

Untersuchungen zum Aufbau von Dynemicin-Analoga durch  
Kreuzkupplungsreaktionen

Dissertation



zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von André Johannes Niestroj

geb. am 10. Januar 1968

in Heiligenstadt/Eichsfeld

Gutachter:

1. Prof. Martin E. Maier, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2. Prof. H. Kunz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
3. Prof. C. Tschierske, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle (Saale), 14.12.1998

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Naturwissenschaftlichen Fakultät in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

*Publikationen:*

Folkert Boße, Ashok R. Tunoori, André J. Niestroj, Oliver Gronwald, Martin E. Maier, „Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions of Arylmetal Compounds with  $\beta$ -Substituted  $\alpha$ -Iodoenones and a Cyclohexyl Triflate“ *Tetrahedron* **1996**, 52, 9485-9498

André J. Niestroj, Clemens Bruhn, Martin E. Maier, „Synthesis and Structural Characterization of 5-Bromo-2,3-dimethylphenol“ *J. prakt. Chem.* **1998**, 175-177

*Tagungsbeiträge:*

Folkert Boße, Ashok R. Tunoori, André J. Niestroj, Martin E. Maier, „Design of Dynemicin Analogs without the Nitrogen“ (Poster) 11<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis (ICOS-11), 30. Juni-04. Juli 1996, Amsterdam, Niederlande

*Es gibt drei Wege zum klugen Handeln:*

*Durch Nachdenken - der edelste,*

*durch Nachahmen - der leichteste,*

*durch Erfahrung - der bitterste.*

*Konfuzius*

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1994 bis März 1998 am Institut für Organische Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin E. Maier durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für die Überlassung der interessanten Themenstellung und die wertvollen Anregungen in zahlreichen Diskussionen.

Herrn Dr. Clemens Bruhn vom Institut für Anorganische Chemie danke ich für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen.

Meinen Kollegen aus dem Arbeitskreis danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die vielen fachlichen und persönlichen Gespräche während der Zeit im Arbeitskreis Maier.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Die natürlichen Endiin-Cytostatika .....	4
1.1.1	Neocarzinostatin .....	4
1.1.2	Calicheamicine .....	5
1.1.3	Esperamicine .....	6
1.1.4	Dynemicine.....	6
1.1.5	Die weiteren Vertreter der Endiine.....	7
1.2	Analoge Verbindungen des Dynemicins .....	8
1.2.1	Analoge mit Abgangsgruppe am Stickstoff.....	8
1.2.2	Analoge mit Chinon-Trigger .....	10
2	Aufgabenstellung.....	11
3	Theoretischer Teil.....	13
3.1	Betrachtungen zu Reaktivität der Endiin- und Eninallen-Systeme .....	13
3.2	Kraftfeldrechnung.....	15
3.3	Die Ringschlußreaktion als Zugang zu Makrocyclen.....	16
3.4	Der D-(-)-Chinasäure-Zugang .....	18
3.4.1	Retrosynthese .....	18
3.4.2	Darstellung des Enons <b>7</b> aus D-(-)-Chinasäure <b>1</b> .....	19
3.4.3	$\alpha$ -Bromierung der $\beta$ -substituierten Cyclohexenone .....	21
3.4.4	$\alpha$ -Iodierung der $\beta$ -substituierten Cyclohexenone.....	23
3.4.5	Darstellung von <b>15</b> durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion ...	26
3.4.6	Resümee .....	31
3.5	Der Diels-Alder-Zugang.....	31
3.5.1	Retrosynthese .....	32
3.5.2	Syntheseweg A .....	33
3.5.3	Syntheseweg B .....	35
3.5.4	Syntheseweg C .....	36
3.5.5	Resümee .....	37
3.6	Zugang durch Wittig-Umlagerung .....	38
3.6.1	Retrosynthese .....	38
3.6.2	[2,3]-Wittig-Umlagerung des Stannans <b>35</b> .....	39

3.6.3	Resümee .....	40
3.6.4	Wittig-Umlagerung des Propargylethers <b>39</b> .....	41
3.6.5	Untersuchungen zur Darstellung der Enone .....	42
3.6.6	Epoxidierung .....	44
3.6.7	Reaktionen zum Öffnen des Epoxides .....	45
3.6.8	Hydroxylierungsversuche und Allyloxydation .....	47
3.6.9	Resümee der Ergebnisse .....	48
3.6.10	Röntgeneinkristallstrukturanalysen von <b>43</b> , <b>46</b> und <b>50</b> .....	49
3.7	Palladium-katalysierte Alkylierung .....	51
3.7.1	Retrosynthese .....	51
3.7.2	Darstellung der Edukte und Versuche zur Alkylierung .....	52
3.7.3	Resümee .....	56
3.8	Der doppelte 1,3-Diketon-Zugang .....	56
3.8.1	Retrosynthese .....	56
3.8.2	Darstellung der Kupplungskomponenten .....	57
3.8.3	Aufbau der Endiin-Einheit .....	67
3.8.4	Ringschlußreaktion .....	69
3.8.5	Fluorid-katalysierte Ringschlußreaktion .....	70
3.8.6	Basen-induzierte Ringschlußreaktion .....	74
3.8.7	Resümee .....	76
4	Experimenteller Teil .....	77
4.1	Allgemeines .....	77
4.2	Beschreibung der Versuche .....	79
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	112
5.1	Zusammenfassung .....	112
5.1.1	Der D-(-)-Chinasäure-Zugang .....	112
5.1.2	Der Diels-Alder-Zugang .....	113
5.1.3	Der Zugang durch Wittig-Umlagerung .....	113
5.1.4	Der Zugang durch Palladium-katalysierte Alkylierung .....	114
5.1.5	Der Doppelte 1,3-Diketon-Zugang .....	115
5.2	Ausblick .....	117
6	Literaturverzeichnis .....	118
7	Anhang .....	I

7.1 Kristallographischer Anhang.....	I
7.2 Abbildung der Spektren.....	IV

## 1 Einleitung

Die Suche nach neuen, biologisch aktiven Verbindungen stellt für Naturwissenschaftler und Mediziner eine interessante Herausforderung und Chance dar. Dabei ist zum einen die Isolierung und Strukturaufklärung der natürlichen Spezies sowie die Aufklärung ihrer Wirkmechanismen von Bedeutung. Zum anderen, basierend auf diesen Kenntnissen, ist die Synthese von einfacheren Analoga, die einen leichteren Zugang zu aktiven Substanzen und deren breite Anwendung sichern, ein weiterer Schwerpunkt.

Die Endiin-Cytostatika ist eine sich rasch entwickelnde Klasse solcher Verbindungen bakterieller Herkunft<sup>1a-f</sup>. Diese DNA-spaltenden Verbindungen, die einen außergewöhnlichen Molekülaufbau mit bemerkenswerten biologischen Aktivitäten und faszinierenden Wirkungsweisen in sich vereinen, stehen seit ihrer Entdeckung in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre im Mittelpunkt des Interesses. 1985 veröffentlichten Edo et al.<sup>2</sup> die Struktur des Neocarzinostatin-Chromophors und in den darauffolgenden Jahren wurden weitere Vertreter dieser Familie von Naturstoffen gefunden. Zu ihr gehören die Calicheamicine<sup>3a-f</sup>, die Esperamicine<sup>4</sup>, das Dynemicin A<sup>5a-h</sup>, das Kedarcidin<sup>6a,b</sup> und der C-1027 Chromophor<sup>7a-c</sup> (Abbildung 1). Weitere Vertreter werden in den nächsten Jahren sicherlich hinzukommen. Trotz der auffälligen strukturellen Unterschiede der Vertreter der Endiine ist ihnen allen gemein, daß sie nach geeigneter Aktivierung  $sp^2$ -hybridisierte Kohlenstoffradikale bilden, die in der Lage sind, DNA-Doppelstränge zu spalten und damit ihre biologische Aktivität dieser Substanzklasse ausmachen. Alle Moleküle enthalten mindestens drei wichtige Funktionszentren: a) einen „Sprengkopf“, der nach geeigneter Aktivierung zur „Explosion“ gebracht wird und so die DNA-schädigenden Fragmente liefert; b) ein „Transportsystem“, das den „Sprengkopf“ zu seinem Ziel DNA leitet; c) eine „Auslösevorrichtung“, die nach geeigneter Aktivierung eine Reaktionskaskade startet, die zur Bildung der schädigenden Radikale führt.

Die Familie der Endiine stellt eine Klasse von natürlichen Prodrugs dar, die zu den potentesten, heute bekannten, Antibiotika zählen. Einige Tumorarten weisen  $IC_{50}$ -Werte *in vivo* und *in vitro* in einer Größenordnung von wenigen ng/ml auf. Somit ist diese Verbindungsklasse für die Anwendung in der Pharmazie äußerst interessant, obgleich unerwünschte Nebenwirkungen Grenzen für die Verwendung setzen.



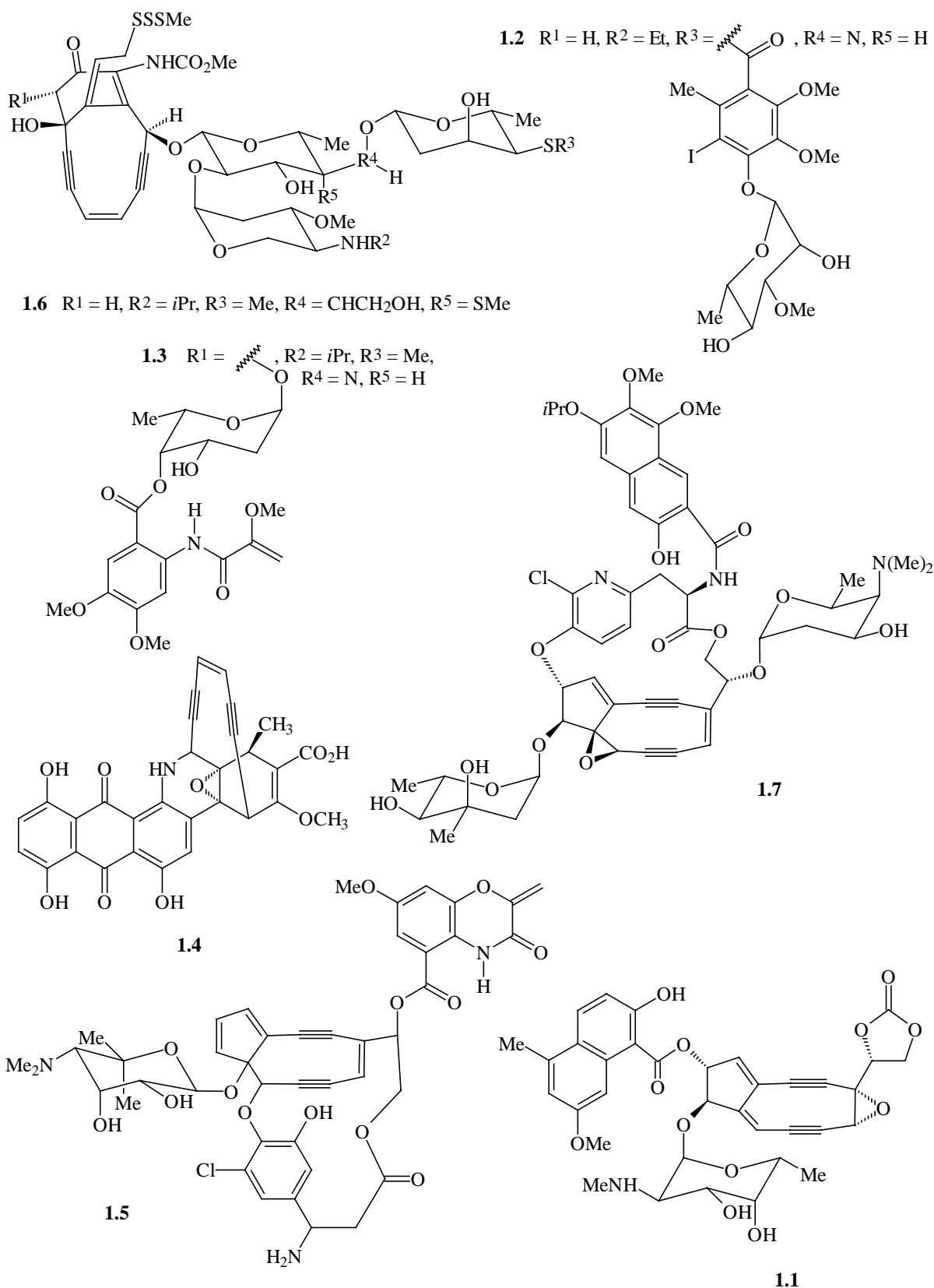


Abbildung 1 Neocarzinostatin-Chromophor **1.1**, Calicheamicin  $\gamma_1^I$  **1.2**, Esperamicin A<sub>1</sub> **1.3**, Dynemicin A **1.4**, C-1027 Chromophor **1.5**, Namenamicin **1.6** und Kedarcidin **1.7**

Beispielsweise gibt es heute kein Medikament in der Krebstherapie, das genügend hohe Selektivität aufweist. Besonders in der postoperativen Behandlung sind Nebenwirkungen für die Rekonvaleszenz des Patienten gefährlich, da der ohnehin geschwächte Organismus weiteren Belastungen ausgesetzt wird. Daher wird die Verwendung von nicht-toxischen Verbindungen angestrebt, welche inaktiv sind und erst an oder in der Krebszelle aktiviert werden. Dafür wurden zwei Konzepte entwickelt, die kurz vorgestellt werden sollen.

Ein Konzept stellt das sogenannte *tumor-targeting*<sup>8a-c</sup> dar. Durch die Bindung an einen tumorspezifischen Antikörper soll das Prodrug selektiv zu den Tumorzellen transportiert werden. Hier treten häufig Schwierigkeiten auf, da die Konjugate nur ungenügend internalisiert werden können. Dann muß das Prodrug an der Membran vom Antikörper getrennt werden, um in das Zellinnere zu gelangen, bevor es, durch den Metabolismus der Zelle oder extern, beispielsweise durch Licht<sup>9</sup>, seine schädigende Wirkung entfalten kann.

Das zweite Konzept ist die *antibody directed enzyme-mediated prodrug therapy*<sup>10a,b</sup>. Hierbei wird das Prodrug durch ein Enzym aktiviert, das zuvor mit einem tumorspezifischen Antikörper an die Krebszelle gebracht wurde. Der Vorteil besteht darin, daß ein Enzym-Antikörper-Konjugat eine große Zahl von Prodrugs aktivieren kann und diese auch in das Zellinnere gelangen können.

Einige der natürlichen Endiin-Cytostatika weisen hohe Sequenzselektivität auf, so daß auch eine Anwendung im Bereich der kontrollierten DNA-Spaltung denkbar ist.

Im folgenden soll kurz auf die Herkunft, Struktur und Wirkungsmechanismen der natürlichen Endiine eingegangen werden. Trotz der großen strukturellen Vielfalt finden sich eindruckliche Gemeinsamkeiten, die es erlauben, von einer Familie zu sprechen.

Abschließend soll auf zwei weitere wichtige Gesichtspunkte hingewiesen werden. Zum einen die faszinierende Tatsache, das die DNA-schädigende Wirkung der natürlichen Endiine als Schutzmechanismus in der Natur vorhanden ist und damit bestimmten Bakterienstämmen zur „Verteidigung“ gegen Feinde zur Verfügung stehen. Zum anderen die interessante Frage, wie sich die produzierenden Organismen selbst gegen diese gefährlichen Moleküle schützen.

## 1.1 Die natürlichen Endiin-Cytostatika

### 1.1.1 Neocarzinostatin

Das Neocarzinostatin ist ein natürlich vorkommender 1:1-Komplex aus einer Proteinkomponente (NCS-Apoprotein) und einem chromophoren Molekül (NCS-Chromophor). Dieser Komplex wurde 1965 von Ishida et al.<sup>11</sup> aus *Streptomyces carzinostaticus* Var. F-41 isoliert und später in seine Komponenten NCS-Apoprotein und NCS-Chromophor zerlegt. Die biologischen Aktivitäten umfassen starke cytostatische und antibakterielle Wirkungen, die auf der Spaltung der DNA beruhen. Der erste Vorschlag zu seinem Wirkungsmechanismus stammt von Myers et al.<sup>12a-c</sup>.

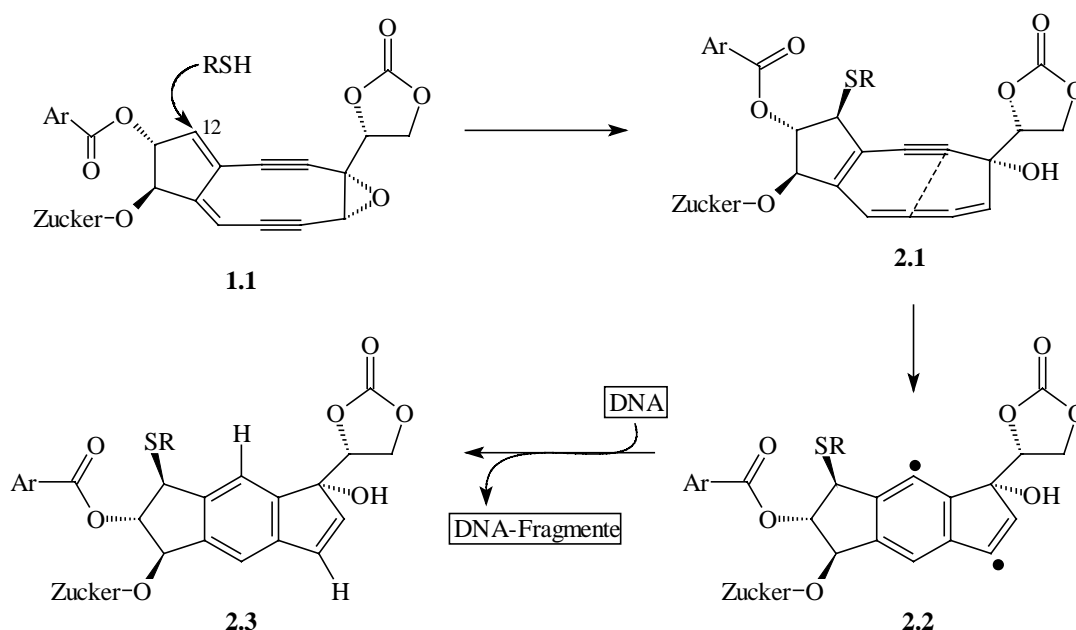


Abbildung 2 Wirkungsmechanismus des Neocarzinostatin-Chromophors nach Myers

Nach dieser Hypothese wird die Ausbildung des DNA schädigenden Diradikals durch einen stereospezifischen nucleophilen Angriff an C-12 ausgelöst. Dieser Angriff führt zur Umlagerung des Ringgerüsts mit Epoxidöffnung und Bildung eines Enincumulens **2.1**. Dieses geht spontan die Cycloaromatisierung (Bergman-Cyclisierung) ein, wobei sich das entstehende, instabile Diradikal **2.2** durch H-Abstraktion aus der DNA zu Verbindung **2.3** stabilisiert. Im Labor wurde dieser Ablauf *in vitro* mit S-Nucleophilen<sup>12b,c</sup> und Natriumborhydrid<sup>13</sup> nachgewiesen. Das Neocarzinostatin-Chromophor hat in Lösung eine

Halbwertszeit von wenigen Sekunden. Auch die Bindung des Neocarzinostatin an die DNA unter Einschieben der Naphthoatgruppe in die DNA und dem Plazieren des Molekülrestes in die kleine Furche konnten erklärt und zum Teil nachgewiesen werden<sup>14a-d</sup>.

Das Neocarzinostatin befindet sich in den USA und in Japan in Phase I und II der klinischen Tests<sup>15</sup>.

### 1.1.2 Calicheamicine

Die Familie der Calicheamicine wurde von Lee et al.<sup>3a,b</sup> aus *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis* isoliert, deren Strukturen aufgeklärt und 1987 veröffentlicht. 1989 wurde die Struktur an einem Stereozentrum revidiert<sup>3c</sup>. Das Calicheamicin  $\gamma_1^I$  ist der bekannteste Vertreter dieser Verbindungsklasse. Im biochemischen Phagentest sind die Calicheamicine bei Konzentrationen von weniger als 1 pg/ml aktiv<sup>3c,16</sup>. Für den Ablauf der DNA-schädigenden Wirkung kann angenommen werden, daß das Calicheamicin  $\gamma_1^I$  in der kleinen Furche der DNA-Doppelhelix spezifisch an den TCCT-Stellen bindet, wobei der Oligosacharidteil den 3'-Enden der DNA-Fragmente zugewandt ist<sup>17a-e</sup>. Dabei spielt der Oligosacharidteil als Erkennungs- und Bindungsteil eine wichtige Rolle für die Wirkung des Moleküls. Als Startreaktion wird der Angriff eines Nucleophils auf das zentrale Schwefelatom der Trisulfidgruppe angenommen<sup>3</sup>. Das entstehende Thiolat-Anion greift intramolekular das Enonsystem an, wodurch ein Tricyclus entsteht. Diese Zwischenstufe konnte experimentell nachgewiesen werden, die geschätzte Halbwertszeit beträgt 4.5 s bei 37°C<sup>18</sup>. Durch das Fehlen der Brückenkopf-Doppelbindung nähern sich die Enden der Dreifachbindung einander an, die Energie des Übergangszustands wird abgesenkt und die spontane Bergman-Cyclisierung unter physiologischen Bedingungen tritt ein. Das entstehende Diradikal stabilisiert sich wiederum durch die H-Abstraktion aus der DNA. Während die natürlichen Calicheamicine inakzeptable Organspät Schäden bei Tieren hervorrufen, scheinen Konjugate aus Antikörpern und modifizierten Calicheamicinen Kandidaten für Arzneimittel zu sein. Zur Zeit werden mit tumorselektiven Antikörpern verknüpfte Calicheamicin- $\gamma_1^I$ -Derivate für den klinischen Gebrauch entwickelt<sup>1b</sup>.

### 1.1.3 Esperamicine

Die Verbindungen der Esperamicine wurden aus Kulturen von *Antinomadura verrucososporea* isoliert und ihre Molekülstrukturen 1987 aufgeklärt<sup>19a-c</sup>. Die Ähnlichkeit der Esperamicine und der Calicheamicine in Struktur und biologischer Wirkung ist auffallend. Beide Substanzklassen gehören zu den wirksamsten bekannten Cytostatica mit sehr hoher Aktivität gegen einige Maustumormodelle wie P 388, B 16 und M 5076. Wie die Calicheamicine interkalieren die Esperamicine in die DNA<sup>20</sup> und werden dort durch ein Nucleophil an der Trisulfidgruppe angegriffen. Nach nucleophiler konjugater Addition erfolgt Cycloaromatisierung und H-Abstraktion. Trotz einiger Nebenwirkungen hat Esperamicine A<sub>1</sub>, der bekannteste Vertreter der Esperamicine, die Phase I der klinischen Prüfung passiert<sup>21</sup> und befindet sich in der Phase II<sup>1b</sup>.

### 1.1.4 Dynemicine

Das Dynemicin A, die erste Verbindung dieser Endiin-Unterklasse, wurde 1989 vorgestellt, es wurde aus der Fermentationsbrühe von *Micromonospora chersina* isoliert<sup>5a</sup>. Dieses violettfarbene Cytostatikum besitzt eine hohe Aktivität gegen eine Vielzahl von Tumorzellarten und verlängert die Lebensdauer von Mäusen, die mit P 388-Leukämie und B 16-Melanomzellen geimpft wurden<sup>22</sup>. Zudem zeigen die Dynemicine *in vivo* antibakterielle Aktivität bei geringer Nebenwirkung, so daß auch die Dynemicine vielversprechende Kandidaten für die pharmakologische Anwendung sind. Wie die Esperamicine und die Calicheamicine enthält die Molekülstruktur der Dynemicine einen zehngliedrigen Ring mit einer 1,5-Diin-3-en-Einheit. Die Verknüpfung dieser Einheit mit dem Anthrachinonchromophor der Anthracyclin-Cytostatika/Antibiotika<sup>23</sup> bilden jedoch einen deutlichen Unterschied zu den zuvor beschriebenen. Interessante Arbeiten von Myers et al.<sup>24</sup> konnten zeigen, daß Dynemicin-Analoga, die besser interkalieren, weniger potent sind. In Abbildung 3 ist der vorgeschlagene und durch eine Vielzahl von Experimenten bekräftigte Wirkmechanismus wiedergegeben<sup>25a-c</sup>. Als Hypothese für die Wirkungsweise von Dynemicin A **1.4** werden Interkalation und Bindung in der kleinen Furche postuliert, dem eine durch Bio-reduktion ausgelöste Reaktionskaskade folgt. Das Anthrachinol **3.1** lagert unter Epoxidöffnung zum Chinonmethid **3.2** um, das von einem Nucleophilen angegriffen wird. Die instabile Verbindung **3.3** geht die Bergman-Cyclisierung ein.

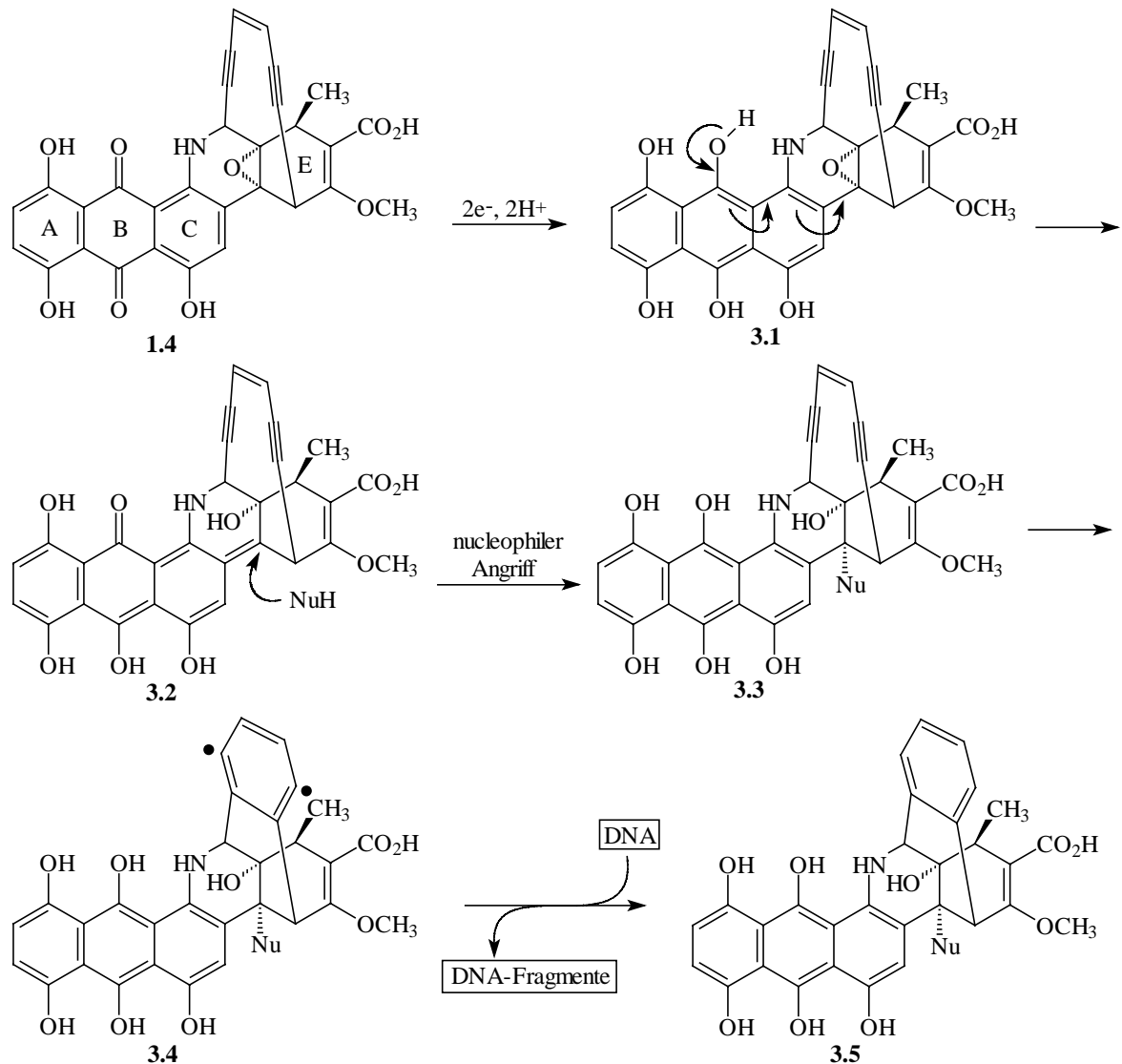


Abbildung 3 Vorgeschlagener Wirkungsmechanismus von Dynemicin A

Das Diradikal **3.4** stabilisiert sich durch H-Abstraktion aus der DNA, was zu Einfach- und Doppelstrangbrüchen in der DNA führt.

### 1.1.5 Die weiteren Vertreter der Endiine

Weitere isolierte Endiine sind der C 1027-Chromophor, das Namenamicin und das Kedarcidin. Der C 1027-Chromophor wurde von einer japanischen Arbeitsgruppe isoliert<sup>7</sup>. Die Kernstruktur weist große Ähnlichkeit mit denen des Kedarcidin und des Neocarzinostatin auf. Die Endiineinheit ist Teil eines neungliedrigen Ringes, der am Brückenkopf eine weitere Doppelbindung aufweist, die als Auslöser fungiert.

Das Namenamicin wurde 1996 als neuester Vertreter der Endiin-Familie von dem Arbeitskreis von Ireland und Maiese aus *Polysyncrotan lithostrotum* isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt<sup>26</sup>. Die Tierart, aus der dieses Endiin isoliert wurde, ist ein zu den Wirbeltieren gehörendes Manteltier. Namenamicin trägt die gleiche Endiineinheit wie die Calicheamicine.

Das Kedarcidin wurde 1991, wie einige seiner Vorgänger der Endiin-Familie, von Mitarbeitern der Bristol Myers Squibb Gruppe entdeckt. Es wurde aus einer Bakterienkultur *Actinomycete* L 585-6 isoliert<sup>6a</sup>. Es besteht aus einem Protein von 114 Aminosäuren und einem Chromophor, der nicht kovalent an das Protein gebunden ist. Der Chromophor ist in Lösung äußerst instabil<sup>27</sup> und enthält, wie im Neocarzinostatin, ein neungliedriges, cyclisches Endiin. Kedarcidin zeigt eine starke Aktivität gegen P 338-Leukämie- und B 16-Melanomzellen, sowie gegen grampositive Bakterien.

## 1.2 Analoge Verbindungen des Dynemicins

Seit die Struktur von Dynemicin A bekannt ist, wurde eine große Zahl von analogen Verbindungen synthetisiert. Diese Analoga können hinsichtlich ihrer Strukturmerkmale oder ihrer Ähnlichkeiten in Bezug auf die Aktivierung klassifiziert werden. Während bei den meisten der Anthrachinonteil des Dynemicins auf C- und D-Ring reduziert wurde, besitzen alle diese analogen Verbindungen die zehngliedrige Endiin-Einheit.

### 1.2.1 Analoga mit Abgangsgruppe am Stickstoff

Wie in der Einleitung dargestellt, wird zur Aktivierung des Dynemicins ein elektronenreiches aromatisches System generiert, welches im resultierenden Anthrachinol **3.2** durch die Aminofunktion und die benachbarten Hydroxygruppen die Öffnung des Epoxides bedingen. So ergibt sich als Stabilisierungsmöglichkeit die Überführung des Stickstoffs in ein Carbamat. Damit verbunden ist die Änderung der Eigenschaft des C-Rings als Elektronendonator. Dieses Konzept wurde zuerst von Nicolaou et al. demonstriert. Die aktivste Verbindung in dieser Reihe war das Endiin **4.1**. Die *in vitro*

Cyclotoxizität ( $IC_{50}$ ) gegen verschiedene Zelltypen reichte von  $10^{-5}$  bis  $10^{-14}$  M. Diese hohe Aktivität war auf die langsame Freisetzung des Amines zurückzuführen, die unter milden Bedingungen bei einem pH-Wert von 7.4 durchgeführt wurde<sup>28a,b</sup>.

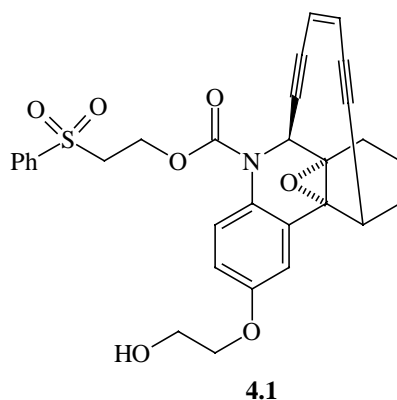


Abbildung 4 Dynamicinanaloge Verbindung **4.1**

Wender et al. stellten analoge Verbindungen des Dynamicins her, die den C- und D-Ring der Leitverbindung enthielten. Zu erwähnen sind die Bedingungen der Makrocyclisierung (Kap. 3.3) zum Endiin. Um die Retrocyclisierung zu verhindern, wurde das Alkoholat mit Acetanhydrid abgefangen. Die Ausbeute betrug 55%, die Acetylgruppen konnten leicht entfernt werden (Bariumhydroxid in Methanol).

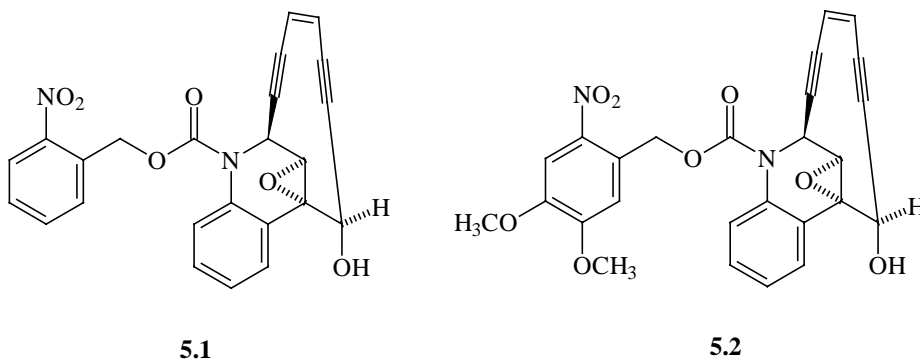


Abbildung 5 Dynamicinanaloge Verbindungen **5.1** und **5.2**

In diesen Analoga wurden die Eigenschaften des Stickstoffs als Elektronendonator durch Nitrobenzylcarbamate zeitweilig blockiert. Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge größer als 300 nm führte zur Abspaltung der Carbamatgruppe und nachfolgend zum Cyclisierungsprodukt<sup>29a-c</sup>.



## 1.2.2 Analoga mit Chinon-Trigger

Die Bergman-Cyclisierung wird durch Öffnung des Epoxides hervorgerufen, der wiederum die Reduktion des Anthrachinons zum Anthrachinol vorausgeht. Damit dient das Chinon der „Deaktivierung“ des Endiines. Mit der Darstellung von Analoga, die einen geeigneten Chinon tragen, wurde das Dynemicin A als Leitstruktur verwandt und das von der Natur vorgegebene Aktivierungskonzept übernommen. Einige dieser Analoga zeigten beeindruckende Aktivitäten. Danishefsky et al. synthetisierten und testeten die Chinonimine **6.1** und **6.2**. Obwohl man aufgrund des kleineren Arylteiles eine geringere Bindungsaktivität an die DNA erwarten würde, reichten die gemessenen *in vitro*-Werte von  $2 \times 10^{-8}$  bis  $5 \times 10^{-10}$  M. Auch die *in vivo*-Tests erbrachten gute Ergebnisse. Bei einer täglichen Dosis von 0.5 mg/kg in einem Zeitraum von 7-10 Tagen wurde eine Verkleinerung des Tumervolumens von 42-63% gemessen. Verglichen mit dem gut bekannten und zur Heilung eingesetzten Mitomycin C, welches die Tumormasse unter diesen Bedingungen um 29% reduziert, ist das Ergebnis bemerkenswert<sup>30a,b</sup>.

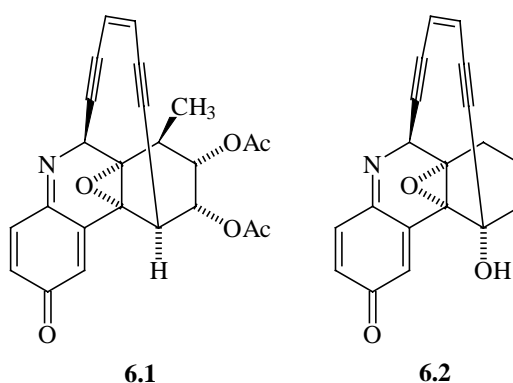


Abbildung 6 Dynemicinanalogue Verbindungen **6.1** und **6.2**

## 2 Aufgabenstellung

Das Dynemicin A stellt mit der Kombination von Anthrachinon und Endiin eine interessante Leitverbindung dar. Durch Variation des Aromaten und Anknüpfung anderer Reste im E-Ring sollten dynemicinanaloge Verbindungen dargestellt werden. Die Aromaten können durch Metall-katalysierte Kupplungsreaktionen in das Molekül eingeführt werden, wobei verschiedene Aromaten untersucht werden sollten. Durch unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zum Grundgerüst sollte man zu modifizierten Dynemicin-Verbindungen gelangen. Die retrosynthetischen Schritte sind im jeweiligen Kapitel beschrieben.

Diese neuen Analoga sollten ein Epoxid als Blockierfunktion haben und, verglichen mit dem Dynemicin A, kein Stickstoff im Molekül tragen. Damit kann zum einen die Synthese vereinfacht werden. Zudem kann man der Frage nachgehen, welchen Einfluß der Stickstoff-Heterocyclus auf Wirkung, Stabilität und Reaktivität hat. Der Stickstoff könnte mehrere Funktionen erfüllen. Zum einen als Protonendonator bei der Aktivierung der Verbindung. Weiterhin als Elektronendonator für die Epoxidöffnung und zur Fixierung des Anthrachinons mit dem E-Ring in einer planaren Anordnung über den Heterocyclus.

Durch die Einführung des Aromaten in einem späten Reaktionsschritt kann der Einfluß verschiedener Aromaten hinsichtlich der Stabilität und der Reaktivität untersucht werden. Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist die Frage nach der Oxidierbarkeit des Aromaten zum Chinon, welches die eigentliche aktive Verbindung darstellt. Zur Oxidation von Phenolen bieten sich mehrere Möglichkeiten an, wie zum Beispiel Fremys Salz (Kaliumnitrosodisulfonat)<sup>31a,b</sup>, Cer(IV)-ammoniumnitrat<sup>32a-c</sup>, Bis(trifluoracetoxyiodbenzol)<sup>33a,b</sup> oder *t*-BuOOH/RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>34</sup>.

Durch die Reduzierung des Dynemicin A auf seine fundamentalen Struktureinheiten - Chinonsystem, Epoxid und Endiin - sollte die komplexe molekulare Struktur vereinfacht werden und strukturell einfache Analoga zugänglich sein. Die Stabilität des Dynemicin A wird durch die vom Epoxid hervorgerufene Ringspannung gewährleistet. Der Schalter (*Trigger*) soll die Interkalation in die DNA gewährleisten und mit einer Reaktionskaskade das Epoxid öffnen.

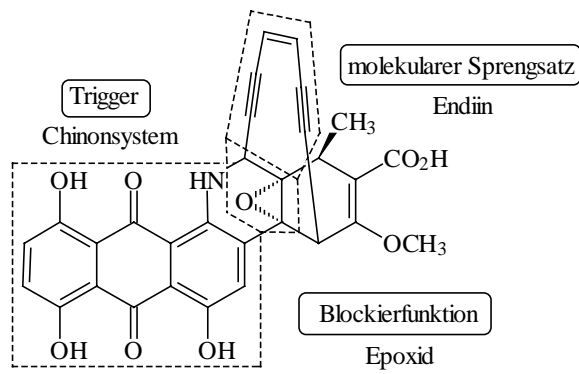
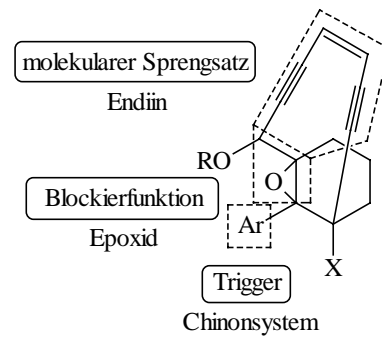
**Dynemicin A****Dynemicin-Analoga**

Abbildung 7 Struktureinheiten des Dynemicins

Die damit verbundene Verkleinerung der Ringspannung führt zur Annäherung der beiden Enden der Dreifachbindung. Es kommt zur Bergman-Cyclisierung. Das gebildete Diradikal besitzt cytotoxische Eigenschaften, da es sich durch Abstraktion von Wasserstoffatomen aus der DNA stabilisiert. Auf den Wirkungsmechanismus wurde im Kapitel 1.1.4 eingegangen.

### 3 Theoretischer Teil

#### 3.1 Betrachtungen zu Reaktivität der Endiin- und Eninallen-Systeme

Bei der Betrachtung der Reaktivität soll auf verschiedene Konzepte eingegangen werden. Die zellschädigende Wirkung der Endiine beruht auf deren Fähigkeit, nach einer Aktivierung ein 1,4-benzoides Diradikal zu bilden, das sich unter Wasserstoff-Abstraktion aus der DNA stabilisiert. Dies hat Einfach- und Doppelstrangbrüche zur Folge. Bei den Calicheamicinen, Esperamicinen und Dynemicinen entsteht das benzoide Diradikal aus einem 1,5-Diin-3-en-System, während beim Neocarzinostatin, Kedarcidin und vermutlich beim C-1027-Chromophor ein konjugiertes Eninallen bzw. ein Enincumulen beteiligt ist.

Die Cycloaromatisierung von Endiinen in benzoide Verbindungen wurde bereits von Masamune et al.<sup>35</sup> beschrieben, jedoch ohne dabei die Zwischenstufe eines Diradikales zu formulieren. Bergman et al.<sup>36a-d</sup> veröffentlichten Ergebnisse von Untersuchungen, die mit Hilfe mechanistischer Studien 1,4-Diradikale als Zwischenstufe der Cycloaromatisierung zeigten. Für den einfachsten Vertreter der Endiine, das (Z)-Hexa-1,5-diin-3-en, wurde eine Halbwertszeit von 30 s bei 200 °C gemessen, was einer Aktivierungsbarriere von 134 kJ/mol entspricht<sup>36</sup>.

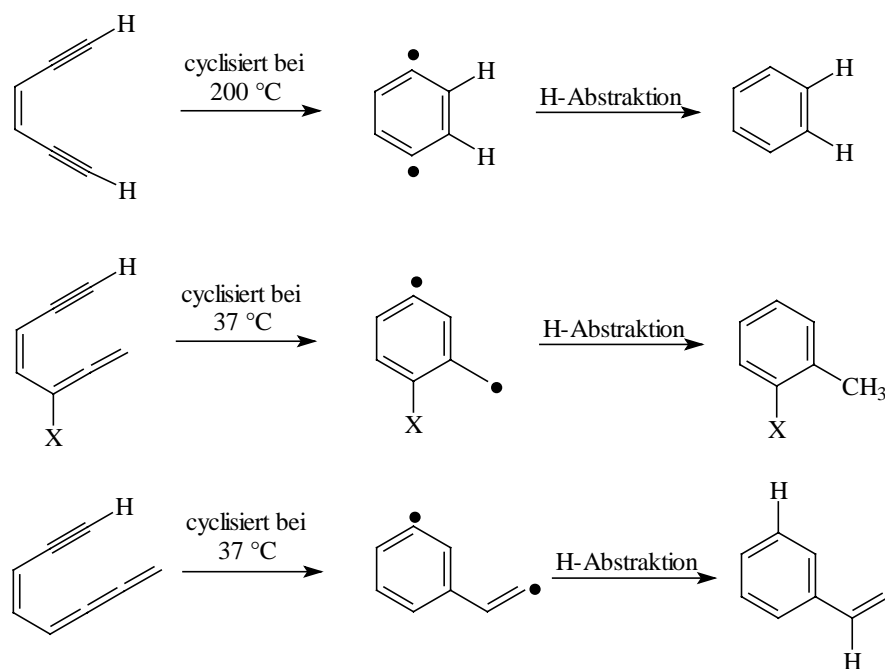
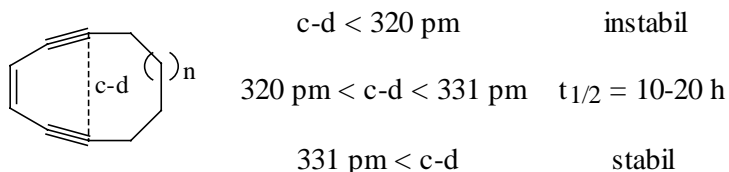


Abbildung 8 Bergman- und Myers-Cycloaromatisierung

Myers et al.<sup>12a-c</sup> beschrieben die Cycloaromatisierung von Eninalen-Systemen, die deshalb auch häufig als Myers-Cyclisierung bezeichnet wird.

Ist die Endiin-Einheit Teil eines mittelgroßen Ringes, verringert sich die Aktivierungsbarriere zum Teil drastisch. Ist die Ringspannung im Grundzustand bereits sehr groß, kann dies dazu führen, daß die Cycloaromatisierung spontan eintritt. Es liegt nahe, nach der Korrelation zwischen der Ringspannung und der Aktivierungsbarriere der Bergman-Cyclisierung zu suchen.

Durch Untersuchungen an unsubstituierten, monocyclischen Endiinen konnten Nicolaou et al.<sup>37a,b</sup> einen Zusammenhang zwischen der Stabilität einer Verbindung und dem Abstand der beiden Enden der Dreifachbindung, dem sogenannten c-d-Abstand, feststellen. Sie stellten eine Regel auf, die bei physiologischen Temperaturen gilt:



Für substituierte, monocyclische und vor allem bicyclische Endiine gilt diese Regel nur mäßig, beziehungsweise gar nicht. Synder<sup>38a,b</sup> zeigte, daß die Reaktivität von gespannten Endiinen gut mit der Differenz der Spannungsenergien zwischen Grund- und Übergangszustand korreliert.

Da der Übergangszustand der Bergman-Cyclisierung als produktähnlich betrachtet werden kann<sup>39</sup>, wurde von Magnus et al.<sup>40</sup> eine einfache Methode eingeführt, um die Reaktivität von gespannten Endiinen abzuschätzen. Dabei wird die Energie der Produkte verglichen, die mit Hilfe von Kraftfeldrechnungen zugänglich ist. Mit dieser Methode können jedoch nur Systeme mit ähnlicher Spannungsenergie des Grundzustandes verglichen werden.

Um einen Vergleich zwischen verschiedenen Endiinsystemen ziehen zu können, betrachten Maier et al.<sup>41</sup> die Differenz der Spannungsenergie zwischen Produkt (als Ersatz für den Übergangszustand) und dem Edukt [ $\Delta SE = SE(\text{“TS“}) - SE(\text{GS})$ ]. Voraussetzung für das Konzept ist, daß der Übergangszustand der Bergman-Cyclisierung produktähnlich ist<sup>39</sup>.

### 3.2 Kraftfeldrechnung

Wie im vorangegangenen Kapitel gezeigt wurde, gibt es mehrere Modelle zur Reaktivitätsabschätzung von Endiinen. Das Nicolaou-Modell gilt nur für monocyclische Endiine, die Methode von Synder bedarf einigen Rechenaufwandes, während sich mit dem Modell von Magnus nur Endiine ähnlicher Struktur miteinander vergleichen lassen. Auf das von Maier et al.<sup>41</sup> entwickelte Modell soll im folgenden näher eingegangen werden.

Für das Design von Prodrugs, welche bereits ein Endiin enthalten, ist die Abschätzung der Reaktivität bzw. Stabilität außerordentlich wichtig. Die Reaktivität von bicyclischen Endiinen läßt sich am besten durch Betrachtung der Spannungsenergien im Übergangs- und Grundzustand verstehen. Stellvertretend für den Übergangszustand wird die Spannungsenergie des aromatisierten Produktes verwendet. Diese Näherung kann gemacht werden, da der Übergangszustand der Bergman-Cyclisierung produktähnlich ist<sup>39</sup>. Das bedeutet, daß die Spannungen im Produkt die Spannungen im Übergangszustand widerspiegeln. Ein hoher  $\Delta SE$ -Wert bedeutet eine hohe Stabilität des Endiins. Wie sich zeigte, korreliert die Reaktivität eines Endiins sehr gut mit der Differenz der Spannungsenergien zwischen Endprodukt und Grundzustand. Wie in der Tabelle 1 illustriert, ergibt sich für verschiedene kleine Ringe eine Stabilisierung der Endiine.

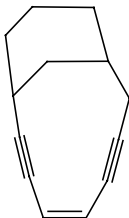
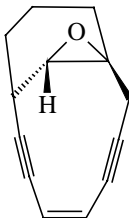
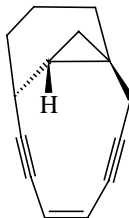
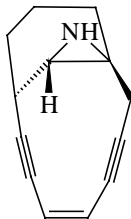
				
SE ("TS")	63.8	249.5	250.6	210.4
SE(GS)	57.8	124.4	142.4	116.0
$\Delta SE$ [kJ/mol]	<b>6.0</b>	<b>125.1</b>	<b>108.2</b>	<b>94.4</b>

Tabelle 1 Berechnete  $\Delta SE$ -Werte für gespannte Endiine mit kleinen Ringen als Blockierfunktion

Die Stabilität der Dynamicine beruht auf der Epoxidfunktion. Der entsprechende Ausschnitt aus dem Dynamicin läßt erkennen, daß sich das Epoxid in einer *trans*-Anellierung zum 10-Ring befindet. Da sich im Verlauf der Bergman-Cyclisierung das

Ringsystem verkleinert, bedingt das *trans*-Epoxid einen hochgespannten Übergangszustand der Cycloaromatisierung.

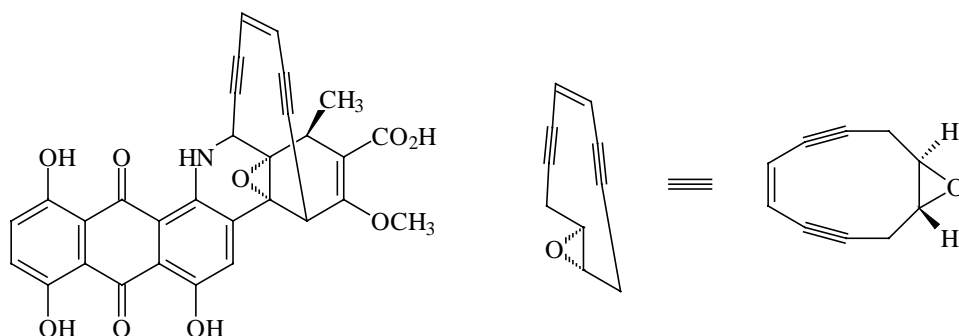


Abbildung 9 *trans*-Anellierung beim Dynemicin A

### 3.3 Die Ringschlußreaktion als Zugang zu Makrocyclen

Ein kritischer Schritt für den Aufbau dynemicinanaloger Verbindungen ist der Ringschluß zum gespannten zehngliedrigen Endiin. Prinzipiell lassen sich bicyclische Verbindungen aus substituierten Monocyclen durch Ringschluß- oder Diels-Alder Reaktion aufbauen. Die Anwesenheit des Endiins eröffnet verschiedene Möglichkeiten zum Ringschluß. Zum einen läßt sich die formale Acetylidaddition an eine Carbonylfunktion (Keton, Aldehyd) durchführen. Zum anderen kann die Knüpfung einer propargylischen C-C Bindung über die Nicholas-Reaktion genutzt werden<sup>42a-c</sup>. Weitere Strategien, die im Bereich der Synthese bicyclischer Endiine erprobt wurden, sind die intramolekulare Diel-Alder Reaktion<sup>43</sup>, sowie die doppelte Stille-Kupplung<sup>30a,44</sup>.

Am häufigsten wird die intramolekulare Acetylidaddition verwendet, für die je nach Substrat verschiedene Varianten möglich sind. Diese sollen im folgenden kurz vorgestellt werden.

Bei der Basen-induzierten Reaktion, bei der metallierte Hexamethyldisilazane oder LDA Verwendung finden, wird das freie Acetylen bei tiefen Temperaturen deprotoniert<sup>45a-d</sup>. Das dabei entstehende Acetylid-Anion addiert intramolekular an den Aldehyd. Der erhaltene Bicyclus enthält ein sekundäres Alkoholat, das von einem Elektrophil abgefangen werden kann. Dadurch können auch Gruppen eingeführt werden, die eine spätere Bindung an ein Saccharid oder Peptid erlauben.

Die Fluorid-katalysierte Ringschlußreaktion wird vor allem bei der Synthese von dynemicinanalogen Verbindungen angewendet. Bei dieser Reaktion wird mit Fluorid die TMS-Schutzgruppe des Acetylens abgespalten. Das intermediär Acetylid addiert intramolekular an den Aldehyd<sup>29,46a-d</sup>. Häufig werden Produkte erhalten, in denen die TMS-Schutzgruppe auf den neu entstandenen sekundären Alkohol übertragen wird.

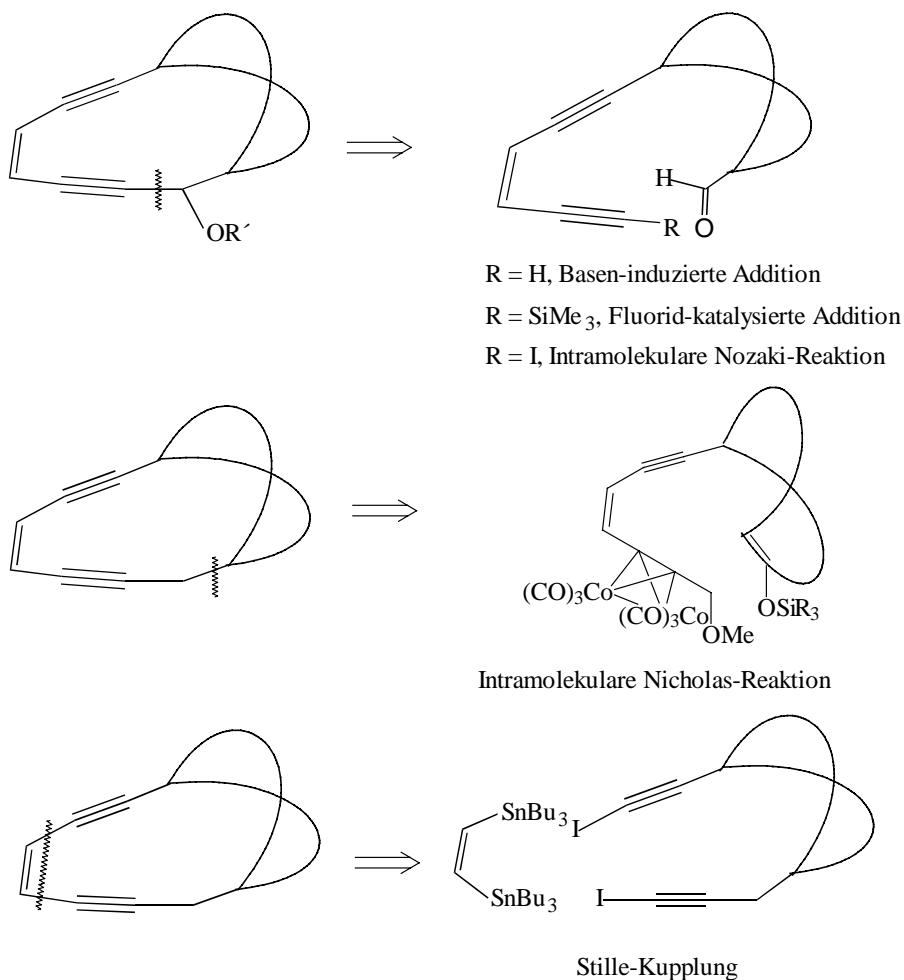


Abbildung 10 Synthese von Makrocyclen durch Ringschlußreaktionen

Eine weitere Variante für eine Ringschlußreaktion stellt die intramolekulare Nozaki-Reaktion dar. Bei dieser metallorganischen Variante wird ein Iodacetylen mit Chrom(II)-chlorid, das katalytische Mengen Nickel(II)-chlorid enthält, an einen Aldehyd gekuppelt<sup>47a-d</sup>.

Eine elegante Methode ist die doppelte Palladium-katalysierte Stille-Kupplung, die für die Darstellung dynemicinanaloger Verbindungen Verwendung findet.

Bei allen Ringschluß-Varianten muß in hoher Verdünnung gearbeitet werden, um intermolekulare Additionsreaktion, die zu Dimeren führen, zu verhindern.



### 3.4 Der D-(-)-Chinasäure-Zugang

Das Dynemicin A trägt als Substituenten am Cyclohexenring (E-Ring) einen Methylether und eine Carbonsäure. Mit der Wahl von D-(-)-Chinasäure als Edukt für den Zugang zu einem Analogon, in dem die Naturstoff den E-Ring der Leitverbindung bildet, sollte zum einen der Einfluß der Substituenten auf die Aktivität der Verbindung untersucht werden. Zum anderen bestand die Möglichkeit, zu optisch aktiven Endiinen zu gelangen. Zuerst sollte untersucht werden, wie aus dem chiralen Naturstoff ein Enon modifiziert werden kann. Bei dem Aufbau der Edukte konnte auf Arbeiten aus der Literatur zurückgegriffen werden. So haben Shing und Tang D-(-)-Chinasäure als Ausgangsmaterial für die Synthese verschiedener Zuckerderivaten verwendet<sup>48a,b</sup>. Ulibarri et al. nutzten die Chinasäure als Ausgangsstoff für die Darstellung der bicyclischen Grundstruktur von Esperamicin-A<sub>1</sub><sup>49</sup>.

#### 3.4.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch sollte dabei entsprechend Abbildung 11 vorgegangen werden.

