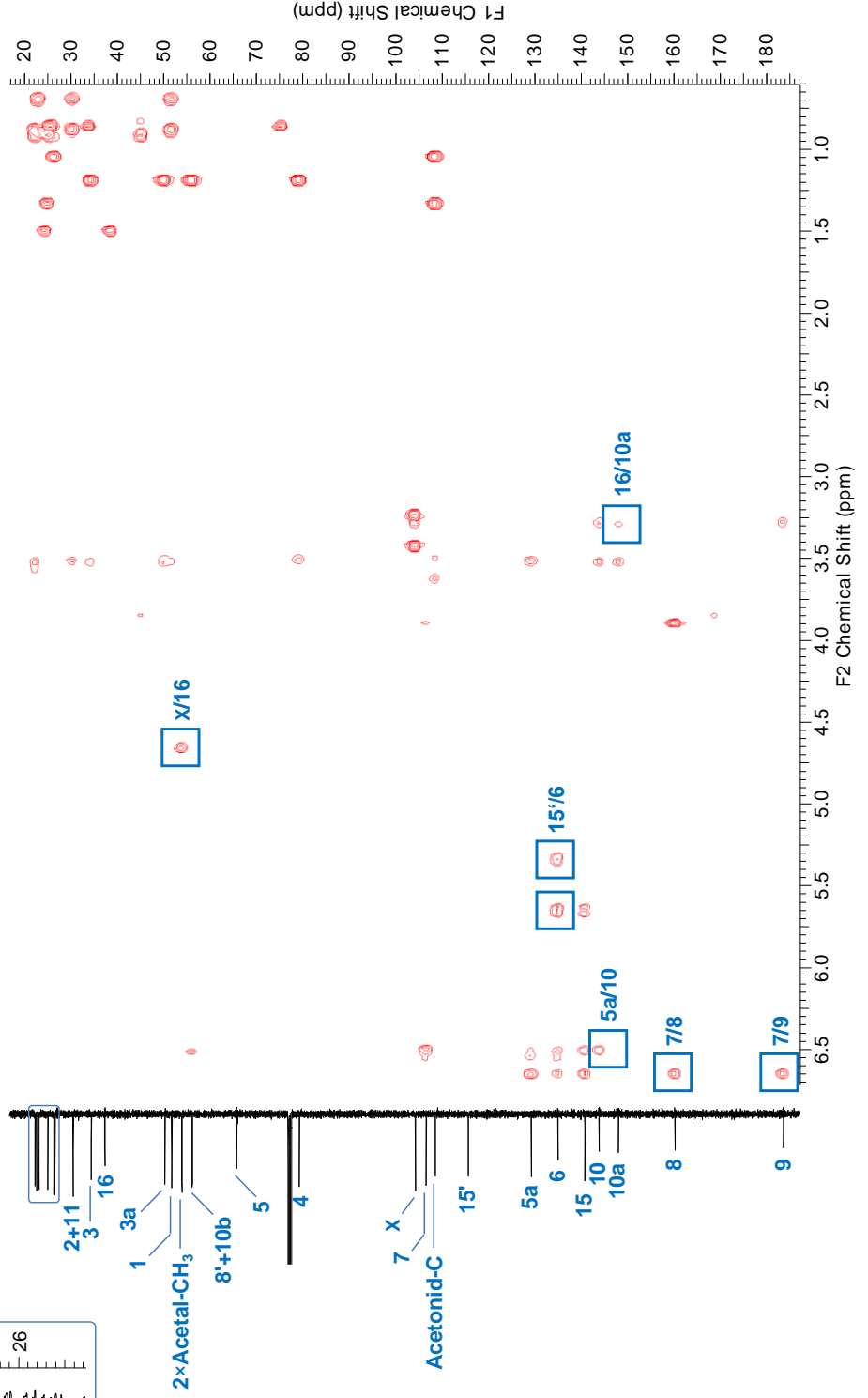
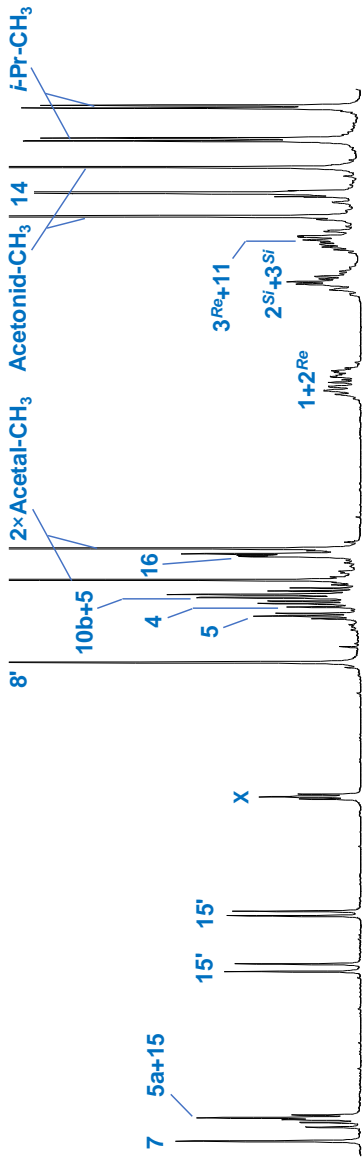




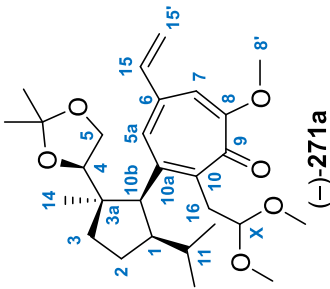


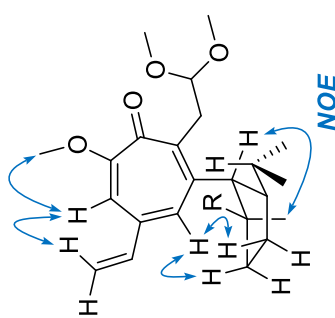
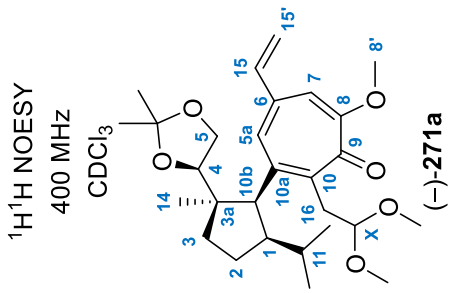
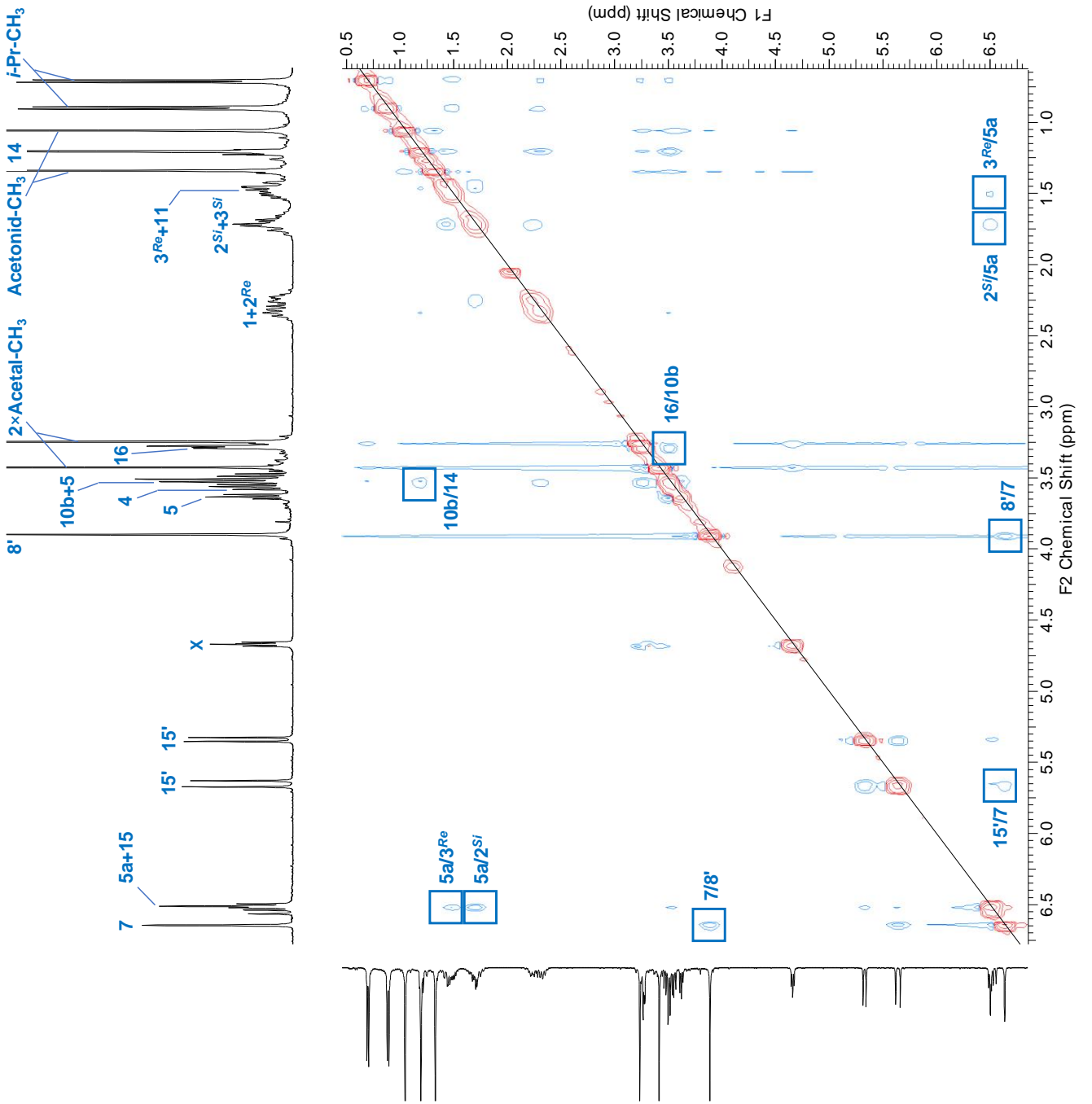
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC
101 MHz
 CDCl_3



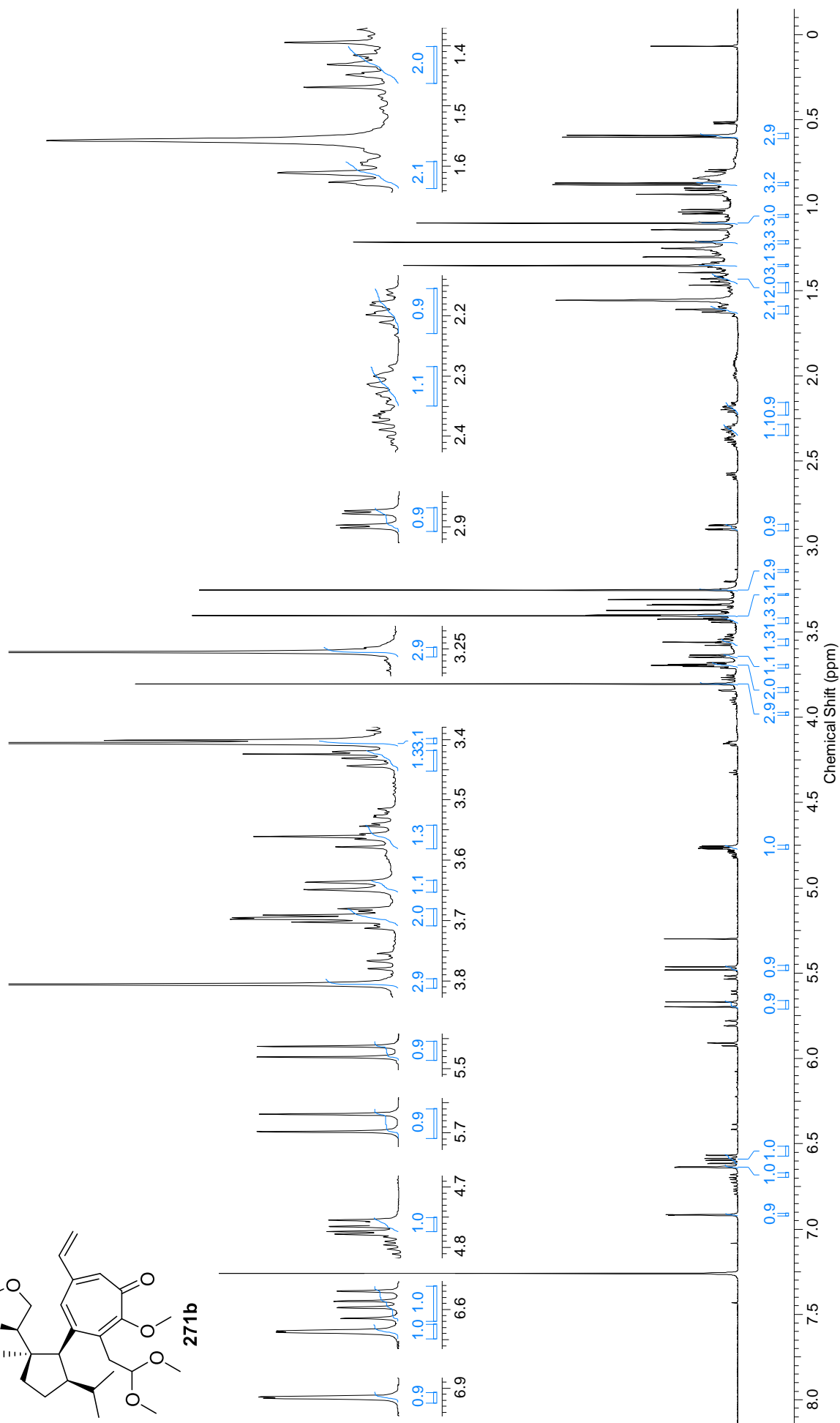
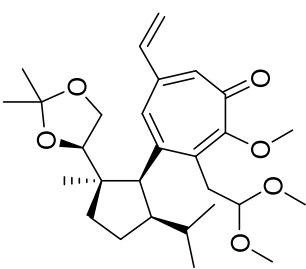


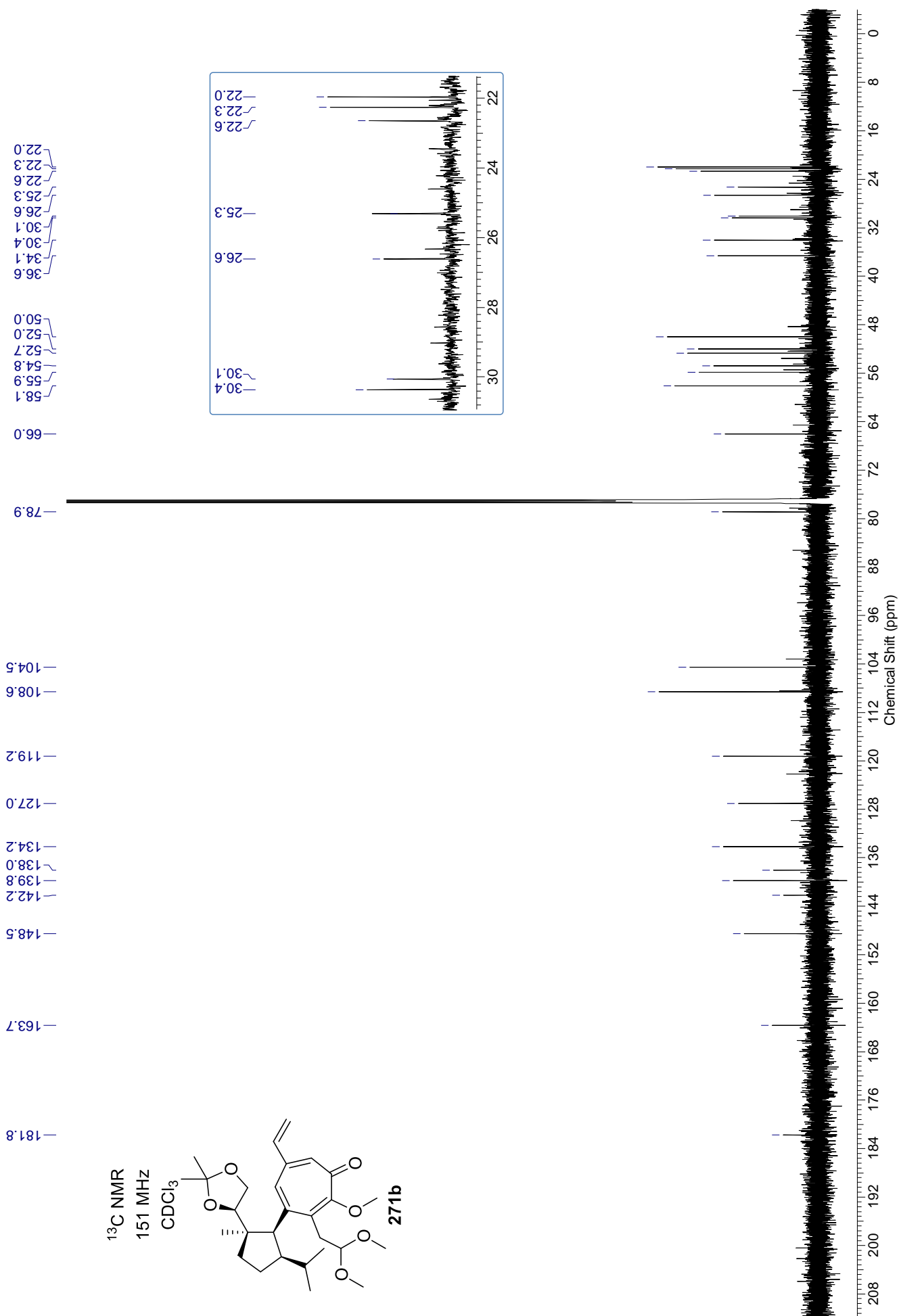
$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMQC
101 MHz
 CDCl_3

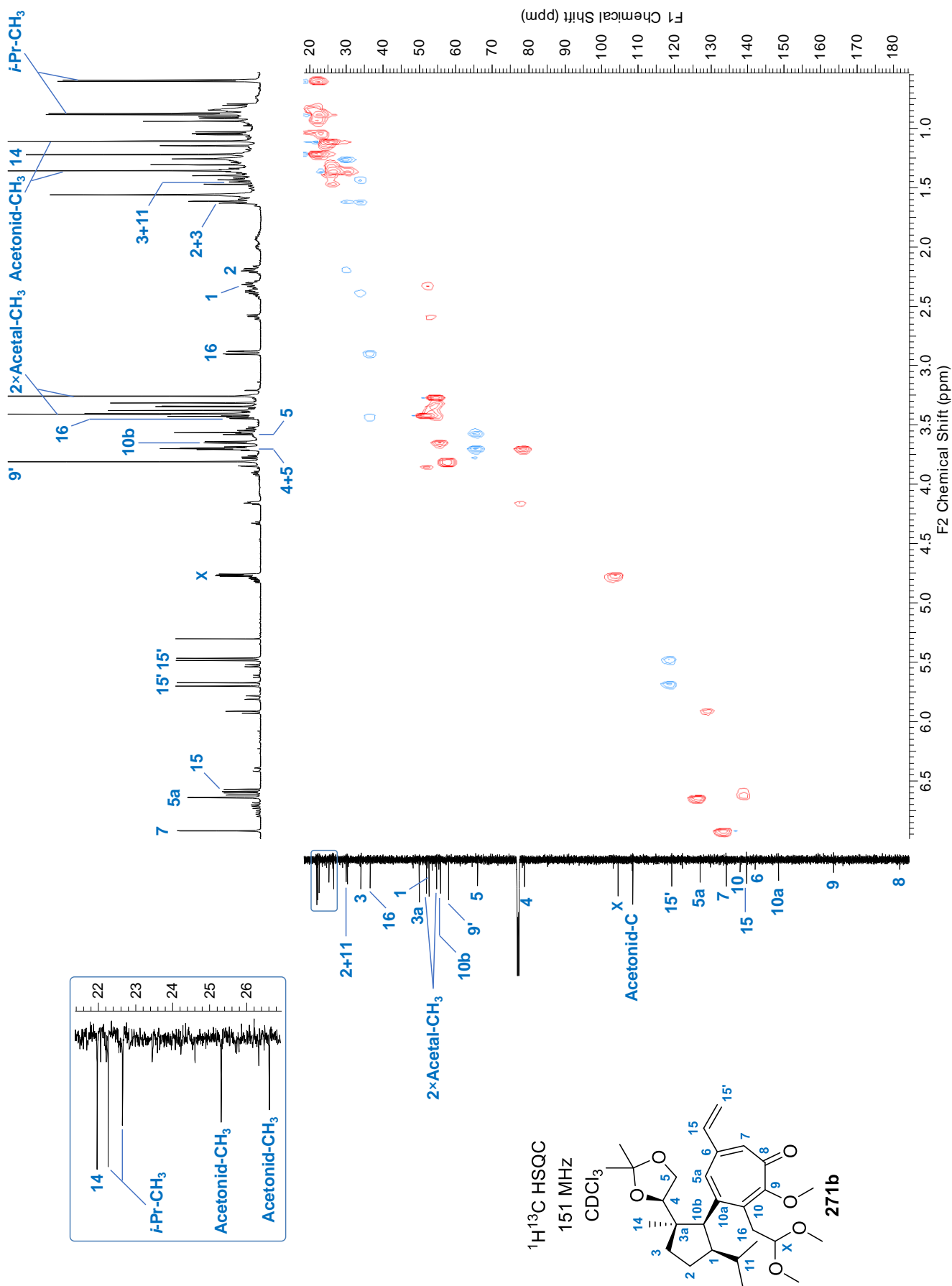


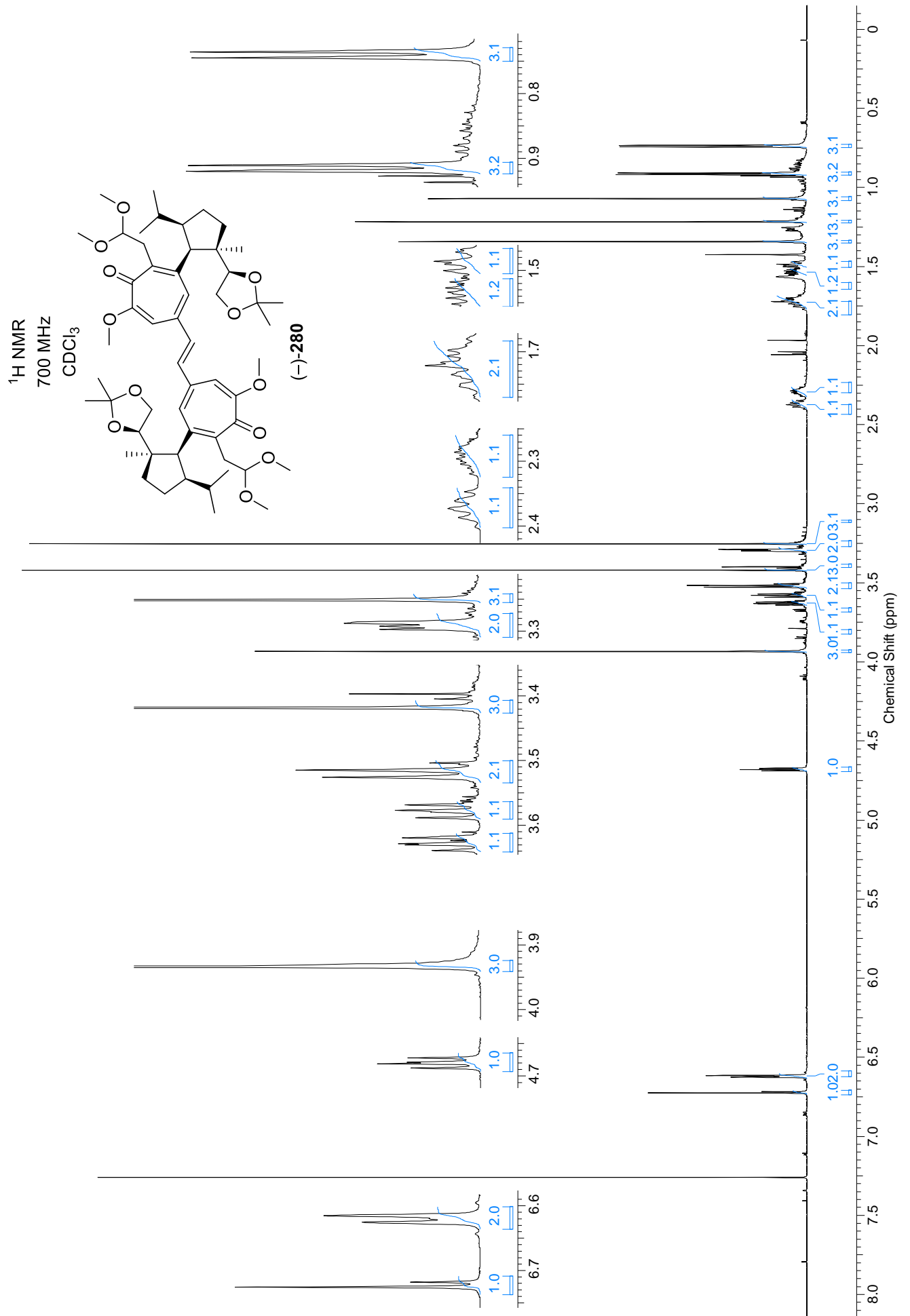


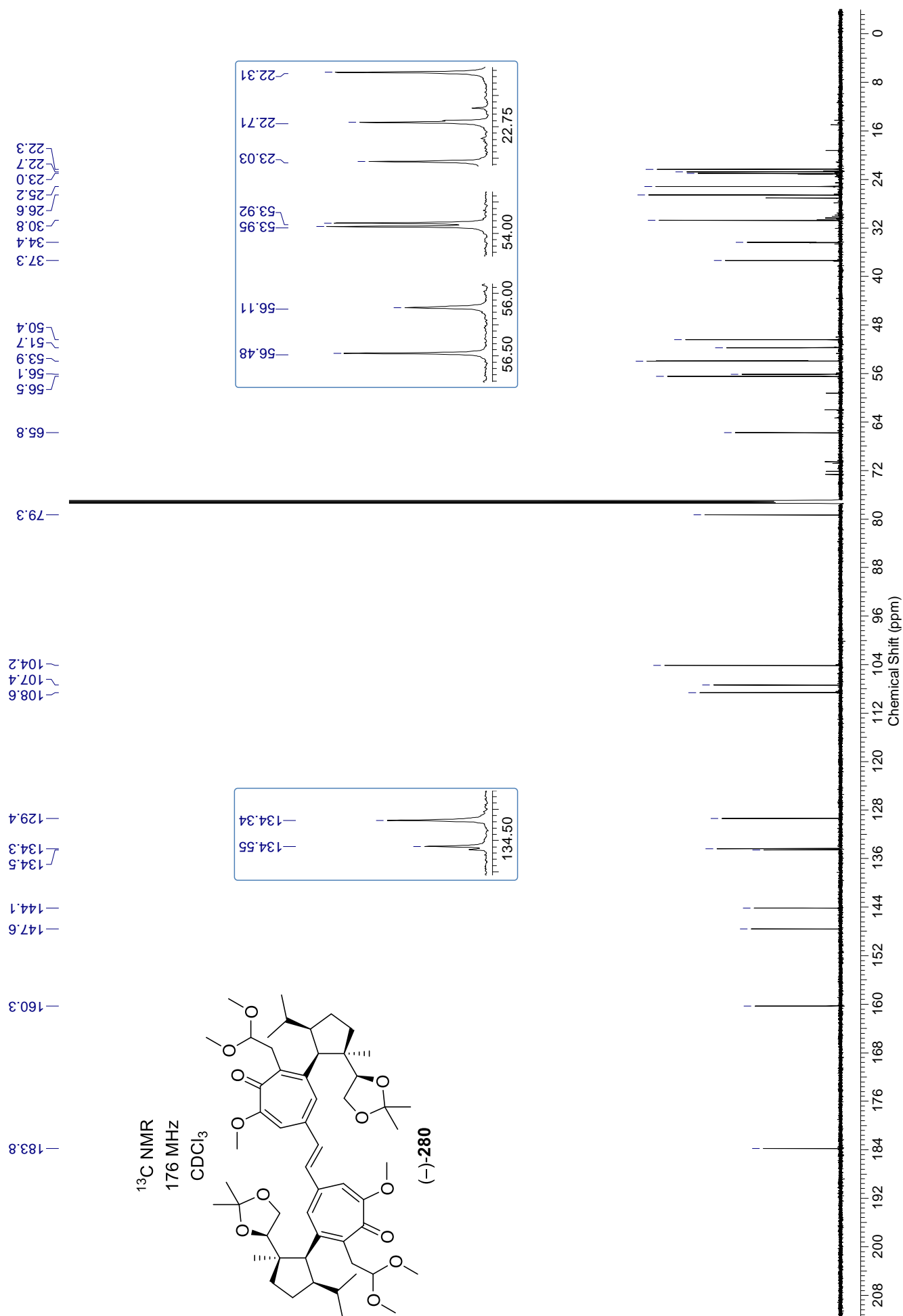
¹H NMR
600 MHz
CDCl₃

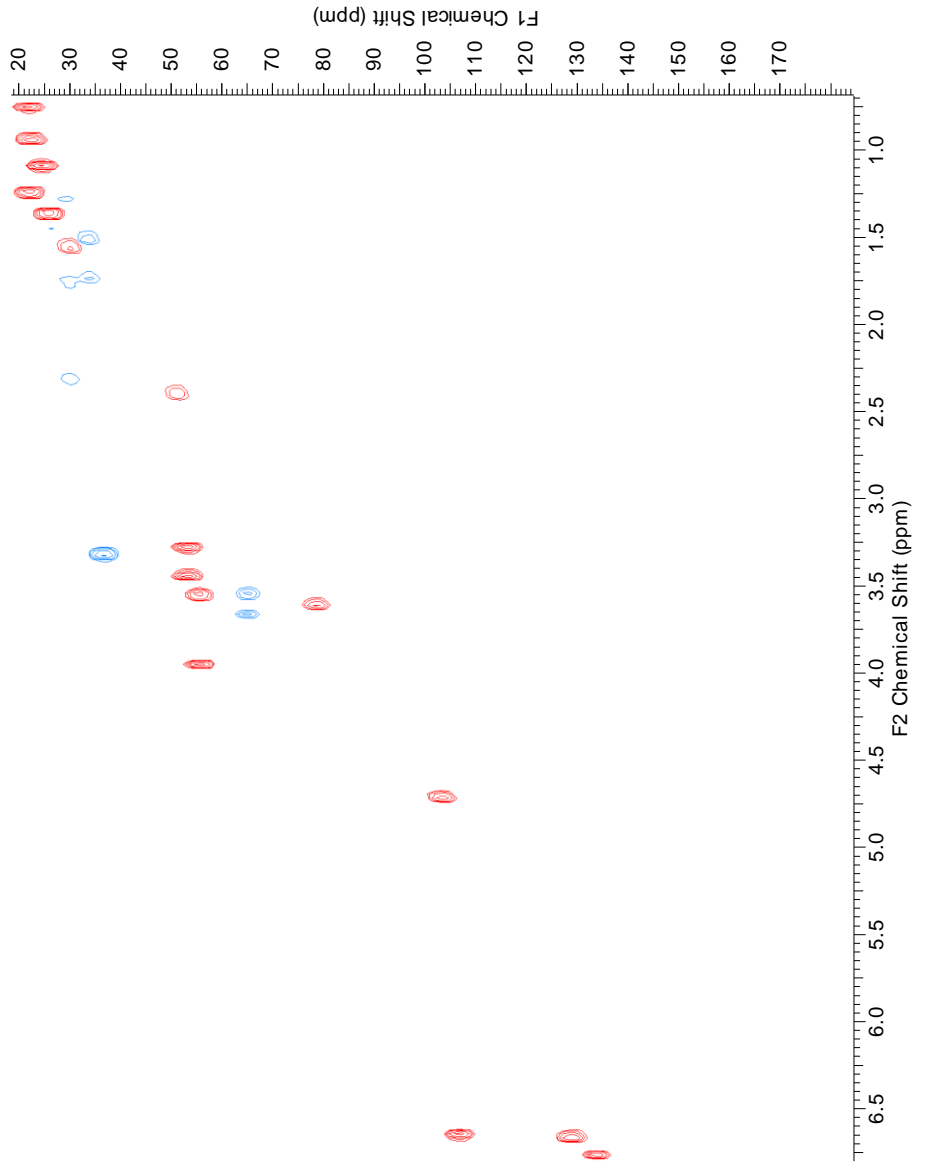
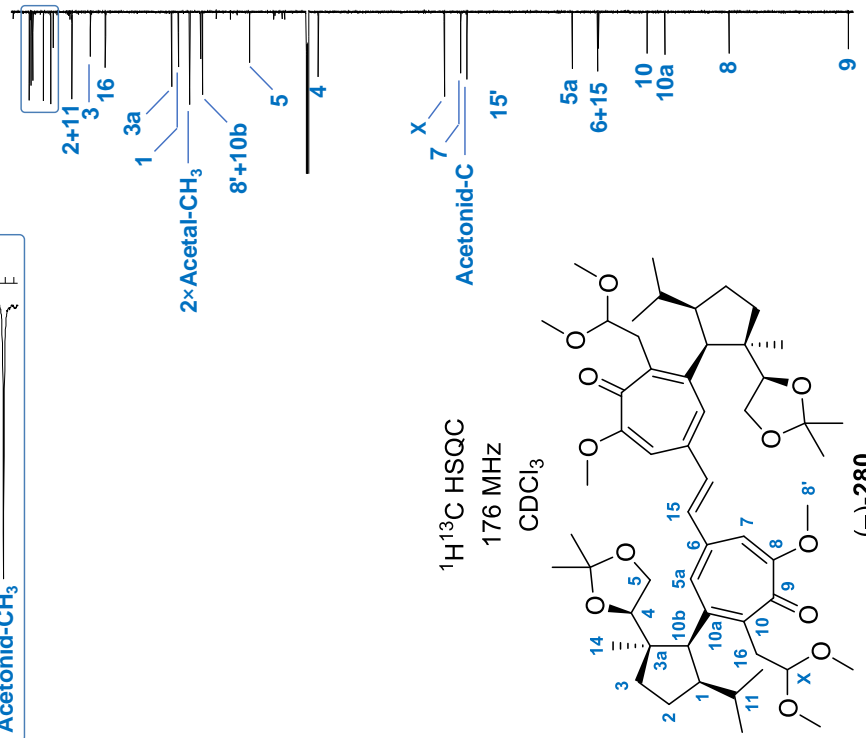
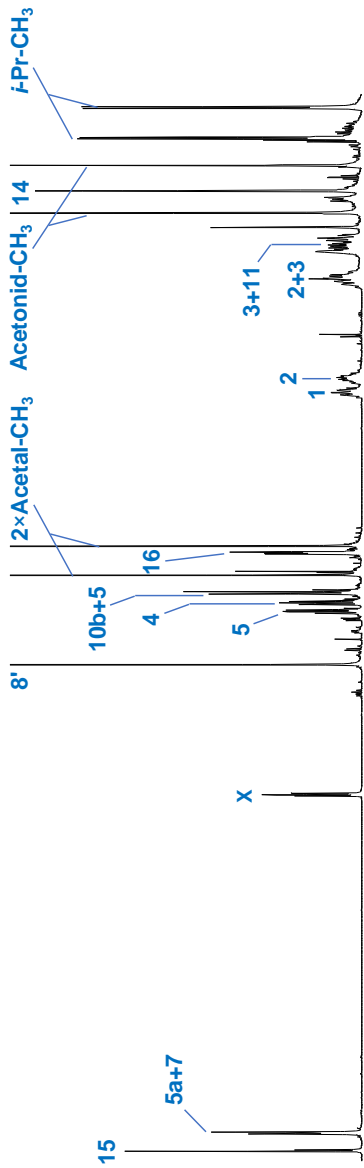
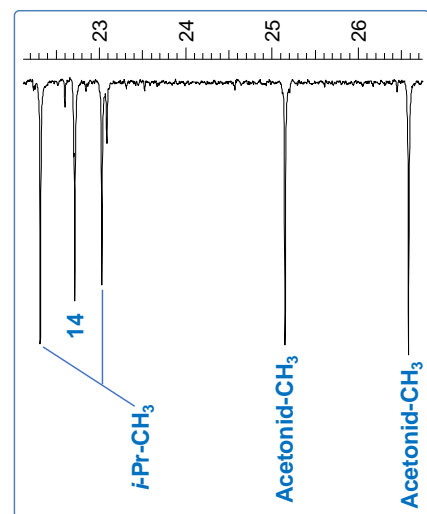




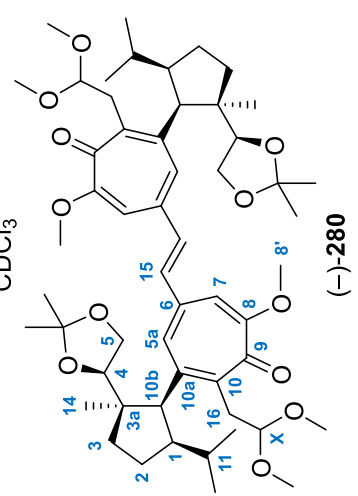


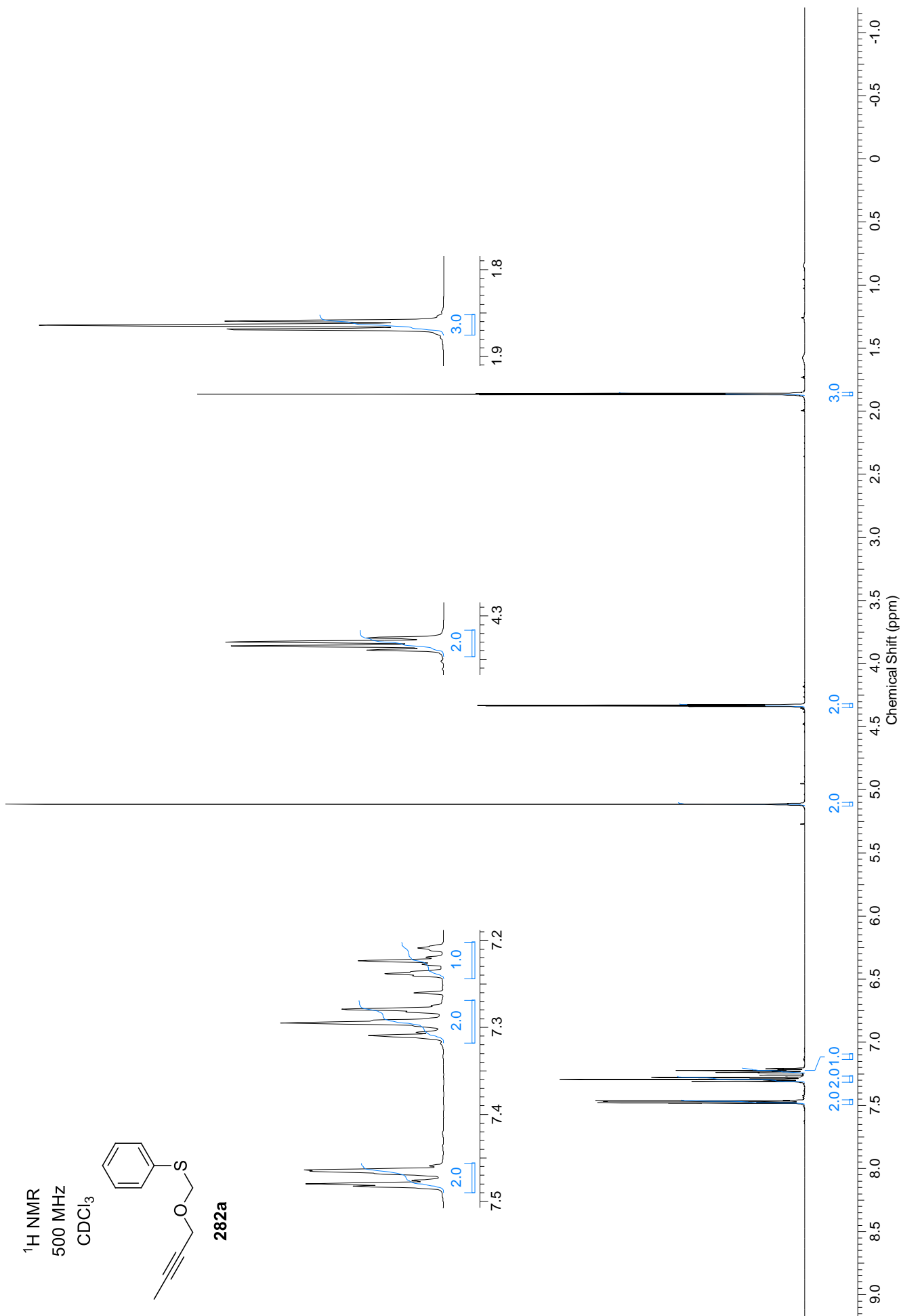


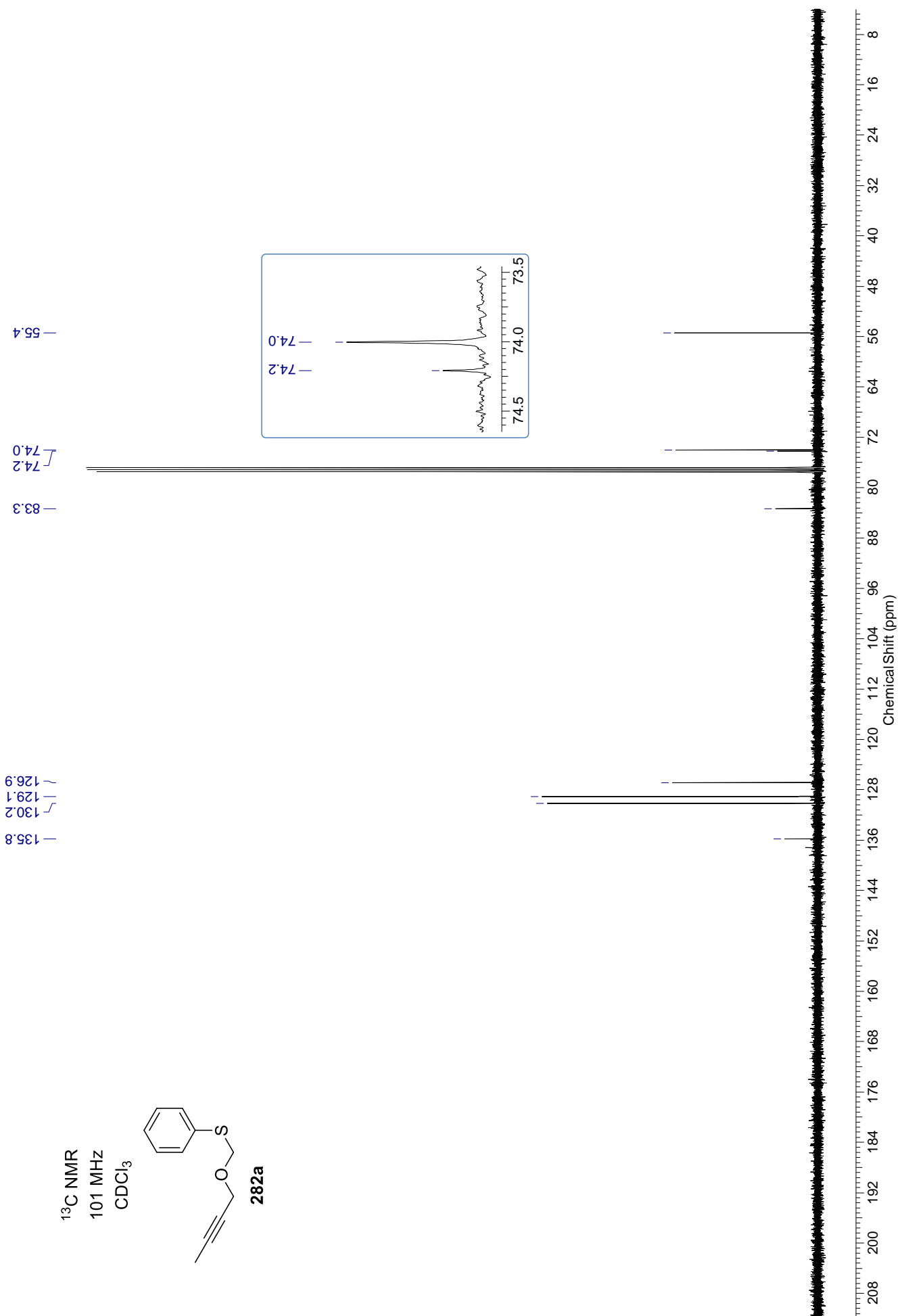


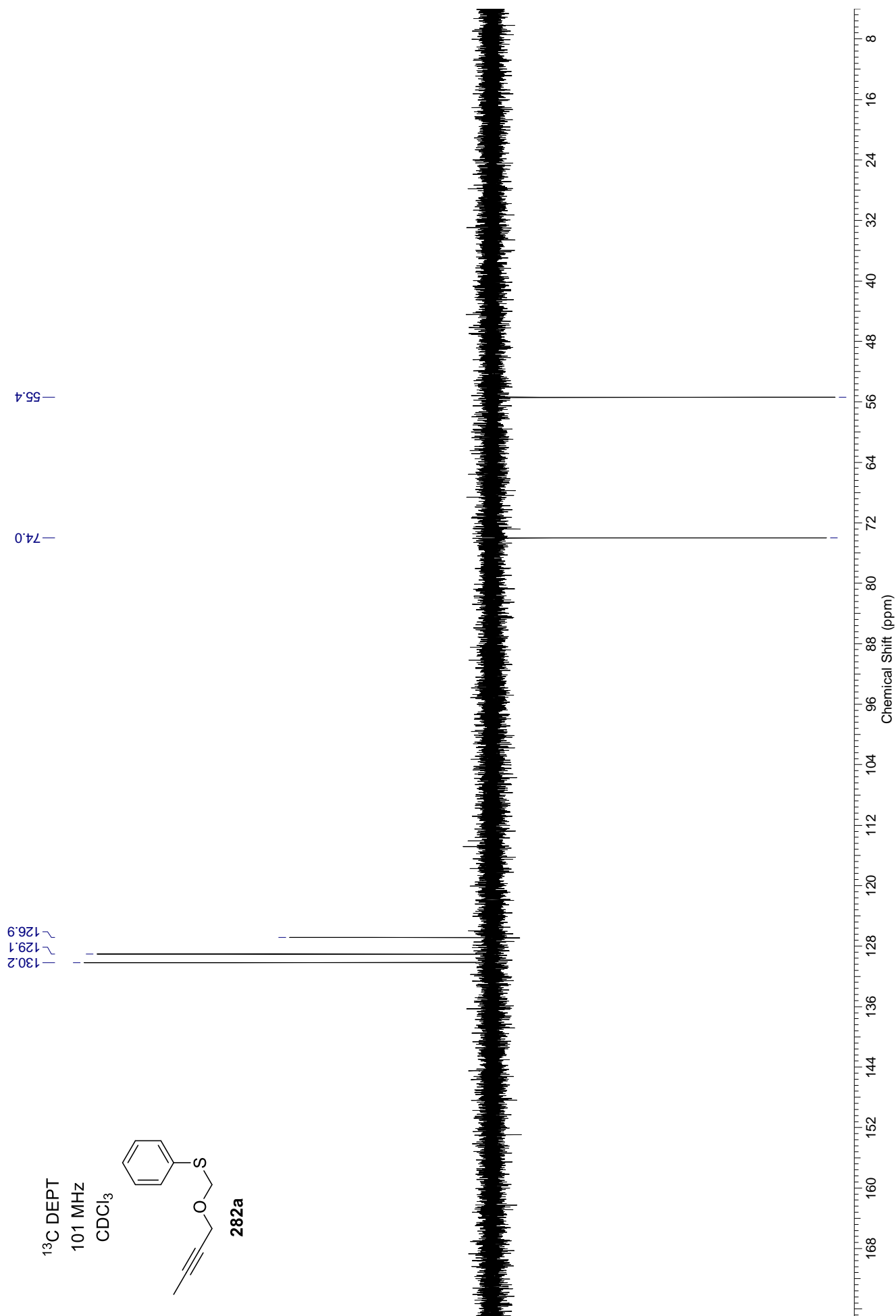


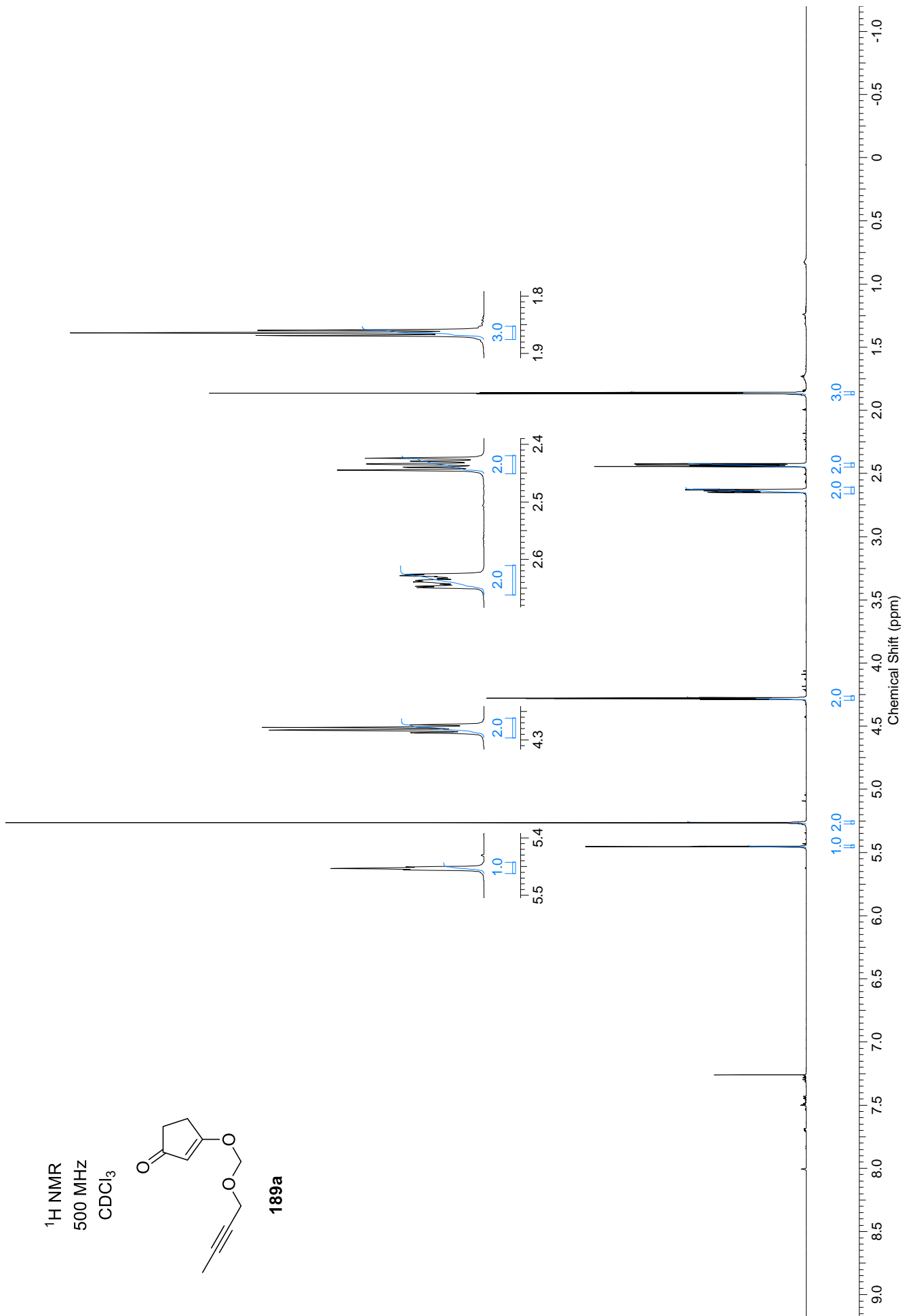
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC
176 MHz
 CDCl_3

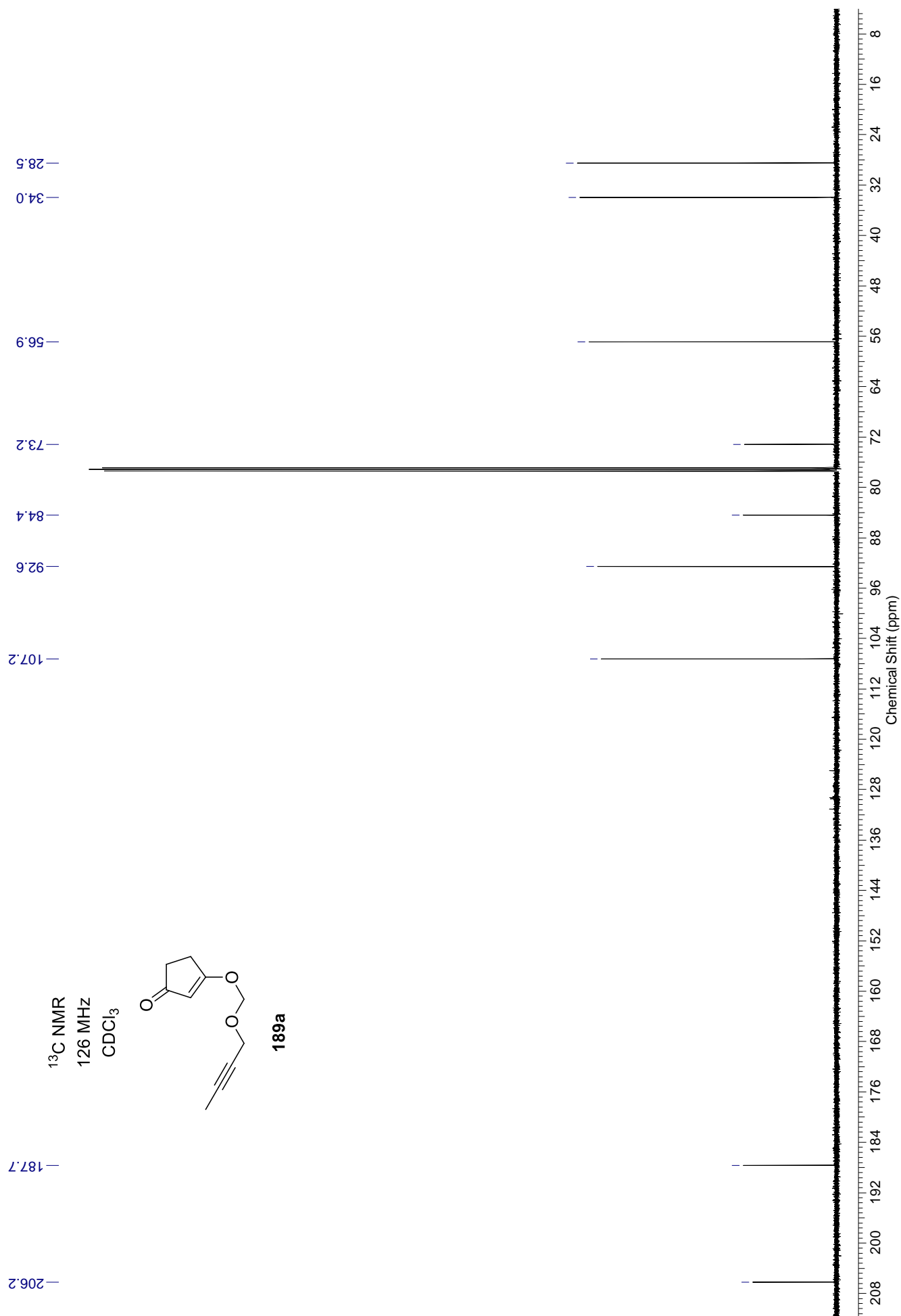


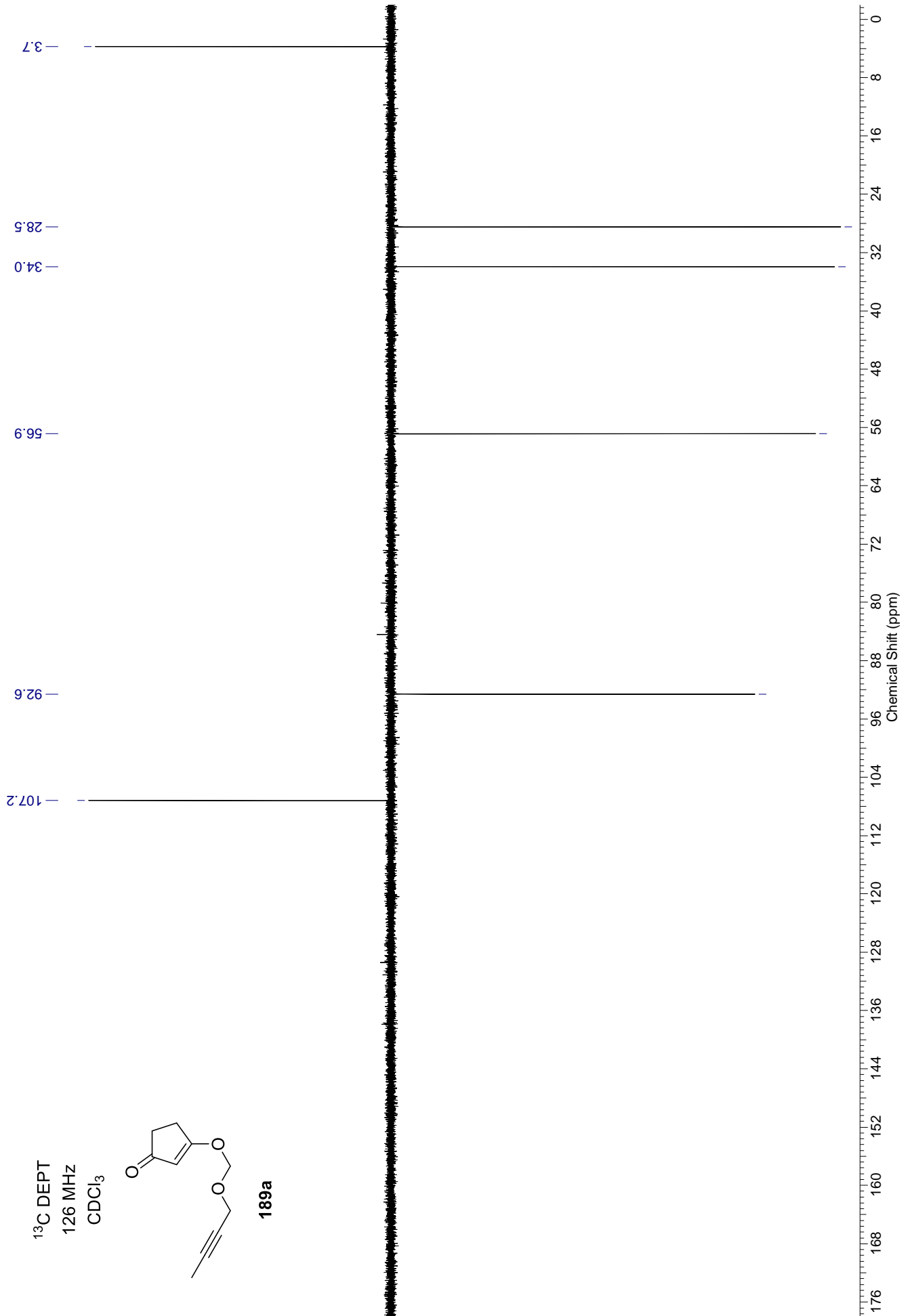




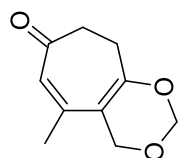
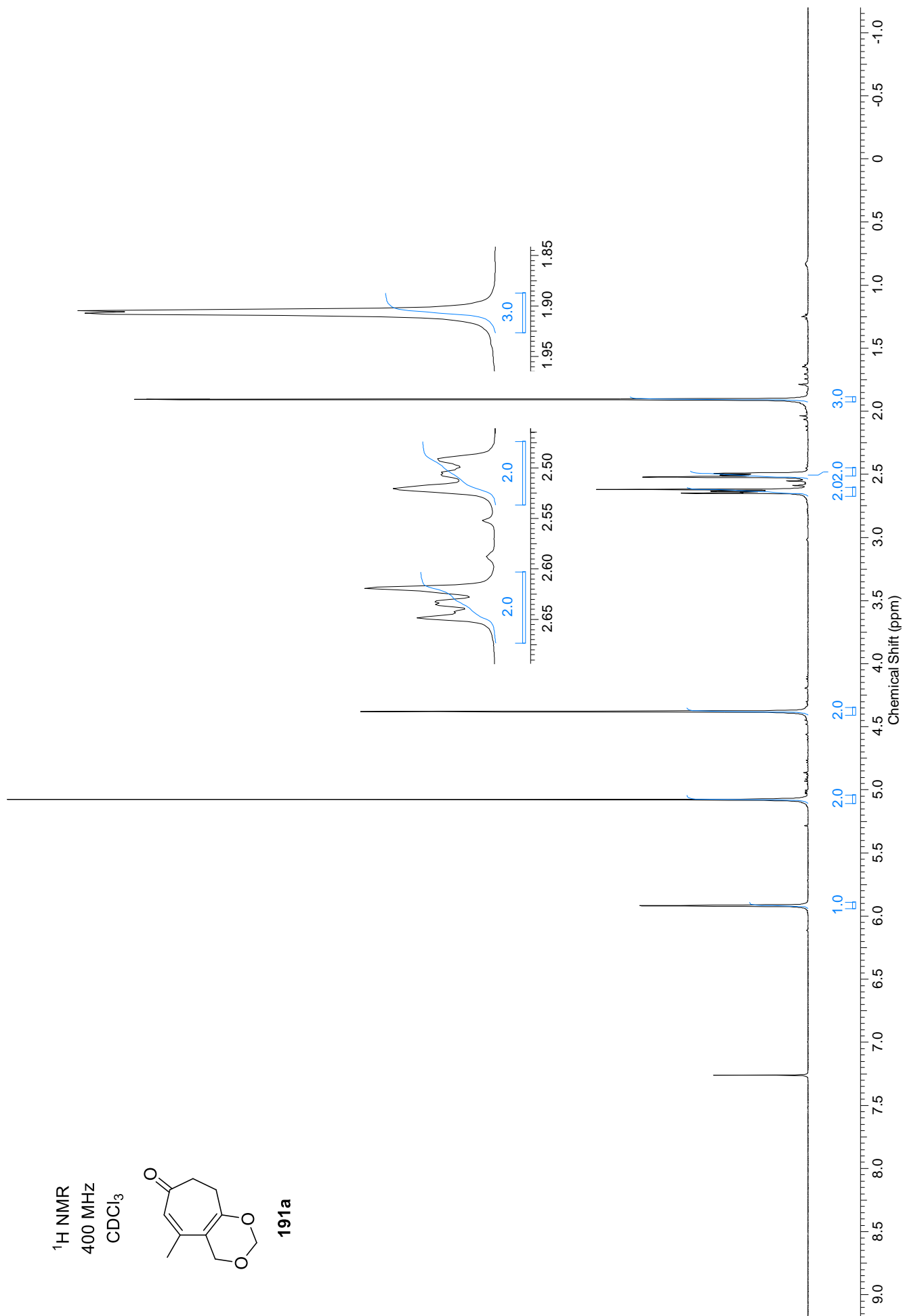


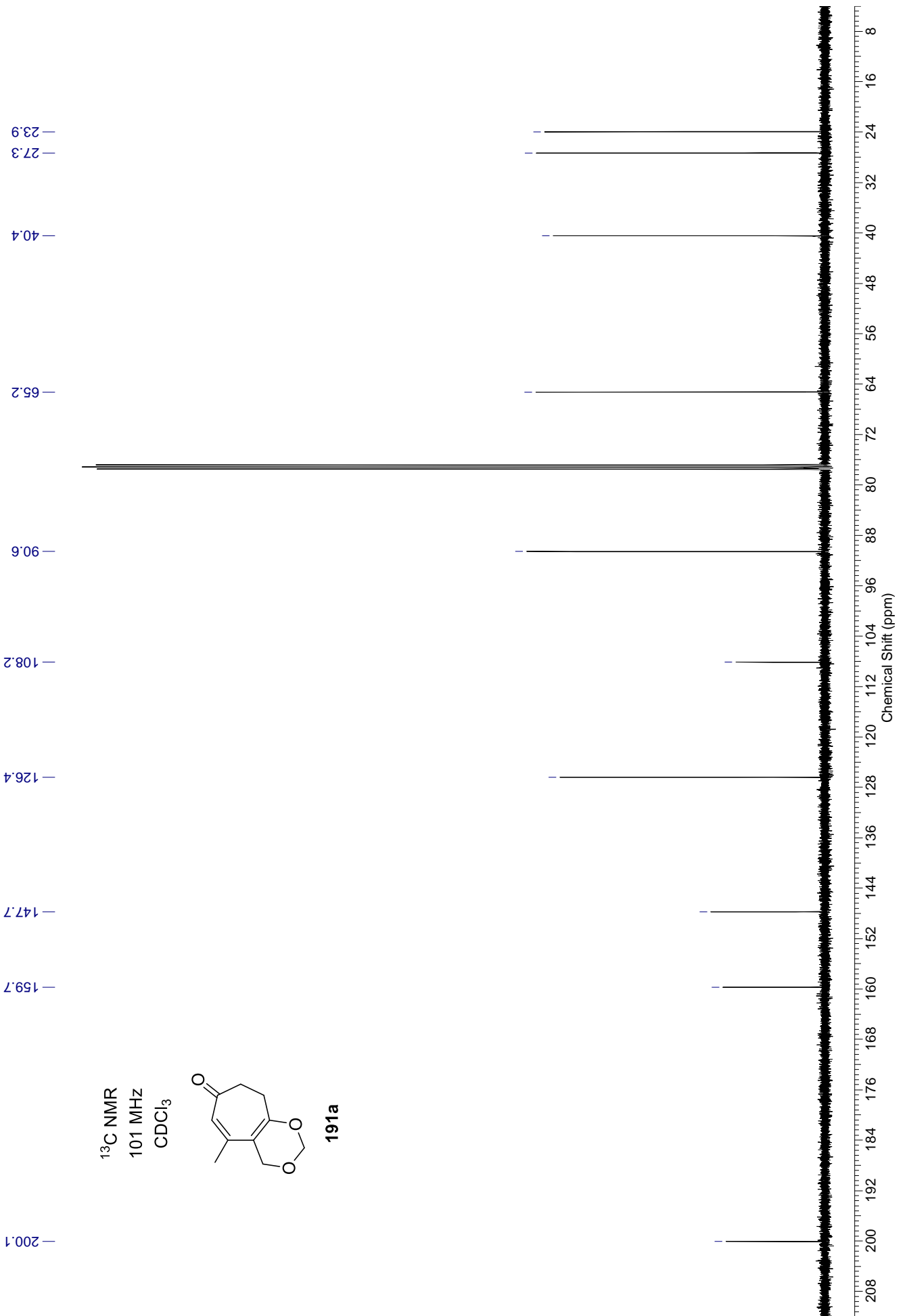






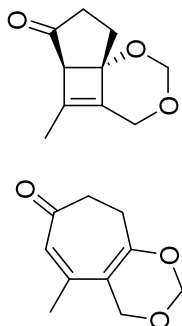
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

**191a**



^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

Mischung bestehend aus



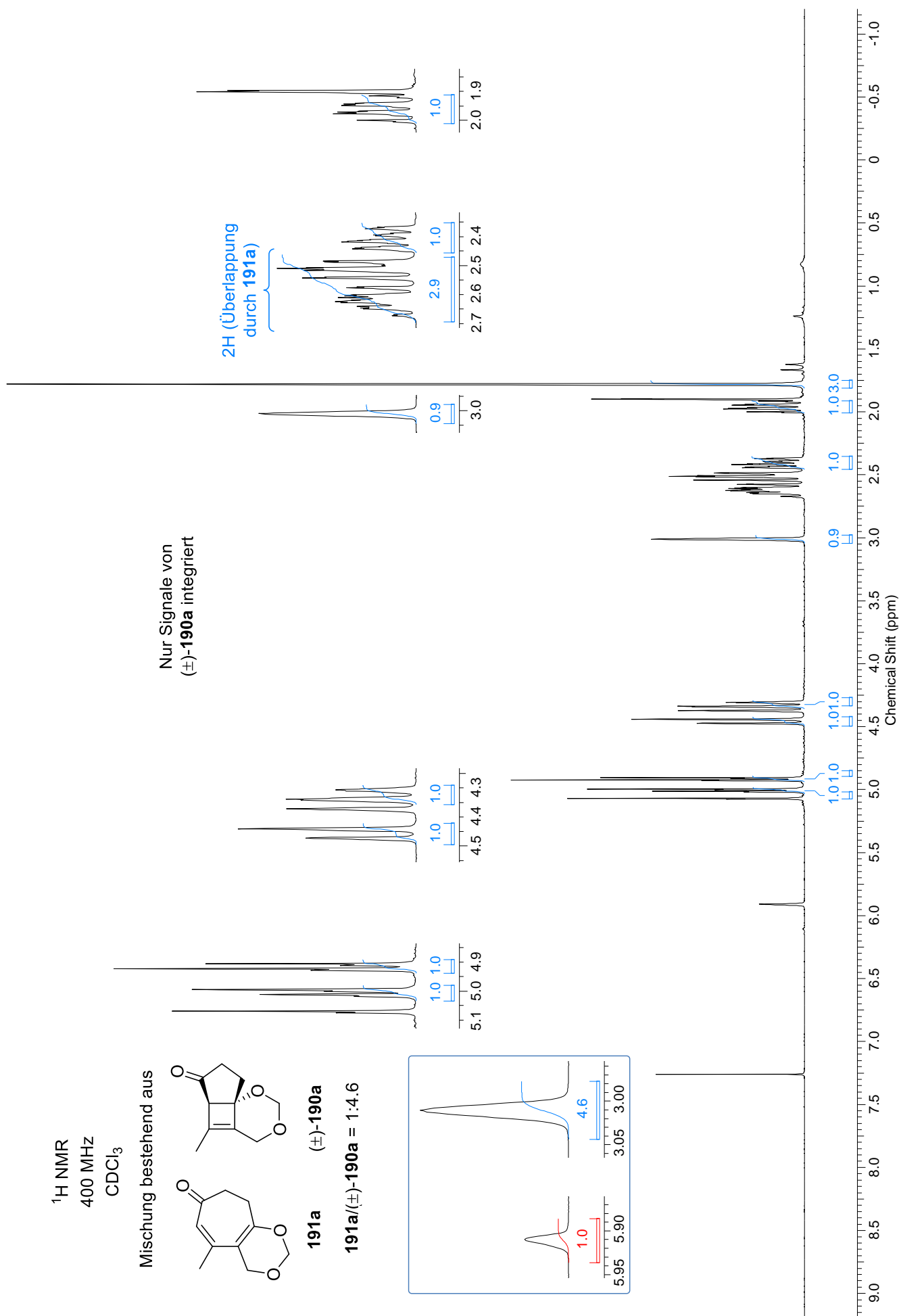
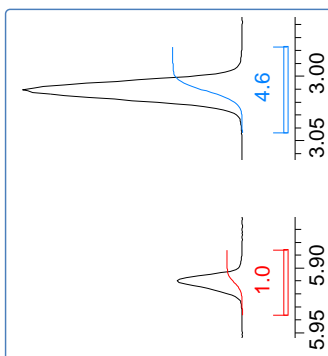
191a

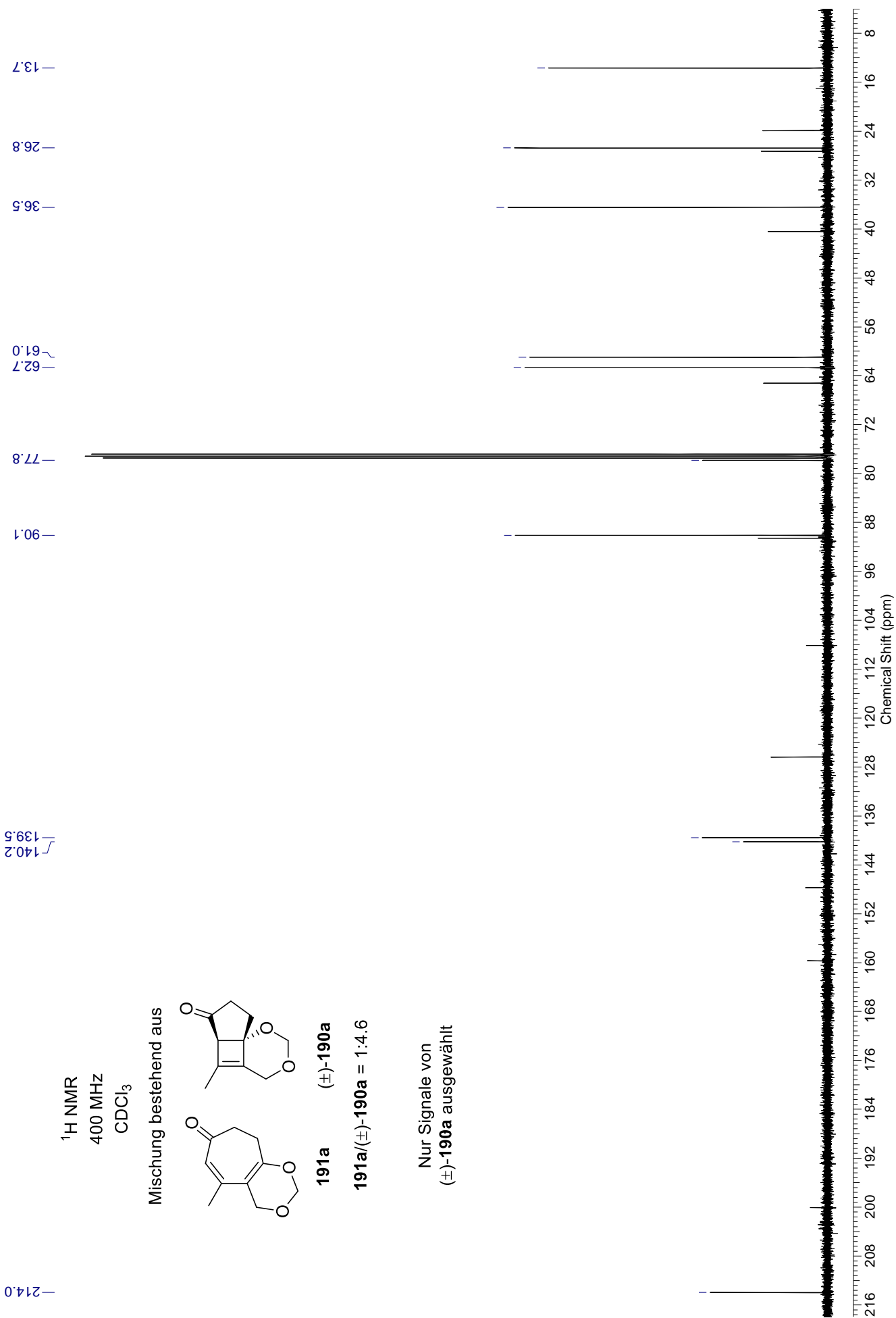
(±)-**190a**

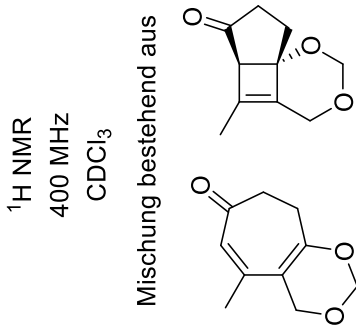
191a/(±)-**190a** = 1:4.6

Nur Signale von
(±)-**190a** integriert

2H (Überlappung
durch **191a**)



