

**Studien zur Totalsynthese des
Daphniphyllum-Alkaloids
Daphnicyclidin A**

DISSERTATION

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

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Technische Universität Dortmund

vorgelegt von
M. Sc. Jan Gierok
geboren am 16.09.1993
in Wickede-Wimbern

2026

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von November 2018 bis Dezember 2024 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

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

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Gierok, Jan

Name, Vorname
(Surname, first name)

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Studien zur Totalsynthese des Daphniphyllum-Alkaloids Daphnicyclidin A

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

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

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann danke ich für die Überlassung dieses spannenden Themas und der Möglichkeit, meiner Kreativität im Labor freien Lauf zu lassen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Weiterhin möchte mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe bedanken: Claudia God, Andreas Schäfer, Ulf Bednarzick, Ann-Christin Schmidt, Phillip Baumann, Andre Klüppel, Dina Tymann, David Tymann, Jonas Gerlach, Lars Benedix, Dominik Birkmann, Patrick Roßbach und Adrian Podlesny. Ich hatte sehr viel Spaß daran, mit euch zusammenzuarbeiten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Studierenden und Auszubildenden, die mich während ihrer Praktika, Abschlussarbeiten und Laborantenausbildungen unterstützt haben: Lars Hebenbrock, Justin Wieland, Umut Gemici, Laura Schneider, Timo Winner, Chris Brudensky, Julian Hauda, Sofia Frank, Jan-Niklas Belting und Jil Motejat.

Ich möchte mich bei allen bedanken, ohne die die tägliche Arbeit im Labor nicht möglich gewesen wäre: Silvia Lessing, Dr. Ljuba Iovkova-Berends, Dr. Alexandra Behler, Katja Weber, Markus Hüffner, Dr. Bastian Grabe, Jan Schonert, Benjamin Kissel und Eva Sandbothe.

Für die Messung und Lösung der Kristallstrukturen möchte ich Dr. Ljuba Iovkova-Berends, David Mroß und Patrick Antoni danken.

Während meines Studiums und der anschließenden Promotionszeit konnte ich viele neue Freunde finden, denen ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen möchte: Jonas Warmuth, Chris Burdinski, Julian Hauda, Ragavan Rajendran, Jonas Arnold, Jan-Niklas Belting, Marcel Baumann und Patrick Antoni.

Mein besonderer Dank gilt meinem guten Freund David Tymann: Danke für die Zeit, die du dir für all meine Fragen im Labor und im Büro zu Reaktionsmechanismen, praktischen Laborerfahrungen und meinen retrosynthetischen Überlegungen genommen hast. Ich möchte dir weiterhin für die vielen schönen Momente außerhalb der Universität danken.

Einen weiteren besonderen Dank möchte ich meinem besten Freund Igor Sedov aussprechen: Ich bin froh, dich kennengelernt zu haben und unsere gemeinsame Zeit in Dortmund und Hamburg möchte ich nicht missen.

Bei meinen langwierigen Schulfreunden Mario Gruda, Robin Stein und Heinrich Wagner möchte ich ebenfalls für die vielen schönen Momente und gemeinsamen Abende bedanken.

Größter Dank gebührt meiner Familie: meinen Eltern Martin und Dagmar, meinem Bruder Sven, meiner Schwester Kim und meiner Freundin Beata, die mich jederzeit unterstützt haben und die immer für mich da waren.

Ich möchte diese Arbeit meinen Großeltern Heidi und Manfred Baumeister widmen: Danke für all die unvergesslichen Momente auf unseren gemeinsamen Reisen. Ich werde dafür immer zutiefst dankbar sein!

Publikationen

„An Update on Cyclohepta[*b*]indoles”

Gierok, J.; Benedix, L.; Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3748–3758.

„Daphnicyclidin Alkaloids 2001–2023“

Gierok, J.; Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202400370.

Manuskript mit dem vorläufigen Arbeitstitel: „A Scalable and Robust Route to an Interrupted Aza-De Mayo Type Building Block and its Potential use in Total Synthesis of Daphnicyclidin-Type Alkaloids” wurde erstellt.

Vorträge

35. Irseer Naturstofftage (Kurzvortrag)

(27.04.2023, Kloster Irsee, Irsee)

Posterpräsentationen

ORCHEM Münster, 05.09.2022 – 07.09.2022

35. Irseer Naturstofftage (Kurzvortrag)

(26.04.2023–28.04.2023, Kloster Irsee, Irsee)

Überblick

Studien zur Totalsynthese des Daphniphyllum-Alkaloids Daphnicyclidin A

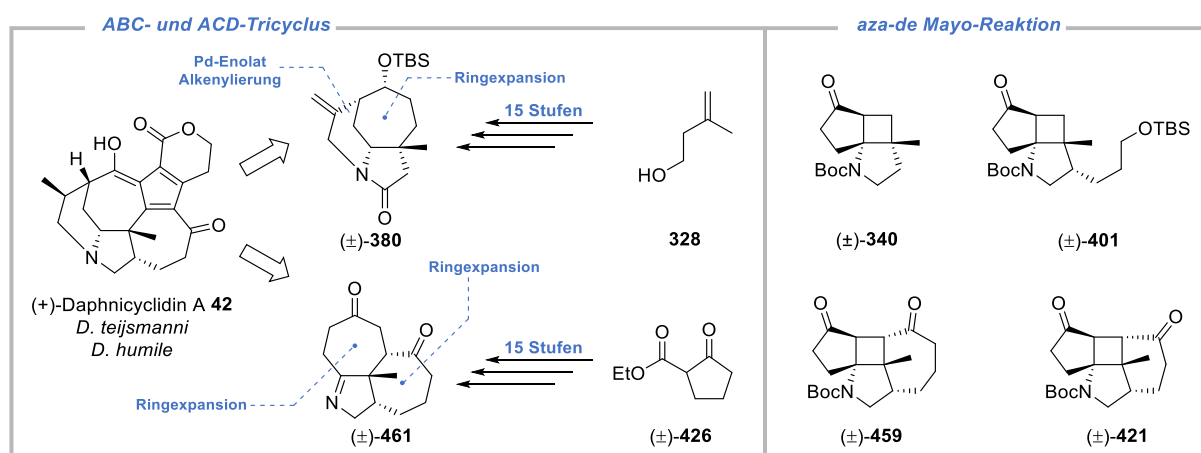
Schlagwörter: Daphnicyclidin A, Daphnicyclidin-Alkaloide, Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-2,6-dione, Ringerweiterung, Photochemie, Aza-DE MAYO-Reaktion

Im Jahr 2001 berichteten KOBAYASHI *et al.* von der Isolierung des Daphnicyclidin-Alkaloids Daphnicyclidin A **42** und weiterer Vertreter dieser neuen Alkaloid-Klasse aus den Scheinlorbeergewächsen *Daphniphyllum Teijsmanni* und *Daphniphyllum Humile*. Diese beeindruckenden Alkaloide zeichnen sich neben dem käfigartigen polycyclisch anellierten Ringsystem weiterhin durch ein einzigartiges Pentafulven-Strukturmotiv aus.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die 15-stufige Synthese eines ABC-tricyclischen Synthesebausteins **380** ausgehend von Isoprenol **328**. Als Schlüsselreaktionen zum Aufbau dieser Verbindung dienten eine Pd(0)-Enolat Alkenylierung zur Anellierung des B-Rings sowie die Kombination einer retro-MANNICH-Fragmentierung und einer unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion von **340** zur Konstruktion des AC-Ringsystems.

Weiterhin konnte es gelingen, in einer ebenfalls 15-stufigen Synthese den Zugang zu einem ACD-tricyclischen Diketoimin **461** zu etablieren. Schlüsselreaktion zum Aufbau dieser Verbindung war neben der Kombination aus retro-MANNICH-Fragmentierung und einer unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion von **459** zur Konstruktion des AC-Ringsystems eine Zweikohlenstoff-Ringerweiterung des β -Ketoesters **426**.

Mit Hilfe der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion konnte ein robuster und skalierbarer Zugang zu den vier β -Aminocarbamaten **340**, **401**, **459** und **421** etabliert werden.