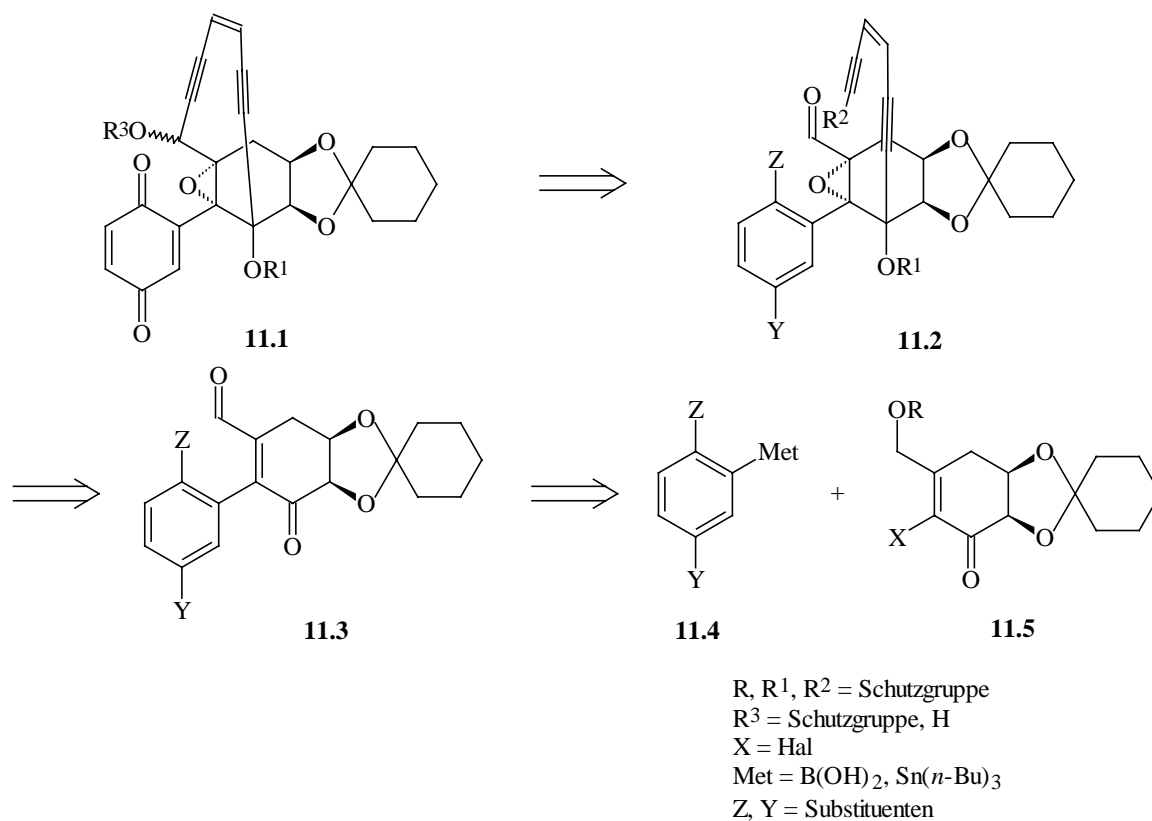


Abbildung 11 Retrosynthese des Chinasäure-Zugangs

Über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion sollte das Enon **11.5** mit einer C-1-Seitenkette, die einen geschützten Alkohol trägt, mit einem Aromaten **11.4** verknüpft werden. Nach Aufbau der Endiineinheit sollte der entschützte Alkohol zum Aldehyd **11.2** oxidiert und somit zum Elektrophil für die Ringschlußreaktion des freien Acetyls werden. Nach erfolgtem Ringschluß sollte der Aromat zum Chinon **11.1**, der aktiven Spezies, oxidiert werden<sup>50</sup>. Es ergaben sich drei Teilschritte für den Aufbau des Cyclohexenylderivats:

- Darstellung eines Cyclohexenonderivats **12.1** aus der D-(-)-Chinasäure **1**
- Halogenierung in der  $\alpha$ -Position zu **12.2**
- Stille- oder Suzuki-Kreuzkupplung zu **12.3**

Die Teilschritte sind in Abbildung 12 wiedergegeben.

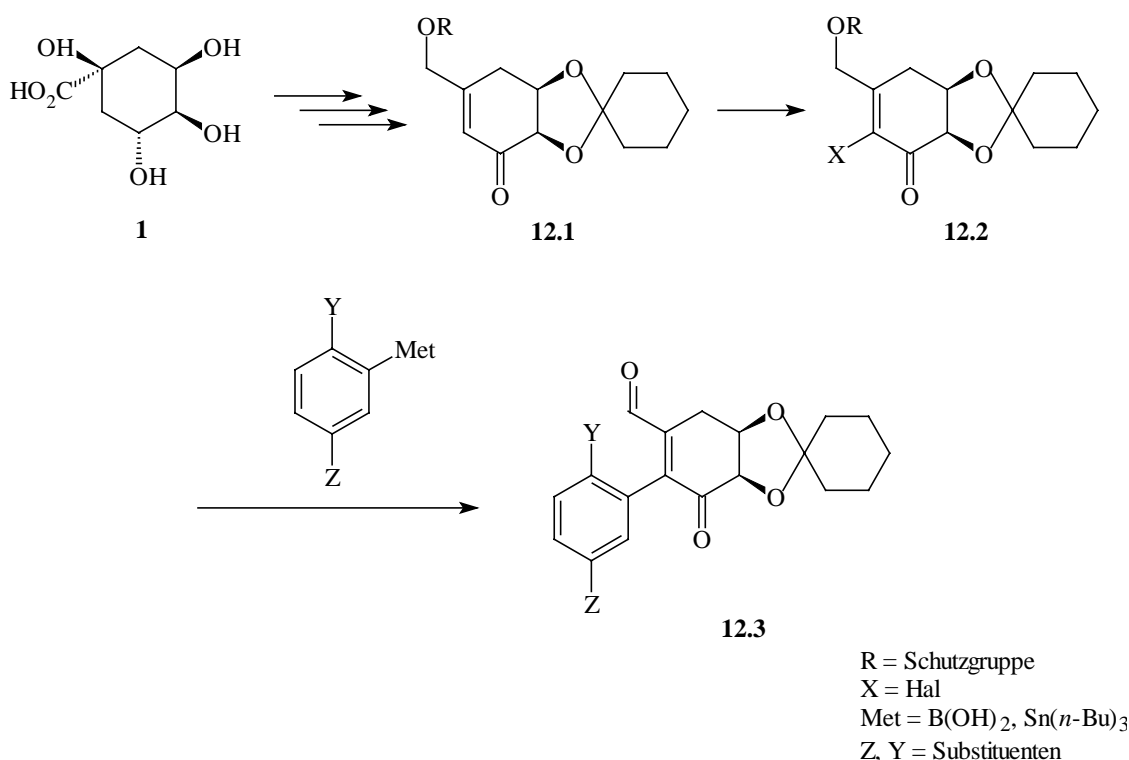


Abbildung 12 Teilschritte bei dem Aufbau des Cyclohexenylderivats **12.3**

### 3.4.2 Darstellung des Enons **7** aus D-(-)-Chinasäure **1**

Edukt für den Syntheseweg bildete das aus der Literatur bekannte Diol **5**, welches aus der D-(-)-Chinasäure **1** in fünf Stufen zugänglich ist<sup>48b</sup>. Lactonisierung und gleichzeitige

Ketalisierung zu **2** erfolgt in einer Ausbeute von 45% durch Umsetzung von **1** mit Cyclohexanon und einem sauren Ionenaustauscher in siedendem Benzol am Wasserabscheider. Als sehr gute Alternative zum Ionenaustauscher erwies sich *p*-Toluolsulfonsäure<sup>49</sup>, die Ausbeute betrug 61%. Die Öffnung des Lactonringes erfolgte durch die Umsetzung mit Natriumalkoholat in Methanol. Bessere Ausbeuten (81%) wurden mit Methylmagnesiumbromid in Methanol erhalten<sup>51</sup>. Der erhaltene Methylester **3** wurde im nachfolgenden Schritt mit Pyridiniumchlorochromat unter Zusatz von aktiviertem Molsieb in Ausbeuten von 56% zum Enon **4** oxidiert. Reduktion mit DIBAL-H in Toluol ergab das Diol **5** in Ausbeuten von 84%. Der Angriff des Hydrides erfolgt von der dem Ketal abgewandten Seite.

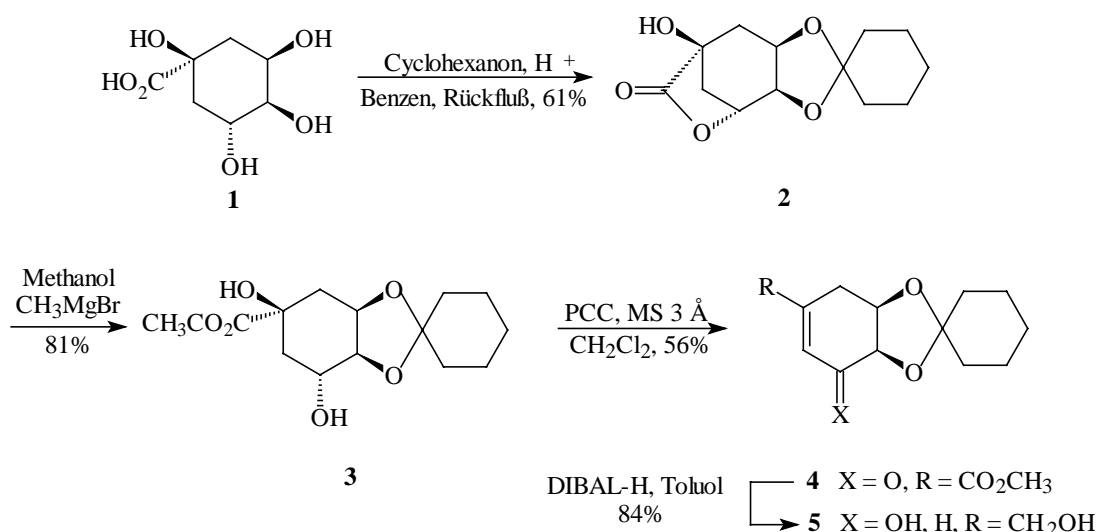


Abbildung 13 Darstellung des Diols **5** aus D-(-)-Chinasäure **1**

Entsprechend der Abbildung 14 wurde die Verbindung **7** dargestellt. Nach Schützen des primären Alkohols als TBS-Ether **6** durch die Umsetzung mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol (Ausbeute: 68%) konnte der sekundäre Alkohol oxidiert werden. Als Oxidationsmittel diente das Dess-Martin-Periodinan, die Ausbeute an **7** betrug 82%.

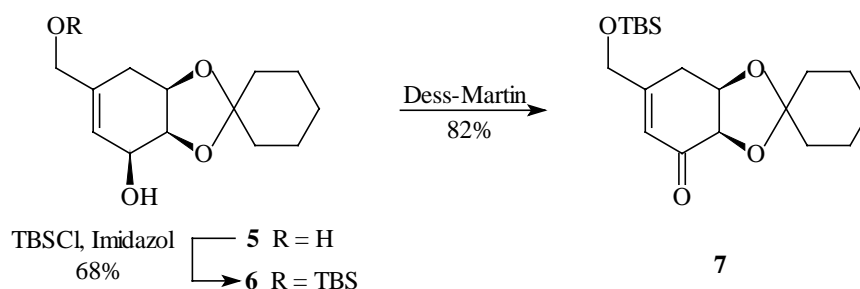


Abbildung 14 Synthese der Verbindung **7**

3.4.3  $\alpha$ -Bromierung der  $\beta$ -substituierten Cyclohexenone

Das für die Kupplungsreaktion benötigte  $\alpha$ -Bromoenon sollte durch die Umsetzung des Enons **7** nach einer von Wellman et al.<sup>52</sup> gegebenen Arbeitsvorschrift dargestellt werden. Entsprechend dieser Arbeitsvorschrift wurde das Enon in Tetrachlormethan vorgelegt und eine Lösung von Brom in Tetrachlormethan langsam zugetropft, wobei nach Beobachtung der Autoren eine Entwicklung von Bromwasserstoff während der ersten 90% der Reaktionszeit nicht beobachtet wurde. Nach beendeter Addition wurde Pyridin als Base zugesetzt.

Die Reaktion des Enons **7** mit Brom führte zum Bromoenon **8** in einer Ausbeute von 54%. Als Nebenprodukt wurde der Aldehyd **9** isoliert (12%), der durch Oxidation des Alkohols entstand. Die angegebene Ausbeute wurde bei einer Ansatzgröße von 100 mg Edukt (0.28 mmol) erreicht.

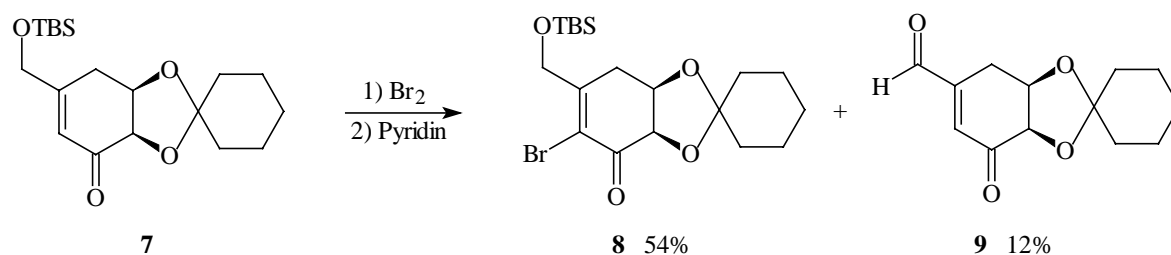


Abbildung 15 Synthese des Bromoenons **8**

Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob das isolierte Nebenprodukt nach dem Abspalten der Silylschutzgruppe durch Oxidation mit Brom entstand, oder ob die allylische Bromierung an der CH<sub>2</sub>-Gruppe zu einer instabilen Bromallylverbindung führte, die zum Aldehyd weiter reagiert<sup>53</sup>. Ein bromierter Aldehyd wurde nicht isoliert.

Bei der Umsetzung des Enons **7** mit Brom kam es bereits während der Bromaddition zur Entwicklung von Bromwasserstoff. Die Base mußte sofort nach beendeter Brom-Addition zugesetzt werden, um den Angriff der Säure auf das Ketal zu verhindern. Verständlich wird dieser Sachverhalt, wenn man von einem Additions-Eliminierungsschritt ausgeht (Abbildung 16).

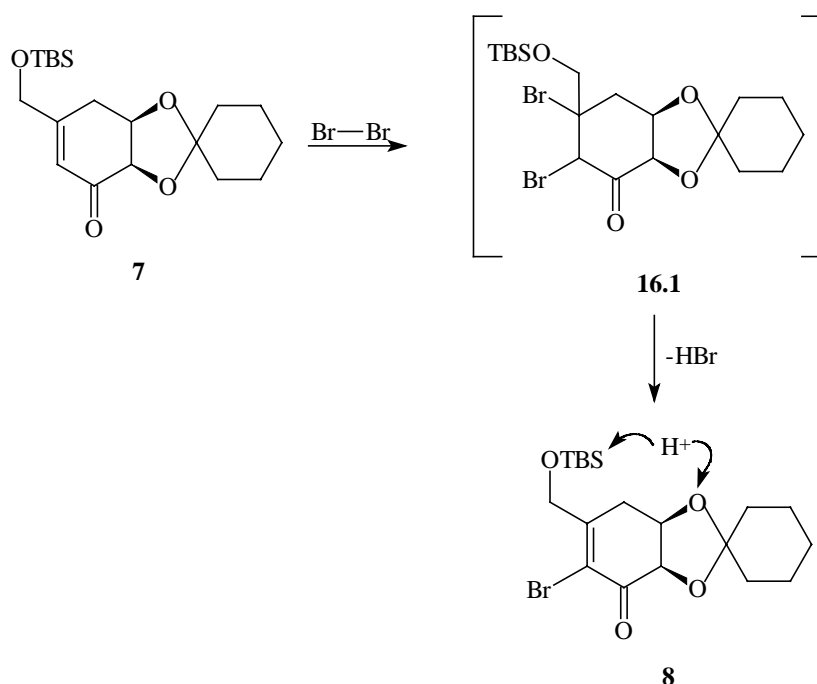


Abbildung 16 Mechanistische Betrachtung zur Synthese von Verbindung

Dabei bildet Brom mit dem Olefin ein instabiles 1,2-Dibromid, welches sich unter Eliminierung von HBr zum Bromoenon umsetzt. Tatsächlich konnte ein Dibromid **16.1** in keiner Reaktion nachgewiesen oder isoliert werden. Als weiterer Hinweis kann die dünnschichtchromatographische Kontrolle vor und nach der Basenaddition gewertet werden. Bereits vor der Addition der Base lagen Produkt und Nebenprodukt vor. Die Base verhindert durch Neutralisation die Zerstörung des Moleküls. Von entscheidender Bedeutung bei dieser Reaktion war die Ansatzgröße. Mit 100 mg (0.28 mmol) Edukt wurde eine Ausbeute von 54% erreicht. Bei Verdopplung der Ansatzgröße auf 200 mg und Addition der entsprechenden Mengen an Brom und Base wurden nur 8% an Produkt isoliert. Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

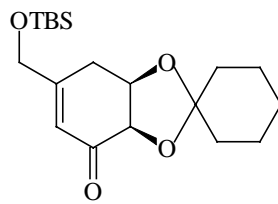
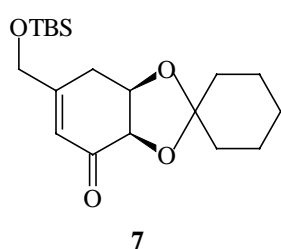
	Menge an Edukt	Base	Isolierte Ausbeute
 <p style="text-align: center;">7</p>	0.10 g (0.28 mmol)	Pyridin	54%
	0.20 g (0.57 mmol)	Pyridin	8%
	0.53 g (1.5 mmol)	Triethylamin	9%
	0.97 g (2.8 mmol)	Pyridin	8%
	2.2 g (6.2 mmol)	Triethylamin	5%

Tabelle 2 Bromierungsversuche des Enons 7

In Übereinstimmung mit dem diskutierten Mechanismus in Abbildung 16 kann aus den angegebenen Ausbeuten geschlußfolgert werden, daß durch die Eliminierung von HBr die organischen Substanzen zerstört werden. Der Zusatz einer Base vor der Bromaddition führte zu keinem befriedigenden Ergebnis. Bei der Verwendung der Base Triethylamin wurde dünnschichtchromatographisch nur Edukt festgestellt. Auch die sterisch gehinderten Basen DABCO und die Hünig-Base verhinderten die Bromierung. Hier konnte ebenfalls nur Edukt zurückgewonnen werden. Mit Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat fand die Reaktion statt, wobei aber nur geringe Ausbeuten isoliert werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.



Base	Ergebnis
Triethylamin	keine Reaktion
DABCO	keine Reaktion
Hünig-Base	keine Reaktion
Natriumcarbonat	23% Produkt isoliert
Kaliumcarbonat	20% Produkt isoliert

Tabelle 3 Bromierungsversuche von Verbindung **7** in Anwesenheit verschiedener Basen

Um das Bromid in größeren Mengen zu erhalten blieb nur die Variante, die Reaktion im Maßstab mit je 100 mg Ausgangsmaterial mehrfach durchzuführen und die gesammelten Reaktionsmischungen zusammen aufzuarbeiten und zu reinigen. Somit konnte genügend Material für die Kupplungsreaktionen dargestellt werden.

#### 3.4.4 $\alpha$ -Iodierung der $\beta$ -substituierten Cyclohexenone

Neben den Umsetzungen mit Iod wurden Versuche mit Iodmonochlorid durchgeführt. Als weitere Methode wurden Umsetzungen mit Quecksilber(II)-oxid und Iod untersucht.

Durch eine Veröffentlichung von Johnson et al.<sup>54</sup> war eine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der  $\alpha$ -Iodoenonen bekannt. Durch die Umsetzung des Enons in Tetrachlormethan mit elementarem Iod in Gegenwart von Pyridin als Base sollten diese in guten Ausbeuten zugänglich sein. Aus Untersuchungen von Boße et al.<sup>55</sup>, die im

Arbeitskreis Maier durchgeführt wurden, war der große Einfluß der  $\beta$ -Seitenposition bekannt. Die Ergebnisse der Arbeiten sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

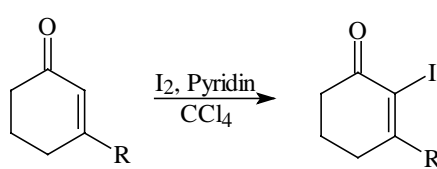
	R	Ausbeute
	H	72%
	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	79%
	CH <sub>2</sub> OMOM	75%
	CH <sub>2</sub> OPiv	38%
	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0%

Tabelle 4 Ergebnisse der Iodierungen in Abhängigkeit vom Substituenten R

Bei dem Versuch zur Darstellung eines  $\alpha$ -Iodoenons unter den angegebenen Reaktionsbedingungen (4 Äq. I<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>/Pyridin im Verhältnis 1:1 als Lösungsmittel) konnte trotz mehrtätiger Reaktionszeit nicht das gesuchte Produkt isoliert werden. Untersucht wurde ebenfalls, ob aus den Allylalkoholen **6** und **10** die Iodverbindungen zugänglich sind. Die so erhaltenen Verbindungen sollten nach der Umsetzung zu den Enonen oxidiert und entsprechend der Syntheseplanung weiter umgesetzt werden.

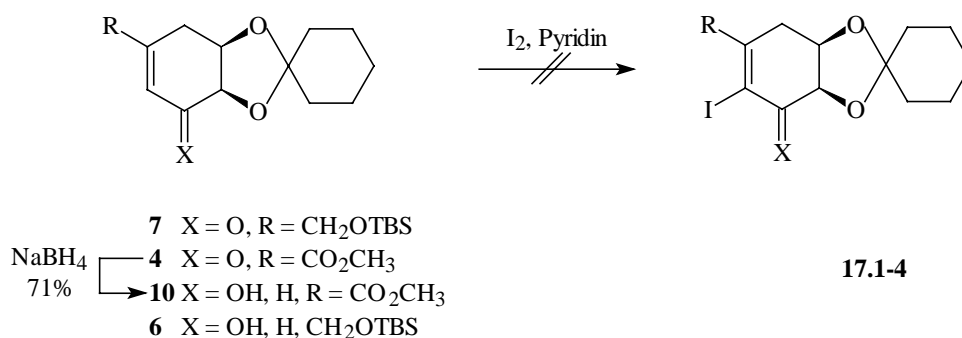


Abbildung 17 Iodierungsversuche zur Synthese der Iodoverbindungen **17.1-4**

Edukt	Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Reaktionszeit	Produkt
<b>7</b>	4 Äq. Iod, CCl <sub>4</sub> /Pyr., RT	7d	-
<b>4</b>	4 Äq. Iod, CCl <sub>4</sub> /Pyr., RT	7d	-
<b>10</b>	4 Äq. Iod, CCl <sub>4</sub> /Pyr., RT	7d	-
<b>6</b>	4 Äq. Iod, CCl <sub>4</sub> /Pyr., RT	7d	-

Tabelle 5 Iodierungsversuche der Verbindungen **7**, **4**, **10**, **6**; <sup>a)</sup>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyr. im Verhältnis 1:1

Verbindung **10** wurde entsprechend der Vorschrift von Sing und Tang<sup>48a</sup> durch die Umsetzung mit Natriumborhydrid in Ausbeuten von 71% dargestellt. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie für die umgesetzten Enone wurde keine Reaktion beobachtet. Die Ergebnisse der Versuche sind in Abbildung 17 und in Tabelle 5 zusammengefasst. Als Ursache für diesen Sachverhalt ist der große Raumanspruch der TBS-Schutzgruppe und der elektronische Effekt des Methylesters zu nennen. Allerdings wurde für **7** eine dem Pivaloyl ester (38%) vergleichbare Ausbeute erwartet.

Als weiteres Iodierungsreagenz wurde Iodmonochlorid<sup>56</sup> untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 18 und in Tabelle 6 dargestellt.

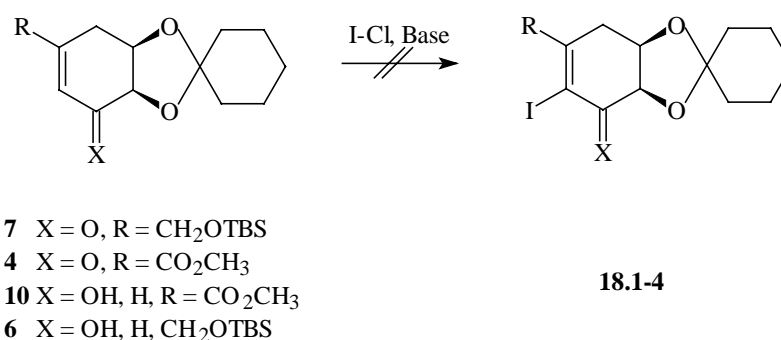


Abbildung 18 Iodierungsversuche mit Iodmonochlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Ergebnis
<b>7</b>	Triethylamin	keine Umsetzung
<b>7</b>	Pyridin	keine Umsetzung
<b>4</b>	Triethylamin	Produktgemisch
<b>4</b>	Pyridin	Produktgemisch
<b>10</b>	Triethylamin	keine Umsetzung
<b>6</b>	Triethylamin	Produktgemisch

Tabelle 6 Iodierungsversuche mit Iodmonochlorid; <sup>a)</sup>1.2 Äq. I-Cl, Lösungsmittel: 1:1-Gemisch aus Base und CCl<sub>4</sub>

Beim keinem der untersuchten Edukte wurde die gewünschte Umsetzung beobachtet. Dabei erwiesen sich einige Edukte als zu unreaktiv, andere ergaben Gemische von vielen Verbindungen, wobei eine Reinigung nicht sinnvoll erschien.



Aus einer Mitteilung von Orito et al.<sup>57</sup> wurde eine weitere Reaktionsvariante eröffnet. In dieser Arbeit wurde von Iodierungen von Alkoxybenzenen unter Verwendung von Quecksilber(II)-oxid berichtet. Durch die Umsetzung von **7** mit Quecksilber(II)-oxid und Iod konnte schließlich das gesuchte Iodoenon **11** in einer Ausbeute von 40% in Form eines gelben Feststoffes (Schmelzpunkt: 86-88°C) dargestellt werden. Weiterhin wurde 36% vom Edukt zurückgewonnen. Bei dem Enon **4** konnte unter identischen Reaktionsbedingungen keine Reaktion beobachtet werden.

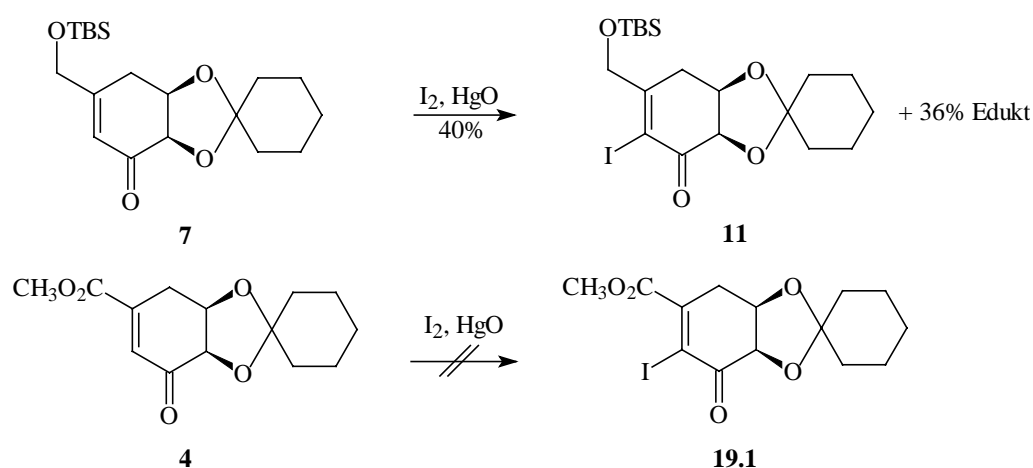


Abbildung 19 Synthese von Verbindung **11**

### 3.4.5 Darstellung von **15** durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion

Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen stellen ein wichtiges Reaktionsprinzip zur Knüpfung von C-C-Bindungen zu Aromaten dar. Dabei bietet sich zum einen die Möglichkeit, Arylmetallverbindungen mit Triflaten oder Halogeniden zu kuppeln<sup>58a-c</sup>, oder aber Arylhalogenide bzw. Aryltriflate mit Organometallverbindungen umzusetzen<sup>59a-d</sup>. Für die vorliegende Synthese erschien es zweckmäßiger, die erste Variante zu wählen, d. h. die Arylbromide durch Transmetallierung in Arylmetallverbindungen zu überführen und mit einem Cyclohexenylbromid bzw. -iodid zu kuppeln.

#### Stille-Kreuzkupplungsreaktion

Kreuzkupplungsreaktionen von organischen Halogeniden mit Organometallverbindungen gehören heutzutage zu den grundlegenden Reaktionstypen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Der Reaktionstyp der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion einer Organozinn-Verbindung mit unterschiedlichen organischen

Elektrophilen wird als Stille-Reaktion bezeichnet. Wesentliche Vorteile dieser Synthese sind die milden Reaktionsbedingungen, die leichte Zugänglichkeit der Organozinn-Verbindungen und die Vielfalt der tolerierten funktioneller Gruppen an jedem der beiden Reaktionspartner. Zudem sind die Verbindungen gegen Sauerstoff und Feuchtigkeit relativ unempfindlich<sup>60a,b</sup>. Als Nachteil muß auf die Giftigkeit der Organozinn-Verbindung hingewiesen werden. Desweiteren sind die Produkte der Kupplungsreaktionen aufgrund der hohen Menge zinnorganischer Verbindungen mitunter chromatographisch schwierig zu reinigen.

Als Aromat für den Aufbau von Dynemicinanaloga sollten Verbindungen untersucht werden, die sich leicht zum Chinon oxidieren lassen. Vorangegangene Arbeiten haben gezeigt, daß sich ein 3-Methoxyaromat nach dem Ringschluß nicht oxidieren läßt. Elektronenreiche Aromaten sollten sich leichter oxidieren lassen, daher wurde der 2,5-Dimethoxyaromat gewählt. Die Darstellung der Arylzinn-Verbindung **14** erfolgte durch die Umsetzung eines organischen Nucleophils mit Tri-*n*-butylzinnchlorid, wobei das Nucleophil durch Metallierung eines Bromides **13** erhalten wurde<sup>61</sup>. Nach dieser literaturbekannten Vorschrift wurde 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **13** mit *n*-Butyllithium metalliert und mit Tri-*n*-butylzinnchlorid umgesetzt (Abbildung 20). **13** wurde durch elektrophile aromatische Substitution von einem Wasserstoffatom durch Brom an 1,4-Dimethoxybenzol **12** dargestellt<sup>62</sup>.

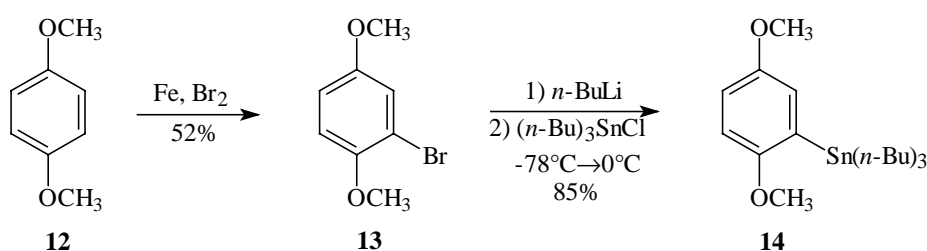


Abbildung 20 Synthese der Verbindung **14**

Zum Zeitpunkt dieser Arbeiten waren nur einige Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von Arylmetall-Verbindungen mit  $\alpha$ -Haloenonen bekannt. In einer Mitteilung von Negishi et al.<sup>63</sup> wurde auf die geringe Reaktivität von  $\alpha$ -Haloenonen bei der oxidativen Addition an Pd(0) hingewiesen, wobei weitere Schwierigkeiten durch Substitutionen in der  $\beta$ -Position der Enone zu erwarten waren. Johnson et al. berichteten über die erfolgreiche Kupplungsreaktion von  $\alpha$ -Iodoenonen mit Arylzinn-Verbindungen in Anwesenheit von Pd(II), CuI und Triphenylarsin<sup>64</sup>. Im gleichen Zeitraum beschrieben Isobe

et al. die Erweiterung der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion mit Arylzinn-Verbindungen auf  $\beta$ -substituierte  $\alpha$ -Bromoenone<sup>65</sup>. Da die Arylzinn-Verbindung eine N-Boc-Gruppe in der *ortho*-Position trug, könnte diese Reaktion einen Spezialfall darstellen, da durch den Stickstoff eine intramolekulare Aktivierung der Trialkylzinn-Verbindung zu erwarten ist<sup>59a,66</sup>.

Für die untersuchten Kupplungsreaktionen wurde NMP eingesetzt. Der von Farina und Liebeskind untersuchte Einfluß von Kupfer(I)-iodid auf Kupplungsreaktionen, von den Autoren als „Kupfereffekt“<sup>67</sup> bezeichnet, sollte ebenfalls geprüft werden. Es wird angenommen, daß die Kupferionen zum einen als Überträger des Organorestes die Reaktion beschleunigen. Zum anderen können die Ionen mit dem Katalysator um die Liganden konkurrieren und Koordinationsstellen am Katalysator schaffen. Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen sind in Abbildung 21 und in Tabelle 7 wiedergegeben.

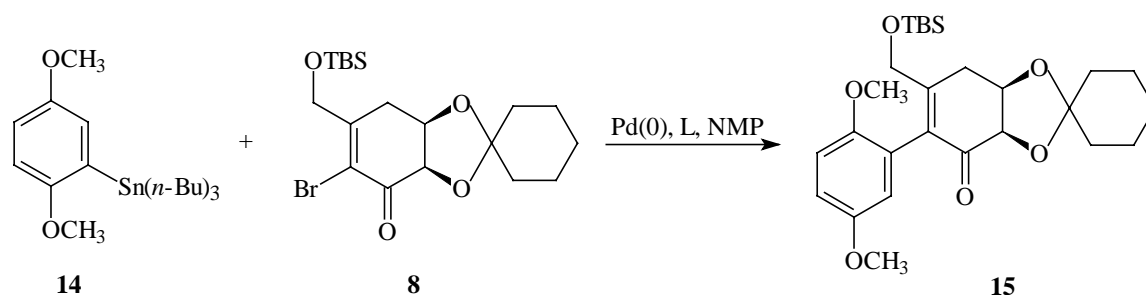


Abbildung 21 Synthese der Verbindung **15** durch Stille-Kupplung

Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Temperatur	isolierte Ausbeute
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , $\text{P(o-tol)}_3$	60 °C	19%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , $\text{P(o-tol)}_3$ , 0.75 Äq. $\text{CuI}$	70 °C	14%
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70 °C	7%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , $\text{AsPh}_3$	70 °C	4%

Tabelle 7 Kupplungsversuche von Bromoenon **8** mit Arylzinn-Verbindung **14**; <sup>a)</sup>5 mol%  $\text{Pd(0)}$ , 0.2 Äq. Ligand

Die Ausbeuten an isoliertem Produkt waren, verglichen mit anderen im Arbeitskreis untersuchten Systemen, relativ schlecht<sup>55</sup>. Optimierungsversuche durch Variieren der

Liganden oder des Katalysators führten nicht zu besseren Ausbeuten. Auch der Zusatz von Kupfer(I)-Iodid erbrachte keine verbesserten Resultate.

### Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion

Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion von bororganischen Verbindung mit einem Elektrophil wird als Suzuki-Reaktion bezeichnet. Neben der hohen Bandbreite von Substitutionsmustern bei dieser C-C-Knüpfungsmethode<sup>68a-c</sup> sind die thermische Stabilität der bororganischen Verbindungen und ihr inerter Charakter gegenüber Wasser und Sauerstoff wichtige Punkte für den Einsatz dieser Reaktion. Als Vorteil gegenüber den zinnorganischen Verbindungen der Stille-Reaktion muß auf die Ungiftigkeit der bororganischen Verbindungen hingewiesen werden. Der Transfer des organischen Restes auf das Elektrophil muß von einer geeigneten Base aktiviert werden, welche die Nucleophilie des Organorestes erhöht<sup>69</sup>. Mit dem Zusatz der Base wird eine Grenze für die Anwendbarkeit der Reaktion gezogen, da einige Schutzgruppen basischen Reaktionsbedingungen nicht standhalten.

Die Darstellung der Boronsäure **16** erfolgte in einer Eintopfreaktion durch Metallierung von Verbindung **13** mit *n*-BuLi mit nachfolgender Umsetzung mit Borsäuretrimethylester und saurer Hydrolyse. Die Ausbeute betrug 90%.

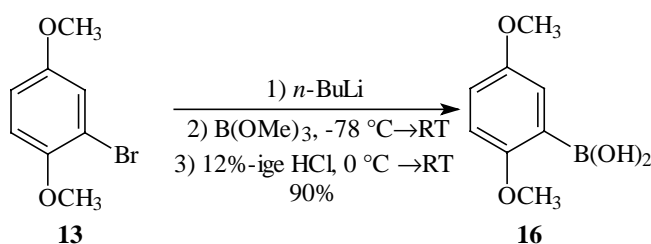
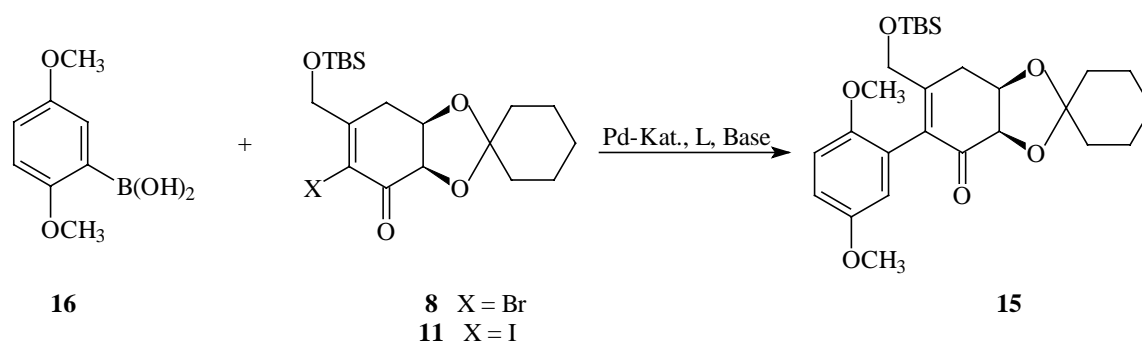


Abbildung 22 Synthese der Verbindung **16**

Als Reaktionspartner der Boronsäure **16** wurden die Verbindungen **8** bzw. **11** untersucht. Weiterhin wurden verschiedene Lösungsmittel, Basen und Katalysatorsysteme eingesetzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Abbildung 23 und in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Abbildung 23 Synthese von Verbindung **15** durch Suzuki-Kupplung

Edukt	Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Isolierte Ausbeute an <b>15</b>
<b>8</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> , P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> , 2 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 80 °C	16%
<b>8</b>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sup>70a,b</sup> , 2 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 60 °C	8%
<b>8</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 2 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Toluol, 80 °C	28%
<b>8</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 2 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 80 °C	16%
<b>11</b>	PdCl <sub>2</sub> (dppf), AsPh <sub>3</sub> , 2 M Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 60 °C	17%
<b>11</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 2 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 80 °C	22%
<b>11</b>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> , AsPh <sub>3</sub> , 2 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxan, 80 °C	15%

Tabelle 8 Kupplungsversuche des Bromo- und Iodoenons **8** und **11** mit Boronsäure **16**;<sup>a)</sup> 1.1 Äq. Boronsäure, 5 mol % Pd(0), 0.2 Äq. Ligand, 2 Äq. Base

Die Ausbeuten der untersuchten Reaktion sind als mäßig zu betrachten. Dabei brachte die Umsetzung des Bromoenons **8** mit der Arylboronsäure **16** unter Zusatz von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung mit 28% die beste Ausbeute. Die Kupplungsreaktion hochfunktionalisierten Bromo- und Iodoenone weisen die Grenzen dieser Zugangsvariante auf.

### 3.4.6 Resümee

Die Iodierung des Enons **7** zum  $\alpha$ -Iodoenon unter den von Johnson angegebenen Reaktionsbedingungen konnte nicht beobachtet werden. Als Grund für diesen Sachverhalt sind die sterische Hinderung, ausgehend von der  $\beta$ -Seitenkette, und die geringe konformative Flexibilität durch das Ketal zu nennen. Die Umsetzungen mit Iodmonochlorid zeigten keinen Erfolg auf dem Weg zu den gesuchten Verbindungen. Lediglich die Umsetzung mit Quecksilber(II)-oxid und Iod erwies sich als brauchbare Zugangsmöglichkeit für die Darstellung des  $\alpha$ -Iodoenons **11**. Die Ausbeute für die Darstellung des  $\alpha$ -Bromoenons **8** war mit 54% zufriedenstellend, wenn auch auf die Tatsache, daß die Darstellung nur in geringen Ansatzgrößen durchzuführen war, hingewiesen werden muß. Durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion unter Bedingungen nach Stille oder Suzuki konnten die hochfunktionalisierten Enone zur Verbindung **15** umgesetzt werden. Durch die sterische Hinderung, welche von der TBS-Schutzgruppe und des Cyclohexylidenrings des Ketals ausgingen, waren nur, verglichen mit anderen untersuchten Systemen<sup>55</sup>, mäßige Ausbeuten zu erreichen. Auf die Fortführung dieser Zugangsvariante mußte aufgrund der schlechten Ausbeuten verzichtet werden. Somit wurde zumindest ein Teilziel, der Aufbau eines arylsubstituierten Cyclohexenons aus einem chiralen Ausgangsstoff, erreicht.

## 3.5 Der Diels-Alder-Zugang

Anders als der Naturstoff selber, weisen die bisher synthetisierten Dynemicin-Analoga im Cyclohexylteil kaum Substituenten auf. Es gibt jedoch Hinweise, daß funktionelle Gruppen im Cyclohexylteil die Bindung an die DNA beeinflussen. Nach einer Untersuchung von Myers et al.<sup>71a,b</sup> bewirkt die Carboxylgruppe eine verminderte Bindungsaktivität. Interessanterweise sind dieser Studie zufolge Dynemicin-Analoga, die besser an die DNA binden, weniger wirksam in Bezug auf die Aktivität der DNA-Spaltung. Diese Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, daß intercalierte Chinone gegenüber Reduktion inert sind. Insofern wären modifizierte Cyclohexylderivate von großer Bedeutung. In dieser Hinsicht erschienen Diels-Alder Reaktionen als gut geeignet, hochfunktionalisierte Cyclohexylderivate aufzubauen und für die Synthese von Dynemicin-Analoga zu verwenden. Dabei wurden drei Strategien betrachtet.

## 3.5.1 Retrosynthese

Wie in Abbildung 24 dargestellt, sollte beim Syntheseweg A die über eine Diels-Alder-Reaktion zugängliche Verbindung **24.2** durch eine Heck-Reaktion mit einer Arylkomponente **24.3** zu **24.1** substituiert werden.

Die Cycloaddition von 3-Brommethylpropiolat mit dem Dien **24.5** sollte zu dem Cyclohexadienderivat **24.6** führen. Dieses Diels-Alder-Addukt könnte direkt mit Arylboronsäuren oder Arylstannanen gekuppelt werden (Syntheseweg B).

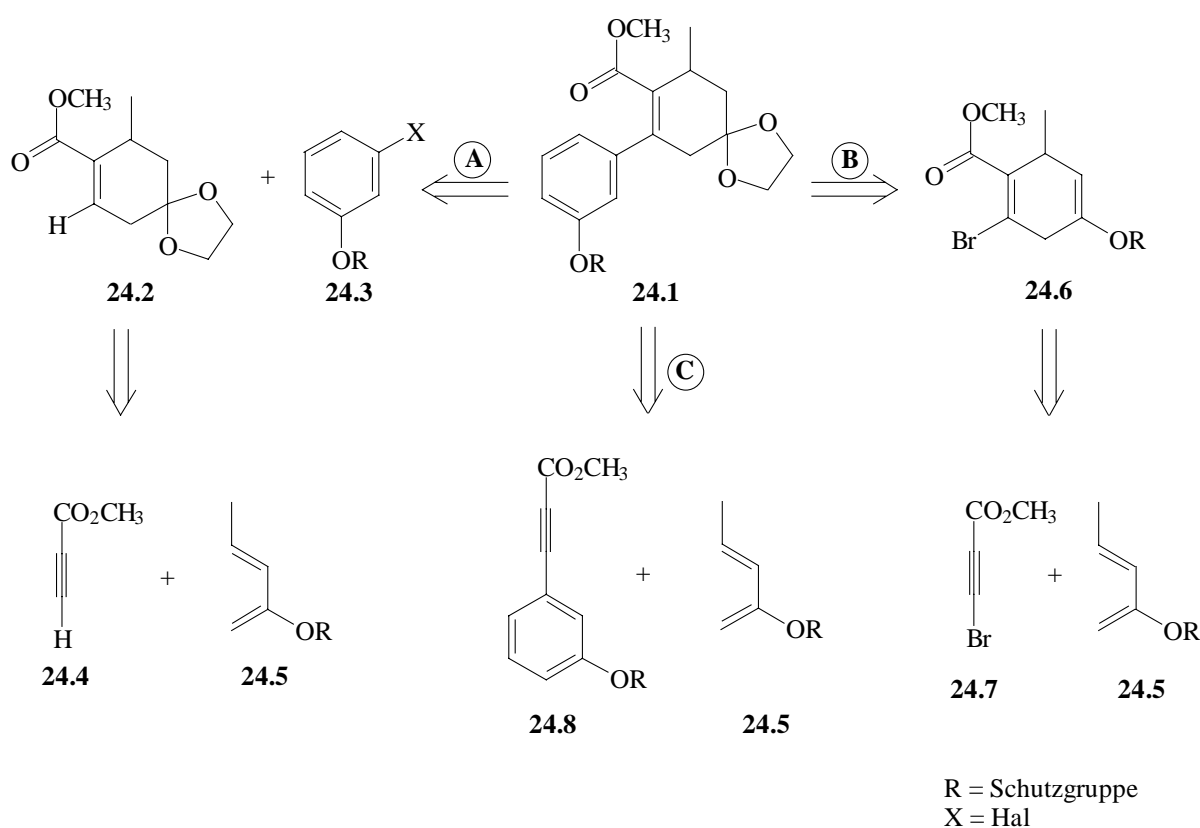


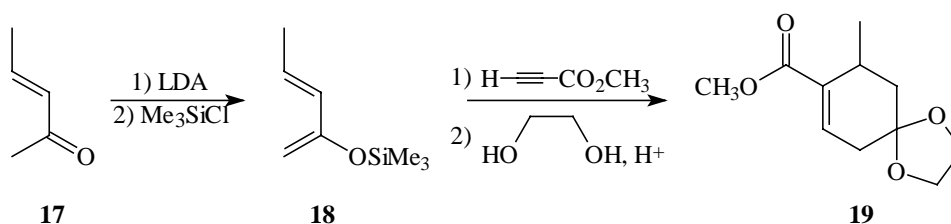
Abbildung 24 Retrosynthese des Diels-Alder-Zugangs

Eine andere Strategie geht von einem Arylalkin **24.8** aus, das über eine Diels-Alder Reaktion zum substituierten Cyclohexylderivat **24.1** umgesetzt werden könnte (Syntheseweg C).

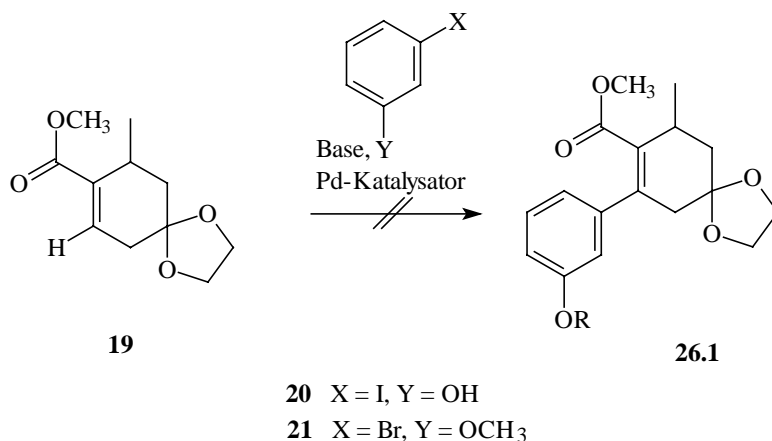
## 3.5.2 Syntheseweg A

Die von Richard F. Heck Ende der sechziger Jahre entdeckte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkenen hat durch ihre große Anwendungsbreite einen hohen Stellenwert in der präparativen organischen Chemie eingenommen<sup>72</sup>. Ausgangspunkt war die durch Diels-Alder-Reaktion zugängliche Verbindung **19**.

Die Darstellung des Diens **18** erfolgte durch die Umsetzung von *trans*-3-Penten-2-on **17**<sup>73a,b</sup> mit Trimethylchlorsilan und LDA als Base<sup>74</sup>. Die Umsetzung von Propiolsäuremethylester mit dem Dien **18** in Toluol bei 110 °C ergab das Diels-Alder-Produkt, das nachfolgend mit Ethylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in das Ketal **19** überführt wurde<sup>75</sup>. Die Ausbeute über 2 Stufen betrug 41%.

Abbildung 25 Synthese der Verbindung **19**

Aus der Literatur sind verschiedene Methoden für die Umsetzung von Arylbromiden bzw. -iodiden mit Olefinen unter Palladiumkatalyse bekannt. Dabei reagieren Iodide erfahrungsgemäß etwas besser als Bromide<sup>76</sup>. Als Katalysatorsystem wurde Palladiumacetat mit Triphenylphosphin oder Tri(*o*-tolyl-phosphin) als Ligand eingesetzt.

Abbildung 26 Versuche zur Heck-Reaktion mit Verbindung **19**



Reaktionsbedingungen: -1 Äq. Arylhalogenid, 1 Äq. Olefin, 1% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, Rückfluß, 24 h  
-1 Äq. Arylhalogenid, 1 Äq. Olefin, 1% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% P(*o*-tol)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF, 120 °C, 24 h  
-Palladacyclen<sup>77</sup>, 1 Äq. Arylhalogenid, 1 Äq. Olefin, Natriumacetat, *N,N*-Dimethylacetamid, Diethylenglykol-dimethylether, 150 °C, 48h

#### Übersicht 1 Reaktionsbedingungen der untersuchten Heck-Reaktion

Freie Hydroxylgruppen bereiten keine Probleme bei der Heck-Reaktion, daher wurde 3-Iodphenol **20** als Edukt ausgewählt. 3-Bromanisol **21** wurde als zweites Edukt für die Kupplungsreaktion ausgewählt. Beide Chemikalien sind käuflich zu erwerben. Die Reaktionsbedingungen sind in Übersicht 1 aufgeführt. Nach Addition der Edukte wurde die Reaktionsmischung sorgfältig entgast. Unter regelmäßiger dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurde, beginnend bei Raumtemperatur, in Schritten von 40 Kelvin bis zur Endtemperatur erwärmt. Bei den mit Palladiumacetat durchgeführten Reaktionen wurde eine Schwarzfärbung beobachtet, die auf Zerstörung des Katalysators schließen läßt. Bei keinem der aufgeführten Experimente konnte eine Umsetzung festgestellt werden. Aus den Reaktionsmischungen wurde lediglich Edukt zurückgewonnen.

Die von Hermann als Kupplungskatalysator eingeführten Palladacyclen<sup>77</sup>, die eine höhere Stabilität aufweisen und damit thermisch stärker belastbar sind, erbrachten ebenfalls keine Umsetzung. Dünnschichtchromatographisch wurde in diesem Fall nur ein Startfleck detektiert, der auf die Zersetzung der eingesetzten Substanzen schließen läßt. Es konnten nur geringe Mengen des Cyclohexens **19** zurückgewonnen werden.

Aus der Literatur sind eine Vielzahl verschiedener Alkene für die Heck-Reaktionen bekannt. Für trisubstituierte Alkene gibt es einige Beispiele für intramolekulare<sup>78a-c</sup> und intermolekulare Heck-Reaktionen<sup>78d-f</sup>. Bei der Betrachtung des für die Heck-Reaktion diskutierten Mechanismus muß angenommen werden, daß Substitutionen in der Nachbarposition zur Doppelbindung die *syn*-Addition des voluminösen Palladiumkomplexes erschweren. Weiterhin ist eine Rotation, die zur *syn*-Anordnung von Katalysator und Hydrid führen soll, im Ringsystem nicht möglich. Aus Arbeiten von Larock et al.<sup>78f,79</sup> ist bekannt, daß die  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung aus nebenständigen CH-

Gruppen erfolgen kann, was die Umlagerung der Doppelbindung zur Folge hat. Bei dem untersuchten System ist es fraglich, ob das Wasserstoffatom, welches sich an der CH-Gruppe befindet, in *syn*-Anordnung zum Katalysator steht.

### 3.5.3 Syntheseweg B

3-Brommethylpropiolat **23** wurde durch Umsetzung von Propiolsäuremethylester **22** mit N-Bromsuccinimid in Ausbeuten von 47% dargestellt<sup>80</sup>.

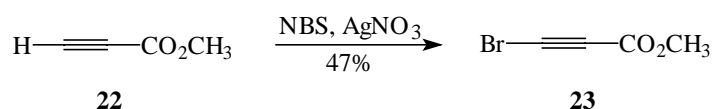


Abbildung 27 Synthese der Verbindung **23**

Bei der Reaktion des Bromids **23** mit dem Dien **18** konnte kein Produkt isoliert werden. Während bei Raumtemperatur kein Umsatz festgestellt wurde, konnte bei höheren Temperaturen und bei Aktivierung mit Lewis-Säuren lediglich Zersetzung des Silanes festgestellt werden. Nachfolgend sind in Abbildung 28 und in Übersicht 2 die Reaktionsbedingungen und die beobachteten Ergebnisse aufgeführt.

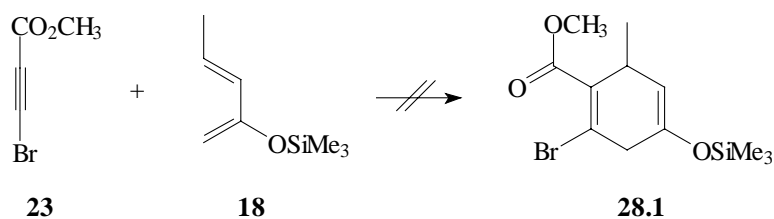


Abbildung 28 Diels-Alder-Reaktion von **18** mit **23**

Reaktionsbedingungen: -Methylenchlorid, Raumtemperatur, keine Umsetzung, 24 h

-Toluol, Rückfluß, Dünnschichtchromatographie: Startfleck, 20 h

-Tetrahydrofuran, Zinkchlorid, Raumtemp., Dien zersetzt, 36 h

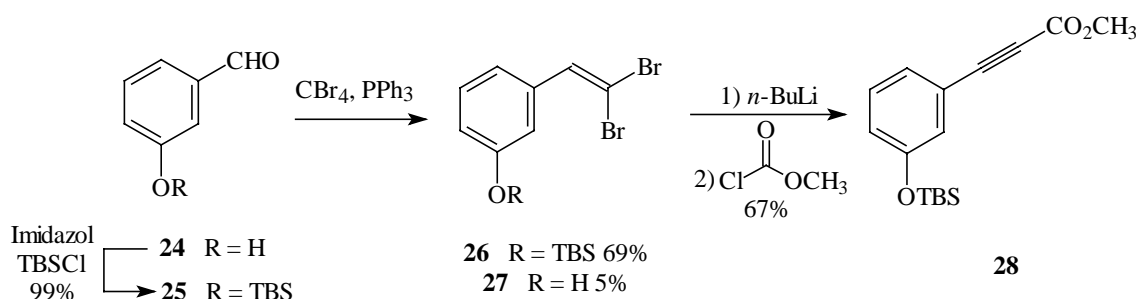
-Methylenchlorid, Magnesiumbromid-Etherat,

Dünnschichtchromatographie: Startfleck, 4 h

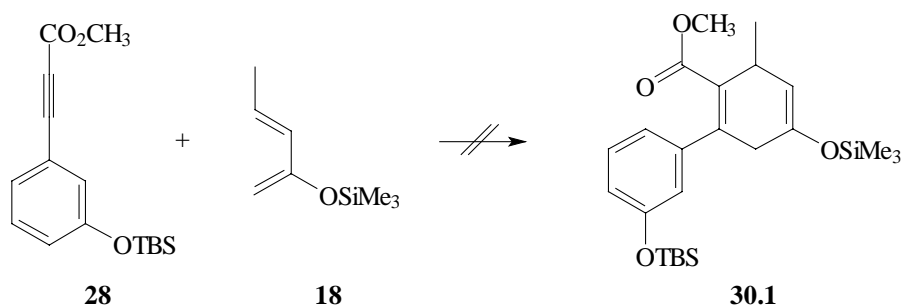
Übersicht 2 Reaktionsbedingungen der Diels-Alder-Reaktion von **18** mit **23**

## 3.5.4 Syntheseweg C

Das Arylalkin **28** war in einer dreistufigen Synthese zugänglich. 3-Hydroxybenzaldehyd **24** wurde mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid als Silylether<sup>81</sup> **25** geschützt. Durch die Umsetzung mit Triphenylphosphin/Tetrabrommethan zum Dibromid **26**, wobei auch 5% des von Phenol **27** isoliert wurden. Durch nachfolgende Alkylierung mit Chlorameisensäuremethylester unter Verwendung von *n*-BuLi wurde Arylalkin **28** dargestellt<sup>82</sup>. Die Ausbeute über drei Stufen betrug 46%.

Abbildung 29 Synthese der Verbindung **28**

Unter den unten aufgeführten Bedingungen (Übersicht 3) konnte bei der Reaktion von Verbindung **28** mit dem Dien **18** keine Umsetzung beobachtet werden.

Abbildung 30 Diels-Alder-Reaktion von **28** mit **18**

Reaktionsbedingungen: -Toluol, 110 °C, 36 h

-1,2-Xylol, 140 °C, 36 h

-1,2-Dichlorbenzol, 180 °C, 36 h

-Methylenchlorid, Magnesiumbromid-Etherat, Raumtemp., 36 h

-Methylenchlorid, Titantetrachlorid, 0 °C, 4 h

-Tetrahydrofuran, Zinkchlorid, 0 °C→Raumtemperatur, 24 h

-Tetrahydrofuran, Zinkchlorid-Etherat, 0 °C→Raumtemp., 24 h

### Übersicht 3 Reaktionsbedingungen zur Diels-Alder-Reaktion von **18** mit **28**

Bei der thermischen Anregung wurde im siedenden Lösungsmittel keine Umsetzung zum Produkt beobachtet, chromatographisch wurden die Edukte zurückgewonnen. Die Aktivierung mit verschiedenen Lewis-Säuren führte zu keinem positiven Ergebnis. Beispielsweise führte die Umsetzung sowohl mit Magnesiumbromid-Etherat, als auch mit Titantetrachlorid zur Zersetzung des Diens.

#### 3.5.5 Resümee

Beim Syntheseweg A sollte das Cyclohexenderivat **19**, über Diels-Alder-Reaktion zugänglich, mittels Heck-Reaktion aryliert werden. Dabei wurden verschiedene Methoden untersucht. Bei keinem der durchgeführten Experimente konnte allerdings eine Umsetzung festgestellt werden.

Mittels Syntheseweg B sollte aus dem Bromacetylen **23** über die Diels-Alder-Reaktion ein Cyclohexenderivat generiert werden, das durch Kupplung aryliert werden sollte. Jedoch konnte bei den Experimenten lediglich Zersetzung des Silanes festgestellt werden.

Bei Syntheseweg C sollte das Arylalkin **28**, in einfacher Weise aus dem entsprechenden Benzaldehyd darstellbar, mit dem Dien in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt werden. Während bei dem Propiolsäuremethylester ohne Arylfunktion eine Umsetzung beobachtet und ein entsprechendes Produkt **19** isoliert werden konnte, blieben die Experimente mit dem Arylalkin **28** ohne positives Ergebnis. Ursachen dafür sind in den sterischen und elektronischen Einflüssen des Aromaten zu suchen.

Obwohl die Diels-Alder-Zugangsvariante nicht zum erwünschten Erfolg führte, erschien es sinnvoll, die Ergebnisse dennoch in dieser Arbeit zu erwähnen und auch bei weiteren Projekten zu beachten. Mit dieser Variante könnten hochfunktionalisierte Cyclohexylderivate zugänglich gemacht und bei erfolgter Synthese des Dynemicin-Analogons ein Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Substitutionsmuster abgeleitet werden. Damit ist durch einfache Variation der Diels-Alder-Edukte eine Optimierung der Aktivität möglich.

### 3.6 Zugang durch Wittig-Umlagerung

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zur Darstellung von arylsubstituierten Cyclohexenonen zeigten, daß die sterische Hinderung, wie z. B. die silylgeschützte Hydroxymethylseitenkette des Chinasäure-Zugangs (Kap. 3.4), einen negativen Einfluß auf die Kupplungsreaktionen hat. Daher wurde ein anderes Konzept verfolgt, bei dem die Seitenkette über die Wittig-Umlagerung<sup>83a,b</sup> eingeführt werden sollte. Die retrosynthetischen Schritte sind im folgenden Kapitel beschrieben.

#### 3.6.1 Retrosynthese

Wie in Abbildung 31 dargestellt, wurden zwei Varianten betrachtet, die zu unterschiedlichen Produkten der Wittig-Umlagerung führen sollten.