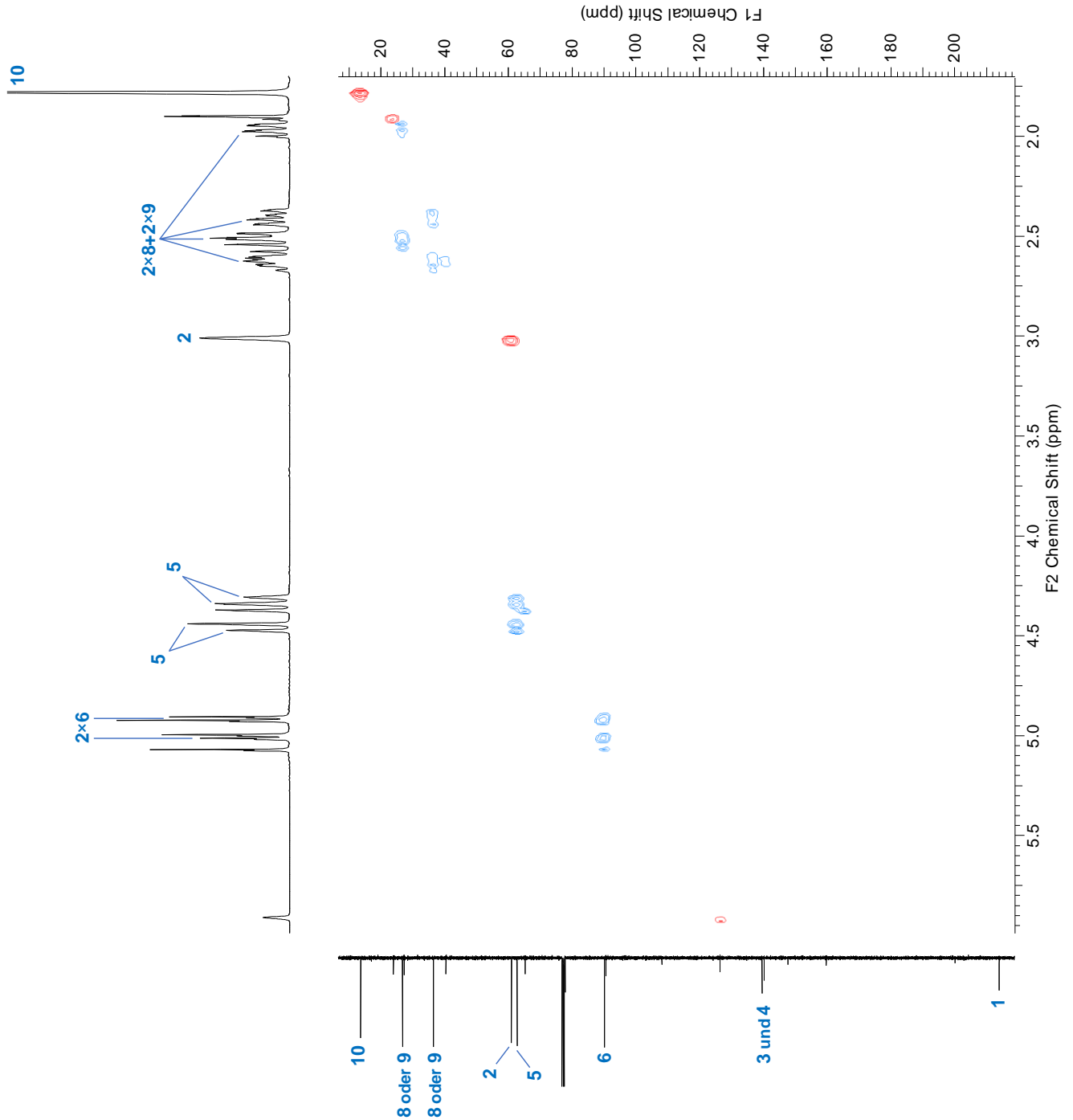




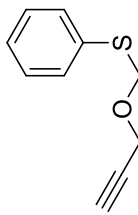
191a (\pm)-**190a**

191a/**(\pm)**-**190a** = 1:4.6

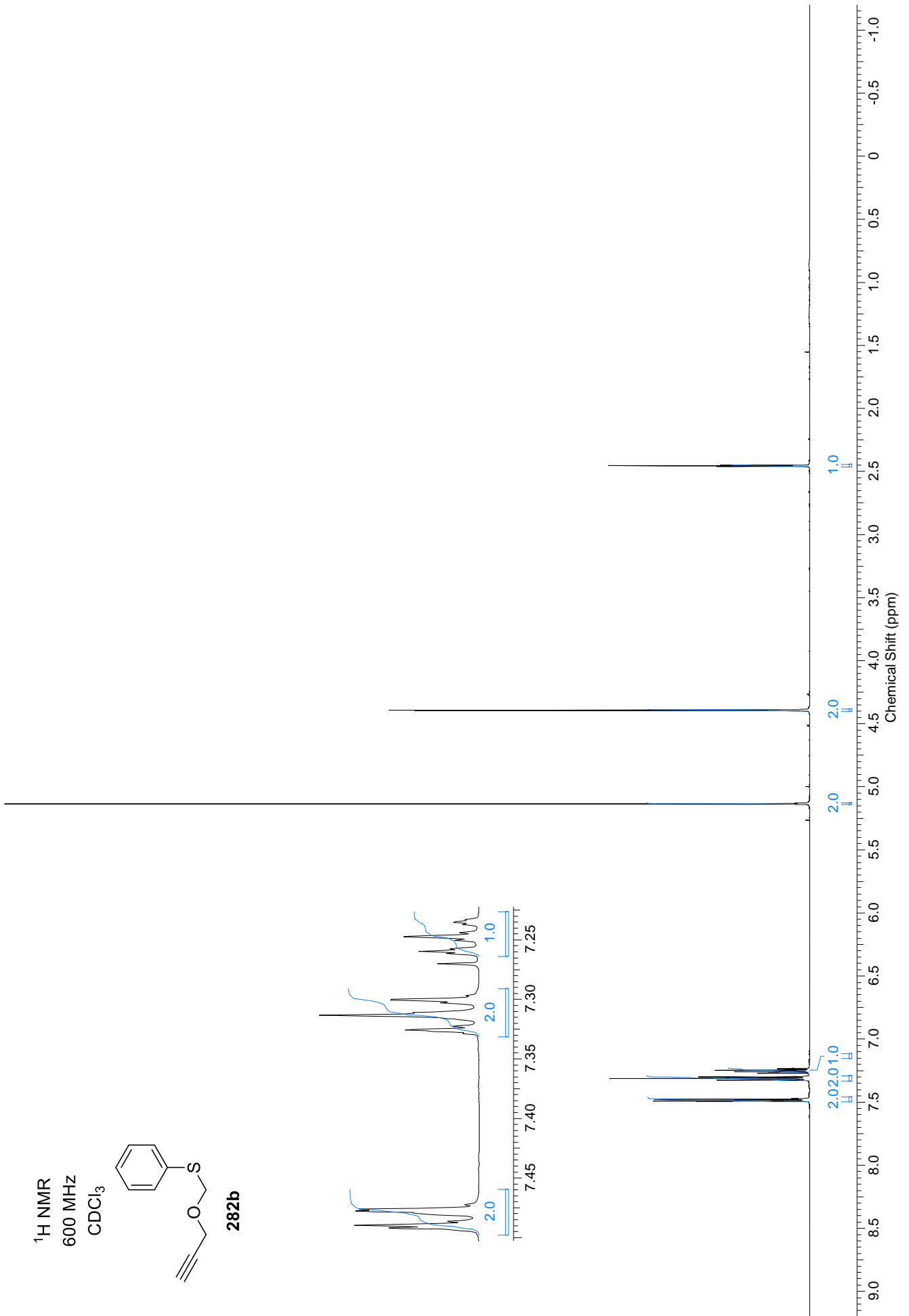
Nur Signale von
(\pm)-**190a** ausgewählt

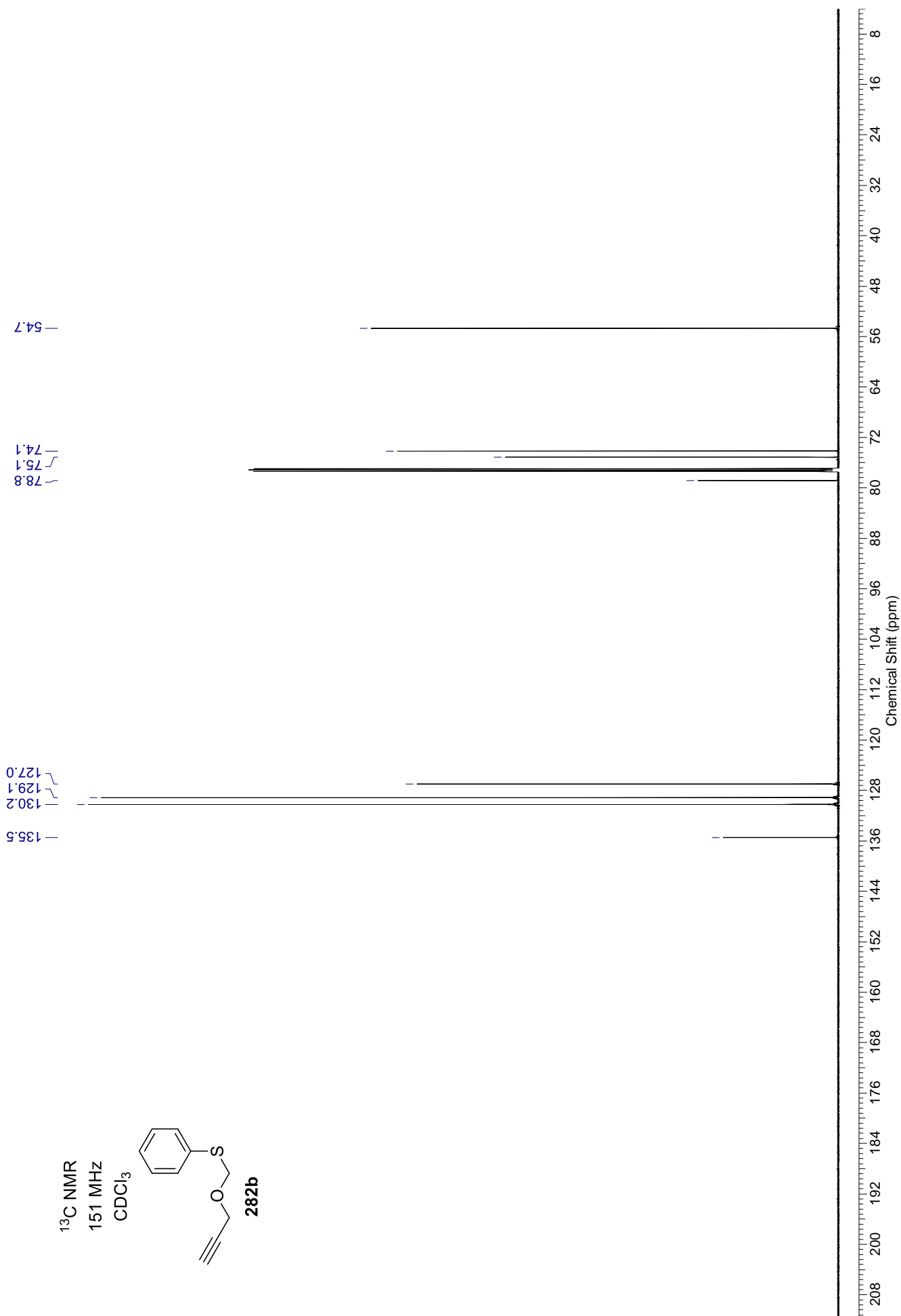


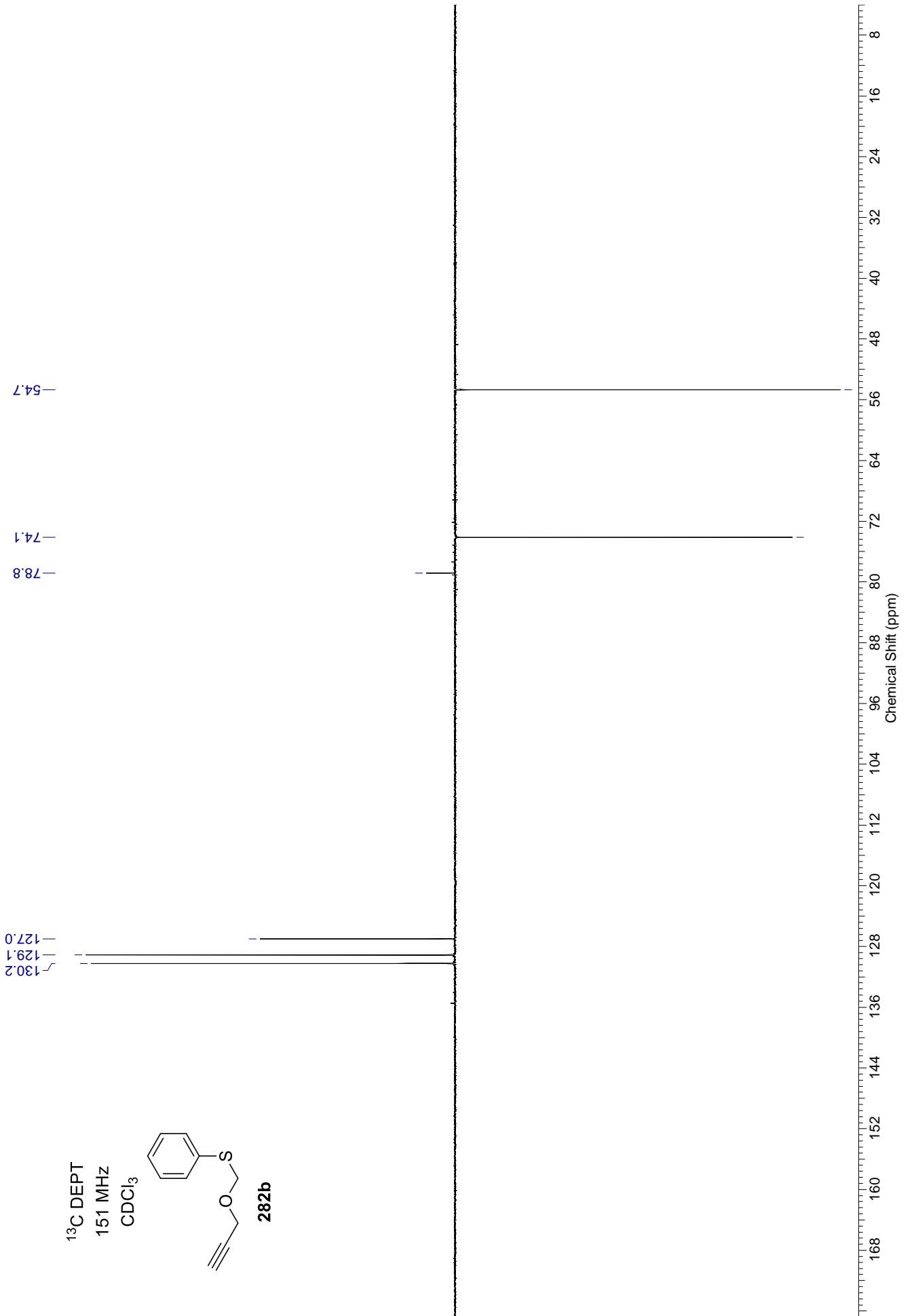
^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3



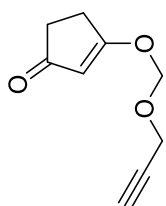
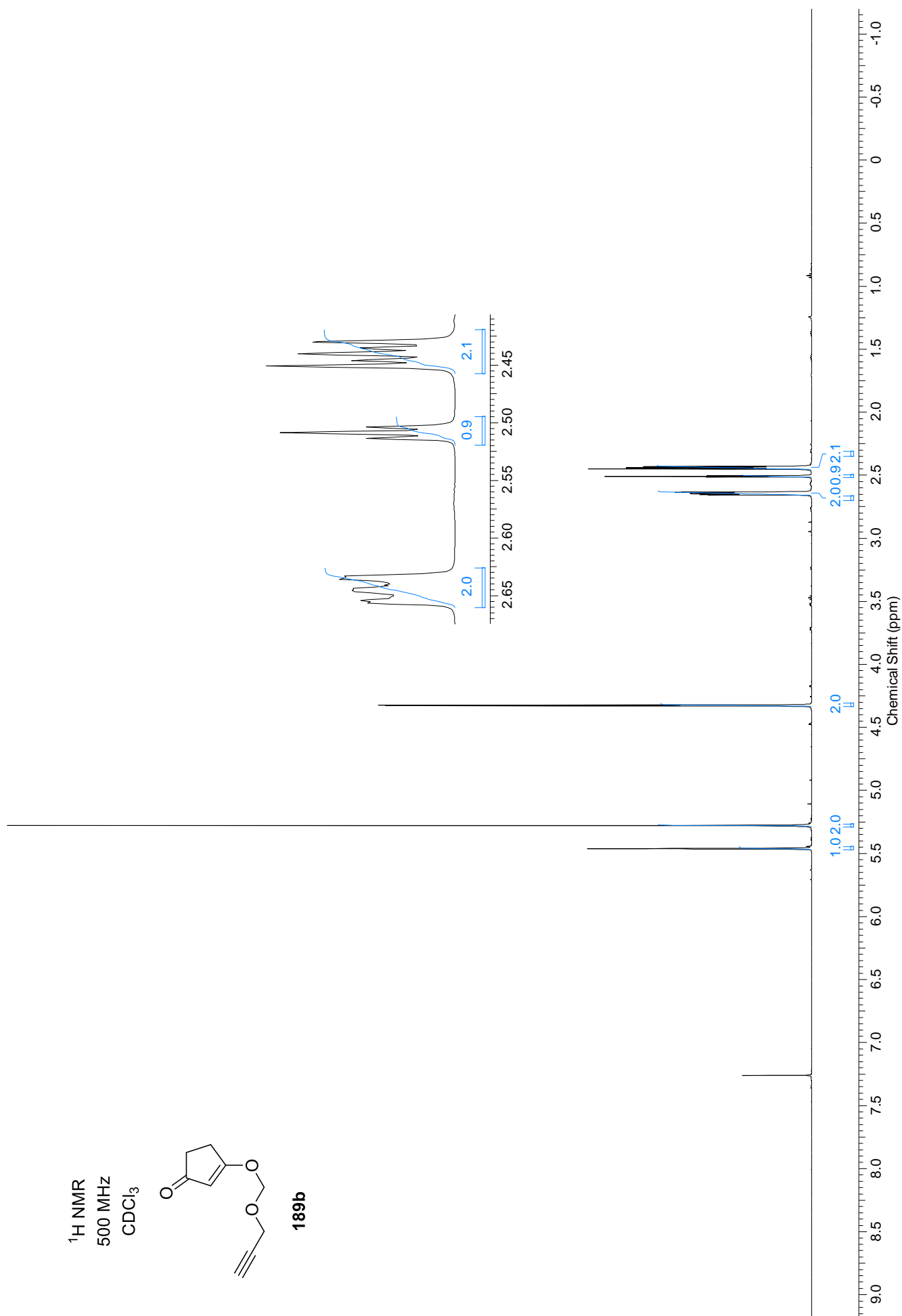
282b

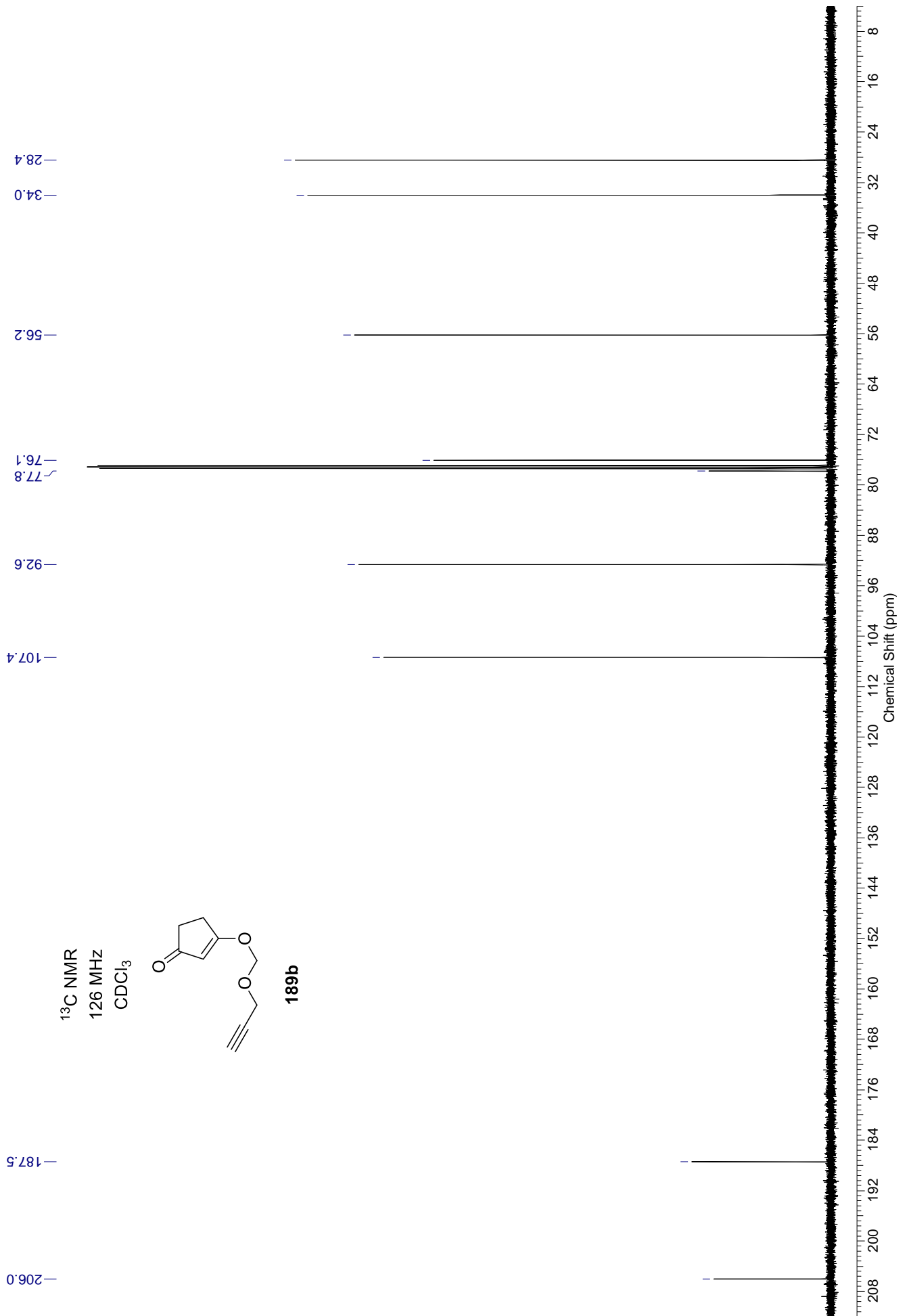


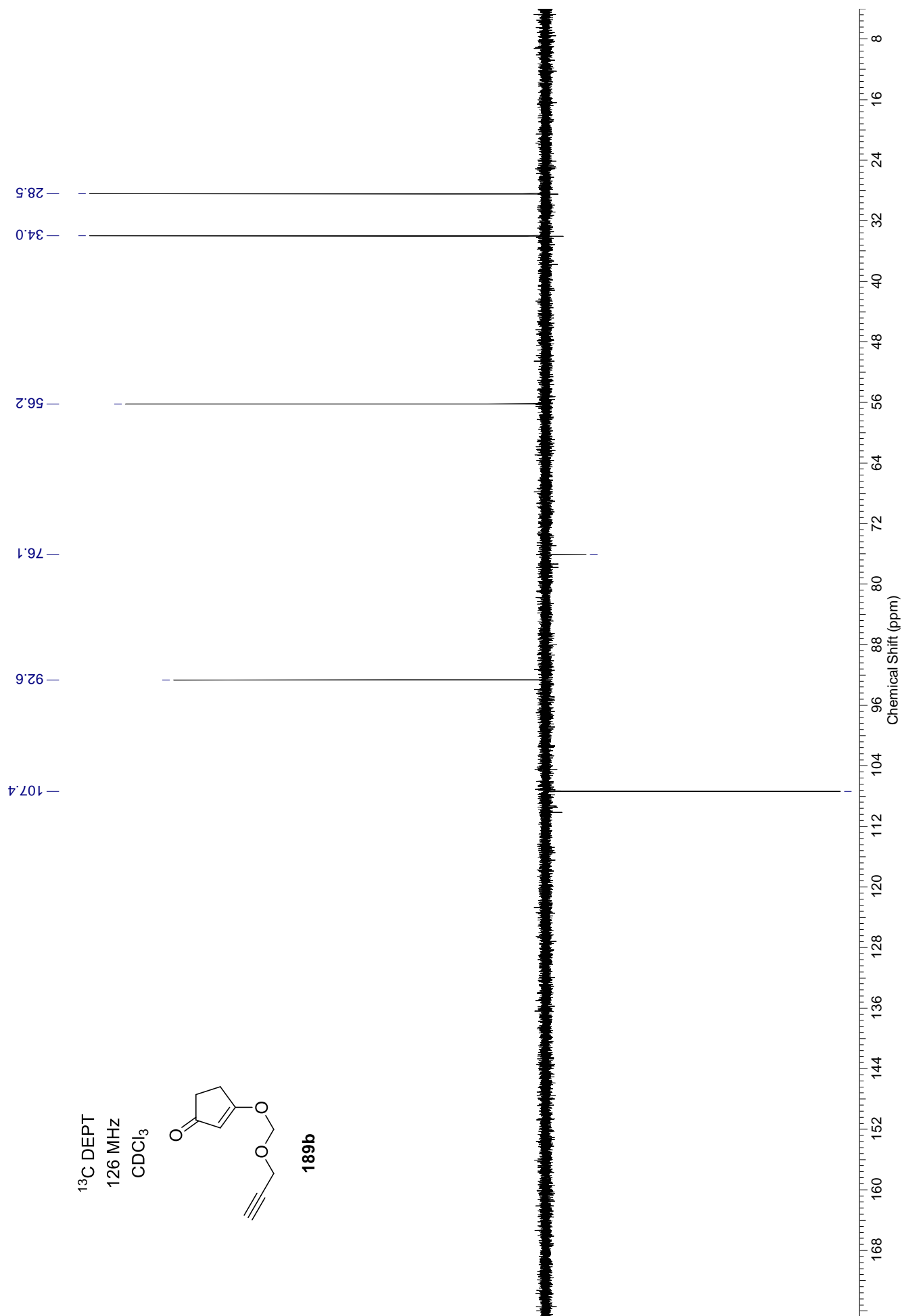




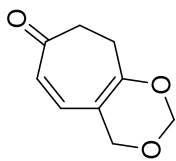
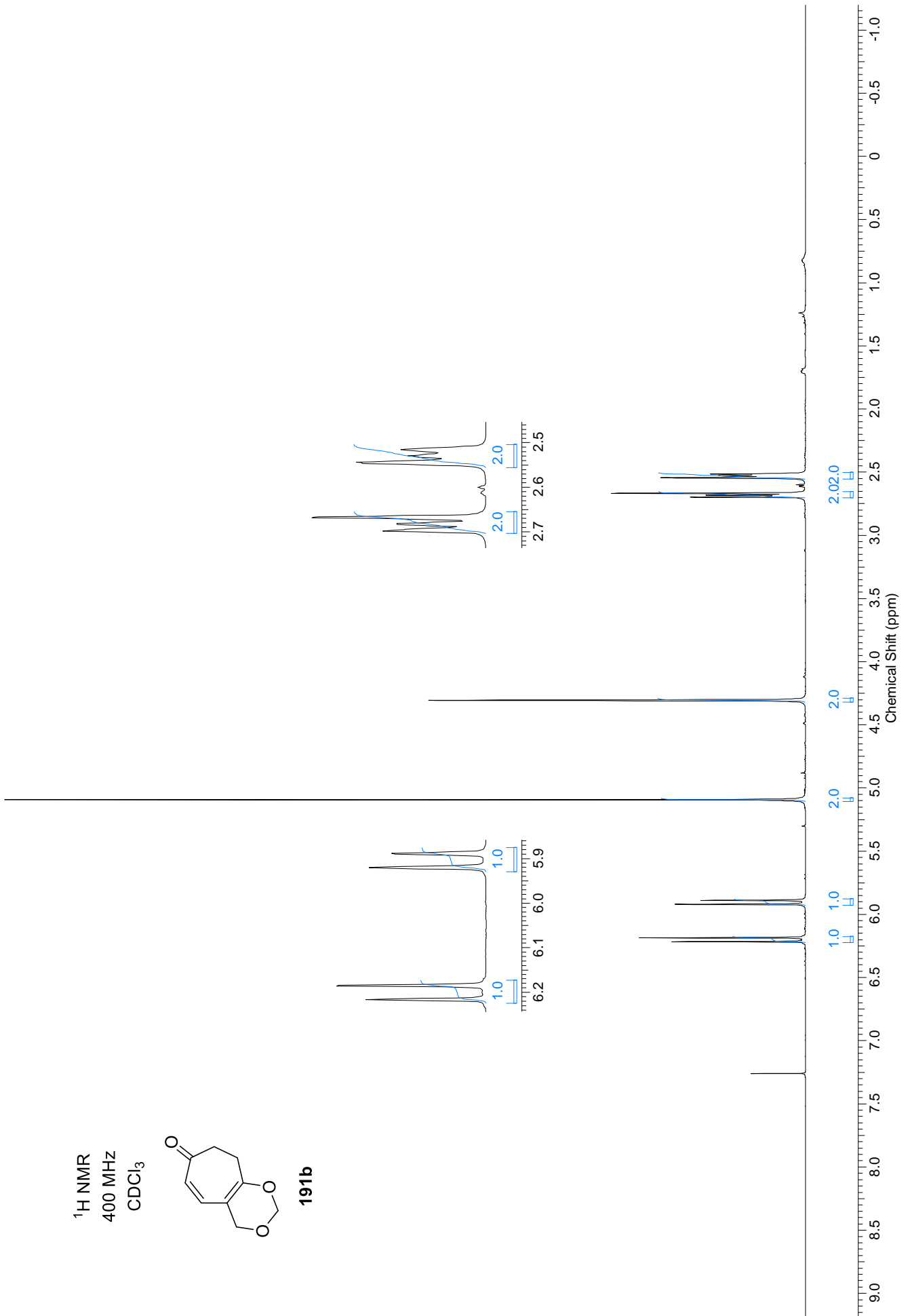
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

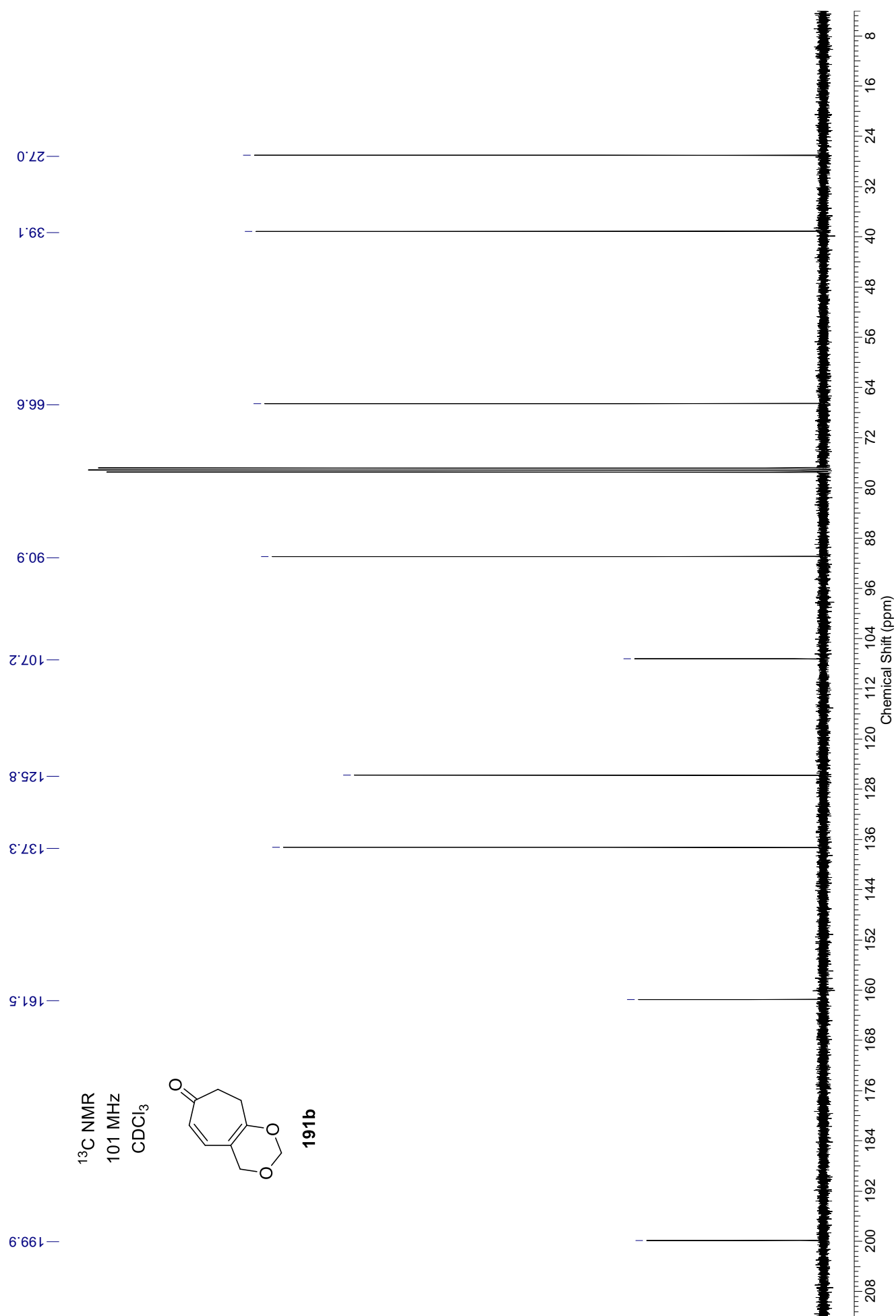
**189b**

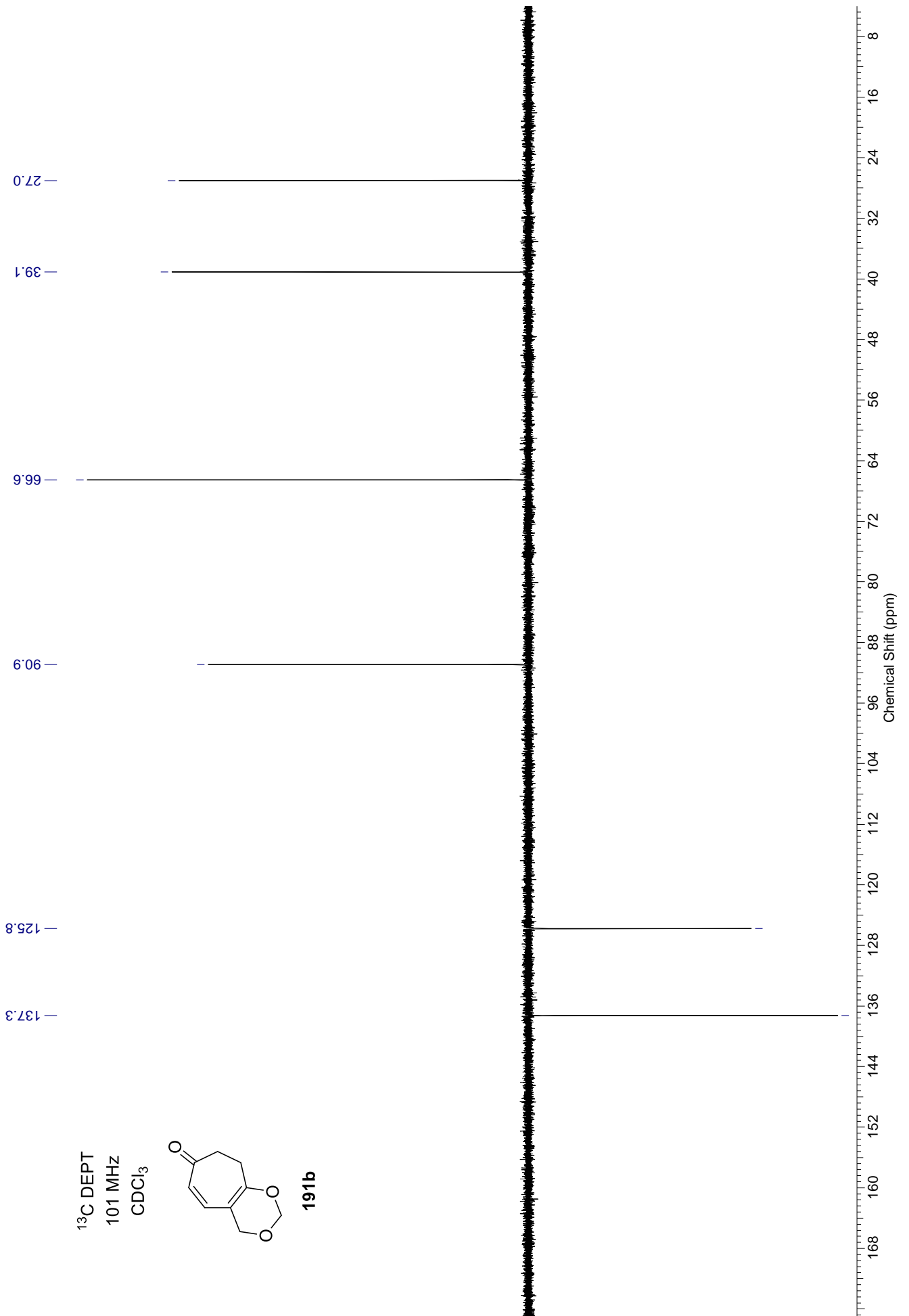


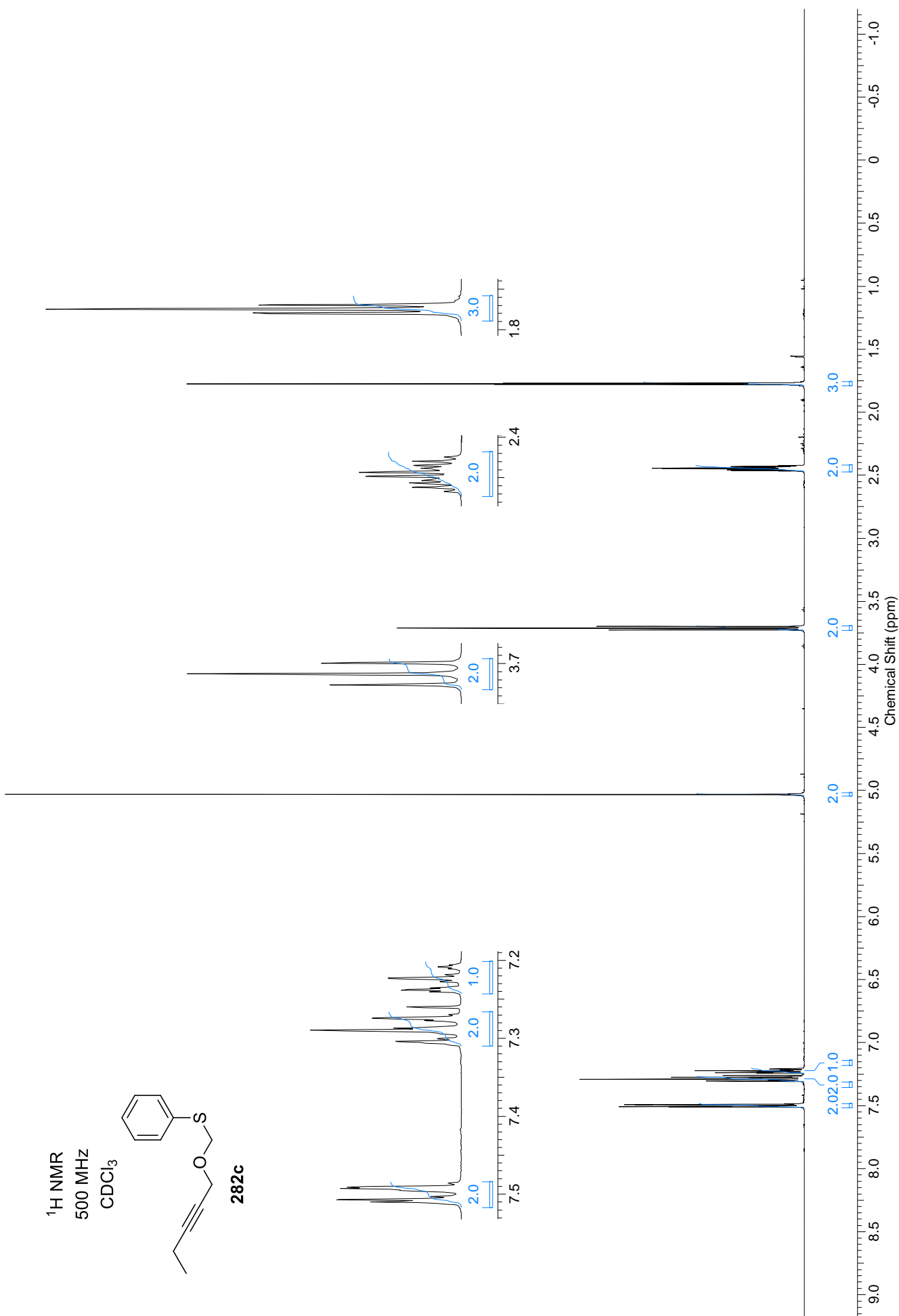


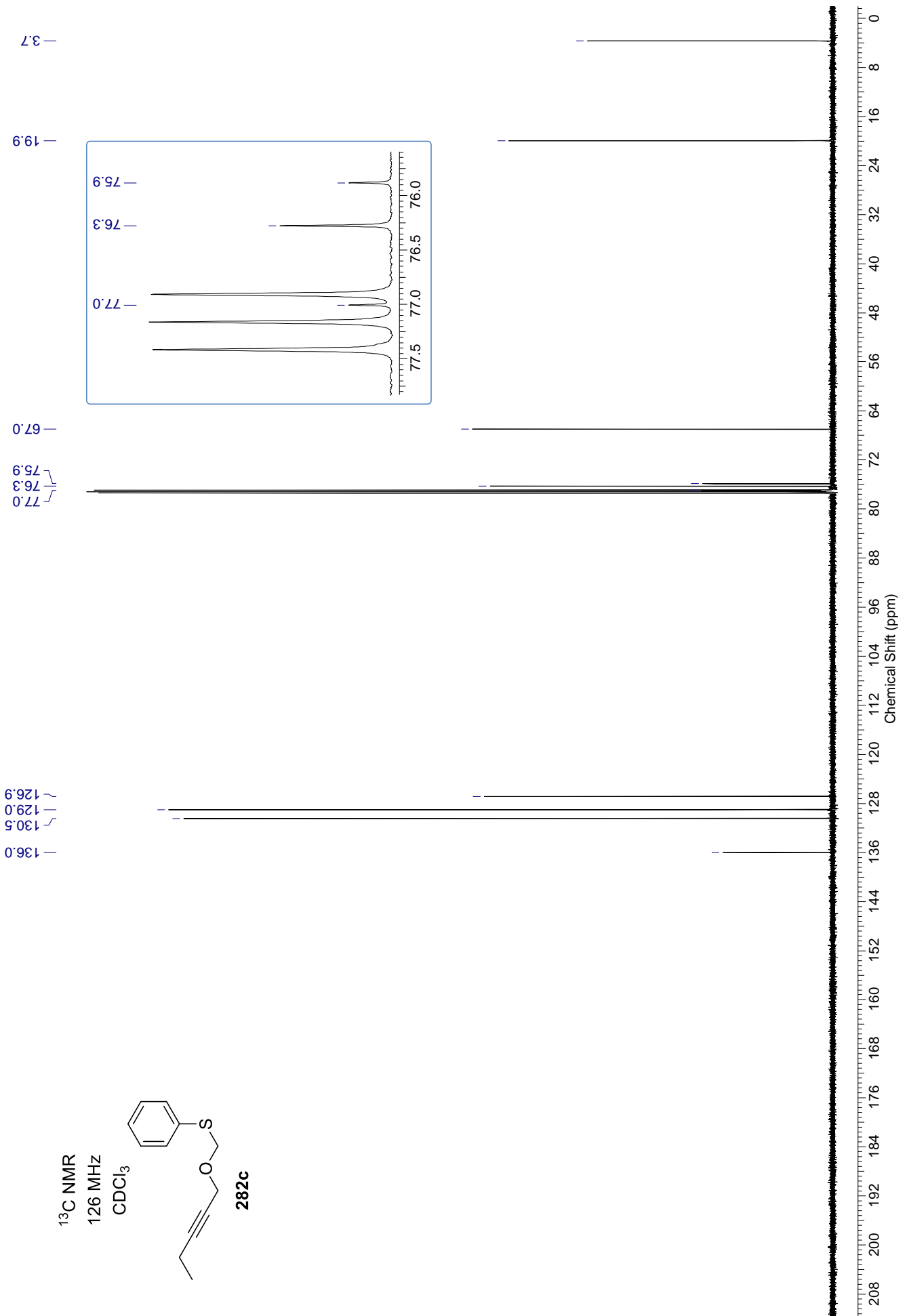
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

**191b**



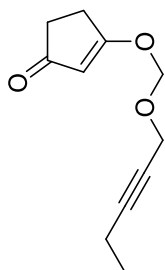
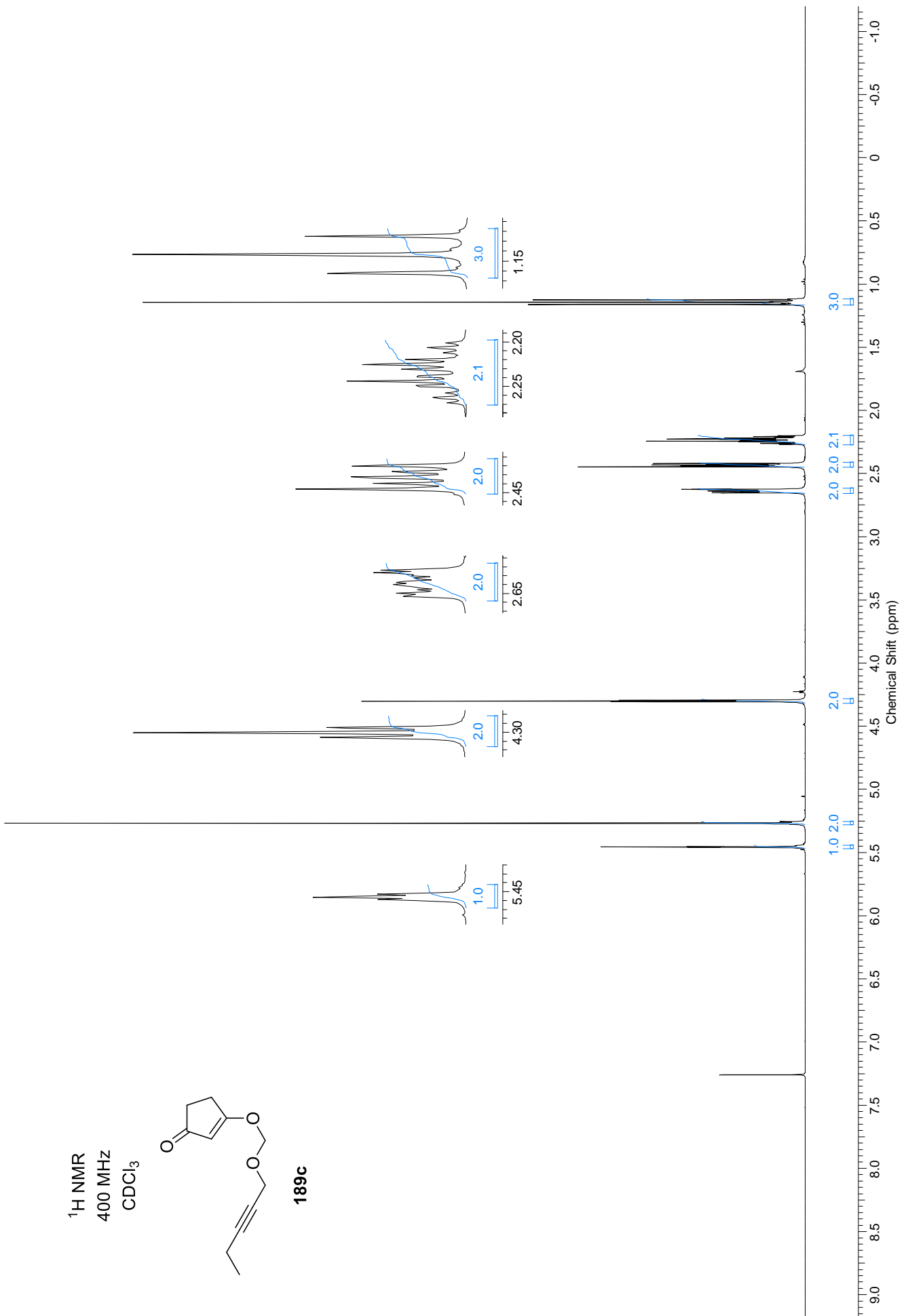


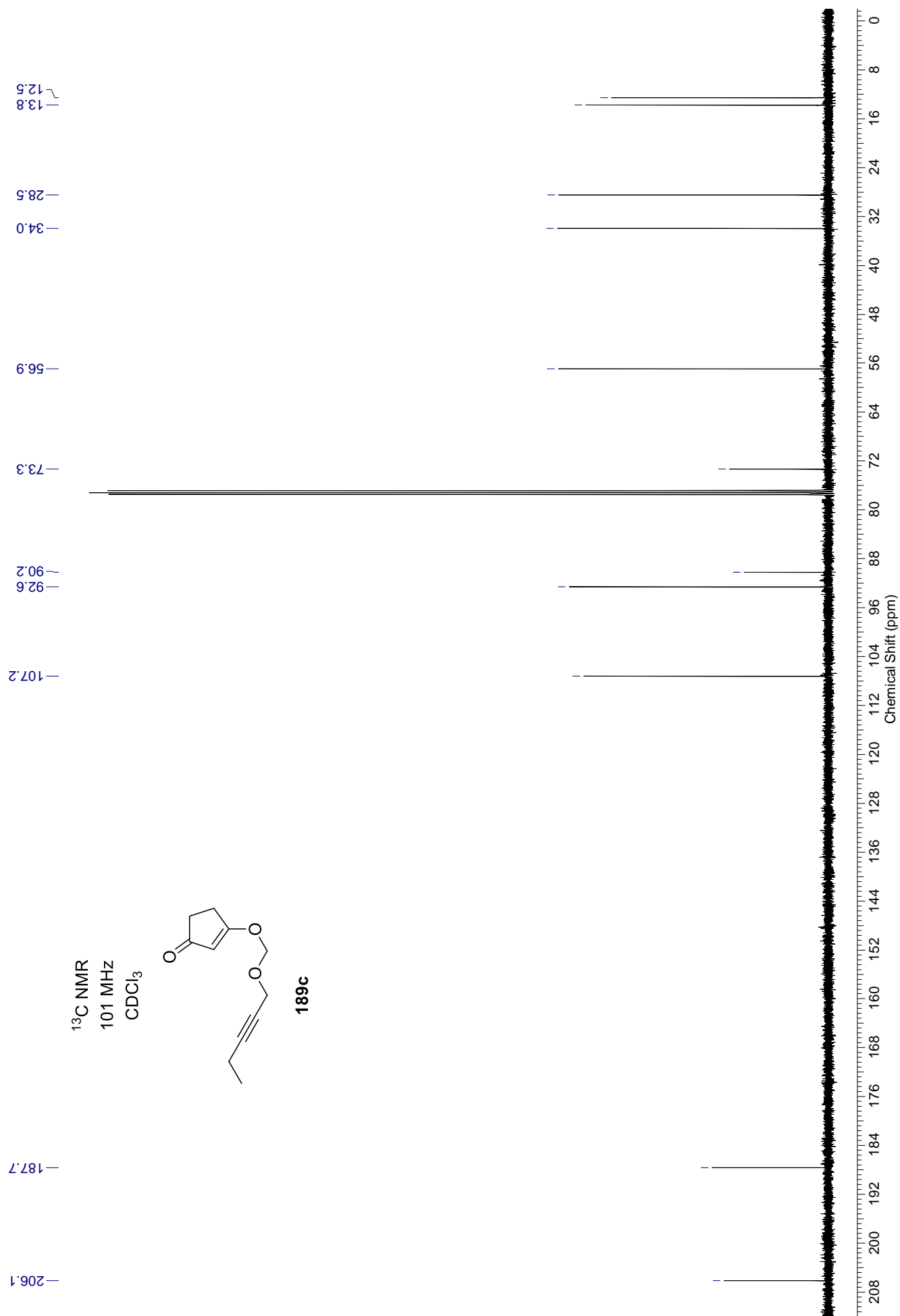


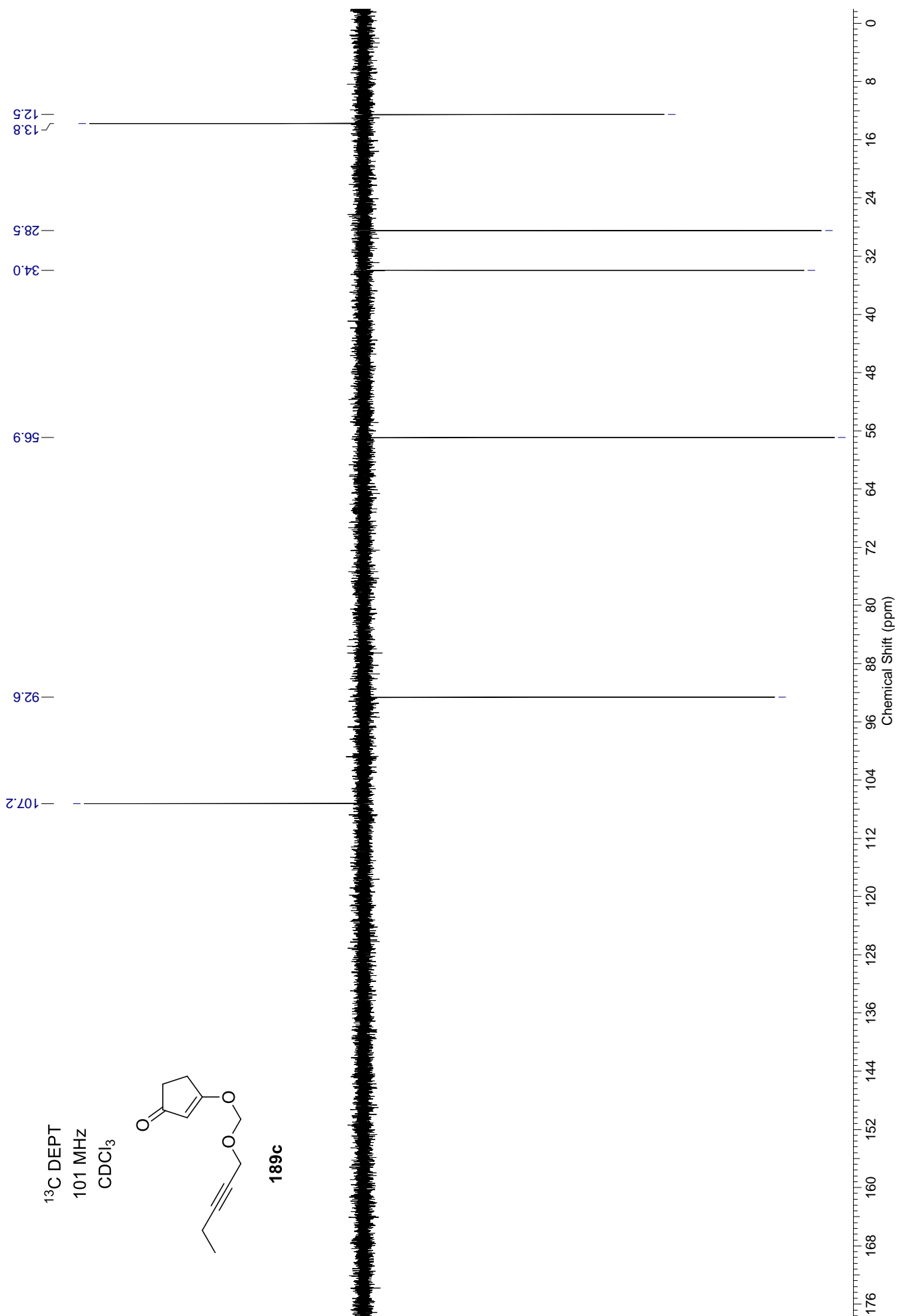


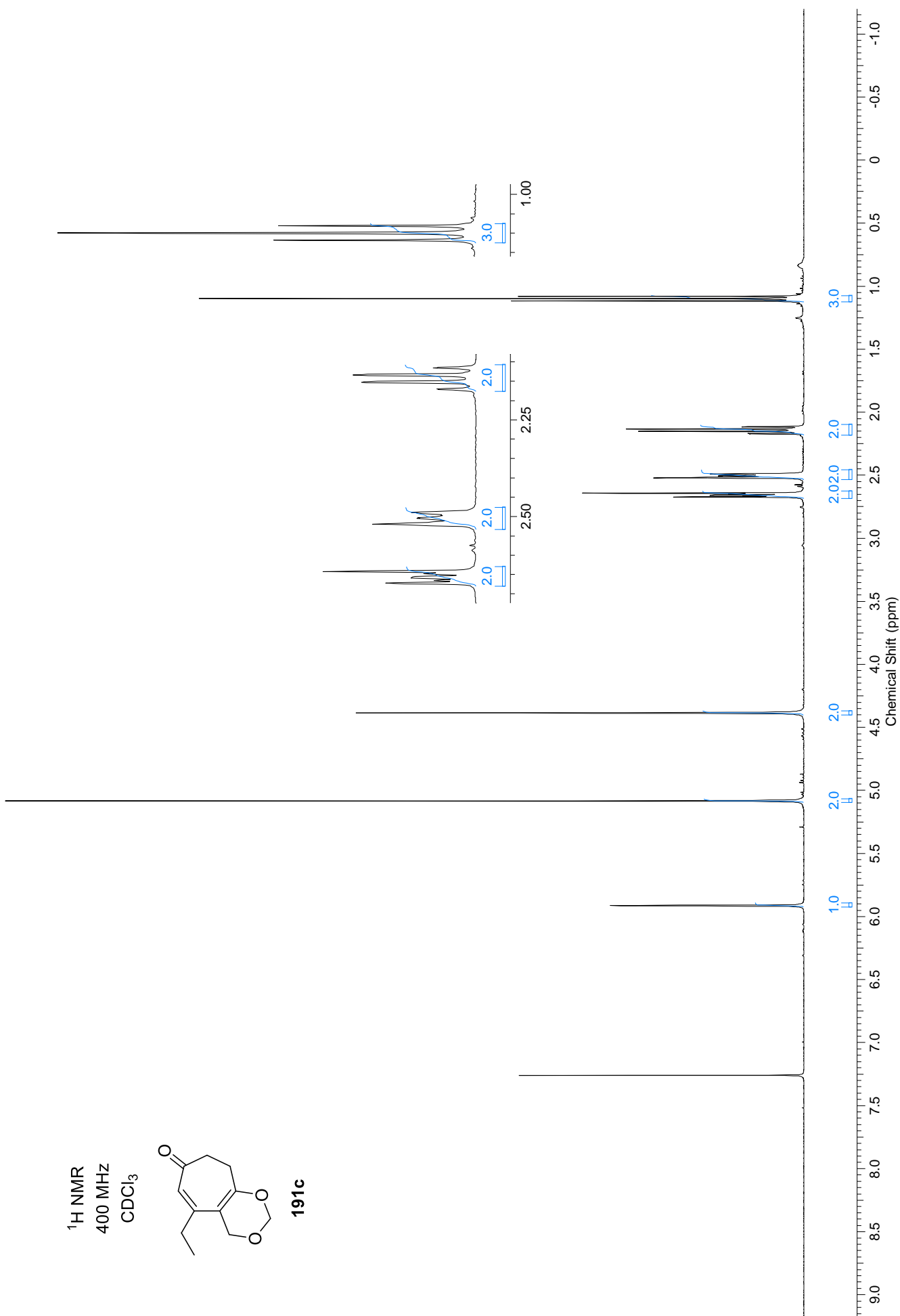


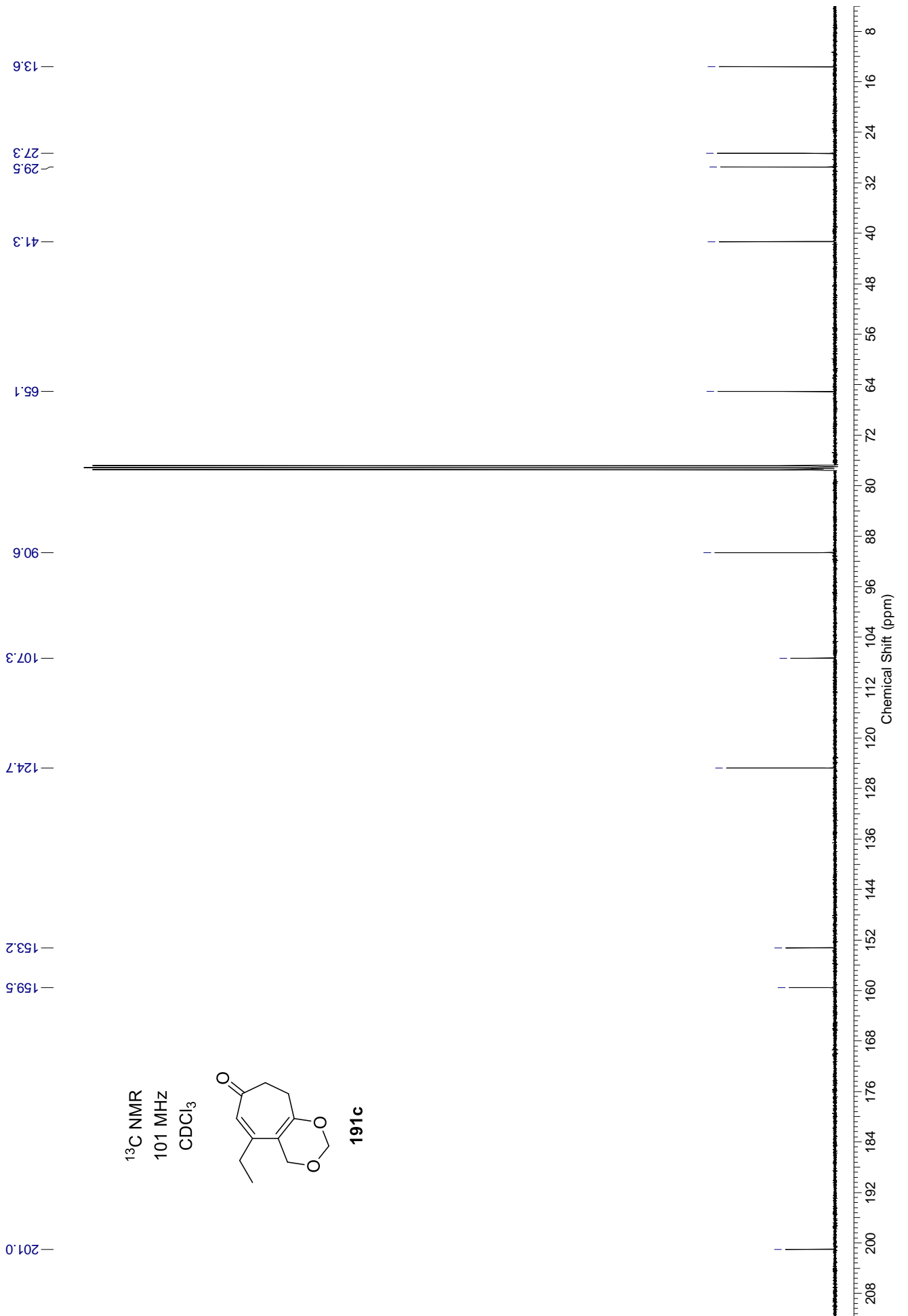
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

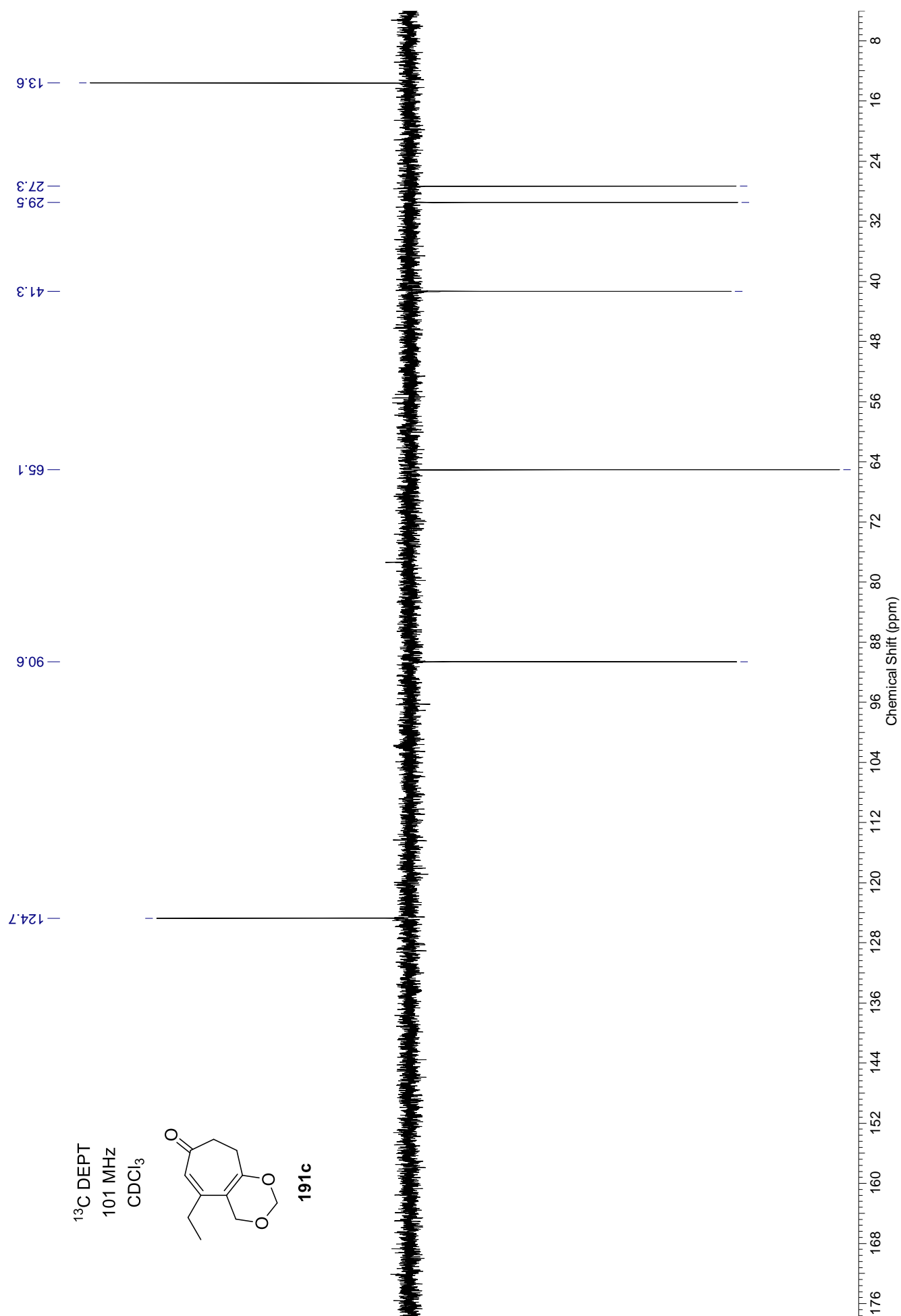
**189c**

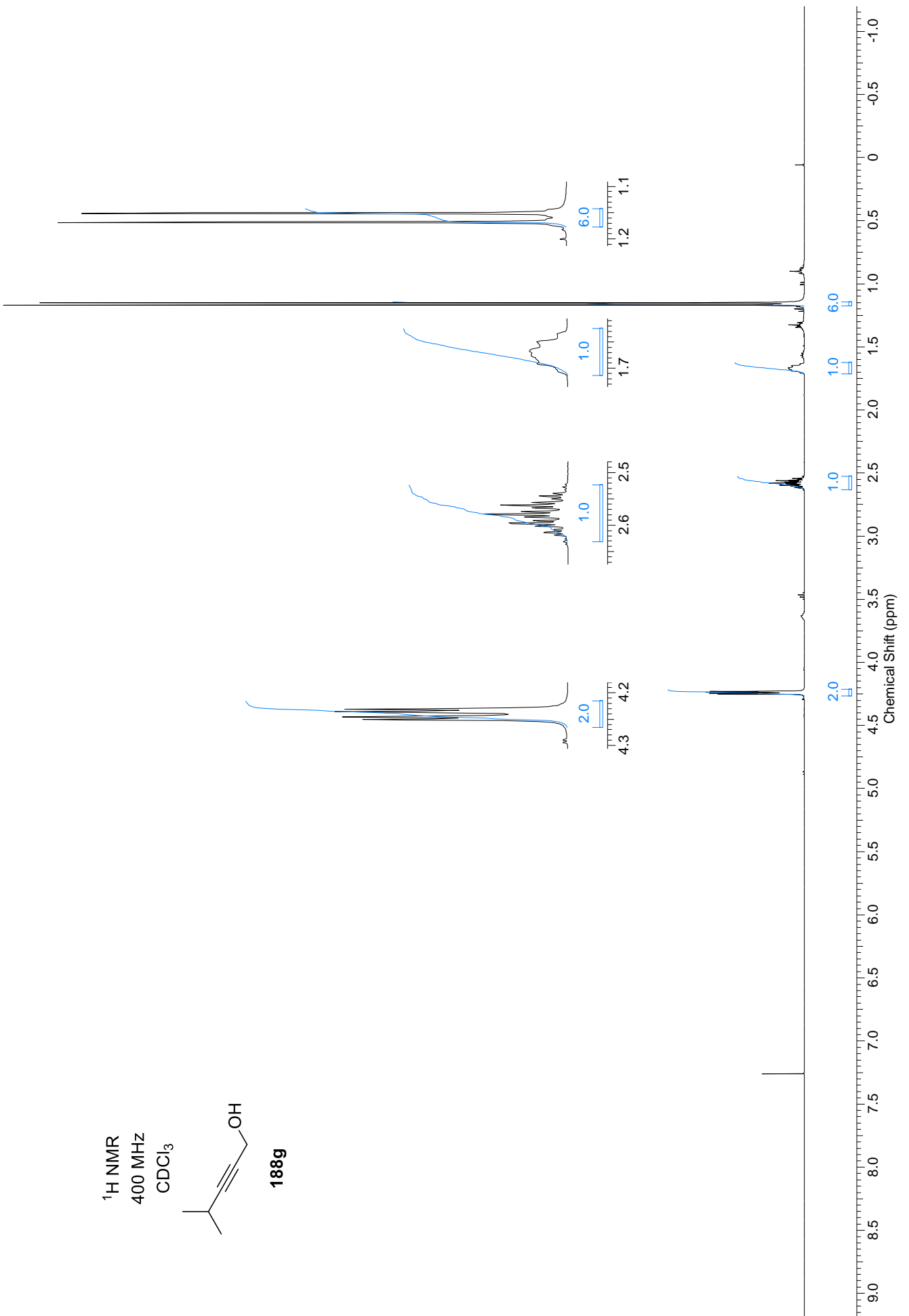


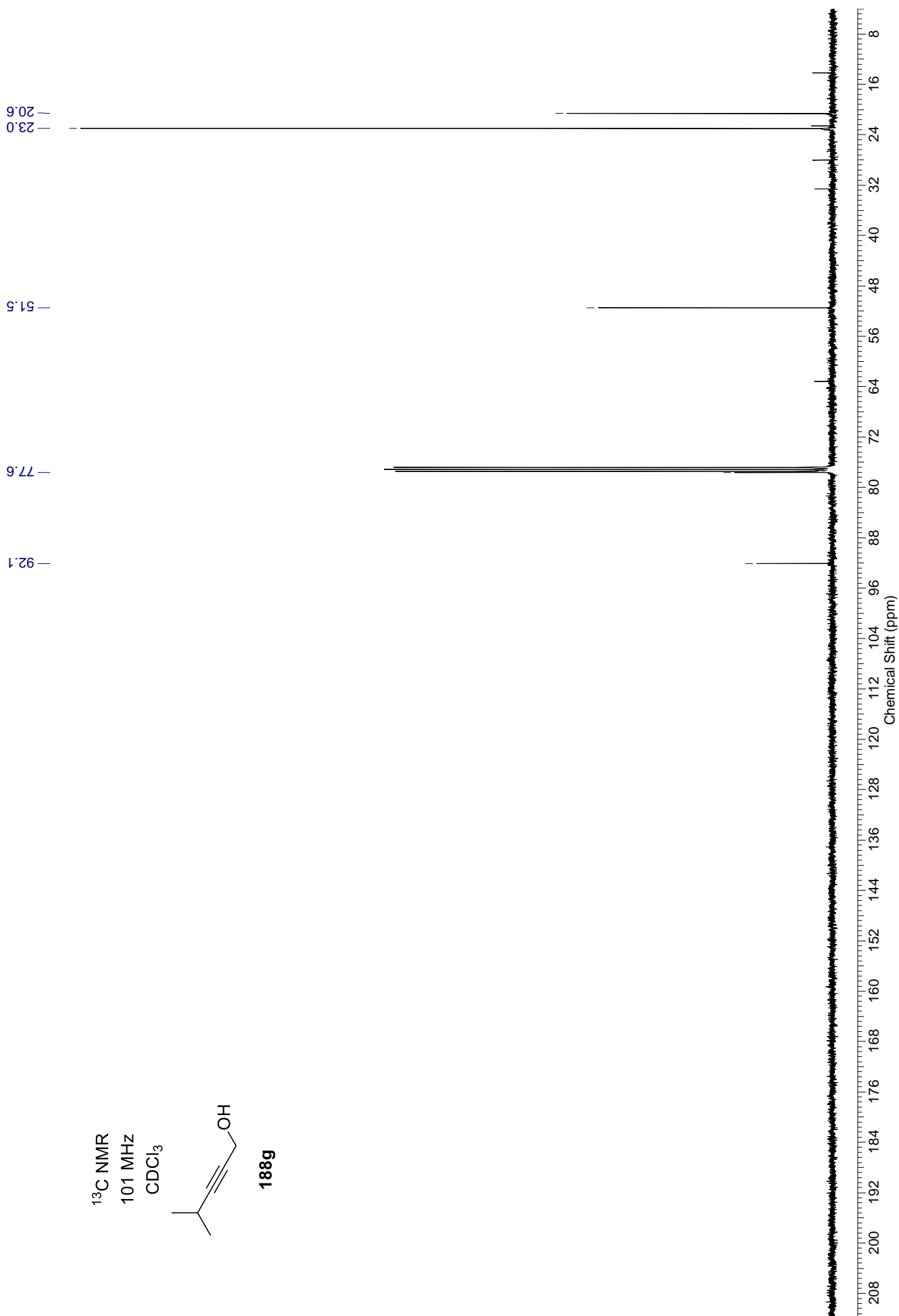


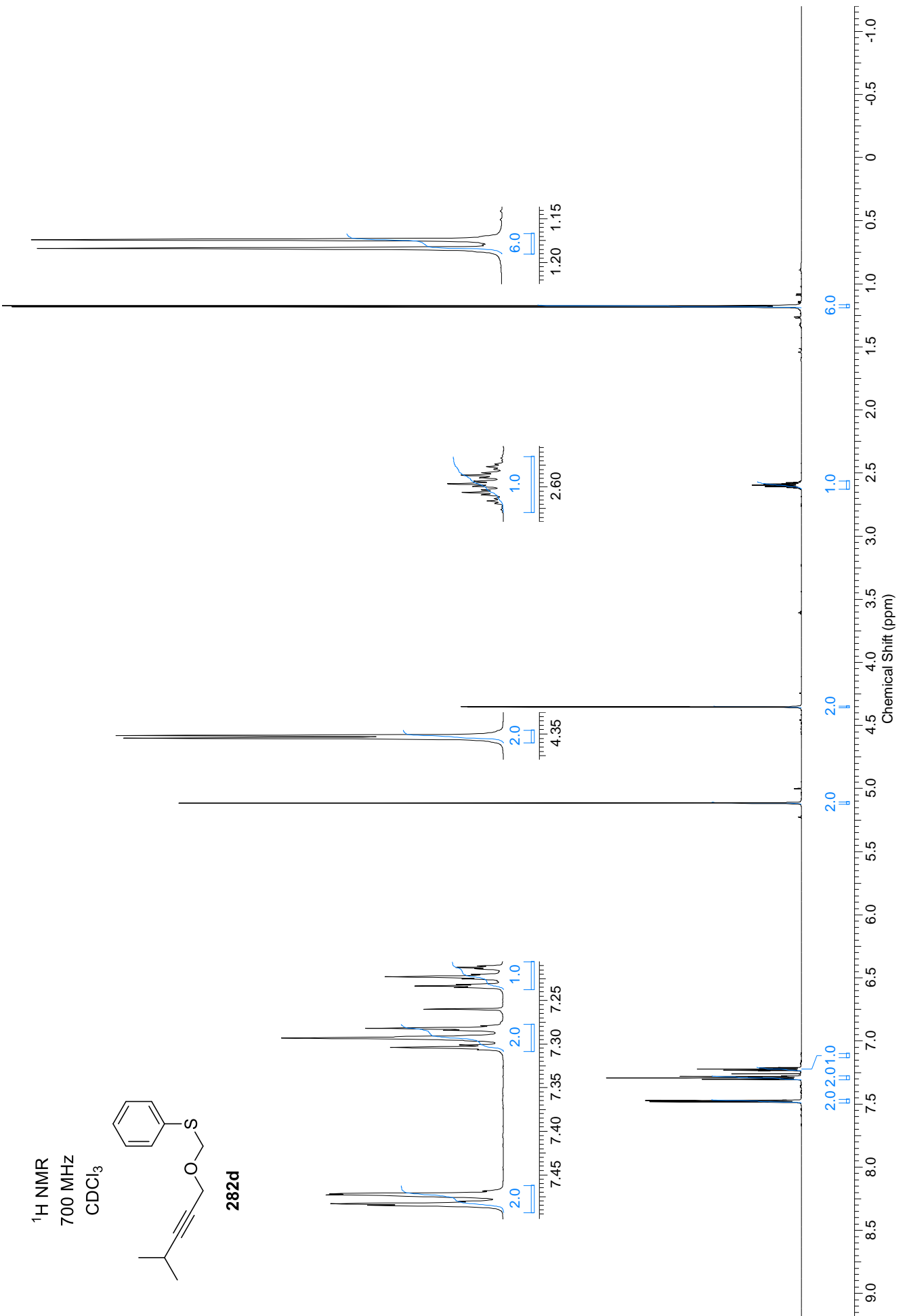


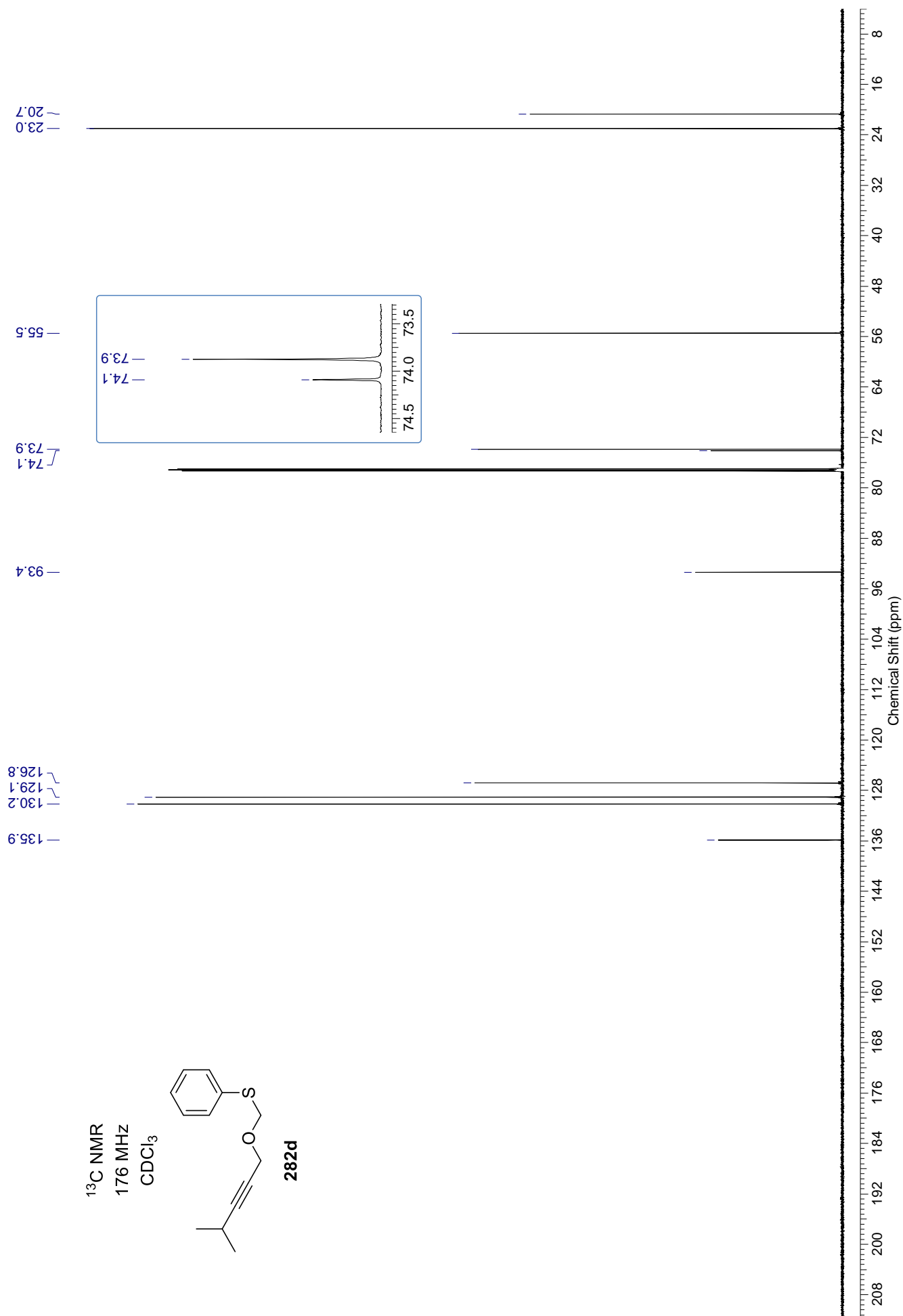


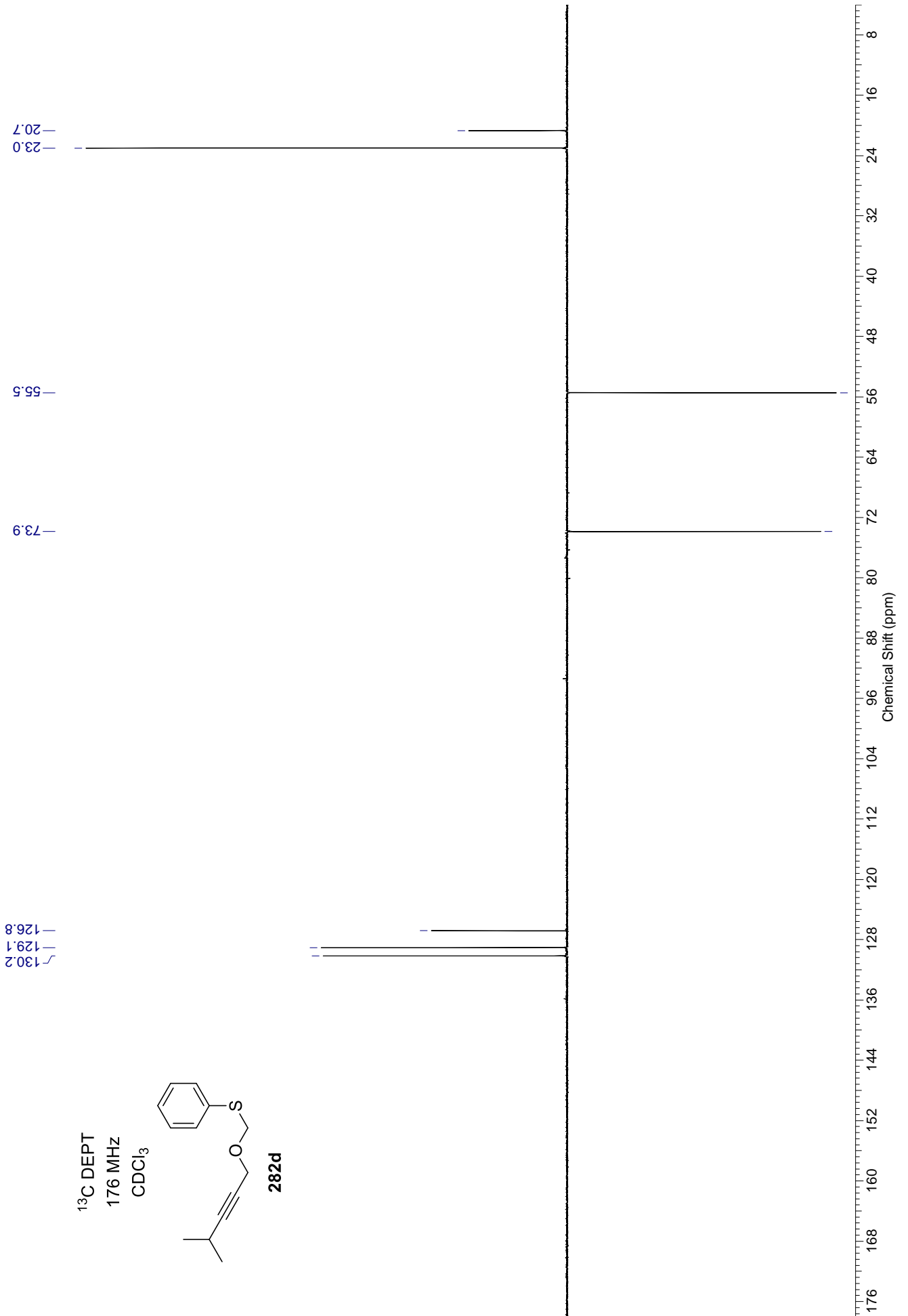




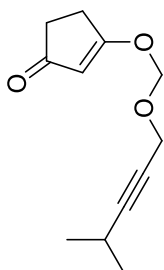
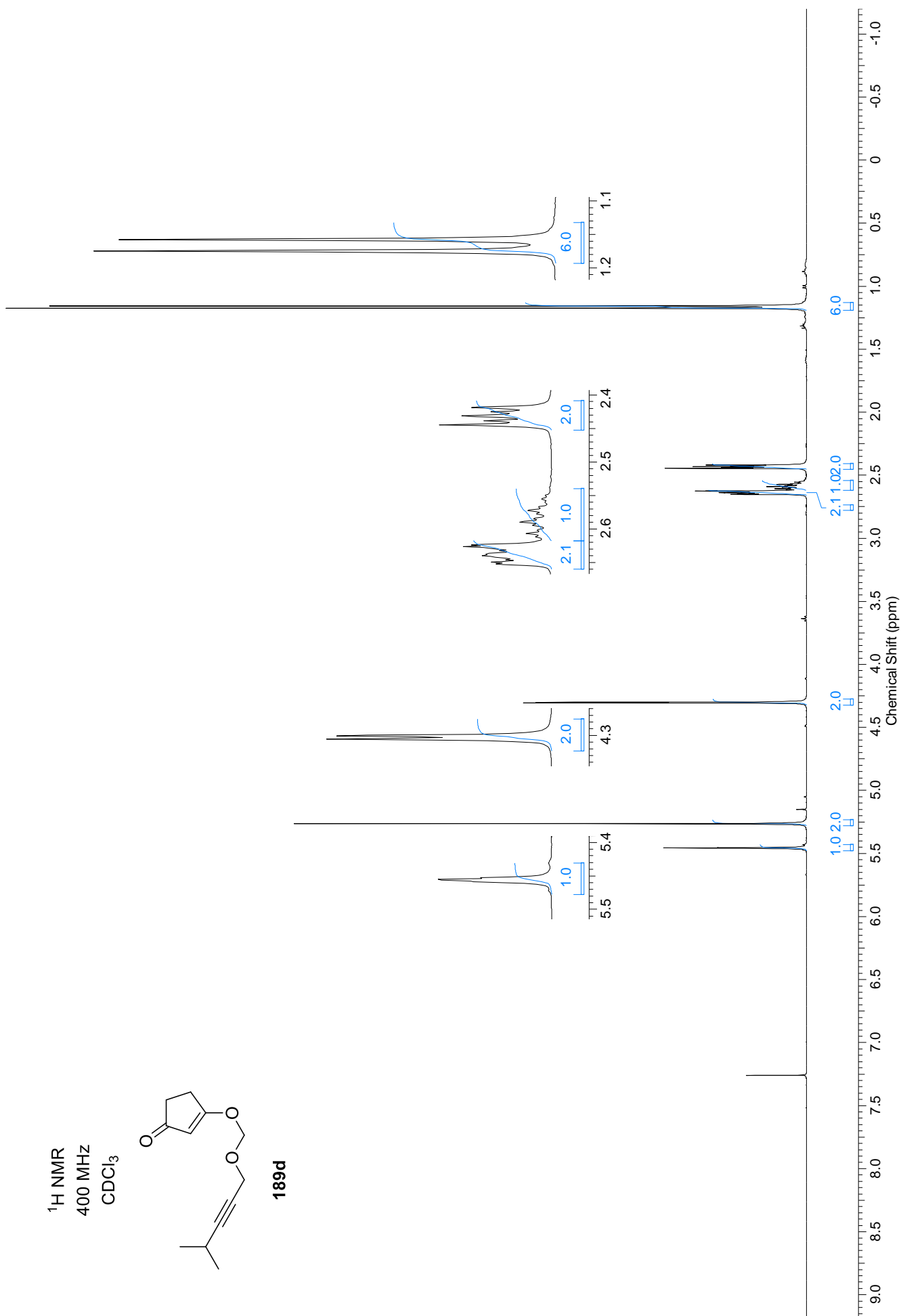


