

Entwicklung einer flexiblen Lösungs- und Festphasensynthese

von Dekalinen und heterozyklischer Analoga

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
von der Fakultät für Chemie
der Universität Dortmund angenommene

Dissertation

von
Diplom-Chemikerin
Svenja Röttger
aus Soltau

Dekan: Prof. Dr. N. Krause

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann

2. Gutachter: PD Dr. B. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2005

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie und an der Universität Dortmund in der Zeit von Oktober 2001 bis Januar 2005 angefertigt.

für Helga, Josef und Christa

Was Du mir sagst, das vergesse ich.
Was Du mir zeigst, daran erinnere ich mich.
Was Du mich tun lässt, das verstehe ich.

Konfuzius

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	2
2.1 Dekaline- eine Einführung	2
2.2 Cis- und trans-Dekaline	3
2.3 Aufbau von Dekalingerüsten	3
2.3.1 Unterschiedliche Strategien- ein Gerüst: Dysidiolid	4
2.3.2 Biosynthese	4
2.4 Robinson-Anellierung	5
2.4.1 Eintopfsynthese	8
2.4.2 Zweistufige Anellierungen	10
2.4.3 Analoga von Methylvinylketon und die Wichterle Reaktion	11
2.4.4 Heterozyklen	14
2.4.5 Weitere Varianten	15
2.5 Organokatalyse	16
2.6 Festphasensynthese	18
2.6.1 Anker für Alkohole und Carbonsäuren	18
2.6.2 Festphasensynthese von Dekalinen	19
3 Ziel der Arbeit	22
4 Spezieller Teil	23
4.1 Robinson-Anellierung: Vorüberlegungen und Retrosynthese	23
4.2 Synthese von substituierter Analoga von Nazarov-Reagenz	24
4.2.1 Derivate von Nazarov-Reagenz	24
4.2.2 Darstellung substituierter Analoga	24
4.2.3 Festphasensynthese substituierter Analoga	28
4.2.3.1 Anwendung des Wang- <i>Linkers</i>	28
4.2.3.2 Synthese am Diisopropylsilyl- <i>Linker</i>	33
4.3 Robinson-Anellierung mit substituierten Analoga von Nazarov-Reagenz	38
4.3.1 Dekaline mit unsubstituiertem Cyclohexanring	38
4.3.2 Reaktionen mit Cyclohexandion	42
4.4 Umsetzungen mit L-Prolin	47
4.5 Robinson-Anellierung am polymeren Träger	51
4.5.1 Vorüberlegungen	51
4.5.2 Festphasenreaktion	53

4.6 Variation des Cyclohexanringes	58
4.6.1 Methyl- und phenylsubstituierte Verbindungen	58
4.6.2 Cyclohexandiol als Ausgangsstoff	61
4.6.3 Entwicklung eines direkten Zugangs zu Aminodekalinen	63
4.6.4 Synthese von Stickstoffanaloga	66
4.6.5 Einführung von Sauerstoff und Schwefel	70
4.6.6 Fünf- und Siebenringe	73
4.6.7 Unsymmetrisch substituierte Ausgangsstoffe	75
4.7 Beispiele zur Derivatisierung in Lösung	77
4.8 Entwicklung von Strategien zur Anknüpfung an die feste Phase	79
4.8.1 Anbindung über die Carbonsäurefunktion	79
4.8.2 Festphasensynthese	84
4.8.3 Anbindung als Alkohol	85
5 Biochemische Assays	88
5.1 Phosphatase-in-vitro-Assays	88
5.1.1 Durchführung	89
5.1.2 Erste Ergebnisse	90
5.2 Zell-Toxizitätstests (HeLa-Zellen)	92
6. Zusammenfassung	93
6.1 Ausblick	101
7 Experimenteller Teil	104
7.1 Meßgeräte und Hilfsmittel	104
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	106
7.3 Tabellarische Übersicht dargestellter Dekaline	112
7.4 Versuchsvorschriften	125
7.4.1 Versuche zu 4.2	125
7.4.2 Versuche zu 4.3.1	145
7.4.3 Versuche zu 4.3.2	158
7.4.4 Versuche zu 4.4	172
7.4.5 Versuche zu 4.5	174
7.4.6 Versuche zu 4.6.1	177
7.4.7 Versuche zu 4.6.2	186
7.4.8 Versuche zu 4.6.3	192
7.4.9 Versuche zu 4.6.4	196
7.4.10 Versuche zu 4.6.5	208

7.4.11 Versuche zu 4.6.6	216
7.4.12 Versuche zu 4.6.7	224
7.4.13 Versuche zu 4.7	226
7.4.14 Versuche zu 4.8	230
7.4.15 Versuche zu 5	247
8 Literaturverzeichnis	251
9 Anhang	256

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
n-BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
cdc	cell-division cycle
CH	Cyclohexan
CHMEA	Cyclohexanonmonoethylenacetal
m-CMPA	meta-Chlorbenzoesäure
d	Tag
d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
DBU	1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DHB	Dihydroxybenzoesäure, Matrix Maldi-TOF
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester, Ethylacetat
EI	electron impact (Elektroneneinfang)
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
EVK	Ethylvinylketon
eq	Äquivalente
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
FmPH	<i>p</i> -Fluorenylmethyloxycarbonylphenylhydrazin
GC	Gaschromatographie
GC-MS	GC mit massenselektivem Detektor
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	High performance liquid chromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IL	„Ionic Liquid“: Ionische Flüssigkeit
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LM	Lösungsmittel
m	medium IR
m	Multipllett

MAS	Magic-Angle-Spinning (NMR)
MeCN	Acetonitril
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MgO	Magnesiumoxid
ml	Milliliter
μ l	Mikroliter
MnO ₂	Mangandioxid
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrum
MVK	Methylvinylketon
NaH	Natriumhydrid
NaOMe	Natriummethanolat
nm	Nanometer
<i>p</i>	para
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
Pd	Palladium
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
PS	Polystyrol-
PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
PTP1B	Protein-Tyrosin-Phosphatase 1B
RA	Robinson-Anellierung
rac	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	strong, starke Bande im IR
Smp.	Schmelzpunkt
s.u.	siehe unten
<i>t, tert</i>	<i>tertiär</i>
t	Triplett
T	Toluol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS-	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	Trimethoxyorthoformiat
TMT	Trimethoxytrityl-
TMT-Cl	Trimethoxytritylchlorid
Ts	Tosyl-
UV	Ultraviolett
VIS	Visuell

1. Einleitung

Pflanzen, besonders Kräuter und ihre Extrakte, waren seit je her eine Basis der traditionellen und alternativen Medizin und finden bis heute in vielen Bereichen Verwendung.^[1, 2] Eine große Anzahl „traditioneller Mischungen“ wurde auf ihre aktiven Inhaltsstoffe untersucht, diese Verbindungen isoliert und optimiert dem Markt wieder zugefügt. Camptothecin und Taxol sind Beispiele aus 77% der Medikamente, die laut World Health Organisation (WHO) von aus pflanzlichen und tierischen Quellen stammenden Substanzen der traditionellen Medizin abgeleitet wurden.^[3]

Seit Anfang der 70er Jahre hat sich die Situation verändert. Es sind seitdem neue Techniken wie z.B. High Throughput Screening, Kombinatorische Chemie oder Modelling Methoden entwickelt worden, um den immer größer werdenden Anforderungen an z.B. lead-structures gerecht werden zu können.^[4] Es wurden mittels kombinatorischer Ansätze viele Verbindungen synthetisiert und anschließend untersucht, die Anzahl an Erfolgen an für einen Optimierungsprozess geeigneten Substanzen war jedoch gering und die großen Hoffnungen wurden nicht erfüllt. Einer der wichtigsten Gründe lag primär darin, dass die Diversität und Qualität der Bibliotheken nicht mit den an sie gestellten Anforderungen übereinstimmte.

Gerade in der Chemie steckt das Potential, mit einer neuen Dynamik einen Ausweg zu finden.^[5] Interdisziplinäres Arbeiten in den Grenzgebieten zur Biologie oder Medizin spielen dabei eine immer bedeutendere Rolle. Naturstoffe als Leitstrukturen zu nutzen, ist ein Beispiel für einen Ansatz:^[6, 7] Die Natur hat innerhalb einer langen Zeitperiode Moleküle für bestimmte Aufgaben optimiert, wir können von der Natur lernen, welche Verbindungen für den Aufbau von Bibliotheken innerhalb bestimmter Anforderungen von Nutzen sind. Die Entwicklung wird damit auf so genannten privilegierten Strukturen aufgebaut, die schon einmal optimiert worden sind.

Die Synthese von Naturstoff-Analoga ist u.a. wegen der nötigen Diversität und der Stereochemie eine komplexe Aufgabe. Diese Ansprüche machen die Synthese auf Naturstoffen aufbauenden Bibliotheken anspruchsvoller, hier ist der Chemiker gefragt, dafür benötigte neue synthetische Methoden sowie flexible Synthesestrategien zu entwickeln.^[8] Gerade diese Synthesechemie unter Berücksichtigung des Potentials von Naturstoffen, wird in Zukunft von zentraler Bedeutung sein.

Die Ausarbeitung einer Synthesestrategie zum Aufbau einer Substanzbibliothek, mit der sich basierend auf einer privilegierten Struktur ein breites Spektrum an Ausgangsstoffen umsetzen lässt, sowie die weitere Derivatisierung der Produkte, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

2. Allgemeiner Teil

In der Natur gibt es viele Verbindungsklassen, die als Leitstrukturen in Frage kommen können. Aus dieser Sicht hat man für den Beginn einer Bibliothekssynthese große Wahlmöglichkeiten, doch sollte diese Auswahl gut überlegt sein. Eine Klasse von Strukturen bilden Dekalingerüste, Kapitel 2 zeigt einführend das Skelett sowie dessen biologische Bedeutung auf und begründet, warum gerade dieses Motiv Basis für eine Bibliothek sein kann. Zum anderen gibt es eine Übersicht über die Synthesemöglichkeiten, angefangen bei der Biosynthese über die Synthese einzelner Naturstoffe bis hin zum Aufbau von Dekalingerüsten an der festen Phase. Basierend auf diesem Kapitel folgt dann die Formulierung des Ziels dieser Arbeit.

2.1 Dekaline- eine Einführung

Im Laufe der Evolution hat die Natur viele verschiedene chemische Strukturen hervorgebracht, eine große Anzahl davon enthalten ein Dekalin als Gerüst oder Untereinheit. Die Rolle dieser Verbindungen in biochemischen Prozessen ist immer wieder gezeigt und verdeutlicht worden.^[9-11] Dabei sind Dekaline selbst oder eingebunden in größeren Strukturen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten nicht nur bedeutend sondern auch weit verbreitet.^[12] Sie wirken beispielsweise antibiotisch,^[13] antifungal,^[14] entzündungshemmend,^[15] carcinogen^[16] oder können als Inhibitoren für z.B. Kinasen bzw. Phosphatasen die zelluläre Signalübertragung bzw. den Zellzyklus selbst beeinflussen (Abbildung 2.1).^[17, 18] Am Beispiel von Sulfiricin wurde eindrucksvoll gezeigt, dass synthetisierte Derivate ohne Dekalin- oder mit einem analogen aromatischen Gerüst keine oder geringere biologische Aktivität zeigten.^[14] Bei dem Dekalinmotiv handelt es sich demnach um eine durch die Evolution bereits einmal optimierte Struktur, die bei einer genügend großen Variationsbreite als Startpunkt für eine Synthesestrategie dienen kann.

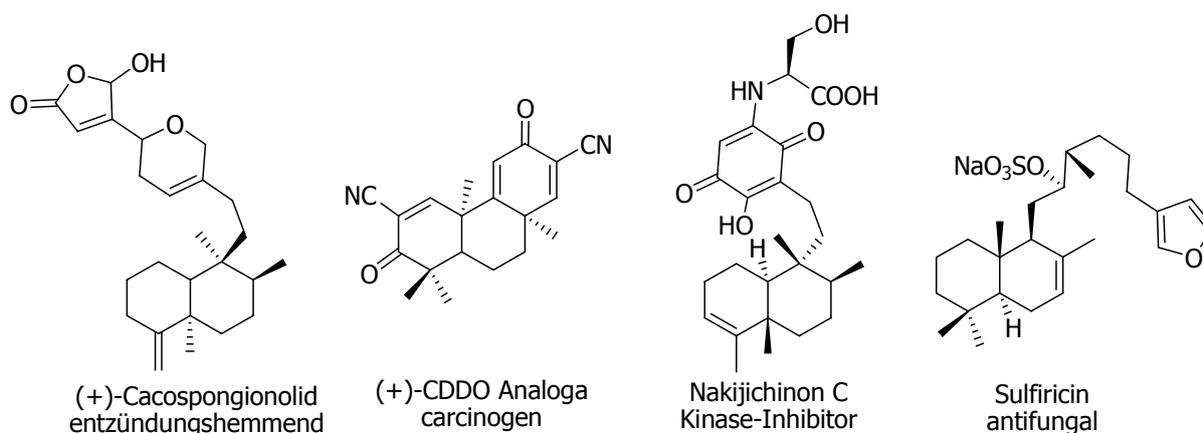


Abbildung 2.1: Dekaline mit unterschiedlichen biologischen Wirkungen

Das Interesse an Dekalinen liegt u.a. darin begründet, dass das Skelett selbst ein relativ starres Gebilde darstellt. Zum einen ist durch die Starrheit die Position funktioneller Gruppen

für Wechselwirkungen festgeschrieben, zum anderen können (in Naturstoffen) die Eigenschaften des gesamten Moleküls durch die Position und die Art der Substituenten variiert und damit spezielle Funktionen eingestellt werden.

2.2 Cis- und trans-Dekaline

Das Dekalinmotiv findet man in vielen Naturstoffen verschiedenster Substanzklassen wie Alkaloiden, (Di-, Tri- oder Sesqui-) Terpenen oder auch Steroiden wieder. Dabei unterscheidet man zwei stereochemische Gruppen: *cis*- und *trans*-Dekaline. Diese Einteilung wird auch beibehalten, wenn durch eine Doppelbindung am Brückenkopf die ursprüngliche Sesselform verschoben ist und nicht mehr die Wasserstoffatome der Brückenköpfe verglichen werden (siehe Abbildung 2.2).



Abbildung 2.2: Cis- und trans-Anordnung

Auch wenn eine größere Zahl der entdeckten und aufgeklärten Dekaline eine *trans*-Anordnung vorweisen, so sind auch Dekaline mit *cis*-Konfiguration von signifikanter Funktion.^[12] Ihre Wichtigkeit insgesamt wird auch dadurch sichtbar, dass es immer wieder Ansätze zur Synthese sowohl von Grundgerüsten als auch von Naturstoffen mit einer Dekalineinheit gab.* Das weit verbreitete Vorkommen hat viele Arbeitsgruppen dazu angeregt, selektive Synthesestrategien für Dekaline generell und im speziellen für eine *cis*- und *trans*-Anordnung zu entwickeln.^[12, 19, 20, 21]

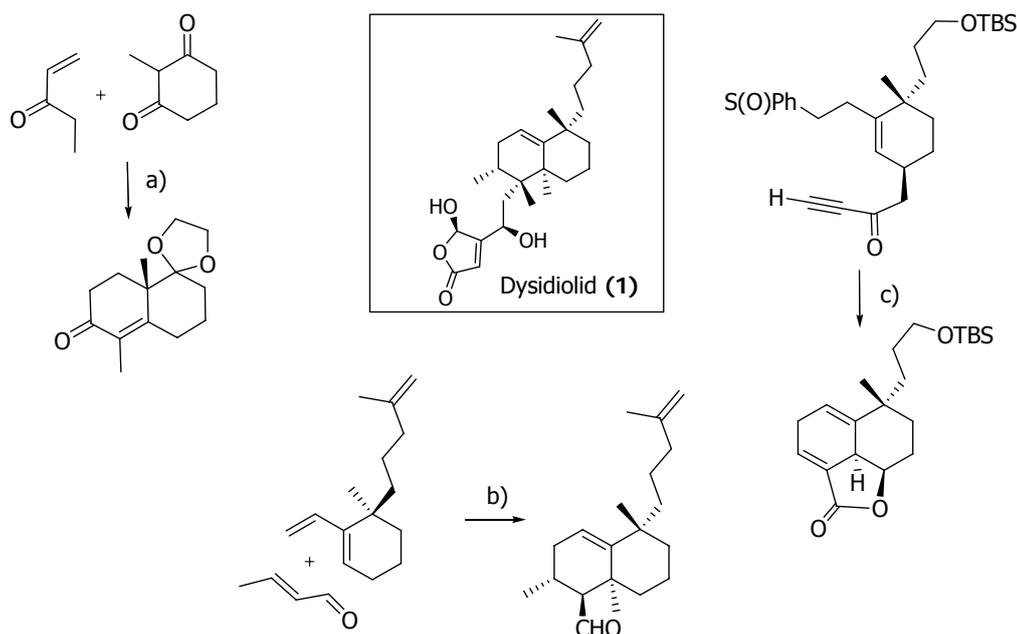
2.3 Aufbau von Dekalingerüsten

Für den synthetischen Aufbau von Ringen im Allgemeinen und den von Dekalinen im Speziellen stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung.^[22] Die Ringbildung lässt sich durch verschiedene Anellierungsmethoden wie die Diels-Alder-Reaktion^[23] bzw. Robinson-Anellierung über kationische bzw. radikalische Zyklisierungen oder auch durch Ringvergrößerungen erreichen. Dabei lässt sich die große Gruppe der Anellierungsreaktionen weiter in Untergruppen einteilen, diese umfassen dann Michael-Reaktionen, nukleophile Additionen (z.B. Grignard-Reaktion) oder Alkylierungen.^[24] Zweifelsfrei liegt eine Hauptaufgabe darin, zum einen die Anordnung der Ringe, zum anderen die der Substituenten zu kontrollieren.

*Die Vorstellung einiger Beispiele und die Angabe weiterer Literatur erfolgt im Laufe dieses Kapitels

2.3.1 Unterschiedliche Strategien-ein Gerüst: Dysidiolid

Für die Synthese des Cdc25a-Inhibitors Dysidiolid (**1**, vgl. Schema 2.1) wurden verschiedene Strategien entwickelt. In der ersten Synthese von Corey^[25] wurde ausgehend 2-Methyl-1,3-cyclohexadion und Ethylvinylketon (EVK) mittels Robinson-Anellierung ein Bicyklus und daraus der Naturstoff aufgebaut (a). Shirai und Mitarbeiter^[26] nutzten eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Crotonaldehyd (b).* Yamada und Mitarbeiter^[29] wählten hingegen eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion durch Generierung eines Diens aus dem Sulfoxidester (c), öffneten anschließend den Trizyklus und konnten ebenfalls die Naturstoffsynthese abschließen.



Schema 2.1: Schlüsselschritte zum Aufbau des Dysidiolidgerüsts; a) Prolin, EtOH, b) EtAlCl_2 -THF, DCM, -30°C - 0°C , c) Pyridin, Toluol, Rückfluss

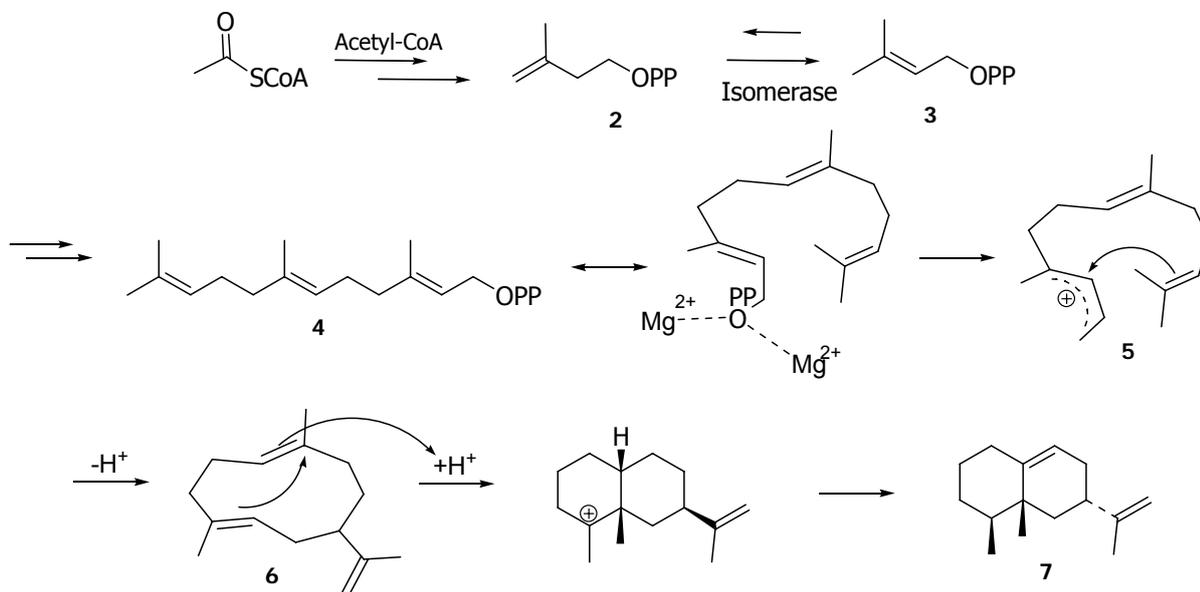
2.3.2 Biosynthese

In der Natur wurden im Laufe der Evolution neben vielen anderen Strategien selektive Synthesen für eine Reihe von Molekülen entwickelt, die ein Dekalingerüst enthalten. Beeindruckend ist dabei, dass viele Synthesen aufbauend auf einem Baustein durchgeführt werden: AcetylCoenzym A (AcetylCoA). Die Synthese sei an einem Beispiel kurz erläutert:^[30]

Aus drei Acetyleinheiten gefolgt von einer enzymatischen Decarboxylierung werden C_5 -Bausteine bereitgestellt. Der Aufbau auch von größeren Kohlenstoffeinheiten wird durch diese Isopentyl- und Dimethylallyldiphosphatbausteine **2** und **3** gewährleistet (Schema 2.2).^[9] Durch enzymatische Kettenverlängerung wird u.a. das Farnesyldiphosphat **4** gebildet. Die Koordination an Metallkationen von Enzymen ermöglicht anschließend die Bildung des

* Danishefsky und Boukouvalas berichteten über ähnliche Strategien, die sich durch die Struktur der Dienophile unterscheiden.^[27, 28]

Farnesylkations 5 und die Abstraktion eines Protons durch z.B. ein Asparaginmolekül den ersten Ringschluss. Damit ist in diesem Fall der Germacrenkörper 6 gebildet worden. Anschließend wird über die Stufe des Endemylkations durch Tyrosin vermittelte Deproto- und Protonierung Aistolechen 7 gebildet.



Schema 2.2: Beispiel für die Biosynthese von Dekalingerüsten

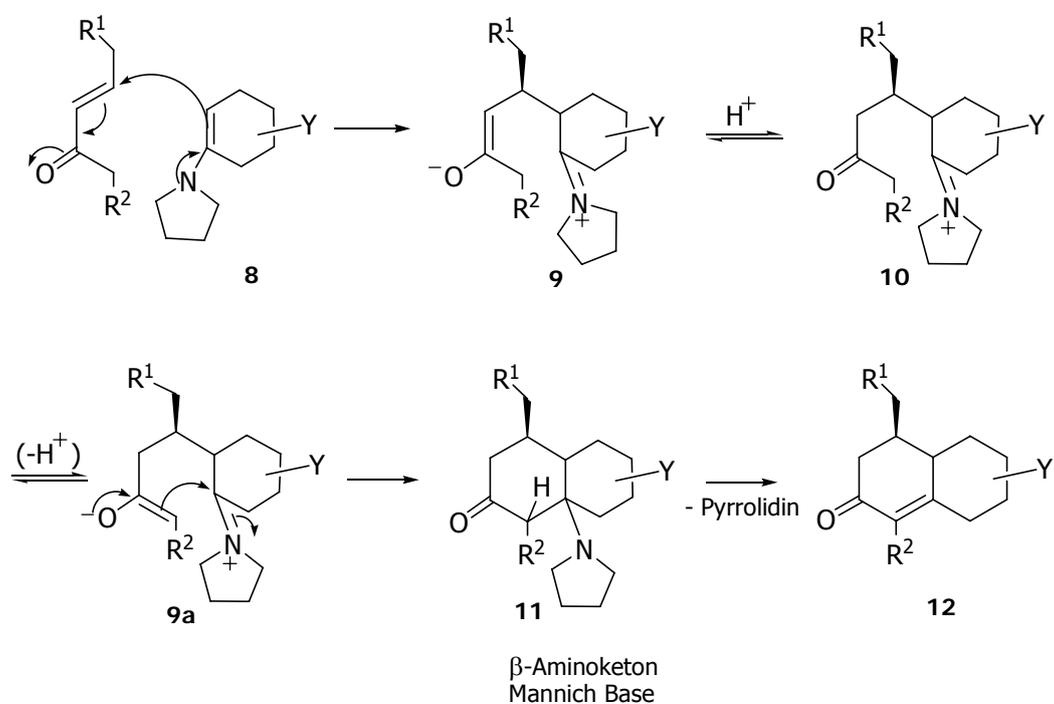
Es ist lange darüber diskutiert worden, ob die Natur auch eine Diels-Alder-Reaktion kennt.^[23] Diese Frage ist 1995 von Oikawa und Mitarbeitern mit „ja“ beantwortet worden.^[31] Die erste Durchführung mit einem aufgereinigtem Enzym (Diels-Alderase) ist 2000 von Vederas et al. gezeigt worden und führte zu einem Dekalin als Vorstufe von Lovastatin.^[32] D.h. die Natur kann auch perizyklische Reaktionen nutzen, die damit nicht mehr zum exklusiven Werkzeug des Synthesechemikers gehören.

2.4 Robinson-Anellierung

Eine der wichtigsten Reaktionen für die Dekalinsynthese ist die Robinson-Anellierung, die sich in der Synthesechemie zu einem oft angewendeten Werkzeug entwickelt hat.^[33] Seit der Entdeckung der gleichnamigen Reaktion von R. Robinson in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts,^[34] gefolgt von der ersten Anwendung von Woodward in der Steroidsynthese^[35] und den letzten beiden Übersichtsartikeln über (Robinson-) Anellierungen von 1976 hat sich die Reaktion weiterentwickelt.^[24, 33] Reaktionssequenzen wurden optimiert, Varianten der Reaktion entwickelt und sie in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen eingesetzt, was die folgenden Kapitel -nach Vorstellung der Reaktion selbst- in einigen Beispielen aufzeigen sollen.

Unter dem Begriff Robinson-Anellierung (RA) fasst man zwei Reaktionsschritte zusammen: Zuerst wird in einer Michael-Addition ein Addukt gebildet, das in einer anschließenden Aldolreaktion unter Ringschluss weiter reagiert. Sowohl bei der basen- als auch säurekatalysierten Variante ist die Aktivierung des Cyclohexanonderivates zum Enolat (basisch) oder Enol (sauer) ein zentraler Schritt. Dieses kann durch Reaktion mit Alkalialkoholaten generiert werden. Varianten nutzen Silylverbindungen oder auch die besseren nukleophilen Eigenschaften von Enaminen als Startpunkt.^[36, 37]

Enamin **8** (vgl. Schema 2.3, im Beispiel als Enolatäquivalent) greift den Michael-Akzeptor unter Bildung eines neuen Enolats **9** an. In einer Gleichgewichtsreaktion lagert dieses, wenn auch nur in geringem Maße, über die Stufe des Ketons **10** in das regioisomere Enolat **9a** um. Dieses wiederum addiert am Cyclohexanring zum Ringschluss an, bevor im letzten Schritt aus der Mannich Base **11** unter Eliminierung von Pyrrolidin das Produkt **12** mit konjugierter Doppelbindung gebildet wird.^[38]



Schema 2.3: Mechanismus der Robinson Anellierung mit einem Enamin

Auch wenn die basische Reaktionsführung häufiger angewendet wurde, ist bei leicht enolisierbaren Ketonen eine säurekatalysierte Variante unter Zusatz von z.B. Schwefelsäure bekannt.^[39] Die erreichten Ausbeuten waren dabei vergleichbar, z.T. sogar besser als die der analogen basenkatalysierten Variante, weswegen diese Reaktionsführung eine gute Alternative bildet.

Eine weitere Einteilung der Reaktion basiert auf der Anzahl der Kohlenstoffe, die jeder Baustein zum neuen Ring hinzufügt. In den Fällen, in denen z.B. Methylvinylketon (MVK) und Cyclohexanon zum Einsatz kommen, spricht man von einer [4+2]-Anellierung. Erweitert

wurde der Begriff auch auf Reaktionen, die formal einer [3+3]-Reaktion entsprechen (vgl. Abbildung 2.3).^[40]

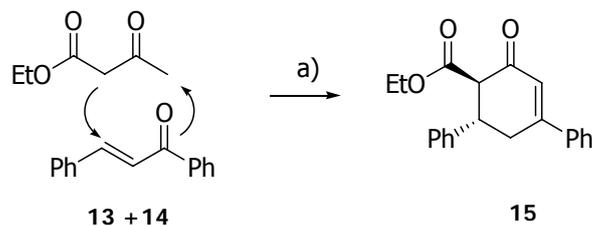
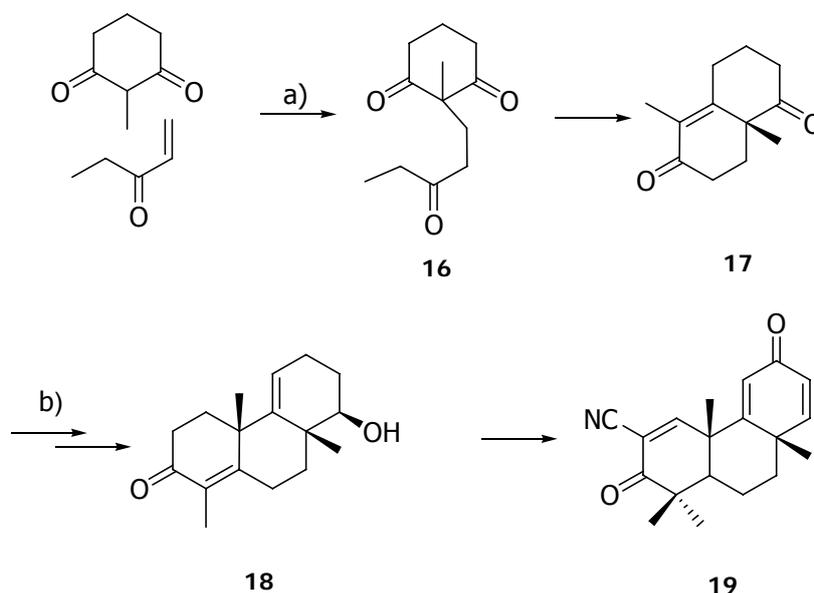


Abbildung 2.3: [3+3]-Robinson-Anellierung; a) NaOMe, EtOH

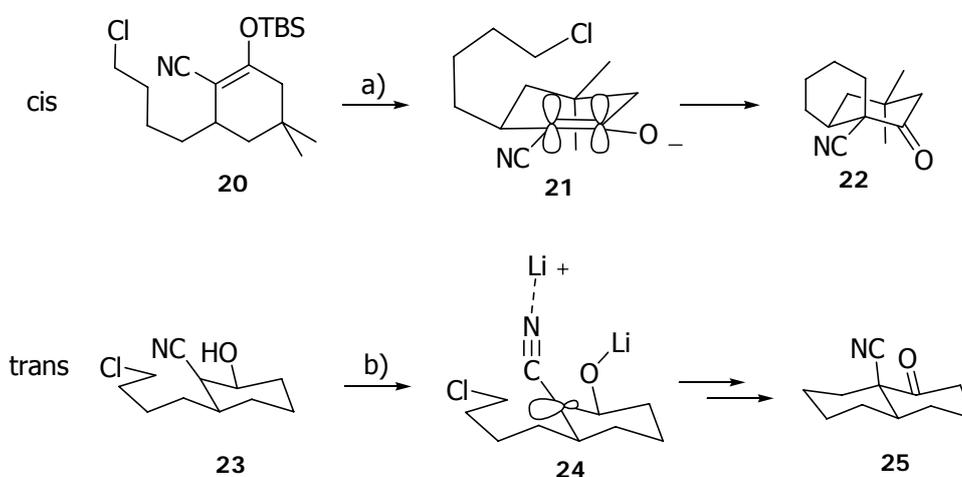
Schließlich orientiert sich eine letzte Einteilung an der Reaktionsführung, d.h. ob ein Eintopfverfahren vorliegt oder die Reaktion in zwei separaten Stufen unter Isolierung des Michael-Produktes durchgeführt wurde. Beide Reaktionsführungen innerhalb einer Reaktionssequenz wurden von Gribble und Mitarbeitern bei dem Aufbau trizyklischer Triterpenoide genutzt (vgl. Schema 2.4).^[16] Im ersten Schritt wurde in einer zweistufigen Phenylalanin-katalysierten Reaktion in 80%iger Ausbeute der Bicyklus **17** generiert, an den nach einer Reduktion in einer einstufigen Reaktion mit Ethylvinylketon (EVK) der dritte Ring zum Produkt **18** (Ausbeute 40%) anelliert und damit bereits das gesamte Grundgerüst des Naturstoffanalogons **19** aufgebaut wurde.



Schema 2.4: Anwendung der zweistufigen und einstufigen Variante in einer Sequenz nach Gribble: a) NaOMe, MeOH; b) EVK, Na, MeOH

Die Gruppe um Theodorakis verwendete bei der Synthese von Norzoanthamin die umgekehrte Strategie. Zuerst wurde einstufig ein Bicyklus aufgebaut, an den nach weiteren Modifizierungen Methylvinylketon (MVK) addiert und in einem separaten Schritt mit Natriummethanolat der Trizyklus geschlossen wurde.^[41]

Auch durch RA können selektiv *cis*- und *trans*-Dekaline dargestellt werden. Allgemein existiert die Meinung, dass die Bildung der Produkte vom Substituentenmuster abhängig ist.^[42] Der Grund liegt vielmehr darin, dass im Übergangszustand die Überlappung der zur Bindungsbildung nötigen Orbitale günstig ist. Dieses kann durch die Substituenten aber auch durch die Reaktionsführung beeinflusst werden. In einer intramolekularen Enolat-Alkylierung wird bei freien Enolaten (**21**) die *cis*-Anordnung gebildet (**22**, vgl. Schema 2.5). Die pseudo-*cis*-Anordnung im Übergangszustand wird stereoelektronisch durch die π -Orbitale der Enolat-Doppelbindung kontrolliert. Für eine *trans*-Dekalinsynthese bei gleichen Substituenten muss die Ketofunktion geschützt oder reduziert werden (**23**). Der Übergangszustand wird dann nicht durch das Enolat sondern durch einen anionischen Nitrilsubstituenten bestimmt, der an diesem Kohlenstoff die Anordnung des zur Bindung freien Orbitals bestimmt und die *trans*-Anordnung im Produkt **25** erreicht werden kann.

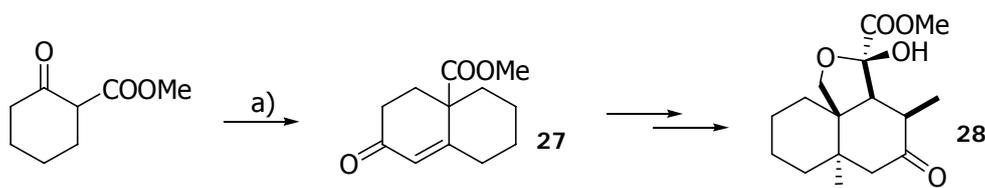


Schema 2.5: Synthesewege zu *cis*- und *trans*- Dekalinen; a) TBAF, b) LiNEt₂, TPAP, NMO

2.4.1 Eintopfsynthesen

In unterschiedlichen Beispielen ist das Potential der RA gezeigt worden, das Dekalingerüst eines Naturstoffes, zumindest jedoch eine bityklische Untereinheit aufzubauen:

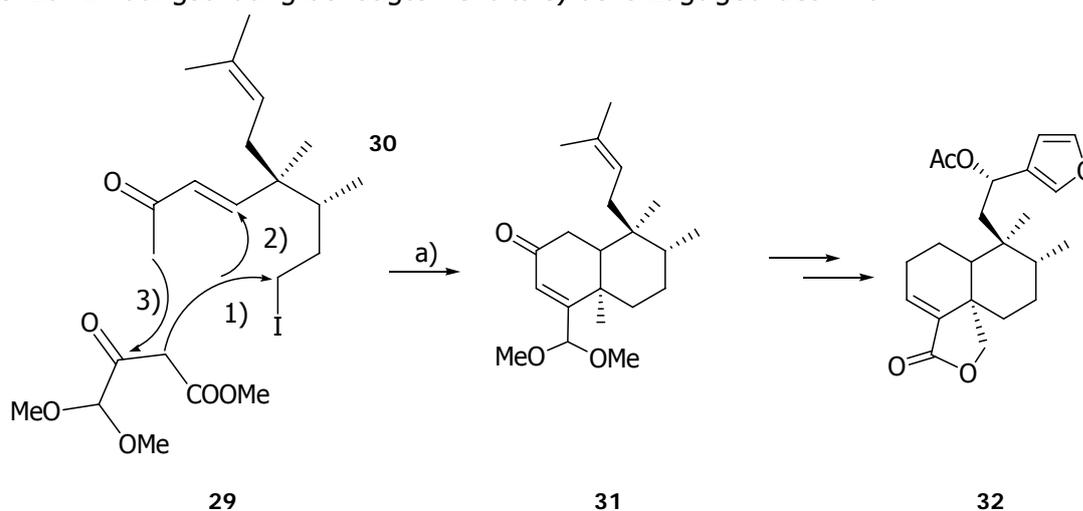
Während der Entwicklung von Synthesestrategien wurde oft auf bekannte Grundgerüste zurückgegriffen, Bedingungen angepasst und weitere Umsetzungen geplant. Die Arbeitsgruppe um Ley entwickelte die Synthese von Azadirachtin-Analoga^[43] basierend auf einer Vorschrift von Ganguly.^[44] Tian und Mitarbeiter griffen eine bekannte Synthese^[45] des Bausteines **27** (vgl. Schema 2.6) als Startpunkt für die Synthese von (\pm)-Dihydrospinerin-1 **28** auf.^[46]



Schema 2.6: Dekaline als Startpunkt für die Synthese von **28**; a) MVK, KOMe, MeOH, dann K₂CO₃

Es gibt aber Beispiele für die Entwicklung neuer Synthesestrategien, die basierend auf RA-Produkten durchgeführt wurden. De Groot et al. nutzten (+)- bzw. (-)-Carvon und überführten sie mittels RA in 90%iger Ausbeute zu substituierten Dekalinen.^[47] In einfachen aber effektiven Umsetzungen wurden diese Strukturen für die Synthese von Warburganal, Confertifolin oder auch Isodrimenin genutzt. Weitere interessante Strukturen wie z.B. Barbacensäure,^[48] Subers-Säure,^[49] Amidinohydrazonen^[50] oder auch Acanthonsäure^[51] und deren Darstellung seien nicht genauer beschrieben.

Kitahara und Mitarbeiter entwickelten einen neuen Weg zu *trans*-Dekalinen. In Kombination mit einer intermolekularen Alkylierung ließen sie den ersten Schritt der RA, die Michael-Addition, intramolekular ablaufen.^[52] Der für die Synthese von (-)-Tanabalin (**32**) benötigte Baustein **30** wurde in Schritt 1) (vgl. Schema 2.7) zuerst mit **29** unter Zugabe von Natriummethanolat alkyliert, bevor anschließend der intramolekulare (Michael-) Angriff 2) und die Aldolreaktion 3) abliefen. Als Produkt wurde das *trans*-Dekalin **31** (NOE-Experimente) diastereomerenrein gewonnen. Die Stereochemie ist dadurch erklärbar, dass im Übergangszustand der Michael-Addition das „pseudo“-*trans* Produkt durch die äquatoriale Anordnung der Methyl- und Prenylgruppe (und damit verbunden einer besseren Überlappung der zur Bindungsbildung benötigten Orbitale) bevorzugt gebildet wird.



Schema 2.7: Tanabalin-Synthese; a) NaOMe, MeOH

Eine Kontrolle der Stereochemie des Übergangszustandes und damit auch der Substituenten-anordnung ist auch mit Kohlenhydratderivaten möglich. Jenkins und Bonnert gelang die erste RA mit einem Glucosederivat,^[53] in der die direkte Umsetzung von Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-3-C-methyl- α -D-arabino-hexapyranosid-2-ulose (**33**) (Abbildung 2.4) mit 3-Trimethylsilyl-butenon erfolgreich war. Während in diesem ersten Beispiel nur von der Anellierung selbst berichtet wurde, nutzte Jenkins diesen Ansatz und damit Glucose später als Ausgangsstoff zur Synthese von Taxoidanaloga.^[54] Durch die Reaktion erhielt er eine axiale Anordnung des Methylsubstituenten, wie sie im späteren Produkt benötigt wurde.

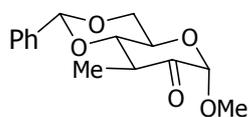


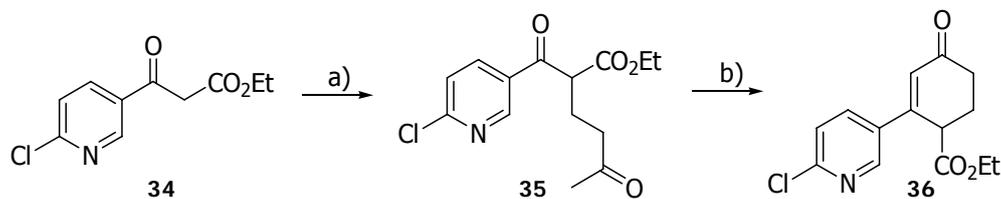
Abbildung 2.4: Verbindung **33**

Es konnte damit im letzten Abschnitt gezeigt werden, dass die einstufige Synthese nicht auf dem Stand von 1976 geblieben ist. Bekannte Synthesen wurden aufgegriffen, weitere Modifikationen zur Kontrolle der Stereochemie entwickelt und mittels der Grundgerüste neue Naturstoffe oder deren Analoga aufgebaut.

2.4.2 Zweistufige Anellierungen

Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Eintopfverfahren wurde in den zweistufigen Prozessen das primäre Michael-Addukt isoliert und anschließend in einer separaten Aldolreaktion weiter umgesetzt.

Mit der Bezeichnung RA werden auch Reaktionen benannt, in denen es zu keiner Anellierung eines neuen Ringes an einen vorhandenen kommt. Gemeint waren dabei Reaktionen, in denen es unter RA-analogen Bedingungen zum Aufbau eines 6-Ringes kam und z.B. von der Arbeitsgruppe um Kitahara bei der Darstellung von (\pm)-Epibatidin (**36**) angewendet wurden (Schema 2.8).^[55] Für die effiziente und stereokontrollierte Synthese wurde aus dem Pyridinanaloga **34** und Methylvinylketon nach einer Methode von Watt zuerst das Michaelprodukt **35** gebildet,^[56] das mit Pyrrolidin unter Ringschluss zum Alkaloid umgesetzt wurde.^[57]



Schema 2.8: Synthese von (\pm)-Epibatidin nach T. Kitahara et al.; a) MVK, b) Pyrrolidin

Dass die Reaktion eine bedeutende Rolle beim Aufbau polyzyklischer Systeme spielt, ist eindrucksvoll am Beispiel der Synthese von Nanaimoal **37** gezeigt worden (vgl. Abbildung 2.5, frühere Synthesen^[58]). Mitarbeiter von Liu hatte gefunden, dass sich α -Cyanoketone^[59]

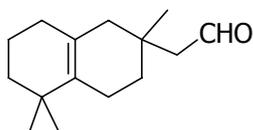
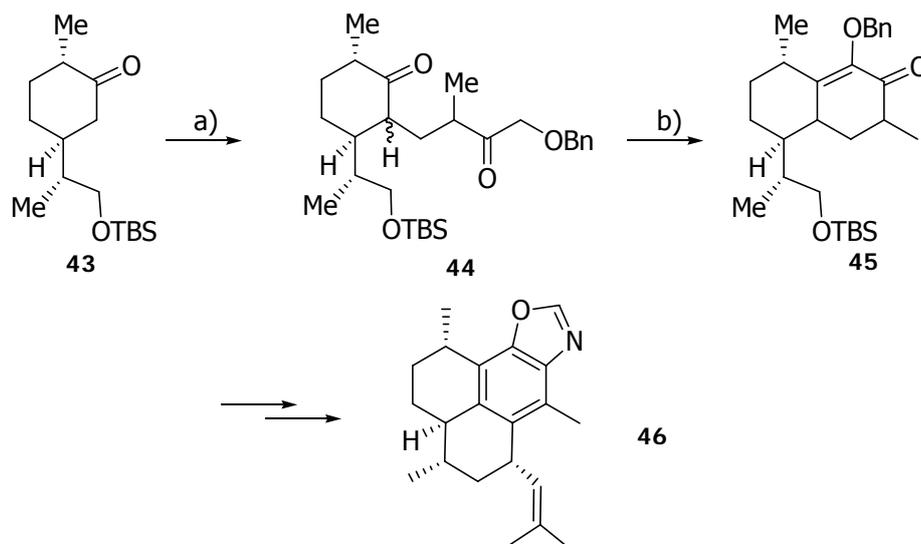


Abbildung 2.5: Nanaimoal (**37**)

und -ester^[60] mit Lithiumnaphthalenid und Alkylhalogeniden regioselektiv in die entsprechenden α -alkylierten Verbindungen überführen lassen. Ihre Weiterentwicklung der Reaktion auf α -Cyanoalkenone^[61] ermöglichte den regioselektiven Zugang zu α,α -disubstituierten Verbindungen bei gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung in die β,γ -Position. Für die Nanaimoalsynthese wurde die RA auf substituiertes α -Cyanocyclohexanon übertragen.

Der erhaltene Bicyklus enthielt am Brückenkopf weiterhin die Cyanofunktion, die nun reduktiv mit dem entwickelten System methyliert, damit die Doppelbindung zwischen die Brückenköpfe verschoben wurde und so die Naturstoffsynthese gelang.

In der Synthese von Pseudopteroxazol **46** ist durch Corey und Mitarbeiter eine weitere Variante der RA entwickelt worden (Schema 2.9). Im ersten Schritt wurde das Michael-Addukt **44** durch eine SnCl_4 -katalysierte Mukaiyama-Reaktion mit 61%iger Ausbeute gebildet. Das 1,5-Diketon wurde anschließend mit Kaliumhydroxid in Ethanol bei gleichzeitiger Eliminierung der Hydroxygruppe zyklisiert. Das erhaltene Diastereomerengemisch (1:1) von **45** wurde in den nachfolgenden Schritten weiter zum Pseudopteroxazol **46** umgesetzt, wodurch die vorher unklare Struktur des Naturstoffes aufgeklärt werden konnte.^[64]



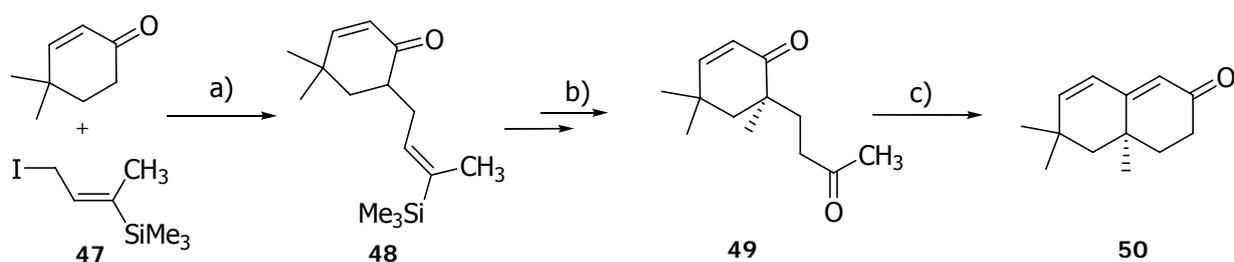
Schema 2.9: Synthesevariante von Corey und Mitarbeitern; a) LDA, TMSCl, dann SnCl_4 , Baustein b) KOH, MeOH

Im letzten Abschnitt konnte damit anhand von Beispielen gezeigt werden, dass auch die zweistufige Variante der RA in der Synthese angewendet und weiterentwickelt worden ist.

2.4.3 Analoga von Methylvinylketon und die Wichterle Reaktion

Eine Weiterentwicklung der RA zeigte sich nicht nur an den Cyclohexanonanaloga, auch Methylvinylketon (MVK) als Reagenz wurde verändert, u.a. um die Reaktivität und auch die Tendenz zur Polymerisation zu beeinflussen oder bereits während der RA bestimmte Substituenten im späteren Molekül zu generieren.^[65]

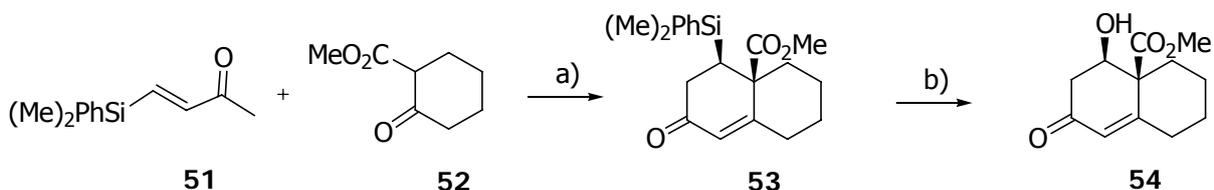
Ein anderer Ansatz zur Synthese von Dienenonen mittels RA wurde in der Methodik von Stork und Jung bei der Synthese von Guanacastepen aufgegriffen (vgl. Schema 2.10).^[66, 67] Die Variante verwendet ein in der Reaktivität verändertes Methylvinylketon-Analogon (**47**).^[68] Diese Reaktionsführung ermöglichte den Mitarbeitern von Snider, die Cyclohexenstruktur von Guanacastepen (**50**) und darauf basierend weitere Analoga aufzubauen.^[13]



Schema 2.10: Stork-Jung RA; a) LDA, Baustein, DMPU, THF, b) Alkylierung, dann *m*-CPBA, c) NaOMe, MeOH

Cyclohexenone liefern in Robinson-Anellierungen oftmals schlechte Ausbeuten. Die Lösung lag hier zum einen in der zweistufigen Synthese und zum anderen in der Nutzung eines einfachen Alkylierungsschrittes mit LDA und dem Alkylidid **47** zur Zwischenstufe **48** (78% Ausbeute). Dabei war die für die zweite Stufe benötigte Ketogruppe im Baustein als Vinylsilan geschützt.^[69] Nach einer weiteren selektiven Alkylierung wurde das Vinylsilan anschließend wie von Stork beschrieben mit *m*-CPBA über das Epoxid in das Keton **49** überführt. Das so erhaltenen „Michael-Produkt“ konnte unter bekannten Anellierungsbedingungen mit 76% Ausbeute zyklisiert werden.

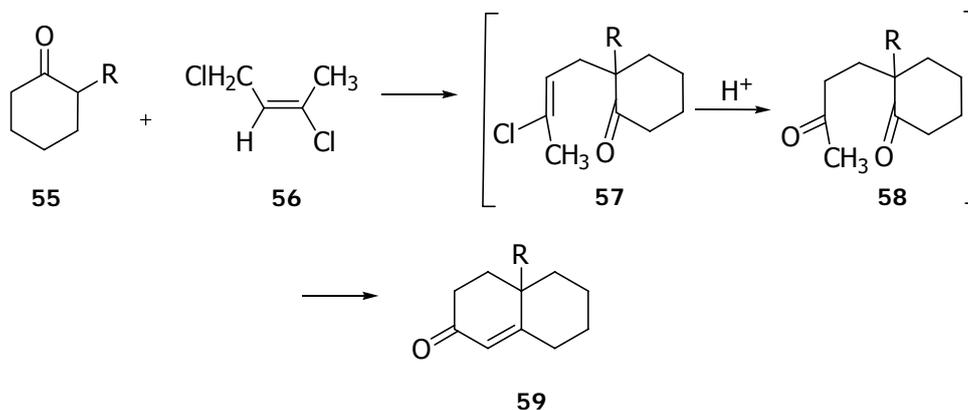
Silane maskierten aber nicht nur Carbonylfunktionen, sondern auch für die Reaktion nicht benötigte Hydroxyfunktionen. Bei einer Entwicklung einer Synthese von Quabain nutzten Jung *et al.* diese Vorgehensweise aus und schützten die Hydroxyfunktion als Dimethylphenylsilenon.^[70] Das β -Silylenon **51** (vgl. Schema 2.11) ließ sich mit dem Cyclohexanonderivat **52** umsetzen, wobei eine ausgezeichnete Diastereoselektivität für das *cis*-Isomer bei einer nur moderaten Ausbeute von 41% erhalten wurde. Die Maskierung ließ sich anschließend nach einem modifizierten Fleming-Protokoll mit Quecksilbertriflat zur freien Hydroxygruppe **54** rückgängig machen.^[71]



Schema 2.11: Umsetzung mit maskierter Hydroxyfunktion; a) Na, MeOH, b) Hg(TFA)₂, HOAc, TFA

Trialkyl- oder Arylsilangruppierungen wurden, sofern nicht in die Reaktion einbezogen, oft hydrolysiert und standen somit für eine weitere Derivatisierung nicht mehr zur Verfügung.^[72] Abhilfe entwickelten Fuchs und Mitarbeiter, die ein mit Zinn abgewandeltes EVK darstellten. Dieses β -(Tributylstannyl)-substituierte EVK ließ sich in 76%iger Ausbeute zum substituierten Dekalin umsetzen, wobei weniger als 1% an destannylierter Verbindung nachgewiesen wurden. Die funktionelle Gruppe im Produkt konnte im Anschluss durch Addition, Substitution oder auch Eliminierung weiter derivatisiert werden.

Neben Silanen und Stannanen wurden auch Halogene als reaktive Gruppen genutzt. In der Wichterle Reaktion wird 1,3-Dichlor-*cis*-2-buten (**56**) anstelle von MVK genutzt und in der Literatur in diesem Zusammenhang auch als Wichterle-Reagenz bezeichnet (Schema 2.12).^[73] Das primär entstandene Vinylchlorid **57** wurde durch Säurezusatz zum Keton umgewandelt, dass dem „gewohnten“ Michael-Zwischenprodukt der RA-Reaktion entspricht und dementsprechend weiterreagieren kann.

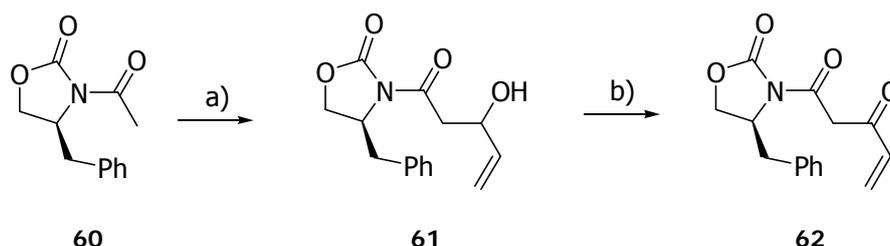


Schema 2.12: Ablauf der Wichterle-Reaktion

Weitere Untersuchungen zum Einfluss der Säure und des Lösungsmittels haben den Anwendungsbereich dieser Umsetzung auch mit Möglichkeiten zum Abfangen des Zwischenproduktes gezeigt.^[74] Varianten nutzen Quecksilbersalze zur Gewinnung des Ketons.^[75, 76] Die Gruppe von Heathcock konnte die Reaktion aber dahingehend optimieren, dass mit 1-Chlor-3-pentanone säurekatalysiert die Michael-Addition und der Ringschluss in einem Schritt gelangen und ein Arbeiten mit Quecksilber nicht mehr nötig war. Die veränderte Reaktivität des Michael-Akzeptors schien dabei keinen Einfluss auf die Stereochemie zu haben.

Die Wichterle-Reaktion wird inzwischen als eigenständige Reaktion betrachtet und weitere Möglichkeiten wurden von Hudlicky in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.^[77]

Einen ganz neuen Ansatz, die Chiralität des Produktes zu kontrollieren planten Theodorakis und Mitarbeiter. Ein chirales Reagenz wurde nicht zugesetzt, sondern kovalent gebunden und somit ein chirales Analogon von Nazarov-Reagenz eingesetzt (Schema 2.13). Basierend auf Evans Oxazolidinon-Reagenz wurde Verbindung **60** mit Acrolein umgesetzt und anschließend mit Dess-Martin Periodan zum Keton **62** oxidiert.^[51] Durch diese Verbindungen wurden in anschließenden Umsetzungen keine stereoselektiven Ergebnisse erzielt, so dass diese Verbindungen nicht weiter modifiziert wurden.

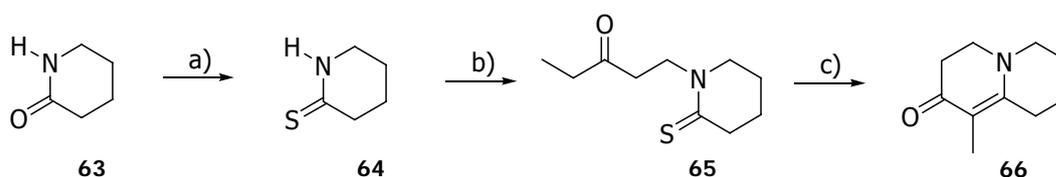


Schema 2.13: Synthese und Umsetzung eines chiralen Analogons; a) Acrolein, Bu_2BOTf , Et_3N , b) DMP

Bei Analoga von Nazarov-Reagenz handelt es sich dennoch um interessante z.B. in der Steroidsynthese eingesetzte Ausgangsstoffe.^[78] Auf ihre Verwendung als MVK-Analoga wird im speziellen Teil genauer eingegangen.

2.4.4 Heterozyklen

In den letzten 15 Jahren sind auch Modifizierungen der RA entwickelt worden, die zu heterozyklischen Produkten führen. Guarna und Mitarbeiter entwickelten eine Aza-Robinson-Anellierung, mit der ein Stickstoffbrückenkopf entsteht.^[79] Während der dreistufigen Reaktionsfolge wurde zuerst das Lactam **63** aufgrund seiner geringen Reaktivität mit Lawessons Reagenz ins Thiolactam **64** überführt. (vgl. Schema 2.). Nach der Alkylierung des Stickstoffs als späteren Brückenkopf mit EVK konnte anschließend die Anellierung mit der Thio-Aldolreaktion abgeschlossen werden. Der Ringschluss mit Dimethylsulfat und DBU verlief zwar nur mit moderaten Ausbeuten von 20-42%, dennoch konnten somit auch substituierte Heteroanaloga dargestellt und weiter untersucht werden.^[80]



Schema 2.14: Aza-Robinson-Anellierung; a) Lawesson's Reagenz, Toluol, b) EVK, K_2CO_3 , c) Me_2SO_4 , DBU, Toluol

Es gibt in der Literatur einige weitere Beispiele, in denen ein heterozyklischer Ausgangsstoff ohne Einfluss auf die Brückenköpfe im Produkt eingesetzt wurde. Hirsch und Mitarbeiter berichteten über die Darstellung und Derivatisierung von 2-Oxadekalinen und Schwefelanaloga, die ausgehend von Tetrahydro(thio)pyran-4-on über das Enamin mit Morpholin zugänglich waren. Obwohl die Ausbeuten mit maximal 50% eher moderat waren,^[81] zeigte die Arbeitsgruppe Möglichkeiten zur Derivatisierung auf.^[82] Würthwein et al. nutzten die RA ebenfalls zum Aufbau eines Thiogerüsts in der Heterozyklensynthese.^[83] Die Gruppe um Christoffers entwickelte einen Syntheseweg zu einem (Decahydro-)6-isochinolin und zeigte dessen weitere Derivatisierung auf.^[84]

Insgesamt ist aber zu bemerken, dass die heterozyklischen Varianten weniger entwickelt sind als die Methoden zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten und in den meisten Fällen nur mit MVK bzw. EVK gearbeitet wurde.

2.4.5 Weitere Varianten

Die Reaktion ist in Bezug auf die Reaktionsbedingungen wie vorgestellt weiterentwickelt und optimiert worden. Sie hat dabei im Laufe der letzten 30 Jahre in vielerlei Hinsicht die aktuellen Moden der Zeit mitgemacht. So wurde die Reaktion von Davis und Mitarbeitern in Ionischen Flüssigkeiten (Ionic Liquids, IL) durchgeführt.^[85, 86] In [6-mim]PF₆* konnte durch Zusatz von Natriumhydroxid der Ringschluss mit 48% Ausbeute erreicht werden. In mit Prolin oder Phenylalanin katalysierten Reaktionen konnten in ILs immerhin zur Lösungssynthese vergleichbare Ausbeuten, aber mit 3-80% nicht die Werte der Enantiomerenüberschüsse erreicht werden.^[63]

Eine weitere Variante war die Durchführung ohne Lösungsmittel.^[87] Mit KOH bzw. verschiedenen Alkoholaten wurde z.B. das Hajos-Wiechert-Keton (Kapitel 2.5) in Ausbeuten von 0-45 % gewonnen.^[88] Gute Ausbeuten von bis zu 95% bei einer Reaktionszeit von maximal 4 h erzielten Ikushima und Mitarbeiter bei der Verwendung von überkritischem CO₂. Bei dieser Eintopfsynthese untersuchten sie gleichzeitig den Einfluss von Temperatur und Druck und erkannten, dass unter Zusatz von Magnesiumoxid (MgO) bessere Ausbeuten gewonnen werden konnten.^[89] Es wurde gezeigt, dass MgO die Kondensation und die nachfolgende Eliminierung positiv beeinflusst.^[90]

Der Zusatz eines Feststoffes in Zusammenhang mit der Nutzung von Mikrowellenenergie wurde von Kajiwara untersucht. Basisches Al₂O₃ erwies sich als bester Katalysator und mit nur 0.05-0.09 Äquivalenten Pyrrolidin konnte innerhalb von 3 Minuten der vollständige Ringschluss zum Wieland- Miescher-Keton erreicht werden.^[91] Allerdings lagen die Ausbeuten mit 11-87 % unter der sonst erreichten, so dass nur die Zeitersparnis zum Zuge kam.

Die Katalyse durch Metallkationen wurde ebenfalls untersucht. Okano und Mitarbeitern gelangen Anellierungen vom Robinson-Typ mit Lanthan (III), um ungesättigte Ketoverbindungen zu erhalten. Die Aktivität des Katalysators war dabei, wie auch bei anderen katalysierten Reaktionen, von der Wahl des Liganden abhängig, Triisopropoxid erwies sich in diesem Reaktionsbeispiel als günstig.^[92]

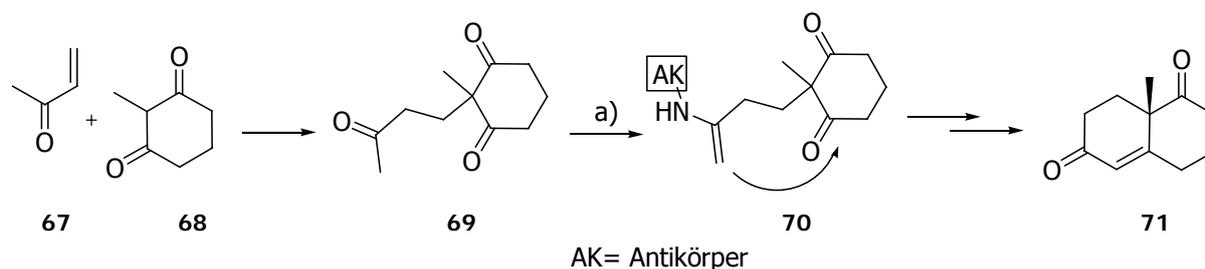
Zusammenfassend gesagt zeigte sich, dass viele aktuelle Einflüsse auch auf die RA übertragen werden sollten, aber oftmals im Vergleich zur klassischen Synthese keine wesentlichen Verbesserungen einbrachten.

* 1-Hexyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphat

2.5. Organokatalyse

Im Bestreben die Natur, besonders das gewaltige Potential von Enzymen bei der selektiven Synthese komplexer Naturstoffe nachzuahmen, ist in letzter Zeit die Organokatalyse immens weiterentwickelt worden. Als Hilfsreagenzien, Katalysatoren bzw. als Liganden kamen dabei Aminosäuren aber auch Peptide zum Einsatz.^[93] Das Spektrum der Reaktionen, in denen diese Verbindungen zum Einsatz kamen, wurde ständig erweitert und ist mehrmals zusammengefasst worden.^[94, 95]

Es ist bereits gezeigt worden, dass allgemein Antikörper Aldoreaktionen katalysieren können.^[96, 97] Der Arbeitsgruppe von Danishefsky gelang ausgehend vom Michael-Produkt **69** und dem Antikörper AB38C2 die Erweiterung auf die gesamte RA. Es wurde dabei vermutet, dass dessen Carbonylfunktion in der Seitenkette mit einem Lysin in der aktiven Tasche unter Enaminbildung reagiert, dieses ermöglicht den stereoselektiven Angriff an den Ring und die Darstellung eines enantiomerenreinem Produkt (vgl. Schema 2.15). Bei der Darstellung des Wieland-Miescher Ketons **71** wurde dabei ein Enantiomerenüberschuss von >95% erreicht.^[98] Dass das Hydrat als Zwischenprodukt nicht isoliert werden konnte, ließ die Vermutung zu, dass die gesamte Reaktion im aktiven Zentrum des Antikörpers ablief. Weiterhin wurde auch von der erfolgreichen Aldoreaktion zum anderen Enantiomer berichtet.



Schema 2.15: Antikörper katalysierte RA; a) AB 38C2

Eine herausragende Rolle hat Prolin eingenommen, das in einem breiten Spektrum an Reaktionen von der Bildung neuer Kohlenstoffbindungen bis zur elektrophilen Aminierung oder allylischen Oxidation einsetzbar ist.^[99] Erste Beispiele zur Verwendung von L-Prolin in RA-Reaktionen waren das Hajos-Wiechert Keton (**72**, 93% ee)^[40, 100, 101] bzw. Wieland-Miescher Keton (**71**, 95% ee, Abbildung 2.6).

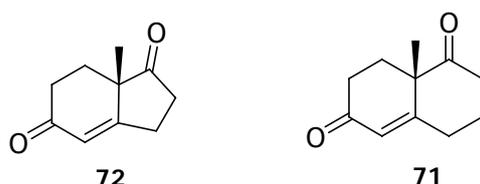
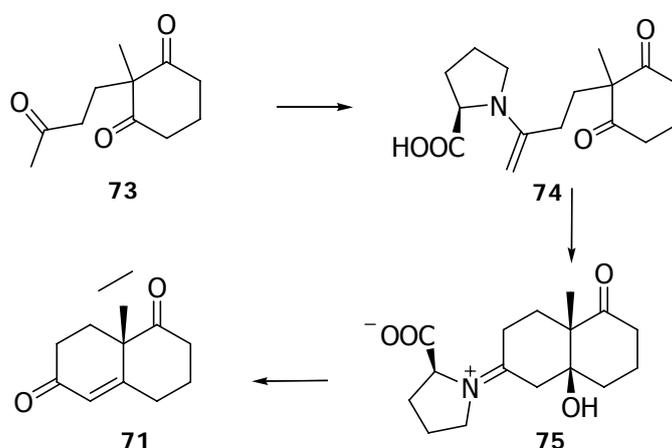


Abbildung 2.6: Hajos-Wiechert- und Wieland-Miescher Keton

Die heute unter dem Namen Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert bekannten Reaktionen wurden bereits Anfang der 70er Jahre entwickelt, aber auch heute wird oft auf diese beiden

Strukturen als Startpunkt für Synthesen zurückgegriffen (für diese und weitere Literatur siehe ^[102] und ^[103]). Danishefsky und Mitarbeiter zeigten dieses eindrucksvoll am Beispiel des Wieland-Miescher Ketons zuerst für den Aufbau des Gerüsts von Taxol und nachfolgend auch an der Synthese der komplexen Naturstoffe Baccatin III und Taxol.^[104, 105] Als weiteres Beispiel eines Analogons ist die Synthese von Dysidiolid bereits vorgestellt worden,^[25] Waldmann und Mitarbeiter nutzten **71** zum Aufbau einer Dekalin-Bibliothek.^[106] Es ist zu bemerken, dass wie im Beispiel der Antikörper-Reaktion in der Organokatalyse die Zweistufenreaktion dominiert.

Nach anfänglichen Unstimmigkeiten ist der Mechanismus inzwischen akzeptiert worden. Es wurde gezeigt, dass die Reaktion über einen Enamin-Mechanismus abläuft (vgl. Schema 2.16), wobei der für die Quelle der Selektivität entscheidende Schritt die Aldolreaktion ist.^[107, 108] Im Gegensatz zur Enaminreaktion (vgl. Kapitel 2.2) wird das Enamin nicht mit dem Keton des Cyclohexanon sondern mit dem der Seitenkette gebildet. Damit verläuft der Mechanismus ähnlich zu dem der Antikörper-katalysierten Reaktion.* Durch die Koordination der Säurefunktion wird in der Aldolreaktion selektiv das Zwischenprodukt **75** gebildet, das zu **71** weiter reagiert. Für den Übergangszustand wird die Koordination eines zweiten (freien) Prolinmoleküls diskutiert^[111], es liegen für die Energiewerte des Enamin-Prolin Übergangszustandes sogar Berechnungen vor.^[112]



Schema 2.16: Mechanismus der Prolin-katalysierten Reaktion

Zur Prolin-katalysierten RA sind einige weitergehende Experimente durchgeführt worden. Barbas und Mitarbeiter untersuchten besonders den Einfluss, den die Aminosäure bei der Bildung des Wieland-Miescher-Ketons hat.^[113] Sie erkannten, dass auch zusätzlich am Ring substituierte Prolinderivate die Reaktion mit ee-Werten von 60-75% katalysieren. Primäre Amine oder auch das Azetidinanalogon hatten nur geringe oder keine katalytische Aktivität. Derivate, bei denen die Säurefunktion ausgetauscht wurde, zeigten hingegen Aktivität, in den meisten Fällen blieb die Reaktion jedoch auf der Stufe des Hydrates stehen. Die Carbonsäure scheint daher einen Einfluss auf die Dehydratisierung zu haben. Barbas Mitarbeiter konnten aber an weiteren Beispielen zeigen, dass diese Verbindungen Michael-

* Für einen Vergleich bzw. Einsatz von Prolin als Mimik von Enzymen ^[109, 110]

Additionen katalysieren.^[114] In einer asymmetrischen Eintopf-Variante konnte bei gleichem Zielmolekül unter Zusatz äquimolarer Mengen Prolin immerhin eine Ausbeute von 65-70% und ein Enantiomerenüberschuss von 77% erreicht werden.^[115] Dass auch (D)-Prolin in einer RA eingesetzt werden kann, um die richtige Stereochemie des Produktes ($ee > 99\%$) zu erhalten ist von Avery gezeigt worden.^[116]

Ob Prolin eine Universallösung für alles bietet, bleibt dennoch offen. Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass z.B. Phenylalanin Prolin in Reaktionen überlegen sein kann.^[106] Aktuelle Untersuchungen an komplexeren Systemen haben gezeigt, dass beim Einsatz von Prolin, Prolin-Derivaten und anderer Aminosäuren nicht zwangsläufig hohe Enantiomerenüberschüsse und hohe Ausbeuten erzielt werden, sondern auch Faktoren wie Lösungsmittel und Temperatur wichtig sind.^[117]

2.6 Festphasensynthese

Quervernetzte Polystyrolharze wurden erstmals von Merrifield 1963 in der Synthese von Peptiden eingesetzt.^[118] Inzwischen hat sich dieses Gebiet nicht nur in die Richtung weiterentwickelt, dass die Reaktionsmöglichkeiten und einsetzbaren Reaktionen größer geworden sind, sondern neben Polystyrolharzen auch andere Träger wie Tentatgele oder Polyacrylamidharze (PEGA) entwickelt wurden. Die Wahl des verwendeten Trägers ist aufgrund verschiedener Quelleigenschaften demnach primär vom Lösungsmittel der verwendeten Reaktionen abhängig. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Verknüpfungsstelle vom polymeren Träger zum für die Synthese benötigten Baustein. Der Anker bestimmt die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese zulässig sind. Ein idealer Linker ermöglicht dabei eine einfache Anbindung des Ediktes und nach der Umsetzung eine quantitative Abspaltung ohne Zersetzung des Produktes. Einen universellen in allen Fällen anwendbaren Linker wird es dabei aber nie geben.^[119]

2.6.1 Anker für Alkohole und Carbonsäuren

Alkohole allgemein lassen sich gut als Ether an die feste Phase binden, aliphatische dabei besonders an den Benzylalkohollinker (Wang-Harz, Abbildung 2.7). Eine Ethersynthese nach Williamson wurde meist unter Zusatz von starken Basen durchgeführt, so dass nach einer Alternative gesucht und in der Aktivierung des Harzes als Imidat mit Trichloracetonitril und DBU gefunden wurde.^[120, 121] Der Alkohol wird anschließend Lewis-sauer substituiert und kann bei Benzyllinkern nach erfolgter Synthese mit (verdünnten) Säuren wieder abgespalten werden. Ebenfalls säurelabil sind Trityllinker, wobei deren Säurelabilität durch weitere Substituenten am Phenylring veränderbar ist.

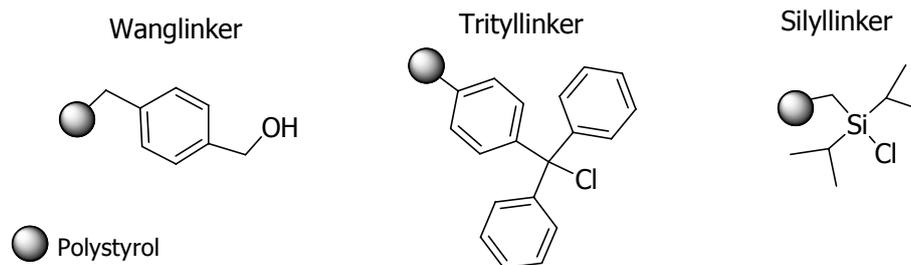


Abbildung 2.7: Verschiedene Linker

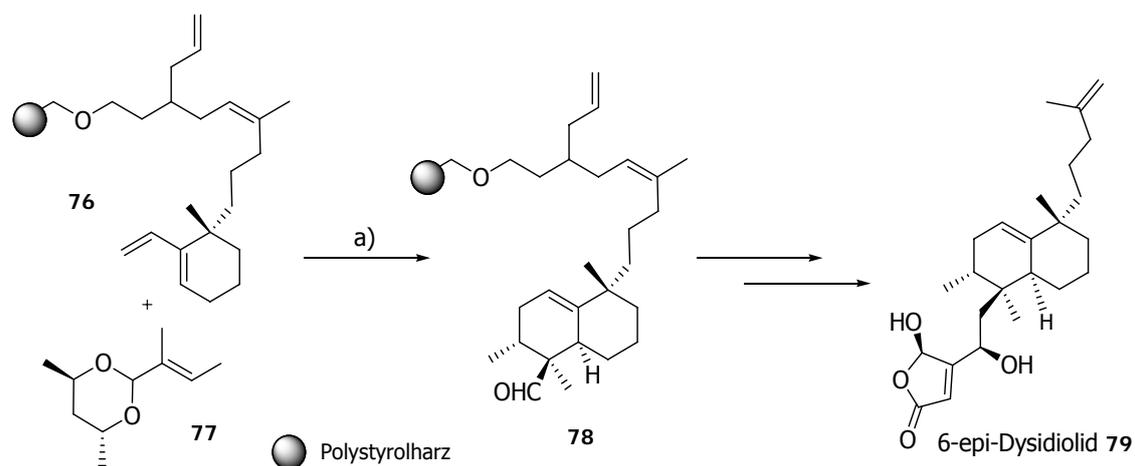
Einen anderen Ansatz verwendet Silyl(ether)linker: Entweder befindet sich das reaktive Silylchlorid am Harz oder der Alkohol wird zuerst in das Silylchlorid überführt und dann mit dem polymeren Träger umgesetzt. Diese Linker sind zwar unter stark sauren Bedingungen instabil, können aber selektiv mit Fluoridionen (TBAF, HF) gespalten werden.

Eine Methode zur Anknüpfung sowohl für Alkohole als auch für Carbonsäuren stellen Ester dar. Für beide Ausgangsstoffe stellt die Mitsunobu Reaktion eine einsetzbare Reaktion dar, wobei nur die entsprechende andere Funktionalität am Harz gewählt werden muss. Neben diesem säurelabilen Linker haben sich viele weitere Methoden wie auch photolabile und enzymatisch spaltbare Linker entwickelt. Z.T. existieren auch spezielle Methoden, die unter ganz bestimmten Voraussetzungen zum Einsatz kommen können.^[122, 123]

2.6.2 Festphasensynthese von Dekalinen

Die bisherigen Kapitel haben das Potential der Robinson-Anellierung (RA) für den Aufbau vielfältigster Strukturen gezeigt. Jedoch ist es bisher nicht gelungen, eine RA an der festen Phase durchzuführen, solche Strategien sind bisher unbekannt. RA in Lösung stellen aber eine interessante Route zum Dekalinaufbau dar, von daher wäre eine Entwicklung wünschenswert.

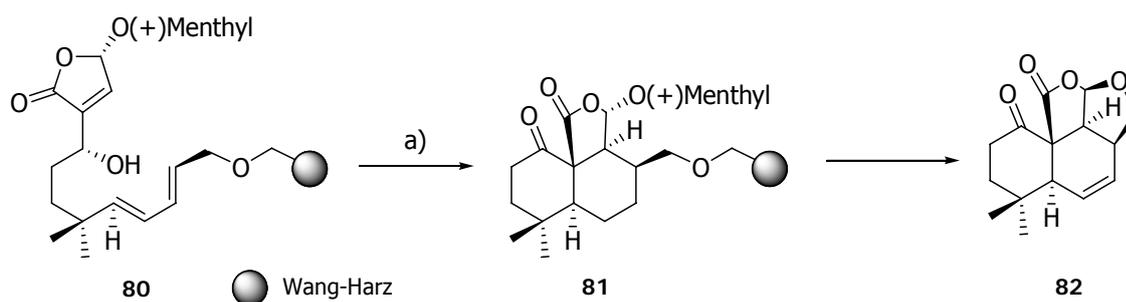
Es gibt eine Reihe von Beispielen, in denen Diels-Alder Reaktionen an der festen Phase durchgeführt wurden, um den zweiten Kohlenstoffring an den ersten zu anellieren. Als Beispiel soll wieder die Dysidiolid-Synthese, mit der das Kapitel auch begonnen wurde, aufgegriffen werden (Schema 2.17).



Schema 2.17: Asymmetrische Festphasensynthese von 6-epi-Dysidiol; a) TMSOTf, DCM, dann p-TsOH

Neben der Diels-Alder-Reaktion war Entwicklung eines Linkers, mit dem sich durch Metathese und gleichzeitiger Abspaltung vom Trägerharz die Doppelbindung der Seitenkette bilden lässt, von enormer Bedeutung. Durch die Triflat katalysierte Reaktion zwischen Tiglinaldehyd (77) und der so festphasengebundenen Dieneinheit 76 konnte der Bicyclus 78 aufgebaut werden (dr= 87:13) und nach weiteren Umsetzungen das 6-Epimer des Naturstoffes erhalten werden.

In einem weiteren Beispiel stellten Reisser et al. die Synthese des Marasmonanalogons 82 vor,^[124] dessen Struktur der von (±)-Dihydrospiniferin-1 (vgl. Kapitel 2.4.1) ähnelt. Hierbei findet die intramolekulare Diels-Alder Reaktion nach Darstellung des Ketons aus Alkohol 80 ohne weitere Aktivierung bereits bei RT statt. Im Anschluss konnte dann das Derivat 82 Lewis-sauer von der festen Phase abgespalten werden.



Schema 2.18: Darstellung des Marasmonderivates 82; a) DMP, Lutidin, DCM

Neben dem Aufbau von Dekalinen an der festen Phase ist von M. Scheck in seiner Dissertation gezeigt worden, dass die Festphasensynthese ein wertvolles Werkzeug zur Bibliothekssynthese darstellt.^[106] Von ihm in Lösung dargestellte Dekalingerüste wurden an der festen Phase beispielsweise mittels Grignard- oder Wittig-Reaktionen bzw. Pd-katalysierten Kupplungen derivatisiert. So konnte er nach der Abspaltung vom polymeren Träger eine Dekalin-Bibliothek erhalten.

Kapitel zwei hat insgesamt die Bedeutung der Dekaline deutlich gemacht. Für die Synthese der privilegierten Struktur sind diverse Möglichkeiten vorgestellt und auf die Robinson-Anellierung genauer eingegangen worden. Zumeist wurde innerhalb einer Sequenz jedoch nur ein Grundgerüst dargestellt und dieses weiter modifiziert. Der Einsatz eines breiten Spektrums an Ausgangstoffen innerhalb einer Synthese wäre wünschenswert. Am polymeren Träger kennt man inzwischen einige Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen, die Robinson-Anellierung auch an der festen Phase nutzen zu können, wäre eine Erweiterung der Synthesemöglichkeiten.

3. Ziel der Arbeit

Naturstoffe als Leitstrukturen zu nutzen beinhaltet, dass Synthesestrategien zur Verfügung stehen müssen, bei denen sich in einfachen Reaktionssequenzen ein großes Spektrum an Verbindungen einsetzen und zwangsläufig auch bilden lässt. Das Dekalingerüst als privilegierte Struktur wird hier als Startpunkt für die Entwicklung einer solchen Synthesestrategie genutzt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen für die Synthese von Dekalinen und Analoga ein geeignetes Eintopfverfahren mittels Robinson-Anellierung für den Zugang verschiedenster Grundgerüste entwickelt und optimiert werden. Durch die Wahl der Ausgangsstoffe soll das Substituentenmuster der beiden Ringe, heterozyklische Analoga und auch Schutzgruppen für eine weitere Derivatisierung variabel zugänglich sein. D.h. die Reaktion soll ein breites Spektrum an Ausgangsstoffen tolerieren.

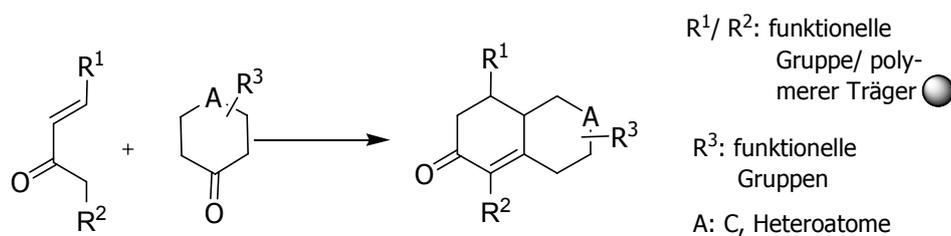


Abbildung 3.8: Darstellung von Analoga um Dekaline als privilegierte Struktur

Ein wichtiges Werkzeug in der Synthese wäre die Möglichkeit, die Robinson-Anellierung auch an der festen Phase zu nutzen. Es sollen im Rahmen der Arbeit Bedingungen entwickelt werden, die bisher unbekannte Umsetzung zu ermöglichen. Die Etablierung einer Methode zur Anbindung von Methylvinylketonanaloga an den polymeren Träger ist dabei von hoher Bedeutung. Im Anschluss sollen Möglichkeiten zur Derivatisierung gewonnener Dekaline an der festen Phase aufgezeigt werden.

Das Ziel der Arbeit ist es, durch die Kombination aus Lösungs- und Festphasensynthese ein flexibles und effektives System zum Aufbau neuer Dekaline und Analoga zu entwickeln.

Im Anschluss sollen die Verbindungen versehen mit verschiedenen Substituenten und Substituentenmustern aufgrund von Erfahrungen in bisherigen Projekten einer biologischen Evaluierung z.B. in Phosphatase-Assays unterzogen werden, um im Zusammenhang mit deren Ergebnisse weitere Aussagen bezüglich der Struktur-Aktivitäts Beziehungen machen zu können.

4. Spezieller Teil

4.1 Robinson-Anellierung – Vorüberlegungen und Retrosynthese

Für den Aufbau von Dekalingerüsten (**83**) mittels Robinson-Anellierung ist es nötig, die eingesetzten Cyclohexanoderivate in die Enolform zu überführen. Enamine (**85**) sind ebenfalls gute Enoläquivalente, daher wurde diese Aktivierung gewählt (vgl. Abbildung 4.9). Zum anderen benötigt man Methylvinylketon bzw. substituierte Analoga (**84**), die mit dem Enamin unter Ringschluss reagieren können.