Im ersten Fall ist die Umlagerung eines Stannylmethylethers **31.7** zu einem primären Alkohol **31.8** geplant<sup>87a,b</sup>. Bei der zweiten Variante soll ein Propargylether **31.3** zu einem sekundären Alkohol **31.2** umgesetzt werden<sup>84a-c</sup>. Ausgehend von diesen Umlagerungsprodukten sollte das Endiin weiter aufgebaut werden soll. Ausgangspunkt beider Varianten ist die Kupplungsreaktion von **31.4** mit **31.5**.

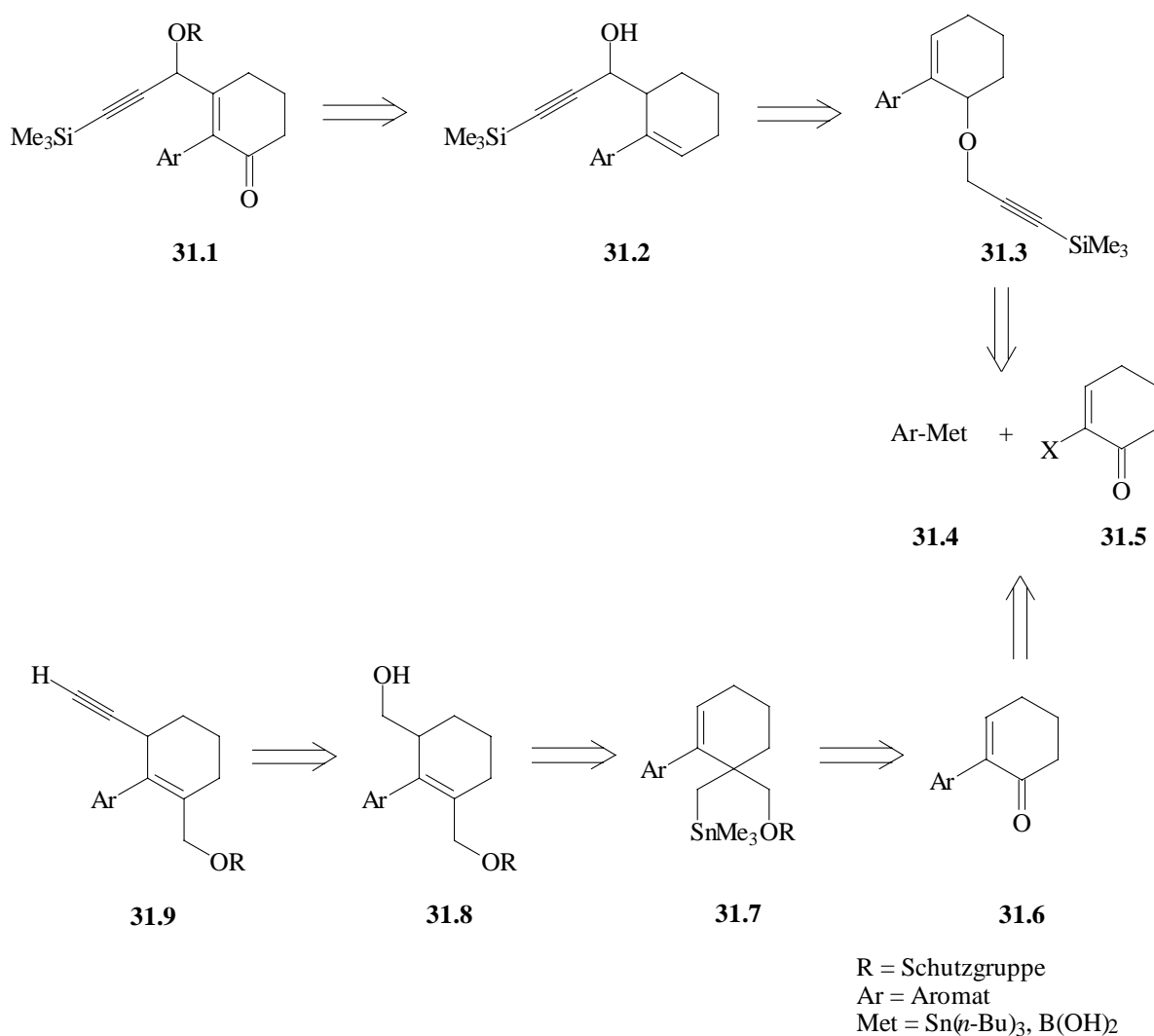


Abbildung 31 Retrosynthese des Zugangs der Wittig-Umlagerung

3.6.2 [2,3]-Wittig-Umlagerung des Stannans **35**

Edukt für den Reaktionsweg war das 2-Arylcyclohexenon **35**, welches über Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion aus dem Iodoenon **30** und dem Arylstannan **14** in 65% Ausbeute dargestellt wurde. Iodoenon **30**<sup>54</sup> und Arylstannan **14**<sup>61</sup> waren entsprechend den Literaturvorschriften in 40% bzw. 85% Ausbeute zugänglich. Nucleophile Addition von  $\text{MOMOCH}_2\text{Li}$ , durch Metallaustausch aus der korrespondierenden Zinnverbindung **32** mit  $n\text{-BuLi}$  dargestellt<sup>85a,b</sup>, ergab den Alkohol **33** in einer Ausbeute von 55%. Nachfolgend wurde der Alkohol **33** mit Trimethyl(iodomethyl)stannan **34**<sup>86a</sup> in einer Ausbeute von 36% verethert.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde mit Tri-*n*-butyl(iodomethyl)stannan<sup>86b</sup> keine Umsetzung beobachtet. [2,3]-Wittig-Umlagerung<sup>87a,b</sup> von Verbindung **35** mit *n*-BuLi in Tetrahydrofuran bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  führte in einer Ausbeute von 11% zum primären Alkohol **36**.

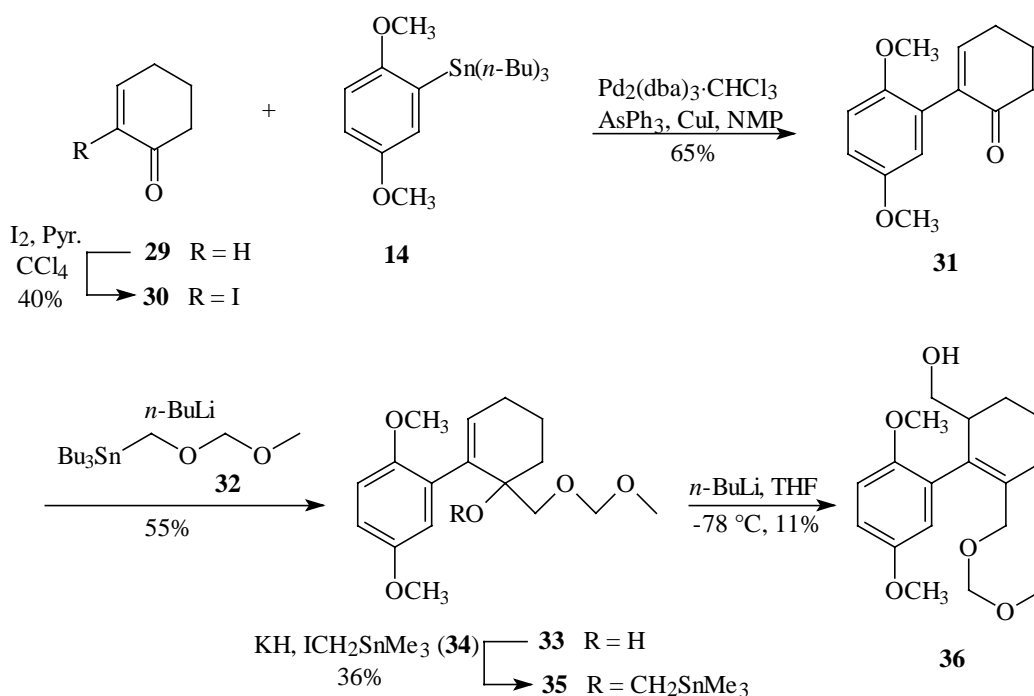


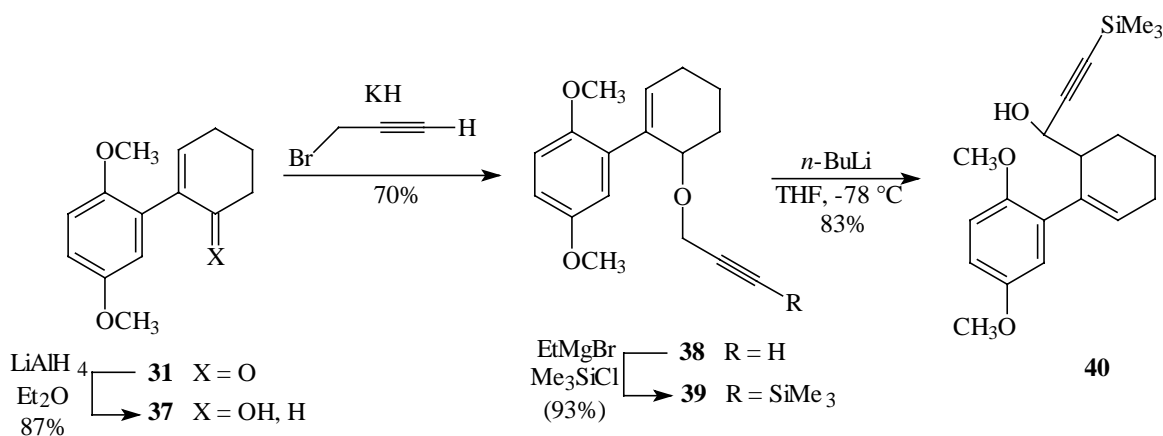
Abbildung 32 Synthese des Alkohols **36**

### 3.6.3 Resümee

Der weitere Aufbau der Zielverbindung sollte nach Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd durch Homologisierung mit Triphenylphosphin/Tetrabrommethan<sup>88a,b</sup> und Umsetzung mit einer Base zum Acetylen führen. Nach Aufbau der Endiineinheit sollte aus dem freigesetzten Alkohol der Aldehyd als Elektrophil für die Ringschlußreaktion generiert werden. Aufgrund der sehr geringen Ausbeuten der Veretherung zum Stannan **35** und der [2,3]-Wittig-Umlagerung (Gesamtausbeute über die zwei Reaktionen 4%), mußte auf die Fortsetzung der Synthese verzichtet werden. Die Hoffnungen richteten sich auf höhere Ausbeuten bei der zweiten Variante der Wittig-Umlagerung.

3.6.4 Wittig-Umlagerung des Propargylethers **39**

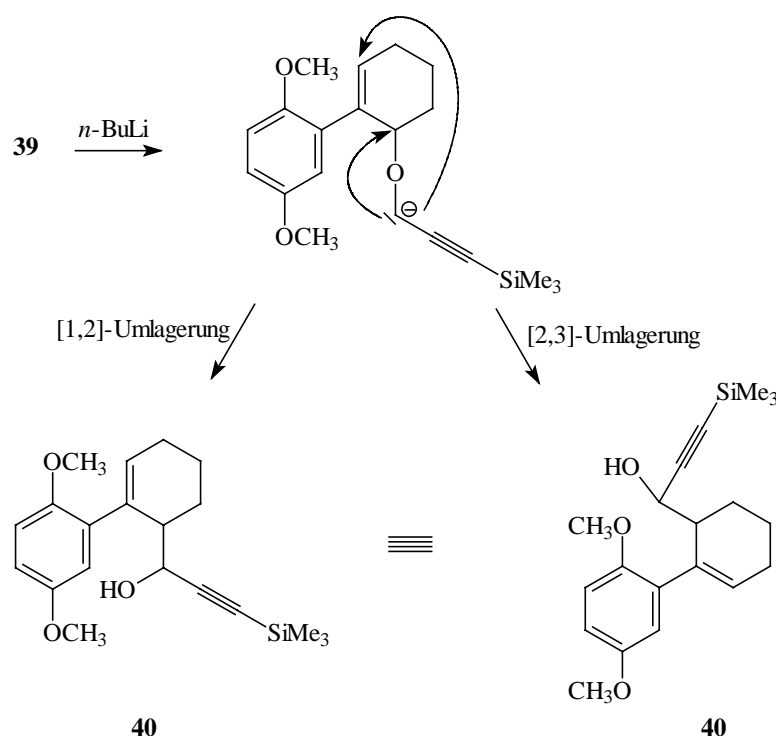
Als Edukt wurde das 2-Arylcyclohexenon **31** genutzt, welches durch Reduktion der Carbonylfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Allylalkohol **37** in Ausbeuten von 87% dargestellt wurde. Veretherung mit Kaliumhydrid und Propargylbromid ergaben den Propargylether **38** in einer Ausbeute von 70%. Vor der Umlagerungsreaktion wurde das Acetylen durch die Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid und Trimethylchlorsilan<sup>84a</sup> (93% Ausbeute) als Trimethylsilylether **39** geschützt. Die Umlagerung zum Alkohol **40** erfolgte in der Ausbeute von 83% durch die Umsetzung mit *n*-BuLi.

Abbildung 33 Synthese des Alkohols **40**

Dabei wurde durch Abspaltung eines Protons aus der aktivierten Methylengruppe ein Allyloxy-Carbanion generiert, welches zum Homoallylalkohol umlagert.

Es ist nicht zu unterscheiden, ob das Produkt durch eine [1,2]- oder durch eine [2,3]-Umlagerung entsteht, da beide Reaktionspfade zum gleichen Produkt führen.

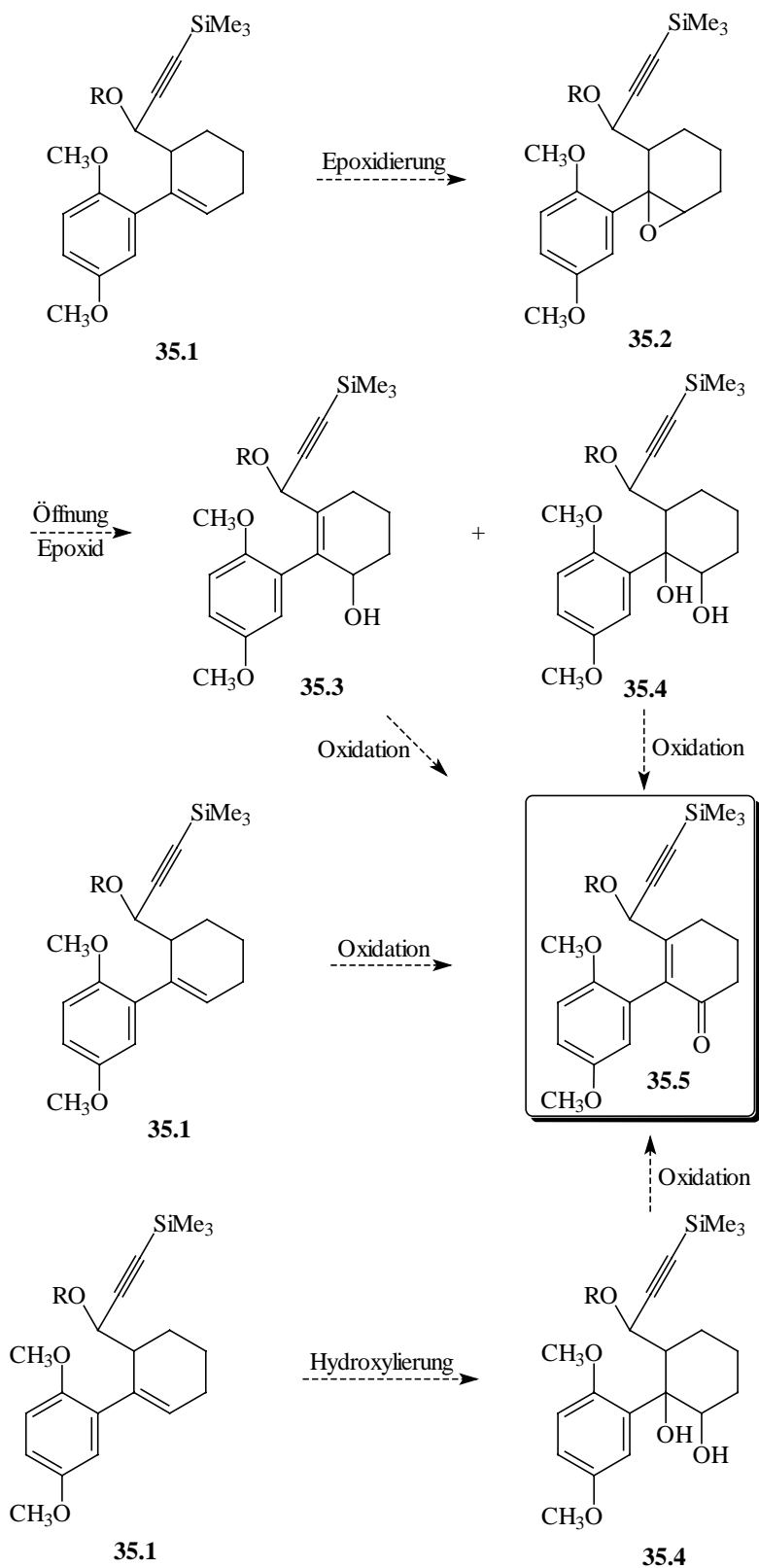


Abbildung 34 [1,2]- und [2,3]-Umlagerung zu Alkohol **40**

### 3.6.5 Untersuchungen zur Darstellung der Enone

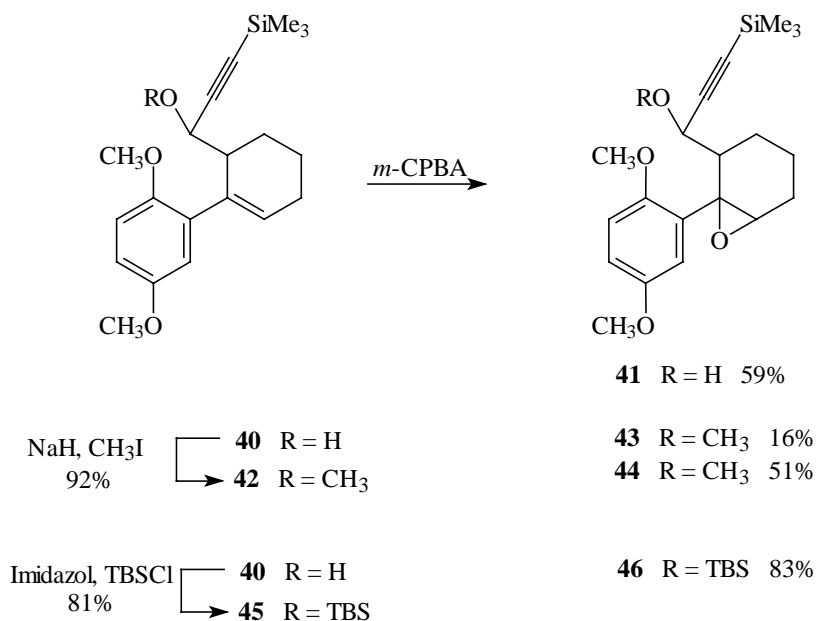
Durch die Wittig-Umlagerung wird eine Cyclohexenverbindung mit einem Acetylen und einem sekundären Alkohol in der Seitenkette zugänglich. Die Verschiebung der Doppelbindung unter gleichzeitiger Oxidation sollte entsprechend der retrosynthetischen Analyse in Abbildung 31 ein Enon ergeben. Ausgehend von diesem Enon würde man durch den Aufbau der Endiin-Einheit, Epoxidierung und Ringschlußreaktion zu einem Dynemicin-Analogon gelangen. Im Gegensatz zur ersten Variante dient ein Keton als Elektrophil.

Zur Darstellung des Enons **35.5** wurden verschiedene Varianten untersucht. Neben der Allyloxidation von **35.1** wurde als weitere Variante die Dihydroxylierung zum Diol **35.4** untersucht, welches das Edukt für **35.5** darstellt. Das aus dem Olefin zugängliche Epoxid **35.2** sollte unter dem Einfluß von Säuren oder Basen geöffnet werden. Der erhaltene Allylalkohol **35.3** oder das entstandene Diol **35.4** sollte nachfolgend zu Verbindung **35.5** umgesetzt werden.

Abbildung 35 Zugangsvarianten zur Synthese von Enon **35.5**

## 3.6.6 Epoxidierung

Vor der weiteren Umsetzung war es notwendig, den bei der Wittig-Umlagerung erhaltenen sekundären Alkohol zu schützen. Der Methylether **42** wurde durch die Umsetzung mit Methyljodid unter Verwendung von Natriumhydrid als Base in einer Ausbeute von 92% dargestellt. Der TBS-Ether **45** war in Ausbeuten von 82% durch die Umsetzung mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid zugänglich, als Base wurde Imidazol eingesetzt. Die Epoxidierungsreaktion wurde mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure durchgeführt. Hierbei wurden für Verbindung **42** die zwei Diastereomere **43** und **44**, für Verbindung **45** ein Diastereomer **46** erhalten. Bei der zum Vergleich durchgeführten Epoxidation des freien Alkohols **40** wurde ebenfalls nur ein Isomeres **41** erhalten<sup>89a,b</sup>.

Abbildung 36 Synthese der Epoxide **41**, **43**, **44** und **46**

Von **43** und **46** konnten Einkristalle für die Röntgeneinkristallstrukturanalyse gewonnen werden. Auf die Molekülstrukturen soll zusammen mit einer weiteren im Kapitel 3.6.10 eingegangen werden.

## 3.6.7 Reaktionen zum Öffnen des Epoxides

Die Ringöffnungsreaktion von Epoxiden ist ein wichtiger Reaktionstyp zur Modifizierung von Olefinen über die leicht zugänglichen Epoxide<sup>90a-d</sup>.

Es wurden mehrere Versuche zur Öffnung des Epoxides unternommen. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Abbildung 37 und in Tabelle 9 zusammengefasst. Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester<sup>91</sup>, in der Praxis als Silylierungsagens und Lewis-Säure eingesetzt, wurde von Noyori et al. als Agens für die Epoxidringöffnung in die organische Chemie eingeführt<sup>92</sup>. Mit dieser einfachen Methode sind Allylkohole zugänglich. Bei der Umsetzung von **46** mit TMS-Triflat und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) als Base (Versuch 1) konnten lediglich der Aldehyd **47** und das Cyclohexanon **48** als Umlagerungsprodukte isoliert werden. Bei der oxidativen Ringöffnungsreaktion<sup>90b</sup> von **46** mit PCC (Versuch 2) wurden ebenfalls die Umlagerungsprodukte isoliert, während bei dem Versuch zur basenkatalysierten Ringöffnung mit DBU<sup>93</sup> (Versuch 3) nur das Edukt isoliert wurde. Die säurekatalysierten Ringöffnungsversuche wurden mit Ionenaustauscher<sup>94</sup>, Bortrifluorid-Etherat<sup>90a,95</sup> und verdünnter Salzsäure<sup>90c,d</sup> durchgeführt.

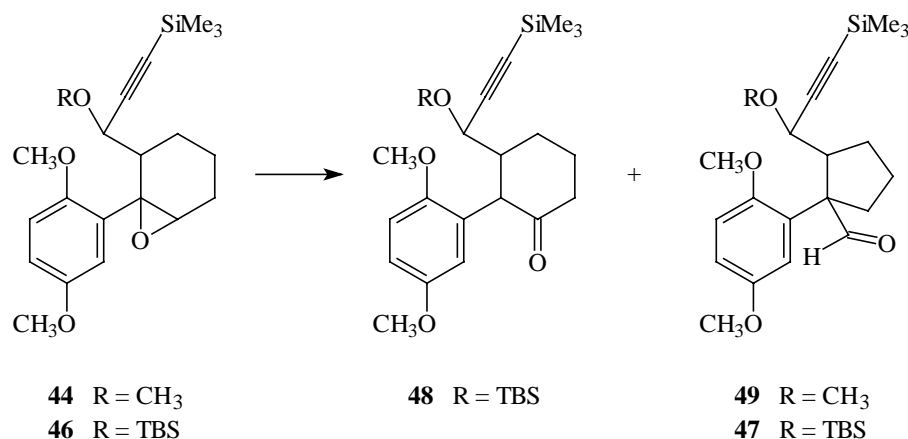


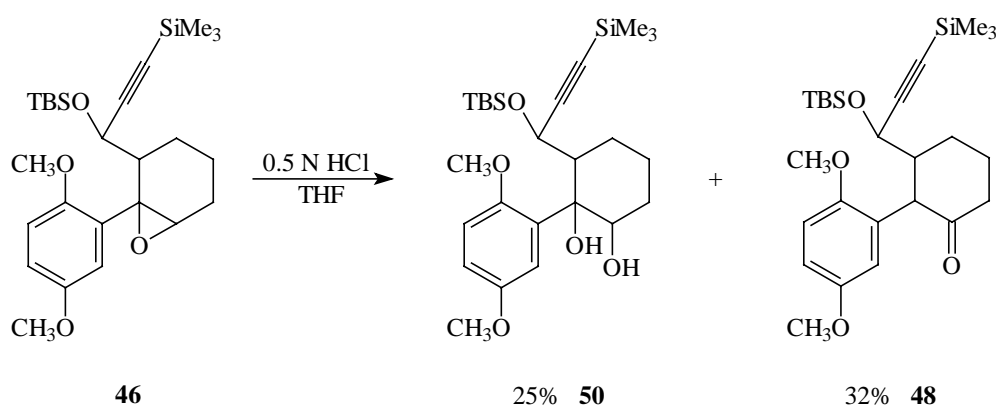
Abbildung 37 Produkte bei der Reaktion der Epoxide **44** und **46** unter den in Tabelle 9 angegebenen Reaktionsbedingungen

Bei der Umsetzung mit verschiedenen Ionenaustauschern in wässrigem Medium unter Zusatz von THF als Lösungsvermittler (Versuche 4,5) konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Mit Bortrifluorid-Etherat (Versuche 6) wurde die Öffnung des Epoxidringes erreicht, jedoch nur unter Bildung von Aldehyd **49** als Umlagerungsprodukt. Bei Versuch 7 konnte nur die Zersetzung des Eduktes nachgewiesen werden.

	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse <sup>a)</sup>
1	<b>46</b>	TMS-Triflat, DBU, Benzol	33% Aldehyd <b>47</b> und 46% Cyclohexanon <b>48</b>
2	<b>46</b>	PCC, Methylenchlorid	28% Aldehyd <b>47</b> und 23% Cyclohexanon <b>48</b>
3	<b>44</b>	DBU, Methylenchlorid	66% Edukt
4	<b>44</b>	Nafion <sup>®</sup> 50, Wasser, THF	81% Edukt
5	<b>46</b>	Amberlite <sup>®</sup> IR-120, Wasser, THF	76% Edukt
6	<b>44</b>	BF <sub>3</sub> -Etherat, Chloroform	52% Aldehyd <b>49</b>
7	<b>46</b>	BF <sub>3</sub> -Etherat, Chloroform	Zersetzung
8	<b>46</b>	0.5 M Salzsäure, THF	32% Cyclohexanon <b>48</b> und 25% Diol <b>50</b>

Tabelle 9 Versuche zur Ringöffnung der Epoxide **44** und **46**; <sup>a)</sup> isolierte Ausbeute

Bei der Umsetzung von **46** mit 0.5 N Salzsäurelösung (Versuch 8) wurde das Diol **50** in einer Ausbeute von 25% isoliert. Als Nebenprodukt wurde das Cyclohexanon **48** isoliert (Abbildung 38). Die Ausbeute an Diol konnte nicht optimiert werden.

Abbildung 38 Synthese des Diols **50**

## 3.6.8 Hydroxylierungsversuche und Allyloxidation

Für die Hydroxylierung der Verbindung **45** wurden mehrere literaturbekannte Vorschriften untersucht<sup>96a-d</sup>. Die gewählten Reaktionsbedingungen der Hydroxylierung sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

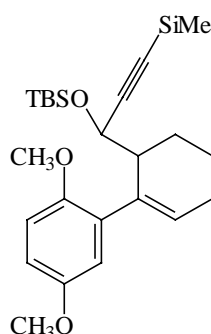
 <b>45</b>	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
	kat. OsO <sub>4</sub> <sup>a)</sup> , 1.1 Äq. N-Methylmorpholin-N-oxid, Aceton <sup>96b</sup>	51% Edukt isoliert
	OsO <sub>4</sub> <sup>b)</sup> , Pyridin, Diethylether <sup>96c</sup>	39% Edukt isoliert
	kat. OsO <sub>4</sub> <sup>a)</sup> , Wasserstoffperoxid <sup>c)</sup> , <i>tert.</i> -Butanol <sup>96d</sup>	64% Edukt isoliert

Tabelle 10 Hydroxylierungsversuche von **45**; <sup>a)</sup>0.01 M in *tert.*-Butanol, <sup>b)</sup>1.1 Äq. <sup>c)</sup>6%ige Lösung in *tert.*-Butanol

Die Umsetzung zu einem Diol konnte nicht nachgewiesen werden, es wurde nur Edukt zurückgewonnen. Bei dem Versuch der Synthese eines Diols mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure<sup>97</sup> wurde der Aldehyd **49** als Umlagerungsprodukt isoliert.

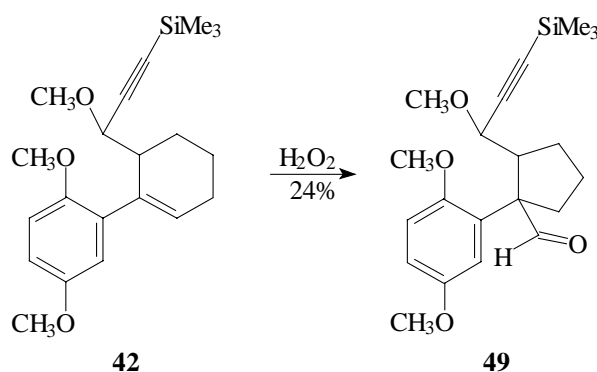
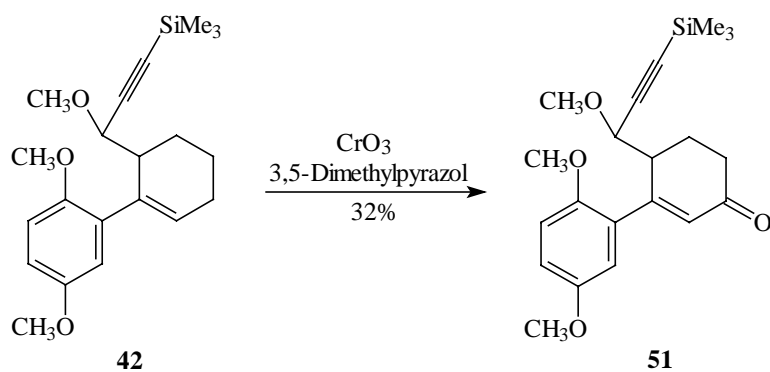


Abbildung 39 Reaktion von **42** mit Wasserstoffperoxid zu Aldehyd **49**

Die Reaktion mit Chrom(VI)-oxid und 3,5-Dimethylpyrazol<sup>98a</sup> führte zur Oxidation in der allylischen Position unter Bildung von **51**. Das erwünschte Oxidationsprodukt unter Verschiebung der Doppelbindung<sup>98b,c</sup> wurde nicht beobachtet.

Abbildung 40 Reaktion von **42** mit Chrom(VI)-oxid zu Enon **51**

## 3.6.9 Resümee der Ergebnisse

Als Zwischenstufe für die Umlagerungen kann das in Abbildung 41 wiedergegebene

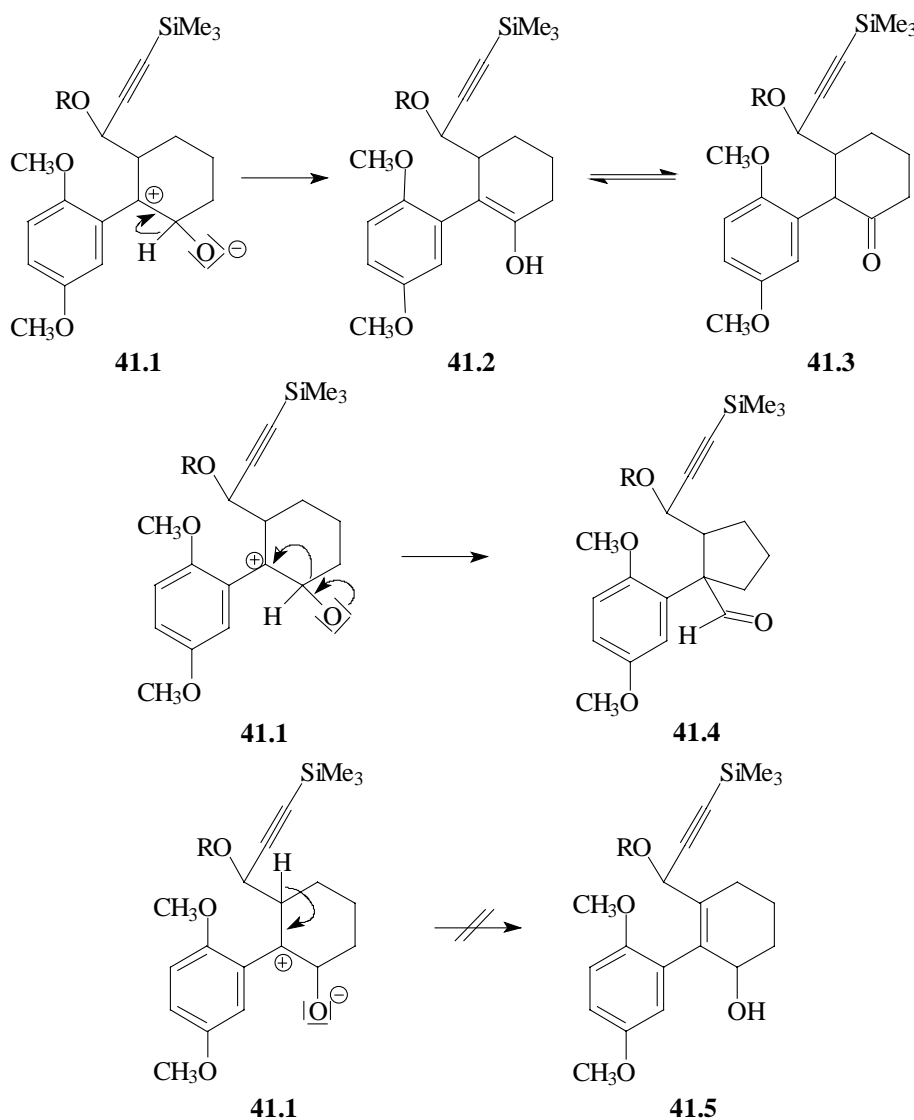


Abbildung 41 Mechanismus der Umlagerung

Carbeniumion **41.1** angenommen werden. Stabilisieren kann es sich unter Bildung eines Enols **41.2**, welches mit der Ketoform im tautomeren Gleichgewicht steht. Eine andere Stabilisierungsmöglichkeit ist die Umlagerung zum Aldehyd **41.4**. Die Umlagerung zum Enol **41.5**, welches das Edukt für das gesuchte Enon darstellt, wurde nicht beobachtet.

Die Epoxidöffnung unter den angegebenen Reaktionsbedingungen führte unter Verwendung von verdünnter Salzsäure zum gesuchten Diol **50**. Die Ausbeute von 25% war dabei äußerst unbefriedigend. Versuche, die Ausbeute zu optimieren oder eine bessere Variante zu eröffnen, schlugen fehl. Die Bildung der Umlagerungsprodukte ist gegenüber der nucleophilen Addition von Wasser stark bevorzugt. Die sterische Hinderung des Aromaten muß als Ursache für die nicht beobachtete Hydroxylierung angenommen werden.

Die geringe Ausbeute von 25% an Diol **50**, das zur Darstellung des Enones noch oxidiert werden müßte, ließ diese Zugangsvariante wenig erfolgversprechend erscheinen und mußte aufgegeben werden.

### 3.6.10 Röntgeneinkristallstrukturanalysen von **43**, **46** und **50**

Von den Verbindungen **43**, **46** und **50** konnten geeignete Einkristalle für die Röntgeneinkristallstrukturanalyse gewonnen werden.

Der Cyclohexanring ist in den Strukturen **43** und **46** durch die Ringspannung der Epoxidbrücke verzerrt.

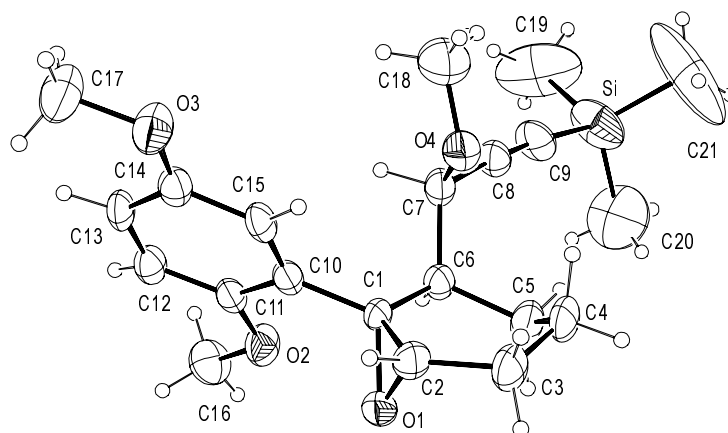


Abbildung 42 Molekülstruktur des Epoxids **43**



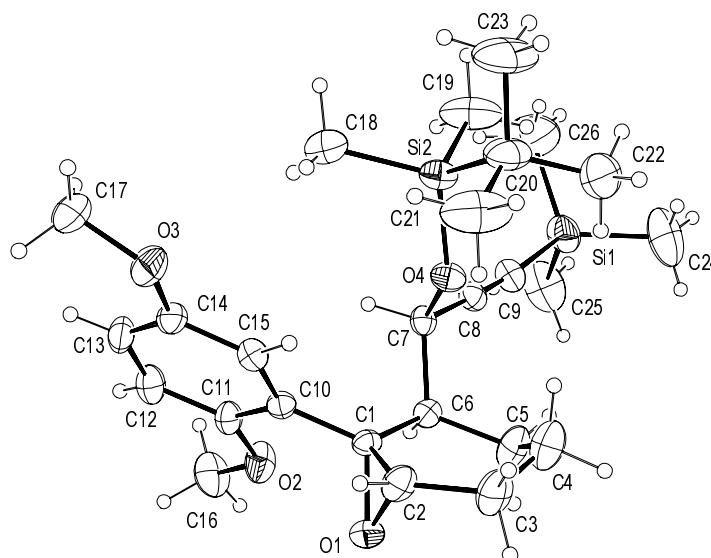


Abbildung 43 Molekülstruktur des Epoxids **46**

Bei der Struktur **50** sind zwei monomere Moleküle über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verknüpft.

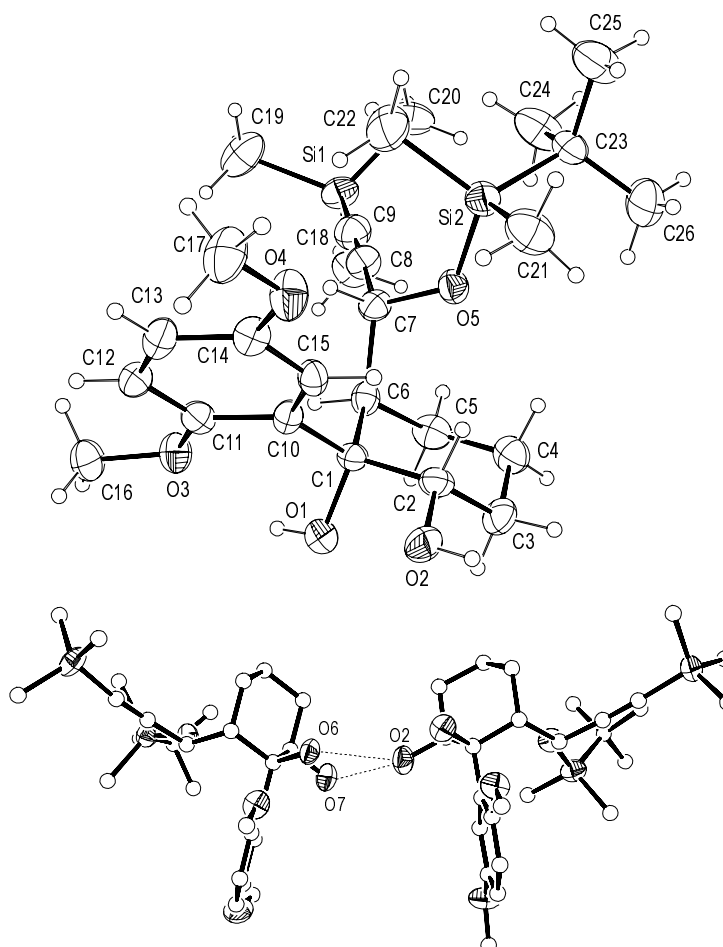


Abbildung 44 oben: Molekülstruktur von Diol **50** als Monomer; unten: zwei Monomere, die über Wasserstoffbrückenbindung zwischen O2 – O6 (2.961 Å) und O2 – O7 (2.822 Å) miteinander verknüpft sind

In Abbildung 44 oben ist ein Monomer dargestellt. Die ermittelten Abstände von O1 – O2 (2.697 Å), O1 – O3 (2.670 Å), O6 – O7 (2.852 Å) bzw. O6 – O8 (2.658 Å) weisen auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen hin. In Abbildung 44 unten ist das Dimere dargestellt, dessen intermolekulare Wasserstoffbrücken durch unterbrochene Linien verdeutlicht sind.

### 3.7 Palladium-katalysierte Alkylierung

Als alternative Zugangsvariante zu Cyclohexylderivaten, die geeignete Edukte für die Synthese von dynemicinanalogen Verbindungen darstellen, sollen in diesem Kapitel Versuche zur Palladium-katalysierten Alkylierung beschrieben werden.

#### 3.7.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch läßt sich der Allylalkohol **45.1** auf ein Allylepoxid **45.2** zurückführen, das an der exocyclischen Doppelbindung von einem Nucleophil angegriffen wird. **45.2** sollte durch Kupplungsreaktion aus **45.3** mit **45.4** zugänglich sein.

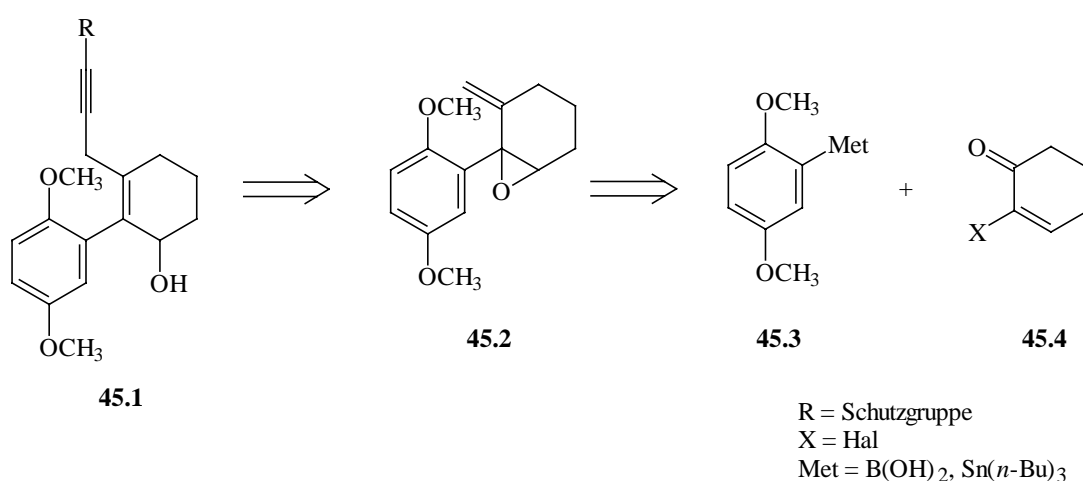


Abbildung 45 Retrosynthese zur Darstellung von Allylalkoholen aus Allylethern

Der Allylkohol **45.1** sollte nachfolgend zum Enon oxidiert und nach Konstruktion des Endiins und Epoxidation zum acyclischen Endiin umgesetzt werden. Dadurch könnte auf einem effizienten Syntheseweg ein neuartiges Analogon dargestellt werden.

Bei der Palladium-katalysierten Alkylierung wird unter milden Bedingungen ein Allylepoxid mit katalytischen Mengen  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und äquimolaren Mengen eines Nucleophiles umgesetzt. Durch die Öffnung des Epoxids kommt es zur Bildung eines  $\pi$ -Allylpalladiumkomplexes, der durch ein geeignetes Nucleophil in der 2- oder bevorzugt in der 4-Position angegriffen wird<sup>99</sup>. Die Addition einer Base ist nicht notwendig, da der  $\pi$ -Allylpalladiumkomplex als Protonenakzeptor fungiert, weshalb diese Reaktion als neutrale Alkylierung bezeichnet wird<sup>100</sup>.

### 3.7.2 Darstellung der Edukte und Versuche zur Alkylierung

Als Edukt für die Palladium-katalysierte Alkylierung wurde das Allylepoxid **53** gewählt. Das Enon **31** wurde mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid zum Epoxyketon **52** umgesetzt (77%). Durch die Wittig-Reaktion ist das Allylepoxid **53** in Ausbeuten von 73% zugänglich (Abbildung 46).

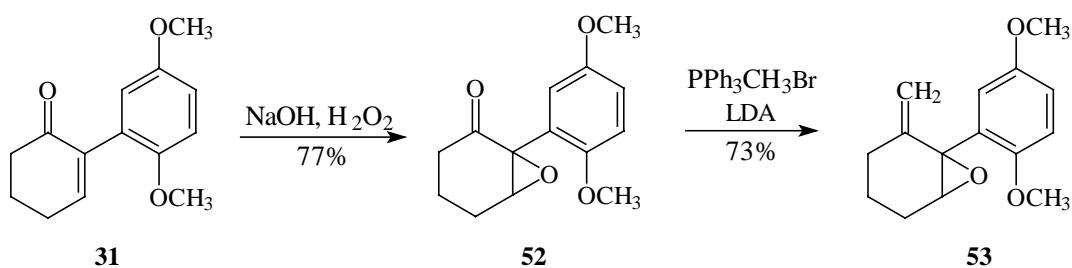
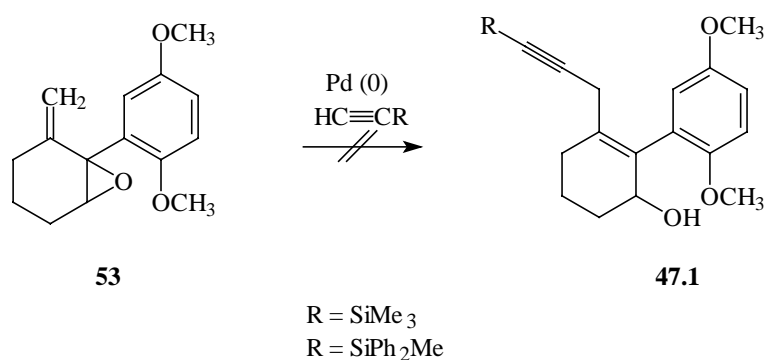


Abbildung 46 Darstellung des Allylepoxids **53**

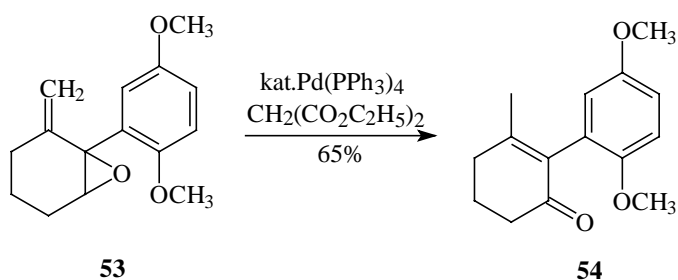
Für die Umsetzung des Allylepoxids **53** mit den Verbindungen Trimethylsilylacetylen und Diphenylmethylsilylacetylen wurden verschiedene Katalysatorsysteme untersucht. Da Verbindung einen Siedepunkt von 40°C aufweist, wurde Diphenylmethylsilylacetylen eingesetzt, um die Reaktion bei höheren Temperaturen durchführen zu können. Bei der Reaktion von **53** mit den Acetylenen konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Es wurde lediglich das Edukt **53** zurückgewonnen (Abbildung 47). Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Abbildung 47 Versuche zur Alkylierung des Allylepoxyds **53** durch Palladiumkatalyse

Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Ergebnis
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , $\text{AsPh}_3$ , Trimethylsilylacetylen, THF, 40°C	65% Edukt isoliert
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , Diphenylmethylsilylacetylen, THF, Rückfluß	86% Edukt isoliert
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , $\text{AsPh}_3$ , $\text{CuI}^{\text{b)}$ , <i>n</i> -Butylamin, Diphenylmethylsilylacetylen, NMP, RF	53% Edukt isoliert

Tabelle 11 Reaktionsbedingungen zur Palladium-katalysierten Alkylierung; <sup>a)</sup>5 mol% Katalysator, 20 mol% Ligand, <sup>b)</sup>15 mol%

Malonsäureester ist aus der Literatur als ein zur Alkylierung geeignetes Nucleophil bekannt, welches unter Epoxidringöffnung 1,4-Addition eingehen kann<sup>99,100</sup>. Als Vergleichsreaktion wurde das Allylepoxyd **53** mit Malonsäurediethylester in THF unter Rückfluß umgesetzt. Dabei wurde überraschend die Verbindung **54** in einer Ausbeute von 65% isoliert (Abbildung 48).

Abbildung 48 Palladium-katalysierte Umlagerung zum Enon **54**

Bei dieser Reaktion wird das Epoxid geöffnet, es kommt aber nicht zur Addition des Nucleophils, sondern zur Umlagerung entsprechend Abbildung 49.

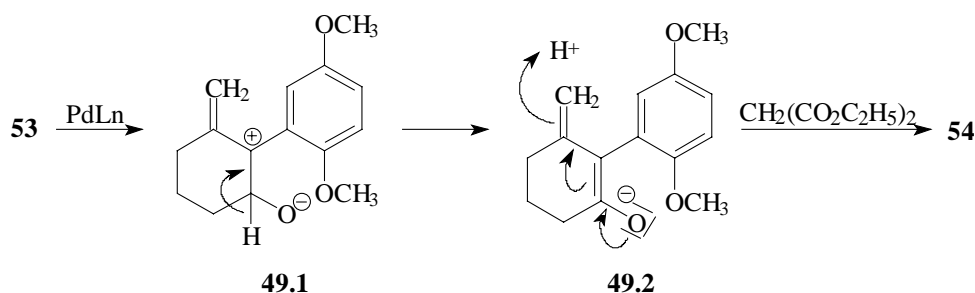


Abbildung 49 Mechanismus der Umlagerung zu Enon **54**

Es muß angenommen werden, daß die Alkylierung aufgrund sterischer Hinderung durch den Aromaten nicht stattfinden kann. Andererseits sind Palladium-katalysierte Umlagerungen von Allylepoxiden aus der Literatur bekannt<sup>101</sup>, ein Beispiel für die Bildung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Enons wie im aufgeführten Fall konnte nicht gefunden werden. Bei der Reaktionsdurchführung mit Katalysator und ohne Nucleophil unter gleichen Reaktionsbedingungen wurde nur Edukt isoliert. Bei dem angegebenen Literaturzitat<sup>101</sup> wurden die Umlagerungen mit dem Katalysator, aber ohne den Zusatz einer C-H-aciden Verbindung erreicht.

Um der Frage des Aromateneinflusses nachzugehen, wurde Verbindung **55** dargestellt<sup>102a,b</sup> und der gleichen Reaktion unterworfen. Die Reaktion des Epoxides **55** mit Malonsäurediethylester in THF mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Katalysator führte bereits bei Raumtemperatur zum erwarteten Additionsprodukt **56** in einer Ausbeute von 74% (Abbildung 50).

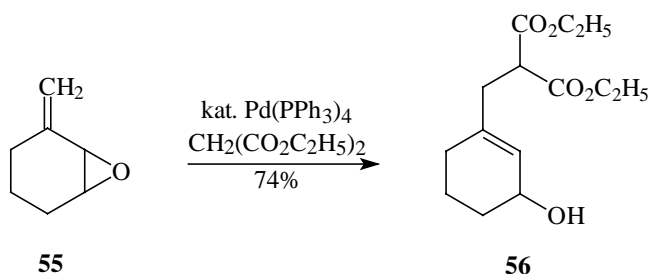


Abbildung 50 Umsetzung des Allylepoxids **55** mit Malonsäurediethylester

Aus dem überraschenden Ergebnis der Umlagerung zu Verbindung **54** stellte sich die interessante Frage, ob eine Palladium-katalysierte Umlagerung auch bei Allylepoxid **55** induziert werden kann.

Phenole sind als O-Nucleophile aus der Literatur bekannt<sup>103</sup>. Für die Reaktion sollten Phenole als „Protonenspende“ eingesetzt werden, die in den *ortho*-Positionen Alkylgruppen tragen. Diese Alkylgruppen sollten die sterische Hinderung des Moleküls gewährleisten und den nucleophilen Angriff des Anions verhindern.

Die Umsetzung des Allylepoxids **55** mit 2,6-Dimethylphenol in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur führte nicht zum gesuchten Umlagerungsprodukt. Es wurde der Allylether **57** in Ausbeuten von 52% isoliert. Dieser entsteht durch 1,2-Addition des Phenols an das Epoxid.

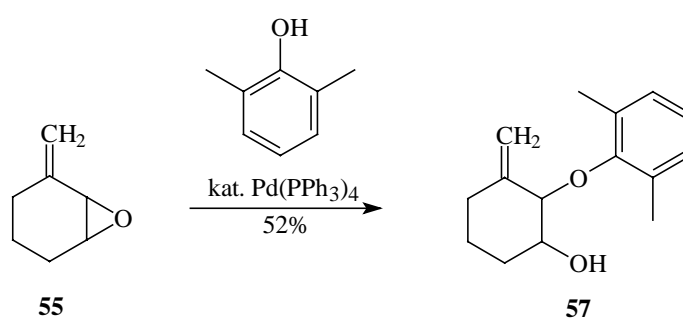


Abbildung 51 Umsetzung von **55** mit 2,6-Dimethylphenol unter Palladiumkatalyse zu **57**

Auch die Umsetzung mit 2,6-Di-*tert*.-butylphenol führte nicht zu einem Enon über eine Umlagerung. Neben dem 1,4-Additionsprodukt **58** (11%) des Phenols wurden die Additionsprodukte **59** (4%) und **60** (22%) isoliert. Es handelt sich um die 1,2- bzw. 1,4-Produkte, die durch nucleophile Addition des Aromaten an das Allylepoxid entstanden. Eine 1,2-Addition des Phenols an das Epoxid, die zu der analogen Verbindung entsprechend **57** führte, wurde nicht beobachtet.

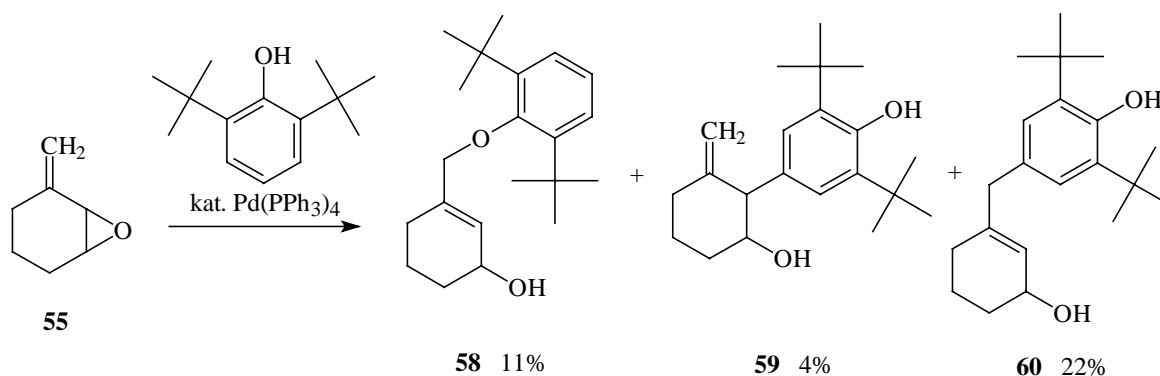


Abbildung 52 Umsetzung von **55** mit dem 2,6-Di-*tert*.-butylphenol unter Palladiumkatalyse

### 3.7.3 Resümee

Mit den Versuchen zur Palladium-katalysierten Alkylierung sollte eine neue und effiziente Zugangsvariante zu Cyclohexylderivaten eröffnet werden. Wesentlicher Vorteil wäre der kurze Syntheseweg, da die Einführung der Seitenkette und die Darstellung der Enonvorstufe in einem Reaktionsschritt erfolgen könnte. Die Ergebnisse der Versuche sind jedoch nicht befriedigend. Ein Produkt entsprechend der Synthesestrategie konnte nicht isoliert werden. Auch die Versuche, die beobachtete Umlagerungsreaktion des Phenylderivates **53** auf die analoge Verbindung **55** ohne den Aromaten zu übertragen, brachten nicht die erwünschten Ergebnisse.

## 3.8 Der doppelte 1,3-Diketon-Zugang

In diesem Kapitel soll eine Synthese beschrieben werden, in der sowohl das Grundgerüst des neuen Endiins als auch der zur Kupplung genutzte Aromat aus 1,3-Diketonen dargestellt wurden. Die retrosynthetische Analyse ist im folgenden Kapitel dargelegt.

### 3.8.1 Retrosynthese

Bei dieser Synthese sollte der Ringschluß zu **53.1** über eine intramolekulare Fluorid-induzierte Reaktion erreicht werden. Schlüsselschritt der Synthese ist die Kupplungsreaktion eines metallierten Phenolderivates **53.4** mit einem Triflat **53.5**, welches sich auf ein Diketon **53.6** zurückführen läßt. Der Aromat sollte durch die Darstellung eines  $\beta$ -Bromoenons mit nachfolgender Oxidation ebenfalls aus einem Diketon **53.7** zugänglich sein. Die Syntheseplanung ist in Abbildung 53 wiedergegeben.