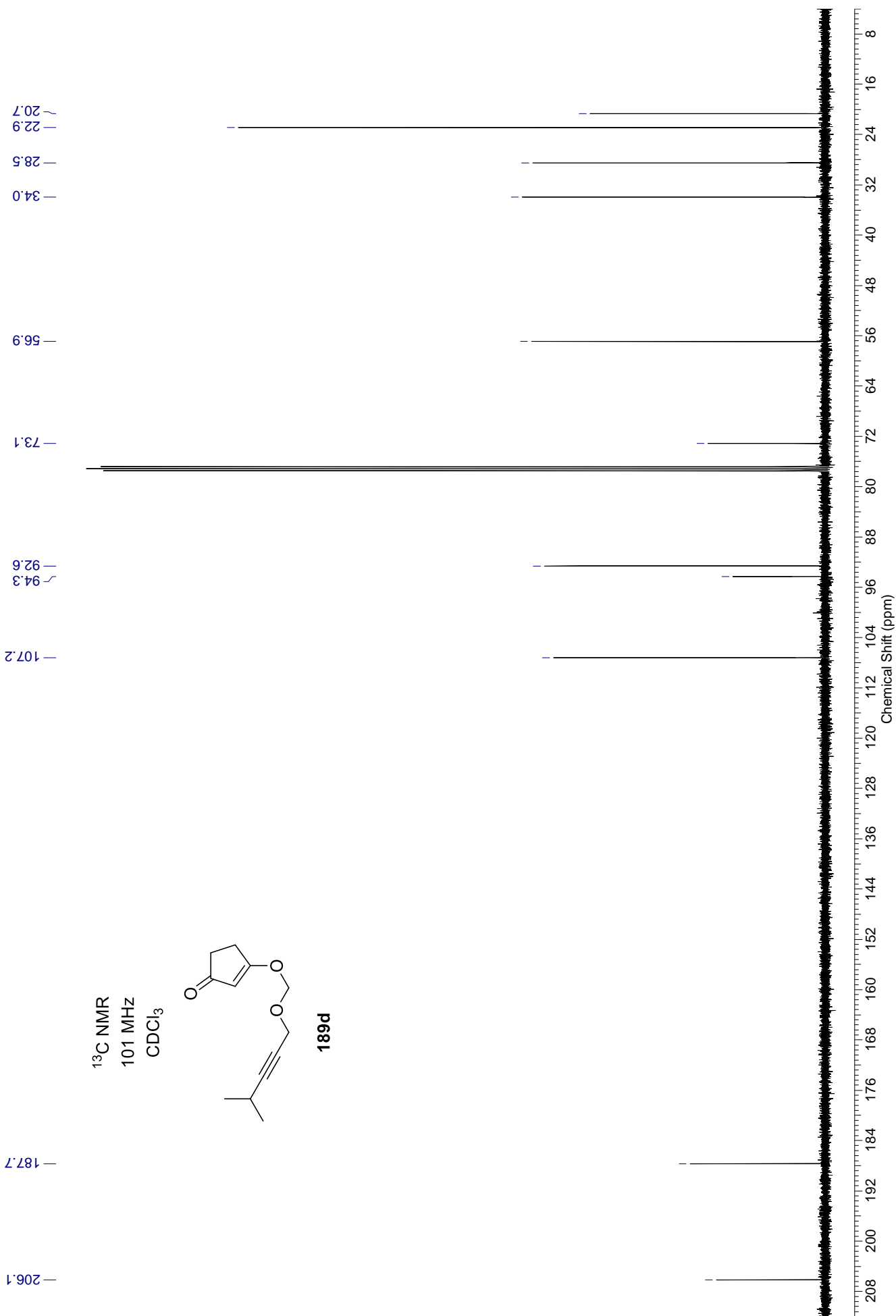


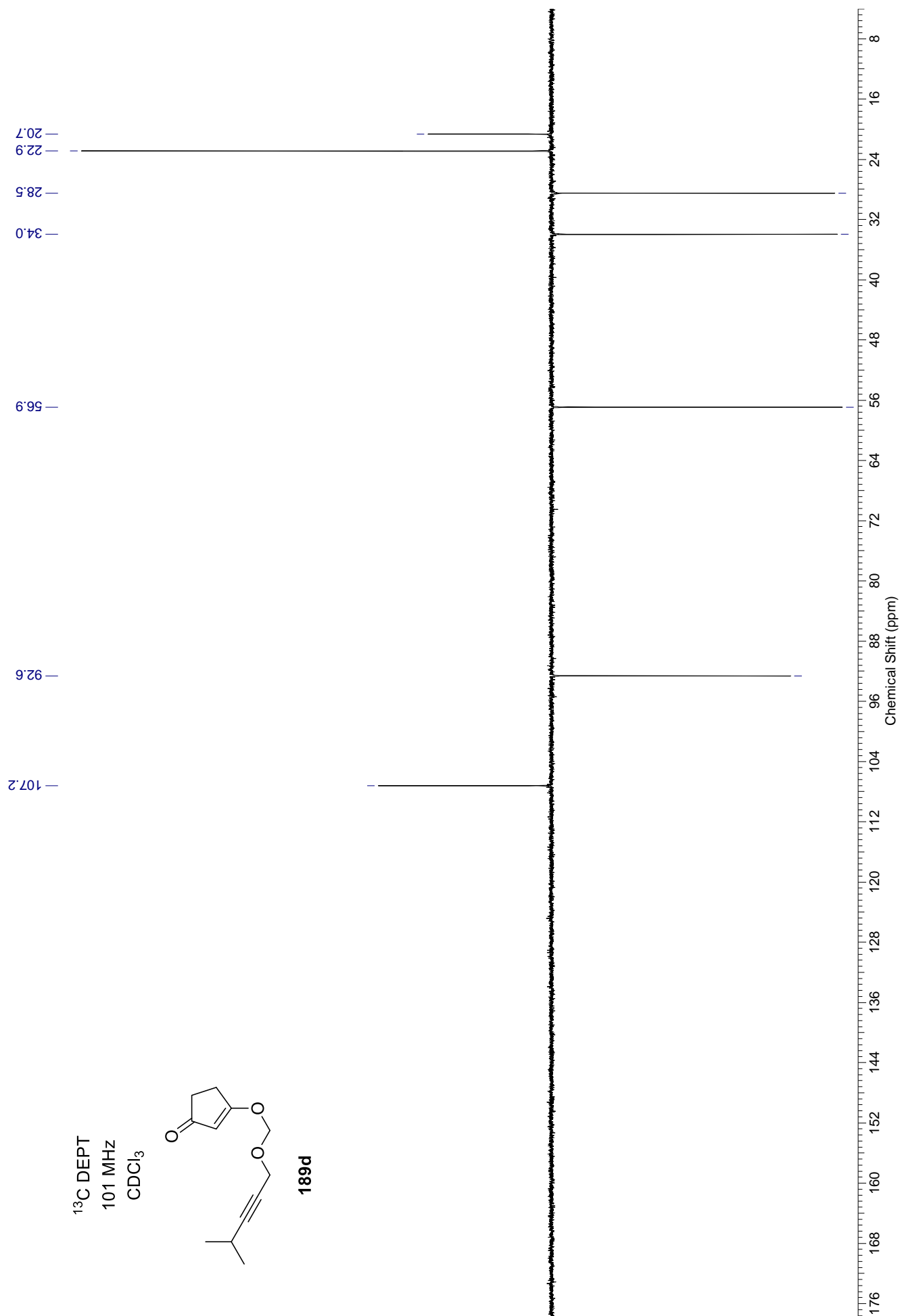


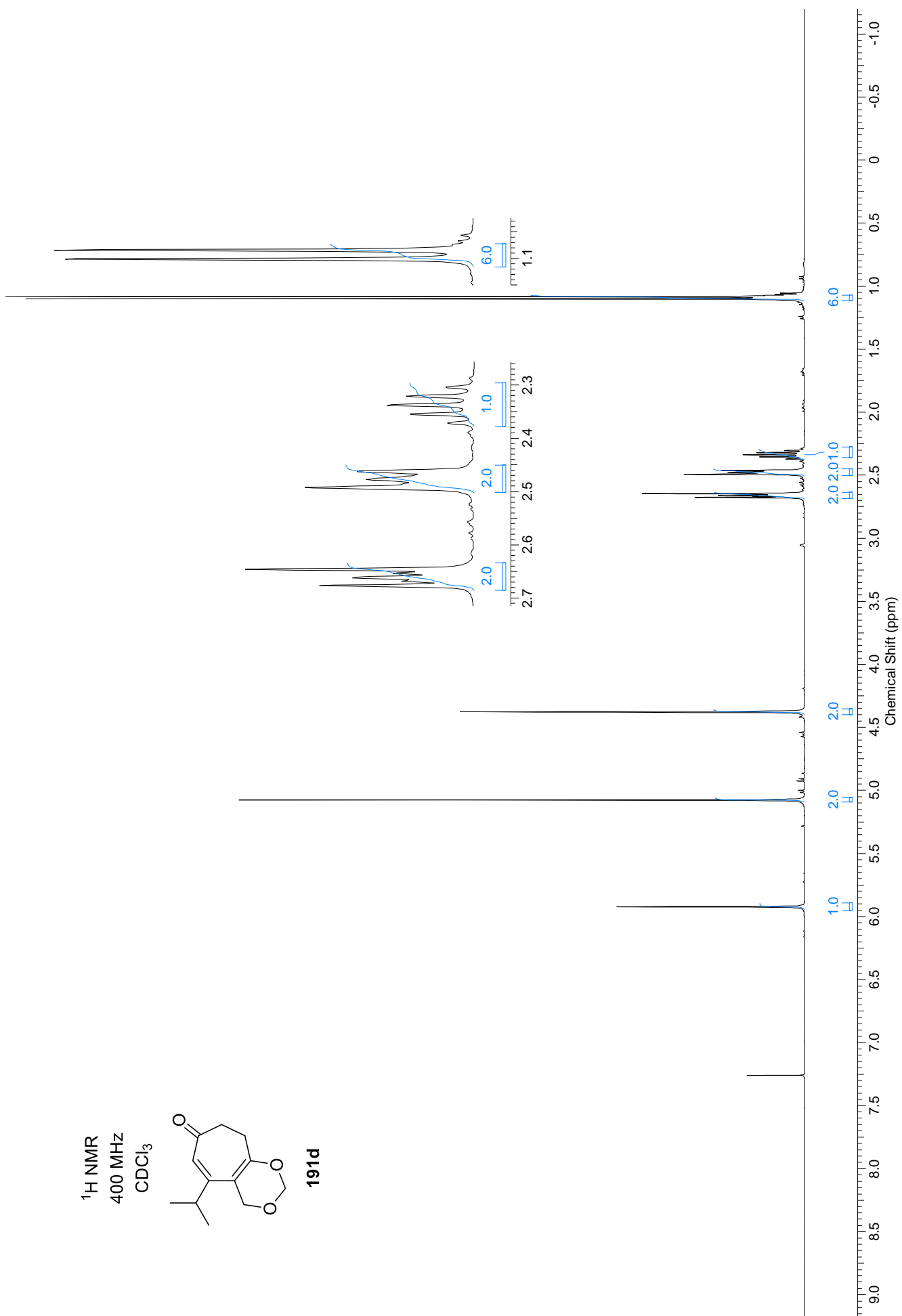


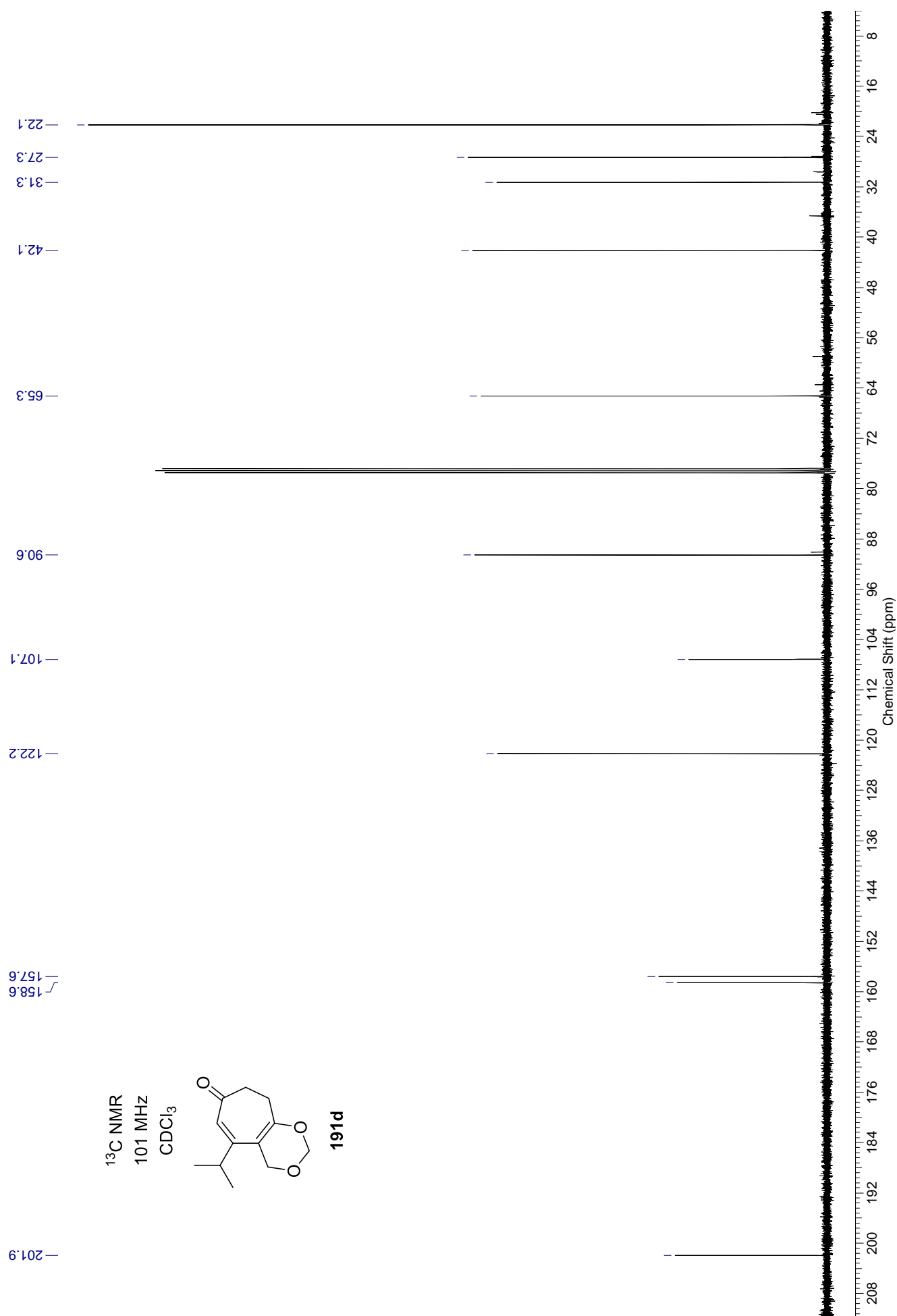
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

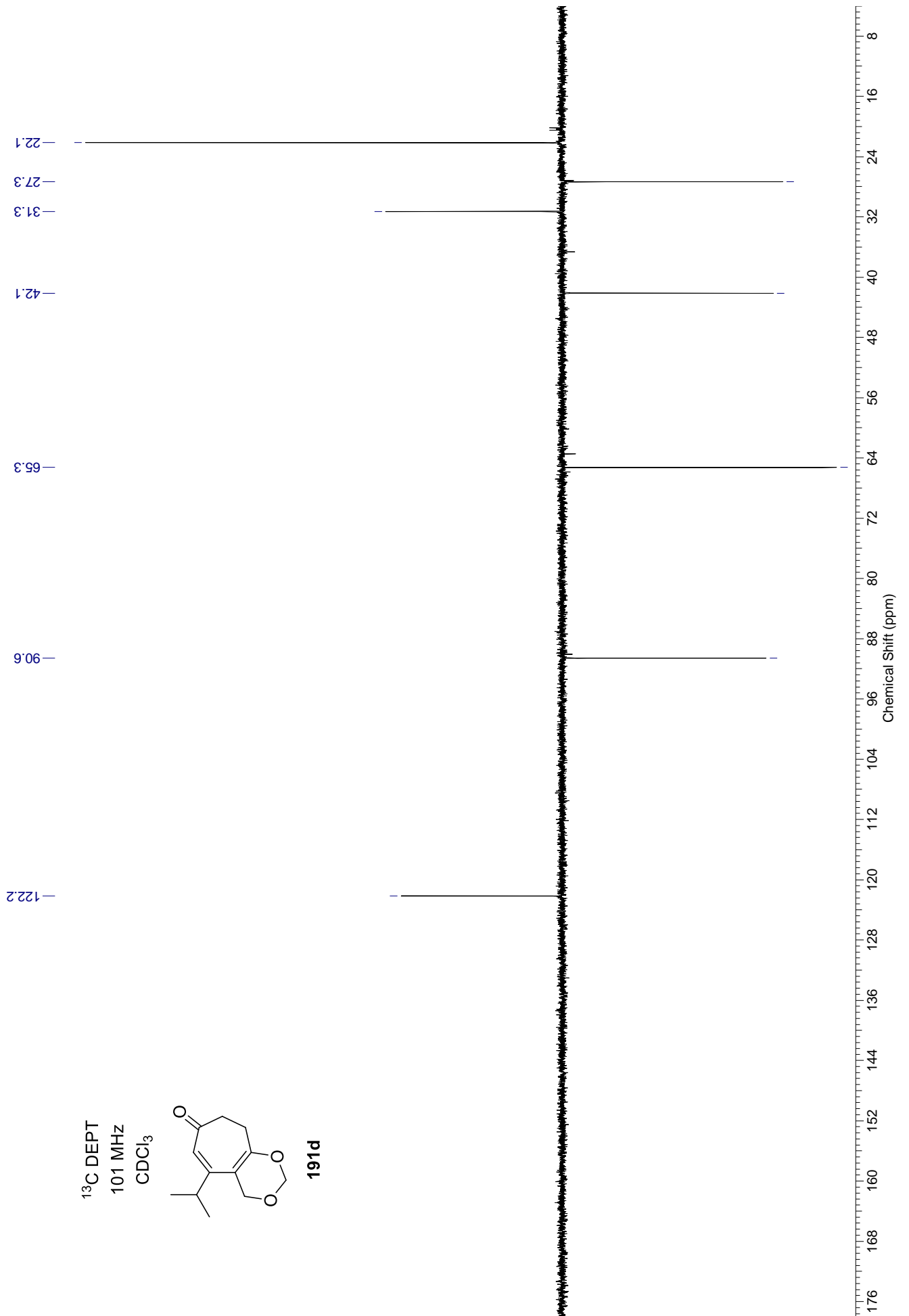
**189d**

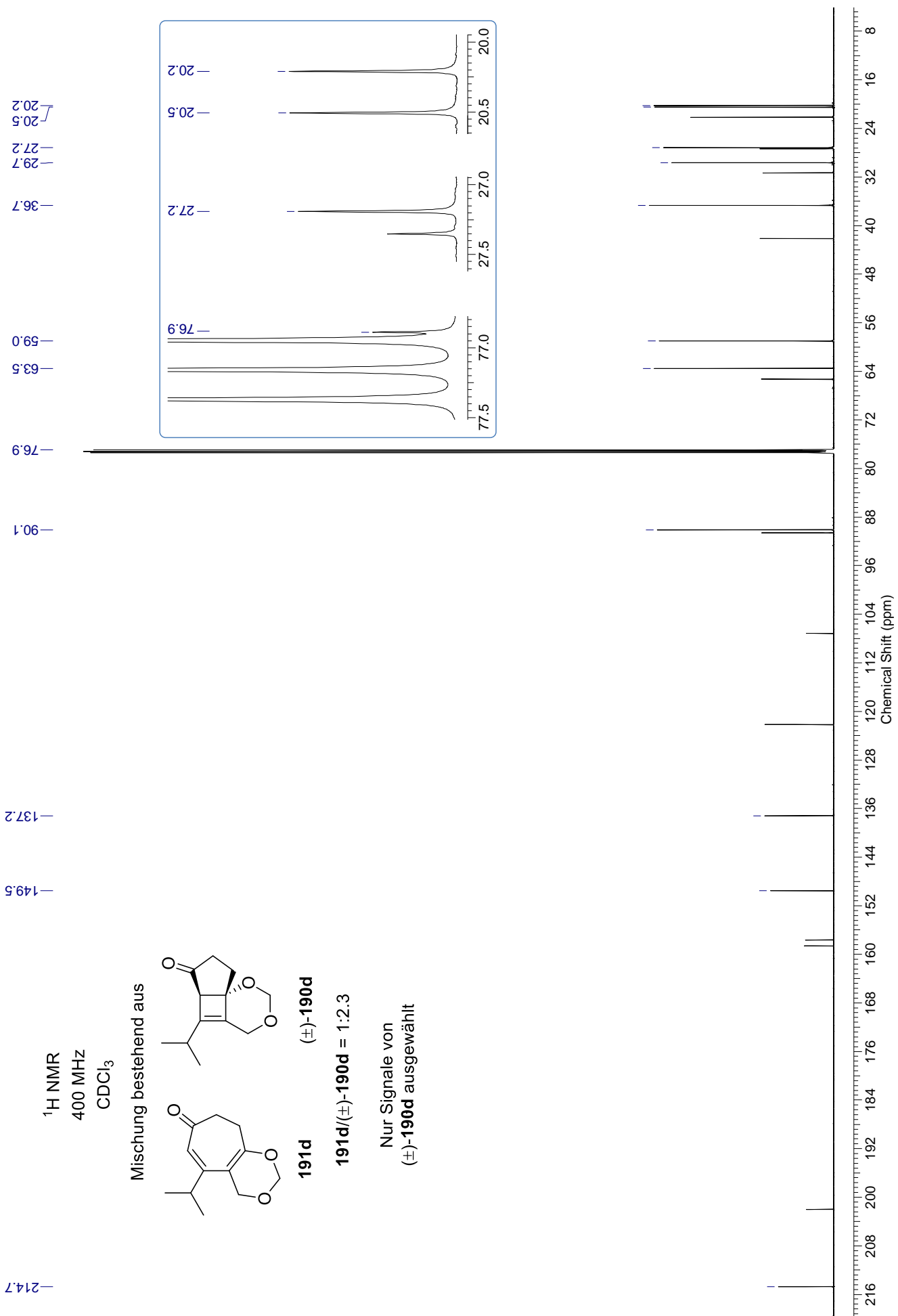








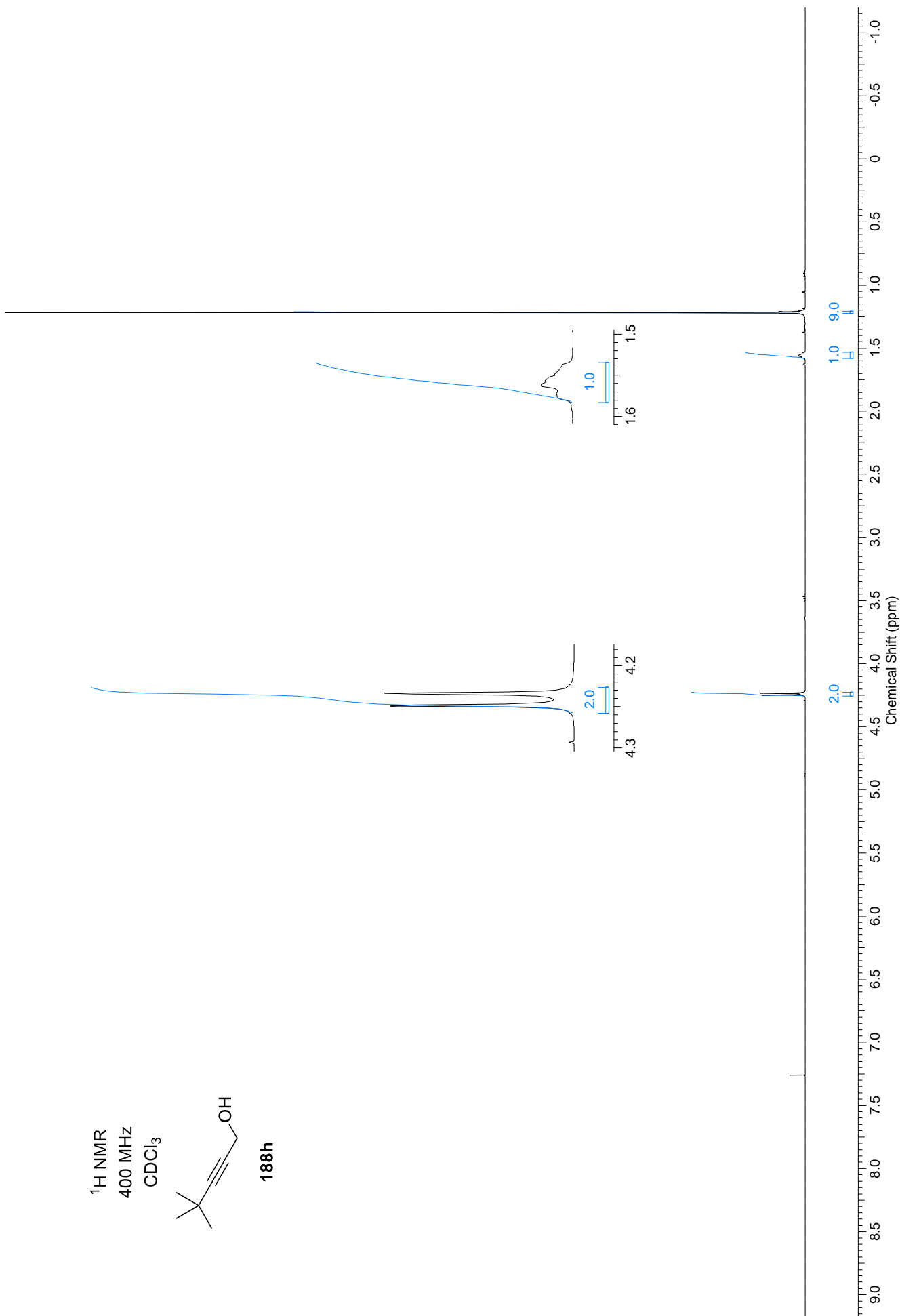


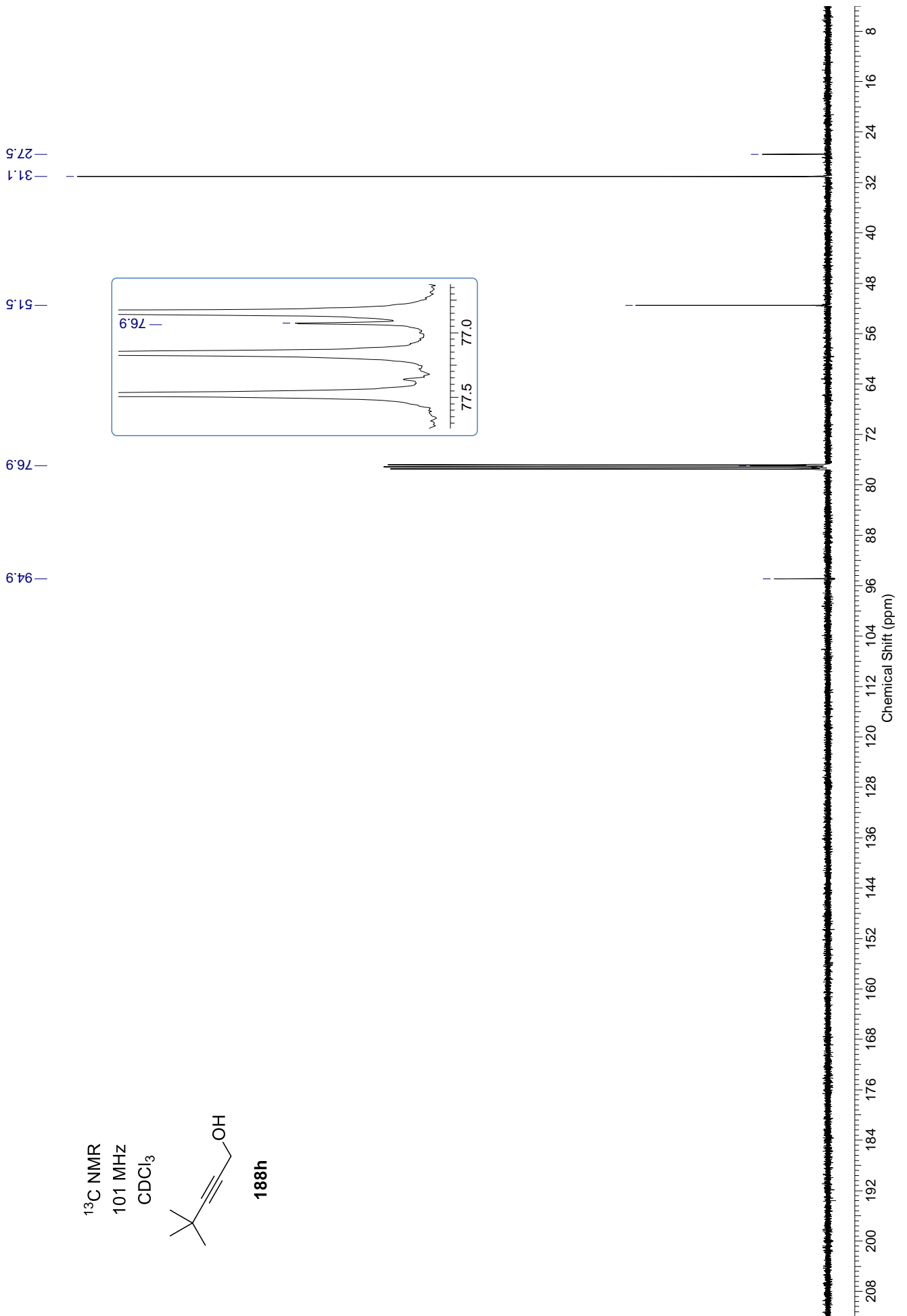


^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

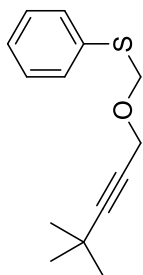


188h

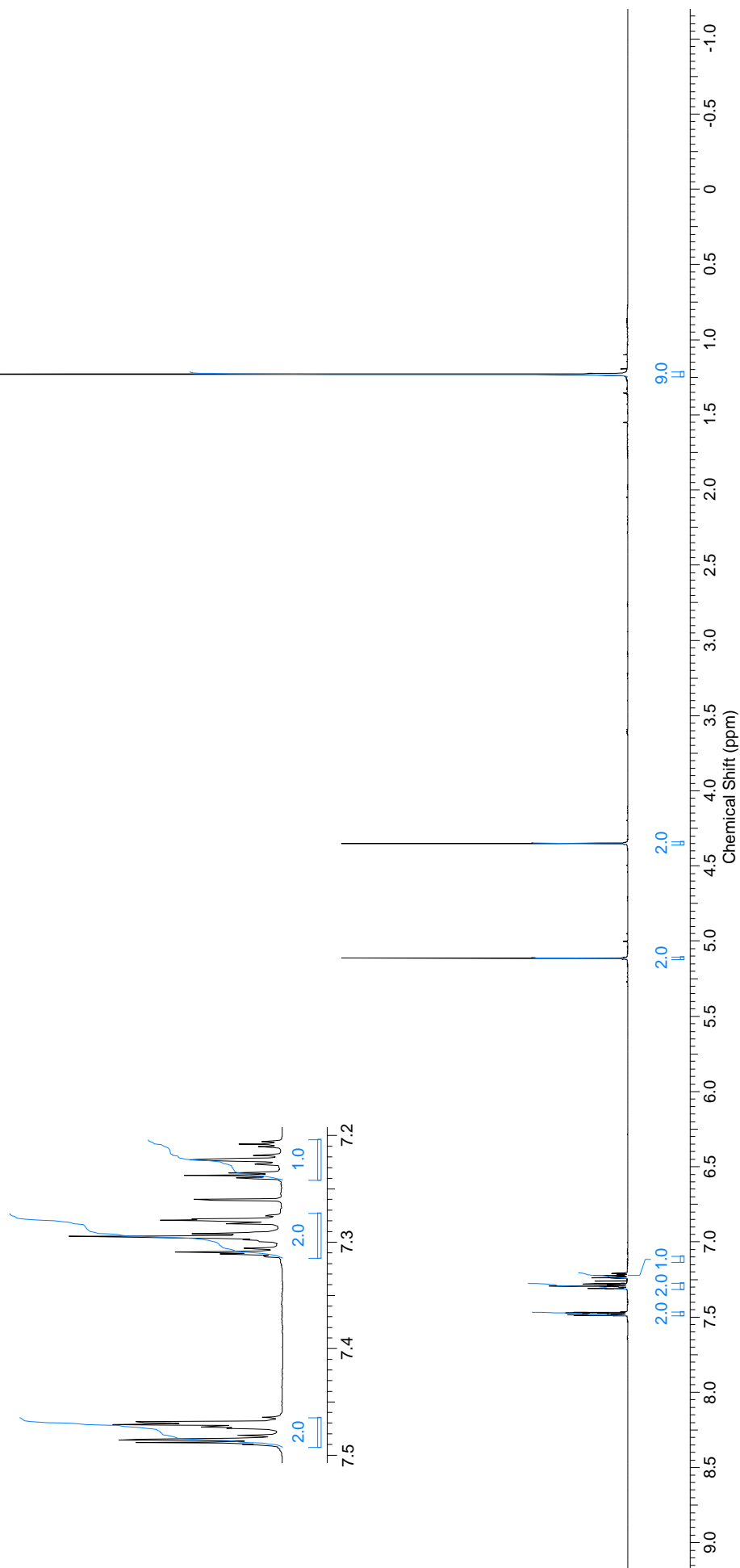


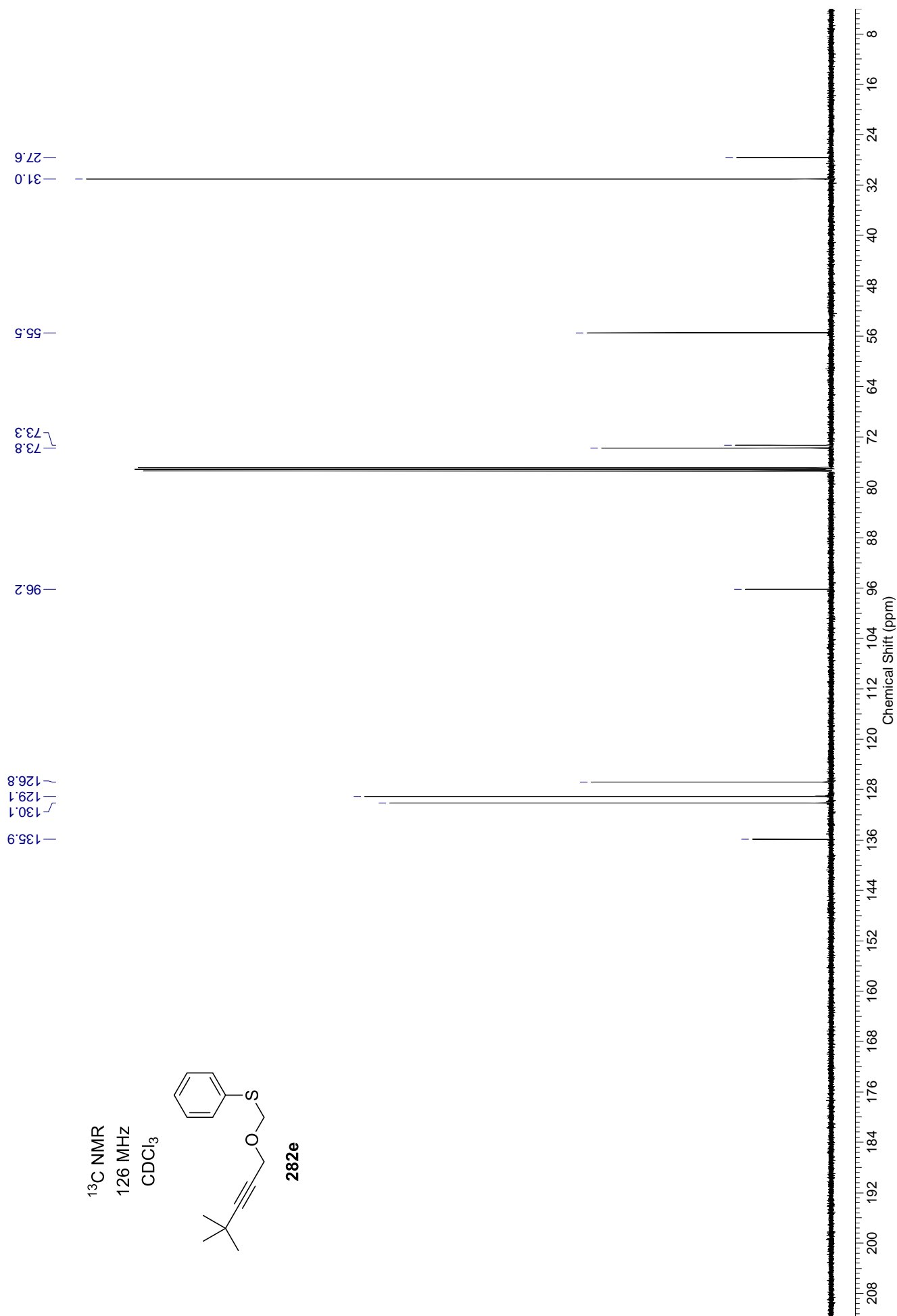


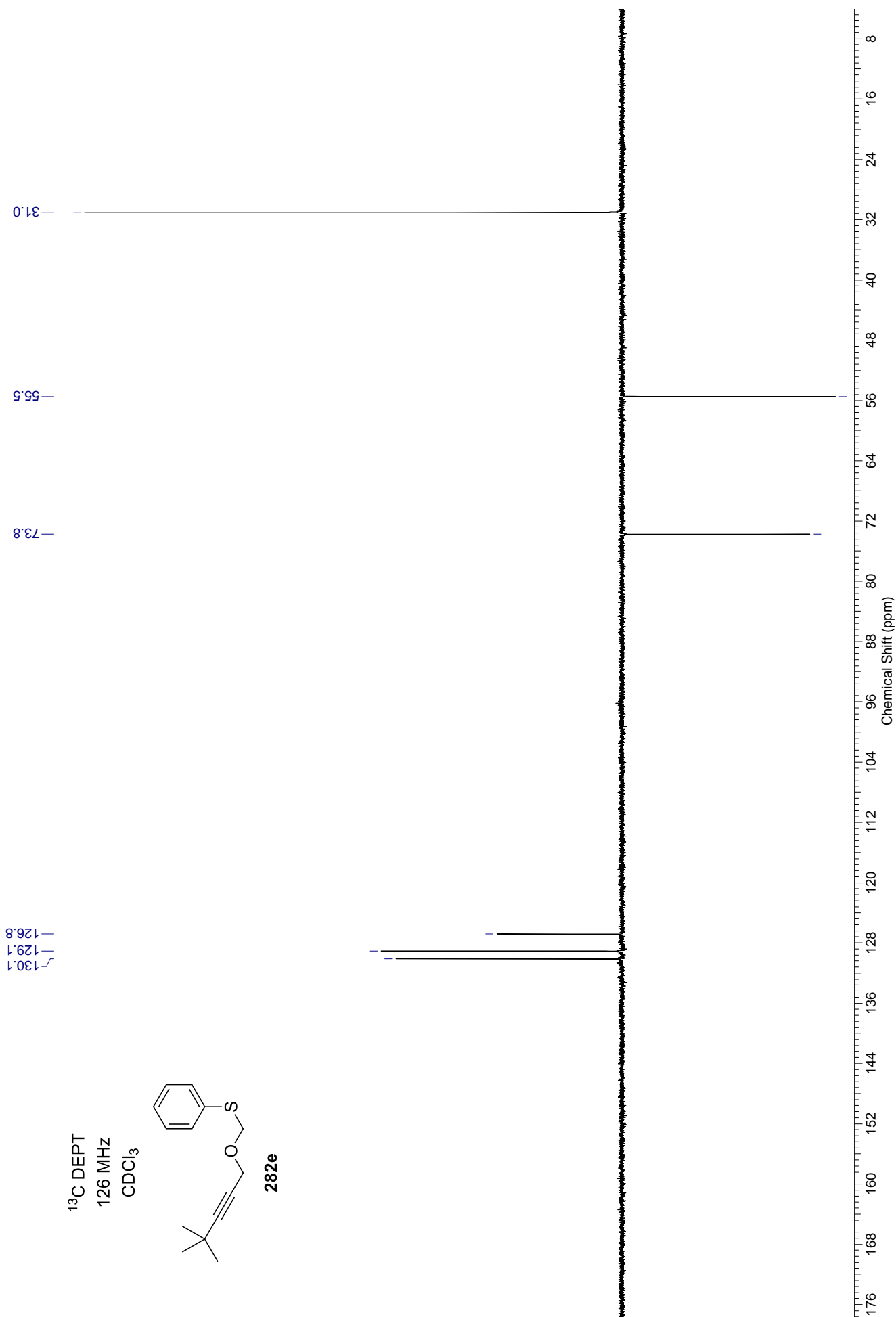
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3



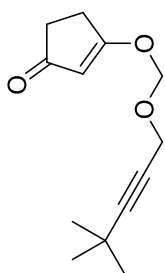
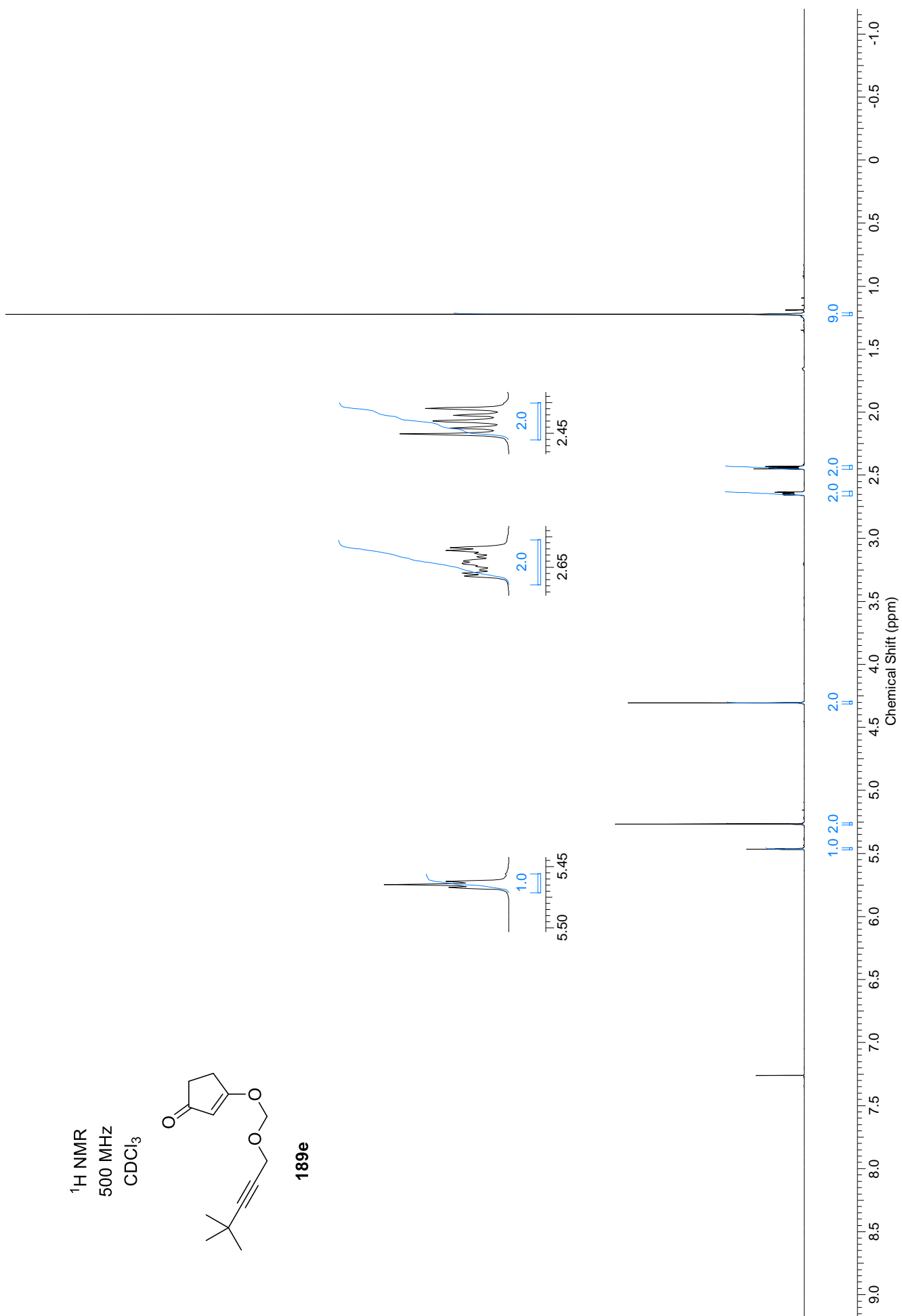
282e

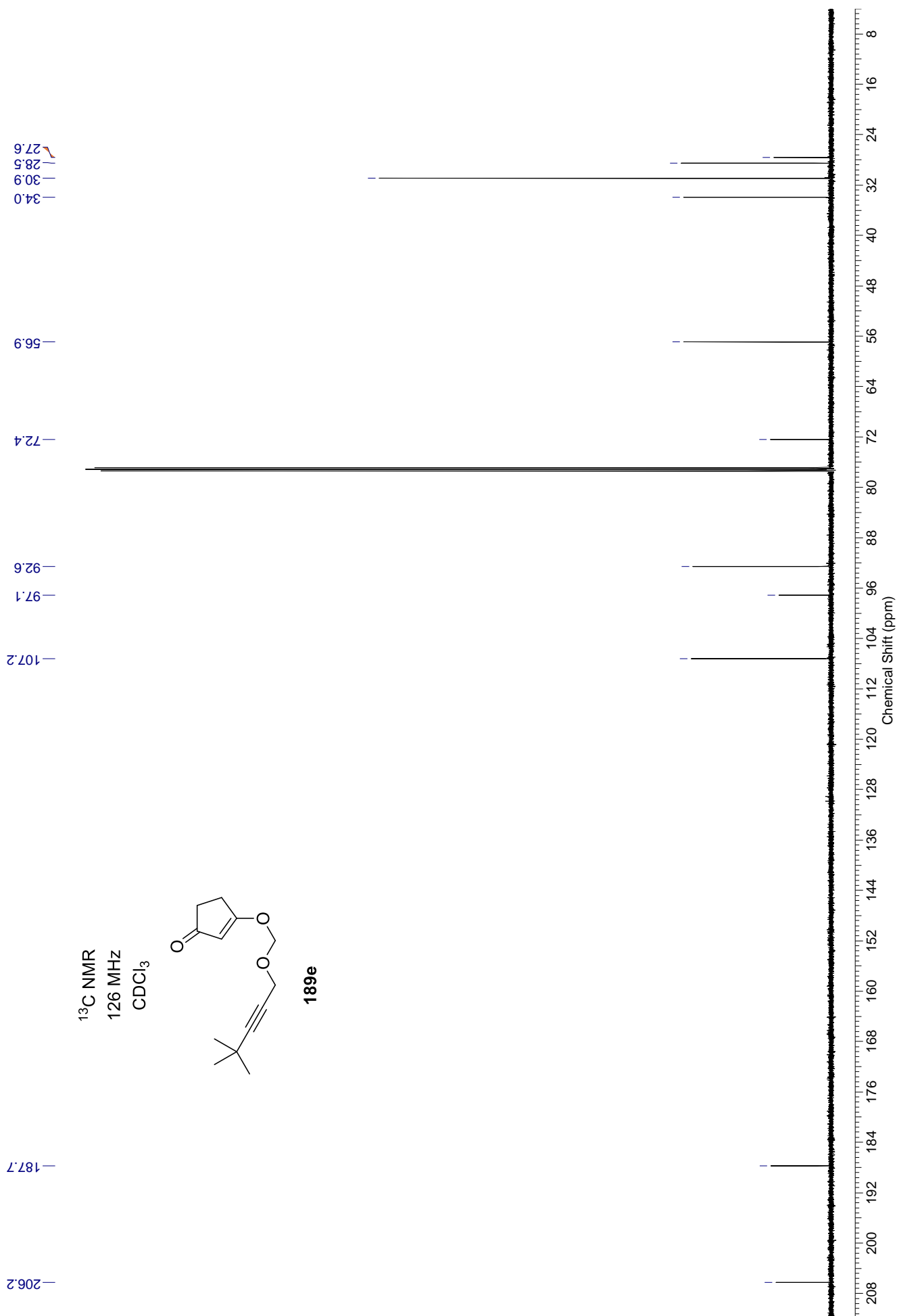


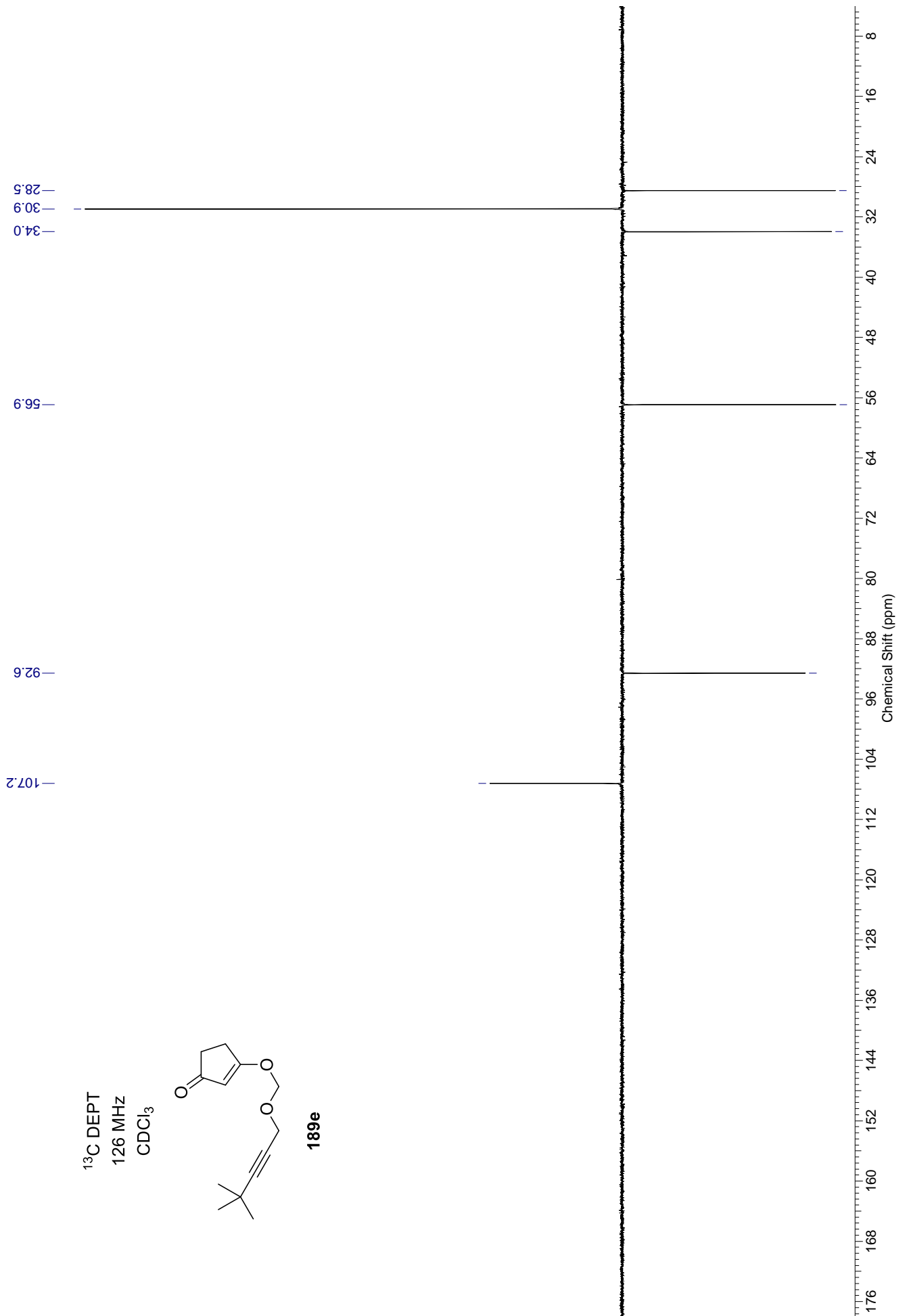




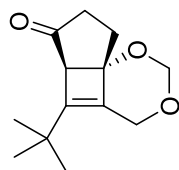
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

**189e**

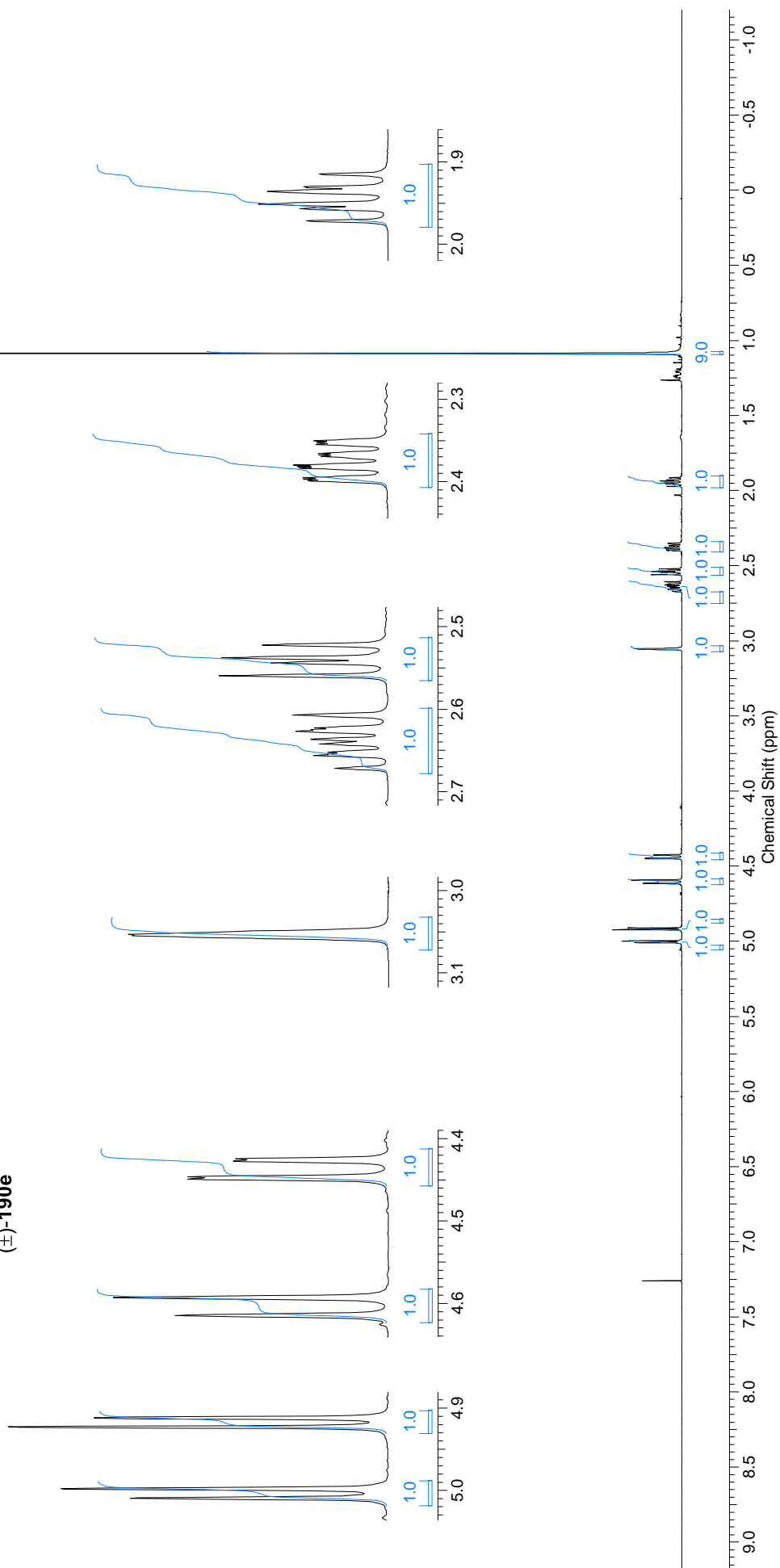


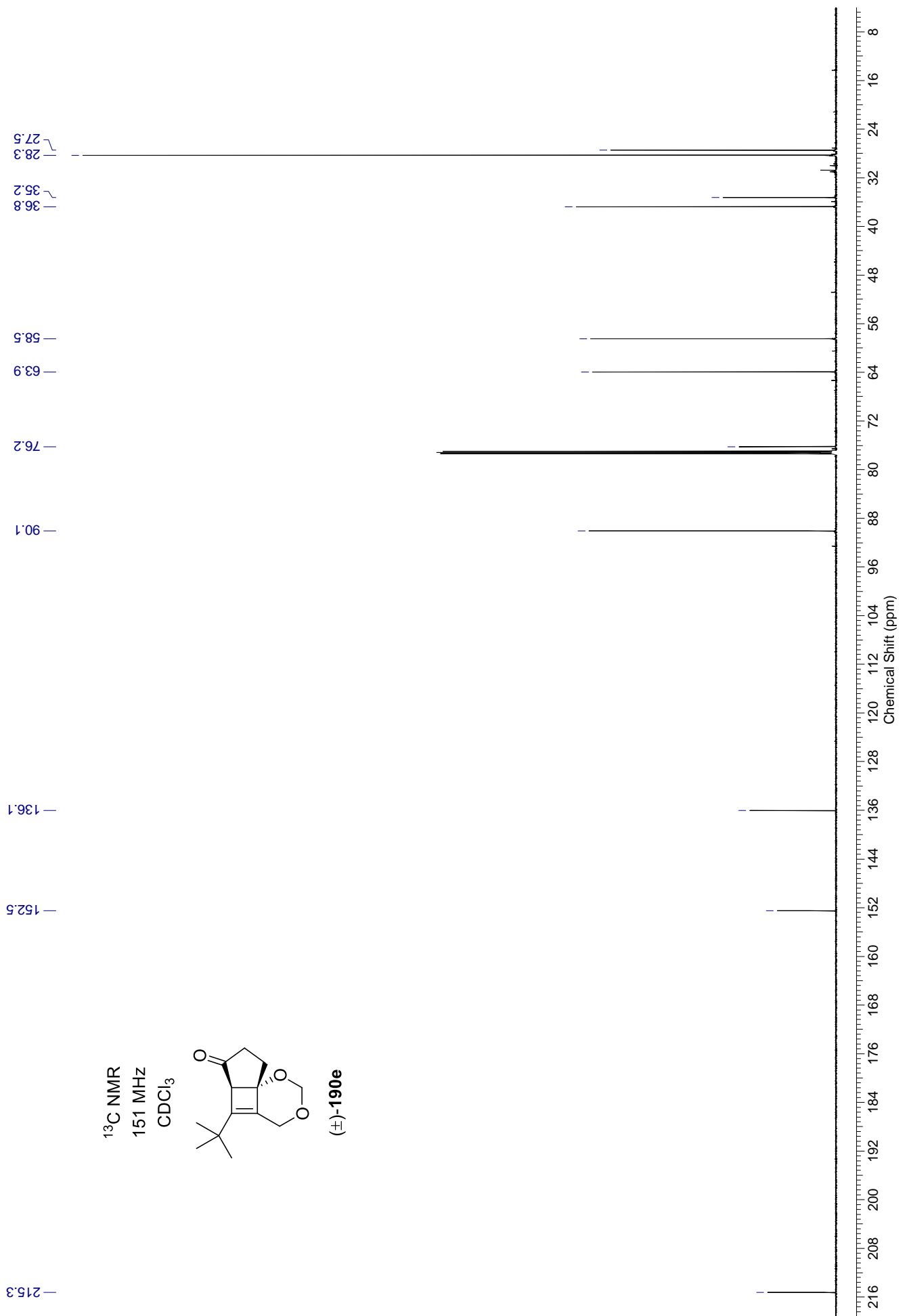


^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3



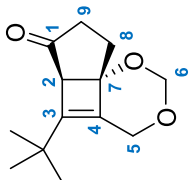
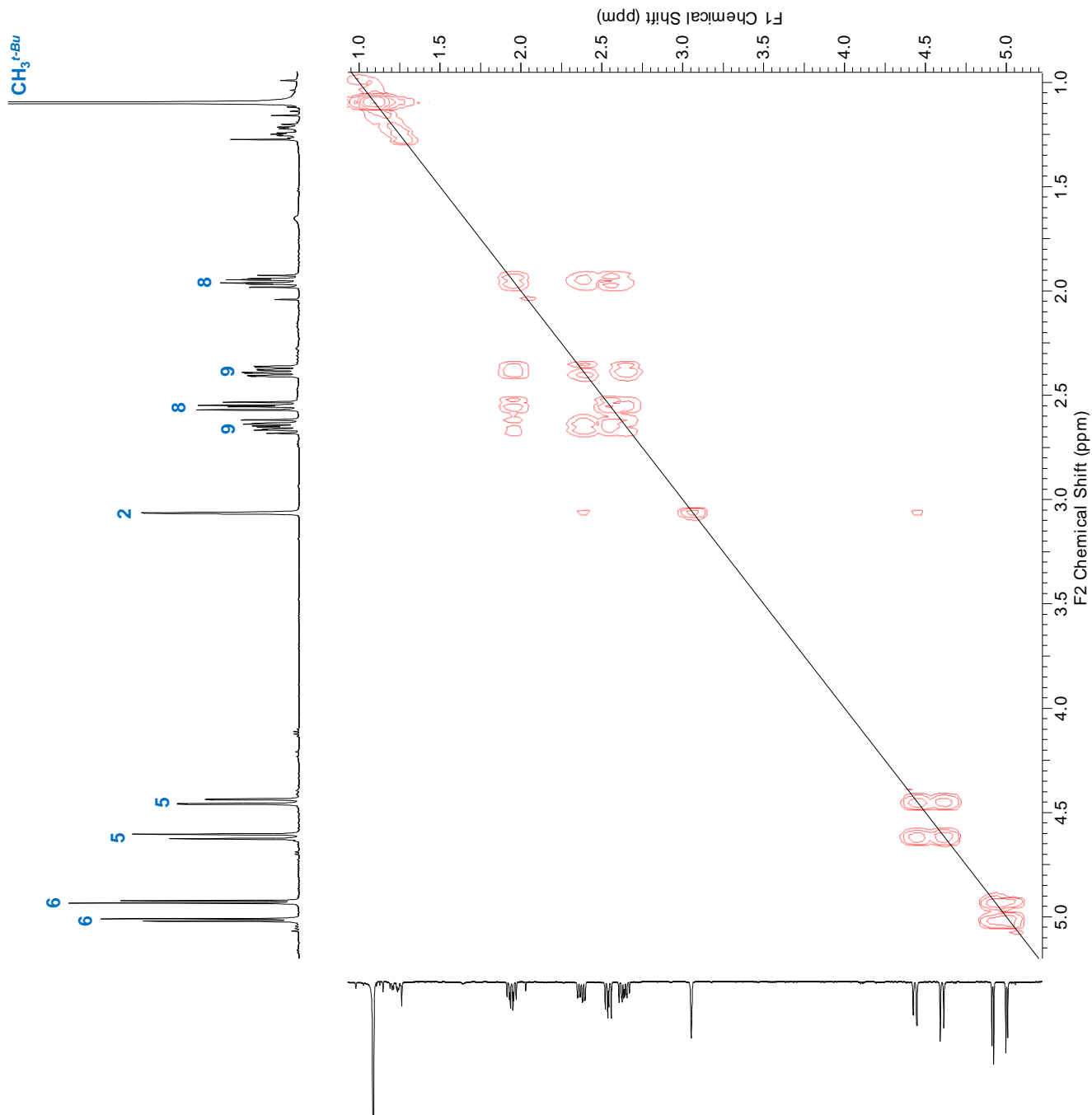
(±)-190e