Abstract

Studies on the Total Synthesis of the Daphniphyllum Alkaloid Daphnicyclidin A

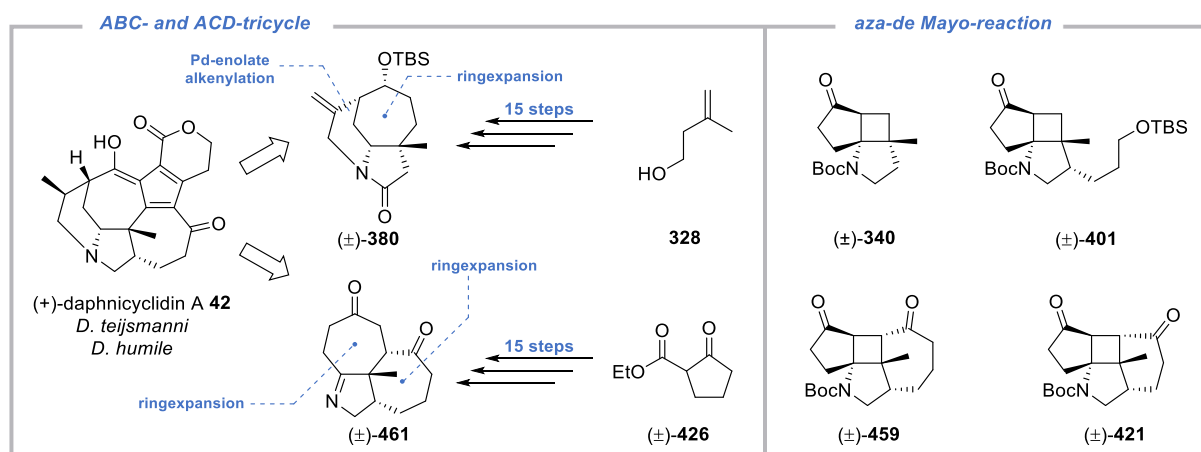
Keywords: Daphnicyclidin A, daphnicyclidin alkaloids, octahydrocyclohepta[b]pyrrole-2,6-diones, ringexpansion, photochemistry, aza-DE MAYO reaction

In 2001, KOBAYASHI et al. reported the isolation of the daphnicyclidin alkaloid Daphnicyclidin A and other members of this new class of alkaloids from *Daphniphyllum teijsmanni* und *Daphniphyllum humile*. In addition to their cage-like polycyclic fused ring systems, these remarkable alkaloids are further characterized by a unique pentafulvene structural motif.

This thesis describes the 15-step synthesis of an ABC-tricyclic synthetic building block **380** starting from readily available isoprenole **328**. The key reactions for the construction of this compound were a Pd(0)-catalyzed enolate alkenylation for the annelation of the B-ring, as well as the combination of a retro-MANNICH fragmentation and an interrupted aza-DE MAYO reaction of **340** for the construction of the AC-ring system.

Furthermore, we were able to establish a route to an ACD-tricyclic diketoimine **361** in a 15-step synthesis. The key reaction for the construction of this compound was, in addition to the combination of retro-MANNICH fragmentation and an interrupted aza-DE MAYO reaction of **459** to construct the AC ring system, a two-carbon ring expansion of the β -ketoester **426**.

Using the interrupted aza-DE MAYO reaction, a robust and scalable route to the four β -aminoketones **340**, **401**, **459** and **421** was established.



Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent	γ	kl. Gamma
°C	Grad Celsius	h	Stunde
Å	Ångstrom	1,5-HAT	1,5-Wasserstoffatom-transfer
Ac	Acetyl	HATU	[O-(7-Azabenotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
AcOH	Essigsäure	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	hν	
α	kl. Alpha	IC	Innere Umwandlung
Bn	Benzyl	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	iPKR	intramolekulare Pauson-Khand Reaktion
BTSE	1,2-Bis(triethoxysilyl)ethan	IR	Infrarot
β	kl. Beta	ISC	Interkombination
c	Konzentration	k.A.	keine Angabe
ca.	circa	kat.	Katalysator
Cbz	Benzyloxycarbonyl	kg	Kilogramm
d	Tage	L	Liter
dba	Dibenzylidenaceton	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	LED	lichtemittierende Diode
DIAD	Azodicarbonsäure-diisopropylester	LM	Lösungsmittel
DIPA	Diisopropylamin	Ltd.	Limited
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	λ	Lambda
1,2-DMAE	<i>N,N</i> -Dimethylaminoethanol	M	Molar
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	mM	Millimolar
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
DMP	Dess-Martin-Periodinan	Me	Methyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	mg	Milligramm
DPPA	Diphenylazidophosphat	min	Minute
dr	Diastereomerenverhältnis	mL	Milliliter
δ	kl. Delta	MOM	Methoxymethyl
Δ	Delta	MsCl	Methansulfonylchlorid
ee	Enantiomerenüberschuss	n	Stoffmenge
ent	Enantiomer	NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)-amid
Et	Ethyl	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
FEP	Fluorethylenpropylen		
FGI	Umwandlung funktioneller Gruppen		
g	Gramm		

<i>n</i> -Buli	<i>n</i> -Butyllithium	Vis	engl. <i>visible</i>
N.D.	Nicht detektiert	z.B.	zum Beispiel
nm	Nanometer		
NMR	engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>		
NOE	engl. <i>Nuclear Overhauser Effect</i>		
N.R.	Keine Reaktion		
<i>p</i>	<i>para</i>		
pH	pH-Wert		
Ph	Phenyl		
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl		
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat		
Π	Pi		
Rt	Raumtemperatur		
S ₁	erster angeregter Singulett-Zustand		
S _N 2	Bimolekulare nucleophile Substitution		
t	Zeit		
T	Temperatur		
T ₁	erster angeregter Triplett-Zustand		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en		
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat		
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure		
THF	Tetrahydrofuran		
TIPS	Triisopropylsilyl		
TMS	Trimethylsilyl		
TMSI	Trimethylsilyliodid		
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluomethansulfonat		
TPPO	Triphenylphosphinoxid		
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure		
UV	Ultraviolett		

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Naturstoffchemie – Treibende Kraft für die Entwicklung der modernen organischen Chemie	1
1.2 Pflanzen als bedeutsame Quelle bioaktiver Naturstoffe	5
1.3 Die Familie der Daphniphyllum-Gewächse (<i>Daphniphyllaceae</i>)	7
1.4 Daphniphyllum-Alkaloide – Strukturelle Vielfalt und syntheseswissenschaftliche Herausforderung	8
1.5 Daphnicyclidin-Alkaloide	10
2. Wissenschaftlicher Hintergrund	14
2.1 Synthesebeiträge und abgeschlossene Totalsynthesen	14
2.2 Synthetische Photochemie	26
2.3 Die DE MAYO-Reaktion	28
2.4 Die aza-DE MAYO-Reaktion	29
3. Zielsetzung und Syntheseplanung	45
3.1 Retrosynthese	45
3.2 Zielsetzung	47
4. Ergebnisse und Diskussion	48
4.1 Aufbau eines ABC-tricyclischen Ringsystems	48
4.2 Aufbau eines funktionalisierten AB-bicyclischen Systems	61
4.3 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems	65
4.4 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems	68
5. Zusammenfassung	77
5.1 Aufbau eines ABC-tricyclischen Ringsystems	77
5.2 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems	78
6. Ausblick	79
6.1 Part I: Folgechemie der <i>cis</i> -anellierten Octahydrocyclo-hepta[<i>b</i>]pyrrolone	79
6.2 Part II: Folgechemie der tetracyclischen Cyclobutane	81
6.3 Part III: Weitere interessante Folgereaktionen und Anwendungen	83
7. Experimenteller Teil	85
7.1 Allgemeine Angaben	85
7.1.1 Methoden und Materialien	85
7.1.2 Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel	85
7.1.3 Photochemische Experimente	86
7.1.4 Dünnschichtchromatographie	87
7.1.5 NMR-Spektroskopie	87
7.1.6 FT-IR-Spektroskopie	88

7.1.7 UV/Vis-Spektren	88
7.1.8 Elementaranalyse	88
7.1.9 Massenspektrometrie	88
7.1.10 Schmelzpunkte	88
7.2 Vorschriften	89
7.2.1 Synthese der <i>cis</i> -konfigurierten Octahydrocyclohepta[<i>b</i>]pyrrolone 349-356	89
7.2.2 Synthese eines ABC-tricyclischen Systems 380	117
7.2.3 Synthese eines funktionalisierten bicyclischen Lactams 407	135
7.2.4 Übersicht der Synthese der tetracyclischen Produkte 419, 420 und 421	154
7.2.5 Synthese des 7-Ringanalogen des HAGEMANN-Esters	168
7.2.6 Synthese des vinylogen Imids 431	175
7.2.7 Synthese eines ACD-tricyclischen Ringsystems 460	185
7.2.4 Synthese des tricyclischen γ -Lactons 499	210
8. Anhang	214

1. Einleitung

1.1 Naturstoffchemie – Treibende Kraft für die Entwicklung der modernen organischen Chemie

Die Naturstoffchemie stellt ein Teilgebiet der modernen organischen Chemie dar. Sie beschäftigt sich zum einen mit der Isolierung, der Strukturaufklärung und den Eigenschaften und zum anderen mit der Synthese der in Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen vorkommenden Verbindungen. Die Bestrebungen, einen Naturstoff künstlich zu synthetisieren, können durch verschiedenste Motivationen geprägt sein.¹ Die Validierung der postulierten Struktur² ist mit Sicherheit eine der bekanntesten Ambitionen; aber auch die Verfügbarkeit einer Substanz kann eine entscheidende Rolle spielen, wenn z.B. die biologische Aktivität³ weitergehend untersucht werden soll und die natürlichen Ressourcen begrenzt sind. Die selektive Synthese dieser Substanzen ermöglicht nicht nur die unabhängige Versorgung von nur begrenzt zur Verfügung stehenden natürlichen Quellen, sondern auch die Möglichkeit der gezielten Strukturmanipulation zur Optimierung pharmakologischer Eigenschaften. Darüber hinaus eröffnen synthetische Zugänge zu Naturstoffen die Möglichkeit, durch systematische Abwandlungen Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu untersuchen und abzuleiten, sowie auf dieser Grundlage neuartige bislang unbekannte Wirkstoffe zu entwickeln.⁴ Die Totalsynthese eines Naturstoffs kann aber auch dazu dienen, eine neue Synthesemethode zu entwickeln oder eine neue Methodik zu etablieren⁵, indem gezeigt wird, dass diese sich im Kontext der Darstellung eines polyfunktionalen Moleküls gewinnbringend anwenden lässt. Weiterhin kann die Totalsynthese eines hochkomplexen Naturstoffs dazu dienen, den Horizont des Machbaren zu erweitern (Abbildung 1).