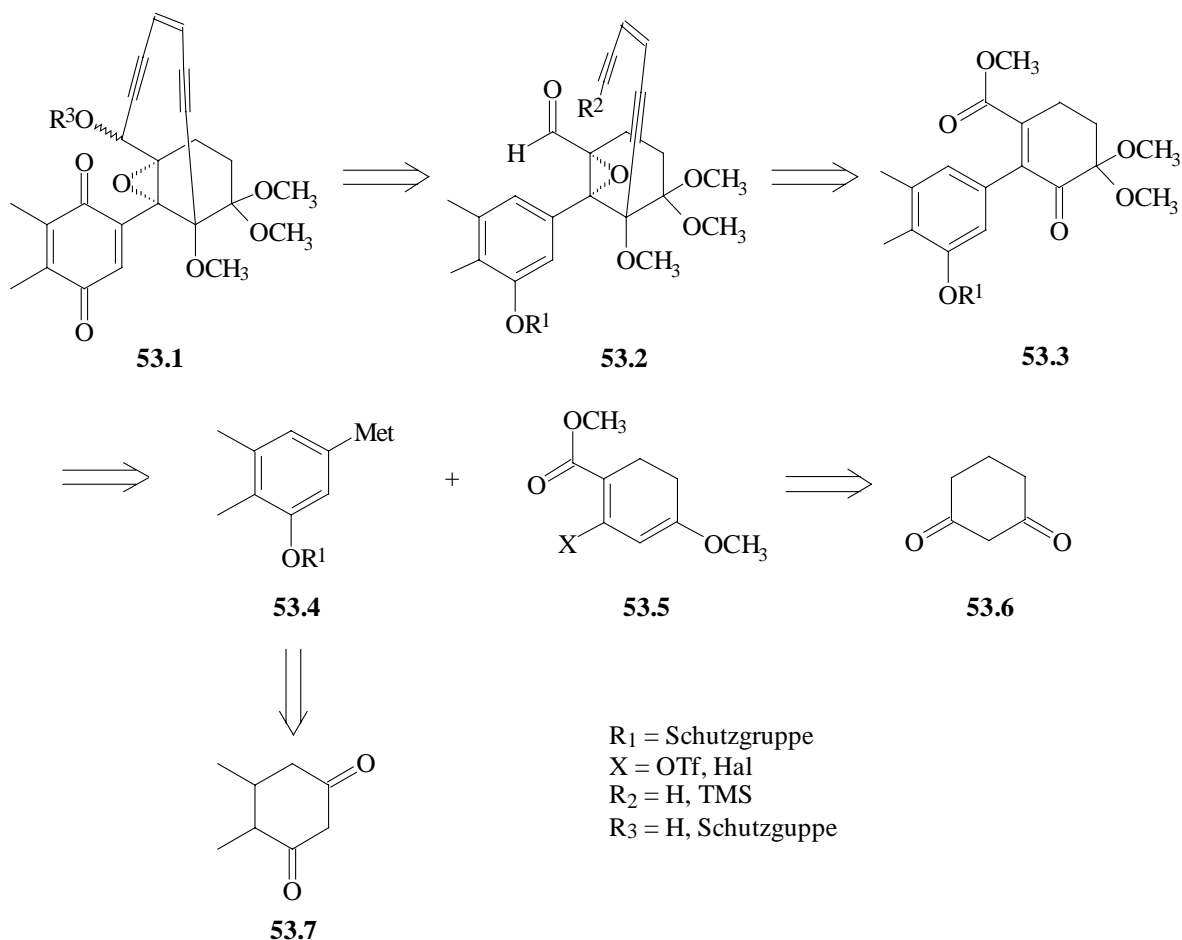
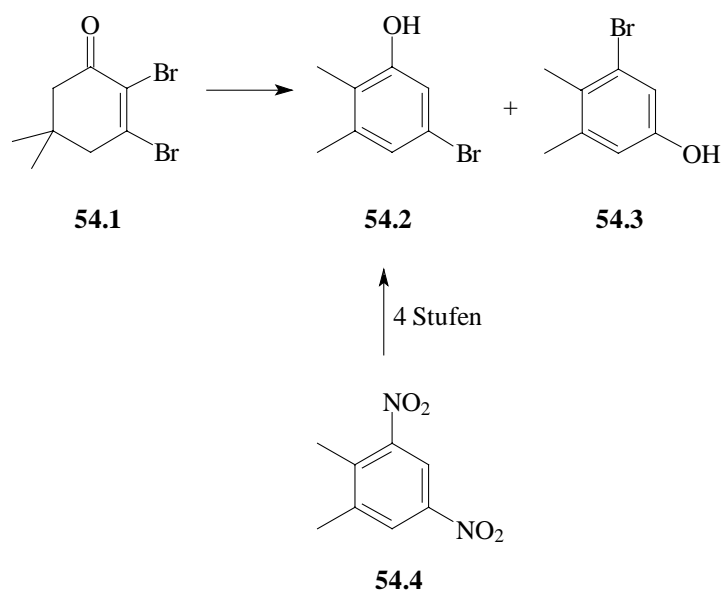


Abbildung 53 Retrosynthese des doppelten Diketonzugangs

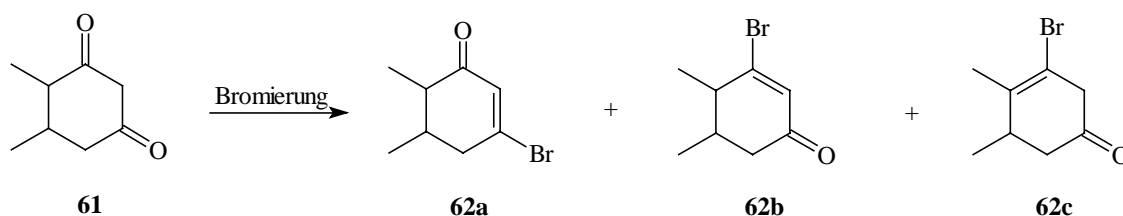
### 3.8.2 Darstellung der Kupplungskomponenten

Als Aromat für das Endiin sollte das aus der Literatur bekannte 5-Brom-2,3-dimethylphenol **54.2** verwendet werden. Die recherchierte Darstellungsmethode erwies sich jedoch als sehr aufwendig. Bei dieser Methode wird durch eine Umlagerungsreaktion ausgehend vom 2,3-Dibrom-5,5-dimethyl-2-cyclohexenon **54.1** das Phenol **54.2** dargestellt, wobei auch das Isomer **54.3** entsteht<sup>104</sup>. Die Ausbeute dieser Darstellung erwies sich für die praktische Durchführung als zu gering. Alternativ kann **54.2** aus 1,2-Dimethyl-3,5-dinitrobenzol **54.4** durch sequenzielle Reduktion der Nitrogruppen und nachfolgender Umwandlung der Aminogruppen in eine Hydroxygruppe und ein Bromid gewonnen werden<sup>105</sup>. Auch diese Darstellungsmethode wurde wegen des hohen Aufwandes nicht in Betracht gezogen (Abbildung 54).



Abbildung 54 Synthesewege zum Phenol **54.2**

Eine alternative Darstellungsmethode wurde entsprechend Abbildung 55 entwickelt. Ausgangspunkt der Synthese war 5,6-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion<sup>106a,b</sup> **61**, welches in einer Ausbeute von 45% durch Michael-Addition von (E)-3-Methyl-3-penten-2-on an Malonsäurediethylester, gefolgt von einer Dieckmann Kondensation, zugänglich war.

Abbildung 55 Synthese der Bromoenone **62a**, **62b** und **62c** aus dem Diketon **61**

Für die Umsetzung zu den Bromcyclohexenonen **62a-c** wurden zwei Reaktionsvarianten untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute <sup>a)</sup>	<b>62a</b>	<b>62b</b>	<b>62c</b>
Tricyclohexylphosphin, Brom, Et <sub>3</sub> N	48%	83%	12%	5%
Triphenylphosphin, Brom, Et <sub>3</sub> N	66%	78%	15%	7%
DMF, Oxalylbromid	66%	55%	30%	15%

Tabelle 12 Bromierungsversuche von Verbindung **61**; <sup>a)</sup> Ausbeute an isoliertem Produktgemisch, Produktanteile von **62a**, **62b** und **62c** mit GC-MS bestimmt

Hauptprodukt bei der untersuchten Reaktionsvariante mit Brom und einem Phosphin<sup>107</sup> war das Produkt **62a**. Die beobachtete Regioselektivität kann durch den Mechanismus der Reaktion erklärt werden (Abbildung 56). Das primär aus dem Diketon und der Base gebildete Enolatanion **56.1** greift das Phosphoniumsalz, das aus Brom und dem Phosphin gebildet wurde, an. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen der Alkylgruppe und des Phosphoniumsalzes ist der Angriff der sterisch weniger gehinderten Sauerstoffgruppierung **56.2a** (führt zu Produkt **62a**) bevorzugt. Der zweite Reaktionspfad (Angriff der Sauerstoffgruppierung mit nebenständiger Methylgruppe **56.2b**) führt zu Produkt **62b**. Die Addition des Bromides bildet ein Intermediat **56.3a** und **b**, das unter Eliminierung von Phosphinoxid die Produkte **62a** und **62b** bildet. **62c** entsteht auf dem gleichen Reaktionspfad wie **62b** oder durch Isomerisierung aus **62b**<sup>107</sup>. Ein Isomerisierungsprodukt **62d**, das aus **62a** nach dem gleichen Mechanismus entstehen würde, konnte nicht nachgewiesen werden. Bei der Verwendung von Tricyclohexylphosphin ergeben sich im Vergleich zum Triphenylphosphin höhere Anteile am gesuchten Cyclohexenonderivat **62a**. Durch den größeren Raumanspruch des Cyclohexylrestes wird das sterisch leichter zugängliche Enolatanion bevorzugt angegriffen. Die geringeren Gesamtausbeuten, die langen Reaktionszeit von mehreren Tagen und die hohen Kosten des Phosphins sprachen jedoch gegen eine solche Synthese. Als beste Variante erwies sich die Umsetzung mit Brom in Gegenwart von Triphenylphosphin. Die Reaktionsmischung konnte bereits nach wenigen Stunden aufgearbeitet werden. Die Gesamtausbeute der Isomere (**62a**, **62b** und **62c**) betrug 76%. Da **62c** auf dem gleichen Reaktionspfad wie **62b** oder durch Isomerisierung aus **62b** entsteht, konnte die Regioselektivität für Triphenylphosphin mit 78:22 angegeben werden.

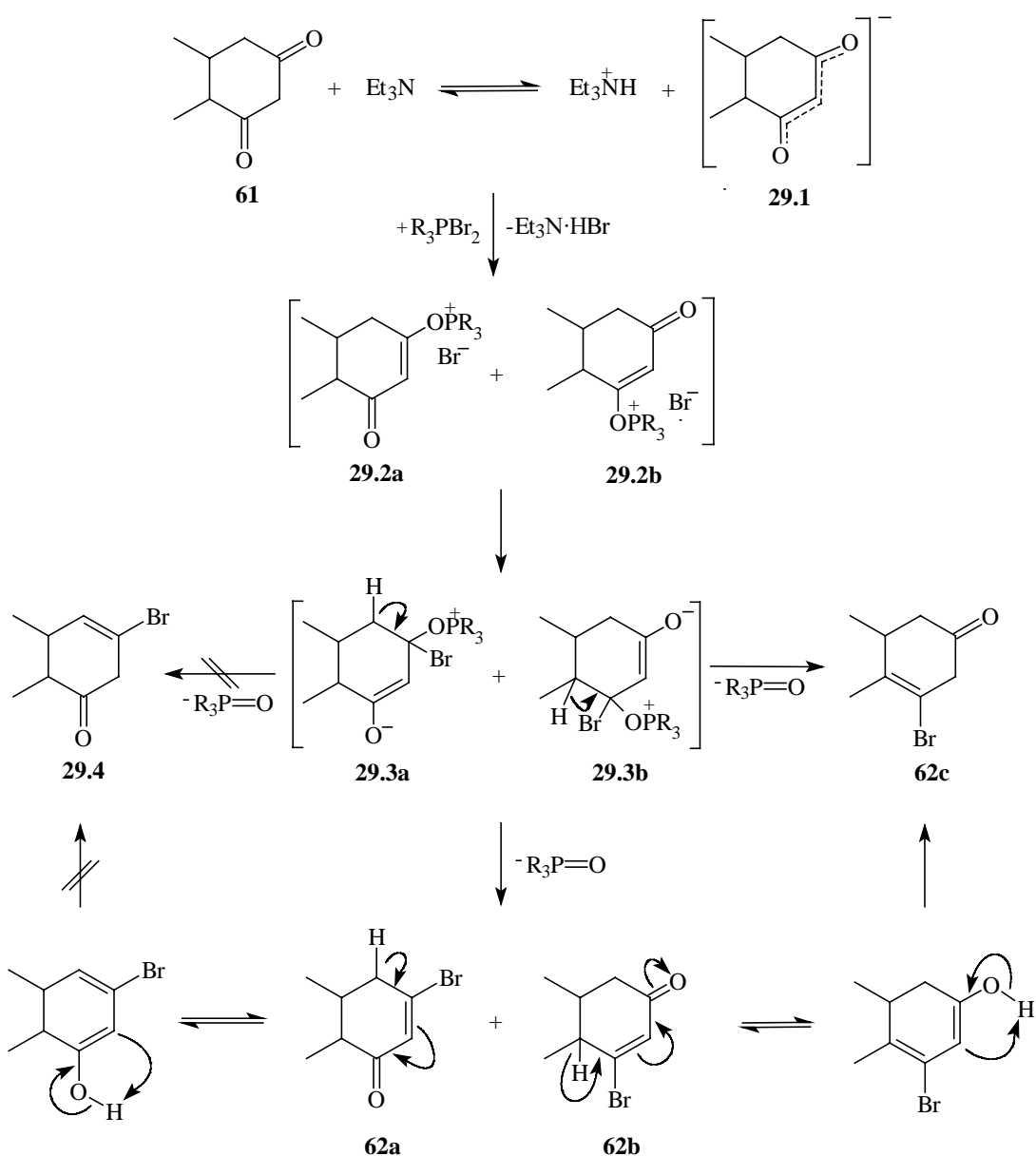


Abbildung 56 Mechanismus der Bromierung mit Brom und einem Phosphin

Bei der Reaktion mit Oxalylbromid unter Bildung eines Vilsmeier-Reagenz konnte nur eine geringe Regioselektivität beobachtet werden<sup>108</sup>. Wegen der geringfügigen sterischen Hinderung ergab sich nur eine leichte Diskriminierung (Abbildung 57).

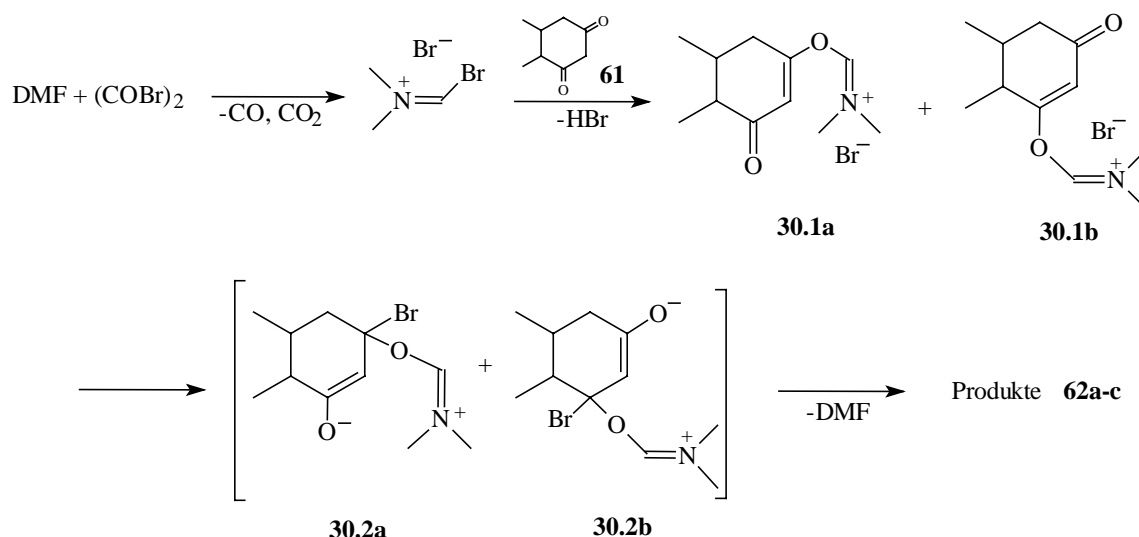
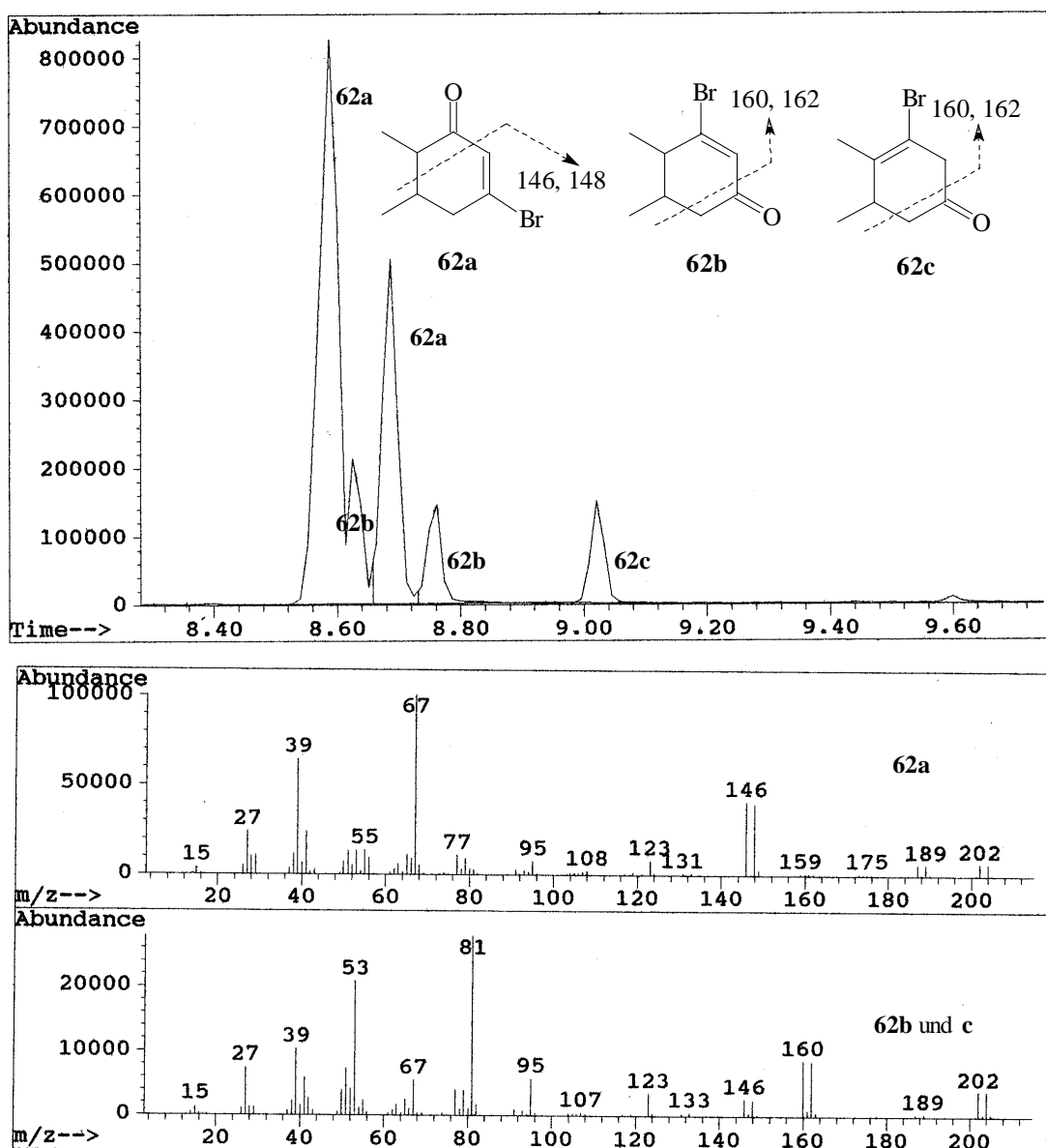
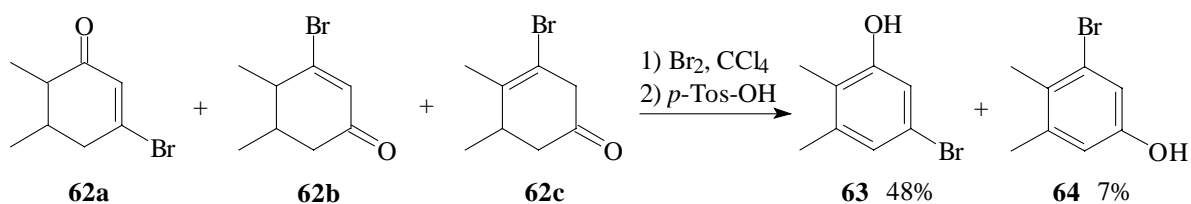


Abbildung 57 Mechanismus der Bromierung mit Oxalylbromid und Dimethylformamid

Das Isomerenverhältnis wurde über GC-MS anhand der signifikanten Fragmentierung bestimmt. Verbindung **62a** zeigt zwei charakteristische Peaks bei  $m/z = 146/148$ , welche auf die Fragmentierung von  $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$  zurückzuführen sind ( $\alpha$ -Spaltung). Diese Fragmentierung kann nur stattfinden, wenn sich die Carbonylfunktion neben der Methylgruppe befindet. Im Gegensatz dazu werden zwei korrespondierende Signale von **62b** mit  $m/z = 160/162$  detektiert, wobei ein Fragment mit der Summenformel  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$  eliminiert wird. Hierbei muß die Carbonylfunktion von einer  $\text{CH}_2$ -Funktion benachbart sein. Von den Verbindungen **62a** und **62b** wird je ein *cis/trans*-Paar detektiert. Ein fünftes Signal, welches dem Fragmentierungsmuster von **62b** gleicht, konnte **62c** zugeordnet werden<sup>107</sup>. Bei dieser Verbindung kann keine *cis/trans*-Isomerie vorliegen, weshalb nur ein Signal auftritt.

Abbildung 58 Fragmentierung der Bromoenone **62a-c**

Die Oxidation der Bromoenone mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff ergab die beiden Phenole **63** und **64**, die durch Destillation und Flash-Chromatographie getrennt wurden. Die Ausbeuten betrugen 48% für **63** bzw. 7% für **64**.

Abbildung 59 Oxidation der Bromoenone **62a-c** zu den Phenolen **63** und **64**

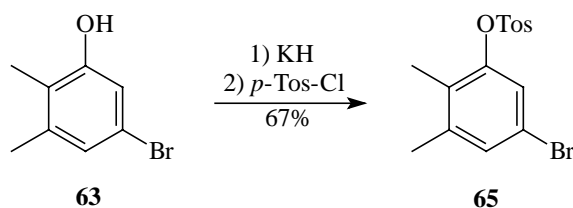
Aufgrund ähnlicher  $^1\text{H}$ -Spektren erwies sich der Nachweis der angegebenen Konstitution der beiden Verbindungen als schwierig. Gesicherte spektroskopische Daten lagen nur für Verbindung **64** vor<sup>109</sup>. Die spektroskopischen Daten von **64** stimmten mit denen in der Literatur aufgeführten überein. Als weiterer Hinweis können die mit dem Programm AROSIM<sup>i</sup> berechneten Daten von  $^{13}\text{C}$ -Spektren angeführt werden<sup>110</sup>. Die berechneten und gefundenen Daten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Substituent	$\delta_{\text{ber. 63}}$	$\delta_{\text{gef. 63}}$	$\delta_{\text{ber. 64}}$	$\delta_{\text{gef. 64}}$
OH	155.85	154.32	154.85	153.39
H	116.05	115.87	117.55	117.04
Br	122.70	121.73	127.25	125.34
H	126.15	125.30	115.85	116.40
CH <sub>3</sub>	139.73	140.06	139.08	139.39
CH <sub>3</sub>	120.88	118.57	128.68	128.39

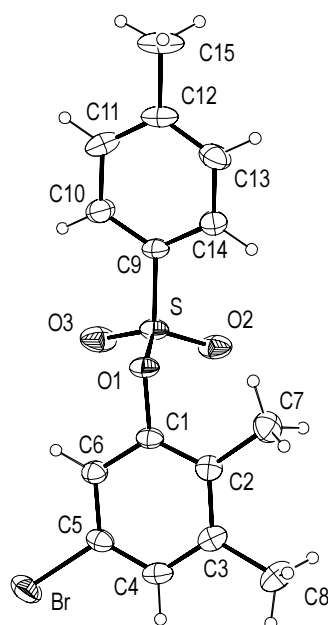
Tabelle 13 Berechnete und gefundene chemische Verschiebung von **63** und **64**

Die zwischen dem Brom- und der Hydroxygruppe liegende CH-Gruppe erhält durch die gleiche chemische Umgebung in beiden Verbindungen die gleiche chemische Verschiebung. Die zweite CH-Gruppe kommt jedoch im Phenol **63** zwischen Methylen- und Bromsubstituenten, im Phenol **64** zwischen Methylen- und Hydroxysubstituenten zu liegen. Dadurch wird im ersten Fall die CH-Gruppe stärker zum tiefen Feld verschoben. Der berechnete als auch der gefundene Wert zeigt eine Differenz von 8 ppm. Eine ähnlich starke Differenz ließ sich für das CH<sub>3</sub>-substituierte C-Atom sowohl berechnen, als auch experimentell nachweisen. Anhand dieser NMR-Daten ergaben sich gute Hinweise für die Zuordnung der beiden Phenole. Um die Konstitution des Phenols **63** einwandfrei nachweisen zu können, wurde durch die Umsetzung von **63** mit Kaliumhydrid und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid das *p*-Toluolsulfonsäurederivat **65** dargestellt (Abbildung 60).

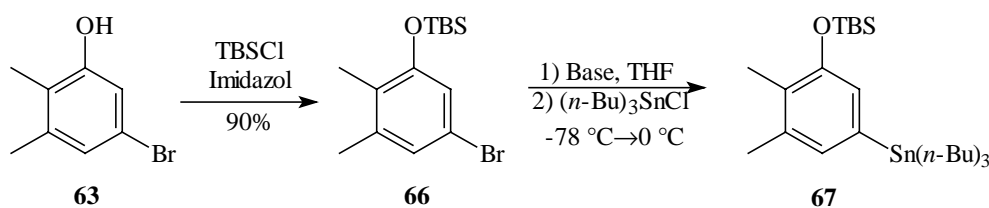
<sup>i</sup> Das Programm war an der Universität Potsdam über eine on-line Simulation über das Internet zugänglich

Abbildung 60 Synthese des Tosylderivats **65**

Von den gewonnenen Einkristallen wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Anhand der Ergebnisse konnte die Struktur eindeutig nachgewiesen und die Zuordnung der beiden Isomere gesichert werden<sup>111</sup> (Abbildung 61).

Abbildung 61 Molekülstruktur von **65**

Die für die Kupplungsreaktion benötigte zinnorganische Verbindung sollte über Metallierung des Bromids mit nachfolgender Umsetzung des Nucleophils mit Tri-*n*-butylzinnchlorid dargestellt werden. Zuvor wurde das Phenol **63** als *tert*.-Butyldimethylsilylether durch die Umsetzung mit *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base geschützt. Der Silylether **66** war in Aubeuten von 90% zugänglich. Nach Metallierung mit *n*-Butyllithium in THF und Zugabe von Tri-*n*-butylzinnchlorid wurde das Stannan **67** erhalten (Abbildung 62).

Abbildung 62 Synthese des Stannans **67**

Während bei Systemen, die im Arbeitskreis untersucht wurden, mit der gleichen Darstellungsmethode<sup>61</sup> für das 1,4-Dimethoxynaphthalinderivat Ausbeuten von 94%<sup>55</sup> bzw. für das 3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxybenzolderivat Ausbeuten von 99%<sup>112</sup> erreicht wurden, konnte für **67** lediglich eine Ausbeute von 56% erhalten werden. Die Verwendung anderer Basen, wie *s*-BuLi, *t*-BuLi, lithiiertem Stannan<sup>113</sup> oder der Schlosser-Base<sup>114</sup> erbrachten keine besseren Umsetzungen. Durch Zusatz von N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TMEDA)<sup>115</sup> wurden Ausbeuten von 78% erreicht (Tabelle 14).

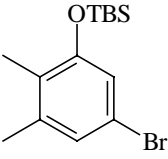
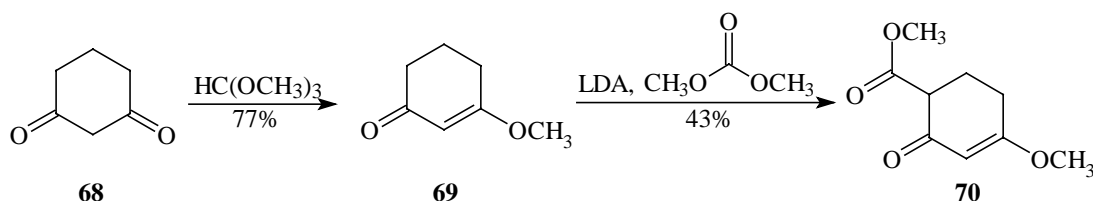
	Reagenz	Produkt <sup>a)</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>66</b></p>	<i>n</i> -BuLi	56%
	<i>s</i> -BuLi	72%
	<i>t</i> -BuLi	70%
	<i>n</i> -BuLi/KOt-Bu	Edukt isoliert
	LiSn( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	Nebenprodukte
	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	78%

Tabelle 14 Metallierungsversuche von Verbindung **66**; <sup>a)</sup> Anteil von **66** über spektroskopische Methoden durch das Integralverhältnis der Methylprotonen bestimmt

Ausgehend vom Cyclohexan-1,3-dion **68** war der Methylether 3-Methoxy-2-cyclohexenon **69** in Ausbeuten von 77% entsprechend der Literaturvorschrift von Pearson et al.<sup>116</sup> zugänglich. Der Methylester **70** wurde nach der gleichen Literaturvorschrift durch die Umsetzung mit LDA und Dimethylcarbonat in Ausbeuten von 43% dargestellt.

Abbildung 63 Synthese von Verbindung **70**



Durch die Umsetzung von **70** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 1,8-Bis(dimethylamino)-naphthalin als Protonenschwamm wurde das Triflat **71** in Ausbeuten von 73% dargestellt<sup>112,117</sup>. Verbindung **71** wurde wegen der hohen Empfindlichkeit sofort nach der Reinigung umgesetzt. Durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  und Lithiumchlorid in N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP) bei 55 °C wurde das Triflat **71** mit dem Arylstannan **67** in 77% Ausbeute gekuppelt.

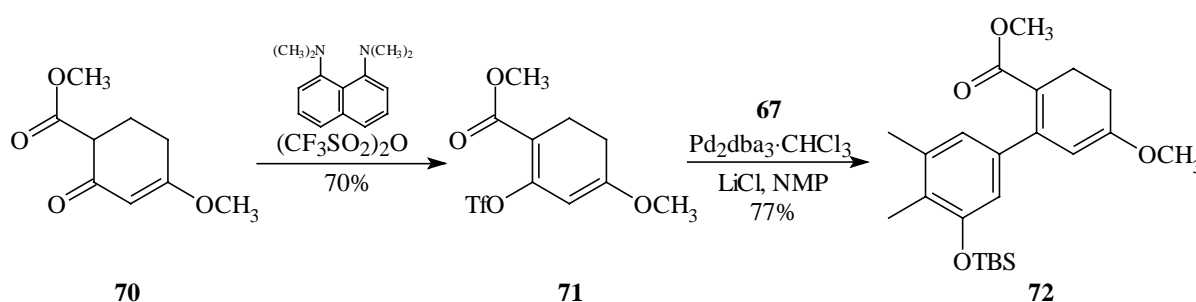


Abbildung 64 Synthese von **72** über Kupplungsreaktion

In den nachfolgenden Reaktionsschritten mußte am Molekül ein Keton als elektrophiles Zentrum für den Aufbau der Endiin-Einheit geschaffen werden. Durch die Umsetzung mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure wurde ein Epoxid gebildet, welches im gleichen Reaktionsschritt durch Methanol geöffnet wurde. Der Alkohol **73** war in Ausbeuten von 47% zugänglich. Durch Swern-Oxidation wurde das Keton **74** in Ausbeuten von 92% gebildet.

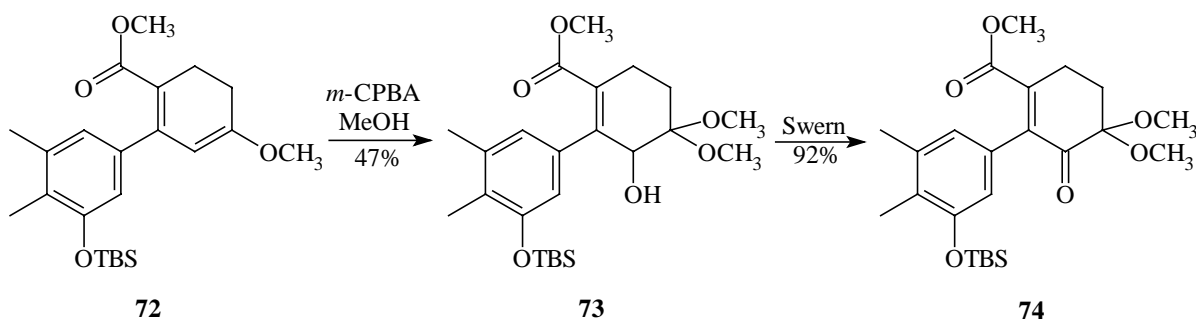


Abbildung 65 Synthese von Verbindung **74**

## 3.8.3 Aufbau der Endiin-Einheit

Über die nucleophile Addition des lithiierten Acetylens, dargestellt durch die Umsetzung des Trimethylsilylacetylens **75** mit *n*-BuLi, war der Alkohol **76** in einer Ausbeute von 87% zugänglich. Der dabei erhaltene tertiäre Alkohol wurde mit Methyljodid als Methylether **77** geschützt, als Base wurde Natriumhydrid verwendet.

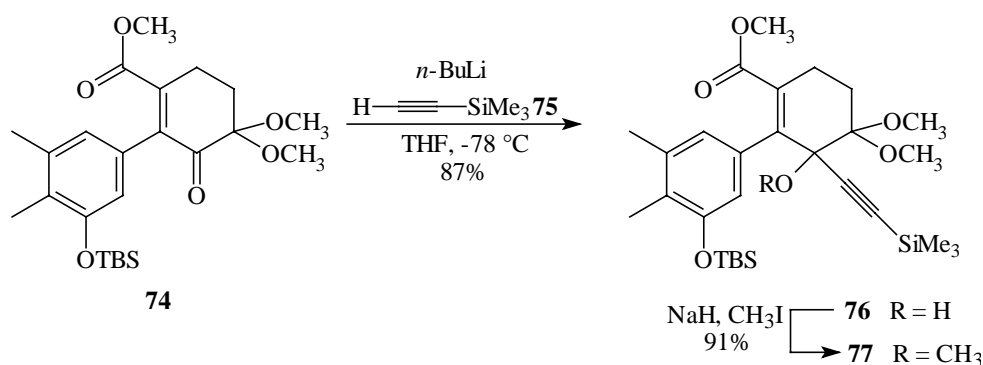
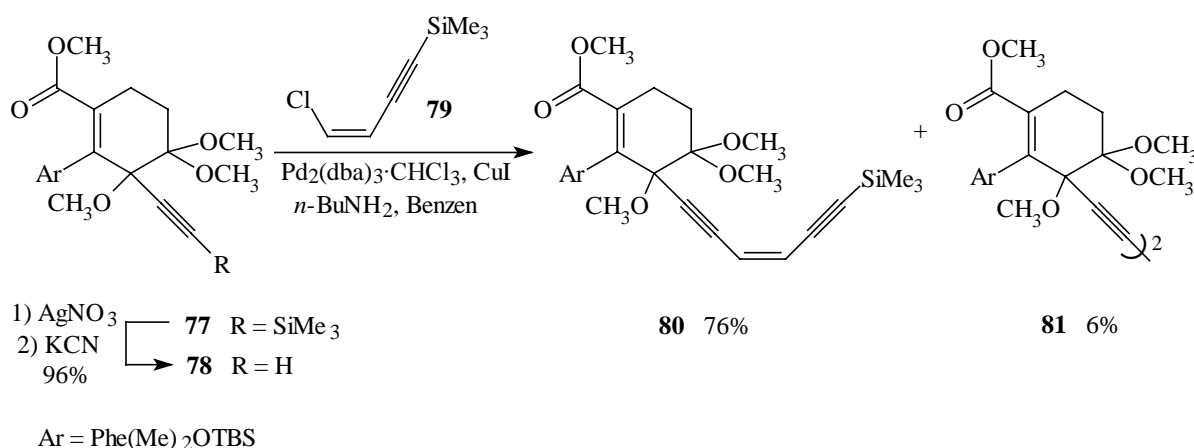
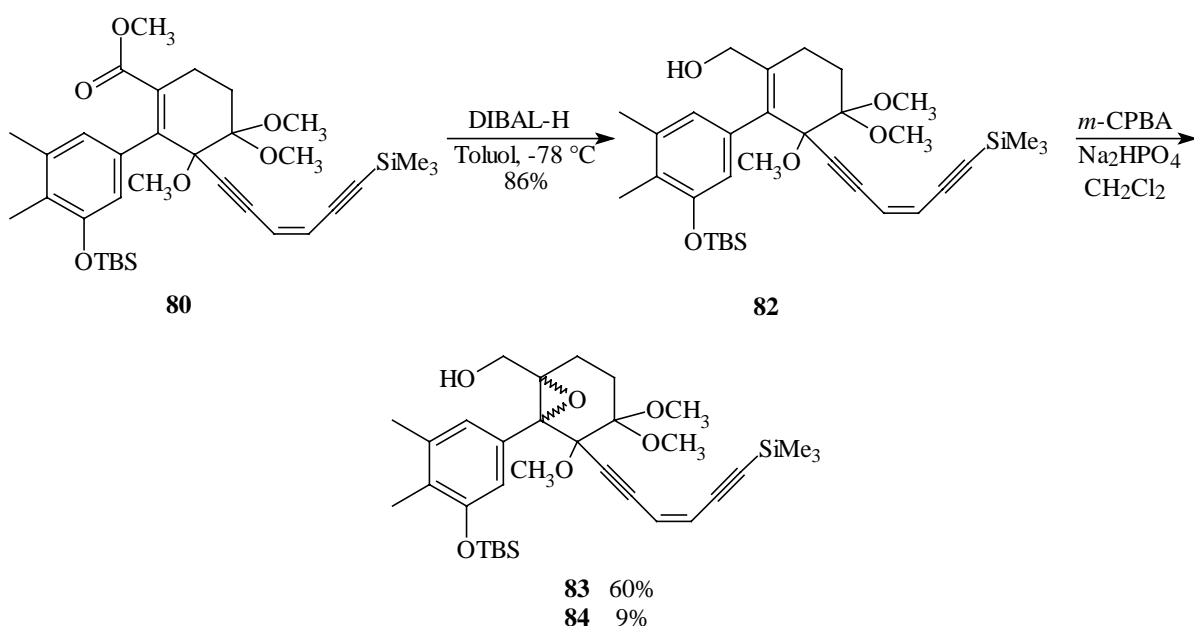


Abbildung 66 Synthese von Verbindung **77** durch Acetylidaddition und Veretherung

Wie in Abbildung 67 dargestellt, wurde ausgehend von Verbindung **77** die Endiin-Einheit aufgebaut. Zuvor mußte die Schutzgruppe des Acetylens entfernt werden. Durch die Umsetzung mit Silbernitrat und Kaliumcyanid in einem Gemisch aus Wasser/Tetrahydrofuran/Ethanol wurde das freie Acetylen **78** in 96% Ausbeute erhalten<sup>118</sup>. In früheren Arbeiten wurde mit *cis*-Dichlorethylen gekuppelt<sup>119a,b</sup> und das erhaltene Vinylchlorid in einer weiteren Kupplungsreaktion mit einer weiteren Acetylenkomponente (Propargylmethylether) umgesetzt<sup>120</sup>. Ursprünglich wurde die Kupplungsreaktion eines Acetylens mit einem Halogenid von Stephens und Castro für die Kupplung von Kupferacetyliden mit Aryliodiden eingeführt<sup>121a,b</sup>. In einer modifizierten Stephens/Castro-Kupplung werden das freie Acetylen mit [4-Chlor-3-(Z)-buten-1-ynyl]-trimethylsilan **79**<sup>122a,b</sup>, Kupfer(I)-iodid, *n*-Butylamin, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> in entgastem absoluten Benzol bei 0 °C addiert und unter einer Argonatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. In diesem Fall erhielt man das Kupplungsprodukt **80** in einer Ausbeute von 76% und 6% des Dimeren **81** (Abbildung 67).

Abbildung 67 Synthese von **80** durch Stephens/Castro-Kupplung

Das Auftreten von Dimeren beim Aufbau der Endiin-Einheit<sup>123</sup> oder bei der Verwendung der Kupplungsreaktion als Ringschlußmethode<sup>75</sup> wurde als Nebenreaktion bereits beobachtet. Mit der Synthese von Verbindung **80** wurde die Endiin-Einheit fertig aufgebaut. Entsprechend der Synthesestrategie mußte nach dem fertigen Aufbau der Endiin-Einheit das Elektrophil aus dem Methylester generiert und das Epoxid erzeugt werden. Durch Reduktion mit DIBAL-H in Toluol bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde der primäre Alkohol **82** in einer Ausbeute von 86% dargestellt. Der Alkohol **82** wurde einer Epoxidation mit *m*-CPBA unterworfen. Dabei wurden die zwei Diastereomere **83** und **84** mit Ausbeuten von 60% bzw. 9% isoliert. Das Vorliegen der beiden Isomere war insofern überraschend, wurde doch bei anderen im Arbeitskreis untersuchten Systemen nur ein Isomer gefunden<sup>112</sup>.

Abbildung 68 Synthese von **83** und **84** durch Reduktion und Epoxidation

Die relative Konfiguration konnte nicht festgelegt werden, die Zuordnung sollte jedoch indirekt bei der Ringschlußreaktion getroffen werden, da nur bei der *anti*-Anordnung von Endiin-Einheit und Epoxid ein Ringschluß möglich ist. Aus der *syn*-Anordnung ist wegen der sterischen Hinderung von Endiin und dem Epoxid ein Ringschluß nicht möglich.

Die Auswertung der Protonenspektren des Hauptisomers erwies sich als problematisch, da durch dynamische Prozesse Signalverbreiterungen auftraten, die eine Zuordnung erschwerten. Nach Anfertigung von Spektren unter Hochtemperaturbedingungen in deuteriertem DMSO konnte eine Zuordnung erfolgen. Zur Dokumentation sind in Abbildung 69 der Bereich 1.4-2.3 ppm (Methylgruppen am Aromat) und 5.4-6.8 ppm (Olefin und Aromat) vergrößert wiedergegeben.

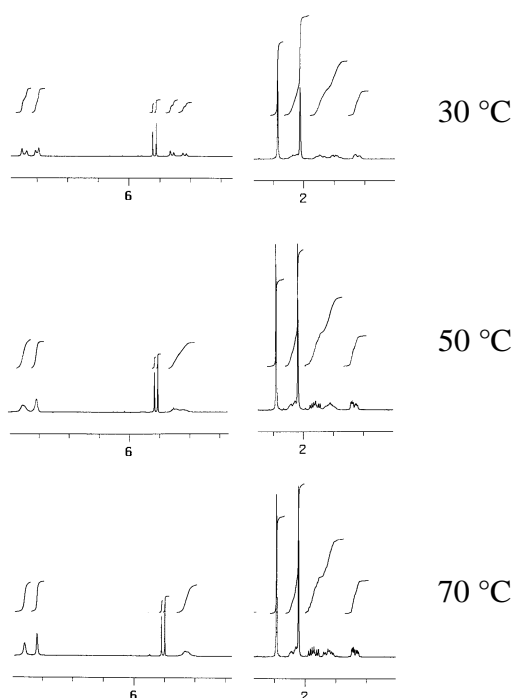
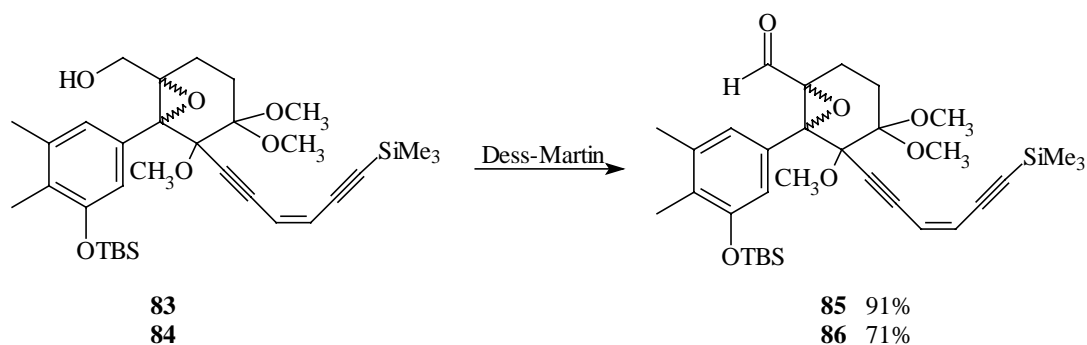


Abbildung 69 Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -Spektrum bei 30, 50 und 70 °C von **83**

#### 3.8.4 Ringschlußreaktion

Durch die Oxidation der primären Epoxi-Alkohole **83** und **84** wurde das fertige Elektrophil für die Ringschlußreaktion erzeugt, als Oxidationsmittel wurde das Dess-Martin-Periodinan<sup>133c</sup> verwendet. Die Ausbeute betrug 91% (**83**→**85**) bzw. 71% (**84**→**86**).

Abbildung 70 Oxidation zu den Verbindungen **85** und **86**

Mit der Oxidation zu den Epoxi-Aldehyden war das Substrat für die Ringschlußreaktion fertiggestellt. Wie im Kapitel 3.3 dargelegt wurde, bestehen für die Ringschlußreaktion mehrere Varianten. Untersucht wurden der Fluorid-katalysierte Ringschluß und die Basen-induzierte Ringschlußreaktion.

### 3.8.5 Fluorid-katalysierte Ringschlußreaktion

Die Ringschlußreaktionen müssen in hoher Verdünnung durchgeführt werden, um intermolekulare Reaktionen, die zu Dimeren führen, zu verhindern. Die Konzentration an Edukt in Tetrahydrofuran betrug 0.01 M. Die Fluorid-katalysierte Ringschlußreaktion erfolgte in einer zweistufigen Eintopfreaktion. Edukt war das silylgeschützte Acetylen **85**. In einem ersten Reaktionsschritt wird durch die Addition von katalytischen Mengen (5 mol%) TBAF<sup>124</sup> die Trimethylsilylschutzgruppe entfernt. Das generierte Acetylid-Anion greift als Nucleophil den Aldehyd an (Abbildung 71). Der gebildete sekundäre Alkohol wird durch die Trimethylsilylgruppe als Silylether geschützt. In einem zweiten Reaktionsschritt wird durch die Addition von äquimolaren Mengen an TBAF (2.1 Äq.) sowohl die Trimethylsilylgruppe des neu dargestellten sekundären Alkohols als auch die Silylschutzgruppe des Aromaten entfernt, wobei das freie Phenol entsteht.

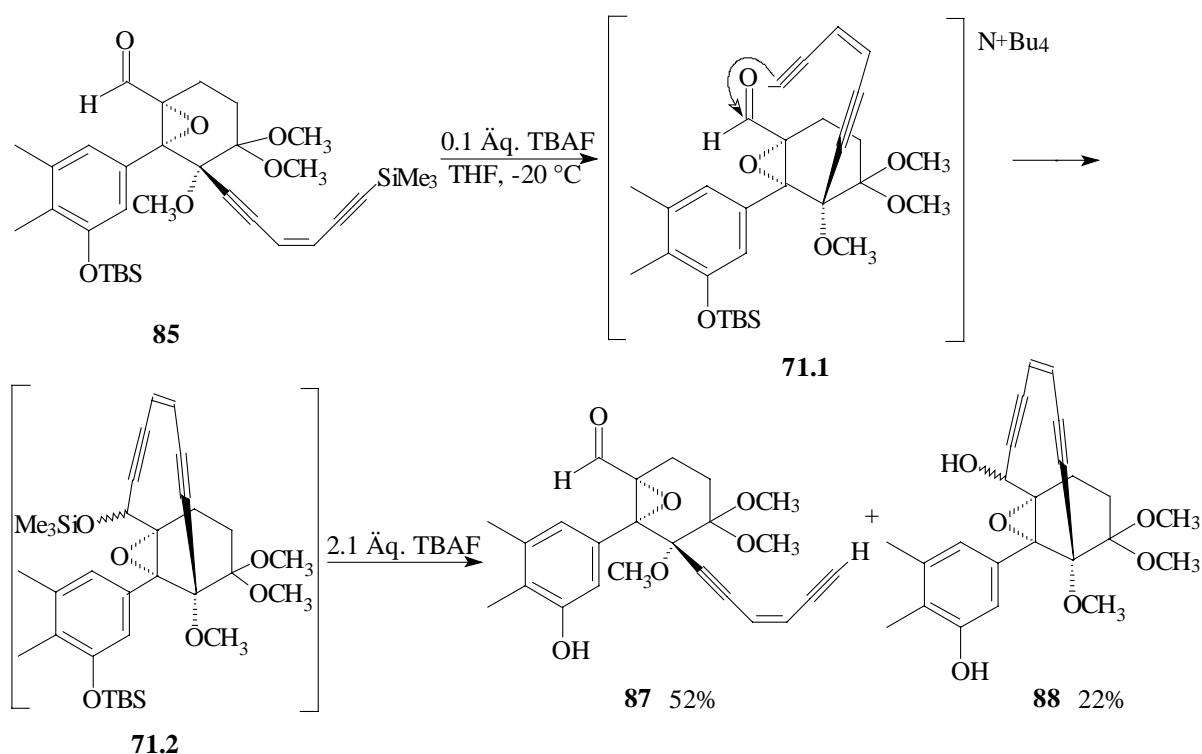


Abbildung 71 Fluorid-katalysierte Ringschlußreaktion zum cyclischen Endiin **88**

Bei der durchgeführten Reaktion wurde in 52% acyclisches Phenol **87** und cyclisches Endiin **88** isoliert. Dabei konnte durch Flash-Chromatographie bei dem Ringschlußprodukt **88** nur eine Vorreinigung erreicht werden. Die Endreinigung mußte, wegen ähnlicher Polarität des Produkts und der Verunreinigungen, durch präparative HPLC erfolgen. Dabei wurden 12% an **88** als Endausbeute isoliert.

Die Umsetzung des zweiten Diastereomers der Epoxidation und Dess-Martin-Oxidation **86** unter identischen Bedingungen führte lediglich zum acyclischen Endiin **89**. Weder in den angefertigten Rohspektren, noch mit Hilfe der HPLC konnten Hinweise auf das Vorliegen einer Ringschlußverbindung nachgewiesen werden. Durch das Ergebnis dieser Reaktion konnte die Konfiguration der Epoxi-Aldehyde **85** und **86** festgelegt werden, da nur bei Verbindung **85** die Ringschlußreaktion festgestellt wurde und in diesem Fall Endiin-Einheit und Epoxid *anti* zueinander stehen müssen. Bei Verbindung **86** muß demnach *syn*-Anordnung vorliegen.

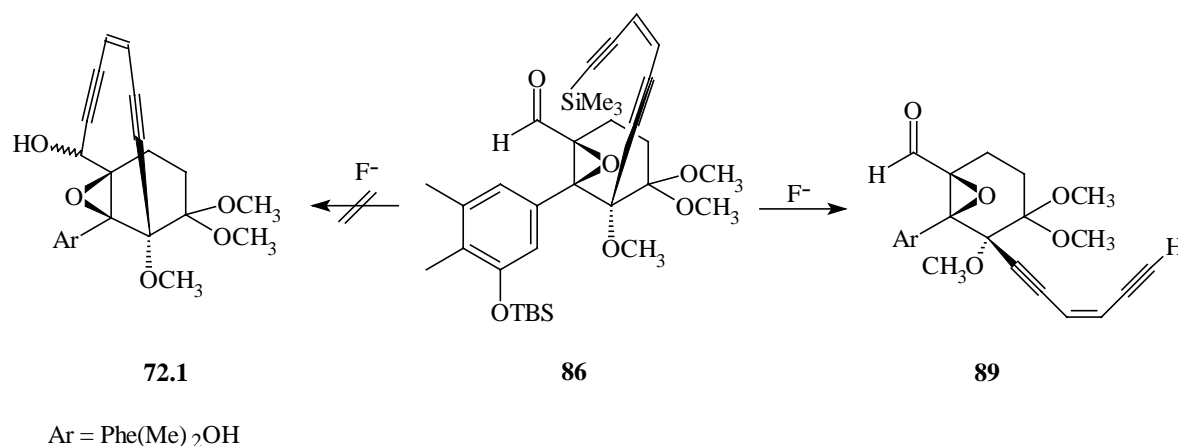


Abbildung 72 Ringschlußversuch von Verbindung **86** unter identischen Bedingungen wie für Reaktion von **85** in Abbildung 71

Hinweise für die angeführte Struktur von Verbindung **88** ergaben die analytischen Untersuchungen. Durch Massenspektren konnte nachgewiesen werden, daß die monomere Verbindung vorlag und der Ringschluß nicht intermolekular zum Dimeren erfolgte<sup>ii</sup>. In den Protonenspektren konnte das Aldehydsignal nicht mehr nachgewiesen werden. Es lagen zwei Dubletts im Bereich 4.24 und 4.46 ppm vor, die eine CH-OH-Gruppierung erkennen ließ. Die Aufspaltung zum Dublett kam durch das Proton am Alkohol zustande, worauf auch die Kopplungskonstante von 5.5 Hz hinweist. Die Signalverdopplung mit einem Verhältnis von 3:1 könnte aus der gehinderten Drehbarkeit des Aromaten resultieren<sup>iii</sup> oder könnte auf Diastereomere aus dem neu generierten Chiralitätszentrum schließen lassen. Die Stereochemie des entstehenden sekundären Alkohols ergibt sich aus einem Rotameren des vorherigen Aldehyds.

Für  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde ist aus Untersuchungen von Cherniak et al. bekannt, daß die *s-trans*-Rotamere stabiler als die *s-cis*-Rotamere<sup>125</sup> sind. Dieser Befund konnte durch experimentelle Arbeiten belegt werden<sup>45d</sup>, es wurden aber auch gegenteilige Ergebnisse gefunden<sup>120</sup>.

Bei der untersuchten Reaktion des Epoxi-Aldehyds erfolgt der Ringschluß aus einem der beiden rotameren Konformationen. In Abbildung 73 sind die Rotamere mit den jeweils zu erwartenden Produkten gezeigt.

<sup>ii</sup> Dabei mußte die Analytik durch HPLC-MS mit Elektrospray-Anregung erfolgen, da mit Elektronenstoß-Ionisation kein Spektrum zu erhalten war.

<sup>iii</sup> Hinweise auf das Vorliegen von Rotameren ergab ein Hochtemperatur-NMR-Experiment.

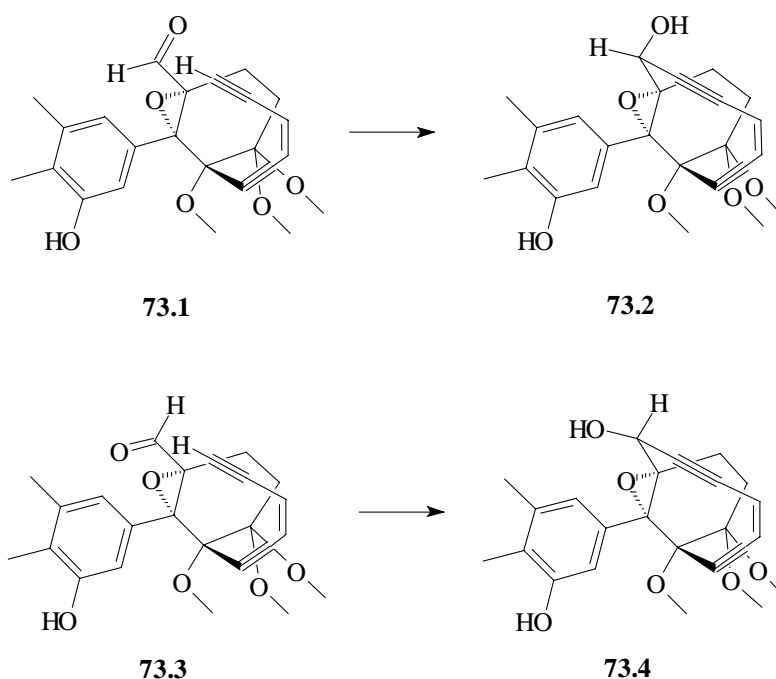
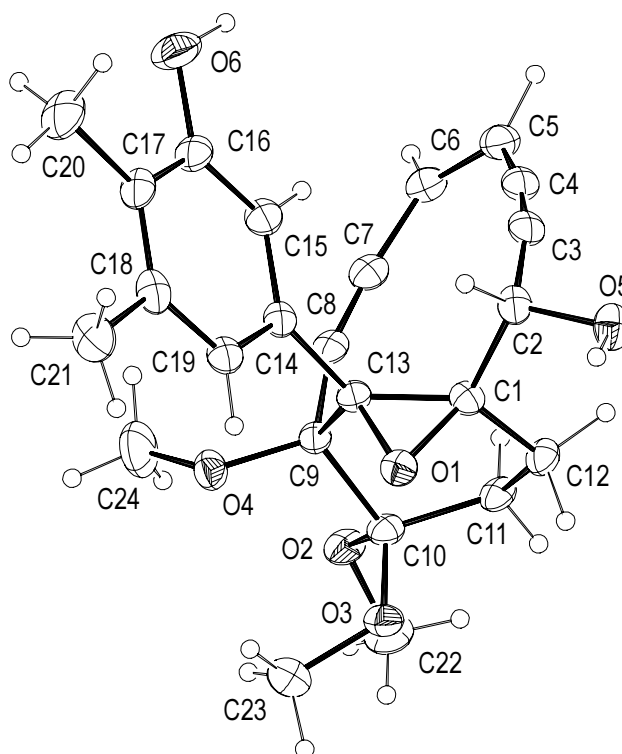


Abbildung 73 Die rotameren Epoxi-Aldehyde **73.1** und **73.2** und die zu erwartenden Ringschlußprodukte **73.3** und **73.4**

Durch die weiter unten beschriebene Röntgeneinkristallstrukturanalyse von **88** konnte in Übereinstimmung mit Ergebnisse von Untersuchung vergleichbarer Systeme die Stereochemie am C-Atom des sekundären Alkohols festgelegt werden. Isobe et al. traf die Zuordnung durch NOE-Messungen am Acetylderivat des Makrocycluses, der ohne Aromat dargestellt wurde<sup>126</sup>. Maier et al.<sup>127</sup> legte anhand der Verschiebung des Methinprotons die Zuordnung fest. Bei den Autoren wurde die Schlußfolgerungen getroffen, daß die Reaktion aus der rotameren Konformation **73.1** erfolgt sein mußte. Diese Zuordnung der relativen Konfiguration konnte durch die weiter unten beschriebene Röntgeneinkristallstrukturanalyse bestätigt werden. Der generierte Alkohol „zeigt“ vom Aromaten weg, die Ringschlußreaktion mußte also aus der Anordnung **73.1**→**73.2** erfolgt sein.

Von Alkohol **88** konnten geeignete Einkristalle für die Röntgeneinkristallstrukturanalyse gewonnen werden. Die Ergebnisse belegen die Struktur von Verbindung **88** und beweisen die These der *anti*-Anordnung von Endiin-Einheit und Epoxid nach erfolgter Ringschlußreaktion. Für den c-d-Abstand (C3 – C8) wurden 3.626(4) Å ermittelt, was einen vergleichbaren Wert zum c-d-Abstand im Dynemicin A (3.54 Å, X-ray)<sup>22</sup> darstellt. Ein zweites Diastereomer konnte nicht nachgewiesen werden.



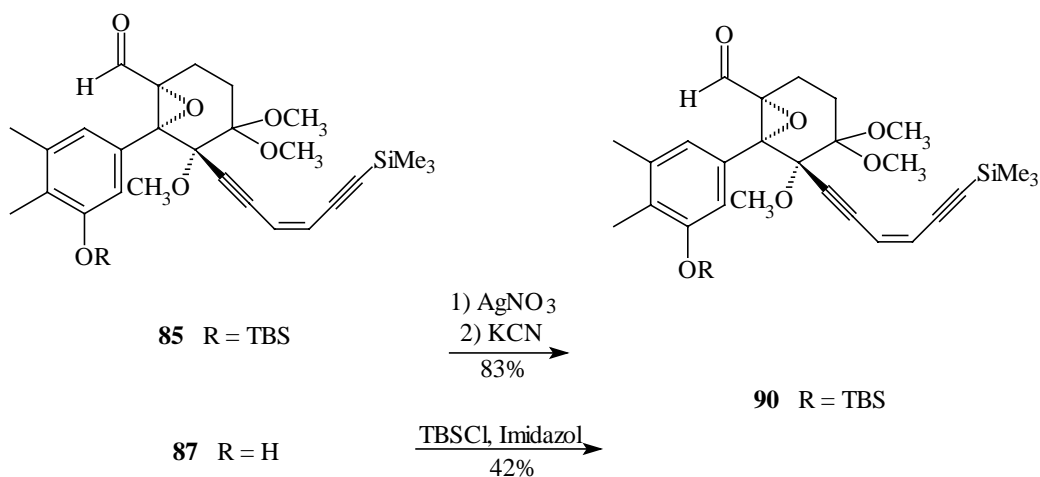
Abbildung 74 Molekülstruktur von **88**

Da für die Elementaranalyse nicht genügend Material vorhanden war, wurde eine hochaufgelöstes Massenspektrum angefertigt<sup>iv</sup>.