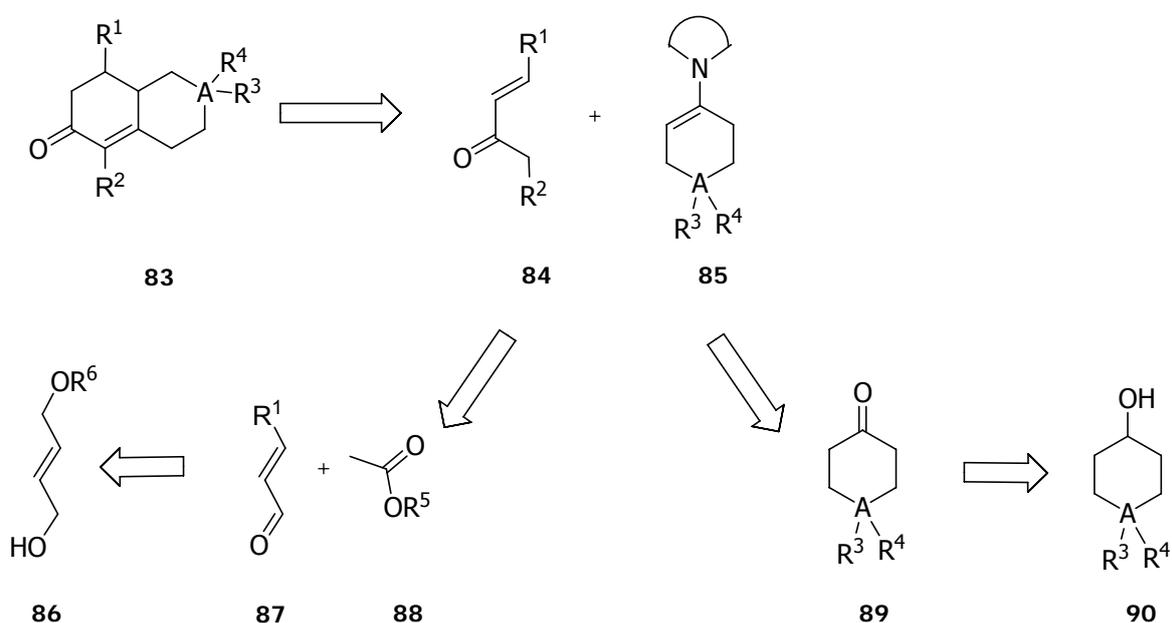


Abbildung 4.9: Vorüberlegungen zur Synthese

Mit den gewählten Bausteinen sollten viele Positionen am Gerüst zugänglich und derivatisierbar sein. Diversität am rechten Ring sollte durch verschiedene Cyclohexanoderivate **89** ($A = -CH_2-$) bzw. auch heterozyklische Analoga erreicht werden. Diese könnten, wenn nicht bereits in den Vorstufen eine Ketogruppe vorhanden ist aus den entsprechenden Cyclohexanolderivaten **90** durch Oxidation dargestellt werden. Verschiedene Substituentenmuster am linken Ring sollten durch substituierte Derivate von **84** eingeführt werden. Der einfachste Michael-Akzeptor ist Methylvinylketon ($R^1 = R^2 = H$). Aber auch Derivate von Nazarovs Reagenz ($R^1 = H$, $R^2 = COOMe$), am Vinylrest substituierte Ketone ($R^2 = H$, $R^1 = \text{Substituent}$), oder substituierte Analoga ($R^1, R^2 \neq H$) sollten die Diversität erhöhen. Diese Verbindungen können auf Acrolein **87** ($R^1 = H$) und Essigsäureester **88** bzw. auf monogeschützte Butendiolderivate **86** zurückgeführt werden.

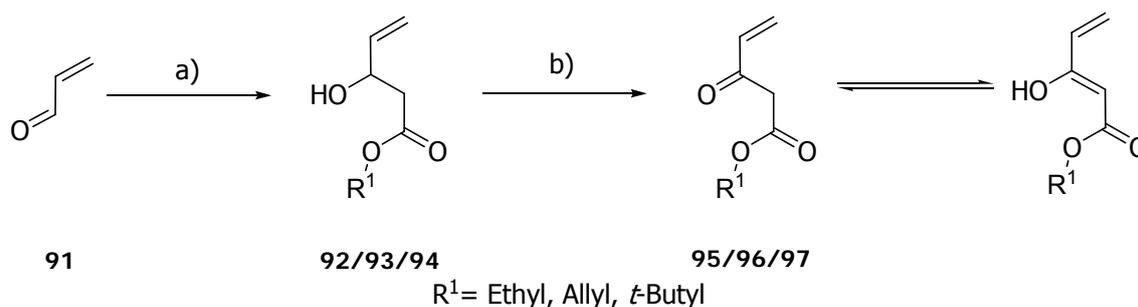
Ein zentrale Aufgabe, um unterschiedliche Substituenten am späteren Dekalin zu ermöglichen, war die Synthese substituierter Derivate von **84** und sollte am Anfang der Arbeit stehen.

4.2 Synthese substituierter Analoga von Nazarov-Reagenz

4.2.1 Derivate von Nazarov-Reagenz

Nazarov-Reagenz (3-Oxo-pent-4-ensäure-methylester) ist ein Beispiel für einen Michael-Akzeptor.^[125, 126] Neben dem Methyl-ester sind in der Literatur seit längerem unterschiedliche Analoga bekannt^[127] und der Ethylester ist bereits in einer KF-katalysierten Synthese von Dekalinen eingesetzt worden.^[41] Zu Beginn der Syntheseplanung konnte demnach auf die bekannten Strategien von diversen Arbeitsgruppen zurückgegriffen werden.^[127] Ausgehend von Acrolein **91** wurden in einer Aldoladdition die Alkohole **92-94** dargestellt, die mit Jones-Reagenz zum jeweiligen Michael-Akzeptor oxidiert werden konnten (Schema 4.19). Analog den Literaturvorschriften wurden die Verbindungen **95** und **97**, der Ethyl- bzw. *t*-Butylester, synthetisiert.

Die Synthese wurde aber auch mit Essigsäureallylester zum Produkt **96** durchgeführt. Nach der Anellierung sollte die Säurefunktion unter milden Bedingungen mit Palladium freisetzbar bzw. eine Orthogonalität zu anderen funktionellen Gruppen gewahrt sein.



Schema 4.19: Darstellung unterschiedlicher Analoga von Nazarov-Reagenz; a) LDA, Essigsäureethyl-(allyl, *t*-butyl)ester, THF -78°C (51/65/81%), b) Jones-Oxidation, Aceton, 0°C-RT (54/64/73%)

Die Umwandlungen konnten sowohl im kleinen (mg) als auch im großen Maßstab (10 g) problemlos durchgeführt und damit die Verbindungen **95-97** in Ausbeuten von 28, 42 bzw. 63% (isolierte Ausbeute über 2 Stufen) zugänglich gemacht werden. Die Analyse der NMR-Spektren aller Endstufen ergab, dass die Ketoformen in einem Gleichgewicht mit den entsprechenden Enolformen vorliegen was –literaturbekannt– deren Reaktivität nicht beeinträchtigt.

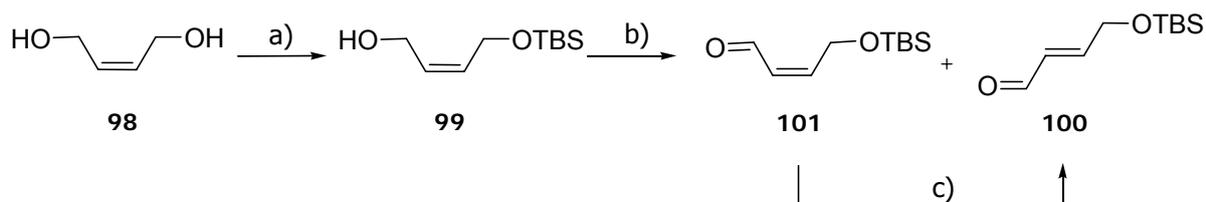
4.2.2 Darstellung substituierter Analoga*

Um einen Zugang zu Verbindungen zu ermöglichen, die Substituenten an beiden Seiten tragen, könnte wiederum auf eine Aldolreaktion zurückgegriffen werden, um ausgehend von einem geeigneten α,β -ungesättigten Aldehyd eine Kettenverlängerung zu erzielen. Das entgegengesetzte Ende des Moleküls sollte zusätzlich eine funktionelle Gruppe tragen, die

* Die Aldol-Syntheseroute des Ethylanalogs **105** in Lösung (Kapitel 4.2.2) wurde mit Dr. N. Philippe im Rahmen eines Post-Doc Aufenthaltes am MPI für molekulare Physiologie entwickelt.

geschützt während der Synthese auch durch die Bedingungen der Anellierung nicht angegriffen würde. Die Schutzgruppe sollte sich im Anschluss für eine weitere Derivatisierung unter möglichst milden Bedingungen abspalten lassen.

Verbindung **100** stellt einen geeigneten Aldehyd dar (Schema 4.20), der als Michael-Akzeptor fungieren, durch die mit einer Hydroxygruppe substituierte 4-Position aber weitere Veränderungen auch an dieser Position zulassen könnte. Die TBS-Schutzgruppe sollte für die (basischen) Bedingungen der folgenden Schritte genügend hohe Stabilität aufweisen, sich aber z.B. mit TBAF in THF abspalten lassen.

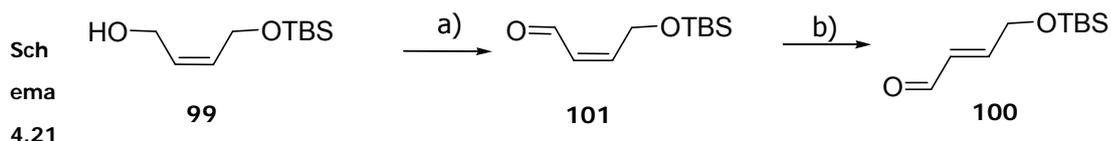


Schema 4.20: Reaktion von Butandiol zum geschützten Aldehyd **100**; a) *n*-BuLi, TBSCl, THF, 0°C-RT, 98% b) Swern-Oxidation, c) *p*-TsOH, DCM, -78°C-RT, 80%

Die Synthese des Aldehydes **100** konnte ausgehend von kommerziell erhältlichem *cis*-But-2-en-1,4-diol (**98**) erreicht werden (Schema 4.20). Das Diol wurde in THF mit *n*-BuLi und TBSCl unter Minimierung des di-geschützten Produktes in den Alkohol **99** überführt sowie die Ausbeute auf 98% im Vergleich mit Natriumhydrid erhaltener Resultate verbessert.^[128] In einer anschließenden Swern-Oxidation wurde ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Aldehyd erhalten, das vor der chromatographischen Aufreinigung mit *p*-TsOH in das gewünschte *trans*-Olefin umgelagert wurde. Die Isomerisierung wurde durch DC-Kontrolle verfolgt und der Aldehyd **100** in 80%iger Ausbeute erhalten (78% Ausbeute über 3 Schritte).

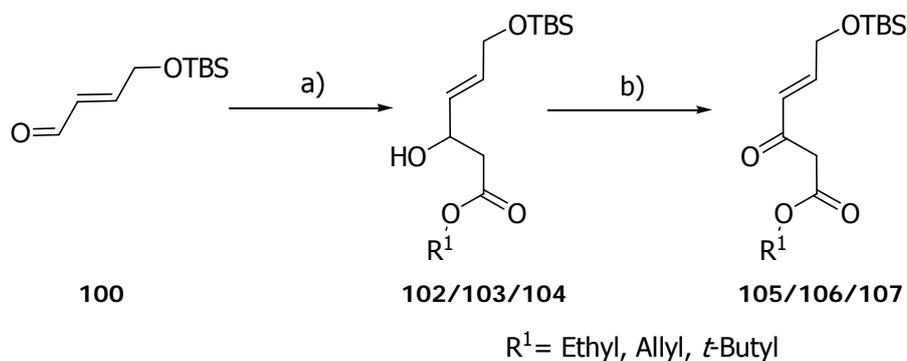
Für die Oxidation zum Aldehyd (**100**) wurden auch verschiedene andere Methoden angewendet. Bei der Verwendung von PCC oder aktiviertem MnO₂ erhielt man ausschließlich Produkt mit *trans*-Konfiguration, die Ausbeute lag aber mit 45 bzw. 50% deutlich unter der des zweistufigen Prozesses.^[129]

Die *cis*-Konfiguration (**101**) konnte vollständig unter Verwendung von Dess-Martin Periodan erhalten werden (Schema 4.21).^[128] Die anschließende Umlagerung zum *trans*-Aldehyd **100**, wiederum durch einfache Dünnschichtchromatographie verfolgt, wurde abermals mit *p*-TsOH erreicht. Die Ausbeuten dieser Synthesestrategie lagen aber mit 55% ebenfalls deutlich unter denen der Swern-Umsetzung. Zum anderen arbeitet man bei der Swern-Oxidation mit günstigen Reagenzien, der Kostenfaktor spielt besonders bei großen Ansätzen eine Rolle.



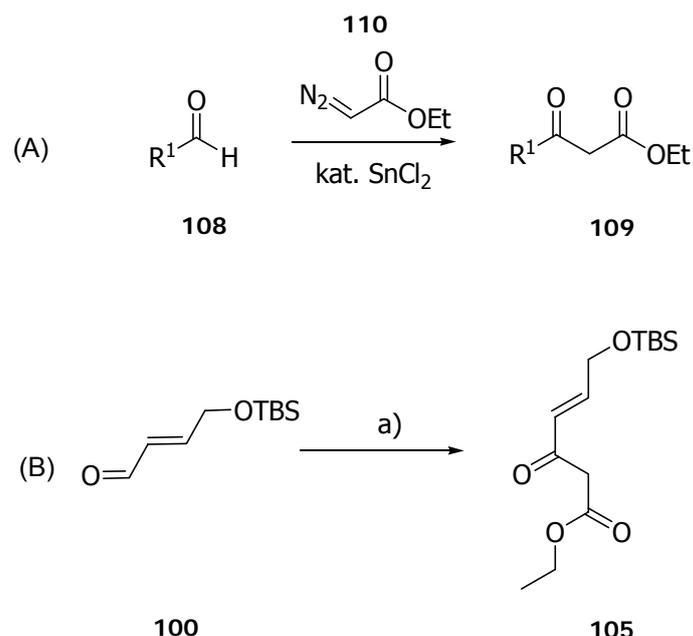
Reaktion zum geschützten Aldehyd **100**; a) DMP, DCM, RT, 80% b) *p*-TsOH, DCM, 1h RT, 69%

Verbindung **100** wurde durch Aldolreaktionen (vgl. Kapitel 4.2.1) mit verschiedenen Essigsäureestern verlängert (**102-104**) und in einem abschließenden Schritt der sekundäre Alkohol zum Keton und damit zu den gewünschten Produkten **105-107** oxidiert werden (Schema 4.22). In kleinen Ansätzen (0.5 mmol) ergaben Ansätze mit IBX sehr gute Ausbeuten (80%), bei größeren Mengen erwies sich aber ein Arbeiten mit MnO_2 als vorteilhaft, es wurden hierbei Ausbeuten zwischen 50-60% erzielt. Erneut ergab die Auswertung der NMR-Spektren, dass die Ketoformen in einem Gleichgewicht mit den Enolformen vorliegen (vgl. Derivate von Nazarov-Reagenz, Kap. 4.2.1).



Schema 4.22: Umsetzungen zu substituierten Derivaten von Nazarov-Reagenz; a) LDA, Essigsäureethyl-(allyl, *t*-butyl)ester, THF, -78°C (86/96/64%), b) MnO_2 , DCM, 12h, RT (80/40/56%)

1989 publizierten Roskamp und Mitarbeiter eine Methode zur direkten Darstellung von β -Ketoestern **109** aus Aldehyden mittels einer SnCl_2 katalysierten Umsetzung mit Diazoessigsäureethylester **110** (vgl. Schema 4.23, Zeile (A)).^[130] Diese unter sehr milden Bedingungen ablaufende Methode wurde inzwischen in den vielfältigsten Synthesen verwendet.^[131, 132] Im Falle von Verbindung **105** würde diese Umsetzung den direkten Zugang aus dem entsprechenden Aldehyd **100** ermöglichen.



Schema 4.23: Roskamp-Reaktionen; a) 20 Mol% SnCl₂, 10 Äquiv. N₂HCCOOEt, DCM, RT, 60h, 60%

Zuerst wurde die Reaktion nach Original-Literaturangaben durchgeführt.^[130] Es zeigte sich jedoch, dass nach 1 h noch Aldehyd in der Mischung vorhanden war (DC-Kontrolle). Durch sehr ähnliche R_F-Werte lassen sich die Produkte schlecht trennen, daher muss möglichst ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Erst nach einer Reaktionsdauer von 60 h und portionsweiser Zugabe der Reagenzien waren in einer DC-Kontrolle nur noch Spuren des Ausgangsstoffes sichtbar.^[133] Wie schon von Roskamp beschrieben bestand vermutlich ein Problem darin, dass der Katalysator während der Reaktion von der Enolform irreversibel gebunden wurde und deshalb nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stand.

Die Reaktion stellt trotz der langen Reaktionszeit eine interessante Alternative zur Aldolroute dar und wurde daher im Folgenden in Bezug auf die eingesetzte Katalysatormenge und die verwendeten Äquivalente der Diazoverbindung genauer untersucht:

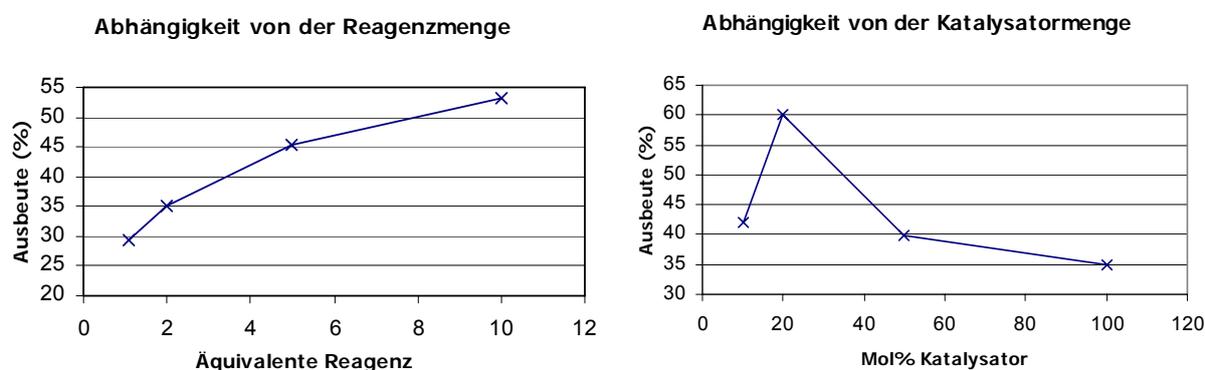


Abbildung 4.10: Darstellung der Ausbeute von 105 in Abhängigkeit von Katalysator und Reagenzmenge

Unter den optimierten Bedingungen von 20mol% Katalysator und 10 Äquiv. der Diazoverbindung wurde nach 60 h bei RT eine Ausbeute an **105** von 60% erreicht, mehr Äquivalente der Diazoverbindung wurden wegen des Kostenfaktors nicht eingesetzt. In der Literatur wurden für Roskamp-Reaktionen oft höhere Ausbeuten angegeben, vergleicht man jedoch die Ausbeute mit dem zweistufigen Prozess (siehe oben, Teilschritte des Ethylesters: 86% und 60%, insgesamt 52% im optimalen Fall) erhält man ein gutes Ergebnis.

Zusammenfassend ist zu den beiden möglichen Synthesewegen der substituierten Analoga von Nazarov Reagenz zu sagen, dass sowohl die Aldol- als auch die Roskamp-Route gut durchführbar sind, akzeptable Ergebnisse liefern und zwei vergleichbare Alternativen darstellen. Insgesamt ist es gelungen, substituierte Analoga von Nazarov-Reagenz darzustellen, die zum einen verschiedene Estergruppierungen tragen, um bei Verseifungsversuchen auf weitere Schutzgruppen im Molekül reagieren zu können, zum anderen eine geschützte OH-Funktion vorweisen, die ebenfalls weiter umgesetzt werden kann.

4.2.3 Festphasensynthese substituiertes Analoga

Die Umsetzungen zur Synthese der substituierten Analoga sollten auch an der festen Phase gezeigt werden. Den zentralen Schritt in der Sequenz stellt die Aldoladdition analog zur Verbindung **102** (vgl. Schema 4.22) dar. Polystyrolharz sollte für die Sequenz eine ausreichende chemische Stabilität garantieren und in Vorüberlegungen wurden der Wang- oder Trityllinker als mögliche Anknüpfungsstellen an den polymeren Träger erwogen. Diese sind kompatibel zu den in Lösung entwickelten Reaktionsbedingungen und es war keine vorzeitige Abspaltung zu erwarten, die unter sauren Bedingungen erreicht wird. Eine weitere Möglichkeit stellt aber auch die Anwendung eines Silyllinkers dar, der in Analogie zur verwendeten TBS-Schutzgruppe mit TBAF gespalten werden könnte.

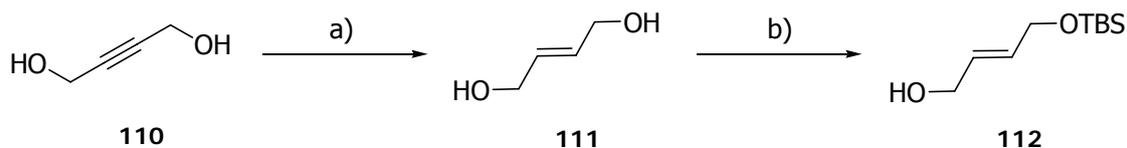
Das einzige Problem bei den säurelabilen Linkern stellt die Umlagerung des Gemisches von *cis*- und *trans*-Aldehyd **100/101** zum reinen *trans*-Produkt dar. Dieses Problem konnte aber umgangen werden, indem man mit *trans*-Buten-1,4-diol (**107**) bereits die richtige Konfiguration der Doppelbindung im Ausgangstoff wählt.

4.2.3.1 Anwendung des Wang-Linkers*

Für die Beladung des Harzes wurden zwei verschiedene Strategien untersucht. Es wird berichtet, dass es bei bifunktionalisierten Molekülen bereits ab einer C₄-Kohlenstoffkette zu Quervernetzungen kommen kann. Deswegen sollte die Synthese des festphasengebundenen Alkohols **114** (vgl. Schema 4.25) auf 2 Wegen durchgeführt werden. Die erste Möglichkeit beinhaltete das direkte Anbinden des Diols **111** an die feste Phase, die zweite die Verwendung eines TBS-monogeschützten Derivates und die anschließende Freisetzung des Alkohols mit TBAF in THF.

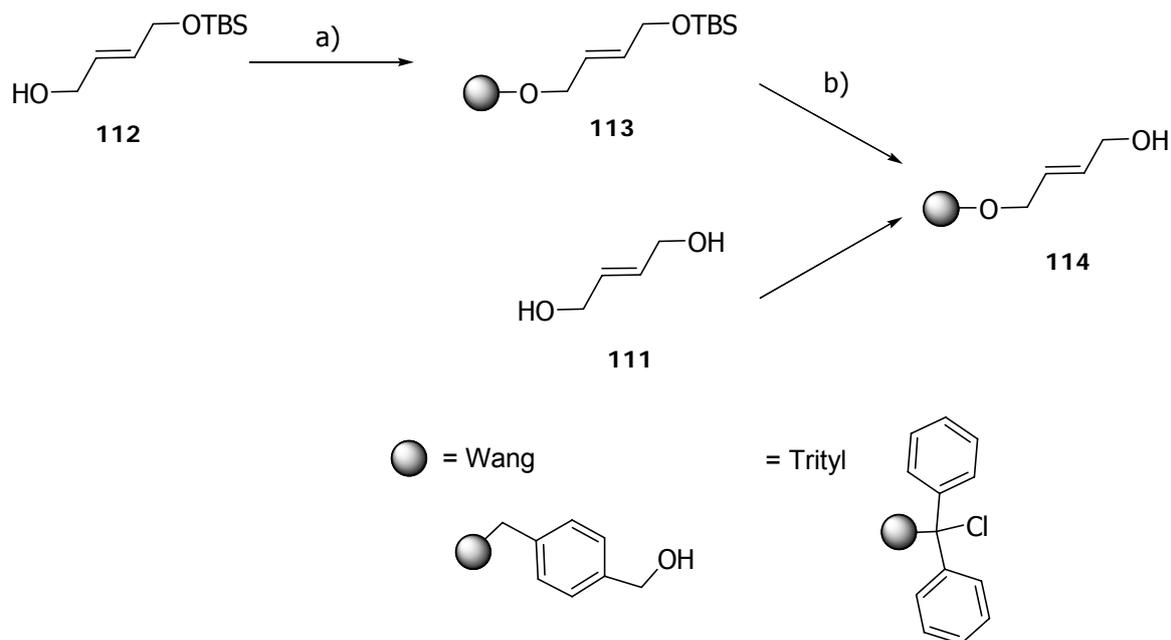
* Die Synthese wurde parallel auch am Trityllinker ohne einen signifikanten Unterschied (Durchführung und Ausbeute) durchgeführt. Demnach gelten die hier vorgestellten Umsetzungen auch für diesen Linker.

Während *cis*-But-2-en-1,4-diol kommerziell zu erwerben ist, musste das *trans*-Analogon hergestellt werden. Die besten Ergebnisse wurden dabei mit einer leicht modifizierten Vorschrift von Zercher erzielt.^[134] Die Reduktion von Butindiol **110** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluss ergab das *trans*-Produkt **111** in akzeptablen Ausbeuten (72%). Die anschließende Monoschutzung mit der TBS-Gruppe für die Untersuchung der 2. Beladungsstrategie verlief mit einer Ausbeute von 82% an **112** ohne Probleme, aber im Gegensatz zum *cis*-Analogon (Verwendung von *n*-BuLi) unter Verwendung von Natriumhydrid.^[135]



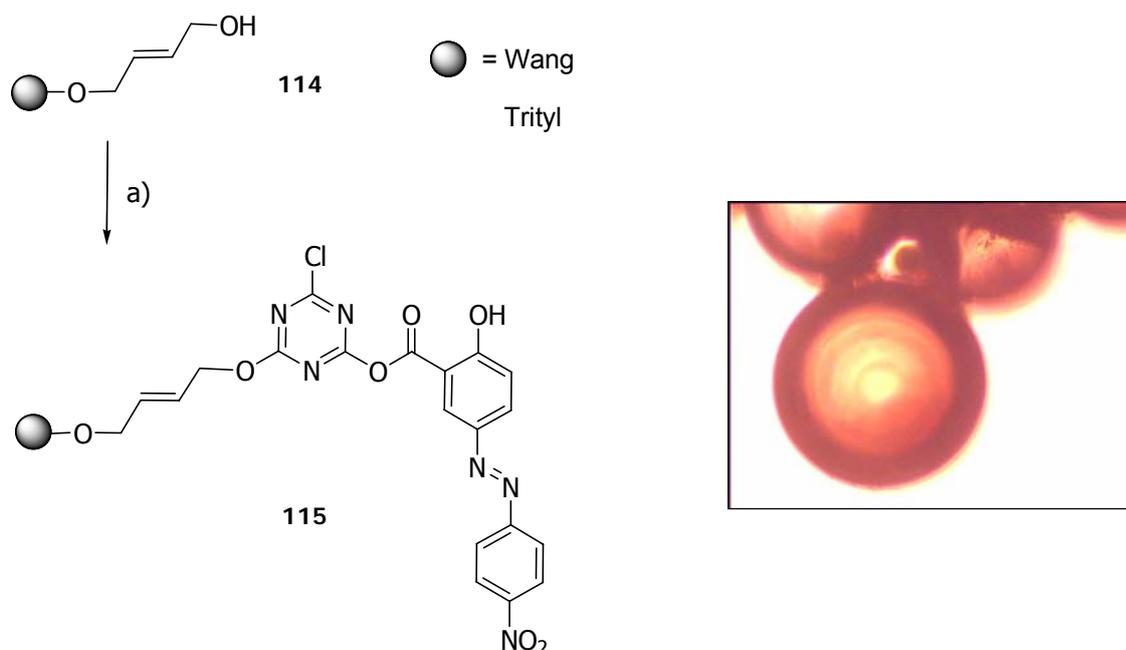
Schema 4.24: Darstellung des monogeschützten Diols **112**; a) LAH, THF, Rückfluss, 72% b) NaH, TBSCl, THF, 0°C-RT, 82%

Tritylharz konnte direkt beladen werden, Wang-Harz als polymerer Träger wurde zunächst nach der bekannten Methode als Trichloracetimidat aktiviert und anschließend unter Lewis-sauren Bedingungen der eigentliche Beladungsvorgang vorgenommen (vgl. Schema 4.25).^[120, 121, 136, 137] Die (aktivierten) polymeren Träger wurden zum einen mit dem geschützten Derivat **112** zum Derivat **113** umgesetzt und anschließend mit TBAF in THF^[138] zum Alkohol **114** entschützt. In der zweiten Strategie wurde das aktivierte Harz direkt mit dem Alkohol **111** beladen. Anschließend wurde eine quantitative Bestimmung am polymeren Träger durchgeführt (Fmoc-Methode, s.u.). Das Ergebnis zeigte, dass eine Beladung mit dem geschützten Derivat trotz der zusätzlichen Reaktionsstufe höhere Beladungsgrade ergab (1.07 mmol/g). Im Vergleich zur Beladung mit der direkten Strategie (1.01 mmol/g) konnte man aber nicht von einem hohen Maß an Quervernetzung sprechen.



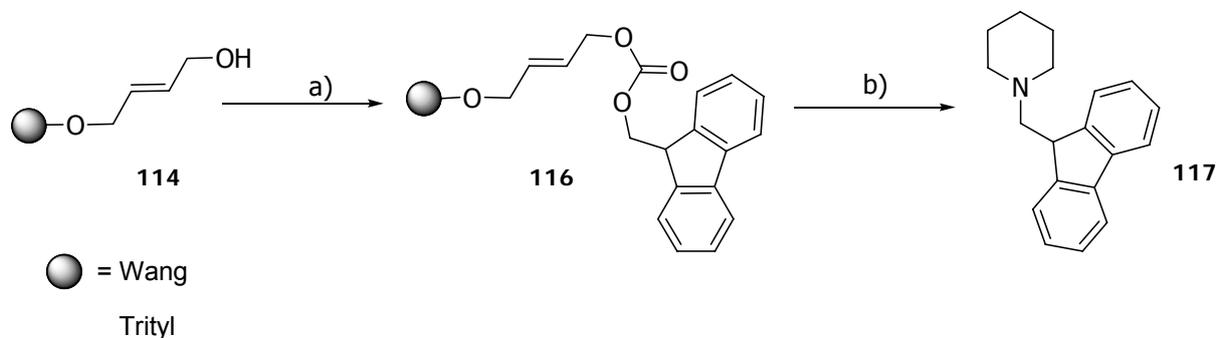
Schema 4.25: Beladung des polymeren Trägers; a) vgl. AAV3, b) TBAF, THF, über Nacht

Den qualitativen Nachweis einer Hydroxyfunktion am polymeren Träger kann man durch IR Spektroskopie erbringen (Alkohol **114**: ν (cm^{-1}) = 3415), zusätzlich gibt es mehrere Farbreaktionen, die das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit dieser funktionellen Gruppe zeigen können.^[139] Eine gut und einfach durchführbare Methode stellt die Reaktion mit Alizarin R dar, für die eine abgewandelte, einfache Prozedur entwickelt wurde (Schema 4.26).^[140] Dazu wurde Alkohol **114** zuerst mit Triazin aktiviert und anschließend mit Alizarin R zu Derivat **115** umgesetzt (vgl. AAV 4a).



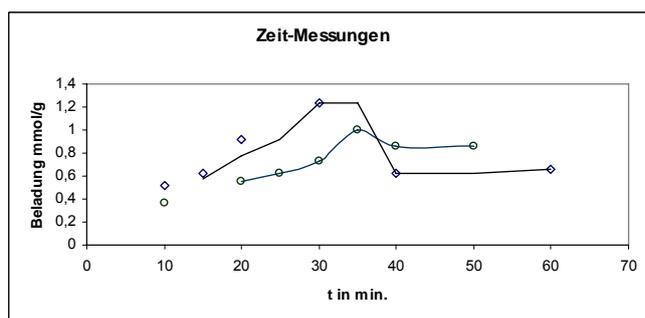
Schema 4.26: Farbtest auf festphasengebundene Alkohole mit Alizarin; a) vgl. AAV 4a

Viel wichtiger als eine qualitative Bestimmung ist es, eine quantitative Bestimmung für den aktuellen Wert der Beladung vornehmen zu können. Für festphasengebundene Alkohole ist dieses sehr gut durch die sogenannte Fmoc-Methode möglich, bei dem Chromophor **117** im UV-Spektrometer bei 290 nm vermessen wird (Schema 4.27, vgl. AAV 4b).



Schema 4.27: Fmoc-Methode zur quantitativen Bestimmung der Hydroxygruppe; a) + b) vgl. AAV 4b

Um die Methode genauer zu untersuchen, wurden (UV-) Zeitmessungen von Verbindung **117** mit verschiedenen Harzen (Ankern), Beladungsgraden und Alkoholen durchgeführt. Die



Zusammenfassung der Ergebnisse (2 verschiedene Harze) in der Graphik zeigen, dass bei allen Verbindungen nach 30-35 Minuten das Maximum der Konzentration an Chromophor **117** erreicht ist und als allgemeine Messzeit gültig ist. Anschließend nimmt dessen Konzentration vermutlich durch Instabilität wieder ab.

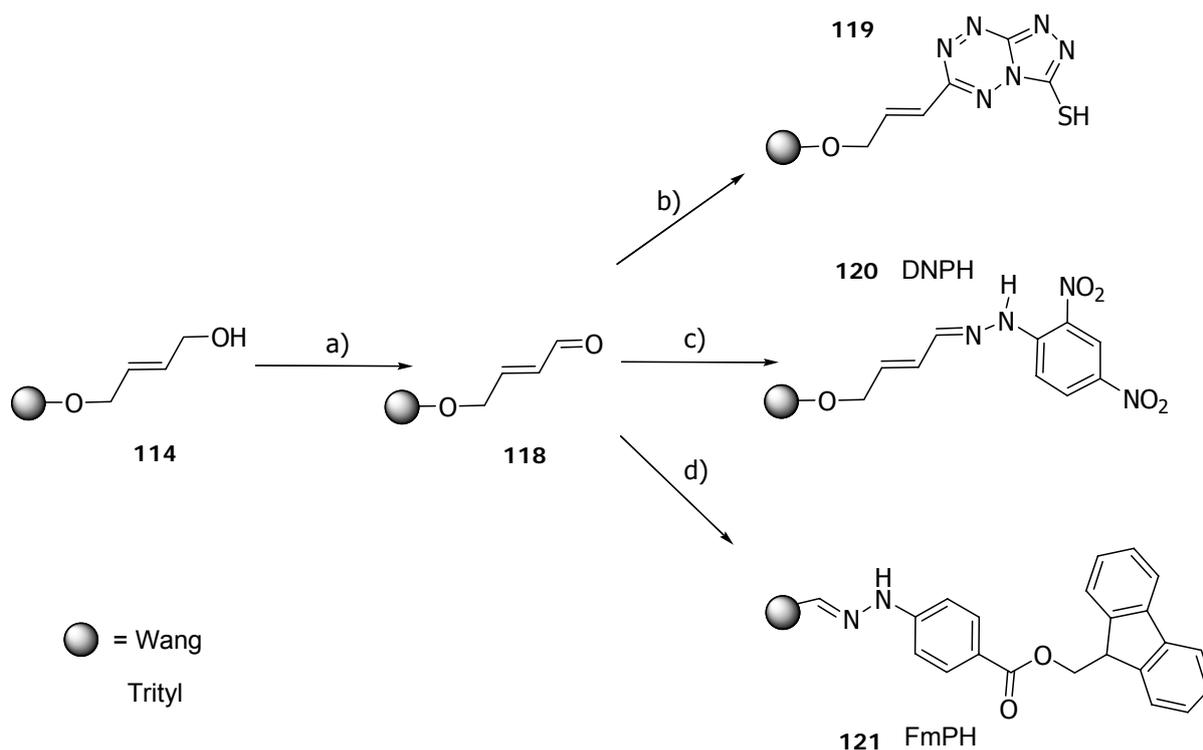
Es wurde zusätzlich in weiteren Experimenten (z.B. mit tritylfunktionalisiertem Harz) festgestellt, dass die Bestimmung als generelle Methode unabhängig vom Beladungsgrad durchführbar ist. Sowohl bei sehr kleinen Mengen an Hydroxygruppen (Beladungsbestimmung nach Beladung durch Rückbestimmung unbeladener Wang-OH-Gruppen, s.u.) als auch bei höheren Werten (bis zu 1.82 mmol/g) lieferte die Methode reproduzierbare Ergebnisse.

Für eine Oxidation eines festphasengebundenen Alkohols zum Aldehyd stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Im Fall von Alkohol **114** erhält man unter Verwendung von IBX die besten Ausbeuten des Aldehyds **118** (IR: ν (cm⁻¹)=1695), die sich sehr gut reproduzieren ließen.

Reagenz	SO ₃ *Pyridin	DMP	IBX
Ausbeute 118	70-90%	75-93%	80-95%

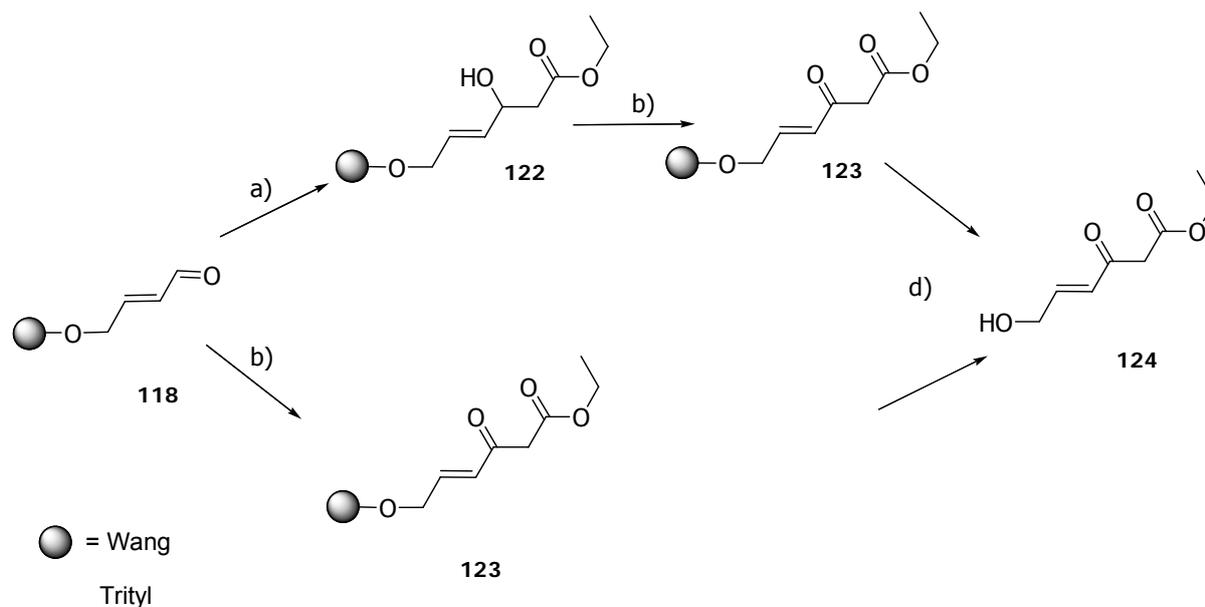
Tabelle 4.1: Ausbeuten der Reaktion zum Aldehyd **118**

Qualitativ ist eine schnelle Analyse mittels des Purpaldtests möglich (vgl. AAV5a, Experimenteller Teil).^[141, 142] Die Ausbeuten wurden durch eine Quantifizierung der festphasengebundenen Aldehydgruppen bestimmt (vgl. Schema 4.28). Für eine quantitative Analyse steht zum einen die von Waldmann und Mitarbeitern entwickelte und von Shannon und Mitarbeitern weiterentwickelte DNPH-Methode zur Verfügung (vgl. AAV5). Eine Bestimmung mit dem leicht zugänglichen FmPH als Reagenz konnte hier nicht angewendet werden, da bei dieser hohen Beladung keine reproduzierbaren Ergebnisse erhalten wurden (reproduzierbare Resultate bei Werten <0.7 mmol/g).^[143]



Schema 4.28: Festphasengebundener Aldehyd 118, qualitative und quantitative Bestimmung; a) IBX, DMSO/THF 1/1, RT, 95% b) Purpald-Test, c) DNPH-Methode, d) FmPH-Methode, vgl. AAV5

Für die Aldoladdition (Schema 4.29) wurde das Harz 118 in THF bei RT gequollen, abgekühlt (-60°C) und die Reaktivität des Aldehydes durch Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erhöht.^[144] Parallel wurde das Anion von Essigsäureethylester mit LDA in Lösung erzeugt und anschließend zum Harz gegeben. Die Reaktion wurde 6 h bei tiefer Temperatur gehalten, bevor die Lösung langsam auf RT erwärmt wurde. Damit konnte das Aldol 122 erzeugt werden. Im IR war nicht mehr die Aldehydbande sondern wiederum der breite Peak einer Hydroxygruppe zu erkennen (IR: ν (cm^{-1}) = 3496). Die Reaktion wurde direkt weiter geführt: Vor der Abspaltung mit 5% TFA in DCM wurde der sekundäre Alkohol mit IBX zum Keton 123 oxidiert. Die Abspaltlösung wurde mit festem Na_2CO_3 neutralisiert und nach wässriger Aufarbeitung der Alkohol 124 mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Gesamtausbeute 16%).



Schema 4.29: Abschluss der Festphasensynthese von Alkohol **124**; a) LDA, THF, Essigsäureethylester, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, b) IBX, THF, DMSO/THF 1/1, c) SnCl_2 , $\text{N}_2\text{CHCOOEt}$, DCM, d) 5% TFA in DCM

In Lösung wurde die Roskamp–Homologisierung verwendet, um den β -Ketoester direkt aus dem Aldehyd **100** zu erhalten (vgl. Schema 4.23). Schon in Lösung war zur Bildung des Produktes eine deutlich längere Reaktionszeit als in Vorschriften der Literatur angegeben notwendig. Leider konnte die Festphasenreaktion nicht so leicht verfolgt werden wie die Lösungssynthese. In der Übertragung der Reaktion auf die feste Phase wurde die Reaktion über 4 Tage und durch mehrfaches Zusetzen der Reagenzien geführt, um damit einem Verbrauch des Katalysators entgegenzutreten und einen guten Umsatz zu erzielen.

Es konnte aber ebenfalls nach analoger Vorgehensweise der Alkohol **124** von der festen Phase abgespalten werden. Reste des Aldehydes ließen sich durch GC-MS nicht nachweisen, was zum einen an der hohen Polarität und damit der guten Löslichkeit in Wasser zum anderen aber auch an der geringen Masse liegen kann.

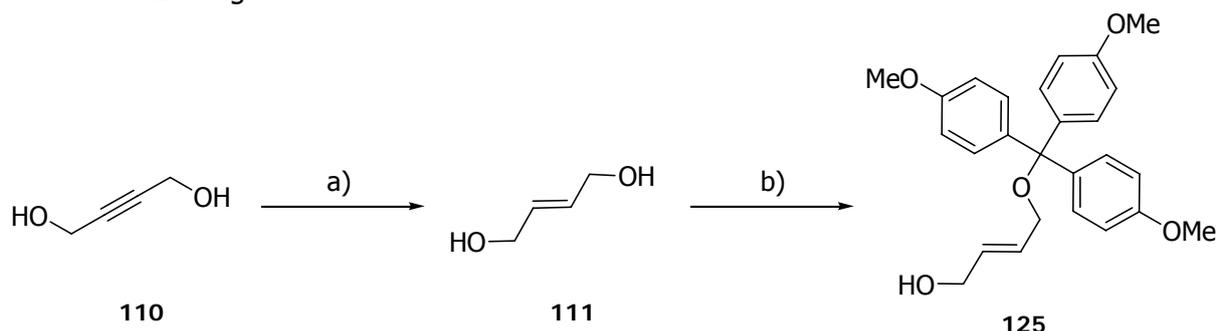
Mit dieser Sequenz war es demnach erstmals gelungen, substituierte Analoga von Nazarov Reagenz in einer Gesamtausbeute von 18% über 6 Stufen an der festen Phase darzustellen.

4.2.3.2 Synthese am Diisopropylsilyllinker

In Analogie zur verwendeten TBS-Schutzgruppe sollte es auch möglich sein, die Analoga von Nazarov-Reagenz unter Verwendung eines Silyllinkers aufzubauen. Dieser Linker wurde bereits von Patterson bei der Durchführung von Aldolreaktionen eingesetzt^[145] und könnte auch für den Alkohol **111** genutzt werden. Als einziger Unterschied sollte nicht der synthetisierte Alkohol in das reaktive Silylchlorid überführt, sondern Wang-Harz mit Silyldichlorid aktiviert und anschließend der Alkohol verankert werden.

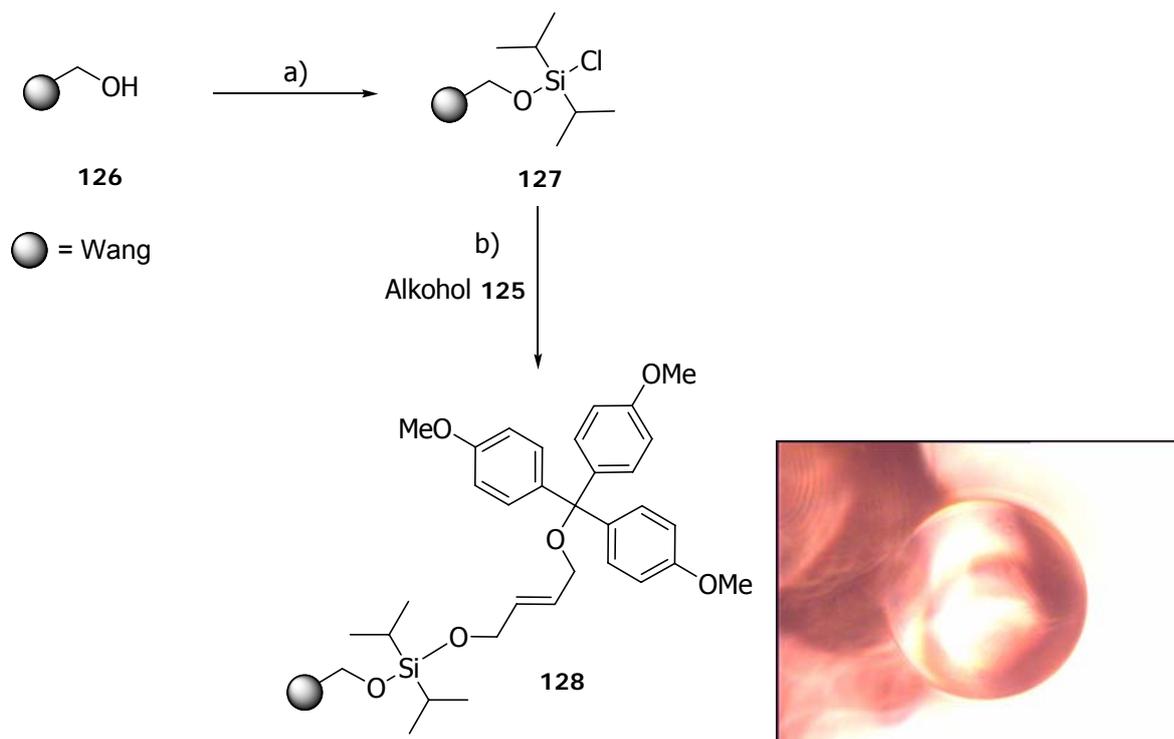
Es musste beachtet werden, dass eine Beladung mit dem TBS-geschützten Alkohol **112** nicht möglich ist, da eine Entschützung mit TBAF gleichzeitig den Linker spalten würde. Ebenfalls ist die Empfindlichkeit des Silyllinkers auf saure Abspaltbedingungen zu beachten. Eine mögliche Alternative zur TBS-Gruppe bildet die Dimethoxytritylgruppe, die als Schutzgruppe für Alkohole bereits an Merrifieldharz eingesetzt und mit 3%iger TFA abgespalten wurde.^[146, 147] Von Ellmann und Mitarbeitern wurde die deutlich säurelabilere Trimethoxytritylgruppe (TMT) als Schutzgruppe verwendet, bei Verwendung des Silyllinkers konnte diese Gruppierung mit 1M Ameisensäure und kurzen Reaktionszeiten (5 Minuten) abgespalten werden, ohne dass mehr als 5% Spaltung des Linkers selbst beobachtet wurde.^[148] Ein weiterer Vorteil dieser Schutzgruppe ist die Möglichkeit, bei Einwaage des Harzes und Verwendung definierter Lösungsmittelvolumina mittels des Tritylkations eine quantitative Aussage über die Beladung zu erhalten. Damit würde man eine Schutzgruppe für die Beladungsvorgang (höhere Beladung, siehe früher) und ein Chromophor für quantitative Aussagen besitzen.

In Analogie zum TBS-geschützten Alkohol (**112**) (vgl. Schema 4.24) wurde die bisher unbekannte TMT-geschützte Verbindung **125** in 2 Stufen aus Butindiol (**110**) dargestellt (Schema 4.30). Es musste auf DMF als Lösungsmittel zurückgegriffen werden, da sich TMTCl in anderen Lösungsmitteln nur sehr schwer löst.



Schema 4.30: Darstellung des TMT-geschützten Alkohols **125**; a) LAH, THF, Rückfluss, 72% b) NaH, TMTCl, Toluol/ DMF 1/1, 21%

Nach Aktivierung mit Dichlordiisopropylsilan wurde Wang-Harz (1.2 mmol/g) mit dem orangenen Produkt **125** beladen. Erstaunlicherweise wies das Harz anschließend nur eine gelbe Farbe auf, die orangene zeigte sich erst unter dem Mikroskop.

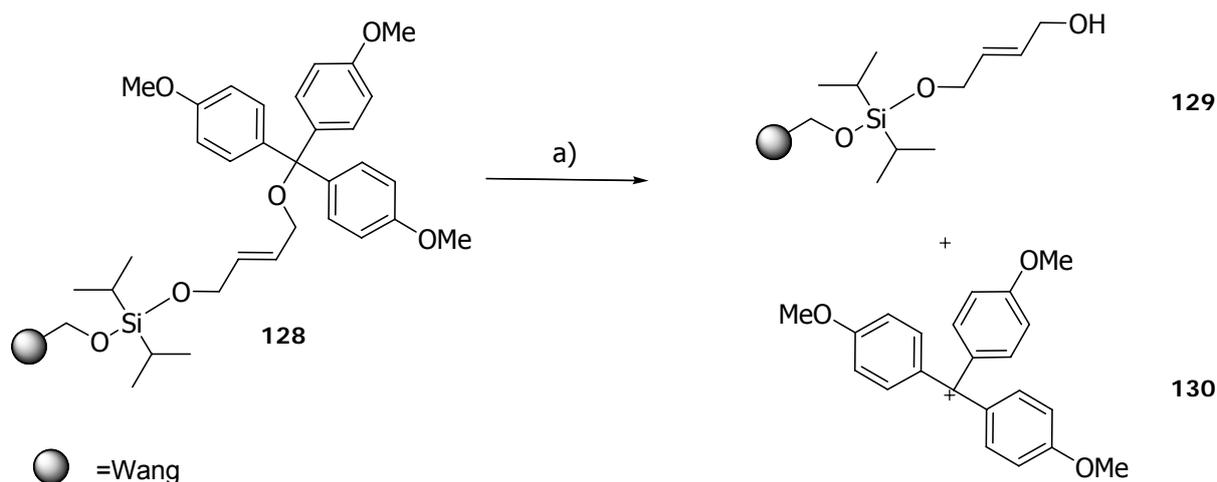


Schema 4.31: Beladung mit dem Alkohol 128; a) Lutidin, DMAP, Dichlordiisopropylsilan, DCM, 3 h RT b) Lutidin, DMAP, Alkohol 118, DCM, über Nacht

Zusätzlich wurde vom Harz **128** in CD₂Cl₂ ein MAS-NMR gemessen und es konnte die für die Verbindung charakteristische Methoxygruppe bei $\delta = 3.8$ ppm detektiert werden.

In Vorversuchen wurde die Entschützung des Alkohols mit Ameisensäure in DCM vorgenommen, um sicherzugehen, dass nur die Schutzgruppe nicht aber der Linker gespalten wird. Sobald die Abspaltung mit dem polymeren Träger in Kontakt kommt, nimmt diese die typische orange Farbe an. Nach Literaturvorschrift (1M Ameisensäure in DCM) wurde nach 5 minütiger Dauer aber bereits der Alkohol **111** in Lösung detektiert. Mit einer Konzentration von 0.5M und einer kurzen Reaktionszeit (2x 1 Minute) konnte dieses jedoch verhindert werden und der festphasengebundene Alkohol (**129**) erhalten werden (IR: ν (cm⁻¹)=3440, eine leichte Verschiebung zum analogen Alkohol **114**). In einem dritten Abspaltzyklus wurde keine Verfärbung der Lösung mehr beobachtet. Anschließend wurde die Abspaltung verdünnt und die Konzentration des farbigen Kations **130** durch UV-Messungen bestimmt und daraus die Beladung berechnet (vgl. AAV4).

Die Messwerte ergaben nach der Umrechnung eine Beladung von 0.64 mmol/g. Auch bei erneuter Durchführung mit unbeladenem Harz (1.2 mmol/g) wurde in keinem der Versuche eine höhere Beladung erzielt; dieses kann eventuell daran liegen, dass die TMT-Schutzgruppe sterisch anspruchsvoll ist und somit keine höhere Beladung zulässt.



Schema 4.32: Entschützung des festphasengebundenen Alkohols; a) 0.5M HCOOH, RT, 2x1 Min.

Nach der Beladung und Entschützung wurden Abspaltversuche vorgenommen. Eine quantitative Abspaltung des Alkohols konnte mit 1M TBAF in THF erreicht werden. Bei der Entschützung des TBS-Analogon in Lösung (vgl. Kap 4.5.2) wurde festgestellt, dass das Produkt empfindlich auf basische Bedingungen reagiert, weshalb ist THF als Lösungsmittel für längere Abspaltzeiten nicht anwendbar ist. Die fast neutralen Bedingungen von TBAF in DCM wurden auf die Abspaltung des festphasengebundenen Alkohols (**128**) übertragen, der über Nacht zu 94% abgespalten werden konnte (100% = TMT-bestimmter Wert).

Die anschließende Oxidation zum festphasengebundenen Aldehyd **131** wurde unter den bekannt milden Bedingungen mit Dess-Martin Periodan durchgeführt (IR, Aldehyd: ν (cm⁻¹) = 1700). In diesem Fall war es möglich, die quantitative Bestimmung mit FmPH (Abbildung 4.11) als Reagenz durchzuführen (0.61 mmol/g) und damit auch die Ausbeute genau zu bestimmen (95 %). Der Abschluss der Festphasensynthese wurde in Analogie zu der am Wang-Linker durchgeführt (Schema 4.33): Zuerst wurde das Aldol **132** mit Essigsäureallylester gebildet das wiederum mit Dess-Martin Periodan zum Keton oxidiert wurde. Nach der Abspaltung mit TBAF in DCM über Nacht wurde der Alkohol **134** erhalten. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wurde dieser ebenfalls säulenchromatographisch endgültig aufgereinigt. Die Ausbeute dieser Reaktionssequenz betrug 16%.

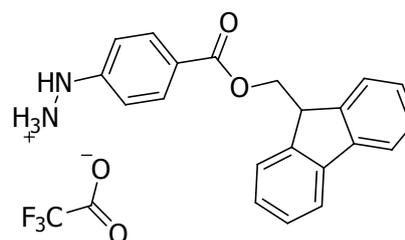
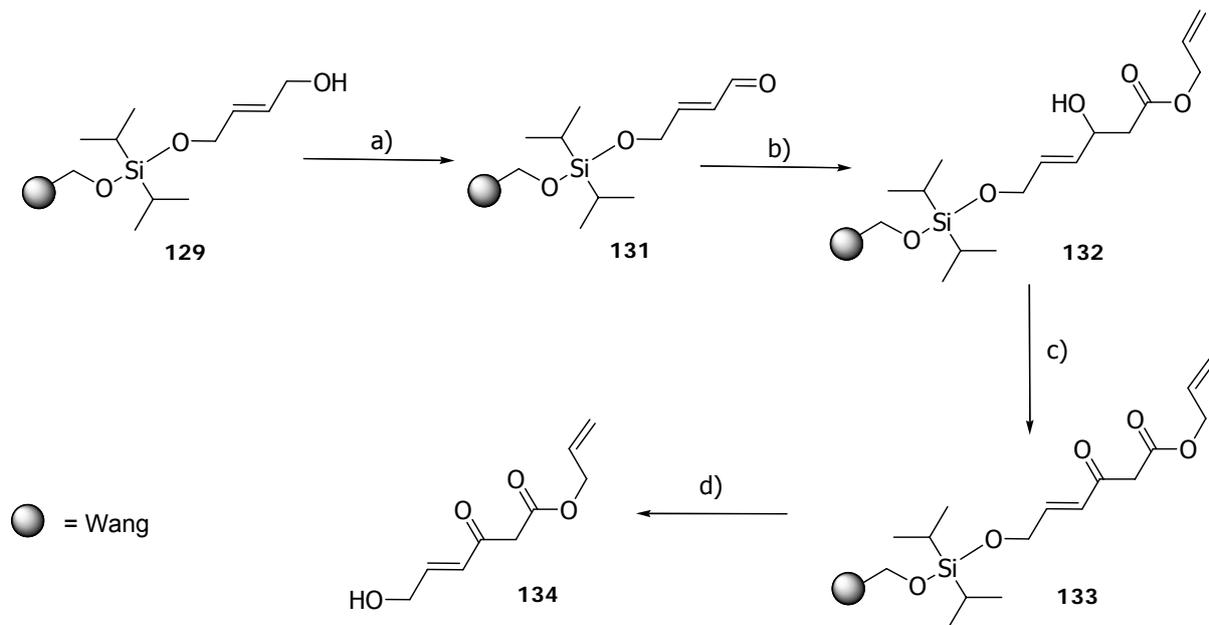


Abbildung 4.11: FmPH-Reagenz



Schema 4.33: Abschluss der Festphasensynthese am Silyllinker; a) DMP, DCM, 12h b) LDA, Essigsäureallylester, THF, -60°C , 5h, dann RT über Nacht, c) DMP, DCM, 14h, d) 1M TBAF in DCM, über Nacht

Die obige Darstellung des Derivates von Nazarov-Reagenz am Wang-Linker wurde in dieser zweiten Strategie erfolgreich auf den Silyllinker übertragen und an diese Bedingungen angepasst. Insgesamt wurde durch Verwendung von zwei unterschiedlichen Linkern und zwei verschiedenen Strategien (Aldoladdition + Oxidation bzw. Roskamp Reaktion) erfolgreich die Synthese der Analoga von Nazarov-Reagenz an der festen Phase durchgeführt und die beiden Alkohole **124** und **134** in einer Gesamtausbeute von 18% bzw. 16% erhalten.

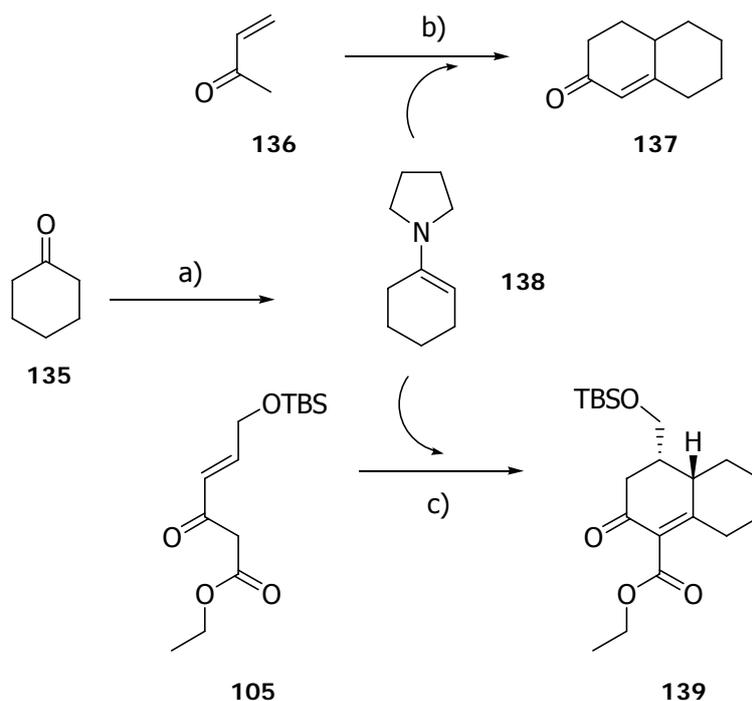
4.3 Robinson-Anellierung mit substituierten Analoga von Nazarov-Reagenz

4.3.1 Dekaline mit unsubstituiertem Cyclohexanring

Wie beschrieben stellt die Robinson-Anellierung eine effektive Methode zum Aufbau 6-gliedriger Ringe dar. Um in einer Eintopfsynthese zuerst Dekaline mit einfachem, unsubstituiertem rechten Ring zu erhalten, konnte von Cyclohexanon **135** (Schema 4.34) ausgegangen werden. Von den gezeigten Möglichkeiten der Aktivierung wurde auf die Enaminbildung zurückgegriffen, da Enamine gute nukleophile und durch die Wahl des Amins veränderbare Eigenschaften haben,^[149] die einen Angriff auf eine substituierte Doppelbindung ermöglichen können. Zudem sollte das intermediär gebildete Iminiumion für den Zyklisierungsschritt elektrophil genug sein.

In einer abgewandelten Prozedur von Villards bzw. Pettit wurde Cyclohexanon in Toluol mit einem Überschuss an Pyrrolidin (Einsatz anderer Basen s.u.) vollständig in das Enamin **138** überführt (GC-MS Kontrolle).^[150, 151] Unter Argon konnten dann das Lösungsmittel und der Überschuss des Pyrrolidins entfernt und damit das Enamin ohne weitere Aufreinigung in situ als Reagenz generiert werden.

Die Robinson Anellierung mit Methylvinylketon **136** (MVK) ist mit dem Silylenolether^[152] oder dem Morpholinamin^[153] bekannt und konnte auch mit dem Pyrrolidinenamin nachvollzogen werden (Schema 4.34). Man erhielt das Dekalin **137** unter nicht optimierten Bedingungen (s.u.) in 45 %iger Ausbeute. Es sind erst wenige Versuche mit substituierten Systemen wie Verbindung **105** bekannt: doch auch mit Analogon **105** konnte zum Dekalin **139** umgesetzt werden. Eine Optimierung der Reaktion wurde an dieser Verbindung durchgeführt, um sicherzustellen, dass besonders bei mehrfach substituierten Verbindungen gute Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden.

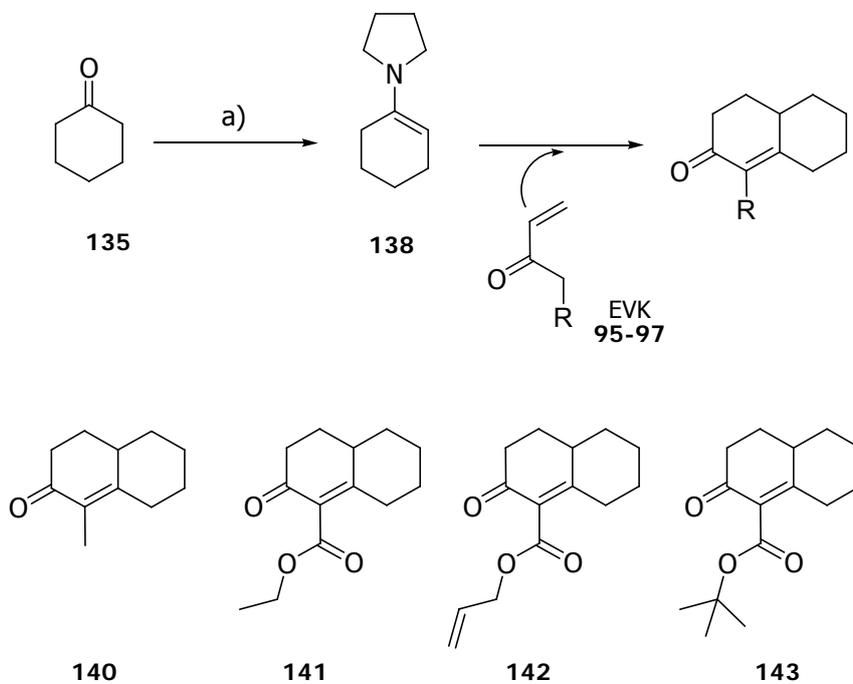


Schema 4.34: Robinson Anellierung mit Enamin 138 als Enoläquivalent; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b+c) MeOH, 1h 0°C, 4h RT anschließend Wasser, über Nacht

Während der Optimierung wurden zum einen verschiedene Amine eingesetzt. Die nukleophilen Eigenschaften der Enamine hängen weniger von der Wahl des Cyclohexanonderivates sondern von der Art des gewählten Amins ab. Wie in Versuchsreihen festgestellt wurde, ist ein mit Pyrrolidin erzeugtes Enamin bei gleichem Cyclohexanonderivat wesentlich nukleophiler als ein mit Cyclohexylamin und dieses wiederum nukleophiler als ein mit Morpholin synthetisiertes.^[149] Bei der Verwendung von Morpholin oder auch (S)-Methylbenzylamin wurden nur sehr geringe Ausbeuten (<15%) und Diastereomergemische erhalten, durch den oben beschriebenen Einsatz von Pyrrolidin und Rühren für 5h bei RT wurde bei einer Ausbeute von 85% ein Diastereomerenüberschuss $de > 80\%$ erhalten (GC-MS). Durch weitere Optimierung der Bedingungen (1 h 0°C, 4 h RT) wurden auch bei mehrmaliger Wiederholung bei Ausbeuten von 80-85% $de > 90\%$ erhalten, z.T. wurde aber auch ein diastereomerenreines Produkt detektiert (GC-MS). Es wurden auch Versuche zur Organokatalyse unternommen, die Ergebnisse sind in Kapitel 4.4 dargestellt.

Durch die Enaminroute erhält man im Produkt die *cis*-Anordnung: Im *cis*-Produkt befinden sich das Proton am Brückenkopf und am C1 in axialer Position. Eine äquatoriale Position der beiden anderen Substituenten, die $-CH_2OTBS$ Gruppe und der rechte Ring als Substituent gesehen, ist energetisch begünstigt und wird daher bevorzugt gebildet. Diese Versuche zeigen aber auch, dass die Enamin-Regel (siehe Einleitung) nicht uneingeschränkt (100%) gilt. Eine GC-Messung unter Verwendung einer chiralen Säule ergab, dass das Produkt als Racemat erhalten wurde. Da auch durch Organokatalyse (vgl. Kapitel 4.4) kein Enantiomerenüberschuss erzielt werden konnte, wurde an der bisher entwickelten Strategie festgehalten.^[154-157]

Die optimierten Bedingungen des Gerüstaufbaus in einem Schritt wurden auf andere MVK-Analoga übertragen. Zuerst wurden Ethylvinylketon und die synthetisierten Analoga von Nazarov Reagenz **95-97** (vgl. Kapitel 4.2) eingesetzt. Auch diese Reaktionen konnten mit dem Enamin unter den optimierten Bedingungen problemlos durchgeführt werden und die Verbindungen **140-143** gewonnen werden (vgl. Schema 4.35).



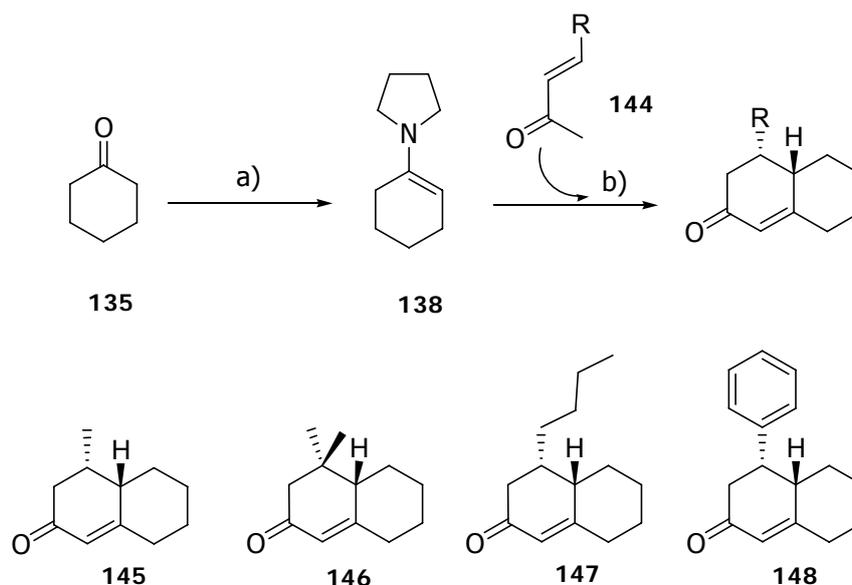
Schema 4.35: Monosubstituierte Analoga; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, MVK, dann Wasser, dann HOAc

Verbindung	140	141	142	143
R=	Me-	-COOEt	-COOAllyl	-COOtBu
Ausbeute	52%	38%	45%	51%

Tabelle 4.2: Ausbeuten der Synthese von Verbindungen 136-139

Die Ausbeuten für diese Verbindungen (Tabelle 4.2) waren akzeptabel. Dekalins **140** ist literaturbekannt, die Ausbeute dieser neuen Anellierungsreaktion lag über bzw. in dem Bereich, der in der Literatur von ähnlichen Systemen angegeben wurde.

Neben den synthetisierten Verbindungen **95-97** standen noch kommerziell erhältliche, α,β -ungesättigte Ketone zur Verfügung. Eine Auswahl an Verbindungen und deren Umsetzung ermöglichte den Zugang zu an 4-Position substituierten Verbindungen. Da besonders Methylgruppen, Kohlenwasserstoffketten aber auch Phenylringe eine wichtige Rolle spielen, wurde die Auswahl auf Vertreter, die diese Vorüberlegungen einschließen, beschränkt und *trans*-3-Penten-2-on (R=Me), Mesityloxid (R=2x Me), *trans*-3-Octen-2-on (R=-(CH₂)₃CH₃) und *trans*-4-Phenyl-3-buten-2-on (R=Phenyl) umgesetzt (Schema 4.36). Unter den optimierten Verbindungen wurden so die Dekaline **145-148** erhalten. Die Ausbeuten und die Diastereoselektivitäten (vgl. Tabelle 4.3) lagen im akzeptablen Bereich, allein für Verbindung **148** konnte nur eine Selektivität von 86% erreicht werden.

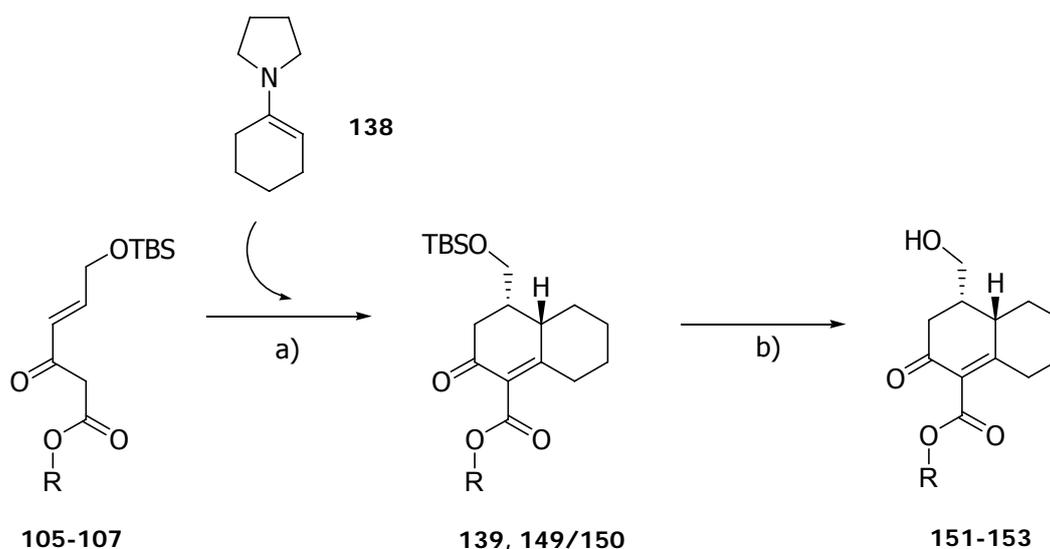


Schema 4.36: Monosubstituierte Analoga II; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, 140, dann Wasser

Verbindung	145	146	147	148
R=	Me-	2x Me-	<i>n</i> -Butyl-	Phenyl-
Ausbeute	60 %	55 %	70 %	75 %
de	98 %	94 %	96%	86 %

Tabelle 4.3: Ausbeuten und Diastereoselektivität der Synthese von 131-134

Die Anellierungsbedingungen sind schließlich auch für andere Ester der substituierten Analoga von Nazarov-Reagenz konform. Es konnten die drei TBS-geschützten Analoga **139**, **149-150** dargestellt werden, deren Hydroxyfunktion anschließend mit TBAF in THF bei RT freigesetzt wurde (Schema 4.37).



Schema 4.37: Substituierte Analoga, R- siehe Tabelle; a) MeOH, MVK dann Wasser, b) TBAF, THF, RT

R=	-OTBS			-OH	
	Verbindung	Ausbeute	de	Verbindung	Ausbeute
Ethyl-	139	85 %	95%	151	65%
Allyl-	149	90 %	96%	152	62%
t-Butyl-	150	62 %	96%	153	68%

Tabelle 4.4: Ausbeuten und Diastereoselektivität der Synthese von Verbindungen, 139, 149-153

Die erhaltenen Ausbeuten (Tabelle 4.4) zeigten, dass die Optimierung der Reaktion bei Beispiel **139** auch bei den anderen Analoga zu guten Ausbeuten führt.

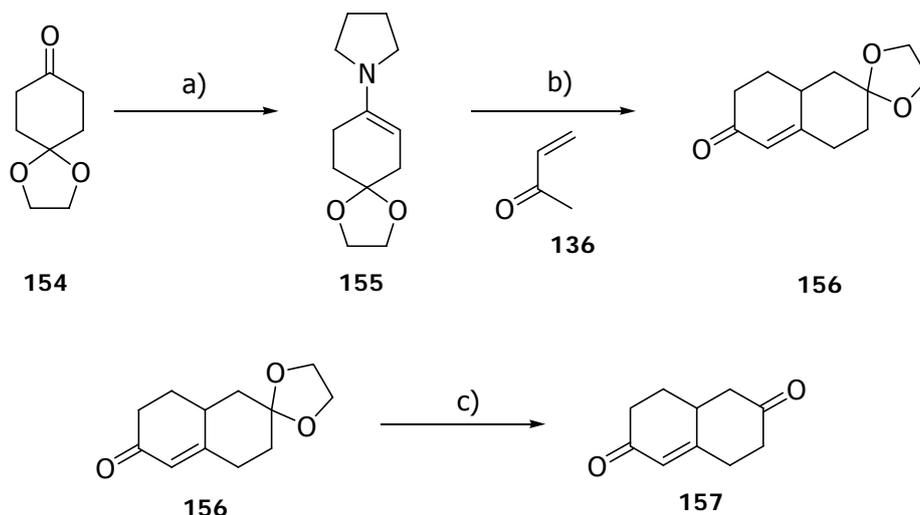
Zusammengefasst wurde in diesem Kapitel eine neue Eintopfreaktion zur Darstellung von Dekalingerüsten entwickelt. Nach der Optimierung wurden gezeigt, dass sich unter diesen Bedingungen ein breites Spektrum an MVK-Ketonanaloga umsetzen lassen. Durch deren Einsatz und durch effektives Ausnutzen der Anellierungsreaktion wurden 15 Verbindungen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und unterschiedlichen funktionellen Gruppen in den Substituenten ausgehend von Cyclohexanon dargestellt.

4.3.2 Reaktionen mit Cyclohexandion

Die entworfene Strategie sollte zunächst an einem weiteren Beispiel bestätigt werden. Dazu wurden die Umsetzungen auf Cyclohexandion erweitert, das als Monoethylenacetal geschützt eingesetzt wurde. Dieses hatte den Vorteil, dass durch die funktionelle Gruppe kein neues Stereozentrum in das Molekül eingebaut wurde. Der zusätzliche Substituent macht die Verbindungen in Bezug auf eine spätere Derivatisierung im Vergleich zu Cyclohexanon interessanter.

In Analogie zu den vorherigen Versuchen konnte das Cyclohexanonderivat **154** mit Pyrrolidin vollständig in das entsprechende Enamin **155**^[158] überführt werden, dieses wurde anschließend mit Methylvinylketon in einer Ausbeute von 50% Ausbeute in das bekannte Dekalin **156** (vgl. Schema 4.38) überführt. Damit konnte gezeigt werden, dass die entwickelte einstufige RA sich auch auf Cyclohexandionmonoethylenacetal übertragen lässt. Die Reaktionsführung war hier sowohl in kleinem (mg) als auch in großem Maßstab (10 g) möglich, ohne dass ein Verlust der Ausbeute oder auch der Selektivität zu erkennen war.

Für die Entschützung eines Ethylenacetals zum Keton sind allgemein viele Methoden bekannt, daher wurden einige Bedingungen u.a. mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH)^[159] und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS)^[160] an dieser einfach zugänglichen Verbindung getestet (vgl. Tabelle 4.5, Schema 4.38). Gute Ausbeuten an **157** wurden allein mit PPTS in Aceton erzielt, wobei der Zusatz von Wasser für die Reaktion notwendig war.

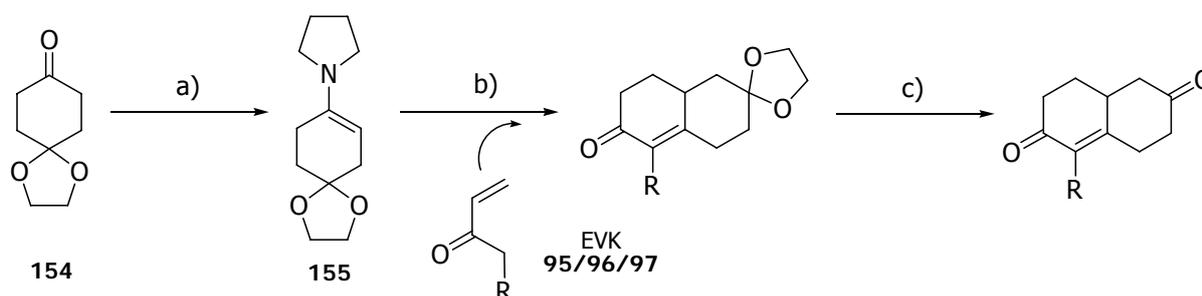


Schema 4.38: Bildung und Entschützung von Dekalin 143 mit; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, 0°C-RT, c) Bedingungen siehe Tabelle, Aceton/Wasser (Spuren)

Reagenz	1 Äquiv. <i>p</i> -TsOH	2 Äquiv. <i>p</i> -TsOH	1 Äquiv. PPTS
Ausbeute 157	35%	17%	54%

Tabelle 4.5: Bedingungen und Ausbeute der Spaltung des Ethylidenacetals von 157

Nach der Bestätigung der Reaktionsbedingungen an einer Literaturbekannten Verbindung wurde für den Zugang zu neuen Verbindungen die Anellierung auf EVK und die Derivate **95-97** übertragen. Diese reagierten mit dem wiederum in situ dargestellten Enamin zu den acetalsubstituierten Dekalinen **158-161**. Die bisherigen Versuche zeigten, dass die Ethylidenacetale gegen die essigsäuren Bedingungen der Aufarbeitung beständig sind. Durch diese Bedingungen ist es also möglich, die Ketofunktion für weitere Reaktionen an anderen Positionen geschützt zu lassen. Die Verbindungen **158-161** konnten jedoch mit PPTS in Aceton in guten Ausbeuten in die entschützten Dekaline **162-165** überführt werden (Schema 4.39).

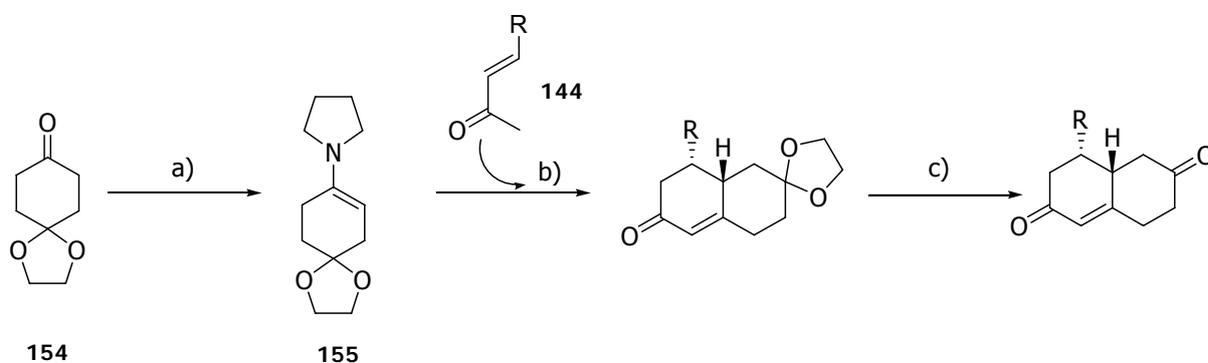


Schema 4.39: Darstellung in 6-Position substituierter Dekaline; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, anschließend Wasser, c) PPTS, Aceton/ Wasser

	Acetal		Keton	
R=	Verbindung	Ausbeute	Verbindung	Ausbeute
-CH ₃	 158	41%	 162	86%
-COOEt	 159	53%	 163	88%
-COOAllyl	 160	31%	 164	80%
-COO ^t Bu	 161	48%	 165	92%

Tabelle 4.6: Ausbeuten für die Verbindungen 158-165

Um auch bei den mit einem Acetal bzw. einer Ketofunktion substituierten Dekalinen den Zugang zu Verbindungen mit einer Methylgruppe oder längeren Kohlenwasserstoffketten zu ermöglichen, wurde die Anellierung auf Reaktionen mit *trans*-3-Penten-2-on (R=Me) und *trans*-3-Octen-2-on (R=-(CH₂)₃CH₃) erweitert. Auch hier verlief die Reaktion ohne Probleme und ermöglichte in 1-Position substituierte Verbindungen, deren Ketofunktionen ebenfalls analog den entwickelten Bedingungen entschützt werden konnten (Schema 4.40).



Schema 4.40: Dekalingerüste 166-169; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, 0°C-RT, c) PPTS, Aceton/Wasser (Spuren)

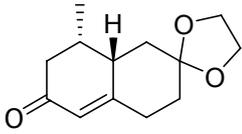
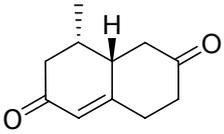
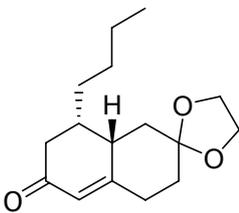
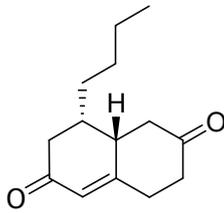
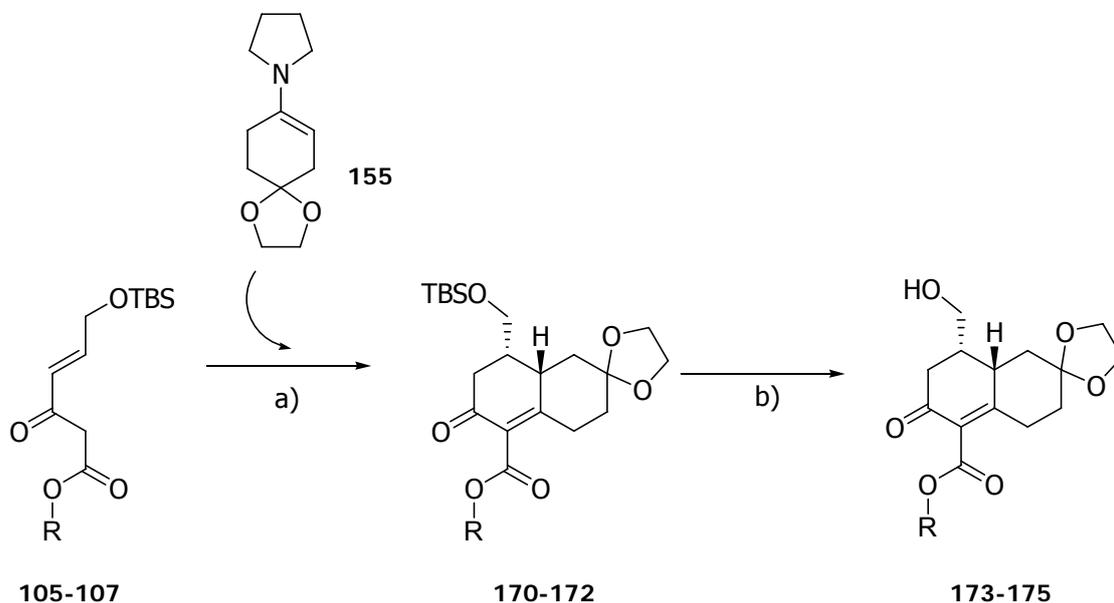
Dekalin mit Acetal			Keton	
Verbindung	Ausbeute	de	Verbindung	Ausbeute
	54%	96%		82%
166			168	
	32%	93%		37%
167			169	

Tabelle 4.7: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der Verbindungen 166-169

Zum Abschluss der Versuche mit Cyclohexandionmonoethylenacetal wurden auch die substituierten Derivate **105-107** mit dem Enamin umgesetzt (Schema 4.41). Wiederum wurden unter den Reaktionsbedingungen weder die TBS-Schutzgruppe noch das Acetal angegriffen und die Dekaline **170-172** erhalten. Die Schutzgruppe konnte anschließend mit 1M TBAF in THF abgespalten werden (**173-175**). Wie auch schon in den Versuchen mit Cyclohexanon erhielt man die substituierten Dekaline in guten Ausbeuten und Selektivitäten (Tabelle 4.8).