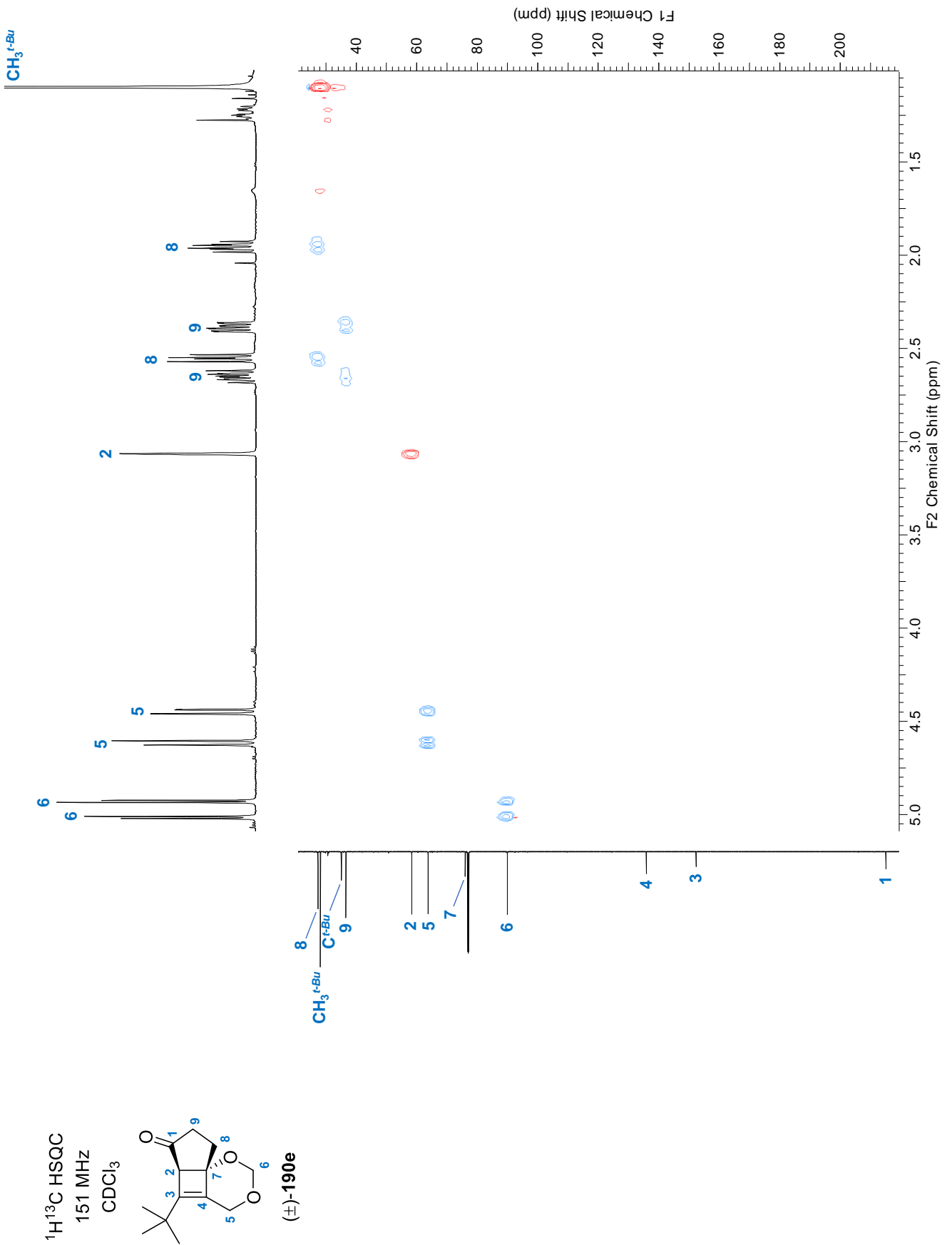


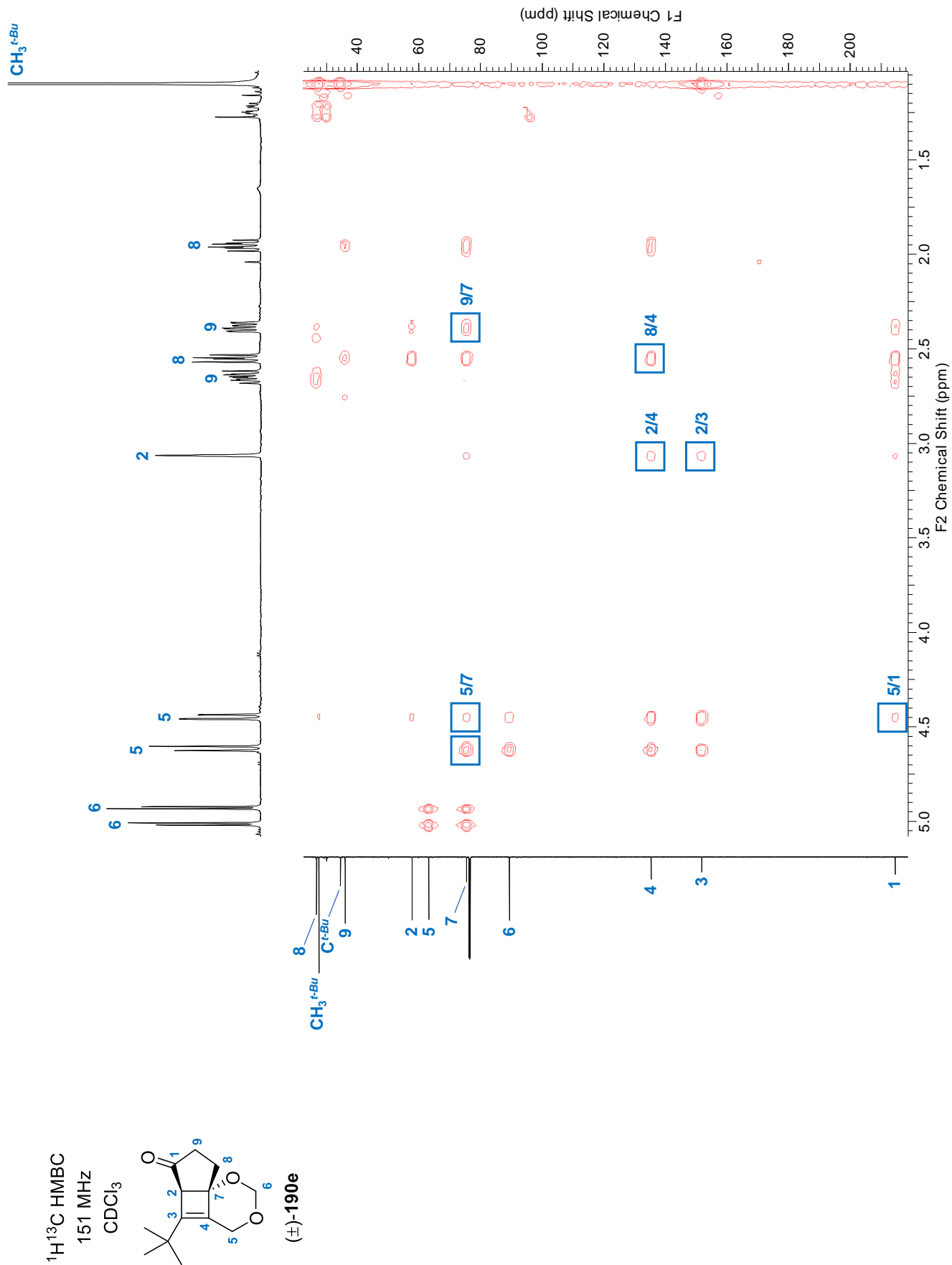


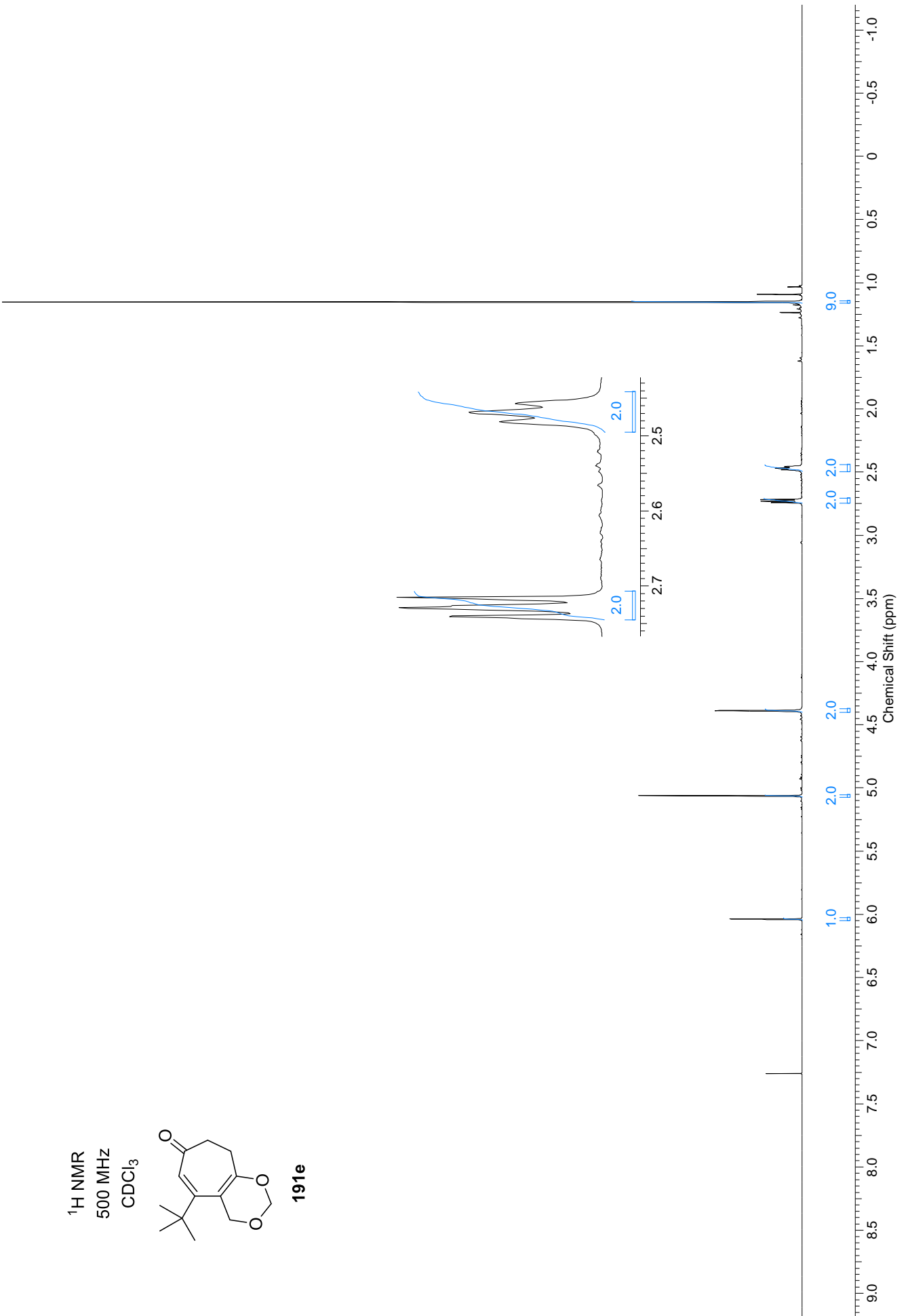
$^1\text{H}^1\text{H}$ COSY

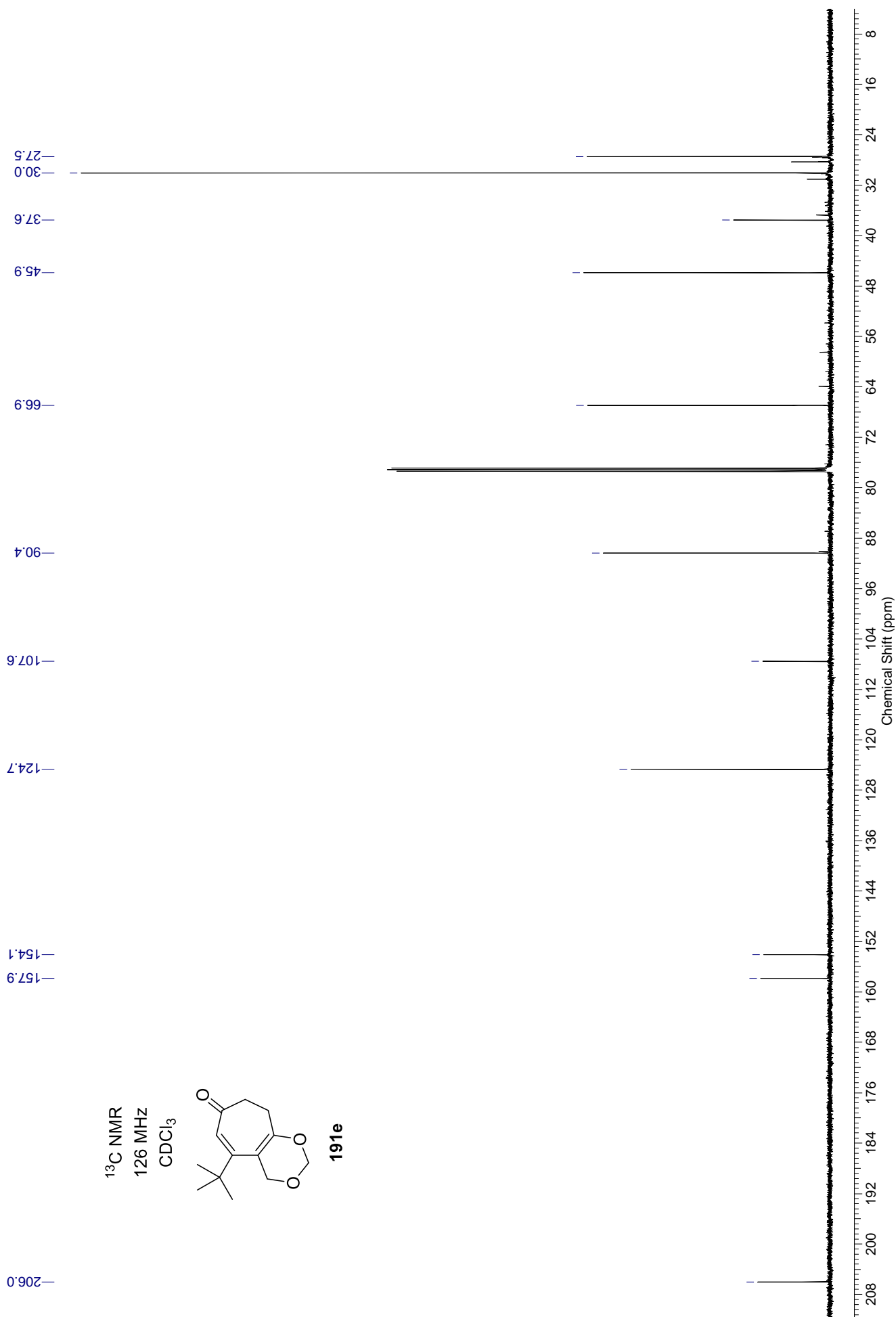
600 MHz

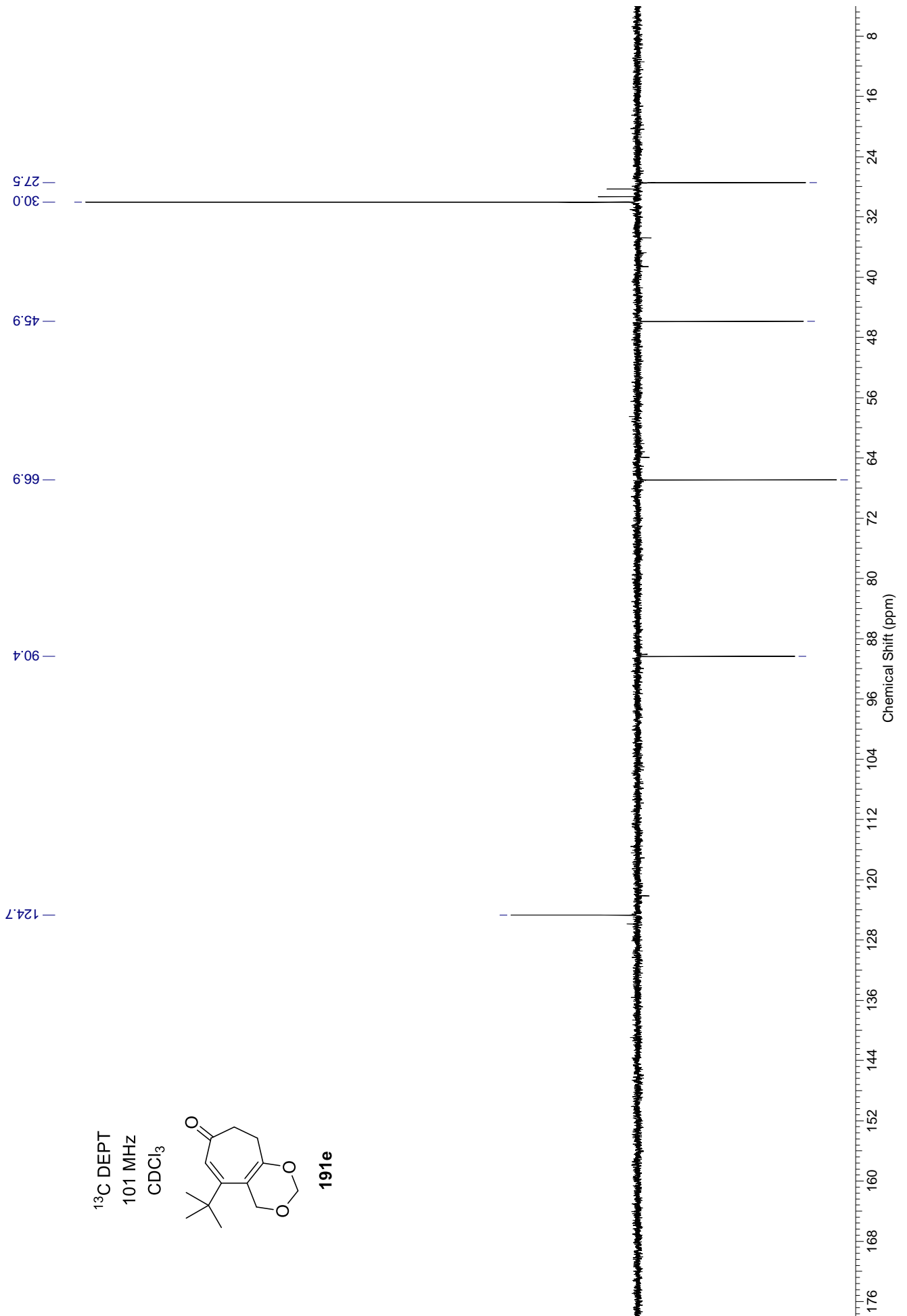
 CDCl_3  (\pm) -190e







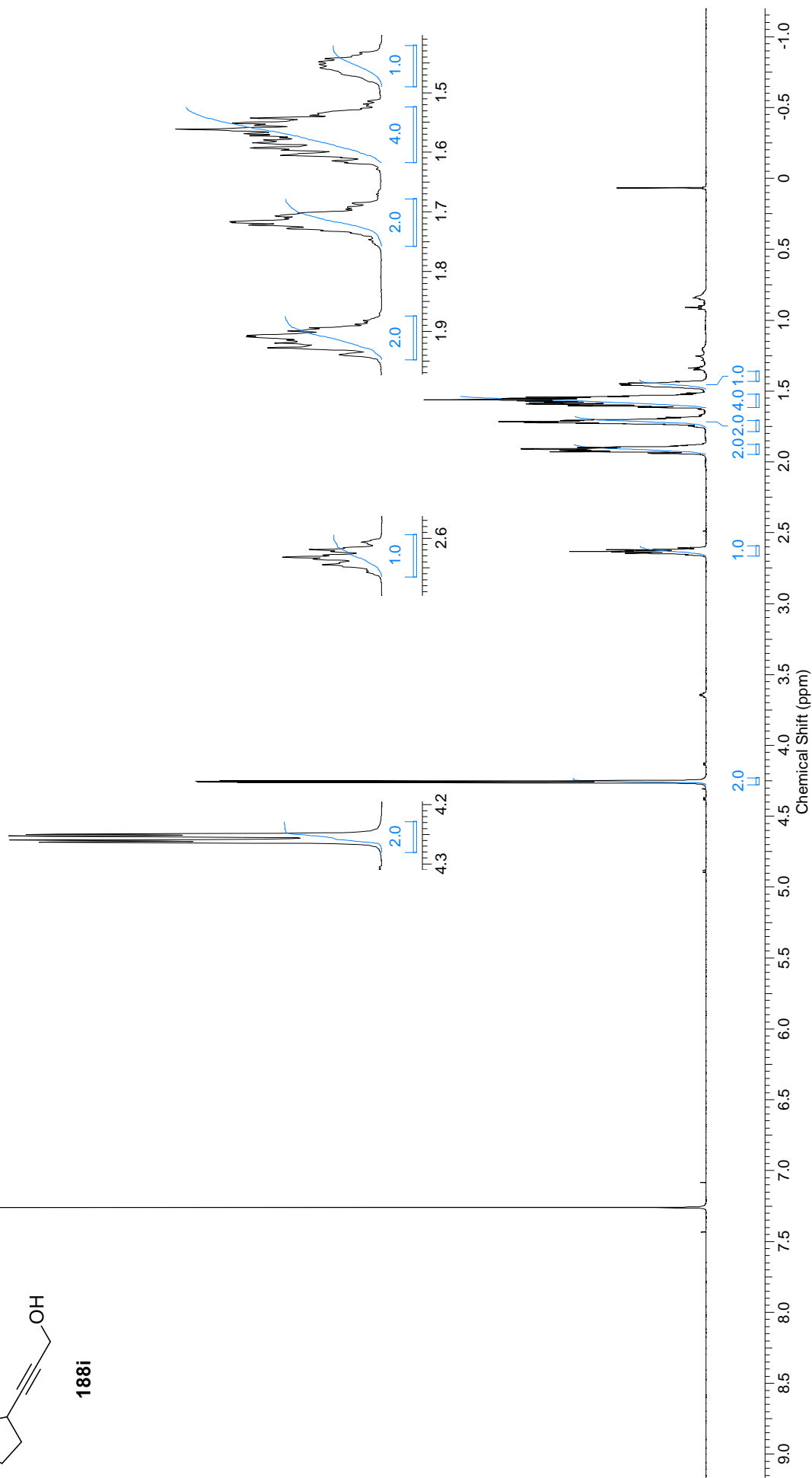


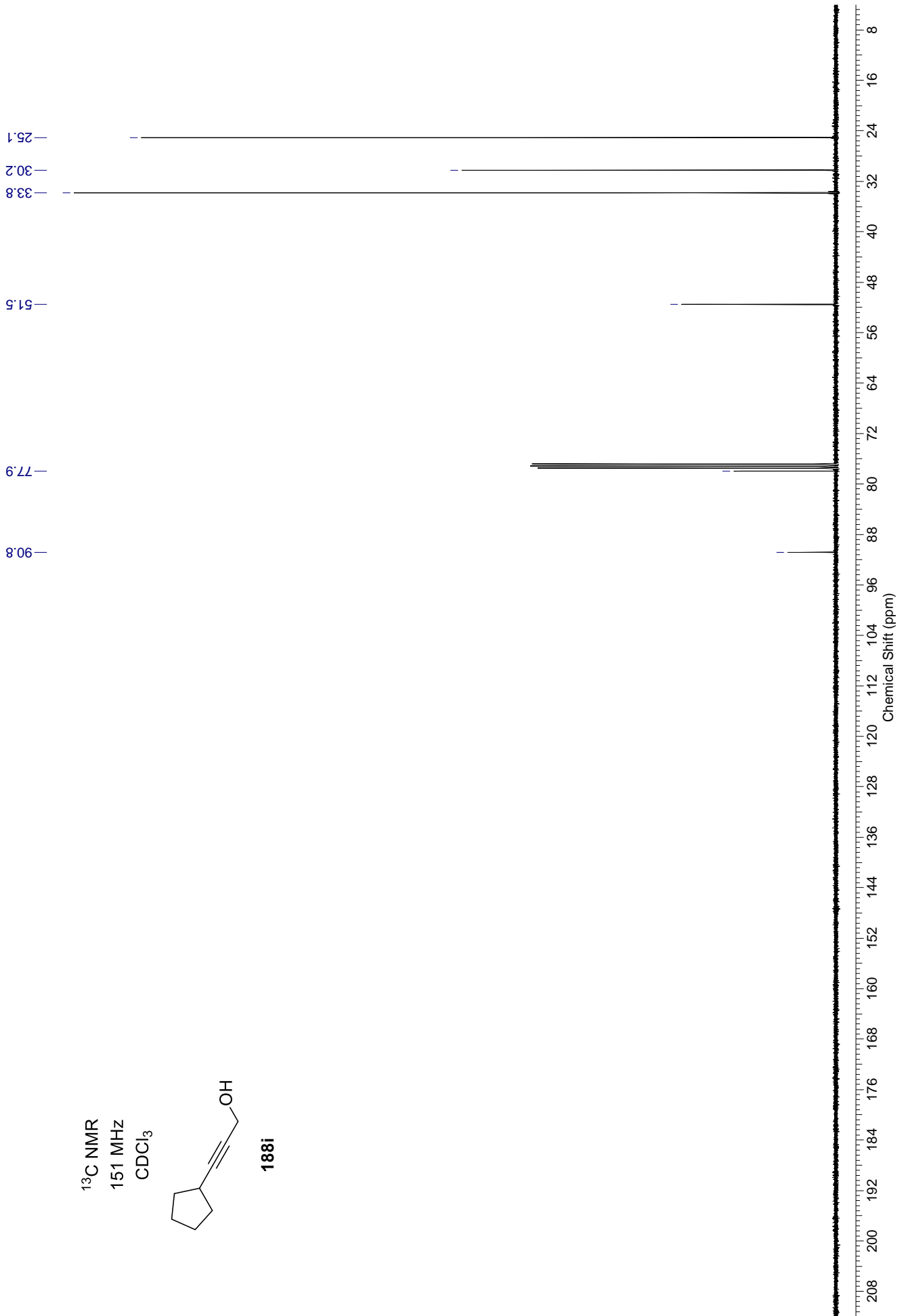


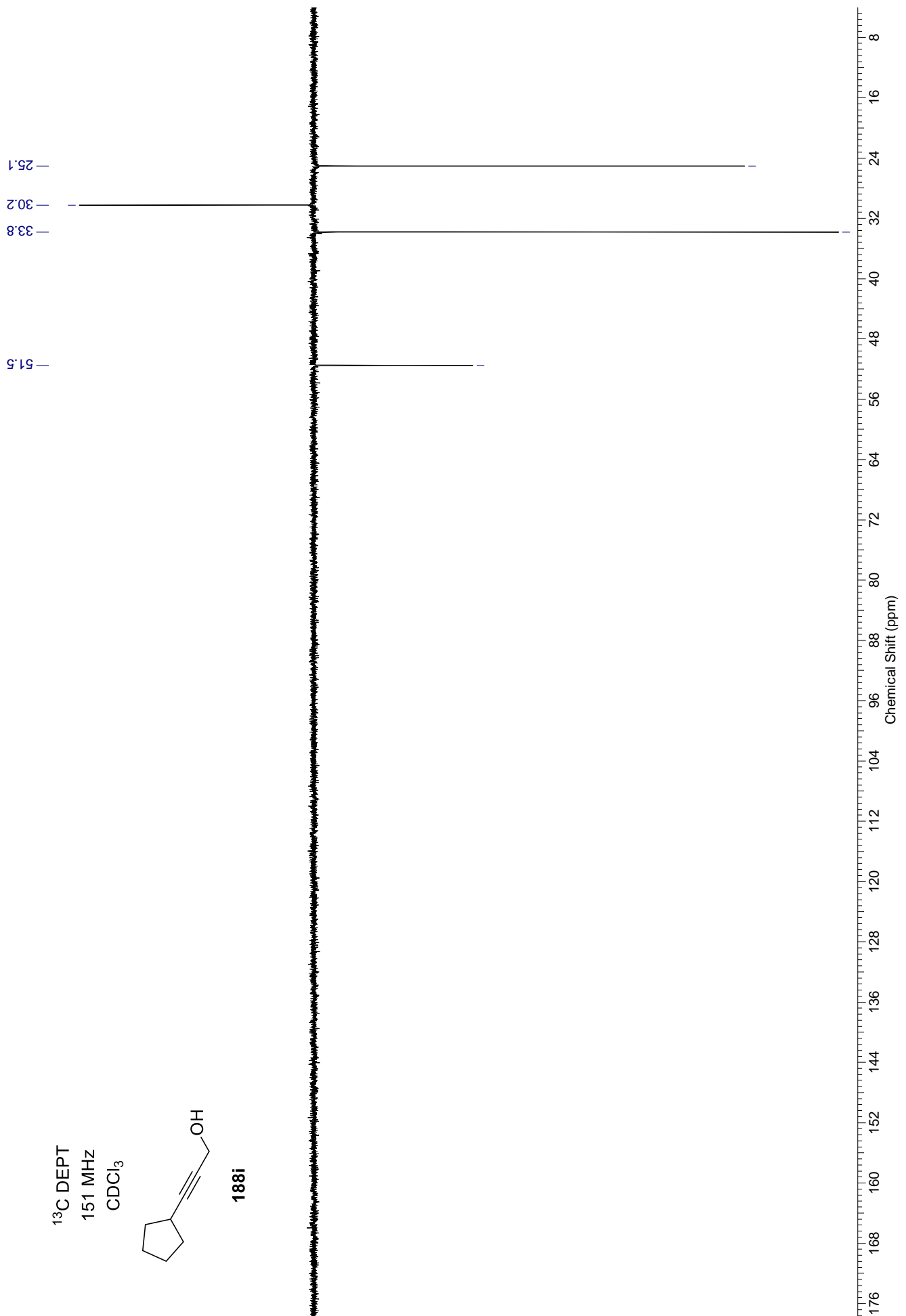
^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3

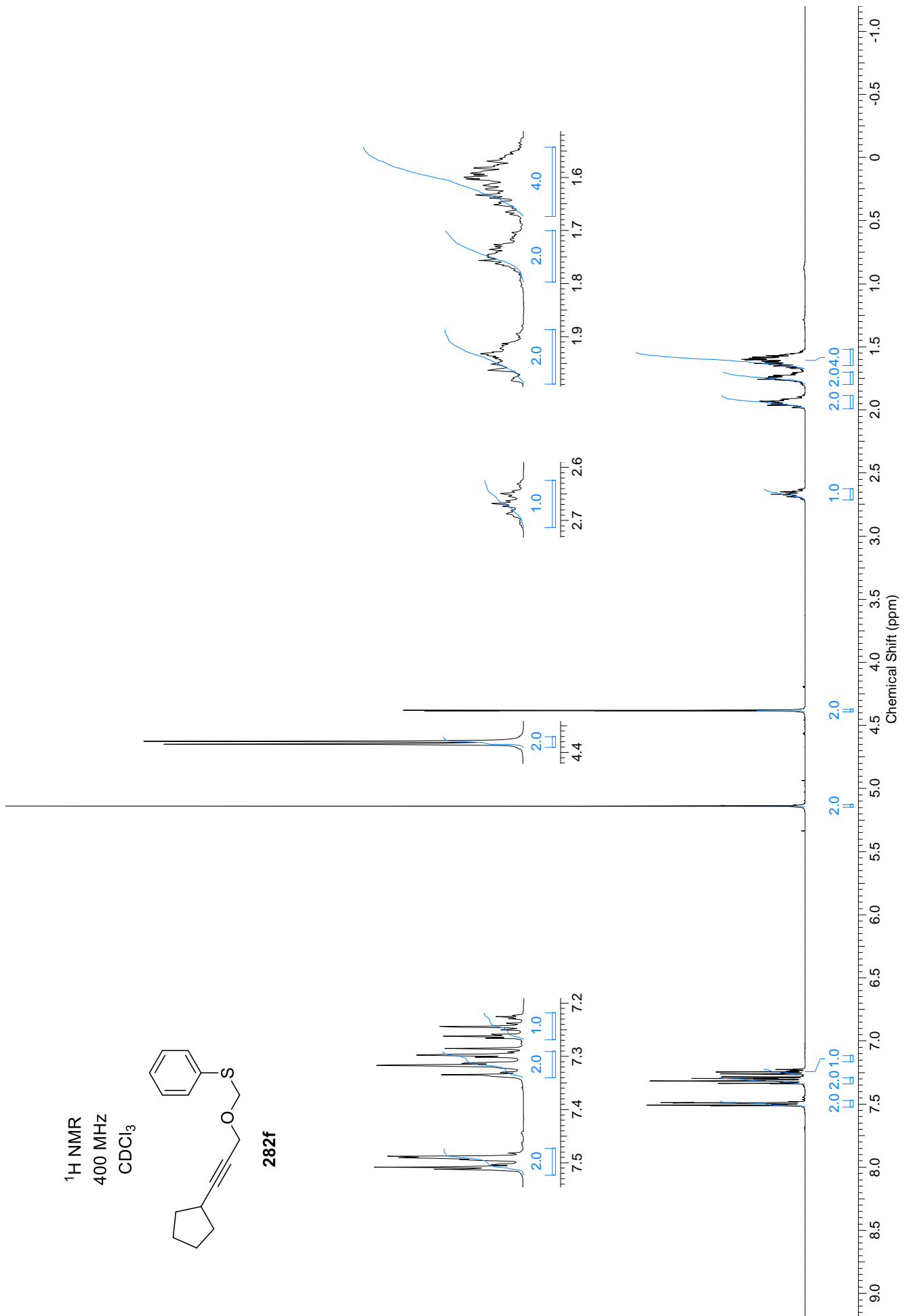


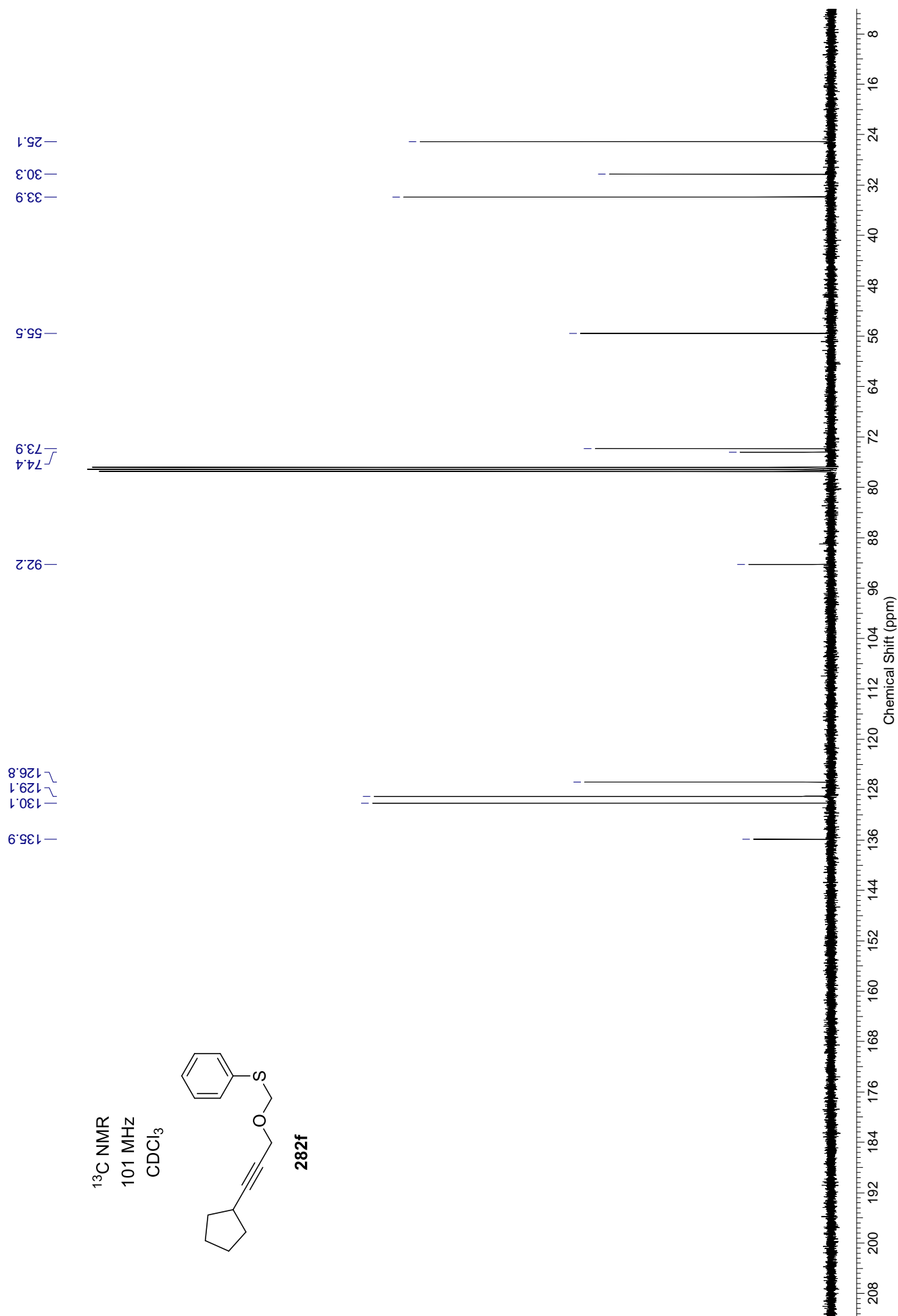
188i

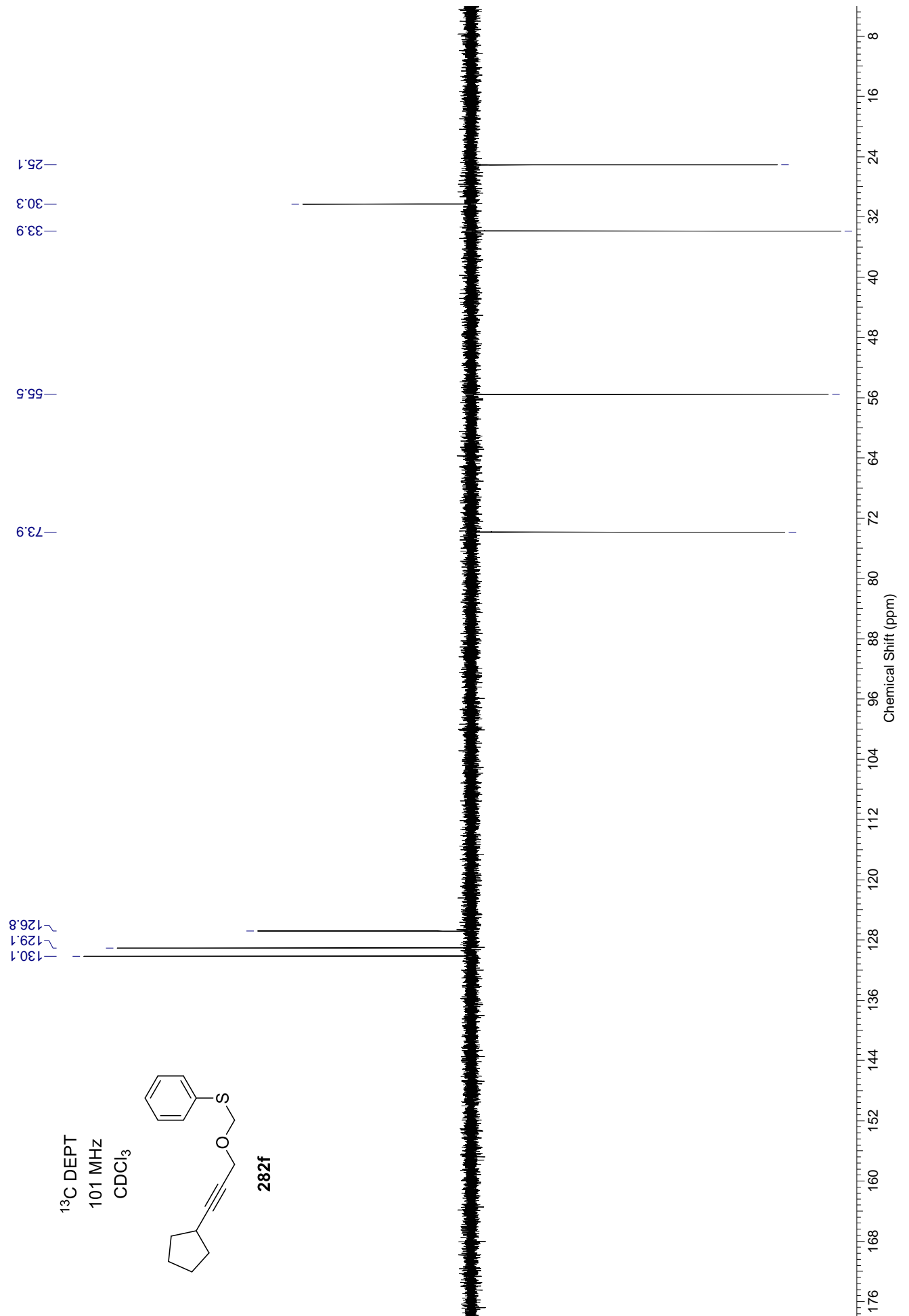




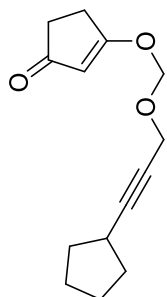
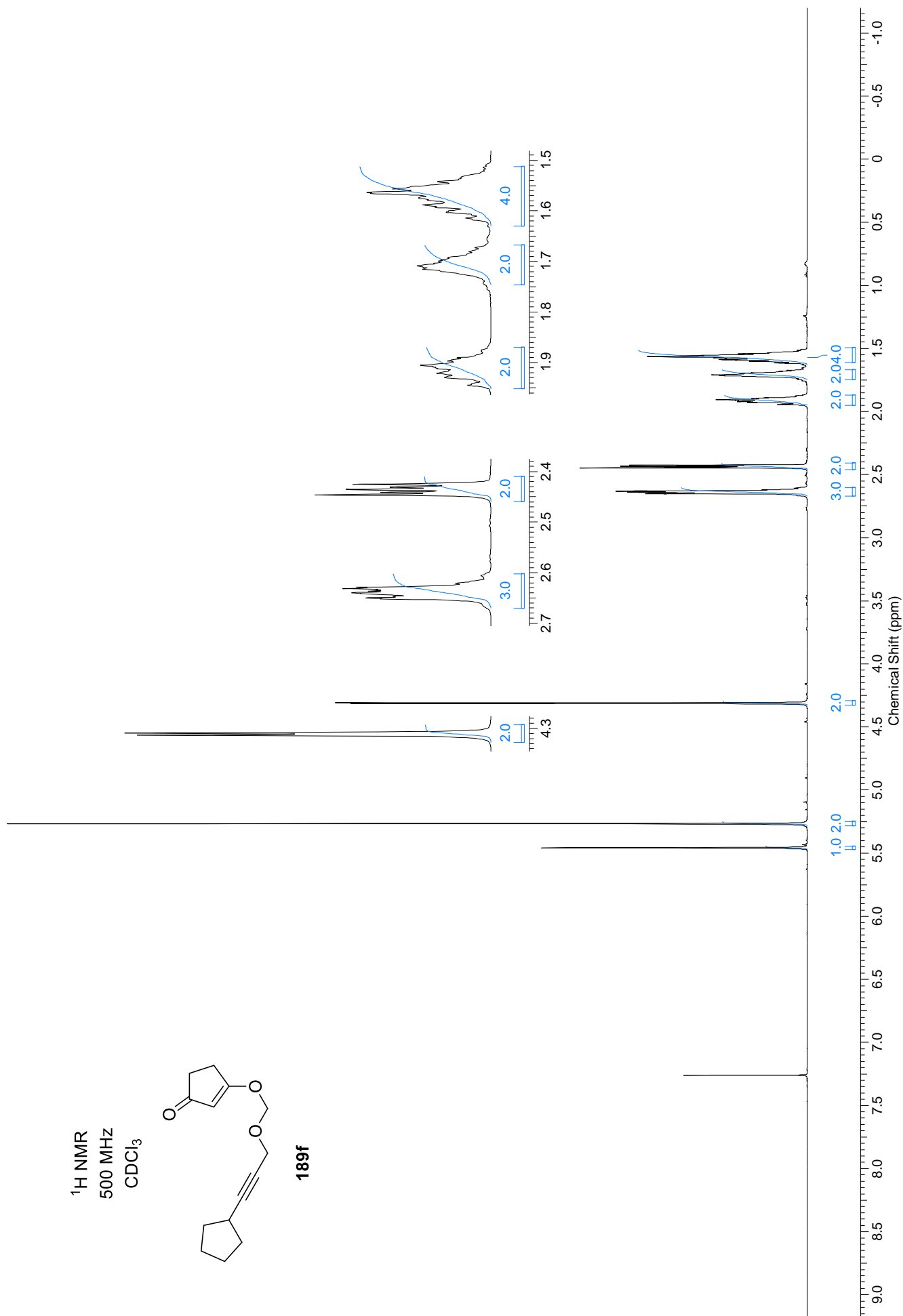


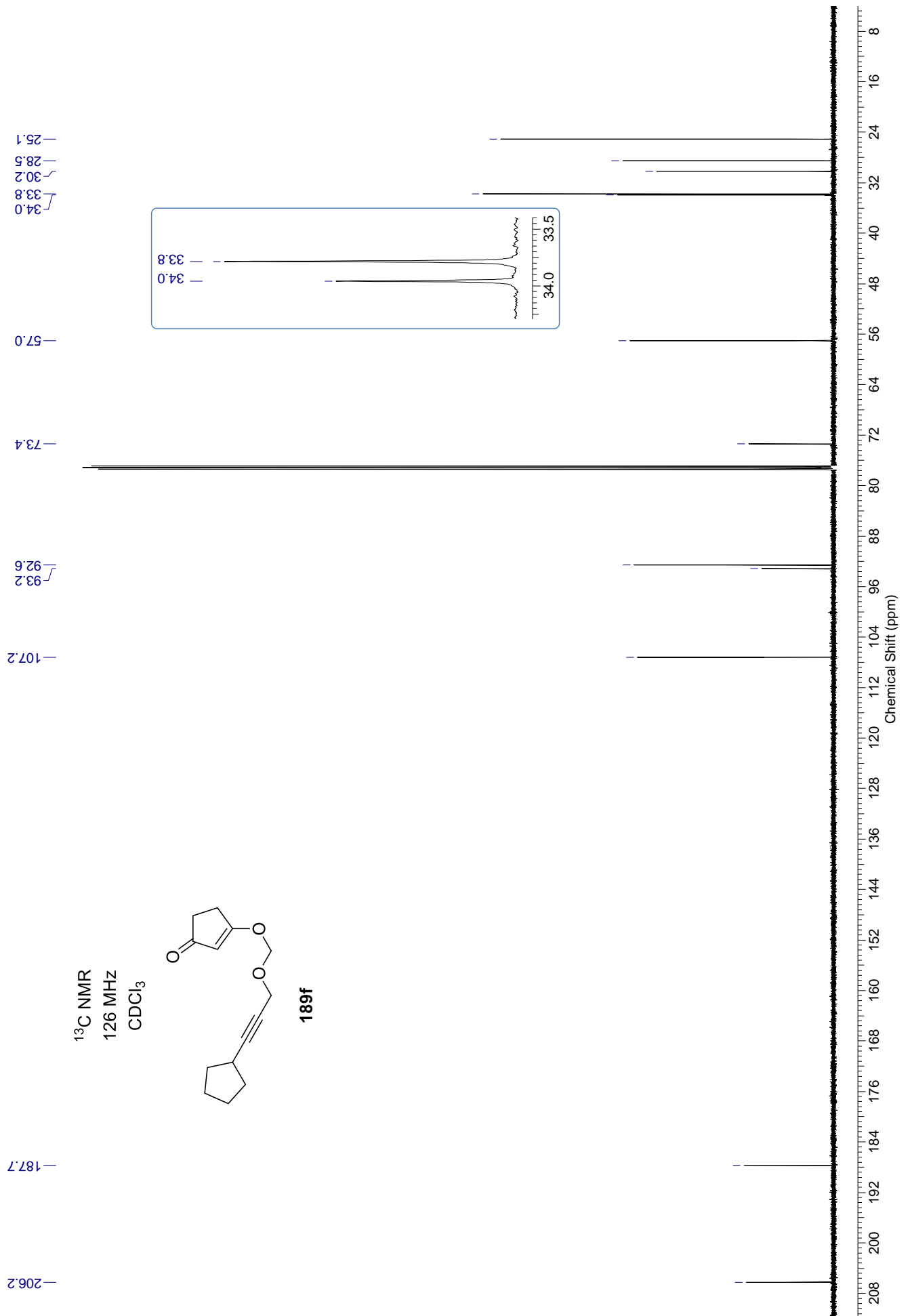


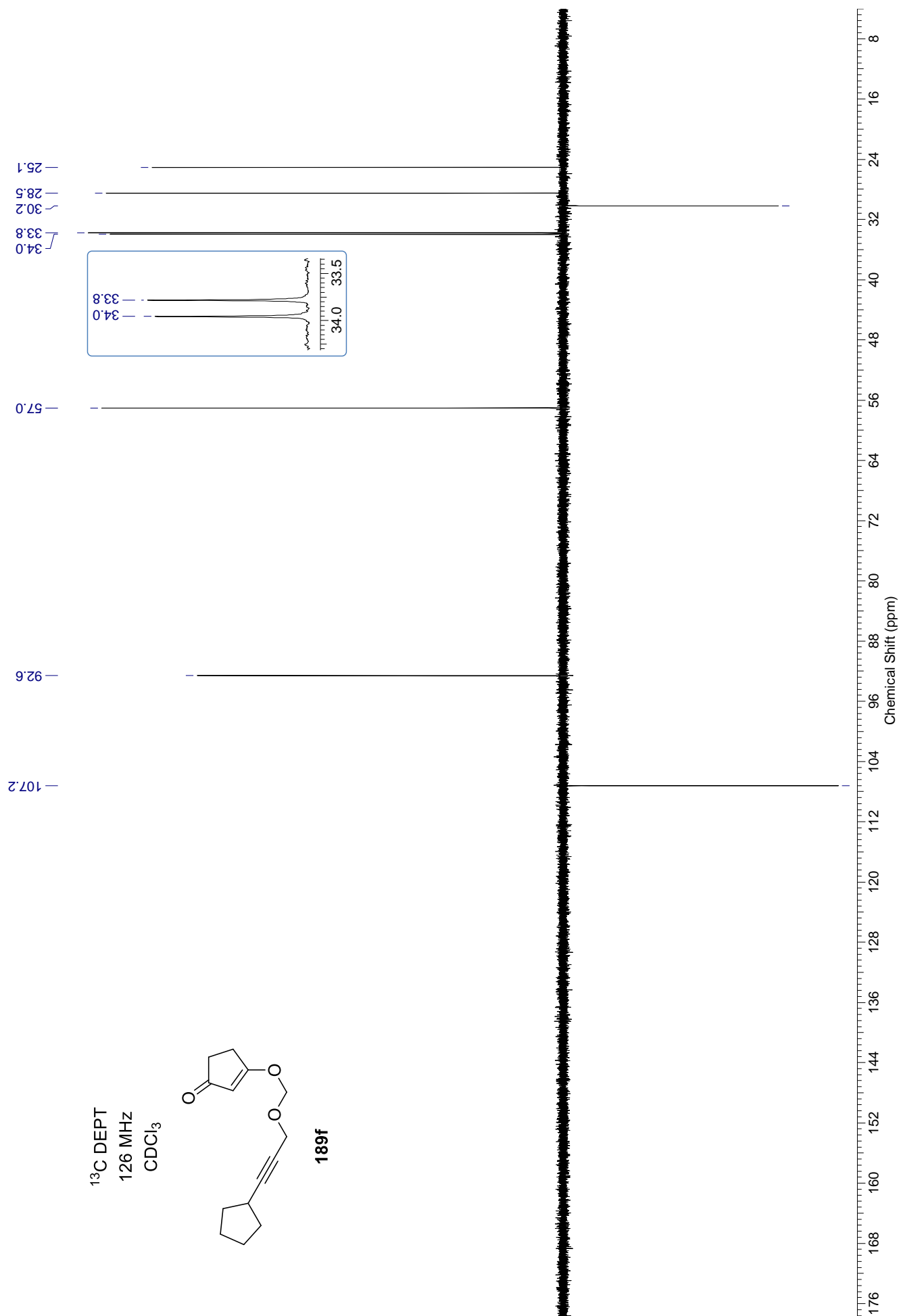




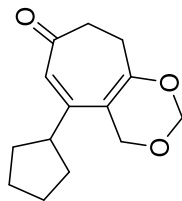
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

**189f**

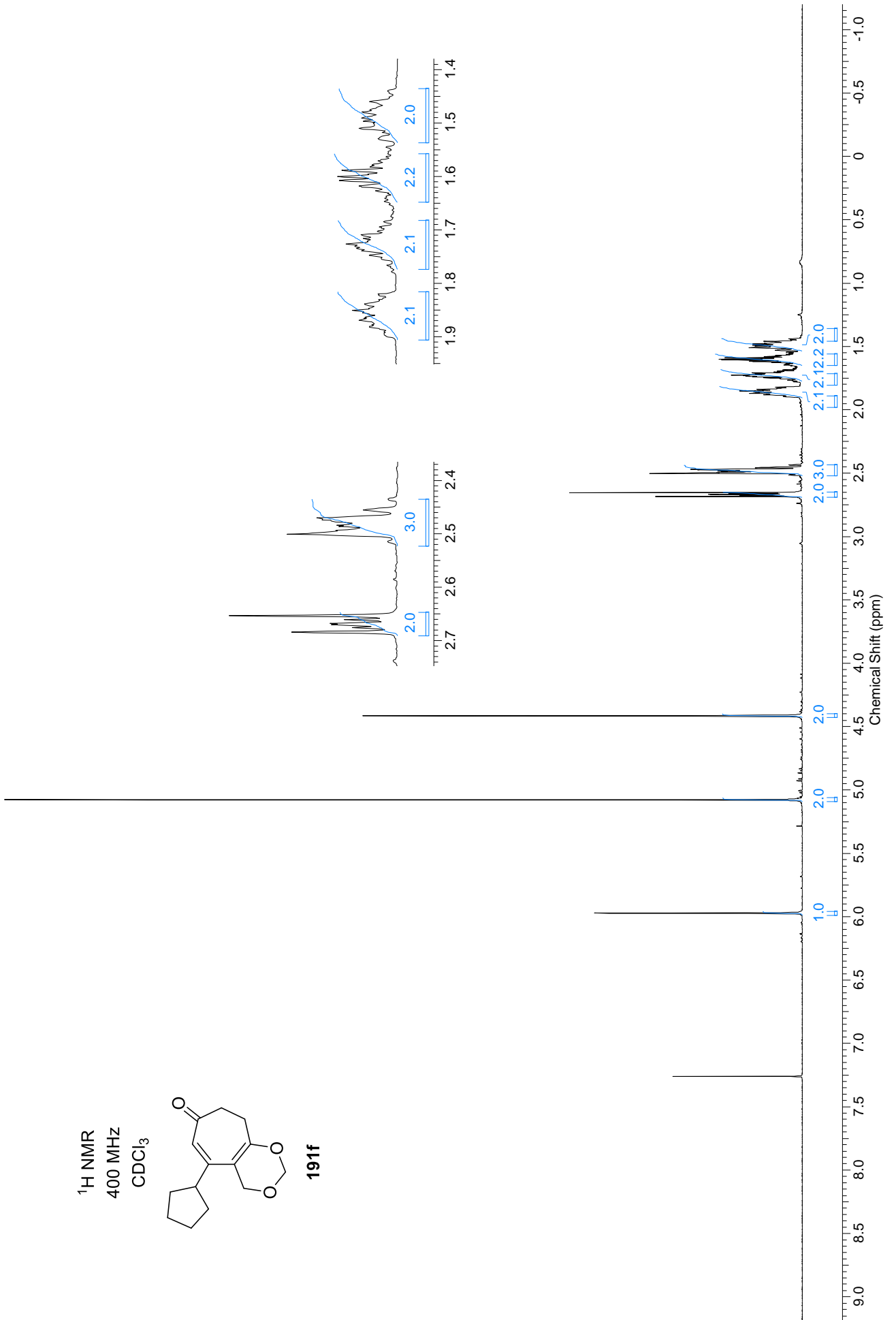


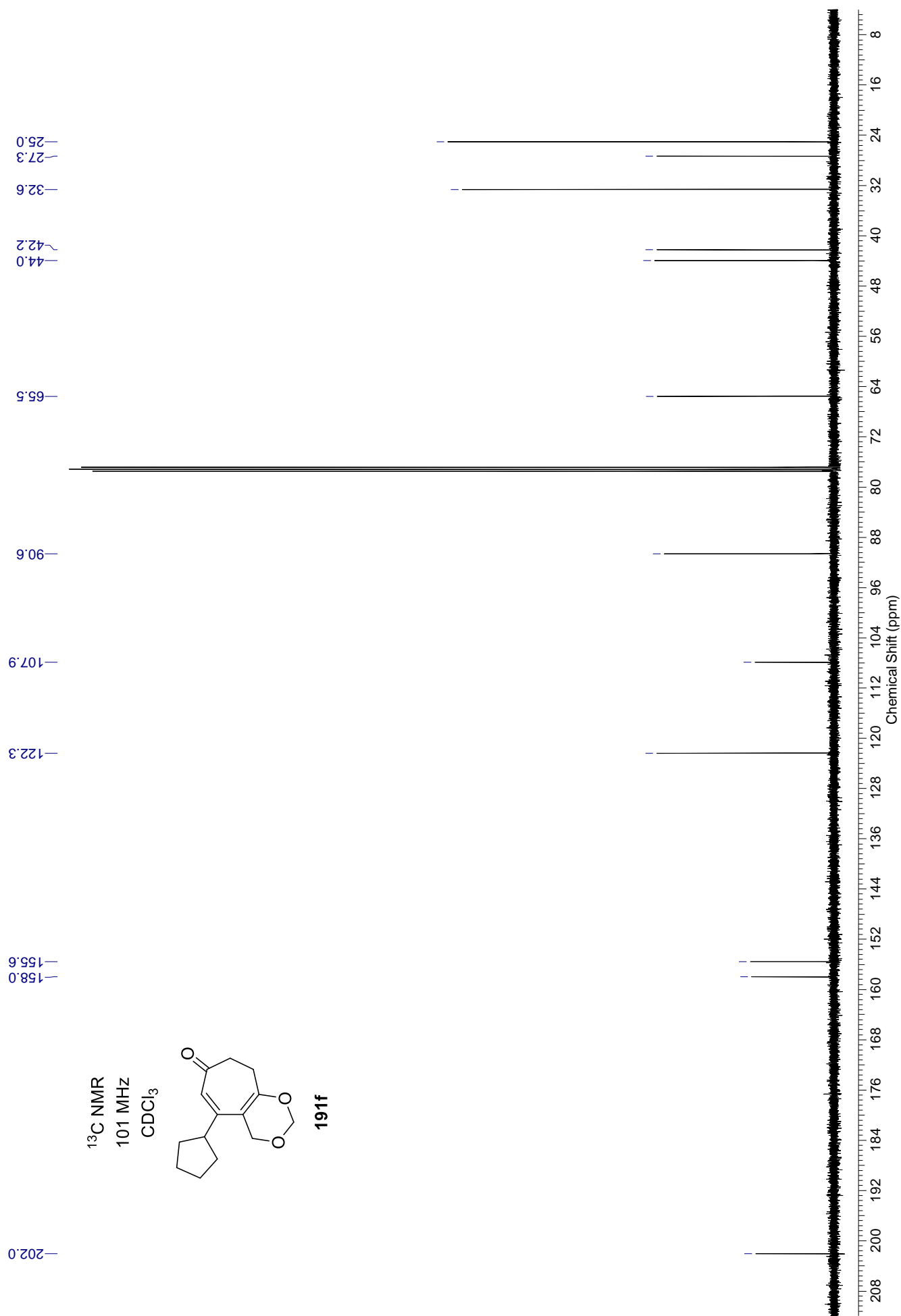


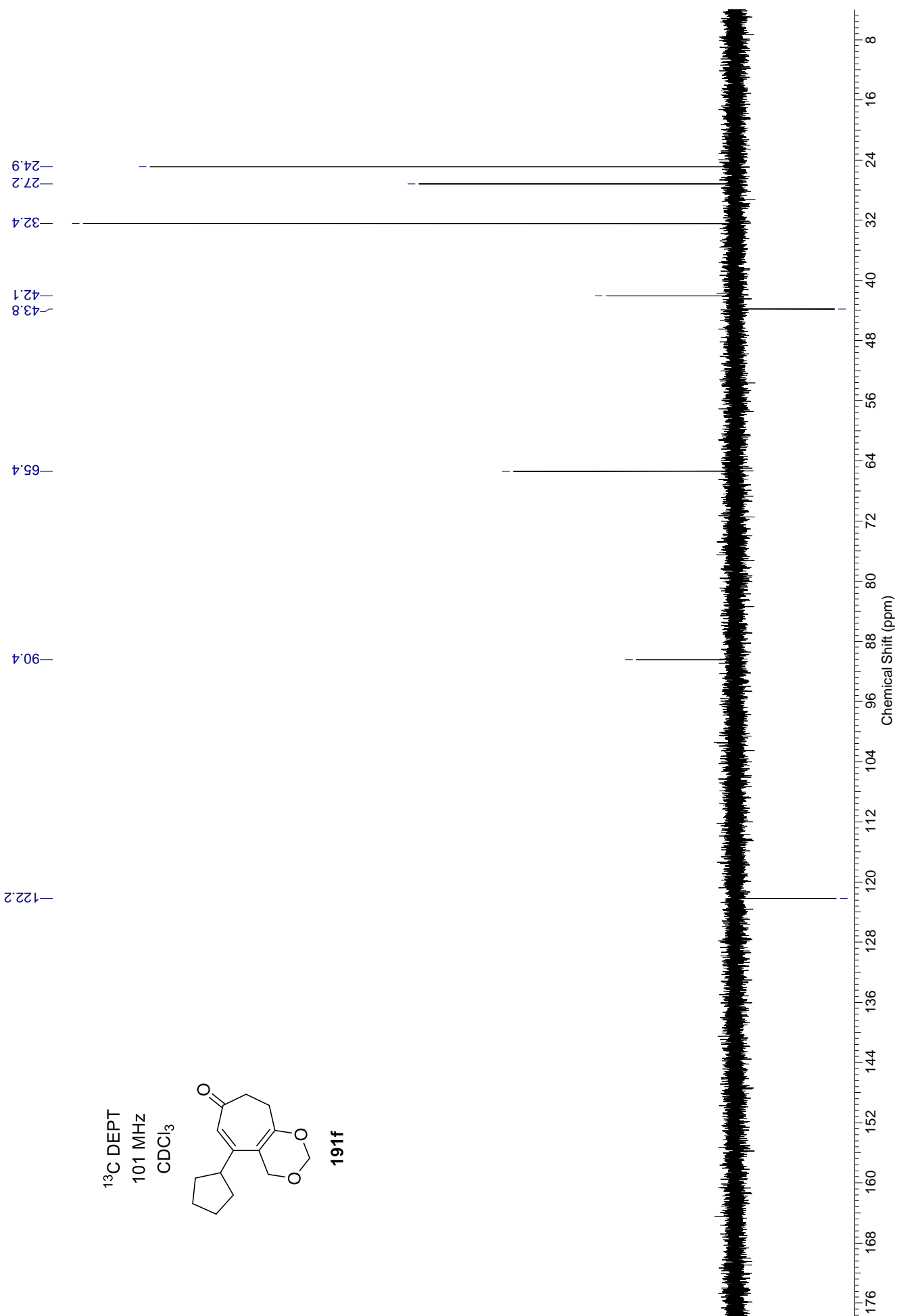
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

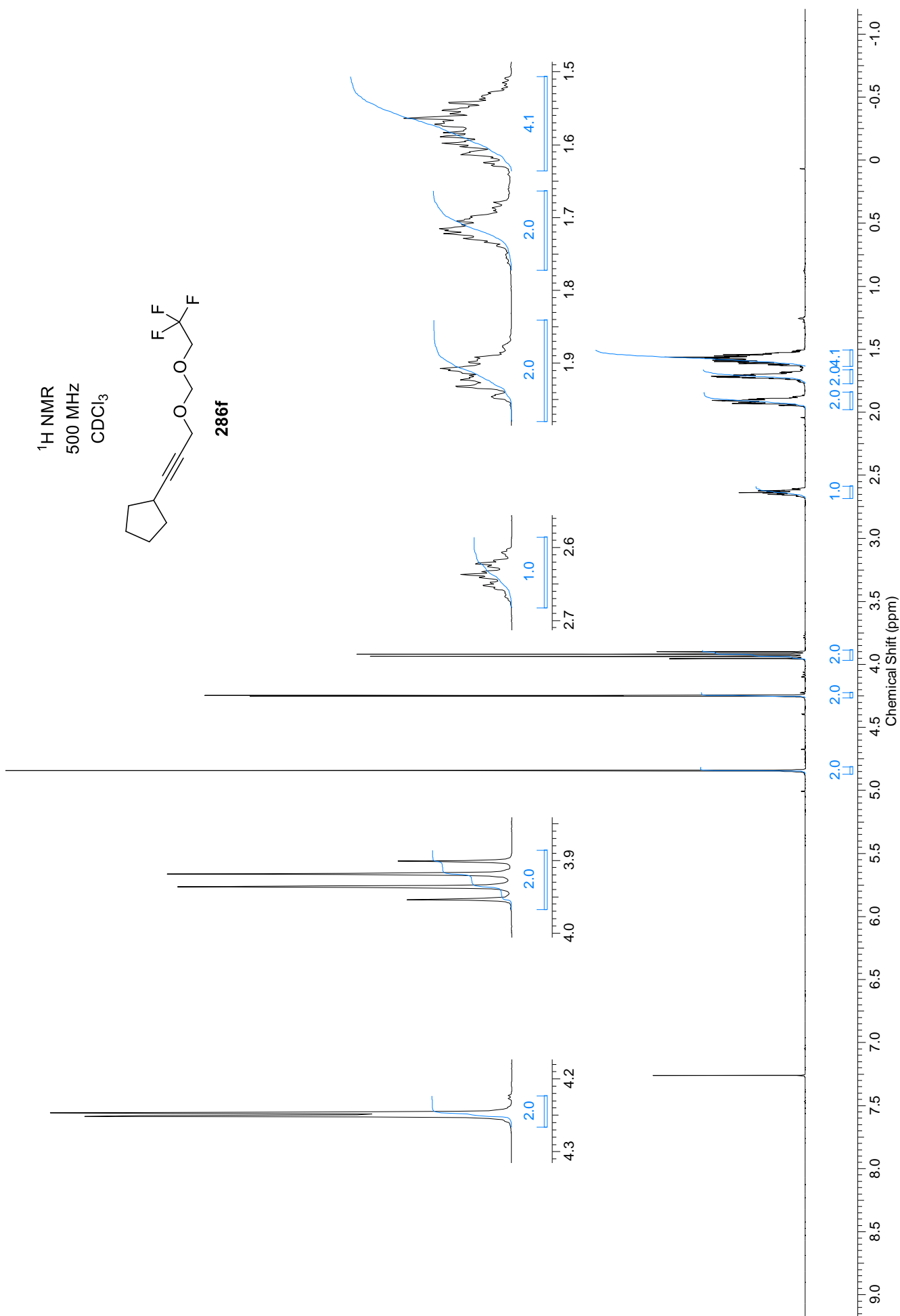


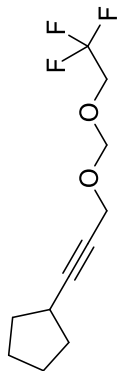
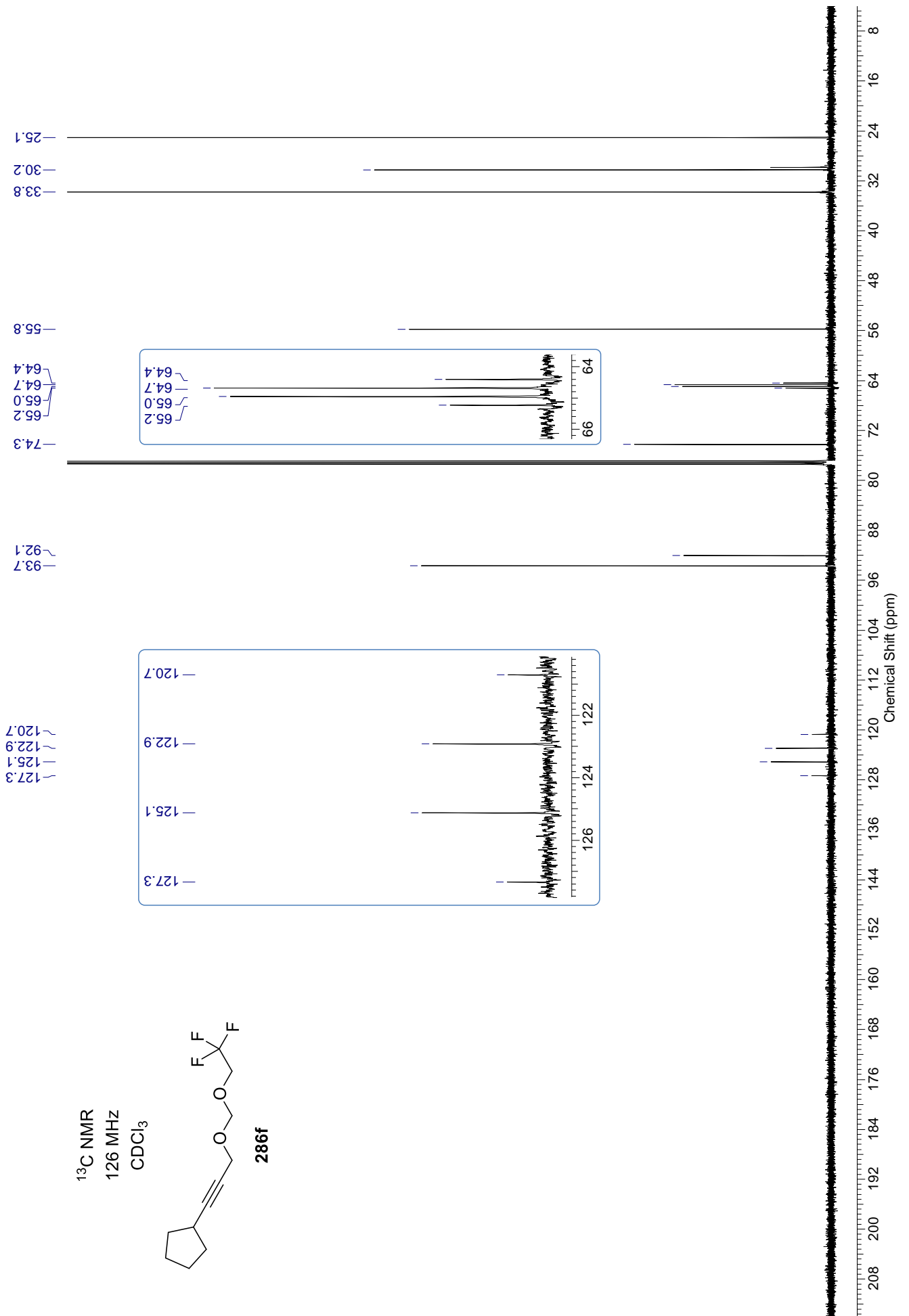
191f

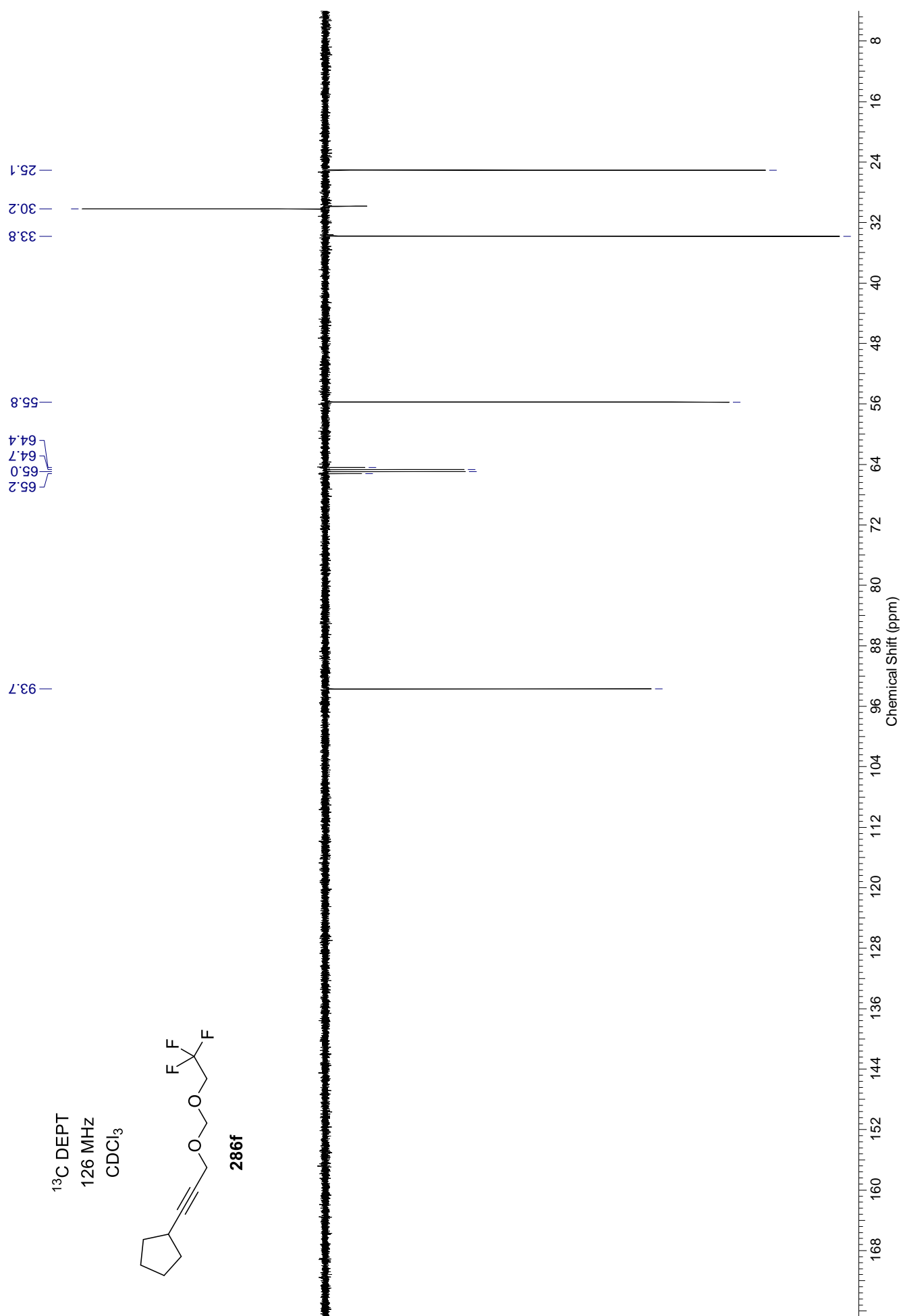




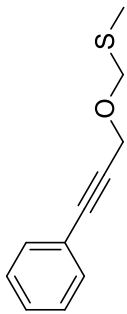
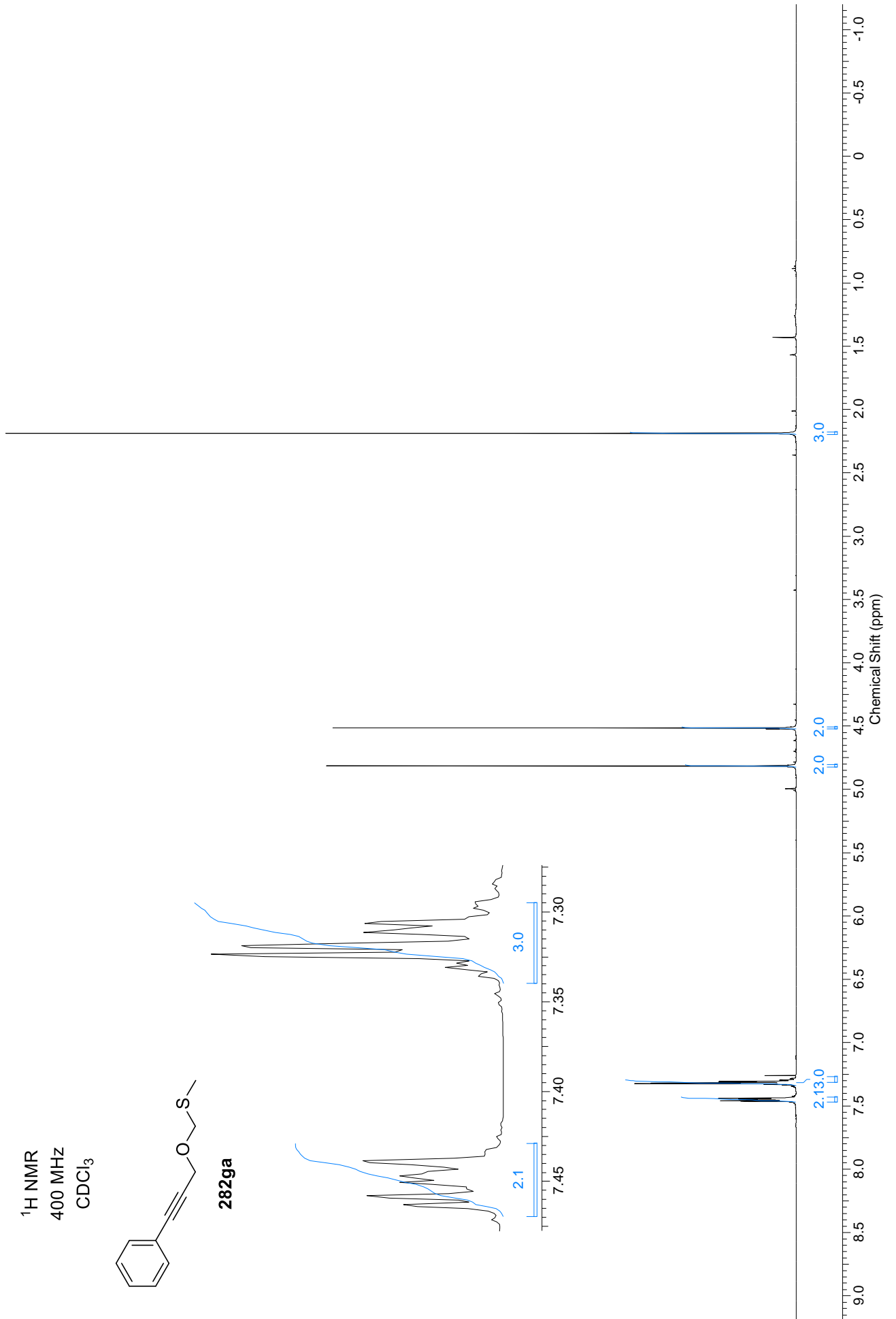
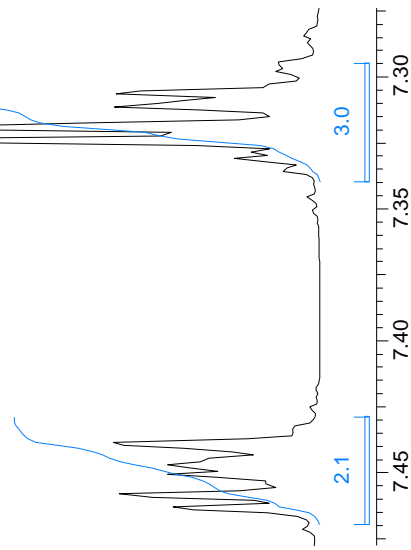