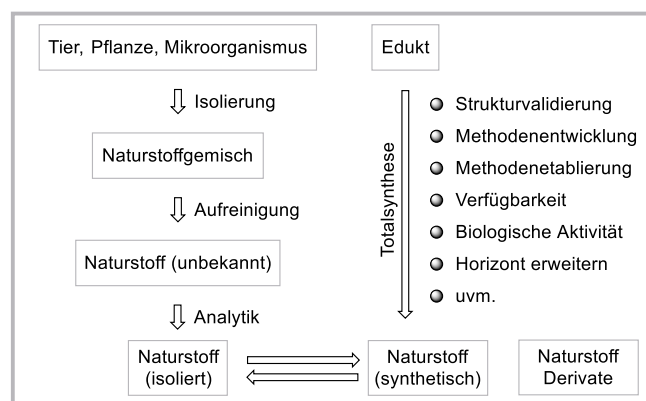


Abbildung 1: Übersicht zu Motivation und Wirkungsbereich der Naturstoffchemie.

¹ Für Übersichtsartikel zur Bedeutung der Naturstofftotalsynthese siehe: (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. *J. Chem. Educ.* **1998**, 75, 1225. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122. (c) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, 446, 404–408. (d) Li, J. W.-H.; Vederas, J. C. *Science* **2009**, 325, 161–165. (e) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193–205. (f) Kuttruff, C. A.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 419–432. (g) Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 433–440. (h) Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4751–4755. (i) Shenvi, R. A. *ACS Cent. Sci.* **2024**, 10, 519–528.

² Für Übersichtsartikel zu diesem Thema siehe: (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012–1044. (b) Maier, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1105–1124.

³ Für einen Übersichtsartikel zur Totalsynthese ausgewählter bioaktiver Naturstoffe siehe: Tatsuta, K.; Hosokawa, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4707–4729.

⁴ Für zwei Übersichtsartikel siehe: (a) Itoh, H.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 10002–10031. (b) Rossiter, S. E.; Fletcher, M. H.; Wuest, W. M. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12415–12474.

⁵ Für eine Auswahl von Übersichtsartikeln, die sich dieser Thematik zuordnen lassen, siehe: (a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195–206. (b) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885–1898. (c) Guo, F.; Clift, M. D.; Thomson, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4881–4896. (d) Bandyopadhyay, A.; Sarkar, R. *Curr. Green Chem.* **2024**, 11, 148–171.

Die Naturstoffchemie steht exemplarisch für das Zusammenspiel von strukturellen Verständnis, Reaktivitätskontrolle und strategischer Syntheseplanung.⁶ Dabei geht die Bedeutung dieser Disziplin weit über die rein akademischen Herausforderungen und Fragestellungen hinaus; sie lieferte zentrale Impulse für die pharmazeutische Forschung⁷, die Agrochemie⁸, die Materialwissenschaften⁹ und die chemische Biologie.

Ein interessantes Beispiel mit gesellschaftlicher Bedeutung ist die Entdeckung der Strobiline **1**.^{10,11} Diese Substanzen können aus den sogenannten Zapfenrüblingen (Abbildung **2a**) isoliert werden und zeichnen sich durch ihre beeindruckenden fungiziden Eigenschaften aus. Aufgrund ihrer Instabilität gegenüber Licht war es jedoch notwendig, synthetische Analoga wie das Fluoxastrobin **2** zu entwickeln, um das Potenzial dieser Substanzklasse wirtschaftlich nutzbar zu machen (Abbildung **2b**).

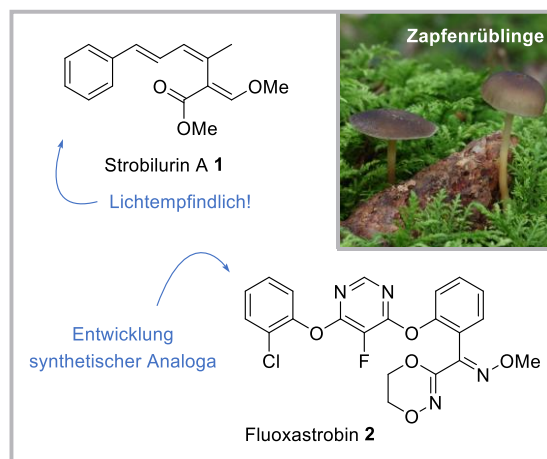


Abbildung 2: Entdeckung einer Fungizid-Klasse und die Etablierung synthetischer Analoga.

Schon früh stand fest, dass die Fähigkeit, komplexe Naturstoffe im Labor gezielt herzustellen, weitreichende Auswirkungen auf unser Verständnis chemischer Reaktionen hat. Aus einem historischen Kontext betrachtet markieren Totalsynthesen von Naturstoffen nicht nur technische Meisterleistungen, sondern auch intellektuelle Durchbrüche. Dies ist ersichtlich, wenn wie in Abbildung **3** illustriert, drei wegweisende Totalsynthesen aus dem Jahr 1828, 1917 und 2025 miteinander verglichen werden, um zu zeigen, welche Fortschritte in dieser Zeit erzielt werden konnten.

⁶ Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530–541.

⁷ Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zu Naturstoffen in der Wirkstoffentwicklung siehe: (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234. (b) Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878. (c) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351. (d) Cordier, C.; Morton, D.; Murrison, S.; Nelson, A.; O'Leary-Steele, C. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 719–737. (e) Harvey, A. L. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894–901. (f) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49. (g) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69–85. (e) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043. (f) Szpilman, A. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592–9628. (g) Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4769–4807. (h) Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185–5238. (i) Morrison, K. C.; Hergenrother, P. *J. Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6–14. (j) Katz, L.; Baltz, R. H. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *43*, 155–176.

⁸ Pillmoor, J. B.; Wright, K.; Terry, A. S. *Pestic. Sci.* **1993**, *39*, 131–140.

⁹ Für einen Übersichtsartikel über die Funktionalisierung von Fullerenen siehe: Tzirakis, M. D.; Orfanopoulos, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5262–5321.

¹⁰ Schramm, G.; Steglich, W.; Anke, T.; Oberwinkler, F. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2779–2784.

¹¹ Sauter, H.; Steglich, W.; Anke, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1328–1349.

Im Jahr 1828 gelang es WÖHLER erstmalig, Harnstoff **4**, eine organische Substanz, künstlich aus dem anorganischen Salz Ammoniumcyanat **3** zu synthetisieren.¹² Im Jahr 1917 gelang es ROBINSON ausgehend von Acetondicarbonsäure **9**, Succinaldehyd **10** und Methylammoniumchlorid in Gegenwart von Calciumcarbonat in einer beeindruckenden Transformation Tropinon **11** herzustellen.¹³ HERZON und Mitarbeitern gelang es im Jahr 2025, den beeindruckenden bistropolonoiden Naturstoff (–)-Gukulenin A **8** enantioselektiv zu synthetisieren.^{14,15,16} Ausgehend von dem literaturbekannten primären Ammoniumsalz **5**¹⁷ wurde zunächst eine Kupplung mit Picolinsäure zu dem Amid **6** durchgeführt, welches als Templat für das hochsubstituierte Cyclopentanoid **7** diente. In einer 15-stufigen Synthesesequenz wurde das Amid **6** in den beeindruckenden Tropolonmethylether **7** überführt. Dieser Schlüsselbaustein konnte dann in sechs weiteren Stufen in (–)-Gukulenin A **8** transformiert werden.

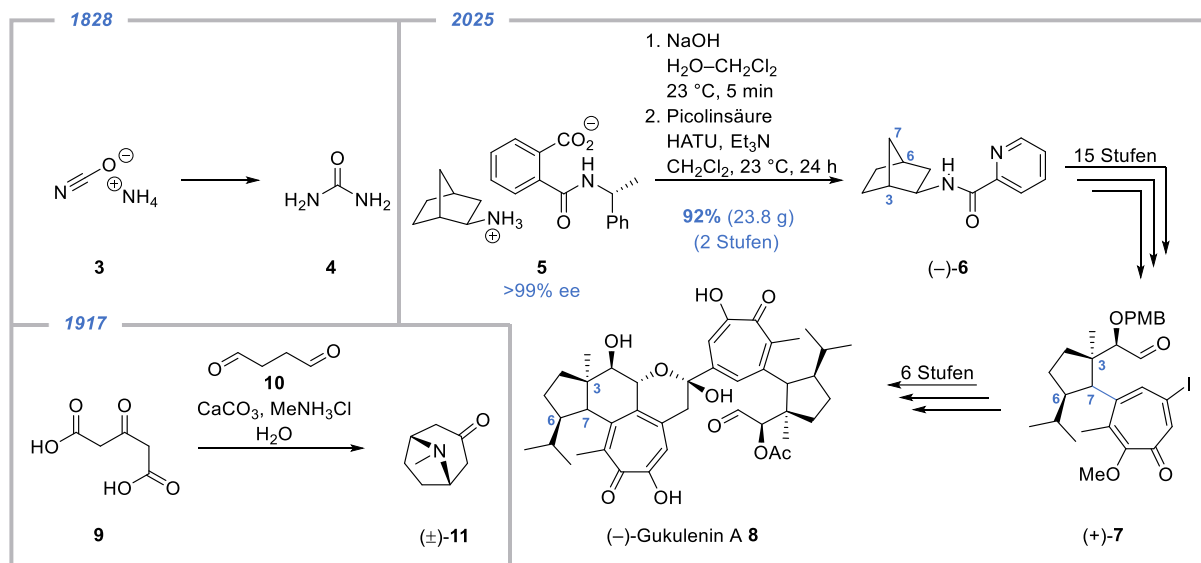


Abbildung 3: Beispiele für beeindruckende Naturstoffsynthesen aus unterschiedlichen Jahrhunderten.