Schema 4.41: 4-fach funktionalisierte Dekalingerüste; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, 0°C-RT, dann Wasser, HOAc, Ausbeuten siehe Tabelle

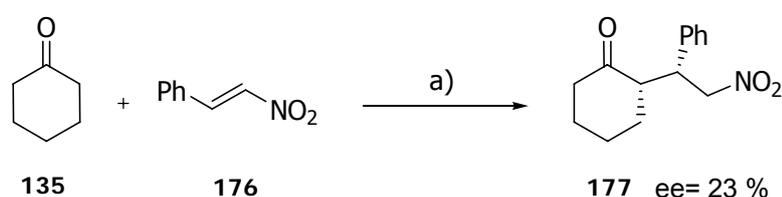
R=	Verbindung	-OTBS		-OH	
		Ausbeute	de	Verbindung	Ausbeute
Ethyl	170	87%	96%	173	60%
Allyl	171	62%	95%	174	65%
<i>t</i> -Butyl-	1172	76%	95%	175	71%

Tabelle 4.8: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der Verbindungen 170-175

Durch diese Versuchsreihe konnten zum einen die mit Cyclohexanon entwickelten Reaktionsbedingungen bestätigt werden, aber auch weitere 19 Dekaline dargestellt werden, die über drei bzw. vier funktionelle Gruppen verfügten.

4.4 Umsetzungen mit L-Prolin

Das Gerüst des bisher verwendeten Pyrrolidins ist in der Aminosäure Prolin enthalten. Es ist bekannt, dass die Verbindung als chirales Hilfsreagenz eingesetzt und damit eine enantioselektive Synthese erreicht wurde (vgl. Allgemeiner Teil). In jüngster Zeit veröffentlichte Ergebnisse, auch theoretischer Natur, zeigen die Aktualität des Gebietes. Obwohl die meisten Ausgangsstoffe weitere Substituenten trugen, wurde von List und Martin mittels einer Michael-Addition gezeigt, dass auch ausgehend von unsubstituiertem Cyclohexanon bei exzellenter Diastereoselektivität ein -wenn auch geringer- Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte (Schema 4.42).^[161]

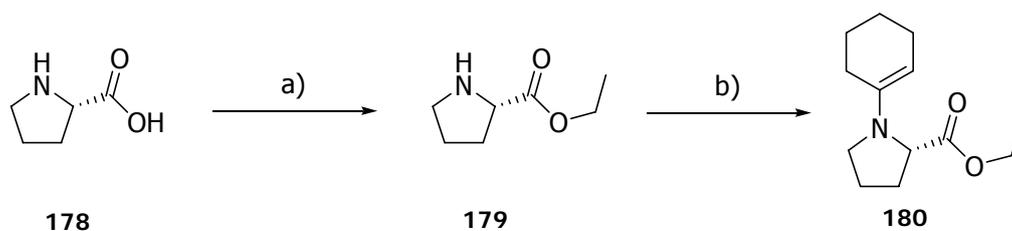


Schema 4.42: Umsetzungen von List und Martin; a) 15 Mol% Prolin, DMSO, 16 h, RT

Im Allgemeinen gibt es zwei mögliche Ansätze, die Reaktion zu führen. Der erste beinhaltet, dass Prolin in katalytischen Mengen eingesetzt wird. Die zweite Möglichkeit sieht vor, dass mit der Aminosäure ein reaktives Intermediat erzeugt wird, welches in äquimolaren Mengen eingesetzt weiter reagieren kann.

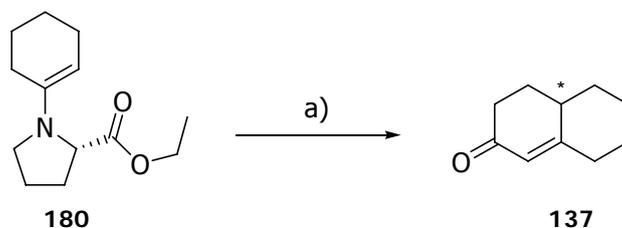
Im Folgenden sollte zuerst die zweite Möglichkeit überprüft werden, ob in Analogie zu den bisherigen Ansätzen, anstelle von Pyrrolidin Prolin eingesetzt werden konnte. Zuerst sollte das zu **138** (vgl. Schema 4.34) analoge Enamin generiert und anschließend dessen Reaktivität überprüft werden.

Ein Umsatz von ungeschütztem L-Prolin mit Cyclohexanon in Toluol war aufgrund der Bildung vieler Nebenprodukte nicht möglich. Es war also nötig, die Säurefunktion zu schützen. In der Arbeitsgruppe von Barbas war aber schon gezeigt worden, dass auch Prolinanaloga, die keine Säurefunktion mehr enthielten, einen Enantiomerenüberschuss bis zu 59% erzielen konnten.^[114] Das Enamin von Cyclohexanon mit Prolinethylester ist in der Literatur bekannt, wurde jedoch noch nicht in RA eingesetzt.^[162] Demnach wurde die L-Aminosäure in Ethanol mit Thionylchlorid in den Ethylester **179** überführt (Schema 4.43).^[163-165] Durch eine GC Kontrolle (chirale Säule) konnte die Reinheit des L-Produktes überprüft werden. In der anschließenden Bildung des Enamins war der Wechsel zu Benzol als Lösungsmittel nötig, es konnte aber mit Cyclohexanon das chirale Intermediat **180** erzeugt werden (GC-MS). Wiederum wurde mittels chiraler GC bestätigt, dass nur ein Enantiomer vorlag.



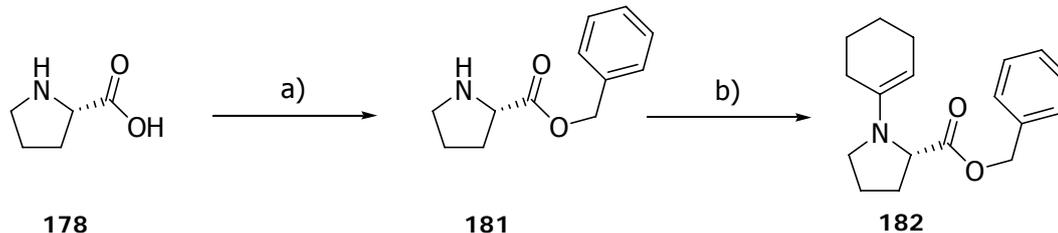
Schema 4.43: Synthese des L-Prolinethylesters und Überführung in das Enamin; a) EtOH, Thionylchlorid, 0°C, 5h, dann NH₃ in MeOH, 83%, b) Cyclohexanon, Benzol, Rückfluss

In der folgenden Reaktion von **180** mit Methylvinylketon in Methanol konnte das gewünschte Produkt (**137**) in einer Ausbeute von 53% erhalten werden (Schema 4.40). Im Unterschied zum Pyrrolidinenamin **138** waren jedoch meist doppelt so lange Reaktionszeiten nötig, um einen zufrieden stellenden Umsatz zu erreichen. Die Ausbeute an **137** lag unter der der Durchführung mit Pyrrolidin, zudem ergab eine nähere Untersuchung mittels chiraler GC, dass es sich beim Produkt um ein Racemat handelt.



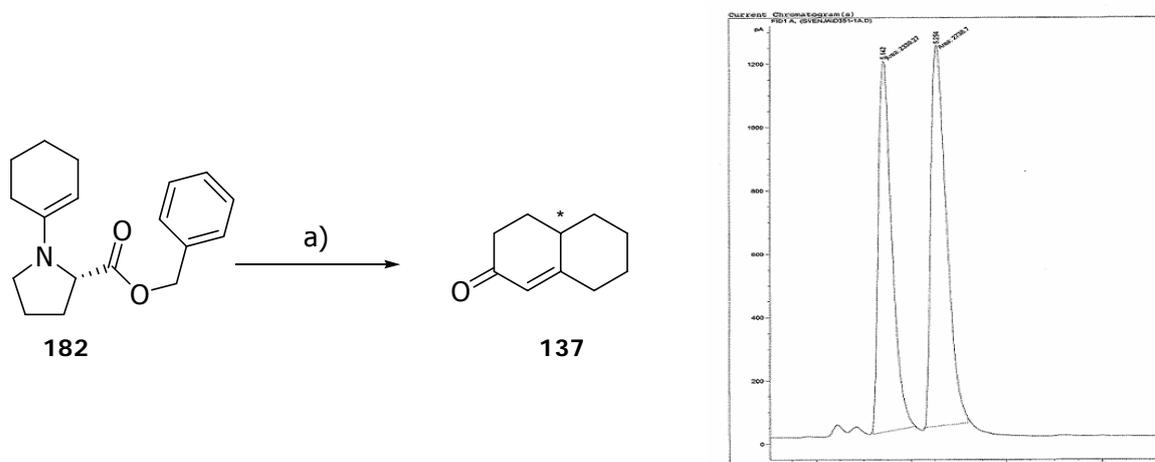
Schema 4.44: Umsetzung zu Dekalin **137**; a) Methylvinylketon, MeOH, 53%

In vielen enantioselektiven Synthesen werden z.B. Liganden von Katalysatoren mit sterisch größeren Gruppen versehen, um durch dieses Hilfsreagenz eine Seite des Ausgangsstoffes für einen Angriff abzuschirmen. Um diesen Faktor bewerten zu können, wurde der entsprechende L-Prolinbenzylester (**181**) synthetisiert (Schema 4.45). Auch hier wurde erneut die Reinheit des L-Produktes durch GC bestätigt.



Schema 4.45: Darstellung von L-Prolinbenzylester **181** und des Enamins **182**; a) BnOH, Thionylchlorid, 0°C, 5h, dann NH₃ in MeOH, 67%, b) Cyclohexanon, Benzol, Rückfluss

Wiederum gelang in Benzol die Überführung in das bisher unbekannte Enamin glatt, und die reaktive Zwischenverbindung konnte mit Methylvinylketon wiederum nach verlängerter Reaktionszeit zu Dekalin **137** reagieren. Die Analyse mittels GC zeigt aber erneut die Synthese eines Racemates an (Schema 4.49, vgl. auch GC-Plot).



Schema 4.46: Umsetzung des Enamins aus L-Prolinbenzylester; a) MVK, MeOH dann Wasser

Im Unterschied zu den meisten in der Literatur beschriebenen Synthesen wurde mit Ausgangsstoffen gearbeitet, die keine weiteren Substituenten in α - oder β -Position zum Keton besitzen.^[99] Zudem musste die Säure geschützt werden. Wenn auch ein Ester selbst nicht so stark koordinieren kann wie die freie Säure selbst und auch von Analoga ohne Säurefunktion Selektivität beschrieben wurde (siehe Allgemeiner Teil), war es in diesen Beispielen nicht möglich, durch Koordination eine Seite des Reagenzes z.B. abzuschirmen (Abbildung 4.12). Damit erfolgte ein freier beidseitiger Angriff an das Methylvinylketon. Auch eine räumlich größere Benzylgruppe konnte nichts an der freien Drehbarkeit- und Beweglichkeit des Enamins verändern. Somit konnte bei diesen Beispielen auch mit einem zusätzlichen Prolinmolekül (Mechanismus siehe Allgemeiner Teil) keine Selektivität induziert werden und das Produkt wurde als Racemat erhalten.

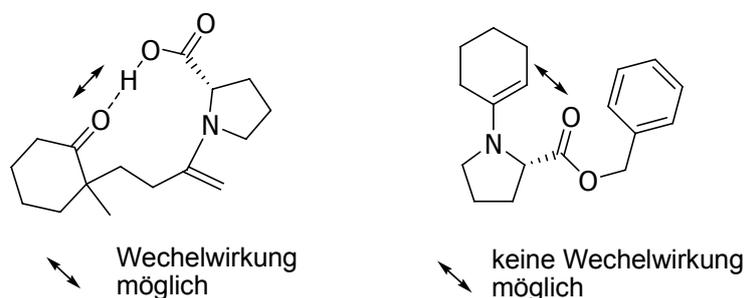


Abbildung 4.12: Wechselwirkungsmöglichkeiten im Übergangszustand, Beispiel aus ^[99]

Trotz dieser Ergebnisse wurde die 2. Möglichkeit der Reaktionsführung und damit die Ergebnisse von List und Martin aufgegriffen.^[161] Sie beinhaltet, dass bereits von Beginn alle Reaktionspartner zusammengegeben werden und das chirale Hilfsreagenz zumeist auch nur in katalytischen Mengen zugesetzt wird. In der Literatur wurde dabei auf die Abhängigkeit der Umsetzungen vom Lösungsmittel hingedeutet.^[166]

In Benzol, Acetonitril bzw. DMF wurden ausgehend von Cyclohexanon und parallel auch Cyclohexandionmonoethylidenacetal nach Literaturvorschrift als Reagenzien 0.7Äquiv. Methylvinylketon und 0.5Äquiv. L-Prolin zugesetzt und nach 24 h der Ansatz mit Schwefelsäure gequenchet. Die Analyse nach der Aufarbeitung ergab bei allen Lösungsmitteln komplexe Gemische, aus denen jedoch folgende Hauptprodukte nachgewiesen werden konnten (Beispiel Benzol):

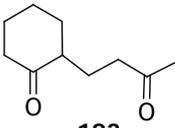
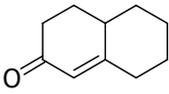
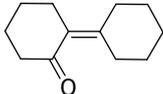
Ausgangsstoff	LM			
		183	137	184
Cyclohexanon	Benzol	9 %	14 %	10 %

Tabelle 4.9: Hauptprodukte und Ausbeuten der Prolinkatalyse

Es zeigte sich, dass der Ausgangsstoff sich vollständig umgesetzt hatte und das gewünschte Dekalin in geringen Ausbeuten gebildet wurde, jedoch waren in der Reaktionsmischung 10-15 Nebenprodukte zu erkennen (GC-MS). Zum einen wurde das Zwischenprodukt der Michael-Addition isoliert, ein weiteres Nebenprodukt war das Kondensationsprodukt **184** (Tabelle 4.9). Durch Verwendung eines anderen Lösungsmittels wurde kein besseres Ergebnis erzielt, nur die Höhe der Ausbeute unterschied sich.

Die Reaktion wurde analog mit dem Cyclohexandionmonoethylenacetal durchgeführt. Es konnten hier nur Spuren des Produktes nachgewiesen werden, es kam aber durch die sauren Bedingungen zur Spaltung des Acetals und zur Ausbildung des Diacetals und es wurden ca. 20% des Ausgangstoffes wieder zurückgewonnen.

Die Dekaline ließen sich mittels HPLC aufreinigen. Eine anschließende Analyse mittels chiraler GC ergab aber auch für diese Verbindungen, dass es sich um Racemate handelt. Daher wurden die Versuche nicht weiter verfolgt und die Bedingungen nicht optimiert. Aufgrund der gesamten Ergebnisse wurde in Folgenden mit den einfach handhabbaren Pyrrolidinreaktionen gearbeitet.

Insgesamt konnte dennoch die Robinson-Anellierung ebenfalls mit Prolin und Prolinderivaten durchgeführt werden. Es zeigte sich aber, dass bei verlängerten Reaktionszeiten nur vergleichbare Ausbeuten erhalten wurden und das Produkt ebenfalls als Racemat vorlag. Es fehlt die Möglichkeit der Säurefunktion des Prolins nach der Enaminbildung am Cyclohexanderivat zu koordinieren und damit für den folgenden Ringschluss eine Anordnung und damit ein Produkt vorzuschreiben. Die gesamten Versuche bestätigen aber, dass der zweistufige im Fall von Prolin der Eintopfsynthese überlegen ist.^[99, 115]

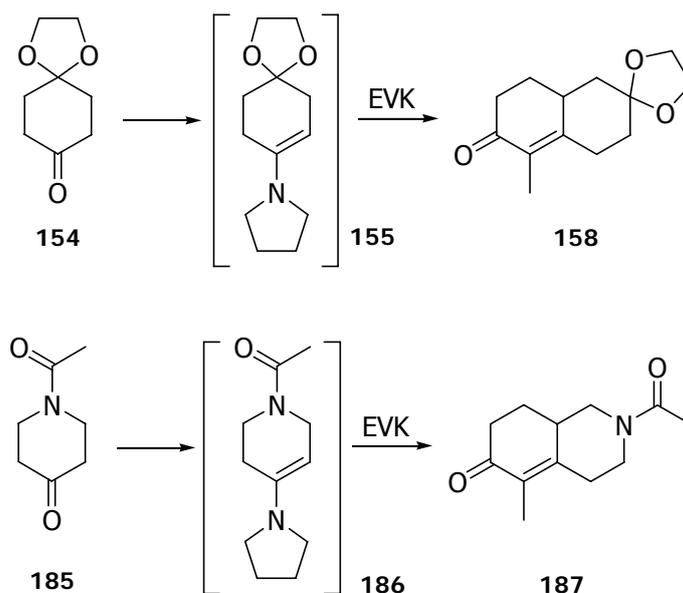
4.5 Robinson Anellierung am polymeren Träger

4.5.1 Vorüberlegungen

Um die Anellierungsreaktion an die feste Phase zu übertragen, waren einige Vorüberlegungen und auch einige eingehende Experimente nötig. So zeigten Untersuchungen in der Literatur und Erfahrungen aus der eigenen Arbeitsgruppe, dass die Quelleigenschaften von Polystyrolharzen in Methanol unzureichend sind, um es als Lösungsmittel nutzen zu können.^[122, 167] Weiterhin ist durch die Beladung des Harzes und das zum Quellen nötige Lösungsmittel eine Konzentration vorgegeben, die bei 0.5–1 mmol/g Harz und dem zugehörigen Quellvolumen von 6 ml/g eher einer verdünnten Lösung entspricht. Als drittes musste noch die Aufarbeitung beachtet werden, zum einen ist ein Arbeiten mit Wasser, wie in Lösung durchgeführt, eher ungünstig. Zum anderen ist z.B. ein säurelabiler Linker unter den essigsäuren Bedingungen der Aufarbeitung in der Lösungsvorschrift spaltbar und es musste nach Alternativen zur Aufarbeitung gesucht werden.

Da weiter mit Polystyrolharzen gearbeitet werden sollte, mussten die vorangehenden Versuche in Lösung zeigen, ob Einflüsse wie der Zusatz an 1,4-Dioxan zur Verbesserung der Quelleigenschaften, die Konzentration bzw. Verdünnung oder auch der Zusatz an Base einen Einfluss auf die Anellierungsreaktion haben.

Die Tests wurden parallel an zwei Reaktionen durchgeführt, um einen allgemeinen Trend erkennen zu können. Dazu wurde zum einen Cyclohexandionmonoethylenacetal **154** und zum anderen *N*-Acetylpiperidon **185** als Ausgangsstoffe gewählt, die wie bereits gezeigt (*N*-Ac siehe Kapitel 4.6) nach der Enaminbildung (**155/186**) mit Ethylvinylketon (EVK) zu den Verbindungen **158** und **187** reagieren (Schema 4.47).*



Schema 4.47: Anellierungsreaktionen für die Voruntersuchungen

* Diese Reaktionen wurden gewählt, da sie bei ohne Reaktionszeit bei 0°C gute Ausbeuten erzielten und daher am Büchi Syncore (vgl. Kapitel 7) optimiert werden konnte.

Zuerst wurden verschiedene Lösungsmittelgemische von Methanol und 1,4-Dioxan erprobt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse in Tabelle 4.10 zeigt, dass bei dem Acetalderivat **158** die Ausbeuten keinen eindeutigen Trend zeigen, bei dem Stickstoffanalogon aber eine Mischung von 3:1 günstig ist. Daher wurde 4-Phenylcyclohexanon als drittes Beispiel hinzugezogen und der Trend (25 Volumenprozent an 1,4-Dioxan) gefestigt. Wird mehr oder weniger Dioxan zugesetzt wie z.B. bei einer 1/1 Mischung erniedrigen sich die Ausbeuten. Ein Anteil von 25% sollte aber trotzdem gewährleisten, dass in einer späteren Festphasenreaktion das Harz in ausreichendem Maß quellen kann.

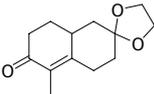
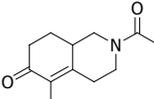
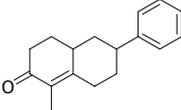
Verhältnis V/V MeOH/Dioxan			
1 / 1	51%	52%	26%
3 / 1	40%	82%	50%
10 / 1	48%	70%	41%

Tabelle 4.10: Test von Lösungsmittelgemischen (isolierte Ausbeute nach Chromatographie)

Das nun als akzeptable Zusammensetzung erprobte Verhältnis von Methanol/Dioxan (3/1) wurde auch in den weiteren Versuchen verwendet. Da ein wichtiger Faktor die Beladung des polymeren Trägers und damit die Konzentration ist, sollte ausgeschlossen werden, dass die Reaktion in verdünnten Lösungen nicht mehr durchgeführt werden kann. Zu Grunde wurde die Konzentration an Ethylvinylketon gelegt, da in der späteren Synthese das Nazarov Analogon am polymeren Träger angebunden ist und das Enamin im Überschuss zugegeben werden kann. Die Ausbeuten -dargestellt in Tabelle 4.11- verdeutlichen, dass auch in verdünnten Lösungen der Ringschluss ohne Erniedrigung der Ausbeute erfolgt und somit durch diesen Faktor keine Limitierung besteht.

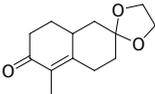
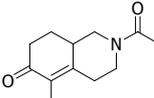
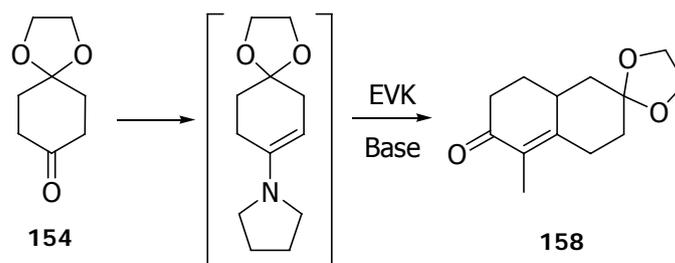
Konzentration (EVK)		
1 mmol/ml	40%	57%
0.75 mmol/ml	36%	52%
0.5 mmol/ml	43%	59%
0.1 mmol/ml	42%	57%

Tabelle 4.11: Verdünnungsreihe (isolierte Ausbeute nach Chromatographie)

Geht man von einer Beladung von 1.0 mmol/g und einem Quellvolumen von 4 ml/g aus, so befindet man sich im Bereich von 0.25 mmol/ml. Die Verdünnungsreihe macht deutlich, dass die Reaktion auch bei dieser Konzentration möglich ist.

Als letztes wurde in Methanol/Dioxan (3/1) und einer Konzentration von 0.5 mmol/ml untersucht, ob die Reaktionsführung auch unter basischen Bedingungen ohne Verwendung von Wasser erfolgen kann, da es als Reagenz in der Festphasenchemie nicht geeignet ist.



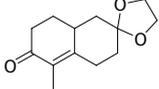
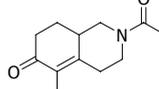
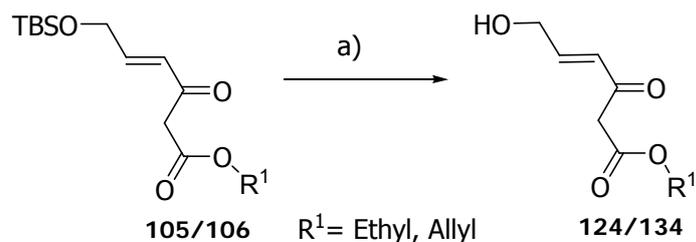
Zusatz Base		
1 Äquiv. NaOMe	59%	40%
5 Äquiv. NaOMe	29%	43%
10 Äquiv. NaOMe	29%	40%
1 Äquiv. DBU	47%	51%
5 Äquiv. DBU	35%	53%
1.5 Äquiv. $\text{NaNH}(\text{SiCH}_3)_2$	15%	39%

Tabelle 4.12: Einfluss der Base und deren Äquivalente (isolierte Ausbeute nach Chromatographie)

Es ist möglich, den Ringschluss mittels Base anstatt mit Wasser zu erreichen (Tabelle 4.12). Von den drei hier eingesetzten erwiesen sich Natriummethanolat und DBU als mögliche Reaktionspartner. In beiden Fällen ergab das Amid schlechtere Ausbeuten und wurde im Weiteren nicht mehr berücksichtigt. Die Ausbeuten in der Tabelle machen aber auch deutlich, dass besonders bei den Acetalderivaten eine Abhängigkeit zu den eingesetzten Äquivalenten an Base besteht. Demnach sinkt die Ausbeute bei Zusatz von 5 Äquiv. Natriummethanolat auf die Hälfte ab. Dieses Ergebnis ist wichtig in Bezug auf die Festphasenchemie, da beachtet werden sollte, nicht einen zu großen Überschuss an basischem Reagenz zuzugeben.

4.5.2 Festphasenreaktion

Um die Robinson-Anellierung an der festen Phase genauer zu untersuchen, wurden die substituierten Analoga von Nazarov Reagenz in Lösung entschützt und an die feste Phase gebunden. Dazu wurde die Ethylverbindung mit TBAF in THF umgesetzt. Doch die Bedingungen erwiesen sich als zu basisch; die Ethyl- und Allylderivate waren schon von der Festphasensynthese bekannt, so konnte die Reaktion leicht via DC verglichen und neben dem Ausgangsstoff nur Zersetzungsprodukte detektiert werden. Demnach wurde nach nicht basischen Bedingungen gesucht und beim Ethylderivat (**105**) wurden die besten Ergebnisse mit PPTS oder saurem Ionenaustauscherharz (Dowex-H⁺) erreicht. Unter diesen Bedingungen konnte auch die Allylverbindung entschützt werden und es wurden die Verbindungen mit der freien Hydroxygruppe ($\nu(\text{cm}^{-1}) = 3426$) erhalten (vgl. Tabelle und Schema 4.48).

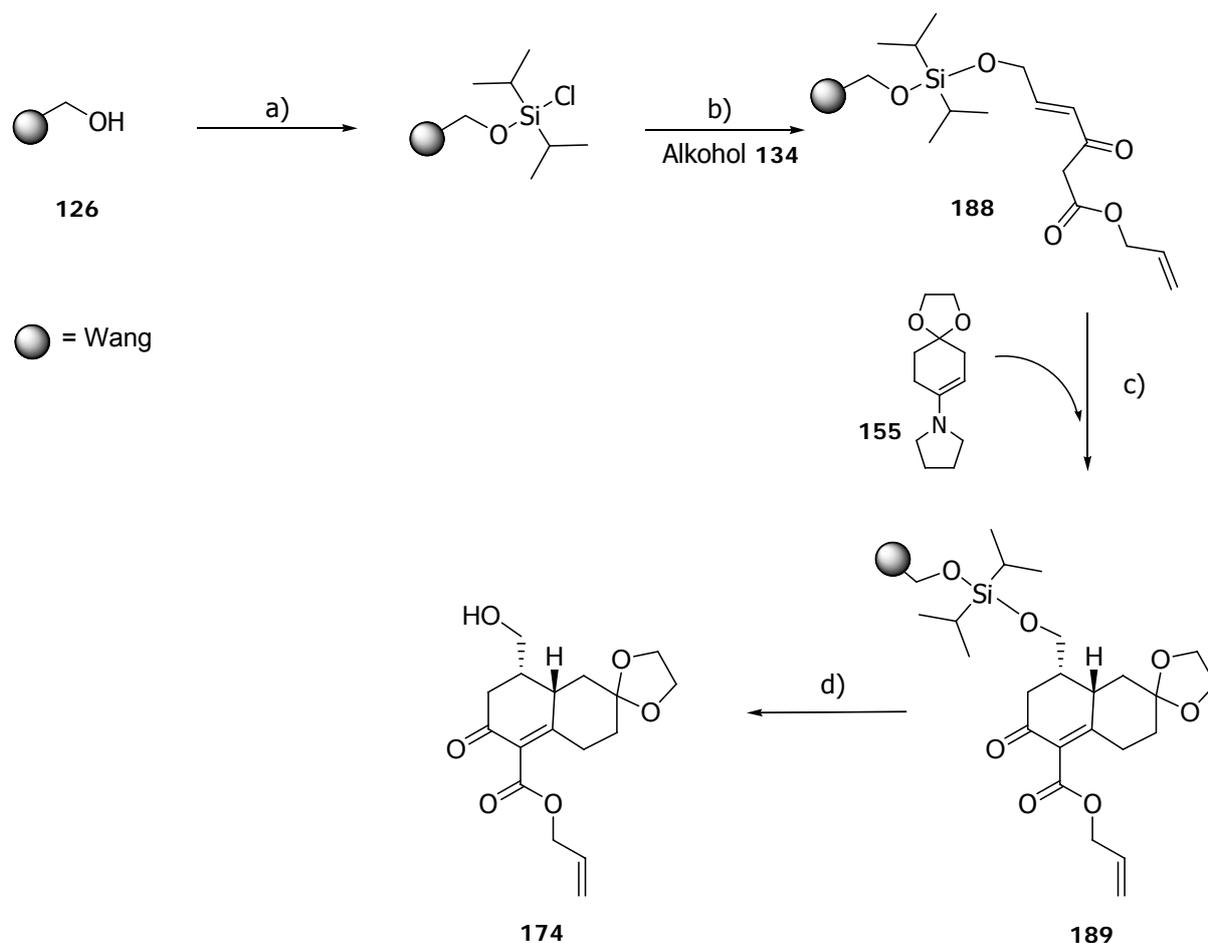


Schema 4.48: Entschützung der Hydroxyfunktion; a) Bedingungen siehe Tabelle

Reagenz	Ausbeute 124	Bemerkungen
NBS	80 %	
J ₂ , MeOH	30 %	
Dowex (H ⁺), MeOH	-	Acetal gebildet, 85 %
Dowex (H ⁺), THF	88 %	
<i>p</i> -TsOH, THF	85 %	

Tabelle 4.13: Ausbeuten der TBS-Entschützung

Der Alkohol **134** (Allylester) wurde analog zur Beladungsvorschrift aus Kapitel 4.2.3 mit einem Diisopropylsilyllinker an das Wang-Harz gebunden (Schema 4.52). Im IR war nach der Umsetzung keine OH-Bande mehr zu erkennen, obwohl auch diese Verbindung in einem Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegt. Vor weiteren Umsetzungen wurde in einem Abspaltversuch mit 1M TBAF in DCM aber der Alkohol zurückerhalten und daher festgestellt, dass die Beladung erfolgreich durchgeführt wurde. Aufgrund der zuverlässigen Ergebnisse der Fmoc-Methode wurde die Beladung auch in Hinsicht auf die Stabilität des Alkohols nicht durch Abspaltung sondern durch Rückbestimmung der restlichen am Harz verbliebenen OH-Gruppen ermittelt (0.7 mmol/g). Zusätzlich wurde von dem festphasengebundenen Alkohol **188** in Deuteriochloroform ein MAS-Spektrum aufgenommen. Es konnten dabei eindeutig die Protonen des Allylestere (5.2-5.3 und 5.8-5.9 ppm) detektiert werden, wodurch die Annahme einer erfolgreichen Beladung unterstützt wurde.



Schema 4.49: Beladung mit dem Alkohol 134 und Anellierung; a) + b) vgl. AAV, c) + d) Bedingungen siehe Tabelle

Für die Anellierung wurde das Enamin **155** in Lösung erzeugt (vgl. Lösungssynthese) und zu dem bereits gequollenen Harz gefügt (Bedingungen, siehe Tabelle). Zur Kontrolle wurde die Reaktion parallel auch in reinem Methanol durchgeführt, aber es ließ sich weder in der Waschlösung noch durch Abspaltung Produkt nachweisen (Tabelle 4.14, Eintrag A). Unter der Verwendung des Gemisches mit Dioxan und in 2 Ansätzen sowohl Natriummethoxid als auch DBU als Base (Eintrag B) konnte nach der Abspaltung mit 1M TBAF in THF Spuren des Dekalins nachgewiesen werden. Im Folgenden wurde die Reaktion optimiert, zum einen durch erhöhte Temperatur zum anderen durch Verbesserung der Aufarbeitung (Waschprozess). Der Silyllinker unterschied sich hierbei von der in Lösung verwendeten TBS-Schutzgruppe, denn nach der Verwendung von Essigsäure beim Waschprozess wurde das Produkt in der Waschlösung nachgewiesen und damit unter diesen Bedingungen der Linker z.T. gespalten. Aufgrund der Erfahrung der bei der Synthese des Analogons von Nazarov-Reagenz **134** (Kapitel 4.2.3.2) wurde mit verdünnter Ameisensäure gewaschen, um Reste der Base zu entfernen.

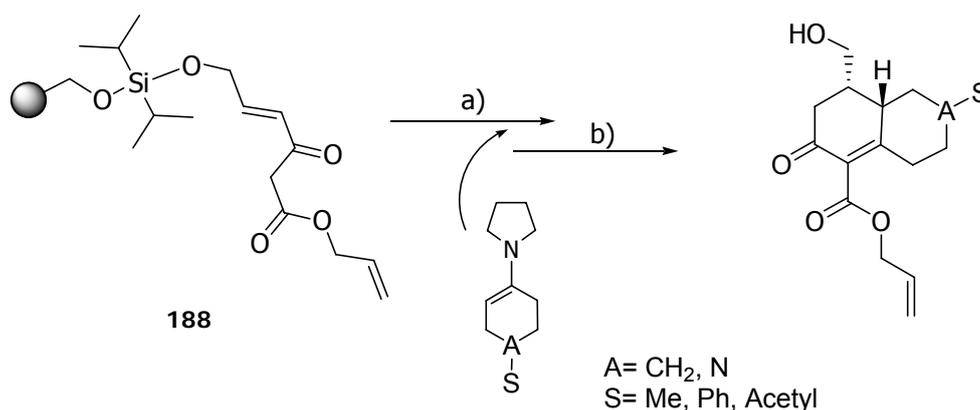
Das Harz von Ansatz D wurde wiederum im MAS-NMR vermessen. Es zeigte sich ein zusätzliches Signal bei 3.9 ppm, das zu den Protonen des Acetals des rechten Dekalinringes gehört. Diese Interpretation wurde vorgenommen, da nach Abspaltung kein Cyclohexanonderivat nachgewiesen werden konnte (GC-MS) und demnach das Signal nicht von Molekülen kommen konnte, die durch den Waschvorgang nicht vollständig entfernt wurden.

	Lösungsmittel	Bedingungen	
A	MeOH	50°C, 20 h dann Base 24 h	-
B	MeOH/ Dioxan	RT, 20 h dann Base 24 h	Spuren an Dekalin
C	MeOH/ Dioxan	50°C, 20 h dann Base 24 h, waschen mit HOAc	Produkt in Waschlösung nachgewiesen
D	MeOH/ Dioxan	50°C, 20 h dann 3 Äquiv. Base 24 h, waschen mit 1M HCOOH	Produkt nach Abspaltung

Tabelle 4.14: Bedingungen für Robinson Anellierung an fester Phase

Nach dieser Optimierung konnte durch Abspaltung mit TBAF in THF das Produkt **174** erhalten und durch GC-MS als ein Diastereomer detektiert werden. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl DBU als auch Natriummethoxid als Basen eingesetzt werden konnten. Die Ausbeute lag nach der Aufreinigung mit 31% unter der Lösungssynthese. Dennoch konnte zum ersten Mal eine ganze Reaktionssequenz am polymeren Träger durchgeführt werden.

Nach der erfolgreichen Erarbeitung wurden die Bedingungen in parallelen Ansätzen jeweils mit DBU und Natriummethoxid auch auf *p*-Methyl- und Phenylcyclohexanon sowie *N*-Acetylpiperidon angewendet (Schema 4.50, Tabelle 4.15).



Schema 4.50: Robinson-Anellierung mit verschiedenen Ausgangsstoffen; a) MeOH/ Dioxan, Enamin, 50 °C, 20 h
b) Base 50 °C, 24 h

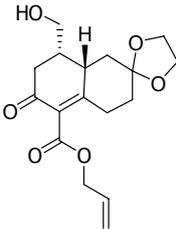
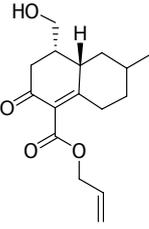
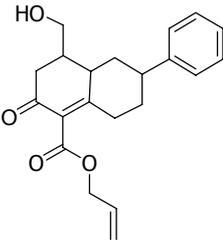
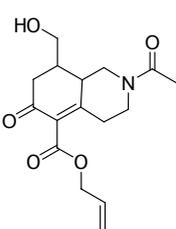
Verbindung	174	190	191	192
				
Ausbeute	31% (DBU)	32% (NaOMe)	28% (NaOMe)	37% (DBU)

Tabelle 4.15: Ausbeuten der Festphasensynthese, in Klammern die verwendete Base

Von der *N*-Acetyl und der *p*-Methylverbindung konnte erfolgreich eine MAS-NMR-Spektrum (^1H) aufgenommen werden, charakteristische Signale zeigten sich für die Methyl-Gruppe der Acetylgruppe (0.9 ppm) und die des Methylsubstituenten (0.8-0.9 ppm). Im Spektrum der phenylsubstituierten Verbindung überlagerten sich die Signale leider mit denen des polymeren Trägers, so dass aus dem Spektrum keine eindeutige Aussage getroffen werden konnte.

Obwohl die Ausbeuten unter denen der Lösungssynthese lagen ist es mit dieser Arbeit zum ersten Mal gelungen, eine Robinson-Anellierung an der festen Phase durchzuführen. Die Werte bezüglich der Stereoselektivität erreichten die gleichen Werte. Ein Hauptproblem bestand primär darin, dass eine Reaktion am Träger schwer zu verfolgen war.

Das Ergebnis, dass die Derivate in Lösung schneller vor allem aber in höherer Ausbeute erhalten wurden, führten zu der Überlegung, Grundgerüste in Lösung darzustellen und ausgehend von diesen, geeignete Wege für eine Anbindung an die feste Phase zur weiteren Derivatisierung zu entwickeln.

4.6 Variation des Cyclohexanringes

Die Synthese von Dekalinen mittels Robinson-Anellierung verlief in Lösung im Vergleich zur festen Phase wesentlich besser kontrollierbar ab. Der Vorteil dieser Lösungssynthese sollte demnach zuerst ausgenutzt werden, um weitere Dekalingerüste aufzubauen. In den vorherigen Kapiteln wurde bereits die Anwendbarkeit der Reaktion auf eine Vielzahl von Analoga von Nazarov Reagenz gezeigt. Im Folgenden sollte die Lösungssynthese auf ein großes Spektrum an Ausgangsstoffen bei den Cyclohexanoderivaten ausgebreitet und somit der Zugang zu Dekalinen mit verschiedenen Substituenten auch am rechten Ring ermöglicht werden. Wenn nötig sollten sich die Ausgangsstoffe dabei durch eine kurze Synthese unter Wahrung der Orthogonalität bei einem Einsatz von Schutzgruppen darstellen lassen.

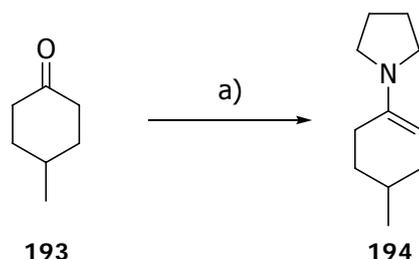
Bisher waren bereits 2 unterschiedliche Ringe vorhanden: Ein unsubstituierter rechter Kohlenstoffring hat hydrophobe Eigenschaften, im Gegensatz dazu sind Acetale und viel stärker noch Ketone Wasserstoffbrücken-Akzeptoren.

Eine Auswahl wurde in Bezug auf eine spätere biochemische Untersuchung getroffen: Eine Methylgruppe verändert den Platzanspruch, hat dennoch hydrophobe Eigenschaften, Phenylringe sind hydrophob, können aber mit geeigneten Partnern charge-transfer Komplexe ausbilden. Hydroxygruppen treten als Wasserstoffbrückendonator auf und verändern damit die hydrophoben Eigenschaften des Ringes stark. Ein Austausch einer Methyleneinheit durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel verändert die elektronischen Eigenschaften, wobei Stickstoffatome durch Substituenten wie Acetylgruppen aber auch als H-Brücken-Akzeptor fungieren.^[168]

In Lösung wurde im Folgenden eine Bibliothek von Dekalinen und analogen Verbindungen mit einem breiten Spektrum an Grundgerüsten synthetisiert.

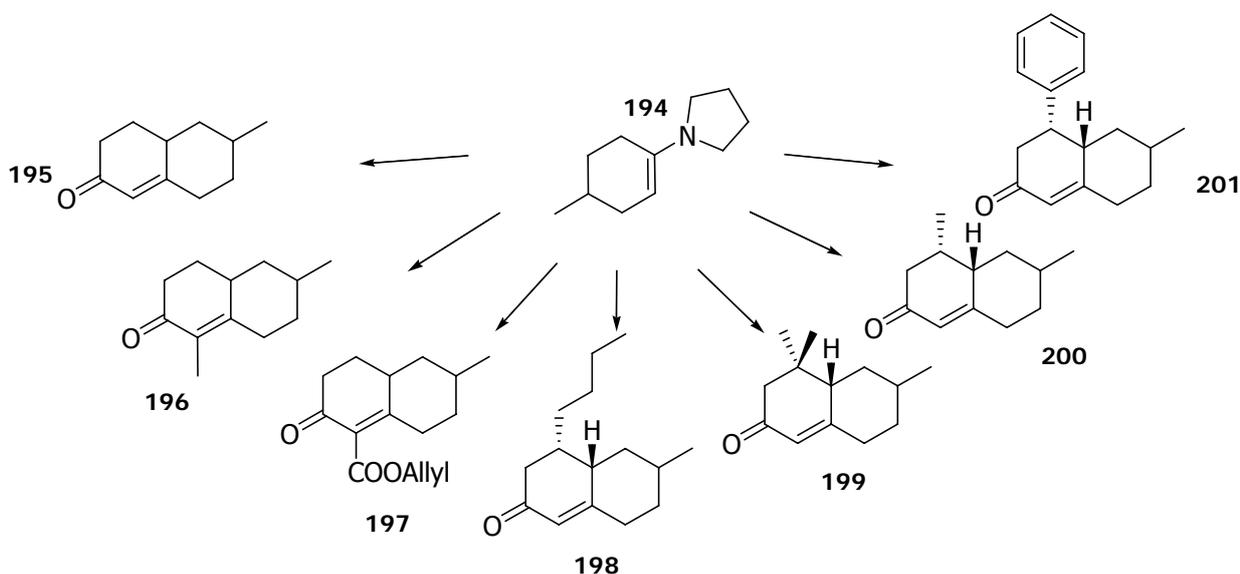
4.6.1 Methyl- und phenylsubstituierte Verbindungen

Interessant durch den sich durch den zusätzlichen Substituenten verändernden Platzbedarf sind zum einen Methylgruppen. Daher wurde ausgehend von *p*-Methylcyclohexanon (**193**) das Pyrrolidinenamin **194** hergestellt (Schema 4.51).^[169, 170] Hier konnte die Reaktion ebenfalls durch einen Überschuss an Pyrrolidin zum vollständigen Umsatz gebracht werden (GC-MS-Kontrolle).



Schema 4.51: Darstellung von *p*-Methylpyrrolidinenamin **194**; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

Das so aktivierte Methylcyclohexanon wurde anschließend mit einer Auswahl von Analoga von Nazarov Reagenz* zu den 6-methylsubstituierten Dekalinen **195-201** umgesetzt (Schema 4.52).



Schema 4.52: Dekaline ausgehend von Methylcyclohexanonpyrrolidinenamin **194**, Reagenzien siehe AAV1, Ausbeuten siehe Tabelle

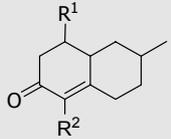
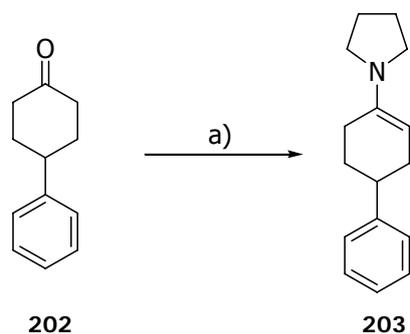
Verbindung	195	196	197	198	199	200	201
 R ¹	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2x -CH ₃	-CH ₃	Ph
R ²	H	-CH ₃	-COOAllyl	H	H	H	H
Ausbeute	63%	45%	57%	75%	54%	53%	56%
de	-	-	-	96%	95%	97%	96%

Tabelle 4.16: Ausbeuten der Methyldekaline **195-201**

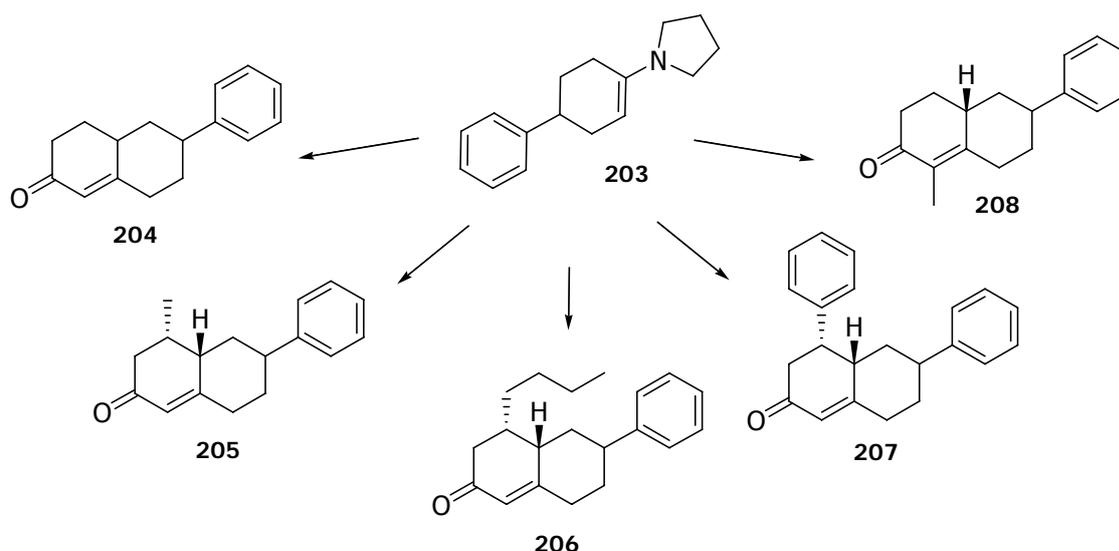
In analoger Weise wurde mit *p*-Phenylcyclohexanon als Ausgangstoff verfahren. Phenylringe sind als funktionelle Gruppen interessant, weil sie als geeignete Partner in charge-transfer Wechselwirkungen hervorrufen können, aber mit weiteren Substituenten versehen die (elektronischen) Eigenschaften weiter verändert werden bzw. diese Substituenten eine Bindung erst ermöglichen.

* Eine Übersicht, welches MVK-Analoga für welches Substitutionsmuster eingesetzt wurde, befindet sich im bei der AAV1 Kapitel 7



Schema 4.53: Phenylcyclohexanopyrrolidinamin **203**; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

Das literaturbekannte Pyrrolidinenamin wurde bisher nur in Kondensationsreaktionen eingesetzt (Schema 4.53).^[171] Zum einen gelang wiederum die Darstellung des Enamins in Toluol und wie sich zeigte, ließen sich aus dem Zwischenprodukt **203** die phenylsubstituierten Dekaline **204-208** bilden (Schema 4.54).



Schema 4.54: Umsetzungen von Phenylcyclohexanopyrrolidinamin **203**; Reagenzien siehe AAV1, Ausbeuten siehe Tabelle

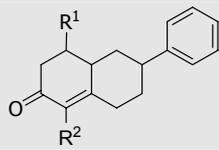
Verbindung	204	205	206	207	208
 R^1	H	-CH ₃	-	H	Ph
R^2	H	H	H	-CH ₃	H
Ausbeute	40%	32%	63%	70%	42%
de	-	95%	94%	-	95%

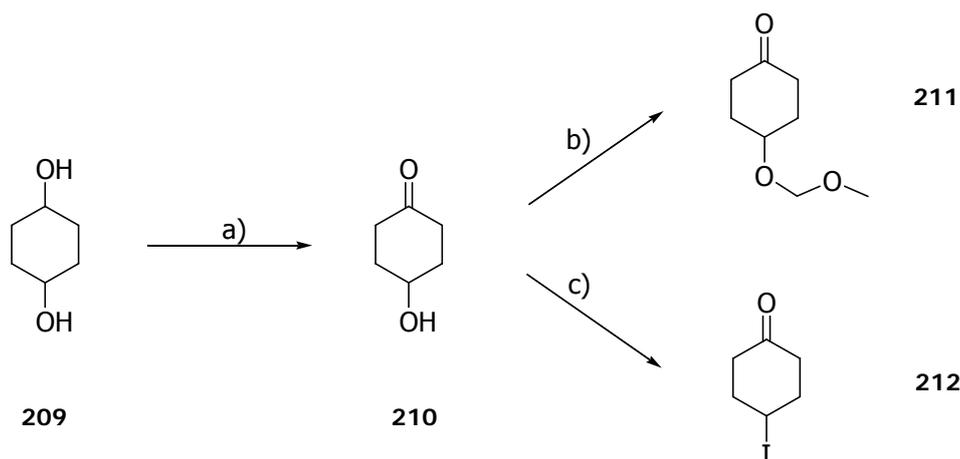
Tabelle 4.17: Ausbeuten der 6-Phenyldekaline

Eine direkte Einführung eines Iod-Substituenten konnte an Dekalin **204** nach zwei für Phenylringe bekannte Methoden mit Iodsäure und andererseits mit Jod/Silbertriflat nicht erreicht werden. Dennoch sollte es durch z.B. nukleophile Substitution möglich sein, den Aromaten weiter zu verändern, was im Rahmen dieser Arbeit aber nicht weiter verfolgt wurde.

Insgesamt konnte die entwickelte Vorschrift für die RA auf methyl- und phenylsubstituiertes Cyclohexanon übertragen und damit die Flexibilität der Synthese weiter bewiesen werden. Die so zugänglichen Derivate wurden nach einer problemlos durchführbaren Aufreinigung in guten Ausbeuten und guter Diastereoselektivität gewonnen.

4.6.2 Cyclohexandiol als Ausgangsstoff

Cyclohexan-1,4-diol (**209**) stellt einen interessanten Startpunkt zur Synthese weiterer Ausgangsstoffe und damit zur Darstellung neuer Dekaline dar. Durch das Jones-Reagenz wurde zuerst eine Hydroxygruppe zur Anellierung benötigten Ketogruppe oxidiert (72%), die verbleibende konnte im Anschluss entweder geschützt eingesetzt oder weiter verändert werden (Schema 4.55).

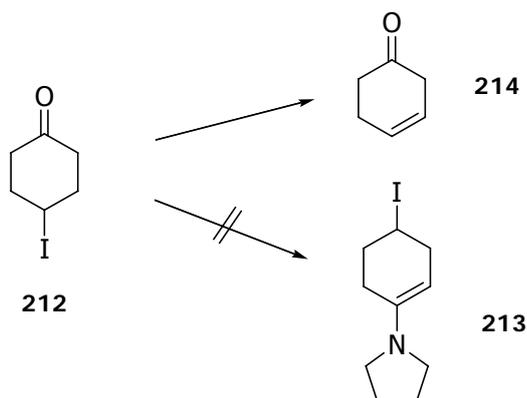


Schema 4.55: Cyclohexanonderivate aus Cyclohexan-1,4-diol; a) Jones, Aceton, 0°C-RT, b) MOM-Cl, Et₃N, DCM, 0°C, 87%, c) PPh₃, I₂, DCM, 0°C, 71%

Zum einen wurde die Alkoholfunktion in 87%iger Ausbeute mit MOM-Cl geschützt und so die Einführung einer Hydroxygruppe am rechten Ring der Dekaline zu ermöglichen (Schema 4.55). In einer zweiten Reaktion wurde unter literaturbekannten Bedingungen mit Iod und Triphenylphosphin die Hydroxyfunktion in das Iodid **212** (71%) umgewandelt.^[172] Beide Ausgangsstoffe, über 2 Stufen synthetisiert, waren gut zugänglich.

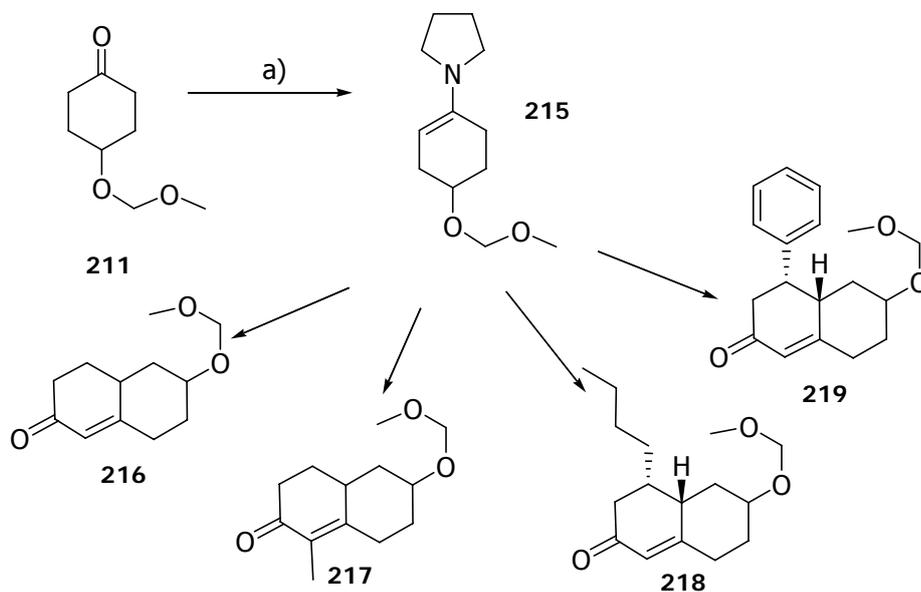
Für das Iodid **212** wurde zu Beginn bereits vermutet, dass die entwickelten Bedingungen zur Enaminbildung zu drastisch waren und das Eliminierungsprodukt auftreten würde. Deswegen wurde ohne Pyrrolidinüberschuss (1Äquiv.) bei Raumtemperatur unter Verwendung von Molsieben zur Bindung des entstandenen Wassers gearbeitet. Jedoch wurde in allen

Ansätzen nicht das gewünschte Enamin **213** sondern stets das Eliminierungsprodukt **214** gebildet (Schema 4.56).



Schema 4.56: Umsetzung des Iodids **212**

Die Umsetzungen des MOM-geschützten Derivates verliefen im Gegensatz dazu ohne Probleme. Unter den entwickelten Standardbedingungen wurde das Keton **211** in das entsprechende Enamin **215** überführt (Schema 4.57) und dieses mit MVK-Analoga weiter umgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die gewählte Schutzgruppe unter den sauren Bedingungen der Aufarbeitung stabil war und es wurden die Dekaline **216-219** erhalten.



Schema 4.57: Umsetzung zu MOM-geschützten Dekalinen vgl. AAV1; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

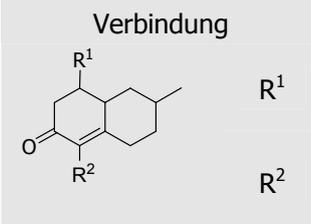
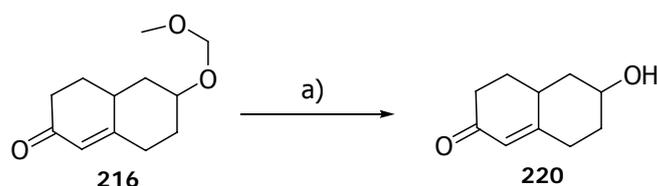
Verbindung	216	217	218	219
	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Ph
	H	-CH ₃	H	H
Ausbeute	52%	54%	59%	31%
de	-	-	90%	92%

Tabelle 4.18: Ausbeuten der MOM-geschützten Dekaline

Der Ausgangsstoff ist aufgrund einer Spiegelachse achiral, schon bei der Enaminbildung wurde die Achiralität aufgebrochen und bei den Produkten ein neues Stereozentrum erzeugt. Auch bei etwas geringeren Werten für die Diastereoselektivität wurde dabei bevorzugt ein Produkt gebildet.

Die Entschützung zur freien Hydroxygruppe konnte anschließend mit 40% TFA in DCM bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

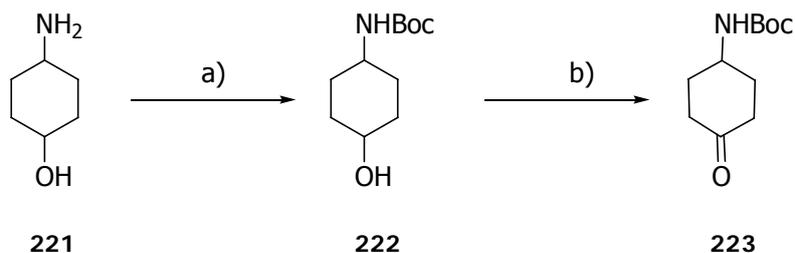


Schema 4.58: Entschützung des MOM-Derivates; a) 40% TFA in DCM, RT, 82%

4.6.3 Entwicklung eines direkten Zugangs zu Aminodekalinen

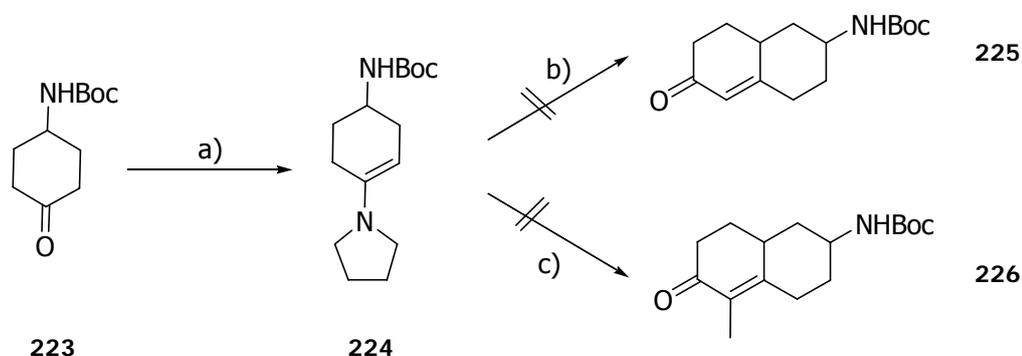
In der bisherigen Arbeit konnte bereits ein breites Spektrum an Ausgangsstoffen durch die entwickelten Reaktionsbedingungen umgesetzt werden. Eine direkte Synthese von aminofunktionalisierten Dekalinen ist unbekannt, bisher wurde die Aminogruppe z.B. mit Trichloroaluminiumchlorid über weitere Syntheseschritte eingeführt.^[173] Ein aminofunktionalisiertes Cyclohexanon könnte die Einstufensynthese ermöglichen.

Für die Enaminbildung musste die Aminofunktion geschützt sein, eine etablierte basenstabile Gruppe ist hierfür die *tert*-Butyloxycarbonyl-(Boc)-Schutzgruppe. Ausgehend von diesen Vorüberlegungen wurde aus 4-Aminocyclohexanol Verbindung **223** als Ausgangsstoff hergestellt (Schema 4.59). In Abwandlung der Vorschrift des HCl-Salzes von Amin **221** wurde zuerst durch Schützen der Aminogruppe der Alkohol **222** als Zwischenstufe dargestellt (99% Ausbeute)^[174], anschließend gelang die Oxidation der Hydroxygruppe mit PDC zum gewünschten Keton (**223**). Das Cyclohexanonderivat konnte dabei problemlos in einer Ausbeute von 79% über 2 Stufen erhalten werden.



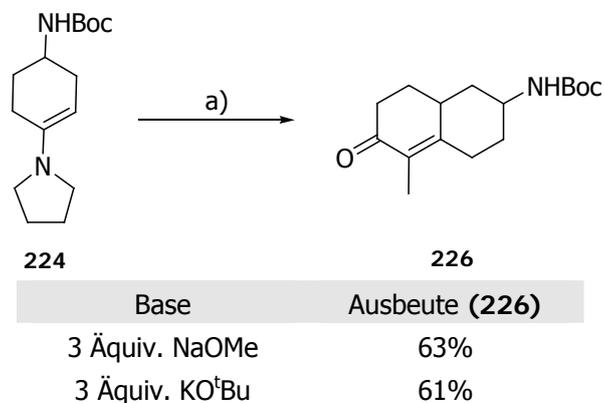
Schema 4.59: Darstellung von geschütztem 4-Aminocyclohexanon 223; a) 1M NaOH, Wasser/Dioxan 1/1, Boc₂O, RT, 99%, b) PDC, DCM, RT, 80%

Anschließend konnte unter den bisher genutzten Bedingungen das Pyrrolidinenamin 224 gebildet werden (GC-MS-Kontrolle). Dieses setzt sich jedoch unter der entwickelten Reaktionsfolge (5 h RT in MeOH, Zugabe Wasser, 16 h, RT) mit Methyl- bzw. Ethylvinylketon nicht zu den gewünschten Dekalinen 225/226 um (Schema 4.60).



Schema 4.60: Versuche zur Aminodekalinsynthese; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b+c) siehe AAV1

Die Enaminbildung selbst konnte sehr gut durch GC-MS verfolgt werden und verlief ohne Probleme, demnach mussten die Reaktionsbedingungen für den zweiten Reaktionsabschnitt genauer betrachtet werden. Zusätzlich zur verlängerten Reaktionszeit wurden anstatt einer Reaktion mit Wasser jeweils 3 Äquiv. an Natriummethanolat bzw. Kalium-*tert*-butanolat zugesetzt und nach Aufarbeitung konnte in beiden Ansätzen das gewünschte Produkt 226 als kristalliner Feststoff erhalten werden (Schema 4.61).



Schema 4.61: Einstufensynthese von Aminodekalinen unter Zusatz von Base; a) MeOH, Ethylvinylketon, 2d dann Base, 18 h

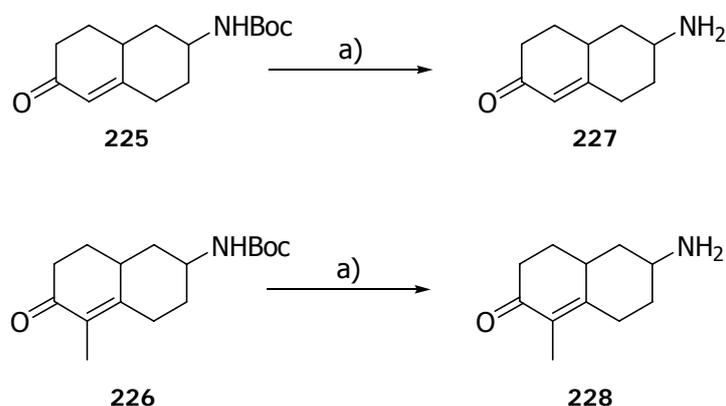
Die Ausbeuten waren für beide Basen vergleichbar und liegen in der gleichen Höhe wie für andere mit dieser Methode synthetisierten Dekaline. Mit diesen optimierten Bedingungen konnte auch das analoge Dekalin **225** mit Methylvinylketon hergestellt werden. Wie auch schon bei den MOM-Analoga wurde erfreulicherweise auch in diesem Fall die Bildung eines Diastereomers beobachtet. Es ist also gelungen, einen direkten Weg zum Erhalt aminosubstituierter Verbindungen zu entwickeln.

Im Anschluss an die Synthese sollte gezeigt werden, dass durch Entschützen der Aminofunktion eine weitere Derivatisierung möglich ist. Unter literaturbekannten Bedingungen mit TFA in DCM konnte die Schutzgruppe nicht abgespalten werden. Bei den Umsetzungen mit *p*-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluoridetherat konnte zwar die Entschützung durchgeführt aber nicht zum vollständigen Umsatz gebracht werden (Tabelle 4.19).

Bedingungen	<i>p</i> -TsOH DCM, THF, 15 h	BF ₃ *Et ₂ O MS4Å, DCM, 30 h	AcCl in MeOH 0°C-RT, 20 h
Ausbeute 228	Ausgangsstoff + 60%	Ausgangsstoff + 59%	90%

Tabelle 4.19: Bedingungen zum Entschützen der Aminofunktion

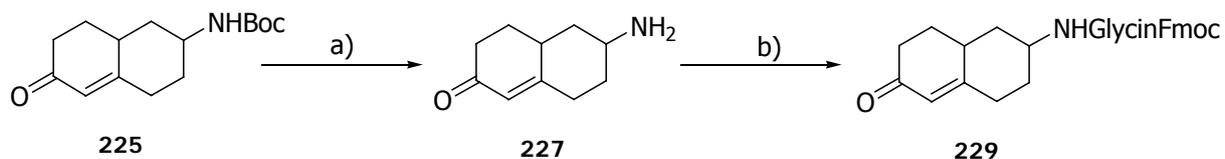
Durch die Erzeugung von wasserfreier Salzsäure mittels Acetylchlorid in Methanol konnte vollständiger Umsatz erreicht und die Ausbeute auf 90% erhöht werden. Es zeigte sich aber, dass das freie Amin nicht besonders stabil war und sich die Verbindung schnell wieder dunkel verfärbte (Schema 4.62).



Schema 4.62: Entschützung der Aminofunktion; a) AcCl, MeOH, 0°C-RT, 20h, 90%

Anhand der Verbindung **225** wurde gezeigt, dass es von Vorteil ist, die Aminofunktion in situ zu entschützen und ohne Aufreinigung weiter zu derivatisieren. Von Interesse ist dabei u.a. die Kupplung mit Aminosäuren. Unter den vielen Möglichkeiten der Kupplungsreagenzien^[175] wurde bereits von Maryanoff und Mitarbeitern gezeigt, dass bei Nicht-Peptiden die Umsetzung von Aminosäuren mit DCC und HOBT sehr gute Ergebnisse liefert.^[176] Die Schutzgruppe wurde unter den obigen Bedingungen abgespalten und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) die Aminogruppe nur nach Lösungsmittelwechsel zu Toluol mit Fmoc-

Glycin umgesetzt. So konnte das Derivat **229** gewonnen werden (41%). Die Kontrolle erfolgte nach dieser Umsetzung nicht mittels GC- sondern LC-MS.



Schema 4.63: Derivatisierung; a) AcCl, MeOH, 0°C-RT, 20h, b) DCC, HOBT, DMF, FmocGlycinOH, RT, 41%

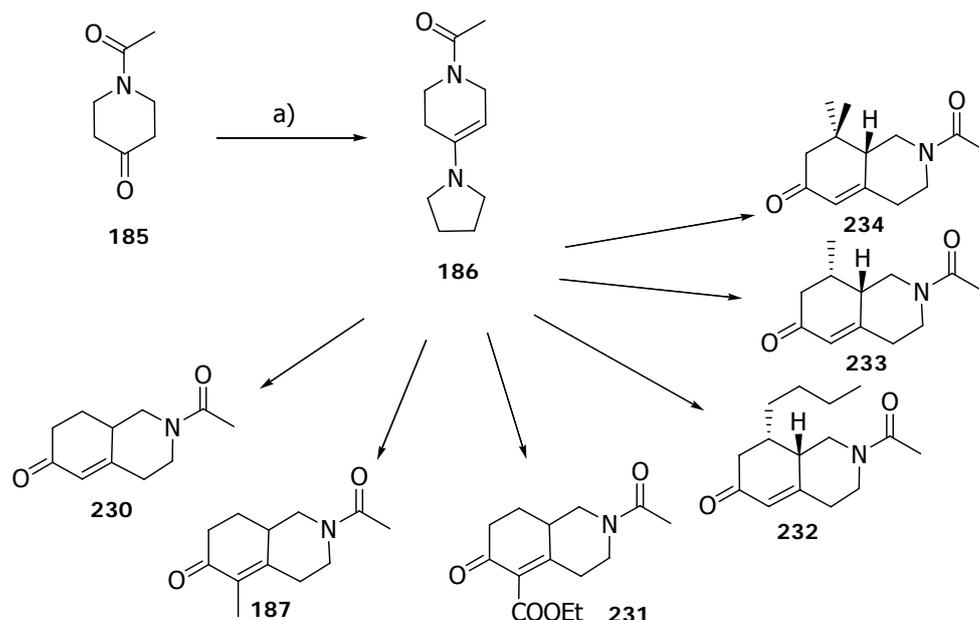
Durch die Reaktionssequenz wurde der direkte Zugang zu aminosubstituierten Dekalinen aufgezeigt und mit der Derivatisierung die Möglichkeit zu komplett neuen Derivaten ermöglicht.

4.6.4 Synthese von Stickstoffanaloga

Bei einer Bibliothekssynthese um eine privilegierte Struktur sollte der Austausch von Methylengruppen durch Heteroatome möglich sein. Ein wichtiges Heteroatom ist dabei Stickstoff und daher sollte die Anellierung auch auf Stickstoffanaloga erweitert werden. Der Ausgangsstoff war demnach nicht mehr Cyclohexanon sondern ein (geschütztes) Piperidonderivat.

Die Darstellung des Pyrrolidinenamins von *N*-Acetylpiperidon ist in Benzol in 75%iger Ausbeute bereits beschrieben worden. Obwohl es bisher nicht in Anellierungen eingesetzt wurde, konnte es ein geeigneter Startpunkt für die Synthese sein.^[177] Zusätzlich ist *N*-Acetylpiperidon als Ausgangsstoff kommerziell erhältlich.

Die Bildung von *N*-Acetylpiperidonpyrrolidinenamin (**186**) verlief in Toluol sehr schnell bis zum vollständigen Umsatz ab (GC-MS, Schema 4.64).



Schema 4.64: Stickstoffanaloga, Bedingungen siehe AAV1; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

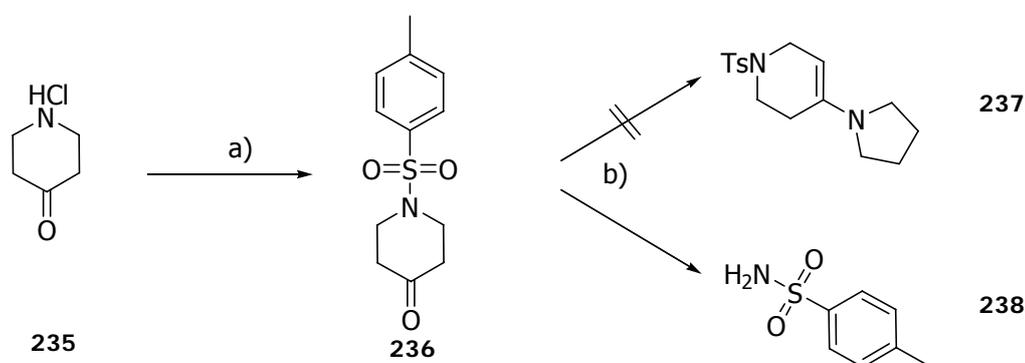
Ausgehend von Enamin **186** konnte die Anellierung mit verschiedenen Michael-Akzeptoren durchgeführt werden und die (Hexahydro-) Isochinoline **230-234** dargestellt werden. Auffällig bei diesen Reaktionen war, dass sich alle Umsetzungen problemlos durchführen und die Produkte gut isolieren ließen. Zusätzlich verliefen die Reaktionen mit einer sehr guten Diastereoselektivität. In den meisten Fällen wurde nur ein Diastereomer erhalten (GC-MS), insgesamt lag bei allen Versuchen der Diastereomeren-Überschuss über 98% (Tabelle 4.20). Das Nebenprodukt konnte aber in allen Fällen durch präparative HPLC abgetrennt und somit ein diastereomerenreines Produkt erhalten werden.

Isochinolin		230	187	231	232	233	234
	R ¹	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	2x -CH ₃
	R ²	H	-CH ₃	-COOEt	H	H	H
Ausbeute		57%	65%	46%	54%	72%	69%
de		-	-	-	98%	98%	98%

Tabelle 4.20: Ausbeuten der Isochinolinanaloga

Die Acetylgruppe wird häufig als permanente Schutzgruppe eingesetzt und ist zumeist nur unter drastischen Bedingungen zu entfernen. Nachdem die Synthese von Stickstoffanaloga durch Robinson-Anellierung jedoch sehr gute Ergebnisse erbracht hatte, sollte die Acetylgruppe für eine weitere Derivatisierung ersetzt werden.

In der Naturstoffsynthese wurde oft das Tosylat als Schutzgruppe eingesetzt, das anschließend mit HBr in Essigsäure unter sauren Bedingungen^[178] oder mit Natriumnaphthalenid bzw. Natriumanthracenid unter basischen Bedingungen abgespalten wird,^[179, 180] bzw. es gibt Beispiele, in denen es sogar im Molekül verbleibt.^[168] Das benötigte *N*-Tosylpiperidon **235** konnte nach einer vereinfachten Vorschrift von Yoo und Jin in sehr guten Ausbeuten (95 %) aus dem HCl Salz von Piperidon hergestellt werden (Schema 4.65).^[181] Jedoch zeigte sich in der anschließenden Umsetzung mit Pyrrolidin, dass die Schutzgruppe nicht geeignet war. Es wurde nicht das gewünschte Enamin **237** gebildet, da der Ausgangsstoff unter den Bedingungen zu Toluolsulfonamin **238** zerfiel.

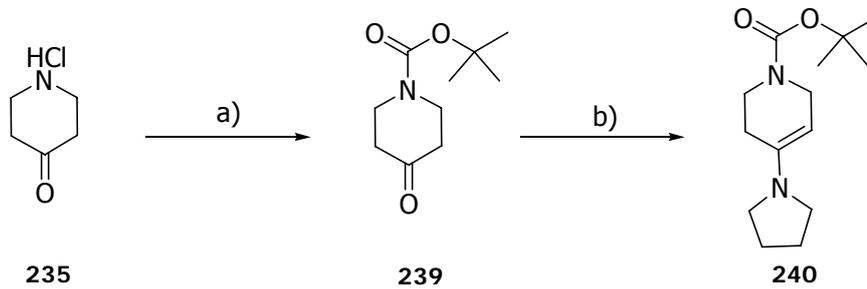


Schema 4.65: Darstellung und Umsetzung des *N*-Tosylpiperidons **236**; a) Na_2CO_3 , TsCl, Wasser, 70-95°C, 95%, b) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

Es war demnach nötig, eine andere Schutzgruppe einzusetzen. Aufgrund der Erfahrungen mit der Boc-Schutzgruppe bei der Darstellung von Aminodekalinen (vgl. Kapitel 4.6.3) wurde auf diese Gruppe zurückgegriffen. Das Enamin wurde bereits in der Literatur beschrieben, ohne jedoch genaue Angaben bei Vorschrift und der Nutzung in der Synthese zu geben.^[182]

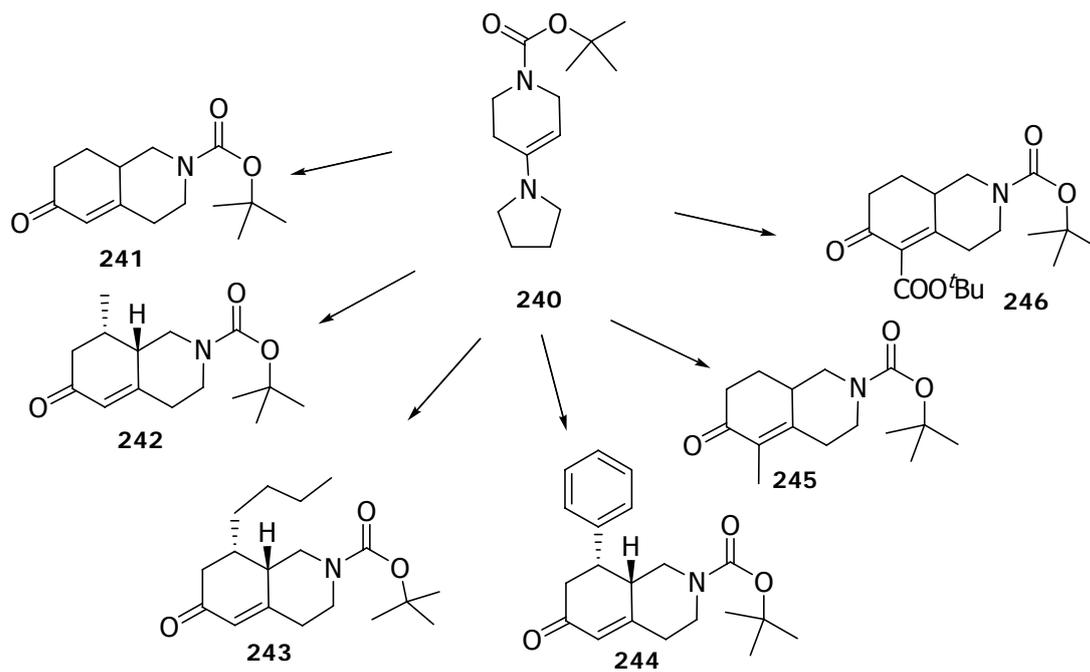
Zuerst wurde in analoger Weise zum Tosylpiperidon **236** das Boc-geschützte Analogon **239** mit einer guten Ausbeute von 85% dargestellt und dieses konnte anschließend ohne Probleme unter den bisher genutzten Bedingungen in das gewünschte Pyrrolidinenamin **240** überführt werden (

Schema 4.66).



Schema 4.66: Darstellung und Umsetzung von Boc-geschütztem Piperidon; a) Boc_2O , 1N NaOH, Dioxan, RT, 85%
b) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

Ausgehend von dem so aktivierten Piperidon wurden durch den Einsatz verschiedener ungesättigter Ketoverbindungen in Robinson-Anellierungen die Boc-geschützten Isochinoline 241-246 synthetisiert (Schema 4.67).



Schema 4.67: Heterozyklische Boc-geschützte Analoga

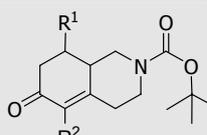
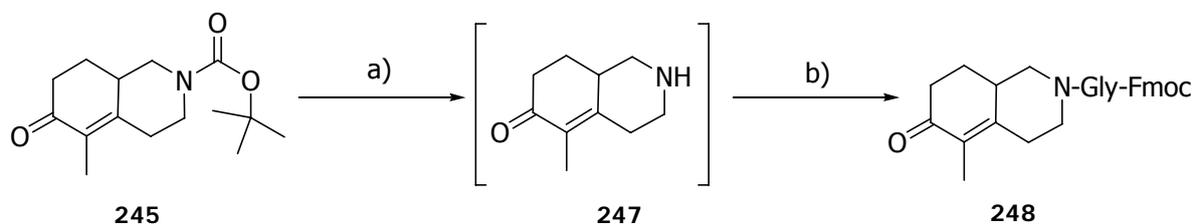
Verbindung	241	242	243	244	245	246
						
R ¹	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	Ph
R ²	H	H	H	-CH ₃	-COO ^t Bu	H
Ausbeute	75%	33%	50%	42%	73%	42%
de	-	96%	96%	-	95%	-

Tabelle 4.21: Ausbeuten der Boc-geschützten Stickstoffanaloga

Anschließend gelang die Entschützung und weitere Derivatisierung des zyklischen Amins. Dazu wurde die Schutzgruppe wiederum mit Acetylchlorid in Methanol abgespalten und das Rohprodukt **247** ohne weitere Aufreinigung mit Fmoc-Glycin umgesetzt, das zuvor mit DCC und HOBT aktiviert worden war (Schema 4.68).



Schema 4.68: Derivatisierung; a) AcCl, MeOH, RT, ohne Aufreinigung, b) DCC, HOBT, Toluol, RT, 16h, 39%

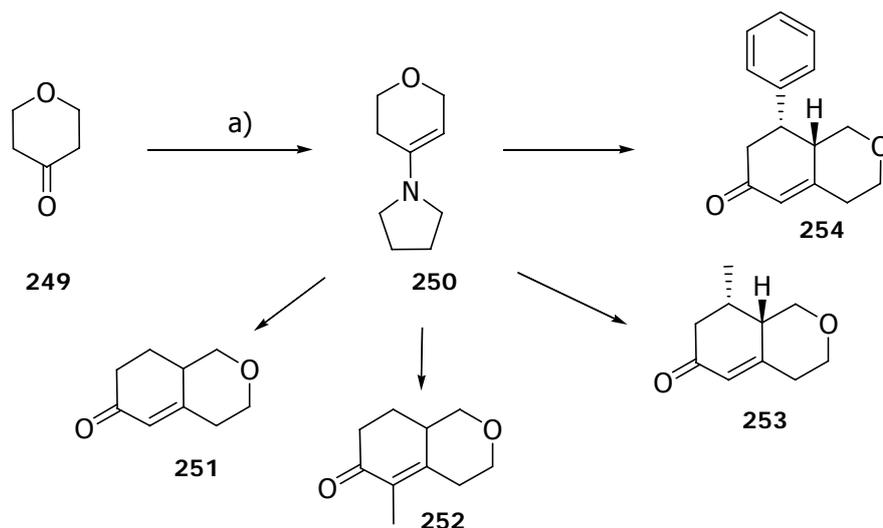
4.6.5 Einführung von Sauerstoff und Schwefel

In der Weiterentwicklung von Strukturen wird in der Medizinischen Chemie immer wieder darauf zurückgegriffen, Methylengruppen -CH₂- auch durch andere Heteroatome wie Sauerstoff und Schwefel auszutauschen.^[168] Dadurch wird ein hydrophober Teil des Moleküls so verändert, dass die Polarität sich durch unterschiedliche Elektronegativitäten verschiebt, freie Elektronenpaare für Wechselwirkungen zur Verfügung stehen oder auch veränderte Atomradien vorliegen.

Überlegungen lagen also nahe, das entwickelte Konzept nicht nur auf Stickstoff als Heteroatom, sondern auch auf Sauerstoff und Schwefel zu erweitern. Demnach sollte aus Tetrahydropyran-4-on und Tetrahydrothiopyran-4-on die entsprechenden Pyrrolidinenamine dargestellt werden. Diese wurden noch nicht in Robinson-Anellierungen eingesetzt, für das Pyranenamin lagen jedoch eine russische Vorschrift^[183] und Angaben für das mit Morpholin synthetisierte Analogon^[184] vor, so dass der Synthese des Enamins kein Problem im Weg stehen sollte. Von der analogen Schwefelverbindung lagen sogar zwei russische Vorschriften vor, jedoch betrug die eine berichtete Ausbeute des Enamins nur 52% und sollte verbessert werden.^[183]

Weitere literaturbekannte Ergebnisse verstärkten den möglichen Einsatz. Die Gruppe um Würthwein setzte das Tetrahydrothiopyranenamin anschließend zur Heterozyklensynthese ein, von Friary und Mitarbeitern wurden Sauerstoffheterozyklen aufgebaut.^[83, 185]

So wurde ausgehend von Tetrahydropyran-4-on (**249**) in Toluol durch Zugabe von Pyrrolidin der Ausgangsstoff vollständig in das Enamin überführt (GC-MS-Kontrolle) und anschließend zuerst mit Methyl- und Ethylvinylketon umgesetzt (Schema 4.69). Nachdem die beiden Produkte **251** und **252** isoliert waren, wurden auch die Derivate **253** bzw. **254** synthetisiert. Damit war der Zugang zu Sauerstoffanaloga ermöglicht worden.