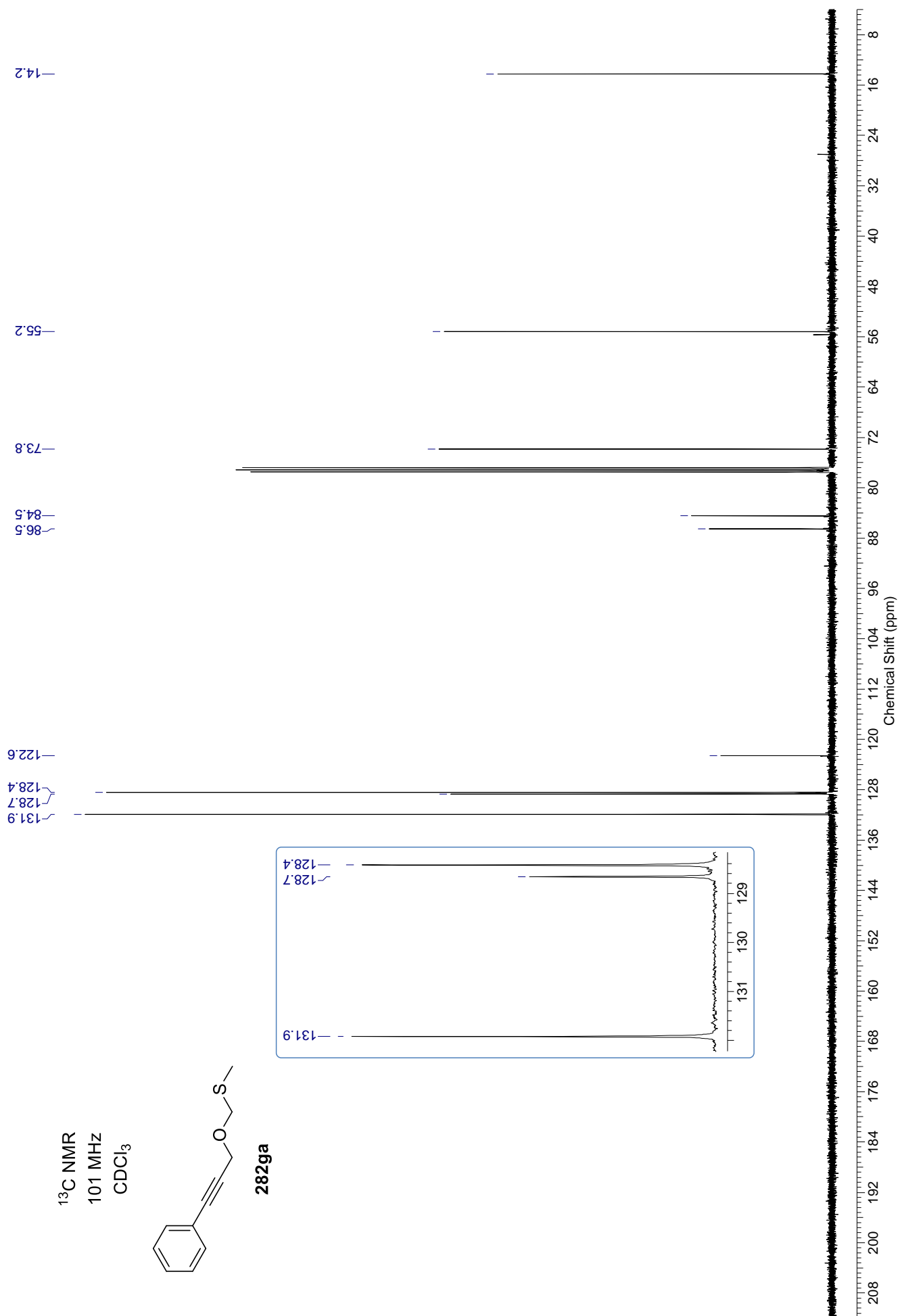


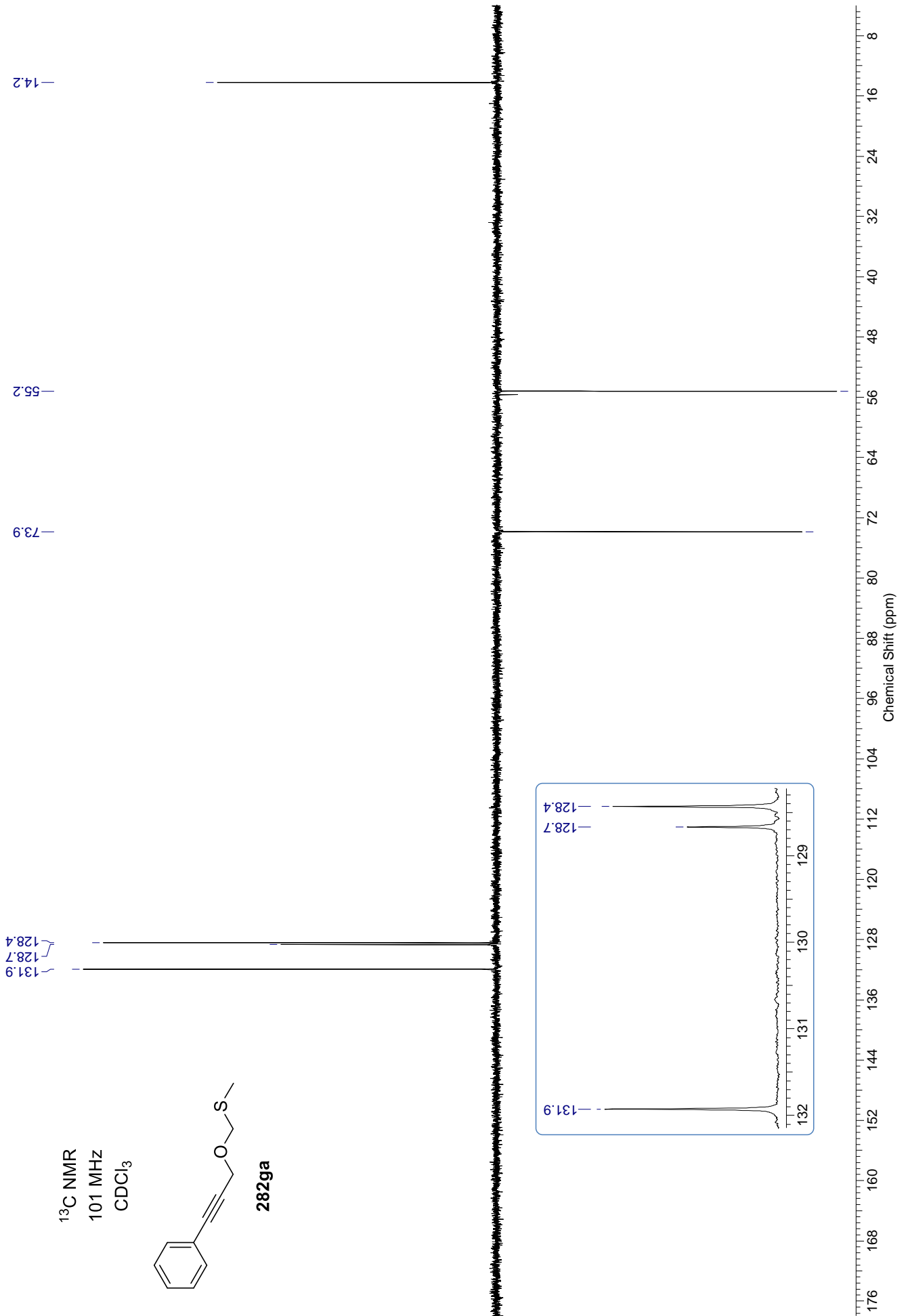




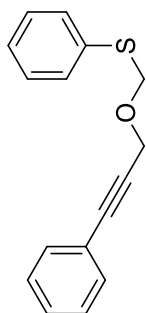
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

**282ga**

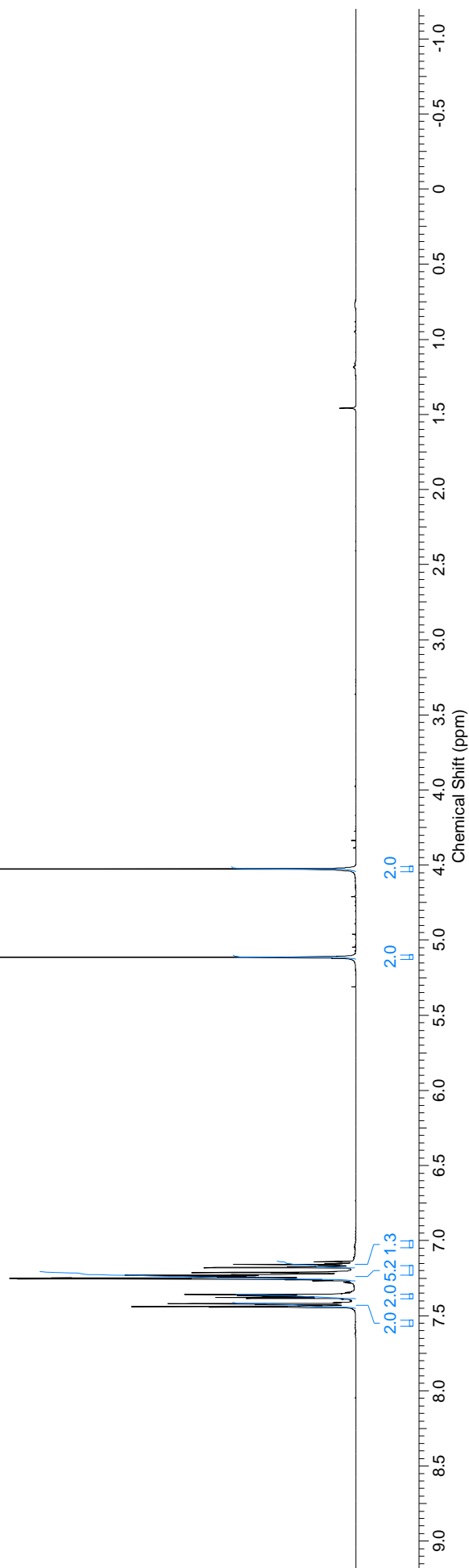
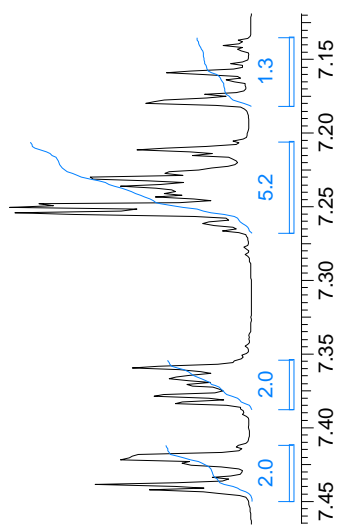


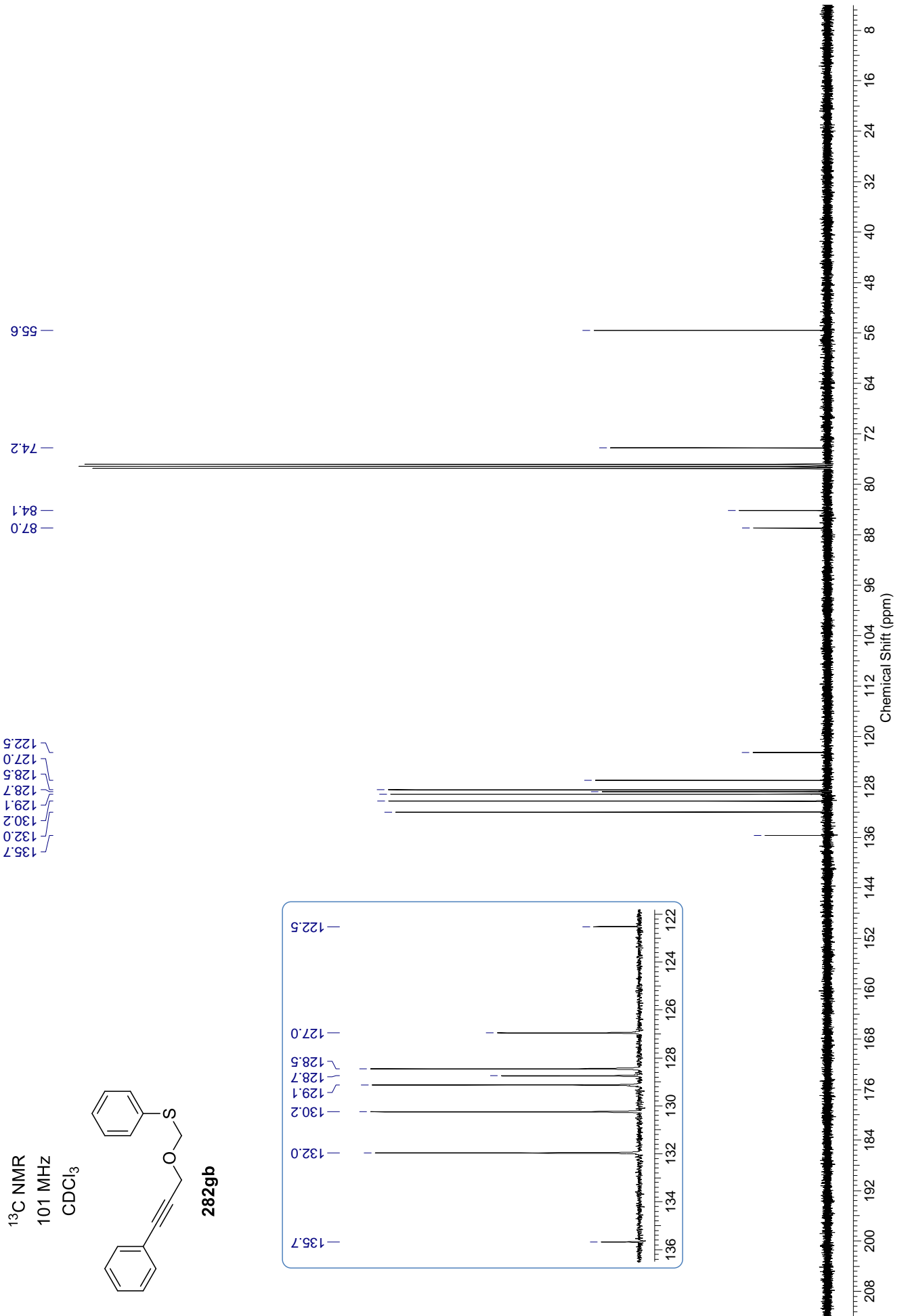


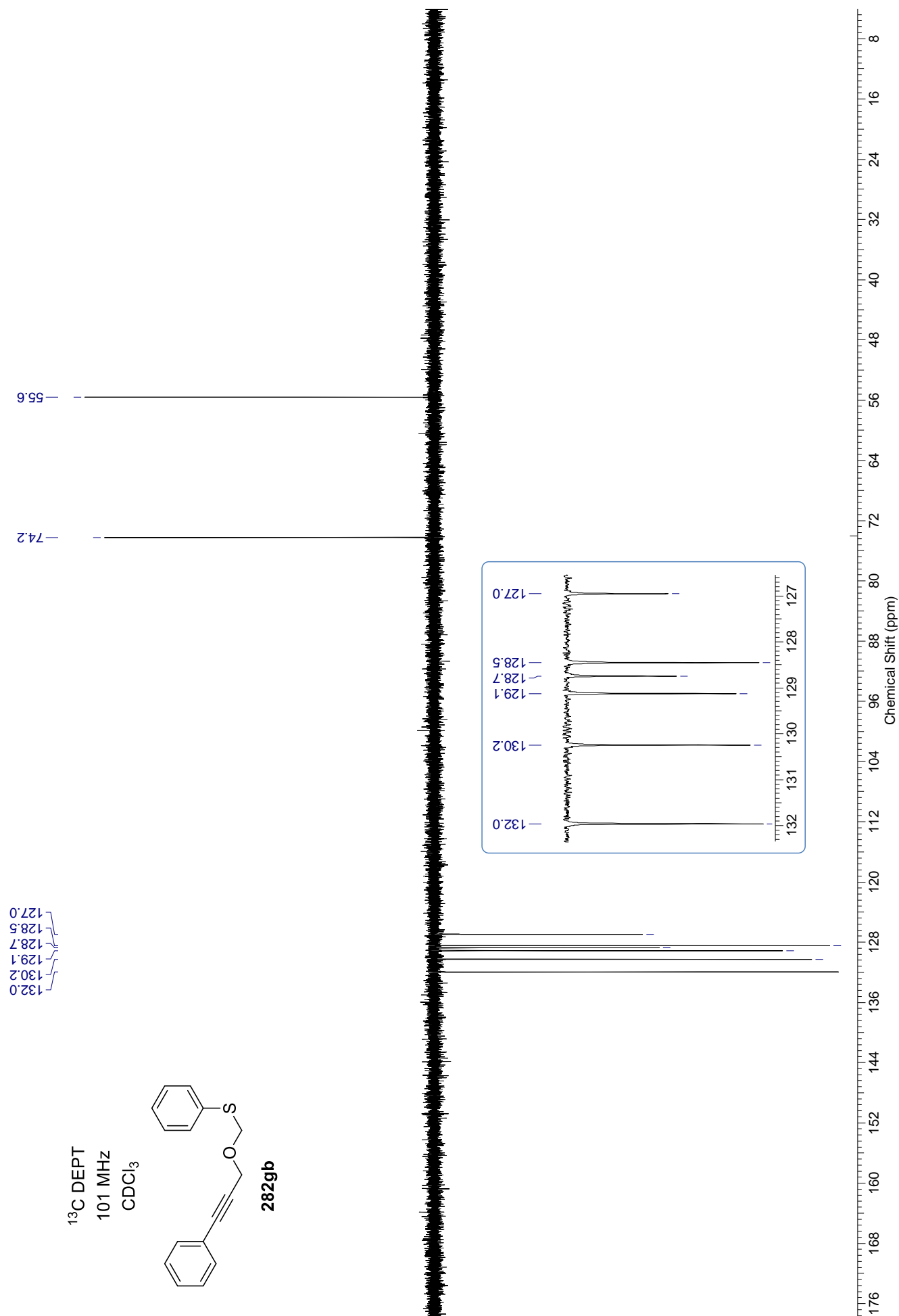
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3



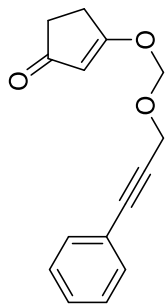
282gb



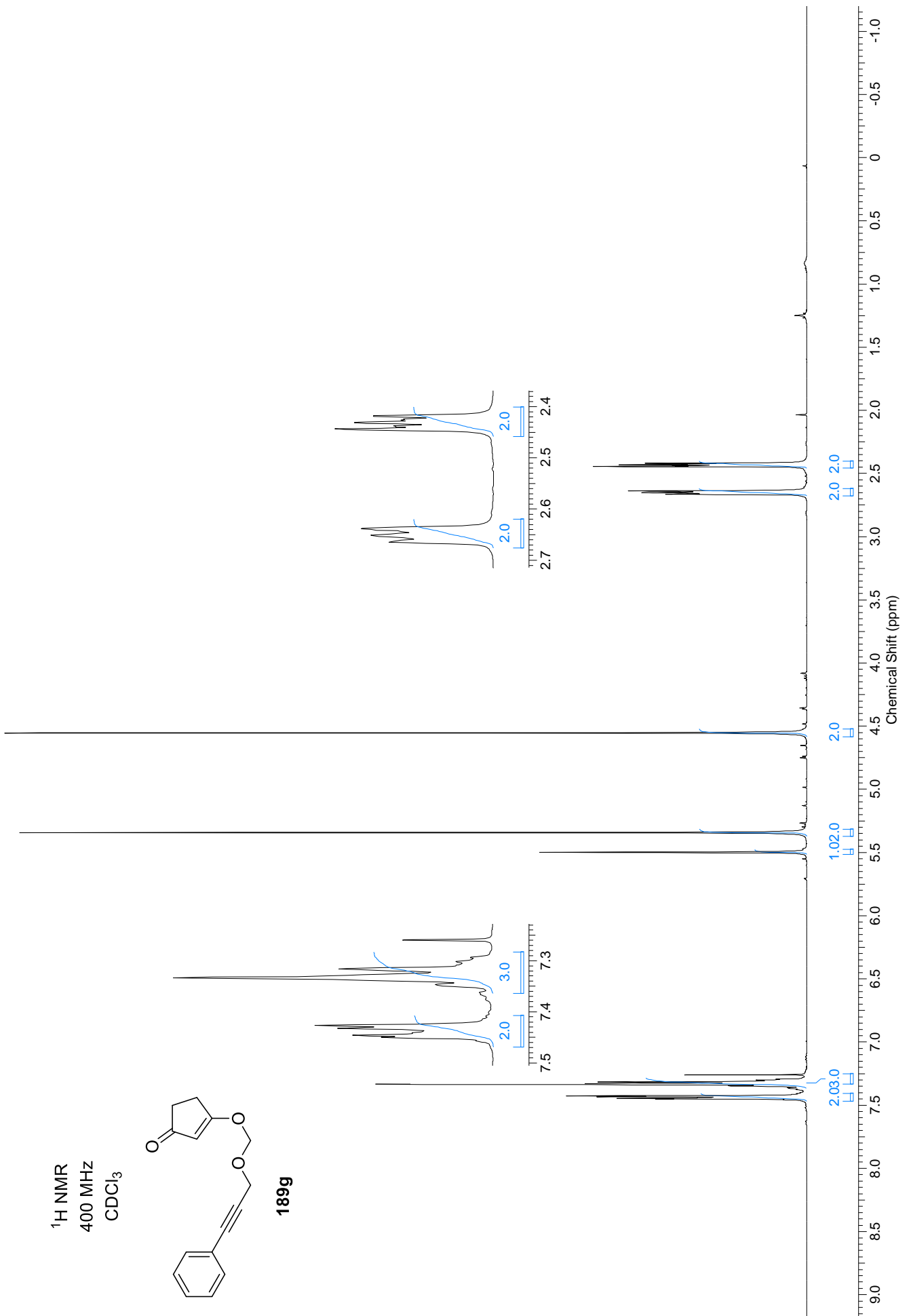


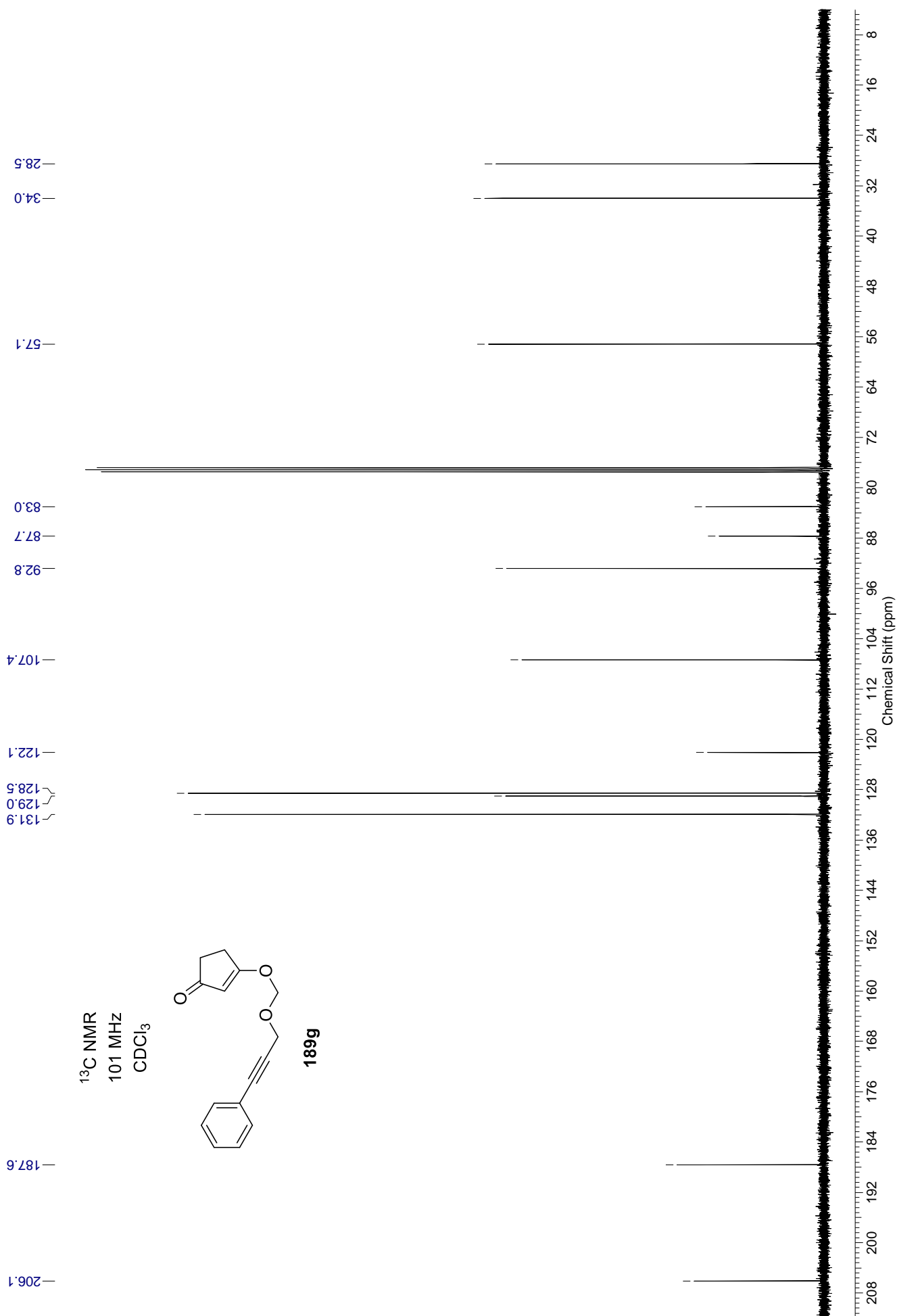


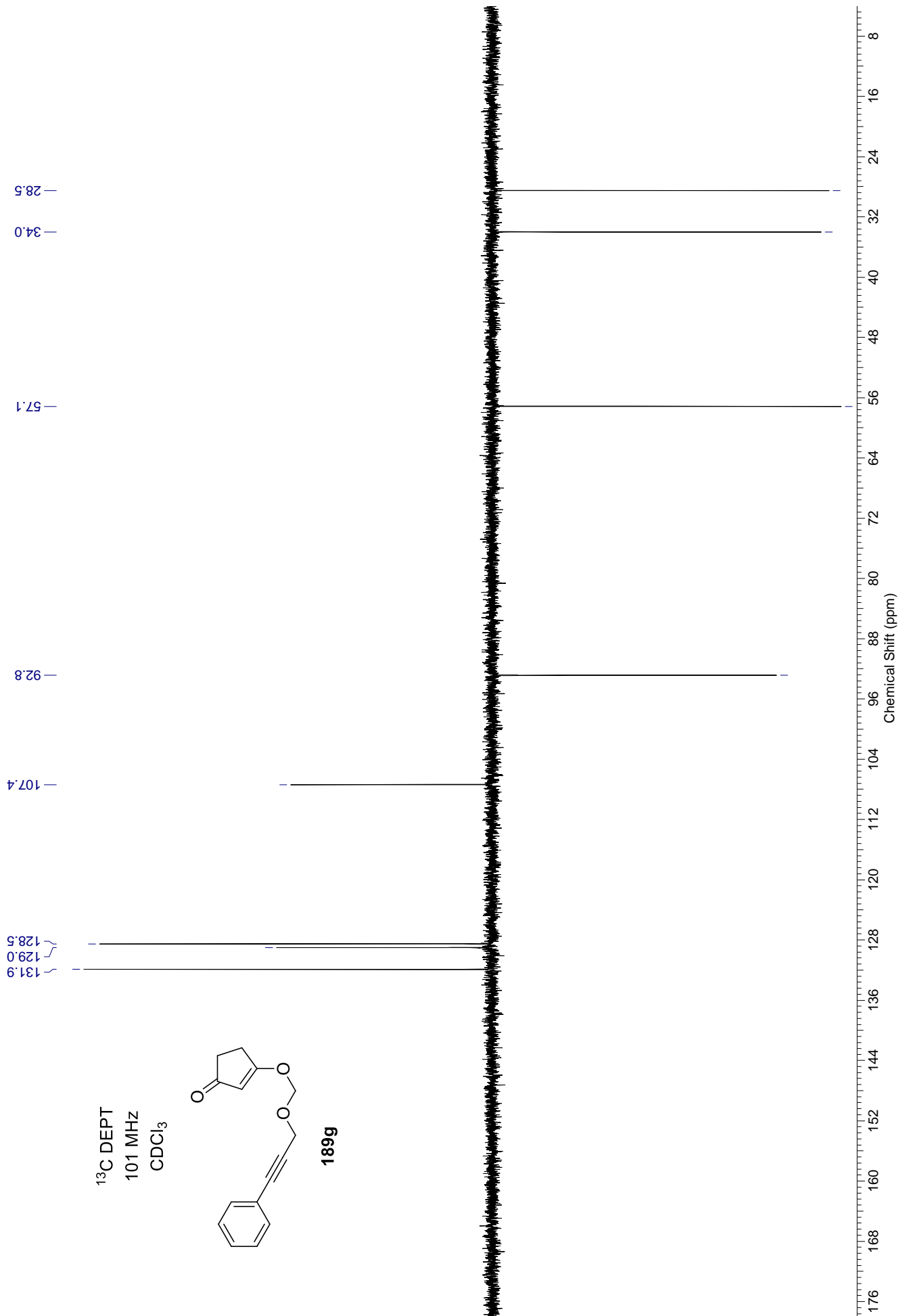
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

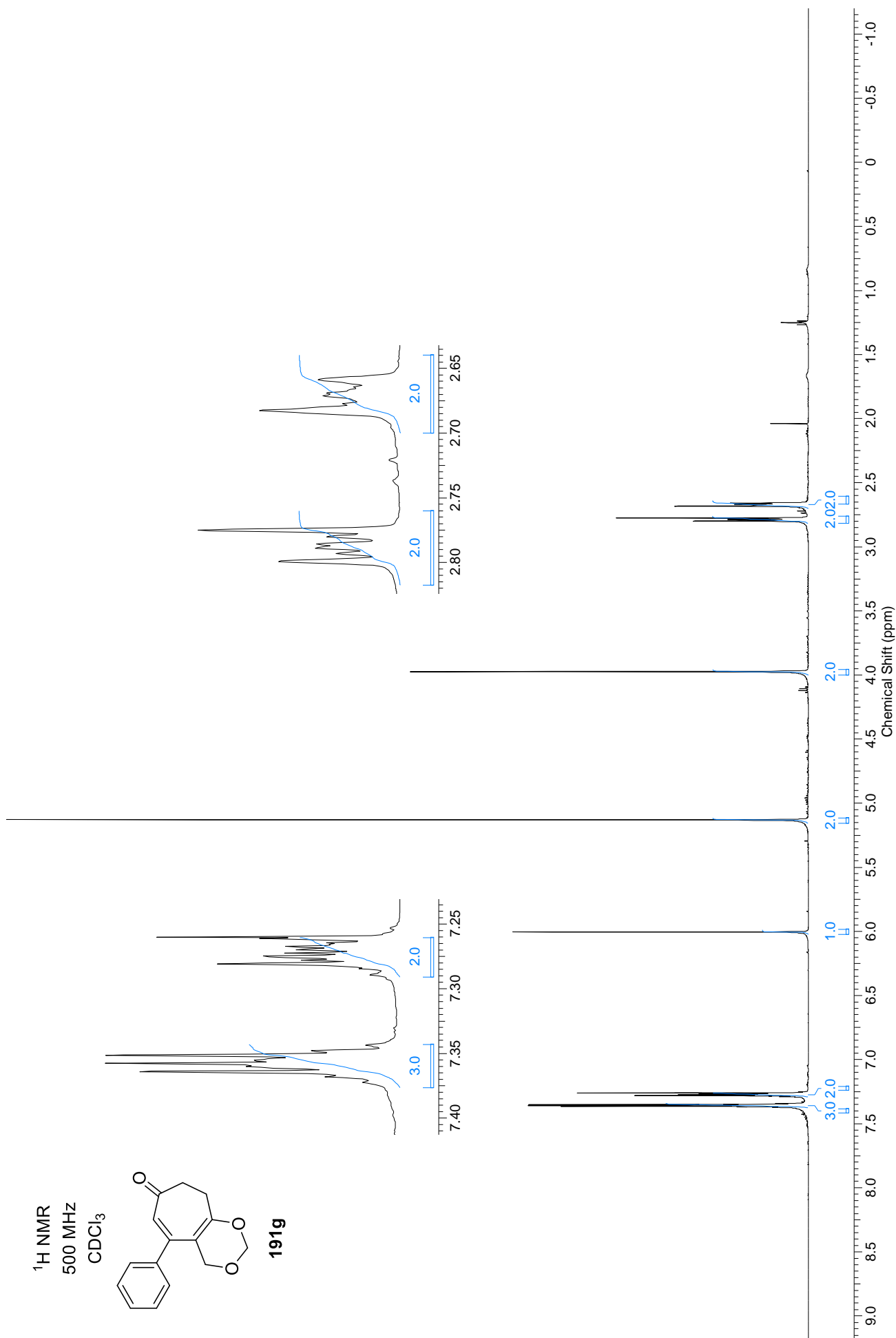


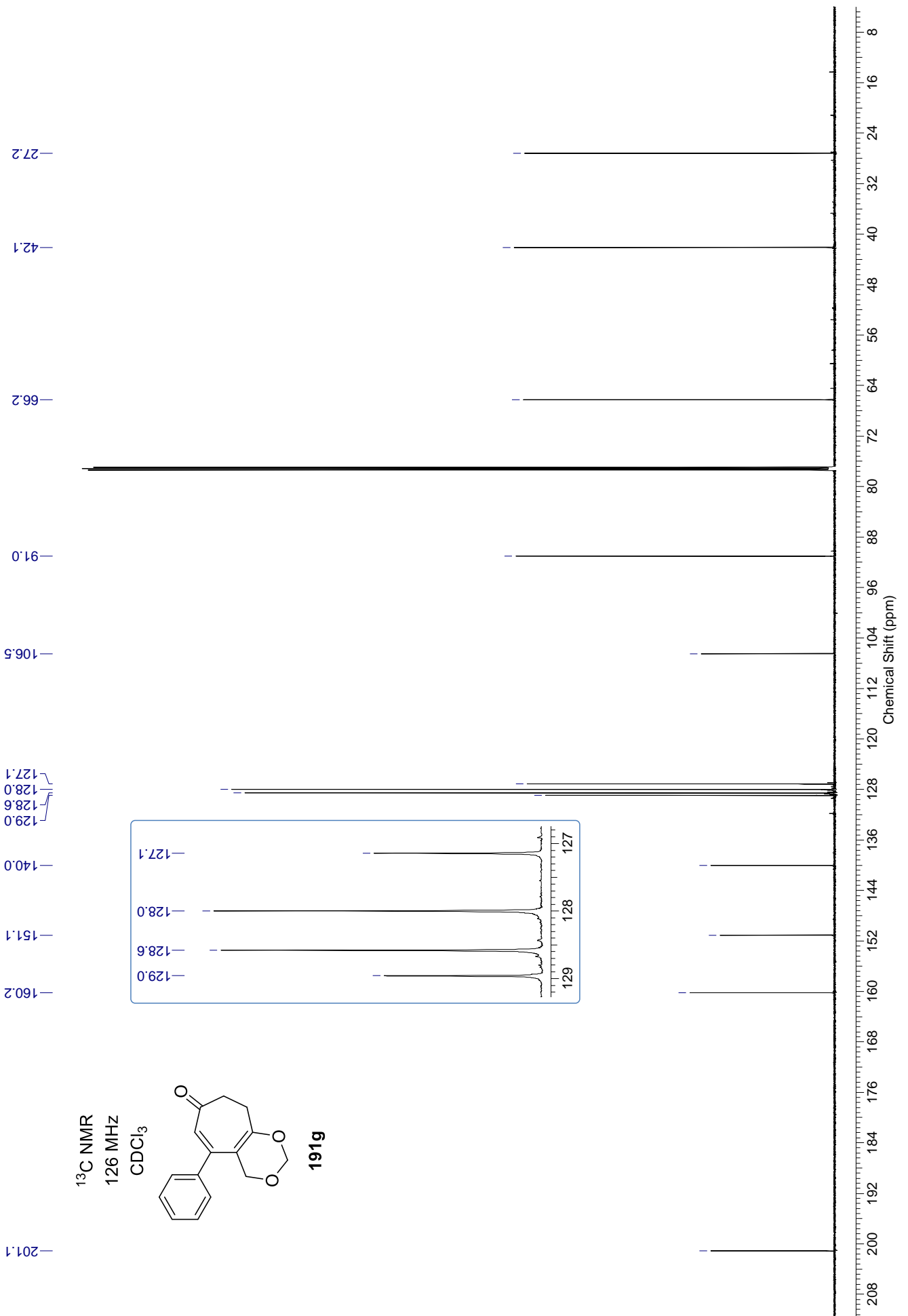
189g

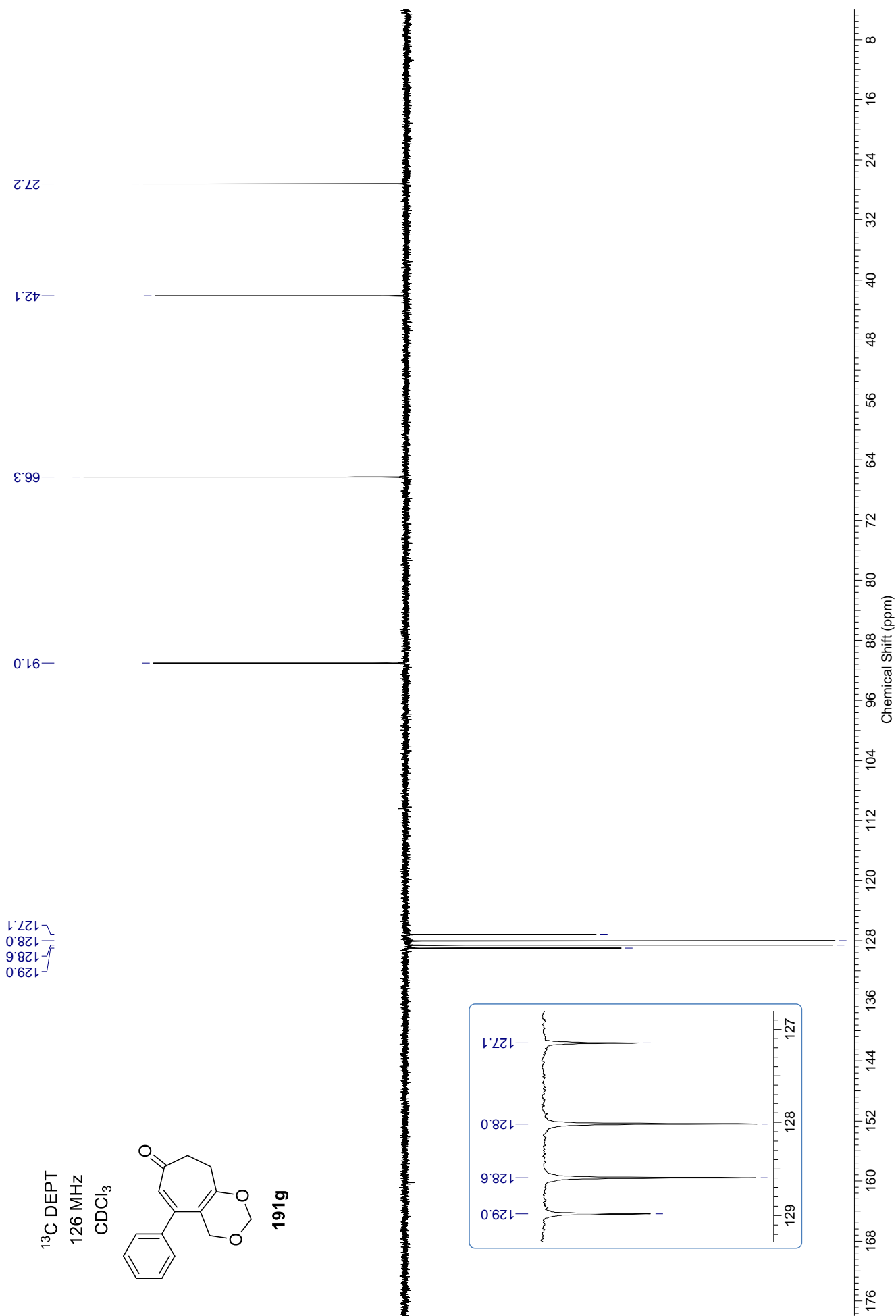


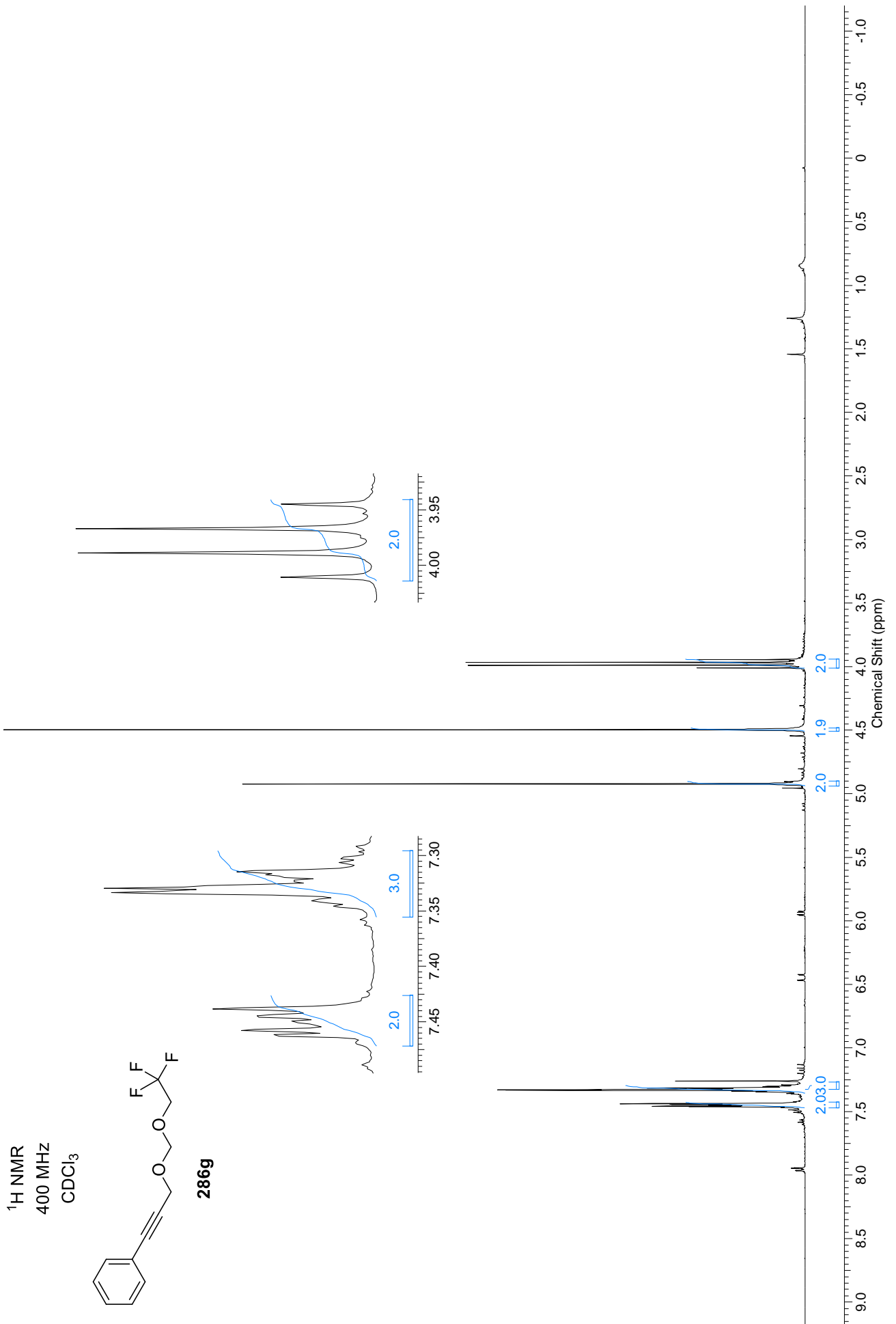


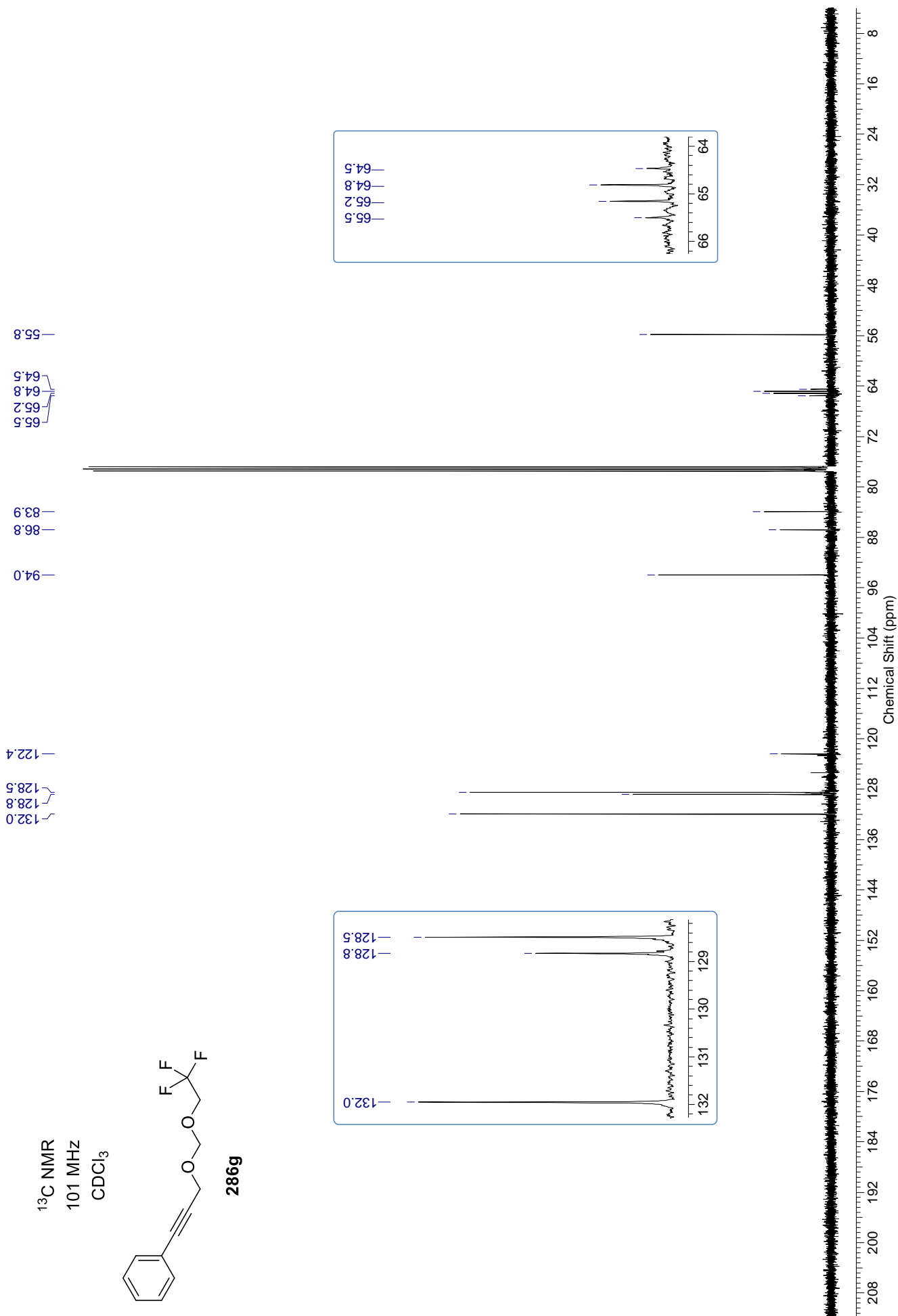




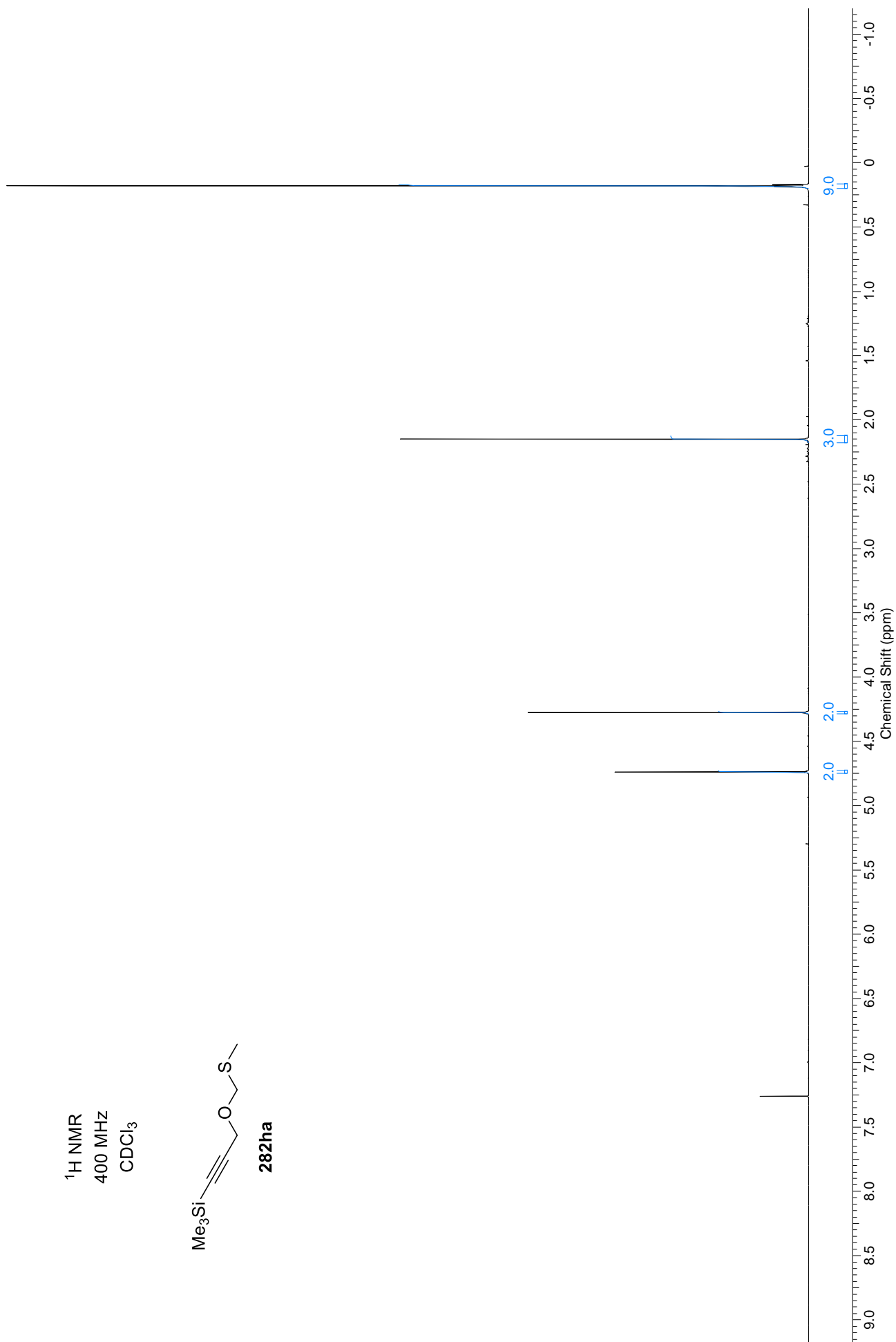
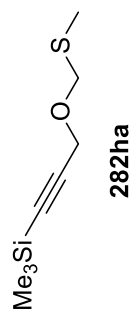


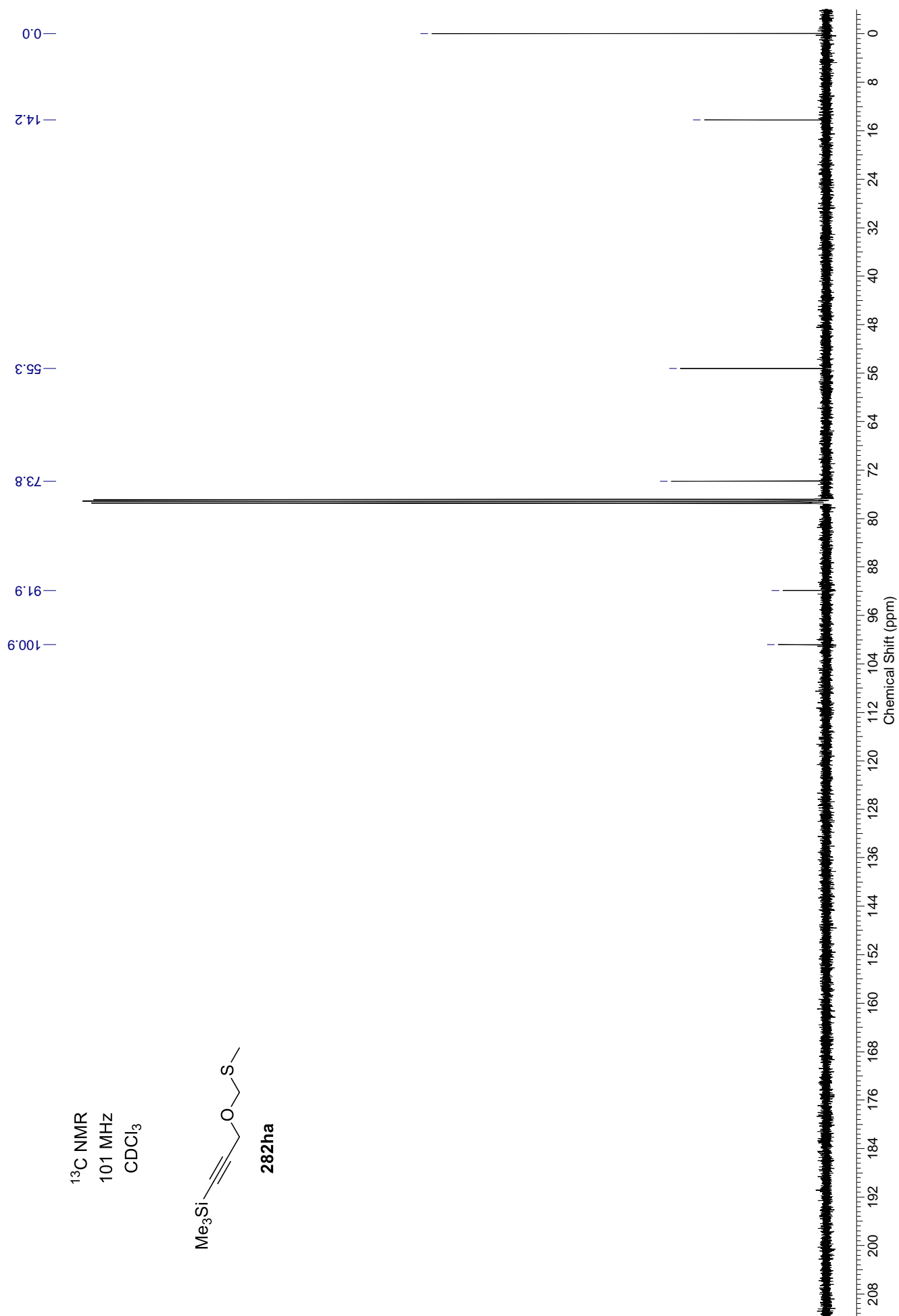


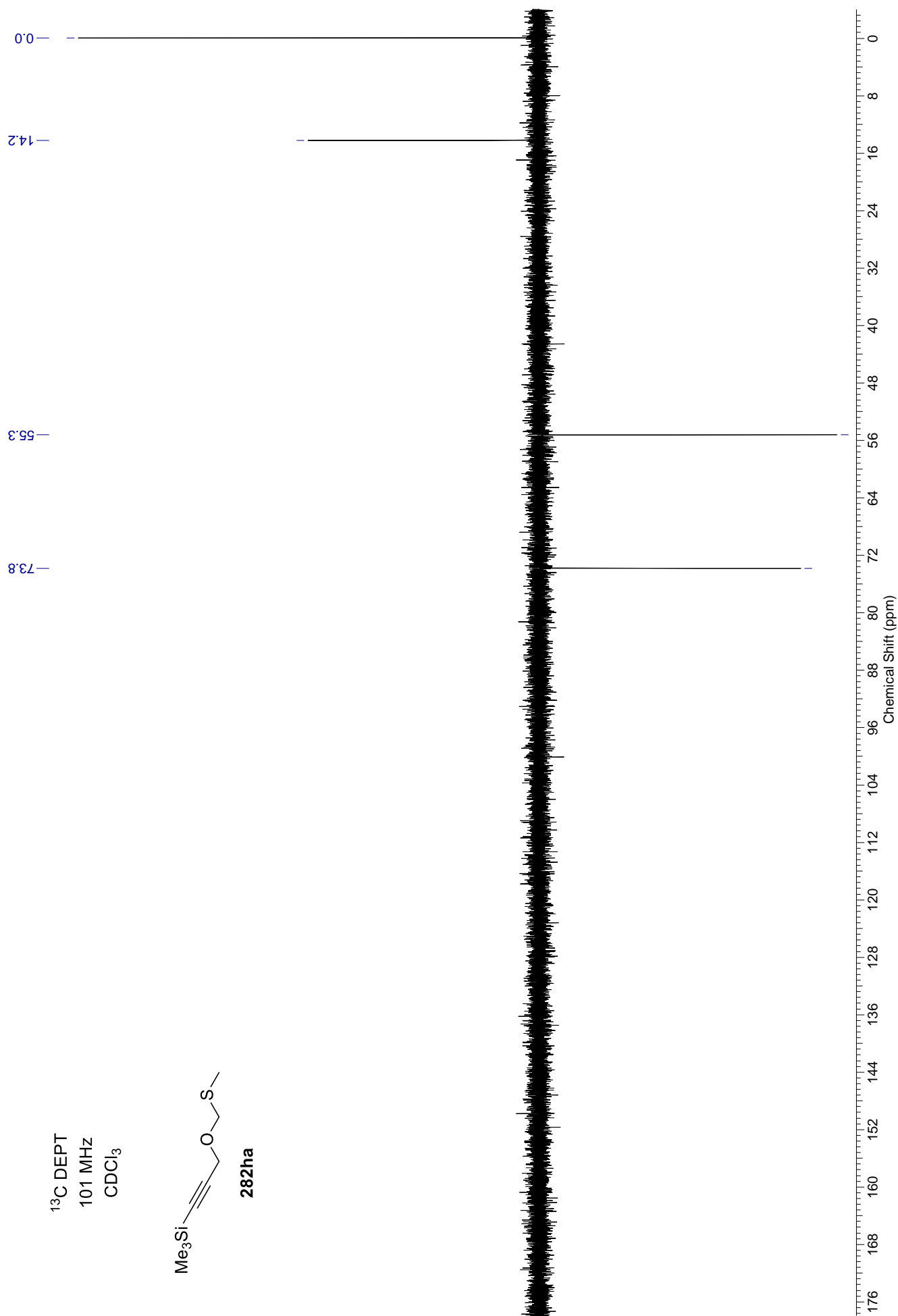




^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3



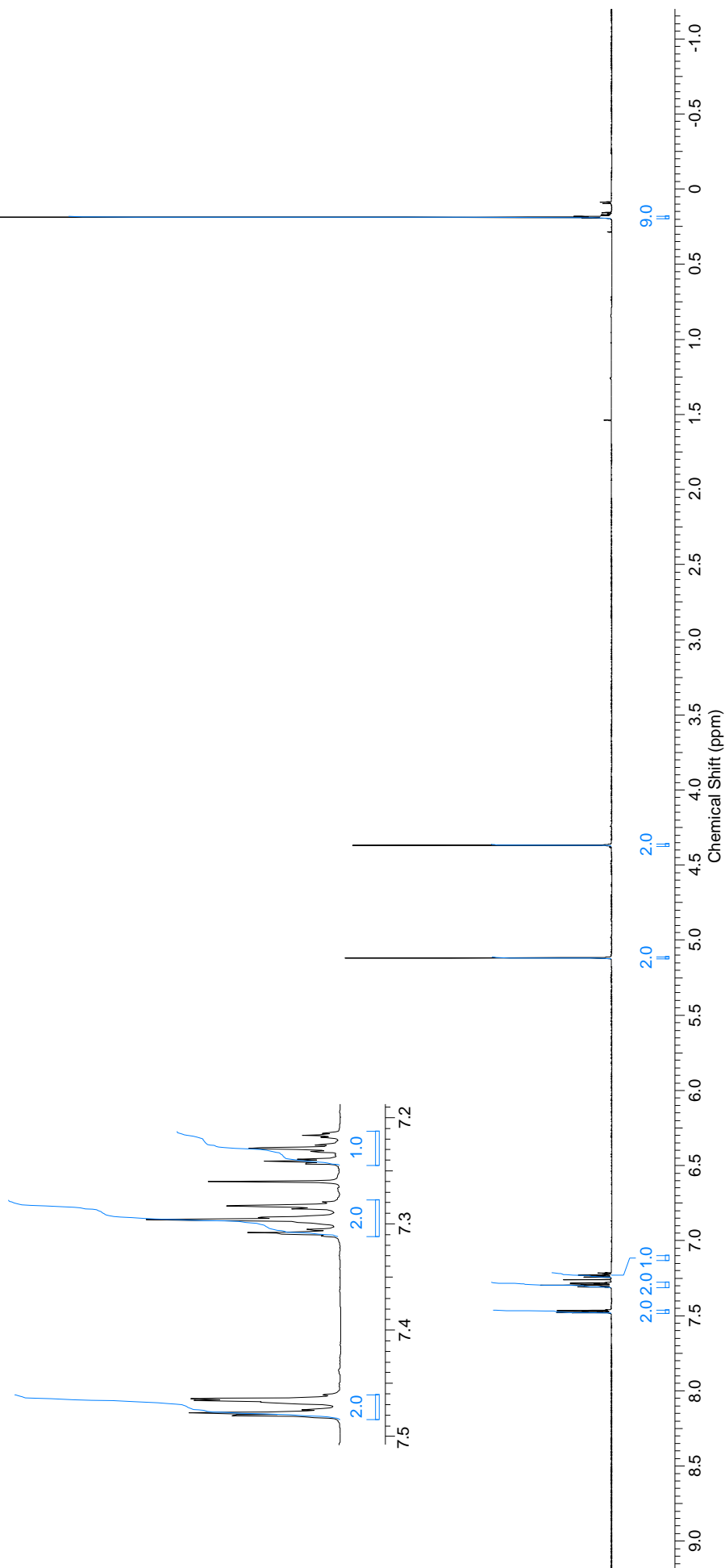


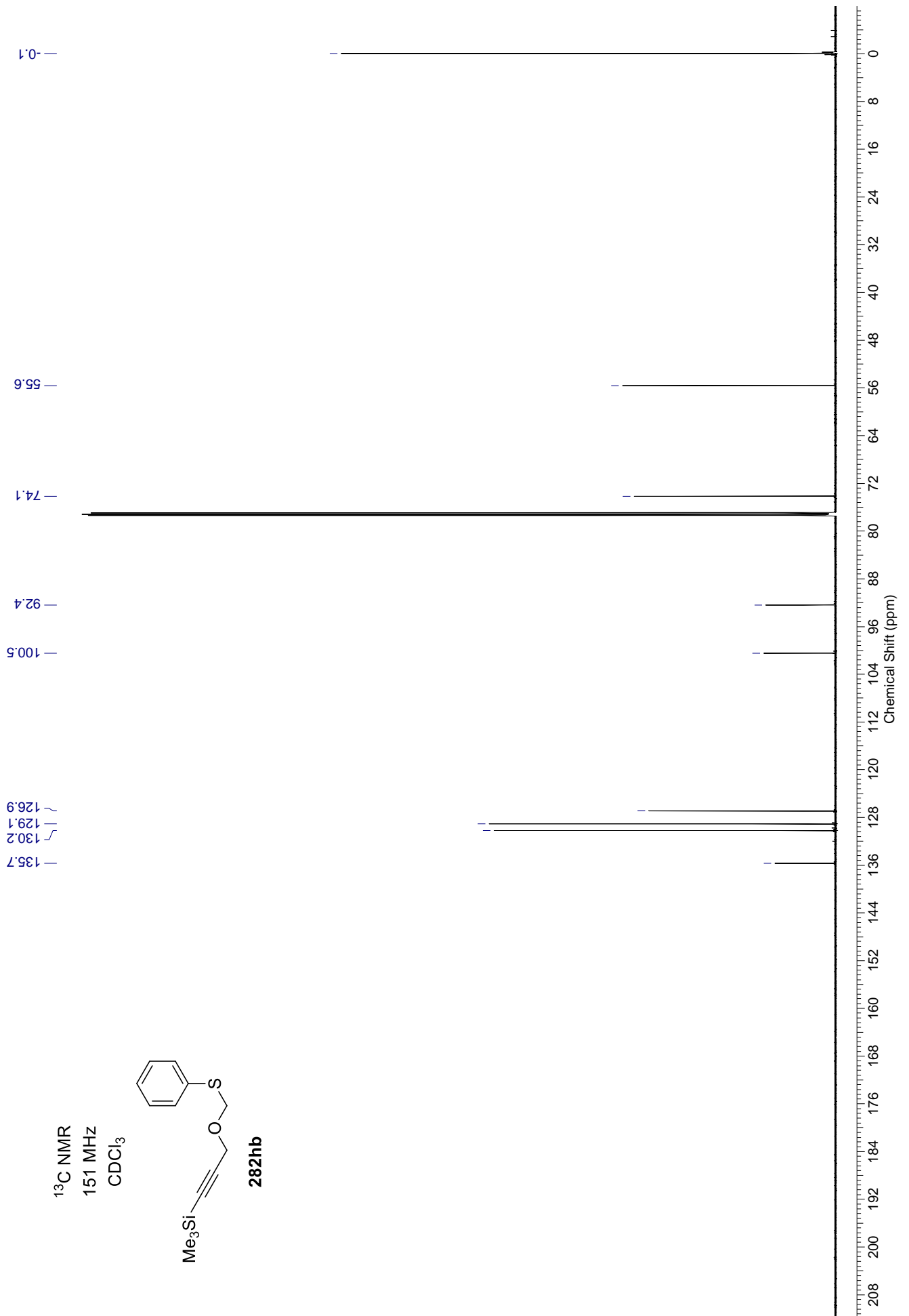


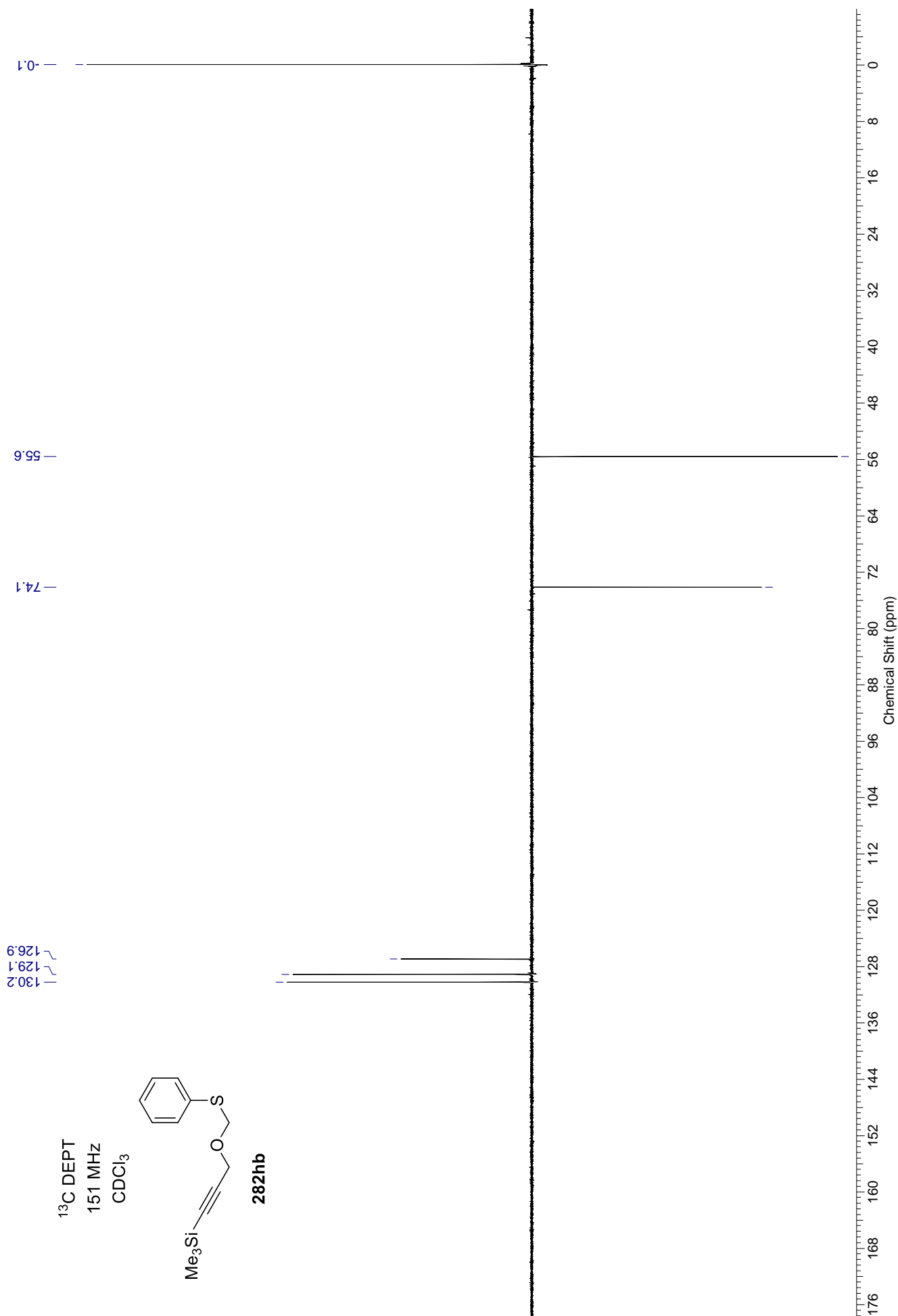
^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3



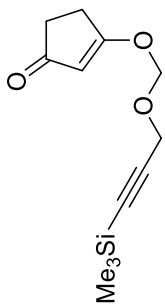
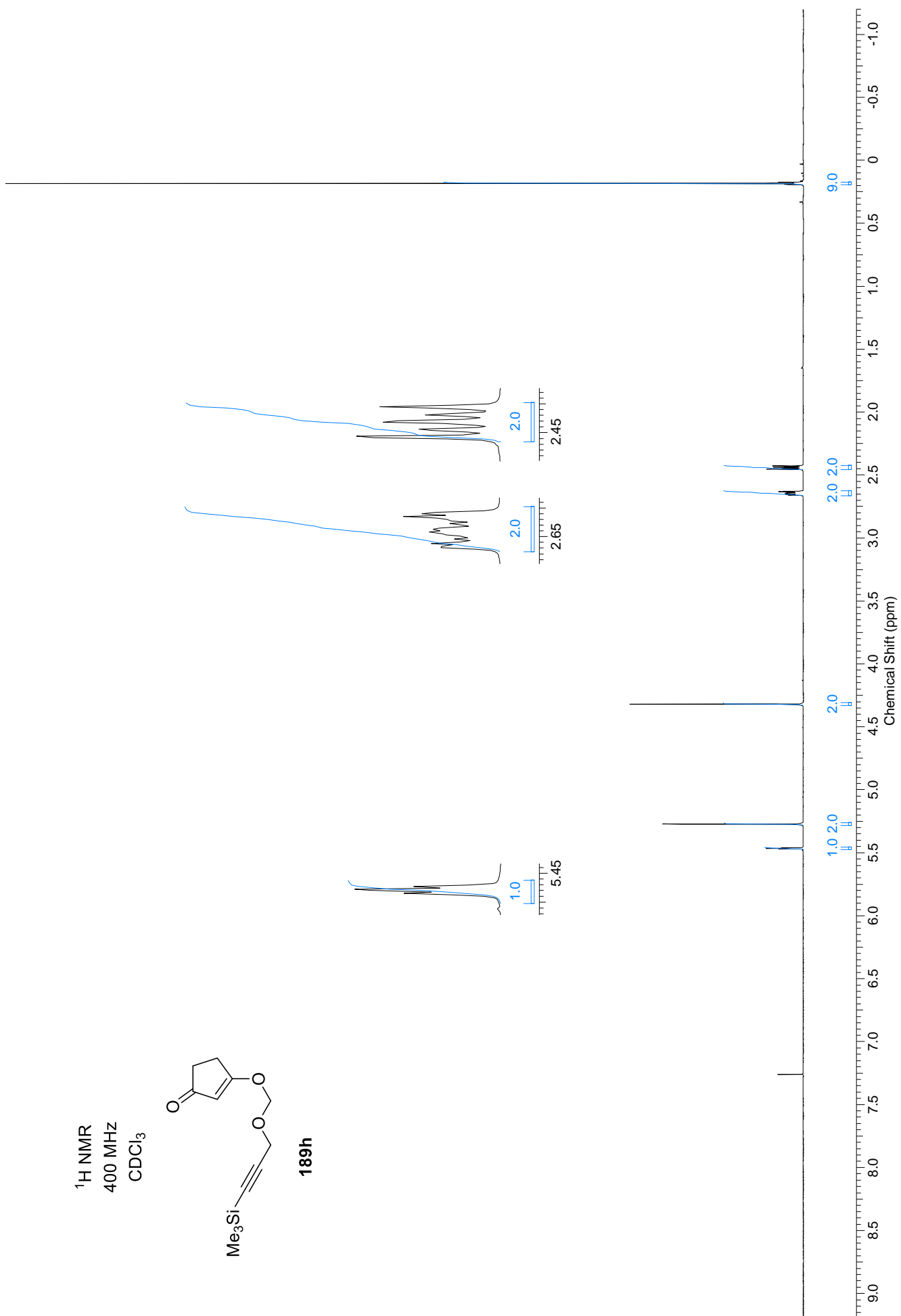
282hb