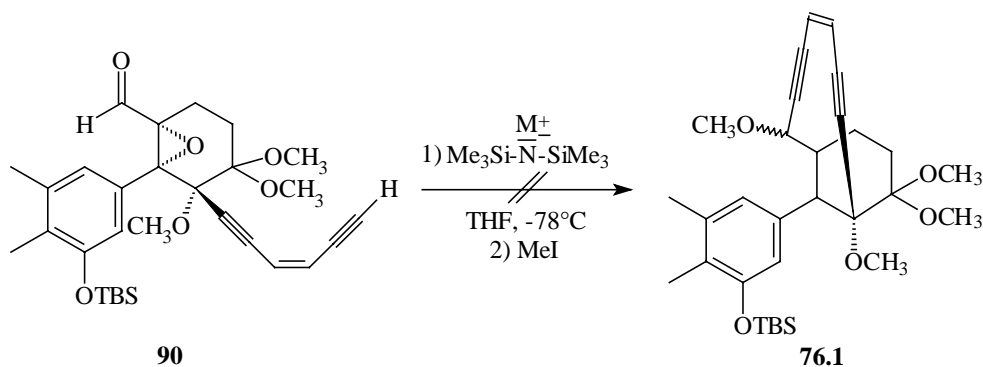
### 3.8.6 Basen-induzierte Ringschlußreaktion

Edukt bei der Basen-induzierten Ringschlußreaktion war das freie Acetylen **90**, welches durch Abspaltung der TMS-Schutzgruppe mit Silbernitrat und Kaliumcyanid aus der Verbindung **85** in Ausbeuten von 83% dargestellt wurde. Zweite Darstellungsmethode war die Umsetzung des acyclischen Endiins **87** mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in Ausbeuten von 42%. Das freie Acetylen wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit metallierten 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazanen deprotoniert. Das entstehende Acetylid-Anion sollte intramolekular an den Aldehyd addieren. Das sekundäre Alkoholat sollte mit einem Elektrophil umgesetzt werden, um die Stabilität der erhaltenen Verbindung zu erhöhen<sup>29</sup>.

<sup>iv</sup> Über die Anregungsmethode des fast-atom-bombardment wurde durch Doppelfokussierung das hochaufgelöste Massenspektrum angefertigt. Dabei wurde nach der Peakmatching-Methode der  $M^{+}$ -Peak des Natriumaddukts mit Nitrobenzylalkohol als Vergleichssubstanz vermessen. Die Untersuchungen wurden im Institut für Organische Chemie an der Universität Tübingen durchgeführt.

Abbildung 75 Synthese von Verbindung **90**

Bei den durchgeführten Reaktionen konnte keine Verbindung entsprechend **76.1** isoliert werden. Dünnschichtchromatographisch wurde ein an Intensität zunehmender Startfleck detektiert, der die Zersetzung des Moleküls erkennen lies. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte nur Edukt **90** zurückgewonnen werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Abbildung 76 und in Tabelle 15 wiedergegeben.

Abbildung 76 Basen-induzierte Ringschlußreaktion von Verbindung **90**

Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Ergebnis
LiHMDS <sup>b)</sup> , THF, MeI	39% Edukt isoliert
KHDMS <sup>c)</sup> , THF, MeI, CeCl <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	43% Edukt isoliert

Tabelle 15 Cyclisierungsversuche von Verbindung **90** mit Basen; <sup>a)</sup>0.01 M Lösung, 1.05 Äq. Base, 10 Äq. Methyljodid, -78 °C, <sup>b)</sup>0.5 M in THF <sup>c)</sup>0.5 M in Toulol, <sup>d)</sup>2.2 Äq., wasserfreies CeCl<sub>3</sub> über Nacht bei 140 °C an der Hochvakuumpumpe getrocknet

### 3.8.7 Resümee

Während bei der Fluorid-katalysierten Ringschlußreaktion Ausbeuten von 12% am cyclischen Endiin isoliert wurden, konnte bei der Basen-induzierten Ringschlußreaktion nur Edukt zurückgewonnen werden. Eine vergleichbare Reaktion mit dem silylgeschützten Phenol verlief bei der Reaktion mit Fluorid in Ausbeuten von 77%, die Baseninduzierte Reaktion mit 28%<sup>112</sup>.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeines

$^1\text{H}$ -Kernresonanzspektren wurden auf einem VARIAN UNITY 500 (500 MHz), auf einem GEMINI 2000 (400 MHz) und auf einem VARIAN GEMINI 200 (200 MHz) vermessen. Als Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels;  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.24$  ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta = 7.20$  ppm,  $\text{DMSO}-[\text{D}_6]$ :  $\delta = 2.49$  ppm.

Erläuterungen zu den  $^1\text{H}$ -NMR-Daten: Es bedeuten: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, dd = Dublett von einem Dublett, usw.

$^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren wurden auf einem VARIAN UNITY 500 (125 MHz), auf einem GEMINI 2000 (100 MHz) und auf einem VARIAN GEMINI 200 (50 MHz) aufgenommen und sind  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt. Als Standard dienten die  $^{13}\text{C}$ -Signale der Lösungsmittel:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 77.0$  ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta = 128.0$  ppm. Die Signalmultiplizität wurde durch APT-Technik vermessen und wird wie folgt bezeichnet: + für CH oder  $\text{CH}_3$  (negatives Signal), - für  $\text{CH}_2$  (positives Signal),  $\times$  für quartäres C (positives Signal).

IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer SPECTRUM 1000 der Firma Perkin-Elmer in Nujol, als KBr-Preßlinge oder als Film aufgenommen.

Drehwerte wurden dem Polartronic D der Firma Haesch und Schmidt vermessen.

Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztischmikroskop nach Koeffler bestimmt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden auf dem CHNS-932 der Firma Leco ausgeführt.

Die Massenspektren wurden am Gerät AMD Intectra GmbH AMD 402 aufgenommen. Die LC-MS für Verbindung **88** wurde mit einer HPLC (Ultrasep ES RP 18-Säule,  $5\text{ }\mu\text{m}$ ,  $1 \times 100\text{ mm}$ , Laufmittel: Acetonitril/Wasser, enthielt 0.2 % Essigsäure), Gradient: 15/85 $\rightarrow$ 90/10 in 15 min). Die HPLC war mit einem Massenspektrometer Finnigan MAT TSQ 7000 (Elektrosprayspannung: 3.5 kV) gekoppelt. Die hochaufgelöste Masse für die Verbindung **88** wurde mit einem AMD-Intectra-MAT-711 A aufgenommen.

HPLC-Chromatogramme wurden am Gerätesystem von Shimadzu (Pumpe: LC-10AT Shimadzu, Detektor: SPD-10A Shimadzu, Säule: C-R6A Shimadzu, Laufmittel: EE/*n*-Hexan) aufgenommen.

Die Einkristallstrukturuntersuchung wurde an einem Vierkreisdiffraktometer STOE-STADI4 (für die Verbindungen **43** und **65**) bzw. einem Diffraktometer mit Flächendetektor STOE-IPDS (für die Verbindungen **46**, **50** und **88**) ( $\text{Mo K}\alpha$ , Graphitmonochromator,  $\lambda_0 =$

0.71073 Å) durchgeführt. Die Strukturlösung gelang mit direkten Methoden (SHELXS-86)<sup>128</sup>. Die Strukturverfeinerung erfolgte gegen  $F^2$  mit der vollen Matrix (SHELXS-93)<sup>129</sup>. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert. Die Wasserstoffatome befinden sich in Positionen, die nach geometrischen Gesichtspunkten berechnet wurden (Reitermodell), und sind mit isotrop verfeinerten Temperaturfaktoren in das Strukturmodell einbezogen worden.

Die Gaschromatographie-Massenspektren wurden auf einem HP 5972 A-Gerät (Quadrupol, 70 eV) gekoppelt mit einem Kapillargaschromatographen des Typs HP 5890 II (Kapillarsäule HP-5MS: 30 m × 0.25 mm) aufgenommen. Die Injektion erfolgte bei 70 °C, anschließend wurde 1 min bei 70 °C gehalten, dann mit 10 grd/min auf 250 °C erwärmt, dann konstant.

Alle verwendeten Lösungsmittel für die Reaktionen wurden vor der Verwendung nach den üblichen Methoden gereinigt bzw. absolutiert<sup>130</sup>. Dichlormethan wurde mit Calciumhydrid, Tetrahydrofuran und Diethylether mit Natrium/Benzophenon getrocknet und unmittelbar vor der Verwendung destilliert.

Lösungsmittel für die Chromatographie wurden destilliert, Petrolether mit einem Siedepunktbereich von 35-65 °C wurde eingesetzt.

Der zur Aufarbeitung verwendete pH 7-Phosphatpuffer wurde aus Kaliumdihydrogenphosphat (85.0 g) und Natriumhydroxid (14.5 g) in Wasser (1.0 l) hergestellt.

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden „Plastikfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>“ der Firma Merck, „POLYGRAM SIL G/UV<sub>254</sub>“ der Firma Machery-Nagel und bei hydrolyseempfindlichen Substanzen „Plastikfolien Aluminiumoxid ALOX N/UV<sub>254</sub>“ verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm), durch Entwickeln in einer Iodkammer oder durch Eintauchen in eines der folgenden Färbereagenzien und anschließendes Entwickeln auf einer Heizplatte:

- a) Kaliumpermanganatlösung: 12.5 g Kaliumpermanganat und 62.5 g Natriumcarbonat in 1.25 l Wasser
- b) Phosphormolybdänsäurelösung: 25.0 g Phosphormolybdänsäure, 10.0 g Cer(IV)sulfat, 60 ml konz. Schwefelsäure in 960 ml Wasser
- c) Vanillinlösung: 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz. Schwefelsäure in 200 ml Ethanol

Für die präparative Flash-Chromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma J. T. Baker (30-60 µm) eingesetzt.

## 4.2 Beschreibung der Versuche

Die folgenden Reagenzien und Verbindungen wurden entsprechend den Literaturvorschriften dargestellt:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ <sup>131</sup>,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ <sup>132</sup>, Dess-Martin Periodinan<sup>133c</sup>.

### *3,4-O-Cyclohexylidenchinasäure-1,5-lacton (2)*

Verbindung **2** wird analog der Vorschrift von G. Ulibarri et al.<sup>49</sup> mit einer Ausbeute von 61% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

### *Chinasäure-3,4-O-cyclohexyliden-methylester (3)*

Verbindung **3** wird in Anlehnung an die Vorschrift von Shing und Ying Tang<sup>48a</sup> unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid in Methanol mit einer Ausbeute von 81% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

### *Epishikimisäure-4,5-cyclohexyliden-3-dehydro-methylester (4)*

Verbindung **4** wird analog der Vorschrift von Shing und Ying Tang<sup>48b</sup> mit einer Ausbeute von 56% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

### *(1R,2R,3S)-1,2-O-cyclohexyliden-5-hydroxymethyl-4-cyclohexen-1,2,3-triol (5)*

Verbindung **5** wird analog der Vorschrift von Shing und Ying Tang<sup>48b</sup> mit einer Ausbeute von 71% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

### *(1R,2R,3S)-5-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-1,2-O-cyclohexyliden-4-cyclohexen-1,2,3-triol (6)*

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Dioles **5** (480 mg, 2.00 mmol) und Imidazol (290 mg, 4.26 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) wird *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (310 mg, 2.05 mmol) addiert. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, in 20 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung geschüttet. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert ( $3 \times 30$  ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie (PE/EE, 5:1) ergibt das Produkt (480 mg, 68%) in Form eines weißen Feststoffes.

Schmp. 40-41 °C. – DC (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1):  $R_f = 0.45$ . –  $[\alpha]_D^{20} = +3.58$  ( $c = 2.05$  in  $\text{CHCl}_3$ ). – IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3550 \text{ cm}^{-1}$  (s, OH), 2940 (m,  $\text{CH}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.89 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.36-1.62 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 1.99 (d,  $^2J = 16.1 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6), 2.24 (dd,  $^2J = 16.1$ ,  $^3J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6), 4.05 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 4.07-4.09 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 4.41-4.43 (m, 1 H, H-1), 4.50-4.53 (m, 1 H, H-2), 5.71 (s, 1 H, Olefin-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$ : (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.40$ , -5.34 (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.26 (×,  $\text{SiMe}_3$ ), 23.76, 24.01, 28.61, 29.46, 35.52, 36.93 (–, Cyclohexyliden- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 25.80 [+ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 65.81 (–,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 66.70 (+,  $\text{CHOH}$ ), 72.71 (+, C-1), 75.33 (+, C-2), 109.79 (×, Ketal-C), 118.76 (+,  $\text{C}=\text{C-H}$ ), 137.96 (×,  $\text{C}=\text{CH}$ ). – MS (EI)  $m/z$  (%): 354 (32) [ $\text{M}^+$ ], 239 (35) [ $\text{M}^+ - \text{OH} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ], 199 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$  (354.6): ber. C 64.36, H 9.67; gef. C 64.26, H 9.56.

*3-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-5,6-O-cyclohexyliden-cyclohex-2-enon (7)*

Eine Lösung von **6** (2.23 g, 6.29 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) wird zu einer Lösung aus dem Dess-Martin Periodinan (3.05 g, 7.19 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) über einen Zeitraum von 2 min getropft. Nach 20 min wird mit Et<sub>2</sub>O (40 ml) verdünnt und in ges. wäßrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 ml), welche 12.0 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> enthält, gegeben. Die Lösung wird 5 min gerührt, Et<sub>2</sub>O (40 ml) addiert und die Phasen separiert. Die wäßrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (PE/EE, 4:1) ergibt 1.81 g (82%) eines weißen Feststoffes.

Schmp. 88-89 °C. – DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 1:1):  $R_f = 0.50$ . –  $[\alpha]_D^{20} = -39.2$  ( $c = 1.0$  in MeOH). – IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2930$  cm<sup>-1</sup> (m, CH<sub>2</sub>), 1680 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.88 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.32-1.66 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 2.64 (bs, 2 H, H-4), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 4.26 (d, <sup>3</sup> $J = 5.1$  Hz, H-5), 4.59-4.65 (m, 1 H, H-6), 6.22 (m, 1 H, Olefin-H). – <sup>13</sup>C-NMR: (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.48$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.26 (×, SiMe<sub>3</sub>), 23.75, 23.79, 24.94, 29.92, 35.52, 37.04 (–, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>, C-4), 25.77 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 65.11 (–, CH<sub>2</sub>OTBS), 72.31, 75.15 (+, C-5, C-6), 110.04 (×, Ketal-C), 121.74 (+, C=CH), 160.10 (×, C=CH), 196.06 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 352 (25) [M<sup>+</sup>], 309 (65) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O], 295 (85) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 197 (100), [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O]. – C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si (352.5): ber. C 64.73, H 9.15; gef. C 64.62, H 9.14.

*3-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-5,6-O-cyclohexyliden-cyclohex-2-bromo-2-enon (8)*und *5,6-O-Cyclohexyliden-cyclohex-2-enon-3-carbaldehyd (9)*

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **7** (100 mg, 0.284 mmol) in 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:1) wird bis zur beginnenden Entfärbung langsam, nach der Entfärbung zügig, eine Lösung von Brom (15.5 µl, 48 mg, 0.30 mmol) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:1) getropft. Anschließend gibt man sofort zu der leicht rauchenden Lösung trockenes Pyridin (70 µl, 68 mg, 0.87 mmol). Diese Reaktion wird im selben Maßstab mit je 100 mg Edukt 10 mal wiederholt (Gesamtansatz: 1.00 g, 2.84 mmol), die Reaktionslösungen gesammelt und gemeinsam aufgearbeitet. Zur Aufarbeitung werden die vereinigten Reaktionsmischungen mit 0.5 M HCl-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 20 ml) gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (PE/EE, 6:1) ergeben 0.66 g (54%) des Bromides **8** in Form eines weißen Feststoffes und 0.08 g (12%) von Aldehyd **9** als weißen Feststoff.

**8**: Schmp. 113-115 °C. – DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 1:1):  $R_f = 0.71$ . –  $[\alpha]_D^{20} = -27.4$  ( $c = 1.7$  in CHCl<sub>3</sub>). – IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2930$  cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 1690 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.09$ , 0.10 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.91 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.32-1.69 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 2.80 (dd, <sup>2</sup> $J = 20.1$ , <sup>3</sup> $J = 4.8$  Hz, 1 H, H-4), 3.24 (d, <sup>2</sup> $J = 20.1$  Hz, 1 H, H-4), 4.41 (d, <sup>3</sup> $J = 4.8$  Hz, 1 H, H-6), 4.47-4.52 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 4.59-4.64 (m, 1 H, H-5). – <sup>13</sup>C-NMR: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.58$ , -5.52 [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.13 (×, SiMe<sub>3</sub>), 23.64, 23.70, 24.81, 29.73, 35.33, 36.97 (–, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>, C-4), 25.72 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 66.50 (–, CH<sub>2</sub>OTBS), 71.56, 75.64 (+, C-6, C-5), 99.62 (×, Ketal-C), 110.23 (×, C=C-Br),

159.18 (×, C=C-Br), 188.69 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 432 (2) [ $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ], 430 (2) [ $M^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ], 375 (98), [ $M^+$ ( $^{81}\text{Br}$ )- $\text{C}_4\text{H}_9$ ], 373 (95), [ $M^+$ ( $^{79}\text{Br}$ )- $\text{C}_4\text{H}_9$ ], 277 (100) [ $M^+$ ( $^{81}\text{Br}$ )- $\text{C}_4\text{H}_9$ - $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ], 275 (98) [ $M^+$ ( $^{79}\text{Br}$ )- $\text{C}_4\text{H}_9$ - $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrO}_4\text{Si}$  (431.4): ber. C 52.89, H 7.24; gef. C 52.96, H 7.02.

**9**: Schmp. 97-98 °C. – DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 1:1):  $R_f$  = 0.23. –  $^1\text{H}$ -NMR: (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.33-1.69 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 2.67 (d,  $^2J$  = 20.0 Hz, 1 H, H-4), 3.14 (d,  $^2J$  = 20.0 Hz, 1 H, H-4), 4.34 (d,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1 H, H-6), 4.64-4.73 (m, 1 H, H-5), 6.62 (s, 1 H, Olefin-H), 9.81 (s, 1 H, Aldehyd-H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR: (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.52, 23.68, 24.78, 24.92, 35.15, 37.01 (–, Cyclohexyliden- $\text{CH}_2$ , C-4), 71.96 (+, C-5), 75.58 (+, C-6), 110.39 (×, Ketal-C), 136.84 (+, C=C-H), 149.75 (×, C=C-H), 193.72 (+, Aldehyd-C), 198.20 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 236 (74) [ $M^+$ ], 207 (44) [ $M^+$ -CHO], 193 (98), [ $M^+$ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ], 138 (100) [ $M^+$ - $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ], 55 (62) [ $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$ ]. –  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236.3): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*(1R,2R,3S)-1,2-O-Cyclohexyliden-5-methoxycarbonyl-4-cyclohexen-1,2,3-triol (10)*

Verbindung **10** wird analog der Vorschrift von Shing und Ying Tang<sup>48a</sup> mit einer Ausbeute von 84% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

*3-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-5,6-O-cyclohexyliden-cyclohex-2-iodo-2-enon (11)*

Zu einer Lösung von **7** (1.05 g, 2.98 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) werden trockenes Pyridin (0.94 g, 12 mmol), Quecksilber(II)-oxid (1.94 g, 8.96 mmol), Iod (2.27 g, 8.94 mmol), Zinkiodid (0.3 g, 0.9 mmol) addiert und das Gemisch 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit 20%iger wäßriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (25 ml), 10%iger wäßriger KI-Lösung (25 ml) und Wasser (25 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EE, 6:1) werden das  $\alpha$ -Iodoenon (0.56 g, 40%) als ein gelber Feststoff und Edukt (0.37 g, 36%) gewonnen.

Schmp. 86-88 °C. – DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 1:1):  $R_f$  = 0.80. –  $[\alpha]_D^{20}$  = -37.8 ( $c$  = 1.3 in  $\text{CHCl}_3$ ). – IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  = 2920  $\text{cm}^{-1}$  (m,  $\text{CH}_2$ ), 1720 (C=O). –  $^1\text{H}$ -NMR: (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.92 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.23-1.66 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 2.80 (dd,  $^2J$  = 20.7,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1 H, H-4), 3.25 (d,  $^2J$  = 20.7 Hz, 1 H, H-4), 4.40-4.44 (m, 1 H, H-5), 4.45 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 4.59 (m, 1 H, H-6). –  $^{13}\text{C}$ -NMR: (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.45, -5.50 [+ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 18.17 (×,  $\text{SiMe}_3$ ), 23.67, 23.73, 24.84, 31.18, 35.39, 36.89 (–, Cyclohexyliden- $\text{CH}_2$ , C-4), 25.67 [+ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 71.82 (+, C-5), 72.32 (–,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 74.80 (+, C-6), 99.62 (×, C=C-I), 110.24 (×, Ketal-C), 164.45 (×, C=C-I), 189.62 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 478 (1) [ $M^+$ ], 421 (100) [ $M^+$ - $\text{C}_4\text{H}_9$ ], 323 (80) [ $M^+$ - $\text{C}_4\text{H}_9$ - $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{IO}_4\text{Si}$  (478.4): ber. C 47.70, H 6.53; gef. C 47.83, H 6.54.

*2-Brom-1,4-dimethoxybenzol (13)*

Verbindung **13** wird analog der Vorschrift von Ungnade et al.<sup>62</sup> mit einer Ausbeute von 52% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.



*1,4-Dimethoxy-2-(tributylstannyl)benzol (14)*

Verbindung **14** wird analog der Vorschrift von Barton et al.<sup>61</sup> mit einer Ausbeute von 85% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

*3-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-5,6-O-cyclohexyliden-cyclohex-2-(2,5-dimethoxyphenyl)2-enon (15)*

In einem ausgeheizten Kolben werden unter einer Argonatmosphäre **11** (74 mg, 0.15 mmol), Boronsäure **16** (31 mg, 0.17 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 9 µmol, 5 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 mg, 0.31 mmol) in Dioxan (4 ml) gelöst und entgast. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit EE (10 ml) verdünnt und mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des öligen Rückstandes durch Flash-Chromatographie (PE/EE, 4:1) ergibt 25 mg (33%) **15** in Form eines roten Öles.

DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 1:2):  $R_f = 0.35$ . –  $[\alpha]_D^{20} = -34.3$  ( $c = 2.3$  in CHCl<sub>3</sub>). – IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2930$  cm<sup>-1</sup> (m, CH<sub>2</sub>), 1680 (m, C=O), 1490 (m, C=C). – <sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.06, -0.04$  [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.84 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.22-1.79 (m, 10 H, Cyclohexyliden-H), 2.81-3.00 (m, 1 H, H-4), 3.02- 3.19 (m, 1 H, H-4), 3.62 (bs, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OTBS), 4.41-4.44 (m, 1 H, H-5), 4.69-4.71 (m, 1 H, H-6), 6.49 (s, 1 H, Phenyl-H), 6.80-6.81 (m, 2 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR: (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.53$  [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.18 (×, SiMe<sub>3</sub>), 23.66, 24.91, 25.05, 27.97, 35.60, 37.18 (-, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>, C-4), 25.78 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55.71, 56.11 (+, OCH<sub>3</sub>), 64.70 (-, CH<sub>2</sub>OTBS), 75.15, 78.42 (+, C-5, C-6), 110.83 (×, Ketal-C), 112.11, 113.99, 116.63 (+, Phenyl-C), 124.13 (×, C-2), 153.33 (×, C-3), 154.06, 159.41 (×, Phenyl-C), 194.71 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 488 (27) [M<sup>+</sup>], 431 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 390 (8) [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O], 333 (24) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O]. – HRMS (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si): ber. 488.2594; bef. 488.2576.

*1,4-Dimethoxyphenyl-2-boronsäure (16)*

Eine Lösung aus 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **13** (3.65 g, 16.8 mmol) in abs. THF (35 ml) wird bei -78 °C mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 12.6 ml, 20.2 mmol) versetzt. Nach 20 min wird Borsäuretrimethylester (5.64 ml, 50.5 mmol) addiert und die Reaktionsmischung in einem Zeitraum von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit 12%iger HCl (25 ml) bei 0 °C hydrolysiert und die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:7) ergibt 2.75 g (90%) eines Feststoffs.

Schmp. 87-89 °C. – DC (PE/Et<sub>2</sub>O, 3:7):  $R_f = 0.64$ . – <sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.78$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.35 (bs, 2 H, OH), 6.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, Phenyl-H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 3.2 Hz, Phenyl-H), 7.37 (d, <sup>4</sup>*J* = 3.2 Hz, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR: (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 55.72, 56.08$  (+, OCH<sub>3</sub>), 111.28, 118.62, 120.70 (+, Phenyl-CH), 153.86, 158.81 (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 182 (100) [M<sup>+</sup>], 180 (24), [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]. – C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BO<sub>4</sub> (182.0): Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet.

*2-(Trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien (18)*

Verbindung **18** wird nach einer Vorschrift von Schmidt et al.<sup>74</sup> in einer Ausbeute von 61% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

*4-Ethylenketal-6-methyl-cyclohex-1-en-1-carbonsäuremethylester (19)*<sup>75</sup>

In einem ausgeheizten Kolben werden 2.73 g (17.5 mmol) des Silanes **18** und 2.46 ml (2.33 g, 27.7 mmol) Propiolsäuremethylester in abs. Toluol (24 ml) gelöst und 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Benzol (30 ml) gelöst und nach Zugabe von 180 mg (0.95 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und Ethylenglykol (1.8 g, 1.6 ml, 29 mmol) 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur gekühlte Reaktionslösung wird in eine Mischung aus 25 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Et<sub>2</sub>O (150 ml) geschüttet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit je 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 8:1) ergibt 1.51 g (41%) eines gelben Öles.

DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.26$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2952 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 1715 (s, C=O), 1648 (w, C=C), 1251 (s, C-O). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.16$  (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.58 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.37-2.42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.84-2.91 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90-3.98 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6.72-6.74 (m, 1 H, Olefin-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.75$  (+, CHCH<sub>3</sub>), 29.84 (+, CHCH<sub>3</sub>), 36.07, 38.63 (-, CH<sub>2</sub>), 51.38 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.20, 64.55 (-, OCH<sub>2</sub>), 107.42 (×, Ketal-C), 135.14 (×, Olefin-C), 135.36 (+, Olefin-CH), 167.64 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 212 (48) [M<sup>+</sup>], 197 (14) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 181 (10) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 86 (100) [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212.2): ber. C 62.25, H 7.60; gef. C 62.27, H 7.54.

*3-Brompropiolsäuremethylester (23)*

Verbindung **23** wird nach der Vorschrift von Anderson<sup>80</sup> in einer Ausbeute von 47% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

*3-tert.-Butyldimethylsilyloxybenzaldehyd (25)*

Verbindung **25** wird nach der Vorschrift von Myers et al.<sup>81</sup> in einer Ausbeute von 99% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

*1-(2,2-Dibromvinyl)-3-tert.-butyldimethylsilyloxy-benzen (26) und 3-(2,2-Dibromvinyl)-phenol (27)*

Aldehyd **25** (2.23 g, 9.43 mmol) und Triphenylphosphin (9.90 g, 37.7 mmol) werden in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu der entstehenden gelben Lösung wird Tetrabrommethan (6.26 g, 18.8 mmol) in Grammportionen gegeben. Nach 1 h werden 5 ml Wasser zugegeben und nach der Phasentrennung mit 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Der Rückstand in Form eines zähen roten Öles wird mit 750 ml *n*-Pentan überschichtet. Nach erfolgter Kristallisation wird das Lösungsmittel abdekantiert und der Rückstand in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Es wird erneut mit 750 ml *n*-Pentan überschichtet und nochmals abdekantiert. Die vereinigten abdekantierten Phasen werden vom Lösungsmittel befreit. Reinigung durch trockene Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE, 8:1) ergibt 2.55 g (69%) des Silylethers **26** und 0.13 g (5%) des entschützten Phenoles **27**. Aufgrund der erfolgenden Dehydrobromierung wird das Silan sofort weiter umgesetzt.

**26**: DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.72$ . – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.19$  [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.96 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6.80 (ddd, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.3$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.1$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.03-7.07 (m, 2 H, Phenyl-H), 7.20 (t, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.41 (s, 1 H, Olefin-H). – C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (392.2): Auf eine Elementaranalyse wurde wegen der Instabilität verzichtet.

**27**: DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.22$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3346$  cm<sup>-1</sup> (br., s, OH), 3018 (m, CH), 1703 (C=C), 1488 (s, Aromat), 778 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.80$  (ddd, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.4$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.0$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.02-7.07 (m, 2 H, Phenyl-H), 7.22 (t, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.41 (s, 1 H, Olefin-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 89.99$  (×, C=CBr<sub>2</sub>), 114.97, 115.65, 121.26, 129.66, 136.44 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 136.79, 155.42 (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 278 (94) [M<sup>+</sup> <sup>81</sup>Br, <sup>79</sup>Br], 197 (22) [M<sup>+</sup> - <sup>81</sup>Br], 118 (100) [Phenol-HC=C]<sup>+</sup>. – C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O (277.9): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

### 3-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxyphenyl)-2-propionsäuremethylester (**28**)

2.55 g (6.50 mmol) Olefin **26** werden in abs. THF (22 ml) gelöst und nach dem Kühlen auf -78 °C mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.90 ml, 14.3 mmol) versetzt. Es wird 45 min bei -78 °C gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und nach 30 min wieder auf -78 °C gekühlt wird. Chlorameisensäuremethylester (0.90 g, 0.73 ml, 9.5 mmol) wird zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und nach weiteren 6 h bei 0 °C mit pH 7-Phosphatpuffer (30 ml) gequenchet. Die wäßrige Phase wird nach der Phasentrennung mit EE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, Gradient: PE→PE/EE, 30:1) ergibt 1.26 g (67%) in Form eines gelben Öles.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.56$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2955$  cm<sup>-1</sup> (m, CH<sub>3</sub>), 2225 (s, Acetylen), 1717 (s, C=O), 1480 (m, Aromat), 1236 (s, Ether). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.18$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.96 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.82 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.91 (ddd, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.4$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.4$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.02-7.03 (m, 1 H, Phenyl-H), 7.16 (dt, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.4$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.21 (t, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.65$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.02 (×, SiMe<sub>3</sub>), 25.46 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 52.71 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 80.02, 86.39 (×, Acetylen-C), 120.53 (×, Phenyl-C), 123.21, 124.35, 126.24, 129.83 (+, Phenyl-CH), 154.60, 155.76 (×, Phenyl-C, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 290 (20)

$[M^+]$ , 275 (8)  $[M^+-CH_3]$ , 233 (100)  $[M^+-C_4H_9]$ , 218 (10)  $[233-CH_3]^+$ . –  $C_{16}H_{22}O_3Si$  (290.4): ber. C 66.17, H 7.63; gef. C 66.03, H 7.61.

#### 2-Iod-2-cyclohexen-1-on (**30**)

Verbindung **30** wird nach der Vorschrift von Johnson et al.<sup>54</sup> in einer Ausbeute von 40% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

#### 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-on (**31**)

In einem ausgeheizten Kolben werden unter einer Argonatmosphäre Iodooneon **30** (6.17 g, 27.8 mmol),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3^{132}$  (0.72 g, 0.69 mmol), Triphenylarsin (1.70 g, 5.56 mmol), Kupfer(I)-iodid (3.97 g, 20.8 mmol) gegeben und 85 ml NMP addiert. Unter starkem Rühren wird 15 min entgast und anschließend 13.1 g Dimethoxyphenylstannan (30.6 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird in einem Ölbad auf 80 °C erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit EE (500 ml) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 100$  ml) und ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradient: PE→PE/EE, 3:1) ergibt **31** (4.17 g, 65%) als rot-oranges Öl.

DC (PE/EE, 2:1):  $R_f$  = 0.42. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2943  $cm^{-1}$  (s,  $CH_2$ ), 1679 (C=O), 1498 (s, Aromat). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.02-2.16 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.45-2.60 (m, 4 H,  $CH_2$ ), 3.69 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.74 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 6.60-6.63 (m, 1 H, Phenyl-H), 6.79-6.81 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.88 (t,  $^3J$  = 4.2 Hz, 1 H, Olefin-H). –  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.00, 26.26, 38.57 (-,  $CH_2$ ), 55.67, 56.38 (+,  $OCH_3$ ), 112.21, 113.63, 116.55 (+, Phenyl-CH), 127.65, 138.88, 151.28, 153.43 (×, Phenyl-C, C=C-H), 147.94 (+, C=C-H), 197.28 (×, C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 232 (100)  $[M^+]$ , 217 (13)  $[M^+-CH_3]$ , 161 (23)  $[M^+-C_4H_7O]$ . –  $C_{14}H_{16}O_3$  (232.3): ber. C 72.39, H 6.94; gef. C 71.93, H 6.93.

#### Methoxymethoxymethyl-tributylzinn (**32**)

Verbindung **32** wird nach der Vorschrift von Johnson et al.<sup>85a</sup> in einer Ausbeute von 77% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

#### 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-methoxymethoxymethyl-2-cyclohexen-1-ol (**33**)

Im einem ausgeheizten Kolben wird unter einer Argonatmosphäre die Zinnverbindung **32** (2.70 g, 6.45 mmol) vorgelegt, in abs. THF (20 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.0 ml, 4.7 mmol) wird langsam zugetropft und nach 5 min das Enon **31** (1.0 g, 4.3 mmol) in abs. THF (10 ml) zugesetzt. Nach 3 h wird das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit pH 7-Phosphatpuffer (20 ml) gequench und nach der Phasentrennung mit EE ( $2 \times 20$  ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradient: PE/EE, 25:1→3:1) ergibt 0.79 g eines Gemisches mit einem Produktanteil von 82% (Verhältnis der Methoxygruppen im Protonenspektrum, Ausbeute an Produkt 55%).

DC (PE/EE, 2:1):  $R_f = 0.41$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3487 \text{ cm}^{-1}$  (br., m, OH), 2938 (s, CH<sub>2</sub>), 1493 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.64\text{--}2.58$  (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C), 3.73 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 4.33 (d, <sup>2</sup> $J = 6.4$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 4.46 (d, <sup>2</sup> $J = 6.4$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 4.50 (bs, 1 H, OH), 5.81–5.84 (m, 1 H, Olefin-H), 6.66 (dd, <sup>3</sup> $J = 2.5$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.6$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.75–6.80 (m, 2 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.65$ , 26.20, 33.12 (–, CH<sub>2</sub>), 55.02, 55.61, 56.43 (+, OCH<sub>3</sub>), 70.26 (–, OCH<sub>2</sub>C), 74.36 (×, C-OH), 96.75 (–, OCH<sub>2</sub>O), 111.53, 112.82, 118.09 (+, Phenyl-CH), 131.85, 138.88, 149.93, 153.99 (×, Phenyl-C, C=C-H), 133.96 (+, C=C-H). – MS (EI)  $m/z$  (%): 308 (8) [M<sup>+</sup>], 233 (100) [M<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>]. – C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (308.4): Aufgrund der gleichen Polarität von Edukt und Produkt (DC: PE/EE, 2:1;  $R_f = 0.41$  und 0.42) können nur Nebenprodukte abgetrennt werden. Eine Elementaranalyse war nicht möglich.

#### *Trimethyl(iodomethyl)stannan (34)*

Verbindung **34** wird nach der Vorschrift von Seyferth und Andrews<sup>86a</sup> in einer Ausbeute von 78% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

#### *Tri-*n*-butyl(iodomethyl)stannan*

Diese Verbindung wird nach der Vorschrift von Still<sup>86b</sup> in einer Ausbeute von 83% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

#### *2-(2,5-Dimethyloxyphenyl)-1-methoxymethoxymethyl-2-cyclohexenyloxymethyl(trimethyl)-stannan (35)*

Alkohol **33** (82%-ig<sup>v</sup>, 306 mg, 0.910 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben in abs. THF (5 ml) gelöst und mit Kaliumhydrid (48 mg, 1.2 mmol) versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung (30 min) wird das Stannan **34** (500 mg, 1.65 mmol) in abs. THF (1.5 ml) addiert und weitere 12 h gerührt. Es werden vorsichtig 50 ml pH 7-Phosphatpuffer zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit EE extrahiert (2 × 50 ml). Es wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 15:1) ergibt 160 mg (36%) von Stannan **35**.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.71$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2935 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 1494 (m, Aromat), 1048 (s, Ether). – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.03$  [s, 9 H, Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.72–2.20 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 1 H, OCH<sub>2</sub>C), 3.54 (s, 1 H, OCH<sub>2</sub>C), 3.63 (s, 2 H, SnCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 4.44 (d, <sup>2</sup> $J = 6.4$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 4.53 (d, <sup>2</sup> $J = 6.4$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.82 (t, <sup>3</sup> $J = 3.9$  Hz, 1 H, Olefin-H), 6.71–6.74 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.85–6.87 (m, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -10.53$  [+ , Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.90, 25.77, 27.55 (–, CH<sub>2</sub>), 53.67 (–, SnCH<sub>2</sub>), 55.09, 55.75, 56.16 (+, OCH<sub>3</sub>), 72.63 (–, OCH<sub>2</sub>C), 78.47 (×, C-CH<sub>2</sub>), 96.93 (–, OCH<sub>2</sub>O), 111.90, 117.86 (+, Phenyl-CH), 131.36, 135.12, 151.42, 152.84 (×, Phenyl-C, C=C-H), 133.59 (+, C=C-H). – MS (EI)  $m/z$  (%): 409 (3) [M<sup>+</sup> <sup>118</sup>Sn-CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>], 230 (100) [M<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>–

$\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ , 199 (50)  $[\text{}^{120}\text{Sn}(\text{CH}_3)_3]^+$ . –  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Sn}$  (485.1): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*2-(2,5-Dimethyloxyphenyl)-3-methoxymethoxymethyl-2-cyclohexenylmethanol (36)*

114 mg Stannan von **34** (0.230 mmol) werden in einem ausgeheizten Kolben in abs. THF gelöst (1.5 ml) und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 190  $\mu\text{l}$ , 0.30 mmol) wird langsam zugetropft. Nach 15 min werden 2.5 ml pH 7-Phosphatpuffer zugesetzt und es wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit EE (3  $\times$  3 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradient: PE/EE, 30:1  $\rightarrow$  3:1) ergibt 8 mg (11%) von Alkohol **36**.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.12$ . – IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3480\text{ cm}^{-1}$  (br., w, OH), 2936 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1466 (m, Aromat), 1044 (s, Ether). –  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.78\text{--}1.84$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91–1.98 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15–2.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34–2.39 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.71 (bs, 1H, OH), 3.19 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.38–3.48 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.71–3.72 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{C}$ ), 3.73 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 4.45 (d,  $^2J = 6.3\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.47 (d,  $^2J = 6.3\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.56 (d,  $^3J = 2.7\text{ Hz}$ , 1 H, Phenyl-H), 6.73–6.80 (m, 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.16$ , 26.68, 26.78 (–,  $\text{CH}_2$ ), 40.44 (+,  $\text{CHCH}_2$ ), 54.94, 55.64, 55.87 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 64.77 (–,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 68.83 (–,  $\text{OCH}_2\text{C}$ ), 95.91 (–,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 111.08, 112.64, 115.66 (+, Phenyl-CH), 130.66, 131.67, 136.15, 150.23, 153.93 ( $\times$ , Phenyl-C, Olefin-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 322 (100) [ $\text{M}^+$ ], 229 (24) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ], 215 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_2 - \text{CH}_3\text{OH}$ ]. – HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : ber. 322.1790; gef. 322.1800.

*2-(2,5-Dimethyloxyphenyl)-2-cyclohexenol (37)*

Zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (0.35 g, 9.3 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (35 ml) tropft man langsam unter Rühren unter einer Argonatmosphäre eine Lösung von Enon **31** (3.53 g, 15.2 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (70 ml). Nach 30 min werden vorsichtig 50 ml pH 7-Phosphatpuffer zugegeben und nach der Phasentrennung die wäßrige Phase mit EE extrahiert (2  $\times$  50 ml). Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 4:1) ergibt Alkohol **37** (3.10 g, 87%).

DC (PE/EE, 2:1):  $R_f = 0.42$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3450\text{ cm}^{-1}$  (br., m, OH), 2985 ( $\text{CH}_2$ ), 1465 (s, Aromat). –  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.64\text{--}1.69$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81–1.91 (m, 3 H  $\text{CH}_2$ ), 2.10–2.17 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.19–2.26 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (bs, 1 H, OH), 3.75 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.52 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 5.83 (t,  $^3J = 3.7\text{ Hz}$ , 1 H, Olefin-H), 6.72–6.80 (m, 3 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.77$ , 25.92, 31.10 (–,  $\text{CH}_2$ ), 55.69, 56.32 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 66.87 (+,  $\text{CHOH}$ ), 111.93, 112.82, 116.90 (+, Phenyl-CH), 130.26 (+, Olefin-CH), 132.21, 139.71, 150.51, 153.95 ( $\times$ , Phenyl-C, Olefin-C). – MS (EI)

<sup>v</sup> Bestimmt über NMR-spektroskopische Methoden durch das Integralverhältnis der Methoxygruppen

$m/z$  (%): 234 (91) [ $M^+$ ], 216 (17) [ $M^+ - H_2O$ ], 151 (100) [ $M^+ - C_5H_7O$ ]. –  $C_{14}H_{18}O_3$  (234.3): ber. C 71.77, H 7.74; gef. C 71.40, H 7.46.

*1,4-Dimethyloxy-2-[6-(2-propinyloxy)-1-cyclohexenyl]benzen (38)*

Alkohol **37** (3.57 g, 15.2 mmol) wird in abs. THF (70 ml) gelöst und Kaliumhydrid (0.79 g, 19.8 mmol) addiert. Nach 1 h endet die Wasserstoffentwicklung und eine Lösung aus Propargylbromid (6.8 g, 57 mmol) in abs. THF (35 ml) wird addiert. Die Reaktionslösung wird 12 h gerührt und vorsichtig mit 50 ml pH 7-Phosphatpuffer gequenchet. Nach der Phasentrennung wird mit EE extrahiert ( $2 \times 100$  ml), mit  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 10:1) ergibt das Acetylen **38** (2.9 g, 70%) als klares gelbes Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.71$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max} = 3284\text{ cm}^{-1}$  (m, Acetylen-H), 2938 (m,  $CH_2$ ), 2141 (w, Acetylen-C), 1496 (m, Aromat), 1067 (s, Ether). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.62$ -2.01 (m, 4 H,  $CH_2$ ), 2.13-2.19 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.24 (t,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H, Acetylen-H), 3.75 (s, 6 H,  $OCH_3$ ), 3.92 (dd,  $^2J = 15.9$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 4.02 (dd,  $^2J = 15.9$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 4.60-4.63 (m, 1 H,  $CHCH_2$ ), 5.87 (t,  $^3J = 3.9$  Hz, 1 H, Olefin-H), 6.73-6.77 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.78-6.80 (m, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 17.78$ , 25.80, 28.10 (–,  $CH_2$ ), 55.74, 56.13 (+,  $OCH_3$ ), 56.44 (–,  $OCH_2C$ ), 73.08 (+,  $CHOCH_2$ ), 73.34 (+, Acetylen-CH), 77.14 (×,  $OCH_2C$ ), 111.71, 112.87, 116.44 (+, Phenyl-CH), 131.30 (+, Olefin-CH), 132.78, 137.70, 143.39, 153.65 (×, Phenyl-C, Olefin-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 272 (100) [ $M^+$ ], 233 (73) [ $M^+ - C_3H_3$ ]. –  $C_{17}H_{20}O_3$  (272.3): ber. C 74.97, H 7.40; gef. C 74.52, H 7.28.

*3-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenyloxy]-1-propinyl(trimethyl)silan (39)*

Ethylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 12.7 ml, 12.7 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben zu einer Lösung aus Acetylen **38** (2.3 g, 8.5 mmol) in abs. THF (15 ml) gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird Trimethylchlorsilan (1.38 g, 1.62 ml, 12.7 mmol) addiert und es wird weitere 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 25 ml pH 7-Phosphatpuffer gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert ( $2 \times 30$  ml). Es wird getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 12:1) ergibt 2.73 g (93%) von Silylether **39**.

DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.52$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max} = 2938\text{ cm}^{-1}$  (s,  $CH_2$ ), 2173 (w, Acetylen-C), 1496 (s, Aromat). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.10$  [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 1.61-2.18 (m, 6 H,  $CH_2$ ), 3.75 (s, 6 H,  $OCH_3$ ), 3.93 (d,  $^2J = 16.1$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 4.04 (d,  $^2J = 16.1$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 4.54-4.56 (m, 1 H,  $CHOCH_2$ ), 5.87 (t,  $^3J = 3.8$  Hz, 1 H, Olefin-H), 6.73-6.79 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.80-6.81 (m, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -0.14$  [+ ,  $Si(CH_3)_3$ ], 17.67, 25.81, 27.98 (–,  $CH_2$ ), 55.70, 56.22 (+,  $OCH_3$ ), 57.29 (–,  $OCH_2C$ ), 73.26 (+,  $CHOCH_2$ ), 90.14 (×,  $CSiMe_3$ ), 102.88 (×,  $OCH_2C$ ), 111.87, 112.83, 116.36 (+, Phenyl-CH), 131.31 (+, Olefin-CH), 132.44, 137.56, 151.02, 153.64 (×, Phenyl-

C, Olefin-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 344 (47)  $[M^+]$ , 233 (90)  $[M^+ - CH_2CCSiMe_3]$ . –  $C_{20}H_{28}O_3Si$  (344.5): ber. C 69.73, H 8.19; gef. C 69.70, H 8.36.

*1-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenyl]-3-trimethylsilyl-2-propin-1-ol (40)*

Zu einer Lösung aus Silylether **39** (2.73 g, 7.90 mmol) in abs. THF (40 ml) wird langsam bei  $-78^\circ C$   $n$ -BuLi (1.6 M in Hexan, 6.2 ml, 9.9 mmol) getropft. Nach 30 min wird mit pH 7-Phosphatpuffer (50 ml) gequenchet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit EE extrahiert ( $3 \times 50$  ml). Es wird getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 8:1) ergibt Alkohol **40** (2.26 g, 83%) als zähes Öl.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.28$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max} = 3489\text{ cm}^{-1}$  (br., m, OH), 2938 (s,  $CH_2$ ), 2171 (w, Acetylen-C). –  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.13$  [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 1.58–1.66 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.89–1.93 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.94–2.00 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.14–2.17 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.45 (bs, 1 H,  $CHOH$ ), 2.74–2.79 (m, 1 H,  $CHCH_2$ ), 3.74 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.75 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 4.29 (bs, 1 H,  $CHOH$ ), 5.82–5.84 (m, 1 H, Olefin-H), 6.64 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.72–6.78 (m, 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -0.10$  [+,  $Si(CH_3)_3$ ], 21.09, 23.03, 25.68 (–,  $CH_2$ ), 44.60 (+,  $CHCH_2$ ), 55.63, 56.25 (+,  $OCH_3$ ), 64.05 (+,  $CHOH$ ), 89.52 (×,  $CSiMe_3$ ), 105.58 (×, Acetylen-C), 111.79, 112.62, 116.25 (+, Phenyl-CH), 132.29 (+, Olefin-CH), 132.42, 135.12, 150.52, 153.78 (×, Phenyl-C, Olefin-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 344 (17)  $[M^+]$ , 218 (100)  $[M^+ - CHOCCSiMe_3]$ . –  $C_{20}H_{28}O_3Si$  (344.5): ber. C 69.73, H 8.19; gef. C 69.50, H 8.24.

*1-[1a-(2,5-Dimethoxyphenyl)perhydrobenzo[b]oxiren-2-yl]-3-trimethylsilyl-2-propin-1-ol (41); Arbeitsvorschrift für die Verbindungen 43, 44 und 46*

Alkohol **40** (125 mg, 0.36 mmol) wird in abs.  $CH_2Cl_2$  (4 ml) gelöst und bei  $0^\circ C$  mit Dinatriumhydrogenphosphat Dodecahydrat (644 mg, 1.80 mmol) und 55%iger  $m$ -CPBA (124 mg, 0.72 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit  $Et_2O$  (20 ml) verdünnt, mit 20%iger  $Na_2SO_3$ -Lösung ( $2 \times 4$  ml), 10%iger  $Na_2CO_3$ -Lösung (4 ml) und ges.  $NaCl$ -Lösung (4 ml) gewaschen. Es wird mit  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 7:1) ergibt Verbindung **41** (78 mg, 60%) als weißen Feststoff.

Schmp.  $107\text{--}109^\circ C$ . – DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.50$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{max} = 3457\text{ cm}^{-1}$  (br., s, OH), 2956 (s,  $CH_2$ ), 2177 (w, Acetylen-C), 1591 (s, Aromat). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.11$  [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 1.42–1.97 (m, 6 H,  $CH_2$ ), 2.38–2.45 (m, 1 H, Oxiran-H), 2.96–2.98 (m, 2 H, OH,  $CHCH_2$ ), 3.73 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.79 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 4.71 (t,  $^3J = 2.5$  Hz, 1 H,  $CHOH$ ), 6.75–6.77 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.91–6.93 (m, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -0.15$  [+,  $Si(CH_3)_3$ ], 19.22, 19.88, 24.34 (–,  $CH_2$ ), 42.36 (+,  $CHCH_2$ ), 55.74, 55.93 (+,  $OCH_3$ ), 59.65 (+, Oxiran-CH), 61.41 (×, Oxiran-C), 64.22 (+,  $CHOH$ ), 89.34 (×,  $CSiMe_3$ ), 105.47 (×, Acetylen-C), 111.40, 113.49, 113.66 (+, Phenyl-



CH), 129.86, 150.58, 153.53 (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 360 (34)  $[M^+]$ , 329 (14)  $[M^+ - OCH_3]$ , 165 (100)  $[Aromat + CO]^+$ . – HRMS ( $C_{20}H_{28}O_4Si$ ): ber. 360.1738; gef. 360.1740.

*3-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenyl]-3-methoxy-1-propinyl(trimethyl)silan (42)*

Alkohol **40** (650 mg, 1.88 mmol) wird in abs. THF (4 ml) gelöst und bei 0 °C unter einer Argonatmosphäre mit Natriumhydrid (62 mg, 2.6 mmol) und Methyljodid (803 mg, 352 µl, 5.66 mmol) versetzt. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit pH 7-Phosphatpuffer (10 ml) gequenchet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit EE extrahiert (3 × 10 ml). Es wird getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 12:1) ergibt 620 mg (83%) von Methylether **42** als ölige Substanz.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.66. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2938  $cm^{-1}$  (m,  $CH_2$ ), 2168 (w, Acetylen-C), 1584 (w, Aromat). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.14 [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 1.56-2.17 (m, 6 H,  $CH_2$ ), 2.98-3.02 (m, 1 H,  $CHCH_2$ ), 3.04 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.68 (d,  $^3J$  = 3.3 Hz, 1 H,  $CHOCH_3$ ), 3.73 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.74 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 5.75-5.80 (m, 1 H, Olefin-H), 6.67-6.72 (m, 3 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -0.06 [+ ,  $Si(CH_3)_3$ ], 21.43, 23.16, 25.77 (-,  $CH_2$ ), 42.26 (+,  $CHCH_2$ ), 55.70, 56.10, 56.80 (+,  $OCH_3$ ), 72.65 (+,  $CHOCH_3$ ), 90.44 (×,  $CSiMe_3$ ), 104.68 (×, Acetylen-C), 111.39, 112.69, 116.29 (+, Phenyl-CH), 129.55 (+, Olefin-CH), 132.63, 138.32, 150.93, 153.61 (×, Phenyl-C, Olefin-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 358 (22)  $[M^+]$ , 254 (26)  $[M^+ - CCSiMe_3]$ , 141 (100)  $[CH(OCH_3)CCSiMe_3]^+$ . –  $C_{21}H_{30}O_3Si$  (358.6): ber. C 70.35, H 8.43; gef. C 70.20, H 8.15.

*3-[1a-(2,5-Dimethoxyphenyl)perhydro[b]oxiren-2-yl]-3-methoxy-1-propinyl(trimethyl)silan (43, 44)*

Die Darstellung erfolgt entsprechend der Vorschrift für die Verbindung **40** in Ausbeuten von 16% für **43** bzw. 51% für **44**.

**43**: Schmp. 53-55 °C. – DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.53. – IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2851  $cm^{-1}$  (s,  $CH_2$ ), 2173 (w, Acetylen), 1588 (m, Aromat). –  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.07 [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 1.25-1.48 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.63-1.71 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.90-1.98 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.51-2.58 (m, 1 H, Oxiran-H), 2.83-2.87 (m, 1 H,  $CHCH_2$ ), 3.32 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.72 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.78 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.91 (d,  $^3J$  = 5.3 Hz, 1 H,  $CHOCH_3$ ), 6.72-6.73 (m, 2 H, Phenyl-H). 6.96-6.97 (m, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -0.16 [+ ,  $Si(CH_3)_3$ ], 19.09, 20.31, 24.38 (-,  $CH_2$ ), 42.90 (+,  $CHCH_2$ ), 55.60, 55.89, 56.43 (+,  $OCH_3$ ), 59.10 (+, Oxiran-CH), 60.17 (×, Oxiran-C), 71.34 (+,  $CHOCH_3$ ), 91.28 (×,  $CSiMe_3$ ), 104.21 (×, Acetylen-C), 111.16, 113.16, 113.85 (+, Phenyl-CH), 131.00, 150.73, 153.42, (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 374 (34)  $[M^+]$ , 165 (100)  $[Aromat + CO]^+$ , 73 (38)  $[Si(CH_3)_3]^+$ . –  $C_{21}H_{30}O_4Si$  (374.6): ber. C 67.34, H 8.07; gef. C 67.25, H 8.29.

Strukturbestimmung von **43**:  $C_{21}H_{30}O_4Si$ ;  $M_r = 374.5$ , monoklin, Raumgruppe  $P 2(1)$  /a, Zellgröße:  $a = 18.488$  (8),  $b = 7.295$  (4),  $c = 18.795$  (7) Å,  $\alpha = 90$ ,  $\beta = 117.96$  (3),  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2239$  (2) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.111$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu = 0.125$  mm<sup>-1</sup>,  $\theta$ -Bereich: 2.2 bis 22.5°, gefundene Reflexe: 3545, unabhängige Reflexe: 2818 ( $R_{int} = 0.0366$ ), Kristallgröße:  $0.4 \times 0.3 \times 0.1$  mm<sup>3</sup>, Raumtemperatur, 286 Parameter wurden gegen 2795 Reflexe verfeinert; endgültige R-Werte: wR2 (alle Daten): 0.2553 und R1 [ $I > 2 \sigma(I)$ ]: 0.0830. Größte verbliebene Elektronendichte betrug max/min 0.186/-0.210 eÅ<sup>-3</sup>.

**44**: Schmp. 88-90 °C. – DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.47$ . – IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{max} = 2854$  cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 2173 (w, Acetylen), 1588 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-[D<sub>6</sub>], 70 °C):  $\delta = 0.11$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.33-1.37 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.74 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.83-1.99 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.99 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.45 (m, 1 H, Oxiran-H), 2.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.20-3.24 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.55 (d, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, CHOCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 6.73 (d, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.84 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.08$  [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 17.35, 21.67, 25.00 (-, CH<sub>2</sub>), 42.90 (+, CHCH<sub>2</sub>), 55.88, 56.18, 56.52 (+, OCH<sub>3</sub>), 59.46 (+, Oxiran-CH), 62.04 (×, Oxiran-C), 72.72 (+, CHOCH<sub>3</sub>), 90.68 (×, CSiMe<sub>3</sub>), 103.99 (×, Acetylen-C), 111.58, 113.71, 116.09 (+, Phenyl-CH), 129.24, 150.06, 153.07 (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 374 (18) [M<sup>+</sup>], 165 (100) [Aromat + CO]<sup>+</sup>, 73 (56) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si (374.6): ber. C 67.34, H 8.07; gef. C 67.26, H 7.96.

*3-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenyl]-3-dimethyl-tert.-butylsilyloxy-1-propinyl-(trimethyl)silan (**45**)*

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **40** (500 mg, 1.45 mmol) und Imidazol (276 mg, 4.05 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) wird *tert.*-Butyl-dimethylsilylchlorid (480 mg, 3.18 mmol) addiert. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie in 20 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung geschüttet wird. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3 × 30 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie (PE/EE, 30:1) ergibt 546 mg von **45** (82%) in Form eines zähen Öles.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.54$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{max} = 2938$  cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 2162 (w, Acetylen), 1580 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.20$ , 0.00 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.10 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.00 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.59-2.12 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.98-3.07 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 4.24 (d, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1 H, CHOSi), 5.78-5.83 (m, 1 H, Olefin-H), 6.68-6.70 (m, 3 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.82$ , -4.12 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -0.18 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.15 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.75, 23.11, 25.94 (-, CH<sub>2</sub>), 25.88 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 43.27 (+, CHCH<sub>2</sub>), 55.64, 56.10 (+, OCH<sub>3</sub>), 64.41 (+, CHOSi), 89.46 (×, CSiMe<sub>3</sub>), 108.22 (×, Acetylen-C), 111.53, 112.29, 117.17 (+, Phenyl-CH), 130.34 (+, Olefin-CH), 133.01, 138.36, 150.96, 153.55 (×, Phenyl-C, Olefin-

C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 458 (5)  $[M^+]$ , 401 (8)  $[M^+-C_4H_9]$ , 73 (100)  $[Si(CH_3)_3]^+$ . –  $C_{26}H_{42}O_3Si_2$  (458.8): ber. C 68.07, H 9.23; gef. C 67.90, H 9.28.

*3-[1a-(2,5-Dimethoxyphenyl)perhydro[b]oxiren-2-yl]-3-dimethyl-tert.-butylsilyloxy-1-propinyl(trimethyl)silan (46)*

Die Darstellung erfolgt entsprechend der Vorschrift für die Verbindung **40** in einer Ausbeute von 83%, es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Schmp. 90-92 °C. – DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.48. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2960  $cm^{-1}$  (m,  $CH_2$ ), 2161 (w, Acetylen), 1583 (m, Aromat). –  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -0.19 [bs, 3 H,  $Si(CH_3)_2$ ], -0.00 [s, 3 H,  $Si(CH_3)_2$ ], 0.09 [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 0.90 [s, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 1.48-1.53 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.56-1.63 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.82-1.94 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.06-2.12 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 2.63 (bs, 1 H, Oxiran-H), 3.31 (bs, 1 H,  $CHCH_2$ ), 3.72 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.81 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 4.27 (d,  $^3J$  = 4.0 Hz, 1 H,  $CHOSi$ ), 6.74-6.77 (m, 3 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -5.19, -3.93 [+ ,  $Si(CH_3)_2$ ], -0.28 [+ ,  $Si(CH_3)_3$ ], 17.15 ( $\times$ ,  $SiMe_3$ ), 18.21, 21.12, 24.84, (-,  $CH_2$ ), 26.01 [+ ,  $SiC(CH_3)_3$ ], 46.37 (+,  $CHCH_2$ ), 55.68, 56.10 (+,  $OCH_3$ ), 64.38 (+,  $CHOSi$ ), 89.46 ( $\times$ ,  $CSiMe_3$ ), 107.62 ( $\times$ , Acetylen-C), 107.62, 111.41, 112.83 (+, Phenyl-CH), 131.23, 137.38, 153.13 ( $\times$ , Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 474 (18)  $[M^+]$ , 417 (100)  $[M^+-C_4H_9]$ , 73 (40)  $[Si(CH_3)_3]^+$ . –  $C_{26}H_{42}O_4Si_2$  (474.8): ber. C 65.77, H 8.92; gef. C 65.52, H 8.70.