Schema 4.69: Sauerstoffanaloga, Bedingungen siehe AAV1; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

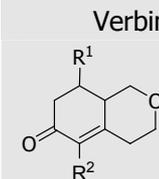
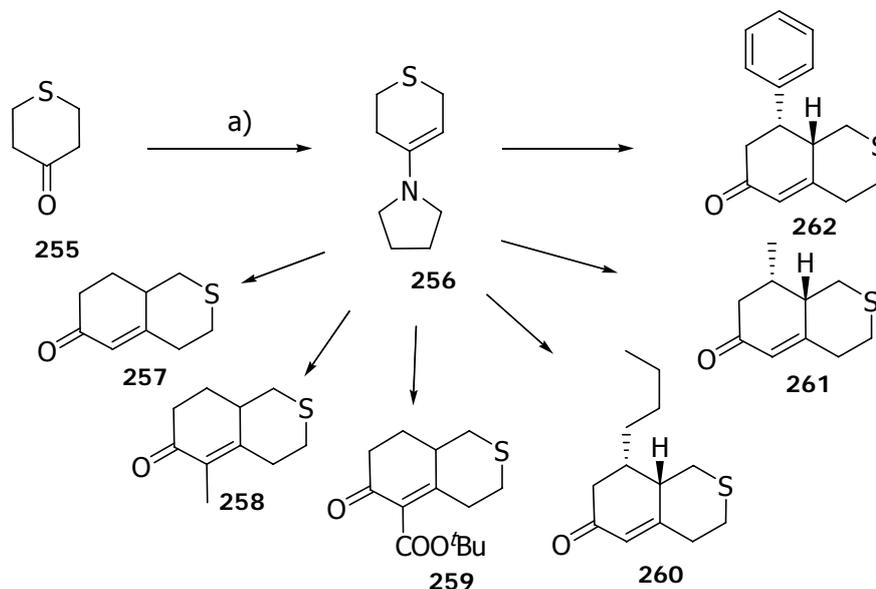
Verbindung		251	252	253	254
	R ¹	H	H	-CH ₃	Ph
	R ²	H	-CH ₃	H	H
Ausbeute		68%	67%	63%	82%
de		-	-	97%	94%

Tabelle 4.22: Ausbeuten der Sauerstoffanaloga

Die Eigenschaften eines Moleküls werden verändert, wenn das Sauerstoffatom gegen ein Schwefelatom ausgetauscht wird. Die Tendenz zur Wasserstoffbrückenbindung ist beim Schwefel im Vergleich zum Sauerstoff weniger stark ausgeprägt, so dass die Wechselwerkeigenschaften z.B. mit Rezeptoren verändert werden.^[168] Dieses kann positive Folgen haben, im Gegensatz dazu aber auch den Verlust der Stabilität eines Komplexes bedeuten.

Um die Schwefelanaloga zu gewinnen wurde ähnlich zur Vorgehensweise zu den Sauerstoffanaloga verfahren. Tetrahydrothiopyran-4-on (**255**) wurde mit Pyrrolidin bis zum vollständigen Umsatz in das Enamin in Toluol erhitzt und anschließend zuerst die einfachen

Derivate **257** und **258** dargestellt. Nachdem die Produkte nachgewiesen werden konnten, wurden weitere Michael-Akzeptoren eingesetzt und die Derivate **259-262** gewonnen.



Schema 4.70: Schwefelanaloga, Bedingungen siehe AAV1; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss

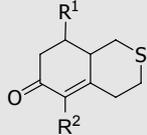
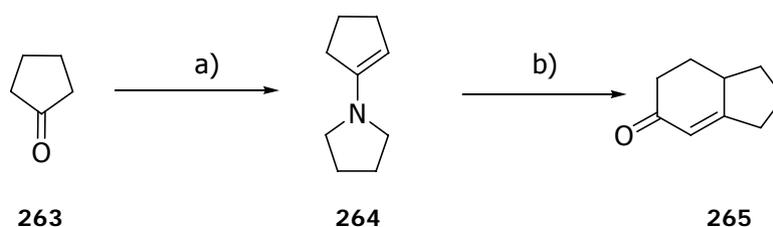
Verbindung	257	258	259	260	261	262
	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹
	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	Ph
	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²
	H	-CH ₃	-COO ^t Bu	-H ₃	-CH ₃	H
Ausbeute	58%	67%	35%	63%	54%	67%
de	-	-	-	96%	96%	93%

Tabelle 4.23: Ausbeuten der Schwefelanaloga

Die in den letzten beiden Kapiteln geschilderten Umsetzungen 1 haben gezeigt, dass es durch Ausnutzen des Potentials der entwickelten Anellierungsreaktion möglich ist, auch heterozyklische Derivate aufzubauen. Dadurch wurde die Möglichkeit zum Austausch von Methylengruppen in den Zielmolekülen gegeben und Isochinoline, Chromene und Thiochromene dargestellt und durch Übertragen der Reaktionsbedingungen auf heterozyklische Ausgangsstoffe konnten 25 weitere Gerüste dargestellt werden.

4.6.6 Fünf- und Siebenringe

In einem letzten Abschnitt sollte auch die Anwendbarkeit auf andere Ringgrößen untersucht werden. Durch das Fehlen oder das Hinzufügen von Methyleneinheiten wird der Platzanspruch einer Gruppe bzw. eines Ringes verändert. Für 5-Ring enthaltene Verbindungen ist neben Steroiden die biologische Aktivität von z.B. Vitamin D3 (Cholecalciferol) bekannt.^[186]



Schema 4.71: Zugang zu fünfgliedrigen Ringen; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, MVK, MeOH, Bedingungen siehe Tabelle

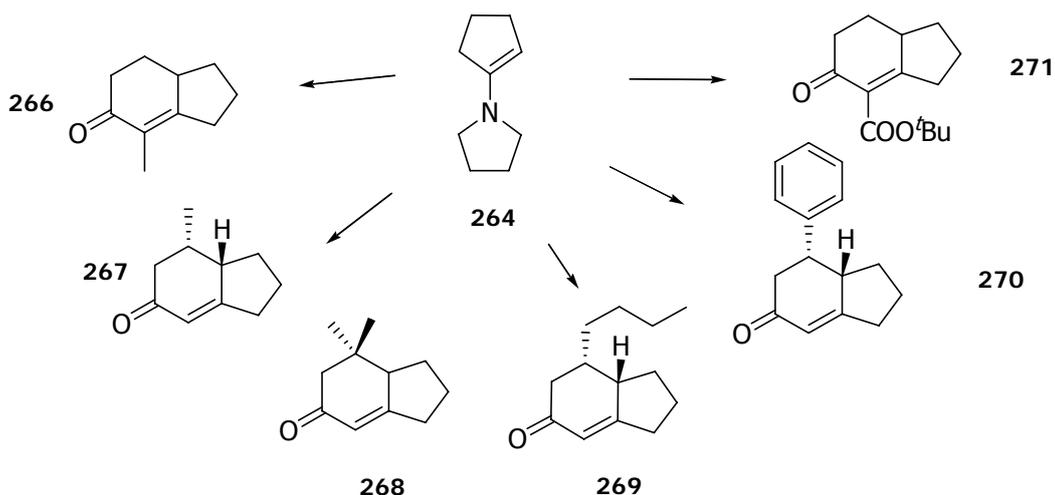
Ausgehend von Cyclopentanon (**263**) wurde wiederum in Toluol ohne Probleme das Pyrrolidinenamin **264** gebildet und im Anschluss mit MVK umgesetzt (Schema 4.71). Unter Standardbedingungen konnte aus der unüblich dunklen Reaktionslösung zwar das gewünschte Produkt **265** isoliert werden, jedoch lag die Ausbeute mit 14 % deutlich unter den üblichen (Tabelle 4.24, Eintrag A). Die Führung der Reaktion bei Raumtemperatur brachte keine Verbesserung (Eintrag B). Da beide Ausgangsstoffe sehr reaktiv waren, wurden sie in kürzeren Reaktionszeiten miteinander umgesetzt (Eintrag C+D). Dadurch konnte die Ausbeute auf 32% verbessert werden.

	Zugabe MVK: t und T	Zugabe H ₂ O: t und T	Ausbeute 265
A	5 h bei 0°C	ü.N. bei RT	14%
B	5 h bei RT	ü.N. bei RT	18%
C	2 h bei RT	3 h bei RT	32%
D	3 h bei RT	4 h bei RT	24%

ü.N. : über Nacht

Tabelle 4.24: Übersicht zu den Umsetzungen mit Cyclopentanon

Bei der Synthese mit MVK sollte aufgrund der hohen Reaktivität demnach ein anderes Enamin gewählt werden, um die Ausbeute zu verbessern.^[149] Durch die Reaktion von **264** mit Octen-2-on als einem weiteren Michael-Akzeptor wurde das Produkt **269** in einer guten Ausbeute von 51% erhalten werden. Die Reaktion wurde im Anschluss auch auf weitere Ausgangsstoffe erweitert und die Analoga dargestellt (Tabelle 4.25).



Schema 4.72: Darstellung der fünfgliedrigen Analoga

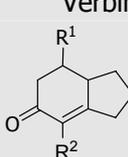
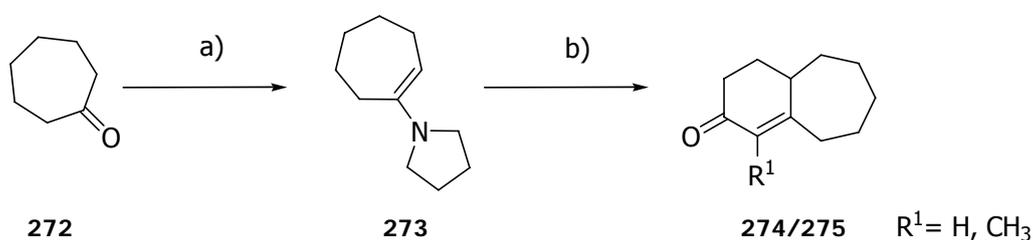
Verbindung	266	267	268	269	270	271
	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹	R ¹
	H	-CH ₃	2x -CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Ph
	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²
	-CH ₃	H	H	-H ₃	-COO ^t Bu	H
Ausbeute	34%	90%	35%	51%	33%	49%
de	-	95%	92%	93%	95%	-

Tabelle 4.25: Ausbeuten der Indenderivate

Zum Abschluss der Reaktionen wurde gezeigt, dass auch Derivate mit einer zusätzlichen Methyleneinheit im Vergleich zum Cyclohexanon durch die Reaktion zugänglich sind. Die Umsetzung von Cycloheptanon **272** mit Pyrrolidin verlief aber nicht zufriedenstellend, um die Enaminbildung zum vollständigen Umsatz zu führen, war der Einsatz katalytischer Mengen *p*-TsOH nötig. Damit konnte aber das Enamin und ausgehend davon Derivat **274** in 63% und das unbekannte Derivat **275** in 24%iger Ausbeute erhalten werden (Schema 4.73).

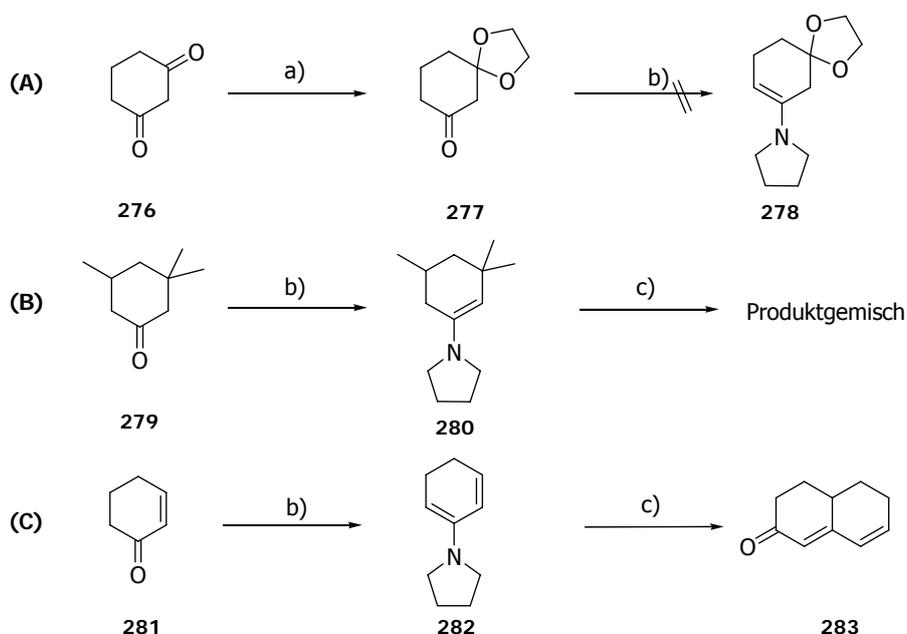
Schema 4.73: Siebenringe; a) Pyrrolidin, Toluol, *p*-TsOH, Rückfluss, b) MVK/ EVK, MeOH, dann Wasser

4.6.7 Unsymmetrisch substituierte Ausgangsstoffe

Obwohl Strategien für eine selektive Enaminbildung bekannt sind, sind bei einem Einsatz von unsymmetrischen substituierten Cyclohexanoderivaten prinzipiell die Bildung von 2 Enaminen denkbar. Die folgenden Versuche sollten zeigen, ob sich durch Wahl der Substituenten bevorzugt ein Enamin bilden bzw. bei der Bildung beider Zwischenprodukte eines bevorzugt abreagieren würde.

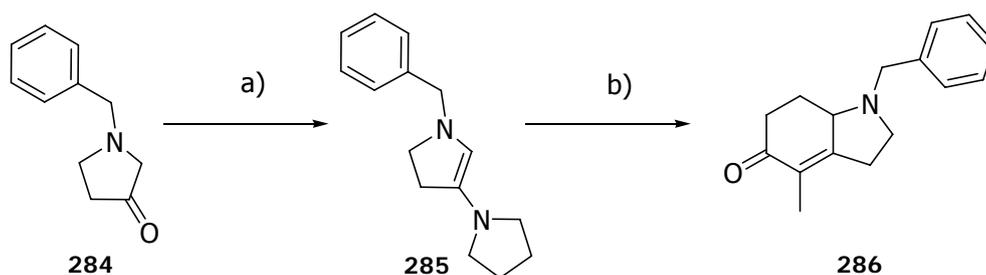
Als ein mögliches Derivat wurde ein unsymmetrisch substituiertes Cyclohexandionderivat in Betracht gezogen, das wiederum als Monoethylenacetal geschützt eingesetzt werden sollte. Davon ausgehend ließ sich Cyclohexa-1,3-dion (**276**) auch problemlos mit Ethylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in guten Ausbeuten in das Monoethylenderivat **277** überführen. Anschließend konnte die Verbindung jedoch nicht in das gewünschte Enamin überführt werden. Der Ausgangsstoff lag unverändert vor (Schema 4.74, Spalte A).

Bei der Reaktion von 3-Dimethyl-5-methylcyclohexanon **279** mit Pyrrolidin verlief die Enaminbildung ohne Probleme (Spalte B). Man erhielt aber ein Produktgemisch von beiden möglichen Produkten, Es mussten sich also beide Enamine gebildet haben. Die Produkte ließen sich durch präparative HPLC trennen, eine weitere Umsetzung wurde aber nicht verfolgt. Einzig ausgehend von Cyclohex-2-enon ließ sich ein Produkt darstellen (Spalte C). Durch die Position der Doppelbindung ist in diesem Beispiel aber nur die Bildung eines Pyrrolidinenamins möglich, das zusätzlich durch Konjugation mit der bereits vorhanden Doppelbindung stabilisiert wird. So wurde das Derivat **283** dargestellt. Durch diesen Versuch wurden aber die Ergebnisse des allgemeinen Teiles bestätigt, dass in der Dienonsynthese oftmals viele Nebenprodukte entstehen: Die Ausbeute lag nur bei 32%.



Schema 4.74: Umsetzungen unsymmetrischer Ausgangsstoffe; a) Ethylenglykol, *p*-TsOH, RT, 68%, b) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, c) siehe AAV1

Um auch im Fall der fünfgliedrigen Ringe die Erweiterung auf heterozyklische Verbindungen zu untersuchen, wurde *N*-Benzyl-3-pyrrolidinon zum Enamin umgesetzt. Wiederum war die Bildung von 2 Enaminen denkbar. Durch GC-MS Messungen wurde die Bildung von einem Zwischenprodukt verfolgt (>95%), das allerdings mit $M=226$ g/mol eine um 2 Masseneinheiten kleinere Masse als die des gewünschten Enamins besaß. Um zu untersuchen, ob die aktivierte Form erhalten worden war, wurde es weiter mit Ethylvinylketon umgesetzt und es konnte das Derivat **286** aus dem Ansatz separiert werden. Es wurde dabei das Produkt mit dem Stickstoff in Nachbarstellung zum Brückenkopf erhalten (NMR-Auswertung), die Ausbeute lag aber nur bei 29%.



Schema 4.75: heterozyklische Analoga; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, b) MeOH, Ethylvinylketon, dann Wasser, 29%

Der Einsatz unsymmetrischer Ausgangsstoffe ist aufgrund der Ergebnisse nur begrenzt möglich. Hierdurch wird die einstufige Enamin-Robinson-Anellierung gestützte Synthese von Dekalinen und deren Analoga begrenzt. Durch die Synthese des ungesättigten Derivates ist dennoch die Möglichkeit gegeben, durch Folgereaktionen weitere Substitutionsmuster zu erhalten. Diese Untersuchungen bestätigen aber Ergebnisse aus der Literatur, dass in diesem Fall eine zweistufige Synthese von Vorteil ist.

Dennoch ist nicht zu übersehen, dass durch diese Methode viele unterschiedliche Dekaline mit einfachem oder auch substituiertem rechten Ring, heterozyklische Analoga und auch verschiedene Ringgrößen dargestellt werden konnten. In der entwickelten Strategie ist durch den flexiblen Einsatz sowohl von Analoga von Nazarov Reagenz als auch der Cyclohexanonderivate ein breites Spektrum an Produkten zugänglich gemacht worden.

4.7 Beispiele zur Derivatisierung in Lösung

Einige Möglichkeiten der weiteren Umsetzungen wurden bereits im Anschluss an die jeweiligen Kapitel genannt und sind abhängig von der jeweiligen funktionellen Gruppe im Molekül.

Eine generelle Derivatisierung vieler Dekaline bot die Doppelbindung im Molekül an. Um nicht nur ein Proton, eine Methylgruppe oder eine Esterfunktion an dieser Position im Molekül zu haben, sondern für weitere Diversität auch aliphatische oder aromatische Reste, wurde die Substitution mit Bromiden an dieser Position entwickelt und optimiert (vgl. AAV 6a).

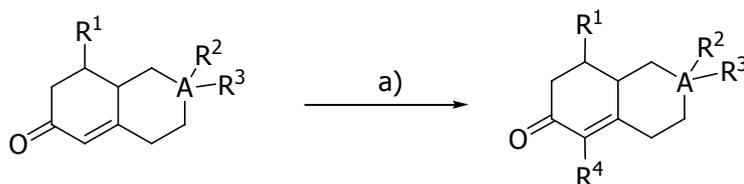
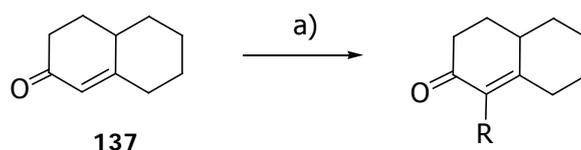


Abbildung 4.13: Substitution mit Bromiden; a) Base, dann R⁴-Br

In Testreaktionen an am rechten Ring unsubstituierten Dekalin **137** wurden verschiedene Reaktionsbedingungen geprüft. Es zeigte sich, dass die Wahl der eingesetzten Base von Bedeutung war. Mit Natriummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat in THF konnte die Substitution durchgeführt werden, als am besten geeignet erwies sich aber der Einsatz von LDA. Mittels 1.5 Äquivalenten und der Zugabe von 2 Äquivalenten Bromid konnten substituierte Derivate **287-289** gewonnen werden (Schema 4.76):



Schema 4.76: Substitution an Dekalinen mit einfachem rechten Ring

Als Beispiele für Bromide wurden Ethylbromid, *p*-Methoxybenzylbromid oder auch Propargylbromid zur Einführung einer Dreifachbindung erfolgreich umgesetzt (Tabelle 4.26). Die drei Produkte wurden dabei in Ausbeuten von 43, 51 bzw. 38% erhalten.

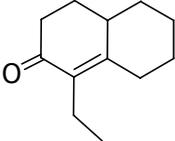
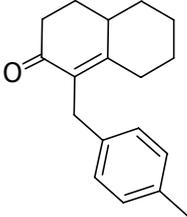
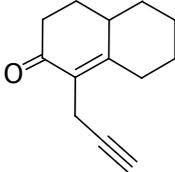
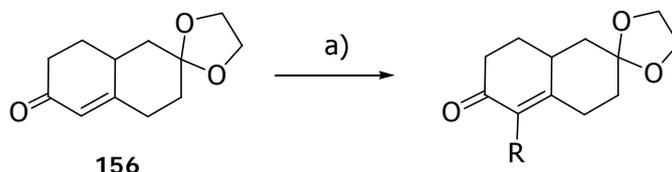
Verbindung R:	287 Ethyl-	288 <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	289 CH≡CH-CH ₂ -
			
Ausbeute	43%	51%	38%

Tabelle 4.26: Verbindungen und Ausbeuten der Substitutionsreaktion

Anschließend wurde diese Reaktion auf das Dekalin **156** übertragen. Hier konnte die Substitution ebenfalls mit mehreren Bromiden zur Einführung von Kohlenstoffketten erfolgreich durchgeführt und die Analoga **290-293** in Ausbeuten von 28-39% erhalten werden.



Schema 77: Substitution an Acetalderivaten; a) LDA, R-Br

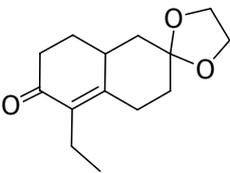
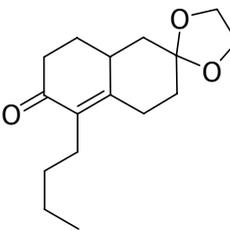
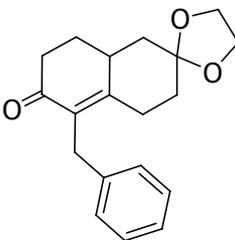
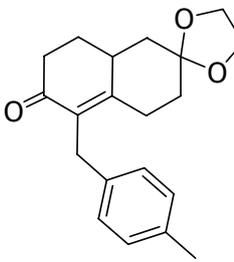
Verbindung R:	290 Ethyl-	291 <i>n</i> -Butyl-	292 C ₆ H ₄ -CH ₂ -	293 <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -
				
Ausbeute	39%	28%	35%	37%

Tabelle 4.27: Ausbeute der Acetalderivate

Nicht nur die funktionellen Gruppen im Molekül ermöglichten eine weitere Derivatisierung, sondern auch durch die gezeigte Substitution konnten weitere funktionelle Einheiten in das Molekül eingebaut werden.

Die Reaktion an dieser Position wurde weiterhin zu einem späteren Zeitpunkt ausgenutzt, um einen Anker für die Festphasensynthese an das Molekül zu binden (vgl. Kapitel 4.8).

4.8 Entwicklung von Strategien zur Anknüpfung an die feste Phase für die Bibliotheksynthese

Die Synthese von Dekalinen und Analoga verlief in Lösung wesentlich schneller und besser kontrollierbar ab, so dass die Lösungssynthese im Folgenden für deren Aufbau genutzt worden war. Für die Synthese einer Bibliothek hat die Festphasensynthese viele Vorteile. An Beispielen sollte daher im Folgenden ausgehend von den synthetisierten Strukturen Möglichkeiten aufgezeigt werden, diese für weitere Derivatisierungen an die feste Phase anzuknüpfen.

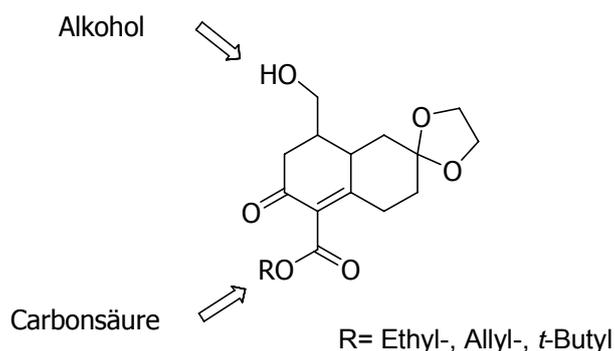


Abbildung 4.14: Möglichkeiten zur Anbindung an die feste Phase

Bei einem Teil der bisher synthetisierten Verbindungen gab es prinzipiell zwei Möglichkeiten für eine Verknüpfung (Abbildung 4.14), eine Anbindung über den Alkohol oder die Carbonsäurefunktion, die als Ester geschützt vorlag. Für Dekalinderivatsgerüste, die nicht mit den substituierten Analoga von Nazarov-Reagenz **105-107** aufgebaut wurden, sollte mit einem weiteren Baustein ein Anker zur Anbindung über eine Carbonsäurefunktion oder Hydroxygruppe geschaffen werden.

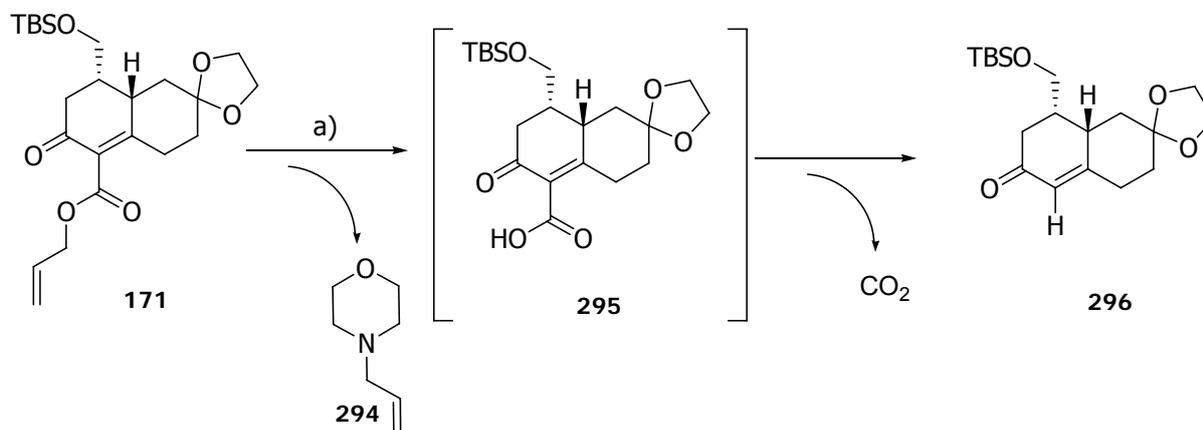
4.8.1 Anbindung über die Carbonsäurefunktion

Eine der beiden erwogenen Möglichkeiten, das Dekalin an die feste Phase zu binden, stellte die Carbonsäurefunktion dar. Dazu musste der Ester verseift und anschließend z.B. über eine Mitsunobu-Reaktion am polymeren Träger angebunden werden. Mit dem Ethyl-, Allyl- und *t*-Butylester standen Ausgangsstoffe zur Verfügung die einen basischen, Pd-katalysierten oder sauren Ansatz zur Verseifung zuließen.

Zuerst wurde das Allylderivat **171** mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ in THF unter Verwendung von Morpholin als Scavenger umgesetzt. In einer GC-MS Analyse konnte nach einiger Zeit das Nebenprodukt N-Allylmorpholin (**294**) (Schema 4.78) jedoch nicht die gewünschte Säure nachgewiesen werden. Nachdem der vollständige Umsatz erreicht war (DC-Kontrolle), wurde das Produkt nach Aufreinigung analysiert und im ¹H-NMR Spektrum als die decarboxylierte Verbindung **296** identifiziert. Das NMR-Spektrum zeigt die für das Proton der Doppelbindung charakteristische Verschiebung von 5.86 ppm. Weitere Messungen (¹³C-NMR, FAB-LR/HR)

bestätigten die Struktur und damit das Ergebnis, dass bei der Entschützung des Allylesters, die β -Ketosäure **295** spontan zum isolierten Produkt **296** decarboxyliert (Schema 4.78), das in einer Ausbeute von 90% isoliert werden konnte.

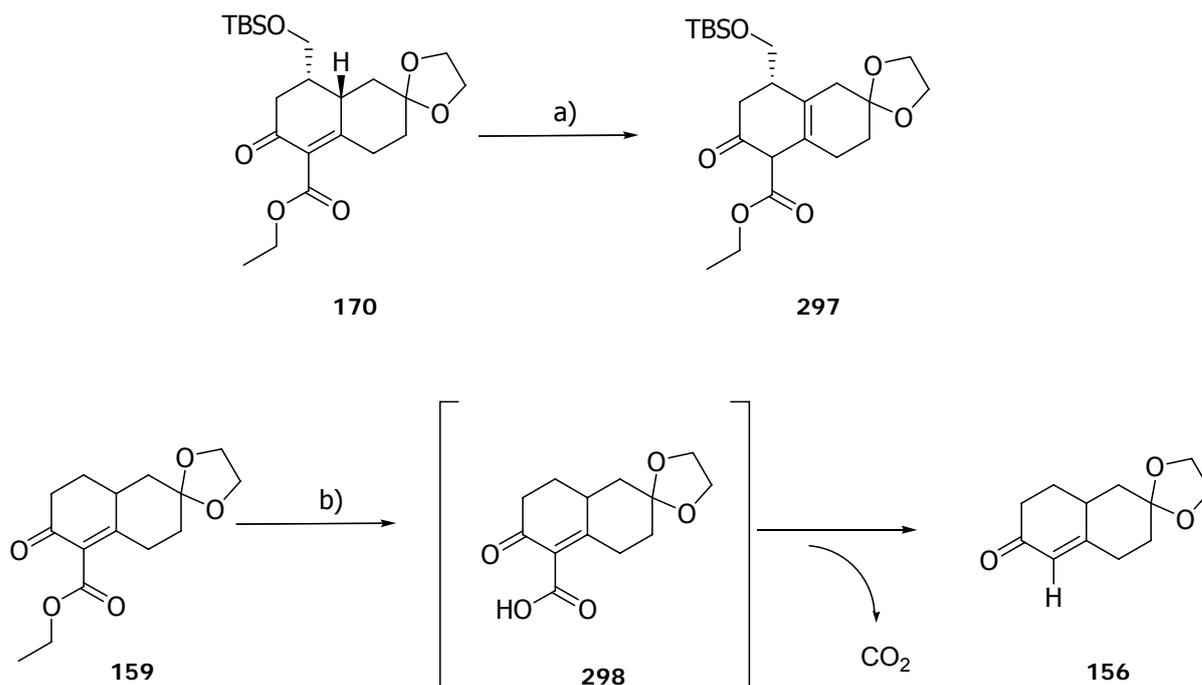
Ein Einsatz von Triethylsilan als Scavenger ist bei analoger Reaktionsführung ebenfalls möglich, das decarboxylierte Produkt wird jedoch in geringerer Ausbeute von (54%) erhalten.



Schema 4.78: Verseifung des Esters **171** mit anschließender Decarboxylierung; a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, RT, 90%

Gleichzeitig wurden auch Versuche unternommen, die entsprechenden Ethylester (**170**) zu verseifen. Bei der Umsetzung mit wässrig-methanolischer Natriumhydroxidlösung konnte lediglich die Umlagerung der Doppelbindung zu Verbindung **297** als Hauptprodukt beobachtet werden (Schema 4.79). Der Nachweis konnte bei gleicher Masse eindeutig durch die chemische Verschiebung in einem ^{13}C -NMR Spektrum erbracht werden ($-\text{C}(\text{R})=\text{C}$ - 131.8 ppm, $-\text{CH}(\text{R})-\text{C}$ - 55.0 ppm). Weitere Nebenprodukte, unter denen nicht die freie Säure nachgewiesen werden konnte, wurden nicht separiert.

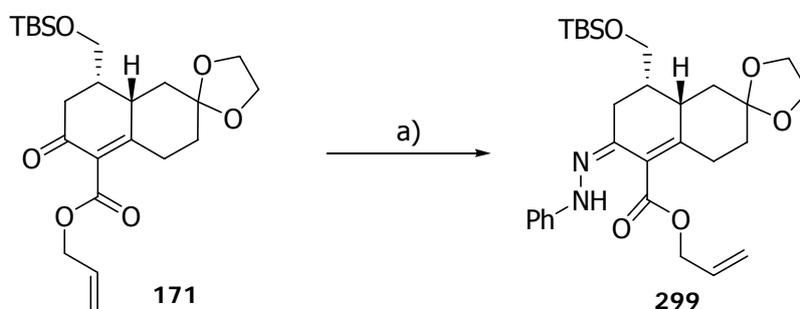
Von Krapcho und Mitarbeitern wurde beschrieben, dass Ethylester mit Natriumchlorid gespalten werden können, und diese Methode konnte auf die Verbindung **159** übertragen werden.^[187-193] Bei zur Literatur analogen Bedingungen wurde der Ester verseift und wiederum das decarboxylierte Produkt **156** in einer Ausbeute von 82% erhalten.



Schema 4.79: Versuche zur Verseifung des Ethylesters; a) NaOH, H₂O, MeOH, b) NaCl, DMSO, Wasser, 140°C, 82%

Der zweite Versuch und weitere an Dekalinen mit unsubstituiertem rechten Ring bestätigten, dass die Instabilität der freien Säure unabhängig vom weiteren Substituentenmuster des Dekalins war.

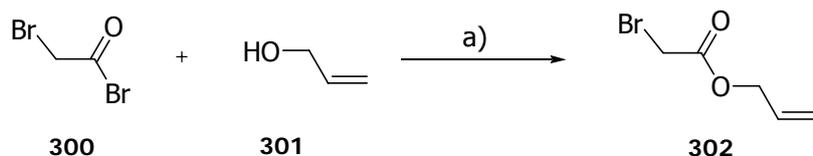
Als ein Lösungsweg wurde überlegt, die Ketofunktion zu schützen und anschließend erst die Verseifung vorzunehmen. Als Schutzgruppen waren Acetale oder Hydrazone möglich und Dekalin 171 wurde in das entsprechende Phenylhydrazon 299 überführt (Schema 4.80). Die resultierende Verbindung erwies sich als sehr instabil und nahm selbst nach Aufreinigung nach kurzer Zeit wieder eine dunkle Farbe an. Ein Versuch, die freie Carbonsäure zu erhalten führte zur Zerstörung des Moleküls.



Schema 4.80: Schutz der Ketofunktion als Hydrazon; a) Ph-NHNH₂, THF, RT, 37%

Aufgrund der gesamten bisher erzielten Ergebnisse zur Esterspaltung wurden die bisherigen Strategien nicht weiter verfolgt und ein neuer Ansatz gewählt.

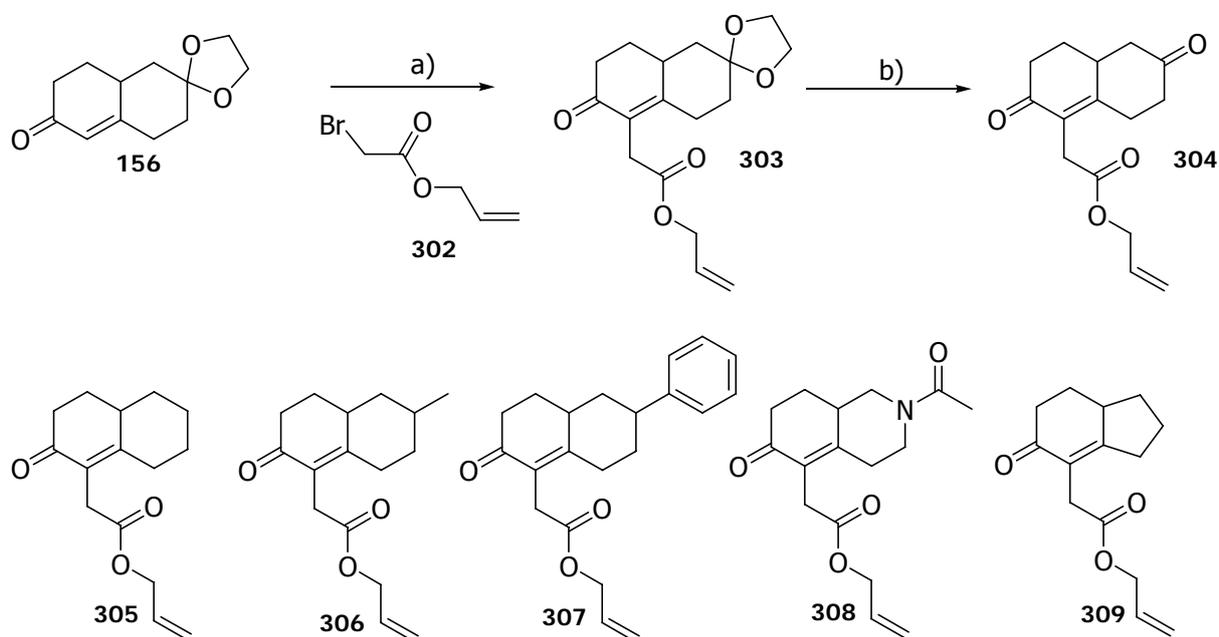
Um die Dekaline trotzdem über eine Carbonsäurefunktion an den polymeren Träger zu binden, konnte die Erfahrung aus den Substitutionsreaktionen (vgl. Kapitel 4.7) genutzt werden. Es wurde ein neuer Substitutionsbaustein synthetisiert, der den Abstand zur Ketofunktion um mindestens eine $-\text{CH}_2-$ Einheit verlängerte. Da besonders die katalytische Spaltung mit Palladium unter sehr milden Bedingungen verläuft, sollte die spätere Carbonsäure und damit auch die Säure des Bausteines als Allylester geschützt sein. Demnach wurde ausgehend von Bromessigsäurebromid (**300**) Bromessigsäureallylester (**302**) synthetisiert (72%, Schema 4.81).^[194]



Schema 4.81: Synthese des neuen Bausteines **302**; a) Bromoacetyl bromid, Allylalkohol, DCM, -78°C - RT, 72%

Zur Anknüpfung des Bromides konnte bei Dekalin **156** die Doppelbindung mit LDA bei tiefer Temperatur deprotoniert und die Position anschließend mit dem Bromid substituiert werden (Schema 4.82, Tabelle 4.28). Das Acetal der resultierenden Verbindung **303** konnte wiederum zur Ketogruppe entschützt werden.

Analog konnten auch analoge Verbindungen zu den Produkten **305-309** umgesetzt werden. Dabei haben die Substitutionsprodukte einen um eine $-\text{CH}_2-$ Einheit größeren Abstand zwischen der Säure- und der Ketogruppe.

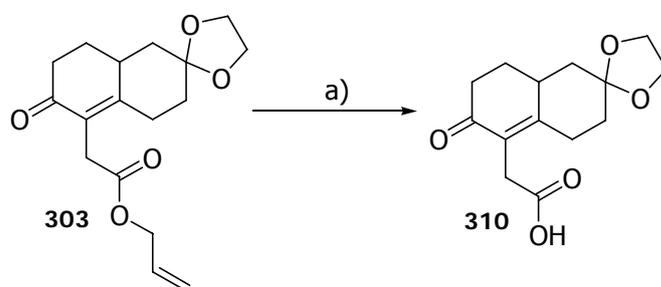


Schema 4.82: Substitution mit Bromessigsäureallylester **302**; a) LDA, THF, -78°C - 50°C , Baustein **302**, Ausbeuten siehe Tabelle, b) PPTS, Aceton/ Wasser, 50°C , 38%

Derivat	303	305	306	307	308	309
Ausbeute	60%	54%	63%	63%	72%	65%

Tabelle 4.28: Ausbeuten der Substitutionsreaktionen

Die Freisetzung der Säure nach früher durchgeführter Vorschrift mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in THF mit Morpholin als Scavenger verlief erfolglos. Der Allylester konnte jedoch in Acetonitril mit Pyrrolidin verseift werden.^[195] Die besten Ergebnisse wurden in einem Gemisch aus THF und DMSO erhalten und daraus die Carbonsäure **310** in 78%iger Ausbeute gewonnen (vgl. Schema 4.83, Tabelle 4.29).^[196]

Schema 4.83: Verseifung des Allylesters **289**, Bedingungen siehe Tabelle

Bedingungen	THF/DMSO 10/1 10 mol% Kat. 10 Äquiv. Morpholin	MeCN 2.5 mol% Kat. 5 mol% PPh_3 2 Äquiv. Pyrrolidin
Zeit, Temperatur	5 h RT	24 h RT
Ausbeute (310)	78%	49%

Tabelle 4.29: Bedingungen und Ausbeuten der Verseifung

Mit diesen optimierten Bedingungen konnten auch die drei anderen für weitere Derivatisierungen interessante Carbonsäuren **311-313** in Ausbeuten von 70-81% dargestellt werden.

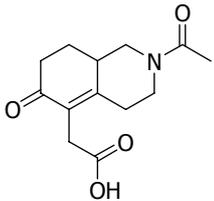
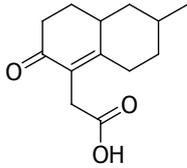
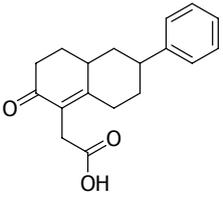
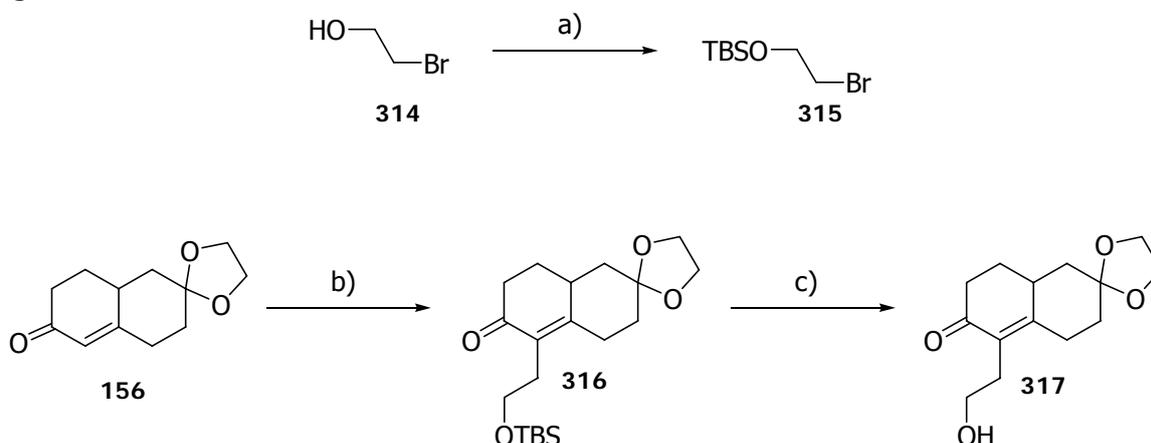
Verbindung	311	312	313
			
Ausbeute	81%	70%	72%

Tabelle 4.30: Ausbeuten der freien Carbonsäuren

In einer analogen Strategie wurde der geschützte Alkohol **315** als Substitutionsbaustein synthetisiert und ebenfalls mit dem Dekalin **156** umgesetzt. Nach der Entschützung mit TBAF wurde der Alkohol **317** erhalten, der alternativ an die feste Phase gebunden werden kann und somit Derivate erhalten werden, die keine Carbonsäure- sondern eine Hydroxyfunktion tragen.

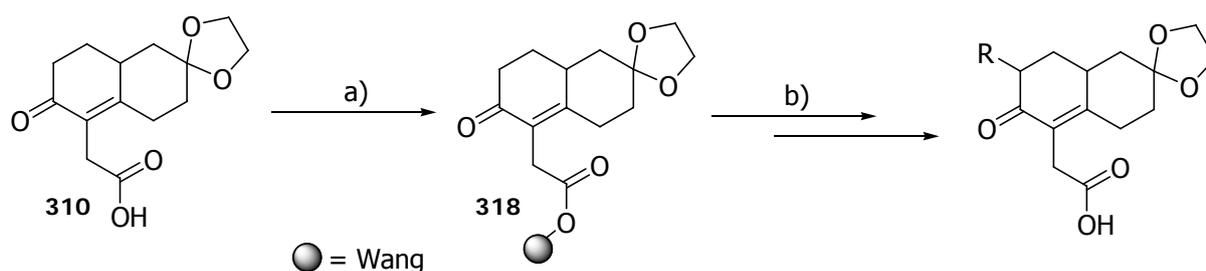


Schema 4.84: Darstellung des Derivates **317**; a) Imidazol, DMAP, TBSCl, 69%, b) LDA, Baustein **301**, c) TBAF, THF, 0°C, 5 h, 85%

Somit standen zwei alternative Wege zur Verfügung, um bei einer Vielzahl von Derivaten eine Anbindung an die feste Phase erreichen zu können. Mit dem Allylester und der TBS-Gruppe standen auch zwei unterschiedliche Schutzgruppen zur Verfügung, die sich unter verschiedenen Bedingungen abspalten ließen. Damit konnte auf weitere Funktionen im Molekül reagiert werden.

4.8.2 Festphasensynthese

Die freie Carbonsäure **310** wurde unter Mitsunobu-Bedingungen an Wang-Harz (1.2 mmol/g) gebunden und das polymergebundene Derivat **318** erhalten (vgl. Schema 4.85). Die Beladungsbestimmung wurde durch eine Rückbestimmung mittels Fmoc-Methode vorgenommen und mit 1.15 mmol/g berechnet.



Schema 4.85: Beladung von Wang-Harz mit der Carbonsäure 310 und Derivatisierung; a) DIAD, Wang-Harz, THF, RT, 5h, b) vgl. AAV7, dann TFA, DCM, 1h

Um die Strategie zu prüfen, wurde zu Testzwecken auf eine bekannte Reaktion zurückgegriffen. Von M. Scheck war in seiner Dissertation eine Aldolreaktion entwickelt worden, deren Bedingungen auf das festphasengebundene Derivat 318 übertragen wurden.^[106] Nach der Aldolreaktion zeigte sich bei allen Reaktionen eine Hydroxygruppe (IR). Nach den Umsetzungen wurden die Derivate mit TFA in DCM wieder vom polymeren Träger abgespalten, wobei gleichzeitig eine Eliminierung stattfand und die Verbindungen 319-323 erhalten wurden.

Verbindung eingesetzter Aldehyd	319	320	321	322	323
	Acetaldehyd	Propionaldehyd	Crotonaldehyd	Anisaldehyd	Phenylpropionaldehyd
Struktur					
Ausbeute	24%	30%	31%	38%	18%

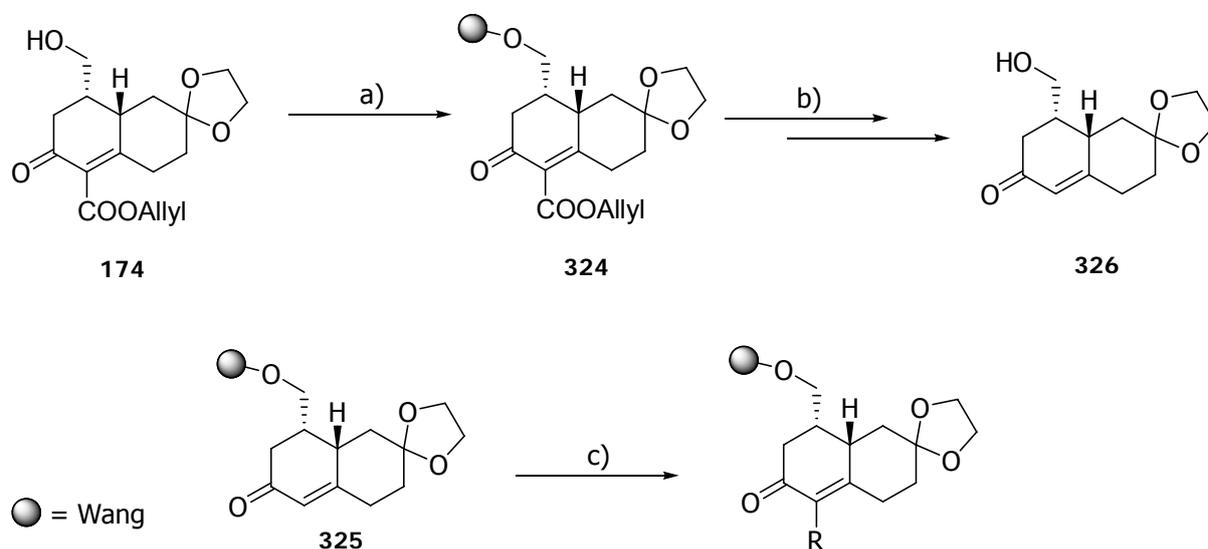
Tabelle 4.31: Übersicht zu den Aldolreaktionen

Somit konnte in einer ersten Sequenz gezeigt werden, dass sich die Verbindungen an der festen Phase derivatisieren lassen.

4.8.3 Anbindung als Alkohol

Die zweite der beiden erwogenen Möglichkeiten, das Dekalin an die feste Phase zu binden, stellte die Hydroxygruppe dar. In den vorangegangenen Kapiteln wurde bereits gezeigt, dass die TBS-Schutzgruppe ohne Probleme abgespalten werden konnte und die Bausteine zur Anbindung an die feste Phase gut zugänglich waren (vgl. Kapitel 4.3).

Die Motivation dieser Arbeit lag darin neben den Estern **173-175** aufgrund deren Ergebnisse bei den biologischen Untersuchungen (vgl. Kapitel 5) einige an dieser Position substituierte Analoga mit einer Hydroxyfunktion zu erhalten.



Schema 4.86: Festphasenanbindung über die OH-Gruppe und Derivatisierung; a) Cl_3CN , DBU, DCM dann Alkohol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, 60°C , 24 h, c) KH, THF, dann R-Br

Für eine Beispielsequenz wurde das Dekalin **174** analog der Vorschriften zur Festphasensynthese der Analoga von Nazarov Reagenz an Wang Harz gebunden, das zuvor mit Trichloracetonitril aktiviert worden war (Beladung 0.8 mmol/g, Schema 4.86). Es konnte gezeigt werden, dass sich der Allylester an fester Phase spalten und nur das mit der Hydroxyfunktion versehene Derivat **325/326** erhalten ließ.

Um ein Arbeiten bei Raumtemperatur zu ermöglichen wurden nach der Deprotonierung mit 5 Äquiv. KH in THF zu dem dann tiefschwarzen Harz verschiedene Bromide zugefügt und die Position der Doppelbindung substituiert. Nach der Aufarbeitung wurde ein wieder gelber polymerer Träger erhalten. Nach Abspaltung mit TFA in DCM wurden weitere Derivate wenn auch nur in geringer Gesamtausbeute erhalten.

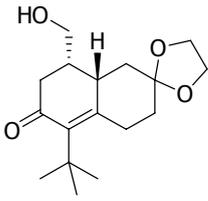
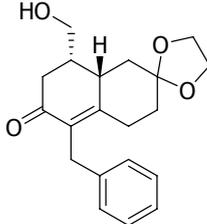
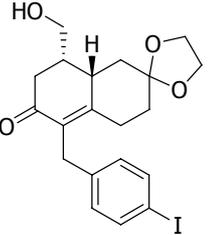
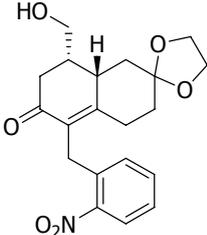
Verbindung	327	328	329	330
Struktur				
Ausbeute	10 %	21 %	14 %	11 %

Tabelle 4.32: Übersicht der Substitutionen

Im letzten Kapitel konnten somit erfolgreich zwei Strategien entwickelt werden, Dekaline und auch heterozyklische Analoga am polymeren Träger zu verankern. In Beispielreaktionen konnten diese in parallelen Ansätzen durch Aldoaddition oder Substitution weiter derivatisiert werden. Es ist damit gelungen, durch Kombination von Lösungs- und Festphasensynthese ein flexibles Synthesystem aufzubauen, das die Vorteile beider Synthesarten berücksichtigt und damit die effektive Bibliothekssynthese ermöglicht.

5. Biochemische Assays

Im allgemeinen Teil der Arbeit wurde bereits auf die vielfältige biologische Aktivität von Dekalinen eingegangen. Um zu untersuchen, ob die hier synthetisierten Dekaline und auch die heterozyklischen Analoga eine biologische Aktivität aufweisen, sollten sie in verschiedenen Assays getestet werden. Zum einen sind in der eigenen Arbeitsgruppe Phosphatase Assays etabliert: es liegen schon Ergebnisse weiterer Dekalinanaloga vor, so dass diese kleine Bibliothek weitere Ergebnisse für SAR-Beziehungen liefern könnte.

Einige der bisher synthetisierten Verbindungen wurden bereits untersucht und die bisherigen Ergebnisse sollen kurz vorgestellt werden.

5.1 Phosphatase-in-vitro-Assays

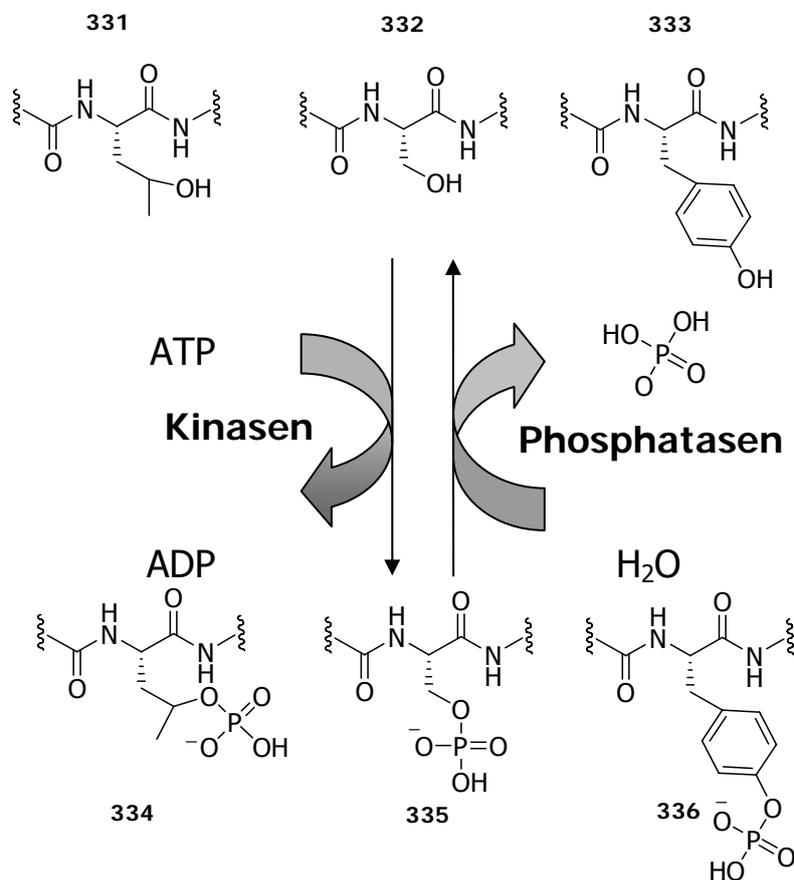


Abbildung 6.15: Prinzip der Kinasen und Phosphatasen

Signalübermittlungen sind für den gesamten (menschlichen) Körper von enormer Wichtigkeit. Dabei ist es von extremer Bedeutung, dass ein Signal reguliert „ein“ und auch wieder „aus“ geschaltet werden kann. Innerhalb einer Zelle wird durch Kinasen (Abbildung 6.15) und im speziellen durch ihre Übertragung eines γ -Phosphatrestes von ATP auf eine Hydroxygruppe des Zielproteins das dazugehörige Signal eingeschaltet. Das Ausschalten des

Signals wird durch Phosphatasen übernommen, die den gebildeten Phosphorsäureester wieder hydrolysieren. Durch die Monophosphatbildung an Hydroxygruppen üblicherweise der Aminosäuren Serin (331), Threonin (332) oder Tyrosin (333) und durch deren Verseifung werden ein Großteil der intrazellulären Signale übertragen.

Kinasen lassen sich in nach der modifizierten Gruppe in 2 große Untergruppen einteilen: Serin/Threoninkinasen und Tyrosinkinasen (Abbildung 5.16). Eine weitere Unterteilung erfolgt nach den Bindungsstellen oder dem Aktivierungsmechanismus.

Phosphatasen unterteilt man in 3 große Untergruppen: 1) Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen wie z.B. PP1 und PP2A, 2) Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs) wie z.B. PTP1B, MPTPA oder CD45 und 3) Dual Spezifische Phosphatasen (DSPs) (wie Cdc25A/B/C, VHR), die oft ebenfalls als PTPs bezeichnet werden.

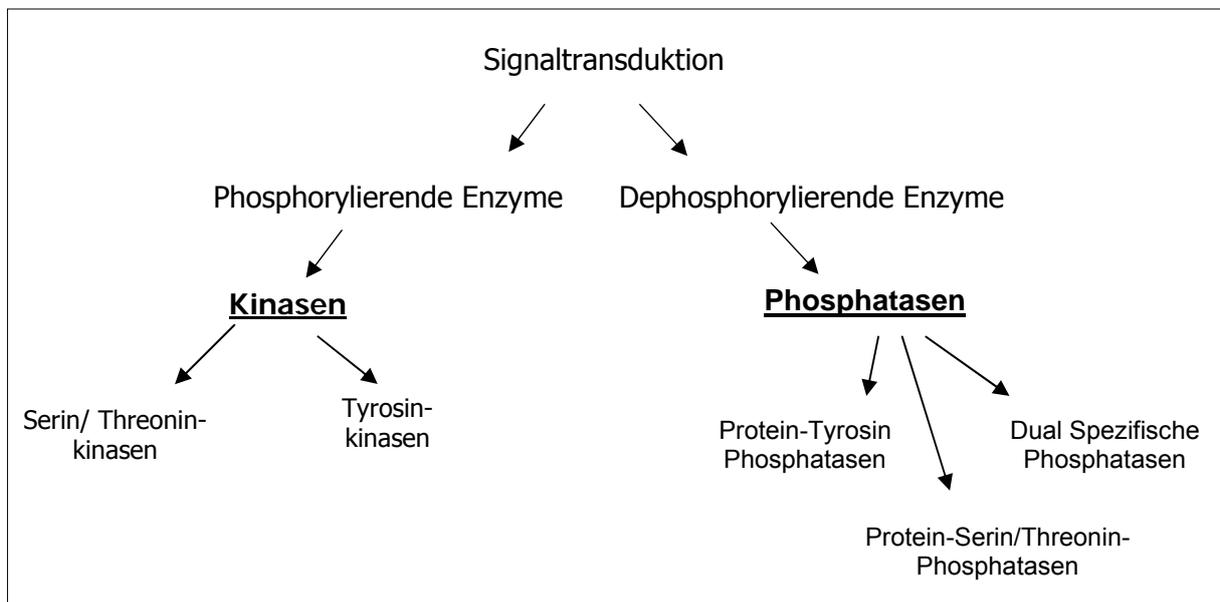
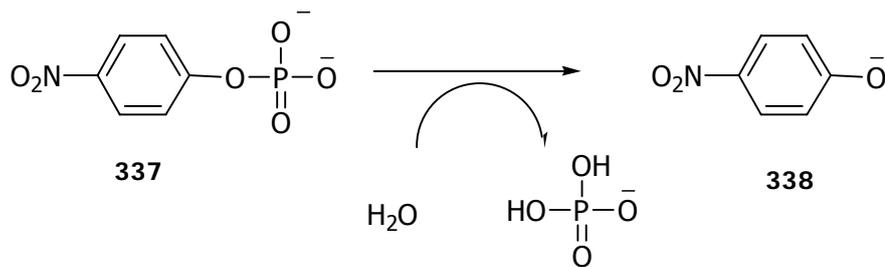


Abbildung 5.16: Einteilung (De-) Phosphorylierender Enzyme

Die im Folgenden verwendeten Phosphatasen sind in Hinsicht auf die Katalysemeechanismen, Einwirkung auf Kaskaden, den Zellzyklus usw. erst kürzlich in einer Dissertation im eigenen Arbeitskreis genauer beschrieben worden,^[106] deswegen soll hier auf eine genauere Beschreibung verzichtet werden.

5.1.1. Durchführung

Zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität wird *p*-Nitrophenylphosphat (337) zur Hilfe genommen. Dessen Phosphorsäureester wird enzymatisch (durch Phosphatasen!) hydrolysiert und das sich bildende, gelbe *p*-Nitrophenolat 338 kann bei 405 nm im UV-VIS detektiert werden (Schema 5.87). Weil dessen Absorption proportional zur Konzentration ist, kann sie zur Bestimmung von 338 und damit zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität genutzt werden.



Schema 5.87: Bildung von *p*-Nitrophenolat 338 zur Bestimmung der Enzymaktivität

Die blaue Kurve (Abbildung 5.17) beschreibt die Bildung des Farbstoffes ohne weitere Einflüsse, in Gegenwart eines Inhibitors wird die Kurve (rot) deutlich abgeflacht, die Bildung des Farbstoffes wird verlangsamt, wenn nicht sogar verhindert. Ein Aktivator hingegen beschleunigt die Bildung im Gegensatz dazu (schwarze Kurve).

In einer ersten Durchführung werden die Enzyme gegen eine Substratkonzentration von 100 μm gescreent, um Verbindungen zu ermitteln, die eine zumindest 50%ige Absorptionsänderung hervorrufen. In einem zweiten Test werden dann von diesen Verbindungen die IC_{50} -Werte bestimmt: Der Versuch wird bei verschiedenen Substratkonzentrationen wiederholt und jeweils die Nitrophenolatbildung über einen Zeitraum von 80 Minuten verfolgt. Die resultierenden Kurven (eine Kurve für jede Konzentration, Absorption versus t) zeigen demnach den kinetischen Verlauf der Hydrolyse.

Die Steigungen der Kurven geben die Reaktionsgeschwindigkeiten an und werden gegen die entsprechende Konzentration in einem neuen Diagramm aufgetragen, der IC_{50} -Wert lässt sich nun ablesen. Um dabei Fehler zu minimieren, wird jede Bestimmung dreimal durchgeführt.

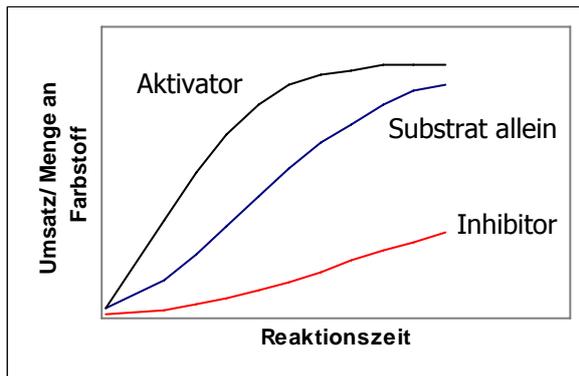


Abbildung 5.17: Konzentrationsverlauf

5.1.2 Erste Ergebnisse

In den hier durchgeführten Untersuchungen wurden die dualspezifischen Phosphatasen VHR und Cdc25A, sowie die Serin-Threonin Phosphatase PP1 und die Protein-Tyrosin Phosphatase PTP1B als repräsentative Vertreter ausgewählt. Für einen Teil der Verbindungen sind Tests bereits abgeschlossen und erste Auffälligkeiten hier vorgestellt werden.

In den Untersuchungen der Verbindungen **160**, **173-175** und **326** (vgl. Abbildung 5.18) kam es zur schnelleren Bildung des gelben Farbstoffes im Vergleich zur Referenzprobe.

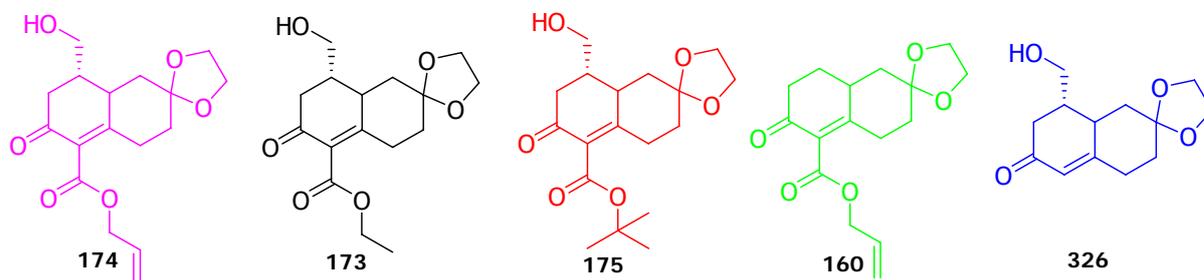


Abbildung 5.18: Auswahl der getesteten Substanzen

Die folgende Graphik macht den Unterschied (Faktor) zur Referenz deutlich. Im Konzentrationsbereich von 50-100 μM ist ein deutlicher Anstieg der Kurven sichtbar (Abbildung 5.19).

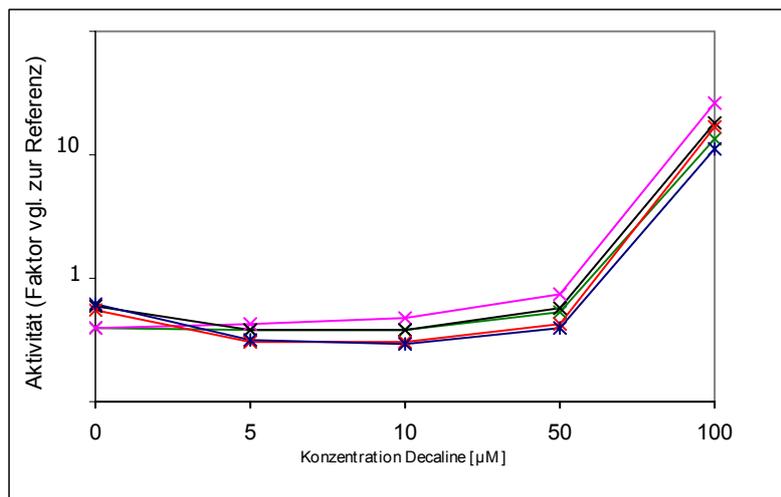


Abbildung 5.19: Darstellung der Ergebnisse

Auffällig bei diesem Ergebnis ist, dass die Verbindungen alle ein Acetal am rechten Cyclohexanring tragen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Bibliothek um einige analoge Verbindungen erweitert worden. Verbindungen mit einer Hydroxygruppe in 1-Position aber mit unterschiedlichen Funktionen (Austausch des Esters) in 4-Stellung wurden dargestellt, aber noch nicht getestet. Die Aktivierung von Phosphatasen ist ein regulatorischer Mechanismus in der Zelle, der zurzeit im Arbeitskreis genauer untersucht wird. Es soll festgestellt werden, ob er eine generelle Bedeutung hat oder nur ein Artefakt ist.

5.2 Zell-Toxizitätstests (HeLa-Zellen)

Diese Untersuchungen sind Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden von Dr. E. Krausz durchgeführt worden. Sie sollten Aufschluss über die Toxizität der Verbindungen geben und bei aktiven Verbindungen ein IC_{50} -Wert für die Konzentration bestimmt werden, bei der bei 50% der Zellen Auswirkungen auf die Zellvermehrung sichtbar werden.

Genauer untersucht wurden HeLa Zellen (Human cervix carcinoma cell line), die in einem D-MEM Medium mit 10% FCS (fetal calf serum), 2nM L-Glutamin und 1% Penicillin-Streptomycin gehalten und ausgezählt wurden. Die Verbindungen wurden mit dem gleichen Medium auf die jeweilige Arbeitskonzentration verdünnt. In einem ersten Versuch wurde bei einer Konzentration von 0.5 μ M gearbeitet, Zellen und zu testende Verbindungen zusammengebracht und nach 18 bzw. 48 h die Bildung der Adenylate Kinase beobachtet.

Beschädigte Zellen lassen Adenylate Kinase in das Serum entweichen. Für deren Nachweis wird ADP zugesetzt und durch die Kinase zu ATP umgewandelt (vgl. Kapitel 5.1). Das entstehende ATP kann dann im Serum durch einen ToxiLight Assay nachgewiesen werden.^[197] Luciferase nutzt ATP zur Erzeugung von Licht (Biolumineszens). Zum einem wurden somit die Anzahl an veränderten Zellen aufgenommen, zum anderen wurde nach 48 h mittels ATPlite Assay (Perkin Elmer) der ATP-Gehalt der Zellen bestimmt. Dieser Wert ist eine Angabe für die Lebensfähigkeit der Zelle. Als positive Kontrolle wurde Staurosporin verwendet, als 100% gesetzt und die übrigen Ergebnisse ins Verhältnis dazu gesetzt. Zeigte sich eine Veränderung von 75% und mehr im Vergleich zur Referenz, so wurde eine IC_{50} -Wert Bestimmung vorgenommen.

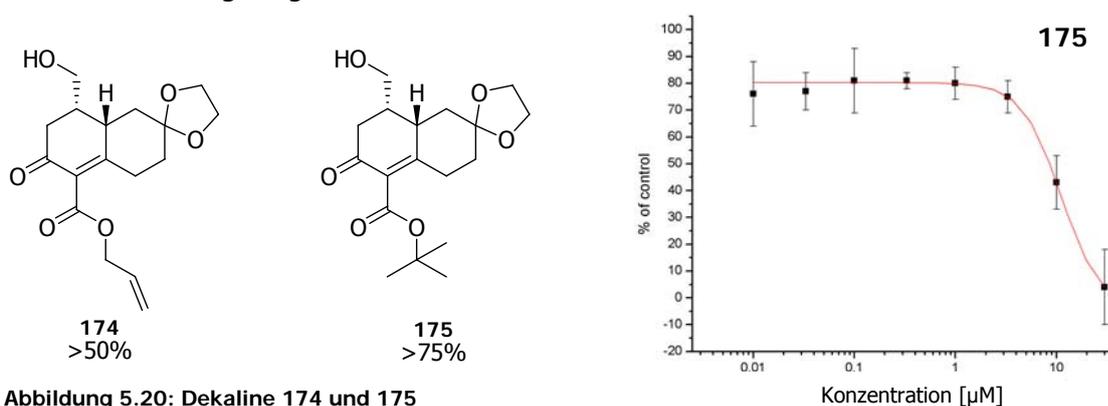


Abbildung 5.20: Dekaline 174 und 175

In den Versuchen zeigten besonders die Acetal- und estersubstituierten Verbindungen 174 und 175 (Abbildung 5.20) zelltoxische Eigenschaften. Im Vergleich zur Staurosporin Probe (100%) waren bei Verbindung 175 mehr als 75% der Zellen beschädigt. Der IC_{50} -Wert wurde mit 11.1 μ M (\pm 1.5) und in einer Wiederholung mit 16.9 μ M (\pm 1.1) bestimmt.

Die Tests sind noch nicht abgeschlossen und weitere Verbindungen der Bibliothek werden zurzeit untersucht.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese einer Bibliothek von Naturstoffanaloga, die auf der privilegierten Dekalinstruktur basieren. Für den Aufbau des Dekalingerüsts sollte eine einstufige Reaktion der Robinson-Anellierung entwickelt werden. In dem Verfahren sollte sich ein breites Spektrum von Ausgangsstoffen **339** und **340** einsetzen lassen (Abbildung 6.21), um verschiedene Substitutionsmuster an beiden Dekalinringen und damit unterschiedliche Grundgerüste zugänglich zu machen.

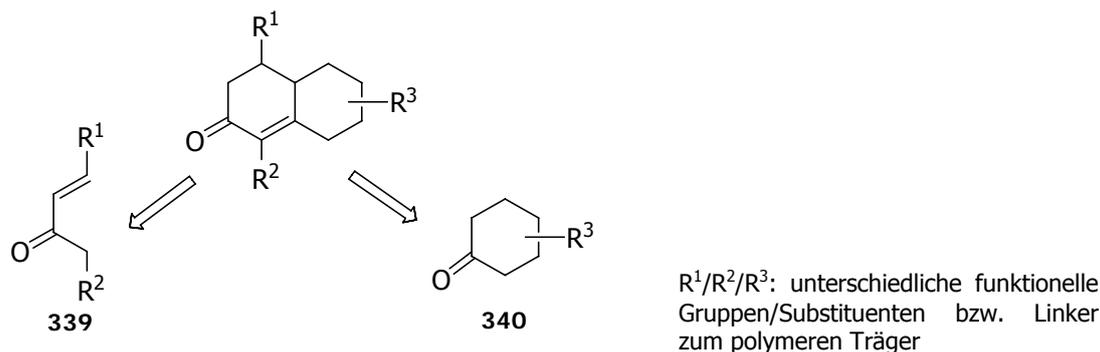


Abbildung 6.21: Geplante Syntheseroute

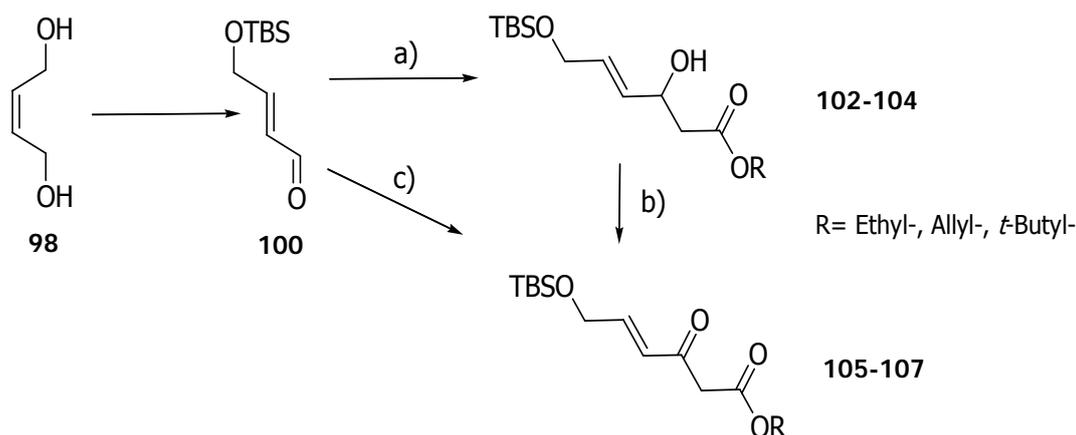
Im Rahmen dieser Zielsetzung sollten für die Robinson-Anellierung zum einen Bedingungen für eine Lösungssynthese, zum anderen auch für die Durchführung an der festen Phase entwickelt werden, da diese wichtige Reaktion zum Aufbau von Kohlenstoffzyklen noch nicht am polymeren Träger genutzt werden konnte.

Die dargestellten Dekalingerüste sollten weiter derivatisiert werden, um das Potential eingeführter funktioneller Gruppen zu zeigen. Für die Nutzung der Vorteile der Festphasensynthese mussten vor den eigentlichen Umsetzungen geeignete Ankergruppen entwickelt und in das Molekül eingebaut werden.

Lösungssynthese

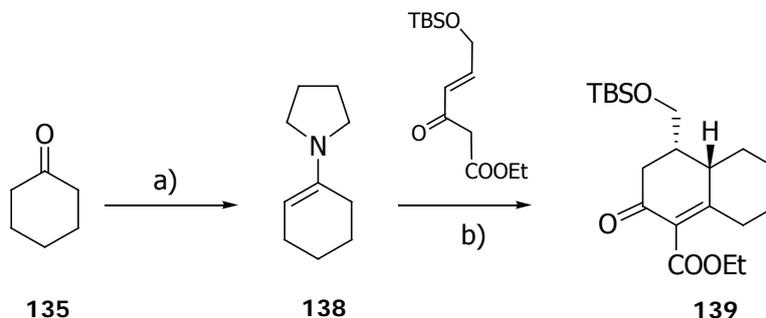
Zu Beginn war es wichtig, eine Synthese substituierter Analoga von Nazarov-Reagenz (**339**, Abbildung 6.21) zu entwickeln. Für die Darstellung einfacher Verbindungen konnte auf bekannte Vorschriften ausgehend von Acrolein zurückgegriffen werden, jedoch wurde neben den Ethyl- und *t*-Butylestern auch der Allylester synthetisiert.

Ausgehend von *cis*-But-2-en-1,4-diol **98** gelang im Anschluss die Synthese des Aldehydes **100** in 78%iger Ausbeute (3 Stufen), der einem substituierten Acrolein entspricht (Schema 6.88). Durch Kettenverlängerung mittels Aldolreaktion und anschließender IBX- bzw. MnO₂ vermittelter Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton konnten die drei substituierten Derivate **105-107** in Gesamtausbeuten um 40% über 5 Stufen dargestellt werden. Neben diesem 2-stufigen Weg gelang die direkte Umsetzung (60%) vom Aldehyd **100** zum Produkt **105** mittels Roskampreaktion, diese wurde in Hinblick auf die Katalysator- und Reagenzmenge optimiert. Damit standen für die Darstellung substituierter Analoga von Nazarov-Reagenz zwei unterschiedliche Sequenzen zur Verfügung.



Schema 6.88: Darstellung substituierter Analoga von Nazarov Reagenz) LDA, THF, -78°C , Essigsäureethyl(allyl-, *t*-butyl)ester, b) MnO_2/IBX , RT, 14h c) $\text{N}_2\text{CHCOOEt}$, SnCl_2 , DCM, 60h

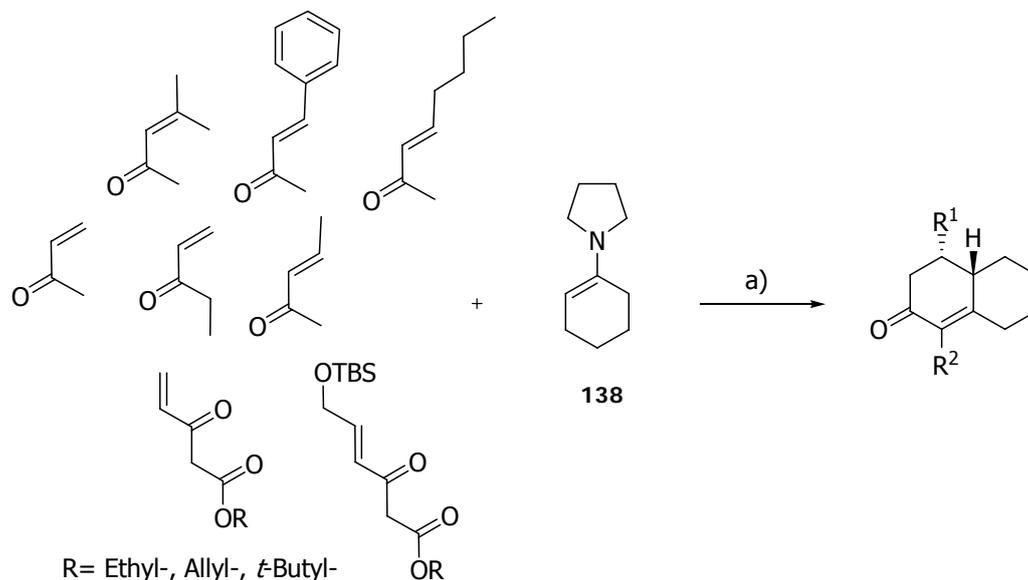
Im folgenden Schritt wurde ausgehend von substituierten Analoga von Nazarov Reagenz ein Eintopfverfahren für die Darstellung von Dekalinen durch Robinson-Anellierung entwickelt. Mit Cyclohexanon konnten die Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Dekalins 139 optimiert werden (Schema 6.89): Die Nutzung des Pyrrolidinenamins 138 erwies sich als geeignete Aktivierung, in Methanol, nach Zugabe von Wasser und essigsaurer Aufarbeitung konnte das racemische Produkt 139 in der sehr guter 85%iger Ausbeute bei einem guten de-Wert von $>95\%$ zugunsten der *cis*-Anordnung erhalten werden (Schema 6.89).



Schema 6.89: Enamin-Aktivierung für die Robinson-Anellierung zu Produkt 139; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, 46h, b) MeOH, $1\text{h } 0^{\circ}\text{C}$, 4h RT, dann Wasser, 14h, HOAc

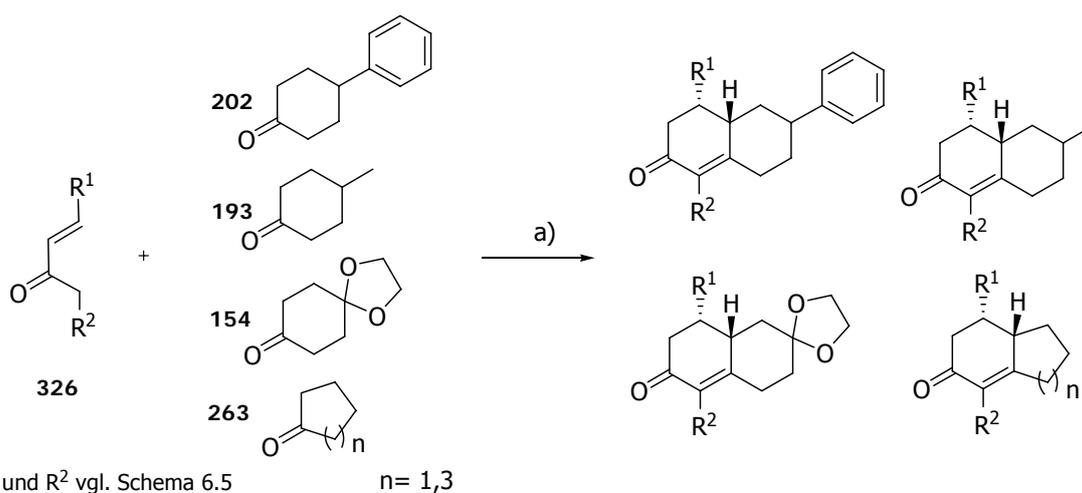
Die Struktur von Pyrrolidin ist in Prolin wiederzufinden. Das führte zur Überlegung, die Reaktion für ein Enantiomer-angereichertes Produkt mit einem Prolin-Enamin durchzuführen. Mit L-Prolinethyl bzw. -benzylester gelang die Darstellung der entsprechenden chiralen Enamine (GC-Kontrolle) und mit Methylvinylketon die Umsetzung zu einfachen Dekalinen in guter Diastereoselektivität (98%). Eine Analyse mittels chiraler GC ergab jedoch, dass es sich auch hierbei um Racemate handelte. Im Unterschied zur Enamin-Katalyse zum Wieland-Miescher-Keton bedeutet das, dass wegen mangelnder Abschirmung durch den Substituenten am Prolin keine Selektivität erreicht werden konnte.

Die Pyrrolidin-Route der Robinson-Anellierung mit Cyclohexanonpyrrolidinenamin **138** wurde auf verschiedene Methylvinylketon-Derivate angewandt. Es gelang die Übertragung der entwickelten Bedingungen auf ein breites Spektrum von substituierten Analoga (Schema 6.90), wodurch mit diesem Eintopfverfahren Dekaline mit einfachem rechten Cyclohexanring, aber mit unterschiedlichem Substituentenmuster am linken Ring zugänglich waren.



Schema 6.90: Dekaline mit einfachem rechten Ring; a) MeOH, 1 h 0°C, 4h RT, dann Wasser, 14h, HOAc

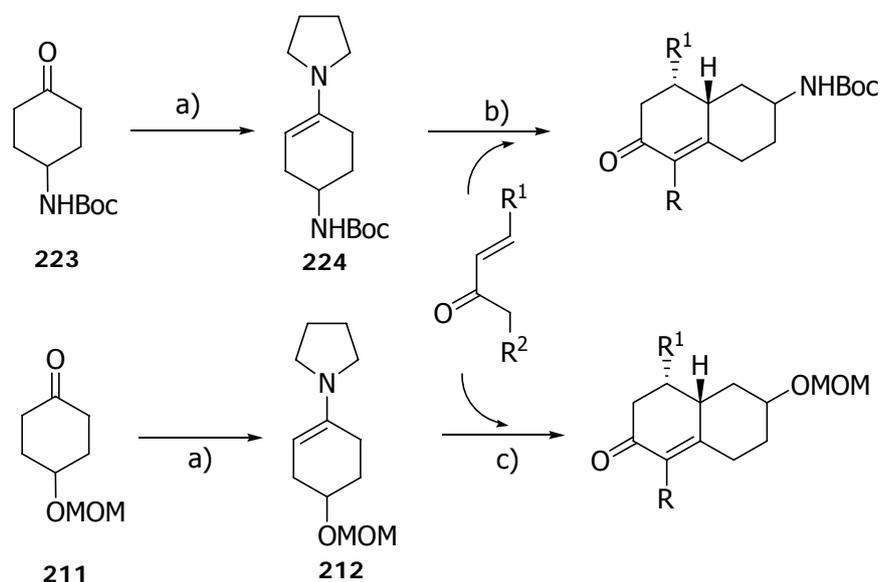
Im zweiten Teil der Lösungssynthese wurde das entwickelte Lösungs-Eintopfverfahren auf *p*-Methyl-, *p*-Phenyl- und acetalsubstituiertes Cyclohexanon sowie Cyclopenta- und -heptanon ausgeweitet, die unterschiedliche sterische (auch elektronische) Eigenschaften im Vergleich zu Cyclohexanon aufweisen.



Schema 6.91: Erweiterung des Eintopfverfahrens auf Methyl-, Phenyl- und Acetal-substituierte Dekaline sowie Indenanaloga; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, 4-8h, dann MeOH, 1h 0°C-4h RT, dann Wasser, 14h, HOAc

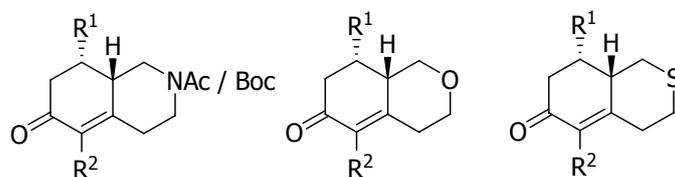
Damit konnte die Flexibilität der Eintopfsynthese gezeigt werden: Es gelang die Synthese am rechten Cyclohexanring substituierter Dekaline mit den bereits vorgestellten Methylvinylketonanaloga (siehe Schema 6.90). Durch Ausnutzen des Potentials der Reaktion wurden Dekaline mit einem breiten Spektrum an Substituentenmustern an beiden Ringen in akzeptablen Ausbeuten (50-90%) und guten Diastereoselektivitäten (85-98%) erhalten.