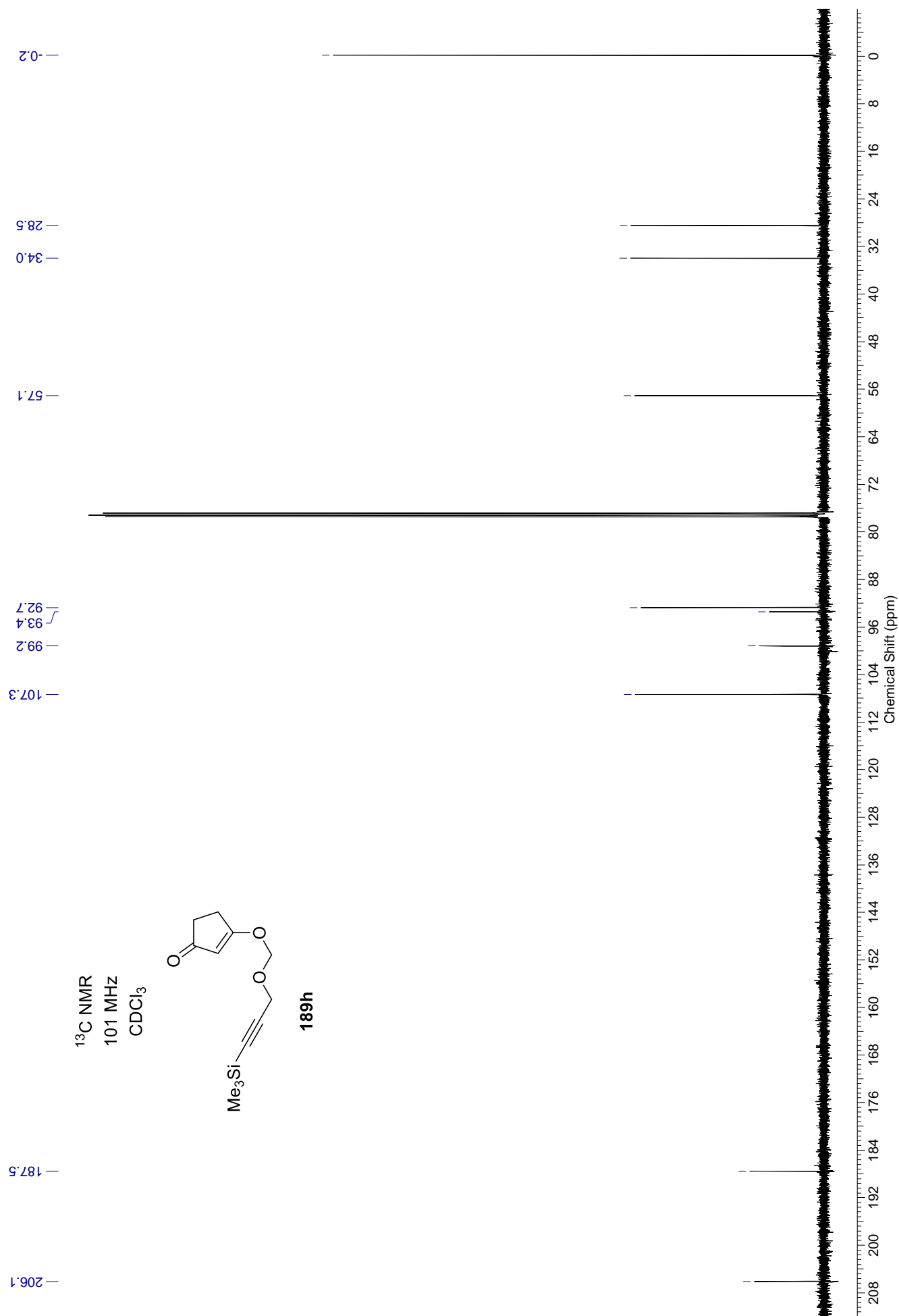


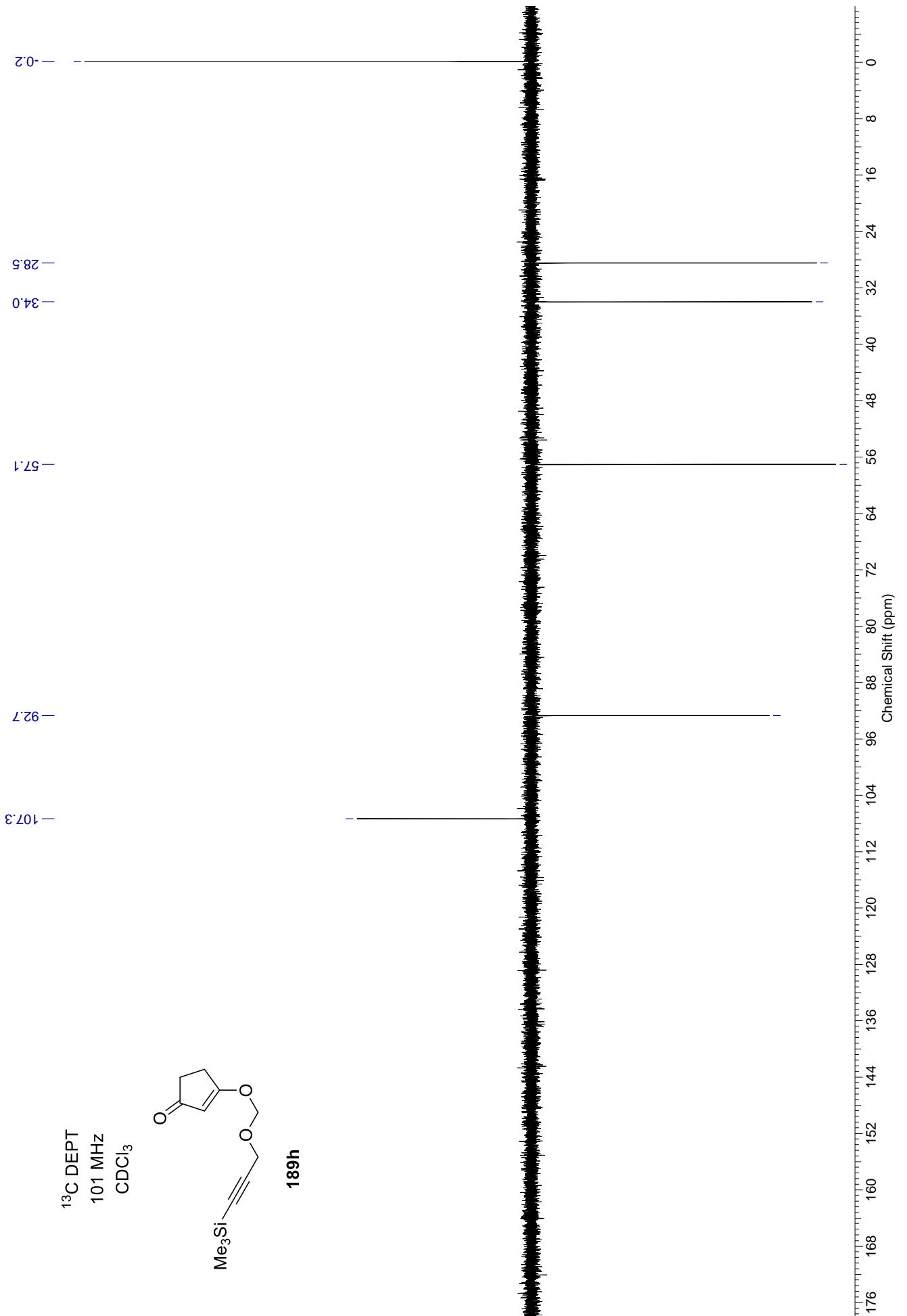


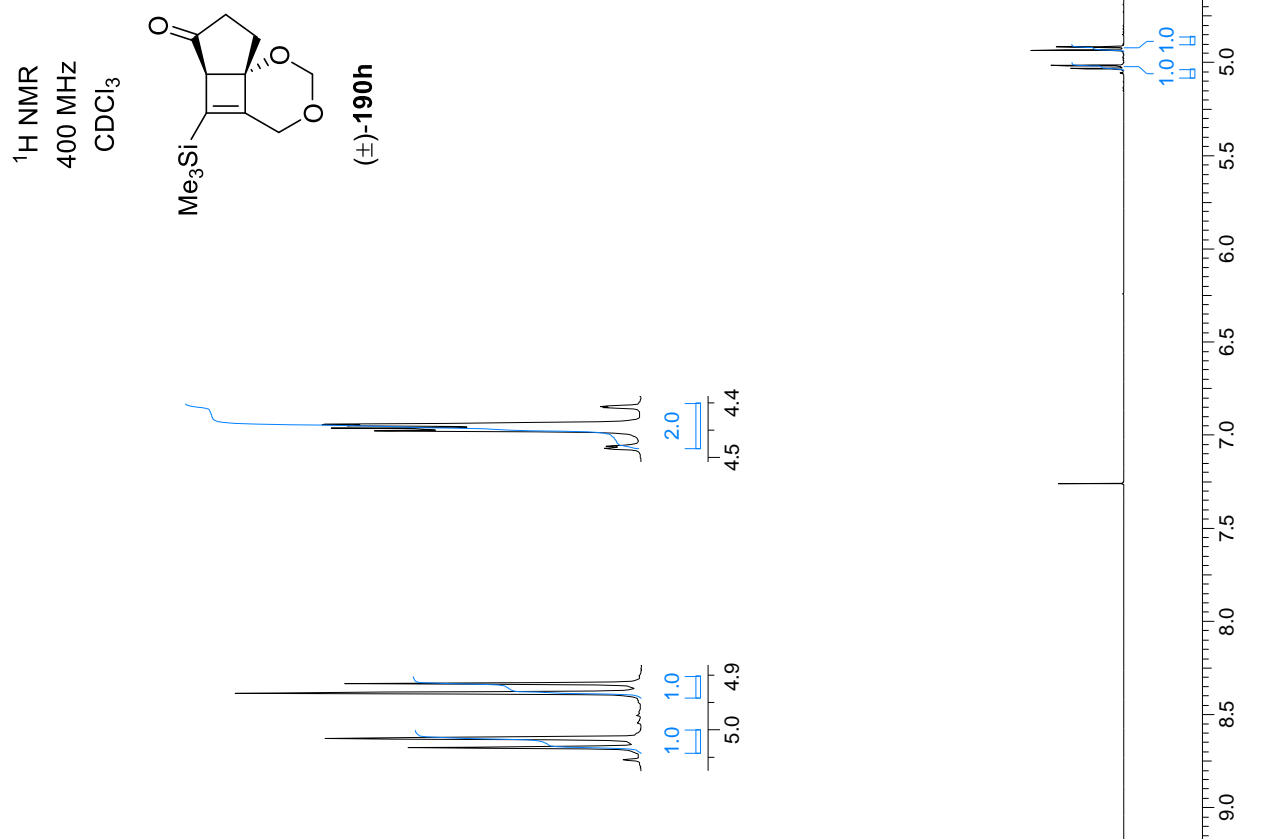


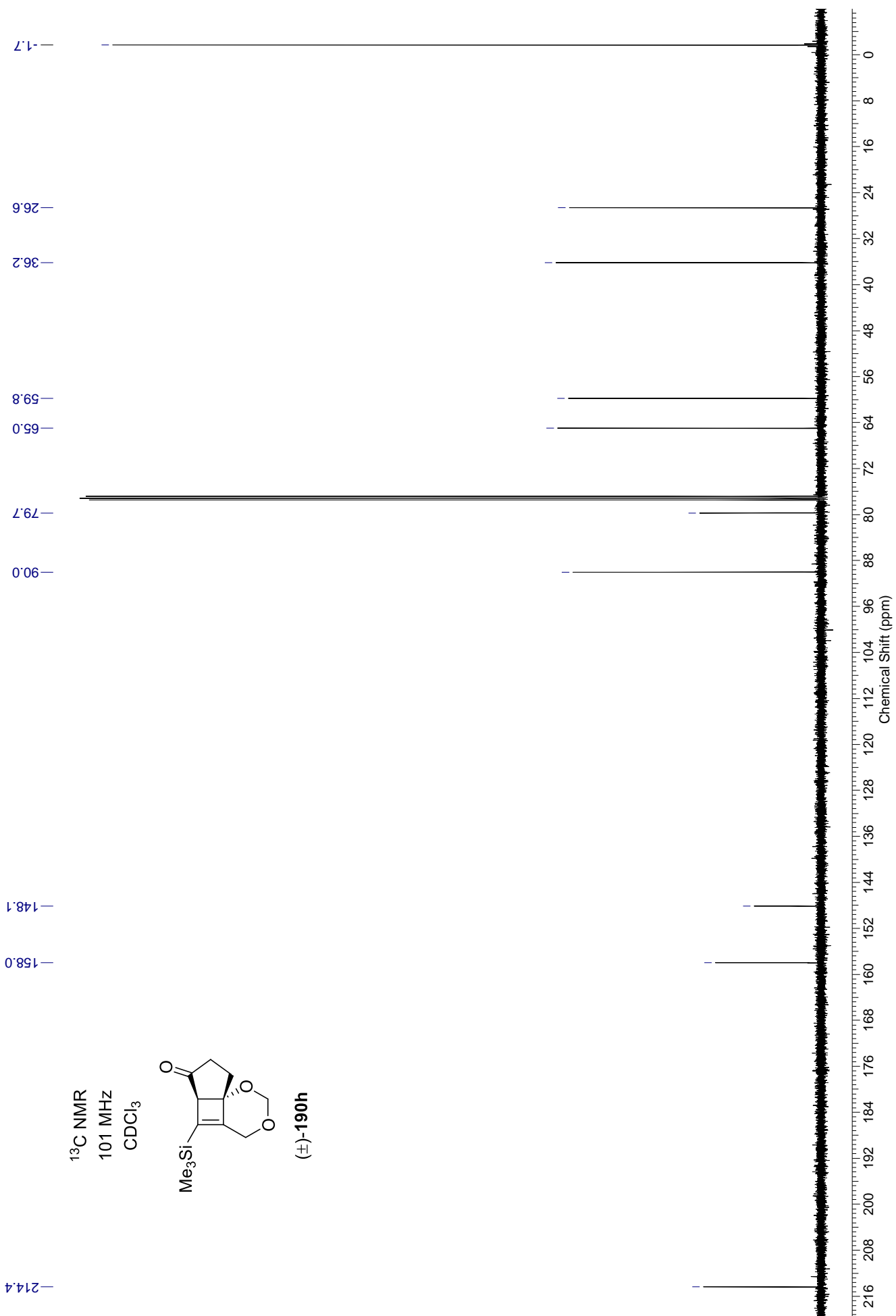
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

**189h**



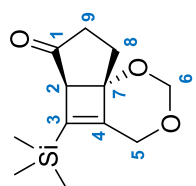
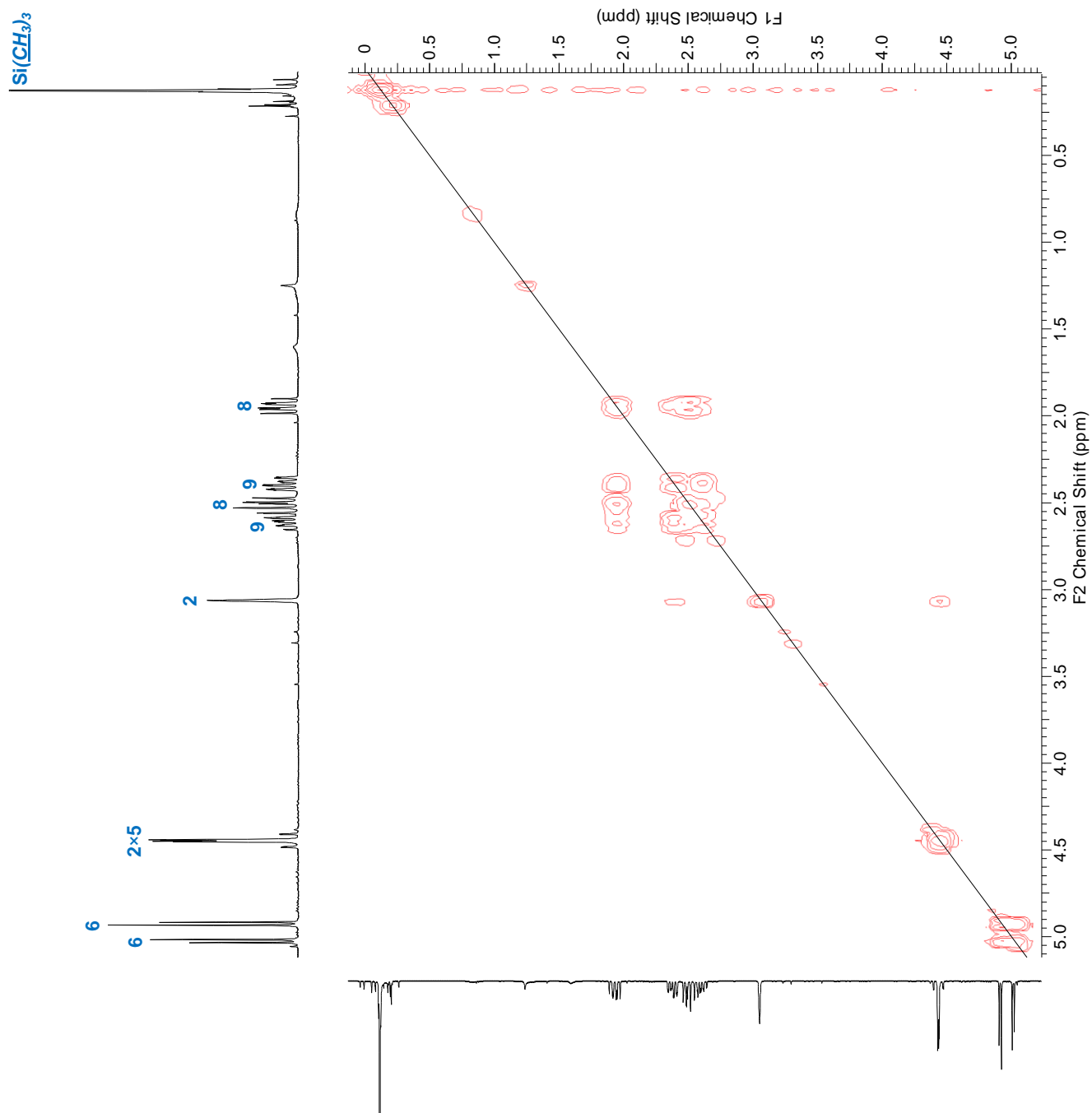




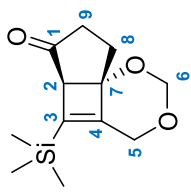


$^1\text{H}^1\text{H}$ COSY

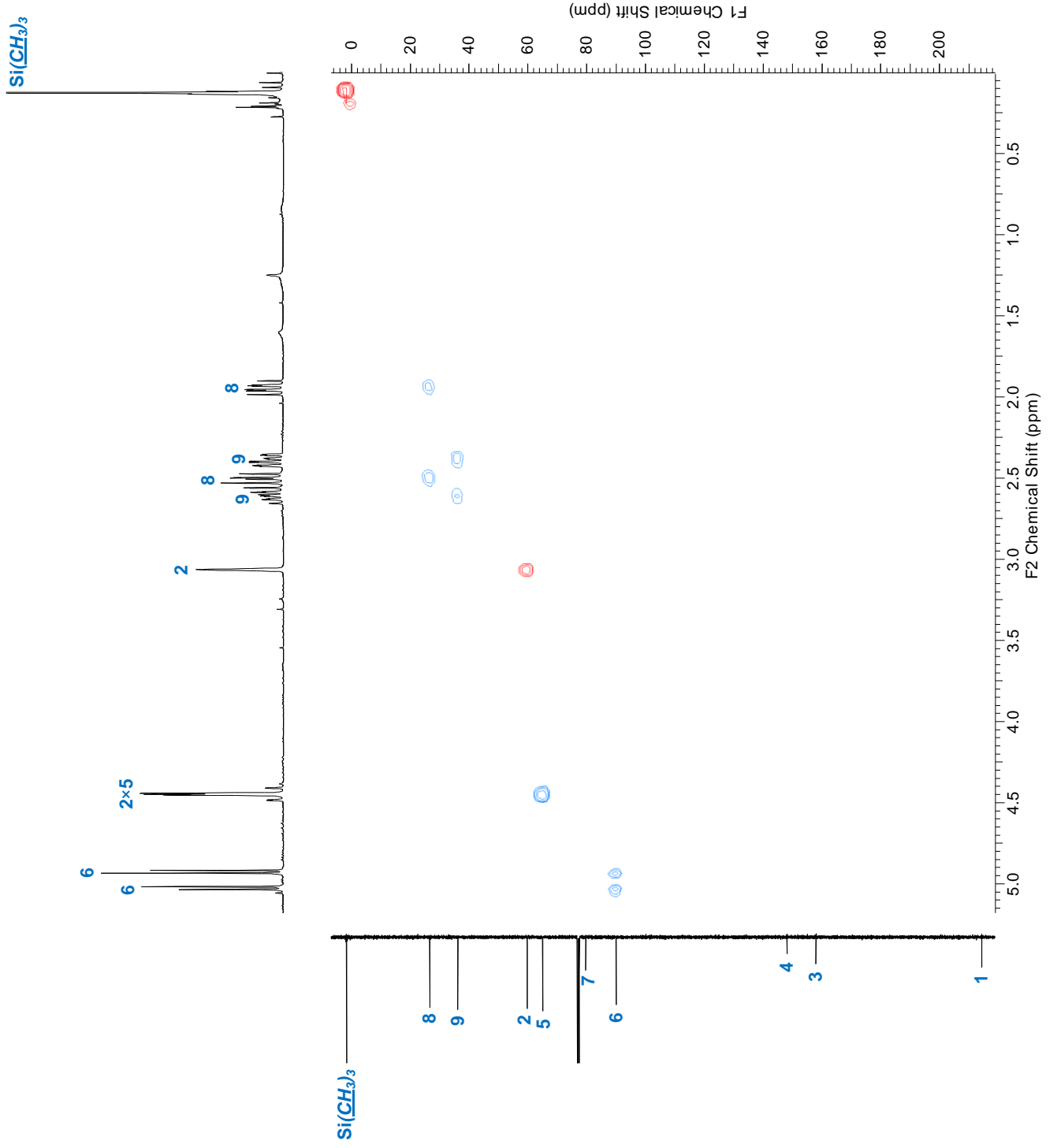
400 MHz

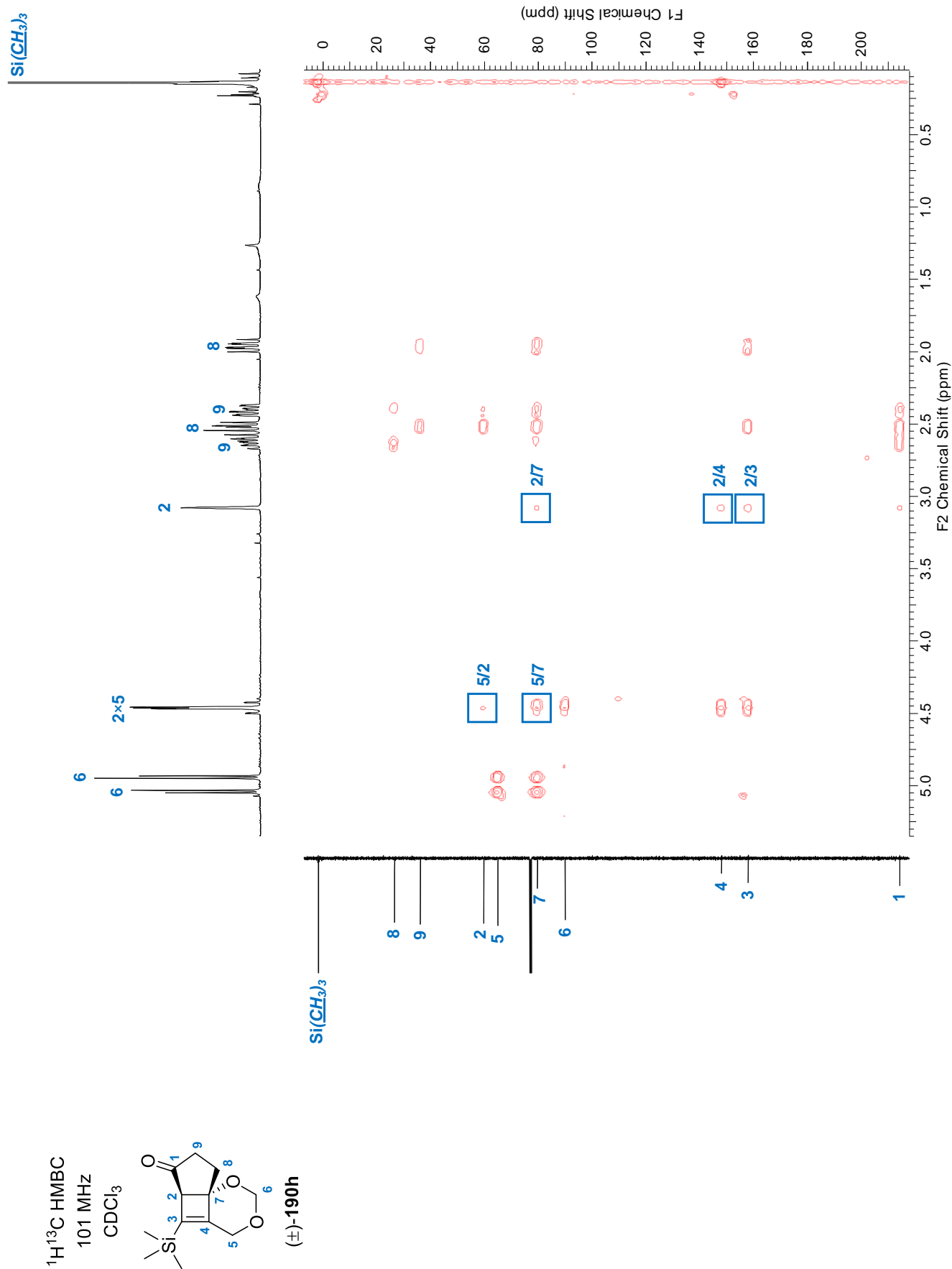
 CDCl_3 **(+)-190h**

$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC
101 MHz
 CDCl_3

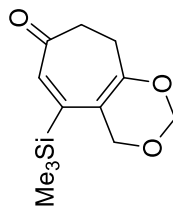
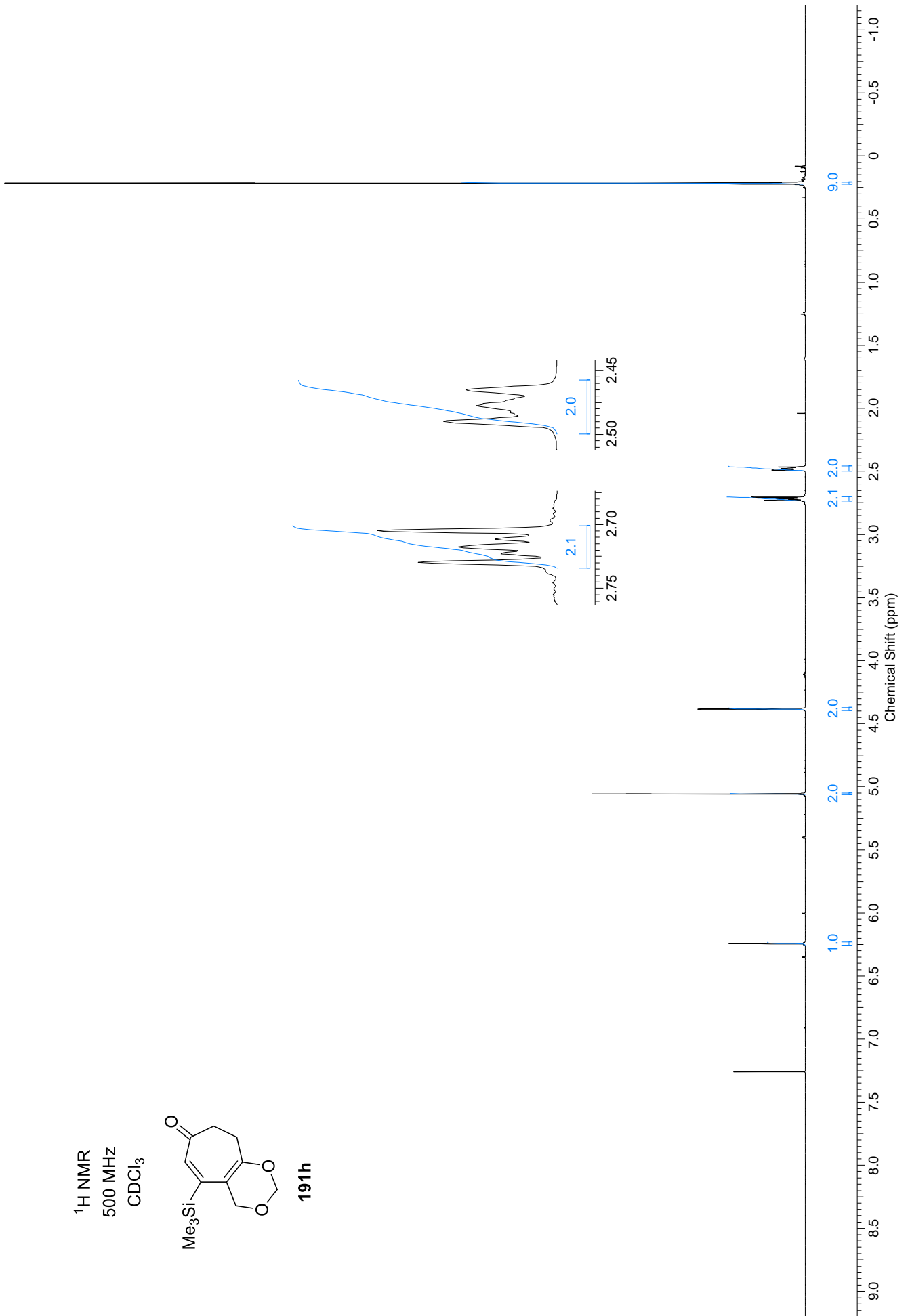


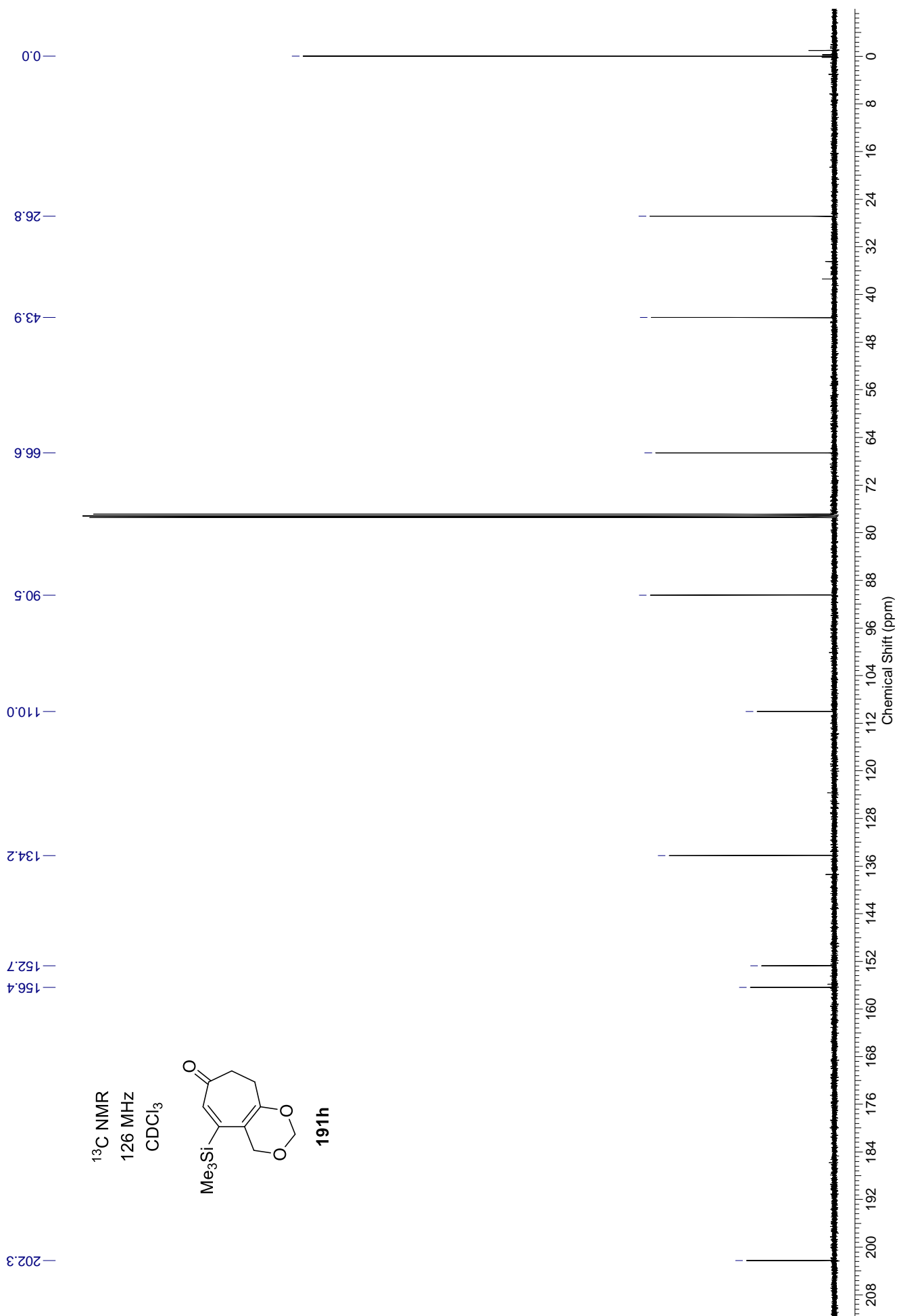
(±)-190h

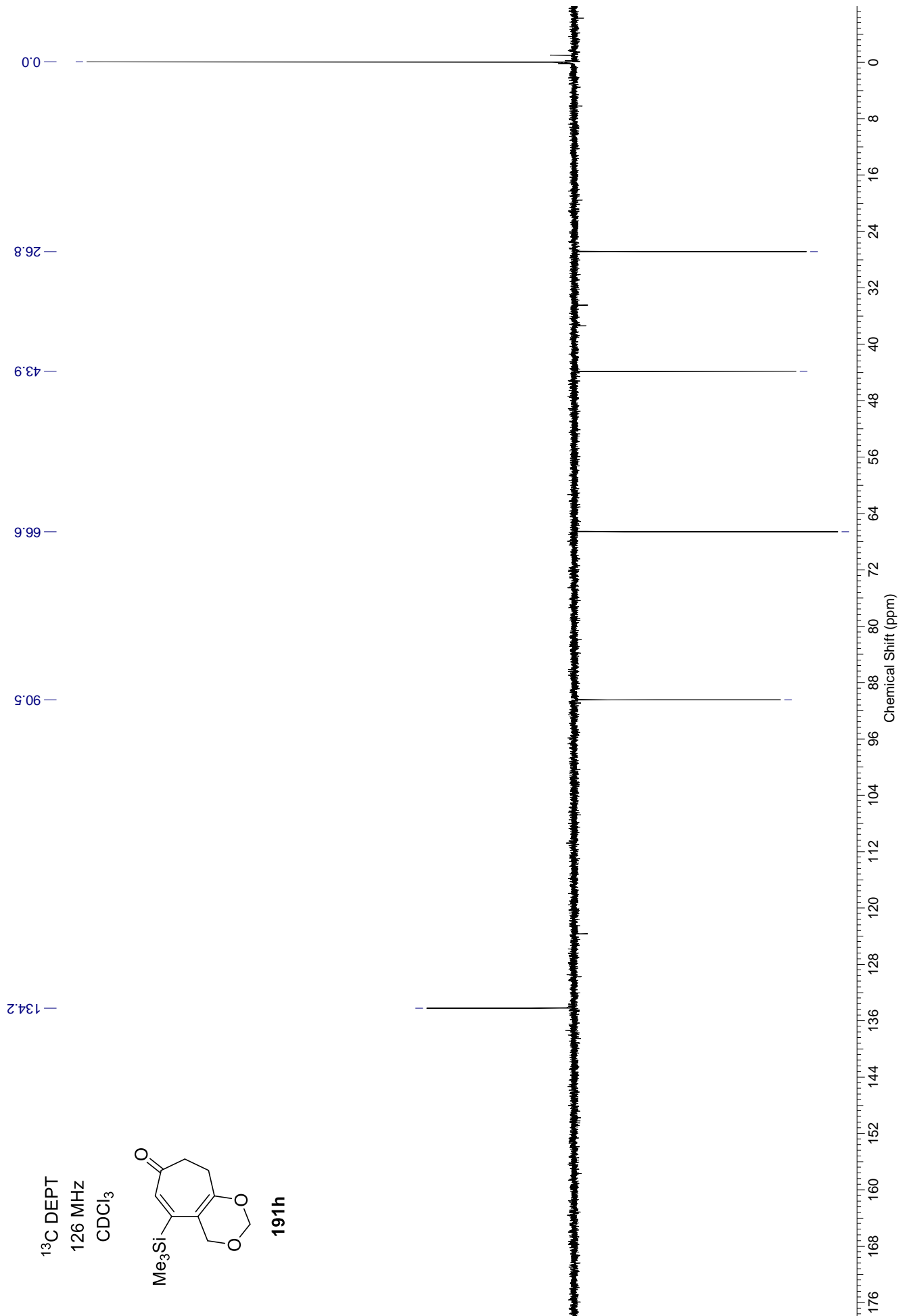


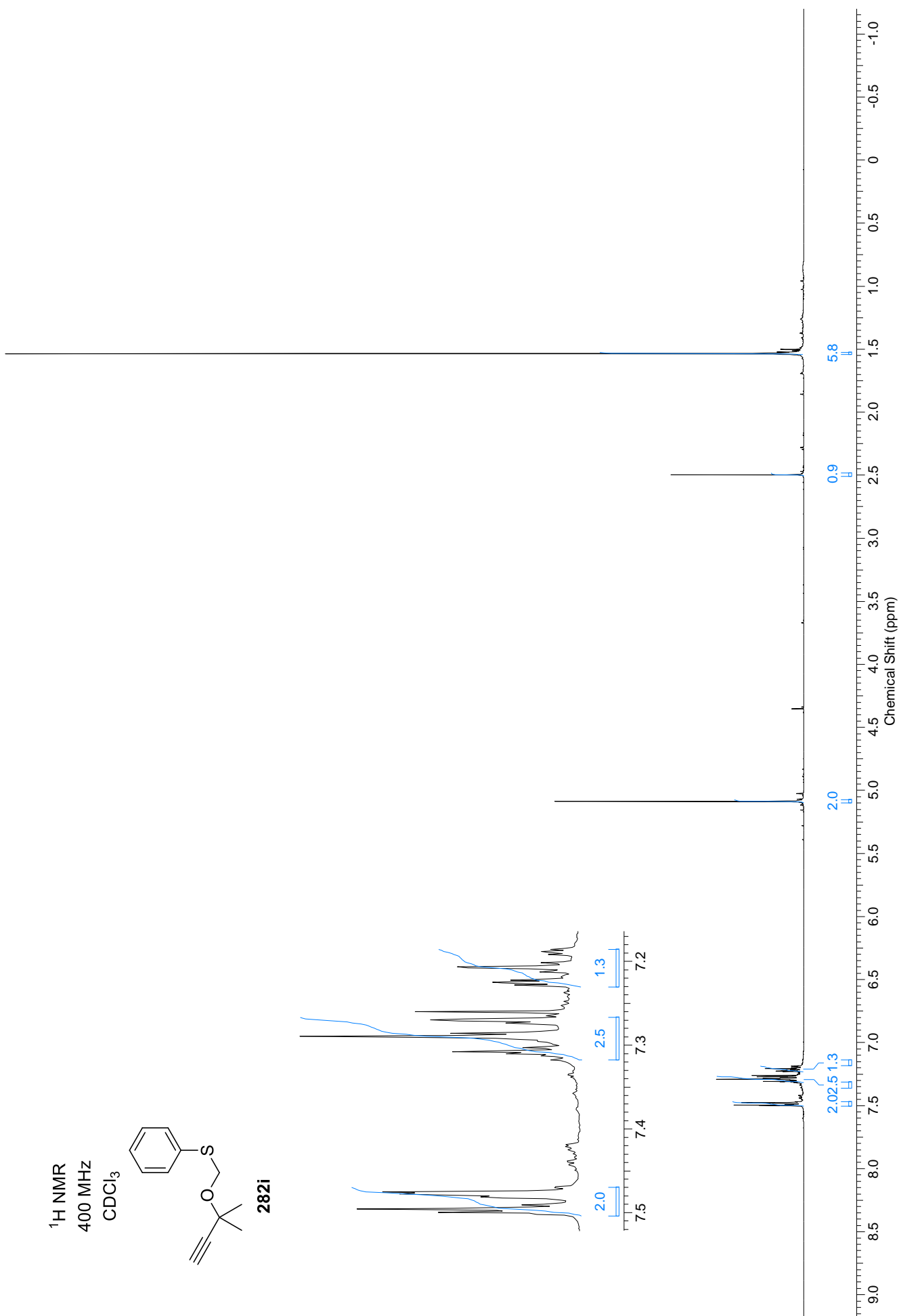


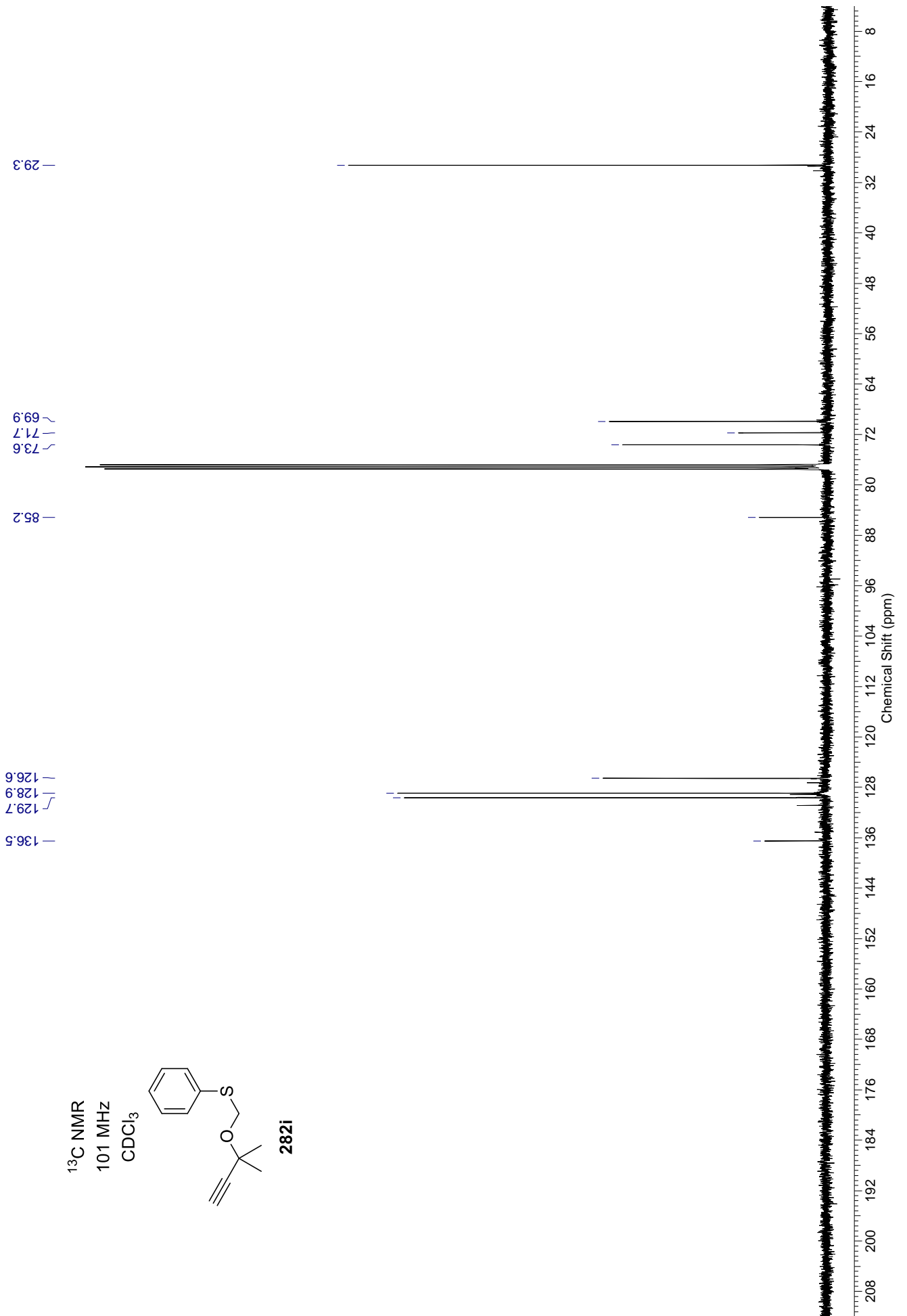
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

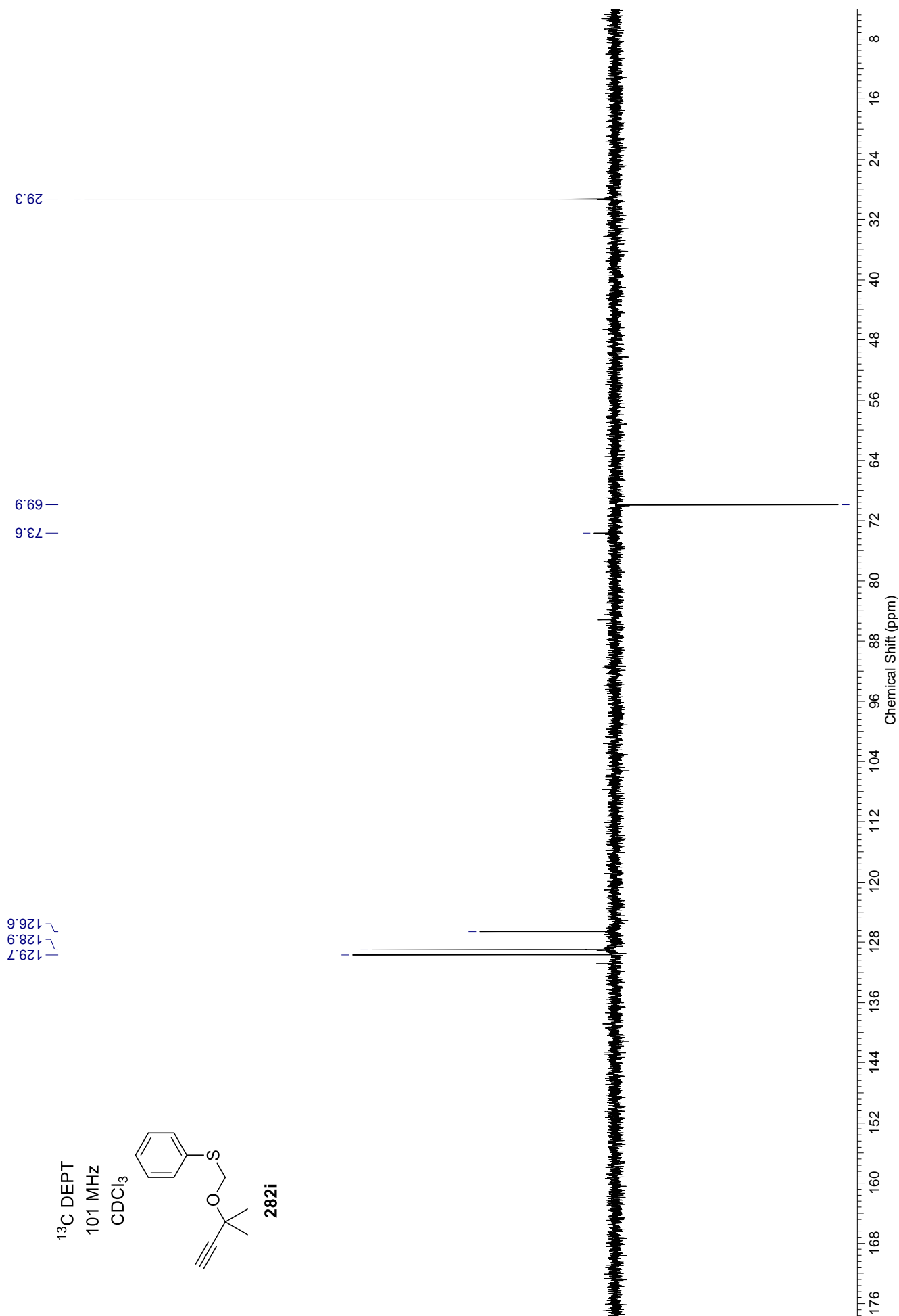
**191h**



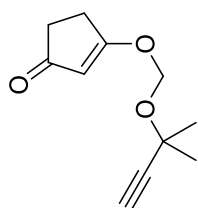




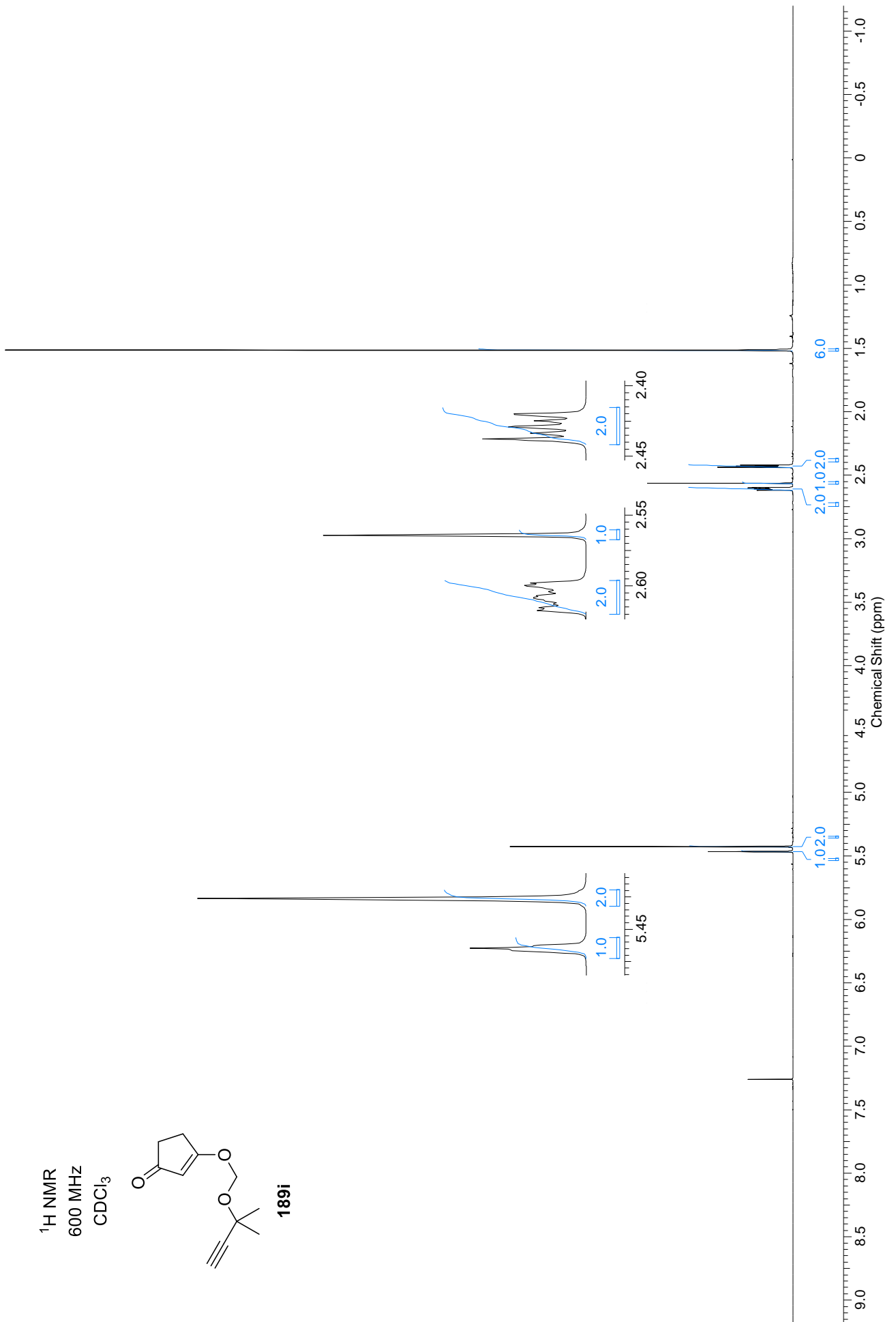


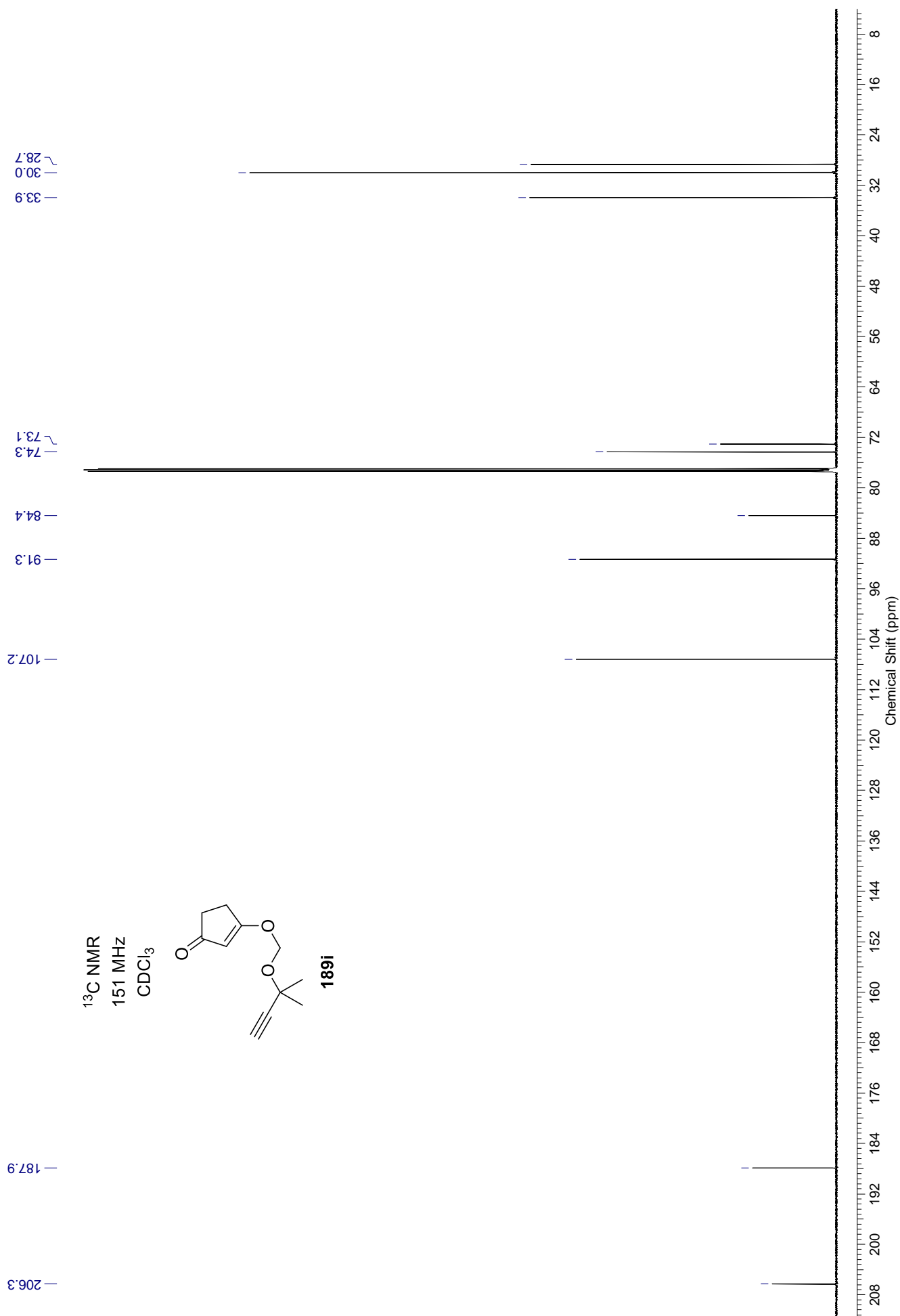


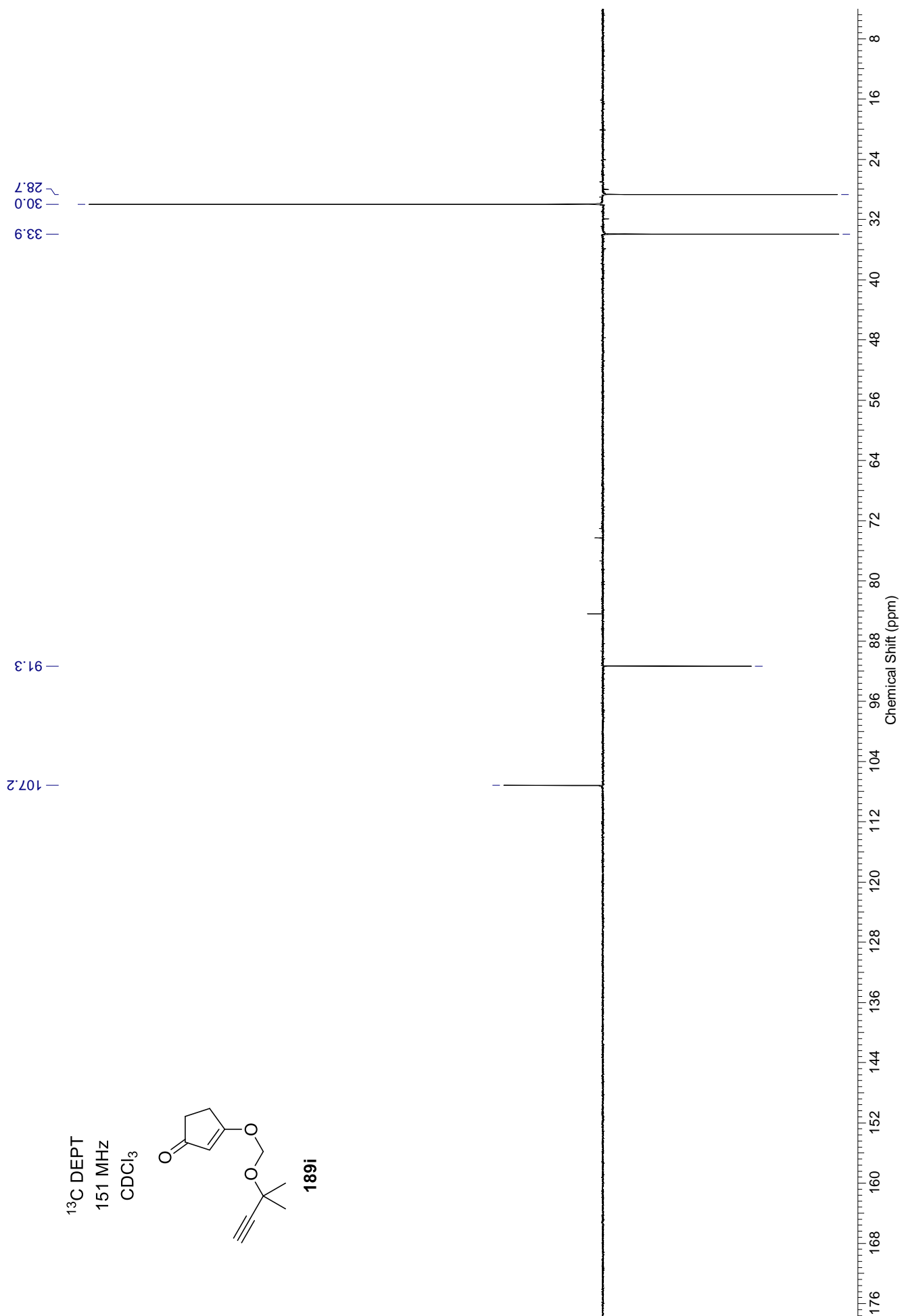
^1H NMR
600 MHz
 CDCl_3



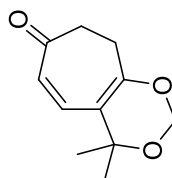
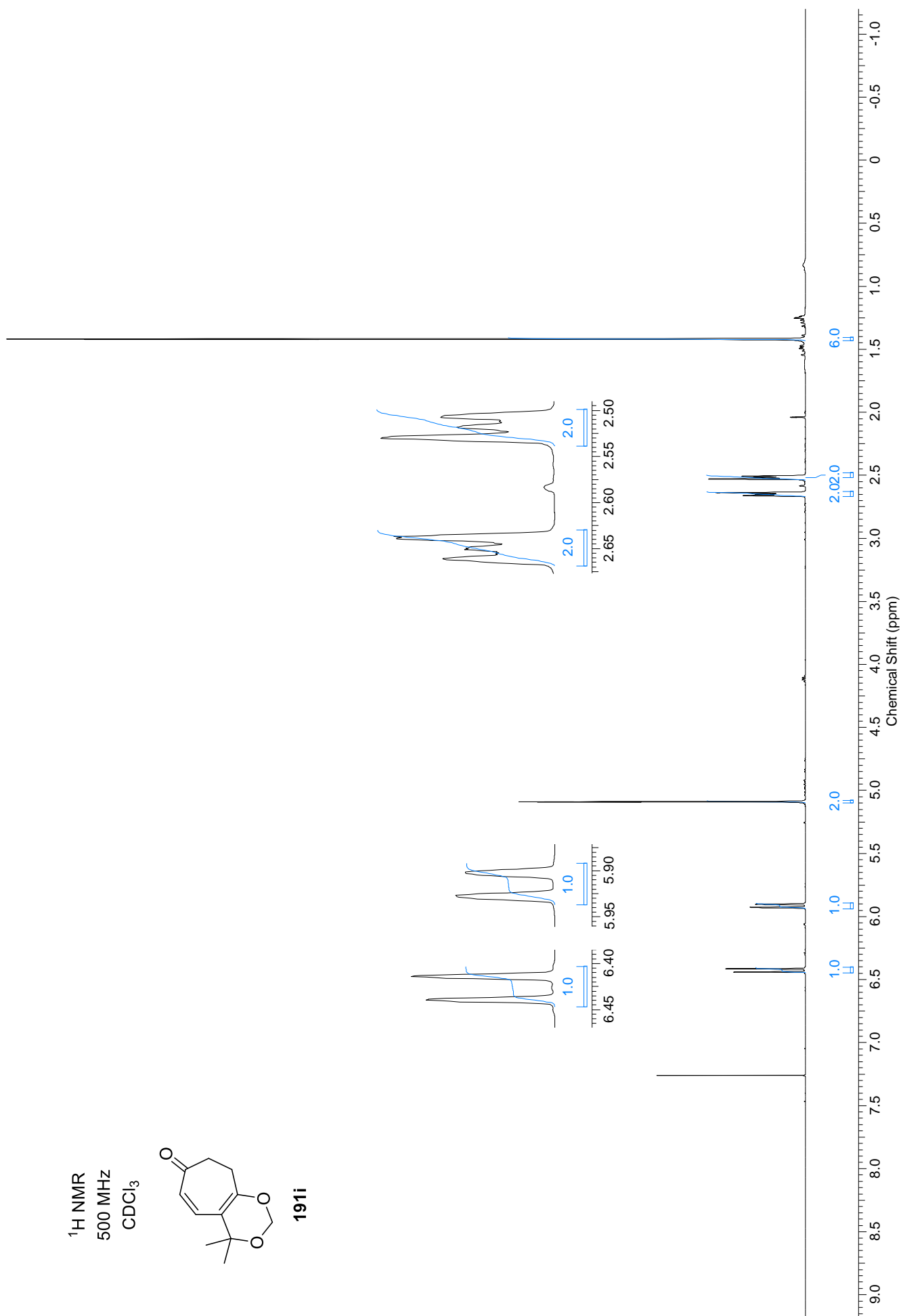
189j

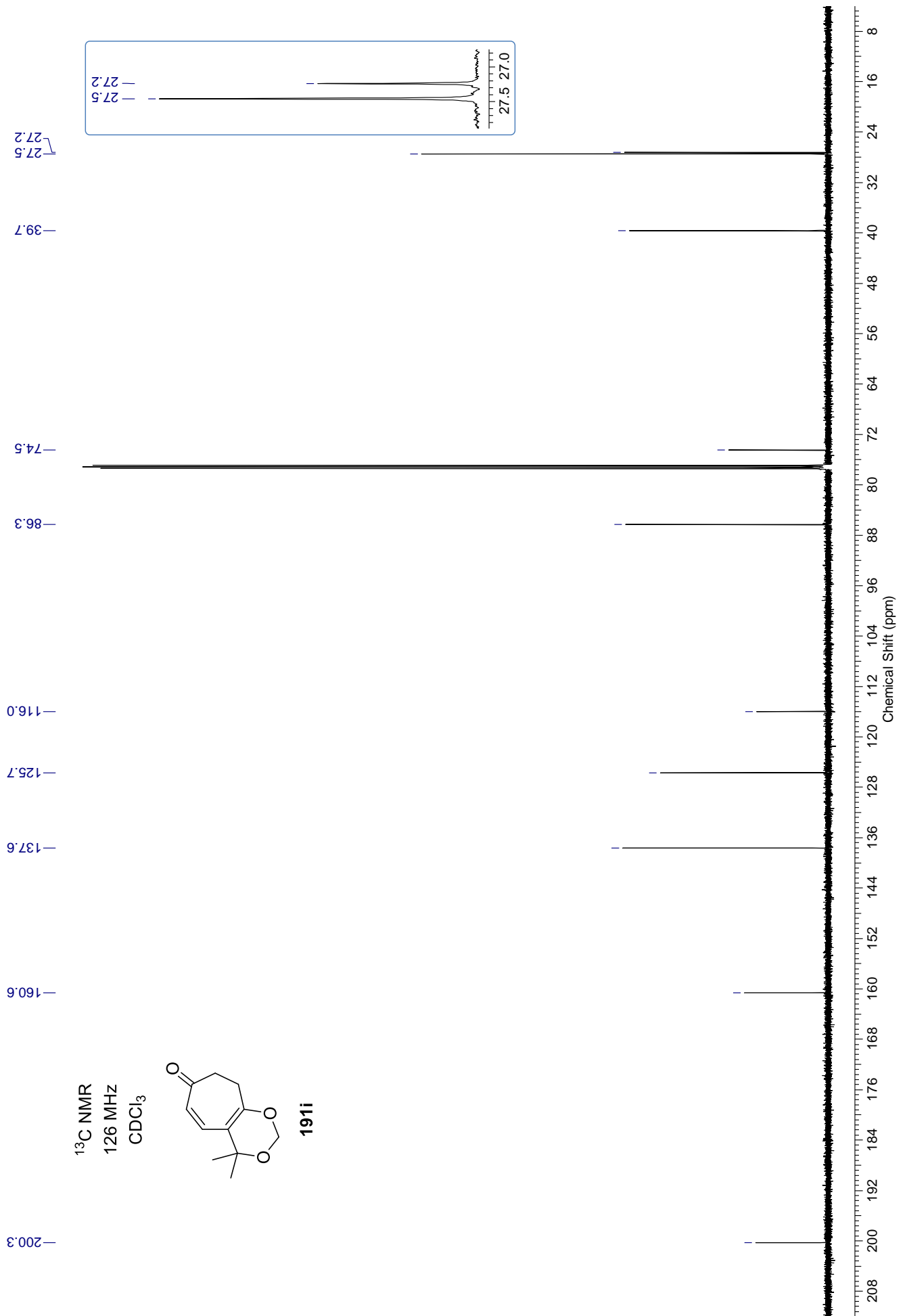


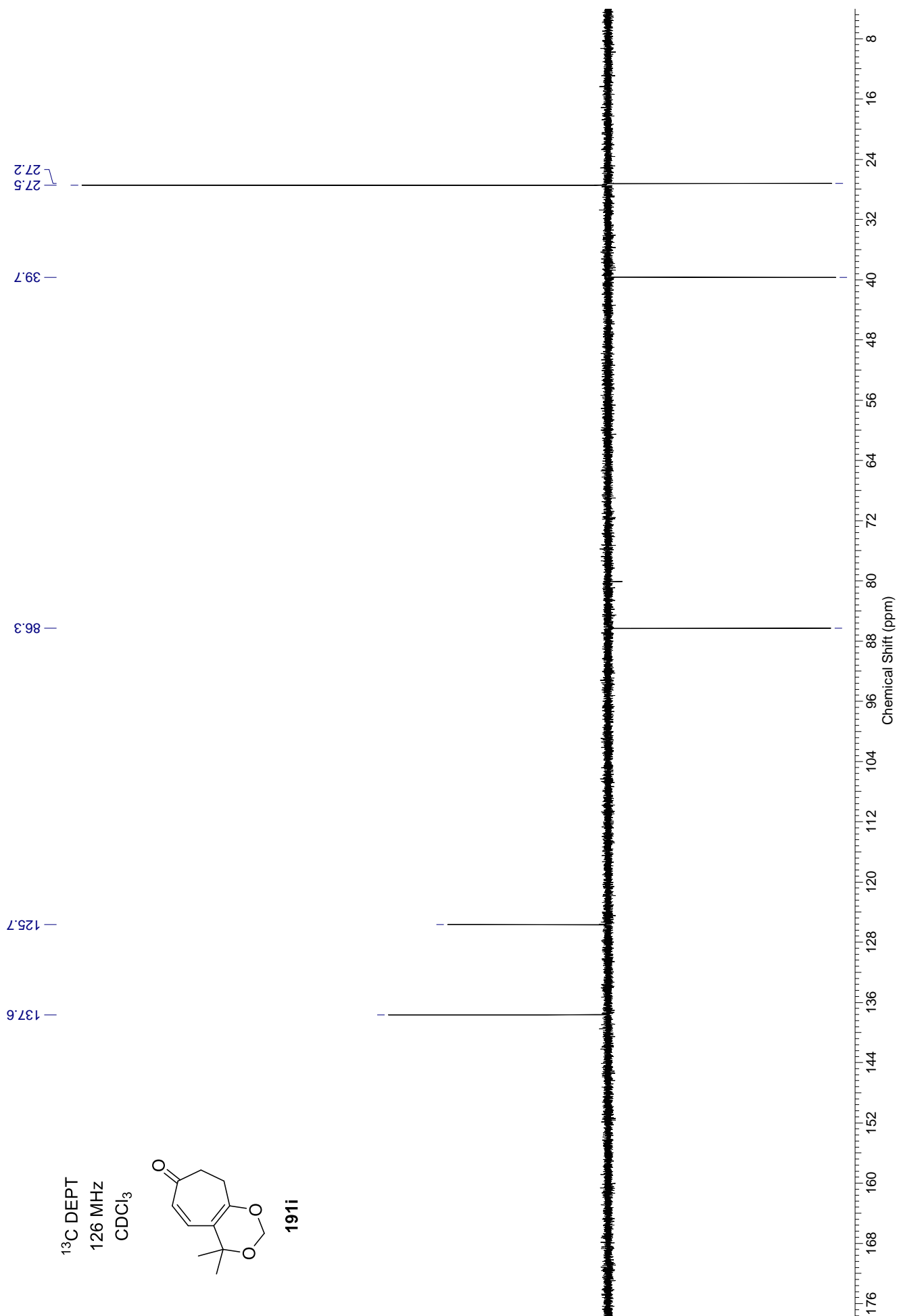


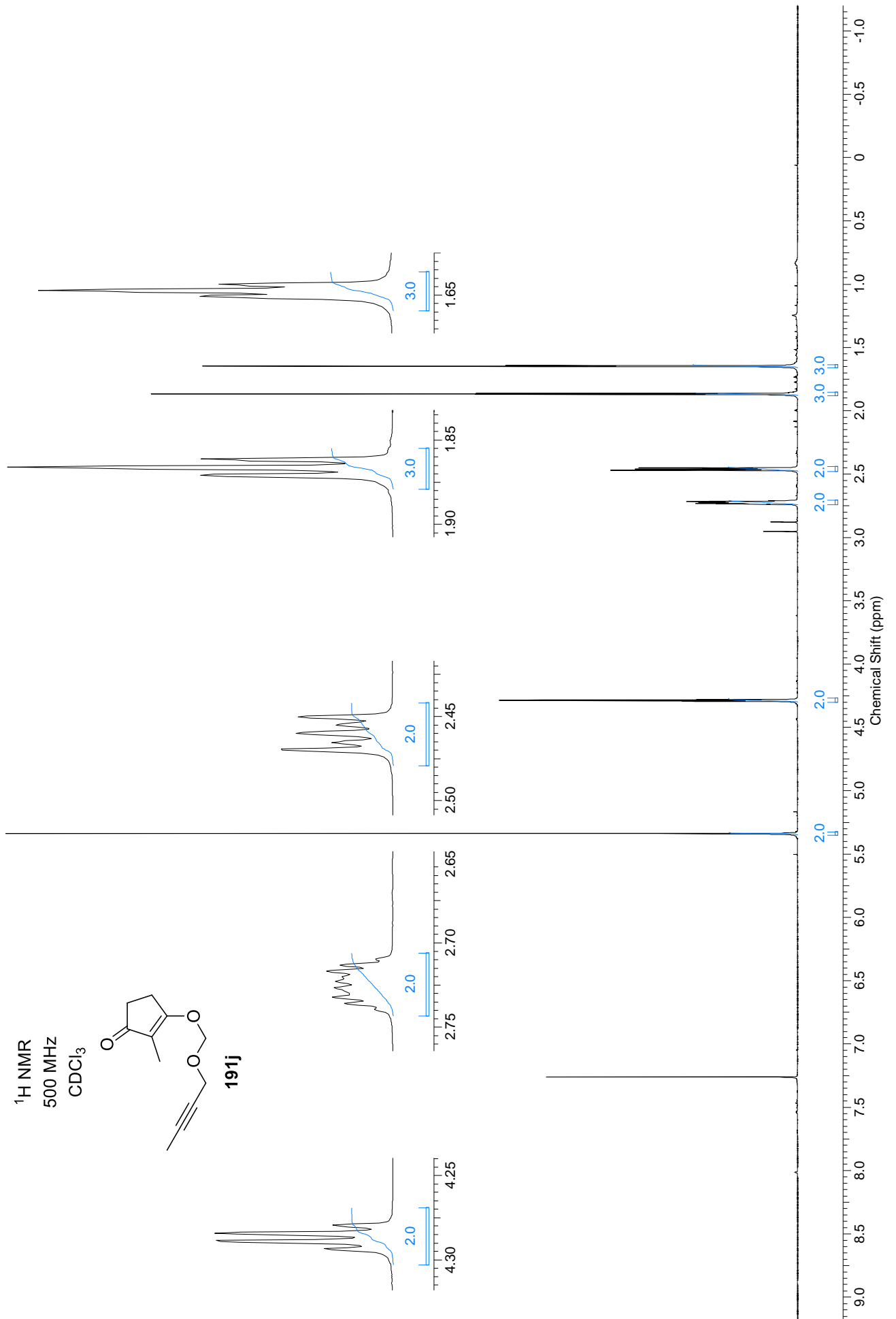


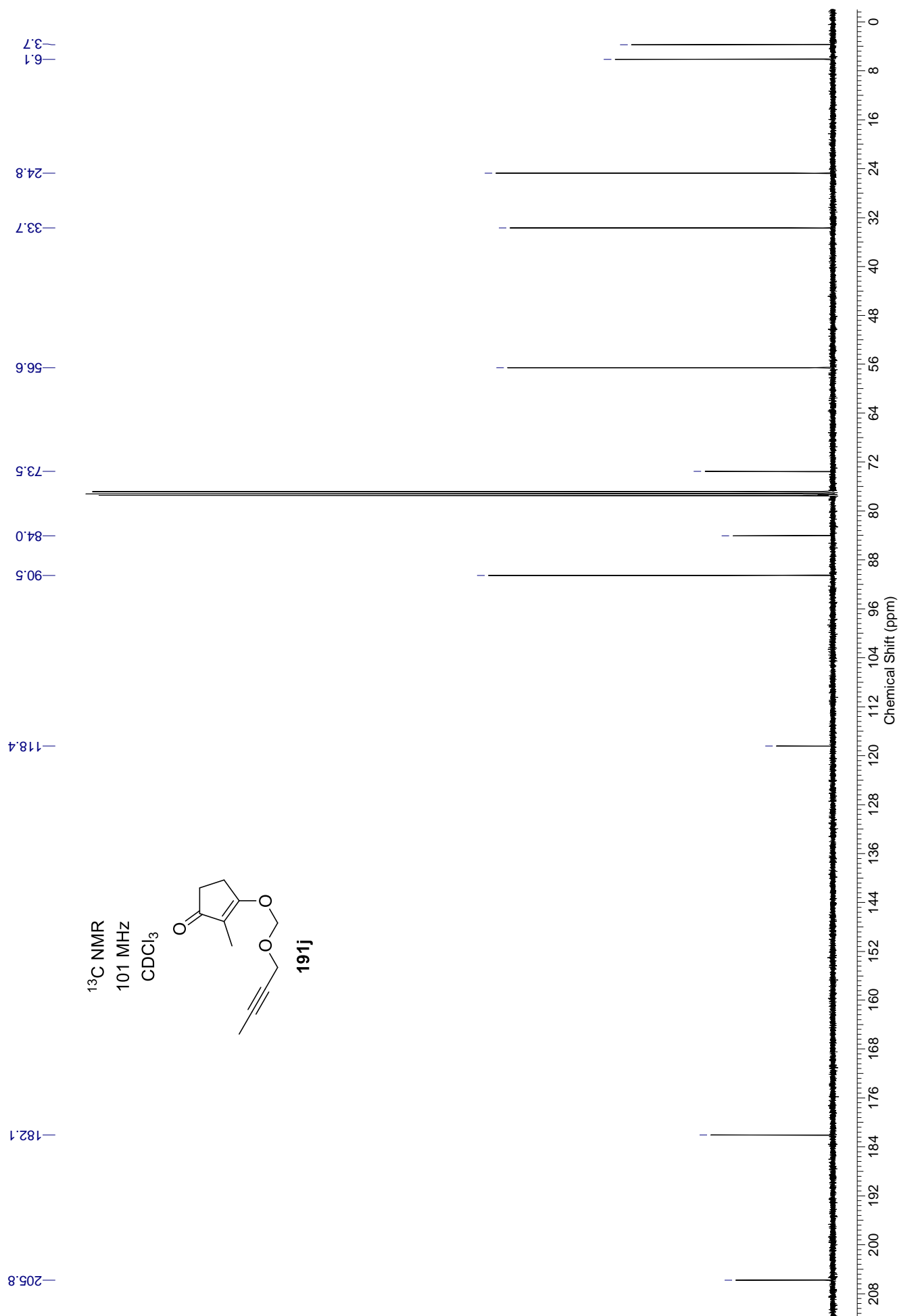
^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