Strukturbestimmung von **46**:  $C_{26}H_{42}O_4Si_2$ ;  $M_r$  = 474.8, monoklin, Raumgruppe P 2(1) /c, Zellgröße:  $a$  = 17.191 (6),  $b$  = 7.490 (2),  $c$  = 22.653 (8) Å,  $\alpha$  = 90,  $\beta$  = 95.18 (4),  $\gamma$  = 90°,  $V$  = 2905 (2) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 4,  $D_x$  = 1.086 g/cm<sup>3</sup>,  $\mu$  = 0.148 mm<sup>-1</sup>,  $\theta$ -Bereich: 2.2 bis 25.0°, gefundene Reflexe: 19732, unabhängige Reflexe: 4900 ( $R_{int}$  = 0.0750), Kristallgröße:  $0.5 \times 0.2 \times 0.2$  mm<sup>3</sup>,  $T$  = 220 (2) K, 347 Parameter wurden gegen 4900 Reflexe verfeinert; endgültige R-Werte:  $wR_2$  (alle Daten): 0.2002 und  $R_1$  [ $I > 2 \sigma(I)$ ]: 0.0671. Größte verbliebene Elektronendichte betrug max/min 1.068/-0.327 eÅ<sup>-3</sup>.

*1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(1-dimethyl-tert.-butylsilyloxy-3-trimethylsilyl-2-propinyl)-1-cyclopentancarbaldehyd (47)*

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.53. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2956  $cm^{-1}$  (s,  $CH_2$ ), 2171 (w, Acetylen), 1721 (s, C=O), 1495 (s, Aromat). –  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.04 [s, 9 H,  $Si(CH_3)_3$ ], 0.06, 0.13 [s, 6 H,  $Si(CH_3)_2$ ], 0.87 [s, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 1.51-1.63 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.77-1.87 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.98-2.03 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 2.62-2.67 (m, 1 H  $CH_2$ ), 2.86-2.89 (m, 1 H,  $CHCH_2$ ), 3.67 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 3.78 (s, 3 H, Phenyl- $OCH_3$ ), 4.59 (d,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1 H,  $CHOSi$ ), 6.75 (dd,  $^3J$  = 8.8 Hz,  $^4J$  = 2.8 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.80 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.98 (d,  $^4J$  = 2.8 Hz, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -4.74, -4.04 [+ ,  $Si(CH_3)_2$ ], -0.52 [+ ,  $Si(CH_3)_3$ ], 18.20 ( $\times$ ,  $SiCMe_3$ ), 22.64, 25.83, 35.61 (-,  $CH_2$ ), 25.83 [+ ,  $SiC(CH_3)_3$ ], 54.01 (+,  $CHCH_2$ ), 55.63, 55.94 (+,  $OCH_3$ ), 60.44 ( $\times$ , C-CHO), 62.71 (+,  $CHOSi$ ), 90.66 ( $\times$ ,  $CSiMe_3$ ), 106.68 ( $\times$ , Acetylen-C), 111.36, 112.19, 114.60 (+, Phenyl-CH), 133.03, 151.59, 153.60 ( $\times$ , Phenyl-C), 203.06 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 474 (24)  $[M^+]$ , 417 (14)  $[M^+-C_4H_9]$ , 291 (78)  $[M^+-CHO-CCSiMe_3-C_4H_9]$ , 73 (100)

$[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236.3): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(1-methoxy-3-trimethylsilyl-2-propinyl)-1-cyclopentan-carbaldehyd (49)*

Zu einer bei 0 °C hergestellten Mischung von 90%iger Ameisensäure (200 µl) und 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung (35 µl) gibt man unter Rühren das Olefin **42**. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur, quencht mit pH 7-Phosphatpuffer (1 ml) und extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 3$  ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (2 ml) gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 8:1) ergibt 31 mg (24%) von Produkt **49**.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.27$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2957 \text{ cm}^{-1}$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 2170 (w, Acetylen), 1721 (s, C=O), 1612 (m, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.09$  [s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.46-1.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.78-2.06 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59-2.72 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.94 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3.27 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (d,  $^3J = 4.1 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CHOCH}_3$ ), 6.72-6.84 (m, 2 H, Phenyl-H), 6.91 (d,  $^4J = 2.9 \text{ Hz}$ , 1 H, Phenyl-H), 9.55 (s, 1 H, Aldehyd-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.26$  [+,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 22.81, 26.60, 35.63 (–,  $\text{CH}_2$ ), 51.97 (+,  $\text{CHCH}_2$ ), 55.67, 55.94, 56.36 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 60.40 (×, C-Phenyl), 70.49 (+,  $\text{CHOCH}_3$ ), 91.64 (×,  $\text{CMe}_3$ ), 103.48 (×, Acetylen-C), 111.49, 112.35, 114.29 (+, Phenyl-CH), 133.01, 151.54, 153.67 (×, Phenyl-C), 202.95 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 374 (32) [ $\text{M}^+$ ], 346 (26) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 141 (94) [ $[\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CCSiMe}_3]^+$ ], 73 (56) [ $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$ ]. –  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  (374.5): Eine korrekte Elementaranalyse konnte wegen der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden.

*2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-(1-dimethyl-tert.-butylsilyloxy-3-trimethylsilyl-2-propinyl)-1-cyclohexanon (48) und 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-6-(1-dimethyl-tert.-butylsilyloxy-3-trimethylsilyl-2-propinyl)-1,2-cyclohexandiol (50)*

Epoxid **46** (62 mg, 0.13 mmol) wird in THF (2 ml) gelöst und 1 ml einer 0.5 M HCl-Lösung zugegeben. Es wird 24 h gerührt, mit 2 ml pH 7-Phosphatpuffer versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 3$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 10:1) ergibt 20 mg (32%) von Keton **48** und 16 mg (25%) des Dioles **50** als weißen Feststoff.

**48**: DC (PE/EE, 8:1):  $R_f = 0.36$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2925 \text{ cm}^{-1}$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 2172 (w, Acetylen), 1500 (s, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.06$ , 0.06 [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.12 [s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.93 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.72-1.88 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06-2.58 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3 H, Phenyl- $\text{OCH}_3$ ), 3.70-3.75 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.12 (d,  $^3J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CHOTBS}$ ), 6.58-6.61 (m, 1 H, Phenyl-H), 6.73-6.76 (m, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.16$ , -4.11 [+,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], -0.25 [+,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.21 (×,  $\text{SiMe}_3$ ), 23.89, 24.07, 41.44 (–,  $\text{CH}_2$ ), 25.88 [+,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 48.47

(+, CHCH<sub>2</sub>), 54.24 (+, CH-Phenyl), 55.61, 55.67 (+, OCH<sub>3</sub>), 63.52 (+, CHOTBS), 90.03 (×, C-SiMe<sub>3</sub>), 106.89 (×, Acetylen-C), 111.73, 112.36, 117.30 (+, Phenyl-CH), 127.60, 151.52, 153.37 (×, Phenyl-C), 209.83 (×, Keton). – MS (EI)  $m/z$  (%): 474 (28) [M<sup>+</sup>], 417 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 291 (82) [M<sup>+</sup>-CHO-CCSiMe<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 73 (53) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (474.8): Eine korrekte Elementaranalyse konnte wegen der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden.

**50**: Schmp. 101-103 °C. – DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.12. – IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 3508 cm<sup>-1</sup> (s, OH), 2922 (s, CH<sub>2</sub>), 2168 (w, Acetylen), 1500 (m, Aromat), 800 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.48-1.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.83-2.16 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.32-2.39 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.96 (d, <sup>3</sup> $J$  = 2.5 Hz, 1 H, CHOTBS), 4.42-4.52 (m, 1 H, CHOH), 4.69 (bs, 1 H, OH), 6.75 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 8.9 Hz, <sup>4</sup> $J$  = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.85 (d, <sup>3</sup> $J$  = 8.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 7.05 (d, <sup>4</sup> $J$  = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.92, -3.83 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -0.26 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.16 (×, SiMe<sub>3</sub>), 21.80, 23.87, 30.59 (-, CH<sub>2</sub>), 26.18 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 50.40 (+, CHCH<sub>2</sub>), 55.77, 55.90 (+, OCH<sub>3</sub>), 65.81, 69.15 (+, CHOTBS, CHOH), 79.46 (×, C-Phenyl), 89.55 (×, C-SiMe<sub>3</sub>), 107.94 (×, Acetylen-C), 112.16, 112.36, 116.84 (+, Phenyl-CH), 130.84, 151.80, 153.68 (×, Phenyl-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 492 (22) [M<sup>+</sup>], 165 (100) [Aromat+CO]<sup>+</sup>, 73 (88) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – HRMS (C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>): ber. 492.2725; gef. 492.2723.

Strukturbestimmung von **50**: C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>;  $M_r$  = 492.8, monoklin, Raumgruppe P 2(1) /c, Zellgröße:  $a$  = 15.947 (5),  $b$  = 11.9277 (13),  $c$  = 31.565 (6) Å,  $\alpha$  = 90,  $\beta$  = 101.83 (3),  $\gamma$  = 90°,  $V$  = 5877 (2) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 8,  $D_x$  = 1.114 g/cm<sup>3</sup>,  $\mu$  = 0.151 mm<sup>-1</sup>,  $\theta$ -Bereich: 2.0 bis 22.5°, gefundene Reflexe: 24496, unabhängige Reflexe: 7452 ( $R_{\text{int}}$  = 0.1889), Kristallgröße: 0.3 × 0.2 × 0.05 mm<sup>3</sup>,  $T$  = 293 (2) K, 599 Parameter wurden gegen 7451 Reflexe verfeinert; endgültige  $R$ -Werte:  $wR_2$  (alle Daten): 0.2346 und  $R_1$  [ $I > 2 \sigma(I)$ ]: 0.0940. Größte verbliebene Elektronendichte betrug max/min 0.411/-0.357 eÅ<sup>-3</sup>.

### 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-(1-methoxy-3-trimethylsilyl-2-propinyl)-2-cyclohexen-1-on (**51**)

In einem ausgeheizten Kolben werden unter einer Argonatmosphäre bei -20 °C Chrom(VI)-oxid (0.52 g, 5.2 mmol) und 3,5-Dimethylpyrazol (0.50 g, 5.2 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) gegeben. 0.15 g (0.43 mmol) von Olefin **42** werden addiert und es wird weitere 8 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktionslösung mit 2 ml pH 7-Phosphatpuffer gewaschen wird. Die wäßrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 8:1) ergibt Verbindung **51** (45 mg, 28%) als rotes Öl.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.19. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2956 cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 2170 (w, Acetylen), 1674 (s, C=O), 1608 (w, Olefin), 1495 (s, Aromat), 810 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.14 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.30-2.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.38-2.46 (m, 1 H,

CH<sub>2</sub>C=O), 2.68 (dt, <sup>2</sup>*J* = 16.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C=O), 3.06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.28-3.32 (m, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1 H, CHOCH<sub>3</sub>), 6.03 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, Olefin-H), 6.68 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.84 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.15 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 22.99, 36.15 (-, CH<sub>2</sub>), 43.00 (+, CHCH<sub>2</sub>), 55.80, 56.14, 56.88 (+, OCH<sub>3</sub>), 72.21 (+, CHOCH<sub>3</sub>), 91.92 (×, CMe<sub>3</sub>), 103.11 (×, Acetylen-C), 111.88, 114.85, 115.20 (+, Phenyl-CH), 130.47 (+, Olefin-CH), 129.22, 150.14, 153.72, 161.12 (×, Phenyl-C, Olefin-C), 199.95 (×, Keton). – MS (EI) *m/z* (%): 372 (21) [M<sup>+</sup>], 357 (10) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 141 (100) [CH(OCH<sub>3</sub>)CCSiMe<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (372.5): Eine korrekte Elementaranalyse konnte wegen der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden.

*1a*-(2,5-Dimethoxyphenyl)perhydrobenzo[*b*]oxiren-2-on (**52**)

Zu einer auf 15 °C gekühlten Lösung aus 3.28 g (14.1 mmol) von Enon **31** in abs. MeOH (30 ml) und 3.5 ml (42.4 mmol) 35%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung wird langsam unter intensiven Rühren eine 6 molare Natronlauge (1.2 ml) getropft, wobei die Innentemperatur zwischen 15 und 20 °C gehalten werden sollte. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 20 ml pH 7-Phosphatpuffer gequench und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 30 ml Wasser und einmal mit 30 ml 3%iger Kaliumiodidlösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das anfallende Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) gereinigt. Man erhält 2.70 g (77%) des Epoxids als weißen Feststoff.

Schmp. 68-69 °C. – DC (PE/EE, 3:1): *R*<sub>f</sub> = 0.24. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2994 cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 1710 (C=O), 1501 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.74-1.81 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.86-1.95 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.06-2.13 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.20-2.27 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.29-2.35 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.56 (dt, <sup>2</sup>*J* = 16.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.36 (t, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, Oxiran-H), 3.71 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 6.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.80 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.90 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.9 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 17.33, 23.97, 37.62 (-, CH<sub>2</sub>), 55.23, 55.80 (+, OCH<sub>3</sub>), 61.04 (×, Oxiran-C), 62.84 (+, Oxiran-CH), 111.54, 112.80, 114.43, (+, Phenyl-CH), 126.85, 151.90, 154.61 (×, Phenyl-C), 203.01 (×, Keton). – MS (EI) *m/z* (%): 248 (52) [M<sup>+</sup>], 165 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O]. – C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248.3): ber. C 67.73, H 6.50; gef. C 67.61, H 6.49.

*1a*-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-methylenperhydrobenzo[*b*]oxiren (**53**)

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einer Lösung aus *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 1.1 ml, 1.8 mmol) in abs. THF (4 ml) portionsweise Methyltriphenylphosphoniumbromid (0.68 g, 1.9 mmol) addiert. Nach 4 h wird eine Lösung aus Keton **52** (0.40 g, 1.6 mmol) in abs. THF (2 ml) zugegeben und weitere 3 h gerührt. Man quench mit pH 7-Phosphatpuffer (4 ml) und extrahiert die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (3 × 10 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit pH 7-Phosphatpuffer (4 ml) und ges. NaCl-Lösung (4 ml) gewaschen. Es wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 15:1) ergibt 0.29 g (73%) von **53** als weißen Feststoff.

Schmp. 38-39 °C. – DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.47$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2997 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 1496 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.52$ -1.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.93-2.00 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.12-2.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.32-2.38 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (t, <sup>3</sup> $J = 2.1$  Hz, 1 H, Oxiran-H), 3.73 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 4.75 (s, 1 H, Olefin-H), 5.02 (dd, <sup>4</sup> $J = 2.9$  Hz und 1.3 Hz, 1 H, Olefin-H), 6.74-6.78 (m, 2 H, Phenyl-H), 7.00-7.01 (m, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.58$ , 24.99, 30.43 (–, CH<sub>2</sub>), 55.74, 56.31 (+, OCH<sub>3</sub>), 59.93 (×, Oxiran-C), 61.73 (+, Oxiran-CH), 111.95, 113.57, 113.60, (+, Phenyl-CH), 115.64 (–, C=CH<sub>2</sub>), 130.31, 145.31, 151.30 (×, Phenyl-C), 153.48 (×, C=CH<sub>2</sub>). – MS (EI)  $m/z$  (%): 246 (16) [M<sup>+</sup>], 165 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>]. – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (246.3): ber. C 73.15, H 7.37; gef. C 73.23, H 7.28.

#### *2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-cyclohexen-1-on (54)*

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einer Lösung von Vinylepoxid **53** (100 mg, 0.41 mmol) in abs. THF (3 ml) Malonsäurediethylester (78 mg, 0.49 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0.02 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird entgast und 24 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit EE (10 ml) verdünnt und mit Wasser (5 ml) gewaschen. Es wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) ergibt 65 mg (65%) von **54** als gelbes Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.18$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2943 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 1668 (s, C=O), 1498 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.75$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.00-2.11 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.57 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, Phenyl-OCH<sub>3</sub>), 6.50 (d, <sup>4</sup> $J = 2.9$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.78 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.8$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.9$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.81 (d, <sup>3</sup> $J = 8.8$  Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.25$ , 32.41, 37.87 (–, CH<sub>2</sub>), 22.49 (+, CH<sub>3</sub>), 55.68, 56.46 (+, OCH<sub>3</sub>), 112.41, 113.40, 117.16 (+, Phenyl-CH), 126.44, 134.55, 151.46, 153.40, 157.66 (×, Olefin-C, Phenyl-C), 197.40 (×, Keton). – MS (EI)  $m/z$  (%): 246 (100) [M<sup>+</sup>], 231 (10) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], (46) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]. – HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>): ber. 246.1270; gef. 246.1288.

#### *2,3-Epoxycyclohexanon*

Diese Verbindung wird in Anlehnung an eine Vorschrift von House und Wasson<sup>102a</sup> in einer Ausbeute von 79% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

#### *1-Methylen-2,3-epoxycyclohexan (55)*

Verbindung **55** wird nach der Vorschrift von Tanis und Herrinton<sup>102b</sup> in einer Ausbeute von 40% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.

#### *4-(3-Hydroxy-1-cyclohexenylmethyl)-3,5-heptandion (56)*

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einer Lösung von Vinylepoxid **55** (125 mg, 1.14 mmol) in abs. THF (7 ml) Malonsäurediethylester (218 mg, 1.36 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (65 mg, 0.056 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird entgast und 20 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit EE (10 ml) verdünnt und mit Wasser (5 ml) gewaschen wird. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) ergibt 227 mg (74%) von **56** als gelbes Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.22$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3412 \text{ cm}^{-1}$  (br., s, OH), 2937 (s,  $\text{CH}_2$ ) 1668 (s, C=O). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23/1.24$  (t,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49–1.58 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.78 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88–1.96 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (d,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3.52 (t,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 4.16/4.17 (q,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12–4.18 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 5.51 (s, 1 H, Olefin-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.95$  (+,  $\text{CH}_3$ ), 19.88, 29.12, 32.50, 37.15 (–,  $\text{CH}_2$ ), 51.38 (+,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 62.37 (–,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 66.58 (+,  $\text{CHOH}$ ), 127.45 (+, Olefin-CH), 139.24 (×, Olefin-C), 170.20 (×, Ester). – MS (EI)  $m/z$  (%): 269 (1)  $[\text{M}^+ - \text{H}]$ , 161 (100)  $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{O}]$ , 110 (84)  $[\text{M}^+ - (\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2]$ . –  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (270.3): ber. C 62.20, H 8.20; gef. C 61.90, H 8.15.

#### 2-(2,6-Dimethylphenoxy)-3-methylen-1-cyclohexanol (**57**)

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einer Lösung von Vinylepoxid **55** (100 mg, 0.91 mmol) in abs. THF (6 ml) 2,6-Dimethylphenol (145 mg, 1.18 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (52 mg, 0.045 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird entgast und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit EE (20 ml) verdünnt und mit 10 ml Wasser gewaschen. Es wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) ergibt 110 mg (52%) von **57**.

DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.55$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3560 \text{ cm}^{-1}$  (s, OH), 2940 (s,  $\text{CH}_2$ ), 1475 (s, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.48\text{--}1.52$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54–1.62 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72–1.83 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90–1.98 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.02–2.08 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (d,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 2.42–2.48 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93–3.97 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 4.27–4.29 (m, 1 H,  $\text{CH-C=CH}_2$ ), 5.01 (s, 1 H, Olefin-H), 5.17 (s, 1 H, Olefin-H), 6.89 (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H, Phenyl-H), 6.98 (d,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.33$  (+,  $\text{CH}_3$ ), 22.26, 30.68, 33.35 (–,  $\text{CH}_2$ ), 70.44 (+,  $\text{CHOH}$ ), 85.07 (+,  $\text{CH-C=CH}_2$ ), 111.43 (–,  $\text{C=CH}_2$ ), 123.53, 129.24 (+, Phenyl-CH), 130.88, 144.33, 155.28 (×, Phenyl-C,  $\text{C=CH}_2$ ). – MS (EI)  $m/z$  (%): 232 (4)  $[\text{M}^+]$ , 122 (100)  $[\text{Phenol}]^+$ , 107 (12)  $[\text{Phenol-CH}_3]^+$ . –  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (232.3): ber. C 77.55, H 8.68; gef. C 77.16, H 8.63.

#### 3-(2,6-Di-tert.-butylphenoxy)methyl-2-cyclohexen-1-ol (**58**), 2,6-Di-tert.-butyl-4-(2-hydroxy-6-methylen-cyclohexyl)phenol (**59**), 2,6-Di-tert.-butyl-4-(3-hydroxy-1-cyclohexenylmethyl)phenol (**60**)

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einer Lösung von Vinylepoxid **55** (120 mg, 1.09 mmol) in abs. THF (7 ml) 2,6-Di-tert.-butylphenol (292 mg, 1.42 mmol) und



$\text{Pd(PPh}_3)_4$  (63 mg, 0.054 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird entgast und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit EE (20 ml) verdünnt und mit Wasser (10 ml) gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) ergibt 39 mg (11%) von **58**, 13 mg (4%) von **59** und 75 mg von **60**.

**58**: DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.59$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3369 \text{ cm}^{-1}$  (m, OH), 2957 (s,  $\text{CH}_2$ ), 1477 (m, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  [s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.60-1.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74-1.98 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.11 (s, 2 H, O- $\text{CH}_2$ ), 4.28-4.32 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 6.02-6.05 (m, 1 H, Olefin-H), 6.96 (t,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H, Phenyl-H), 7.21 (d,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.82$ , 25.68 (–,  $\text{CH}_2$ ), 30.32 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 35.82 (–,  $\text{CH}_2$ ), 65.61 (–,  $\text{CHOH}$ ), 120.06, 124.38, 126.63 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 137.76, 143.64 (×, Phenyl-C,  $\text{C}=\text{CH}$ ). – MS (EI)  $m/z$  (%): 316 (5) [ $\text{M}^+$ ], 191 (100) [ $\text{Phenyl-(tert.-Bu)}_2$ ] $^+$ , 57 (78) [ $\text{CMe}_3$ ] $^+$ .

**59**: DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.71$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3636 \text{ cm}^{-1}$  (s, OH), 3463 (br., m, OH), 2946 (s,  $\text{CH}_2$ ), 1437 (s, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  [s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.64-1.96 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18-2.24 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42-2.48 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 1 H,  $\text{CH-C}=\text{CH}_2$ ), 4.16-4.19 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 4.51 (s, 1 H, Phenyl-OH), 4.94 (s, 1 H, Olefin-H), 5.08 (s, 1 H, Olefin-H), 7.20 (s, 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.46$  (–,  $\text{CH}_2$ ), 30.44 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 33.36 (–,  $\text{CH}_2$ ), 34.37 (×,  $\text{CMe}_3$ ), 35.67 (–,  $\text{CH}_2$ ), 55.02 (+,  $\text{CH-C}=\text{CH}_2$ ), 71.47 (–,  $\text{CHOH}$ ), 111.93 (–,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 126.07 (+, Phenyl-CH), 130.94, 135.50, 148.57, 152.33 (×, Phenyl-C,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ). – MS (EI)  $m/z$  (%): 316 (94) [ $\text{M}^+$ ], 301 (28) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ] $^+$ , 57 (100) [ $\text{CMe}_3$ ] $^+$ .

**60**: DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.48$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3645 \text{ cm}^{-1}$  (s, OH), 3373 (br., s, OH), 2953 (s,  $\text{CH}_2$ ), 1434 (s, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  [s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.52-1.94 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.18 (s, 2 H,  $\text{CH}=\text{C-CH}_2$ ), 4.18-4.22 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 5.04 (s, 1 H, Phenyl-OH), 5.52 (t,  $^3J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1 H, Olefin-CH), 7.04 (s, 2 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.18$ , 28.33 (–,  $\text{CH}_2$ ), 30.36 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 31.88 (–,  $\text{CH}_2$ ), 34.28 (×,  $\text{CMe}_3$ ), 43.92 (–,  $\text{CH}_2$ ), 66.06 (+,  $\text{CHOH}$ ), 125.32 (+, Olefin-CH, Phenyl-CH), 129.79, 135.70, 142.18, 152.03 (×, Phenyl-C,  $\text{CH}=\text{C-CH}_2$ ). – MS (EI)  $m/z$  (%): 316 (24) [ $\text{M}^+$ ], 298 (100) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 283 (80) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$ ], 57 (78) [ $\text{CMe}_3$ ] $^+$ . –  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$  (316.5): Eine korrekte Elementaranalyse konnte wegen der geringen Substanzmengen nicht erhalten werden.

#### 4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-on (**61**)

Verbindung **61** wird nach der Vorschrift von Hinkel et al.<sup>106a</sup> in einer Ausbeute von 45% dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

3-Brom-5,6-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**62a**), 3-Brom-4,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**62b**), 3-Brom-4,5-dimethyl-3-cyclohexen-1-on (**62c**)

Umkristallisiertes Triphenylphosphin (29.5 g, 112 mmol) wird in 500 ml abs. Benzol gelöst, auf 0 °C gekühlt und 112 ml einer 1 M Lösung (112 mmol) von Brom in Benzol langsam zugetropft. Zu der Suspension werden Triethylamin (11.3 g, 15.6 ml, 112 mmol) und 4,5-Dimethyl-1,3-cyclohexadion **61** (14.3 g, 102 mmol) in 100 ml abs. Benzol zugegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, filtriert die Reaktionsmischung über eine Schicht von Kieselgur und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Reinigung des Rückstand an einer trockenen Säule (Et<sub>2</sub>O) ergibt 15.72 g (76%) einer Mischung aus 5 Isomeren (**62a** und **b** mit *cis/trans*-Isomerenpaar), die durch GC-MS nachgewiesen wurden.

DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.63, 0.53, 0.47. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2972 cm<sup>-1</sup> (m, CH<sub>2</sub>), 2932 (m, CH<sub>2</sub>), 1678 (s, C=O), 1610 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>, Nebenisomer), 1.03 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>, Nebenisomer), 1.08 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>, Hauptisomer), 1.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>, Hauptisomer), 1.62-2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.32-2.90 (m, 2 H, CHCH<sub>3</sub>), 6.37-6.41 (m, 1 H, Olefin H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.54, 13.02, 16.16, 20.30 (+, CH<sub>3</sub>), 35.09, 37.67, 46.00, 48.18 (+, CHCH<sub>3</sub>), 43.52, 45.31, 46.40, 46.67 (-, CH<sub>2</sub>), 132.34, 132.75 (+, Olefin-CH), 148.73, 148.91 (×, CBr), 199.74 (×, Keton). – GC-MS:  $t_{\text{ret.}}$  = 8.56 min, 8.67 min; 204 [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 148 [M<sup>+</sup>, -C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O (*cis* und *trans*),  $\Sigma$  = 78.4%; 8.62 min, 8.73 min, 9.00 min; 204 [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 160 [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O],  $\Sigma$  = 21.6%. – C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrO (203.1): Aufgrund des instabilen Charakters wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet.

5-Brom-2,3-dimethylphenol (**63**)<sup>104,105</sup> und 3-Brom-4,5-dimethylphenol (**64**)<sup>109</sup>

Das Isomerengemisch **62a-c** (1.76 g, 8.66 mmol) wird in abs. CCl<sub>4</sub> (12 ml) gelöst und eine Lösung aus Brom (1.38 g, 8.66 mmol) in CCl<sub>4</sub> (10 ml) langsam zugetropft. Nach 15 min wird *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat (0.20 g, 1.05 mmol) addiert und die Mischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Destillation (91-98 °C/1mbar) und Flash-Chromatographie (PE/EE, 10:1) ergibt die Phenole **63** (0.80 g, 46%) und **64** (0.12 g, 7%) als weiße Feststoffe.

**63**: Schmp. 76-79 °C. – DC (PE/EE, 8:1):  $R_f$  = 0.44. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 3312 cm<sup>-1</sup> (br., s, OH), 1573 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.76 (s, 1 H, OH), 6.78 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.89 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.13 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.76 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 115.87 (+, CH), 118.57 (×, CCH<sub>3</sub>), 121.73 (×, CBr), 125.30 (+, CH), 140.06 (×, CCH<sub>3</sub>), 154.32 (×, COH). – MS (EI)  $m/z$  (%): 202 (100) [M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br], 121 (60) [M<sup>+</sup>-<sup>81</sup>Br]. – C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO (201.1): Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet.

**64**: Schmp. 95-99 °C. – DC (PE/EE = 8:1):  $R_f$  :0.35.  $\tilde{\nu}_{\max}$  – IR (KBr):  $\nu$  = 3269 cm<sup>-1</sup> (br., s, OH), 1611 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.25 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 1 H, OH), 6.59 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.91 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.23 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 21.28 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 116.40 (+, CH), 117.04 (+, CH), 125.34 ( $\times$ , CBr), 128.39 ( $\times$ ,  $\text{CCH}_3$ ), 139.39 ( $\times$ ,  $\text{CCH}_3$ ), 153.39 ( $\times$ , COH). – MS (EI)  $m/z$  (%): 202 (100) [ $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ], 121 (70) [ $\text{M}^+ - ^{81}\text{Br}$ ]. –  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$  (201.1): Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet.

*5-Brom-2,3-dimethyl-1-(4-methylphenylsulphonyloxy)benzol (65)*

380 mg (1.89 mmol) von Phenol **63** werden in abs. THF (10 ml) gelöst und 83 mg (2.07 mmol) Natriumhydrid in einer Portion zugegeben. Nach 30 min wird zur entstandenen grauen Lösung *p*-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach Rühren über Nacht wird mit Wasser (5 ml) gequench und mit EE (10 ml) verdünnt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie (PE/EE, 25:1) und Umkristallisation aus EtOH ergibt einen weißen Feststoff (450 mg, 67%).

Schmp. 98–100 °C. – DC (PE/EE, 25:1):  $R_f$  = 0.20. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$  = 3051  $\text{cm}^{-1}$  (w, CH), 1599 (s, Aromat), 1345 (s, S=O). –  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.93 (s, H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 (d,  $^4J$  = 1.5 Hz, 1 H, Bromaryl-H), 7.18 (d,  $^4J$  = 1.5 Hz, 1 H, Bromaryl-H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1 H, Tosylaryl-H), 7.75 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1 H, Tosylaryl-H) –  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.50, 19.82, 21.62 (+, Tosylaryl- $\text{CH}_3$  Bromaryl- $\text{CH}_3$ ), 118.31 ( $\times$ , CBr), 123.10 (+, Bromaryl-CH), 128.52, 129.94, 131.31 (+, Tosylaryl-CH, Bromaryl-CH), 129.68, 132.99, 140.74, 145.68, 148.44 ( $\times$ ,  $\text{CCH}_3$ , C-S, C-O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 356 (15) [ $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ], 155 (95) [ $\text{MeArSO}_2$ ] $^+$ , 91 (100), [ $\text{MePhenyl}$ ] $^+$ . –  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrSO}_3$  (355.2): ber. C 50.72, H 4.26, S 9.02; gef. C 50.84, H 4.47, S 9.21.

Strukturbestimmung von (**65**):  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrSO}_3$ ;  $M_r$  = 355.2, triklin, Raumgruppe  $P -1$ , Zellgröße:  $a$  = 8.899 (3),  $b$  = 9.292 (2),  $c$  = 9.347 (3) Å,  $\alpha$  = 78.63 (2),  $\beta$  = 89.35 (3),  $\gamma$  = 85.28 (2)°,  $V$  = 755.1 (4) Å $^3$ ,  $Z$  = 2,  $D_x$  = 1.562  $\text{g/cm}^3$ ,  $\mu$  = 2.864  $\text{mm}^{-1}$ ,  $\theta$ -Bereich: 2.2 bis 24.9°, gefundene Reflexe: 3526, unabhängige Reflexe: 2634 ( $R_{\text{int}}$  = 0.0676), Absorptionskorrektur mit  $\psi$ -scans,  $T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$  = 0.08/0.20, Kristallgröße:  $0.6 \times 0.5 \times 0.4$   $\text{mm}^3$ ,  $T$  = 298 K, 197 Parameter wurden gegen 2632 Reflexe verfeinert; endgültige  $R$ -Werte:  $wR2$  (alle Daten): 0.0826 und  $R1$  [ $I > 2 \sigma(I)$ ]: 0.0298. Größte verbliebene Elektronendichte betrug max/min 0.389/-0.428  $\text{e}\text{\AA}^{-3}$ . Die kristallographischen Daten wurden beim Cambridge Crystallographic Data Center unter der Registriernummer CCDC-100962 hinterlegt.

*5-Brom-2,3-dimethyl-1-tert.-butyldimethylsilylbenzol (66)*

Unter einer Argonatmosphäre werden 5.23 g (26.0 mmol) des Phenols **63** in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden Imidazol (3.72 g, 54.6 mmol) und nach weiteren 5 min *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (4.12 g, 27.3 mmol) addiert. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 ml pH 7-Phosphatpuffer gewaschen und das Waschwasser mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 25$  ml) reextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen (10 ml), mit  $\text{MgSO}_4$

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE) ergibt **66** (7.40 g, 90%) als farbloses Öl.

DC (PE):  $R_f = 0.50$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.19$  [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.99, [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.04 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 2.20 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 6.76 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.90 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, Phenyl-H). –  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$  (315.3): Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet.

#### *2,3-Dimethyl-5-tributylstannyl-1-tert.-butyldimethylsilyloxybenzol (67)*

In einem ausgeheizten Kolben wird abs. THF (40 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Mit einer Spritze werden *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 16.1 ml, 25.8 mmol) und abs. N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (3.00 g, 3.90 ml, 25.8 mmol) zugegeben und für 30 min gerührt. Es wird auf -80 °C gekühlt und das Silan **66** (7.40 g, 23.5 mmol) in 25 ml THF zugetropft. Die entstehende rote Reaktionslösung wird weitere 15 min gerührt, bevor Tributylzinnchlorid (7.3 ml, 27 mmol) zugegeben wird. Nach 3 h wird das Kältebad entfernt und die gelbe Reaktionsmischung über Nacht unter einer Argonatmosphäre gerührt. Die Mischung wird mit EE (100 ml) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung eingesetzt, Ausbeute: 78%<sup>vi</sup>.

DC (PE):  $R_f = 0.80$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.19$  [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.86 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.00 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.26-1.62 (m, 12 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.73 (s, 1 H, Phenyl-H), 6.80 (s, 1 H, Phenyl-H). –  $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{OSiSn}$  (525.4): Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet.

#### *3-Methoxy-2-cyclohexenon (69)*

Verbindung (**69**) wird nach der Vorschrift von Pearson et al.<sup>116</sup> in einer Ausbeute von 77% dargestellt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

#### *4-Methoxy-2-oxo-3-cyclohexencarbonsäuremethylester (70)*

Verbindung **70** wird nach der Vorschrift von Pearson et al.<sup>116</sup> in einer Ausbeute von 43% dargestellt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

#### *2-Trifluormethylsulfonyloxy-4-methoxy-1,3-cyclohexadiencarbonsäuremethylester (71)*

Verbindung **71**<sup>112</sup> wird nach der Vorschrift von Dupré et al.<sup>117</sup> in einer Ausbeute von 73% dargestellt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

#### *2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-4-methoxy-1,3-cyclohexadien-1-carbonsäuremethylester (72)*

5.40 g (17.2 mmol) des Triflats **71** werden in abs. NMP (70 ml) gelöst. 0.44 g (0.43 mmol, 2.5 mol%)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ <sup>132</sup> und 2.18 g (51.5 mmol) wasserfreies LiCl werden addiert

<sup>vi</sup> Anteil des Produktes über spektroskopische Methoden anhand des Integrals über den Methylprotonen bestimmt.

und unter einer Argonatmosphäre unter rühren 20 min entgast. Nach Zugabe des Stannanes **67** (9.92 g, 18.9 mmol) wird im Ölbad auf 60 °C erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird über eine Glasfritte mit Kieselgel filtriert, mit Wasser (2 × 100 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Flash-Chromatographie des schwarzen Öles an Kieselgel (Gradient: PE→PE/EE, 20:1) werden 5.30 g an Produkt **72** erhalten (77%).

DC (PE/EE, 20:1):  $R_f$  = 0.20. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 2953 cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 1697 (s, C=O), 1566 (s, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.18 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.99, [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.10 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.33-2.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.66-2.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 1 H, Olefin-H), 6.44 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.57 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = -4.08 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 12.64 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.48 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.36 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 26.04 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.25, 27.64 (-, CH<sub>2</sub>), 50.62, 54.64 (+, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 99.30 (+, C=C-H), 115.86 (×, Phenyl-C), 116.45, 122.33 (+, Phenyl-CH), 126.28 (×, C-Phenyl), 137.81 (×, Phenyl-C), 140.98 (×, C-C=O), 146.75 (×, Phenyl-C), 153.58 (×, COTBS), 163.56 (×, COMe), 168.62 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 402 (98) [M<sup>+</sup>], 387 (5) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 371 (8) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 313 (100) [M<sup>+</sup>-2CH<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]. – C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si (402.6): ber. C 68.62, H 8.51; gef. C 68.69, H 8.57.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3-hydroxy-4,4-dimethoxy-1-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (73)*

Olefin **72** (5.52 g, 13.7 mmol) wird in abs. MeOH (100 ml) gelöst mit 2.60 g (15.1 mmol) wasserfreier *m*-CPBA<sup>134</sup> 1 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Es wird mit je 100 ml 10%iger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung, 10%iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3.5:1) ergibt 2.89 g (47%) von Produkt **73** in Form eines Öles.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f$  = 0.25. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}$  = 3486 cm<sup>-1</sup> (br., m, OH), 1716 (s, C=O), 1568 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.17, 0.18 [s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.99 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.85-2.05 (m 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.32-2.40 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.58 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.16 (s, 1 H, CHOH), 6.54 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.64 (bs, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.38, -4.32 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 12.33 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.15 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.24 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 23.52 (-, CH<sub>2</sub>), 25.30 (-, CH<sub>2</sub>), 25.72 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 48.11, 48.89, 51.46 (+, OCH<sub>3</sub>), 69.99 (+, CHOH), 100.23 (×, Ketal-C), 115.92, 121.79 (+, Phenyl-CH), 126.95, 130.08 (×, Phenyl-C, C-C=O), 137.82, 138.05, 141.99 (×, Phenyl-C, C-C-H), 153.44 (×, COTBS), 170.02 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 450 (10) [M<sup>+</sup>], 389 (22) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>-2 CH<sub>3</sub>], 330 (100) [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>-2 CH<sub>3</sub>]. – C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Si (450.6): ber. C 63.97, H 8.50; gef. C 63.70, H 8.44.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-4,4-dimethoxy-3-oxo-1-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (74)*

In einem ausgeheizten Kolben wird unter einer Argonatmosphäre Oxalylchlorid (0.94 g, 0.63 ml, 7.4 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.3 ml) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Man tropft langsam eine Lösung von Dimethylsulfoxid (1.25 g, 1.13 ml, 16.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml) zu und läßt die Reaktionsmischung 30 min bei -78 °C rühren. Dann wird eine Lösung von **73** (2.77 g, 6.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) zugetropft. Nach 30 min wird Triethylamin (3.11 g, 4.27 ml, 30.7 mmol) zugegeben und nach weiteren 15 min wird das Kühlbad entfernt. Man läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen, tropft 10 ml Wasser zu und läßt 15 min rühren. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 4.5:1) ergibt 2.54 g (92%) von **74** als gelbes Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.41$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2955 \text{ cm}^{-1}$ , (s, CH<sub>2</sub>), 1727 (C=O), 1706 (C=O), 1571 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.20$  [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.00 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.11 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.45 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.50 (bs, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -3.33$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 13.40 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.18 (×, SiMe<sub>3</sub>), 21.20 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 26.34 (-, CH<sub>2</sub>), 26.79 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.90 (-, CH<sub>2</sub>), 50.80, 53.02 (+, OCH<sub>3</sub>), 97.48 (×, Ketal-C), 118.43, 124.28 (+, Phenyl-CH), 128.69, 132.39 (×, Phenyl-C), 138.38, 138.75 (×, Phenyl-C, C-Phenyl), 147.07 (×, C-C=O), 154.22 (×, COTBS), 169.98 (×, C=O, Ester), 193.47 (×, C=O, Keton). – MS (EI)  $m/z$  (%): 448 (23) [M<sup>+</sup>], 389 (28), [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 360 (100), [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>O]. – C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si (448.6): ber. C 64.25, H 8.03; gef. C 64.18, H 8.16.

*Trimethylsilylacetylen (75)*

Verbindung **75** wird nach einer Vorschrift von Holmes und Sporikou<sup>135</sup> in 70% Ausbeute dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-4,4-dimethoxy-3-hydroxy-3-(2-trimethylsilyl-1-ethinyl)-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (76)*

Trimethylsilylacetylen **75** (0.69 g, 7.1 mmol) wird unter Argonatmosphäre in einem ausgeheizten Kolben in abs. THF (18 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird tropfenweise *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 4.2 ml, 6.8 mmol) zugegeben. Nach 45 min wird **74** (2.54 g, 5.66 mmol) in THF (10 ml) über eine Doppelnadel übergeführt. Die Reaktionsmischung wird weitere 2 h gerührt und mit 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet. Die wäßrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das

Rohprodukt, welches als gelbes Öl anfällt, wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 6:1). Man erhält 2.68 g (87%) des Produktes **76** als zähes gelbes Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.53$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3514 \text{ cm}^{-1}$  (br., m, OH), 2958 (m, CH<sub>2</sub>), 2171 (w, Acetylen), 1719 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.13$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.15, 0.16 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.07 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.09-2.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.38-2.42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (s, 1 H, OH), 3.38 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.54 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.74 (bs, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.33$ ,  $-4.28$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],  $-0.42$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.34 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.13 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.28 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 24.80 (–, CH<sub>2</sub>), 25.76 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.63 (–, CH<sub>2</sub>), 49.51, 51.41 (+, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 73.85 (×, C-OH), 92.75 (×, C-SiMe<sub>3</sub>), 99.09 (×, Ketal-C), 104.09 (×, Acetylen-C), 118.11, 124.13 (+, Phenyl-CH), 126.71, 129.10 (×, Phenyl-C, C-C=O), 134.39, 136.92 (×, Phenyl-C, Phenyl-C), 144.41 (×, C-Phenyl), 152.71 (×, COTBS), 169.61 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 546 (12) [M<sup>+</sup>], 458 (46) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>O], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Si (546.8): ber. C 63.70, H 8.48; gef. C 63.54, H 8.56.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3,4,4-trimethoxy-3-(2-trimethylsilyl-1-ethinyl)-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (77)*

2.68 g (4.90 mmol) von Alkohol **76** werden in abs. THF gelöst (30 ml) und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung werden 153 mg (6.38 mmol) Natriumhydrid und nach 5 min 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on (1.68 g, 1.61 ml, 14.7 mmol) und Methyljodid (2.78 g, 1.22 ml, 19.6 mmol) gegeben. Nach weiteren 15 min wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h wird wieder auf 0 °C gekühlt und die Reaktionsmischung vorsichtig mit pH 7-Phosphatpuffer (20 ml) gequencht. Es wird mit EE (30 ml) verdünnt und nach der Phasentrennung die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 7:1) ergeben 2.50 g (91%) des Produktes **77**.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.67$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2958 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 2167 (w, Acetylen), 1720 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.09$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.17, 0.18 [s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.01 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.09 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.11-2.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.41-2.45 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.59 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1 H, Phenyl-H), 6.67 (bs, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -3.32$ ,  $-3.23$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.50 [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 13.38 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.17 (×, SiMe<sub>3</sub>), 21.13 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 26.02 (–, CH<sub>2</sub>), 26.82 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.12 (–, CH<sub>2</sub>), 51.15, 51.22, 52.32, 55.60 (+, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 80.56 (×, COCH<sub>3</sub>), 98.84 (×, C-SiMe<sub>3</sub>), 101.90 (×, Ketal-C), 102.45 (×, Acetylen-C), 118.91, 125.56 (+, Phenyl-CH), 127.20, 130.42 (×, Phenyl-C, C-C=O), 136.44, 137.57 (×, Phenyl-C, Phenyl-C), 144.86 (×, C-Phenyl), 153.52 (×, COTBS), 170.76

( $\times$ , C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 560 (10) [ $M^+$ ], 472 (50) [ $M^+ - C_4H_9 - CH_3O$ ], 73 (100) [ $Si(CH_3)_3$ ] $^+$ . –  $C_{30}H_{48}O_6Si_2$  (560.9): ber. C 64.24, H 8.63; gef. C 63.85, H 8.69.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3-(1-ethinyl)-3,4,4-trimethoxy-1-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (78)*

Acetylen **77** (2.50 g, 4.46 mmol) wird in einem Gemisch aus THF/Wasser/EtOH (45 ml, 4:1:1 gelöst) und bei 0 °C mit  $AgNO_3$  (3.03 g, 17.8 mmol) gerührt. Nach 25 min wird KCN (2.03 g, 31.2 mmol) zugegeben und nach weiteren 5 min wird das Eisbad entfernt. Die weiße Suspension wird 1 h gerührt, bevor mit EE (200 ml) verdünnt und mit Wasser (50 ml) gewaschen wird. Die wäßrige Phase wird mit EE (2  $\times$  50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, mit  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 6:1) wird das anfallende Rohprodukt gereinigt. Man erhält 2.1 g (96%) des Produktes.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f$  = 0.52. – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2951  $cm^{-1}$  (m,  $CH_2$ ), 2244 (w, Acetylen), 1721 (s, C=O). –  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.16, 0.18 [s, 3 H,  $Si(CH_3)_2$ ], 0.99 [s, 9 H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 2.08 (s, 3 H, Phenyl- $CH_3$ ), 2.15-2.16 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.17 (s, 3 H, Phenyl- $CH_3$ ), 2.41-2.45 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.70 (s, 1 H, Acetylen-H), 3.16 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.37 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.41 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.43 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 6.65 (s, 1 H, Phenyl-H), 6.65 (s, Phenyl-H). –  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -4.39, -4.35 [+ ,  $Si(CH_3)_2$ ], 12.36 (+, Phenyl- $CH_3$ ), 18.18 ( $\times$ ,  $SiMe_3$ ), 20.05 (+, Phenyl- $CH_3$ ), 24.97 (-,  $CH_2$ ), 25.79 [+ ,  $SiC(CH_3)_3$ ], 26.19 (-,  $CH_2$ ), 50.26, 50.30, 51.34, 54.88 (+,  $OCH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ), 79.50, 80.05, 80.20 ( $\times$ ,  $COCH_3$ , Acetylen-C), 100.79 ( $\times$ , Ketal-C), 117.72, 124.43 (+, Phenyl-CH), 126.37, 129.77 ( $\times$ , Phenyl-C, C-C=O), 134.90, 136.93, 143.46 ( $\times$ , Phenyl-C, C-Phenyl), 152.55 ( $\times$ , COTBS), 169.59 ( $\times$ , C=O). – MS (EI)  $m/z$  (%): 488 (13) [ $M^+$ ], 400 (55) [ $M^+ - C_4H_9 - CH_3O$ ], 73 (100) [ $Si(CH_3)_3$ ] $^+$ . –  $C_{27}H_{40}O_6Si$  (488.7): ber. C 66.36, H 8.25; gef. C 66.07, H 8.28.

*[4-Chlor-3-(Z)-buten-1-ynyl]-trimethylsilan (79)*

Verbindung **79** wird nach einer Vorschrift von Kende<sup>122a</sup> dargestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3,4,4-trimethoxy-3-[(Z)-6-trimethylsilyl-3-hexen-1,5-diinyl]-1-cyclohexen-1-carbonsäuremethylester (80) und Methyl-2-(3-tert.-butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3-{4-[2-(3-tert.-butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-1,6,6-trimethoxy-3-methyloxycarbonyl-2-cyclohexenyl]-1,3-butadiinyl}-3,4,4-trimethoxy-1-cyclohexen-1-carboxylat (81)*

Zu einer Lösung des Acetylens **78** (2.10 g, 4.30 mmol) in entgastem abs. Benzol (50 ml) werden bei 0 °C Kupfer(I)-iodid (123 mg, 0.640 mmol),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ <sup>132</sup> (111 mg, 0.110 mmol), absolutes *n*-Butylamin (1.57 g, 2.10 ml, 21.5 mmol) und Vinylchlorid **78** (0.820 g, 5.20 mmol) gegeben. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionslösung 20 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Die Lösung wird mit  $Et_2O$  (200 ml) verdünnt und mit Wasser (2  $\times$  30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, mit  $MgSO_4$  getrocknet



und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie (PE/EE, 8:1) an Kieselgel erhält man das Produkt **80** (2.0 g, 76%) und die dimeren Verbindung **81** (0.25 g, 6%).

**80**: DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.44$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2953 \text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>2</sub>), 2143 (w, Acetylen), 1721 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.13$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.25 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.05 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.10 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.16-2.22 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.52-2.58 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.1 Hz, 1 H, Olefin-H), 5.46 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.1 Hz, 1 H, Olefin-H), 7.06 (s, 1 H, Phenyl-H), 7.07 (s, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.39, -4.35$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],  $-0.39$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.43 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.18 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.08 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 25.08 (-, CH<sub>2</sub>), 25.88 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.70 (-, CH<sub>2</sub>), 50.23, 50.35, 51.27, 55.11 (+, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 80.07, 89.32, 93.37, 100.88, 102.00, 102.67 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 117.62, 119.34, 119.65, 124.48 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 126.08, 129.23 (×, Phenyl-C, C-C=O), 134.82, 136.65 (×, Phenyl-C), 143.86 (×, C-Phenyl), 152.38 (×, COTBS), 169.33 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 610 (8) [M<sup>+</sup>], 579 (8) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O], 522 (12) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>O], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si (610.9): ber. C 66.84, H 8.25; gef. C 66.30, H 8.32.

**81**: DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.15$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2950 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 2149 (w, Acetylen), 1722 (s, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.28/0.29, 0.30, 0.40$  [s, 12 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.07/1.08 [s, 18 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.94-2.00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.03-2.08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.09/2.10 (s, 6 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.15/2.16 (s, 6 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.36-2.52 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.10/3.12, 3.15/3.16, 3.31, 3.41/3.42 (s, 24 H, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02/7.03 (s, 2 H, Phenyl-H), 7.20/7.30 (s, 2 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.35$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 12.33 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.22 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.01 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 25.04 (-, CH<sub>2</sub>), 25.04 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.32 (-, CH<sub>2</sub>), 50.28, 51.36, 55.17, 55.22 (+, OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 75.51, 80.18, 98.96, 101.03 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 117.45, 124.38 (+, Phenyl-CH), 126.38, 130.09, 134.73, 136.89 (×, Phenyl-C, C-C=O), 143.07 (×, C-Phenyl), 152.63 (×, COTBS), 169.41 (×, C=O). – MS (EI) *m/z* (%): 960 (4) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 886 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>O], 73 (48) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 57 (30) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>O<sub>12</sub>Si<sub>2</sub> (975.4): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*2-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-3,4,4-trimethoxy-3-[(Z)-6-trimethylsilyl-3-hexen-1,5-diinyl]-1-cyclohexenylmethanol (82)*

Zu einer Lösung von Methylester **80** (1.26 g, 2.06 mmol) in abs. Toluol (45 ml) wird bei -78 °C langsam DIBAL-H (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4.55 ml, 4.55 mmol) getropft. Nach 1 h wird EE (2 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Et<sub>2</sub>O (100 ml) verdünnt und mit ges. Tartratlösung gewaschen (2 × 100 ml). Die wäßrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (2 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen (20 ml), mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-

Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 3:1) ergibt 1.04 g (86%) Alkohol **82** als farbloses Öl.

DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.22$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3444 \text{ cm}^{-1}$  (br., s, OH), 2958 (s, CH<sub>2</sub>), 2146 (w, Acetylen), 1569 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.13$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.23 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.05 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.13 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.26-2.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.37-2.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 5.44 (d, <sup>3</sup>*J* = 11 Hz, 1 H, Olefin-H), 5.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 11 Hz, 1 H, Olefin-H), 6.97 (s, 2 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = -4.24$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -0.48 [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.38 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.28 (×, SiMe<sub>3</sub>), 20.12 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 25.21 (-, CH<sub>2</sub>), 25.88 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.75 (-, CH<sub>2</sub>), 49.65, 50.43, 55.15 (+, OCH<sub>3</sub>), 63.85 (-, CH<sub>2</sub>OH), 80.43, 89.80, 96.18, 102.22, 103.01 (×, COMe, Acetylen-C, Ketal-C), 119.00, 119.06, 120.28, 125.92 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 135.78, 136.36, 137.05, 137.18, (×, Phenyl-C, C-CH<sub>2</sub>OH, C-Phenyl), 153.32 (×, COTBS). – MS (EI) *m/z* (%): 550 (12) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH], 463 (20) [550-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-2 CH<sub>3</sub>], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 57 (83) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (582.9): ber. C 68.00, H 8.65; gef. C 67.76, H 8.99.

*5-{5a-Hydroxymethyl-2,3,3-trimethoxy-2-[(Z)-6-trimethylsilyl-3-hexen-1,5-diinyl]-perhydrobenzo[b]oxiren-1-yl}-1-tert.-butyldimethylsilyl-2,3-dimethylphenol* (**83** und **84**)

Dinatriumhydrogenphosphat Dodekahydrat (1.8 g, 5.2 mmol) und wasserfreie *m*-CPBA<sup>134</sup> (0.22 g, 1.29 mmol) werden bei 0 °C zu einer Lösung aus **82** (0.50 g, 0.86 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Et<sub>2</sub>O (20 ml) verdünnt, mit 20%iger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung (2 × 10 ml), 10%iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Es wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 6:1) ergibt die Diastereomere **83** (0.31 g, 60%) und **84** (0.05 g, 10%).

**83**: DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.30$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu}_{\max} = 3441 \text{ cm}^{-1}$  (br., s, OH), 2957 (s, CH<sub>2</sub>), 2146 (w, Acetylen), 1463 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-[D<sub>6</sub>], 70 °C):  $\delta = 0.14$  [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.17 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.99 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.64-1.70 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.82-1.88 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.91-1.98 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.05-2.10 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.29 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.66-5.70 (m, 1 H, Olefin-H), 5.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 11 Hz, 1 H, Olefin-H), 6.63 (bs, 1 H, Phenyl-H), 6.72 (bs, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-[D<sub>6</sub>]):  $\delta = 4.64/4.44$  [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.45 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.00, 17.85, 19.81, 21.24, 22.24 (Phenyl-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, SiCMe<sub>3</sub>), 25.61 [SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 48.31/48.48, 50.56/50.89, 53.20 (OCH<sub>3</sub>), 64.08/64.70, 65.02/65.95 (Oxiran-C), 68.68 (CH<sub>2</sub>OH), 79.17, 79.49 (COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C), 90.00, 91.13, 95.31, 100.04, 102.38 (Acetylen-C, Phenyl-CH, Ketal-C), 118.63, 120.17 (Phenyl-CH, Olefin-CH), 124.40, 125.03, 125.03, 135.40/135.65 (Phenyl-C, Olefin-CH, C-Phenyl), 151.15/151.88 (COTBS). – MS (EI) *m/z* (%): 598 (1) [M<sup>+</sup>], 567 (14) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 493 [M<sup>+</sup>-MeOH-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 105 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+MeOH]<sup>+</sup>, 73 (74) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (598.9): ber. C 66.18, H 8.41; gef. C 65.97, H 8.67.

**84**: DC (PE/EE, 3:1):  $R_f = 0.26$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.10$  [s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.26 [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.06 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.81-1.88 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07/2.08 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 2.12-2.24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14/2.15 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 3.08/3.13 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.22/3.24 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44/3.47 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.47 (d,  $^3J = 11$  Hz, 1 H, Olefin-H), 5.64 (d,  $^3J = 11$  Hz, 1 H, Olefin-H), 7.09 (s, 1 H, Phenyl-H), 7.26 (s, 1 H, Phenyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -4.53/-4.33$  [+ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], -0.53/0.50 [+ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 12.00 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 18.26 ( $\times$ ,  $\text{SiMe}_3$ ), 19.99/20.10 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 23.31/23.39, 24.20/24.42 (-,  $\text{CH}_2$ ), 25.87 [+ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 48.64/49.02, 50.67/50.85, 53.71/53.80 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 65.58/65.84, 67.19/68.03, 70.26/70.37 ( $\times$ , Oxiran-C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 81.79/82.18, 87.07/87.23, 92.93/93.21, 100.73/100.89, 102.48/102.56, 102.90/102.97 ( $\times$ ,  $\text{COCH}_3$ , Acetylen-C, Ketal-C), 117.45/118.14, 119.82, 120.29/120.45, 122.93/124.22 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 126.86, 133.89, 137.35/137.51 ( $\times$ , Phenyl-C, C-Phenyl), 152.99/153.66 (COTBS). – MS (EI)  $m/z$  (%): 598 (2) [ $\text{M}^+$ ], 567 (46) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 493 [ $\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 105 (100) [ $\text{Si}(\text{CH}_3)_3 + \text{MeOH}$ ] $^+$ , 73 (54) [ $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ] $^+$ . –  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2$  (598.9): Wegen der geringen Substanzmenge mußte auf eine Elementaranalyse verzichtet werden.

*5a-(3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-4,4,5-trimethoxy-5-[(Z)-6-trimethylsilyl-3-hexen-1,5-diinyl]perhydrobenzo[b]oxiren-1a-carbaldehyd (85) und (86)*;

Arbeitsvorschrift für die Allylalkohole **83** und **84**

Zu einer Lösung aus Dess-Martin-Periodinan (0.26 g, 0.62 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) wird eine Lösung des Alkohols **83** (0.31 g, 0.52 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) getropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 ml) und 20%ige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 ml) zugegeben. Nach 15 min wird  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 ml) addiert und die organische Phase wird mit 20%iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung ( $2 \times 20$  ml), 10%iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (20 ml) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen (20 ml). Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 10:1) ergibt **85** (0.28 g, 91%) als farbloses Öl.

**85**: DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.54$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2924$   $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 2143 (w, Acetylen), 1725 (s,  $\text{C=O}$ ), 1465 (m, Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.12$  [s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.22/0.23 [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.03 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.66 (dd,  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.76 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3 H, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 2.22-2.30 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.50-2.59 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.23 (d,  $^3J = 11.1$  Hz, 1 H, Olefin-H), 5.27 (d,  $^3J = 11.1$  Hz, 1 H, Olefin-H), 7.09 (bs, 2 H, Phenyl-H), 8.83 (s, 1 H, Aldehyd-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -4.47$  [+ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], -0.43 [+ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 12.23 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 18.48 ( $\times$ ,  $\text{SiCMe}_3$ ), 19.34 (-,  $\text{CH}_2$ ), 20.26 (+, Phenyl- $\text{CH}_3$ ), 21.70 (-,  $\text{CH}_2$ ), 26.22 [+ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 49.02, 51.88, 54.47 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 66.73, 70.47 (Oxiran-C), 80.89, 92.14, 95.10, 101.04, 102.36, 102.71 ( $\times$ ,  $\text{COCH}_3$ , Acetylen-C, Ketal-C), 119.08, 119.55, 120.34, 127.09 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 131.98, 134.56, 137.62 ( $\times$ , Phenyl-C, C-Phenyl), 153.28 (COTBS), 199.05 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 596 (3) [ $\text{M}^+$ ], 567 (28) [ $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ],

536 (18) [ $M^+$ -CHO-CH<sub>3</sub>O], 105 (100) [ $Si(CH_3)_3+MeOH]^+$ , 73 (94) [ $Si(CH_3)_3]^+$ . – HRMS (C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>;  $M^+$ -CHO): ber. 567.2965; gef. 567.2961.