Neben den sterischen sollten die elektronischen Eigenschaften stärker verändert werden. Als Cyclohexanonanaloga wurden auch 4-Methoxymethyloxycyclohexanon **211** und 4-Bocaminocyclohexanon **223** eingesetzt (Schema 6.92), die jeweils in zwei Stufen in guter Ausbeute aus Cyclohexa-1,4-diol bzw. 4-Aminocyclohexanol dargestellt werden konnten. Die etablierte Sequenz führte zum MOM-geschützten Dekalinen. Bei den Aminoderivaten waren längere Reaktionszeiten und der Einsatz einer Base nötig, um die Dekaline in guten Ausbeuten (68-70%) darzustellen. Es steht damit erstmals ein Eintopfverfahren für Aminodekalin zur Verfügung.



Schema 6.92: Amino- und MOM-geschützte Dekaline; a) Pyrrolidin, Toluol, Rückfluss, 4-8h, b) MeOH, 20h RT, 3Äquiv. NaOMe, 18h, HOAc c) MeOH, 1h 0°C- 4h RT, dann Wasser, 14h, HOAc

Im letzten Abschnitt der Lösungssynthese wurde das Spektrum nochmals erweitert (Schema 6.93). Die Synthese konnte auch mit N-Acetylpiperidon durchgeführt werden, die ausgezeichnete Diastereoselektivitäten (>92%) und Ausbeuten (33-82%) erzielte und damit ein Zugang zu Heterozyklen ermöglicht wurde. Um eine anschließende Derivatisierung zu erleichtern, wurde die Acetylgruppe durch die Boc-Schutzgruppe ausgetauscht und die Synthese Boc-geschützter Hexahydrochinolinderivate gelang. Zum Abschluss dieser erfolgreichen Sequenz wurden auch sauerstoff- und schwefelhaltige Derivate dargestellt.

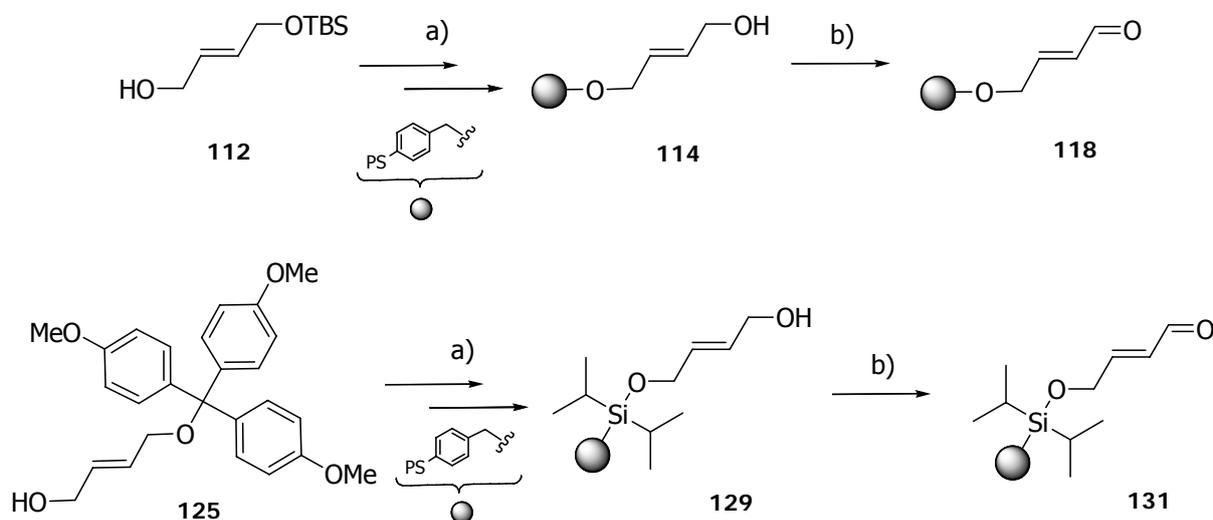


Schema 6.93: Heterozyklische Analoga

Es wurde im ersten Abschnitt gezeigt, dass sich durch Einsatz verschiedener Ausgangsstoffe sowohl das Substituentenmuster am rechten als auch am linken Dekalinring variabel gestalten lässt. Dabei kann auf ein entwickeltes Verfahren zurückgegriffen werden: Das Potential der Robinson-Anellierung war ausgenutzt und circa 100 verschiedene Gerüste dargestellt worden.

Festphasenreaktionen

Vor der eigentlichen Robinson-Anellierung wurde die Darstellung der substituierten Analoga von Nazarov-Reagenz auf den polymeren Träger übertragen. Die Reaktionssequenz wurde dabei an zwei verschiedenen Ankern (Wang- und Silyllinker) durchgeführt, die zwei unterschiedliche Strategien erforderten (Schema 6.94):

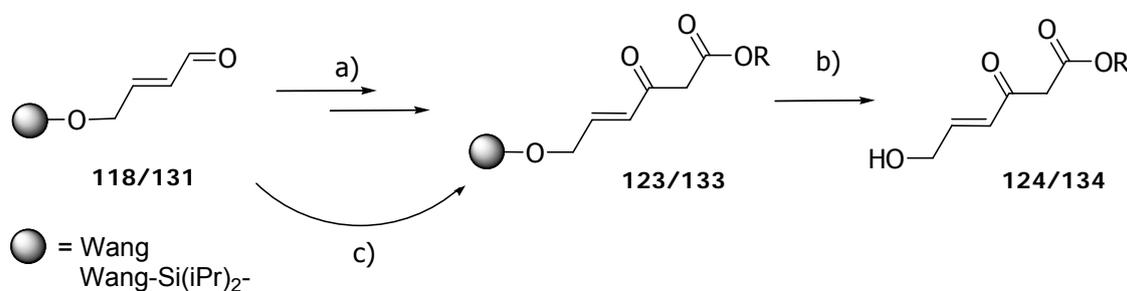


Schema 6.94: Darstellung der festphasengebundenen Aldehyde **118** und **131**; a) Beladung und Entschützung (1M TBAF in THF, RT, über Nacht, bzw. 0.5M HCOOC in DCM, 2x1 Minute, RT), b) Oxidation (IBX, THF/DMSO 1/1, RT, über Nacht bzw. DMP in DCM, RT, über Nacht)

Jeweils nach Aktivierung wurde PS-Harz mit geschützten Alkoholen (**114**, **131**) beladen, entschützt und zum Aldehyd oxidiert. Bei der Verwendung des Wanglinkers wurde die Hydroxygruppe qualitativ mit einem Alizarintest und die Beladung und damit die Ausbeute quantitativ mittels Fmoc-Methode bestimmt (89%). Letztere Methode wurde dabei in Bezug auf die Zeitabhängigkeit der UV-Messung genauer untersucht und ein Maximum des

Chromophors nach 30-35 Minuten detektiert. Der Aldehyd (IR, Purpaldtest) wurde quantitative durch DNPH-vermittelte Bestimmung der Aldehydfunktionen bestimmt (95%). In der Silyllinkerroute gelang die TMT-Entschützung ohne Spaltung des Linkers bei gleichzeitiger quantitativer Analyse des abgespaltenen Tritylkations, wofür die Vorschrift für die UV-Messungen angepasst wurde (53% Ausbeute). Auch hier konnte der Alkohol zum Aldehyd oxidiert und neben dem qualitativen Nachweis (IR, Purpald) diesmal durch die FmPH- Methode quantitativ bestimmt werden (Ausbeute 95%).

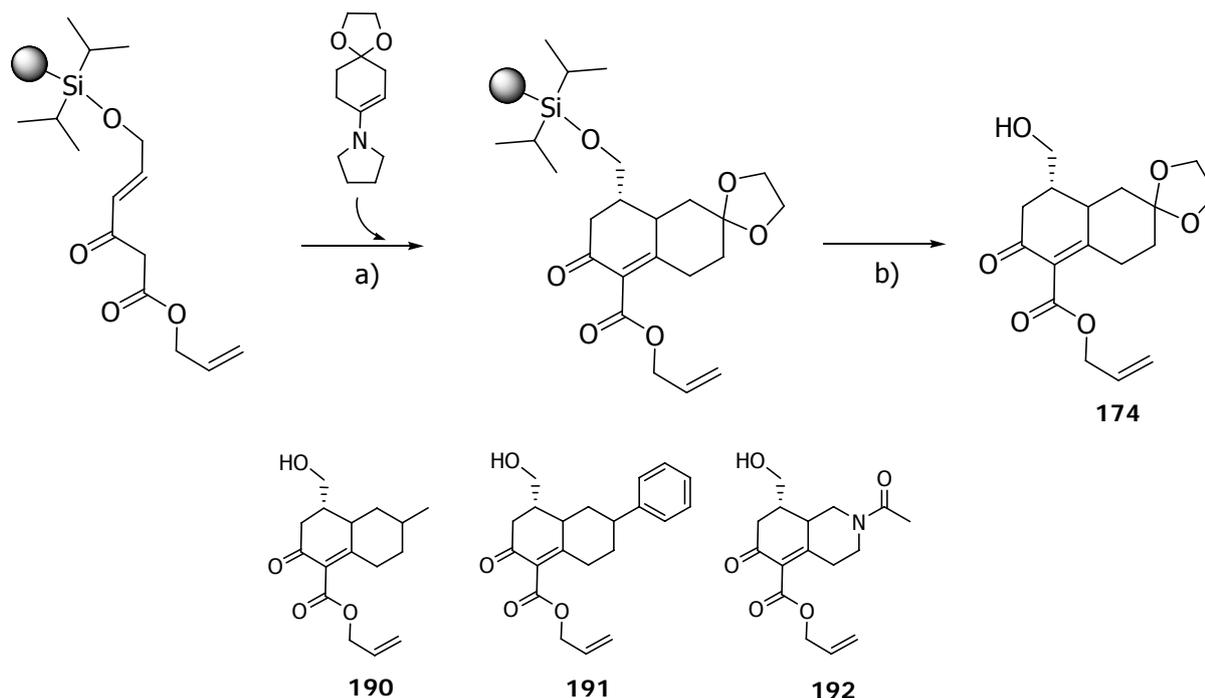
An beiden Harzen wurde die Kette durch eine Aldoreaktion verlängert (Schema 6.95) und anschließend der Alkohol durch IBX bzw. DMP zum Keton oxidiert. Beim Ethylderivat gelang zusätzlich die Kettenverlängerung mittels Roskampreaktion. Durch Spaltung des Wanglinkers mit 5% TFA und des Silyllinkers mit 1M TBAF jeweils in DCM wurden die Alkohole **124** und **134** von der festen Phase abgespalten.



Schema 6.95: Abschluss der Festphasensynthese der Analoga **124** und **134**; a) Aldolreaktion und Oxidation, b) Abspaltung, c) Roskamp- Reaktion

Im ersten Abschnitt der Festphasensynthese gelang die Darstellung der substituierten Analoga von Nazarov Reagenz **124** und **134** an 2 unterschiedlichen Linkern in einer Ausbeute von 16 und 18% (6 Stufen). Neben der eigentlichen Synthese konnten zudem Vorschriften zur qualitativen und quantitativen Beladung des Harzes optimiert werden.

Für die Übertragung der Robinson-Anellierung auf die feste Phase waren Vorversuche nötig. Zuerst wurden das Lösungsmittel (Zusatz Dioxan zur Verbesserung der Quelleigenschaften, Dioxan/MeOH:3/1) und die Reaktionsbedingungen (Zusatz von DBU oder NaOMe statt Wasser) genauer untersucht. Es folgte der Nachweis, dass die Reaktion auch in verdünnten Lösungen (0.1–1 mmol/ml) abläuft. Die freigesetzte OH-Gruppe aus dem substituierten Analoga von Nazarov Reagenz wurde mittels eines Silyllinkers zur Verbindung **188** an die feste Phase gebunden (Schema 6.96). Anschließend gelang im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal die Durchführung der Robinson-Anellierung an der festen Phase: Das Enamin wurde in Lösung erzeugt und zur weiteren Umsetzung zum gequollen Harz gegeben. Durch Reaktionsführung bei 50°C und 44h Reaktionsdauer konnte das festphasengebundene Dekalin **189** erhalten und mit TBAF in THF zum Produkt **174** abgespalten werden. Die Festphasenreaktion konnte mit 3 weiteren Cyclohexanonanaloga zu den Dekalinen **190/191** und aus 2-Acetylpiperidon zum Isochinolin **192** (Ausbeute 28-37%) durchgeführt werden. Protonen charakteristischer Gruppen der festphasengebundenen Verbindungen (Me-, Acetal-, Acetyl-) wurden im MAS-NMR detektiert.



Schema 6.96: Robinson- Anellierung an der festen Phase; a) 10Äquiv. Enamin, MeOH/ Dioxan:3/1, 20h, 3Äquiv. Base, 24h, b) 1M TBAF in THF über Nacht

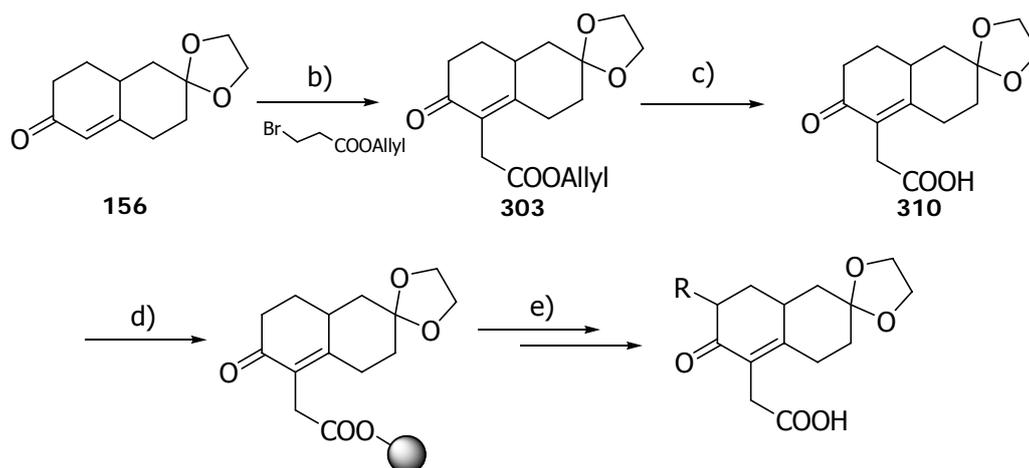
Derivatisierung

Bei der Entwicklung einer Synthesestrategie ist es von enormer Bedeutung, dass sich verwendete Schutzgruppe wieder entfernen und generell die synthetisierten Grundgerüste weiter umsetzen lassen. Es wurden zum einen Bedingungen zum Abspalten der Schutzgruppen entwickelt (TBS, Ethylenacetal, MOM, BOC) und optimiert.

Zusätzlich gelang nach der Entschützung der Aminfunktionen sowohl bei den Aminodekalinen als auch bei den Hexahydrochinolinen die Kupplung mit Fmoc-Glycin und damit der Zugang zu komplett neuen Derivaten. An einigen Beispielen wurde die Derivatisierung durch Substitution der Doppelbindung mit Bromiden entwickelt und durchgeführt. Dadurch konnten gesättigte und ungesättigte Alkylketten sowie aromatische Substituenten eingeführt werden.

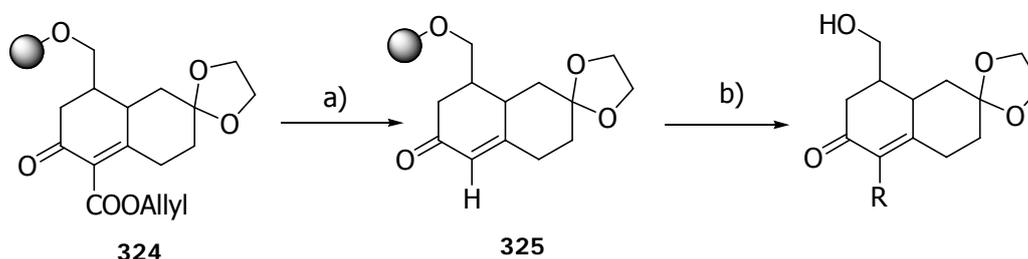
Um für weitere Derivatisierungen die Vorteile der Festphasensynthese nutzen zu können, wurden im letzten Teil der Arbeit Methoden zur Anbindung der Dekaline an die feste Phase entwickelt,

Die eine Möglichkeit beinhaltet die Entschützung und Anbindung über Säurefunktion, jedoch folgte bei α -Ketoestern selbst auf die milde Spaltung des Allylestere die spontane Decarboxylierung. Mittels eines neuen Bausteines dargestellt und mittels der entwickelten Substitutionsbedingungen wurde Derivat **303** und 5 weitere um eine CH_2 -Einheit verlängerten Derivate dargestellt (Schema 6.97). Daraus konnte die Carbonsäure freigesetzt werden. Als Beispiel wurde **310** an eine Wang-Linker gebunden und konnte mittels Aldolreaktion weiter derivatisiert und weitere 20 Analoga abgespalten werden.



Schema 6.97: Festphasenumsetzung I; a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, RT, über Nacht, b) LDA, THF, -78°C -RT, c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, DMSO, THF, RT, 5h, d) DIAD, THF, 3h, e) LDA, Aldehyd (R-), THF, Abspaltung: TFA in DCM

Die zweite Möglichkeit nutzte die Anbindung der Derivate über die Hydroxygruppe. Auch hier gelang es, als Beispiel das Derivat **161** an den Wang-Linker zu binden, der Ester wurde gespalten und das decarboxylierte Produkt **311** unterschiedliche Bromide RBr (R-, Schema 6.98) substituiert.



Schema 6.98 Festphasenumsetzung II, a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, 60°C , b) KH, THF, RBr, RT

Das entwickelte Verfahren konnte demnach nicht nur zum Aufbau von Dekalinen und Analoga genutzt werden, diese Grundgerüste konnten auch auf verschiedenste Weise weiter derivatisiert werden.

Biochemische Untersuchungen

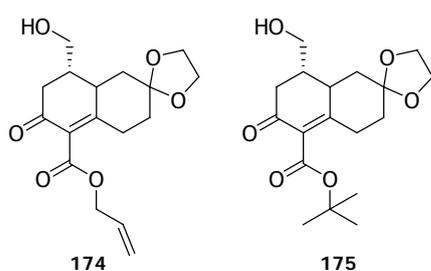


Abbildung 6.22: Verbindung 174 und 175

Es wurde bereits begonnen, die dargestellte Bibliothek einer biologischen Evaluierung zu unterziehen, für 50 Verbindungen lagen während und zum Ende der Arbeit schon Ergebnisse vor. Es zeigte sich bei einigen Verbindungen keine Inhibierung sondern eine Aktivierung des Enzyms. Dieses überraschende Ergebnisse soll mit ähnlichen Verbindungen überprüft werden, weitere Analoga wurden im letzten Teil der Arbeit an der festen Phase dargestellt, die Ergebnisse lagen zum Ende der Arbeit

aber noch nicht vor. In Cytotoxizitätstest (HeLa Zellen) zeigten sich besonders Verbindungen **174** und **175** aktiv und für **175** wurde ein IC_{50} -Wert von $11.1 \mu\text{M}$ (+1.5) bestimmt.

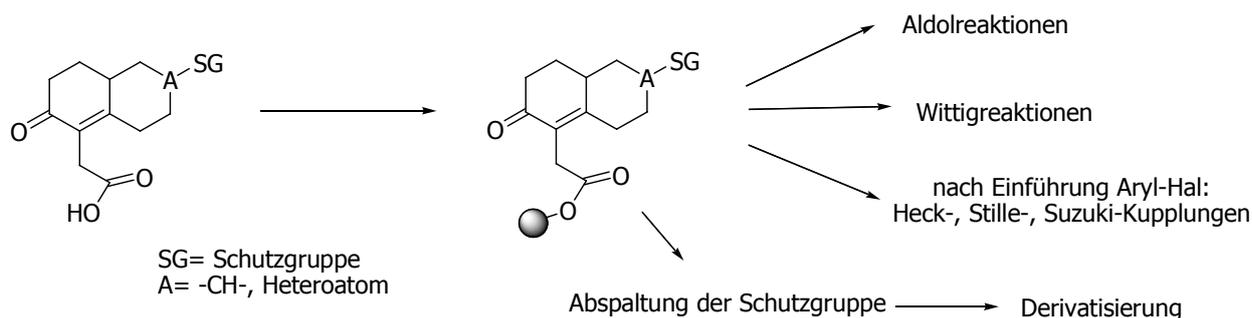
Zusammenfassend gelang der Aufbau eines flexiblen Systems zur Darstellung von Dekalinen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern, das sowohl Lösungs- als auch die Festphasensynthese mit ihren Vorteilen berücksichtigt. In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass die Robinson-Anellierung auch am polymeren Träger durchführbar ist und eine breite Substrattoleranz besitzt. Damit konnte gezeigt werden, dass sich die Reaktion auch in der Kombinatorischen Chemie einen attraktiven Zugang zu zyklischen Verbindungen liefert. Es ist gelungen, ein breites Spektrum an Dekalinen und Analoga darzustellen, Insgesamt wurden neben der Synthese verschiedener Ausgangsstoffe knapp 160 Dekaline bzw. heterozyklische Analoga synthetisiert.

6.1. Ausblick

Im Rahmen der Arbeit wurden ca. 160 Dekaline synthetisiert, die als Grundgerüste bzw. Ausgangsstoffe für eine weitere Derivatisierung genutzt werden können. Das Ziel einer weiteren Arbeit ist der Aufbau einer größeren Bibliothek auf dem bereits ausgearbeiteten Weg. Es wurden bereits mehrere Dekaline synthetisiert, die in parallelen Ansätzen an der festen Phase weiter derivatisiert werden sollten. Zusätzlich sollte die Wahl der Ausgangsstoffe auch aus der biologische Evaluierung erhaltenen Informationen berücksichtigen.

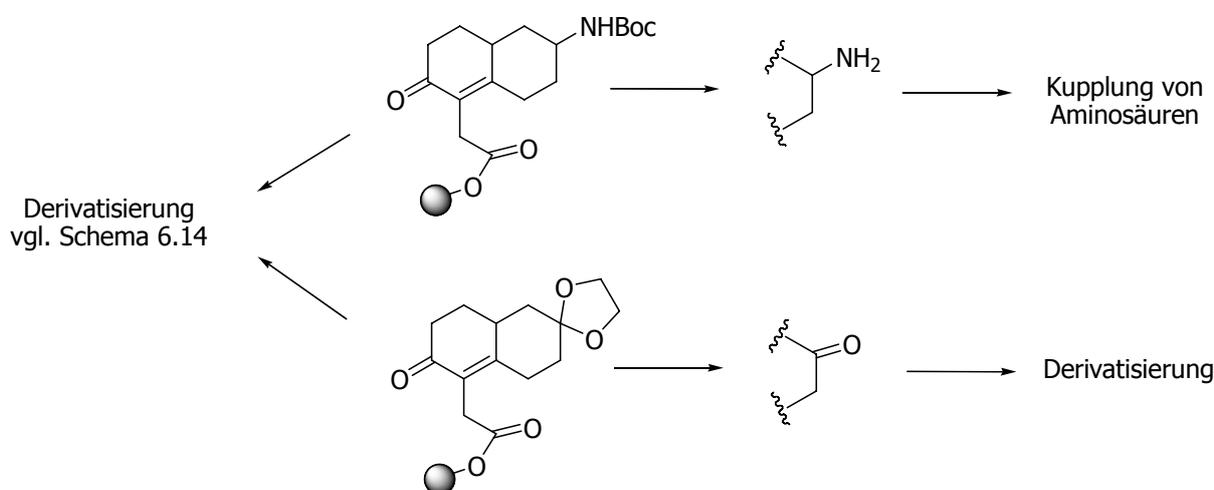
Es ist bereits die Strategie für die Festphasensynthese basierend auf einem Grundgerüst gezeigt und weitere mit einem Linker versehene Verbindungen dargestellt worden. Diese sollte nun in parallelen Versuchen wiederum z.B. an Wang-Harz gebunden und weiteren Umsetzungen unterworfen werden. Damit sollte die Darstellung weitere Derivate auch basierend auf heterozyklischen Analoga möglich sein.

Weiterführende Experimente sollten sich zum einen weiter mit der entwickelten Aldolreaktion beschäftigen, zum anderen lässt sich das Reaktionsspektrum sicherlich ausweiten. In der eigenen Arbeitsgruppe ist bereits gezeigt worden, dass Umsetzungen wie Wittig- oder Grignard-Reaktionen und nach der Einführung von Halogenaromaten auch Heck-, Suzuki- und Stille-Kupplungen an der festen Phase möglich sind (vgl. Schema 6.99).



Schema 6.99: Möglichkeiten zur Derivatisierung

Doch auch die bereits vorhandenen Schutzgruppen könnten entfernt und die funktionellen Gruppen weitere Derivatisierungsmöglichkeiten bieten. Da einige Schutzgruppen nur unter sauren Bedingungen abspaltbar sind, ein Großteil der Derivatisierungen aber unter basischen stattfindet, sollte für einige Derivate ein anderer Linker als der Wang-Linker genutzt werden. Die Verwendung des Hydrazidlinkers, der erst nach Oxidation spaltbar ist, sollte möglich sein. Damit wäre es möglich, auch die dargestellten Aminodekalinone an beiden Ringen weiter zu modifizieren. Damit könnten auch die Vorteile der Festphasensynthese bei Kupplungen mit Aminosäuren genutzt und interessante Derivate dargestellt werden (vgl. Schema 6.100).



Schema 6.100: Derivatisierung an beiden Dekalinringen

Die Ketofunktion am rechten Dekalinring kann auch für eine weitere Derivatisierung genutzt werden, wobei bei diesen Reaktionen die Möglichkeit besteht, auch den rechten Ring weiter zu substituieren.

Die gesamten Reaktionen sollten genutzt werden, um die Dekaline und auch die heterozyklischen Analoga weiter zu verändern. Nach Evaluierung der bisherigen biologischen Ergebnisse besteht die Möglichkeit erstens einen oder mehrere Substituenten einzuführen. Dabei sollte wiederum von der Natur gelernt werden, was bevorzugte Muster sind und diese dann auch in Modifikationen zu verwenden. Es besteht auch die Möglichkeit, mit neuen

Substituenten neue chirale Zentren einzuführen. Zweitens sollten auch Parameter wie Membranpermeabilität oder besonders Löslichkeit der Substanzen beobachtet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reaktionssequenz entwickelt und mit diesem Reaktionssystem besteht die Möglichkeit, Anforderungen an viele Parameter der Moleküle berücksichtigen zu können.

7 Experimenteller Teil

7.1 Messgeräte und Hilfsmittel

Chromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma Merck mit Kieselgel 60 F₂₅₄ verwendet. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlängen 254nm und 366nm und folgende Anfärbereagenzien eingesetzt:^[198]

Reagenz A: 25 g Ammoniummolybdat, 1 g Cer(IV)sulfat und 25 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst in 200 ml Wasser

Reagenz B: 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat und 5 ml 5%ige Natriumhydroxidlösung in 300 ml Wasser

Reagenz C: 12 g Molybdato-phosphorsäure in 250 ml Ethanol

Reagenz D: 45 mg Ninhydrin und 0.45 ml Essigsäure in 150 ml Ethanol

Für die säulenchromatographischen Trennungen wurde Flash-Kieselgel der Korngröße 35-70 µm der Firma Acros verwendet.

Es wurde außerdem ein CombiFlash Sq 16x der Firma Isco unter Nutzung von Kieselgel 30-60 µm der Firma J.T. Baker bzw. 35-70 µm der Firma Acros eingesetzt.

Drehwerte

Die Drehwerte wurden in einem Perkin Elmer Polarimeter 241 gemessen und auf die Natrium-D-Linie extrapoliert. Neben dem verwendeten Lösungsmittel wurde die Konzentration jeweils bei der Probe in c= g/100 ml angegeben.

GC-MS

Die Messungen wurden mittels eines Hewlett Packard HP6890 Gaschromatographen ausgestattet mit einer HP-5MS Säule (Länge 25m, Durchmesser 0.2 mm, Film 0.33 µm) sowie eines HP 5973 Mass Selective Detektors durchgeführt.

GC

Gaschromatographische Trennungen wurden an einem Agilent 6890N Gaschromatographen durch eine Lipodex-E Säule (Länge 25m, Durchmesser 0.2 mm) ausgeführt.

HPLC

Präparative Trennungen wurden mit einer Agilent 1100Series Anlage durchgeführt. Als Säulen wurden entweder eine Nucleosil 102-7 C4 oder eine Nucleodur C18 Säule jeweils von der Firma Macherey-Nagel verwendet. Als Lösungsmittel wurden Milliporewasser bzw. Acetonitril eingesetzt, z.T. versetzt mit 0.1% TFA.

IR

Die Infrarotspektren wurden mit einem Vektor 22 FTIR Gerät der Firma Bruker ausgestattet mit einer Diffuse-Reflexionseinheit (30-0XX) von SpectraTech gemessen. Die Abkürzungen s (strong) und m (medium) bezeichnen die Intensität der Banden.

MS

An einem Finnigan MAT MS70 Gerät wurden EI-(70eV) und FAB-(fast atom bombardement) Messungen durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AC 250	250MHz (^1H)
Bruker AM400	400 MHz (^1H), 100.6 MHz (^{13}C)
Varian Mercury 400 AM400	400 MHz (^1H), 100.6 MHz (^{13}C)

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben, die Kalibrierung erfolgte durch die Signale des Lösungsmittels^[199] bzw. durch Tetramethylsilan als internen Standard. Die Signalmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dubletts), t (Triplet), m (Multiplet), q (quartett) und verbr. (Singulett, breites Signal) abgekürzt.

MAS-NMR-Spektroskopie

Die Messungen wurden an einem Varian Mercury 400 AM400 mit 400 MHz (^1H) vorgenommen. Verwendet wurde ein gHX-nano-probe-Probenkopf, wobei die Spinrate 2.5 KHz betrug.

MALDI

Es wurde ein PerSeptive Biosystems Voyager-DE Pro Massenspektrometer verwendet, dabei wurde DHB als Matrix genutzt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mittels einer Büchi Melting Point B-540 Apparatur bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-VIS-Spektroskopie

UV-Vis Spektren wurden mit Hilfe eines Varian Cary 100 Bio UV-VIS Spektrometer (SN538) aufgenommen. Die Wellenlängen sind bei den jeweiligen Experimenten angegeben.

Chemikalien

Die eingesetzten Chemikalien wurden je nach Verfügbarkeit von den Firmen ABCR, Acros, Aldrich, Fluka, Merck und Novabiochem bezogen. L-Prolin wurde unserer Arbeitsgruppe freundlicherweise von der Firma Degussa zur Verfügung gestellt.

Die als polymere Träger verwendeten Harze wurden von den Firmen Novabiochem und Rapp erworben.

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach Standardverfahren getrocknet.^[198, 200] Alle Reaktionen wurden unter Schutzgas durchgeführt.

BÜCHI-Syncore

Ein Teil der parallel durchgeführten Reaktionen wurde mit Hilfe eines Büchi Syncore Synthesizers (Q-101) ausgeführt, dieses Gerät wurde freundlicherweise von der Firma Büchi zur Verfügung gestellt.



7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

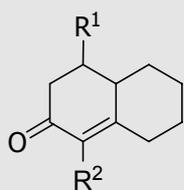
AAV 1 Darstellung von Dekalinen durch Robinson Anellierung

An einem Wasserabscheider werden A mmol (1.2 Äquiv.) des Cyclohexanonderivates mit 6 Äquiv. Pyrrolidin in B ml Toluol unter Rückfluss erhitzt, bis die Enaminbildung abgeschlossen ist (GC-MS Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel und überschüssiges Pyrrolidin im Vakuum abdestilliert (Kühlfallen-Apparatur). Der Rückstand wird unter Argon in C ml trockenem Methanol aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden D mmol (1 Äquiv.) Methylvinylketon bzw. das entsprechende Analogon (siehe Tabelle) gelöst in trockenem Methanol zugetropft und die Lösung E h bei 0°C gerührt, bevor das Eisbad entfernt wird und man weitere F h bei RT rühren lässt.

Es werden G ml Wasser zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach Zutropfen von H ml Eisessig wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand in Wasser und Dichlormethan (~3/1, 10-15 ml/mmol) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase 3-4x mit Dichlormethan extrahiert (DC-Kontrolle der wässrigen Phase) und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt. Die Trennung eventuell entstandener Diastereomere erfolgt mittels präp. HPLC.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	A ml (mg)/ - ml	B ml	C ml	D mg/ ml	E h	F h	G ml	H ml

		D
		eingesetztes Analogon von Nazarov Reagenz
R ¹	R ²	
H	H	Methylvinylketon
H	-CH ₃	Ethylvinylketon
H	-COOR	Analogon von Nazarov-Reagenz 95/96/97
Me	H	Pent-3-en-2-on
2 x Me	H	Mesityloxid
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	Oct-3-en-2-on
Ph-	H	trans-4-Phenylbut-3-en-2-on
TBSO-CH ₂ -	-COOR	substituiertes Analogon von Nazarov-Reagenz 105/106/107

AAV1b Robinson-Anellierung am polymeren Träger

An einem Wasserabscheider werden 10 Äquiv. des Cyclohexanonderivates mit 50 Äquiv. Pyrrolidin in Toluol unter Rückfluss erhitzt bis die Enaminbildung abgeschlossen ist (GC-Kontrolle). Das Lösungsmittel und überschüssiges Pyrrolidin werden über eine Kühlfallenapparatur im Vakuum entfernt. Das Enamin wird in einem Gemisch von Dioxan/MeOH : 3/1 (1ml/mmol) aufgenommen.

Das Harz (1 Äquiv., getrocknet) wird in der notwendigen Menge Dioxan/MeOH : 3/1 gequollen. Anschließend gibt man das gelöste Enamin hinzu und schüttelt 20 h bei 50°C. Anschließend werden 3 Äquiv. Natriummethanolat (bzw. 3 Äquiv. DBU) zugegeben und weitere 24 h bei 50°C geschüttelt. Anschließend wird die Reaktion mit Wasser/ THF gequencht.

Das Harz wird filtriert und 3x mit THF, 3x DCM, 2x (5 sec.!) mit 0.5M HCOOH, 5x mit DCM und abschließend mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zum Abspalten des Produktes werden 2 ml 1M TBAF/ 100 mg Harz zugegeben und über Nacht geschüttelt. Der polymere Träger wird abfiltriert und mehrmals mit Ethylacetat

nachgewaschen. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präp. HPLC.

AAV 2 Entschützung des Ethylidenacetals

Die zu entschützte Verbindung wird in Aceton gelöst und 5 Tropfen Wasser zugegeben. Anschließend werden 1-2 Äquiv. Pyridinium-p-toluolsulfonat zugefügt und das Gemisch für ca. 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase gründlich mit ges. NaHCO_3 -Lösung, mit Wasser, zuletzt mit ges. NaCl -Lösung und trocknet sie über MgSO_4 . Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt -wenn nötig- an Kieselgel chromatographiert.

AAV 3 Beladung von Harzen mit Alkoholen

(a) PS-Chlortritylharz

Zu 1 g in 4-6 ml trockenem Dichlormethan gequollenem Harz (1.5 mmol/g) werden 4 Äquiv. des Alkohols (6 mmol) und 16 Äquiv. DIPEA (Diisopropylethylamin, 24 mmol) zugegeben. Man lässt den Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur schütteln. Das Harz wird 5x mit Dichlormethan, zum Abschluss mit Ethylacetat und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

(b) PS-Wang Harz^[120, 121, 137]

Aktivierung: Zu 1 g in 10-12ml trockenem Dichlormethan gequollenem Harz (1.2 mmol/g) werden 2.25 ml Trichloracetonitril zugegeben und die Suspension auf 0°C abgekühlt. Über 5 Minuten werden tropfenweise 0.15 ml DBU zugegeben und man lässt die orange Lösung 140 Minuten bei 0°C schütteln. Das Harz wird nach der Filtration mehrmals gründlich mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

IR: Die OH-Bande bei $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3450 ist nicht mehr erkennbar, stattdessen zeigt sich durch eine starke CN- Schwingung bei $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1664.

Beladung: Das Harz wird in trockenem Dichlormethan gequollen (8 ml/g). Nach der Zugabe von 2 bzw. 5 Äquiv. an Alkohol lässt man 5 Minuten bei RT schütteln, bevor man 52.5 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugibt. Nachdem der Ansatz über Nacht geschüttelt wurde, wird das Harz 5x mit Dichlormethan, anschließend mit Ethylacetat und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

(c) PS-Wang Harz, Diisopropylsilyllinker^[145]

Das Harz sollte vor dem Beladen gut getrocknet werden und die gesamte Beladung unter Argon durchgeführt werden.

Aktivierung: Zu 1 g Wang Harz (1.2 mmol/g) gequollen in gerade notwendigen Menge trockenem Dichlormethan werden 10 Äquiv. Lutidin, 1 Äquiv. DMAP und 3 Äquiv. Diisopropylsilyldichlorid zugegeben und die Suspension für 3 h bei RT geschüttelt. Das Harz wird 3x mit trockenem Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Beladung: Das Harz wird in wenig trockenem Dichlormethan gequollen und man gibt 10 Äquiv. Lutidin, 1 Äquiv. DMAP und 2 bzw. 5 Äquiv. des Alkohols dazu. Nach Schütteln über Nacht wird wiederum 3x mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

AAV4a qualitative Bestimmung für Hydroxyfunktionen an fester Phase

In einen Spritzenreaktor werden 2-3 mg Harz mit DMF gewaschen. In einem Kolben gibt man zu 5 ml THF 2 Tropfen *N*-Methylmorpholin (NMM) und 1-2 mg Trichlortriazin, gibt die Lösung zum Harz und schüttelt 10 Minuten bei RT.

Währenddessen löst man in 2ml THF 2 Tropfen NMM und 1 mg Alizarin R (Mordant Orange 1). Nachdem man Harz mit DMF gewaschen hat, gibt man diese Lösung zum Harz hinzu und lässt erneut 10 Minuten bei RT schütteln. Anschließend wäscht man das Harz solange mit DMF bis die Lösung klar bleibt und abschließend mit Ethylacetat.

Ein positiver Test wird durch orange-rote Harzkugeln (eventuell Mikroskop benutzen) angezeigt.

AAV4b quantitative Bestimmung von Hydroxyfunktionen an fester Phase (Fmoc-Methode)^[201]

In 4-5 ml trockenem Dichlormethan werden zu 30 mg des mit Alkohol beladenen Harzes 55 mg Fmoc-Cl und 17.4 µl Pyridin gegeben. Das Gemisch wird 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Man filtriert, wäscht mehrmals gründlich mit Dichlormethan und trocknet im Vakuum.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1750 (s, Keton)

Genau 10 mg des trockenen Harzes werden in genau 6 ml einer Lösung DMF/Piperidin : 4/1 für genau 30 Minuten geschüttelt. Von der Lösung wird die UV Absorption bei 290nm in einer Küvette mit 1mm Schichtdicke gemessen.

Da durch die Reaktion mit Fmoc-Cl eine Gewichtszunahme stattfindet, berechnet sich die Beladung an Alkohol nach folgender Formel:

$$C_{\text{Alkohol}} = \frac{A}{(0.825 - 0.2222A)} [\text{mmol} / \text{g}]$$

TMT-Methode^[148]

In einen 10 ml Maßkolben werden 5-10 mg des TMT beladenen Harzes eingewogen und dieser mit 1M HCOOH in DCM aufgefüllt. Man schüttelt diesen für 5 Minuten. Anschließend wird 1 ml (100 µl) dieser orangenen Lösung mit einer 0.1 M p-TsOH·H₂O auf 4 ml verdünnt

und in einer 1 cm Küvette die Absorption bei 484nm bestimmt. Die Beladung des Harzes bestimmt sich aus folgender Formel:

$$C_{Alkohol} = \frac{A}{217.75 \cdot m} [\text{mmol} / \text{g}]$$

m= Masse Harz in g

AAV5a qualitative Bestimmung von Aldehyden an fester Phase /Purpald-Test^[142]

Man lässt 10 mg des Aldehyd-Harzes in ca. 1 ml DMF für 5 Minuten bei RT quellen. Währenddessen löst man 50 mg Purpald in 1 ml 1N NaOH Lösung. Nachdem man das Harz 1x mit Dichlormethan gespült hat, gibt man die Farbstofflösung hinzu und schüttelt für 5 Minuten sehr kräftig bei Raumtemperatur. Abschließend wird 2mal gründlich mit Dichlormethan gewaschen und das Harz für 5-10 Minuten an der Luft (Sauerstoff!) stehen gelassen. Ein positiver Test wird durch intensiv violette, z.T. braune Harzkugeln angezeigt.

AAV5b quantitative Bestimmung von Aldehyden an fester Phase

DNPH-Methode

In einem 100 ml Maßkolben stellt man sich eine Stammlösung aus umkristallisierten 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) in THF (Konzentration c_0 , z.B. 100 mg in 100 ml) her. Genau 10 ml dieser Maßlösung werden mit 20 mg des Aldehydharzes und 5-6 Tropfen TFA bei RT für 2 h geschüttelt.

Für die Bestimmung werden zuerst 1 ml der Stammlösung mit THF auf genau 10 ml verdünnt und in einer 1 mm UV-Küvette die Absorption A_0 bei 350 nm gemessen. Anschließend bestimmt man in gleicher Weise (1 ml der Reaktionslösung verdünnt auf 10 ml) die Absorption A_1 .

Die Beladung des Harzes lässt sich aus der folgenden Formel berechnen:

$$c_{Ald} = \frac{100 \cdot c_0}{m} \left(1 - \frac{A_1}{A_0}\right)$$

m= Masse Harz in g, c_0 = Konzentration der Stammlösung

Es sollte jede Bestimmung in 2 parallelen Ansätzen doppelt durchgeführt werden.

FmPH-Methode^[143]

In 0.5 ml DMF gibt man zu 5 mg des Harzes 3 Äquiv. FmPH*TFA (FmPH: *p*-Fluorenylmethyloxycarbonyl-phenylhydrazin) und 3 Äquiv. DIPEA. Nach Zugabe von 0.5 ml TMOF (Trimethoxyorthoformiat) hält man die Lösung für 30 Minuten bei 80°C. Das Harz wird anschließend je 5x mit DMF, MeOH und wieder mit DMF gewaschen. Anschließend lässt man

1 ml einer Lösung DMF/ Piperidin 1/1 auf das Harz einwirken, sammelt nach 30 Minuten die Lösung in einem 50 ml Maßkolben, wäscht 5x mit je 2 ml der frischer Abspalllösung, sammelt alle Lösungen im Maßkolben und füllt diesen anschließend mit DMF/ Piperidin auf. Von der Lösung wird die Absorption in einer 1 cm Küvette bei 301 nm bestimmt und die Beladung nach folgender Formel bestimmt:

$$c_{\text{Aldehyd}} = \frac{1000 \cdot A \cdot V}{\epsilon \cdot m} [\text{mmol} / \text{g}]$$

A = Adsorption, V = Volumen Maßkolben in ml, $\epsilon = 7800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, m = Masse in mg

AAV6 Substitution an einer Doppelbindung (mit Bromiden)

a) in Lösung

In trockenem THF werden unter Argon aus Diisopropylamin und *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) in 15 Minuten bei 0°C 1.5 Äquiv. LDA hergestellt. Dazu tropft man 1 Äquiv. des Dekalins gelöst in wenig THF langsam dazu und lässt das Gemisch für 1 h bei 0°C rühren. Anschließend werden 2 Äquiv. des Bromides zugegeben, nach 1 h bei 0°C langsam auf RT erwärmt und anschließend für 16 h bei 50°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase gründlich mit Wasser und abschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor man sie mit MgSO₄ trocknet.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

b) an der festen Phase

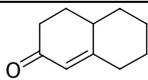
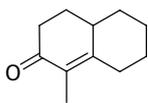
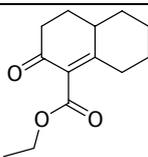
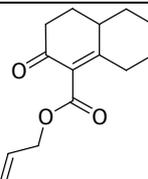
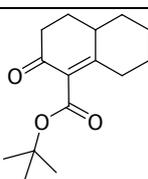
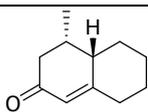
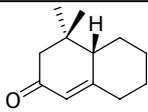
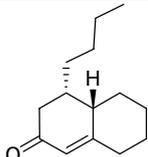
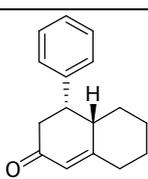
Bei Raumtemperatur wird 1 Äquiv. des Harzes in trockenem THF gequollt. Unter Argon gibt man 5 Äquiv. KH (Dispersion in Öl) hinzu und lässt die Suspension für 1 h bei Raumtemperatur schütteln. Anschließend gibt man 8 Äquiv. des entsprechenden Bromids hinzu. Nach 40 h wird das Harz filtriert, mehrmals mit THF/ H₂O (1/1), THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

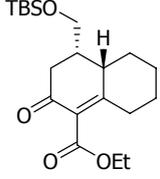
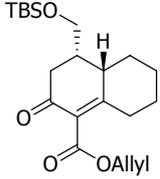
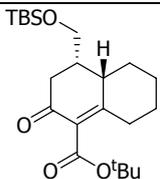
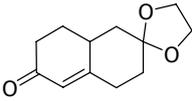
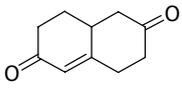
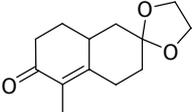
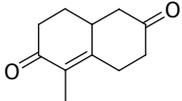
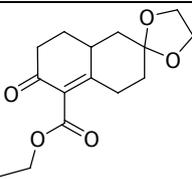
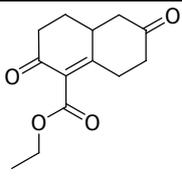
AAV7 Aldolreaktion am polymeren Träger

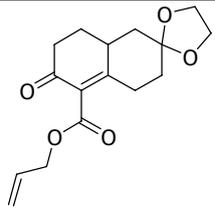
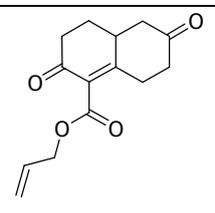
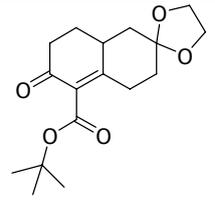
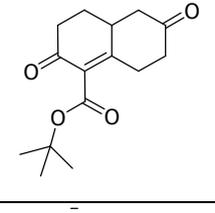
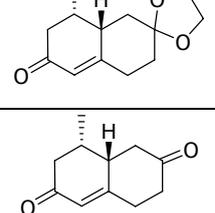
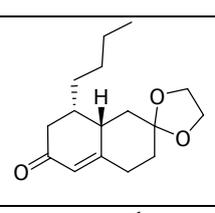
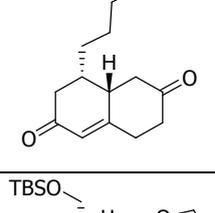
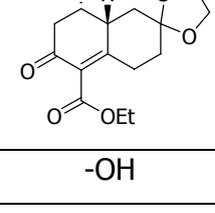
Das Harz sollte vor der Reaktion in trockenem THF gequollt, gut getrocknet und dann unter Argon weiter umgesetzt werden.

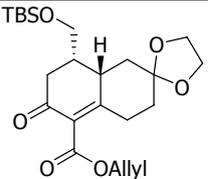
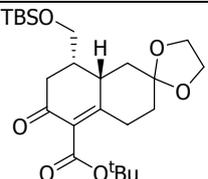
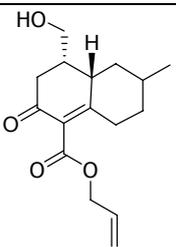
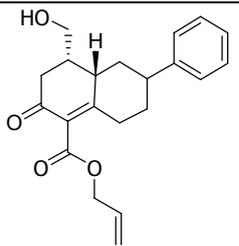
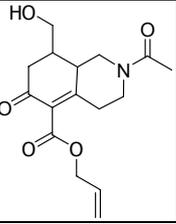
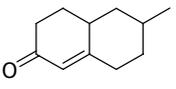
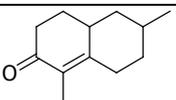
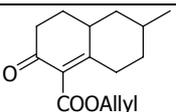
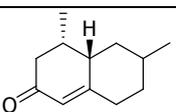
In THF (1ml/ mmol) werden bei 0°C aus Diisopropylamin und *n*-BuLi 10 Äquiv. LDA hergestellt. 1 Äquiv. des Harzes werden in wenig THF gequollt und bei 0°C die LDA-Lösung zugegeben. Nach 40 Minuten werden ebenfalls bei 0°C 12 Äquiv. des Aldehydes zugegeben und man lässt das Gemisch 30 Minuten bei 0°C und 2 h bei RT schütteln. Das Harz wird abfiltriert, jeweils 3x mit THF, DCM/ MeOH : 1/1, MeOH, DCM/ MeOH : 1/1, DCM und Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet.

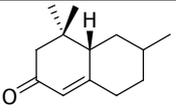
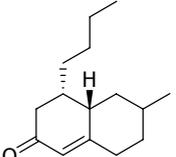
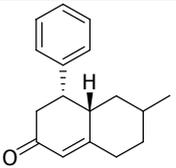
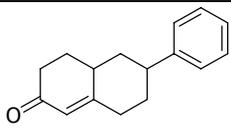
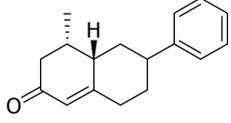
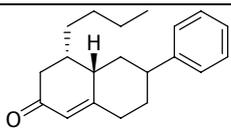
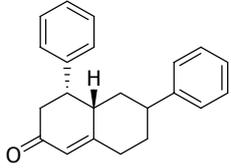
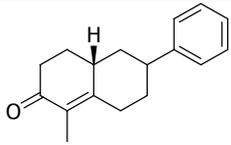
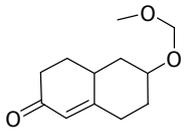
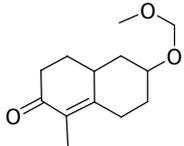
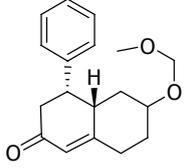
7.3 Tabellarische Übersicht der dargestellten Dekaline

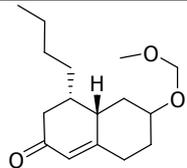
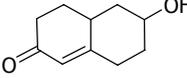
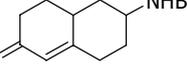
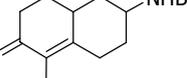
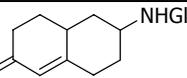
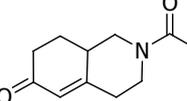
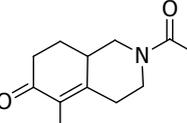
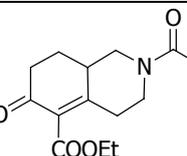
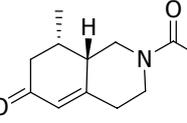
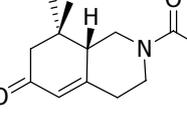
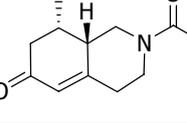
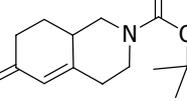
Verbindung	Struktur	Vorschrift	Bemerkungen
137		AAV 1	Lanthan katalysierte Anellierung ^[92]
140		AAV 1	Reaktion des Morpholin-enamins, Zusatz p-TsOH nötig ^[202]
141		AAV 1	Substanz nur beschrieben ^[203]
142		AAV 1	-
143		AAV 1	Synthese ^[204]
145		AAV 1	Synthese, länger t nötig ^[205]
146		AAV 1	Substanz nur beschrieben ^[206]
147		AAV 1	-
148		AAV 1	Lanthan katalysierte Anellierung ^[92]

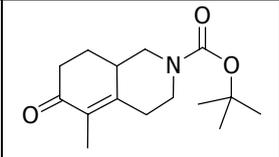
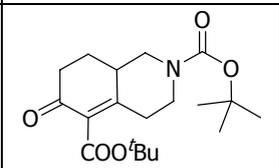
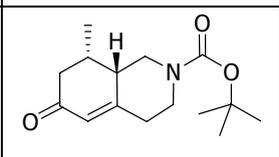
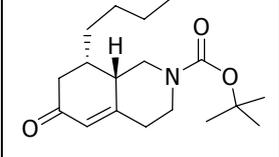
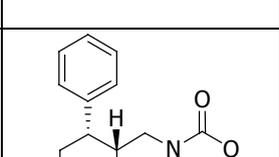
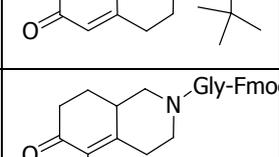
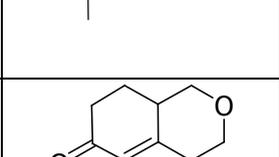
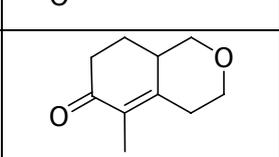
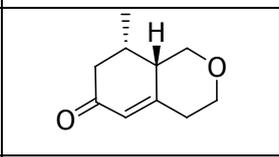
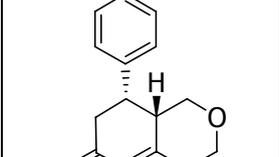
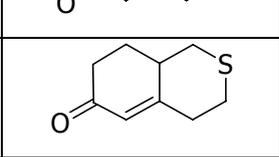
139		AAV 1	-
151	-OH	AAV 1 + Entschützung	-
149		AAV 1	-
152	-OH	AAV 1 + Entschützung	-
150		AAV 1	-
153	-OH	AAV 1 + Entschützung	-
156		AAV 1	Patent in Japan Material für Flüssigkristalle
157		AAV 1 + AAV 2	Reduktion aromatischer Verbindung ^[207]
158		AAV 1	Patent BASF
162		AAV 1 + AAV 2	-
159		AAV 1	Substanz nur beschrieben ^[208]
163		AAV 1 + AAV 2	-

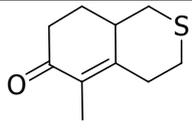
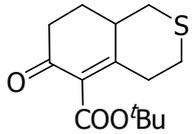
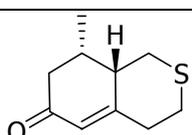
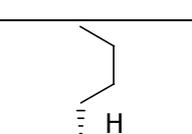
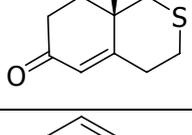
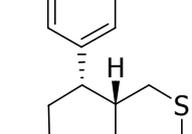
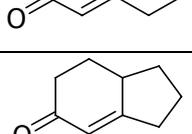
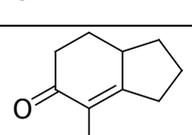
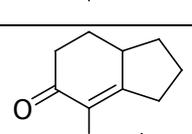
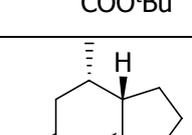
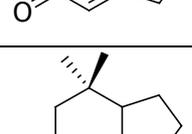
160		AAV 1	-
164		AAV 1 + AAV 2	-
161		AAV 1	-
165		AAV 1 + AAV 2	-
166		AAV 1	-
168		AAV 1 + AAV 2	-
167		AAV 1	-
169		AAV 1 + AAV 2	-
170		AAV 1	-
173	-OH	AAV 1 + Entschützung	-

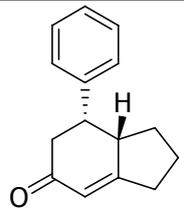
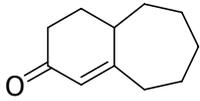
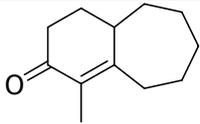
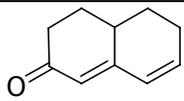
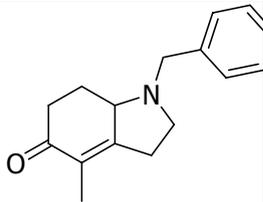
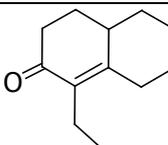
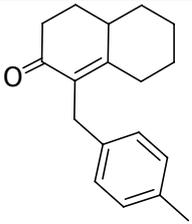
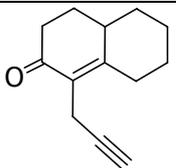
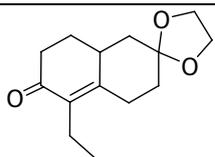
171		AAV 1	-
174	-OH	AAV 1 + Entschützung	-
172		AAV 1	-
175	-OH	AAV 1 + Entschützung	-
190		AAV 1b	-
191		AAV 1b	-
192		AAV 1b	-
195		AAV 1	Reaktion über Silylenolether ^[209]
196		AAV 1	Reaktion über Silylenolether ^[209]
197		AAV 1	-
200		AAV 1	--

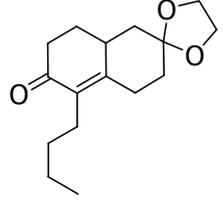
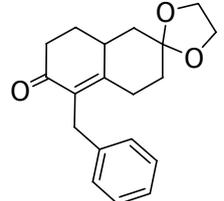
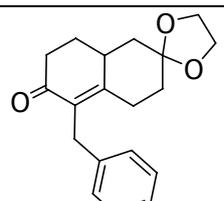
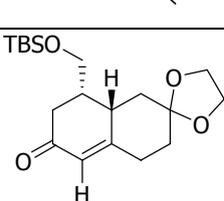
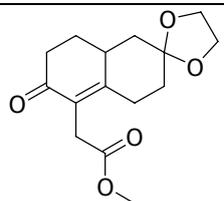
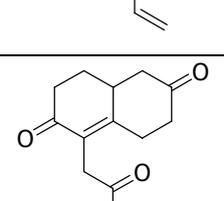
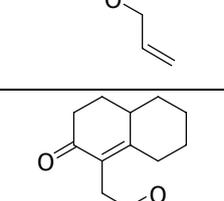
199		AAV 1	--
198		AAV 1	--
201		AAV 1	-
204		AAV 1	Patent Hoffmann-La Roche
205		AAV 1	-
206		AAV 1	-
207		AAV 1	-
208		AAV 1	-
216		AAV 1	-
217		AAV 1	-
219		AAV 1	-

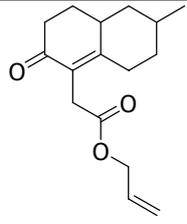
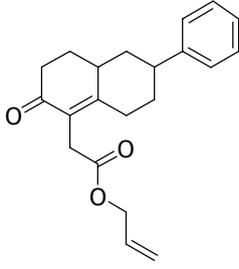
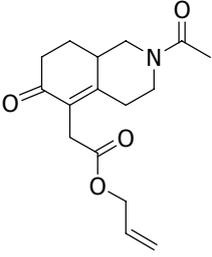
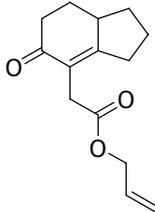
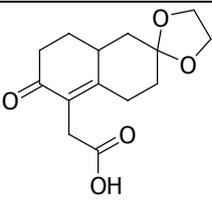
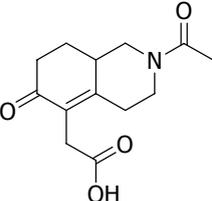
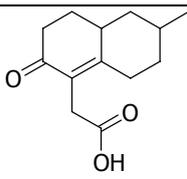
218		AAV 1	-
220		AAV 1 + Entschützung	-
225		-	-
226		-	-
229		-	-
230		AAV 1	mehrstufiger Prozess ^[210]
231		AAV 1	-
231		AAV 1	-
233		AAV 1	-
234		AAV 1	-
232		AAV 1	-
241		AAV 1	Reaktion über Enolat ^[211]

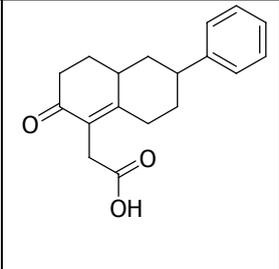
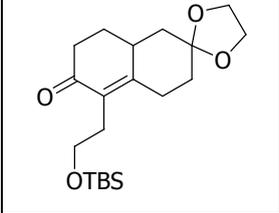
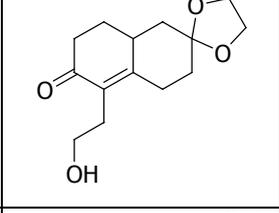
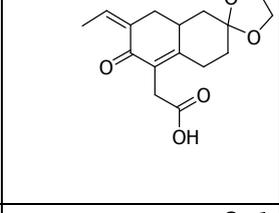
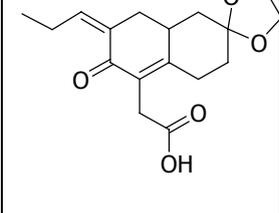
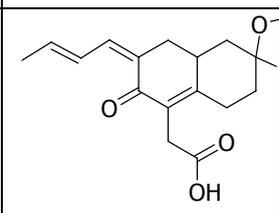
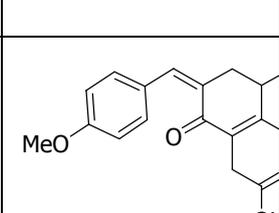
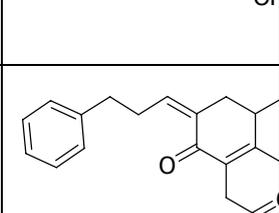
245		AAV 1	-
246		AAV 1	-
242		AAV 1	-
243		AAV 1	-
244		AAV 1	-
248		AAV 1 + Entschützung + Kupplung	-
251		AAV 1	Morpholinamin, mehrstufige Reaktion ^[212]
252		AAV 1	-
253		AAV 1	-
254		AAV 1	-
257		AAV 1	Substanz nur beschrieben

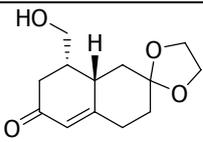
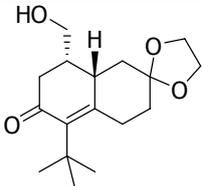
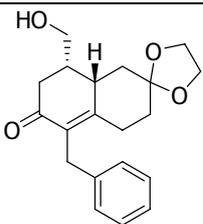
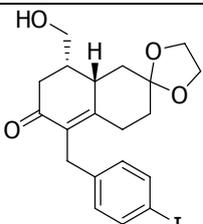
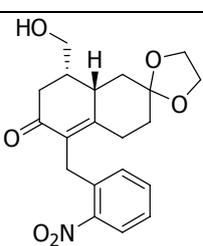
258		AAV 1	-
259		AAV 1	-
261		AAV 1	-
260		AAV 1	-
262		AAV 1	-
265		modifizierte AAV 1	zweistufiger Prozess über Silylenolether ^[213]
266		AAV 1	keine Anellierung bekannt
271		AAV 1	-
267		AAV 1	-
268		AAV 1	Substanz beschrieben ^[214]
269		AAV 1	-

270		AAV 1	Decarboxylierungsreaktion ^[215]
274		AAV 1	mehrstufige Zyklisierung ^[216]
275		AAV 1	-
283		AAV 1	aus aromatischen Vorstufen
286		AAV 1	-
287		AAV 1 + AAV 6	durch Ringschlussreaktion ^[217]
288		AAV 1 + AAV 6	-
289		AAV 1 + AAV 6	-
290		AAV 1 + AAV 6	-

291		AAV 1 + AAV 6	-
292		AAV 1 + AAV 6	-
293		AAV 1 + AAV 6	-
296		AAV 1 + Decarboxylierung	-
303		AAV 1 + AAV 6	-
304		AAV 1 + AAV 6 + AAV 2	-
305		AAV 1 + AAV 6	-

306		AAV 1 + AAV 6	-
307		AAV 1 + AAV 6	-
308		AAV 1 + AAV 6	-
309		AAV 1 + AAV 6	-
310		AAV 1 + AAV 6 + Entschützung	-
311		AAV 1 + AAV 6 + Entschützung	-
312		AAV 1 + AAV 6 + Entschützung	-

313		AAV 1 + AAV 6 + Entschützung	-
316		AAV 1 + AAV 6	-
317		AAV 1 + AAV 6 + Entschützung	-
319		AAV 1 + AAV 6 + AAV 7	-
320		AAV 1 + AAV 6 + AAV 7	-
321		AAV 1 + AAV 6 + AAV 7	-
322		AAV 1 + AAV 6 + AAV 7	-
323		AAV 1 + AAV 6 + AAV 7	-

326		AAV 1 + Entschützung + Decarboxylierung	-
327		AAV 1 + Entschützung + Decarboxylierung + AAV 6	-
328		AAV 1 + Entschützung + Decarboxylierung + AAV 6	-
329		AAV 1 + Entschützung + Decarboxylierung + AAV 6	-
330		AAV 1 + Entschützung + Decarboxylierung + AAV 6	-

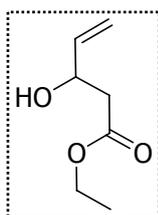
7.4 Versuchsbeschreibungen

7.4.1 Versuche zu 4.2

3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester (92)

Vorschrift:

Unter Argon werden in 400 ml trockenem THF 33.6 ml (240 mmol) Diisopropylamin auf -78°C abgekühlt, langsam 96 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 240 mmol) zugetropft und für 15 Minuten gerührt. Man fügt bei gleicher Temperatur 22.4 ml Essigsäureethylester hinzu und lässt 1 h rühren. Anschließend werden langsam 13.6 ml Acrolein (200 mmol) verdünnt in THF zugegeben, nach 30 Minuten die Reaktion mit 150 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequench und in einen Scheidetrichter überführt wird, der schon 200 ml Ethylacetat enthält. Die wässrige Phase wird noch 3x mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser, anschließend ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat : 5/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 2:1) = 0.32

Ausbeute: 17.1 g (119 mmol, 51%), farbloses Öl

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 144.17 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.92- 5.82 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H) und 5.14 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2-$), 4.56- 4.50 (m, 1H, $-\text{CH-OH}$), 4.17 (dd, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$, 14 Hz), 2.92 (verbreitert, 1H, $-\text{OH}$), 2.53- 2.44 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.26 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.0 ($-\text{C}=\text{O}$), 138.6 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.2 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 68.9 ($-\text{CH-OH}$), 60.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 41.2 ($-\text{CH}_2-$), 14.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3533 (s, OH), 1747 (s, Ester)

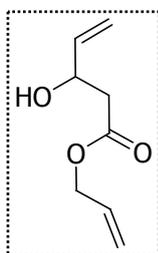
GC-MS (m/z , rel. Int. %): 144 (3)[M], 126 (4)[M- H_2O], 115 (12), 98 (62), 88 (53), 70 (52), 60 (55), 57 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 145.0860 gefunden: 145.0856

Die analytischen Daten (NMR) stimmen mit den Literaturwerten überein.^[127]

3-Hydroxy-pent-4-ensäureallylester (93)**Vorschrift:**

Unter Argon werden in 400 ml trockenem THF 33.6 ml (240 mmol) Diisopropylamin auf 78°C abgekühlt und langsam 96 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 240 mmol) zugetropft und für 15 Minuten gerührt, bevor man bei gleicher Temperatur 24.8 ml Essigsäureallylester hinzufügt und 1 h rühren lässt. Anschließend wird langsam eine Lösung von 13.6 ml Acrolein (200 mmol) in THF zugegeben, nach weiteren 30 Minuten die Reaktion mit 150 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und mit 200 ml Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird noch 3x mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser, anschließend ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat : 5/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.32

Ausbeute: 21.1 g (135 mmol, 65%), farbloses Öl

C₈H₁₂O₃

M = 156.18 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.91- 5.83 (m, 2H, 2x -CH=CH₂), 5.32 (ddd, 2H, *J* = 2 Hz, 3 Hz, 17 Hz, 2H, -CH=CH₂), 5.24 (dd, 1H, *J* = 1 Hz, 10 Hz) und 5.15 (d, *J* = 11 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2H, -CH₂-, Allyl), 4.58- 4.50 (m, 1H, -CH-OH), 2.93 (verbreitert, 1H, -OH), 2.60- 2.52 (m, 2H, -CH₂-CO-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.6 (-C=O), 138.5 (-CH=CH₂), 131.6 (-CH=CH₂, Allyl), 118.5 (-CH=CH₂, Allyl), 115.4 (-CH=CH₂), 68.9 (-CH-OH), 65.4 (-CH₂-, Allyl), 41.2 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3496 (s, OH), 1746 (s, Ester)

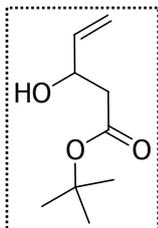
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 155 (2)[M-H], 139 (4), 127 (3), 115 (8), 100 (17), 97 (49), 87 (22), 69 (34), 57 (100)

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 157.17 gefunden: [M+H]⁺: 157.13

3-Hydroxy-pent-4-ensäure-*t*-butylester (94)**Vorschrift:**

Unter Argon werden in 400 ml trockenem THF 33.6 ml (240 mmol) Diisopropylamin auf -78°C abgekühlt, langsam 96 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 240 mmol) zugetropft und für 15 Minuten gerührt bevor man bei gleicher Temperatur 30.8 ml Essigsäure-*t*-butylester hinzutropft und 1 h rühren lässt. Anschließend wird langsam eine Lösung von 13.6 ml

Acrolein (200 mmol) in THF zugegeben, nach weiteren 30 Minuten die Reaktion mit 150 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequench und mit 200 ml Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird noch 3x mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser, anschließend ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/ Ethylacetat : 5/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.4

Ausbeute: 29.6 g (172 mmol, 86%), farbloses Öl

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M = 172.22 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.92- 5.81 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1H) und 5.13 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -), 4.51- 4.44 (m, 1H, $-\text{CH-OH}$), 3.07 (s, verbreitert, 1H, $-\text{OH}$), 2.52- 2.39 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -), 1.45 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.8 ($-\text{C}=\text{O}$), 139.1 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.3 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 81.7 (quatäres C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 69.4 ($-\text{CH-OH}$), 42.5 ($-\text{CH}_2$ -), 28.5 (3x $-\text{CH}_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3477 (s, OH), 1702 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 173 (2)[M+H], 154 (1), 116 (17), 98 (20), 81 (4), 70 (9), 57 (100)

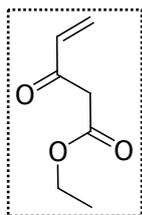
HRMS [FAB/LR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 173.11 gefunden: 173.09

Die analytischen Daten (NMR) stimmen mit den Literaturwerten überein.^[127]

3-Oxo-pent-4-ensäureethylester (95)

Vorschrift:

Unter Argon kühlt man in einem Eisbad 11.15 g Chromoxid (CrO_3 , 112 mmol) ab und tropft langsam 7.35 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Man quencht den Ansatz mit ca. 55 ml dest. Wasser. Diese Lösung wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 14.4 g (100 mmol) 3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester in Aceton überführt und die Mischung für 4 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird der Überschuss des Reagenzes vorsichtig mit Methanol gequench, die Lösung mit Diethylether verdünnt und nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl -Lösung die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt an Kieselgel (Cyclohexan/ Ethylacetat : 20/1) chromatographiert.



$R_f(\text{CH}/\text{EE} : \text{V}/\text{V} : 2/1) = 0.53$

Ausbeute: 7.7 g (54 mmol, 54%), farbloses Öl, die Ketoform liegt in einem 2:1 Verhältnis mit der Enolform vor.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$

$M = 142, 15 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.78 (s, 0.33H, -C-OH), 6.44 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 0.33H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.39 (d, $J = 11\text{Hz}$, 0.66H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.28 (m, 0.66H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.24 (s, 0.33H, -C(OH)=CH-), 6.10 (m, 0.66H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 5.54 (m, 0.33H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 5.06 (m, 0.33H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 4.19 (m, 2H, - CH_2 -, Ethylester), 3.62 (s, 1.32H, -CO- CH_2 -), 1.27 (m, 3H, - CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 192.30 (-C=O), 172.5 (=C-OH), 168.4 (-COOEt), 167.0 (-COOEt), 135.6 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 131.1 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 130.0 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 122.4 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 91.8 (-C(OH)=CH-), 61.5 und 60.3 (- CH_2 -, Ethylester), 46.5 (-CO- CH_2 -), 14.4 und 14.2 (je - CH_3 , Ethylester)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2983 (s, CH-Schwingungen), 1739 (s, Ester)

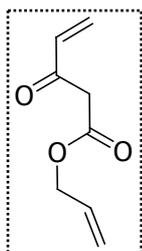
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 142 (56)[M], 114 (37), 97 (49), 87 (20), 69 (55), 55 (100)

Die analytischen Daten (NMR) stimmen mit den Literaturwerten überein.^[127]

3-Oxo-pent-4-ensäureallylester (96)

Vorschrift:

Unter Argon kühlt man in einem Eisbad 1.12 g Chromoxid (CrO_3 , 11.2 mmol) ab und tropft langsam 0.74 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Man quencht den Ansatz mit ca. 6 ml dest. Wasser. Diese Lösung wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.50 g (10 mmol) 3-Hydroxy-pent-4-ensäureallylester in Aceton überführt und die Mischung für 4 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird der Überschuss des Reagenzes vorsichtig mit Methanol gequencht, die Lösung mit Diethylether verdünnt und nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt an Kieselgel (Cyclohexan/ Ethylacetat : 20/1) chromatographiert.



$R_f(\text{CH}/\text{EE} : \text{V}/\text{V} : 2/1) = 0.55$

Ausbeute: 0.99 g (6.4 mmol, 64%), farbloses Öl, die Ketoform liegt mit der Enolform im Verhältnis 0.65:1 vor.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$

$M = 154.16 \text{ g/mol}$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 11.70 (s, 0.6 H, -COH), 6.43 (dd, *J* = 10 Hz, 17 Hz, 0.4H, -CH=CH₂), 6.27 (d, *J* = 17 Hz, 0.4H, -CH=CH₂), 6.13- 6.08 (m, 1H), 5.99- 5.85 (m, 1H, -CH=CH₂, Allyl), 5.56 (dd, *J* = 5 Hz, 7 Hz, 0.8H, -CH=CH₂, Allyl), 5.33 (dt, *J* = 1 Hz, 17 Hz, 1.2H, -CH=CH₂), 5.25 (dd, *J* = 1 Hz, 10 Hz, 1.2H, -CH=CH₂), 4.68- 4.62 (m, 2H, -CH₂-, Allyl), 3.66 (s, 0.8H, -CH₂-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 192.4 (-C=O), 172.3 (-C-OH), 169.0 (-COOAllyl), 166.8 (-COOAllyl), 135.7 (-CH=CH₂), 132.0 (-CH=CH₂), 131.5 (-CH=CH₂), 131.2 (-CH=CH₂), 130.3 (=CH₂), 122.8 (=CH₂), 118.8 (=CH₂), 118.4 (=CH₂), 91.6 (-C=C-OH), 66.0 (-CH₂-, Allyl), 64.8 (=CH₂, Allyl), 46.3 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 1761 (s, Ester)

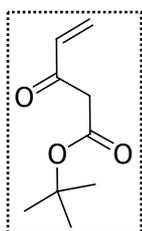
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 155 (2)[M+H], 139 (3), 115 (8), 97 (53), 87 (16), 69 (18), 57 (100)

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 155.07 gefunden: [M+H]⁺: 155.05

3-Oxo-pent-4-ensäure-*t*-butylester (97)

Vorschrift:

Unter Argon kühlt man in einem Eisbad 1.12 g Chromoxid (CrO₃, 11.2 mmol) ab und tropft langsam 0.74 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Man quencht den Ansatz mit ca. 6 ml dest. Wasser. Diese Lösung wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.73 g (10 mmol) 3-Hydroxy-pent-4-ensäure-*t*-butylester in Aceton überführt und die Mischung für 4 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird der Überschuss des Reagenzes vorsichtig mit Methanol gequencht, der Ansatz mit Diethylether verdünnt und nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat : 20/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.64

Ausbeute: 1.24 g (7.3 mmol, 73%), hellgelbes Öl

C₉H₁₄O₃

M= 170.21 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 11.91 (s, 0.45H, -C-OH), 6.40 (dd, *J* = 10 Hz, 18 Hz, 0.55H, CH₂=CH-), 6.25 (d, *J* = 18 Hz, 0.55H, CH₂=CH-), 6.05 (d, *J* = 6 Hz, 0.9H, CH₂=CH-C(OH)=CH-), 5.93 (d, *J* = 10 Hz, 0.55H, CH₂=CH-), 5.48 (t, *J* = 6 Hz, 12 Hz, 0.45H, CH₂=CH-), 4.98 (s, 0.45H, -CH₂-), 3.52 (s, 1.10H, -CH₂-), 1.49 (s, 4.05H, -C(CH₃)₃), 1.45 (s, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 192.8 (-C=O), 172.3 (=C-OH), 167.9 (-COO^tBu), 166.2 (-COO^tBu), 135.7 (CH₂=CH-), 131.2 (CH₂=CH-), 129.6 (CH₂=CH-), 121.8 (CH₂=CH-), 93.4 (-C(OH)=CH-), 82.0 und 81.1 (-C(CH₃)₃), 47.9 (-CO-CH₂-), 28.4 und 28.0 (-C(CH₃)₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2981 (s, CH-Schwingungen), 1726 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 170 (2)[M], 152 (3), 115 (16), 97 (50), 70 (9), 57 (100)

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 173.11 gefunden: [M+H]⁺: 173.05

Die analytischen Daten (NMR) stimmen mit den Literaturwerten überein.^[127]

cis-4-(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy-but-2-en-1-ol (99)

Vorschrift:

Zu einer Lösung von 10 g (0.114 mol) *cis*-But-2-en-1,4-diol in 500 ml trockenem THF werden unter Argon und bei 0°C 45,5 ml einer *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 0.114 mol) langsam unter kräftigem Rühren zugetropft und die Lösung 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 17.1 g TBDMS-Cl (0.114 mol) in 50 ml zugetropft, 2h bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wird mit 100 ml ges. NH₄Cl Lösung gequencht, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 3x mal mit 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel: Cyclohexan/Ethylacetat : 10/1, später 4/1) gereinigt. Alternativ kann die Aufreinigung durch Destillation erfolgen (Siedepunkt: 50°C/ 3 mbar).

R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.45

Ausbeute: 22.72 g (0.112 mol, 98%), farblose Flüssigkeit



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.76-5.57 (m, 2H, -CH=CH-), 4.22 (d, *J* = 6 Hz, 2H, -CH₂), 4.13 (d, *J* = 6 Hz, 2H, -CH₂), 3.21 (verbreitert, 1H, -OH), 0.88 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.06 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 131.0 (HOCH₂-CH=CH-), 130.0 (-CH=CH-CH₂-OTBS), 59.4(-CH₂-O-Si-), 58.4(-CH₂-OH), 25.8 (3x CH₃, TBS), 18.2 (quartäres C, TBS), -5.3 (2x CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3350 (s, OH), 2959 (s, CH-Schwingungen)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 184 [M⁺-H₂O](12), 171 (65), 145 [M⁺-^tBu](24), 75 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M-OH]⁺: 185.1362 gefunden: 185.1356

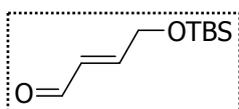
trans*-4-(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy-2-butenal (100)*Vorschrift:**

Eine Lösung von 4.6 ml Oxalylchlorid (5.5 g, 67 mmol) in 300 ml trockenem Dichlormethan wird unter Argon auf -78°C gekühlt. Ohne dass die Innentemperatur über -60°C steigt, werden 5.3 ml DMSO zugetropft und der Ansatz 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 10 g (50 mmol) *cis*-4-((*tert*-Butylsilyl)oxy)-2-buten-1-ol gelöst in 40 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 20 Minuten werden 18,4 ml Triethylamin zugetropft und nach 30 Minuten das Kühlbad gegen ein Eisbad ausgetauscht und weitere 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird mit 500 ml Ethylacetat verdünnt, die organische Phase mit dest. Wasser, anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Das erhaltene Gemisch an *cis*- und *trans*-Isomer gelöst in 100 ml Dichlormethan wird mit 532 mg *p*-Toluensulfonsäure versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 600 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit je 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird das Produkt an Kieselgel (Cyclohexan/Diethylether : 30/1, später 9/1) chromatographiert.

R_f (CH/Diethylether : V/V : 9/1) = 0.22

Ausbeute: 8.0 g (40 mmol, 80%), leicht gelbes Öl



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 200.4 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.60 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, -CHO), 6.88 (dt, $J = 3 \text{ Hz}$, 15 Hz, 1H, -CH=CH-CHO), 6.42 (ddt, $J = 2 \text{ Hz}$, 8 Hz, 15 Hz, 1H, -CH=CH-CHO), 4.45 (dd, $J = 2 \text{ Hz}$, 3 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH-), 0.92 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.09 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 193.1 (-CHO), 156.3 (-CH=CH-), 130.5 (-CH=CH-), 62.1 (-CH₂-O-Si-), 25.7 (3x -CH₃, TBS), 18.2 (quartäres C, TBS), -5.59 (2x -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2956 (s, CH-Schwingungen), 1697 (s, CHO)

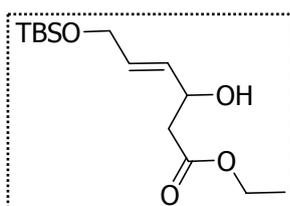
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 200 (M^+), 143 (M^tBu), 75

HRMS [FAB/HR]	berechnet: $[\text{M}]^+$: 200.1233	gefunden: 200.1208
	$[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1313	gefunden: 201.1307

3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyl)oxy-hex-4-ensäureethylester (102)**Vorschrift:**

Zu einer Lösung von 7.65 ml (54.5 mmol) Diisopropylamin in 500 ml trockenem THF werden bei -78°C unter Argon 21.8 ml *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 54.5 mmol) getropft und 25

Minuten gerührt. Dazu werden 4 ml Ethylacetat getropft (die Innentemperatur sollte unter -60°C bleiben), nach 50 Minuten eine Lösung von 9 g *trans*-4-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-butenal (45 mmol) in trockenem THF zugetropft und weitere 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wird mit NH_4Cl -Lösung gequench und mit 150 ml Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat: 20/1, später 4/1) gereinigt.