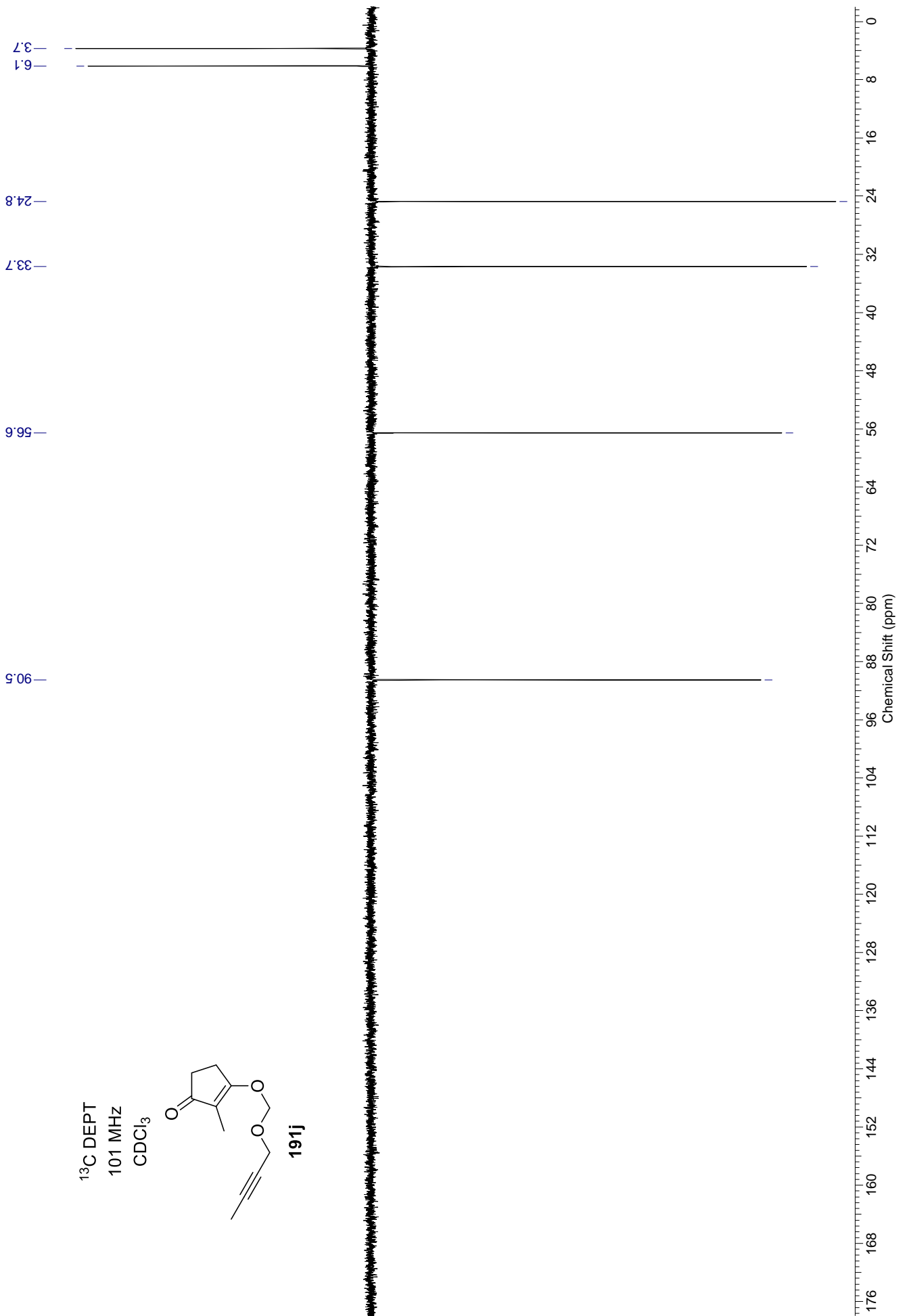
**191i**

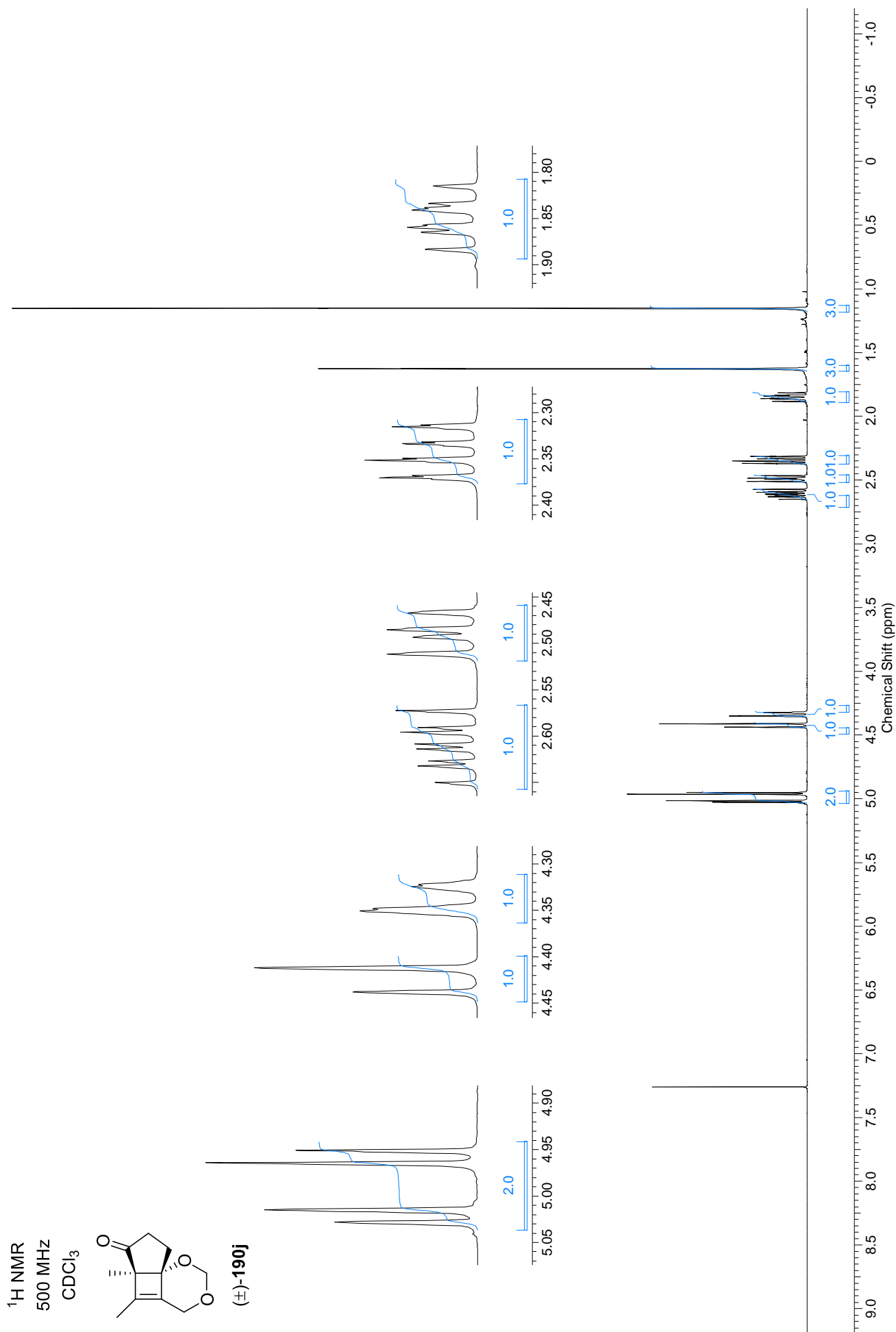


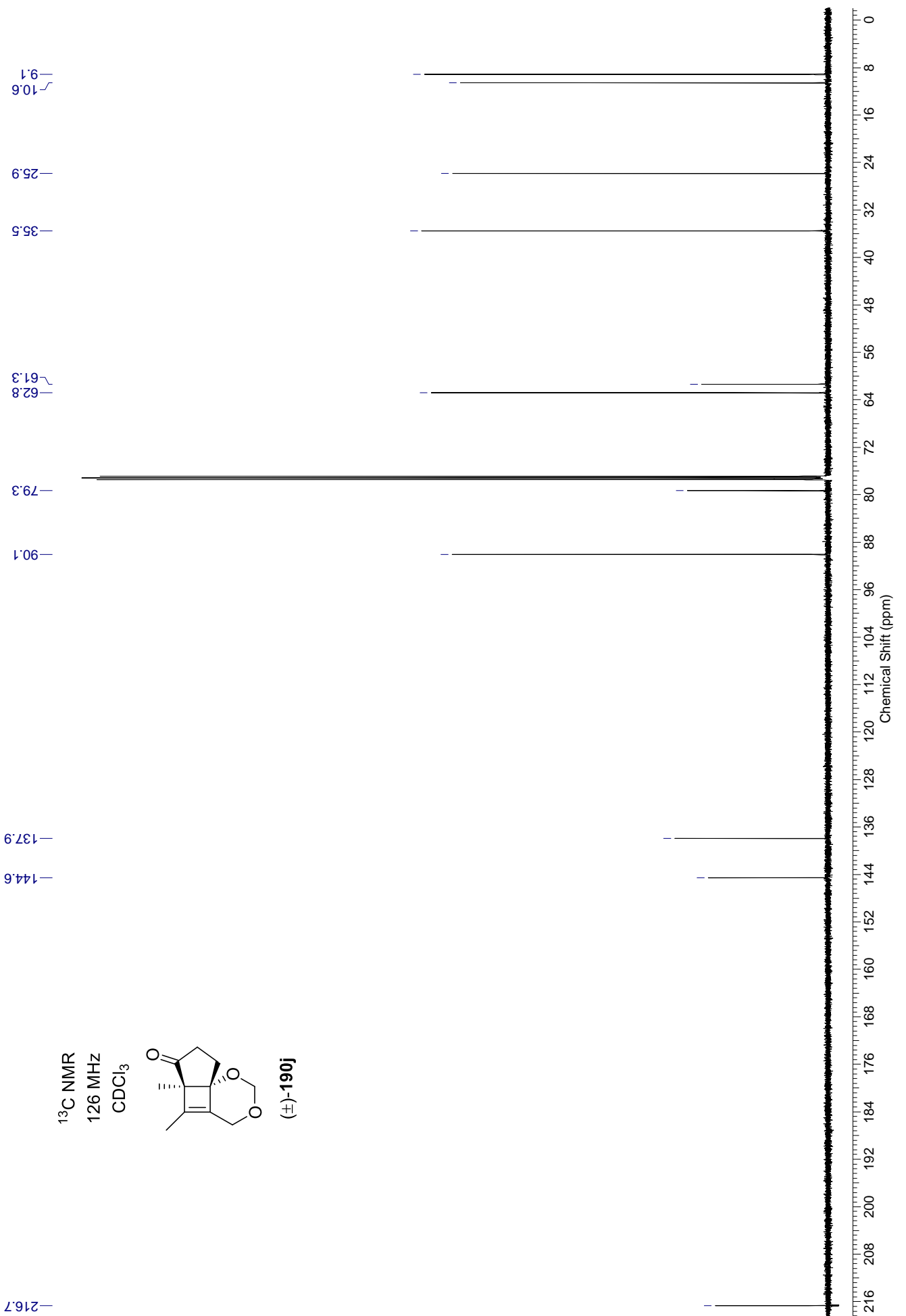


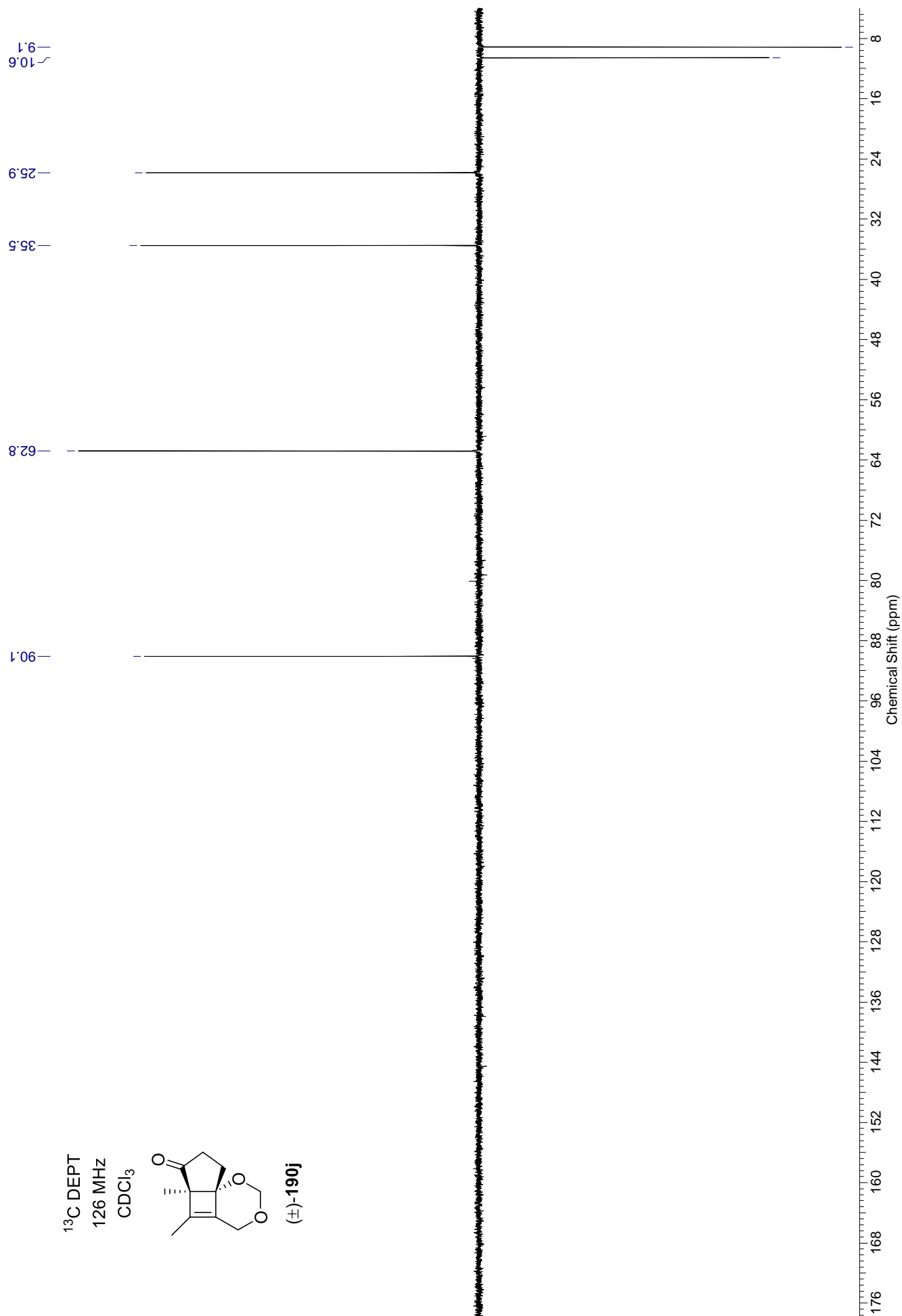


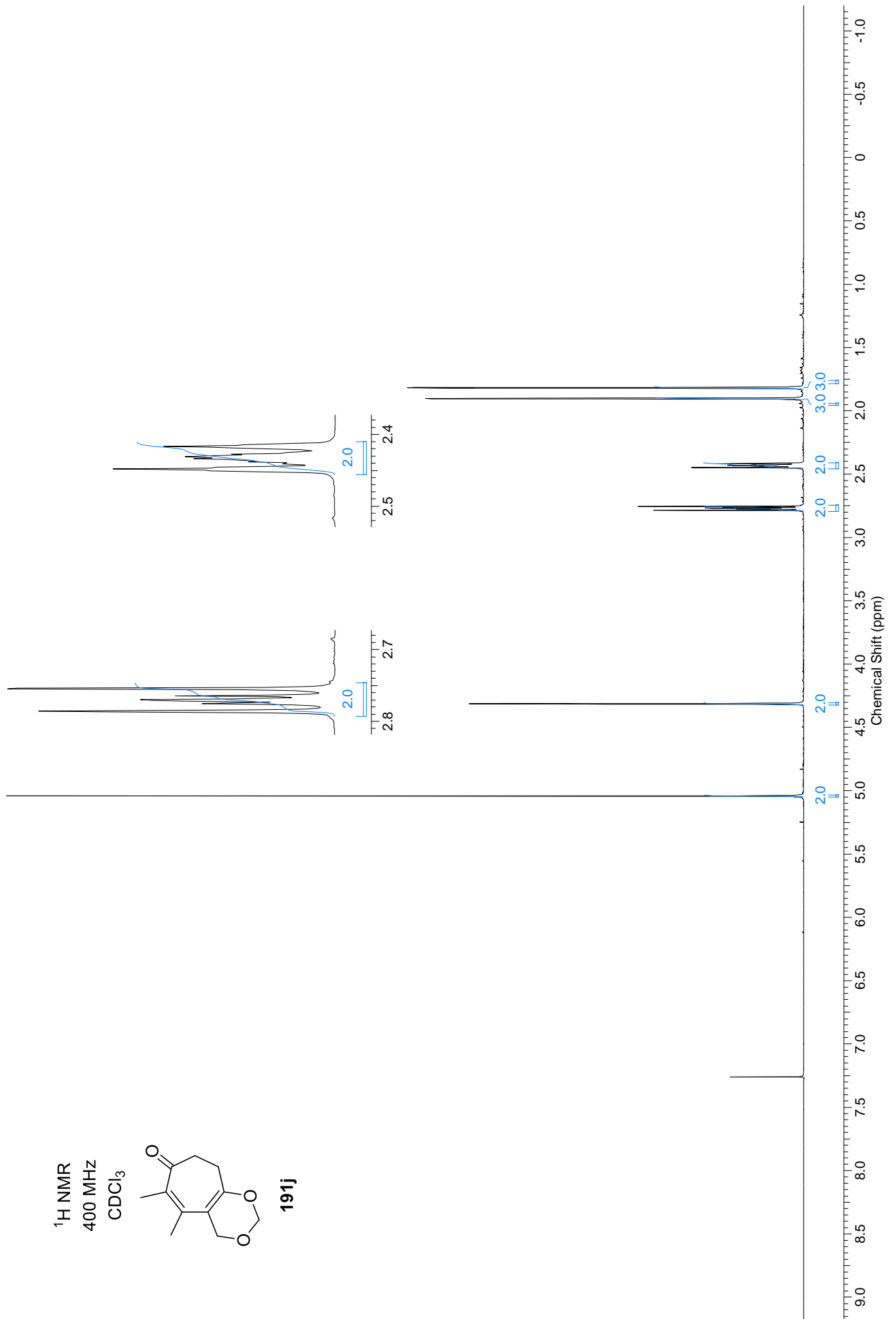


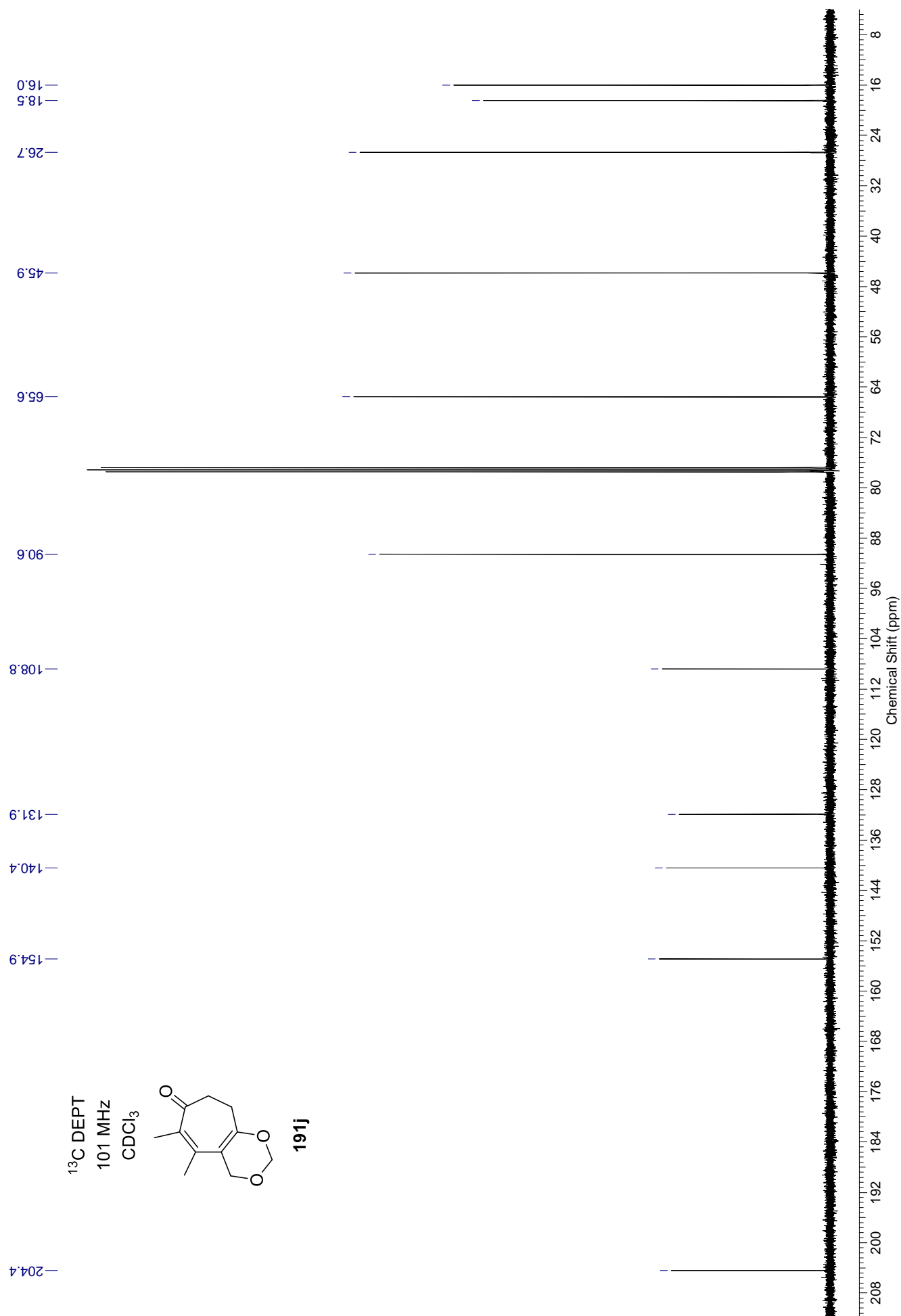


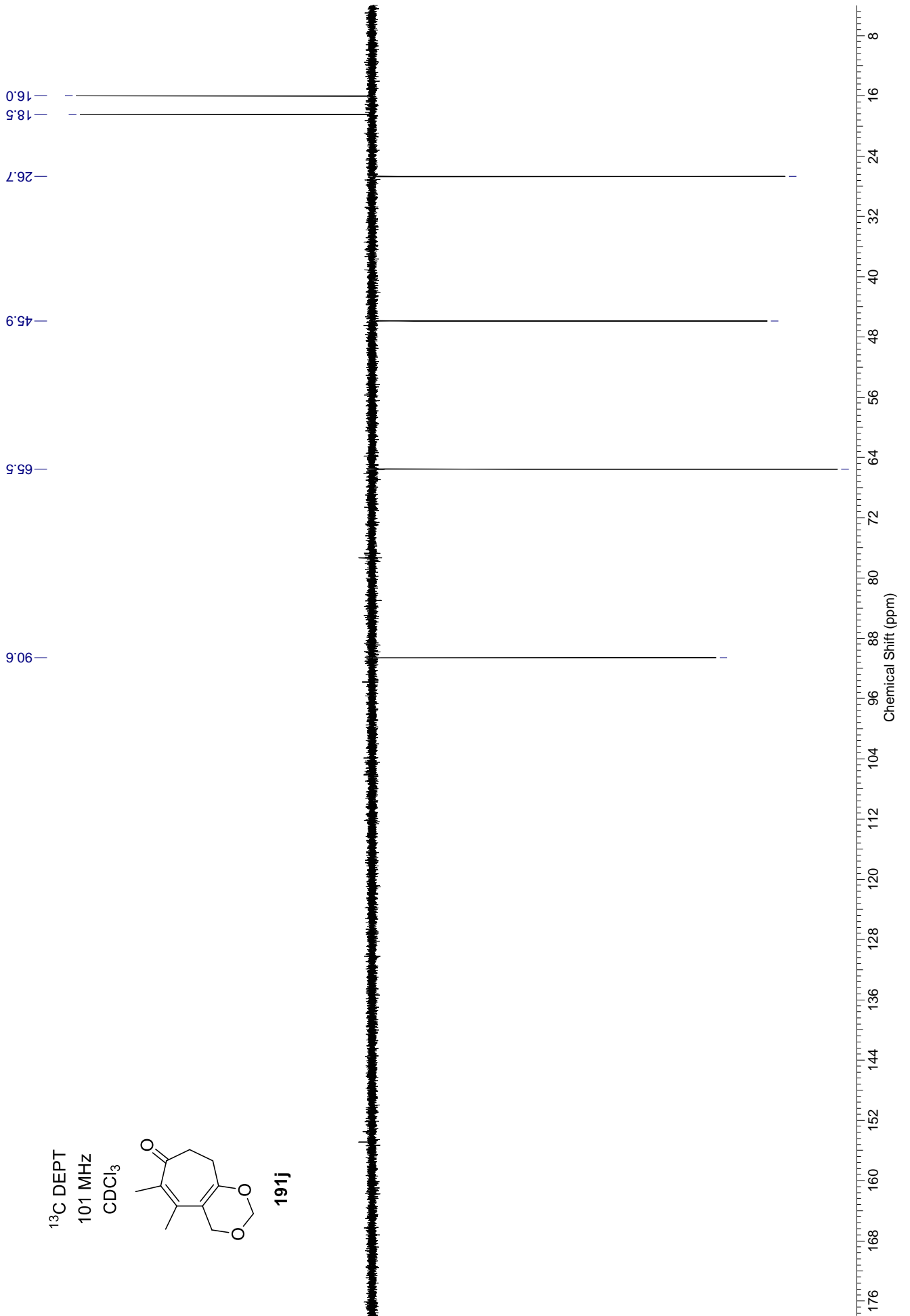




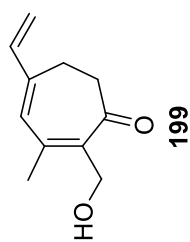




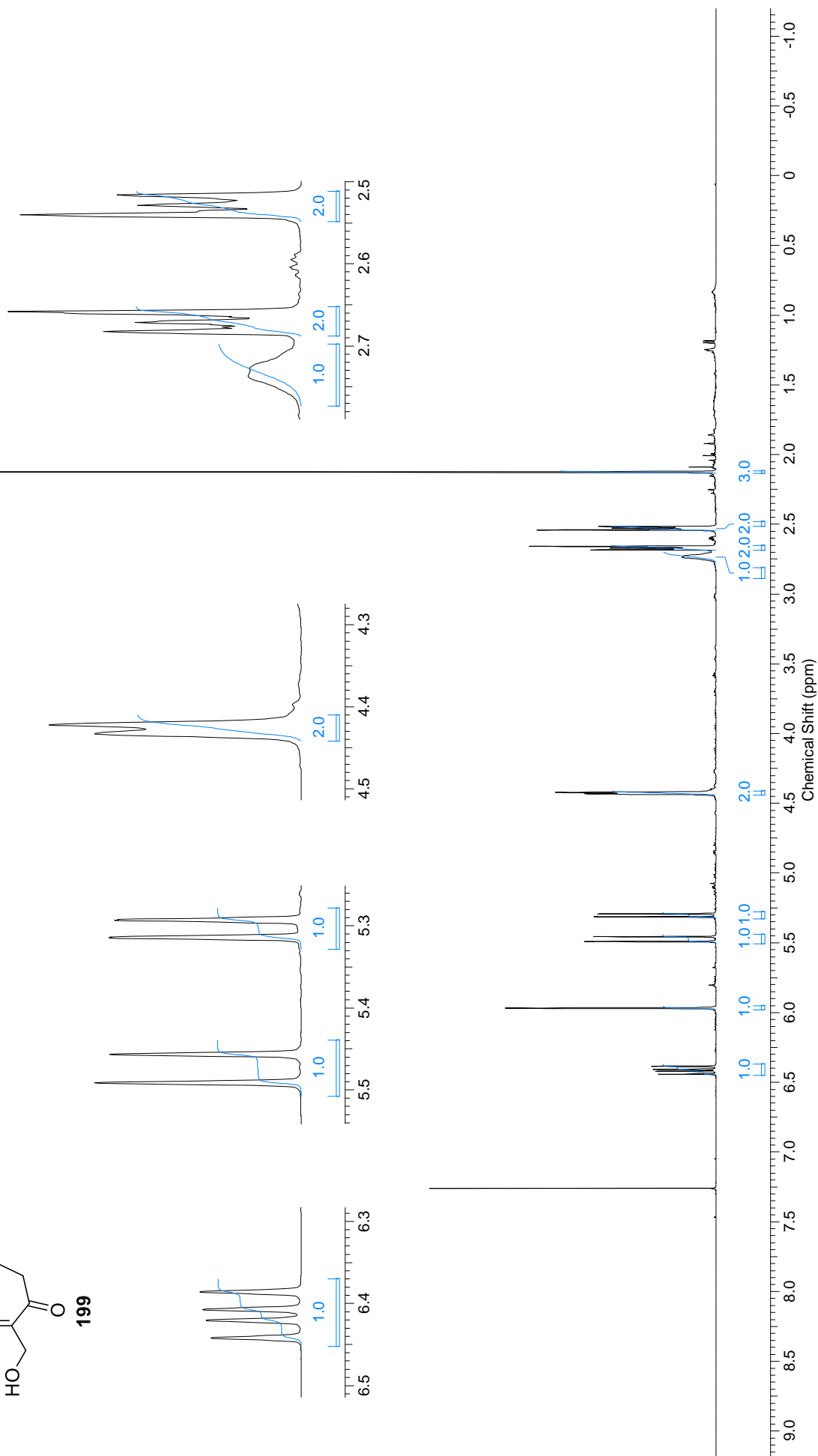


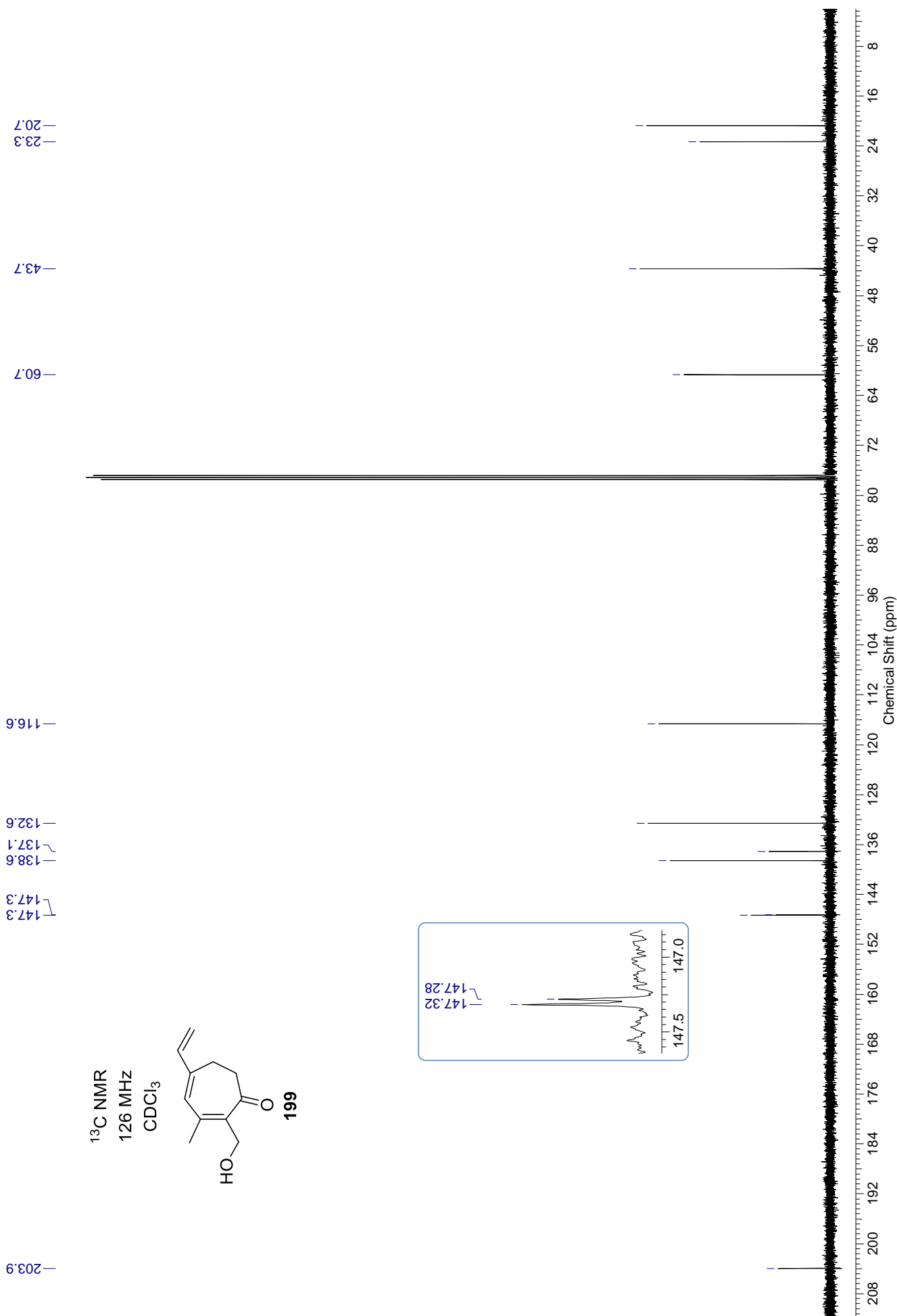


^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3

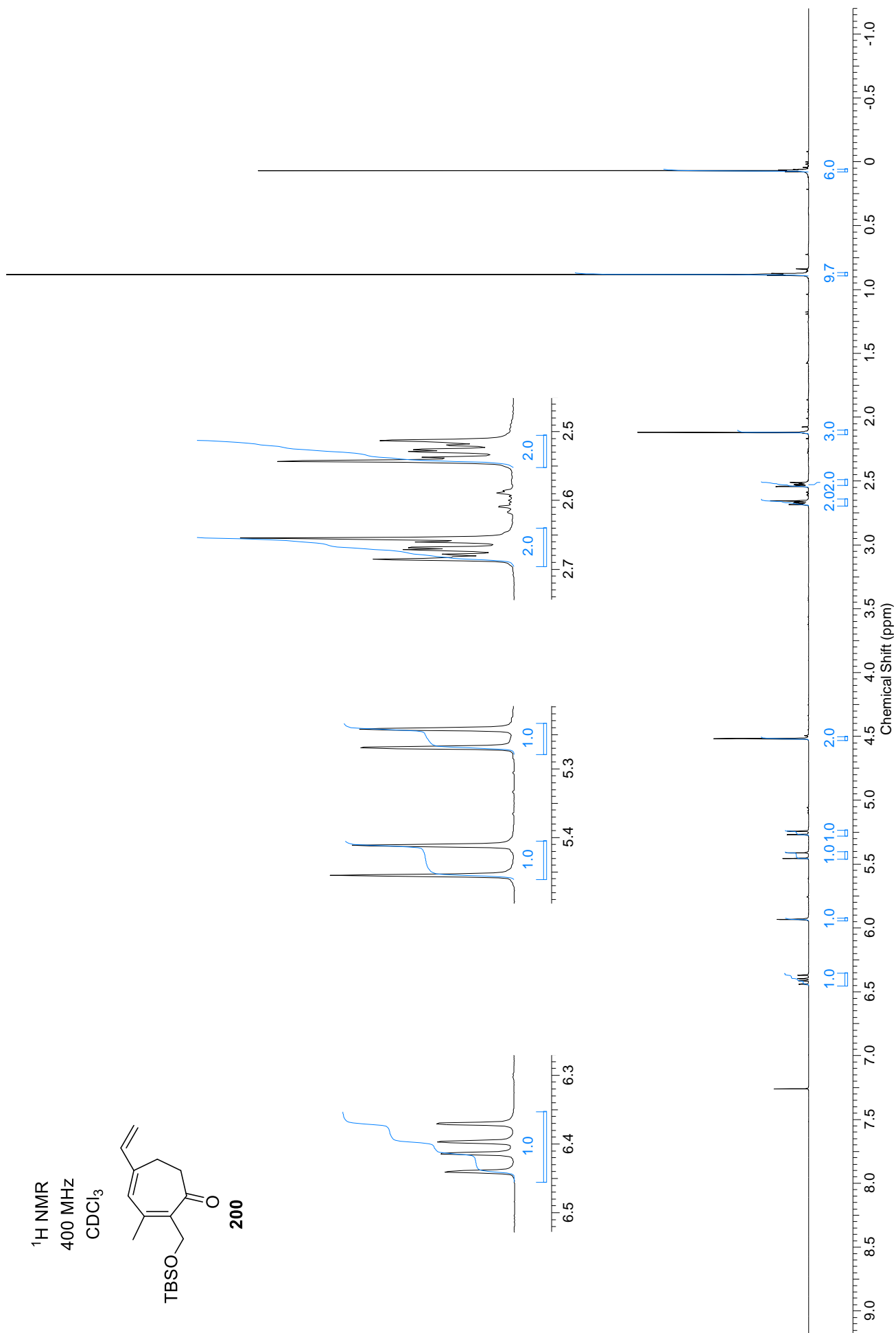
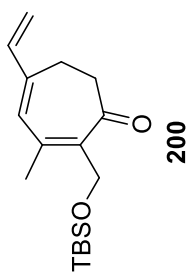


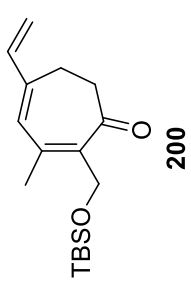
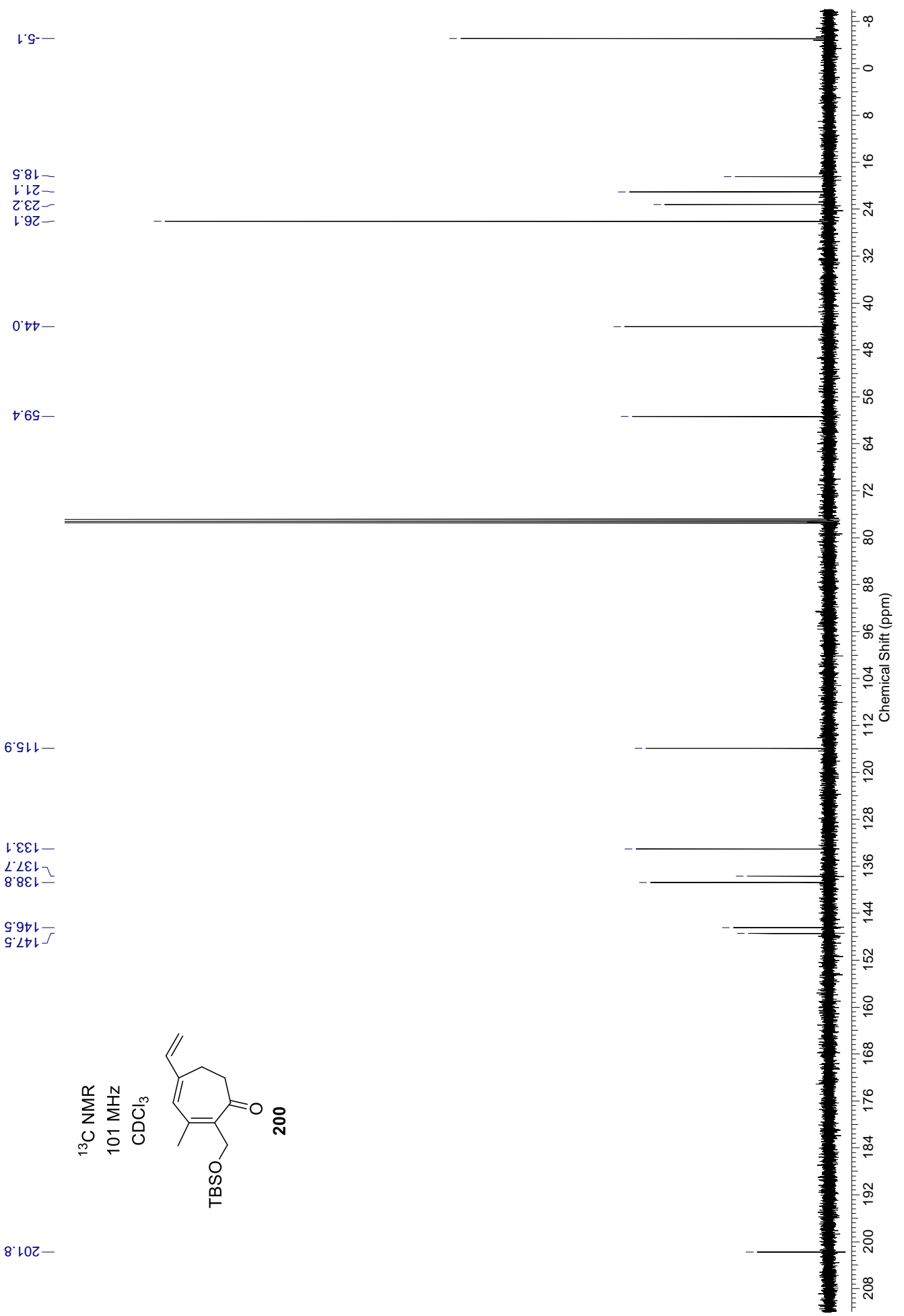
199

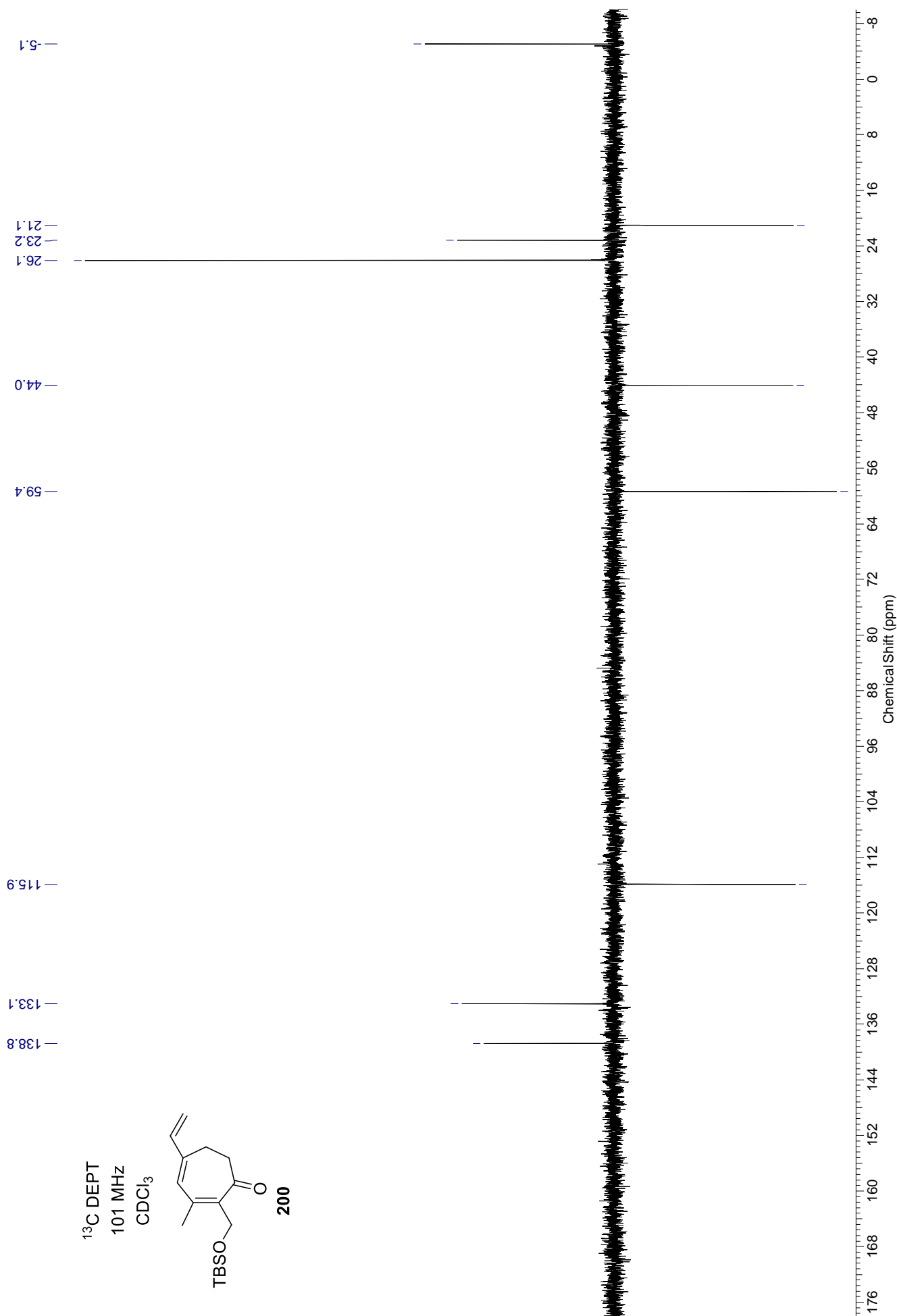




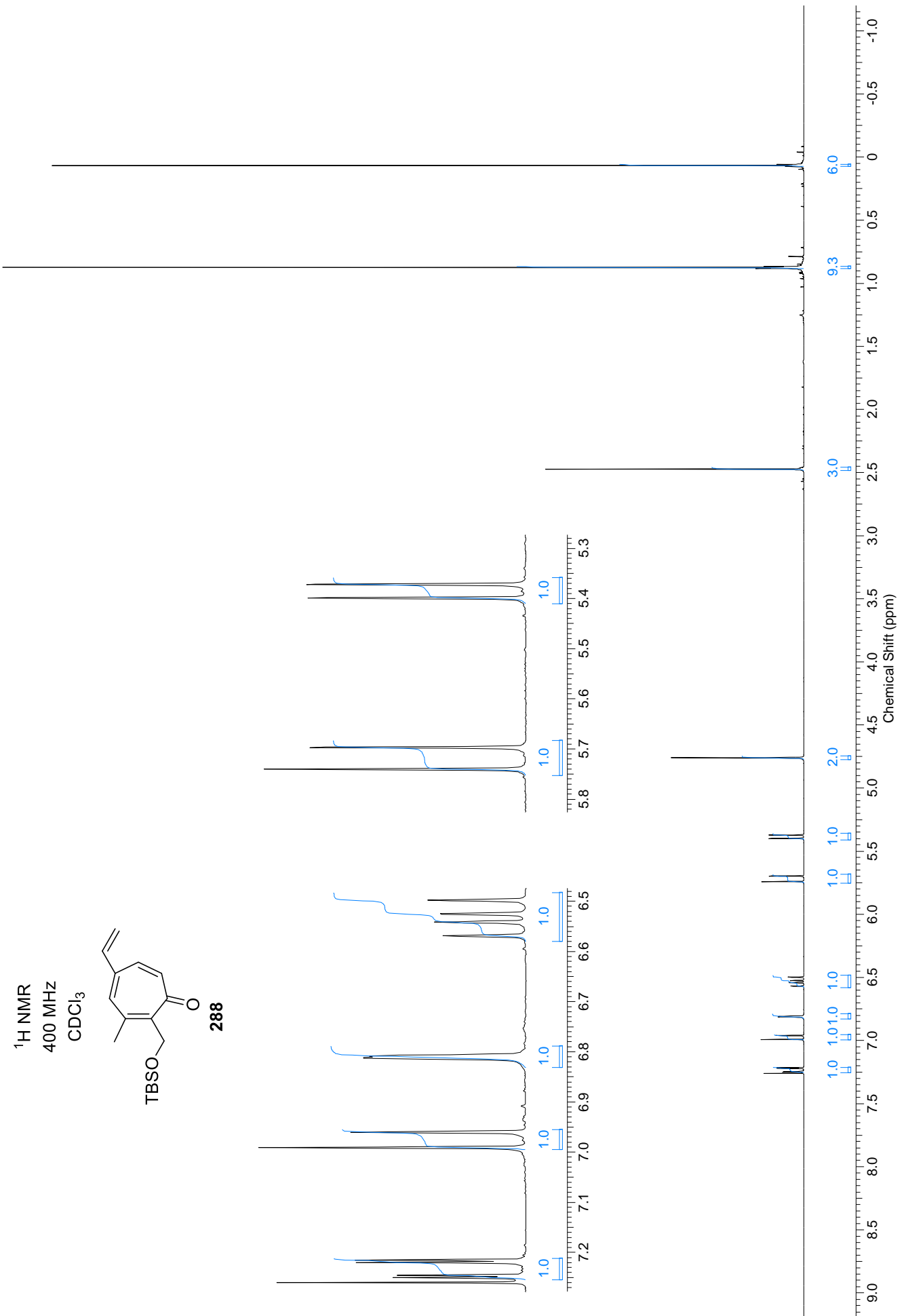
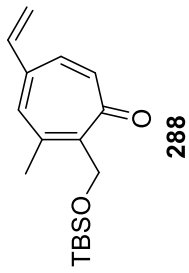
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

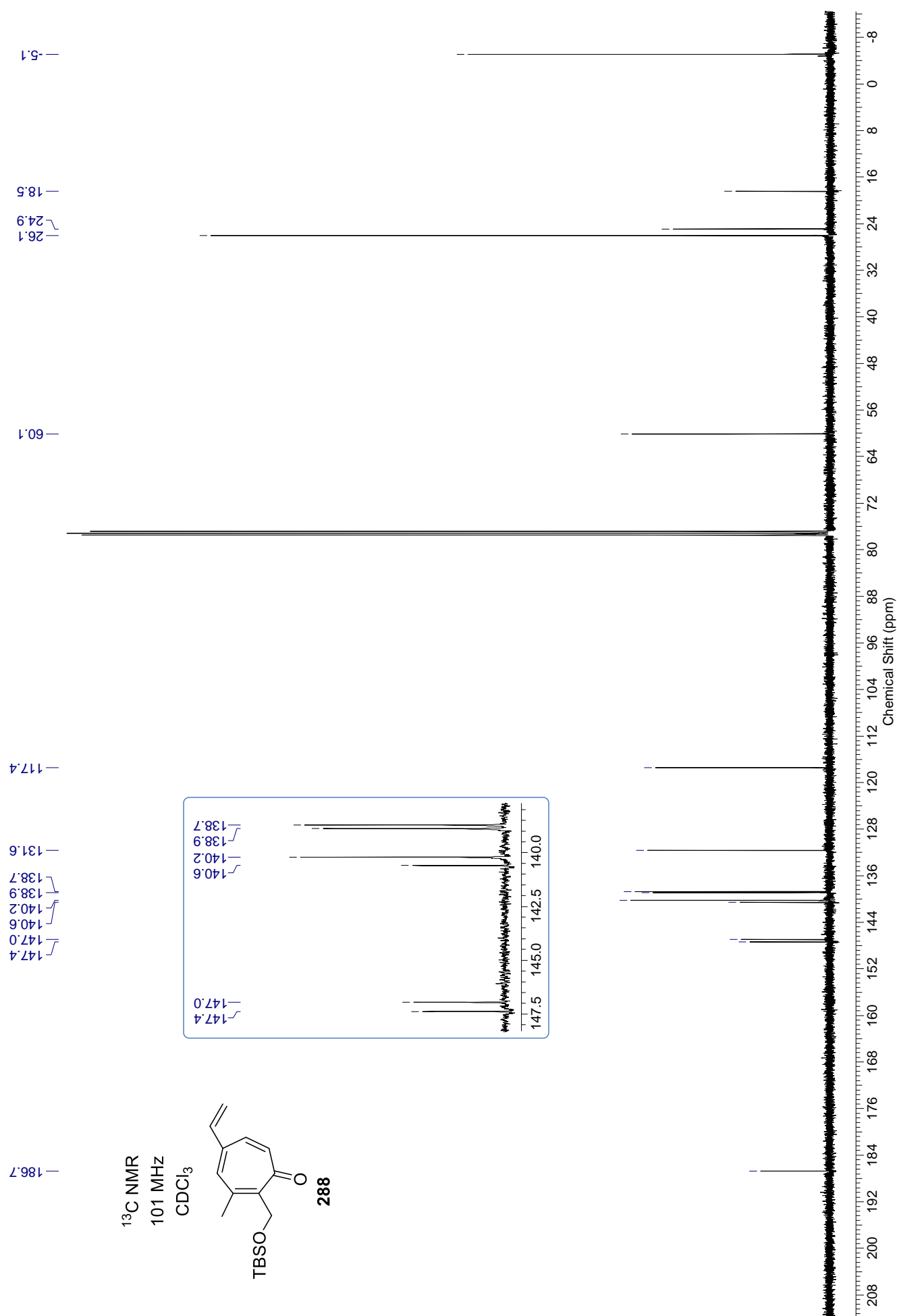


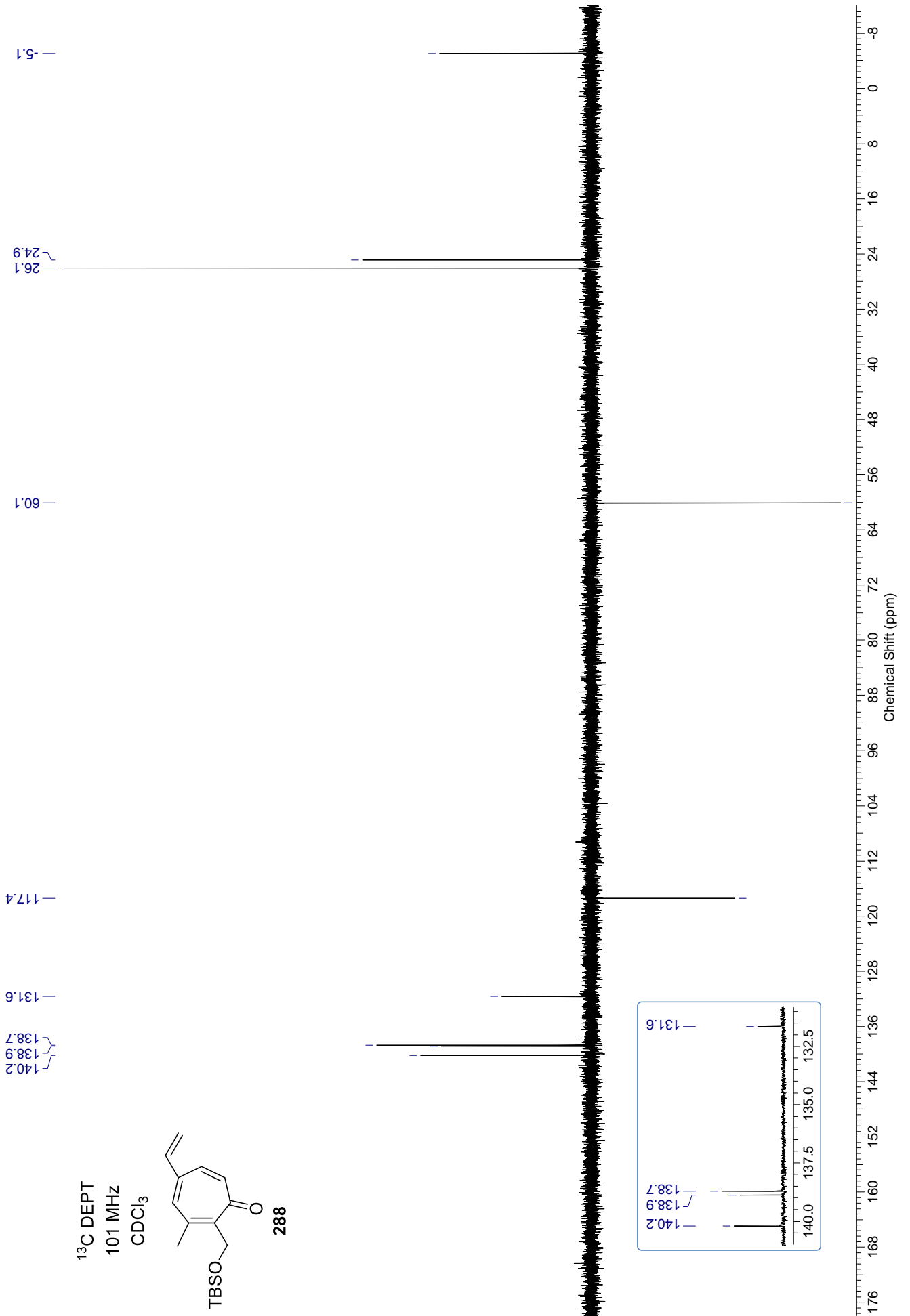


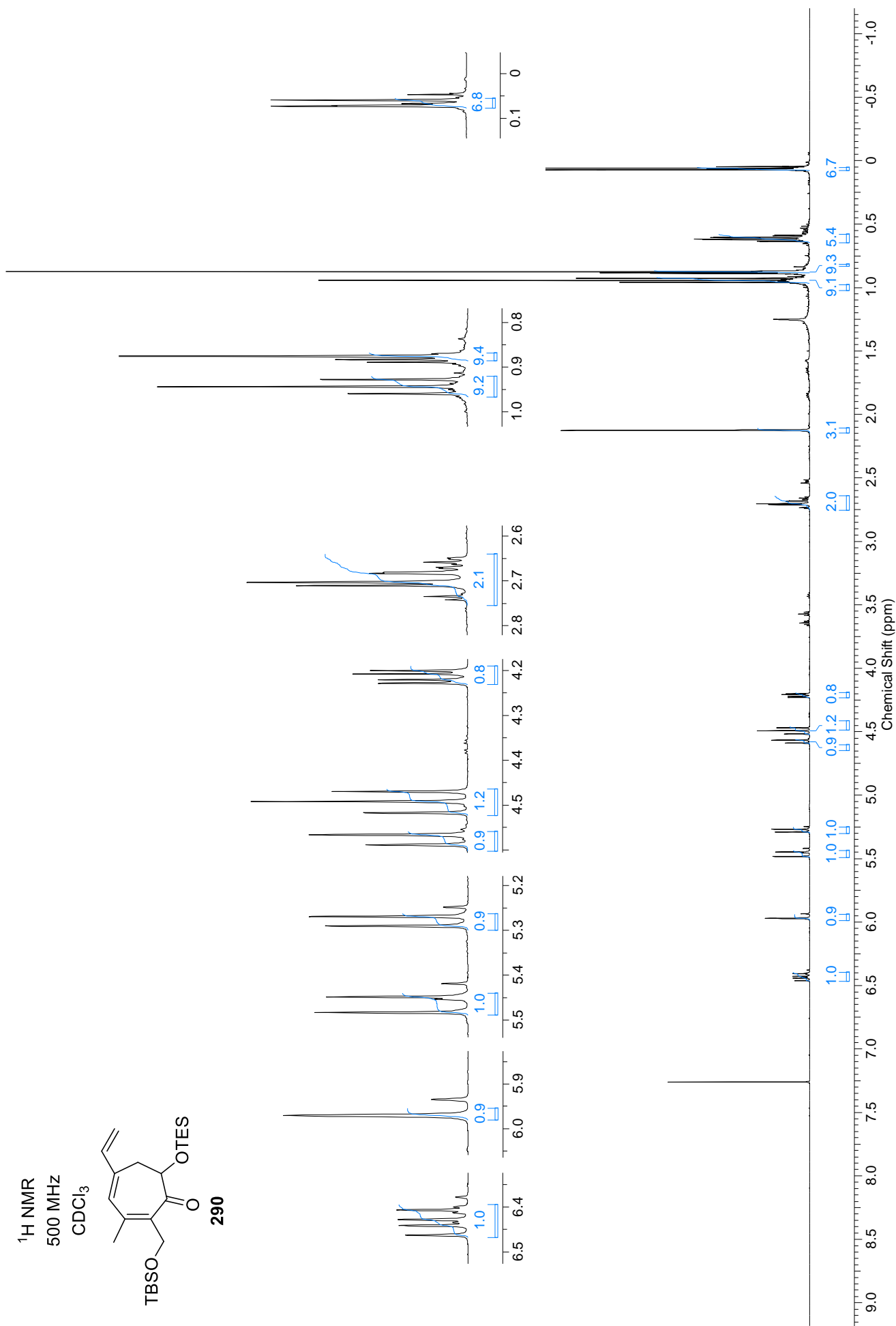


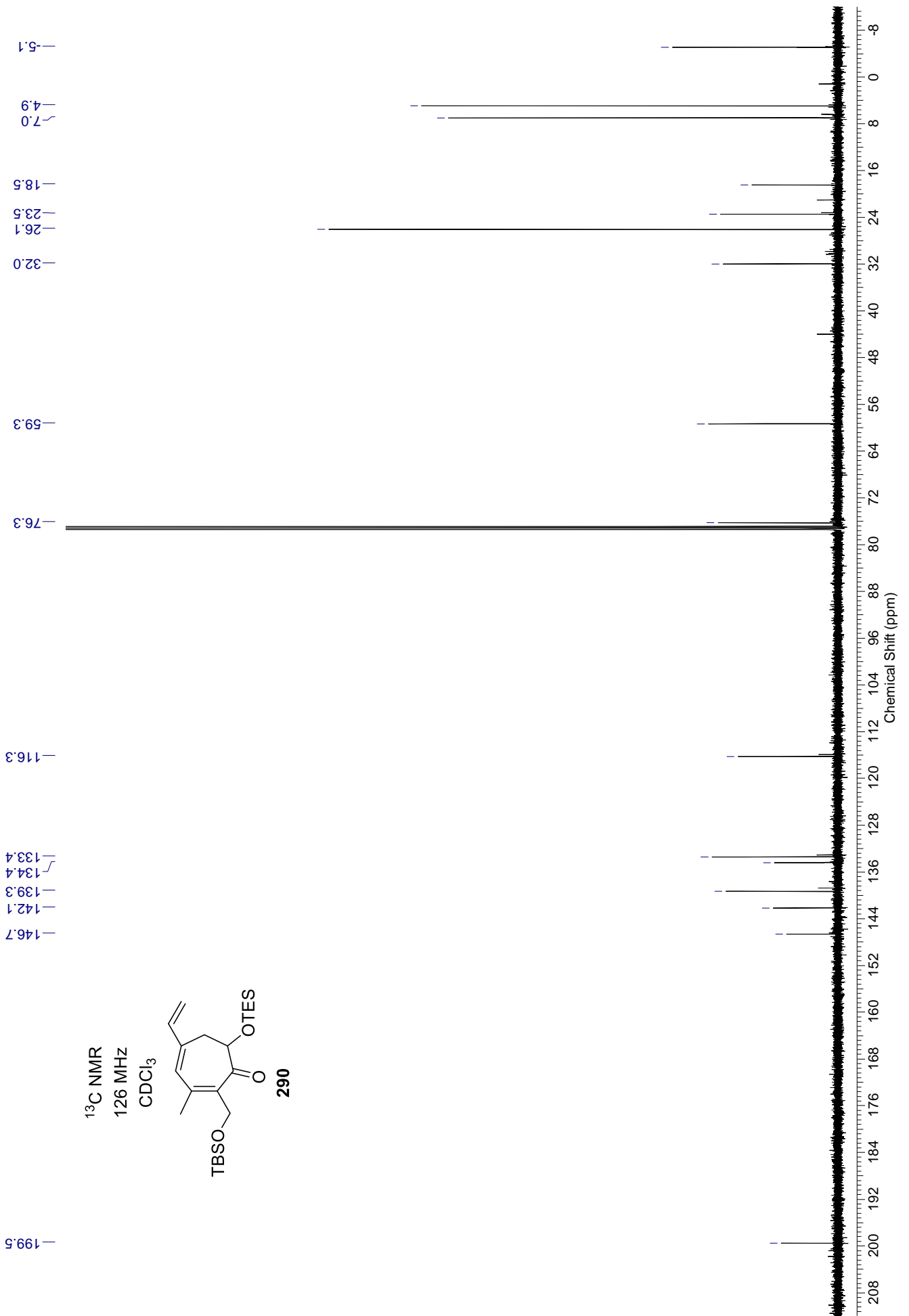
^1H NMR
400 MHz
 CDCl_3

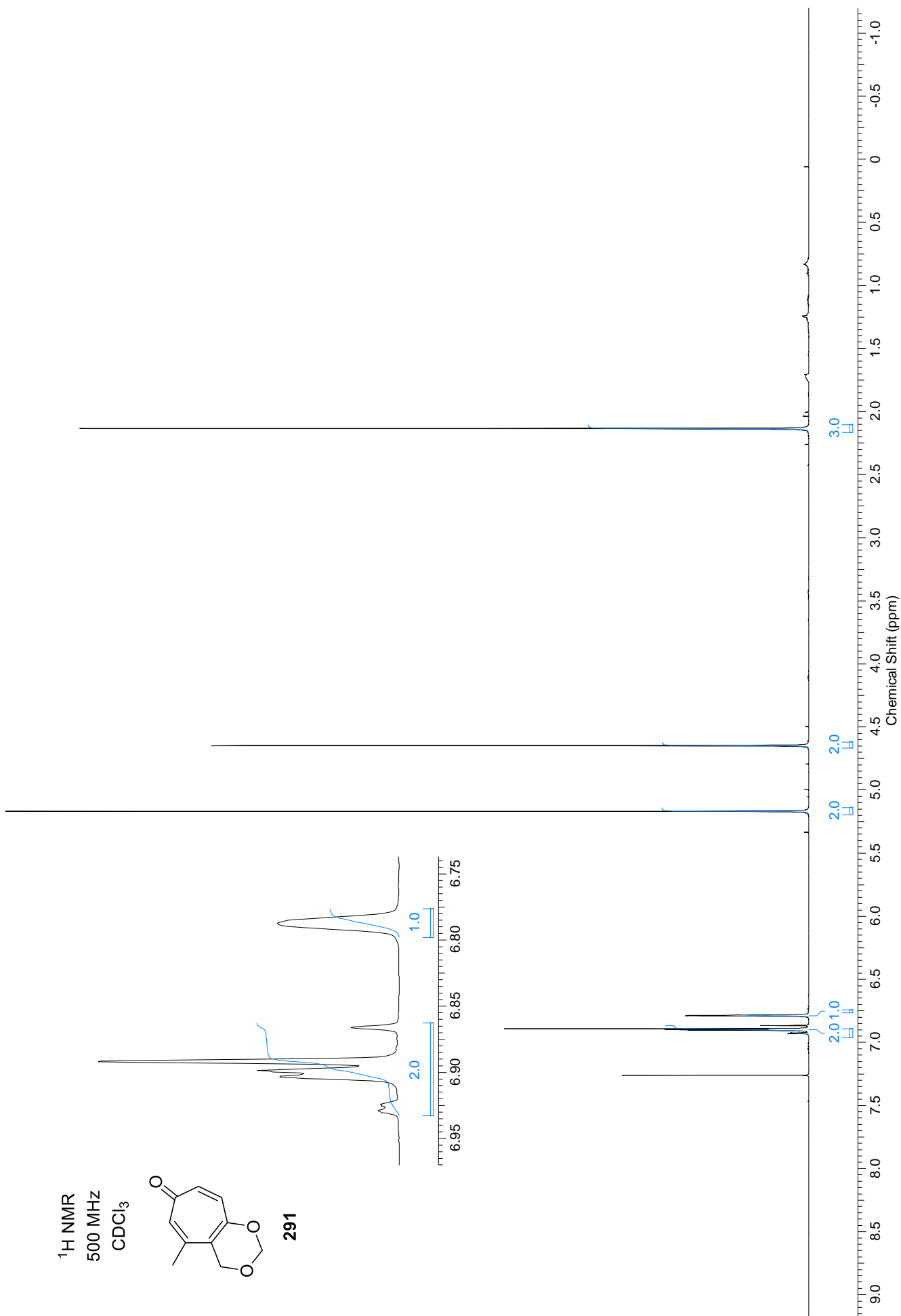


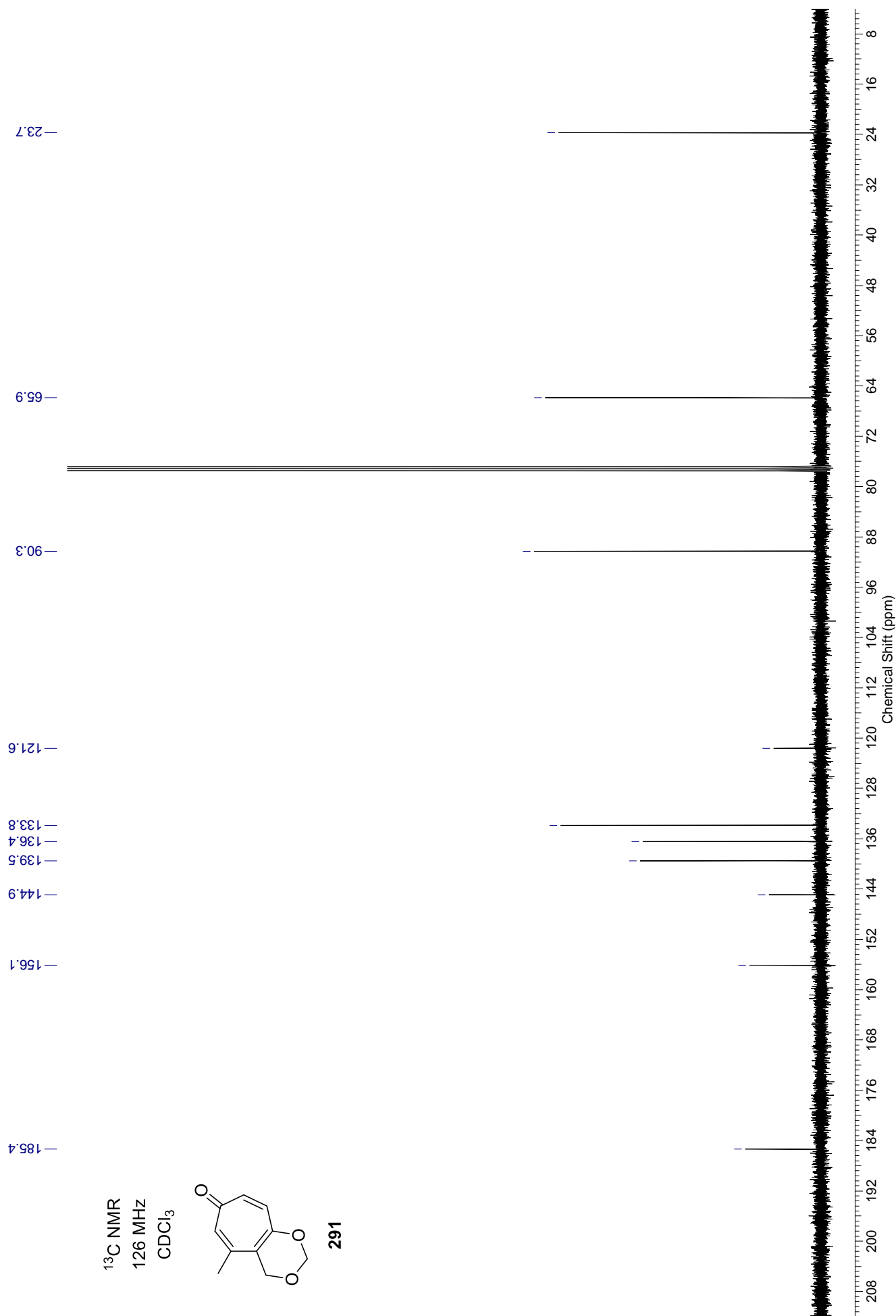


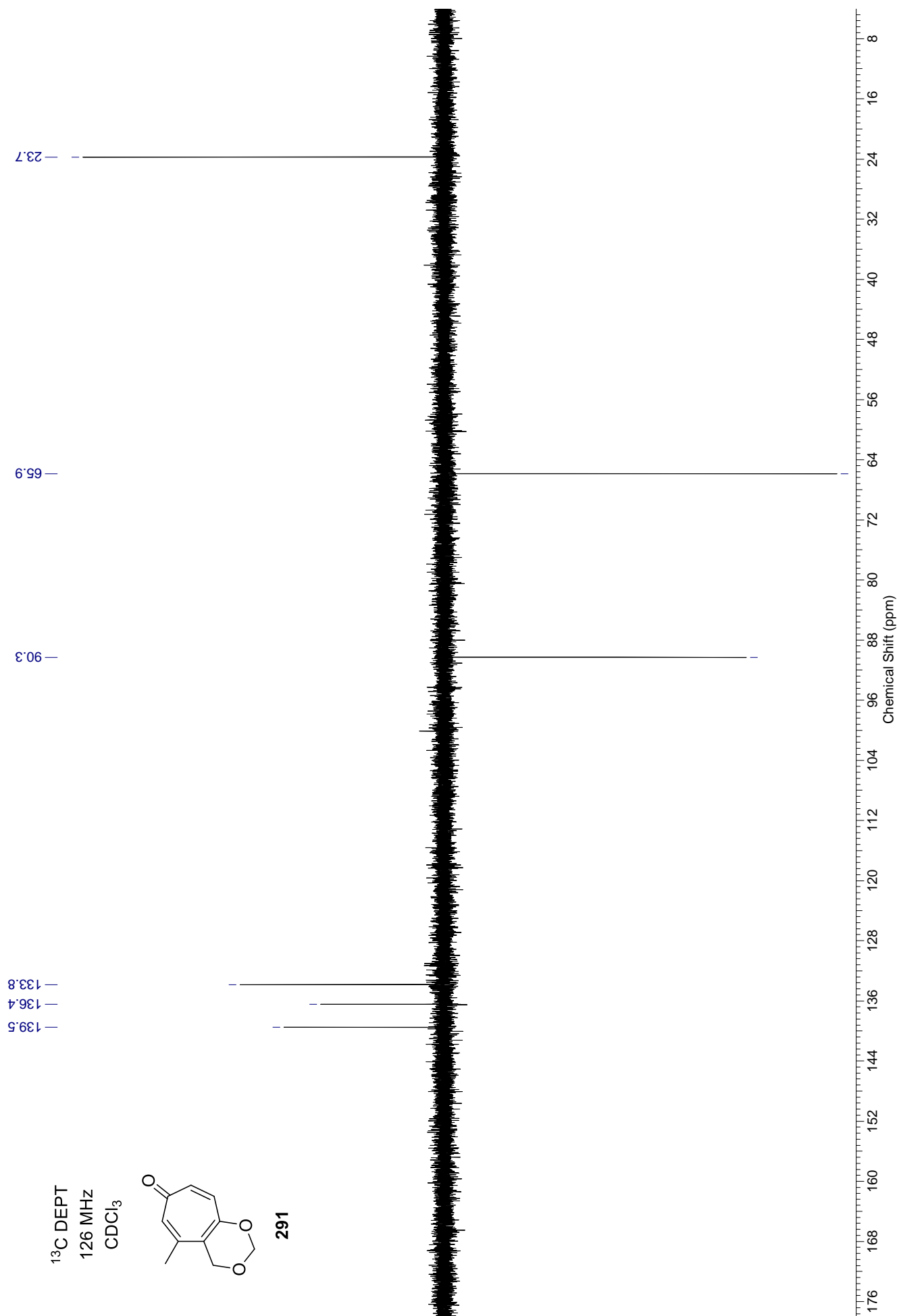




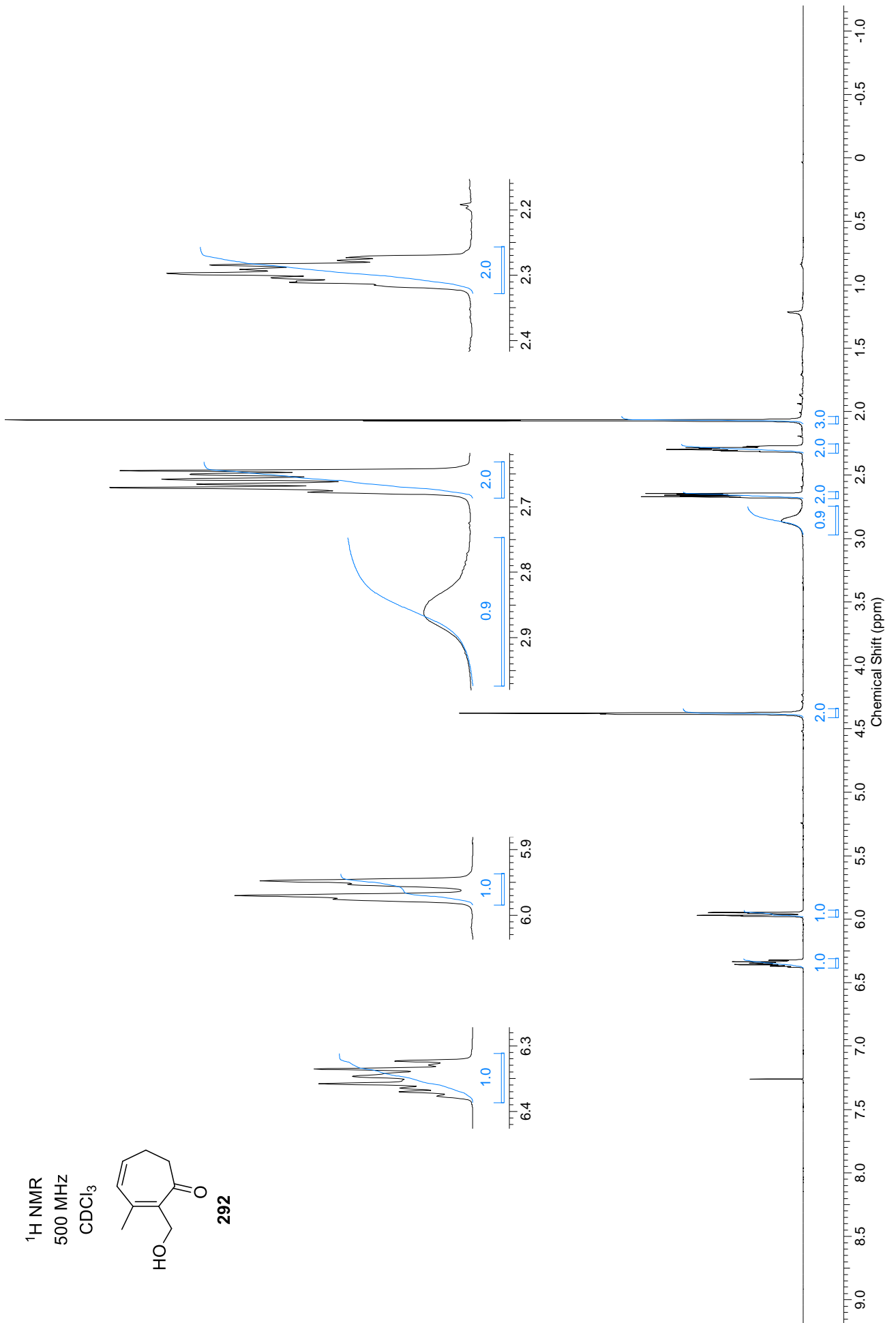
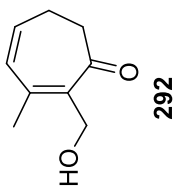


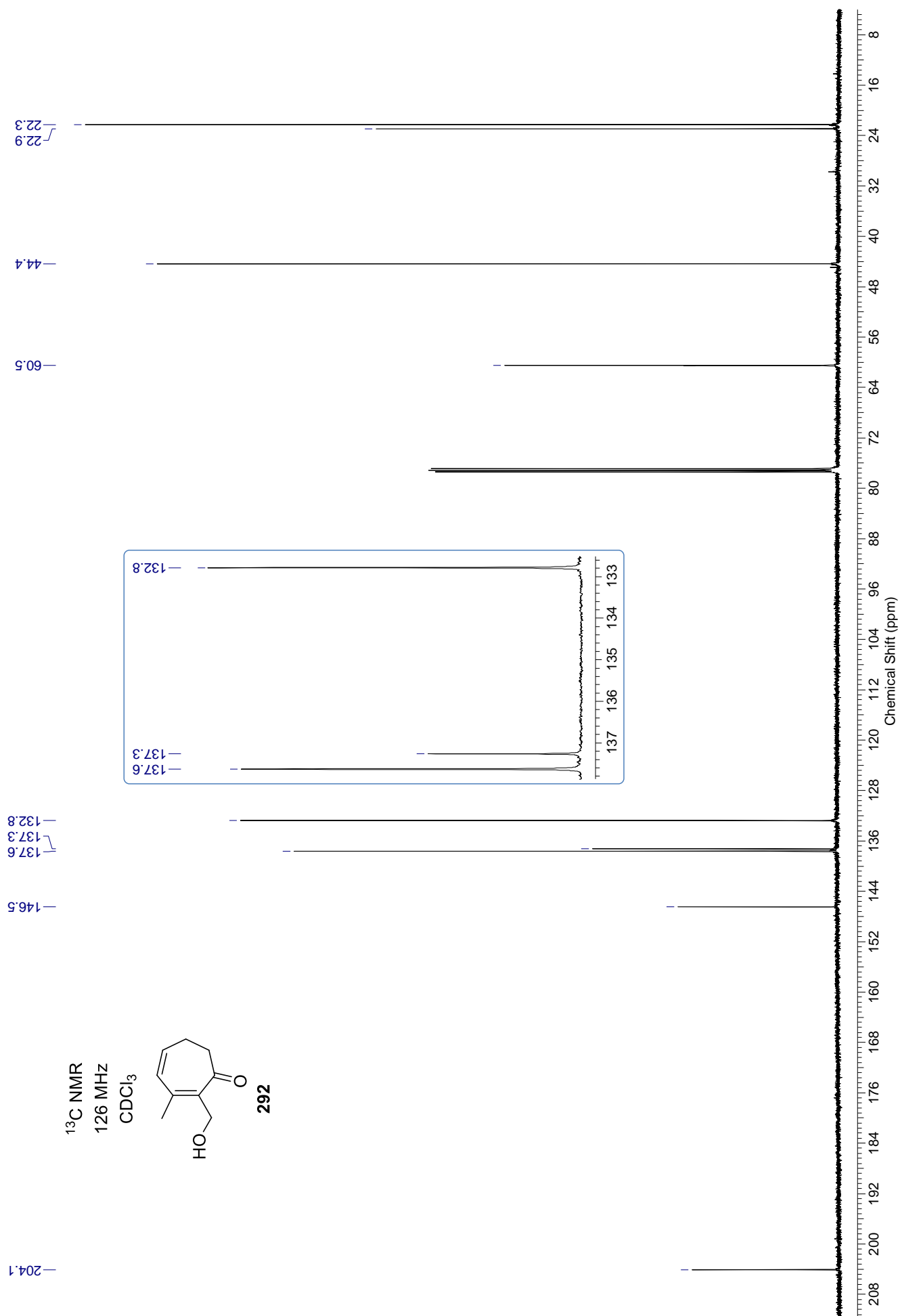






^1H NMR
500 MHz
 CDCl_3





Elementaranalyseauftrag

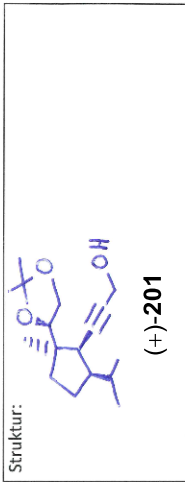
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 19.11.18

Probenbezeichnung: UB905-S

Summenformel: C₁₇H₂₈O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 72.8 2. 73.0 3. _____
 %C: _____
 %H: 10.1 10.2
 %N: _____
 Einwaage: 1.111 1.229

Datum, Unterschrift: 19.11.18 M. Diefen

Elementaranalyseauftrag

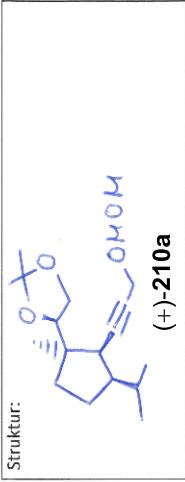
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 22.11.18

Probenbezeichnung: UB878-S

Summenformel: C₁₉H₃₂O₄

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 70.3 2. 70.4 3. _____
 %C: _____
 %H: 9.9 10.2
 %N: _____
 Einwaage: 1.975 1.676

Datum, Unterschrift: 27.11.18 M. Diefen

Elementaranalyseauftrag

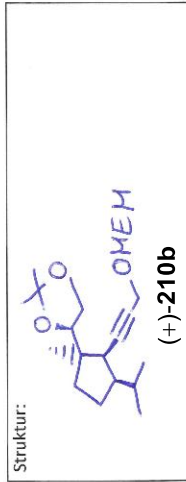
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 27.11.18

Probenbezeichnung: UB879-S

Summenformel: C₂₁H₃₀O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 68.5 2. 68.5 3. _____
 %C: _____
 %H: 9.9 10.1
 %N: _____
 Einwaage: 1.883 1.880

Datum, Unterschrift: 27.11.18 M. Diefen

Elementaranalyseauftrag

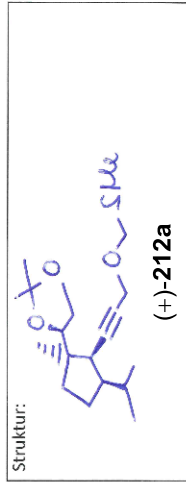
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 22.11.18

Probenbezeichnung: UB923

Summenformel: C₁₉H₃₂O₃S

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

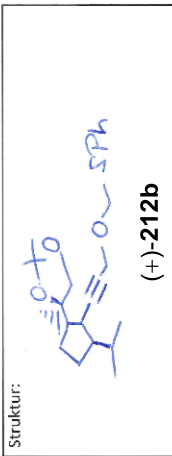
berechnet: gemessen:

1. 67.0 2. 67.2 3. _____
 %C: _____
 %H: 9.5 9.7
 %N: _____
 Einwaage: 1.400 1.593

Datum, Unterschrift: 23.11.18 M. Diefen

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 29.04.19Probenbezeichnung: UR1594 Summenformel: C₂₄H₃₄O₃SLuftempfindlich? Hygroskopisch? 