¹² Wöhler, F. *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.

¹³ Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762–768.

¹⁴ Gupta, V.; Wang, Z.; Combs, J. B.; Wright, T.; Chen, L.; Lin, B.; Holmes, R.; Qin, B.; Oh, J.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *Science* **2025**, *390*, eaea9310.

¹⁵ Für eine Totalsynthese von (–)-Gukulenin B siehe: Nicolaou, K. C.; Yu, R.; Lu, Z.; Alvarez, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5190–5196.

¹⁶ Für weitere Arbeiten zu der Totalsynthese der Gukulenine siehe: (a) Kats-Kagan, R.; Herzon, S. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2030–2033. (b) Tymann, D.; Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4072–4076.

¹⁷ Das primäre Ammoniumsalz **5** kann enantiomerenrein in 3 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18% im Kilogrammmaßstab aus kommerziell verfügbarem Norbornen synthetisiert werden. Siehe hierfür: Caille, S.; Boni, J.; Cox, G. B.; Faul, M. M.; Franco, P.; Khattabi, S.; Klingensmith, L. M.; Larrow, J. F.; Lee, J. K.; Martinelli, M. J.; Miller, L. M.; Moniz, G. A.; Sakai, K.; Tedrow, J. S.; Hansen, K. B. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 133–141.

Heilpflanzen dienen dem Menschen schon seit Jahrtausenden zur Behandlung von Krankheiten, ohne die genaue Kenntnis der Struktur der pharmazeutisch wirksamen Bestandteile oder des genauen Wirkmechanismus.^{6a,6b,18}

Der Einsatz von Naturstoffen als Arzneimittel ist von hohem gesellschaftlichen Nutzen. In der nachfolgenden Abbildung 4 sind einige prominente Beispiele von Naturstoffen pflanzlichen Ursprungs illustriert, die für verschiedene medizinische Zwecke Anwendung finden. Artemisinin **12**¹⁹ (Antiprotozoika) wird in der Behandlung von Malaria eingesetzt und kann aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) gewonnen werden. Das Alkaloid Codein **13**²⁰ (Opiat) kann aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) isoliert werden und kommt in der Behandlung von Schmerzen zum Einsatz. Sowohl Paclitaxel **14**²¹ als auch Vinblastin **15**²² werden als Zytostatika in der Tumorthherapie eingesetzt. Erstgenanntes kann aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) und Zweitgenanntes aus der rosafarbenen Catharanthe (*Catharanthus roseus*) gewonnen werden. Das Imidazolalkaloid Pilocarpin **16**²³ kann aus dem zu den Rautengewächsen zählenden Rutakraut (*Pilocarpus pennatifolius*) isoliert werden und findet als Miotikum Anwendung. Ein weiteres interessantes Beispiel für einen Naturstoff pflanzlichen Ursprungs stellt das aus dem roten Chinarindenbaum (*Cinchona pubescens*) isolierbare Chinin **17**²⁴ dar. Diese Verbindung kommt unter anderem in der Behandlung von Malaria zum Einsatz. Digitoxin **18**²⁵ kann aus dem Fingerhut (*Digitalis purpurea*) gewonnen werden und wird als Herzglykosid eingesetzt.

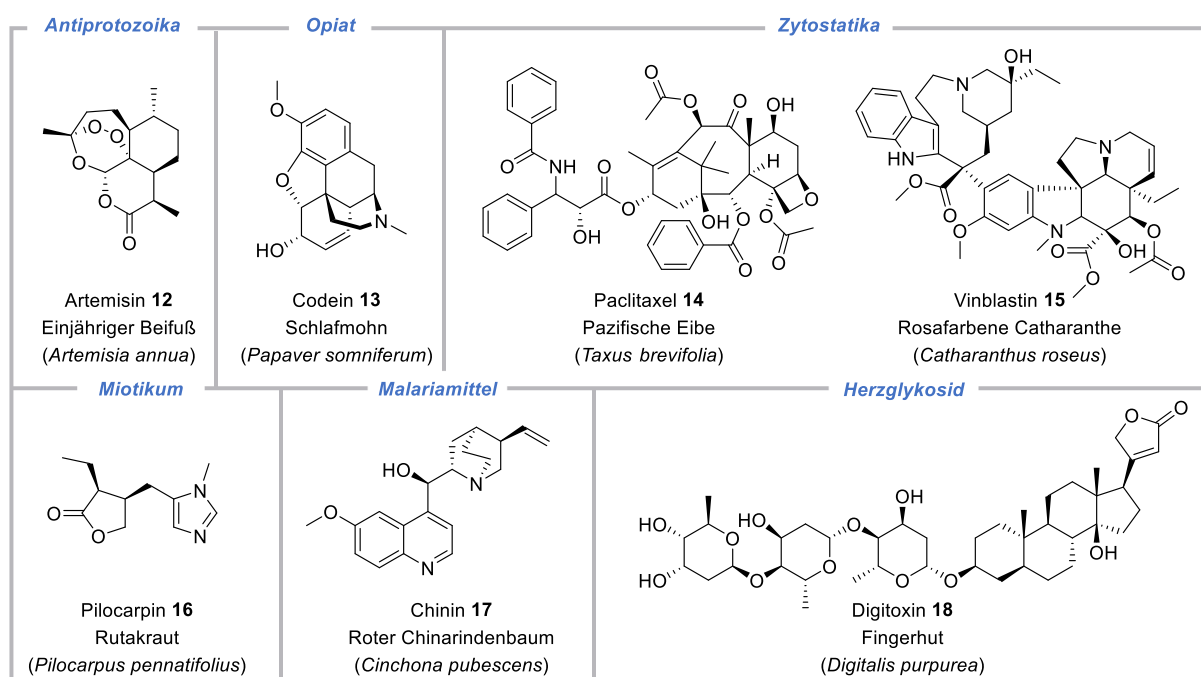


Abbildung 4: Auswahl bioaktiver Naturstoffe pflanzlichen Ursprungs.

¹⁸ Bringmann, G.; Grabley, S.; Piel, J.; Sell, D.; Spellig, T.; Steinbach, C. (Ed.): Vorbild Natur - Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland DECHEMA e.V., Frankfurt (2007).

¹⁹ Ma, N.; Zhang, Z.; Liao, F.; Jiang, T.; Tu, Y. *Pharmacol. Ther.* **2020**, 216, 107658.

²⁰ Wicks, C.; Hudlicky, T.; Rinner, U. *Alkaloids, Chem. Biol.* **2021**, 86, 145–342.

²¹ Gallego-Jara, J.; Lozano-Terol, G.; Sola-Martínez, R. A.; Cánovas-Díaz, M.; Diego Puente, T. de. *Molecules* **2020**, 25, 5986.

²² Duffin, J. *Can. Bull. Med. Hist.* **2000**, 17, 155–192.

²³ Siehe: (a) Hardy, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 24, 497. (b) Gerrard, A. W. *Pharm. J.* **1875**, 5, 86.

²⁴ Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 876–907.

²⁵ Patocka, J.; Nepovimova, E.; Wu, W.; Kuca, K. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2020**, 79, 103400.