R_f (CH/EE : V/V : 7/3) = 0.37

Ausbeute: 11.18 g (38.8 mmol, 86%), farbloses Öl

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$

$M = 288.5 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.83- 5.75 (dtd, $J = 1 \text{ Hz}, 4 \text{ Hz}, 16 \text{ Hz}, 1\text{H}, -\text{CH}=\text{CH}$), 5.71- 5.65 (ddt, $J = 1 \text{ Hz}, 6 \text{ Hz}, 16 \text{ Hz}, 1\text{H}, -\text{CH}=\text{CH}$), 4.54- 4.49 (m, 1H, $-\text{CHOH}$), 4.13- 4.09 (m, 4H, 2x $-\text{CH}_2$), 2.93 (verbreitert, 1H, OH), 2.60- 2.40 (m, 2H, $(-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{COOEt})$), 1.27 (t, $J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}, -\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (s, 9H, 3x $-\text{CH}_3$, TBS), 0.06 (s, 6H, 2x $-\text{CH}_3$, TBS)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.1 ($-\text{COOEt}$), 130.5 ($-\text{C}=\text{C}-$), 130.3 ($-\text{C}=\text{C}-$), 68.1 ($-\text{CHOH}$), 62.8 und 60.5 ($-\text{CH}_2$), 41.5 ($-\text{COH}-\text{CH}_2-\text{COOEt}$), 25.8 (3x $-\text{CH}_3$, TBS), 18.2 (quatäres C, TBS), 14.03 ($-\text{CH}_3$, Ethylester), -5.6 (2x $-\text{CH}_3$, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3479 (s, OH), 2956 (s, CH-Schwingungen), 1740 (s, Ester)

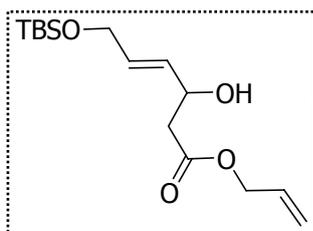
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 270 (18)[$\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$], 231 (52)[M^+-tBu], 75 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 289.1837 gefunden: 289.1852

3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyl)oxy)-hex-4-ensäureallylester (103)

Vorschrift:

Zu einer Lösung von 1.3 ml (9.25 mmol) Diisopropylamin in 75 ml trockenem THF werden bei -78°C unter Argon langsam ($T_{\text{innen}} < -60^{\circ}\text{C}$) 3.7 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 9.25 mmol) zugetropft und für 15 Minuten gerührt. Dazu werden 0.92 ml Essigsäureallylester (8.4 mmol) zugetropft, nach 60 Minuten eine Lösung von 1.52 g *trans*-4-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-butenal (7.59 mmol) in 5 ml trockenem THF langsam zugefügt und 20 Minuten gerührt. Die Reaktion wird mit 40 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequench und mit 150 ml Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird 3x mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat : 5/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.13

Ausbeute: 2.18 g (7.26 mmol, 96%), farblose Flüssigkeit

$C_{15}H_{28}O_4Si$

$M = 300.47$ g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.96- 5.80 (m, 2H, -CH=CH-), 5.73 (ddt, $J = 2$ Hz, 4 Hz, 14 Hz, 1H, -CH=CH₂, Allyl), 5.32 (dd, $J = 1$ Hz, 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.24 (dd, $J = 1$ Hz, 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.61 (m, 3H, -CH₂- Allyl- und -CHOH), 4.18 (m, 2H, -Si-O-CH₂-), 2.88 (verbreitert, 1H, -OH), 2.58 (m, 2H, CHOH-CH₂-COOAllyl), 0.90 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.06 (s, 6H, 2x -CH₃, -TBS)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 172.0 (-COOAllyl), 131.8 (-CH=CH₂, Allyl), 130.9 u. 130.0 (-CH=CH-), 68.2 (-CHOH), 65.4 (-CH₂-, Allyl), 62.9 (TBS-O-CH₂-), 41.4 (-COH-CH₂-COOAllyl), 25.9 (3x -CH₃, TBS), 18.4 (quatäres C, TBS), -5.3 (2x -CH₃, TBS)

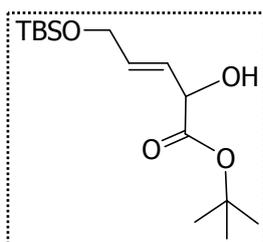
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (s, OH), 2948 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+Na]^+ = 323.1654$ gefunden: 323.1678

3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-ensäure-*t*-butylester (104)

Vorschrift:

Zu einer Lösung von 3.9 ml (27.8 mmol) Diisopropylamin in 50 ml trockenem THF werden bei -78°C unter Argon langsam ($T_{innen} < -60^\circ C$) 11.1 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 27.8 mmol) zugetropft und für 15 Minuten gerührt. Dazu werden 3.4 ml Essigsäure-*tert*-butylester (25.3 mmol) zugetropft, nach 60 Minuten eine Lösung von 14.62 g (23.1 mmol) *trans*-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenal in 5 ml trockenem THF langsam zugefügt und 20 Minuten gerührt. Die Reaktion wird mit 60 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequencht und mit 200 ml Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird noch 3x mit je 120 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/ Ethylacetat: 5/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.24

Ausbeute: 7.12 g (22.5 mmol, 64%), farblose Flüssigkeit

$C_{16}H_{32}O_4Si$

$M = 316.5$ g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.83 (dt, *J* = 1 Hz, 4 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.79 (dt, *J* = 1 Hz, 6 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.54- 4.47 (m, 1H, -CH(OH)-), 4.17 (dt, *J* = 1 Hz, 4 Hz, 2H, -Si-O-CH₂-), 3.12 (verbreitert, 1H, -OH), 2.48- 2.42 (m, 2H, -CHOH-CH₂-COO^tBu), 1.45 (s, 9H, 3x -CH₃, Butyl), 0.89 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.05 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 171.8 (-COO^tBu), 130.5 u. 130.2 (-CH=CH-), 81.3 (-O-C(CH₃)₃), 68.4 (-CHOH), 62.9 (TBSO-CH₂-), 42.3 (-COH-CH₂-COO^tBu), 28.1 (-O-C(CH₃)₃), 25.9 (3x -CH₃, TBS), 18.4 (quatäres C, TBS), -5.3 (2x -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3389 (s, OH), 2856 (s, CH-Schwingungen), 1713 (s, Ester)

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 317.21 gefunden: [M+H]⁺: 317.03

3-Oxo-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-ensäureethylester (105)

Vorschrift:

Vorschrift A:

Zu einer unter Argon gerührten Lösung von 3.7 g, 12.9 mmol 3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-ensäureethylester in 300 ml trockenem Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 22.5 g (258 mmol) Mangandioxid gegeben. Die Suspension wird 12 h gerührt, bevor 100 ml Diethylether zugegeben werden und die Lösung durch Celite filtriert wird. Der Filterkuchen wird gründlich mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, bevor der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Diethylether: 9/1) gereinigt wird.

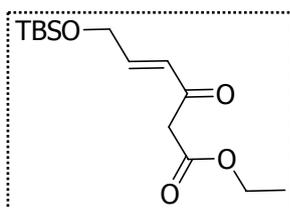
Vorschrift B (IBX, Ansätze < 2 mmol):

Zu 500 mg (1.73 mmol) 3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-ensäureethylester gelöst in 2 ml DMSO wird 1.2 Äquiv. IBX (581 mg, 2.1 mmol) zugefügt. Nach Rühren über Nacht werden 10 ml Wasser zugegeben und die Lösung filtriert. Der Filterkuchen wird gründlich mit THF nachgewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt an Kieselgel (s.o.) chromatographiert.

Vorschrift C (Roskamp Reaktion):

In einem Schlenk-Gefäß werden 19 mg trockenes SnCl₂ eingewogen und unter Argon in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Diese Lösung und insgesamt 0.231 ml Diazoessigsäureethylester werden in Portionen zu 400 mg (E)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenal (2 mmol) gelöst in trockenem Dichlormethan zugetropft und insgesamt 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml ges. NaCl- Lösung extrahiert man die wässrige Phase 2x mit 15 ml Diethylether, trocknet die vereinten organische Phasen über MgSO₄. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/Diethylether : 30/1).

R_f (CH/Diethylether : V/V : 9/1) = 0.37



Ausbeute:

für Ansatz A: 2.0 g (6.97 mmol, 54%)

für Ansatz B: 396 mg (1.1 mmol, 80%)

für Ansatz C: 296 mg (1.03 mmol, 52%)

Der β -Ketoester liegt in einem 2/1 Verhältnis mit der Enolform vor.

$C_{14}H_{26}O_4Si$

M = 286.45 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.84 (d, J = 2 Hz, 0.33H), 6.90 (dt, J = 3 Hz, 16 Hz, 0.67H), 6.67 (dt, J = 4 Hz, 16 Hz, 0.33H), 6.42 (dt, J = 2 Hz, 16 Hz, 0.67H), 6.05 (dq, J = 2 Hz, 15 Hz, 0.33H), 5.02 (s, 0.33H), 4.36 (dd, J = 2 Hz, 3 Hz, 1.34H), 4.32 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 0.66H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 0.66H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 1.34H), 3.57 (s, 1.34H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 1H), 1.24 (q, J = 7 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 4H), 0.06 (s, 2H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 190.8 (K, quartäres C, -C=O), 172.9 (E, -C-OH), 169.0 (K, -COOEt), 167.2 (E, -COOEt), 147.7 (K, -O-CH₂-CH=CH-), 138.72 (E, -O-CH₂-CH=CH-), 127.0 u. 122.6 (-O-CH₂-CH=CH-), 90.9 (E, HO-C=CH-), 62.5 u. 62.1 (-O-CH₂-CH=CH-), 61.2 u. 60.0 (-CH₂-, Ethylester), 47.4 (K, -CO-CH₂-COOEt), 25.8 u. 25.7 (je 2x -CH₃, TBS), 18.3 u. 18.2 (je quartäres C, TBS), 14.2 u. 14.0 (je -CH₃, Ethylester), -5.5 u. -5.5 (je 3x -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (s, CH-Schwingungen), 1735 (s, Ester)

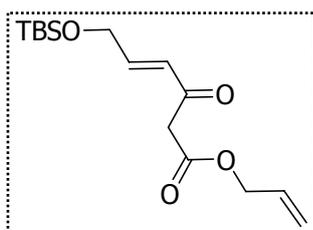
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 286 (12)[M], 229 (20), 75 (100)

HRMS [FAB/HR]	berechnet: $[M^+]$ = 286.1600	gefunden: 286.1600
	$[M+H]^+$ = 287.1680	287.1672

3-Oxo-6-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxy-hex-4-ensäureallylester (106)

Vorschrift:

Zu 2.17 g (7.2 mmol) 3-Hydroxy-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-ensäureallylester gelöst in 300 ml trockenem Dichlormethan werden 20 Äquiv. MnO_2 (12.6 g, 144.6 mmol) gegeben. Die Suspension wird 12 h bei RT gerührt, bevor sie über Celite filtriert wird und der Filterkuchen gründlich mit Aceton gewaschen wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/Diethylether : 9/1).



R_f (CH/Diethylether : V/V : 9/1) = 0.32

Ausbeute: 851 mg (2.9 mmol, 40%), farbloses Öl, die Ketoform liegt in einem 2:1 Verhältnis mit seiner Enolform vor.

$C_{15}H_{26}O_4Si$

$M = 298.5$ g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.76 (d, $J = 2$ Hz, 0.33H), 6.95- 6.89 (dt, $J = 4$ Hz, 16 Hz, 0.67H), 6.73- 6.67 (dt, $J = 4$ Hz, 16 Hz, 0.33H), 6.47- 6.41 (dt, $J = 2$ Hz, 16 Hz, 0.67H), 6.11- 6.05 (dd, $J = 2$ Hz, 15 Hz, 0.33H), 5.98- 5.86 (m, 1H, Allyl), 5.36-5.30 (dq, $J = 2$ Hz, 19 Hz, 0.67H, Allyl), 5.26-5.22 (dq, $J = 2$ Hz, 19 Hz, 0.33H, Allyl), 5.08 (s, 0.33H, -O-C=CH-), 4.38 (dd, $J = 2$ Hz, 3 Hz, 1.34H), 4.34 (dd, $J = 2$ Hz, 4 Hz, 0.66H), 4.19 (q, $J = 7$ Hz, 0.66H), 4.17 (q, $J = 7$ Hz, 1.34H), 0.90 (s, 6H), 0.08 (s, 4H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = Ketoform:

191.7 (=CH-CO-CH₂-), 172.5 (-COOAllyl), 147.9 (-CH=CH-), 139.1 (-CH=CH₂, Allyl), 127.0 (-CH=CH-), 118.2 (-CH=CH₂, Allyl), 64.7 (-CH₂-, Allyl), 62.1 (TBS-O-CH₂-), 47.3 (-CO-CH₂-COOAllyl), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.3 (quatäres C, TBS), -5.5 (2x -CH₃, TBS)

Enolform:

169.4(-CHOH), 167.0 (-COOAllyl), 139.1 (-CH=CH₂, Allyl), 132.1 u. 131.6 (-CH=CH-), 118.7(-CH=CH₂, Allyl), 90.7 (-COH=CH-), 65.9 (-CH₂-, Allyl), 62.1 (TBS-O-CH₂-), 25.9 (3x -CH₃, TBS), 18.4 (quatäres C, TBS), -5.4 (2x -CH₃, TBS)

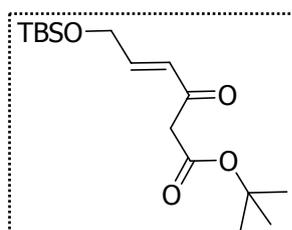
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2970 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+Na]^+ = 321.1497$ gefunden: 321.1524

3-Oxy-6-(*t*-butyldimethylsilyl)oxy-hex-4-ensäure-*t*-butylester (107)

Vorschrift:

Zu 2.17 g (7.2 mmol) von 3-Hydroxy-6-*t*-butyldimethylsilyl)oxy-hex-4-ensäure-*t*-butylester gelöst in 300 ml trockenem Dichlormethan werden 20 Äquiv.. MnO_2 (12.6 g, 144 mmol) zugegeben. Die Suspension wird 12 h bei RT gerührt, bevor sie über Celite filtriert wird und man den Filterkuchen gründlich mit Aceton nachwäscht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/Diethylether : 9/1).



R_f (CH/Diethylether : V/V : 9/1) = 0.35

Ausbeute: 1.27 g (4.03 mmol, 56%), farbloses Öl, die Ketoform liegt in einem 1.33:1 Verhältnis mit seiner Enolform vor.

$C_{16}H_{30}O_4Si$

$M = 314.5$ g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=

Ketoform (1H=1H): 6.67 (dt, *J* = 2 Hz, 15 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.06 (dd, *J* = 2 Hz, 16 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.38- 4.32 (dq, *J* = 3 Hz, 16 Hz, 4H [+2 von Enolform], -Si-O-CH₂-), 3.49 (s, 2H, -CO-CH₂-COO^tBu), 1.49 (s, 9H, 3x -CH₃, ^tBu), 0.91 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.07 (s, 6H, -CH₃, -TBS)

Enolform (0.75H=1H im Molekül): 11.98 (s, 0.75H), 6.93- 6.87 (dt, *J* = 4 Hz, 16 Hz, 0.75H, -CH=CH-), 6.45- 6.40 (dt, *J* = 2 Hz, 16 Hz, 0.75 H, -CH=CH-), 4.97 (s, 0.75H, -COH=CH-), 4.38- 4.32 (dq, *J* = 2.5 Hz, 16 Hz, 4H [2 von Ketoform], -Si-O-CH₂-), 1.45 (s, 9H, 3x -CH₃, ^tBu), 0.92 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.08 (s, 6H, 2x -CH₃, -TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=

Ketoform: 192.5 (=CH-CO-CH₂-), 172.8 (-COO^tBu), 147.3 (-CH=CH-), 127.1 (-CH=CH-), 80.9 (quatäres C, ^tButyl-), 62.2 (TBS-O-CH₂-), 38.8 (-CO-CH₂-COO^tBu), 28.0 (3x -CH₃, ^tBu), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.3 (quatäres C, TBS), -5.5 (2x -CH₃, TBS)

Enolform: 168.5(-CHOH), 166.6 (-COO^tBu), 138.1 u. 138.1 (-CH=CH-), 92.5 (-COH=CH-), 81.8 (quatäres C, ^tBu), 62.5 (TBS-O-CH₂-), 28.3 (3x -CH₃, ^tBu), 25.9 (3x -CH₃, TBS), 18.4 (quatäres C, TBS), -5.4 (2x -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3410 (s,OH), 2968 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 314.1913 gefunden: 314.1924

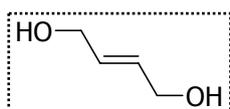
trans-But-2-en-1,4-diol^[134] (111)

Vorschrift:

In 200 ml trockenem THF werden 5.3 g Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Man löst 10 g (0.11 mol) Butin-1,4-diol in ca. 20 ml trockenem THF und überführt die Lösung mittels einer Kanüle unter kräftigem Rühren zu Lösung 1. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz für 18 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man die Lösung erneut ab und quencht den Ansatz vorsichtig mit gesättigter NH₄Cl-Lösung. Der Feststoff wird über Celite abfiltriert und der Filterkuchen gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat : 1/10, später Ethylacetat) gereinigt.

$$R_f \text{ (CH/EE : V/V : 1/10) } = 0.18$$

Ausbeute: 7.02 g (0.08 mol, 72%), farblose Flüssigkeit



C₄H₈O₂

M= 88.10 g/mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.88 (m, 2H, -CH=CH-), 4.17 (m, 4H, -CH₂-), 1.89 (verbreitert, 2H, -OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 130.5 (-CH=CH-), 62.9 (-CH₂-O-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3350 (s, OH), 2959 (s, CH-Schwingungen)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 88 (5)[M], 70 (8), 61 (12), 57 (7), 43 (100)

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

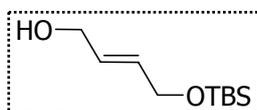
trans-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-but-2-en-1-ol (112)

Vorschrift:

Zu einer Lösung von 441 mg (5 mmol) *trans*-But-2-en-1,4-diol in 20 ml trockenem THF werden bei 0°C 200 mg (5 mmol) NaH (60 Gew% in Öl) gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT tropft man eine Lösung von 0.755 g TBS-Cl in THF zu und lässt weitere 2 h bei RT rühren. Man quencht den Ansatz mit ges. NH₄Cl-Lösung, extrahiert die wässrige Phase 3x mit 60 ml Diethylether und wäscht die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Nachdem die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat : 10/1).

R_f (CH/ EE : V/V : 2/1) = 0.34

Ausbeute: 829 mg (4.1 mmol, 82%), farblose Flüssigkeit



$\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$
M= 202.4 g/mol

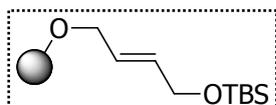
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 5.87 (dt, J = 5 Hz, 11 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.79 (dt, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.18 (d, J = 4 Hz, 2H, -CH₂-), 4.16 (d, J = 5 Hz, 2H, -CH₂-), 1.48 (verbreitert, 1H, -OH), 0.91 (s, 9H, 3x -CH₃), 0.07 (s, 6H, 2x -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 131.0 und 128.9 (-CH=CH-), 63.2 und 63.1 (je -CH₂-), 25.9 (3x -CH₃, TBS), 14.4 (quatäres C, TBS), -5.3 (2x -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3338 (s, OH), 2858 (s, CH-Schwingungen)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 184 [M^+ -H₂O](23), 171 (12), 145 [M^+ -*t*Bu](53), 75 (100)

{*trans*-(1-(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-but-2-en-4-oxy}polystyrol (113)



Vorschrift:

Beladung Wang-Harz: Nach der AAV 3b wird 1 g Harz in trockenem Dichlormethan mit 1.84 ml Trichloracetonitril und 0.11 ml DBU aktiviert und anschließend mit 4 Äquiv. *trans*-(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-but-2-en-1-ol unter Verwendung von 50 μl BF₃·Et₂O beladen.

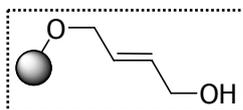
Ausbeute/ Menge: 1.22 g farbloses Harz, die Ausbeute wurde nach Entschützen (s.u.) bestimmt

Beladung Trityl-Harz: Nach der AAV 3a werden 500 mg Harz (1.19 mmol/g) in Dichlormethan mit 4 Äquiv. *trans*-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-but-2-en-1-ol (2.4 mmol, 486 mg) und 16 Äquiv. DIPEA (9.6 mmol, 1.7 ml) 2 Tage bei RT beladen.

Ausbeute/ Menge: 615 mg farbloses Harz, die Ausbeute wurde nach Entschützen (s.u.) bestimmt

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2981 (s, CH-Schwingungen)

{ *trans*-1-Hydroxy-but-2-en-4-oxy- } polystyrol (114)



Vorschrift:

(die Vorschrift kann analog für Wang und Trityl-Harz genutzt werden)

Beladung: Nach der AAV 3b wird 1 g Harz in trockenem Dichlormethan mit 1.84 ml Trichloracetonitril und 0.11 ml DBU aktiviert und anschließend mit 4 Äquiv.. *trans*-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-but-2-en-1-ol unter Verwendung von 50 μ l BF₃·Et₂O beladen.

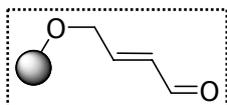
Ausbeute/ Menge: 1.12 g farbloses Harz, 1.01 mmol/ g, die Beladung wurde mittels Fmoc-Methode bestimmt, 84%

Entschützung: Nach 5-10 Minuten Quellzeit in THF werden 610 mg Harz abfiltriert. Anschließend werden 5 Äquiv. TBAF (1M in THF, ca. 3 ml) zugegeben und die Lösung über Nacht bei RT geschüttelt. Das Harz wird jeweils 2x mit THF und DCM, anschließend mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute/ Menge: 550 mg farbloses Harz, 1.065 mmol/ g, die Beladung wurde mittels Fmoc-Methode bestimmt, 90% (über 2 Stufen, Beladung und Entschützung)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3415 (s, OH), 2885 (s, CH-Schwingungen)

{ *trans*-1-Oxy-but-2-en-4-oxy- } polystyrol (118)



Vorschrift:

(die Vorschrift kann analog auch für Wang Harz genutzt werden)

Oxidation mit SO₃·Pyridin: Man lässt das Harz in THF vorquellen. In einem Gemisch aus DMSO/ THF : V/V : 10/1 löst man 4 Äquiv. SO₃·Pyridin sowie 6.65 Äquiv. DIPEA und gibt die

Lösung zum Harz. Man lässt über Nacht bei RT schütteln und wäscht anschließend jeweils 3x mit THF, DCM und MeOH und trocknet im Vakuum.

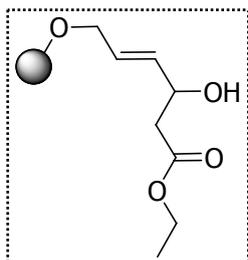
Oxidation mit DMP: Man lässt das Harz in DCM vorquellen und nach Filtration fügt man 5 Äquiv. Dess-Martin Periodan (15 Gew% in DCM) zu. Nach Schütteln über Nacht wird das Harz 5x mit DCM, anschließend mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Oxidation mit IBX: Das Harz wird in THF gequellt und anschließend filtriert. 5 Äquiv. IBX werden in DMSO/THF : V/V : 1/1 gelöst und zum Harz gegeben. Nach Schütteln über Nacht (RT) wird das Harz gründlich jeweils 3x mit DMSO, DMSO/THF : V/V : 1/1, THF, DCM und MeOH gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute/ Menge: 490 mg farbloses Harz (1.01 mmol/g), 95%, die Ausbeute wurde mit der DNPH Methode bestimmt

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2921 (s, CH-Schwingungen), 1695 (s, -CHO)

{3-Hydroxy -hex-4-ensäureethylester-6-oxy}polystyrol (122)



Vorschrift:

(die Vorschrift kann analog auch für Wang Harz genutzt werden)

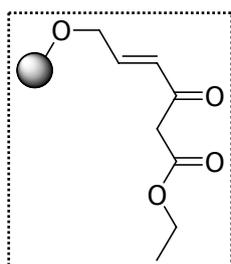
Unter Argon werden bei -78°C 20 Äquiv. des Anions hergestellt:
Zu einer Lösung von 0.61 ml (5.45 mmol) Diisopropylamin in 20 ml trockenem THF werden 1.74 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 5.45 mmol) getropft und 25 Minuten gerührt. Dazu werden 0.32 ml Ethylacetat (4 mmol) getropft (die Innentemperatur sollte unter -60°C bleiben) und die Lösung für weitere 50 Minuten gerührt.

200 mg Harz (1.0 mmol/g) werden in der notwendigen Menge THF gequellt und auf -60°C abgekühlt. Man fügt 0.1 ml BF₃·Et₂O hinzu und lässt 5 Minuten schütteln. Anschließend wird das obige Reagenz zugefügt und nach 6 h bei -60°C lässt man den Ansatz über Nacht langsam auf RT erwärmen. Die Reaktion wird mit THF/Wasser gequencht und das Harz filtriert. Man wäscht gründlich 3x mit THF, DCM und MeOH und trocknet im Vakuum.

Ausbeute/ Menge: 240 mg gelbes Harz (0.8 mmol/g)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3496 (s, OH)

Das Produkt wurde ohne weitere Analysen umgesetzt.

{3-Oxy-hex-4-ensäureethylester-6-oxy}polystyrol (123)**Vorschrift:**

Ansatz (IBX): Man lässt 495 mg {3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester-6-oxy}polystyrol (1 mmol/g) in THF quellen und filtriert das Harz ohne es zu trocknen ab. 6 Äquiv. IBX (2.4 mmol, 671 mg) werden in DMSO/THF 1/1 gelöst und zum Harz gegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei RT geschüttelt und anschließend das Harz gründlich jeweils 3x mit DMSO, DMSO/THF : 1/1, THF, DCM und MeOH gewaschen und das Harz im Vakuum getrocknet.

Ausbeute/ Menge: 480 mg gelbes Harz

IR: ν (cm⁻¹) = 2984 (s, CH-Schwingungen), 1735 (s, Ester)

Das Produkt wurde durch Abspalten mit 3% TFA in DCM nachgewiesen (s.u.).

Ansatz Roskamp: In trockenem DCM werden 143 mg SnCl₂ (insgesamt 2 Äquiv.) gelöst. 348 mg {3-Hydroxy-hex-4-ensäureethylester-6-oxy}polystyrol (1.01 mmol/g) werden in DCM gequell und der gelöste Katalysator und 0.81 g Diazoessigsäureethylester in Portionen über 2 Tage verteilt bei RT zugegeben. Man lässt weitere 2 d schütteln, bevor man das Harz filtriert. Man wäscht gründlich mit je 3x THF, DCM und MeOH und trocknet im Vakuum.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980 (s, CH-Schwingungen), 1735 (s, Ester)

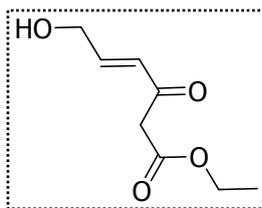
Das Produkt wurde durch Abspalten mit 3% TFA in DCM nachgewiesen (s.u.).

3-Oxo-6-hydroxy-hex-4-ensäureethylester (124)**Vorschrift:**

Zu einer Lösung von 286 mg (1 mmol) 3-Oxo-6-(*t*-butyldimethylsilyl)oxy-hex-4-ensäureethylester in 10 ml trockenem THF werden unter Argon 209 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.1 mmol) gegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, die organische Phase mit dest. Wasser, ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Produkt an Kieselgel (Toluol/Methanol : 8/1) chromatographiert.

Abspalten von der festen Phase:

200 mg Harz werden 3x für jeweils 20 Minuten mit 1 ml einer 3 %igen Lösung von TFA in DCM versetzt. Die vereinten Lösungen werden mit festem Na₂CO₃ neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (~60 mg) wird mittels Säulenchromatographie (Toluol/Methanol : 8/1) gereinigt (6.1 mg, 18% Gesamtausbeute).



R_f (Toluol/Methanol : V/V : 5/1) = 0.22

Ausbeute: 152 mg (0.88 mmol, 88%) farbloses Öl, die Ketoform liegt mit seiner Enolform im Verhältnis 1.8:1 vor.

$C_8H_{12}O_4$

$M = 172.18$ g/mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.86 (s, 0.4H, -OH), 6.96 (dt, $J = 4$ Hz, 16 Hz, 0.64H, HO-CH₂-CH-), 6.73 (dt, $J = 4$ Hz, 16 Hz, 0.36 H, -CH=CH-), 6.46 (dt, $J = 2$ Hz, 16 Hz, 0.64H, -CH=CH-), 6.22 (s, 0.36H, -C(OH)=CH-), 6.07 (d, $J = 16$ Hz, 0.36H, -CH=CH-), 4.38 (q, $J = 2$ Hz, 2H, -CH₂-OH), 4.34 (q, $J = 2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.04 (verbreitert, 2H, -OH), 1.27 (m, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 191.9 (=CH-CO-CH₂-), 170.0 (-COOAllyl), 169.2 (-CHOH), 165.9 (-COOAllyl), 142.0 (-CH=CH-), 138.1 (-CH=CH-), 127.1 und 123.1 (-CH=CH-), 91.4 (-COH=CH-), 61.2 und 60.2 (-CH₂-, Ethyl), 62.2 und 61.5 (H-O-CH₂-), 47.4 (-CO-CH₂-COOethyl), 14.1 und 14.0 (-CH₃, Ethyl)

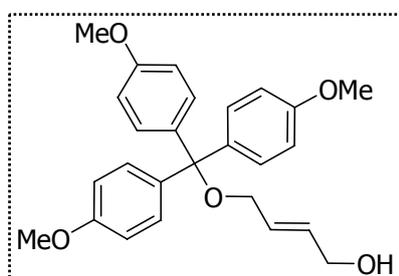
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420 (s, OH)

HRMS [FAB/HR]: berechnet: $[M+H]^+$: 173.0816 gefunden: $[M+H]^+$: 173.0799

trans-(4-(Trimethoxytrityl)oxy-)but-2-en-1-ol (125)

Vorschrift:

Zu einer Lösung von 441 mg (5 mmol) *trans*-But-2-en-1,4-diol in 20 ml trockenem Toluol werden bei 0°C 200 mg (5 mmol) NaH (60 Gew% in Öl) gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT tropft man 1.84 g TMT-Cl gelöst in Toluol/DMF : 1/1 zu und lässt 1 h bei RT rühren. Man verdünnt den Ansatz mit Dichlormethan und wäscht die organische Phase 2x mit ges. NaHCO₃-Lösung, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung. Nachdem die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.20

Ausbeute: 440 mg (1.05 mmol, 21%), oranges Öl

$C_{26}H_{28}O_5$

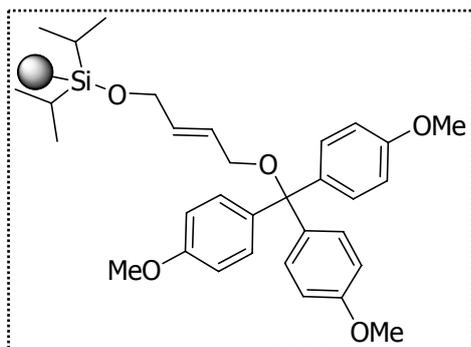
$M = 420.50$ g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Phenyl), 7.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Phenyl), 7.17 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Phenyl), 6.83 (d, $J = 9$ Hz, 4H, Phenyl), 6.75 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Phenyl), 5.79- 5.70 (m, 2H, -CH=CH-), 4.22 (d, $J = 2$ Hz, 2H, -CH₂-), 4.04 (d, $J = 6$ Hz, 2H, -CH₂-), 3.80- 3.74 (m, 9H, -O-CH₃), 2.18 (verbreitert, 1H, -OH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3415 (s, OH), 2837 (s, CH-Schwingungen), 825 (m, subst. Benzol)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 420.1937 gefunden: 420.1908

{ *trans*-1-(Trimethoxytrityloxy)-but-2-en-4-(diisopropylsilyl)oxy } polystyrol (128)



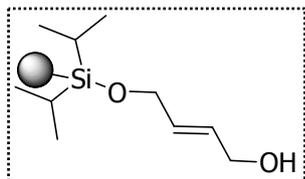
Vorschrift:

Beladung Wang-Harz: Nach der allgemeinen AAV3c werden im ersten Schritt 500 mg Wang-Harz (1.2 mmol/g) mit 580 μ l Lutidin, 61 mg DMAP und 271 μ l Dichlordiisopropylsilan aktiviert und im 2. Schritt mit 440 mg (2 Äquiv.) des Alkohols 125 beladen.

Ausbeute/ Menge: 645 mg, gelbes Harz, die Ausbeute wurde erst nach der Entschützung bestimmt

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2921 (s, CH-Schwingungen)

{ *trans*-1-Hydroxy-but-2-en-4-(diisopropylsilyl)oxy - } polystyrol (129)



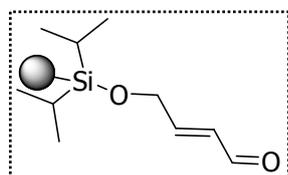
Vorschrift:

200 mg des Harzes werden in Dichlormethan gequollen. Anschließend lässt man eine 0.5 M HCOOH-Lösung in DCM 2x für eine Minute auf das Harz einwirken, bevor man gründlich 6x mit Dichlormethan, 1x mit Ethylacetat wäscht und das Harz im Vakuum trocknet.

Ausbeute/ Menge: 191 mg, farbloses Harz, c= 0.64 mmol/g (2 Stufen, Beladung und Entschützen), die Beladung wurde mit der TMT-Methode (vgl. AAV 4) bestimmt und die Ausbeute daraus berechnet

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3440 (s, OH), 2921 (s, CH-Schwingungen)

{ *trans*-1-Oxy-but-2-en-4-(diisopropylsilyl)oxy- } polystyrol (131)

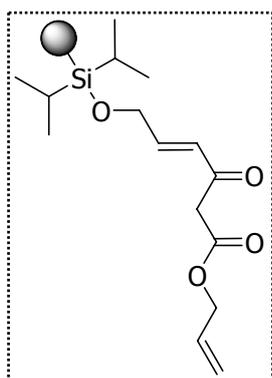


Vorschrift:

Man lässt 191 mg Harz (0.64 mmol/g) in DCM vorquellen und nach Filtration fügt man 5 Äquiv. Dess-Martin Periodan (15 Gew.-% in DCM) zu. Nach 5 h bei RT wird das Harz 5x mit DCM, anschließend mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute/ Menge: 185 mg, farbloses Harz, $c = 0.61 \text{ mmol/g}$ (95%), die Beladung wurde mittels FmPH-Methode (vgl. AAV 4) bestimmt und die Ausbeute daraus berechnet
IR: $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 2934$ (s, CH-Schwingungen), 1700 (s, -CHO)

{3-Oxy-6-(diisopropylsilyl)oxy-hex-4-ensäureallylester-}polystyrol (133)



Unter Argon werden bei -78°C 20 Äquiv. des Anions hergestellt:
 Zu einer Lösung von 0.61 ml (5.45 mmol) in 20 ml trockenem THF 1.74 ml *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 5.45 mmol) getropft und 25 Minuten gerührt. Dazu werden 0.34 ml Essigsäureallylester (4 mmol) gelöst in trockenem THF getropft (die Innentemperatur sollte unter -60°C bleiben) und die Lösung für weitere 50 Minuten gerührt.

330 mg Harz (0.61 mmol/g) werden in der notwendigen Menge THF gequollen und auf -60°C abgekühlt. Man fügt 0.1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hinzu und lässt 5 Minuten schütteln. Anschließend wird das obige Reagenz zugefügt und nach 6 h bei -60°C lässt man den Ansatz über Nacht langsam auf RT erwärmen. Die Reaktion wird mit THF/Wasser gequencht und das Harz filtriert. Man wäscht gründlich 3x mit THF, DCM und MeOH und trocknet im Vakuum.

Oxidation: Man lässt das Harz in DCM vorquellen und nach Filtration fügt man 5 Äquiv. Dess-Martin Periodan (15 Gew.-% in DCM) zu. Nach Schütteln über Nacht wird das Harz 5x mit DCM, anschließend mit MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute/ Menge: 360 mg , farbloses Harz, das Produkt wurde durch Abspalten mit 3% TFA in DCM nachgewiesen (s.u.).

IR: $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 2921$ (s, CH-Schwingungen)

3-Oxo-6-hydroxy-hex-4-ensäureallylester (134)

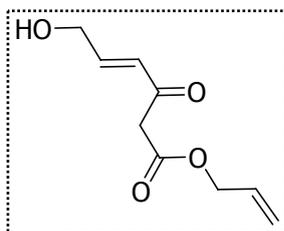
Vorschrift:

Zu 200 mg (0.67 mmol) der TBS-geschützten Verbindung gelöst in 4 ml trockenem THF werden 200 mg Dowex-X8 (H^+ -Form) zugegeben. Nach 12 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle) wird der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Toluol/MeOH : 9/1).

Abspalten von der festen Phase:

Zu 200 mg Harz werden 1 ml einer 1M TBAF- Lösung in DCM gegeben und die Suspension über Nacht bei RT geschüttelt. Das Harz wird noch mehrmals mit DCM gewaschen und die vereinten Lösungen mit ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen,

anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt (30mg) wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (4.6 mg, 16% Gesamtausbeute über 6 Stufen).



R_f (Toluol/ MeOH : V/V : 5/1)= 0.26

Ausbeute: 176 mg (0.58 mmol, 96%), farbloses Öl, das Keton liegt im Verhältnis 3:2 mit der Enolform vor.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$

$M = 184.19 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 11.77 (s, 0.4H, -OH), 6.96 (dt, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 16 Hz, 0.6H, HO- CH_2 -CH-), 6.75 (dt, $J = 5 \text{ Hz}$, 16 Hz, 0.4H, HO- CH_2 -CH-), 6.46 (dt, $J = 2 \text{ Hz}$, 16 Hz, 0.6 H, -CH=CH-), 6.08 (dd, $J = 2 \text{ Hz}$, 16 Hz, 0.4 H, -CH=CH-), 5.93 (m, 1 H, -CH=CH₂, Allyl), 5.34 (dt, $J = 1 \text{ Hz}$, 17 Hz, 2H, -CH=CH₂, Allyl), 4.66 (dt, $J = 1 \text{ Hz}$, 6 Hz, 0.8H, -CH₂-, Allyl), 4.64 (dt, $J = 1 \text{ Hz}$, 6 Hz, 2H, -CH₂-, Allyl) 4.40 und 4.35 (verbreitert, 1H, -OH), 3.64 (s, 2H, HO-CH₂-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 192.0 (=CH-CO-CH₂-), 172.4 (-COOAllyl), 168.9 (-CHOH), 167.2 (-COOAllyl), 147.8 (-CH=CH-), 138.4 und 138.4 (-CH=CH₂, Allyl), 131.4 u. 131.4 (-CH=CH-), 131.9 und 131.9 (-CH=CH-), 118.8 und 118.4 (-CH=CH₂, Allyl), 90.9 (-COH=CH-), 70.6 und 70.6 (-CH₂-, Allyl), 67.4 (H-O-CH₂-), 65.6 (H-O-CH₂-), 47.0 (-CO-CH₂-COOAllyl)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 3426 (s, OH)

HRMS [FAB/LR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.08 gefunden: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.03

7.4.2 Versuche zu 4.3.1

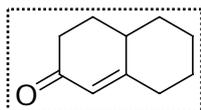
4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-3H-naphthalen-2-on (137)^[92]

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.04 ml (10 mmol)/ P: 4.1 ml	40 ml	10 ml	692 μl (8.3 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.29

Ausbeute: 648 mg (4.3 mmol, 52%), farbloses Öl

$C_{10}H_{14}O$

$M = 150,22 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.79 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 2.64- 2.24 (m, 4H), 2.22- 2.12 (m, 1H), 2.10- 2.02 (m, 1H), 1.97- 1.77 (m, 3H), 1.66- 1.55 (m, 1H), 1.50- 1.33 (m, 2H), 1.24- 1.11 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.0 ($-\text{C}=\text{O}$), 167.3 ($-\text{CH}=\text{C}-$), 124.2 ($-\text{CH}=\text{C}-$), 37.8 ($-\text{CH}-$), 36.5, 35.5, 34.4, 29.1, 26.9 und 25.5 ($-\text{CH}_2-$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2857 (s, CH-Schwingungen), 1675 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 150 (37)[M], 122 (100), 108 (13), 94 (34), 79 (32), 66 (15), 51 (7)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 151.1125 gefunden: 151.1089

MALDI/ TOF (DHB): 151.5 (M+H), 173.5 (M+Na), 189.5 (M+K)

Die Analysenwerte stimmen mit den Literaturangaben überein.^[4]

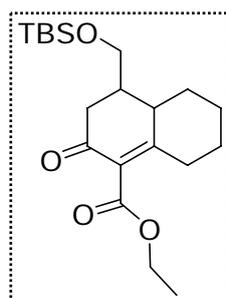
1-Carbonsäureethylester-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxymethyl-)4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (139)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [$^{\circ}\text{C}$]	t [RT]	H_2O	HOAc
Menge/ Zeit	0.52 ml (5 mmol), P: 2.05 ml	20 ml	5 ml	1.26 g (4.35 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.39

Ausbeute: 1.36 g (3.7 mmol, 85%), leichtgelbes Öl

$C_{20}H_{34}O_4\text{Si}$

$M = 366.57 \text{ g/mol}$

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm]= 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H, -CH₂-, Ethyl), 3.71 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 3.54 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 2.59 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.53- 2.29 (m, 4H), 2.20- 2.13 (dd, J = 3 Hz, 13 Hz, 1H), 2.13- 2.07 (m, 1H), 1.93- 1.83 (m, 3H), 1.73- 1.63 (m, 1H), 1.50- 1.44 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, -CH₃, Ethyl), 0.87 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.03 und 0.02 (s, 6H, 2x -CH₃, -TBS)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 195.7 (-C=O), 167.0 (-COOEt), 163.3 (-C=C-), 130.5 (-C=C-), 63.5 (-CH₂-OTBS), 61.2 (-CH₂-, Ethyl), 41.5 und 38.9 (-CH-), 39.2, 33.1, 32.5, 26.7 und 25.4 (-CH₂-), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.2 (quatäres C, TBS), 14.2 (-CH₃), -5.5 und -5.4 (je -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2931 (s, CH-Schwingungen), 1737 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 366 (2)[M], 309 (23), 263 (100), 235 (2), 205 (3), 189 (6), 91 (4), 75 (5)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 367.2306 gefunden: 367.2325

MALDI/ TOF (DHB): 389.64 (M+Na)⁺

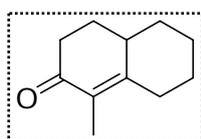
1-Methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (140)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.63 ml (5.4 mmol)/ P: 3.0 ml	15 ml	5 ml	383 mg (4.5 mmol)	1 h	4 h	1.8 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1)= 0.x

Ausbeute: 411 mg (2.5 mmol, 68%), farbloses Öl

C₁₁H₁₆O

M= 164.24 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 2.84 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 5 Hz, 16 Hz, 1H), 2.34- 2.22 (m, 2H), 2.08- 1.98 (m, 1H), 1.96- 1.84 (m, 3H), 1.84- 1.74 (m, 4H), 1.62- 1.52 (m, 1H), 1.52- 1.43 (m, 1H), 1.41- 1.31 (m, 1H), 1.31- 1.23 (m, 1H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.6 (-C=O), 159.7 (-C=C-), 128.5 (-C=C-), 38.8 (-CH-), 36.2, 34.8, 31.3, 28.8, 26.6 und 25.5 (-CH₂-), 10.6 (-CH₃)

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[202]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2952 (s, CH-Schwingungen), 1679 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 164 (91)[M], 122 (100), 121 (24), 107 (46), 91 (40), 79 (60), 53 (15)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 165.1281 gefunden: 165.1311

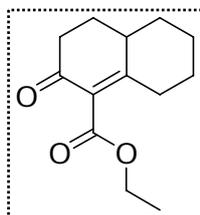
1-Carbonsäureethylester-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (141)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.78 ml (7.5 mmol)/ P: 3.7 ml	18 ml	5 ml	951 mg (6.7 mmol)	1 h	4 h	1.8 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.26

Ausbeute: 561 mg (2.5 mmol, 38%), farbloses Öl

C₁₃H₁₈O₃

M= 222.28 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.29 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -CH₂-, Ethyl), 2.37- 2.29 (m, 3H), 2.15- 2.03 (m, 1H), 2.01- 1.81 (m, 4H), 1.75- 1.59 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, -CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 195.1 (-C=O), 166.8 (-COOEt), 163.7 (-C=C-), 130.9 (-C=C-), 61.2 (-CH₂-, Ethyl), 38.0 (-CH-), 36.1, 34.4, 32.8, 28.4, 26.7 und 25.3 (-CH₂-), 14.3 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2941 (s, CH-Schwingungen), 1737 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 222 (8)[M], 176 (100), 148 (57), 120 (7), 107 (5), 91 (22), 79 (16)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 223.1336 gefunden: 223.1337
[M]⁺: 222.1256 gefunden: 222.1257

MALDI/ TOF (DHB): 222.54 (M+H)⁺, 245.55 (M+Na)⁺

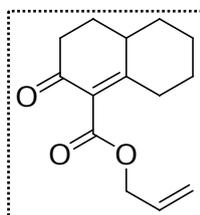
Die Substanz ist von Orsini und Mitarbeitern beschrieben worden.^[203]

1-Carbonsäureallylester-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (142)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.78 ml (7.5 mmol)/ P: 3.7 ml	18 ml	5 ml	1.02 g (6.7 mmol)	1 h	4 h	1.8 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).

 R_f (CH/EE : V/V : 2/ 1)= 0.30

Ausbeute: 699 mg (3 mmol, 45%), farbloses Öl

C₁₄H₁₈O₃

M= 234.29 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm]= 6.01- 5.91 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.38 (dd, J = 1 Hz, 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.27 (d, J = 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.73 (d, J = 16 Hz, 2H, -CH₂-, Allyl), 2.61- 2.55 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.51- 2.43 (dt, J = 5 Hz, 16 Hz, 1H), 2.40- 2.32 (m, 2H), 2.14- 2.06 (m, 1H), 2.00- 1.90 (m, 2H), 1.88- 1.82 (m, 1H), 1.73- 1.59 (m, 2H), 1.51- 1.42 (m, 2H), 1.42- 1.32 (m, 1H)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 195.0 (-C=O), 166.5 (-COOAllyl), 164.1 (-C=C-), 131.7 (-CH=CH₂), 130.6 (-C=C-), 118.7 (-CH=CH₂), 65.8 (-CH₂-, Allyl), 38.0 (-CH-), 36.1, 34.4, 32.9, 28.4, 26.7 und 25.3 (je -CH₂-)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 234(3)[M], 190 (4), 176 (100), 165 (8), 148 (43), 120 (5), 107 (8), 91 (29), 79 (22), 55 (14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2855 (s, CH-Schwingungen), 1719 (s, Ester)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 235.1336 gefunden: 235.1348

berechnet: [M+H]⁺: 234.1256 gefunden: 234.1262

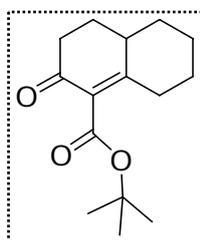
MALDI/ TOF(DHB): 235.55 (M+H)⁺, 257.56 (M+Na)⁺

1-Carbonsäure-*t*-butylester-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (143)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.78 ml (7.5 mmol)/ P: 3.7 ml	18 ml	5 ml	1.14 g (6.7 mmol)	1 h	4 h	1.8 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.31

Ausbeute: 890 mg (3.56 mmol, 51%), farbloses Öl

$C_{15}H_{22}O_3$

M = 250.33 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.66- 2.57 (m, 1H), 2.45- 2.39 (m, 1H), 2.38- 2.27 (m, 2H), 2.14- 2.01 (m, 2H), 1.98- 1.88 (m, 2H), 1.86- 1.78 (m, 1H) 1.71- 1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 9H, -CH₃, ^tBu), 1.38- 1.29 (m, 1H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 195.2 (-C=O), 166.2 (-COO^tBu), 162.0 (-C=C-), 131.8 (-C=C-), 69.0 (quatäres C, ^tBu), 37.8 (-CH-), 36.1, 34.3, 32.4, 28.4, 26.6 und 25.4 (-CH₂-), 28.2 (-CH₃, ^tBu)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2921 (s, CH-Schwingungen), 1730 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 234 (2)[M], 194 (24), 176 (100), 148 (29), 122 (17), 108 (15), 91 (22), 79 (20)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 251.1649 gefunden: 251.1662

MALDI/ TOF (DHB): 273.57 (M+Na)⁺

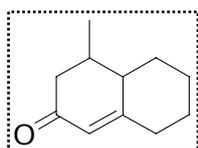
Die Substanz ist von Shunsaka und Mitarbeitern beschrieben worden.^[204]

4-Methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (145)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.63 ml (5.4 mmol)/ P: 3.0 ml	15 ml	5 ml	383 mg (4.5 mmol)	1 h	4 h	1.8 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1).

 R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.42

Ausbeute: 443 mg (2.7 mmol, 60%), farbloses Öl

C₁₁H₁₆O

M = 164.24 g/mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.79 (s, 1H, -CH=C-), 2.44 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 4 Hz, 16 Hz, 1H), 2.27- 2.06 (m, 4H), 1.95- 1.79 (m, 4H), 1.50- 1.32 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 7Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.0 (-C=O), 166.5 (-C=C-), 124.1 (-C=C-), 43.8 und 35.1 (-CH-), 45.0, 35.8, 32.8, 26.8 und 25.6 (-CH₂-), 19.4 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2962 (s, CH-Schwingungen), 1687 (s, Keton)

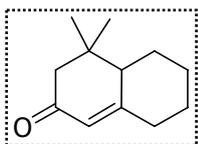
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 164 (36)[M], 122 (100), 121 (38), 107 (27), 91 (24), 79 (38), 56 (14)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 165.1281 gefunden: 165.1306Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[205]**4,4-Dimethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (146)****Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.28 ml (2.4 mmol)/ P: 1.32 ml	12	2.4 ml	228 µl (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.44
 Ausbeute: 193 mg (1.08 mmol, 55%), farbloses Öl
 $C_{12}H_{18}O$
 $M = 178.27$ g/ mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.79 (s, 1H, -CH=C-), 2.44 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 4$ Hz, 16 Hz, 1H), 2.27- 2.06 (m, 3H), 1.95- 1.79 (m, 4H), 1.50- 1.32 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 7$ Hz, 6H, - CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958 (s, CH-Schwingungen), 1684 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 179(12)[M], 122 (100), 107 (48), 91 (24), 79 (60), 55 (15)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 179.1438 gefunden: 179.1462

Die Substanz ist von Torok und Mitarbeitern beschrieben worden.^[206]

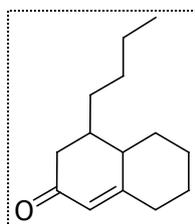
4-*n*-Butyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (147)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.51 ml (5 mmol),/ P: 2.4 ml	10 ml	4 ml	604 μ l (4.2 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 19/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/ 1) = 0.43
 Ausbeute: 581 mg (2.82 mmol, 67%), farbloses Öl
 $C_{14}H_{22}O$
 $M = 206.32$ g/ mol

1H -NMR (400 MHz): δ [ppm] = 5.79 (s, 1H, -CH=C-), 2.51- 2.38 (m, 2H), 2.28- 1.98 (m, 5H), 1.95- 1.83 (m, 2H), 1.76- 1.66 (m, 1H), 1.65- 1.54 (m, 2H), 1.49- 1.07 (m, 9H), 0.89 (m, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 199.5 (-C=O), 166.3 und 123.4 (-CH=C-), 41.2, 39.3, 35.8, 32.4, 28.2, 26.9, 25.4 und 22.4 (je - CH_2 -), 43.1 und 32.3 (je -CH-), 13.6 (- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2930 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton),

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 206 (26)[M], 164 (7), 149 (48), 122 (100), 107 (21), 94 (28), 79 (42), 66 (18), 55 (13)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 207.1751 gefunden: 207.1755

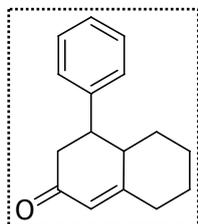
4-Phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (148)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.8 ml (17.5 mmol),/ P: 6.25 ml	20 ml	8 ml	2.15 g (14.5 mmol)	1 h	4 h	4 ml	5 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE :19/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/ 1)= 0.29

Ausbeute: 2.9 g (10.8 mmol,72%), farbloses Öl

Summenformel: C₁₆H₁₈O

M= 226.31 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.41 (t, J = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.35- 7.31 (m, 3H, Phenyl), 5.78 (s, 1H, -CH=C-), 2.44 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 4 Hz, 16 Hz, 1H), 2.27- 1.82 (m, 8H), 1.50- 1.32 (m, 3H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2933 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Keton), 764, 702 (m, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 226 (63)[M], 207 (19), 184 (24), 169 (23), 141 (100), 121 (18), 91 (22), 79 (12), 66 (16), 51 (13)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 227.1438 gefunden: 227.1443

berechnet: [M]⁺: 226.1358 gefunden: 226.1346

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[92]

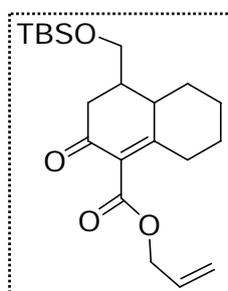
1-Carbonsäureallylester-4-cmethyl-)4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (149)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.51 ml (5 mmol)/ P: 2.1 ml	20 ml	5 ml	1.1 g (3.7 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 19/1, später 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.44

Ausbeute: 1.26 g (3.33 mmol, 90%), farbloses Öl

$C_{21}H_{34}O_4Si$

M = 378.58 g/mol

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm] = 6.01- 5.89 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.38 (d, J = 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.25 (d, J = 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.72 (d, J = 6 Hz, -CH₂-, Allyl), 3.71 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 3.54 (dd, J = 4 Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 2.60 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.52- 2.30 (m, 4H), 2.21- 2.14 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.13- 2.07 (m, 1H), 1.93- 1.81 (m, 3H), 1.73- 1.60 (m, 1H), 1.51- 1.43 (m, 1H), 0.87 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.03 und 0.03 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 195.6 (-C=O), 166.7 (-COOAllyl), 166.7 (-C=C-), 131.8 (-CH=CH₂), 130.2 (-C=C-), 118.8 (-CH=CH₂), 65.8 (-CH₂-, Allyl), 63.5 (-CH₂-OTBS), 41.5 und 38.8 (-CH-), 39.1, 33.1, 32.4, 26.6 und 25.3 (-CH₂-), 25.8 (-3x -CH₃, TBS), 18.2 (quatäres C, TBS), -5.5 und -5.5 (je -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester), 1674 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 378 (2)[M], 321 (28), 305 (5), 263 (100), 235 (6), 205 (8), 189 (21), 175 (9), 147 (9), 91 (11), 75 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 379.2306 gefunden: 379.2316

 berechnet: [M+Na]⁺: 401.2124 gefunden: 401.2111

MALDI/ TOF (DHB): 379.65 (M+H)⁺

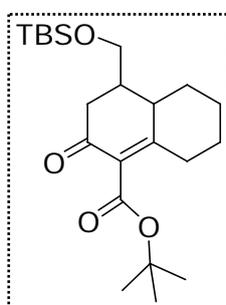
1-Carbonsäure-*t*-butylester-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxymethyl-)4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (150)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.27 ml (2.6 mmol)/ P: 1.1 ml	10 ml	4 ml	688 mg (2.19 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 20/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.43

Ausbeute: 536 mg (1.3 mmol, 62%), hellgelbes Öl

$C_{22}H_{38}O_4Si$

$M = 394.62$ g/ mol

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm] = 3.68 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 3.52 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 2.77- 2.71 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.51- 2.35 (m, 4H), 2.29- 2.22 (m, 1H), 2.14- 2.09 (m, 1H), 1.90- 1.82 (m, 2H), 1.78- 1.68 (m, 1H), 1.51 (s, 9H, -CH₃, ^tBu), 1.45- 1.41 (m, 1H), 0.87 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.03 und 0.02 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 195.8 (-C=O), 166.4 (-COO^tBu), 161.6 (-C=C-), 131.5 (-C=C-), 81.9 (quatäres C, ^tBu), 63.6 (-CH₂-OTBS), 41.9 und 38.7 (-CH-), 32.8, 32.5, 27.0, 26.6 und 25.4 (-CH₂-), 28.1 (3x -CH₃, ^tBu), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.3 (quatäres C, TBS), -5.5 und -5.5 (je -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930 (s, CH-Schwingungen), 1727 (s, Ester), 1677 (s, Keton)

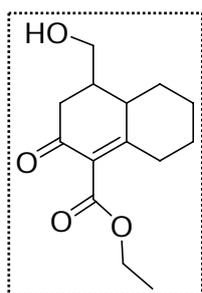
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 294 (2)[M- COO^tBu], 237 (42), 205 (3), 163 (4), 145 (54), 105 (19), 91 (29), 75 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 417.2437 gefunden: 417.2444

MALDI/ TOF (DHB): 417.73 (M+Na)⁺

1-Carbonsäureethylester-4-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (151)**Vorschrift:**

Zu 195 mg TBS-geschütztem Dekalin **139** (0.5 mmol) in 5 ml trockenem THF werden 0.6 ml TBAF (1M in THF, 1.1 eq) getropft und für 5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird mit 70 ml Ethylacetat verdünnt und zuerst mit ges. NaHCO₃, dann mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor er mit MgSO₄ getrocknet wird. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 2/1 bzw. Toluol/MeOH : 5/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.10

Ausbeute: 82 mg (0.33 mmol, 65%), farbloses Öl

C₁₄H₂₀O₄

M = 252.31 g/mol

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm] = 4.11 (m, -CH₂-, Ethyl), 3.82- 3.76 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.66- 3.60 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.54- 2.43 (m, 3H), 2.22- 2.10 (m, 1H), 2.05- 1.93 (m, 2H), 1.88- 1.78 (m, 2H), 1.70 (verbreitert, 1H), 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.43 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3H, -CH₃) 1.13- 1.07 (m, 1H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.6 (-C=O), 170.9 (-COOEt), 164.7 (-C=C-), 130.5 (-C=C-), 67.1 (-CH₂-OH), 62.1 (-CH₂-, Ethyl), 38.2 und 37.3 (-CH-), 30.3, 26.2, 24.3, 21.3, 20.0 (-CH₂-), 14.3 (-CH₃, Ethyl)

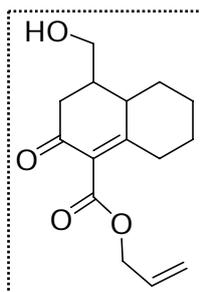
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3474 (s, OH), 2955 (s, CH-Schwingungen), 1718 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 251 (1)[M-H], 238 (2), 208 (13), 181 (100), 163 (11), 137 (38), 105 (8), 55 (43)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 275.1306 gefunden: 275.1297

1-Carbonsäureallylester-4-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (151)**Vorschrift:**

Zu 195 mg TBS-geschütztem Dekalin **149** (0.5 mmol) gelöst in 5 ml trockenem THF werden 0.6 ml TBAF (1M in THF, 1.1 Äquiv.) getropft und für 5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird mit 70 ml Ethylacetat verdünnt und zuerst mit ges. NaHCO₃, dann mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor er mit MgSO₄ getrocknet wird. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Toluol/MeOH : 5/1).



R_f (T/MeOH : V/V : 5/ 1)= 0.19

Ausbeute: 82 mg (0.31 mmol, 62%), farbloses Öl

$C_{15}H_{20}O_4$

M= 264.32 g/ mol

1H -NMR (500 MHz): δ [ppm]= 5.97- 5.87 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.39 (dd, J = 1 Hz, 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.29 (dd, J = 1 Hz, 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.72 (m, -CH₂-, Allyl), 3.82- 3.76 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.65- 3.59 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.54- 2.43 (m, 3H), 2.22- 2.10 (m, 1H), 2.05- 1.93 (m, 3H), 1.88- 1.78 (m, 2H) 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.43 (m, 2H) 1.13- 1.07 (m, 1H)
 ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 198.5 (-C=O), 165.9 (-COOAllyl), 164.4 (-C=C-), 130.8 (-CH=CH₂), 126.2 (-CH=CH₂), 119.6 (-CH=CH₂), 66.5 (-CH₂-, Allyl), 62.8 (-CH₂-OH), 38.1, 37.3, 30.3, 26.1, 24.3, 22.4 und 19.9 (-CH- und -CH₂-), 25.8 (-3x -CH₃, TBS), 18.2 (quatäres C, TBS), -5.5 und -5.5 (je -CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3478 (s, OH), 2948 (s, CH-Schwingungen), 1720 (s, Ester)

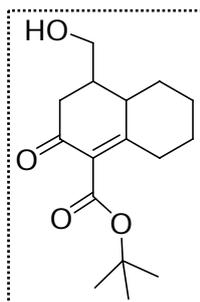
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 263 (2)[M- H], 239 (22), 221 (20), 181 (100), 163 (18), 155 (28), 137 (31), 105 (8), 55 (41)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 287.1342 gefunden: 287.1350

1-Carbonsäure-*t*-butylester-4-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (153)

Vorschrift:

Zu 193 mg TBS-geschütztem Dekalin 150 (0.5 mmol) in 5 ml trockenem THF werden 0.6 ml TBAF (1M in THF, 1.1 Äquiv.) getropft und über Nacht bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird mit 70 ml Ethylacetat verdünnt und zuerst mit ges. NaHCO₃, dann mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor er mit MgSO₄ getrocknet wird. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat : 3/1).



R_f (T/MeOH : V/V : 5/1)= 0.13

Ausbeute: 95 mg (0.34 mmol, 68%), farbloses Öl

$C_{16}H_{24}O_4$

M= 280.36 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz): δ [ppm]= 3.68- 3.62 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.50 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.52- 2.43 (m, 3H), 2.24- 2.12 (m, 1H), 2.05- 1.93 (m, 2H), 1.85- 1.75 (m, 2H), 1.82 (verbreitert, 1H, -OH), 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.43 (m, 2H), 1.51 (s, 9H, -CH₃, ^tBu), 1.11- 1.07 (m, 1H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 201.8 (-C=O), 166.4 (-COO^tBu), 161.6 (-C=C-), 131.5 (-C=C-), 83.6 (quatäres C, ^tBu), 67.1 (-CH₂-OH), 38.3, 37.5, 30.3, 26.2, 24.3, 21.2, und 20.0 (-CH- und -CH₂-), 28.1 (3x -CH₃, ^tBu),

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3476 (s, OH), 2960 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 281 (2)[M+H], 237 (42), 205 (3), 181 (100), 163 (4), 137 (24), 105 (19), 57 (56)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 313.1655 gefunden: 313.1641

MALDI/ TOF (DHB): 319.54.73 (M+K)⁺

7.4.3 Versuche zu 4.3.2

6-Ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (156)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

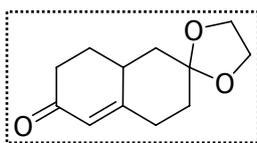
	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA*/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.6 g (10 mmol), P: 4.1 ml	40 ml	10 ml	694 μ l, 8.3 mmol	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).

Spaltung Ethylester: 100 mg Ausgangsstoff **5** (0.36 mmol) in 20 ml DMSO, 23 mg NaCl (1.1 Äquiv., 0.396 mmol) und 20 μ l Wasser (1.11 mmol) werden 5 h im Ölbad auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor sie mit MgSO₄ getrocknet wird. Nach dem Abzug des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (s.o.).

Ausbeute: 61.1 mg (0.294 mmol, 82 %)

* CHMEA= Cyclohexanonmonoethylenacetal



R_f (CH/EE : V/V : 4/1)= 0.11

Ausbeute: 1.65 (40%), farbloser Feststoff

Smp.: 65.7 °C

$C_{12}H_{16}O_3$

M= 208.25 g/ mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.86 (s, 1H, -CH=C-), 3.96 (s, 4H, -CH₂-, Acetal), 2.68 (m, 2H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 199.5 (C=O), 164.2 (quatäres C, -CH=C-), 124.8 (-CH=C-), 107.8 (quatäres C, Acetal), 64.5 und 64.5 (-CH₂-, Acetal), 41.4 (-CH-, Brückenkopf), 36.4, 35.1, 34.1, 32.2 und 29.1 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2885 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 208 (100)[M], 180 (12), 151 (34), 136 (20), 107 (17), 91 (22), 79 (32), 53 (11)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 208.1179 gefunden: 209.1180
[M-H]⁺: 207.1010 gefunden: 207.1040
[M]⁺: 208.1099 gefunden: 208.1096

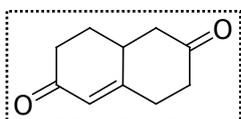
MALDI/ TOF (DHB): 209.5 (M+H), 231.5 (M+Na)⁺, 247.5 (M+K)⁺

6-Keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (157)

Vorschrift

Nach der AAV2 wurden 73 mg (0.35 mmol) Ausgangsstoff mit 88 mg (0.35 mmol) PPTS für 6 h unter Rückfluß erhitzt.

Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1)= 0.35

Ausbeute: 31 mg (54%), weißer Feststoff

Smp.: 90.7°C (Lit 93-93.5°C)^[207]

$C_{10}H_{12}O_2$

M= 164.20 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.96 (s, 1H, -CH=C-), 2.78- 2.67 (m, 3H), 2.56 (dd, J = 5 Hz, 16 Hz, 1H), 2.50- 2.42 (m, 3H), 2.41- 2.35 (m, 1H), 2.35- 2.28 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 3 Hz, 16 Hz, 1H), 1.84- 1.72 (m, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 208.7 (-C=O), 198.6 (-C=O), 161.8 (-CH=C-), 126.2 (-CH=C-), 36.0 (-CH-, Brückenkopf), 45.2, 38.3, 36.6, 31.1, 29.8 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2941 (s, CH-Schwingungen), 1729 (s, Keton)

GC-MS: 164 (68)[M], 136 (26), 122 (24), 108 (100), 94 (68), 79 (50), 66 (32), 53 (25)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 165.0917 gefunden: 165.0888
Die Substanz ist von Wroclaw beschrieben worden.^[07]

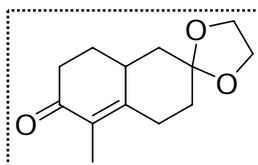
1-Methyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (158)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	374 mg (2.2 mmol)/ P: 0.9 ml	10 ml	3 ml	688 mg (2 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	0.8 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.13

Ausbeute: 262 mg (1.18 mmol, 59%), farbloses Öl

C₁₃H₁₈O₃

M = 222.28 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.99 (s, 4H, Acetal), 2.81 (dt, J = 4 Hz, 8 Hz, 15 Hz, 1H, -CO-CH₂-), 2.70-2.60 (m, 1H, -CO-CH₂-), 2.45 (dt, J = 5 Hz, 10 Hz, 16 Hz, 1H, Brückenkopf), 2.38- 2.26 (m, 2H, -C=C-CH₂), 2.04 (dq, J = 5 Hz, 14 Hz, 1H), 1.90 (dq, J = 2 Hz, 12 Hz, 2H), 1.79 (s, 3H, -CH₃), 1.72-1.47 (m, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.2 (-C=O), 156.8 (-C(CH₃)=C-), 129.6 (-C(CH₃)=C-), 107.9 (quatäres C, Acetal), 64.5 und 64.5 (-CH₂-, Acetal), 42.0 (-CH-CH₂-), 35.9 (-CH-, Brückenkopf), 36.5, 34.0, 28.7 und 28.1 (je -CH₂-), 10.9 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 222 (100)[M], 193 (24), 179 (23), 165 (16), 149 (23), 108 (26), 99 (32), 86 (93), 79 (55), 55 (36)

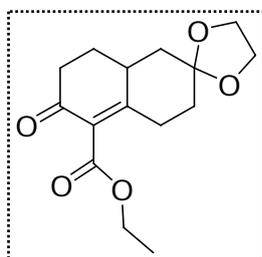
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 223.1336 gefunden: 223.1323
 $[M]^+$: 222.1256 gefunden: 222.1243

1-Carbonsäureethylester-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (159)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.1 g (6.5 mmol), P: 2.7 ml	30 ml	8 ml	5.4 mmol	1 h	4 h	3.3 ml	5 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/ EE : 4/1).



R_f (CH/ EE : V/V : 4/1) = 0.06

Ausbeute: 0.8 g (2.9 mmol, 53%), farbloses Öl

$C_{15}H_{20}O_5$

M = 280.32 g/ mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H, -CH₂-, Ethyl), 3.98 (s, 4H, Acetal), 2.78- 2.66 (m, 1H), 2.57- 2.44 (m, 3H), 2.42- 2.30 (m, 1H), 2.14- 2.04 (m, 1H), 1.98- 1.84 (m, 2H), 1.78- 1.60 (m, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, -CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.7 (-C=O), 166.5 (-COOEt), 161.0 (-C=C-), 131.5 (-C=C-), 107.3 (quatäres C, Acetal), 64.6 und 64.6 (je -CH₂-, Acetal), 61.3 (-CH₂-, Ethyl), 41.5 (-CH-), 36.235.4, 33.9, 29.6 und 28.3 (-CH₂-), 14.3 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2937 (s, CH-Schwingungen), 1674 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 280 (10)[M], 234 (100), 207 (12), 194 (31), 162 (11), 148 (28), 134 (8), 91 (15), 86 (22), 77 (13), 55 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺ = 281.1391 gefunden: 281.1414

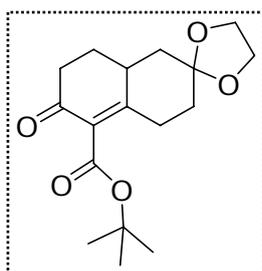
MALDI/ TOF (DHB): 281.49 (M+H)⁺, 303.47 (M+Na)⁺

Die Substanz ist von Orsini und Mitarbeitern beschrieben worden.^[203]

1-Carbonsäureallylester-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (160)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.2

Ausbeute: 1.08 g (3.5 mmol, 48%), hellgelbes Öl

$C_{17}H_{24}O_5$

M = 308.37 g/mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.97 (s, 4H, Acetal), 2.75- 2.65 (m, 1H), 2.64- 2.56 (dt, J = 3 Hz, 15 Hz, 1H), 2.54- 2.40 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 5 Hz, 13 Hz, 1H), 2.10- 1.96 (m, 2H), 1.96- 1.84 (m, 2H), 1.77- 1.63 (m, 3H), 1.41 (s, 9H, $-CH_3$, tBu)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 194.8 ($-C=O$), 165.8 ($-COO^tBu$), 159.2 ($-C=C-$), 132.4 ($-C=C-$), 107.4 (quatäres C, Acetal), 82.1 (quatäres C, tBu), 64.6 und 64.6 ($-CH_2-$, Acetal), 41.4 ($-CH-$), 38.2, 36.2, 35.1, 33.9 und 29.2 ($-CH_2-$), 28.2 ($-CH_3$, tBu)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2918 (s, CH-Schwingungen), 1741 (s, Ester), 1673 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 308 (2)[M], 252 (47), 234 (100), 208 (15), 166 (24), 148 (33), 136 (6), 91 (22), 87 (62), 77 (18), 55 (29)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 309.1704 gefunden: 309.1730

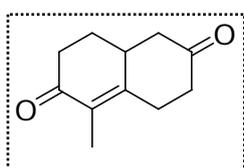
$[M]^+$: 308.1624 gefunden: 308.1631

MALDI/ TOF (DHB): 331.46 ($M+Na$) $^+$

1-Methyl-6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (162)

Vorschrift:

Nach der AAV2 werden 119 mg Dekalin **158** (0.54 mmol) mit 135 mg PPTS in 6 ml Aceton unter Zugabe von einigen Tropfen Wasser unter Rückfluss erhitzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.21

Ausbeute: 103 mg (0.46 mmol, 86 %), farbloses Öl

$C_{11}H_{14}O_2$

M = 222.28 g/mol

1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.89- 2.78 (m, 2H, $-CO-CH_2-$), 2.61- 2.49 (m, 4H, $-CH_2-CO-CH_2-$), 2.42- 2.32 (m, 1H, $-CH-$), 2.22 (dd, J = 13 Hz, 16 Hz, 1H, $-C=C-CH_2-$), 2.16- 2.07 (m, 1H, $-C=C-CH_2-$), 1.80 (s, 3H, $-CH_3$), 1.76- 1.60 (m, 2H, $-CH_2-CH-$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 209.9 ($-C=O$), 197.9 ($-CO-C=C-$), 154.9 ($-C(CH_3)=C-$), 131.5 ($-C(CH_3)=C-$), 45.0, 38.1, 33.8, 29.4 und 27.0 ($-CH_2-$), 35.6 ($-CH-$), 10.7 ($-CH_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2955 (s, CH-Schwingungen), 1667 (s, Keton)

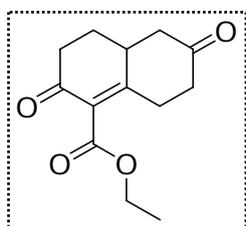
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 178 (100)[M], 150 (12), 136 (30), 122 (70), 108 (24), 91 (36), 79 (63), 53 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 179.1074 gefunden: 179.1084

1-Carbonsäureethylester-6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (163)

Vorschrift:

Nach der AAV2 werden 70 mg (0.25 mmol) Ausgangsstoff mit 63 mg PPTS umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (CH/EE : 2/1).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1)= 0.12

Ausbeute: 52 mg (0.22 mmol, 88%), weißer Feststoff

Smp.: 91.9 °C

C₁₃H₁₆O₄

M= 236.26 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.31 (q, *J* = 7 Hz, 1H, -CH₂-, Ethyl), 2.97- 2.77 (m, 1H, 3H), 2.66- 2.42 (m, 5H), 2.38- 2.27 (m, 1H), 2.21- 2.13 (m, 1H), 1.89- 1.74 (dq, *J* = 4 Hz, 13 Hz, 1H) 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -CH₃, Ethyl)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 208.0 (-C=O), 194.0 (-C=C-CO-), 166.0 (-COO^tBu), 159.6 (-C=C-), 132.7 (-C=C-), 61.5 (-CH₂-, Ethyl-), 44.6 und 36.9 (-CH₂-CO-CH₂-), 36.5 (-CO-CH₂), 35.3 (-CH-), 28.8 und 27.5 (je -CH₂-), 14.1 (-CH₃, Ethyl-)

IR (KBr): ν (cm⁻¹)= 2957 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester), 1682 (s, Keton)

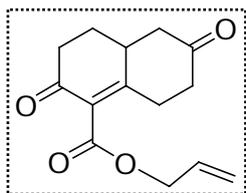
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 236 (9)[M], 190 (57), 162 (14), 148 (100), 134 (18), 106 (14), 77 (42), 55(34)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 237.1127 gefunden: 237.1145

1-Carbonsäureallylester-6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (164)

Vorschrift:

Nach der AAV2 werden 10 mg (0.034 mmol) Ausgangsstoff mit 9 mg PPTS umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.19

Ausbeute: 6.7 mg (0.027 mmol, 80%), farbloses Öl

$C_{14}H_{16}O_4$

M = 248.27 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.01- 5.91 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.41 (d, J = 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.29 (d, J = 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.76 (d, J = 6 Hz, 1H, -CH₂-, Allyl), 2.98- 2.78 (m, 1H, 3H), 2.67- 2.43 (m, 5H), 2.39- 2.27 (m, 1H), 2.22- 2.12 (m, 1H), 1.89- 1.80 (m, 1H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2968 (s, CH-Schwingungen), 1731 (s, Ester), 1680 (s, Keton)

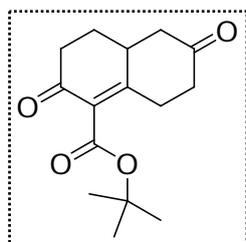
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 248 (2)[M], 207 (100), 190 (5), 162 (12), 147 (20), 133 (18), 96 (18), 73 (44), 55(4)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 249.1129 gefunden: $[M+H]^+$: 249.1116

1-Carbonsäure-*t*-butylester-6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (165)

Vorschrift:

Nach der AAV2 werden 80 mg (0.26 mmol) Ausgangsstoff mit 65 mg PPTS umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.41

Ausbeute: 63 mg (0.24 mmol, 92%), weißer Feststoff

Smp.: 123.5 °C

$C_{15}H_{20}O_4$

M = 264.32 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.94- 2.87 (m, 1H), 2.87- 2.81 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.65- 2.50 (m, 4H), 2.49- 2.41 (m, 1H), 2.40- 2.28 (m, 1H), 2.20- 2.12 (m, 1H), 1.87- 1.73 (m, 1H), 1.54 (s, 9H, -CH₃, ^tBu)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 208.3 (-C=O), 194.1 (-C=C-CO-), 165.4 (-COO^tBu), 157.7 (-C=C-), 128.2 (-C=C-), 82.7 (quatäres C, ^tBu), 44.4 und 37.1 (-CH₂-CO-CH₂-), 36.6 (-CO-CH₂-), 35.2 (-CH-), 28.9 (-CH₂-), 28.1 (-CH₃, ^tBu), 27.3 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2984 (s, CH-Schwingungen), 1732 (s, Ester), 1682 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 264 (2)[M], 228 (12), 164 (48)[M-^tBu], 144 (16), 122 (28), 98 (17), 79 (100), 55(26)

HRMS [FAB/LR] berechnet: $[M-COO^tBu]^+$: 163.193 gefunden: 163.22

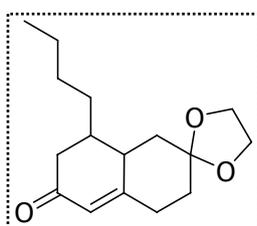
4-*n*-Butyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (167)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.4 g (5.04 mmol)/ P: 3.5 ml	35 ml	6 ml	400 µl (4.2 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.12

Ausbeute: 360 mg (1.4 mmol, 32%), farbloses Öl

$C_{16}H_{24}O_3$

M = 264.36

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.86 (s, 1H, -CH=C-), 3.97 (s, 4H, -CH₂-, Acetal), 2.52- 2.44 (m, 2H), 2.38- 2.24 (m, 2H), 1.97- 1.87 (m, 2H), 1.84- 1.80 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.49- 1.07 (m, 6H), 0.89 (m, 3H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2957 (s, CH-Schwingungen), 1715 (s, Keton)

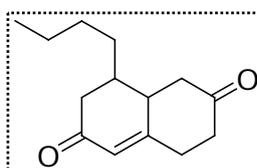
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 264 (28)[M], 207 (48), 180 (66), 152 (15), 107 (19), 86 (100), 55(25)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 265.1804 gefunden: 265.1785

4-*n*-Butyl-6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (169)

Vorschrift

Nach der AAV2 werden 100 mg (0.38 mmol) Ausgangsstoff mit 95 mg PPTS umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.2

Ausbeute: 30 mg (0.14 mmol, 37%), farbloses Öl

$C_{14}H_{20}O_2$

M = 220.31 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 6.02 (s, 1H, -CH=C-), 2.85- 2.79 (dd, *J* = 5 Hz, 15 Hz, 2H), 2.78- 2.67 (m, 1H), 2.60- 2.50 (m, 4H), 2.24- 2.09 (m, 2H), 1.92- 1.82 (m, 1H), 1.62- 1.47 (m, 3H), 1.36- 1.27 (m, 3H), 0.90 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2970 (s, CH-Schwingungen), 1680 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 220 (10)[M], 207 (52), 179 (38), 165 (26), 125 (26), 111 (100), 79 (46), 55 (87)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 221.1542 gefunden: 221.1522

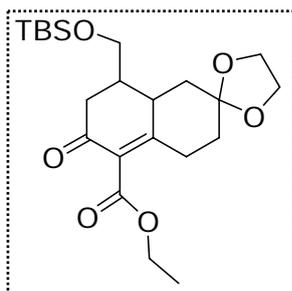
1-Carbonsäure-ethylester-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxymethyl-)6-ketoethylen-acetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (170)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.6 g (10 mmol)/ P: 4.1 ml	40 ml	10 ml	2.5 g (8.7 mmol)	1 h	4 h	2 ml	4 ml

Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie (CH/EE : 8/1) gereinigt.



R_f (CH/EE : V:V : 4/1)= 0.14

Ausbeute: 3.22 g (7.55 mmol, 87%), farbloses Öl

C₂₂H₃₆O₆Si

M= 424.60 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.24 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -CH₂-, Ethylester), 3.97 (m, 4H, 2x -CH₂-, Acetal), 3.58 (dd, *J* = 4 Hz, 10 Hz), 2.72-2.66 (m, 1H, -CH-CH₂-OTBS), 2.49- 2.33 (m, 4H, 2x -CH₂-), 2.13 (ddd, *J* = 3 Hz, 5 Hz, 13 Hz, 1H, -CH), 1.97- 1.87 und 1.65- 1.55 (je m, je 2H, je -CH₂-), 1.24 (t, *J* = 7 Hz, -CH₃, Ethylester), 0.81 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.02 (s, 6H, 2x -CH₃, -TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 195.7 (-C=O), 167.1 (-COOEt), 161.5 (-C=C-), 131.4 (-C=C-), 107.8 (quatäres C, Acetal), 65.0 (-CH₂-OTBS), 64.6 und 64.6 (je -CH₂-, Acetal), 61.6 (-CH₂-, Ethylester), 41.5 (-CH-CH₂-OTBS), 40.1, 39.4, 34.7 und 30.9 (je -CH₂-), 37.0 (-CH-, Brückenkopf), 26.7 (3x -CH₃, TBS), 18.8 (quatäres C, TBS), 15.0 (-CH₃, Ethylester), -4.6 (je -CH₃, TBS)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 437 (3)[M], 379 (25), 321 (100), 277 (20), 247 (17), 75 (16)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 459.2179 gefunden: 459.2206

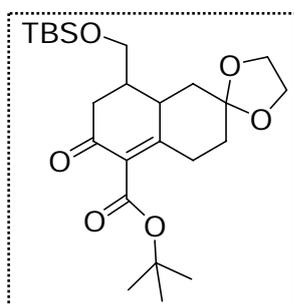
1-Carbonsäure-*t*-butylester-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxymethyl-)6-ketoethylen-acetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (172)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	CHMEA/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.6 g (10 mmol), P.: 4.1 ml	40 ml	10 ml	2.74 g (8.7 mmol)	1 h	4 h	2 ml	4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 8/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.14

Ausbeute: 3.0 g (6.64 mmol, 76%), hellgelbes Öl

C₂₄H₄₀O₆Si

M = 452.35 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.96 (dd, *J* = 2Hz, 5Hz, 4H, 2x -CH₂, Acetal), 3.68 (dd, *J* = 5Hz, 10Hz, 1H, -CH₂-OTBS), 3.528 (dd, *J* = 3 Hz, 10 Hz), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.65-2.59 (dq, *J* = 2Hz, 12Hz, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 5 Hz, 16 Hz, 1H), 2.12 (dq, *J* = 3Hz, 13Hz, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H, -CH₃, ^tBu), 0.87 (s, 9H, 3x -CH₃, -TBS), 0.02 (s, 6H, 2x -CH₃, -TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 195.5 (-C=O), 166.1 (-COO^tBu), 159.0 (-C=C-), 132.2 (-C=C-), 107.5 (quatäres C, Acetal), 82.1 (quatäres C, ^tBu), 64.6 und 64.5 (-CH₂-, Acetal), 63.4 (-CH₂-OTBS), 41.6 (-CH-CH₂-OTBS), 39.5, 39.3, 33.8 und 29.4 (je -CH₂-), 21.0 (-CH-, Brückenkopf), 28.1 (3x -CH₃, ^tBu), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.2 (quatäres C, ^tBu), -5.5 und -5.6 (-CH₃, TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950 (s, CH-Schwingungen), 1736 (s, Ester)

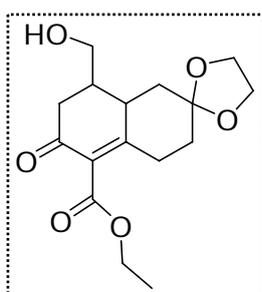
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 352 (3)[M-COO^tBu], 295 (100), 251 (11), 231 (8), 207 (10), 147 (11), 75 (35)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+Na]^+$: 475.2492 gefunden: 475.2476
MALDI/ TOF (DHB): 475.54 ($M+Na$)⁺

1-Carbonsäure-ethylester-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (173)

Vorschrift:

1.06 g (3 mmol) des geschützten Dekalins **170** werden in 25 ml trockenem THF gelöst und unter Argonatmosphäre bei 0°C 3 ml TBAF-Lösung (1M in THF) langsam zugetropft. Man lässt 1h bei 0°C und bis zum vollständigen Umsatz ca.1.5-2h bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Lösung mit 70 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.



R_f (Toluol/Methanol : V/V : 5/1)= 0.25

Ausbeute: 559 mg (1.8 mmol, 60%), leichtgelbes Öl

C₁₆H₂₂O₆

M= 310.3 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.38- 4.26 (m, 2H, -CH₂-, Ethylester), 3.97 (s, 4H, Acetal), 3.80- 3.68 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.66- 3.53 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.49- 2.33 (m, 4H), 2.10- 1.83 (m, 4H), 1.81- 1.72 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, -CH₃, Ethylester), 0.94- 0.84 (m, 1H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 198.7 (-C=O), 173.9 (-COOEt), 164.6 (-C=C-), 137.8 (-C=C-), 108.4 (quatäres C, Acetal), 65.0 (-CH₂-OH), 64.6 und 64.6 (2x -CH₂, Ethylenacetal), 62.0 (-CH₂, Ethylester), 37.1 (-CH-CH₂-OH), 41.2, 38.1, 37.8 und 35.6? (-CH₂-), 37.4 (-CH-), 14.1 (-CH₃, Ethylester)

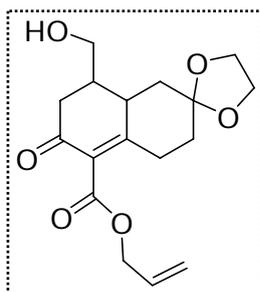
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3480(s, OH), 2960 (s, CH-Schwingungen), 1736 (s, Ester)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 311.1496 gefunden: 311.1512
 $[M]^+$: 310.1416 gefunden: 310.1403

1-Carbonsäure-allylester-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (174)

Vorschrift:

Zu 1.0 g geschütztem Dekalin **171** (2.29 mmol) werden in 30 ml THF bei 0°C 2.29 ml TBAF (1M in THF) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und mit ges. NaHCO₃, Wasser und ges. NaCl- Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt Säulenchromatographisch gereinigt.



R_f (T/MeOH : V/V : 5/1) = 0.26

Ausbeute: 478 mg (1.48 mmol, 65%), farbloses Öl

C₁₇H₂₂O₆

M = 322.35 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.08- 5.84 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.32 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.74 (d, *J* = 15 Hz, -CH₂-, Allyl), 3.99 (s, 4H, Acetal), 3.79- 3.58 (m, 2H, -CH₂-OH), 2.82- 2.68 (m, 1H), 2.60- 2.45 (m, 2H), 2.19- 2.14 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.00- 1.72 (m, 3H), 1.62- 1.42 (m, 4H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3478(s, OH), 2962 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Ester)

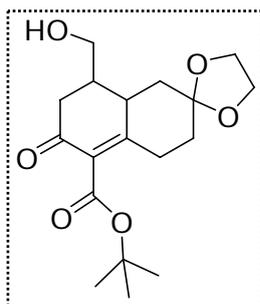
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 322 (10)[M], 281 (20), 237 (17), 207 (32), 191 (8), 127 (12), 99 (22), 86 (100), 73 (13)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 323.1496 gefunden: 323.1510

1-Carbonsäure-t-butylester-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (175)

Vorschrift:

1.0 g (2.21 mmol) des geschützten Dekalins **172** werden in 25 ml trockenem THF gelöst und unter Argonatmosphäre bei 0°C 2.21 ml TBAF-Lösung (1M in THF) langsam zugetropft. Man lässt 1h bei 0°C und bis zum vollständigen Umsatz über Nacht bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Lösung mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.