Auswertung

berechnet:

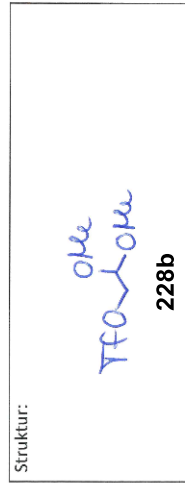
gemessen:

1. 71,8 2. 71,6 3. _____%C: 71,6%H: 8,5 8,6%N: —Einwaage: 1,124 1,258Datum, Unterschrift: 29.4.21 M. Köpfner

Datum, Unterschrift: _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 14.05.19Probenbezeichnung: UR1061 Summenformel: C₅H₉F₃O₅SLuftempfindlich? Hygroskopisch? 

Auswertung

berechnet:

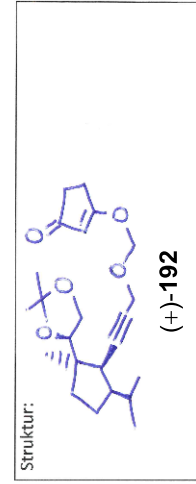
gemessen:

1. 25,7 2. 25,7 3. _____%C: 25,2%H: 3,8 3,8%N: —Einwaage: 2,468 1,984Datum, Unterschrift: 15.5.19 M. Köpfner

Datum, Unterschrift: _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 22.11.18Probenbezeichnung: UR930-S Summenformel: C₂₃H₃₄O₅Luftempfindlich? Hygroskopisch? 

Auswertung

berechnet:

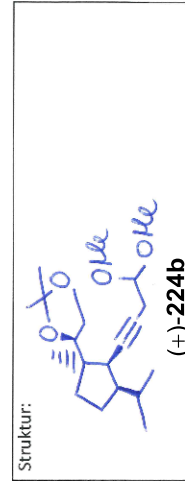
gemessen:

1. 70,7 2. 70,5 3. _____%C: 70,7%H: 8,8 9,0%N: —Einwaage: 1,748 2,194Datum, Unterschrift: 23.11.18 M. Köpfner

Datum, Unterschrift: _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 09.05.19Probenbezeichnung: UR1062-S Summenformel: C₂₀H₃₄O₄Luftempfindlich? Hygroskopisch? 

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 71,0 2. 70,8 3. _____%C: 71,0%H: 10,1 10,2%N: —Einwaage: 1,471 1,701Datum, Unterschrift: 10.5.19 M. Köpfner

Datum, Unterschrift: _____

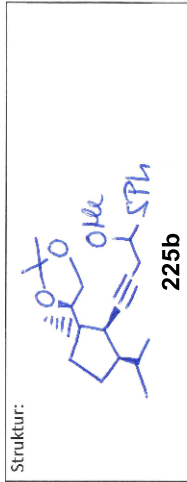
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 09.05.19

Probenbezeichnung: UR1064-5 Summenformel: C₂₅H₃₆O₃S

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 72.1 1. 72.2 2. 72.1 3. _____
 %H: 8.7 1. 8.9 2. 8.7 3. _____
 %N: ✓ 1. _____ 2. _____ 3. _____

Einwaage: 2,232 1,458

Datum, Unterschrift: 10.5.19 M. Köpfner

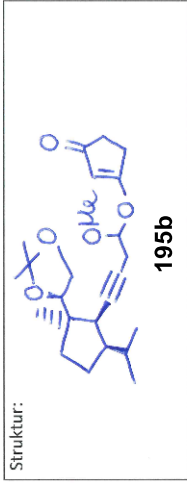
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 14.05.19

Probenbezeichnung: UR1065-5 Summenformel: C₂₄H₃₆O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 71.3 1. 71.3 2. 71.1 3. _____
 %H: 9.0 1. 9.1 2. 8.9 3. _____
 %N: ✓ 1. _____ 2. _____ 3. _____

Einwaage: 2,602 1,381

Datum, Unterschrift: 15.5.19 M. Köpfner

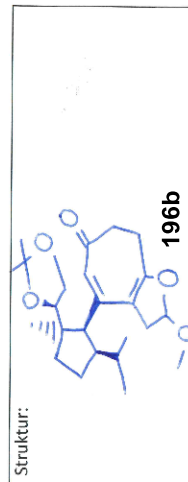
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 08.01.20

Probenbezeichnung: gJ-245-1 Summenformel: C₂₄H₃₆O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 71.3 1. 71.0 2. 71.1 3. 70.9
 %H: 9.0 1. 9.3 2. 8.8 3. 9.1
 %N: ✓ 1. _____ 2. _____ 3. _____

Einwaage: 1,495 1,055 1,405

Datum, Unterschrift: 9.1.20 M. Köpfner

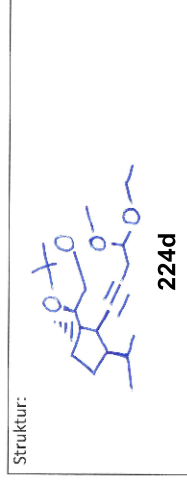
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 17.02.21

Probenbezeichnung: UR1282-NFS Summenformel: C₂₁H₃₆O₄

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 71.6 1. 71.2 2. 71.5 3. 71.5
 %H: 10.3 1. 10.1 2. 10.2 3. 10.3
 %N: ✓ 1. _____ 2. _____ 3. _____

Einwaage: 1,230 1,292 1,402

Datum, Unterschrift: 12.3.21 M. Köpfner

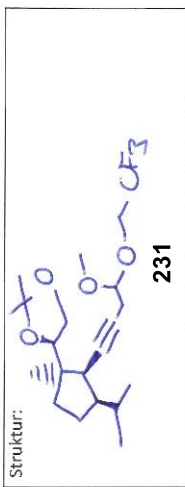
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 25.08.20

Probenbezeichnung: UR1340-1 Summenformel: C₂₁H₃₃F₃O₄

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



acc
UD 1340
 gespeichert!

Auswertung

berechnet: gemessen:

1. <u>62.1</u>	2. <u>62.3</u>	3. _____
%C: <u>8.2</u>	<u>8.5</u>	<u>8.3</u>
%H: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
%N: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
Einwaage: <u>1.706</u>	<u>1.635</u>	_____

Datum, Unterschrift: 25.8.20 M. Köpfner

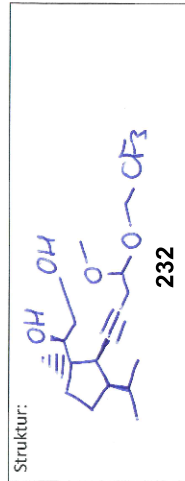
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 25.08.20

Probenbezeichnung: UR1340-3 Summenformel: C₁₈H₁₉F₃O₄

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. <u>59.4</u>	2. <u>59.3</u>	3. _____
%C: <u>8.0</u>	<u>7.9</u>	<u>7.9</u>
%H: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
%N: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
Einwaage: <u>1.220</u>	<u>0.978</u>	_____

Datum, Unterschrift: 25.8.20 M. Köpfner

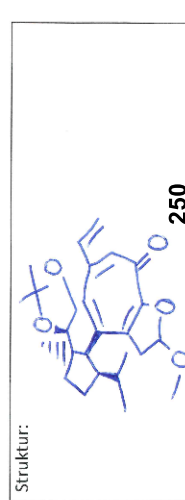
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 18.01.21

Probenbezeichnung: UR1443-S Summenformel: C₂₆H₃₆O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. <u>72.9</u>	2. <u>72.7</u>	3. _____
%C: <u>8.5</u>	<u>8.0</u>	<u>8.3</u>
%H: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
%N: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
Einwaage: <u>0.901</u>	<u>1.065</u>	_____

Datum, Unterschrift: 18.1.21 M. Köpfner

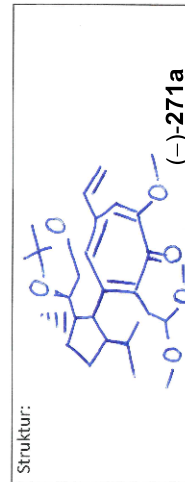
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 04.03.21

Probenbezeichnung: UR1530 Summenformel: C₂₈H₄₂O₆

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?

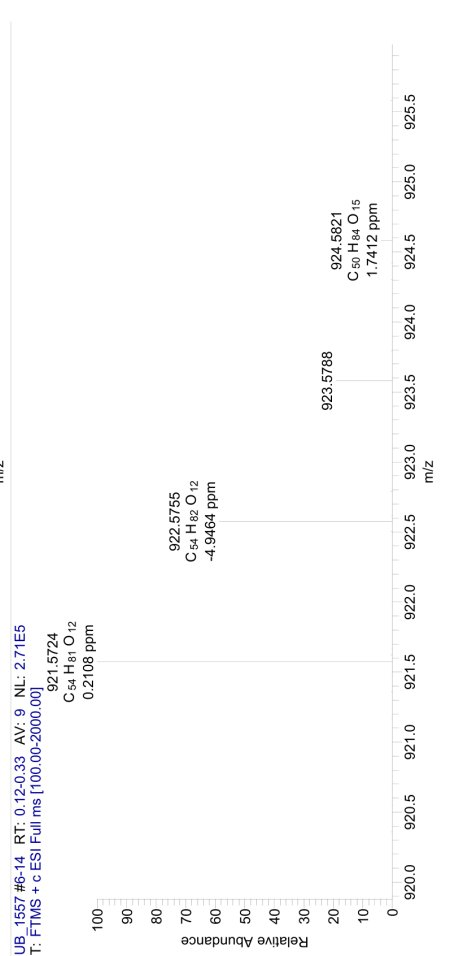
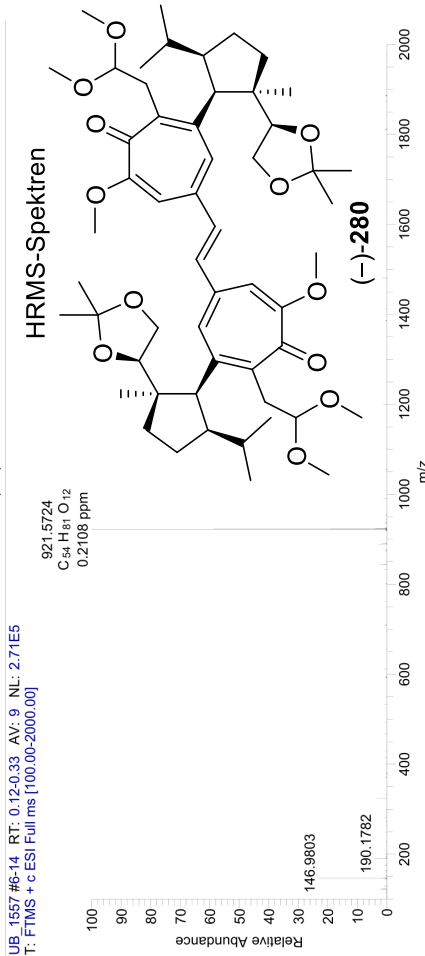
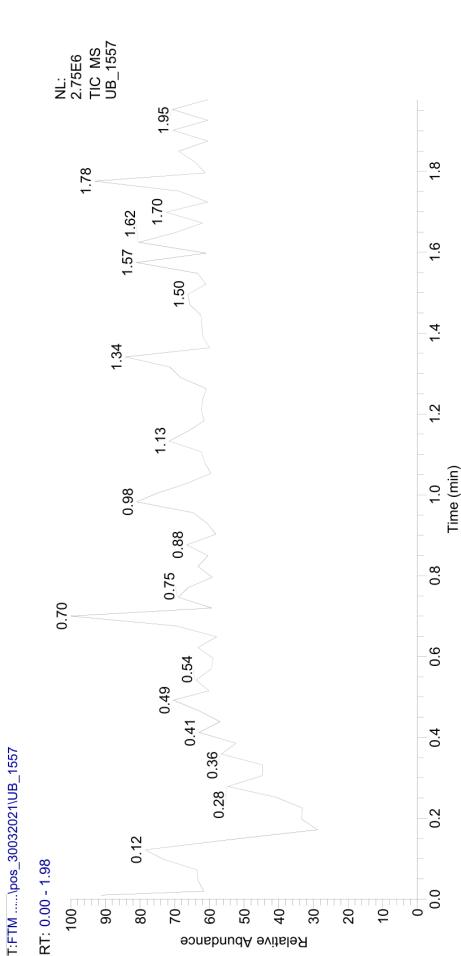
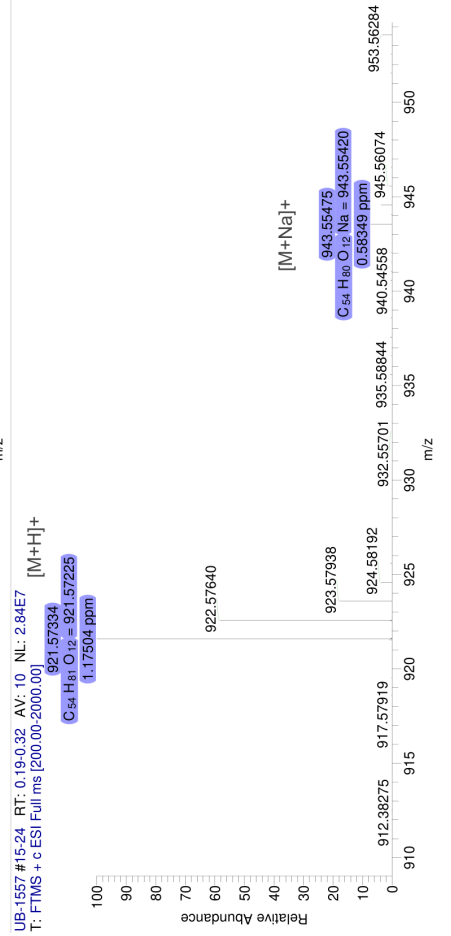
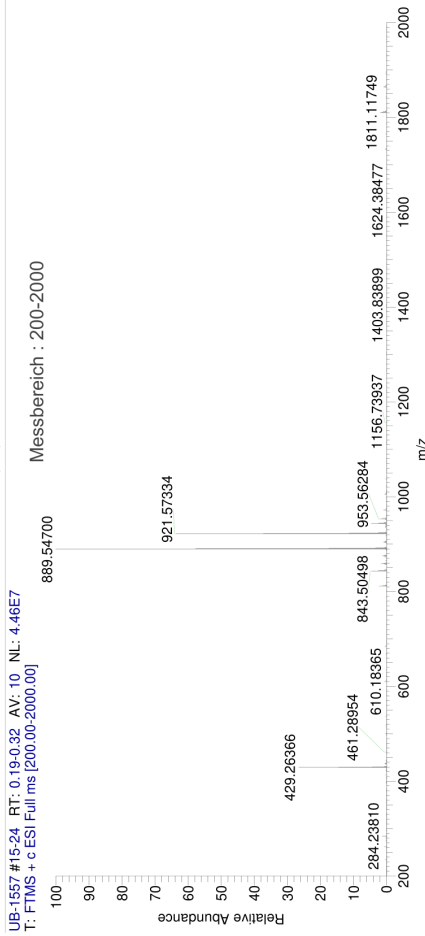
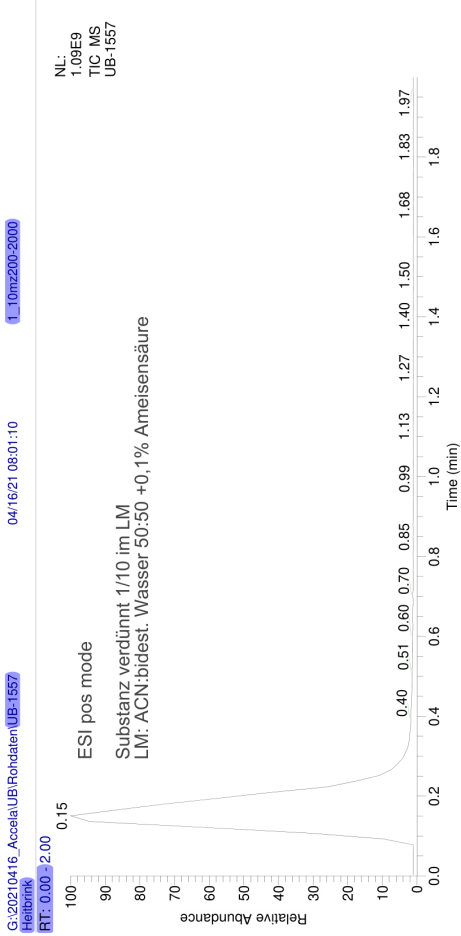


Auswertung

berechnet: gemessen:

1. <u>70.9</u>	2. <u>70.5</u>	3. _____
%C: <u>8.9</u>	<u>8.9</u>	<u>9.2</u>
%H: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
%N: <u>✓</u>	<u>✓</u>	<u>✓</u>
Einwaage: <u>1.283</u>	<u>2.057</u>	_____

Datum, Unterschrift: 4.3.21 M. Köpfner



G:\20191021_Accela...UB-GJ_183_2A
Heilbrink

10/22/19 08:58:16

1/100_mz200-2000

1_10_mz100-1000

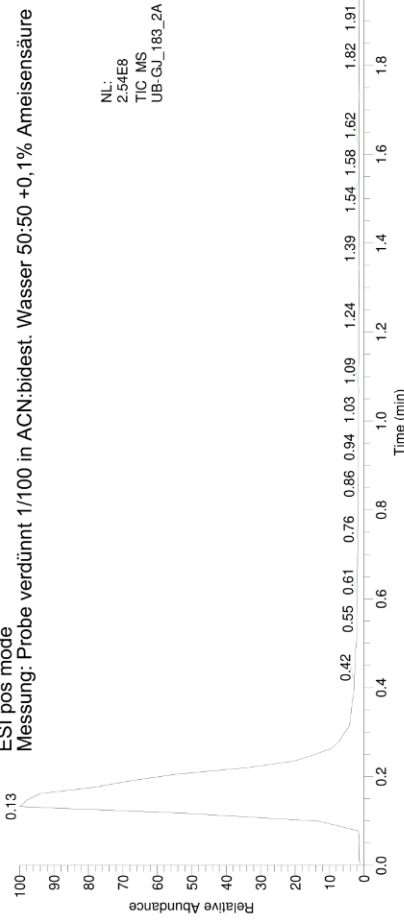
10/28/20 11:55:20

G:\20201028_AccelaUB\Rohtdaten\UB-1375
Heilbrink

RT: 0.00 - 1.99

ESI pos mode
Messung: Probe verdünnt 1/100 in ACN:bidest. Wasser 50:50 +0,1% Ameisensäure

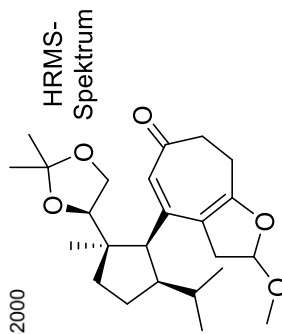
RT: 0.00 - 1.99



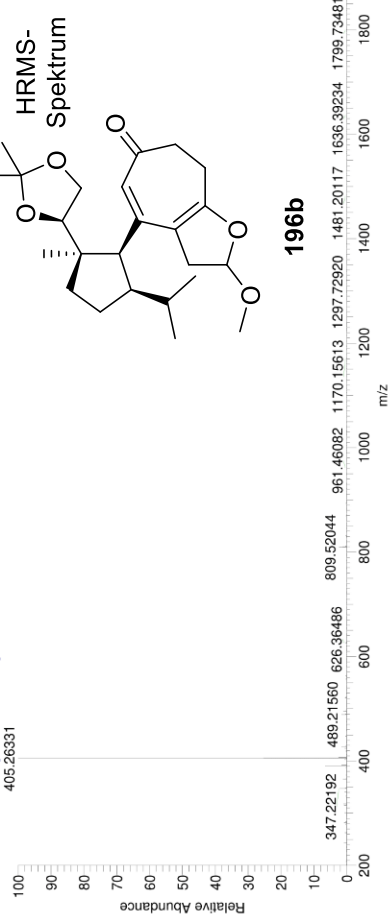
UB-GJ_183_2A #6-16 RT: 0.10-0.25 AV: 11 NL: 7.59E7
T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-2000.00]

Messbereich mz 200-2000

HRMS-
Spektrum



196b

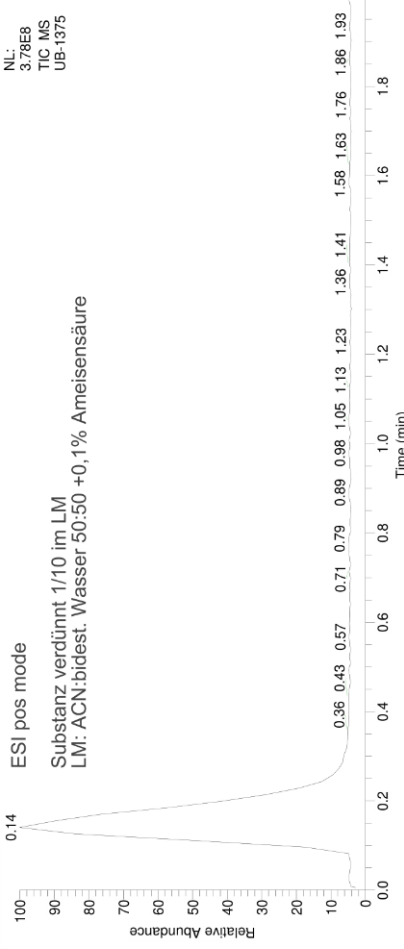


UB-GJ_183_2A #6-16 RT: 0.10-0.25 AV: 11 NL: 7.59E7
T: FTMS + c ESI Full ms [200.00-2000.00]

ESI pos mode

Substanz verdünnt 1/10 im LM
LM: ACN:bidest. Wasser 50:50 +0,1% Ameisensäure

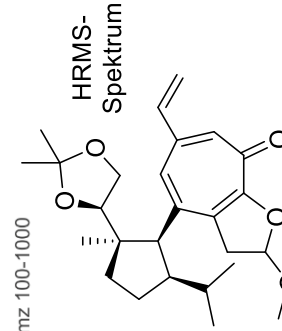
RT: 0.00 - 1.99



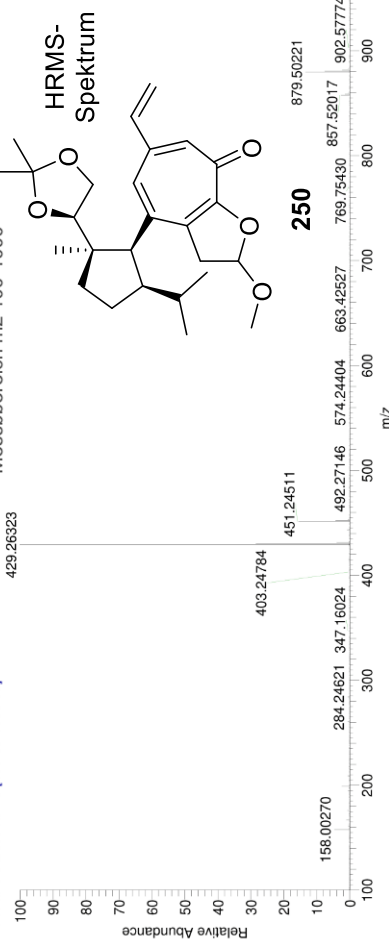
UB-1375 #7-20 RT: 0.08-0.27 AV: 14 NL: 7.09E7
T: FTMS + c ESI Full ms [100.00-1000.00]

Messbereich mz 100-1000

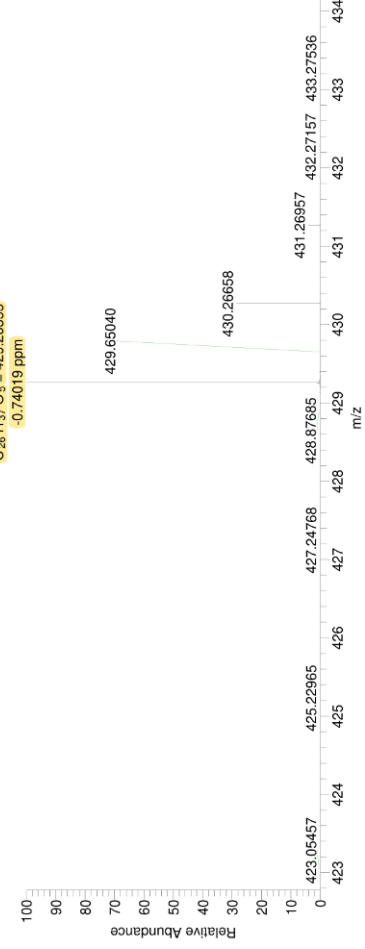
HRMS-
Spektrum



250

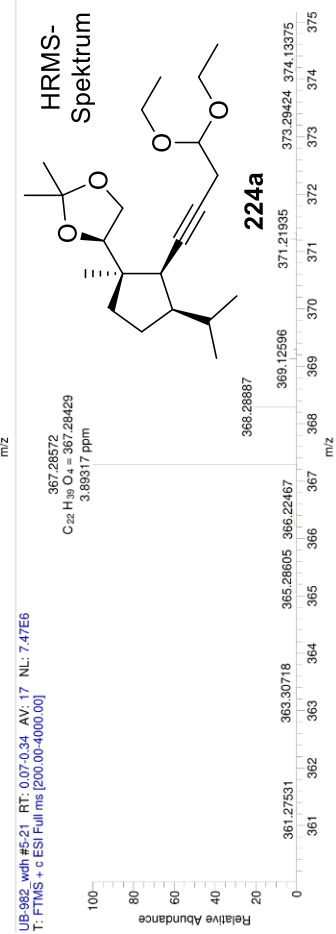
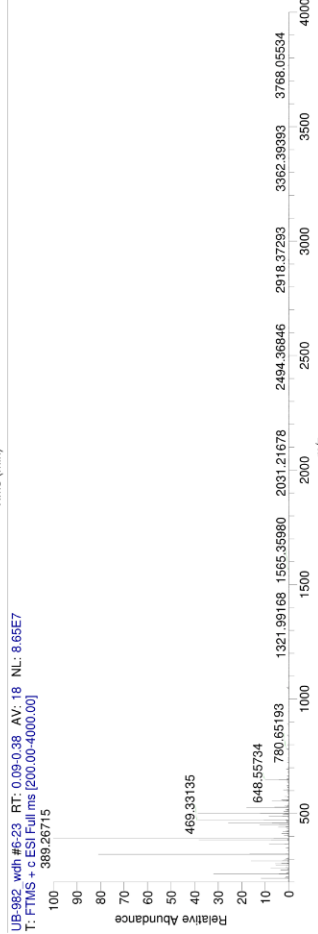
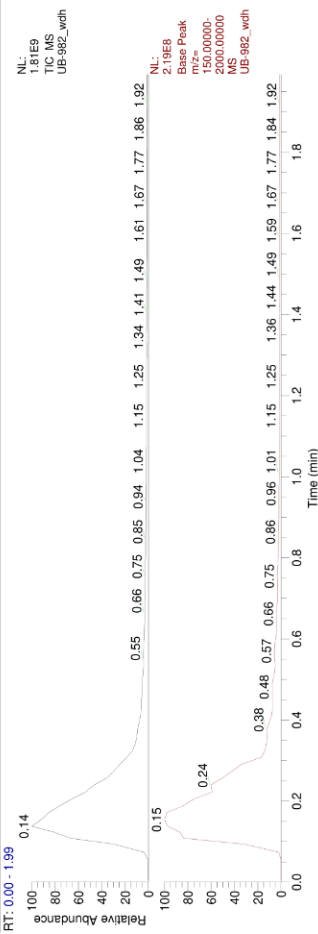


UB-1375 #7-20 RT: 0.08-0.27 AV: 14 NL: 7.09E7
T: FTMS + c ESI Full ms [100.00-1000.00]



1/28/2019 9:54:28 AM direkt

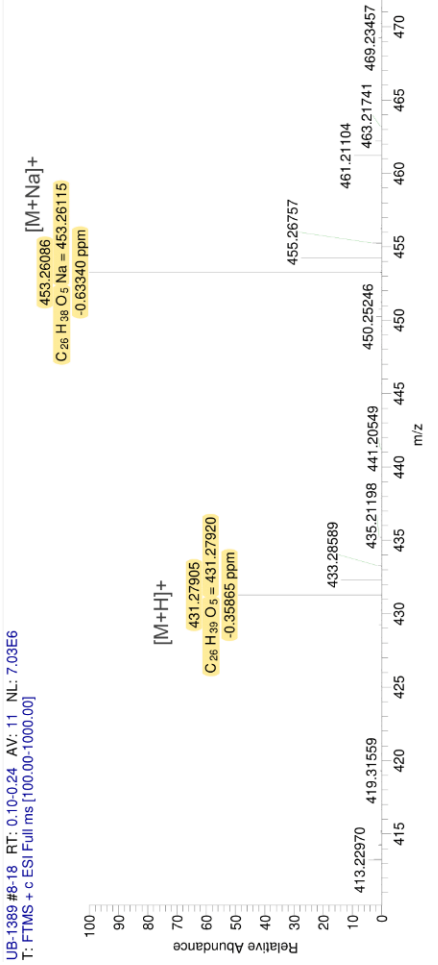
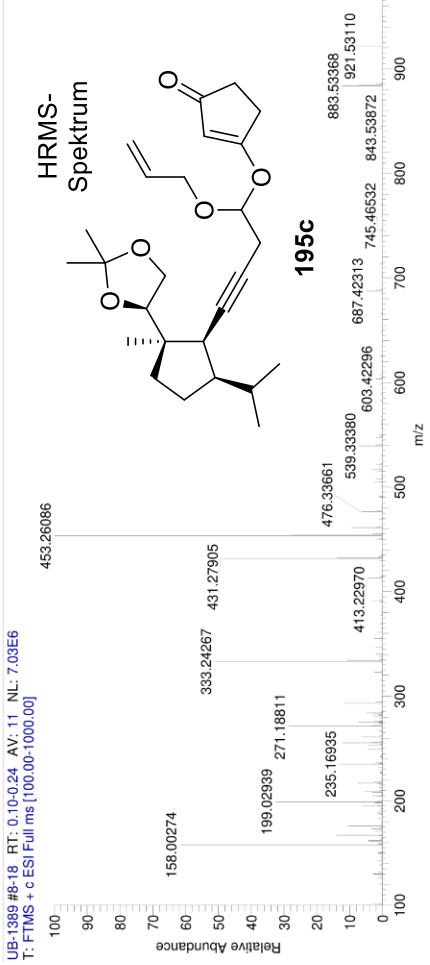
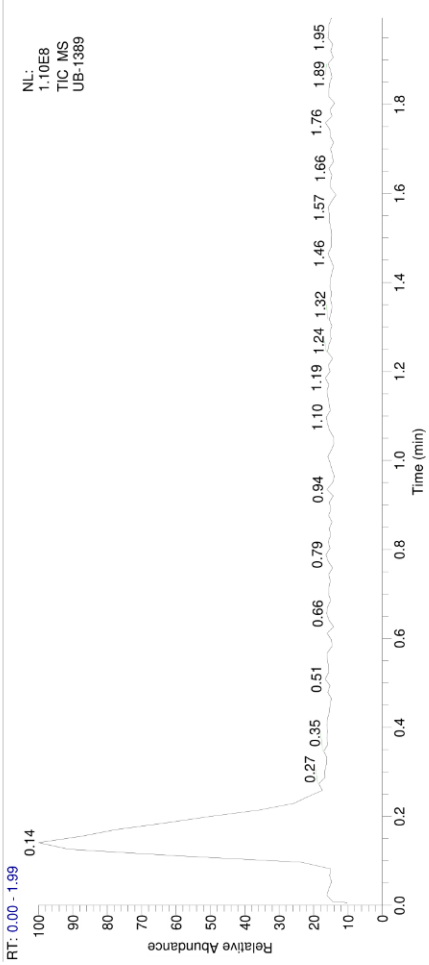
UB-982_wdh
Heitbrink



G:\2020\028_Accelal\UB Rohdaten\UB-1389

10/28/20 11:56:01

1_10_mz100-1000

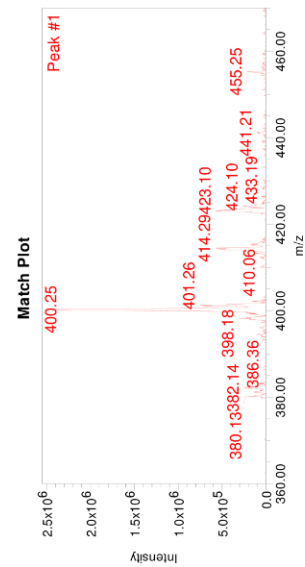
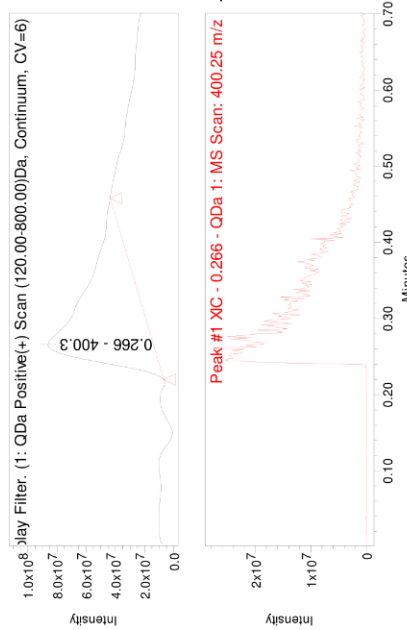
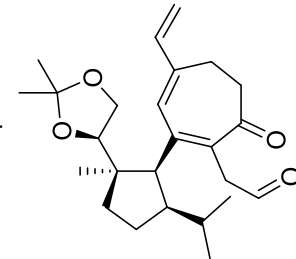


SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	UB1198	System:	10/28/2019 2:19:27 PM CET
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	ub
Vial:	28	Acq. Method Set:	ub
Injection #:	1	Date Processed:	10/28/2019 2:20:44 PM CET
Injection Volume:	2.00 ul	Processing Method:	UB1110
Run Time:	0.7 Minutes	Channel Name:	MS TIC
Sample Set Name:		Proc. Chnl. Descr.:	QDa 1: MS Scan MS TIC,



LRMS-Spektrum

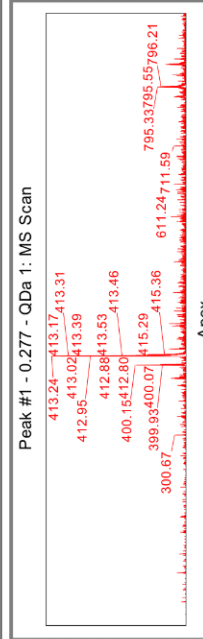


Peak Results

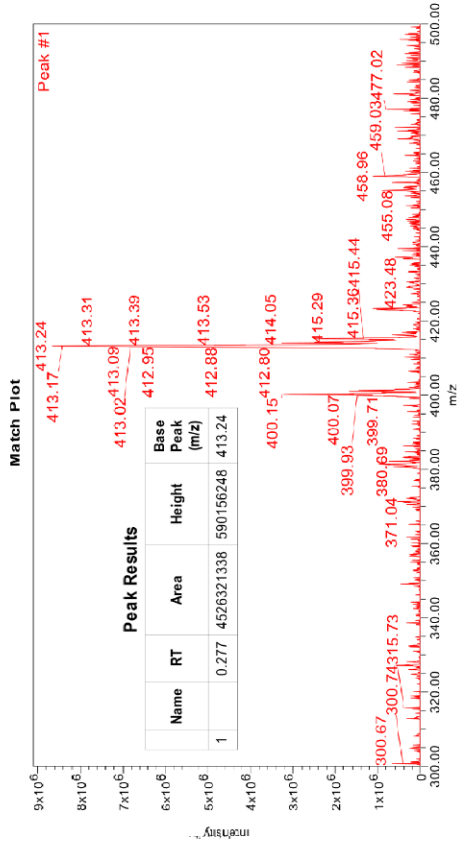
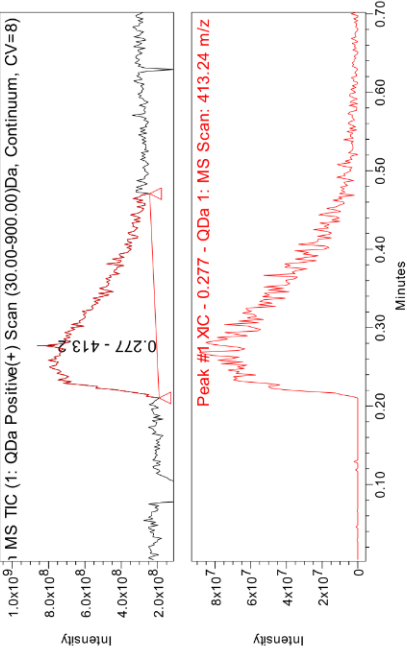
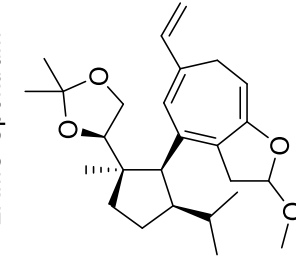
Name	RT	Area	Height	Base Peak (m/z)
1	0.266	445901178	72127747	400.25

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	UB-1516	System:	2/23/2021 11:44:21 AM CET
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	ub
Vial:	1	Acq. Method Set:	ub
Injection #:	1	Date Processed:	2/23/2021 11:47:12 AM CET
Injection Volume:	1.00 ul	Processing Method:	ub
Run Time:	0.7 Minutes	Channel Name:	MS TIC
Sample Set Name:		Proc. Chnl. Descr.:	QDa 1: MS Scan MS TIC (1: QDa

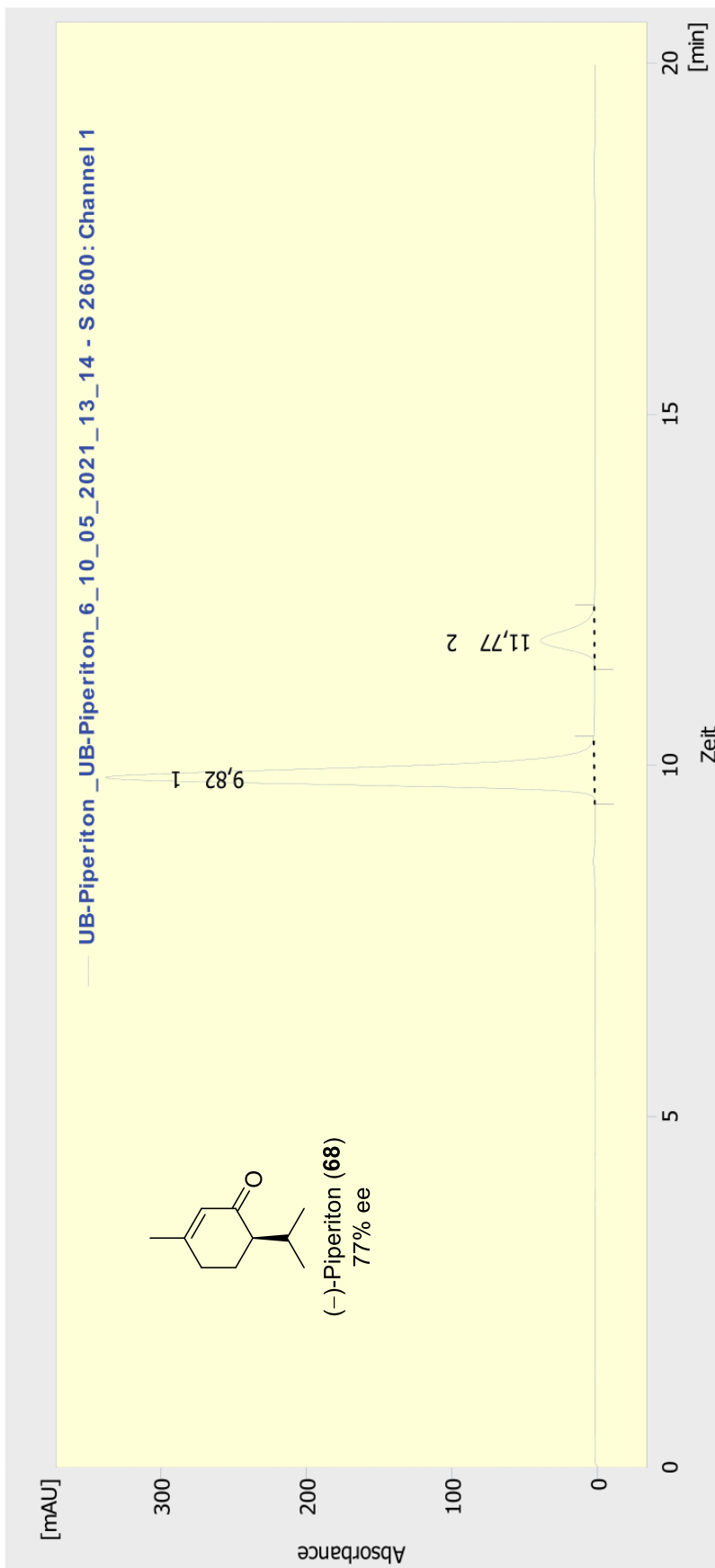


LRMS-Spektrum

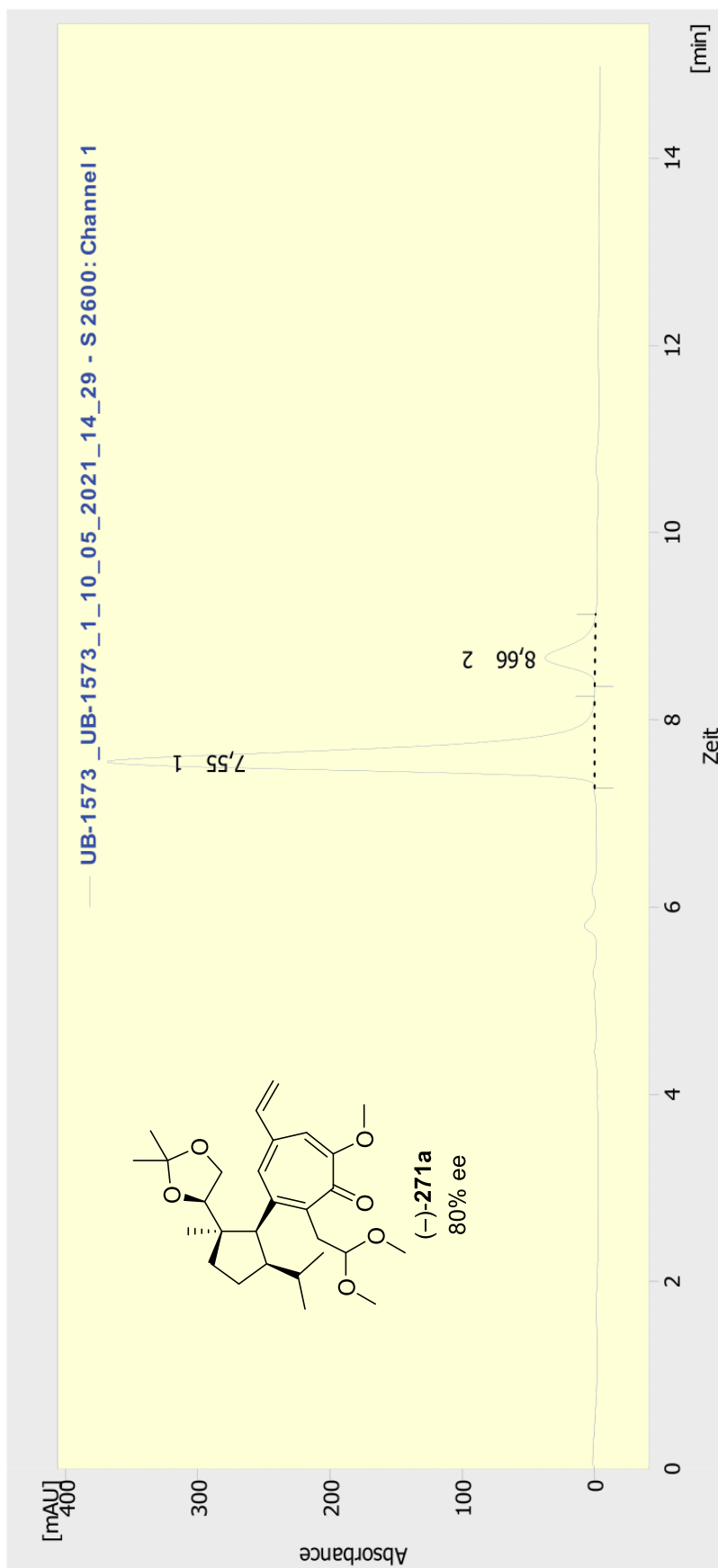


Peak Results

Name	RT	Area	Height	Base Peak (m/z)
1	0.277	4526321338	590156248	413.24



	Retentionsz. [min]	Fläche [mAU.sek]	Höhe [mAU]	Fläche [%]	Höhe [%]	W05 [min]	PDA Peakreinheit	Bester PDA-Abgleich	Auflösung [-]Auflösung (EP)
1	9,823	5316,282	335,585	88,5	90,1	0,25	876		
2	11,773	689,500	36,983	11,5	9,9	0,29	826		4,261
	Gesamt	6005,781	372,568	100,0	100,0				



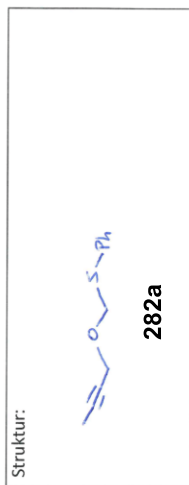
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: gestlach Datum: 6.8.2020
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: JE-215 Summenformel: C₁₁H₁₂O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet:

gemessen: 1. 68,7 2. 68,7 3. _____
 %C: 68,71
 %H: 6,29
 %N: ✓
 Einwaage: 1,748 1,656

Datum, Unterschrift: 6.8.20 M. Köpfler

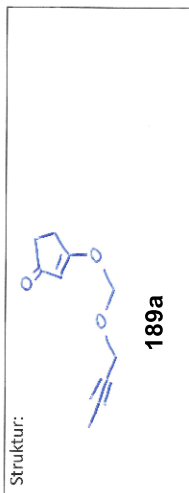
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: gestlach Datum: 6.8.2020
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: JE-275 Summenformel: C₁₀H₁₂O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet:

gemessen: 1. 66,6 2. 66,6 3. _____
 %C: 66,65
 %H: 6,71
 %N: ✓
 Einwaage: 1,332 1,097

Datum, Unterschrift: 6.8.20 M. Köpfler

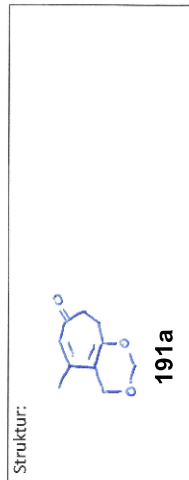
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: gestlach Datum: 6.8.2020
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: JE-25 Summenformel: C₁₀H₁₂O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet:

gemessen: 1. 66,8 2. 66,9 3. _____
 %C: 66,65
 %H: 6,71
 %N: ✓
 Einwaage: 1,692 1,005

Datum, Unterschrift: 6.8.20 M. Köpfler

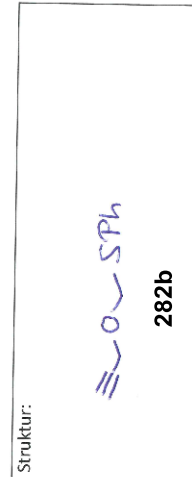
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: U14 Bodnarzick Datum: 05.03.20
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: TH16 Summenformel: C₁₀H₁₀O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet:

gemessen: 1. 67,4 2. 67,5 3. _____
 %C: 67,4
 %H: 5,7
 %N: ✓
 Einwaage: 1,372 1,322

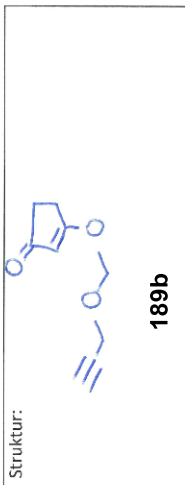
Datum, Unterschrift: 6.3.20 M. Köpfler

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

 Auftraggeber: Ulf Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 10.03.20

 Probenbezeichnung: TH17 Summenformel: C₉H₁₀O₃

 Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?


Auswertung

berechnet:	gemessen:		
1. <u>65.1</u>	2. <u>65.0</u>	3. _____	
%C: <u>65.1</u>	%H: <u>6.1</u>	%N: <u>—</u>	
Einwaage: <u>1.642</u>	Einwaage: <u>1.530</u>		

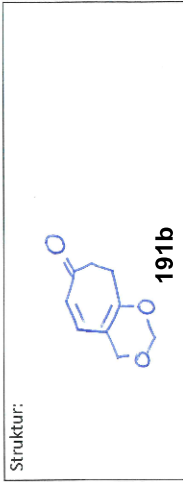
Datum, Unterschrift: 11.3.20 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

 Auftraggeber: Ulf Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 13.03.20

 Probenbezeichnung: TH19 Summenformel: C₉H₁₀O₃

 Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?


Auswertung

berechnet:	gemessen:		
1. <u>65.1</u>	2. <u>65.0</u>	3. _____	
%C: <u>65.1</u>	%H: <u>6.1</u>	%N: <u>—</u>	
Einwaage: <u>1.658</u>	Einwaage: <u>1.621</u>		

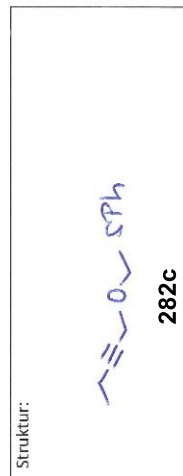
Datum, Unterschrift: 13.3.20 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

 Auftraggeber: Ulf Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 28.07.20

 Probenbezeichnung: BR29 Summenformel: C₁₂H₁₄O₅

 Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?


Auswertung

berechnet:	gemessen:		
1. <u>69.9</u>	2. <u>70.0</u>	3. _____	
%C: <u>69.9</u>	%H: <u>6.8</u>	%N: <u>—</u>	
Einwaage: <u>1.961</u>	Einwaage: <u>1.829</u>		

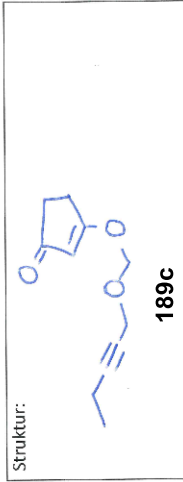
Datum, Unterschrift: 30.7.20 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

 Auftraggeber: Ulf Bednarzick
 Tel.: 3892 Datum: 19.12.19

 Probenbezeichnung: JE12 Summenformel: C₁₁H₁₄O₃

 Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?


Auswertung

berechnet:	gemessen:		
1. <u>68.0</u>	2. <u>67.9</u>	3. <u>67.8</u>	
%C: <u>68.0</u>	%H: <u>7.3</u>	%N: <u>—</u>	
Einwaage: <u>2.372</u>	Einwaage: <u>1.699</u>		

Datum, Unterschrift: 19.12.19 M. Köpfner

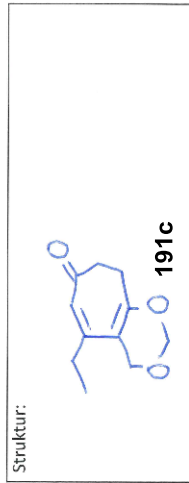
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 19.12.19

Probenbezeichnung: JE14 Summenformel: C₁₂H₁₄O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C:	<u>68.0</u>	1. <u>68,1</u>	2. <u>67,8</u>	3. _____
%H:	<u>7.3</u>	<u>7,1</u>	<u>7,4</u>	_____
%N:	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	_____

Einwaage: 1462 1,683

Datum, Unterschrift: 19.12.19 M. Köpfner

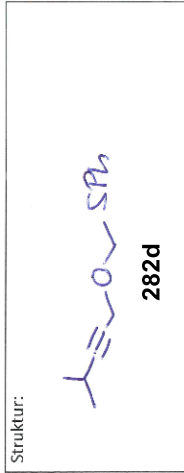
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 27.02.20

Probenbezeichnung: UR1247-5 Summenformel: C₈H₆O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C:	<u>70.9</u>	1. <u>70,8</u>	2. <u>70,8</u>	3. _____
%H:	<u>7.3</u>	<u>7,4</u>	<u>7,3</u>	_____
%N:	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	_____

Einwaage: 1,319 1,452

Datum, Unterschrift: 28.2.20 M. Köpfner

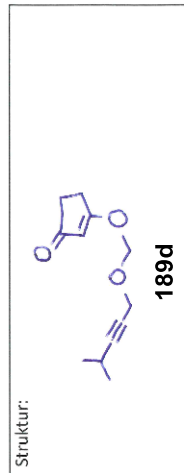
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 03.03.20

Probenbezeichnung: UR1250 Summenformel: C₁₂H₁₆O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C:	<u>69.2</u>	1. <u>69,1</u>	2. <u>69,1</u>	3. _____
%H:	<u>7.7</u>	<u>7,8</u>	<u>7,5</u>	_____
%N:	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	_____

Einwaage: 1,880 1,189

Datum, Unterschrift: 3.3.20 M. Köpfner

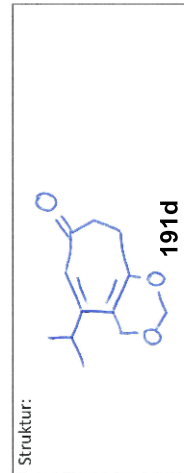
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 10.03.20

Probenbezeichnung: UR1264 Summenformel: C₁₂H₁₆O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C:	<u>69.2</u>	1. <u>69,1</u>	2. <u>69,1</u>	3. _____
%H:	<u>7.7</u>	<u>7,8</u>	<u>7,7</u>	_____
%N:	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	_____

Einwaage: 1,346 1,008

Datum, Unterschrift: 11.3.20 M. Köpfner

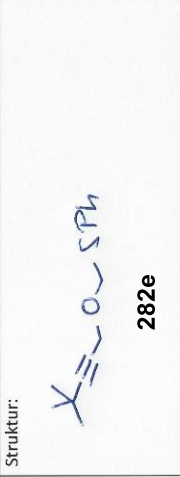
Elementaranalyseauftrag
 Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick Datum: 28.05.20
 Tel.: 3892 Summenformel: C₁₄H₁₈O₅

Probenbezeichnung: UR1276-5

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?

Auswertung

Struktur: 

berechnet: gemessen:

1. <u>71.8</u>	1. <u>72.0</u>	3. _____
%C: <u>71.8</u>	2. <u>72.0</u>	
%H: <u>7.7</u>	3. <u>7.7</u>	
%N: <u>✓</u>		
Einwaage: <u>1.332</u>	<u>1.363</u>	

Datum, Unterschrift: 28.5.20 M. Köpfner

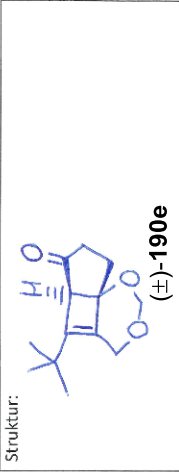
Elementaranalyseauftrag
 Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick Datum: 04.07.20
 Tel.: 3892 Summenformel: C₁₃H₁₈O₃

Probenbezeichnung: JE70

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?

Auswertung

Struktur: 

berechnet: gemessen:

1. <u>70.2</u>	1. <u>70.2</u>	3. _____
%C: <u>70.2</u>	2. <u>70.3</u>	
%H: <u>8.2</u>	3. <u>8.4</u>	
%N: <u>✓</u>		
Einwaage: <u>1.138</u>	<u>1.286</u>	

Datum, Unterschrift: 5.2.21 M. Köpfner

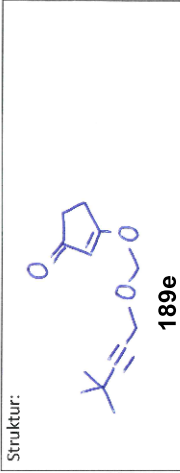
Elementaranalyseauftrag
 Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick Datum: 16.07.20
 Tel.: 3892 Summenformel: C₁₃H₁₈O₃

Probenbezeichnung: UR1281-5

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?

Auswertung

Struktur: 

berechnet: gemessen:

1. <u>70.2</u>	1. <u>70.1</u>	3. _____
%C: <u>70.2</u>	2. <u>70.2</u>	
%H: <u>8.2</u>	3. <u>8.1</u>	
%N: <u>✓</u>	<u>15 Fehler vom Gerät</u>	
Einwaage: <u>2.674</u>	<u>1.265</u>	

Datum, Unterschrift: 16.7.20 M. Köpfner

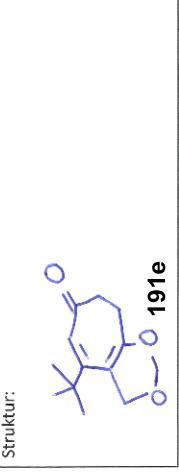
Elementaranalyseauftrag
 Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick Datum: 08.07.20
 Tel.: 3892 Summenformel: C₁₃H₁₈O₃

Probenbezeichnung: UR1292

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?

Auswertung

Struktur: 

berechnet: gemessen:

1. <u>70.2</u>	1. <u>70.2</u>	3. _____
%C: <u>70.2</u>	2. <u>70.0</u>	
%H: <u>8.2</u>	3. <u>8.2</u>	
%N: <u>✓</u>		
Einwaage: <u>1.893</u>	<u>1.643</u>	

Datum, Unterschrift: 9.7.20 M. Köpfner

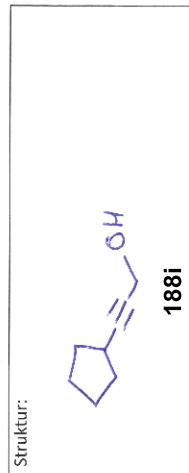
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ucf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 13.01.20

Probenbezeichnung: JE15-S Summenformel: C₈H₁₂O

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 77.4 77.4 77.2
 %H: 9.7 9.9 10.0
 %N: ✓ ✓ ✓

Einwaage: 1.649 1.731

Datum, Unterschrift: 13.1.20 M. Köpfner

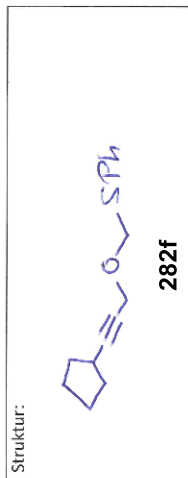
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ucf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 17.01.20

Probenbezeichnung: JE18-S Summenformel: C₁₅H₁₈O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 73.1 73.1 73.0
 %H: 7.4 7.8 7.6
 %N: ✓ ✓ ✓

Einwaage: 2.066 1.787

Datum, Unterschrift: 21.1.20 M. Köpfner

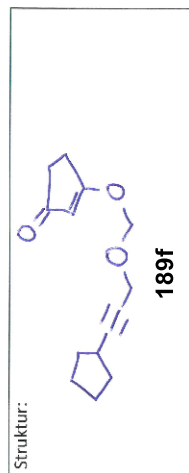
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ucf Bednarzik
 Tel.: 3892 Datum: 13.01.20

Probenbezeichnung: EV35 Summenformel: C₁₄H₁₈O₃

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 71.8 71.7 71.8
 %H: 7.7 8.0 7.9
 %N: ✓ ✓ ✓

Einwaage: 1.720 1.586

Datum, Unterschrift: 13.1.20 M. Köpfner

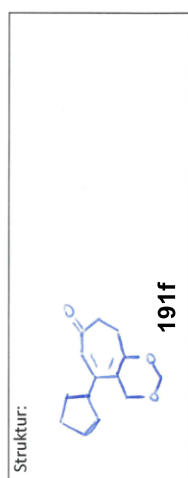
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Gerlach
 Tel.: 3882 Datum: _____

Probenbezeichnung: GI-558b Summenformel: C₁₄H₁₈O₅

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 71.77 71.9 72.0
 %H: 7.74 8.4 8.0
 %N: _____

Einwaage: 2.297 1.531

Datum, Unterschrift: 3.2.22 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: GesbachTel.: 3892 Datum: 6.8.2020Probenbezeichnung: ST-238 Summenformel: C₁₀H₁₂O₅Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:

**Auswertung****282ga**

berechnet: gemessen:

1. 68,71 2. 69,2 3. _____%C: 68,71%H: 6,29

%N: _____

Einwaage: 14781575Datum, Unterschrift: 6.8.20 M. Binfur**Elementaranalyseauftrag**

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: GesbachTel.: 3892 Datum: 11.1.2021Probenbezeichnung: ST-310-1 Summenformel: C₁₄H₁₆TiO₂Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:

**Auswertung****286f**

berechnet: gemessen:

1. 56,1 2. _____ 3. _____%C: 55,93%H: 6,40

%N: _____

Einwaage: 2,006Datum, Unterschrift: 15.1.21 M. Binfur**Elementaranalyseauftrag**

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 17.01.20Probenbezeichnung: BR14-S Summenformel: C₈H₄O₅Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:

**Auswertung****282gb**

berechnet: gemessen:

1. 75,6 2. 75,5 3. _____%C: 75,6%H: 5,6%N: ✓Einwaage: 2,0891,852Datum, Unterschrift: 21.1.20 M. Binfur**Elementaranalyseauftrag**

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf BednarzickTel.: 3892 Datum: 08.01.20Probenbezeichnung: BR4 Summenformel: C₈H₄O₃Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:

**Auswertung****189g**

berechnet: gemessen:

1. 74,4 2. 74,1 3. 74,2%C: 74,4%H: 5,8%N: ✓Einwaage: 1,5691,573Datum, Unterschrift: 9.1.20 M. Binfur

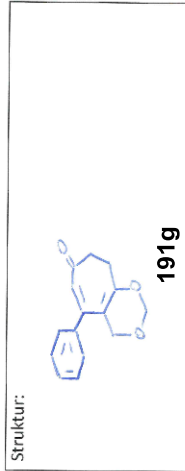
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Gentach Datum: _____
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: 51-532 Summenformel: C₂₅H₁₄O₂

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:
 1. 74.36 74.3 3. _____
 2. 6.0 6.1
 %C: _____
 %H: _____
 %N: _____
 Einwaage: 1.710 1.552

Datum, Unterschrift: 3.2.22 M. Köpfner

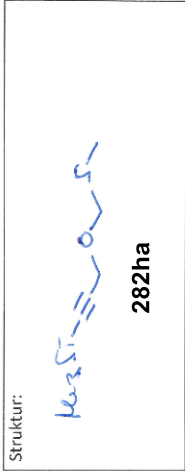
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzic Datum: 10.11.20
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: 949 Summenformel: C₈H₆O₅S₂

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:
 1. 51.0 50.6 3. 51.4
 2. 8.6 8.7 8.8
 %C: _____
 %H: _____
 %N: _____
 Einwaage: 1.629 1.720 1.778

Datum, Unterschrift: 12.11.20 M. Köpfner

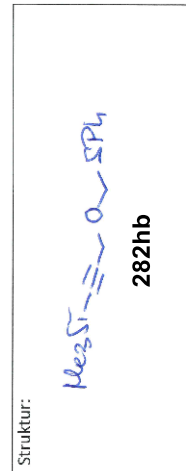
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzic Datum: 24.02.21
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: JE81 Summenformel: C₁₂H₈O₅S₂

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:
 1. 62.4 62.4 3. _____
 2. 7.3 7.4 7.4
 %C: _____
 %H: _____
 %N: _____
 Einwaage: 1.635 1.610

Datum, Unterschrift: 26.2.21 M. Köpfner

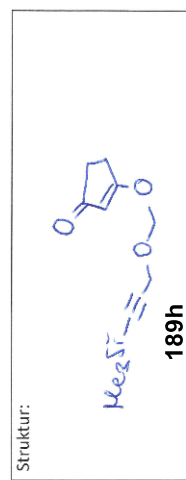
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: UCF Bednarzic Datum: 02.03.21
 Tel.: 3892

Probenbezeichnung: JE88 Summenformel: C₁₂H₈O₅S₂

Luftempfindlich?
 Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:
 1. 60.5 60.5 3. _____
 2. 7.6 7.6 7.8
 %C: _____
 %H: _____
 %N: _____
 Einwaage: 1.406 1.436

Datum, Unterschrift: 3.3.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

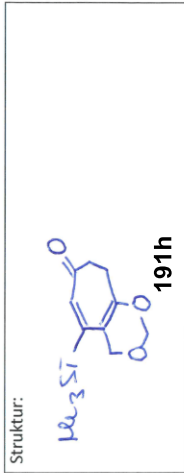
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick

Tel.: 3892 Datum: 04.03.21

Probenbezeichnung: JE85 Summenformel: C₂H₈O₃S

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1.	60.2	2.	60.4	3.	
%C:	<u>60.5</u>				
%H:	<u>7.6</u>		<u>7.6</u>		
%N:	<u>✓</u>		<u>✓</u>		
Einwaage:	<u>1,414</u>		<u>1,401</u>		

Datum, Unterschrift: 4.3.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

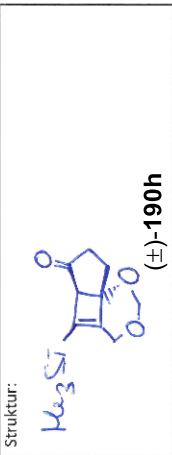
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick

Tel.: 3892 Datum: 12.03.21

Probenbezeichnung: JE91 Summenformel: C₂H₈O₃S

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1.	60.4	2.	60.3	3.	
%C:	<u>60.5</u>				
%H:	<u>7.6</u>		<u>7.6</u>		
%N:	<u>✓</u>		<u>✓</u>		
Einwaage:	<u>1,607</u>		<u>1,385</u>		

Datum, Unterschrift: 12.3.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

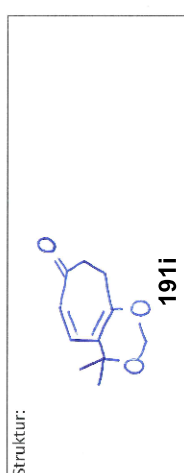
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick

Tel.: 3892 Datum: 23.02.21

Probenbezeichnung: JE79 Summenformel: C₂H₄O₃

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1.	67.8	2.	67.5	3.	
%C:	<u>68.0</u>				
%H:	<u>7.3</u>		<u>7.3</u>		
%N:	<u>✓</u>		<u>✓</u>		
Einwaage:	<u>1,481</u>		<u>1,487</u>		

Datum, Unterschrift: 23.2.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

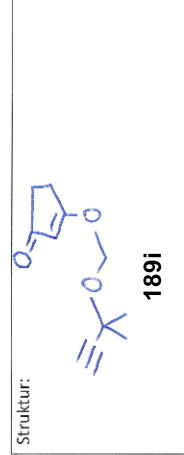
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick

Tel.: 3892 Datum: 16.02.21

Probenbezeichnung: JE75 Summenformel: C₂H₄O₃

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1.	67.9	2.		3.	
%C:	<u>68.0</u>				
%H:	<u>7.3</u>		<u>7.4</u>		
%N:	<u>✓</u>		<u>✓</u>		
Einwaage:	<u>1,663</u>				

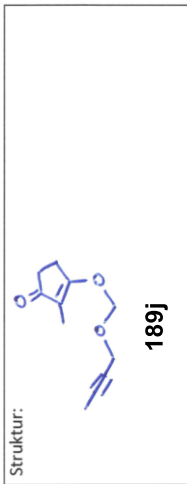
Datum, Unterschrift: 16.2.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Jonas Gerlach Datum: 11.2.2021
Tel.: 3897 Summenformel: C₁₄H₁₄O₂

Probenbezeichnung: AK6

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 67.1 2. 67.8 3. _____
%C: 68.02
%H: 7.77 7.3
%N: _____
Einwaage: 1.910 1.854

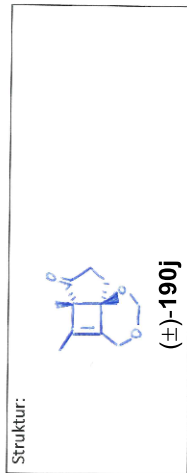
Datum, Unterschrift: 12.2.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann
Auftraggeber: Gerlach Datum: 7.3.2012
Tel.: 3897 Summenformel: C₁₁H₁₄O₂

Probenbezeichnung: AK587

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 67.9 2. 67.9 3. _____
%C: 68.02
%H: 7.77 7.7
%N: _____
Einwaage: 0.880 2.057

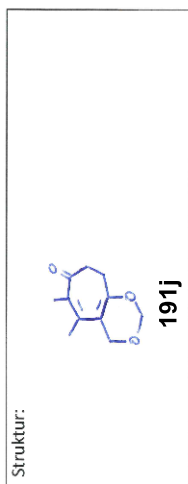
Datum, Unterschrift: 7.3.22 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann
Auftraggeber: Jonas Gerlach Datum: 11.2.2021
Tel.: 3897 Summenformel: C₁₄H₁₄O₂

Probenbezeichnung: AK7

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 67.7 2. 67.7 3. _____
%C: 68.02
%H: 7.77 7.7
%N: _____
Einwaage: 1.099 2.309

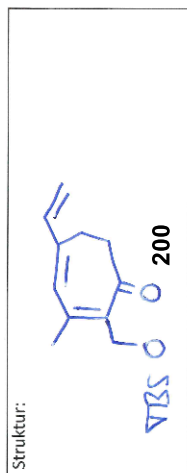
Datum, Unterschrift: 12.2.21 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann
Auftraggeber: UCF Rechnerzick Datum: 06.11.19
Tel.: 3892 Summenformel: C₁₇H₁₈O₂S

Probenbezeichnung: UB-158-S

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?



Auswertung

berechnet: gemessen:

1. 69.8 2. 69.8 3. _____
%C: 69.6
%H: 9.7 9.6
%N: — —
Einwaage: 1.510 1.351

Datum, Unterschrift: 6.11.19 M. Köpfner

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Bednarzick

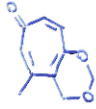
Tel.: 3892 Datum: 31.5.2021

Probenbezeichnung: 1E-114

Summenformel: C₁₀H₁₀O₃

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:



291

Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 67.41 1. 67.3 2. 67.3 3.

%H: 5.66 5.8 5.8

%N: — — —

Einwaage: 1.311 1.736

Datum, Unterschrift: 31.5.21 U. Bednarzick

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: Ulf Bednarzick

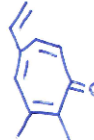
Tel.: 3892 Datum: 18.03.21

Probenbezeichnung: TF144-S

Summenformel: C₁₁H₁₀O₂Si

Luftempfindlich?
Hygroskopisch?

Struktur:



288

Auswertung

berechnet: gemessen:

%C: 70.3 1. 69.9 2. 69.9 3.

%H: 9.0 8.5 9.2

%N: — — —

Einwaage: 0.828 1.475

Datum, Unterschrift: 22.3.21 U. Bednarzick

NI:CMSI...Pos-28042021UE103

RT: 0.00 - 2.00 NL: 2.82E7
TIC MS JEI103