1.2 Pflanzen als bedeutsame Quelle bioaktiver Naturstoffe

Die ersten Vertreter der Landpflanzen traten vor etwa 500 Millionen Jahren²⁶ auf und vor etwa 385 Millionen Jahren kam es zur Entwicklung von komplexen und reich strukturierten Pflanzengruppen.^{27,28} Ein phylogenetischer Stammbaum²⁹, aus dem die Entwicklung der Landpflanzen (*Embryophyta*) hervorgeht, ist in Abbildung 5³⁰ illustriert.³¹

Aus „ursprünglichen Algen“ konnten sich zunächst Rotalgen (Rhodophyta) und die Gruppe der grünen Pflanzen (Chloroplastida)³², welche sich aus den Grünalgen I (Chlorophyta), den Grünalgen II (Charophyta) und den Landpflanzen (Embryophyta) zusammensetzt, entwickeln. Diese drei ähneln sich alle stark in ihrer Pigmentzusammensetzung und Ultrastruktur.³¹ Die enge Verwandtschaft der beiden klassisch als Grünalgen bezeichneten Gruppen (Grünalgen I + Grünalgen II) mit den Landpflanzen wird auch durch Ergebnisse der molekularen Systematik und durch zellmorphologische Untersuchungen gestützt.^{26,31} Sehr wahrscheinlich bilden die Grünalgen I und die Grünalgen II eine paraphyletische Gruppe³³ aufgrund des, wie in Abbildung 5 ersichtlichen, höheren Verwandtschaftsgrades der Charophyta und der Landpflanzen.³¹

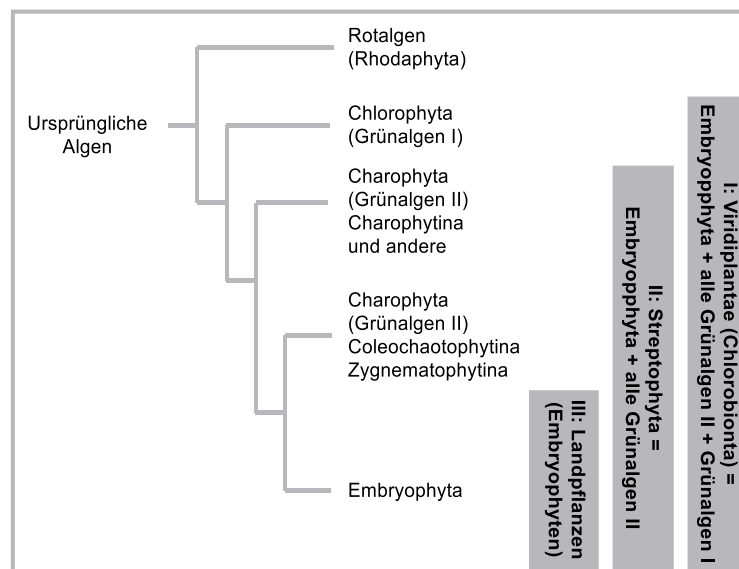


Abbildung 5: Drei unterschiedliche Arten der Definition des Pflanzenreichs (I-III).³⁰

Die Landpflanzen, auf die nachfolgend weiter eingegangen werden soll, zeichnen sich dadurch aus, dass im Laufe der Evolution nach der Abspaltung von den Algen fünf Schlüsselmerkmale bei fast allen Vertretern vorkommen, die bei den engsten Algenverwandten jedoch nicht zu finden sind.^{27,34} Bei diesen Schlüsselmerkmalen handelt es sich um: 1. Cuticula (Schutzschicht aus hochpolymerisierten veresterten Kohlenwasserstoffen (Cutin), welche die Pflanze vor

²⁶ Morris, J. L.; Puttick, M. N.; Clark, J. W.; Edwards, D.; Kenrick, P.; Pressel, S.; Wellman, C. H.; Yang, Z.; Schneider, H.; Donoghue, P. C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, *115*, E2274–E2283.

²⁷ Kenrick, P.; Crane, P. R. *Nature* **1997**, *389*, 33–39.

²⁸ Stein, W. E.; Mannolini, F.; VanAller Hernick, L.; Landing, E.; Berry, C. M. *Nature* **2007**, *446*, 904–907.

²⁹ Anmerkung: Jeder Verzweigungspunkt in dem phylogenetischen Stammbaum stellt die Aufspaltung einer Stammlinie in zwei neue derartige Linien dar, die auf einen nur ihnen gemeinsamen Vorfahren zurückgehen.

³⁰ Abbildung adaptiert aus: Urry, L.; Cain, M.; Wassermann, S.; Minorsky, P.; Reece, J. *Campbell Biologie*, 11. aktualisierte Aufl. Pearson, Hallbergmoos, **2019**, S. 821.

³¹ Urry, L.; Cain, M.; Wassermann, S.; Minorsky, P.; Reece, J. *Campbell Biologie*, 11. aktualisierte Aufl. Pearson, Hallbergmoos, **2019**, S. 820–821.

³² Chlorophyta = Grünalgen I, Charophyta = Grünalgen II und Embryophyta = Landpflanzen

³³ Eine paraphyletische Gruppe (Taxon) entspricht einer Klade, aus der mindestens eine monophyletische Untergruppe ausgeschlossen wurde.

³⁴ Urry, L.; Cain, M.; Wassermann, S.; Minorsky, P.; Reece, J. *Campbell Biologie*, 11. aktualisierte Aufl. Pearson, Hallbergmoos, **2019**, S. 822–827.

Austrocknung, unkontrolliertem Wasserverlust und zu einem gewissen Grad vor Angriffen durch Mikroorganismen schützt), 2. Echtes Leitgewebe (Ferntransport von Wasser, Nährionen- und -stoffen), 3. Spaltöffnungen (Transpiration und Austausch von CO₂ und O₂), 4. Pigmente wie z.B. Phenole oder Flavonoide (Schutz vor mutagener UV-Strahlung) und 5. Lignin (Verfestigung von Zellwänden, Festigungs- und Stützgewebe).³⁴

Die ersten Landpflanzen waren noch nicht mit Wurzeln oder Blättern, wie wir sie heute kennen, ausgestattet und wurden aus diesem Grund höchstwahrscheinlich durch eine symbiotische Beziehung zu Pilzen³⁵ mit Nährstoffen versorgt.³⁶

In Abbildung 6³⁷ ist ein phylogenetischer Stammbaum illustriert, der die Verwandtschaftsbeziehungen der gefäßlosen Pflanzen (Bryophyten), der samenlosen Gefäßpflanzen (Pteridophyten) und der Samenpflanzen (Spermatophyten) aufzeigt.³⁴ Zu der Gruppe der gefäßlosen Pflanzen zählen die Leber-, Horn- und Laubmoose. Die Klade der Gefäßpflanzen umfasst etwa 93% aller Pflanzenarten und kann noch weiter unterteilt werden. Die Bärlappgewächse und ihre Verwandten (Lycopodiophytina) sowie die Farne, Schachtelhalme und Gabelblattgewächse (Monilophyten) stellen zwei dieser Linien dar und gehören der Gruppe der samenlosen Gefäßpflanzen an. Die letzte den Gefäßpflanzen zugehörige Gruppe stellen die Samenpflanzen dar. Diese lassen sich je nach Heranreifungsart der Samen, offen oder in einer geschlossenen Kammer, in Nacktsamer (Gymnospermen) oder Bedecktsamer (Angiospermen) unterteilen. Fast 90% aller heute noch existierenden Pflanzen sind Bedecktsamer.³⁴

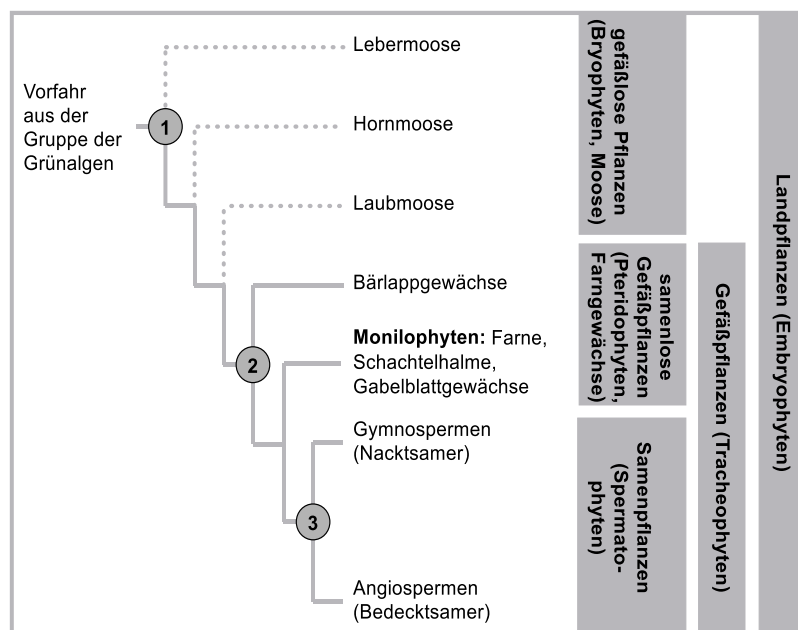


Abbildung 6: Wichtige Etappen in der Evolution der Landpflanzen. Dargestellt ist eine plausible aktuelle Hypothese der Verwandtschaftsbeziehungen der Landpflanzen. (1) Ursprung der Landpflanzen (vor ca. 470 Mio. Jahren); (2) Ursprung der Gefäßpflanzen (vor ca. 425 Mio. Jahren); (3) Ursprung der rezenten Samenpflanzen (vor ca. 360 Mio. Jahren).³⁷

³⁵ Symbiotische Beziehungen von Pflanzen und Pilzen sind auch in der heutigen Zeit von großer Bedeutung und bei vielen Pflanzen zu beobachten. Diese Pflanzen und Pilzen dienliche mutualistische Wechselwirkung wird als Mykorrhiza bezeichnet.

³⁶ Brundrett, M. C. *New Phytol.* **2002**, 154, 275–304.

³⁷ Abbildung adaptiert aus: Urry, L.; Cain, M.; Wassermann, S.; Minorsky, P.; Reece, J. *Campbell Biologie*, 11. aktualisierte Aufl. Pearson, Hallbergmoos, **2019**, S. 826.