**86**: Ausbeute: 71%. – DC (PE/EE, 6:1):  $R_f$  = 0.52. – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.10 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.25 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.03 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.70-1.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.02-2.08 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.56-2.64 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.50 (d, <sup>3</sup> $J$  = 11.1 Hz, 1 H, Olefin-H), 5.58 (d, <sup>3</sup> $J$  = 11.1 Hz, 1 H, Olefin-H), 7.05 (bs, 1 H, Phenyl-H), 7.34 (bs, 1 H, Phenyl-H), 8.87 (s, 1 H, Aldehyd-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = -4.33 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -0.54 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 12.34 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.25 (×, SiCMe<sub>3</sub>), 19.36 (-, CH<sub>2</sub>), 19.96 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 23.67 (-, CH<sub>2</sub>), 25.82 [+ , SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 49.06, 50.63, 54.10 (+, OCH<sub>3</sub>), 71.12 (×, Oxiran-C), 87.68, 92.41, 100.82, 102.75, 102.96 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 119.86, 120.36, 128.31 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 128.35, 131.99, 137.86 (×, Phenyl-C, C-Phenyl), 154.31 (COTBS), 199.54 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 596 (1) [ $M^+$ ], 567 (16) [ $M^+$ -CHO], 536 (10) [ $M^+$ -CHO-CH<sub>3</sub>O], 105 (100) [ $Si(CH_3)_3+MeOH]^+$ , 73 (76) [ $Si(CH_3)_3]^+$ . – C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (596.9): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

*14-(3-Hydroxy-4,5-dimethylphenyl)-9,10,10-trimethoxy-13-oxatricyclo[7.3.2.0<sup>1,14</sup>]-tetradec-5-en-3,7-diin-2-ol* (**88**) und *5-[(Z-3-Hexen-1,5-diinyl)-5a-(3-hydroxy-4,5-dimethylphenyl)-4,4,5-trimethoxyperhydrobenzo[*b*]oxiren-1a-carbaldehyd* (**87** und **89**)

Eine Lösung von Aldehyd **85** (280 mg, 0.47 mmol) in abs. THF (50 ml) wird mit Molekularsieb (4 Å, 0.23 g) bei -20 °C gerührt. TBAF-Lösung (0.1 M in THF, 1 h mit Molekularsieb 4 Å gerührt, 230 µl, 23 µmol) wird addiert und nach 1 h wird weitere TBAF-Lösung (1.0 M in THF ≤ 5% Wasser, 0.98 ml, 0.98 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit pH 7-Phosphatpuffer gequench (10 ml) und mit Et<sub>2</sub>O (250 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser (25 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, Gradient 3.5:1→1.5:1) ergeben 100 mg von Aldehyd **87** und 60 mg eines Rohprodukts, daß durch präparative HPLC (EE/*n*-Hexan, 1:1, Flußrate: 6 ml/min, Auftragsmenge: 20 mg, Säule: MN LiChrosorb Si 60 (5 µm) Hibar-Merck, Pumpe: LC-10AT Shimadzu) gereinigt wird. Man erhält 24 mg (12%) von **88** in als gelbes Öl, das im Kühlschrank langsam kristallisiert.

**88**: DC (PE/EE, 1:1):  $R_f$  = 0.23. – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.86-1.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.46-2.58 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.82 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.12/3.15 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.32/3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.40/3.43 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.24/4.42 (s, 1 H, CHOH), 5.36-5.47 (m, 2 H, Olefin-H), 5.48 (s, 1 H, Phenyl-OH), 7.35/7.42 (s, 1 H, Phenyl-H), 7.58/7.67 (s, 1 H, Phenyl-H). – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C-H-Korrelation, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.02/11.27 (Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.82/20.35 (Phenyl-CH<sub>3</sub>), 48.46/50.89, 53.04/54.55, 56.93/57.15 (OCH<sub>3</sub>), 53.04/67.00 (CHOH), 113.74/115.54, 122.65, 122.91,

124.69/125.04 (Phenyl-CH, Olefin-CH). – MS (ESI): 469  $[M-1+AcOH]^-$ , 409  $[M-1]^-$ . – HRMS<sup>vii</sup> ( $C_{24}H_{26}O_6Na$ ): ber. 433.1683; bef.: 433.1677.

Strukturbestimmung von **88**:  $C_{24}H_{26}O_6$ ;  $M_r = 410.4$ , triklin, Raumgruppe P -1, Zellgröße:  $a = 7.681$  (3),  $b = 7.993$  (3),  $c = 17.104$  (6) Å,  $\alpha = 84.51$  (4),  $\beta = 82.63$  (4),  $\gamma = 76.78$  (4)°,  $V = 1001.4$  (6) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.348$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu = 0.096$  mm<sup>-1</sup>,  $\theta$ -Bereich: 2.8 bis 22.5°, gefundene Reflexe: 5475, unabhängige Reflexe: 2496 ( $R_{int} = 0.1004$ ), Kristallgröße:  $0.8 \times 0.5 \times 0.5$  mm<sup>3</sup>,  $T = 298$  (2) K, 330 Parameter wurden gegen 2496 Reflexe verfeinert; endgültige R-Werte:  $wR2$  (alle Daten): 0.1645 und  $R1$  [ $I > 2 \sigma(I)$ ]: 0.0586. Größte verbliebene Elektronendichte betrug max/min 0.267/-0.262 eÅ<sup>-3</sup>.

**87**: DC (PE/EE, 1:1):  $R_f = 0.53$ . – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 1.73$ -1.79 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.18-2.26 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.43-2.48 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.49-2.57 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.82-2.88 (m, 1 H, Acetylen-H), 3.14 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.16 (dd, <sup>3</sup> $J = 10.9$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.1$  Hz, 1 H, Olefin-H), 5.25 (dd, <sup>3</sup> $J = 10.9$  Hz, <sup>5</sup> $J = 0.8$  Hz, 1 H, Olefin-H), 7.00 (bs, 2 H, Phenyl-H), 8.84 (s, 1 H, Aldehyd-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 13.71$  (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.21 (-, CH<sub>2</sub>), 19.74 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 20.39 (-, CH<sub>2</sub>), 48.70, 51.50, 54.08 (+, OCH<sub>3</sub>), 66.90 (×, Oxiran-C), 83.68 (+, Acetylen-CH), 80.92, 84.68, 91.63, 100.50, 100.90 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 112.71, 115.48, 118.56, 121.44 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 127.28, 134.11 (×, Phenyl-C, C-Phenyl), 199.45 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 381 (14)  $[M^+-CHO]$ , 350 (6)  $[M^+-CHO-CH_3O]$ , 149 (16)  $[Ar-OH-CO]^+$ . –  $C_{24}H_{26}O_6$  (410.5): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

**89**: Die Reaktion wird entsprechend der oben aufgeführten Arbeitsvorschrift mit Verbindung **86** durchgeführt. Ausbeute: 68%.

DC (PE/EE, 1:1):  $R_f = 0.56$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{max} = 2920$  cm<sup>-1</sup> (s, CH<sub>2</sub>), 2093 (w, Acetylen), 1724 (s, C=O), 1455 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 1.72$ -1.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.03-2.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.86-2.91 (m, 1 H, Acetylen-H), 3.02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (bs, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.35 (d, <sup>3</sup> $J = 10.1$  Hz, 1 H, Olefin-H), 5.54-5.62 (m, 1 H, Olefin-H), 7.36 (s, 1 H, Phenyl-H), 7.40 (s, 1 H, Phenyl-H), 8.88 (bs, 1 H, Aldehyd-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 13.99$  (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 19.34 (-, CH<sub>2</sub>), 19.87 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 20.76 (-, CH<sub>2</sub>), 48.30, 51.76, 53.78 (+, OCH<sub>3</sub>), 68.34 (×, Oxiran-C), 85.53 (+, Acetylen-CH), 81.03, 81.49, 87.31, 100.52 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 114.55, 120.02, 121.12, 126.91 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 127.52, 131.62, 138.06, 154.69 (×, Phenyl-C, C-Phenyl), 199.14 (+, Aldehyd-C). – MS (EI)  $m/z$  (%): 381 (38)  $[M^+-CHO]$ , 350 (14)  $[M^+-CHO-CH_3O]$ , 149 (14)  $[Ar-OH-CO]^+$ . –  $C_{24}H_{26}O_6$  (410.5): Eine korrekte Elementaranalyse konnte wegen der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden.

<sup>vii</sup> Die hochaufgelöste Masse wurde über Peakmatching-Methode mit Nitrobenzylalkohol als Vergleichssubstanz ermittelt.  $M^+$ -Peak ist das Natriumaddukt, als Faktor wurde 1.062256 berechnet.

*5-[(Z-3-Hexen-1,5-diinyl)-5a-(3-tert.-butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethylphenyl)-4,4,5-trimethoxyperhydrobenzo[b]oxiren-1a-carbaldehyd (90)*

Acetylen **90** (0.26 g, 0.44 mmol) wird in einem Gemisch aus THF/Wasser/EtOH (10 ml, 4:1:1) gelöst und bei 0 °C mit AgNO<sub>3</sub> (295 mg, 1.74 mmol) versetzt. Nach 25 min wird KCN (0.20 g, 0.35 mmol) zugegeben und nach weiteren 5 min wird das Eisbad entfernt. Die weiße Suspension wird 1 h gerührt, bevor mit EE (125 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 15 ml) und ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen wird. Es wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE, 6:1) wird das anfallende Rohprodukt gereinigt. Man erhält 190 mg (83%) des Produktes.

DC (PE/EE, 6:1):  $R_f = 0.39$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max} = 2955 \text{ cm}^{-1}$  (s, CH<sub>2</sub>), 2095 (w, Acetylen), 1725 (s, C=O), 1471 (m, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.16/0.19$  [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.99 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.62-1.73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.99 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3 H, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 2.17-2.26 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.47-2.56 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, Acetylen-H), 3.08 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.09 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, Olefin-H), 5.20 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.9 Hz, 1 H, Olefin-H), 6.95 (s, 1 H, Phenyl-H), 7.11 (s, 1 H, Phenyl-H), 8.87 (s, 1 H, Aldehyd-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = -4.50/4.35$  [+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 12.30 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 18.24 (×, SiCMe<sub>3</sub>), 19.10 (-, CH<sub>2</sub>), 20.05 (+, Phenyl-CH<sub>3</sub>), 21.39 (-, CH<sub>2</sub>), 25.80 [+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 48.38, 51.65, 54.18 (+, OCH<sub>3</sub>), 66.57, 71.12 (×, Oxiran-C), 80.85, 84.62, 95.00, 100.91 (×, COCH<sub>3</sub>, Acetylen-C, Ketal-C), 118.46, 120.88, 127.47 (+, Phenyl-CH, Olefin-CH), 127.52, 134.44 (×, Phenyl-C, C-Phenyl), 153.33 (×, COTBS), 199.27 (+, Aldehyd-C). – MS (EI) *m/z* (%): 524 (2) [M<sup>+</sup>], 495 (84) [M<sup>+</sup>-CHO], 105 (100) [Phenyl]<sup>+</sup>. – C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si (524.7): Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

### 5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Zugangsvarianten zu substituierten Cyclohexenyl- und Cyclohexenonderivaten untersucht. Ausgehend von diesen Verbindungen sollten stabile, Dynemicin-ähnliche Endiine aufgebaut werden, die nach Aktivierung über den *Trigger* in reaktive Endiinsysteme überführt werden können. Für den Aufbau der Edukte wurden unterschiedliche Strategien verfolgt, die noch einmal kurz zusammengefaßt werden.

#### 5.1.1 Der D-(-)-Chinasäure-Zugang

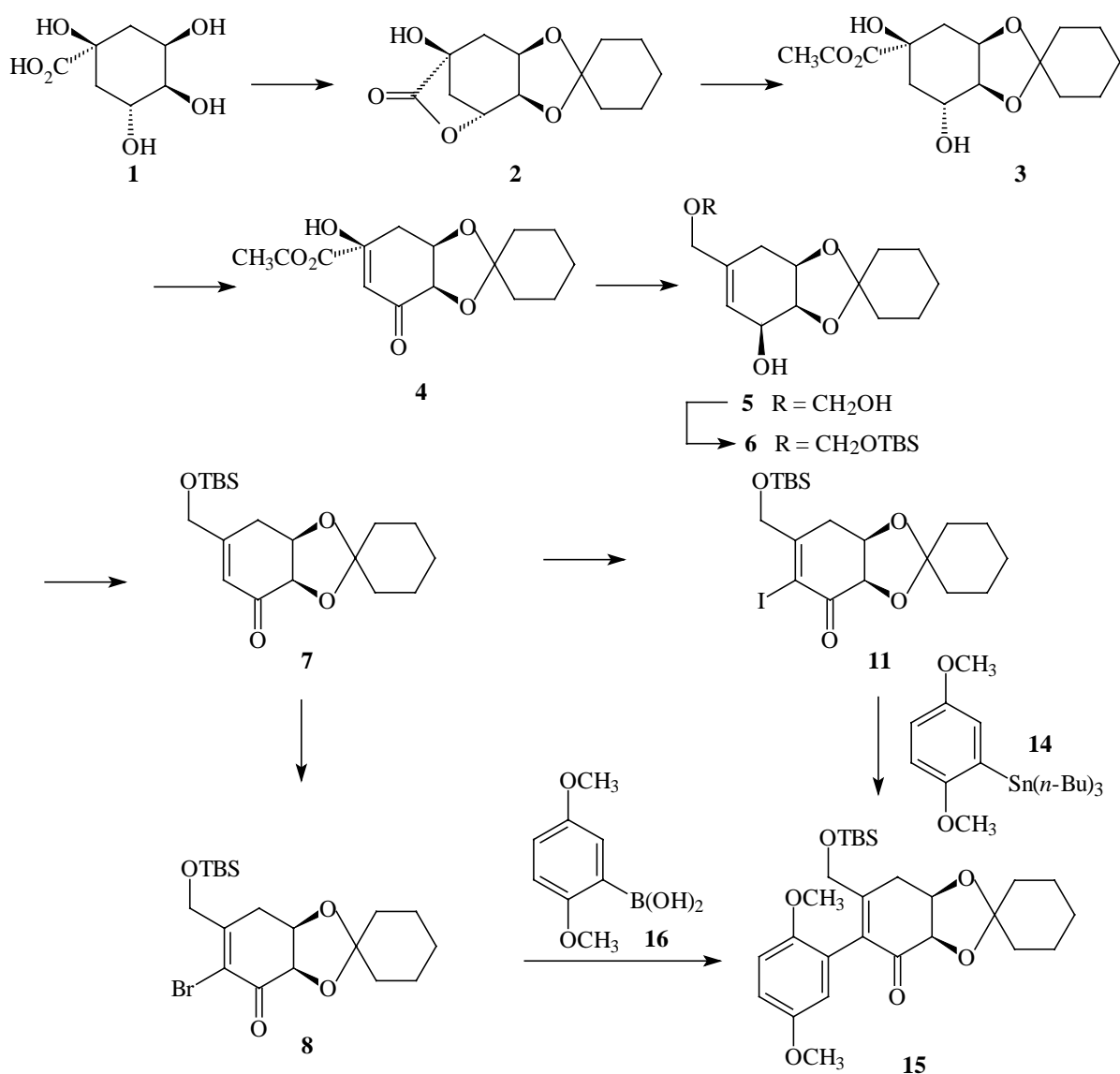


Abbildung 77 Synthese der Verbindung **15**

Die Darstellungsvariante aus D-(-)-Chinasäure **1** sollte zeigen, inwieweit aus dem chiralen Edukt ein Enon generiert und aus diesem eine dynemicinanaloge Verbindung dargestellt werden kann. Dabei wurde mit der Synthese von **15** (Abbildung 77) ein wichtiger Teilerfolg erzielt. Diese Zugangsvariante weist aber auch die Grenzen der Kupplungsreaktionen auf, da das sterisch anspruchsvolle Edukt nur in geringen Ausbeuten umgesetzt werden konnte. Diese Tatsache erlaubte nicht die Fortführung dieser Syntheseroute.

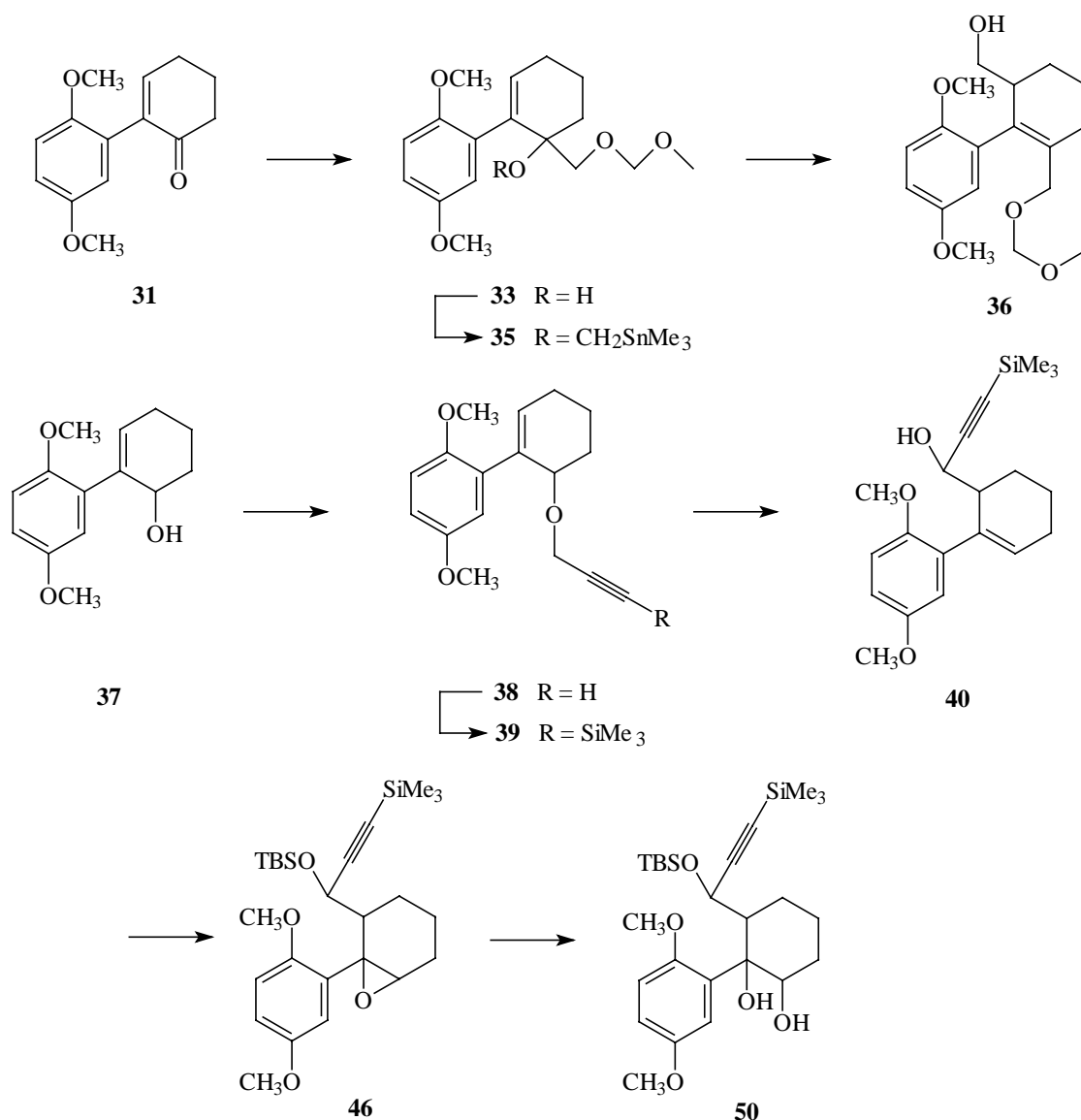
#### 5.1.2 Der Diels-Alder-Zugang

Der Diels-Alder-Zugang erschien als eine wichtige Variante, um zu hochfunktionalisierten Cyclohexylderivaten zu gelangen. Diese stellen geeignete Edukte für die Darstellung von dynemicinanalogen Verbindungen dar. Es sollte die interessante Möglichkeit eröffnen werden, durch die Variation der Edukte der Diels-Alder-Reaktion die Wirksamkeit der aus ihnen hergestellten Endiin zu erhöhen. Um die Vorteile dieser Zugangsvariante hervorzuheben, wurden die Ergebnisse der Untersuchungen, obwohl sie nicht zum erwünschten Erfolg führten, in diese Arbeit aufgenommen.

#### 5.1.3 Der Zugang durch Wittig-Umlagerung

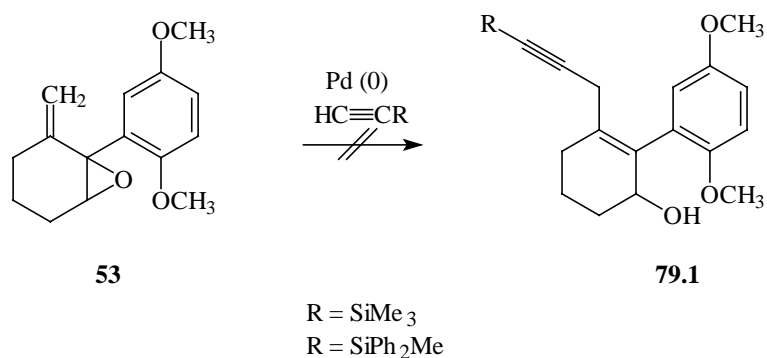
Die Untersuchungen der Kupplungsreaktion von Derivaten der D-(-)-Chinasäure zeigten, daß die geschützte Hydroxymethylseitenkette durch sterische Hinderung nur einen geringen Umsatzgrad zulassen. Mit der Zugangsvariante über die Wittig-Umlagerung sollte ein anderes Konzept verfolgt werden, um die Seitenkette einzuführen. Mit der Synthese des Alkohols **36** (als Vorstufe des Aldehyds für die Homologisierung) und des Diols **50** (als Vorstufe eines Enons, Abbildung 78) wurde die Anwendbarkeit dieser Variante nachgewiesen, obwohl die geringen Ausbeuten die Fortführung nicht erlaubten.



Abbildung 78 Synthese des Alkohols **36** und des Diols **50**

#### 5.1.4 Der Zugang durch Palladium-katalysierte Alkylierung

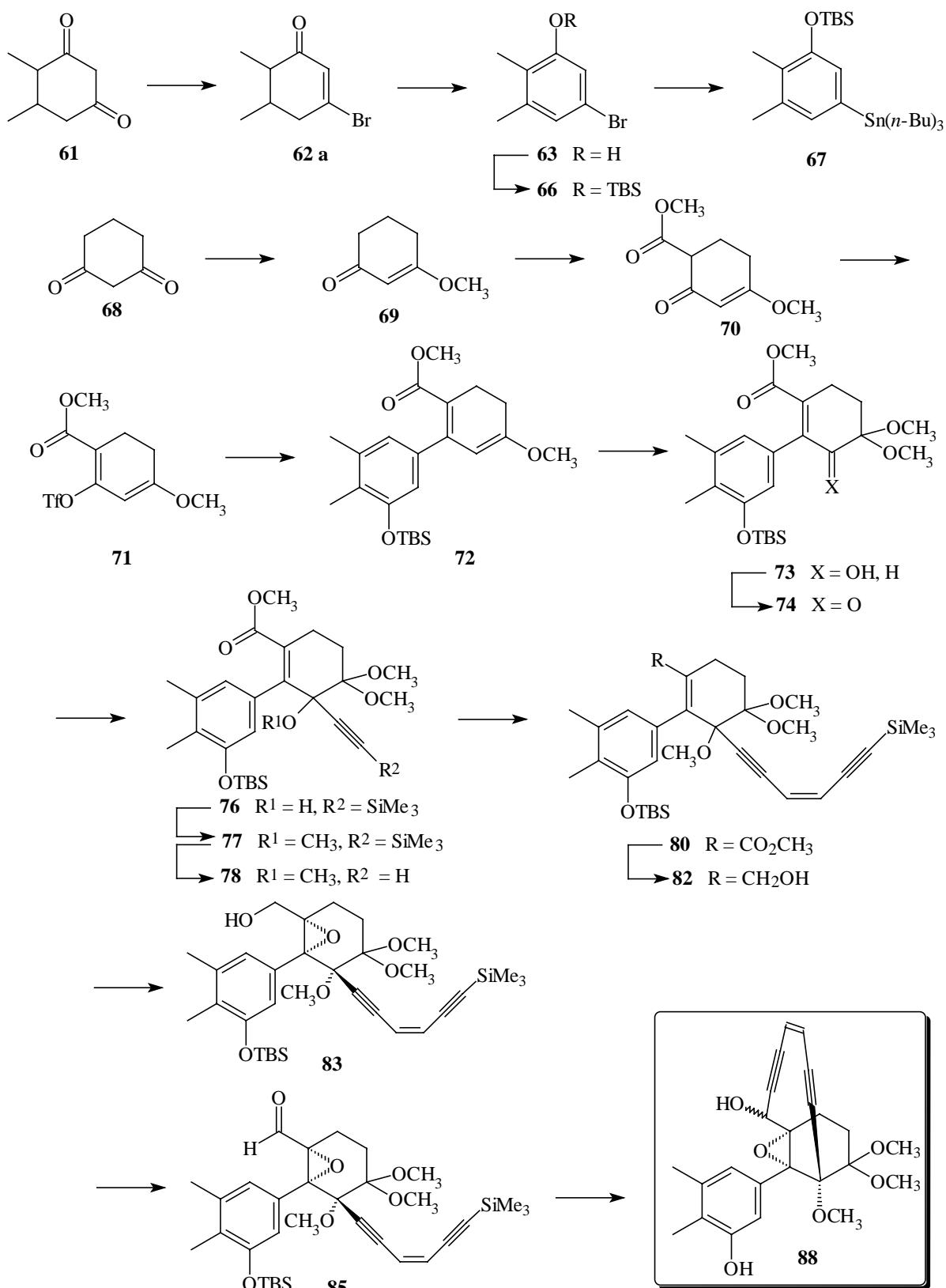
Als alternative Zugangsvariante zu Cyclohexylderivaten, die geeignete Edukte für die Synthese von dynemicinanalogen Verbindungen darstellen, sollte durch die Palladium-katalysierte Alkylierung eröffnet werden. Eine Umsetzung unter Palladiumkatalyse konnte jedoch bei keiner der durchgeführten Reaktionen beobachtet werden (Abbildung 79).

Abbildung 79 Alkylierungsversuche des Allylepoxyds **53** durch Palladiumkatalyse

### 5.1.5 Der Doppelte 1,3-Diketon-Zugang

Bei dieser Zugangsvariante lies sich sowohl das Phenol als zu kuppelnder Aromat, als auch das Grundgerüst der Zielverbindung auf ein 1,3-Diketon zurückführen. Auf diesem Weg konnte eine neue dynemicinanalogue Substanz dargestellt werden. Aufgrund der geringen Substanzmengen konnte leider die wichtige Fragen nach der Oxidierbarkeit des Aromaten nicht geklärt werden.

Durch die gewonnenen Einkristalle der Verbindung **88** wurde mit Hilfe der Röntgeneinkristallstrukturanalyse der eindeutige Beweis für die Struktur der Verbindung erbracht.

Abbildung 80 Synthese des Endiins **88**

## 5.2 Ausblick

Mit der Synthese von Verbindung **88** gelang es, ein Dynemicin-ähnliches Molekül ohne Stickstoff darzustellen. Die Auswertung der Röntgeneinkristallstrukturanalyse erbrachte neben der Vermessung des c-d-Abstandes auch die interessante Feststellung, daß der Aromat im Vergleich zum Dynemicin aus der „Ebene“ gedreht ist und keine planare Anordnung bildet. Aufgrund einer gewissen Instabilität der Verbindung und der geringen Substanzmenge konnten noch keine Oxidationsversuche und *in vitro*-Tests durchgeführt werden. Insgesamt wurden dennoch Hinweise auf die Bedeutung des Stickstoffs erhalten, der den Aromaten zum Endiin-Teil konformativ fixiert.

Für die Fortführung dieser Arbeiten wäre die Darstellung einer entsprechenden Stickstoffverbindung von **88** wichtig, um einen Vergleich für die Reaktivität und Aktivität ziehen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Zur Übersicht über die Chemie und Biologie der Endiin-Cytostatika siehe: a) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 211-217. – b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453-1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1387-1416. – c) M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13-26. – d) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5881-5888. – e) H. Lhermitte, D. S. Grieson, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 41-63. – f) H. Lhermitte, D. S. Grieson, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 93-124.
- <sup>2</sup> K. Edo, M. Mizubaki, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Otake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 331-334.
- <sup>3</sup> a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3466-3468. – b) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. A. Ellestad, G. O. Morton, D. B. Borders, W. J. McGahren, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3466-3468. – c) M. D. Lee, J. K. Manning, D. R. Williams, N. A. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders, *J. Antibiotics* **1989**, 42, 1070-1086. – d) M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 235-243. – e) Totalsynthese: K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10082-10084. – f) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mitsuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7625-7635.
- <sup>4</sup> J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3462-3464.
- <sup>5</sup> a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1449-1459. – b) K. Shiomi, H. Iinuma, H. Nagawa, M. Hamada, M. Hattori, H. Nakamura, T. Takeuchi, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1000-1005. – c) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, K. Saitoh, T. Miyaki, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 1300-1305. – d) H. Kamei, Y. Nishiyama, A. Takahashi, Y. Obi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 1306-1311. – e) Totalsynthese: A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 33-43. – f) A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6072-6094. – g) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1883-1885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1721-1723. – h) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9509-9525.
- <sup>6</sup> a) Isolierung: K. S. Lam, G. A. Hesler, D. R. Gustavson, A. R. Crosswell, J. M. Vwitch, S. Forenza, K. Tomita, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 472-478. – b) Struktur: J. E. Leet, D. R. Schroeder, S. J. Hofstead, J. Gorik, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Kloor, T. W. Doyle, T. W. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7946-7948.
- <sup>7</sup> a) J. Hu, Y.-C. Xue, M.-Y. Xie, R. Zhang, Y. Minami, Y. Yamada, T. Marukana, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1575-1579. – b) T. Otani, Y. Minami, T. Marunaka, R. Zhang, M.-Y. Xie, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1580-1585. – c) K. Yoshida, Y. Minami, R. Azuma, M. Seaki, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2637-2640.
- <sup>8</sup> a) I. M. Roitt, J. Brostoff, D. K. Male, *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**. – b) R. J. Collier, D. A. Kaplan, *Spekt. der Wiss.* **1984**, 9, 74-83. – c) L.-F. Tietze, *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 728-737.
- <sup>9</sup> M. R. Detty, P. B. Merkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3845-3855 und Referenzen.
- <sup>10</sup> a) H. H. Sedlacek, D. Hoffmann, J. Czech, C. Kolar, G. Seemann, D. Güssow, K. Bosslet, *Chimica* **1991**, 45, 311-316 und Referenzen. – b) L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1553-1566.
- <sup>11</sup> N. Ishiha, K. Miazaki, K. Kumagai, M. Rikimaru, *J. Antibiot.* **1965**, 18, 68-76.
- <sup>12</sup> a) A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4493-4496. – b) A. G. Myers, P. J. Proteau, T. M. Handel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7212-7214. – c) A. G. Myers, P. J. Proteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1146-1147.
- <sup>13</sup> O. D. Hensens, I. H. Goldberg, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 761-768.
- <sup>14</sup> a) M. A. Napier, L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1980**, 19, 1767-1773. – b) L. S. Kappen, M. A. Napier, I. H. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 1970-1974. – c) L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1983**, 22, 4872-4878. – d) Übersicht: G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 819-845.
- <sup>15</sup> N. F. Schor in „The Enediynes“ und zitierte Literatur, *Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents*, Hrsg.: B. Teicher, Humana Press Inc., Totowa, NJ. **1997**.

- 16 W. M. Maiese, M. P. Lechevalier, H. A. Lechevalier, J. Korshalla, N. A. Kuck, A. Fantini, M. J. Widley, J. Thomas, M. Greenstein, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 558-562.
- 17 a) J. J. de Voss, C. A. Townsend, W.-D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9669-9670. – b) K. C. Nicolaou, T. L. Nakada, C. W. Hummel, A. Hiatt, W. Wrasidlo, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 195-198. – c) J. Aiyar, S. A. Hitchcock, D. Denhart, K. K. C. Liu, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 925-927. – d) L. G. Paloma, J. A. Smith, W. Chazin, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3697-3708. – e) T. Li, Z. Zeug, V. A. Esteraz, K. Baldenius, K. C. Nicolaou, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3708-3715.
- 18 J. J. de Voss, J. J. Hangeland, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4554-4556.
- 19 a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Saitoh, H. Kawaguchi, J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, B. Krishnan, T. W. Doyle, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1605-1609. – b) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3462-3464. – c) J. Golik, H. Wong, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2497-2500.
- 20 D. R. Landley, J. Golik, B. Krishnan, T. W. Doyle, D. L. Beveridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 15-29.
- 21 T. W. Doyle, J. Golik, H. Wong, K. S. Lam, D. Landley, S. Forenza, D. M. Vyas, S. Kelley, L. Baker, F. Valeriote, T. Corbett (Hrsg.), *Proc. 22nd Annu. Cancer Symp. Anticancer Drug Discovery and Development-1*, Kluwer, Boston, MA, USA, **1991**.
- 22 M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3715-3716.
- 23 H. S. El Khadem (Hrsg.): *Anthracycline Antibiotics*. Academic Press New York **1982**.
- 24 A. G. Myers, S. B. Cohen, N. J. Tom, D. J. Madar, M. E. Fraley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7574-7575.
- 25 a) Y. Sugiura, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 3831-3835. – b) T. Shiraki, Y. Sugiura, *Biochemistry* **1990**, 29, 9795-9798. – c) M. F. Semmelhack, J. Gallagher, D. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1521-1522. – d) J. P. Snyder, G. E. Tipsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4040-4042. – e) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S. V. Wendeborn, A. L. Smith, Y. Torisawa, P. Maligres, C.-H. Hwang, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1034-1038; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 2989-2992.
- 26 L. A. McDonald, T. L. Capson, G. Krishnamurthy, W.-D. Ding, G. A. Ellestad, V. S. Bernan, W. M. Maiese, P. Lassota, C. Discifani, R. A. Kramer, C. M. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10898-10899.
- 27 S. J. Hofstead, J. A. Matson, A. R. Malacko, H. Marquardt, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1250-1254.
- 28 a) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 497-503. – b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, S. C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, 256, 1172-1178.
- 29 a) P. A. Wender, C. K. Zercher, S. Beckham, E. M. Haubold, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5867-5869. – b) P. A. Wender, S. Beckham, G. O'Leary, *Synthesis* **1994**, 1278-1282. – c) P. A. Wender, S. Beckham, D. L. Mohler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 209-212.
- 30 a) M. D. Shair, T. Yoon, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2578-2580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2477-2481. – b) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Moshy, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9509-9525.
- 31 a) H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Horgan, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 229-246. – b) P. M. Deya, M. Dopico, A. G. Raso, J. Morey, J. M. Saa, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3523-3532.
- 32 a) P. Jacob, III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3627-3629. – b) D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 471-485. – c) J. S. Panek, F. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10587-10588.
- 33 a) Y. Tamura, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi, Y. Kita, *Synthesis* **1989**, 126-127. – b) R. Barrett, M. Daudon, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4871-4872.
- 34 S. I. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, S. Noda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2509-2510.
- 35 N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaün, W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, *Chem. Commun.* **1971**, 1526-1517.
- 36 a) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 660-661. – b) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 25-31. – c) T. P. Lockhart, P. B. Comita, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4082-4090. – d) T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4091-4096.

- 37 a) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866-4868. – b) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, C. Riemer, V. A. Estevez, W.-M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9200-9202.
- 38 a) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7630-7632. – b) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5367-5369.
- 39 N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1907-1911.
- 40 P. Magnus, P. Carter, J. Elliot, R. Lewis, J. Harling, T. Pitterna, W. E. Bauta, S. Fort, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544-2559.
- 41 T. Brandstetter, M. E. Maier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1435-1448.
- 42 a) P. Magnus, T. Pitterna, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 541-542. – b) P. Magnus, R. Lewis, F. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2560-2568. – c) J. F. Kadow, M. M. Tun, D. M. Vyas, M. D. Wittman, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1423-1426.
- 43 a) L. S. Schreiber, L. L. Kiesling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 631-633. – b) L. S. Schreiber, L. L. Kiesling, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 433-436.
- 44 T. Takahashi, Y. Sakamoto, H. Yamada, S. Usui, Y. Fukazawa, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1443-1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1345-1348.
- 45 a) S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, D. S. Yamashita, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6890-6892. – b) A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217-4220. – c) K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, C. Riemer, V. A. Estevez, W.-M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7360-7371. – d) J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3850-3866.
- 46 a) T. Nishikawa, S. Shibuya, M. Isobe, *Synlett* **1994**, 482-484. – b) T. Nishikawa, M. Yoshikani, K. Obi, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7997-8000. – c) U. Abel, M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 38-40. – d) U. Abel, Diplomarbeit Universität Konstanz, **1994**.
- 47 a) K. Takai, M. Yagashira, T. Kuroda, T. Oshima, K. Uchimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050. – b) C. Crevisy, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3171-3174. – c) M. E. Maier, T. Brandstetter, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7511-7514. – d) Y.-F. Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4202-4204.
- 48 a) T. K. M. Shing, Y. Tang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6575-6584. – b) T. K. M. Shing, Y. Tang, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4571-4578.
- 49 G. Ulibarri, W. Nadler, T. Skrydstrup, H. Audrain, A. Chiaroni, C. Riche, D. Grierson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2753-2761.
- 50 C.-S. Chang, C. C. Mak, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5125-5126.
- 51 D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151-7157.
- 52 F. G. Bordwell, K. M. Wellmann, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2544-2550.
- 53 M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889-1902.
- 54 C. R. Johnson, J. P. Adams, M. P. Braun, C. B. W. Senanayake, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917-918.
- 55 F. Boße, A. R. Tunoori, A. J. Niestroj, O. Gronwald, M. E. Maier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9485-9498.
- 56 O. Gronwald, Diplomarbeit Universität Braunschweig, **1995**.
- 57 K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, H. Suginome, *Synthesis* **1995**, 1273-1277.
- 58 a) P. Knochel et al., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413-4416. – b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815. – c) V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444 und zit. Literatur.
- 59 a) E. Vedejs, A. R. Haight, W. O. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556-6558. – b) G. P. Roth, C. E. Fuller, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493-3496. – c) A. M. Echavaren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486. – d) D. R. McKean, G. Parrinello, A. F. Renaldo, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422-424.
- 60 a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-523 und zit. Literatur. – b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652.
- 61 D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J. P. Finet, P. J. Guiry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *11*, 1365-1375.
- 62 H. E. Ungnade, H. Hein, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 911-913.
- 63 E. Negishi, Z. R. Owczarczyk, D. R. Swanson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4453-4456.
- 64 C. R. Johnson, J. P. Adams, M. P. Braun, C. B. W. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 919-922.
- 65 T. Nishikawa, M. Isobe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5621-5632.

- 66 J. M. Brown, M. Pearson, J. T. B. H. Jastrzebski, G. Van Koten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1440-1441.
- 67 V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911.
- 68 a) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178-. – b) A. Suzuki, *Pure App. Chem.* **1985**, 57, 1749-. –  
c) A. Suzuki, *Pure App. Chem.* **1994**, 66, 213-233.
- 69 N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483 und zit. Literatur.
- 70 a) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201-2208. – b) T. Oh-e, N. Miyaura,  
A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221-223.
- 71 a) A. G. Myers, S. B. Cohen, N. J. Tom, D. J. Madar, M. E. Fraley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117,  
7574-7575. – b) A. G. Myers, M. E. Kort, S. B. Cohen, N. J. Tom, *Biochemistry* **1997**, 36, 3903-  
3908.
- 72 A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473-2506.
- 73 a) F. Ramirez, S. Dershowitz, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 41-45. – b) H. O. House, W. L. Respass, G.  
M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3128-3135.
- 74 R. Hirsenkorn, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 883-899.
- 75 Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an: H. Audrain, T. Skrydstrup, G. Ulibarri, C. Riche, A.  
Chiaroni, D. S. Grieson, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1469-1502.
- 76 R. F. Heck, *Organic Reactions* **1982**, 27, 345-390.
- 77 W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer,  
*Angew. Chem.* **1995**, 107, 1989-1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1844-1846.
- 78 a) S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2741-2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*,  
**1995**, 35, 2545-2547. – b) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130-  
4133. – c) R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridharan, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.*  
**1991**, 32, 687-690. – d) J. B. Melpolder, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 265-272. – e) S.  
Hillers, O. Reiser, *Synlett* **1995**, 153-154. – f) R. C. Larock, E. L. Yum, H. Yang, *Tetrahedron* **1994**,  
50, 305-321.
- 79 R. C. Larock, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 905-908.
- 80 N. G. Anderson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2885-2887.
- 81 A. I. Myers, T. H. Nguyen, *Heterocycles* **1994**, 39, 513-518.
- 82 J. Morris, D. W. Wishka, *Synthesis* **1994**, 43-46.
- 83 a) K. Mikami, T. Nakai, *Synthesis* **1991**, 594-604. – b) K. Mikami, T. Nakai, *Chem Rev.* **1986**, 86,  
885-902.
- 84 a) K. Mikami, K. I. Azuma, T. Nakai, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2303-2308. – b) R. Brückner, *Chem.*  
*Ber.* **1989**, 122, 193-198. – c) K. Tomooka, K. Ishikawa T. Nakai, *Synlett* **1993**, 527-528.
- 85 a) C. R. Johnson, J. R. Medich, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4131-4133. – b) J. S. Sawyer, A. Kucerovy,  
T. L. Macdonald, G. J. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 842-853.
- 86 a) D. Seyferth, S. B. Andrews, *J. Organometal. Chem.* **1971**, 30, 151-166. – b) W. C. Still, *J. Am.*  
*Chem. Soc.* **1978**, 100, 1481-1486.
- 87 a) W. C. Still, A. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1927-1928. – b) W. C. Still, J. H. McDonald,  
III, D. B. Collum, A. Mitra, *Tetrahedron. Lett.* **1979**, 593-594.
- 88 a) M. Matsumoto, K. Kuroda, *Tetrahedron. Lett.* **1980**, 21, 4021-4024. – b) P. Pianetti, P. Rollin, J.  
R. Ponguy, *Tetrahedron. Lett.*, **1986**, 5853-5856.
- 89 zur Stereoselektivität bei Epoxidationen siehe: a) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.*  
**1993**, 93, 1307-1370. – b) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2323-  
2367.
- 90 a) E. Staude, F. Patat in *The Chemistry of the Ether Linkage*, 21-82, Hrsg.: S. Patai, **1967**, John  
Wiley and Sons. – b) R. J. Gritter, *ibid.*, 390. – c) H. Kropf, J. Thiem, H. Nimz in *Methoden der org.*  
*Chemie*, Band VI/1a, Teil 1, 357-363, **1979**, Georg Thieme Verlag. – d) G. Dittus, *ibid.*, Band VI/3,  
Teil 3, 454-456.
- 91 H. Emde et al. *Synthesis* **1982**, 1-26.
- 92 S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2738-2739.
- 93 E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2411-2414.
- 94 G. A. Olah, A. P. Fung, D. Meidar, *Synthesis* **1981**, 280-282.
- 95 S. Takano, M. Yanase, K. Ogasawara, *Synthesis* **1989**, 39-40.
- 96 a) M Schröder, *Chem Rev.* **1980**, 80, 187-213. – b) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha,  
*Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973-1976. – c) B. M. Trost, L. Weber, P. E. Strege, T. J. Fullerton, T. J.  
Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3416-3426. – d) N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.*  
**1936**, 58, 1302-1304.



- 97 J. B. Brown, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3634-3641.
- 98 a) E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499-4501. – b) R. H. Schlessinger, J. L. Wood, A. J. Poss, R. A. Nugent, W. H. Pearson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1147-1149. – c) W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3587-3592.
- 99 J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575-2578.
- 100 B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5969-5972.
- 101 M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1623-1625.
- 102 a) R. Wasson, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1488-1492. – b) S. P. Tanis, P. M. Herrinton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3988-3996.
- 103 C. Goux, P. Lhoste, D. Sinou, *Synlett* **1992**, 725-727.
- 104 A. W. Crossley, N. Renouf, *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 165-177.
- 105 A. W. Crossley, *J. Chem. Soc.* **1913**, *103*, 2179-2182.
- 106 a) L. E. Hinkel, E. E. Ayling, J. F. J. Dippy, T. H. Angel, *J. Chem. Soc.* **1931**, *133*, 814-820. – b) A. W. Crossley, W. R. Pratt, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 171-176.
- 107 E. Piers, J. R. Grierson, C. K. Lau, I. Nagakura, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 210-223.
- 108 R. E. Mewshaw, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3753-3756.
- 109 A. Fischer, G. N. Henderson, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1045-1052.
- 110 S. Thomas, D. Ströhl, E. Kleinpeter, *J. Chem. Inform. Comp. Sci.* **1994**, *34*, 725-729.
- 111 A. J. Niestroj, C. Bruhn, M. E. Maier, *J. prakt. Chem.* **1998**, *340*, 175-177.
- 112 F. Boße, A. R. Tunoori, M. E. Maier, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9159-9168.
- 113 C. R. Johnson et al., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4131-4133.
- 114 M. Schlosser, G. Katsoulos, S. Takagishi, *Synlett* **1990**, 747-748.
- 115 G. Hallas, D. R. Waring, *Chem. Ind.* **1969**, 620.
- 116 A. J. Peason, I. C. Richards, D. V. Gardner, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3887-3891.
- 117 B. Dupré, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3197-3198.
- 118 K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Suzuki, S. V. Wendeborn, W. M. Dai, R. K. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890-8907.
- 119 a) A. S. Kende, C. A. Smith, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2655-2657. – b) D. Guillermin, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3811-3812.
- 120 D. Langenbacher, Dissertation Universität Braunschweig, **1996**.
- 121 R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315. – b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- 122 a) A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217-4220. – b) J. F. Kadow, D. J. Cook, T. W. Doyle, D. R. Langley, K. M. Pham, D. M. Vyas, M. D. Wittman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1519-1538.
- 123 Y. F. Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4202-4204.
- 124 I. Kuwajima, E. Nakamura, K. Hashimoto, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 975-982.
- 125 E. A. Cherniak, C. C. Costain, *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 104-107.
- 126 T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett* **1991**, 393-395.
- 127 M. E. Maier, U. Abel, *Synlett* **1995**, 38-40.
- 128 G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **1990**, *A 46*, 467-473.
- 129 G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Programm für die Strukturverfeinerung, Universität Göttingen.
- 130 a) Autorenkollektiv *Organikum*, 16. Auflage, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin **1986**, 638-659. – b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**, 547-551.
- 131 D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
- 132 T. Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, J. J. Bonnet, J. A. Ibers, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253-266.
- 133 a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. – b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287. – c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- 134 N. N. Schwartz, J. H. Blumbergs, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1976-1979.
- 135 A. B. Holmes, C. N. Sporikou, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 61-67.

## 7 Anhang

### 7.1 Kristallographischer Anhang

Tabelle 1. Lageparameter ( $10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **43**.  $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spuren des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	4398(3)	8081(8)	6489(3)	49(2)
C(2)	4127(4)	6189(9)	6464(4)	63(2)
C(3)	4669(5)	4699(11)	7001(6)	80(2)
C(4)	5512(6)	5369(11)	7588(5)	88(3)
C(5)	5834(5)	6842(11)	7261(5)	77(2)
C(6)	5296(4)	8573(9)	7011(4)	53(2)
C(7)	5395(4)	9761(10)	7709(4)	56(2)
C(8)	6264(4)	10306(9)	8208(4)	62(2)
C(9)	6966(4)	10708(11)	8577(4)	77(2)
C(10)	3778(3)	9605(8)	6224(3)	49(2)
C(11)	3711(4)	10912(9)	5658(3)	51(2)
C(12)	3108(4)	12217(10)	5404(4)	58(2)
C(13)	2575(4)	12305(9)	5728(4)	56(2)
C(14)	2643(4)	11068(9)	6305(4)	57(2)
C(15)	3246(4)	9706(9)	6543(4)	54(2)
C(16)	4237(4)	12084(12)	4801(4)	87(2)
C(17)	1513(5)	12346(13)	6405(5)	104(3)
C(18)	4960(5)	10069(16)	8697(5)	115(3)
C(19)	8158(7)	13739(21)	9097(9)	226(9)
C(20)	8491(6)	10297(21)	8445(8)	189(6)
C(21)	8525(6)	10142(34)	10064(7)	328(16)
O(1)	4288(3)	6843(6)	5838(2)	66(1)
O(2)	4279(3)	10766(6)	5378(3)	70(1)
O(3)	2148(3)	11001(7)	6671(3)	82(2)
O(4)	5066(3)	8901(7)	8161(3)	69(1)
Si	8060(1)	11207(6)	9072(2)	123(1)

Tabelle 2. Lageparameter ( $10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **46**.  $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spuren des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	5967(2)	-4267(4)	6070(1)	35(1)
C(2)	6004(2)	-6167(5)	6248(2)	51(1)
C(3)	6457(3)	-7536(6)	5936(2)	69(1)
C(4)	6949(3)	-6752(8)	5486(3)	99(2)
C(5)	6595(3)	-5224(6)	5160(2)	65(1)
C(6)	6369(2)	-3673(5)	5536(1)	36(1)
C(7)	7040(2)	-2361(5)	5715(1)	36(1)
C(8)	7385(2)	-1632(5)	5192(1)	42(1)

C(9)	7677(2)	-1005(6)	4779(2)	52(1)
C(10)	5808(2)	-2910(4)	6528(1)	36(1)
C(11)	5282(2)	-1506(5)	6403(1)	43(1)
C(12)	5134(2)	-305(6)	6844(2)	55(1)
C(13)	5516(2)	-441(6)	7404(2)	53(1)
C(14)	6044(2)	-1809(5)	7529(1)	46(1)
C(15)	6180(2)	-3032(5)	7094(1)	42(1)
C(16)	4411(3)	-14(7)	5681(2)	74(1)
C(17)	6451(3)	-725(9)	8501(2)	85(2)
C(18)	8035(3)	-1073(10)	7138(3)	100(2)
C(19)	8918(3)	-688(9)	6085(3)	105(2)
C(20)	8989(2)	-4253(6)	6749(2)	75(1)
C(21)	8503(4)	-5546(9)	7086(3)	112(2)
C(22)	9274(4)	-5155(12)	6201(4)	144(3)
C(23)	9711(3)	-3643(9)	7141(4)	116(2)
C(24)	8814(4)	-1705(12)	3895(3)	124(3)
C(25)	7535(4)	1004(10)	3630(3)	103(2)
C(26)	8847(5)	1814(13)	4565(3)	142(3)
O(1)	5313(1)	-5460(3)	5913(1)	53(1)
O(2)	4948(1)	-1423(4)	5831(1)	59(1)
O(3)	6457(2)	-2100(4)	8068(1)	68(1)
O(4)	7627(1)	-3230(3)	6099(1)	45(1)
Si(1)	8222(1)	33(2)	4207(1)	69(1)
Si(2)	8375(1)	-2311(2)	6503(1)	54(1)

Tabelle 3. Lageparameter ( $10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **50**.  $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spuren des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	7965(4)	2338(6)	946(2)	39(2)
C(2)	8061(5)	2154(7)	484(2)	47(2)
C(3)	8974(5)	2450(8)	421(3)	58(2)
C(4)	9641(5)	1806(8)	727(3)	63(2)
C(5)	9580(5)	2002(8)	1191(3)	60(2)
C(6)	8668(4)	1750(7)	1278(2)	44(2)
C(7)	8527(5)	503(7)	1364(2)	47(2)
C(8)	9100(5)	148(7)	1758(2)	52(2)
C(9)	9593(6)	-82(8)	2095(3)	67(2)
C(10)	7075(4)	1990(7)	1012(2)	42(2)
C(11)	6728(5)	2439(7)	1355(2)	47(2)
C(12)	5916(5)	2116(7)	1411(2)	51(2)
C(13)	5437(5)	1356(8)	1137(2)	56(2)
C(14)	5769(5)	903(7)	803(2)	50(2)
C(15)	6571(4)	1246(7)	746(2)	45(2)
C(16)	6844(6)	3711(8)	1955(3)	68(2)
C(17)	4508(5)	-147(9)	528(3)	79(3)
C(18)	11168(6)	737(8)	2684(3)	79(3)
C(19)	9831(6)	-407(11)	3067(3)	94(4)
C(20)	10848(6)	-1771(8)	2525(3)	80(3)
C(21)	7596(6)	-1384(9)	320(3)	88(3)
C(22)	7590(7)	-1881(10)	1270(4)	104(4)
C(23)	9163(5)	-2417(7)	869(3)	60(2)
C(24)	9771(7)	-2433(9)	1306(3)	95(3)
C(25)	8824(7)	-3611(9)	773(4)	100(4)

C(26)	9627(7)	-2081(10)	529(4)	104(4)
C(27)	6710(4)	5176(6)	-592(2)	37(2)
C(28)	7098(5)	4225(7)	-809(2)	47(2)
C(29)	8085(5)	4265(7)	-710(3)	59(2)
C(30)	8409(5)	5343(8)	-852(3)	60(2)
C(31)	8024(5)	6348(7)	-658(2)	57(2)
C(32)	7046(4)	6335(6)	-738(2)	41(2)
C(33)	6606(5)	6731(6)	-1181(2)	44(2)
C(34)	6813(5)	7922(8)	-1235(2)	47(2)
C(35)	7003(5)	8901(8)	-1262(3)	55(2)
C(36)	5735(4)	5173(6)	-679(2)	41(2)
C(37)	5285(5)	5862(6)	-439(2)	43(2)
C(38)	4410(5)	5830(7)	-515(3)	53(2)
C(39)	3945(5)	5153(8)	-831(3)	61(2)
C(40)	4362(5)	4506(7)	-1082(2)	51(2)
C(41)	5243(5)	4512(7)	-1011(2)	47(2)
C(42)	5325(6)	7220(8)	123(3)	67(2)
C(43)	4241(7)	3041(11)	-1598(4)	107(4)
C(44)	7844(6)	10709(9)	-714(3)	87(3)
C(45)	6515(8)	11257(9)	-1518(3)	101(4)
C(46)	8223(9)	10335(12)	-1607(5)	144(6)
C(47)	7528(7)	7238(9)	-2158(3)	88(3)
C(48)	5590(6)	6948(10)	-2224(3)	84(3)
C(49)	6712(5)	4926(7)	-2307(2)	60(2)
C(50)	5981(7)	4178(9)	-2242(3)	91(3)
C(51)	7538(6)	4279(9)	-2111(4)	101(4)
C(52)	6682(9)	5097(10)	-2789(3)	121(5)
O(1)	8072(3)	3534(5)	997(2)	56(1)
O(2)	7432(3)	2756(5)	193(2)	60(2)
O(3)	7228(3)	3181(5)	1634(2)	58(2)
O(4)	5348(3)	145(5)	506(2)	66(2)
O(5)	8606(3)	-162(4)	1001(1)	49(1)
O(6)	7047(3)	5063(4)	-137(1)	49(1)
O(7)	6795(3)	3163(4)	-696(2)	54(2)
O(8)	5774(3)	6499(5)	-122(2)	55(1)
O(9)	3863(4)	3863(6)	-1394(2)	75(2)
O(10)	6822(3)	6053(4)	-1523(1)	46(1)
Si(1)	10368(2)	-396(2)	2594(1)	60(1)
Si(2)	8235(1)	-1444(2)	876(1)	55(1)
Si(3)	7397(2)	10335(2)	-1264(1)	65(1)
Si(4)	6668(1)	6312(2)	-2040(1)	50(1)

Tabelle 4. Lageparameter ( $10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **88**.  $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spuren des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	4317(3)	-562(3)	3309(2)	33(1)
C(2)	5928(4)	-1921(4)	3560(2)	36(1)
C(3)	5090(4)	-3288(4)	3969(2)	39(1)
C(4)	4021(4)	-4147(4)	4216(2)	40(1)
C(5)	2592(4)	-5015(4)	4418(2)	43(1)
C(6)	1111(4)	-4537(4)	4048(2)	40(1)
C(7)	939(3)	-3149(4)	3461(2)	37(1)
C(8)	1020(3)	-1929(4)	2998(2)	35(1)

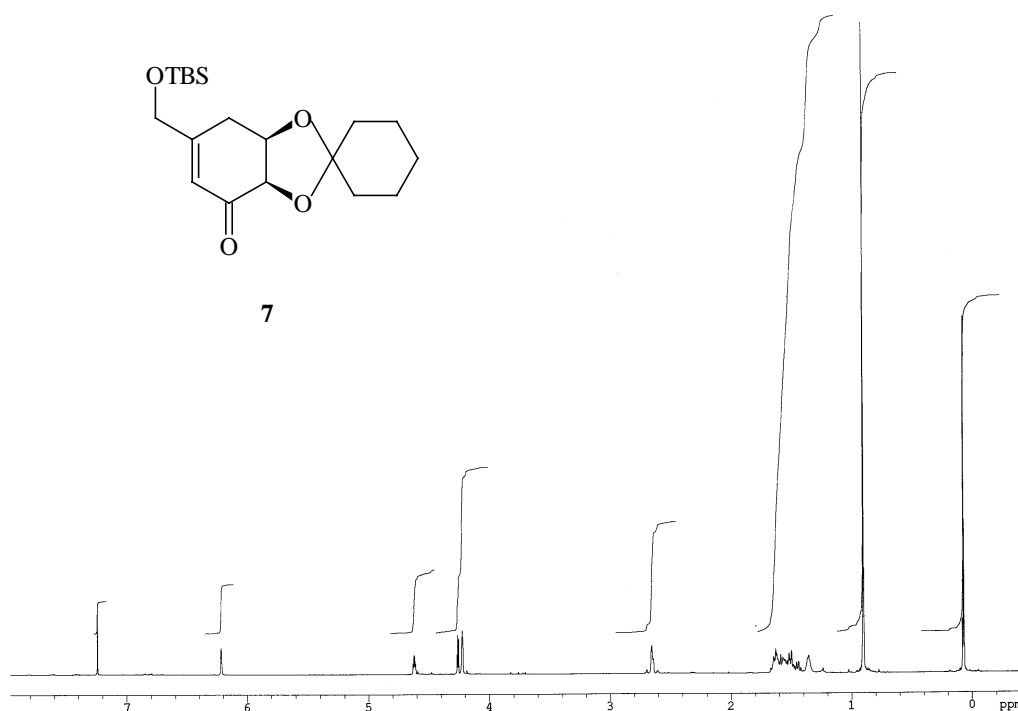
---

C(9)	1538(3)	-369(3)	2595(1)	30(1)
C(10)	625(4)	1197(3)	3116(2)	35(1)
C(11)	1174(4)	801(4)	3942(2)	36(1)
C(12)	3192(4)	428(4)	3980(2)	38(1)
C(13)	3593(3)	-821(3)	2588(2)	32(1)
C(14)	4566(3)	-2130(3)	1998(2)	34(1)
C(15)	4561(4)	-3884(4)	2085(2)	40(1)
C(16)	5492(4)	-4970(4)	1510(2)	42(1)
C(17)	6409(4)	-4363(4)	836(2)	43(1)
C(18)	6397(4)	-2597(4)	742(2)	43(1)
C(19)	5466(4)	-1512(4)	1333(2)	38(1)
C(20)	7409(5)	-5617(5)	228(2)	65(1)
C(21)	7297(5)	-1817(5)	22(2)	58(1)
C(22)	-2445(4)	2673(4)	3505(2)	56(1)
C(23)	527(6)	3551(4)	2091(2)	61(1)
C(24)	-281(6)	-587(6)	1569(2)	76(1)
O(1)	4540(2)	543(2)	2604(1)	38(1)
O(2)	-1247(2)	1255(2)	3121(1)	41(1)
O(3)	1032(3)	2767(2)	2836(1)	42(1)
O(4)	1149(2)	-3(3)	1803(1)	42(1)
O(5)	6927(3)	-1319(3)	4068(1)	46(1)
O(6)	5517(4)	-6728(3)	1582(2)	64(1)

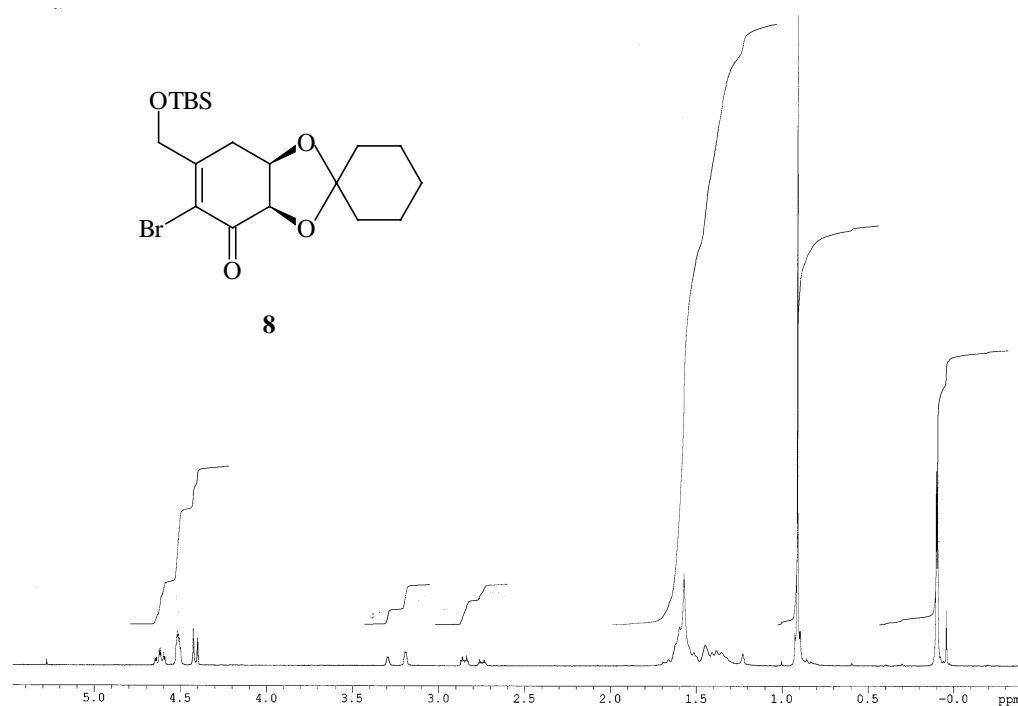
---

## 7.2 Abbildungen der Kernresonanzspektren

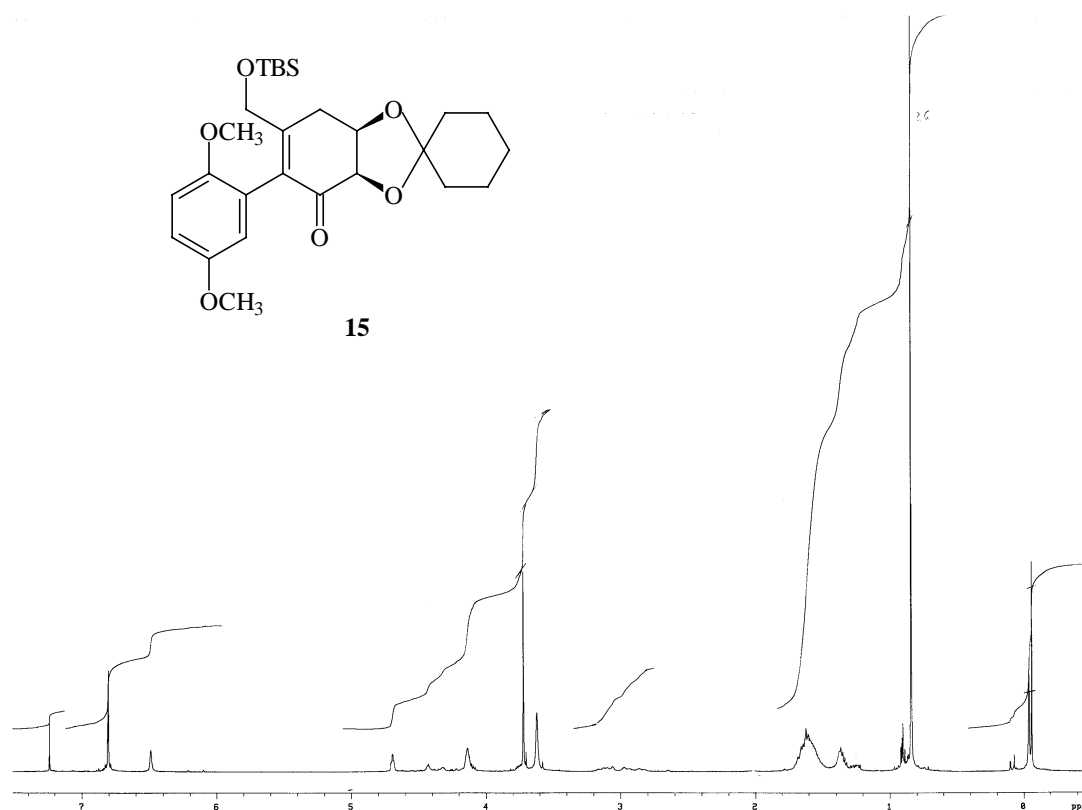
Anmerkung: Die Spektren der Verbindungen wurden im NMR-Labor des Institutes für Organische Chemie aufgenommen. Auf die Dehnung und die Wahl der geplotteten Spektrenausschnitte konnte dabei kein Einfluß genommen werden.