R_f (T/MeOH : V/V : 5/1) = 0.28

Ausbeute: 531 mg (1.57 mmol, 71%), farbloses Öl

$C_{18}H_{26}O_6$

M = 338.40 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.98 (s, 4H, Acetal), 3.80- 3.55 (m, 2H, $-CH_2-OH$), 2.58- 2.30 (m, 4H), 1.99- 1.85 (m, 2H), 1.80- 1.68 (m, 2H), 1.62- 1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 3H, $-CH_3$, tBu)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3475(s, OH), 2954 (s, CH-Schwingungen), 1722 (s, Ester)

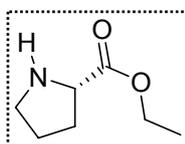
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 339.1809 gefunden: 339.1798

7.4.4 Versuche zu 4.4

L-Prolinethylester (179)

Vorschrift:

3 g L-Prolin (26 mmol) werden in 30 ml trockenem Ethanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man tropft langsam 2.85 ml Thionylchlorid zu bevor der Ansatz für 5 h auf 90°C erhitzt wird (DC-Kontrolle). Nachdem man die Lösung mit Chloroform verdünnt hat, erhöht man den pH-Wert mit NH_3 in MeOH auf pH=8 und filtriert den Niederschlag über Celite ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH : 1/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 1/1) = 0.45

Ausbeute: 3.1 g (21.6 mmol, 83%), farbloses Öl

$C_7H_{13}NO_2$

M = 143.18 g/mol

Drehwert: -43.6° (1.1g/100ml, EtOH), 22°C

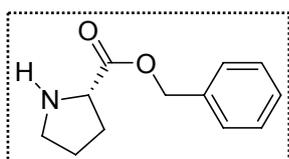
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.43 (verbreitert, 1H, $-NH-$), 4.20 (q, 2H, $-CH_2-$, Ethyl), 3.93 (q, 1H), 3.22- 3.12 (m, 1H), 3.08- 2.99 (m, 1H), 1.95- 1.73 (m, 4H), 1.27 (t, 3H, $-CH_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 173.6 ($-C=O$), 61.4 ($-NH-CH-$), 59.5 ($-CH_2-$, Ethyl), 46.7, 29.9, 25.0 ($-CH_2-$), 14.1 ($-CH_3$)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 143 (2)[M], 115 (1), 96 (2), 70 (100)[M-COOEt], 58 (2)

L-Prolinbenzylester (181)**Vorschrift:**

3 g L-Prolin (26 mmol) werden in 20 ml Benzylalkohol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man tropft langsam 2.85 ml Thionylchlorid zu bevor der Ansatz für 5 h auf 90°C erhitzt wird (DC-Kontrolle). Nachdem man die Lösung mit Chloroform verdünnt hat, erhöht man den pH-Wert mit NH₃ in MeOH auf pH=8 und filtriert den Niederschlag über Celite ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch zuerst der restliche Benzylalkohol abgetrennt (DCM) und anschließend das Produkt eluiert (DCM/MeOH : 1/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 1/1)= 0.23

Ausbeute: 3.55 g (17 mmol, 67%), farbloses Öl

C₁₂H₁₅NO₂

M= 205.25 g/ mol

Drehwert: -44.6° (1.01g/100ml, MeOH), 22°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.34 (s, 5H, Benzyl), 6.45 (verbreitert, 1H, -NH-), 5.19 (dq, 2H, -CH₂-, Benzyl), 3.45- 3.32 (m, 1H), 2.40- 2.35 (m, 2H), 2.15- 1.88 (m, 4H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 173.5 (-C=O), 140.9 (quatäres C, Benzyl), 128.7, 128.4 und 127.0 (Benzyl), 68.0 (-CH₂-), 58.9 (-CH-), 45.7, 28.8 und 23.7 (-CH₂-)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 205 (2)[M], 142 (2), 91 (18), 70 (100)[M-COOBz], 65 (2)

Enaminbildung mit Prolinethylester (analog mit dem Benzylester durchführbar)

In 10 ml Benzol werden 207.5 µl Cyclohexanon (2mmol) mit 315 mg L-Prolinethylester (1.1 Äquiv.) am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt bis die Enaminbildung abgeschlossen ist (GC-MS- Kontrolle). Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der feste Rückstand in 3 ml absolutem Methanol aufgenommen und 139 µl (1.67 mmol) MVK zugefügt. Nach 20 h bei RT werden 0.5 ml Wasser zugetropft und weitere 20 h gerührt. Nach Zutropfen von 1 ml Eisessig wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase 3- 4x mit Dichlormethan extrahiert (DC Kontrolle der wässrigen Phase) und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Die analytischen Daten des Produktes wurden bereits in den vorherigen Kapiteln angegeben.

Umsetzungen mit katalytischen Mengen Prolin

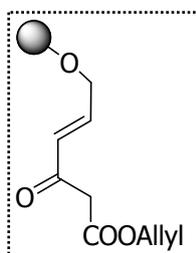
Die Versuche wurden jeweils parallel mit Cyclohexanon (207.5 μl , 2mmol) und Cyclohexadionmonoethylenacetal (468 mg, 2 mmol) durchgeführt.

Die in der Tabelle angegebenen Mengen werden in 5 ml des jeweiligen Lösungsmittels für 24 h bei 50 °C gehalten und nach der Zugabe von je 70 μl konz. Schwefelsäure die Temperatur für 24 h auf 70°C erhöht.

Lösungsmittel	Menge Prolin	MVK
Benzol	115 mg	166.5 μl
MeCN	0.5 Äquiv.	1 Äquiv.
DMF	1mmol	2 mmol

Der Ansatz wird mit Wasser gequench und die wässrige Phase 3x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

Die Trennung der Produkte erfolgte mittels präparativer HPLC.

7.4.5 Versuche zu 4.5**{4-Oxo-hex-2-en-6-säureallylester-1-oxy}polystyrol (188)**Beladung Harz:

Nachdem 1.5 g Wang Harz (1.2 mmol/g) getrocknet wurde, wird es nach der AAV3c mit Lutidin, DMAP und Diisopropyldichlorsilan aktiviert und im zweiten Schritt mit 2 Äquivalenten Alkohol beladen.

Ausbeute/ Menge: 1.7 g, farbloses Harz, $c = 0.7$ mmol/g, die Beladung wurde durch Rückbestimmung der OH-Gruppen (Fmoc-Methode) ermittelt.

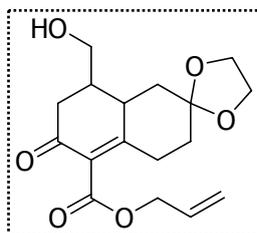
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928 (s, CH-Schwingungen), 1715 (s, Keton)

1-Carbonsäure-allylester-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (174)**Vorschrift:**

Nach der AAV1b werden 100 mg beladenes Harz § mit 10 Äquiv. Cyclohexanonmonoethylenacetal-pyrrolidinenamin umgesetzt.

IR: ν (cm^{-1}) = 2950 (s, CH-Schwingungen), 1739 (s, Ester)

Das Rohprodukt wird mit 2ml 1M TBAF in THF über Nacht vom polymeren Träger abgespalten und mittels präparativer HPLC gereinigt.



Ausbeute: 7 mg (0.022 mmol, 31%), farbloses Öl

$C_{17}H_{22}O_6$

M= 322.35 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.08- 5.84 (m, 1H, $-CH=CH_2$), 5.32 (m, 2H, $-CH=CH_2$), 4.74 (d, J = 15 Hz, $-CH_2-$, Allyl), 3.99 (s, 4H, Acetal), 3.79- 3.58 (m, 2H, $-CH_2-OH$), 2.82- 2.68 (m, 1H), 2.60- 2.45 (m, 2H), 2.19- 2.14 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.00- 1.72 (m, 3H), 1.62- 1.42 (m, 4H)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 323.1496 gefunden: 323.1510

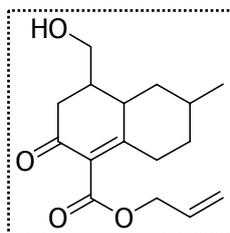
1-Carbonsäure-allylester-4-hydroxymethyl-6-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (190)

Vorschrift:

Nach der AAV1b werden 100 mg beladenes Harz § mit 10 Äquiv. *p*-Methylcyclohexanon-pyrrolidinenamin umgesetzt.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2983 (s, CH-Schwingungen), 1716 (s, Ester)

Das Rohprodukt wird mit 2ml 1M TBAF in THF vom polymeren Träger abgespalten und mittels präparativer HPLC gereinigt.



Ausbeute: 6.2 mg (0.0224 mmol, 32%), farbloses Öl

$C_{16}H_{22}O_4$

M= 278.34 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 6.08- 5.82 (m, 1H, $-CH=CH_2$), 5.34- 5.28 (m, 2H, $-CH=CH_2$), 4.74 (d, J = 15 Hz, $-CH_2-$, Allyl), 3.78- 3.56 (m, 2H, $-CH_2-OH$), 2.82- 2.68 (m, 1H), 2.60- 2.45 (m, 2H), 2.19- 2.14 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.98- 1.76 (m, 4H), 1.58- 1.44 (m, 3H), 0.82 (s, 3H, $-CH_3$)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 279.1598 gefunden: 279.1613

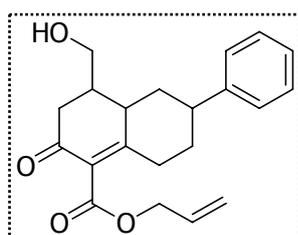
1-Carbonsäure-allylester-4-hydroxymethyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (191)

Vorschrift:

Nach der AAV1b werden 100 mg beladenes Harz § mit 10 Äquiv. *p*-Phenylcyclohexanon-pyrrolidinenamin umgesetzt.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3026 (s, CH-Schwingungen), 1739 (s, Ester)

Das Rohprodukt wird mit 2ml 1M TBAF in THF vom polymeren Träger abgespalten und mittels präparativer HPLC gereinigt.



Ausbeute: 6.7 mg (0.02 mmol, 28%), farbloses Öl

C₁₅H₂₀O₄

M= 340.41 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.34 (d, *J* = 5 Hz, 2H, Benzyl), 7.24- 7.19 (m, 3H, Phenyl), 5.99- 5.82 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.36- 5.30 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.72 (d, *J* = 15 Hz, -CH₂-, Allyl), 3.78- 3.56 (m, 2H, -CH₂-OH), 2.80- 2.68 (m, 1H), 2.60- 2.45 (m, 2H), 2.19- 2.14 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.98- 1.76 (m, 4H), 1.58- 1.44 (m, 3H)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 341.1755 gefunden: 341.1802

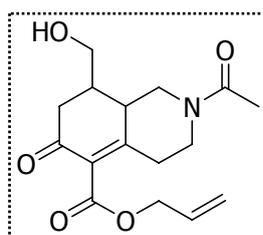
2-*N*-Acetyl-5-carbonsäure-allylester-4-hydroxymethyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (192)

Vorschrift:

Nach der AAV1b werden 100 mg beladenes Harz § mit 10 Äquiv. *p*-Phenylcyclohexanon-pyrrolidinenamin umgesetzt.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3026 (s, CH-Schwingungen), 1739 (s, Ester)

Das Rohprodukt wird mit 2ml 1M TBAF in THF vom polymeren Träger abgespalten und mittels präparativer HPLC gereinigt.



Ausbeute: 8 mg (0.026 mmol, 37%), farbloses Öl

C₁₆H₂₁NO₅

M= 307.34 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 6.08- 5.84 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.32 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.74 (d, *J* = 15 Hz, -CH₂-, Allyl), 3.86 (dq, *J* = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 3.79- 3.58 (m, 2H, -CH₂-OH), 3.21- 3.13 (m, 1H), 2.82- 2.59 (m, 2H), 2.60- 2.45 (m, 2H), 2.10- 1.96 (m, 1H), 2.00- 1.72 (m, 3H),

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 308.1500 gefunden: 308.1524

7.4.6 Versuche zu 4.6.1

6-Methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (195)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.74 g (6 mmol)/ P.: 2.4 ml	30 ml	6 ml	5 mmol	1 h	4 h	2 ml	4 ml

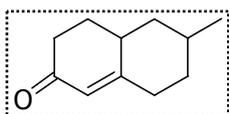
Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).

R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.29

Ausbeute: 517 mg (3.1 mmol, 63%), farbloses Öl

C₁₁H₁₆O

M = 164.24 g/mol



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.80 (s, 1H, -CH=C-), 2.47- 2.16 (m, 5H), 2.12- 2.01 (m, 1H, Brückenkopf), 1.93- 1.77 (m, 2H), 1.73- 1.52 (m, 2H), 1.12- 0.95 (m, 2H), 0.83 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 200.0 (-C=O), 166.8 (-CH=C-), 124.3 (-CH=C-), 42.8 (-CO-CH₂-), 37.5 (-CH-, Brückenkopf), 29.1 (-CH-), 36.5, 35.2, 35.0 und 31.8 (je -CH₂-), 21.8 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 164 (49)[M], 136 (100)[M-H₂O], 121 (30), 107 (12), 94 (91), 79 (34), 66 (23)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 165.1281 gefunden: 165.1312

MALDI/ TOF (DHB): 165.45 [M+H]

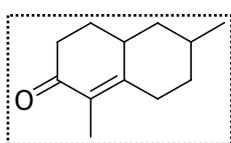
Die Analysenwerte stimmen mit den Literaturangaben überein.^[209]

1,6-Dimethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (196)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon, Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.25 ml (1.9 mmol), P.: 0.82 ml	10 ml	2 ml	1.6 mmol	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).

 R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.15

Ausbeute: 106 mg (0.59 mmol, 45%)

C₁₂H₁₈O

M = 178.27 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.62- 2.38 (m, 4H), 2.36- 2.28 (m, 2H), 2.07- 1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 3H, -CH₃), 1.58- 1.46 (m, 2H), 1.13- 0.99 (m, 2H), 0.91 (s, 3H, -CH₃)¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.7 (-C=O), 160.7 (-C=C-), 129.8 (-C=C-), 36.7 (-CH-, Brückenkopf), 29.1 (-CH-), 39.5, 36.5, 34.9, 33.1 und 31.2 (je -CH₂-), 21.8 (-CH₃), 10.7 (-CH₃)IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton)

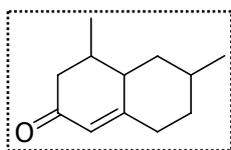
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 178 (92)[M], 163 (18), 150 (34), 136 (100), 121 (40), 108 (52), 93 (33), 79 (52)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 179.1438 gefunden: 179.1417
[M]⁺: 178.1358 gefunden: 178.1368Maldi-TOF (DHB): 179.46 (M+Na)⁺Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[209]**4,6-Dimethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (200)****Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	296 μ l (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	195 μ l (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.1

Ausbeute: 188 mg (1.06 mmol, 53%), farbloses Öl

$C_{12}H_{18}O$

M = 178.27 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.80 (s, 1H, -CH=C-), 2.83- 2.72 (m, 1H), 2.58- 2.42 (m, 2H), 2.28- 2.02 (m, 6H), 1.99- 1.93 (m, 1H), 1.89- 1.78 (m, 1H), 1.62- 1.54 (m, 1H), 1.18- 1.02 (m, 2H), 0.95 (s, 3H, -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 178 (92)[M], 163 (18), 150 (34), 136 (100), 121 (40), 108 (52), 93 (33), 79 (52)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 179.1438 gefunden: 179.1421

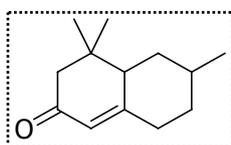
4,4,6-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (199)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon, Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Mesityl- oxid	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	296 μ l (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	228 μ l (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.13

Ausbeute: 208 mg (1.08 mmol, 54%) farbloses Öl

$C_{13}H_{20}O$

M = 192.30 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.84 (s, 1H, -CH=C-), 2.80- 2.72 (m, 1H), 2.58- 2.42 (m, 2H), 2.32- 1.99 (m, 6H), 1.98- 1.90 (m, 1H), 1.89- 1.78 (m, 1H), 1.62- 1.54 (m, 1H), 1.24- 1.02 (m, 5H), 0.95 (s, 3H, -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton)

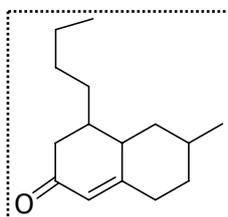
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M]^+$: 192.1514 gefunden: 192.1489

4-*n*-Butyl-6-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (198)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	296 µl (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	195 µl (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).

 R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.35

Ausbeute: 346 mg (1.5 mmol, 75%), farbloses Öl

C₁₅H₂₄O

M = 220.35 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.79 (s, 1H, -CH=C-), 2.51- 2.35 (m, 2H), 2.33- 2.17 (m, 2H), 2.16- 2.02 (m, 3H), 1.90- 1.81 (m, 1H), 1.75- 1.55 (m, 3H), 1.40- 1.20 (m, 6H), 0.98- 0.93 (m, 3H), 0.93- 0.87 (m, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.2 (-C=O), 166.4 (-CH=C-), 123.9 (-CH=C-), 42.9 (-CO-CH₂-), 38.2 und 32.8 (-CH-CH-), 28.5 (-CH-), 41.2, 39.7, 36.1, 32.8, 32.1 und 21.7 (-CH₂-), 21.9 (-CH₃), 14.0 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931 (s, CH-Schwingungen), 1673 (s, Keton)

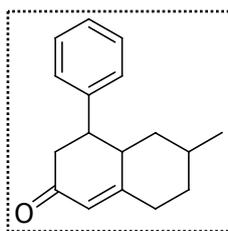
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 220 (25)[M], 163 (100), 135 (76), 121 (40), 107 (42), 94 (76), 79 (46), 66 (25), 55 (25)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 221.1907 gefunden: 221.1897**4-Phenyl-6-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (201)****Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	2.61 ml (21.6 mmol)/ P.: 8.6 ml	50	18 ml	2.6 g (18 mmol)	1 h	4 h	7 ml	10 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.35
Ausbeute: 2.43 g (10.1 mmol, 56%)

$C_{17}H_{20}O$
M = 240.34 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.38- 7.31 (m, 2H, Phenyl), 7.28- 7.22 (m, 1H, Phenyl), 7.22- 7.14 (dd, $J = 7$ Hz, 17 Hz, 2H, Phenyl), 5.91 (s, 1H, $-CH=C-$), 2.80- 2.64 (m, 1H), 2.59- 2.41 (m, 3H), 2.38- 2.25 (m, 1H), 2.10- 1.92 (m, 1H), 1.76- 1.46 (m, 3H), 1.37- 1.25 (m, 1H), 1.03- 0.95 (m, 2H), 0.90- 0.74 (m, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 199.6 ($-C=O$), 166.8 ($-CH=C-$), 142.5 (quatäres C, Benzyl), 128.7 (2x $-CH_2-$, Benzyl), 127.5 (2x $-CH_2-$, Benzyl), 124.4 ($-CH=C-$), 44.6, 42.0 und 32.8 ($-CH-$), 45.2, 38.6, 38.2 und 37.7 (je $-CH_2-$), 21.8 ($-CH_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton), 758, 701 (s, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 240 (13)[M], 207 (7), 165 (10), 136 (100), 121 (21), 104 (16), 94 (57), 77 (21), 66 (19)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 241.1592 gefunden: 241.1612

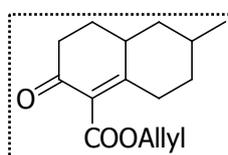
1-Carbonyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-one (197)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Methyl- cyclohexanon, Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	296 μ l (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	308 mg (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 8/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.23
Ausbeute: 283 mg (1.14 mmol, 57%), leichtgelbes Öl
 $C_{15}H_{20}O_3$
M = 248.31 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 2.62- 2.38 (m, 4H), 2.36- 2.28 (m, 2H), 2.07- 1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 3H, -CH₃), 1.58- 1.46 (m, 2H), 1.13- 0.99 (m, 2H), 0.91 (s, 3H, -CH₃)
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.1 (-C=O), 171.2 (-COOAllyl), 166.6 (-C=C-), 129.5 (-CH=CH₂, Allyl), 129.0 (-C=C-), 116.0 (-CH=CH₂, Allyl), 63.2 (-CH₂-, Allyl), 35.4 (-CH-, Brückenkopf), 30.5 (-CH-), 40.5, 39.2, 31.4, 30.9 und 26.8 (je -CH₂-), 21.3 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2931 (s, CH-Schwingungen), 1726 (s, Ester), 1673 (s, Keton)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 249.1492 gefunden: 249.1483

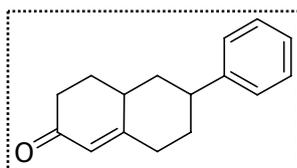
6-Phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (204)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Phenyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	696 mg (4 mmol)/ P.: 1.51 ml	20 ml	5 ml	276 µl (3.3 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).



R_f (CH/EE : V:V : 4/1)= 0.29

Ausbeute: 298 mg (1.32 mmol, 40%), farbloses Öl

C₁₆H₁₈O

M= 226.31 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz): δ [ppm]= 7.30 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.24- 7.19 (m, 3H, Phenyl), 5.90 (s, 1H, -CH=C-), 2.89- 2.76 (m, 1H), 2.64- 2.50 (m, 1H), 2.48- 2.37 (m, 2H), 2.32- 2.22 (m, 1H), 2.21- 2.05 (m, 3H), 2.02- 1.92 (m, 1H), 1.75- 1.63 (m, 2H), 1.52- 1.46 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 206.2 (-C=O), 145.2 (quatäres C, -CH=C-), 128.4, 126.6 und 126.5 (Phenyl), 126.6 (-CH=C-), 43.7 (-CH-), 35.7 (-CH-, Brückenkopf), 38.0, 33.5, 33.3, 32.1 und 21.6 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2933 (s, CH-Schwingungen), 1715 (s, Keton), 759 und 701 (s, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 226 (100)[M], 207 (19), 170 (34), 141 (13), 122 (18), 104 (60), 94 (57), 91 (41), 79 (19), 77 (27), 51 (8)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 227.1438 gefunden: 227.1466

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[4]

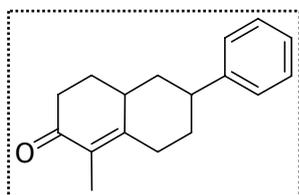
1-Methyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (208)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Phenyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	335 mg (1.92 mmol)/ P.: 0.77 ml	10 ml	2 ml	160 µl (1.6 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 268 mg (1.12 mmol, 70%), farbloses Öl

C₁₇H₂₀O

M = 240.34 g/mol

¹H-NMR (400 MHz) δ [ppm] = 7.34 (d, J = 5 Hz, 2H, Benzyl), 7.31 (d, J = 7 Hz, 1H, Benzyl), 7.22 (d, J = 7 Hz, 1H, Benzyl), 3.12- 2.98 (m, 1H), 2.67- 2.58 (m, 1H), 2.54- 2.45 (m, 2H), 2.42- 2.30 (m, 2H), 2.20- 1.93 (m, 4H), 1.83 (s, 3H, -CH₃), 1.69- 1.59 (m, 2H)

¹³C-NMR (400 MHz): δ [ppm] = 199.5 (-C=O), 145.7 (quatäres C, -C=C-), 128.5, 126.8 und 126.3 (Phenyl), 126.7 (quatäres C, -C=C-), 43.4 (-CH-), 35.7 (-CH-, Brückenkopf), 37.1, 36.5, 34.2, 29.2 und 28.8 (je -CH₂-), 10.7 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Keton), 759 und 702 (s, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 240 (100)[M], 225 (13), 198 (11), 169 (17), 136 (24), 108 (31), 91 (57), 79 (43), 53 (8)

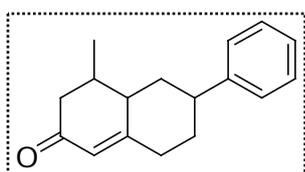
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 241.1594 gefunden: 241.1564

4-Methyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (205)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Phenyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	314 mg (1.8 mmol)/ P.: 0.75 ml	10 ml	2 ml	244 µl (1.5 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1).

 R_f (CH/EE : V:V : 4/1) = 0.44

Ausbeute: 227 mg (0.95 mmol, 63%), farbloses Öl

C₁₇H₂₀O

M = 240.31 g/mol

¹H-NMR (400 MHz): δ [ppm] = 7.28 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.24- 7.18 (m, 3H, Phenyl), 5.88 (s, 1H, -CH=C-), 2.89- 2.76 (m, 1H), 2.64- 2.50 (m, 1H), 2.48- 2.37 (m, 2H), 2.32- 2.22 (m, 1H), 2.20- 2.08 (m, 2H), 2.02- 1.92 (m, 1H), 1.75- 1.63 (m, 2H), 1.52- 1.46 (m, 1H), 1.18- 1.02 (m, 3H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2948 (s, CH-Schwingungen), 1710 (s, Keton), 756 und 702 (s, monosubst. Benzol)

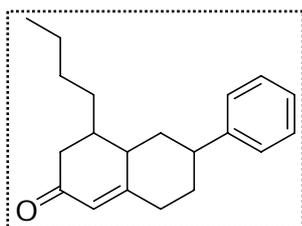
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 241.1593 gefunden: 241.1573

4-*n*-Butyl-6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (206)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Phenyl- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	314 mg (1.8 mmol)/ P.: 0.75 ml	10 ml	2 ml	244 µl (1.5 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 9/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1)= 0.39

Ausbeute: 176 mg (0.62 mmol, 42%), farbloses Öl

$C_{20}H_{26}O$

M= 282.42 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 7.34 (d, J = 5 Hz, 2H, Benzyl), 7.24- 7.19 (m, 3H, Phenyl), 5.90 (, 1H, $-CH=C-$), 3.08- 2.98 (m, 1H), 2.55- 2.43 (m, 3H), 2.21- 2.05 (m, 3H), 2.02- 1.86 (m, 4H), 1.75- 1.63 (m, 2H), 1.49- 1.18 (m, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 200.2 ($-C=O$), 144.7 (quatäres C, $-CH=C-$), 128.5, 126.6 und 126.5 (Phenyl), 126.6 ($-CH=C-$), 43.7 ($-CH-$), 35.7 ($-CH-$, Brückenkopf), 38.0, 33.5, 33.3, 32.7 32.1, 28.4, 22.7 und 21.6 (je $-CH_2-$), 13.9 ($-CH_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2941 (s, CH-Schwingungen), 1722 (s, Keton), 763 und 705 (s, monosubst. Benzol)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 283.2064$ gefunden: 283.2079

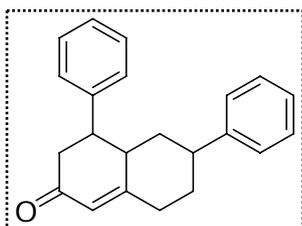
4,6-Diphenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (207)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -Phenyl- cyclohexanon Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [$^{\circ}C$]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	314 mg (1.8 mmol), P.: 0.75 ml	10 ml	2 ml	244 μ l (1.5 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.20

Ausbeute: 145 mg (0.48 mmol, 32%), farbloses Öl

$C_{20}H_{22}O$

M= 301.41 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz): δ [ppm]= 7.40- 7.10 (m, 10H, Phenyl), 3.06- 2.99 (m, 1H), 2.89- 2.76 (m, 1H), 2.64- 2.50 (m, 1H), 2.48- 2.37 (m, 2H), 2.32- 2.22 (m, 1H), 2.21- 2.05 (m, 3H), 2.02- 1.92 (m, 1H), 1.75- 1.63 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.5 (-C=O), 144.2 (quatäres C, -CH=C-), 128.7, 128.6, 128.5, 127.6, 126.8 und 126.7 (Phenyl), 126.4 (-CH=C-), 43.2, 38.9 und 37.1 (-CH-), 41.8, 40.0, 37.9 und 37.9 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2926 (s, CH-Schwingungen), 1715 (s, Keton), 759 und 700 (s, monosubst. Benzol)

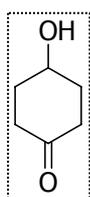
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 303.1751 gefunden: 303.1715

7.4.7 Versuche zu 4.6.2

4-Hydroxycyclohexanon (210)

Vorschrift:

Zu 11.15 g Chromoxid (CrO₃, 100 mmol), unter Argon und in einem Eisbad gekühlt, tropft man langsam 7.35 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Man quencht den Ansatz mit ca. 50 ml dest. Wasser. Diese Lösung tropft man zu 11.6 g (100 mmol) 3-Hydroxy-pent-4-ensäureethylester gelöst in 250 ml Aceton und man lässt die Lösung für 3 h bei RT rühren. Anschließend wird der Überschuss des Reagenzes vorsichtig mit Methanol gequencht, der Ansatz über Celite filtriert und der Filterkuchen sorgfältig mit Aceton nachgewaschen. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat : 50/1) chromatographiert.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1)= 0.12

Ausbeute: 8.2 g (72 mmol, 72%), farbloses Öl

C₆H₁₀O₂

M= 114.14 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz): δ [ppm]= 4.02- 3.94 (m, 1H, -CH-), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.31- 2.21 (m, 2H), 2.09- 1.93 (m, 4H), 1.78 (verbr., 1H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz): δ [ppm]= 210.8 (-C=O), 94.9 (-O-CH₂-O-), 72.7 (-CH-), 37.3 und 31.2 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3448 (s, OH), 2953 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Keton)

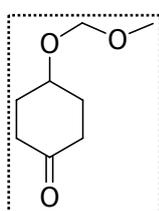
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 114 (85)[M], 96 (12)[M-H₂O], 81 (8), 68 (55), 55 (100)[C₄H₇⁺], 43 (63), 31 (29)

HRMS [EI/HR] berechnet: [M]⁺: 114.0681 gefunden: 114.0695

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.

4-(Methoxymethyl-oxy)-cyclohexanon (211)**Vorschrift:**

Zu 2.69 g (23.6 mmol) 4-Hydroxy-cyclohexanon und 40.4 ml (236 mmol, 10Äquiv.) DIPEA, gelöst in trockenem Dichlormethan und auf 0°C abgekühlt, werden 17.9 ml MOM-Cl (236 mmol, 10 Äquiv.) zugetropft und nach 1 h bei 0°C lässt man die Lösung über Nacht bei RT rühren. Der Ansatz wird mit NH₄Cl-Lösung gequenchet und die wässrige Phase 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zuerst mit Wasser, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat: 5/1) gereinigt.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.32

Ausbeute: 3.25 g (20.5 mmol, 87%), farbloses Öl

C₈H₁₄O₃

M = 158.20

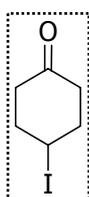
¹H-NMR (400 MHz): δ [ppm] = 4.71 (s, 2H, -O-CH₂-O), 4.0- 3.94 (m, 1H, -CH-), 3.38 (s, 3H, -CH₃), 2.62-2.50 (m, 2H, Cyclohexan), 2.31- 2.21 (m, 2H, Cyclohexan), 2.09- 1.93 (m, 4H, Cyclohexan)

¹³C-NMR (100 MHz): δ [ppm] = 210.8 (-C=O), 94.9 (-O-CH₂-O-), 70.7 (-CH-, Cyclohexan), 55.4 (-CH₃), 37.3 und 31.2 (-CH₂-, Cyclohexan-)

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.

4-Iod-cyclohexanon (212)**Vorschrift:**

In trockenem Dichlormethan werden 1.56 g (5.94 mmol) und Imidazol (5.94 mmol) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Portionsweise werden 1.51 g (5.94 mmol) I₂ zugegeben und 10 Minuten gerührt, bevor man zur gelb-orangen Suspension 491 mg (4.3 mmol) 4-Hydroxycyclohexanon zugibt und 1 h bei RT rührt. Anschließend gibt man 50 ml Wasser hinzu, extrahiert die wässrige Phase 2x mit Dichlormethan und wäscht die vereinten organischen Phasen 5%iger Hydrogensulfidlösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat : 2/1).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1) = 0.29

Ausbeute: 688 mg (3.07 mmol, 71%), weißer Feststoff

Smp.: 47.3°C (Literatur: a) 43-43.5°C^[218], b) 62°C^[219])

C₆H₉IO

M = 224.04 g/ mol

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.74- 4.68 (m, 1H, -CH-I), 2.70- 2.58 (m, 2H), 2.40- 2.28 (m, 4H), 2.23- 2.13 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 208.4 (-C=O), 40.7 und 38.0 (-CH₂-), 27.5 (-CH-I)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 224 (20)[M], 154 (4), 127 (17), 97 (100), 69 (64), 55 (57), 41 (72)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2928 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Keton)

Die analytischen Werte (NMR) stimmen mit den Literaturangaben überein.^[172]

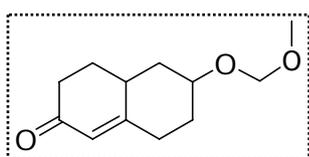
6-(Methoxymethyl)-oxy-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (216)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -(MOM-O)- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	85 mg (0.54 mmol)/ P.:0.2 ml	5 ml	1.5 ml	37 μ l (0.45 mmol)	-	6 h	0.2 ml	0.2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V:V : 4/1)= 0.1

Ausbeute: 49 mg (0.23 mmol, 52%), farbloses Öl

C₁₂H₁₈O₃

M= 210.27 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.89 (s, 1H, -CH=C-), 4.72 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3.40 (s, 3H, -O-CH₃), 2.64 (dt, *J* = 3 Hz, 14 Hz, 1H), 2.48- 2.38 (m, 3H), 2.19- 2.10 (m, 1H), 2.10- 1.98 (m, 2H), 1.66- 1.52 (m, 2H), 1.39 (dt, *J* = 2 Hz, 14 Hz, 1H), 1.27- 1.22 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.4 (-C=O), 152.6 (-C=C-), 124.2 (-CH=C-), 94.9 (-O-CH₂-O-), 70.5 (-C-OMOM), 55.3 (-O-CH₃), 38.6, 36.8, 33.1, 30.3, 28.5 und 26.0 (-CH- und -CH₂-), 10.1 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2960 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 210 (2)[M], 191 (23), 175 (21), 160 (46), 79 (100)

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 210.13 gefunden: 210.09

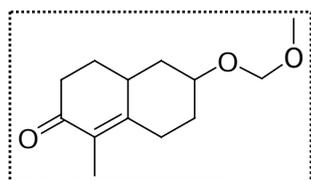
1-Methyl-6-(methoxymethyl)-oxy-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (217)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -(MOM-O)- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	85 mg (0.54 mmol)/ P.:0.2 ml	5 ml	1.5 ml	37 µl (0.45 mmol)	-	6 h	0.2 ml	0.2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 55 mg (0.24 mmol, 54%), farbloses Öl

$C_{13}H_{20}O_3$

M = 224.30 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.72 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3.40 (s, 3H, -O-CH₃), 2.65 (dt, J = 3 Hz, 15 Hz, 1H), 2.49- 2.38 (m, 3H), 2.21- 2.13 (m, 1H), 2.08- 1.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H, -CH₃), 1.63- 1.52 (m, 2H), 1.42 (dt, J = 2 Hz, 14 Hz), 1.27- 1.22 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.9 (-C=O), 148.6 (-C=C-), 128.9 (-C=C-), 94.9 (-O-CH₂-O-), 70.5 (-C-OMOM), 55.4 (-O-CH₃), 38.7, 36.7, 33.1, 30.3, 28.7 und 25.5 (-CH- und -CH₂-), 10.1 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2947 (s, CH-Schwingungen), 1672 (s, Keton)

HRMS berechnet: $[M+H]^+$: 225.1492 gefunden: 225.1465

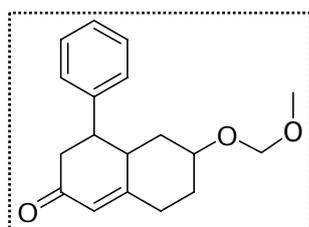
4-Phenyl-6-(methoxymethyl-)oxy-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (219)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -(MOM-O)- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	224 mg (1.42 mmol)/ P.:0.6 ml	10 ml	2 ml	172 mg (1.18 mmol)	-	6 h	0.3 ml	0.3 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.08

Ausbeute: 105 mg (0.36 mmol, 31%), farbloses Öl

$C_{18}H_{22}O_3$

M = 286.37 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.37- 7.29 (m, 3H, Benzyl), 7.24- 7.20 (d, J = 11 Hz, 2H, Benzyl), 5.96 (s, 1H, -CH=C-), 5.57 (dd, J = 7 Hz, 15 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H, -CH₃, MOM), 2.87- 2.83 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.71- 2.66 (m, 1H), 2.40- 2.33 (dd, J = 3 Hz, 15 Hz, 1H), 2.30- 1.93 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.19 (dt, J = 2 Hz, 11Hz, 1H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958 (s, CH-Schwingungen), 1670 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 286 (3)[M], 207 (31), 185 (25), 158 (28), 115 (68), 91 (100), 55 (39)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 287.1647 gefunden: 287.1625

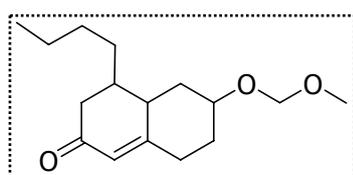
4-*n*-Butyl-6-(methoxymethyl-)oxy-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (218)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>p</i> -(MOM-O)- cyclohexanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoge	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	380 mg (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	195 µl (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 314 mg (1.18 mmol, 59%), farbloses Öl

$C_{16}H_{26}O_3$

M = 266.38 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.96 (s, 1H, -CH=C-), 5.57 (dd, $J = 7$ Hz, 15 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H, -CH₃, MOM), 2.87- 2.83 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.71- 2.66 (m, 1H), 2.40- 2.33 (dd, $J = 3$ Hz, 15 Hz, 1H), 2.30- 1.93 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.38- 1.20 (m, 6H), 1.19 (dt, $J = 2$ Hz, 11Hz, 1H), 0.96 (s, 3H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (s, CH-Schwingungen), 1662 (s, Keton)

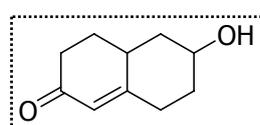
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 26 (2)[M], 207 (58), 158 (26), 115 (25), 79 (100), 55 (29)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 267.1962 gefunden: 267.1953

4-*n*-Butyl-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (220)

Vorschrift:

Zu 100 mg MOM-geschützten Dekalins (0.48 mmol) werden bei 0°C 3 ml TFA/DCM : 1/1 gegeben und der Ansatz für 5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz werden 100 ml Essigester zugesetzt und mit ges. NaHCO₃-Lösung fast neutral (pH= 5-6) gewaschen. Man wäscht mit ges. NaCl-Lösung und trocknet über MgSO₄ bevor man das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie reinigt.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.10

Ausbeute: 65 mg (0.4 mmol, 82%), farbloses Öl

$C_{10}H_{14}O_2$

M = 166.22 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.96 (s, 1H, -CH=C-), 2.64 (dt, *J* = 3 Hz, 13 Hz, 1H), 2.48- 2.38 (m, 3H), 2.21- 2.15 (m, 1H), 2.12- 1.99 (m, 2H), 1.82 (verbr., 1H, -OH), 1.72- 1.55 (m, 2H), 1.45- 1.37 (m, 1H), 1.27- 1.22 (m, 2H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3432 (s, OH), 2962 (s, CH-Schwingungen), 1667 (s, Keton)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 167.1074 gefunden: 167.1065

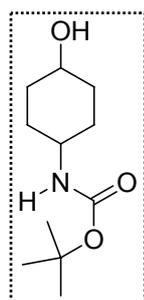
7.4.8 Versuche zu 4.6.3

4-(*N*-*t*-butyloxycarbonyl-)aminocyclohexanol (222)

In ca. 30 ml 1,4-Dioxan/ Wasser (V/V : 2/1) werden 10 g (86.7 mmol) des Amins gelöst. Es werden 1.5 Äquiv. einer 1N NaOH-Lösung (130.5 mmol, 130.5 ml) zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Anschließend tropft man 1.2 Äquiv. an Boc₂O (104 mmol, 22.8 g) gelöst in 1,4-Dioxan hinzu und rührt 4-5 h bei Raumtemperatur, bis kein Ausgangsstoff mehr zu detektieren ist (DC-Kontrolle, DCM/MeOH: V/V : 9/1).

Der Ansatz wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit 1N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der weiße Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet und ist rein genug für weitere Umsetzungen



R_f (DCM/ MeOH : V/V : 9/1) = 0.55

Ausbeute: 37.3 g (173 mmol, 99%), weißer Feststoff

Smp.: 171.2°C

C₁₁H₂₁NO₃

M= 215.29 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.38 (verbreitert, 1H, -NH-), 3.62- 3.54 (m, 1H, -CH-NH-), 3.46- 3.32 (m, 1H, -CH-OH), 2.0- 1.92 (m, 8H, Cyclohexan), 1.82 (verbreitert, 1H, -OH), 1.42 (s, 9H, 3x -CH₃, *t*-Bu)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 155.0 (-C=O), 79.2 (quartäres C, -C(CH₃)₃), 69.8 (-C-OH), 48.9 (-CH-NH-), 34.1 und 31.2 (-CH₂-, Cyclohexan-), 28.5 (-CH₃, *t*-Bu)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3350 (s, OH), 2941 (s, CH-Schwingungen)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 215 (15)[M], 200 (20)[M-Me], 159 (18)[M-^tBu], 126 (86), 101 (56), 81 (20), 57 (100)

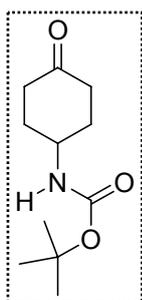
HRMS [FAB/HR]: berechnet: [M+H]⁺: 216.1601 gefunden: 216.1606

4-(*N*-*t*-Butyloxycarbonyl-)amino-cyclohexanon (223)

Vorschrift:

Es werden unter Argon 3.46 g 4-(*N*-*t*-butyl-oxy-carbonyl-)amino-cyclohexanol (16.1 mmol) in 200 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Hinzu gibt man 1.5 Äquiv. PDC (9.1 g, 24.15 mmol) und rührt 5-6 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: DCM/ MeOH: V/V: 9/1).

Nach vollständigem Umsatz wird der Ansatz mit Methylenchlorid verdünnt, eventuell filtriert und anschließend gründlich mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH: 50/1) gereinigt.



R_f (DCM/MeOH : V/V : 9/1) = 0.72

Ausbeute: 2.95 g (13.85 mmol, 86%), weißer Feststoff

Smp.: 96°C

C₁₁H₁₉NO₃

M = 213.27 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.55 (verbreitert, 1H, -NH-), 3.98- 3.84 (m, 1H, -CH-), 2.42- 2.38 (m, 4H, Cyclohexan), 2.22 (dd, *J* = 5 Hz, 13 Hz, 2H, Cyclohexan), 1.72- 1.60 (m, 2H, Cyclohexan), 1.44 (s, 9H, Cyclohexan)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 209.4 (quatäres C, -C=O), 155.0 (quatäres C, -N-C=O), 79.6 (quatäres C, *t*-Bu), 47.6 (-N-CH-), 39.1 und 32.3 (-CH₂-, Cyclohexan), 28.5 (3x -CH₃, *t*-Bu)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 3364 (s, Amid), 2976 (s, CH-Schwingungen), 1715 (m, Ester), 1681 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 213 (2)[M], 198 (1)[M-Me], 157 (9)[M-^tBu], 140 (18), 96 (69), 84 (10), 57 (100)

HRMS [FAB/HR]: berechnet: [M+H]⁺: 214.1445 gefunden: 214.1454

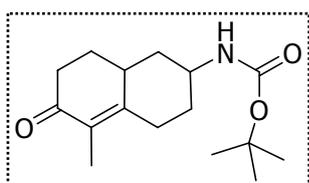
Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[174]

1-Methyl-6-(*N*-*t*-butyloxycarbonyl-)amino-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (226)

Vorschrift:

An einem Wasserabscheider werden 383.4 mg (1.8 mmol) 4-(*N*-*t*-butyl-oxy-carbonyl-)aminocyclohexanon mit 5 Äquiv. (ca. 1 ml) Pyrrolidin in 15 ml Toluol unter Rückfluss erhitzt bis die Enaminbildung abgeschlossen ist (GC-MS Kontrolle). Anschließend wird über eine Kühlfallen das Lösungsmittel und überschüssiges Pyrrolidin im Vakuum abdestilliert. Der feste Rückstand wird in 4 ml trockenem Methanol aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 145 µl Ethylvinylketon (1.5 mmol) verdünnt in wenig in trockenem Methanol zugetropft und die Lösung 2d bei RT gerührt.

Es werden 265 mg (4.5 mmol) Natriummethanolat zugegeben und der Ansatz weitere 18 h gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Eisessig wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit verdünnter NaOH-Lösung, dann mit Wasser, gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EE : 4/1) gereinigt.



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.18

Ausbeute: 265 mg (0.95 mmol, 63%), weißer Feststoff

Smp.: 144.8 °C

C₁₆H₂₅NO₃

M = 279.3746 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.40 (s, 1H, -NH-), 3.72 (m, 1H, -CH-NH-), 2.89 (dt, *J* = 2 Hz, 15 Hz, 1H, -CO-CH₂-), 2.51- 2.38 (m, 2H), 2.37- 2.25 (m, 1H), 2.22- 2.10 (m, 2H), 2.09- 2.02 (m, 1H), 1.79 (s, 3H, -CH₃), 1.70- 1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H, -CH₃, Boc), 1.31- 1.15 (dq, *J* = 3 Hz, 12 Hz, 1H), 1.12 (q, *J* = 12 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.25 (-C=O), 156.4 (-C=O, Boc), 155.2 (-C(CH₃)=C-), 129.5 (-C(CH₃)=C-), 79.5 (-C(CH₃)₃), 48.6 (-CH-NH-), 41.2 (-CH₂-CH-NH-), 37.2 (-CH-, Brückenkopf), 36.4, 32.8, 29.6 und 28.6 (je -CH₂-), 28.4 (-CH₃, Boc), 10.8 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3361 (s, Amid), 2936 (s, CH-Schwingungen), 1681 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 223 (23)[M-^tBu], 206 (8), 162 (100), 134 (9), 91 (22), 57 (68)

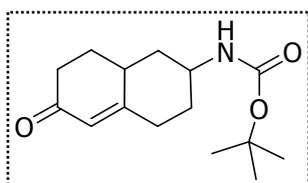
HRMS [FAB/HR]	berechnet: [M+H] ⁺ : 280.1914	gefunden: 280.1918
	[M+Na] ⁺ : 302.1723	302.1704

6-(*N*-*t*-butyloxycarbonyl-)amino-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (225)

Vorschrift:

An einem Wasserabscheider werden 383.4 mg (1.8 mmol) 4-(*N*-*t*-butyl-oxy-carbonyl-)amino-cyclohexanon mit 5 Äquiv. (ca 1ml) Pyrrolidin in 15 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt bis die Enaminbildung abgeschlossen ist (GC-MS Kontrolle). Anschließend wird über eine Kühlfallen das Lösungsmittel und überschüssiges Pyrrolidin im Vakuum abdestilliert. Der feste Rückstand wird in 4 ml trockenem Methanol aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 125 µl Methylvinylketon (1.5 mmol) verdünnt in wenig in trockenem Methanol zugetropft und die Lösung 2d bei RT gerührt.

Es werden 265 mg (4.5 mmol) Natriummethanolat zugegeben und der Ansatz für 18 h gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Eisessig wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit verdünnter NaOH Lösung, Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/ EE : 4:1) gereinigt.



R_f (CH/ EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 291 mg (1.1 mmol, 61%), farbloses Öl

C₁₅H₂₃NO₃

M = 265.35 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.83 (s, 1H, -CH=C-), 4.45 (verbreitert, 1H, -NH-), 3.76-3.64 (m, 1H, -CH-NHBoc), 2.89 (dt, *J* = 3 Hz, 15 Hz, 1H, -CO-CH₂-), 2.26-2.18 (m, 1H, -CH-, Brückenkopf), 2.52-2.26 (m, 5H) 2.18-2.06 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H, 3x -CH₃, Boc),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.6 (-C=O), 163.9 (quatäres C, -CH=C-), 155.1 (-C=O, Boc), 125.0 (-CH=C-), 60.3 (quatäres C, Boc), 48.5 (-CH-NHBoc), 33.7 (-CH-, Brückenkopf), 40.5, 36.4, 36.3, 29.0, 21.0 (-CH₂-), 38.4 (3x -CH₃, Boc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3385 (s, Amid), 2933 (s, CH-Schwingungen), 1675 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 265 (3)[M], 209 (26), 192 (18), 165 (17), 148 (100). 137 (10), 120 (9), 57 (75)

HRMS [FAB/HR]	berechnet: [M+H] ⁺ : 266.1758	gefunden: 266.1776
	[M+Na] ⁺ : 288.1545	288.1560
	[M] ⁺ : 265.1678	265.1702

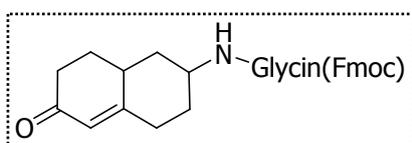
MALDI/ TOF (DHB): 288.5 (M+Na)⁺, 304.7 (M+K)⁺

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[211]

6-[*N*-Glycin(Fmoc)]amino-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (248)**Vorschrift:**

Zu 53 mg Boc geschütztes Dekalin (0.2 mmol) unter Argon gelöst in 2 ml trockenem Methanol werden bei 0°C 300 µl Acetylchlorid gegeben. Man lässt den Ansatz langsam auf RT erwärmen und rührt über Nacht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig DMF aufgenommen.

119 mg (2 Äquiv.) Fmoc-GlycinOH werden in DMF gelöst und mit 119 mg HOBt (4.4 Äquiv.) sowie 113.5 mg (2.8 Äquiv.) DCC aktiviert und zur Lösung des Amins gegeben. Man rührt ca 12 h bei RT (DC-Kontrolle), zieht das Rohprodukt auf Kieselgel auf und reinigt es direkt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 7/1, + 0.5 Vol% Et₃N).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 7/1, + 0.5 Vol% Et₃N) = 0.15

Ausbeute: 36 mg (0,08 mmol, 41%), farbloses Öl

C₂₇H₂₈N₂O₄

M = 444.52 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.75 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Fmoc-), 7.64- 7.51 (m, 2H, Fmoc-), 7.43- 7.36 (m, 4H, Fmoc), 5.85 (s, 1H, -CH=C-), 4.75 (s, 1H, -NH-), 4.36 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Fmoc-), 4.19 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Fmoc-), 3.76 (s, 2H, Glycin), 3.72- 3.64 (m, 1H, -CH-NH-), 2.88 (dt, *J* = 2 Hz, 15 Hz, 1H, -CO-CH₂-), 2.26-2.18 (m, 1H, -CH-, Brückenkopf), 2.52- 2.26 (m, 5H) 2.18-2.10 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H)

LC-MS: 444.72 (M)⁺

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 444.20 gefunden: 444.12

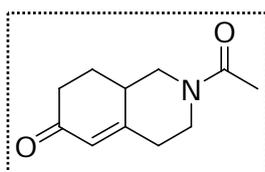
MALDI/ TOF (DHB): 444.61 (M)⁺

7.4.9 Versuche zu 4.6.4**2-*N*-Acetyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (230)****Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>N</i> -Acetyl- piperidon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1 ml (8 mmol)/ P.: 3.3 ml	30 ml	8 ml	554 µl (6.67 mmol)	1 h	4 h	2 ml	3 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 6/1)= 0.78

Ausbeute: 967 mg (5.0 mmol, 75%), weißer Feststoff

Smp.: 95.4 °C

$C_{11}H_{15}NO_2$

M= 193.24.25 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.90 (s, 1H, -CH=C-), 4.72 (dd, J = 5 Hz, 12 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 15 Hz, 1H), 2.88- 2.76 (m, 1H), 2.52- 2.40 (m, 4H), 2.40- 2.26 (m, 2H), 2.13 (s, 3H, -CH₃, Acetyl), 1.67- 1.57 (m, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 198.9 (-C=O), 169.4 (-C=O, Acetyl), 153.6 und 131.0 (-C=C-), 51.1 und 46.8 (-CH₂-Nac-CH₂-), 36.3 (-CH-), 36.6, 30.1 und 25.7 (-CH₂-), 21.2 (-CH₃, Acetyl)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2918 (s, CH-Schwingungen), 1651 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 193 (100)[M], 165 (11), 150 (14), 136 (25), 122 (35), 108 (34), 95 (57), 79 (37)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 194.1183 gefunden: 194.1201
 berechnet: [M]⁺: 194.1103 gefunden: 193.1126

MALDI/ TOF (DHB): 216.5 (M+Na)⁺

Die Substanz ist von McElvain und Mitarbeitern beschrieben worden.^[210]

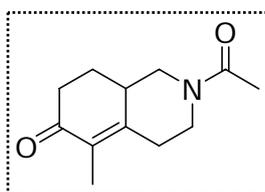
2-*N*-Acetyl-5-methyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (187)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>N</i> -Acetyl- piperidon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.25 ml (2 mmol)/ P.: 0.8 ml	10 ml	3 ml	163 μ l (1.67 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 6/1)= 0.77

Ausbeute: 223 mg, (1.08 mmol, 65 %), weißer Feststoff

Smp.: 66.7°C

$C_{12}H_{17}NO_2$

M=207.24.27 g/ mol

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2961 (s, CH-Schwingungen), 1652 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 207 (100)[M], 179 (21), 150 (56), 121 (44), 108 (14), 91 (15), 79 (11), 56 (4)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 208.1339 gefunden: 208.1314

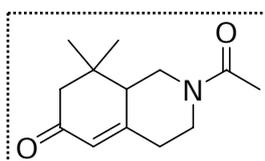
2-N-Acetyl-5,5-dimethyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (234)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	N-Acetyl- piperidon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Mesityloxid	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.25 ml (2 mmol)/ P.: 0.8 ml	10 ml	3 ml	163 µl (1.67 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 6/1)= 0.71

Ausbeute: 255 mg (1.15 mmol, 69%), farbloses Öl

C₁₃H₁₉NO₂

M= 221.30 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.58 (s, 1H, -CH=C-), 2.28- 2.18 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.66 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 15 Hz, 1H), 3.15- 3.05 (m, 2H), 2.91 (t, J = 16 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.09 (breites s, 9 H, --CH₃), 1.63- 1.57 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.1 (-C=O), 169.0 (-C=O, Acetyl), 149.8 und 126.2 (-CH=C-), 50.8, 45.8, 44.4 und 38.2 (-CH₂-), 47.2 und 32.4 (je -CH-), 23.8 und 23.8 (-CH₃, Acetyl), 19.7 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2918 (s, CH-Schwingungen), 1715-1651 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 221 (1)[M], 207 (7)[M-Me], 181 (33), 155 (2), 138 (66), 122 (8), 96 (100), 80 (10), 56 (10)

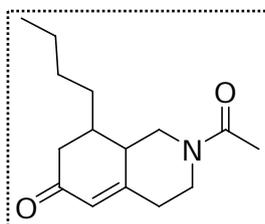
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 222.1496 gefunden: 222.1510

2-*N*-Acetyl-8-*n*-butyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (232)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	<i>N</i> -Acetyl- piperidon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.25 ml (2 mmol)/ P.: 0.8 ml	10 ml	3 ml	163 µl (1.67 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 6/1) = 0.82

Ausbeute: 223 mg (0.89 mmol, 54%), farbloses Öl

C₁₅H₂₃NO₂

M = 249.35 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.89 (s, 1H, -CH=C-), 4.74- 4.66 (m, 1H), 3.95- 3.88 (m, 1H), 3.19- 3.10 (dt, *J* = 3 Hz, 13 Hz, 1H), 2.81- 2.72 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 2.55- 2.38 (m, 3H), 2.28- 2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 3H, -CH₃, Acetyl), 1.80- 1.70 (m, 1H), 1.41- 1.19 (m, 6H), 0.89 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.0 (-C=O), 169.6 (-C=O, Acetyl), 160.9 und 125.0 (-C=C-), 49.5, 45.4, 44.9, 41.3, 34.1, 31.9 und 22.0 (je -CH₂-), 44.1 und 31.9 (je -CH-), 20.5 und 13.3 (je -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 249 (2)[M], 207 (100), 192 (18), 164 (17), 150 (89), 136 (26), 122 (15), 108 (22), 79 (19)

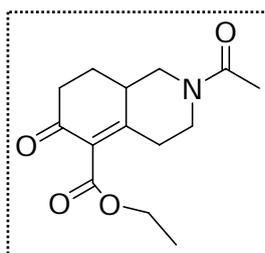
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 250.1809 gefunden: 250.1786

2-*N*-Acetyl-5-carbonsäure-ethyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (231)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	N-Acetyl- piperidon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.25 ml (2 mmol)/ P.: 0.8 ml	10 ml	3 ml	234 mg (1.65 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 6/1) = 0.79

Ausbeute: 201 mg (0.76 mmol, 46%), farbloses Öl

$C_{14}H_{19}NO_4$

M = 265.31 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.21- 4.02 (m, 2H, $-CH_2-$, Ethyl), 3.73 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.41- 3.33 (m, 1H), 2.50- 2.39 (m, 3H), 2.26 (s, 3H, $-CH_3$, Acetal), 1.96- 1.89 (m, 1H), 1.84- 1.68 (m, 2H), 1.62- 1.48 (m, 1H), 1.29- 1.18 (m, 3H, $-CH_3$, Ethyl)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2950 (s, CH-Schwingungen), 1672 (s, Keton)

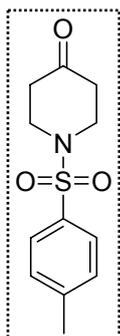
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 265 (9)[M], 237 (63), 222 (48), 192 (73), 150 (100), 121 (61), 111 (20), 85 (27), 82 (58), 55 (38)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 266.1394 gefunden: 266.1374

N-Tosylpiperidin-4-on (236)

Vorschrift:

15 g (0.098 mol) 4-Piperidonhydrochlorid-Hydrat und 20.7 g (195 mmol) Natriumbicarbonat in 200 ml dest. Wasser werden auf 70°C erhitzt. Nach der Zugabe von 19.2 g Tosylchlorid (100.5 mmol) erhöht man die Temperatur für 2 h auf 95°C. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.



Ausbeute: 23.5 g weißer Feststoff (92.6 mmol, 95%),

Smp.: 128.3°C

$C_{12}H_{16}NO_3S$

M = 253.32 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.67 (d, *J* = Hz, 2H, Phenyl), 7.33 (d, *J* = Hz, 2H, Phenyl), 3.37 (t, *J* = 6 Hz, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 2.52 (t, *J* = 6 Hz, 4H, -CH₂-CO-CH₂-), 2.43 (s, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 205.6 (-C=O), 144.1, 133.3, 129.9 und 127.5 (Phenyl), 45.8 (-CH₂-N-CH₂-), 40.6 (-CH₂-CO-CH₂-), 21.5 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2978 (s, CH-Schwingungen), 1683 (s, Keton)

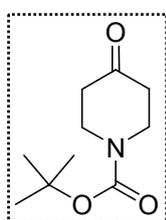
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 254.0853 gefunden: 254.0868

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[220]

N-*t*-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on (239)

Vorschrift:

Zu 15 g (0.11 mol) 4-Piperidonhydrochlorid-Hydrat in 75 ml dest. Wasser werden zuerst 31 ml Et₃N (3 eq., 0.33 mol) und anschließend bei 0°C 25.6 g (1.2 eq, 0.132 mol) Boc₂O in 15 ml THF zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung 2h bei 0°C und weitere 2h bei RT rühren. Anschließend entfernt man das THF (bis 80 mbar) am Rotationsverdampfer und lässt das Produkt im Überstand über Nacht auskristallisieren. Dieser wird abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.27

Ausbeute: 18.6 g (0.093 mol, 85%), weißer Feststoff

Smp.: 71.2°C

C₁₀H₁₇NO₃

M= 199.25 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 3.70 (t, *J* = 6 Hz, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 2.42 (t, *J* = 6 Hz, 4H, -CH₂-CO-CH₂-), 1.48 (s, 9H, Boc)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 207.8 (-C=O), 154.4 (-C=O, Boc), 80.4 (quatäres C, Boc), 42.9 und 42.9 (-CH₂-N-CH₂-), 41.1 und 41.1 (-CH₂-CO-CH₂-), 28.3 (3x-CH₃, Boc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2978 (s, CH-Schwingungen), 1714 (s, Ester), 1682 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 199 (2)[M], 144 (24)[M-C₄H₇], 126 (18), 98 (23)[C₆H₁₂N⁺], 70 (10)[C₄H₈N⁺], 57 (100)[C₃H₇N⁺]

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 200.1288 gefunden: 200.1303

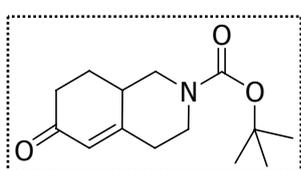
Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[182]

2-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (241)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	478 mg (2.4 mmol)/ P.: 0.96 ml	12	2.4 ml	195 µl (2 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.16

Ausbeute: 379 mg (1.51 mmol, 75%), weißer Feststoff

Smp.: 127.1°C

C₁₄H₂₁NO₃

M = 251.32 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.90 (s, 1H, -CH=C-), 4.40- 4.10 (m, 2H), 2.92- 2.74 (m, 1H), 2.57- 2.28 (m, 6H), 2.12- 2.03 (m, 1H), 1.66- 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H, -C(CH₃)₃)
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.1 (-C=O), 162.3 (-CH=C-), 126.1 (-C=O, Boc), 100.2 (-CH=C-), 80.3 (quatäres C, Boc), 36.9 (-CH-), 20.6 (-CH₂-CH-), 41.1, 36.3, 34.0, 25.6 (je -CH₂-), 28.3 (3x -CH₃, Boc)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975 (s, CH-Schwingungen), 1694 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 251 (2)[M], 207 (3), 195 (32), 178 (14), 151 (67), 132 (57), 57 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 252.1601 gefunden: 252.1589

[M+Na]⁺: 274.1420 gefunden: 274.1404

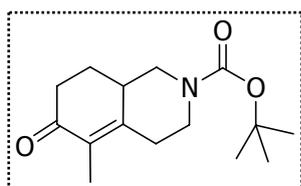
Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[211]

2-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-5-methyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (245)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	238 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.48 ml	6 ml	1.5 ml	100 µl (1 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.24

Ausbeute: 113 mg (0.42 mmol, 42%), farbloses Öl

$C_{15}H_{23}NO_3$

M = 265.35 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.02 (t, J = 13 Hz, 1H), 2.85- 2.78 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 4 Hz, 14 Hz), 2.57- 2.23 (4.40- 4.10 (m, 2H), 2.04- 1.94 (m, 1H), 1.77 (s, 3H, -CH₃), 1.45 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.03 (t, J = 7 Hz, 1H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975 (s, CH-Schwingungen), 1696 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 265 (2)[M], 209 (18), 192 (12), 165 (31), 150 (92), 136 (19), 93 (16), 79 (22), 57 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 266.1758 gefunden: 266.1776

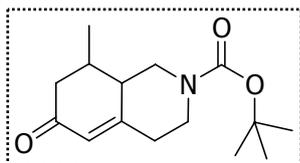
2-N-*t*-butyloxycarbonyl-8-methyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (242)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	238 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.48 ml	6 ml	1.5 ml	100 µl (1 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.23

Ausbeute: 88 mg (0.33 mmol, 33%), farbloses Öl

$C_{15}H_{23}NO_3$

M = 265.35 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.96 (s, 1H, -CH=C-), 4.65- 4.35 (m, 1H), 4.30- 4.10 (m, 1H), 2.91- 2.72 (m, 1H), 2.48- 2.31 (m, 4H), 2.22- 2.10 (m, 2H), 1.92- 1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.12 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.5 (-C=O), 164.9 (-CH=C-), 161.6 (-C=O, Boc), 125.7 (-CH=C-), 100.2 (-CH=C-), 80.1 (quatäres C, Boc), 45.0, 41.1, 37.4, 35.6 und 34.2 (-CH- und -CH₂-), 28.4 (3x -CH₃, Boc), 22.3 (-CH-CH₃), 19.1 (-CH-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2970 (s, CH-Schwingungen), 1693 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 265 (3)[M], 207 (51), 193 (4), 138 (100), 111 (26), 57 (26)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 266.1758 gefunden: 266.1733

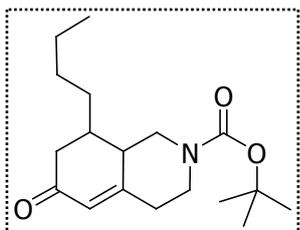
2-N-*t*-butyloxycarbonyl-8-*n*-butyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (243)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	238 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.48 ml	6 ml	1.5 ml	100 μ l (1 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.20

Ausbeute: 145 mg (0.47 mmol, 50%), farbloses Öl

$C_{18}H_{29}NO_3$

M = 307.42 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.89 (s, 1H, -CH=C-), 4.35- 4.15 (m, 1H), 2.87- 2.74 (m, 1H), 2.57- 2.47 (dd, J = 4 Hz, 16 Hz, 1H), 2.41- 2.28 (m, 2H), 2.27- 2.18 (m, 1H), 2.14- 2.06 (m, 1H), 1.76- 1.67 (m, 1H), 1.66- 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.41- 1.21 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7 Hz)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2930 (s, CH-Schwingungen), 1696 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 307 (2)[M], 251 (14), 207 (12), 194 (4), 178 (3), 150 (76), 121 (22), 57 (100)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 208.1703 gefunden: 208.1678
[M]⁺: 207.1623 gefunden: 207.1626

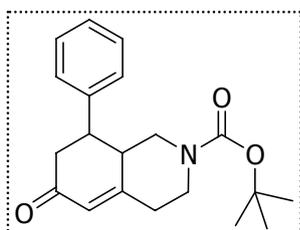
2-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-8-phenyl-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (244)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	238 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.48 ml	6 ml	1.5 ml	100 µl (1 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V:V : 2/1)= 0.2

Ausbeute: 240 mg (0.73 mmol, 73%), farbloses Öl

C₂₀H₂₅NO₃

M= 327.42 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7:35 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Benzyl), 7.29- 7.24 (m, 1H, Benzyl), 7.25- 7.21 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Benzyl), 6.00 (s, 1H, -CH=C-), 4.19 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.95- 2.89 (m, 2H), 2.76- 2.67 (m, 1H), 2.64- 2.54 (m, 2H), 2.50- 2.42 (m, 2H), 1.35 (s, -(CH₃)₃, Boc)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.1 (-C=O), 161.6 (-CH=C-), 154.2 (-C=O, Boc), 129.0, 127.4, 127.1 und 125.9 (Benzyl), 100.2 (-CH=C-), 80.1 (quatäres C, Boc), 52.0, 44.8, 41.1, 30.9, 28.2 (je -CH₂-), 28.3 (3x -CH₃, Boc), 22.2 (-CH-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2974 (s, CH-Schwingungen), 1694 (s, Keton), 760 und 703 (s, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 327 (3)[M], 306 (100), 227 (5), 207 (18), 179 (57), 152 (14), 75 (15)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+Na]⁺: 350.1732 gefunden: 350.1756

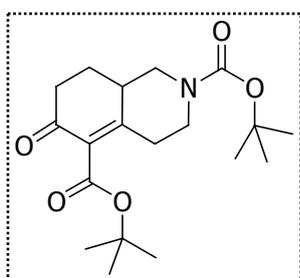
2-*N*-*t*-butyloxycarbonyl-5-carbonsäureallylester-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on (246)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Piperidon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	238 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.48 ml	6 ml	1.5 ml	100 µl (1 mmol)	1 h	4 h	0.8 ml	1.6 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/ EE : V:V : 2/1) = 0.23

Ausbeute: 146 mg (0.42 mmol, 42%). farbloses Öl

C₁₉H₂₉NO₅

351.44 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.28- 4.10 (m, 2H), 2.90- 2.74 (m, 1H), 2.57- 2.28 (m, 6H), 2.12- 2.03 (m, 1H), 1.66- 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, -C(CH₃)₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2985 (s, CH-Schwingungen), 1729 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 251 (4)[M-CO₂tBu], 208 (2), 195 (100), 179 (6), 151 (17), 121 (5), 57 (19)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 352.2126 gefunden: 352.2152

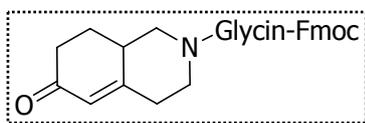
6-[*N*-Glycin(Fmoc)]-1,3,4,7,7a,8,8a-hexahydro-2H-isochinolin-6-on §

Vorschrift:

Zu 100 mg Boc-geschütztem Dekalin (0.4 mmol) unter Argon gelöst in 2 ml trockenem Methanol werden bei 0°C 300 µl (10 eq) Acetylchlorid gegeben. Man lässt den Ansatz langsam auf RT erwärmen und rührt über Nacht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig DMF aufgenommen.

In DMF gelöstes Fmoc-GlycinOH (338 mg, 2 eq) werden in DMF gelöst und mit 238 mg HOBt (4.4 eq) sowie 227 mg (2.8 eq) DCC aktiviert und zur Lösung des Amins gegeben. Man rührt

ca. 12 h bei RT (DC-Kontrolle), zieht das Rohprodukt auf Kieselgel auf und reinigt es direkt durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH : 7/1, + 0.5 Vol% Et₃N).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 7/1, + 0.5 Vol% Et₃N)= 0.15

Ausbeute: 68 mg (0.16 mmol, 39%), farbloses Öl

C₂₆H₂₆N₂O₄

M= 430.50 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.75 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Fmoc-), 7.66- 7.53 (m, 2H, Fmoc-), 7.43- 7.35 (m, 4H, Fmoc), 6.01 (s, 1H, -CH=C-), 5.29 (s, 1H, -NH-), 4.35 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Fmoc-), 4.21 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Fmoc-), 4.38- 4.12 (m, 2H), 3.76 (s, 2H, Glycin), 3.02- 2.78 (m, 1H), 2.70- 2.34 (m, 5H), 2.12- 2.03 (m, 2H), 1.66- 1.52 (m, 1H)

LC-MS: 444.72 (M)⁺

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 430.50 gefunden: 430.36

MALDI/ TOF (DHB): 430.92 (M)⁺

7.4.10 Versuche zu 4.6.5

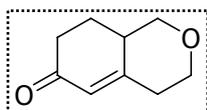
1,3,4,7,8,8a-Hexahydro-isochromen-6-on (251)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydro- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	167 µl (1.8 mmol)/ P.: 0.67 ml	12 ml	3 ml	125 µl (1.5 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V:V : 2/1)= 0.11

Ausbeute: 155 mg (1.02 mmol, 68%), farbloses Öl

C₉H₁₂O₂

M= 152.19

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.88 (s, 1H, -CH=C-), 4.15- 4.05 (m, 2H, -O-CH₂-), 3.44 (dt, *J* = 2 Hz, 11 Hz, 1H, -CH₂-O-), 3.03 (t, *J* = 11 Hz, 1H, -CH₂-O-), 2.70- 2.53 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.45 (dt, *J* = 3 Hz, 16 Hz, 1H, -CH-), 2.40- 2.28 (m, 2H, =C-CH₂-), 2.01- 1.93 (m, 1H, -CH₂-CH-), 1.53- 1.42 (m, 1H, -CH₂-CH-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.0 (-C=O), 161.6 (-CH=C-), 125.2 (-CH=C-), 73.0 (-CH₂-O-CH₂-), 67.8 (-CH₂-O-CH₂-), 37.3 (-CH-, Brückenkopf), 36.2, 34.6 und 23.4 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2954 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 152 (60)[M], 124 (12), 110 (38), 91 (28), 79 (100), 67 (22), 53 (29)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 153.0917 gefunden: 153.0882

Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[212]

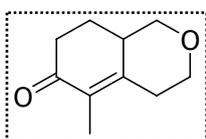
5-Methyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isochromen-6-on (252)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydro- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	167 µl (1.8 mmol)/ P.: 0.67 ml	12 ml	3 ml	150 µl (1.5 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.19

Ausbeute: 167 mg (1.01 mmol, 67%), farbloses Öl

C₁₀H₁₄O₂

M= 166.22 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 4.07 (dq, *J* = 6 Hz, 15 Hz, 2H, -O-CH₂-), 3.43 (dt, *J* = 3 Hz, 11 Hz, 1H, -O-CH₂-), 3.06 (t, *J* = 11 Hz, 1H, -O-CH₂-), 2.71- 2.55 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.53- 2.45 (dt, *J* = 4 Hz, 16 Hz, 1H, -CH- Brückenkopf), 2.38- 2.26 (m, 2H, -C=C-CH₂-), 1.94- 1.84 und 1.52- 1.38 (je m, 1H, -CH₂-CH-), 1.76 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 198.7 (-C=O), 153.9 (-C(CH₃)=C-), 129.9 (-C(CH₃)=C-), 73.1 (-CH₂-O-CH₂-), 67.5 (-CH₂-O-CH₂-), 37.8 (-CH-, Brückenkopf), 36.2, 30.7 und 23.4 (je -CH₂-), 10.3 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2954 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 166 (55)[M], 151 (31)[M-CH₃], 124 (32), 109 (50), 93 (31), 79 (93), 70 (100), 67 (36), 61 (100), 51 (62)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 167.1074 gefunden: 167.1055

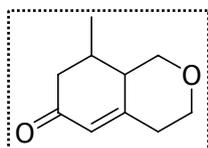
8-Methyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isochromen-6-on (253)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydro- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	167 μ l (1.8 mmol)/ P.: 0.67 ml	12 ml	3 ml	149 μ l (1.5 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 3/1).



R_f (CH/EE : V:V : 2/1)= 0.18

Ausbeute: 157 mg (0.95 mmol, 63%), farbloses Öl

C₁₀H₁₄O₂

M= 166.22 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.88 (s, 1H, -CH=C-), 4.15- 4.05 (m, 2H, -O-CH₂-), 3.44 (dt, J = 2 Hz, 11 Hz, 1H, -CH₂-O-), 3.03 (t, J = 11 Hz, 1H, -CH₂-O-), 2.70- 2.53 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.45 (dt, J = 3 Hz, 16 Hz, 1H, -CH-), 2.40- 2.28 (m, 2H, =C-CH₂-), 2.01- 1.93 (m, 2H), 1.12 (s, 3H, -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2967 (s, CH-Schwingungen), 1670 (s, Keton)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 166.0917 gefunden: 166.0890

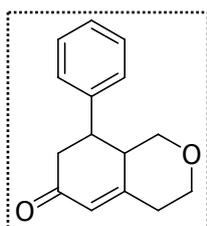
5-Phenyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isochromen-6-on (254)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydro- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	167 µl (1.8 mmol)/ P.: 0.67 ml	12 ml	3 ml	261 mg (1.5 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.14

Ausbeute: 281 mg (1.23 mmol, 82%), farbloses Öl

$C_{15}H_{16}O_2$

M = 228.29 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.34 (d, J = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.28 (d, J = 9 Hz, 1H, Phenyl), 7.21 (dd, J = 7 Hz, 9 Hz, 2H, Phenyl), 5.98 (s, 1H, -CH=C-), 4.11 (dd, J = 6 Hz, 11 Hz, 1H, -O-CH₂-), 3.87 (dd, J = 6 Hz, 11 Hz, 1H, -O-CH₂-), 3.45 (dt, J = 3 Hz, 11 Hz, 1H, -CH₂-O-), 3.10- 3.03 (m, 1H), 2.91- 2.83 (m, 2H), 2.70- 2.60 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 3 Hz, 14 Hz, 1H, =C-CH₂-), 2.42 (d, J = 14 Hz, 1H, =C-CH₂-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.1 (-C=O), 160.8 (-CH=C-), 128.9, 128.9, 127.1, 127.1 und 125.1 (-CH-, Phenyl), 110.2 (-CH=C-), 71.4 und 67.6 (-CH₂-O-CH₂), 44.7 (-CO-CH₂-), 43.1 (-CH-, Brückenkopf), 34.6 (-CH₂-), 28.2 (-CH-C₆H₆)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton), 760, 702 (m, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 228 (52)[M], 207 (100), 186 (18), 155 (75), 140 (7), 124 (35), 115 (19), 104 (14), 91 (9), 77 (33), 68 (18), 53 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 229.1230 gefunden: 229.1210

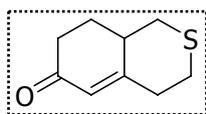
1,3,4,7,8,8a-Hexahydro-isothiochromen-6-on (257)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydrothio- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	209 mg (1.8 mmol)/ P.: 0.67 ml	12 ml	3 ml	125 µl (1.5 mmol)	1 h	4 h	1 ml	2 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 147 mg (0.88 mmol, 58%), farbloses Öl

C₉H₁₂OS

M = 168.26 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85 (s, 1H, -CH=C-), 2.78 (m, 7H), 2.47- 2.33 (m, 2H), 2.21- 2.11 (m, 1H), 1.78- 1.66 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.9 (-C=O), 163.0 (-CH=C-), 126.3 (-CH=C-), 39.6 (-CH-), 37.6, 36.0, 35.1, 29.6 und 28.7 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (s, CH-Schwingungen), 1661 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 168 (100)[M], 150 (8)[M-H₂O], 135 (15)[M-S], 122 (26)[M-CH₂S⁺], 97 (30), 79 (41), 65 (15), 53 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 169.0689 gefunden: 169.067

MALDI/ TOF (DHB): 193.55 (M+Na)⁺

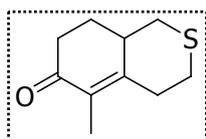
5-Methyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isothiochromen-6-on (258)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydrothio- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	139.4 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.5 ml	8 ml	2 ml	99 µl (1 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE :1/1).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1)= 0.11

Ausbeute: 106 mg (0.58 mmol, 58%), farbloses Öl

$C_{10}H_{14}OS$

M= 182.28 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 3.13 (dt, J = 4 Hz, 7 Hz, 14 Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 5H), 2.50 -2.36 (m, 3H), 2.17- 2.09 (m, 1H), 1.74 – 1. (m, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 198.5 (-C=O), 156.0 (-CH=C-), 130.4 (-CH=C-), 40.4 (-CH-), 35.4, 34.9, 33.4, 28.8 und 28.5 (je -CH₂-), 10.7 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2919 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 182 (100)[M], 167 (40), 149 (16), 139 (30), 125 (24), 111 (20), 91 (30), 79 (34), 65 (13), 53 (13)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 183.0844 gefunden: 183.0826

MALDI/ TOF (DHB): 205.54 (M+Na)⁺

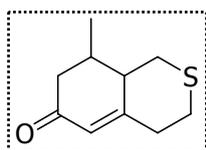
8-Methyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isothiochromen-6-on (261)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydrothio- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	139.4 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.5 ml	8 ml	2 ml	99 μ l (1 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1)= 0.2

Ausbeute: 115 mg (0.63 mmol, 63%), farbloses Öl

$C_{10}H_{14}OS$

M= 182.28 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.85 (s, 1H, -CH=C-), 2.96- 2.86 (m, 1H), 2.78- 2.66 (m, 4H), 2.47- 2.33 (m, 2H), 2.21- 2.11 (m, 2H), 1.78- 1.66 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 198.9 (-C=O), 161.0 (-CH=C-), 125.9 (-CH=C-), 47.0 (-CH₂-), 44.2 (-CH-CH-), 37.9 (-CH₂-), 33.9 (-S-CH₂-), 29.6 (-CH₂-S-), 22.3 (-CH-CH-), 19.5 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2919 (s, CH-Schwingungen), 1665 (s, Keton)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 183.0845 gefunden: 183.0825
 $[\text{M}]^+$: 182.0765 gefunden: 182.0778

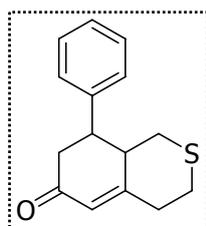
8-*n*-Butyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isothiochromen-6-on (260)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydrothio- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	167 mg (1.5 mmol)/ P.: 0.7 ml	10 ml	2 ml	183 mg (1.25 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V:V : 4/1)= 0.19

Ausbeute: 121 mg (0.5 mmol, 40%), farbloses Öl

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$

$M = 244.35 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 7.36- 7.30 (m, 2H, Phenyl), 7.24- 7.19 (m, 3H, Phenyl), 5.95 (s, 1H, -CH=C-), 2.98- 2.90 (m, 1H), 2.89- 2.83 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 5 \text{ Hz}$, 13 Hz, 2H), 2.72- 2.67 (m, 3H), 2.59- 2.56 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 1 \text{ Hz}$, 13 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 197.9 (-C=O), 161.8 (-CH=C-), 141.3 (quatäres C, Benzyl), 128.9 (2x -CH-, Benzyl), 127.4 (2x -CH-, Benzyl), 127.3 (-CH-, Benzyl), 126.6 (-CH=C-), 46.6 (-CH-CH-), 45.4 (-CH-CH-), 44.7 (-CH₂-), 37.3 (-CH₂-), 33.1 (-S-CH₂-), 28.7 (-CH₂-S-),

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2919 (s, CH-Schwingungen), 1669 (s, Keton), 755 und 701 (s, monosubst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 244 (6)[M], 181 (22), 157 (51), 91 (100), 9, 83 (11), 79 (10). 55 (62)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 245.1002 gefunden: 245.0999
 $[M]^+$: 244.0922 gefunden: 244.0893

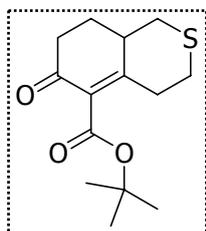
5-Carbonsäure-*t*-butylester-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-isothiochromen-6-on (259)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Tetrahydrothio- pyran-4-on/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	139.4 mg (1.2 mmol)/ P.: 0.5 ml	8 ml	2 ml	170 mg (1 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V:V : 4/1) = 0.21

Ausbeute: 94 mg (0.35 mmol, 35%), farbloses Öl

$C_{14}H_{20}O_3S$

M = 268.37 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85 (s, 1H, -CH=C-), 2.78 (m, 7H), 2.47- 2.33 (m, 2H), 2.21- 2.11 (m, 1H), 1.78- 1.66 (m, 1H), 1.43 (s, 9H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.6 (-C=O), 165.8 (-COO^tBu), 158.4 (-C=C-), 133.4 (-CH=C-), 82.4 (quatäres C, ^tButyl), 39.4 (-CH-), 35.2, 34.9, 34.5, 29.2 und 25.2 (je -CH₂-), 28.1 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2919 (s, CH-Schwingungen), 1732 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 268 (2)[M], 212 (73), 194 (100), 166 (76), 148 (9), 125 (28), 111 (15), 91 (24), 79 (15), 57 (51)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 268.1213 gefunden: 268.1201

7.4.11 Versuche zu 4.6.6

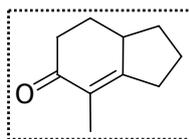
1,2,3,6,7,7a-Hexahydro-5H-inden-5-on (265)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclo- tanon / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	531 µl (6 mmol)/ P.: 2.5 ml	25 ml	8 ml	5 mmol	2 h	3 h	2 ml	4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).