Viele Landpflanzen produzieren sekundäre Pflanzenstoffe, die der Pflanze als Lockmittel für Bestäuber, Fraßschutz vor Insekten und Tieren, Verteidigung gegen Parasiten, Abwehr von Krankheitserregern oder dem Schutz vor schädlicher UV-Strahlung dienen.³⁴ Der Ursprung dieser Bezeichnung liegt im Stoffwechsel begründet. Der primäre Stoffwechsel kennzeichnet sich dadurch, dass Aminosäuren, Lipide, Kohlenhydrate und andere organische Verbindungen hergestellt werden, die allen Organismen gemeinsam sind. Die Produkte des primären Stoffwechsels können weitere Reaktionsfolgen oder Seitenwege, sogenannte sekundäre Stoffwechselprozesse, eingehen und bilden auf diesem Weg die sekundären Pflanzenstoffe.³⁴

Aufgrund ihrer enormen Vielzahl und der Anpassung an die verschiedensten Lebensräume stellen Landpflanzen einen der bedeutsamsten Produzenten von Naturstoffen dar und werden von Menschen seit Jahrtausenden für medizinische Zwecke genutzt. Sie spielen, wie zuvor bereits erwähnt, eine zentrale Rolle in der Entwicklung der modernen Pharmazie und der organischen Chemie.³⁸

1.3 Die Familie der Daphniphyllum-Gewächse (*Daphniphyllaceae*)

Die Pflanzen der Gattung *Daphniphyllum*³⁹ (dt. Scheinlorbeer) gehören der Familie der *Daphniphyllaceae* an und stellen gleichzeitig die einzige Gattung dieser dar (Abbildung 7).^{40,41}

Systematische Stellung	Beispiel	
Reich	Pflanzen Plantae	
Abteilung / Stamm	Streptophyta	
Klasse	Equisetopsida	
Unterklasse	Magnolienähnliche Magnoliidae	
Ordnung	Steinbrecherartige Saxifragales	
Familie	Daphniphyllaceae	
Gattung	Daphniphyllum	

Abbildung 7: Systematische Einordnung der *Daphniphyllum*-Gewächse (Foto: Amada44).⁴²

Sie umfassen etwa 30 bis 34 verschiedene Arten immergrüner Bäume und Sträucher, die dem echten Lorbeer sehr ähnlichsehen.^{43,44}

³⁸ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.

³⁹ Blume, C. L. *Dijdr. Fl. Ned. Ind.* **1826**, *17*, 1152–1153.

⁴⁰ Boyce, P. *Curtis's Bot. Mag.* **1999**, *16*, 267–272.

⁴¹ Chase, M. W.; Christenhusz, M. J. M.; Fay, M. F.; Byng, J. W.; Judd, W. S.; Soltis, D. E.; Mabberley, D. J.; Sennikov, A. N.; Soltis, P. S.; Stevens, P. F. *Bot. J. Linn. Soc.* **2016**, *181*, 1–20.

⁴² *Daphniphyllum Macropodum*; Foto: Amada44; Lizenz: CC BY-SA 3.0; *Wikimedia Commons*. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daphniphyllum_macropodum_5699.jpg (Abgerufen am 21.01.2026)

⁴³ Boyce, P. *Curtis's Bot. Mag.* **1999**, *16*, 267–272.

⁴⁴ Tang, M.-S.; Yang, Y. P.; Tsai, C.-C.; Sheue, C.-R. *Bot. Stud.* **2012**, *53*, 509–524.

1.4 Daphniphyllum-Alkaloide – Strukturelle Vielfalt und syntheseswissenschaftliche Herausforderung

Die Daphniphyllum-Alkaloide stellen mit weit über 350 unterschiedlichen Vertretern eine strukturell sehr diverse Klasse von Naturstoffen dar, welche von der Synthesecommunity aufgrund ihrer strukturellen Komplexität und der syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen große Aufmerksamkeit erhält.⁴⁵ In Abbildung 8 sind beispielhaft die Strukturen einiger Vertreter dieser beeindruckenden Verbindungen dargestellt.

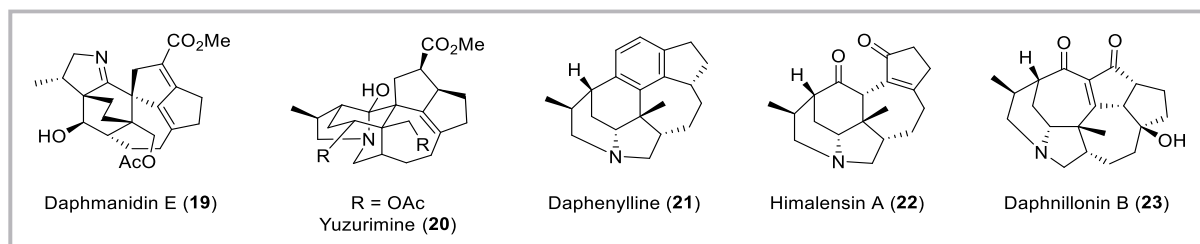


Abbildung 8: Ausgewählte Beispiele verschiedener Daphniphyllum-Alkaloide zur Veranschaulichung der strukturellen Diversität dieser Naturstoffklasse.

Eine plausible Hypothese für die Biosynthese der Daphniphyllum-Alkaloide ist in Abbildung 9a dargestellt.^{46,47} Ausgehend von Squalen **24** kommt es zu einer regioselektiven allylischen Oxidation der beiden Methylgruppen zu dem α,β -ungesättigten Dialdehyd **25**, welcher dann in einer Kondensation mit einem primären Amin⁴⁸ zunächst das 1-Azadien **26** bildet. Dieses 1-Azadien kann dann durch [1,5]-H-Shift in das 2-Azadien **27** übergehen, welches durch ein weiteres Amin nucleophil angegriffen werden kann, um das gezeigte Enaminal **28** zu generieren. Das Aminal **28** kann dann mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd in einer intramolekularen hetero-DIELS–ALDER [4+2]-Cycloaddition^{49,50} das Hexahydrocyclopenta[c]pyran **29** bilden. Nachfolgend kann durch einen protonenvermittelten Additions/Eliminierungsmechanismus das 5,6-bicyclische 2-Azadien **30** generiert werden, welches dann in einer weiteren intramolekularen [4+2]-Cycloaddition das polycyclische Imin **31** liefert. Eine sich anschließende En-artige Cyclisierung (Prototypische ALDER-En Reaktion^{51,52} in Abbildung 9b; **33** zu **34**) liefert dann proto-Daphenylline **32**, welches als biosynthetischer Vorläufer der Daphniphyllum-Alkaloide angenommen wird. Aus diesem kann dann z.B. durch eine Reihe von Umlagerungen und oxidativen Prozessen Yuzurimin **20** gebildet werden, welches als ein möglicher biosynthetischer Vorläufer für die Daphnicyclidin-Alkaloide diskutiert wird.⁴⁷

⁴⁵ Für Übersichtsartikel siehe: (a) Kobayashi, J.; Kubota, T. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936–962. (b) Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4104–4146. (c) Gierok, J.; Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, 7, e202400370. (d) Chen, L.; Lv, C.; Meng, Y.; Yang, Z.; Xin, W.; Zhu, Y.; Wang, X.; Wang, B.; Ding, X.; Wang, Z.; Wei, X.; Zhang, X.; Fu, X.; Meng, X.; Zhang, M.; Huo, M.; Li, Y.; Yu, H.; Wei, Y.; Geng, L. *Molecules* **2024**, *29*, 5498.

⁴⁶ Heathcock, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14323–14327.

⁴⁷ Cherney, E. C.; Baran, P. S. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 391–405.

⁴⁸ Heathcock schlägt in Quelle 38 vor, dass es sich bei diesem primären Amin z.B. um eine Aminosäure oder Pyridoxamin handeln könnte.

⁴⁹ (a) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122. (b) Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 554–562. (c) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *470*, 62–103.

⁵⁰ Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zu hetero-DIELS–ALDER Reaktionen siehe: (a) Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 250–259. (b) Waldmann, H.; *Synthesis*, **1994**, *6*, 535–551. (c) Heravi, M. M.; Ahmadi, T.; Ghavidel, M.; Heidari, B.; Hamidi, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101999–102075.

⁵¹ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27–53.

⁵² Für Übersichtsartikel siehe: Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556–557.