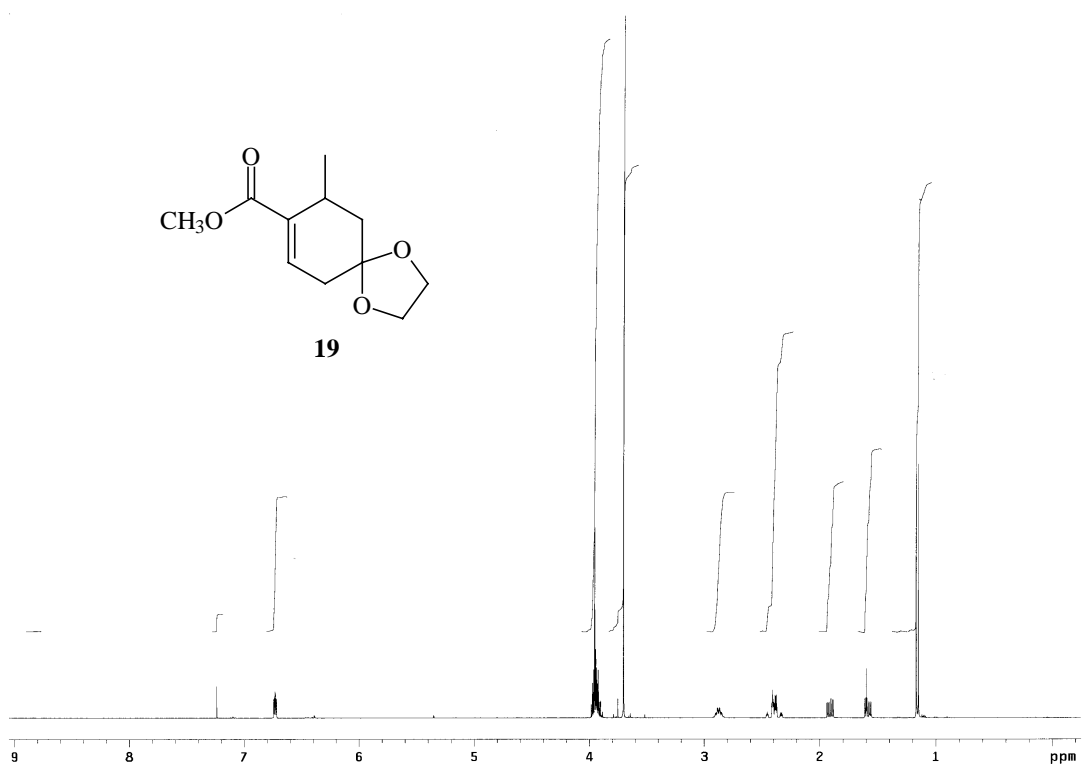
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **7**, (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



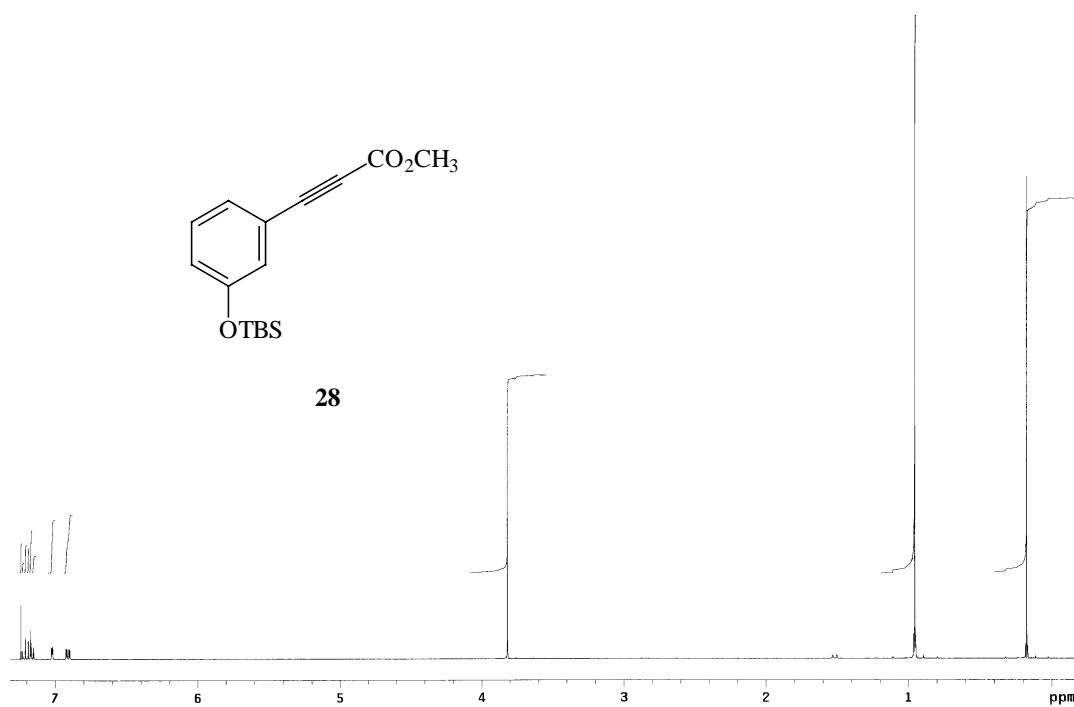
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **8**, (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



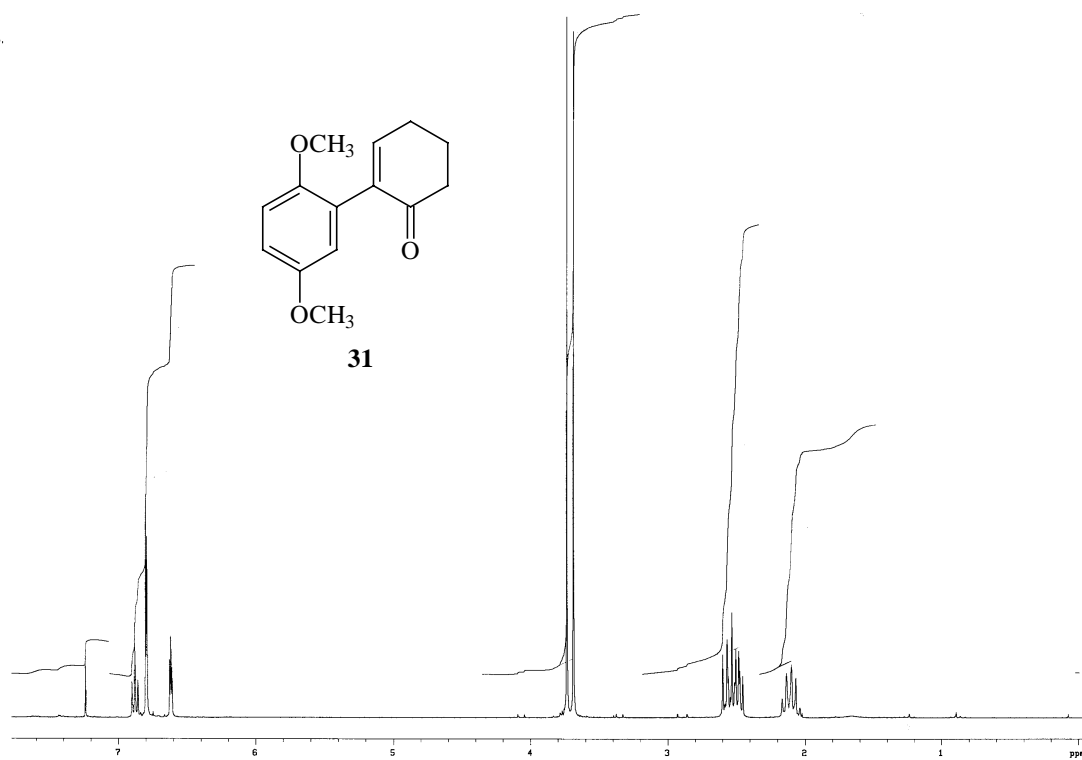
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **15**, (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **19**, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

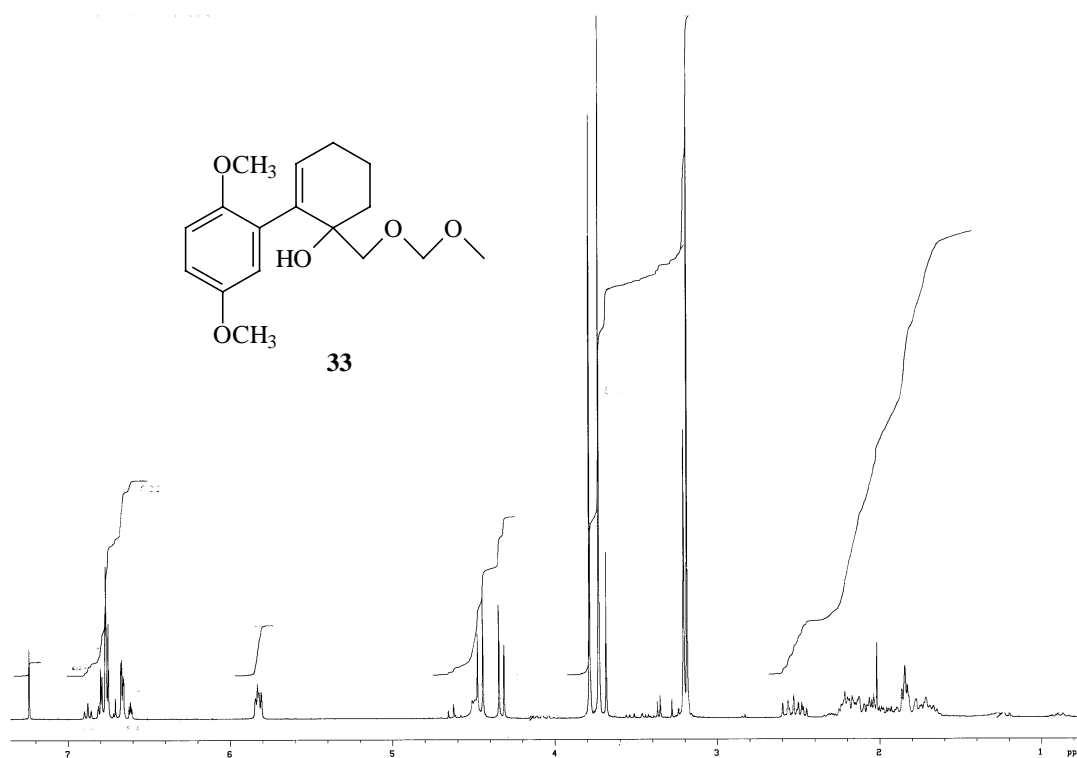


$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **28**, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

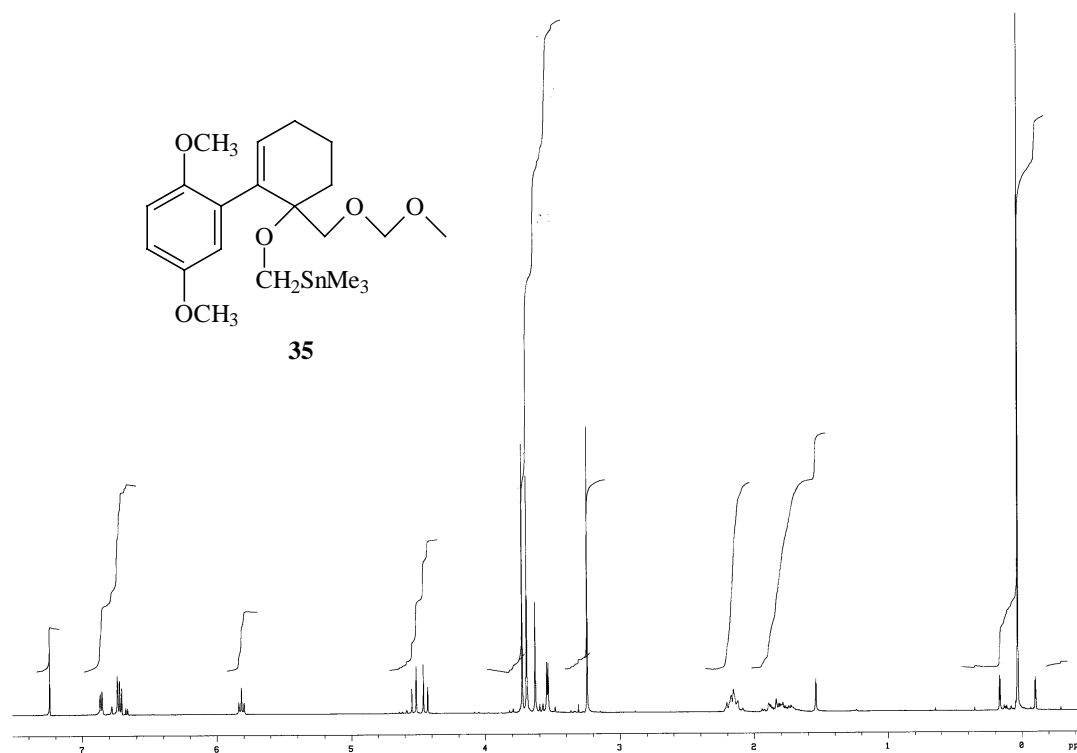


$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **31**, (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

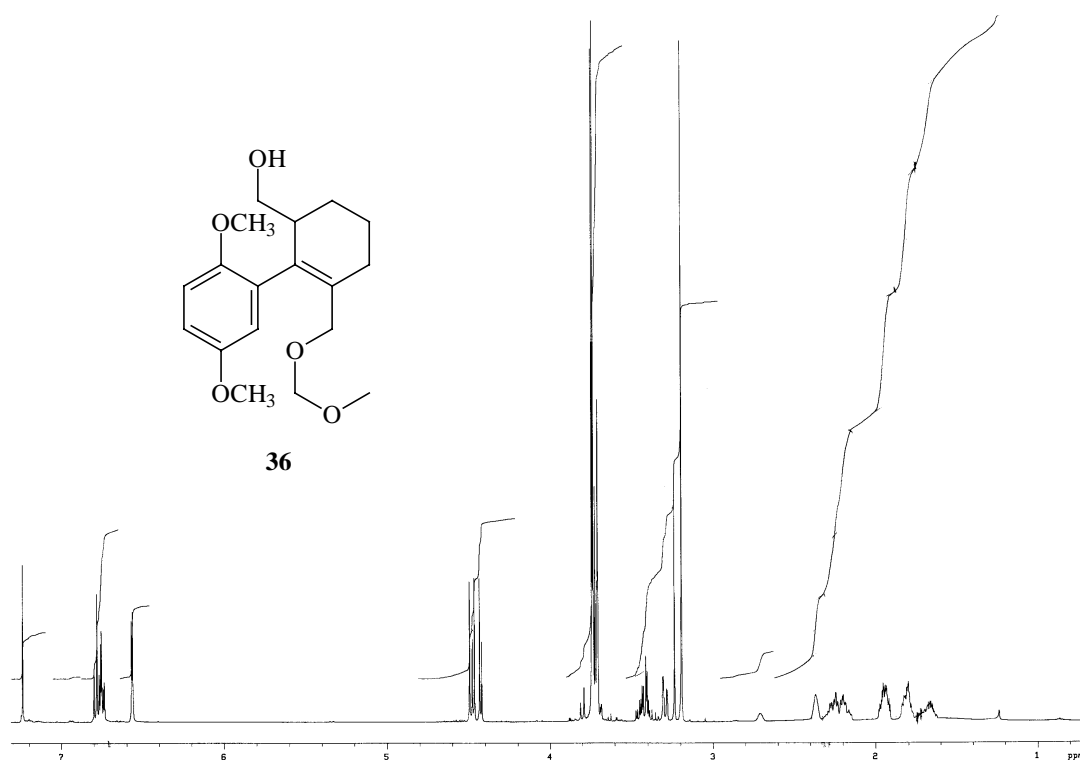




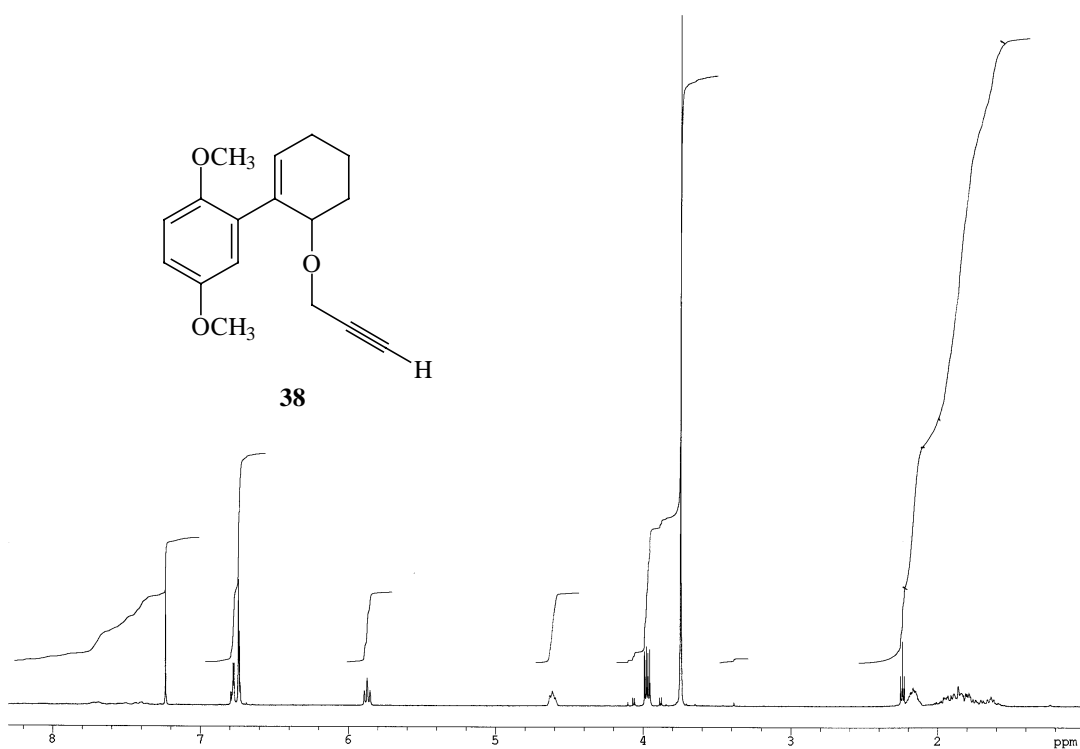
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **33**, (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



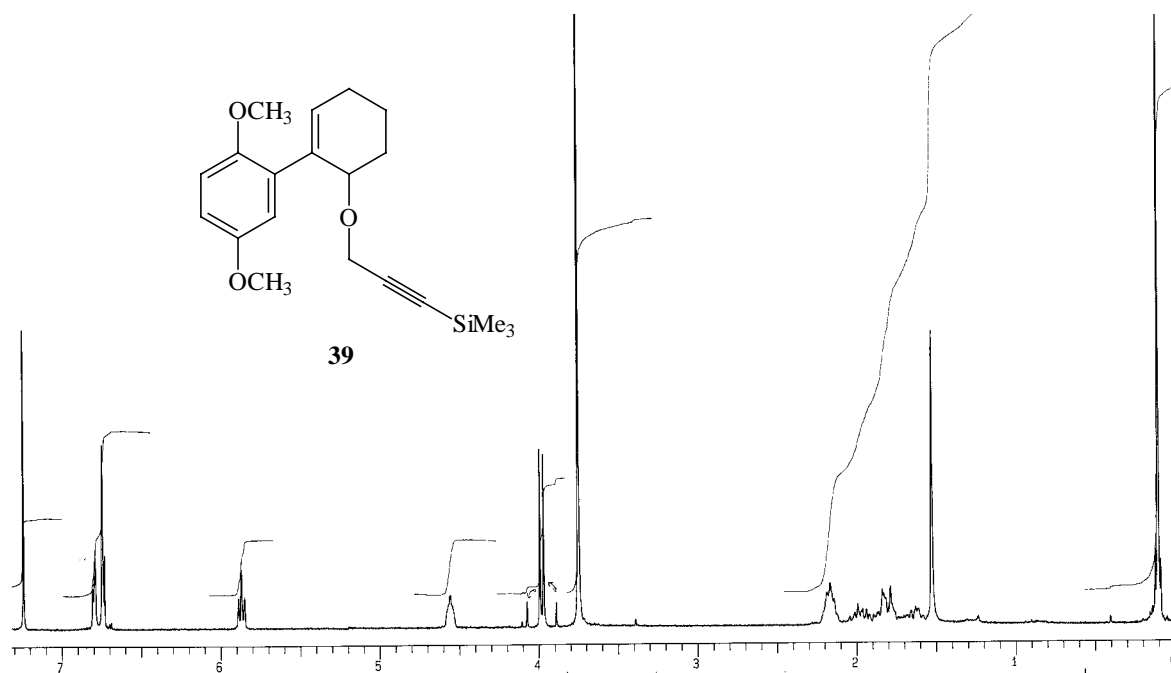
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **35**, (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



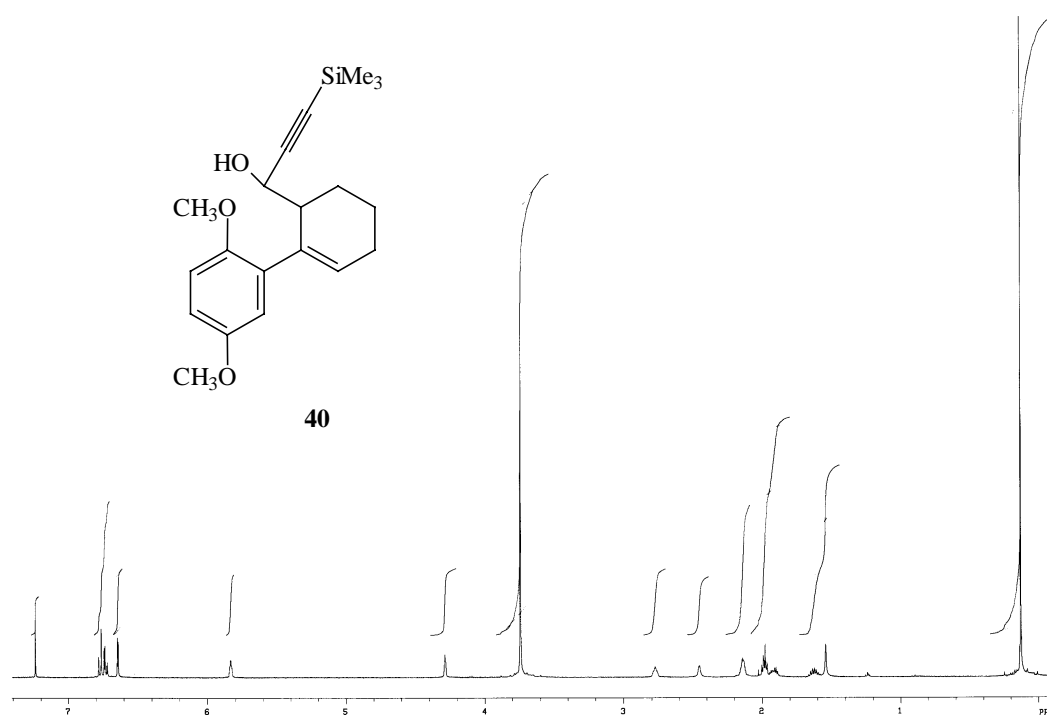
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **36**, (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



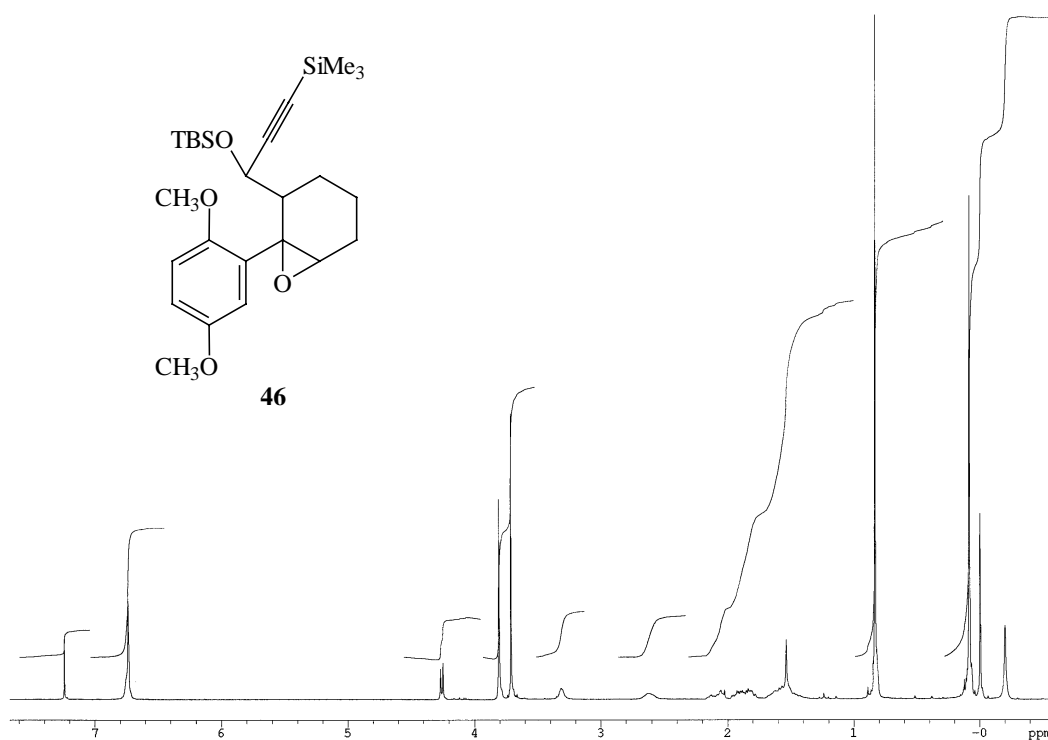
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **38**, (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



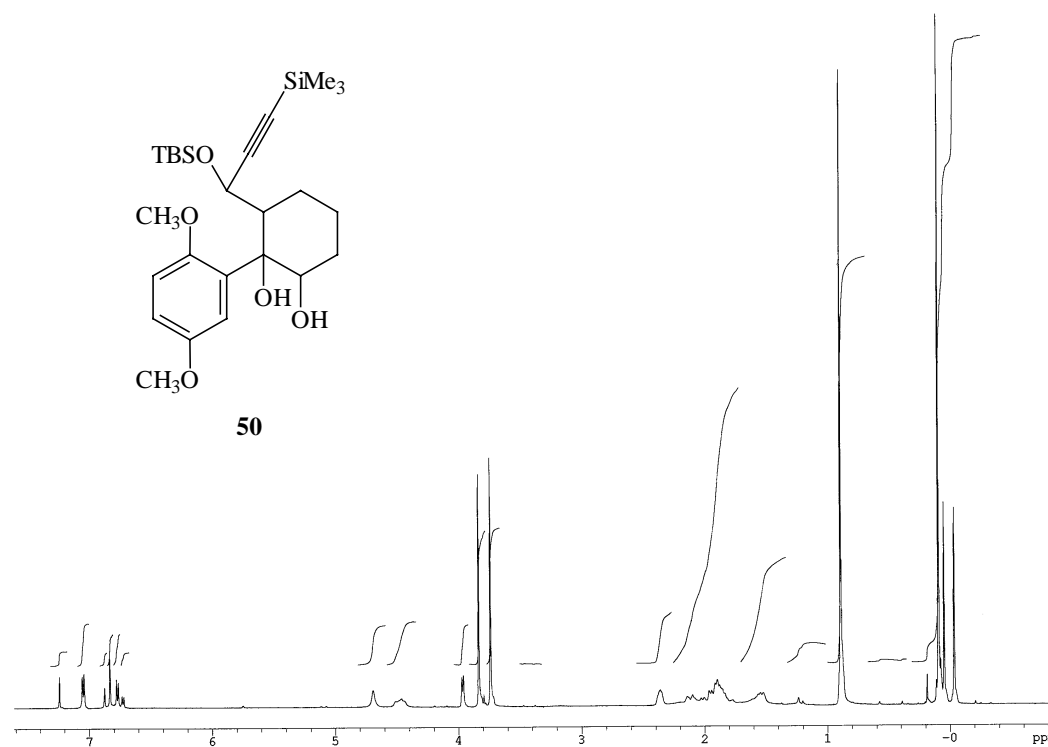
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **39**, (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



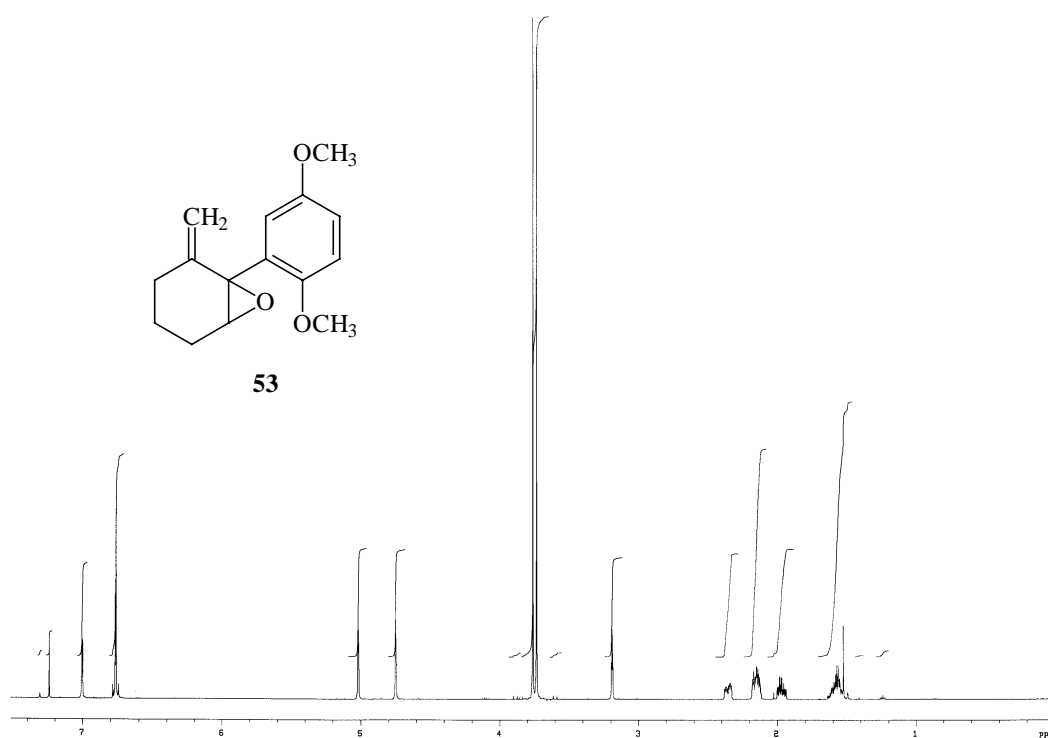
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **40**, (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



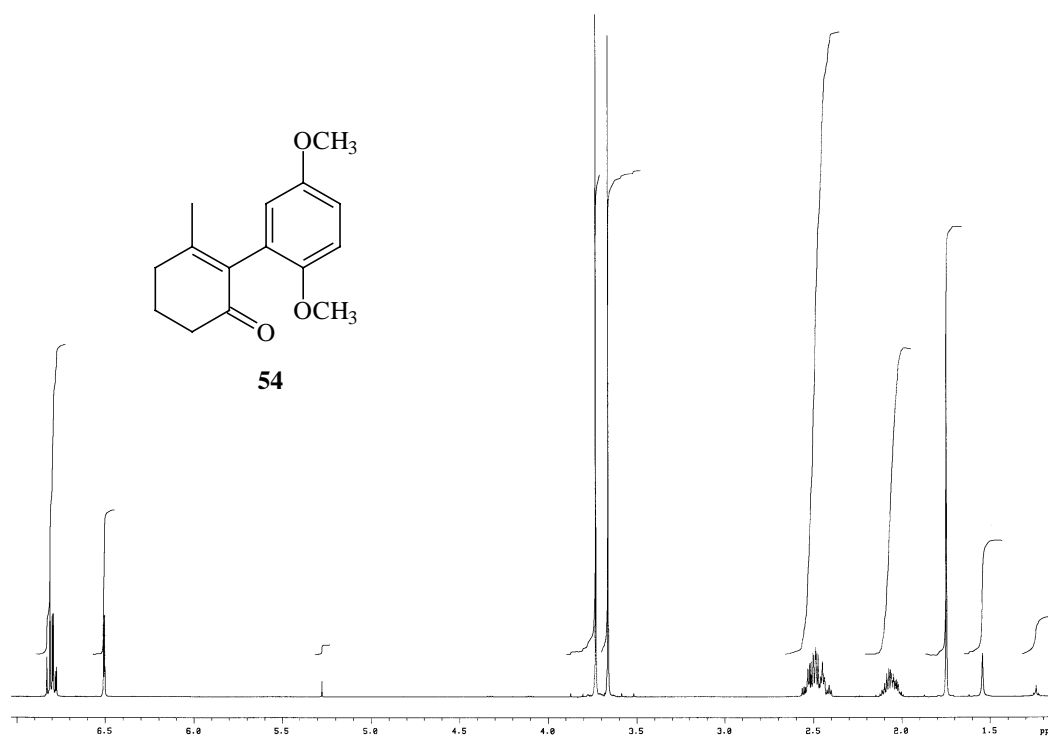
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **46**, (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



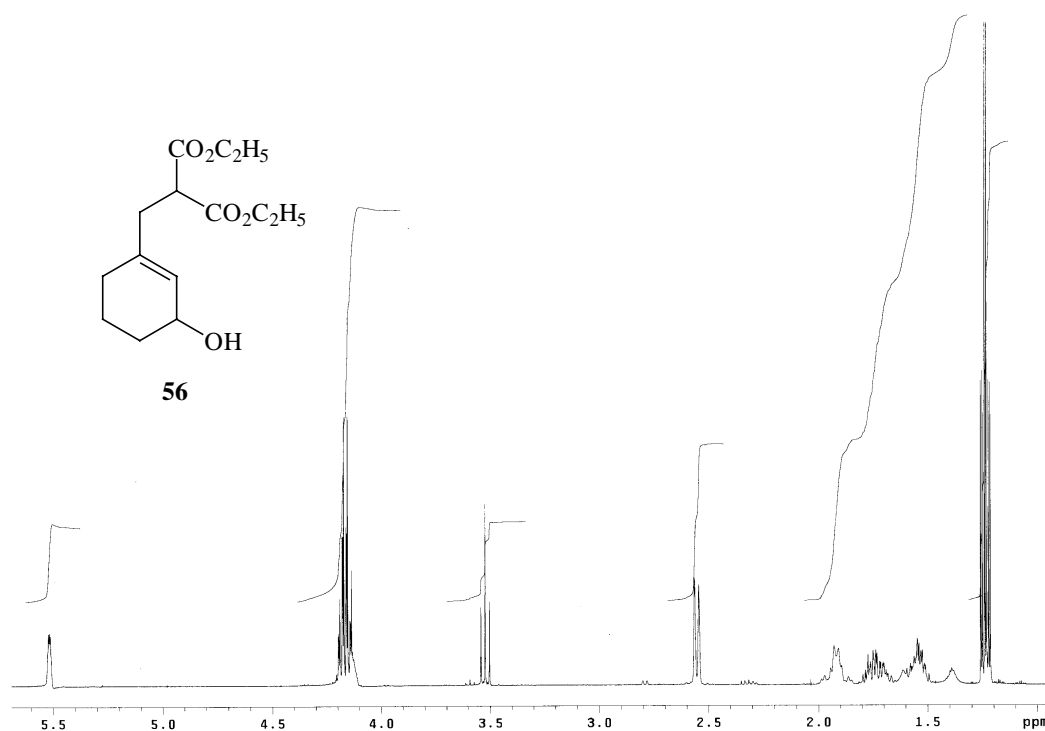
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **50**, (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



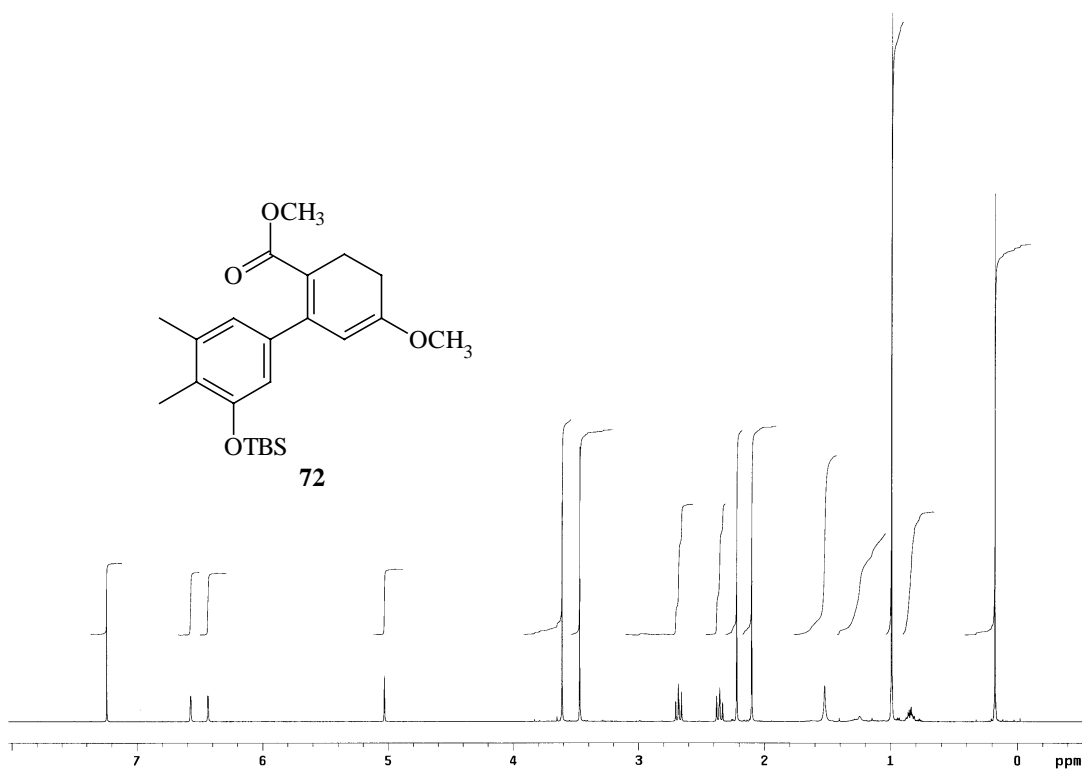
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **53**, (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



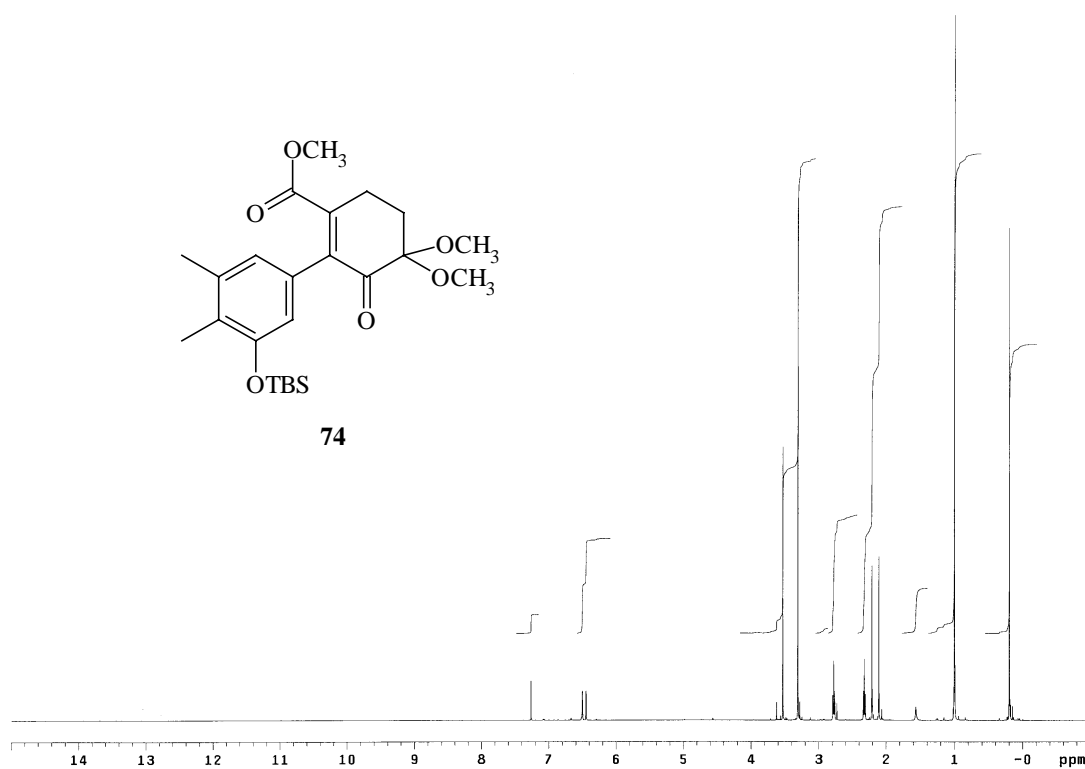
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **54**, (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



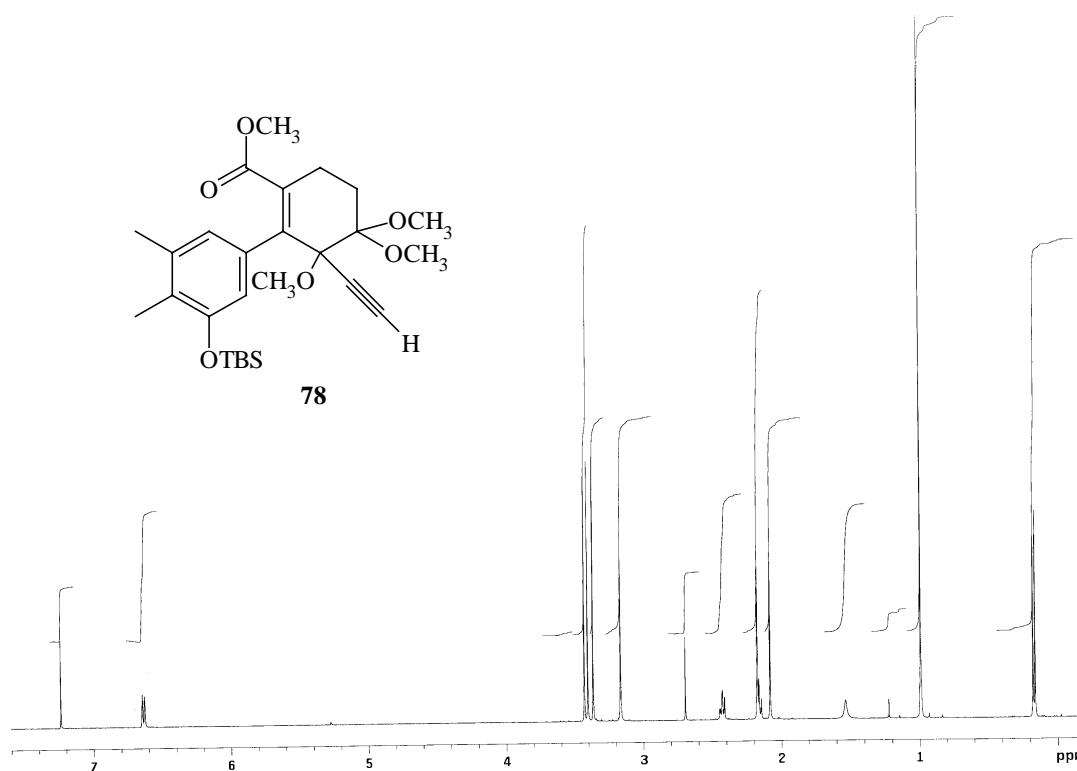
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **56**, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



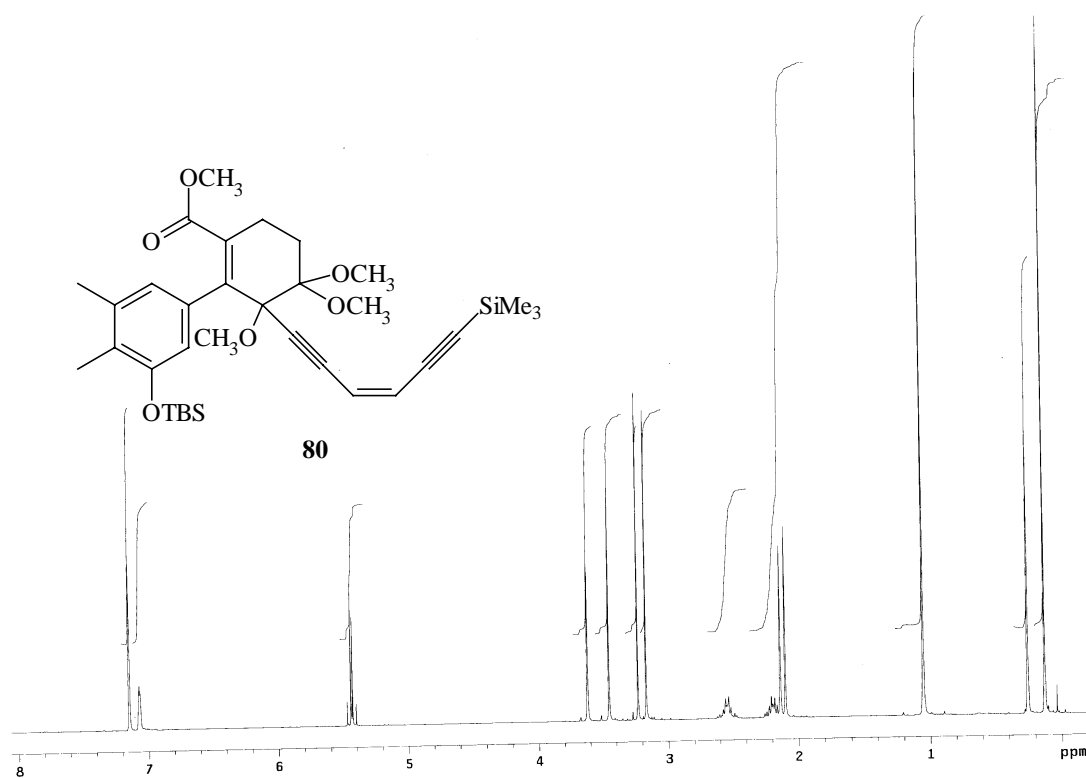
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **72**, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



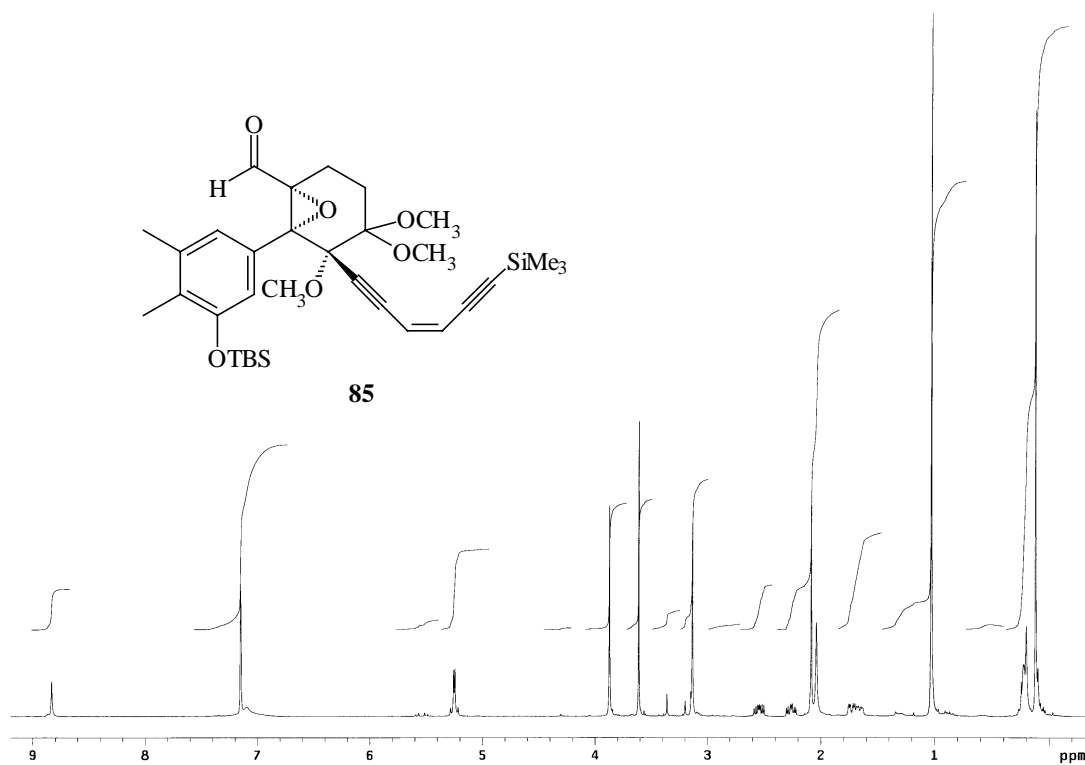
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **74**, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **78**, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

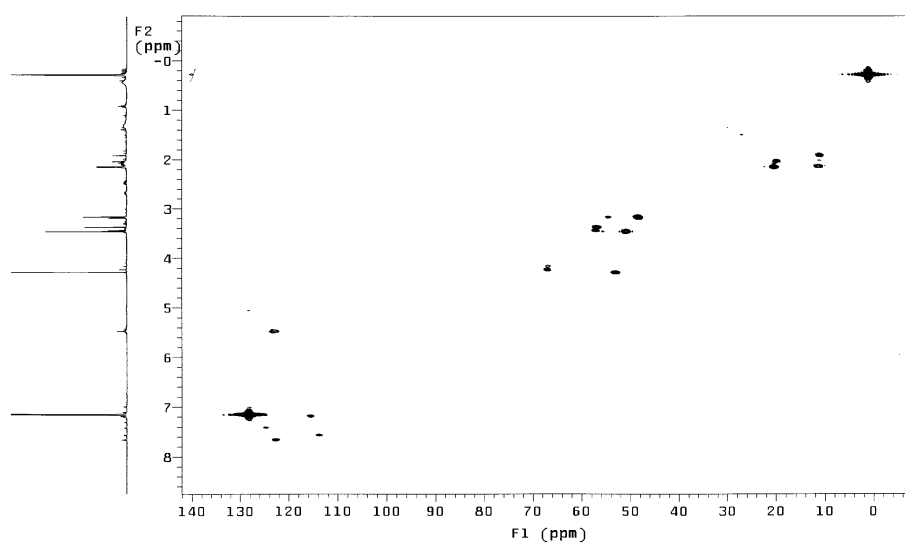
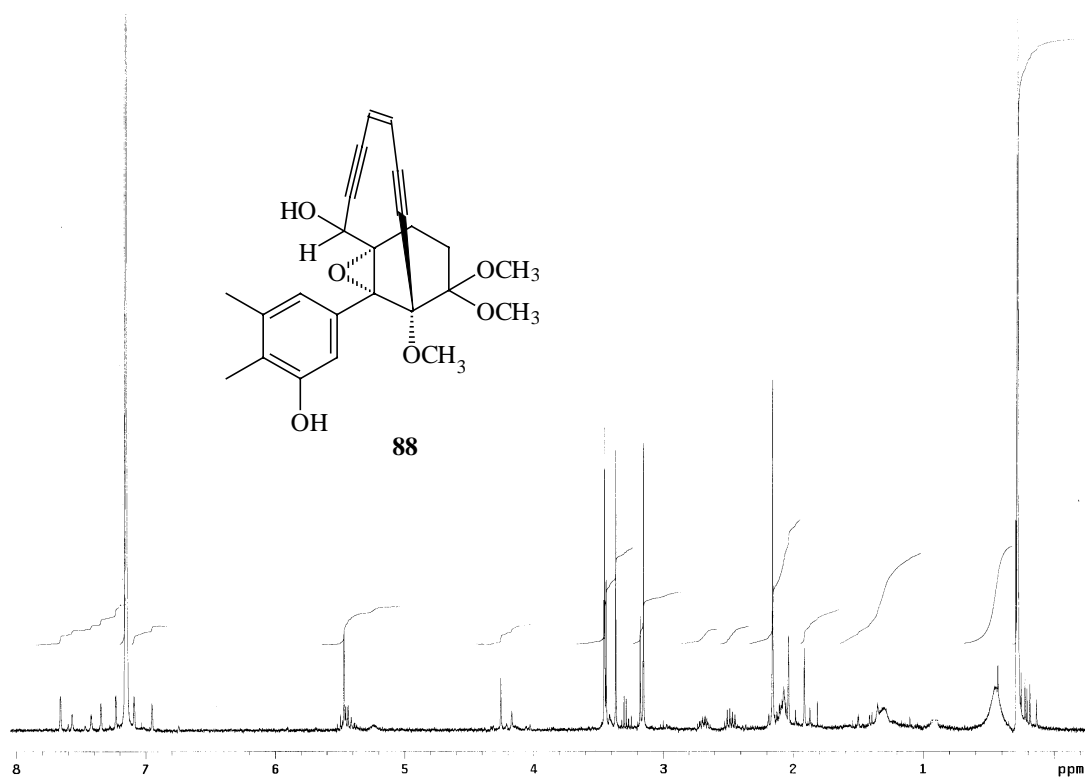


$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **80**, (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **85**, (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)





$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) und  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -Korrelation von **88**, (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

## Lebenslauf

Name:	André Johannes Niestroj
geboren:	10. Januar 1968 in Heiligenstadt/Eichsfeld
Adresse:	Große Brunnenstraße 31, 06114 Halle/Saale
Familienstand:	ledig
Ausbildung:	1974-1984 Polytechnische Oberschule Heiligenstadt 1984-1986 Erweiterte Oberschule Heiligenstadt 1989-1994 Studium der Chemie Universität Halle-Wittenberg
Armeedienst:	1986-1989
Bisherige Tätigkeiten:	1994-1998 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut f. Org. Chemie Universität Halle-Wittenberg

## Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur mit Hilfe der angegebenen Hilfsmittel und Quellen erstellt habe. Wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen aus anderen Werken wurden als solche gekennzeichnet.

Halle/Saale, August 1998