 R_f (CH/ EE : V/V : 4/1) = 0.17

Ausbeute: 217 mg (1.45 mmol, 34 %), farbloses Öl

C₁₀H₁₄O

M = 150.20 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.57- 2.37 (m, 4H), 2.28 (dt, *J* = 5 Hz, 15 Hz, 1H), 2.17- 2.09 (m, 1H) 2.06- 1.97 (m, 1H), 1.95- 1.86 (m, 1H), 1.66 (s, 3H, -CH₃), 1.63- 1.47 (m, 2H), 1.24- 1.02 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.2 (-C=O), 168.2 (-C=C-), 127.1 (-C=C-), 43.4 (-CH-), 37.5, 33.6, 31.0, 29.1 und 24.3 (-CH₂-), 11.1 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (s, CH-Schwingungen), 1682 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 150 (70)[M], 122 (100), 180 (52), 93 (43), 79 (85), 65 (15), 53 (13)

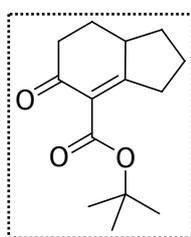
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 151.1125 gefunden: 151.1155

4-Carbonsäure-*t*-butylester-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-inden-5-on (271)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclo- tanon / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Nazarov- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	319 µl (3.6 mmol)/ P.: 1.5 ml	15 ml	5 ml	3 mmol	2 h	3 h	1.2 ml	2.4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.16

Ausbeute: 340 mg (1.44 mmol, 49%), farbloses Öl

$C_{14}H_{20}O_3$

M = 236.31 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.86- 2.76 (m, 1H), 2.66- 2.49 (m, 3H), 2.40- 2.26 (m, 1H), 2.22- 2.15 (m, 1H), 2.14- 2.05 (m, 1H), 1.98- 1.89 (m, 1H), 1.51 (s, 9H, -CH₃), 1.35- 1.22 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.8 (-C=O), 174.2 (-C=C-), 165.1 (-COO^tBu), 129.4 (-C=C-), 81.7 (quartäres C, ^tBu) 43.8 (-CH-), 37.5, 32.7, 31.5, 28.2 und 24.1 (-CH₂-), 28.3 (-C(CH₃)₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2983 (s, CH-Schwingungen), 1745 (s, Ester)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 236 (2)[M], 180 (27), 163 (100), 152 (12), 137 (22), 121 (13), 108 (15), 91 (14), 77 (23), 57 (33)

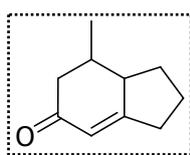
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 237.1482 gefunden: 237.1479

7-Methyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-inden-5-on (267)**Vorschrift:**

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclopentanon / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK-analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	319 µl (3.6 mmol)/ P.: 1.5 ml	15 ml	5 ml	3 mmol	2 h	3 h	1.2 ml	2.4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.22
Ausbeute: 203 mg (1.35 mmol, 90%)

C₁₀H₁₄O
M = 150.22 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.87 (s, 1H, -CH=C-), 2.63 (dd, *J* = 9 Hz, 19 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 9 Hz, 19 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 4 Hz, 17 Hz, 1H), 2.23- 2.11 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 13 Hz, 16 Hz, 1H), 1.92- 1.76 (m, 2H), 1.71- 1.59 (m, 1H), 1.18 (dd, *J* = 7 Hz, 12 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 7 Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.2 (-C=O), 174.9 (-CH=C-), 122.3 (-CH=C-), 50.3 und 37.0 (-CH-), 45.9, 31.8, 31.0 und 23.4 (-CH₂-), 20.2 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950 (s, CH-Schwingungen), 1658 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 150 (30)[M], 135 (6), 1222 (4), 108 (100), 93 (12), 79 (33), 65 (6), 51 (7)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺: 150.1045 gefunden: 150.1054
 berechnet: [M+H]⁺: 151.1125 gefunden: 151.1112

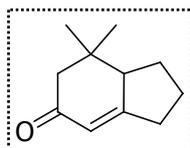
7,7-Dimethyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-inden-5-on (268)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclopentanon / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	Mesityloxid	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	319 µl (3.6 mmol)/ P.: 1.5 ml	15 ml	5 ml	3 mmol	2 h	3 h	1.2 ml	2.4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : V/V : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.24

Ausbeute: 172 mg (1.05 mmol, 35%), leichtgelbes Öl

$C_{11}H_{16}O$

M = 164.24 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.87 (s, 1H, -CH=C-), 2.61 (dd, J = 9 Hz, 19 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 9 Hz, 19 Hz, 1H), 2.40- 2.36 (m, 1H), 2.20- 2.10 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 13 Hz, 16 Hz, 1H), 1.92- 1.84 (m, 1H), 1.71- 1.59 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 7 Hz, 12 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 6H, -CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (s, CH-Schwingungen), 1651 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 164 (100), 149 (65), 121 (54), 107 (26), 79 (30), 67 (42), 53 (24)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 165.1281 gefunden: 165.1302

Die Substanz ist von Casey und Mitarbeitern beschrieben worden.^[214]

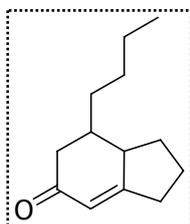
7-*n*-Butyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-inden-5-on (269)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclopentanon / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK-analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	319 μ l (3.6 mmol)/ P.: 1.5 ml	15 ml	5 ml	3 mmol	2 h	3 h	1.2 ml	2.4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.29

Ausbeute: 295 mg (1.54 mmol, 51%), farbloses Öl

$C_{13}H_{20}O$

M = 192.30 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.86 (s, 1H, -CH=C-), 2.81- 2.76 (m, 1H), 2.60- 2.50 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 14 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.20- 2.09 (m, 1H), 2.04- 1.97 (m, 1H), 1.93- 1.87 (m, 1H), 1.85- 1.77 (m, 1H), 1.73- 1.61 (m, 1H), 1.56- 1.44 (m, 1H), 1.36- 1.13 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 200.2 (-C=O), 174.3 (-CH=C-), 122.6 (-CH=C-), 60.3 und 37.0 (-CH-), 45.2, 44.4, 40.9, 34.7, 31.9, 28.7, 24.2 (-CH₂-), 14.0 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2957 (s, C=C), 1661 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 192 (9)[M], 150 (14)[M-C₂H₂O], 135 (13), 108 (100), 107 (45), 79 (42), 53 (9)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 193.1594 gefunden: [M+H]⁺: 193.1574
 berechnet: [M]⁺: 192.1514 gefunden: [M]⁺: 192.1539

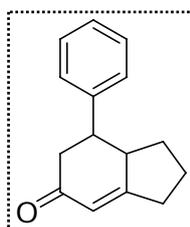
7-Phenyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-5H-inden-5-on (270)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclopentan- on / Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK- analoga	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	447 µl (5 mmol)/ P.: 2.1 ml	21 ml	7 ml	732 mg (4.2 mmol)	2 h	3 h	1.7 ml	3.4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 6/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1)= 0.20

Ausbeute: 295 mg (1.39 mmol, 33%), farbloses Öl

C₁₅H₁₆O

M= 212.29 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.33 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H, Phenyl), 5.99 (s, 1H, -CH=C-), 2.94 (dd, *J* = 10 Hz, 19 Hz, 1H), 2.80- 2.76 (m, 2H), 2.56- 2.49 (m, 2H), 1.90- 1.80 (m, 2H), 1.71- 1.68 (m, 2H), 1.28- 1.16 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.2 (-C=O), 174.2 (-CH=C-), 142.6, 128.7, 126.9 und 122.3 (Phenyl), 49.2 und 48.2 (-CH-), 45.1, 32.0, 31.2 und 23.3 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2965 (s, CH-Schwingungen), 1667 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 212 (90), 170 (79), 155 (31), 142 (100), 128 (28), 115 (25), 91 (24), 77 (20), 51 (11)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 213.1281 gefunden: 213.1268
Die Substanz ist von Aurell und Mitarbeitern beschrieben worden.^[215]

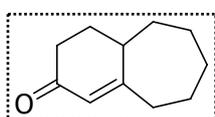
3,4,4a,5,6,7,8,9-octahydro-benzocyclohepen-2-on (274)

Vorschrift:

Analog der AAV1 werden unter Zusatz von 100 mg *p*-TsOH zur Enaminbildung folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cycloheptanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	1.18 ml (10 mmol)/ P.: 4.11 ml	50 mmol,	8	696 µl (8.3 mmol)	1 h	4 h	2 ml	4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 8/1).



R_f (CH/EE : V:V : 4/1) = 0.24

Ausbeute: 859 mg (5.2 mmol, 63%), farbloses Öl

C₁₁H₁₆O

M = 164.24 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.82 (s, 1H, -CH=C-), 2.52- 2.36 (m, 3H), 2.35- 2.24 (m, 1H), 2.01- 1.91 (m, 1H), 1.88- 1.68 (m, 3H), 1.66- 1.46 (m, 7H, -CH₂-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.8 (-C=O), 171.7 (quatäres C, -CH=C-), 126.6 (-CH=C-), 39.9 (-CH₂-CO-), 37.1 (-CH-, Brückenkopf), 36.5, 33.1, 31.2, 29.8, 28.0 und 27.2 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2948 (s, CH-Schwingungen), 1668 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 165 [M+H], 164 [M], 149. 136, 122, 108, 93, 91, 82, 79, 65, 53

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 164.2281 gefunden: 164.1296
 $[M+Na]^+$: 187.1098 gefunden: 187.1116
 $[M]^+$: 165.1201 gefunden: 165.1220

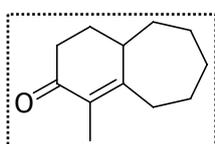
Die Analysenwerte stimmen mit den Litaraturangaben überein.^[216]

1-Methyl-3,4,4a,5,6,7,8,9-octahydro-benzocyclohepen-2-on (275)**Vorschrift:**

Nach der allgemeinen AAV1 werden unter Zusatz katalytischer Mengen *p*-TsOH folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cycloheptanon/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	0.24 ml (2 mmol)/ P.: 0.82 ml	10 ml	3 ml	160 µl (1.6 mmol)	1 h	4 h	0.4 ml	0.8 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 10/1, später 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.33

Ausbeute: 68 mg (0.38 mmol, 24%), farbloses Öl

C₁₂H₁₈O

M = 178.27 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.62- 2.47 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.47- 2.42 (m, 1H, -CH-), 2.35- 2.16 (m, 2H, -C=C-CH₂-), 1.98- 1.80 (m, 3H), 1.75 (s, 3H, -CH₃), 1.61- 1.37 (m, 7H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.0 (-C=O), 163.6 (-C(CH₃)=C-), 130.8 (-C(CH₃)=C-), 39.9 (-CO-CH₂-), 35.9 (-CH-, Brückenkopf), 33.6, 32.9, 30.1, 29.6, 26.3 und 25.9 (je -CH₂-), 10.4 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2947 (s, CH-Schwingungen), 1683 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 178 (100)[M], 163 (11)[M-CH₃], 150 (12)[M-CO], 136 (85)[M-CO-CH₂], 122 (65), 107 (52), 93 (43), 79 (65), 53 (20)

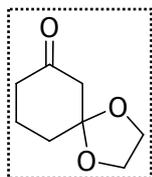
HRMS: [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 179.1438 gefunden: 179.1431

MALDI/ TOF (DHB): 179.35 (M+H)⁺

7.4.12 Versuche zu 4.6.7**Cyclohexan-1,3-dionmonoethylenacetal (277)****Vorschrift:**

In 450 ml Benzol werden 10 g (89.2 mmol) Cyclohexan-1,3-dion, 4.97 ml Ethylenglykol und 169.7 mg *p*-TsOH am Wasserabscheider für 5 h unter Rückfluss erhitzt bis sich kein weiteres Wasser mehr bildet. Nach dem Abkühlen wäscht man die organische Phase 2x mit ges. NaHCO₃-Lösung, mit ges. NaCl-Lösung und trocknet über MgSO₄. Nachdem das

Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE : 10/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.35

Ausbeute: 9.5 g (60.7 mmol, 68%), leicht gelbes Öl

$C_8H_{12}O_3$

$M = 156.18$ g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.88 (t, $J = 2$ Hz, 4H, Acetal), 2.50 (s, 2H, -CO-CH₂-), 2.28- 2.21 (m, 2H), 1.85- 1.74 (m, 4H)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 207.2 (-C=O), 109.7 (quatäres C, Acetal), 64.5 (2x -CH₂-, Acetal), 51.4, 40.0, 34.0 und 19.9 (-CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2993 (s, CH-Schwingungen), 1730 (s, Keton)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 157.0866 gefunden: 157.0852

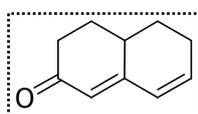
4,4a,5,6-Tetrahydro-3H-naphthalen-2-on (283)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	Cyclohexanon- derivat/ Pyrrolidin	Toluol	MeOH	MVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	583 μ l (6 mmol)/ P.: 2.5 ml	25 ml	8 ml	5 mmol	2 h	3 h	2 ml	4 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/ EE : 2/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.06

Ausbeute: 296 mg (2 mmol, 40%), farbloses Öl

$C_{10}H_{12}O$

$M = 148.20$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.05 (s, 1H), 5.73 (m, 2H), 2.64- 2.58 (m, 2H), 2.51- 2.43 (m, 3H), 2.23- 2.20 (m, 2H), 1.82- 1.75 (m, 2H)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 199.6 (-C=O), 156.1 (-CO-CH=C-), 132.1 und 131.8 (-C=C-), 123.3 (-CH=C-), 37.4 (-CO-CH₂-), 30.9 (-CH-, Brückenkopf), 29.6, 26.0 und 22.1 (je -CH₂-)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928 (s, CH-Schwingungen), 1663 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 148 (80), 133 (14), 120 (60), 105 (45), 91 (100), 77 (29), 77 (29), 65 (24), 51 (28)

HRMS [EI/LR] berechnet: $[M+H]^+$: 148.20 gefunden: 148.18

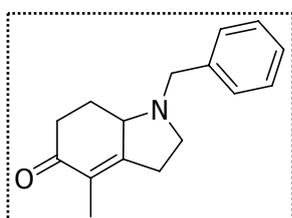
N-Benzyl-4-methyl-5-oxo-2,3,6,7,7a-pentahydroindol (286)

Vorschrift:

Nach der AAV1 werden folgende Mengen umgesetzt:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Reagenz/ Periode	N-Benzyl-3-pyrrolidinon Pyrrolidin	Toluol	MeOH	EVK	t [0°C]	t [RT]	H ₂ O	HOAc
Menge/ Zeit	394 µl (2.4 mmol)/ P.: 1 ml	12 ml	3 ml	194 µl (2 mmol)	1 h	4 h	0.5 ml	1 ml

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.09

Ausbeute: 140 mg (0.58 mmol, 29%), farbloses Öl

$C_{16}H_{19}NO$

M = 241.33 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50- 7.42 (m, 5H, Phenyl), 4.51 und 4.22 (je d, J = 14 Hz, 1H, -N-CH₂-Ph), 3.99- 3.85 und 3.80- 3.68 (m, 1H, -N-CH₂-), 3.15- 2.95 (m, 2H, -CO-CH₂-), 2.81- 2.63 (m, 2H, -CH₂-), 2.50- 2.30 (m, 3H, -CH₂-CH-)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.5 (-C=O), 163.2 (-C=CH-), 138.1 (quatäres C, Benzyl), 129.0 und 128.3 (je 2x -CH, Benzyl), 128.1 (-C=CH-), 127.2 (-CH-, Benzyl), 65.5 (-CH-, Brückenkopf), 58.2 (-N-CH₂-Benzyl), 52.4 (-N-CH₂-), 35.5, 28.8 und 28.5 (je -CH₂-), 11.0 (-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929 (s, CH-Schwingungen), 1667 (s, Keton), 702 (m, subst. Benzol)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 241 (129)[M], 226 (23), 213 (18), 207 (100), 198 (58), 185 (45), 135 (14), 122 (8), 91 (86)

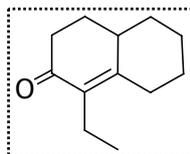
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 242.1547 gefunden: 242.1533

7.4.13 Versuche zu 4.7

1-Ethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (287)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **137** mit 59.5 μ l Ethylbromid umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.35

Ausbeute: 19 mg (0.11 mmol, 43%), farbloses Öl

$C_{12}H_{18}O$

M = 178.27 g/mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.82 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.47- 2.41 (m, 1H), 2.34- 2.22 (m, 2H), 2.08- 1.98 (m, 1H), 1.96- 1.84 (m, 3H), 1.84- 1.74 (m, 4H), 1.62- 1.52 (m, 1H), 1.52- 1.43 (m, 1H), 1.41- 1.31 (m, 1H), 1.31- 1.23 (m, 3H)

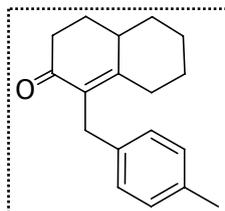
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 178 (4)[M], 166 (54), 137 (100), 109 (63), 95 (24), 81 (52), 67 (55), 55 (54)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 179.1438 gefunden: 179.1450

Die Substanz ist von Aumiller und Mitarbeitern beschrieben worden.^[217]

1-*p*-Methylbenzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (288)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **137** mit 92.5 mg *p*-Methylbenzylbromid umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.39

Ausbeute: 32 mg (0.13 mmol, 51%), farbloses Öl

$C_{18}H_{22}O$

M = 254.37 g/mol

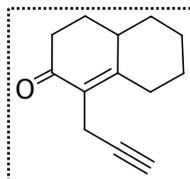
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.08- 7.01 (m, 4H, Phenyl), 3.34 (s, 2H, $-CH_2$ -Ph), 2.82 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.47- 2.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H, $-CH_3$), 2.34- 2.22 (m, 2H), 2.08- 1.98 (m, 1H), 1.84- 1.74 (m, 2H), 1.62- 1.52 (m, 1H), 1.52- 1.31 (m, 5H), 1.31- 1.23 (m, 1H)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 254 (32)[M], 207 (11), 193 (8), 149 (100), 107 (72), 91 (30), 79 (31)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 255.1751 gefunden: 254.1730

1-(10-Propin)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (289)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **137** mit 74.4 mg Propargylbromid (80 Gew.% in Toluol) umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.33

Ausbeute: 18 mg (0.095 mmol, 38%), farbloses Öl

$C_{13}H_{16}O$

$M = 188.27$ g/ mol

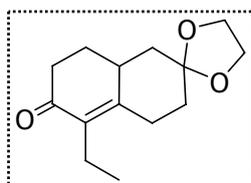
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.86 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 2.68 (s, 2H, $-CH_2-$), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.10- 1.99 (m, 2H), 1.81- 1.71 (m, 2H), 1.62- 1.52 (m, 1H), 1.49- 1.23 (m, 7H)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 188 (10)[M], 122 (100), 94 (36), 77 (28), 66 (21), 51 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$:188.1201 gefunden: 188.1189

1-Ethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (290)**Vorschrift**

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **§** mit 59.5 μ l Ethylbromid umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.11

Ausbeute: 25 mg (0.11 mmol, 42%), farbloses Öl

$C_{14}H_{20}O_3$

$M = 236.31$ g/ mol

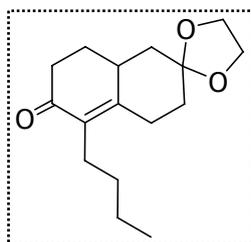
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.00 (s, 4H, Acetal), 2.75- 2.64 (m, 1H), 2.58- 2.50 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.22- 1.84 (m, 5H), 1.73- 1.63 (m, 1H), 1.61- 1.57 (m, 1H), 1.45- 1.41 (m, 1H), 0.97- 0.89 (m, 3H)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 236 (64)[M], 207 (56), 179 (38), 152 (34), 86 (100), 79 (48)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$:237.1492 gefunden: 237.1505

1-*n*-Butyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (291)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **156** mit 54.3 μ l 1-Brombutan umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.16

Ausbeute:

$C_{16}H_{24}O_3$

M = 264.36 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.98 (s, 4H, Acetal), 2.75- 2.64 (m, 1H), 2.58- 2.50 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.21- 1.94 (m, 3H), 1.80- 1.68 (m, 1H), 1.62- 1.57 (m, 1H), 1.49- 1.07 (m, 7H), 0.89 (m, 3H)

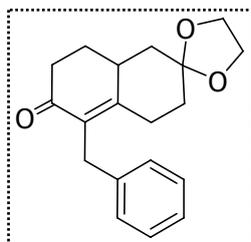
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 264 (6)[M], 207 (100), 178 (34), 164 (38), 146 (42), 121 (39), 79 (42)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 264.1805 gefunden: 264.1789

1-Benzyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (292)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **156** mit 59.4 μ l Benzylbromid umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.15

Ausbeute: 26 mg (0.09 mmol, 35%), farbloses Öl

$C_{19}H_{22}O_3$

M = 298.38 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.41 (t, J = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.35- 7.31 (m, 3H, Phenyl), 3.96 (s, 4H, Acetal), 3.48 (s, 2H, $-CH_2-$), 2.67- 2.39 (m, 4H), 1.99- 1.85 (m, 2H), 1.76- 1.64 (m, 1H), 1.47- 1.35 (m, 4H)

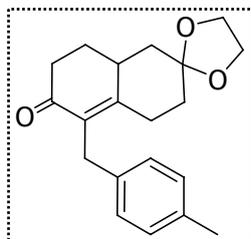
^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 200.2 ($-C=O$), 163.2 ($-C=C-$), 140.2, 129.1, 128.3 und 124.7 (Phenyl), 126.0 ($-C=C-$), 107.7 (quatäres C, Acetal), 64.5 und 64.4 ($-CH_2-$, Acetal), 47.4, 41.4, 35.8, 34.5, 34.0, 31.8 und 26.9 ($-CH-$ und $-CH_2-$)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 298 (48)[M], 236 (36), 207 (27), 163 (25), 91 (100), 77 (19), 55 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+$: 299.1649 gefunden: 299.1631

1-*p*-Methylbenzyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (293)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 37.5 mg (0.25 mmol) Dekalin **156** mit 59.4 μ l Benzylbromid umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 7/1).



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.17

Ausbeute: 20 mg (0.064 mmol, 20%), farbloses Öl

$C_{20}H_{24}O_3$

M = 312.40 g/mol

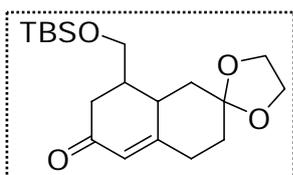
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.06- 7.01 (m, 4H, Phenyl), 3.99 (s, 4H, $-CH_2-$, Acetal), 3.45 (s, 2H, $-CH_2-$), 2.62- 2.35 (m, 4H), 2.09- 1.81 (m, 2H), 1.76- 1.54 (m, 2H), 1.47- 1.35 (m, 3H)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 312 (32)[M], 250 (28), 207 (20), 163 (17), 105 (100), 87 (19)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M]^+$: 312.1725 gefunden: 312.1703

7.4.14 Versuche zu 4.8**4-(*t*-Butyldimethylsilyl-hydroxymethyl-)6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on \S** **Vorschrift:**

Spaltung Allylester: 218 mg Dekalin (0.5 mmol) werden in 5 ml trockenem THF bei 0°C mit 5 mol% $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg) und 50 μ l Morpholin als Scavenger versetzt. Man lässt die Lösung langsam auf RT erwärmen und über Nacht rühren. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung, dest. Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.



R_f (CH/EE : V/V : 4/1) = 0.12

Ausbeute: 159 mg (0.45 mmol, 90%), farbloses Öl

$C_{19}H_{32}O_4Si$

M = 352.54 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.86 (s, 1H, $-CH=C-$), 3.97 (s, 4H, 2x $-CH_2-$, Acetal), 3.67 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 1H, $-CH_2-OTBS$), 3.56 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H, $-CH_2-OTBS$),

2.72-2.65 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 3H), 2.41- 2.37 (m, 2H), 2.17- 2.10 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.72-1.68 (dd, $J = 5$ Hz, 14 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H, 3x -CH₃, TBS), 0.05 und 0.04 (s, 6H, 2x -CH₃, TBS)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.8 (-C=O), 163.7 (-C=C-), 124.6 (-C=C-), 108.0 (quatäres C, Acetal), 64.6 und 64.6 (-CH₂-, Acetal), 63.6 (-CH₂-OTBS), 32.6 und 26.9 (-CH-CH-), 42.7, 39.7, 39.6 und 34.3 (-CH₂-), 25.8 (3x -CH₃, TBS), 18.3 (quatäres C, TBS), -5.5 und -5.5 (TBS)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)= 2957 (s, CH-Schwingungen), 1719 (s, Keton)

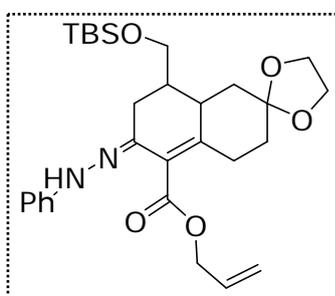
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 352 (4)[M], 295 (100), 251 (9), 220 (19), 209 (13), 143 (12), 117 (12), 105 (15), 86 (71), 75 (60)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺: 353.2150 gefunden: 353.2139

1-Carbonsäure-allylester-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxymethyl-)6-ketoethylen-acetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on-phenylhydrazin §

Vorschrift:

Zu 50 mg Dekalin **171** (0.11 mmol) werden in 3 ml trockenem Ethanol 2 Äquiv. Phenylhydrazin (0.22 mmol, 0.03 ml) zugefügt und 4 h auf 50°C erhitzt. Man lässt über Nacht bei RT rühren, bevor das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt wird.



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.16

Ausbeute: 22 mg (0.04 mmol, 37%), schwarzes Öl

C₂₉H₄₂N₂O₅Si
526.74 g/ mol

Die Substanz verfärbte sich dunkel, so dass keine eindeutigen Spektren aufgenommen werden konnten.

HRMS [FAB/LR] berechnet: [M+H]⁺: 526.29 gefunden: 526.31

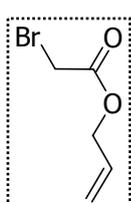
2-Bromessigsäureallylester (302)

Vorschrift:

Allylalkohol (5mmol, 0.34 ml) wird unter Argon in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird auf -60°C abgekühlt (Chloroform/Trockeneis). Es wird sehr langsam Bromacetyl bromid (5mmol, 0.44 ml) tropfenweise zugegeben.

ACHTUNG: ist die Temperatur zu hoch, entwickelt sich eine sehr heftige Reaktion.

Nach Ende der Zugabe lässt man 1h bei tiefer Temperatur rühren und den Ansatz anschließend auf RT erwärmen. Nach 24h bei RT ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle, Anfärben mit KMnO_4) und die Mischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird 3x mit Methylenchlorid extrahiert, bevor die vereinten organischen Phasen mit dest. Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen werden. Das Rohprodukt kann mittels Destillation gereinigt werden, Sdp.: 73°C (12 mbar).^[10]



R_f (DCM/ Toluol : V/V : 4/1)= 0.62

Ausbeute: 653 mg (3.65 mmol, 73%), farbloses TRÄNENREIZENDES ÖL

$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}_2$

$M = 179.01 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 5.98- 5.86 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37 (dd, $J = 1\text{Hz}$, 17 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.66 (d, $J = X\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$, Allyl), 3.85 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 166.9 ($-\text{C}=\text{O}$), 131.2 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.2 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.7 ($-\text{CH}_2-$, Allyl), 25.7 ($-\text{CH}_2-$)

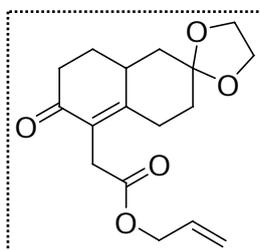
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 179 und 177 (8)[M], 153 und 151 (5), 123 und 121 (100), 93 (32)

Die analytischen Werte (NMR, Sdp.) stimmen mit den Literaturangaben überein.^[194]

2-[(6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäureallylester (303)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 100 mg (0.48 mmol) 6-Ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on § mit 172 mg Bromoessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1)= 0.17

Ausbeute: 88 mg (0.29 mmol, 60%), farbloses Öl

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$

$M = 306.25 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 5.90 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34 (dd, $J = 1 \text{ Hz}$, 17 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.62- 4.58 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.00 (s, 4H, Acetal), 2.92- 2.74 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 2.62- 2.46 (m, 1H), 2.46- 2.36 (m, 1H), 2.36- 2.22 (m, 1H), 2.16- 2.02 (m, 1H), 1.95- 1.85 (m, 2H), 1.85- 1.75 (m, 2H), 1.75- 1.61 (m, 1H), 1.57 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{COOAllyl}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 199.33 (-C=O), 171.8 (-COOAllyl), 164.5 (-C=C-), 132.1 (-C=C-), 123.1 und 118.2 (-C=C-, Allyl), 108.1 (quatäres C, Acetal), 65.2 (-CH₂-, Allyl), 64.6 und 64.6 (-CH₂-, Acetal), 41.1 (-CH-CH₂-), 39.4 (-CO-CH₂-), 35.6, 34.4 und 33.6 (-CH₂-), 32.6 (-CH-), 32.5 (-CH₂-)

IR (KBr): ν (cm^{-1})= 2950 (s, CH-Schwingungen), 1738 (s, Ester), 1675 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 306 (24)[M], 248 (19)[M-OAllyl], 220 (13)[M-COOAllyl], 207 (100)[M-CH₂COOAllyl], 162 (30), 98 (22), 55 (21)

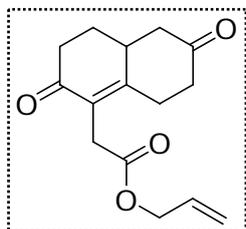
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307.1547$ gefunden: 307.1561

MALDI/ TOF (DHB): 345.52 (M+K)⁺

2-[6-keto-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäureallylester (304)

Vorschrift:

Nach der AAV2 werden 500 mg (1.63 mmol) Ausgangsstoff mit 410 mg PPTS umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.



R_f (CH/EE : V/V : 1/1)= 0.3

Ausbeute: 158 mg (0.6 mmol, 38%), farbloser Feststoff

Smp.: 56.5 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$

M= 262.30 g/ mol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 6.05- 6.01 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.33 (dd, $J = 1$ Hz, 17 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.25 (dd, $J = 1$ Hz, 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 4.66- 4.54 (m, 2H, -CH₂-, Allyl), 2.99- 2.91 (m, 1H), 2.88- 2.56 (m, 7H), 2.56- 2.44 (m, 1H), 2.39- 2.30 (m, 1H), 2.25- 2.10 (m, 1H), 1.89 (dt, $J = 4$ Hz, 13 Hz, 1H), 1.71- 1.68 (m, 1h)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= 207.6 (-C=O), 198.4 (-C=C-CO-), 171.6 (-COOAllyl), 161.0 (-C=C-), 131.9 (-C=C-), 124.7 (-CH-, Allyl), 118.4 (-CH₂-, Allyl), 65.3 (-CH₂-, Allyl), 45.7 und 40.2 (-CH₂-CO-CH₂-), 34.9 (-CH-), 34.0 (-CO-CH₂-), 32.5 (-CH₂-), 32.4 und 30.7 (je -CH₂-)

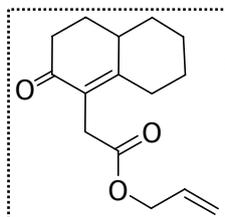
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2926 (s, CH-Schwingungen), 1732 (s, Ester), 1682 (s, Keton)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 262 (6)[M], 204 (49), 163 (100), 147 (61), 131 (16), 108 (61), 79 (56), 55 (36)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+ : 263.1285$ gefunden: 263.1300

[4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäureallylester (305)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 130 mg (0.87 mmol) 4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-3H-naphthalen-2-on § mit 311 mg Bromessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/ EE : V/V : 2/1)= 0.20

Ausbeute: 117 mg (0.47 mmol, 54%), farbloses Öl

$C_{15}H_{20}O_3$

M= 248.32 g/ mol

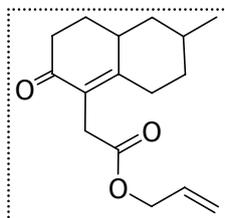
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.93- 5.90 (m, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.34 (dd, $J = 2$ Hz, 16 Hz, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.23 (d, $J = 10$ Hz, $-CH_2-CH=CH_2$), 4.62- 4.58 (m, $-CH_2-CH=CH_2$), 2.96- 2.78 (m, 2H, $-CO-CH_2-$), 2.62- 2.46 (m, 1H), 2.46- 2.36 (m, 1H), 2.36- 2.22 (m, 1H), 2.16- 2.02 (m, 1H), 1.95- 1.85 (m, 2H), 1.85- 1.75 (m, 2H), 1.75- 1.61 (m, 3H), 1.58 (s, 2H, $-CH_2-COO$ Allyl)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 248 (18)[M], 224 (12), 207 (100), 191 (23), 161 (20), 148 (32), 79 (26), 55 (21)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 249.1492$ gefunden: 249.1501

[6-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäureallylester (306)**Vorschrift:**

Nach der AAV6a werden 350 mg (2.1 mmol) 6-Methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on § mit 1.68 g Bromessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/ EE : V/V : 4/1)= 0.38

Ausbeute: 348 mg (1.32 mmol, 63%), farbloses Öl

$C_{16}H_{22}O_3$

M= 262.34 g/ mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 5.98- 5.86 (m, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.33 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.24 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 4.61 (d, $J = 5$ Hz, 2H, $-CH_2-CH=CH_2$), 2.95 (dd, $J = 6$ Hz, 17 Hz, 1H), 2.85- 2.79 (m, 1H), 2.48- 2.36 (m, 2H), 2.30- 2.19 (m, 2H), 2.14- 2.08 (m, 1H), 1.93- 1.77 (m, 3H), 1.58 (s, 2H, $-CH_2-COO$ Allyl), 1.45 (dt, $J = 2$ Hz, 14 Hz, 2H), 1.08 (dq, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 2 H), 0.95 (t, $J = 6$ Hz, 3H, $-CH_3$)

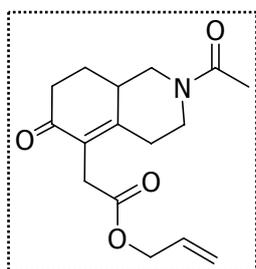
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 262 (10)[M], 207 (48), 162 (100), 136 (12), 94 (47), 55 (8)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M]^+ = 262.1569$ gefunden: 262.1547

[2-Acetyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2H-isoquinolin-6-onyl-]essigsäureallylester (308)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 406 mg (2.1 mmol) Isochinolin § mit 1.68 g Bromessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (DCM/MeOH : 100/1).



R_f (DCM/MeOH : V/V : 7/1) = 0.80

Ausbeute: 441 mg (1.5 mmol, 72%), farbloses Öl

$C_{16}H_{21}NO_4$

M = 291.34 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.90 (m, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.34 (dd, $J = 1 / 17$ Hz, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5.23 (d, $J = 10$ Hz, $-CH_2-CH=CH_2$), 4.72 (dd, $J = 6$ Hz, 12 Hz, 1H), 4.62- 4.58 (m, $-CH_2-CH=CH_2$), 3.92 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.88- 2.76 (m, 1H), 2.52- 2.40 (m, 4H), 2.40- 2.26 (m, 2H), 2.13 (s, 3H, $-CH_3$, Acetyl), 1.67- 1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 2H, $-CH_2-COOAllyl$)

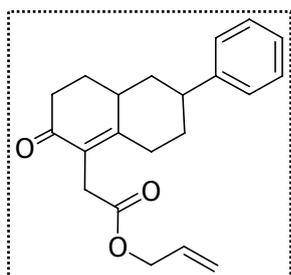
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 291 (4)[M], 221 (100), 192 (12), 165 (11), 150 (14), 136 (25), 122 (35), 108 (34), 95 (57), 79 (37)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 292.1551$ gefunden: 292.1569

[6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäureallylester (307)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 210 mg (0.92 mmol) 6-Phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on mit 329 mg Bromessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : V/V : 2/1) = 0.42

Ausbeute: 188 mg (0.58 mmol, 63%), farbloses Öl

$C_{21}H_{24}O_3$

M = 324.41 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.31 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.21 (t, *J* = 8 Hz, Phenyl), 2.81 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.91- 5.88 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.34 (dd, *J* = 1 Hz, 17 Hz, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.23 (d, *J* = 9 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 4.62- 4.58 (m, -CH₂-CH=CH₂), 2.45- 2.34 (m, 2H), 2.28- 2.04 (m, 5H), 1.97 (dd, *J* = 2 Hz, 13 Hz, 1H), 1.78- 1.56 (m, 2H), 1.55 (s, 2H, -CH₂-COOAllyl), 1.53- 1.43 (m, 2H)

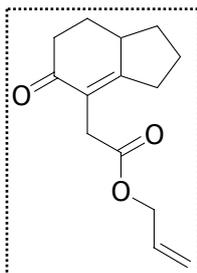
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 324 (2)[M], 242 (54), 213 (21), 207 (10), 162 (5), 91 (100), 77 (23), 55 (21)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺ = 325.1805 gefunden: 325.1798

[1,2,3,6,7,7a-Hexahydro-5H-inden-5-onyl-]essigsäureallylester (309)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 125 mg (0.92 mmol) 1,2,3,6,7,7a-Hexahydro-5H-inden-5-on § mit 329 mg Bromessigsäureallylester umgesetzt und durch Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/ EE : V/V : 2/1)= 0.19

Ausbeute: 155 mg (0.66 mmol, 72%), farblose Öl

C₁₄H₁₈O₃

M = 234.29 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 5.92- 5.88 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.32- 5.20 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 4.62- 4.58 (m, -CH₂-CH=CH₂), 2.97- 2.87 (m, 1H), 2.84- 2.71 (m, 1H), 2.69- 2.58 (m, 2H), 2.49- 2.38 (m, 1H), 2.34- 2.22 (m, 2H), 2.10- 1.98 (m, 1H), 1.78- 1.31 (m, 3H), 1.28- 1.17 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.2 (-C=O), 172.4 (-COOAllyl), 152.8 (-C=C-), 132.1 (-C=C-), 121.6 (-CH-, Allyl), 118.1 (-CH₂-, Allyl), 65.1 (-CH₂-, Allyl), 43.3, 43.0, 35.3, 34.9, 32.7, 31.6 und 23.6 (-CH- und -CH₂-)

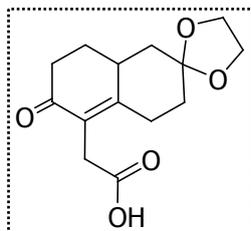
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 234 (18)[M], 207 (31), 177 (26), 134 (28), 108 (100), 79 (34)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺ = 235.1336 gefunden: 235.1348

[6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäure (310)

Vorschrift:

In 11ml THF/ DMSO 10/1 werden 79 mg des Allylesters (0.26 mmol) gelöst und 28 mg Pd(PPh₃)₄ (10Mol%) sowie 209.1 µl (10 Äquiv.) Morpholin zugefügt. Nach 5 h bei RT wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit konz. Essigsäure auf pH= 4-5 angesäuert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE : 4/1, Zusatz 0.1Vol% HOAc).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1, 0.1Vol% HOAc)= 0.12

Ausbeute: 54 mg (0.2 mmol, 78%), farbloses Öl

C₂₁H₂₄O₃

M= 266.41 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 11.61 (verbr., 1H, -COOH), 3.98 (s, 4H, Acetal), 2.89- 2.74 (m, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 6 Hz, 12 Hz, 19 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 2 Hz, 17 Hz, 1H), 2.34- 2.23 (m, 1H), 2.17- 2.09 (m, 1H), 1.99- 1.91 (m, 1H), 1.90- 1.88 (m, 2H), 1.74- 1.60 (m, 1H), 1.52- 1.47 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 199.6 (-C=O), 177.0 (-COOH), 164.0 (-C=C-), 132.2 (-C=C-), 107.7 und 107.7 (quatäres C, Acetal), 64.6 (-CH₂-, Acetal), 42.3, 41.4, 39.1, 35.8, 35.5, 33.9, 32.5, 31.9, 20.8 (-CH-, -CH₂-)

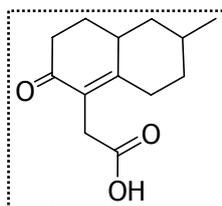
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 265 (2)[M-H], 248 (19), 207 (6), 162 (100), 134 (34), 91 (12), 55 (5)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺ = 266.1154 gefunden: 266.1128

[6-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäure (312)

Vorschrift:

In 11ml THF/ DMSO 10/1 werden 64 mg des Allylesters **306** (0.24 mmol) gelöst und 28 mg Pd(PPh₃)₄ (10Mol%) sowie 209.1 µl (10 Äquiv.) Morpholin zugefügt. Nach 5 h bei RT wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit konz. Essigsäure auf pH= 4-5 angesäuert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE : 4/1, Zusatz 0.1Vol% HOAc).



R_f (CH/ EE : V/V : 1/1, 0.1Vol% HOAc)= 0.11

Ausbeute: 37 mg (0.17 mmol, 70%), farbloses Öl

C₁₃H₁₈O₃

M= 222.28 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 11.42 (verbr., 1H, -COOH), 2.94 (dd, *J* = 6 Hz, 18 Hz, 1H), 2.85- 2.79 (m, 1H), 2.48- 2.36 (m, 2H), 2.30- 2.19 (m, 2H), 2.14- 2.08 (m, 1H), 1.93- 1.77 (m, 3H), 1.45 (dt, *J* = 2 Hz, 14 Hz, 2H), 1.08 (dq, *J* = 4 Hz, 12 Hz, 2 H), 0.98 (t, *J* = 6 Hz, 3H, -CH₃)

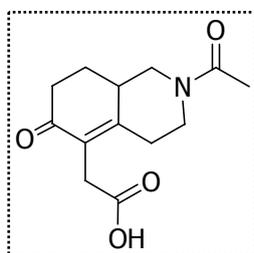
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 222 (18)[M], 202 (26), 162 (100), 136 (70), 94 (84), 79 (23), 55 (21)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺=222.1256 gefunden: 222.1272

[2-Acetyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2H-isoquinolin-6-onyl-]essigsäure (311)

Vorschrift:

In 11ml THF/ DMSO 10/1 werden 60 mg des Allylesters **308** (0.21 mmol) gelöst und 28 mg Pd(PPh₃)₄ (10Mol%) sowie 209.1 µl (10 Äquiv.) Morpholin zugefügt. Nach 5 h bei RT wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit konz. Essigsäure auf pH= 4-5 angesäuert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE : 4/1, Zusatz 0.1Vol% HOAc).



R_f (CH/EE : V/V : 1/1, 0.1Vol% HOAc)= 0.11

Ausbeute: 42 mg (0.17 mmol, 81%), farbloses Öl

C₁₃H₁₇NO₄

M= 251.29 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 11.22 (verbr., 1H, -COOH), 3.92 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 15 Hz, 1H), 2.88- 2.76 (m, 1H), 2.52- 2.40 (m, 4H), 2.40- 2.26 (m, 2H), 2.13 (s, 3H, -CH₃, Acetyl), 1.67- 1.57 (m, 2H), 1.55 (s, 2H)

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 250 (2)[M-H], 238 (4), 182 (19), 114 (100), 72 (21), 55 (27)

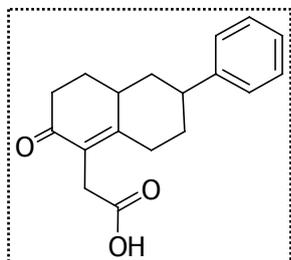
HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺= gefunden:

[6-phenyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäure (313)

Vorschrift:

In 11ml THF/ DMSO 10/1 werden 60 mg des Allylesters **307** (0.2 mmol) gelöst und 28 mg Pd(PPh₃)₄ (10Mol%) sowie 209.1 µl (10 Äquiv.) Morpholin zugefügt. Nach 5 h bei RT wird

der Ansatz am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit konz. Essigsäure auf pH= 4-5 angesäuert. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE : 4/1, Zusatz 0.1Vol% HOAc).



R_f (CH/ EE : V/V : 2/1)= 0.X

Ausbeute: 36 mg (0.144 mmol, 72%), farbloses Öl

C₁₃H₁₇NO₄

M= 251.29 g/ mol

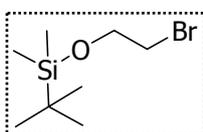
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 10.8 (s, 1H, -COOH), 7.31 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Phenyl), 7.21 (t, *J* = 8 Hz, Phenyl), 2.81 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.45- 2.34 (m, 2H), 2.28- 2.04 (m, 5H), 1.97 (dd, *J* = 2 Hz, 13 Hz, 1H), 1.78- 1.56 (m, 2H), 1.53- 1.43 (m, 2H)
 GC-MS (m/z, rel. Int. %): 251 (3)[M], 253 (14), 222 (2), 207 (85)[M-CH₂COOH], 183 (18), 134 (38), 104 (60), 91 (100), 55 (16)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺= 284.1411 gefunden: 284.398

1-Brom-2-(*t*-butyldimethylsilyl)-oxy-)ethan (315)

Vorschrift:

In 200 ml abs. Dichlormethan werden 5.86 ml (82.4 mmol) 2-Bromethynol mit 12.6 g Imidazol (2.2 Äquiv.) und 564 mg DMAP (0.1 Äquiv.) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. man löst 14 g TBS-Cl in Dichlormethan und tropft es zur Lösung zu. Man lässt den Ansatz 5 h bei RT rühren (DC-Kontrolle), bevor 200 ml Dichlormethan zugegeben werden und die organische Phase gründlich mit 1N HCl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen werden. Nachdem die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (mit CH).



R_f (CH)= 0.3

Ausbeute: 17.5 g (73.2 mmol, 89%), farbloses Öl

C₈H₁₉BrO

M= 239.22 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 3.89 (t, *J* = 6 Hz, 2H, -CH₂-OTBS), 3.39 (t, *J* = 6 Hz, 2H, -CH₂-Br), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H, TBS)

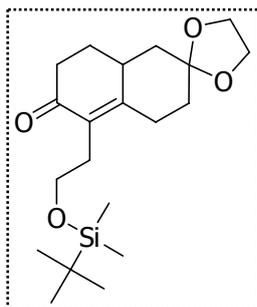
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 239 (2)[M], 182 (46), 138 (100), 136 (95), 101 (12), 73 (11)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺= 284.1411 gefunden: 284.398

1-(*t*-Butyldimethylsilyl)ethoxy-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (316)

Vorschrift:

Nach der AAV6a werden 100 mg (0.48 mmol) Dekalin **156** mit 230 mg 1-Brom-2(*t*-butyldimethylsilyl)-oxy-)ethan umgesetzt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 4/1).



R_f (CH/EE : 4/1) = 0.22

Ausbeute: 121 mg (0.33 mmol, 69%), farbloses Öl

$C_{20}H_{34}O_4Si$

M = 366.57 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.93 (s, 4H, Acetal), 3.74- 3.60 (m, 2H), 2.50- 2.43 (m, 1H), 2.37- 2.26 (m, 2H), 2.25- 2.12 (m, 2H), 2.01- 1.86 (m, 2H), 1.85- 1.74 (m, 2H), 1.70- 1.63 (m, 1H), 1.54- 1.40 (m, 2H), 1.29- 1.21 (m, 1H), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS)

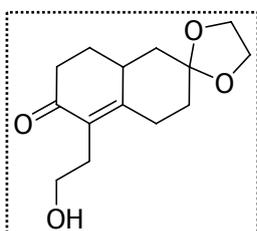
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 366 (4)[M], 309 (100), 247 (20), 207 (46), 155 (31), 99 (43), 75 (62)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 367.2306$ gefunden: 367.2289

1-Ethoxy-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (317)

Vorschrift:

55 mg TBS-geschütztes Dekalin **5** werden mit 2 Äquiv. TBAF (1M in THF, 0.3 ml) für 5 h bei 0°C gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und mit jeweils 10 ml dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH/EE : 2/1).



R_f (CH/EE : 1/1) = 0.20

Ausbeute: 121 mg (0.33 mmol, 69%), farbloses Öl

$C_{14}H_{20}O_4$

M = 252.31 g/mol

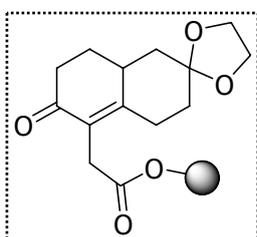
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 3.98 (s, 4H, Acetal), 3.62- 3.52 (m, 2H), 2.50- 2.43 (m, 1H), 2.37- 2.26 (m, 2H), 2.18- 2.08 (m, 2H), 2.01- 1.86 (m, 2H), 1.85- 1.74 (m, 2H), 1.70- 1.60 (m, 1H), 1.52- 1.40 (m, 2H), 1.29- 1.21 (m, 1H),

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 252 (2), 208 (100), 180 (18), 151 (34), 99 (49), 86 (75), 79 (46), 55 (23)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M]⁺= 252.1362 gefunden: 252.1375

[6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäure-polystyrol (318)

Beladung Wang-Harz:^[220]



Zu 360 mg Wang-Harz (1.2 mmol/g, 0.44 mmol) gequollen in 5 ml trockenem DCM werden 350 mg (3 Äquiv., 1.32 mmol) Carbonsäure und 346 mg Triphenylphosphin (1 Äquiv.) zugegeben und langsam 256 µl (1 Äquiv.) DIAD verdünnt in THF zugetropft. Man lässt 5 h bei RT schütteln, wäscht anschließend je 3x mit THF, DCM und anschließend mit MeOH und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 455 mg farbloses Harz (1.12 mmol/g, die Beladung wurde durch Rückbestimmung der freien OH-Gruppen bestimmt)

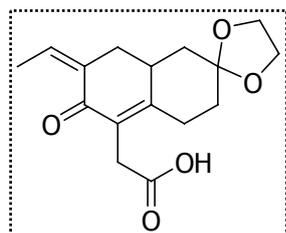
IR: ν (cm⁻¹)= 3028 (s, CH-Schwingungen), 1747 (s, Ester)

[4-R-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]essigsäure (319)

Nach der AAV 8 werden 50 mg Harz (0.058 mmol) mit 39.1 µl (12 Äquiv., 0.7 mmol) Acetaldehyd umgesetzt.

IR: ν̃ (cm⁻¹)= 3439 (s, OH), 3029 (s, CH-Schwingung), 1738 (s, Ester)

Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lösung (bis pH= 5-6) und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.



Ausbeute: 4.1 mg (0.014 mmol, 24%), farbloses Öl

C₁₆H₂₀O₅

M= 292.32 g/ mol

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 291 (3)[M-H], 262 (100), 227 (21), 207 (20), 196 (14), 79 (12)

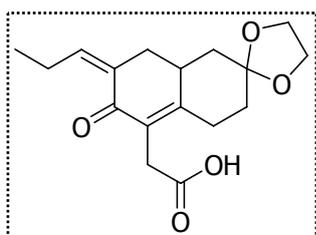
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M]^+ = 292.1311$ gefunden: 292.1294

[4-R-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl]-essigsäure (320)

Nach der AAV 8 werden 50 mg Harz (0.058 mmol) mit 51 μl (12 Äquiv., 0.7 mmol) Propionaldehyd umgesetzt.

IR: \checkmark (cm^{-1}) = 3437 (s, OH), 3024 (s, CH-Schwingung), 1731 (s, Ester)

Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (bis pH= 5-6) und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.



Ausbeute: 5.3 mg (0.017 mmol, 30%), farbloses Öl

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$
 $M = 306.36 \text{ g/mol}$

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 306 (4)[M], 262 (6), 251 (14) 227 (21), 207 (100), 196 (64), 79 (21)

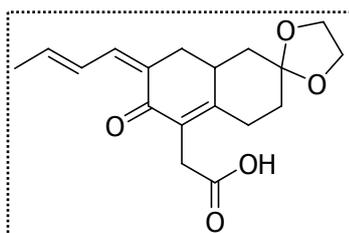
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 306.1467$ gefunden: 306.1554

[4-R-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl]-essigsäure (321)

Nach der AAV 8 werden 50 mg Harz (0.058 mmol) mit 57.2 μl (12 Äquiv., 0.7 mmol) Crotonaldehyd umgesetzt.

IR: \checkmark (cm^{-1}) = 3429 (s, OH), 3023 (s, CH-Schwingung), 1734 (s, Ester)

Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (bis pH= 5-6) und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.



Ausbeute: 5.5 mg (0.018 mmol, 31%), farbloses Öl

$C_{18}H_{22}O_5$
 $M = 306.36 \text{ g/mol}$

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 306 (3)[M], 292 (17), 262 (6), 251 (14), 227 (21), 207 (100), 196 (64), 79 (21)

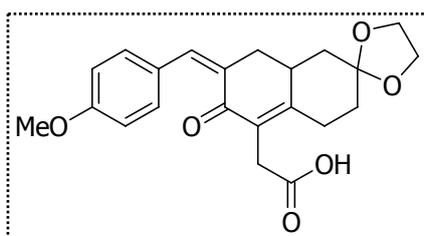
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 318.1467$ gefunden: 318.1493

[4-R-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl]-essigsäure (322)

Nach der AAV 8 werden 50 mg Harz (0.058 mmol) mit 86 μl (12 Äquiv., 0.7 mmol) Anisaldehyd umgesetzt.

IR: $\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3381 \text{ (s, OH), } 3029 \text{ (s, CH-Schwingung), } 1732 \text{ (s, Ester)}$

Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (bis pH= 5-6) und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.



Ausbeute: 6.9 mg (0.018 mmol, 38%), farbloses Öl

$C_{22}H_{24}O_6$
 $M = 384.42 \text{ g/mol}$

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 384 (6)[M], 306 (18), 292 (21), 262 (6), 251 (14), 227 (21), 207 (100), 79 (21)

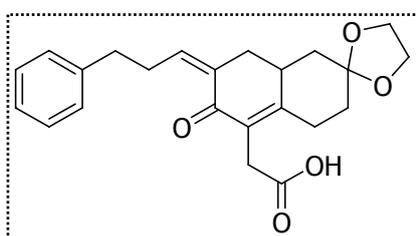
HRMS [FAB/HR] berechnet: $[M+H]^+ = 384.1573$ gefunden: 384.1600

[4-R-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-onyl-]-essigsäure (323)

Nach der AAV 8 werden 50 mg Harz (0.058 mmol) mit 93 μ l (12 Äquiv., 0.7 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd umgesetzt.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 3381 (s, OH), 3029 (s, CH-Schwingung), 1732 (s, Ester)

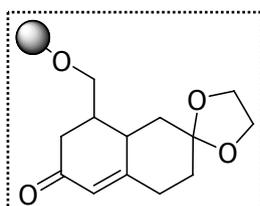
Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (bis pH= 5-6) und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer HPLC.



Ausbeute: 4 mg (0.01 mmol, 18%), farbloses Öl
 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$
 $M = 382.45 \text{ g/mol}$

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 382 (4)[M], 306 (25), 292 (56), 262 (24), 251 (28), 227 (12), 207 (100), 79 (7)

HRMS [FAB/HR] berechnet: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.1780$ gefunden: 382.1702

{6-Ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexa-hydro-3H-naphthalen-2-on-4-hydroxy-methyl}polystyrol (325)**Vorschrift:**

Nach der AAV3a werden 1 g Harz aktiviert und anschließend mit 3 Äquiv. des Alkohols **174** beladen.

Ausbeute: 1.35 g hellgelbes Harz ($c = 0.8 \text{ mmol/g}$, Rückbestimmung mittels Fmoc-Methode)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 2958 (s, CH-Schwingungen), 1745 (s, Ester)

Decarboxylierung: 200 mg Harz (0.16 mmol) werden in THF gequell. Anschließend werden 1 Äquiv. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.16 mmol, 187 mg) und 20 Äquiv. Morpholin (3.2 mmol) als Scavenger zugesetzt. Man schüttelt den Ansatz für 24 h bei 50°C. Nach der Filtration wird das Harz gründlich je 3x mit THF, DCM und MeOH gewaschen und im Vakuum getrocknet.

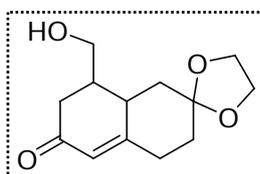
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})= 3004 (s, CH-Schwingungen)

Ausbeute: 185 mg, gelbes Harz, das Produkt wurde durch Abspaltung von der festen Phase nachgewiesen (s.u.)

4-Hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexa-hydro-3H-naphthalen-2-on (326)

Vorschrift:

Abspaltung: Das Produkt wird mit 50% TFA in DCM 1 h bei RT vom polymeren Träger abgespalten. Der Ansatz wird mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. Na₂CO₃-Lösung auf pH= 5-6 gebracht. Anschließend wird die organische Phase mit dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (T/MeOH : 8/1).



R_f (T/MeOH : V/V : 5/1) = 0.29

Ausbeute: 28 mg (0.12 mmol, 76%), farbloses Öl

C₁₃H₁₈O₄
238.28 g/ mol

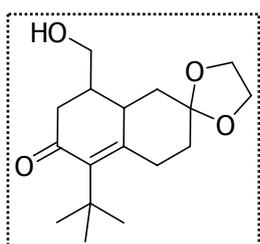
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.90 (s, 1H, -CH=C-), 4.00 (s, 4H, Acetal), 3.82- 3.76 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.66- 3.60 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.54- 2.43 (m, 3H), 2.22- 2.10 (m, 1H), 2.05- 1.93 (m, 2H), 1.88- 1.78 (m, 2H), 1.70 (verbreitert, 1H), 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.43 (m, 1H)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺=238.1205 gefunden: 238.1186

1-*t*-Butyl-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexa-hydro-3H-naphthalen-2-on (327)

Vorschrift:

Nach der AAV6b werden 50 mg Harz (0.04 mmol) mit 36 µl *t*-Butylbromid umgesetzt und nach dem Trocknen mit 50% TFA in DCM für 1 h von der festen Phase abgespalten.



Ausbeute: 1.2 mg (0.004 mmol, 10%), farbloses Öl

C₁₇H₂₆O₄
294.39 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 3.98 (s, 4H, Acetal), 3.78- 3.73 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.66- 3.62 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.54- 2.43 (m, 3H), 2.20- 2.11 (m, 1H), 2.05- 1.95 (m, 2H), 1.90 (verbreitert, 1H), 1.84- 1.78 (m, 2H), 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.43 (m, 1H), 1.06 (s, 9H, ^tBu)

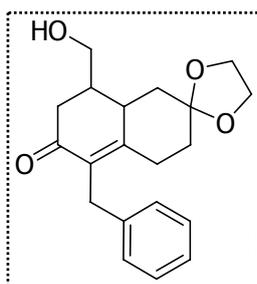
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 294 (3)[M], 207 (100), 191 (8), 127 (24), 99 (20), 86 (43), 79 (13)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺=295.1911 gefunden: 295.1924

1-Benzyl-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexa-hydro-3H-naphthalen-2-on (328)

Vorschrift:

Nach der AAV6b werden 50 mg Harz (0.04 mmol) mit 38 µl Benzylbromid umgesetzt und nach dem Trocknen mit 50% TFA in DCM für 1 h von der festen Phase abgespalten.



Ausbeute: 2.8 mg (0.0084 mmol, 21%), farbloses Öl

C₂₀H₂₄O₄
328.40 g/ mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 7.32 (d, *J* = 5 Hz, 2H, Benzyl), 7.24- 7.19 (m, 3H, Phenyl), 3.98 (s, 4H, Acetal), 3.82- 3.76 (m, 1H, -CH₂-OH), 3.66- 3.60 (m, 1H, -CH₂-OH), 2.62- 2.43 (m, 5H), 2.18- 1.93 (m, 3H), 2.01 (verbreitert, 1H), 1.88- 1.78 (m, 2H), 1.71- 1.65 (m, 1H), 1.55- 1.42 (m, 1H)

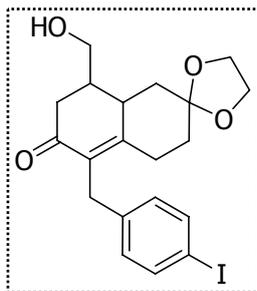
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 328 (4)[M], 237 (17), 207 (68), 191 (54), 127 (42), 91 (100), 79 (45), 55 (12)

HRMS [FAB/HR] berechnet: [M+H]⁺=382.1780 gefunden: 382.1702

1-(*p*-Iod-benzyl)-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexa-hydro-3H-naphthalen-2-on (329)

Vorschrift:

Nach der AAV6b werden 50 mg Harz (0.04 mmol) mit 95 mg *p*-Iodbenzylbromid umgesetzt und nach dem Trocknen mit 50% TFA in DCM für 1 h von der festen Phase abgespalten.



Ausbeute: 2.5 mg (0.0056 mmol, 14%), farbloses Öl

$C_{20}H_{23}IO_4$
454.30 g/ mol

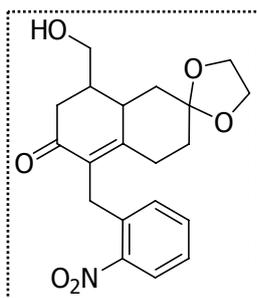
GC-MS (m/z, rel. Int. %): 454 (8)[M], 436 (10), 325 (12), 294 (24), 237 (17), 207 (100), 191 (82), 127 (31), 99 (22), 86 (53), 73 (21)

HRMS [FAB/LR] berechnet: $[M]^+ = 454.30$ gefunden: 454.20

1-(*o*-Nitrobenzyl)-4-hydroxymethyl-6-ketoethylenacetal-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-naphthalen-2-on (330)

Vorschrift:

Nach der AAV6b werden 50 mg Harz (0.04 mmol) mit 69 mg *o*-Nitrobenzylbromid umgesetzt und nach dem Trocknen mit 50% TFA in DCM für 1 h von der festen Phase abgespalten.



Ausbeute: 1.6 mg (0.0044 mmol, 11%), farbloses Öl

$C_{20}H_{23}NO_6$
373.40 g/ mol

GC-MS (m/z, rel. Int. %): 373 (5)[M], 351 (22), 207 (100), 127 (24), 99 (20), 86 (100), 79 (34)

HRMS [FAB/LR] berechnet: $[M+H]^+ = 374.16$ gefunden: 374.05

7.4.15 Versuche zu 5

Für die biologischen Tests wurden die einzelnen Derivate in DMSO gelöst und Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 mmol/l hergestellt.

Durchführung der Enzym-Assays für die Phosphatasen PTP1B (analog gilt die Vorschrift für *MPTPA** und VHR)

* Das Enzym wurde freundlicherweise von der Firma Axxima zur Verfügung gestellt.

In einer Mikrotiterplatte werden 87 μ l Puffer, 1 μ l einer 100 mM Lösung DTE, 1 μ l Enzymlösung (VHR-Enzymlösung 1:5 verdünnt, 0.1 μ g, 0.1 mU; PTP1B-Enzymlösung 1:5

verdünnt, 0.1 µg, 1.3 mU; *MPTPA*: 23.5 µg/µl) und je 1 µl der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 µM) vorgelegt. Nach Inkubation über 30 min bei RT wird das Substrat und 10 µl einer 0.5 M pNPP-Lösung zugegeben.

Über einen Zeitraum von 80 min (ein Messpunkt/min) wird im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

Puffer VHR: 25 mM MOPS, 5 mM EDTA, pH 6.5 mit NaOH-Lösung einstellen

Puffer PTP1B, *MPTPA*: 25 mM HEPES-Na-Salz, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA, pH 7.2

Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatase Cdc25a

* Das Enzym wurde freundlicherweise von Dipl.-Chem. Kerstin Reinecke zur Verfügung gestellt.

In einer Mikrotiterplatte werden 78 µl Puffer (50 mM TRIS, 1 mM EDTA, 50 mM NaCl, pH 8.0 mit HCl-Lösung einstellen), 1 µl einer 100 mM Lösung DTE, 10 µl Enzymlösung (bakteriell exprimiert (ca. 10 U/ml), 0.1 U)* und je 1 µl der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 µM) vorgelegt. Nach Inkubation von 30 min bei RT wird das Substrat, 10 µl einer 0.5 M p-NPP-Lösung, zugegeben. Anschließend wird 80 min (ein Messpunkt/min) im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

8. Literaturverzeichnis

- [1] R. Thiericke, S. Grabley, Eds., *Drug Discovery from Plants*, Springer Verlag, Berlin 2000.
- [2] G.M. Gragg, D.J. Newman, K.M. Schnader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [3] www.who.int/bulletin/en/.
- [4] F. Lombardo, C.A. Lipinsky, B.W. Dominy, P.J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [5] G. Wess; M. Urmann; B. Sickenberger, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3443-3453.
- [6] H. Waldmann, *Bioorg. & Med. Chem.* **2003**, *11*, 3045-3051.
- [7] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015.
- [8] M. McCoss; T.A. Baillie, *Science* **2004**, *303*, 1810- 1813.
- [9] S.V. Ley, A.T. Merritt, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 243ff.
- [10] J.R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 88-94.
- [11] R.A. Hill, J.D. Connolly, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 131-147.
- [12] B.C. Shook, F.F. Fleming, T. Jiang, O.W. Steward, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 737-745.
- [13] N.A. Hawryluk, B. Shi, B.B. Snider, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030- 1042.
- [14] J.L. Blanchard, R.E. Cebula, M.D. Boisclair, K.Pal, N.J. Bockovich, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2015-2020.
- [15] M.L. Snapper, A.K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11584-11585.
- [16] F.G. Favalaro, T. Honda, T. Janosik, Y. Honda, N. Suh, M.B. Sporn, G.W. Gribble, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4384-4391.
- [17] P. Stahl, Dissertation Universität Karlsruhe, Karlsruhe, **2000**.
- [18] D. Brohm, Dissertation Universität Dortmund, Dortmund, **2002**.
- [19] T. Tokoroyama, *Synthesis* **2000**, *5*, 611-633.
- [20] R.B. Grossman, M. A. Varner, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13867-13886.
- [21] G. Piizzi, M.E. Jung, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2572-2582.
- [22] P. de Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767-1831.
- [23] S.A. Snider, K.C. Nicolaou, T. Montagnon, G.E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773.
- [24] M.E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3-31.
- [25] B.E. Roberts, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425-12431.
- [26] K. Dodo, M. Takahasi, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2111-2114.
- [27] L. Sepp-Lorenzino, S.R. Magnuson, N. Rosen, S.J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615-1616.
- [28] Y.-X. Cheng, J. Boukouvalas, J. Robichaud, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228-229.
- [29] Y. Kajiwara, H. Miyaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 911-914.
- [30] P.M. Dewick, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 97-130.
- [31] K. Katayama, H. Oikawa, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1321-1322.
- [32] A. Sutherland, K. Auclair, J. Kennedy, D.J. Wittner, J.P. van den Heever, C.R. Hutchinson, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.

- [33] R.E. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777-794.
- [34] F.J. McQuillen, E.C. Du Feu, R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 53-60.
- [35] F. Sondheimer, R.B. Woodward, D. Taub, K. Heusler, W.M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403-2404.
- [36] A. Brizzolara, G. Stork, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.
- [37] H.S. Neel, R.A. Spencer, T.W. Flechtner, R.A. Zayle, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *43*, 3889-3897.
- [38] J.J. Lie, *Name reactions*, 2. Auflage, Springer 2003.
- [39] J.E. Ellis, C.H. Heathcock, J.E. McMurry, A. Coppolino, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *52*, 4995-4996.
- [40] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Springer 2003.
- [41] F. Rivas, S. Gosh, D. Fisher, M.A. Gonzales, E.A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 941- 944.
- [42] D.J. Long, H.W. Thompson, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4201-4209.
- [43] S.V. Ley, M.L. de la Puente, M. S.J. Simmonds, W. M. Blaney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 1523-1529.
- [44] A.N. Ganguly, P.C. Mukharji, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5281-5286.
- [45] R.E. Conrow, J.A. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5679-5688.
- [46] K. Ding, L. Chen, W.-S. Tian, *Chem. Comm.* **2003**, 838-839.
- [47] B.J.M. Jansen, Ae. de Groot, A.A. Verstegen- Haaksma, H. J. Swarts, R. V. A. Orru, G. A. Stork, J. B. P.A. Wijnberg, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2053- 2056 und Zitate darin.
- [48] A. Kanazawa, A. Patin, C. Philouze, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3831-3837.
- [49] K. Mori, Y. Tanada, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 848-854.
- [50] P.M. Concepcion, L.G. Sevilliano, E. Caballero, F. Tome, L.G. Lelievre, K. Geering, G. Crambert, R. Carron, M. Medarde, A. San Feliciano, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 127-136.
- [51] C. Chowdhury; B.A. Kramer; B.G. Vong; M.A. Palladino; E.A. Theodorakis T. Ling, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8843-8853.
- [52] T. Onoda, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2545-2548.
- [53] P.R. Jenkins, R. V. Bonnert, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 6-7.
- [54] P.R. Jenkins, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 771-774.
- [55] H. Watanabe, B. Roy, T. Kitahara, *Heterocycles* **2001**, *55*, 861-871.
- [56] R.J. Himmelsbach, D.L. Snitman, D.S. Watt, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4758-4762.
- [57] J.G. Macmillan, J.S. Dutcher, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2663-2669.
- [58] M.H. Ali, T.A. Engler, F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8456-8463.
- [59] K.S. Shia, J.L. Zhu, H.J. Liu, *Chem. Comm.* **2000**, *17*, 1599-1600.
- [60] N.Y. Chang, K.S. Shia, J. Yip, H.J. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7713-7716.
- [61] T.W. Ly, H.-J. Liu, C.-L. Tai, J.-D. Wu, J.-K. Liang, J.-C. Guo, N.-W. Tseng, K.-S. Shia, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1209-1226.
- [62] C.C.J. Hendriks, B.J. Jansen, N. Masalov, G.A. Stork, T.M., Meulemans, F.Z. Macaev, Ae. de Groot, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2075-2094.

- [63] R. Narayanan, D. Rajagopal, S. Swaminathan, *Proc. Indian. Acad. Sci.* **2001**, *113*, 197-213.
- [64] E.J. Corey, J.P. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13486-13489.
- [65] P. Gmeiner, F. Eden, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 397-401.
- [66] M.E. Jung, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3682- 3684.
- [67] M.E. Jung, G. Stork, E. Colvin, Y. Noel, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3684- 3686.
- [68] B. Shi, B.B. Snider, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9123-9126.
- [69] H. Lam, J.A. Singletary, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 739- 741.
- [70] Y. Landais, G.R. Jones, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
- [71] G. Piizzi, M.E. Jung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 137- 140.
- [72] P.L. Fuchs, S. Kimm, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5934-5940.
- [73] O. Wichterle, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1948**, *13*, 300-316.
- [74] T. Matsumoto, M. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1973**, 957-960.
- [75] K. Takasaki, H. Yoshioka, M. Kabayashi, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *37*, 3489-3492.
- [76] C. Mahaim, C.H. Heathcock, M.F. Schlecht, T. Utawanit, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264- 3274.
- [77] M. Hudlicky, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1993**, *58*, 2229-2244.
- [78] C. Stone, O. Lepage, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1091-1094.
- [79] E. Lombardi A. Guarna, F. Machetti, E. G. Occhiato, D. Scarpi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8093- 8095.
- [80] H. Landesman, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3546-3560.
- [81] G.J. Schwartzkopf, J.A. Hirsch, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2044-2048.
- [82] J.A. Hirsch, L. Anzalone, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2607- 2612.
- [83] K. Hornig, R. Schleimer, M.H. Möller, E.U. Würthwein, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 133- 141.
- [84] H. Scharl, J. Christoffers, W. Frey, A. Baro, *Eur. J. Org. Chem* **2004**, *10*, 2701-2706.
- [85] D.C. Forbes, D W. Morrison, J. H. Davis jr., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6053-6055.
- [86] K.B. McCollister, D.C. Hawkinson, *Abstracts, 39th Midwest Regional Meeting of the Amer. Chem. Soc. Oktober 2004.*
- [87] G. Nagendrappa, *Resonance* **2002**, 59-68.
- [88] S. Kanetaka, H. Miyamoto, K. Tanaka, K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Chem. Lett.* **2000**, 888-889.
- [89] Y. Ikushima, H. Kawanami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5147-5150.
- [90] H. Kawanami, K. Matsui, Y. Ikushima, H. Hayashi, *Chem. Comm.* **2003**, 2502-2503.
- [91] M. Nakayama, K. Takatori, N. Futaishi, S. Yamada, S. Hirayama, M. Kajiwara, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 455-457.
- [92] Y. Satou, T. Okano, M. Tamura, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1887-1893.
- [93] S.J. Miller, E.R. Jarvo, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495.
- [94] A.J. Roecker, www.organicdivision.org/essays_2001/roecker.pdf.
- [95] J.J.M. Wiener, *abstracts from caltech.edu.*
- [96] R.A. Lerner, J. Wagner, C.F. Barbas, *Science* **1995**, *270*, 1797-1800.
- [97] G. Zhong, R. Björnstedt, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11720-11726.

- [98] T. Hoffmann, G. Zhong, R.A. Lerner, S. Danishefsky, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131-8132.
- [99] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
- [100] D.R. Parrish, Z.G. Hajos, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612-1615.
- [101] D.R., Parrish Z.G. Hajos, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [102] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557.
- [103] F. Tanaka, W. Notz, C.F. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591.
- [104] M.J. Di Grandi, R.C A. Isaacs, S.J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3938- 3941.
- [105] S.J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- [106] M. Scheck, Dissertation Universität Dortmund, Dortmund, **2005**.
- [107] C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 499-507.
- [108] K.N. Houk, S. Bahmanyar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [109] J. Wilken, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529-532.
- [110] R.A. Lerner, B. List, C.F. Barbas, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59- 61.
- [111] C. Agami, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1987**, *3*, 499-507.
- [112] K.N. Houk, F.R. Clemente, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890-5892.
- [113] C.F. Barbas, T. Bui, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954.
- [114] K. Sakthivel, J.M. Betancort, R. Thayumanavan, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444.
- [115] R. Narayanan, D. Rajagopal, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4887-4890.
- [116] M.A. Avery, Y. Zheng, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2091-2095.
- [117] M. Barrague, K. Inomata, L.A. Paquette, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 533- 539.
- [118] R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [119] D. Orain, F. Guillier, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.
- [120] F. Xie, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 737-740.
- [121] F. Xie, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736.
- [122] F.Z. Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Support*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- [123] S. Balasubramanian, K. Gordon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1999**, *74*, 835-851.
- [124] J. Jauch, U. Reiser, *Synlett* **2001**, 90-92.
- [125] S.I. Zavylov, I.N. Nazarov, *Zh. Obshch. Khim. Engl. Transl.* **1953**, *23*, 1793-1794.
- [126] J.M. Streiber, R. Zibuck, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 236-241.
- [127] L.E. Overman (Ed.), *Organic Synthesis Vol. 71*, 236-243.
- [128] M.J. Miller, P. Ding, Y. Chen, P. Helquist, O. Wiest, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1805-1808.
- [129] H. Liu, P.V. Ramachandran, M.V.R. Reddy, H.C. Brown, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3755-3757.
- [130] E.J. Roskamp, C.R. Holmquist, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258- 3260.
- [131] J.T. Starr, D.A. Evans, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865-1868.
- [132] S.D. Rychnovsky, C.J. Sinz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224-3227.
- [133] J.M. Bailey, D.M. Hodgson, C. Villalonga-Barber, M.G.B. Drew, *J. Chem.Soc Perkin Trans. I* **2000**, 3432-3443.
- [134] C.A. Verbricky W.S. McDonald, C.K. Zercher, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1215-1222.
- [135] R. Lett, P. Selles, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4621-4625.
- [136] P. Knochel, M. Rottländer, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 181-183.

- [137] R. Thürmer, B. Fuman, Z. Kaluza R. Lysek, W. Voelter, M. Chmielewski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1121-1123.
- [138] C. Kallus, T. Wunberg, T. Opatz, S. Henke, W. Schmidt, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2503-2505.
- [139] A. Porcheddu, F. Gaggini, G. Reginato, M. Rodriguez, M. Taddei, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 165-170.
- [140] M. Tadde, M. Attardi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2927-2929.
- [141] *Sigma-Aldrich Technical Information Bulletin AL-145.*
- [142] J.J. Cournoyer; T. Kshirsagar; P.P. Fantauzzi; G.M. Figliozzi; T. Makdessian; B. Yan, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 120-124.
- [143] G. Barany, S. K. Shannon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4586-4594.
- [144] J. Pastor, N. Winssinger, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272.
- [145] T. Temal-Laib, I. Paterson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473-2476.
- [146] G. Barone, M. Adinolfi, L. De Napoli, A. Iadonisi, G. Picialli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1953-1956.
- [147] D Ruhela, R.A. Vishwakarma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4446-4456.
- [148] F.L. Moore, L.A. Thompson, Y.-C. Moon, J.A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067.
- [149] N. Hampel, B. Kempf, A.R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.
- [150] P.L. Creger, H.E. Baumgarten, C.E. Villars, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6609-6612.
- [151] G.R. Pettit, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 393- 396.
- [152] T. Okano; Y. Satou; M. Tamura; J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1879-1885.
- [153] T.G. Heffner, D.J. Wustrow, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4251-4257.
- [154] E.J. Ariens, *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 359-413.
- [155] E.J. Ariens, *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 309-320.
- [156] E.J. Ariens, *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 451-466.
- [157] E.J. Ariens, *Med. Res. Rev.* **1987**, *7*, 367-387.
- [158] H. Popall, K.H. Doetz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 665-672.
- [159] D. Boudon, G. Bauduin, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269-3274.
- [160] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724-726.
- [161] P. Pojarliev, B. List, H.J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
- [162] B.C. Ranu; S. Bhar, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *38*, 413-417.
- [163] K. Hiroi; J. Abe; K. Suya; S. Sato; T. Koyama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 203- 213.
- [164] L. Ruest; H. Menard; V. Moreau; F. Laplante, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1662-1667.
- [165] H.J. Federsel; E. Koenberg; L. Lilljequist; B.M. Swahn, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2254-2256.
- [166] W. Stepanenko, A. Przewdziecka, J. Wicha, *Tetrahedron Assym.* **1999**, *19*, 1589-1598.
- [167] S. Nad, Dissertation, Universität Dortmund, Dortmund 2004.
- [168] R.B. Silverman, *Medizinische Chemie*, Wiley-VCH, 1995.
- [169] Y. Wie, R.O. Hutchins, R. Sivakumar, F. Cistone, Y.P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412-3422.
- [170] H. Kondo, T. Oritani, K. Yamashita, *Agric. Biolog. Chem.* **1987**, *51*, 263-264.

- [171] H. Heitzer, H.J. Kabbe, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *3*, 11-18.
- [172] P. Renaud, C. Ollivier, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717-4727.
- [173] P. Kovacic, K.W. Field, T. Herskovitz, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2146-2151.
- [174] T. Aoyama, H. Noguchi, T. Shioiri, *Heterocycles* **2002**, *58*, 471-504.
- [175] Y.-A. Kim, S.-Y. Han, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- [176] M.N. Greco, B.E. Mayanoff, H.-C. Zhang, P. Andrade-Gordon, J.A. Kaufmann, K.C. Nicolaou, A. Liu, P.H. Brungs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1225-1239.
- [177] W. Hilmer, *Archiv der Pharmazie* **1988**, *321*, 397-401.
- [178] H. Rapoport, J.F. O'Connell, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4775-X.
- [179] L.R. Marcin, J.R. Henry, M.C. McIntosh, P.M. Scola, G.D. Harris Jr., S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709-5712.
- [180] M. Giles, P. Magnus, R. Bonnert, C.S. Kim, L. McQuire, A. Merrit, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403-4405.
- [181] H.S. Choi, K.H. Yoo, D.C. Kim, K.J. Shin, D.J. Kim, Y.S. Song, *Archiv der Pharmazie* **2003**, *336*, 208-215.
- [182] G. Myles, *Chem. Comm.* **1998**, *9*, 983-984.
- [183] E.A. Abgaryan, S.A. Vartanyan, *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal* **1984**, *37*, 316-323.
- [184] J.A. Hirsch, L. Anzalone, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2608-2613.
- [185] V. Seidel, R.J. Friary, J.H. Schwerdt, M.P. Cohen, D. Hou, M. Nafissi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7169-7178.
- [186] A. Rumbo, X. Perez-Garcia, M.J. Larriba, P. Ordonez, A. Munoz, A. Mourino, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4033-4036.
- [187] A.P. Krapcho, J.F. Weimaster; J.M. Eldridge; E.g.E. Jahngen; A.L. Lovey; W.P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138- 147.
- [188] A.P. Krapcho, A.J. Lovey, *Synthesis* **1982**, 893-914.
- [189] A.J. Lovey, A.P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805-822.
- [190] A.P. Krapcho, A.J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 957-960.
- [191] J.F. Weimaster, A.P. Krapcho, J.M. Eldridge. E.g.E. Jahngen, A.L. Lovey, W.P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138- 147.
- [192] A.J. Lovey, A.P. Krapcho, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 957- 960.
- [193] A.J. Lovey, A.P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 893.
- [194] D. Fernandez, P. Müller, P. Nury, J.C. Rossier, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 935- 945.
- [195] R. Deziel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4371-4372.
- [196] H. Waldmann, H. Kunz, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 618- 622.
- [197] www.cambrex.com.
- [198] B. Lygo, J. Leonard, G. Procter, *Praxis der org. Chemie*, VCH, 1996.
- [199] V. Kotlyar, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512- 7515.
- [200] *Organikum*, J.A. Barth Verlag Heidelberg, 1996.
- [201] G.W. Luehr, M.F. Gordeev, C.H. Hui, E.M. Gordon, D.V. Patel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15879-15890.
- [202] V.I. Gunar, L.F. Ovechkina, *Izv. Akad. SSSR* **1963**, *6*, 1110-1111.
- [203] F. Orsini, F. Pelizzoni, R. Destro, *Gazz. Chim. Ital.* **1978**, *108*, 693-701.
- [204] S. Shunsaka, A. Shimabayashi, H. Akihiro, M. Okamoto, *Synthesis* **1983**, *9*, 715-716.
- [205] J.A. Marshall, R.A. Ruden, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 659-664.

- [206] D.S. Torok, W.J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3067- 3070.
- [207] P. Wroclaw, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2841-2843.
- [208] F. Orsini, F. Pelizzoni, R. Destro, *Gazz. Chim. Ital.* **1978**, *108*, 693-701.
- [209] T. Takeda, A. Nakayama, T. Furukawa, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6685-6688.
- [210] S.M. McElvain, D.C. Remy, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3960-3966.
- [211] K. Bambridge, N.S. Simpkins, B.P. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8141-8144.
- [212] L. Anzalone, J.A. Hirsch, *J. Org. Chem.* **1995**, *50*, 2608-2613.
- [213] T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9773-9782.
- [214] C.P. Casey, W.R. Brunsvold, *Inorg. Chem* 1977, *16*, 391-396.
- [215] M.J. Aurell, P. Gavina, R. Mestres, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2571- 2582.
- [216] E. Piers, S.L. Boulet, *Synlett* **1998**, *5*, 516-518.
- [217] J.C. Aumiller, J.A. Whittle, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2955-2962.
- [218] M. Mihovilovic, G. Chen, S. Wang, B. Kyte, F. Rochon, M.M. Kayser, J. D. Stewart, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 733-738.
- [219] D.P. Curran, C.T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140-3147.
- [220] T. Hirsch, *Chem. Ber.* **1936**, 129-131.
- [220] F. Lamaty A. Nouvet, R. Lazaro, *Tertrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3469-3470.

9. Anhang

Verstehen kann man das Leben rückwärts,
leben muss man es aber vorwärts.

Søren Kierkegaard

DANKE!

In den vergangenen dreieinhalb Jahren haben viele Menschen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Meinem Betreuer Prof. Dr. Herbert Waldmann danke ich für die Themenstellung, die überlassenen Freiheiten und bei den ausgezeichneten Arbeitsbedingungen für die Möglichkeit, viel lernen und ausprobieren zu können.

Ich danke meinem Labor: Torben, Karo, Elke und Steffi für die tolle Laborstimmung, das gemeinsame Überleben „noch-zu-regulierender“ Abzüge, diverse gelehrte Sektflaschen und auch die Motivase. Elke, danke für die Organisation im Labor! Meiner ehemaligen Azu"Biene" Karo Obstoj danke ich für die Zusammenarbeit und glaube mir, in den zweieinhalb Jahren unserer Zusammenarbeit habe auch ich eine ganze Menge gelernt.

Dem gesamten Team der analytischen Abteilung der Universität Dortmund und des Max-Planck-Institutes möchte ich für die Durchführung vieler Analysen und Aufnahme zahlreicher Spektren danken. Sandra und Christiane, vielen Dank für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren. Dem MAS-Team, besonders Catherine, möchte ich für die Aufnahme der MAS-NMR-Spektren danken.

Matthias, Michael, Luc, Nici und Torben danke ich für die Korrekturen an meinem Manuskript.

Mein großer Dank gilt meinen Freunden für die Unterstützung. Claudi, Dir danke ich für das immer offene Ohr. Tack Sophia, för svenskan, musiken, honung, fläderblomsdricka och allt vi har gjort. Onsdag kväll var ju en helgdag utan kemi! Ein großes Dankeschön gilt zum Abschluss meiner Familie und meiner Patentante Christa, ohne Eure Aufmunterung und ständige Unterstützung wäre die gesamte Arbeit nicht möglich gewesen!

Alles Liebe!
Svenja

Lebenslauf

Name Svenja Röttger
Geburtsdatum/~ort 19 Juni 1976, Soltau
Familienstand ledig

Schulbildung

1982-1988 Grundschule mit Orientierungsstufe in Faßberg
1988-1995 Gymnasium der Christianschulen in Hermannsburg
06/ 1995 Abitur
1995-1996 Au-pair bei Familie Karlsson, Bjärred, Schweden

Hochschulausbildung

10/ 1996- 09/ 2000 Studium der Chemie (Diplom) an der Universität Rostock
07/ 1999- 09/1999 Stipendiat an der Mälardalens Högskola, Västerås, Schweden
11/ 2000- 07/ 2001 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. R. Miethchen:
„Eliminierungsreaktionen an Tagatose- und Lyxosederivaten“
08/2001 Diplom

10/ 1996- 07/ 2001 Studium der schwedischen Sprache und Kultur an der Universität Rostock, Abschluss Unicert III₂

10/ 2001- 01/ 2005 Anfertigung der Doktorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann am Max-Planck-Institut f. Molek. Physiologie und an der Universität Dortmund: „Entwicklung einer flexiblen Lösungs- und Festphasensynthese von Dekalinen und heterozyklischer Analoga“

Praktika

08/ 1997 Praktikum, Firma Rheinmetall/ Unterlüß
07-08/ 1998 Praktikum am Leibniz Institut für org. Katalyseforschung e.V., Rostock

Dortmund im April 2005