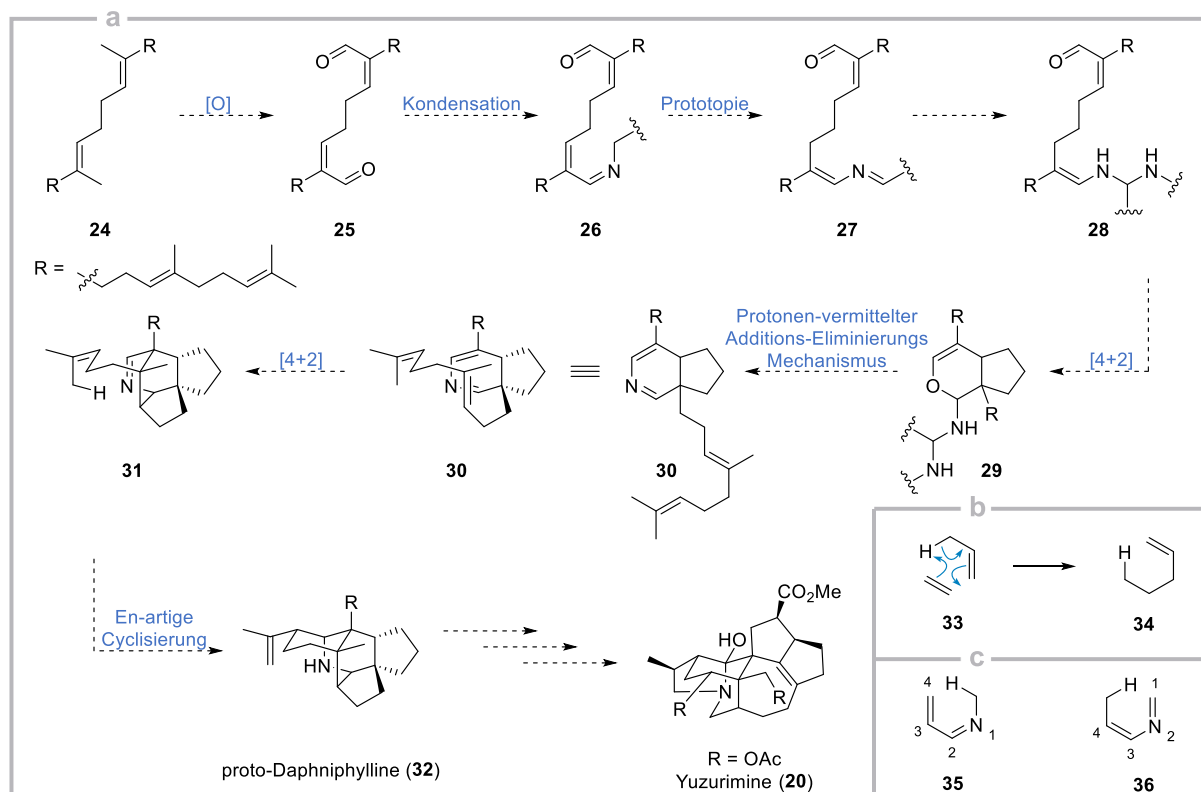


Abbildung 9: a, Plausible Hypothese für eine mögliche Biosynthese von Yuzurimine 20; b, Prototypische ALDER-En Reaktion; c, Nummerierung eines prototypischen 1-Azadiens 36 und eines 2-Azadiens 37.

Die in Abbildung 9a illustrierte Biosynthese wird durch Arbeiten von HEATHCOCK und Mitarbeitern gestützt.⁵³ Ihnen gelang es, das gezeigte Diol 37 durch eine SWERN-Oxidation⁵⁴ in einen Dialdehyd 40 zu überführen. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung mit gasförmigem Ammoniak überschichtet und darauffolgend vorsichtig eingeeengt.⁵⁵ Das Rohprodukt wurde dann in einem Gemisch aus Essigsäure und Ammoniumacetat aufgenommen und auf 70 °C erhitzt, um das polycyclische sekundäre Amin 38 mit einer beeindruckenden Ausbeute von 82% zu liefern.

Der Arbeitsgruppe gelang es weiterhin, das 5,6-bicyclische 2-Azadien 41 als wichtige Zwischenstufe zu isolieren, indem die Reaktion nach Zugabe von Ammoniak abgebrochen wurde. Umsetzung dieses 2-Azadiens 41 mit Essigsäure bei 25 °C lieferte innerhalb von fünf Minuten das polycyclische Imin 39 als weiteres wichtiges Indiz zur Untermauerung der aufgestellten Hypothese (Abbildung 10).⁵¹

⁵³ Pietre, S.; Heathcock, C. H. *Science* **1990**, *248*, 1532–1534.

⁵⁴ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 1651–1660.

⁵⁵ Es zeigte sich, dass der gebildete Dialdehyd 40 instabil war und dazu neigte, sich in einer retro-MICHAEL-Addition zu zersetzen.

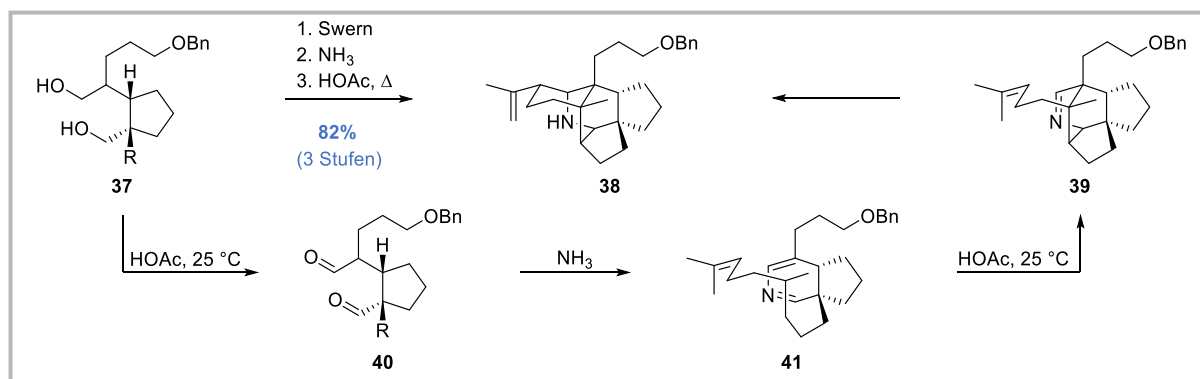


Abbildung 10: Biomimetische Cyclisierungskaskade eines polycyclischen Vorläufermoleküls zur Darstellung von Daphniphyllum-Alkaloiden nach HEATHCOCK und Mitarbeitern.

1.5 Daphnicyclidin-Alkaloide

Eine besonders eindrucksvolle und strukturell einzigartige Klasse dieser Alkaloide stellen die polycyclischen, käfigartigen Daphnicyclidin-Alkaloide dar. Ein Strukturmotiv, welches alle Vertreter dieser Alkaloide einzigartig macht, ist das präzedenzlose hochsubstituierte Pentafulven-Strukturmotiv.⁵⁶ Es handelt sich um die einzigen bislang isolierten Naturstoffe, die dieses faszinierende strukturelle Merkmal aufweisen.

Im Jahr 2001 veröffentlichten KOBAYASHI und Mitarbeiter die Isolierung der Daphnicyclidine A–H (**42–49**) aus *D. teijsmanni* und *D. humile*⁵⁷ (Abbildung 11a). Im darauffolgenden Jahr publizierte dieselbe Arbeitsgruppe die Strukturen von Daphnicyclidin J (**50**) und Daphnicyclidin K (**51**) aus *D. humile*⁵⁸ (Abbildung 11b).

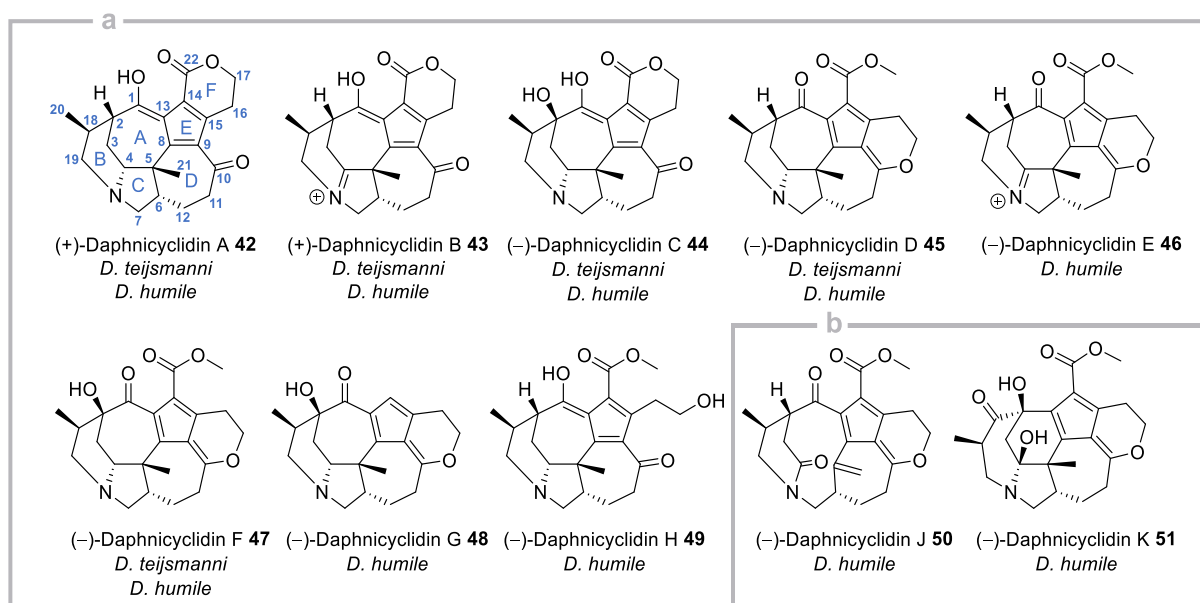


Abbildung 11: a, Strukturen der Daphnicyclidine A–H **42–49**; b, Strukturen von Daphnicyclidin J **50** und Daphnicyclidin K **51**.

⁵⁶ Für einen Übersichtsartikel zu Pentafulvenen siehe: Preethalayam, P.; Krishnan, K. S.; Thulasi, S.; Chand, S. S.; Joseph, J.; Nair, V.; Jaroschik, F.; Radhakrishnan, K. V. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3930–3989.

⁵⁷ Kobayashi, J. I.; Inaba, Y.; Shiro, M.; Yoshida, N.; Morita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11402–11408.

⁵⁸ Morita, H.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 2278–2282.

YUE und Mitarbeitern gelang es 2004 einen weiteren Vertreter dieser Alkaloide, das Daphnipaxinin (**52**), aus *D. paxianum* zu isolieren.⁵⁹ Im Jahr 2006 veröffentlichten HU *et al.* die Isolierung von Daphnicyclidin L (**53**) aus *D. macropodum* MIQ⁶⁰ sowie KROHN und Mitarbeiter die Isolierung von Macropodumin B (**54**) und C (**55**) ebenfalls aus *D. macropodum* MIQ⁶¹. HAO und Mitarbeiter publizierten 2007 die Isolierung von Paxiphylline A (**56**) und B (**57**) aus *D. paxianum*⁶², 2008 die Isolierung von Oldhamine A (**58**) aus *D. oldhami*⁶³ sowie im darauffolgenden Jahr die Isolierung von Dapholdamine C (**59**) und D (**60**) ebenfalls aus *D. oldhami*⁶⁴. Im Jahr 2009 veröffentlichten SHAN und Mitarbeiter die Isolierung von Caldaphnidine H (**61**) aus *D. calycinum* (Abbildung 12).⁶⁵

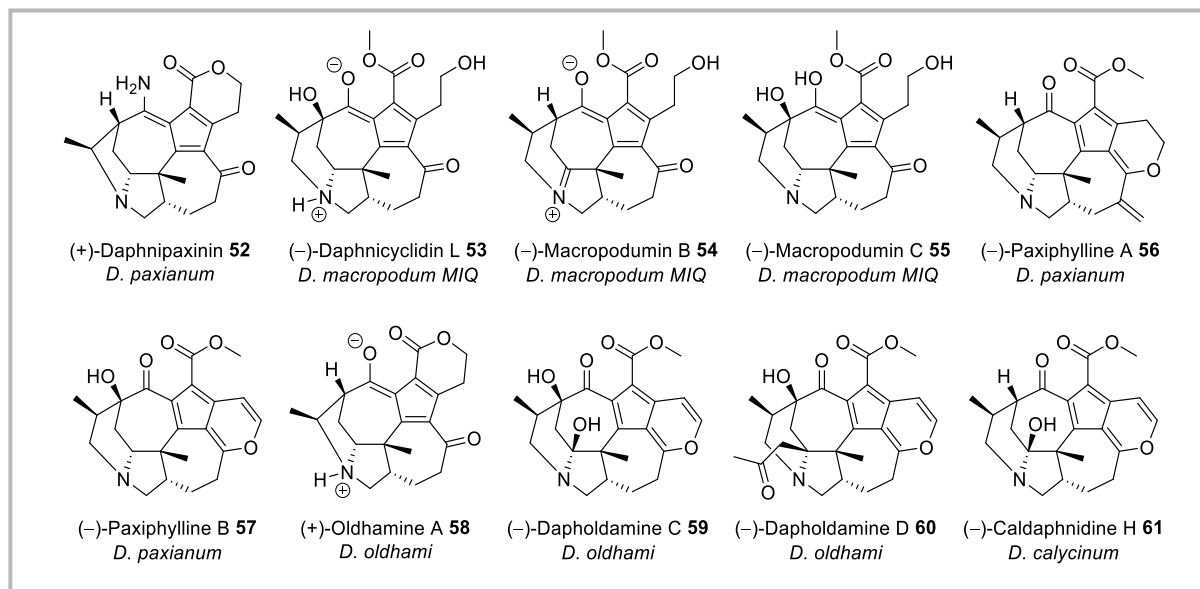


Abbildung 12: Weitere isolierte Vertreter der Daphnicyclidin-Alkaloide aus dem Jahr 2004 bis 2009.

YUE *et al.* publizierten 2011 die Isolierung von Angustifolimine (**62**) aus *D. angustifolium*⁶⁶. Die Strukturen von Daphmacrodin A (**63**) und B (**64**) aus *D. macropodum*⁶⁷ wurden im Jahr 2013 von HAO und Mitarbeitern veröffentlicht.⁶⁸ Zuletzt publizierten TANG und Mitarbeiter die Struktur von Daphnicyclidin N (**65**) und M (**66**) im Jahr 2014 aus *D. macropodum*⁶⁹ (Abbildung 13).

⁵⁹ Yang, S.-P.; Yue, J.-M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1401–1404.

⁶⁰ Gan, X.-W.; Bai, H.-Y.; Chen, Q.-G.; Ma, L.; Hu, L.-H. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 1255–1259.

⁶¹ Zhang, W.; Guo, Y.-W.; Krohn, K. *Chemistry* **2006**, *12*, 5122–5127.

⁶² Zhang, Y.; He, H.; Di, Y.; Mu, S.; Wang, Y.; Wang, J.; Li, C.; Kong, N.; Gao, S.; Hao, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9104–9107.

⁶³ Tan, C.; Di, Y.; Wang, Y.; Wang, Y.; Mu, S.; Gao, S.; Zhang, Y.; Kong, N.; He, H.; Zhang, J.; Fang, X.; Li, C.; Lu, Y.; Hao, X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3376–3379.

⁶⁴ Zhang, Y.; Di, Y.-T.; Mu, S.-Z.; Li, C.-S.; Zhang, Q.; Tan, C.-J.; Zhang, Z.; Fang, X.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1325–1327.

⁶⁵ Zhan, Z.-J.; Rao, G.-W.; Hou, X.-R.; Li, C.-P.; Shan, W.-G. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1562–1567.

⁶⁶ Zhang, C.-R.; Fan, C.-Q.; Dong, S.-H.; Liu, H.-B.; Zhou, W.-B.; Wu, Y.; Yue, J.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2440–2443.

⁶⁷ Cao, M.-M.; He, H.-P.; Gu, Y.-C.; Zhang, Q.; Li, X.-N.; Zuo, G.-Y.; Di, Y.-T.; Yuan, C.-M.; Li, S.-L.; Zhang, Y.; Hao, X.-J. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2013**, *3*, 29–32.

⁶⁸ Der Vergleich der chemischen Struktur von Daphmacrodin B **64** mit jener von Daphnicyclidin A **42** lässt schnell erkennen, dass es sich nicht um eine neue Verbindung handelt, sondern lediglich um das innere Salz von Daphnicyclidin A **42**. Gleiches gilt für **63** und **43**.

⁶⁹ Lu, Y.; Gao, K.; Wang, X.; Zhang, W.; Ma, N.; Tang, H. *Molecules* **2014**, *19*, 3055–3067.

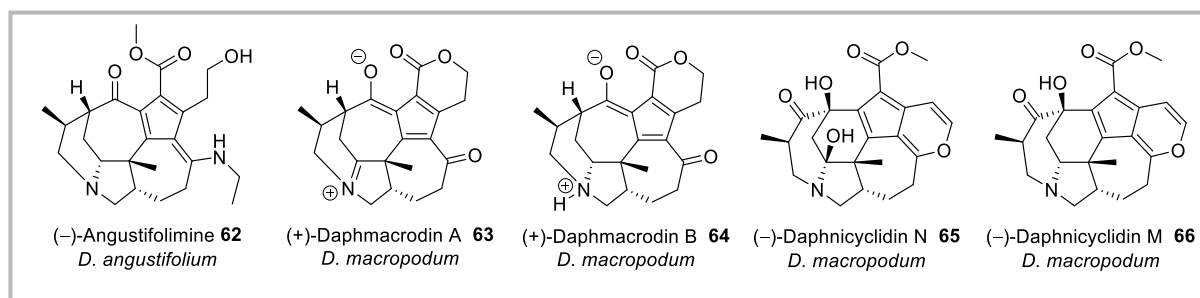


Abbildung 13: Neuste Vertreter der Daphnicyclidin-Alkaloide aus dem Jahr 2011 bis 2014.

Seit der Isolierung der ersten Vertreter der Daphnicyclidin-Alkaloide wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Hypothesen zu der Biosynthese dieser beeindruckenden Moleküle aufgestellt. In **Abbildung 14** ist die bislang aktuellste Hypothese von ANG LI und Mitarbeitern illustriert, welche nicht nur auf den zuvor aufgestellten Hypothesen, sondern auch auf biomimetischen Transformationen im Rahmen erfolgreicher Totalsynthesen einer Vielzahl von Daphniphyllum-Alkaloiden dieser Arbeitsgruppe basiert.⁷⁰ Allen aufgestellten Vorschlägen gemein ist die Einigkeit darüber, dass Macrodaphniphyllamine **67** oder Yuzurimine **20** als Startpunkt der Biosynthese dieser Alkaloide fungieren. Anschließend erfolgt die C4/N-Bindungsknüpfung über eine transannuläre *N*-Alkylierung über das Ammoniumsalz **68**. Die Autoren gehen davon aus, dass Calyciphylline A **69** als nächstes biosynthetisches Bindeglied hin zu Daphnilongeramin A **70** fungiert.⁷¹ Eine von diesem Molekül ausgehende Ringaufweitung unter der vermutlichen Ausbildung eines intermediär gebildeten Cyclopropanstrukturmotivs führt dann zu Daphnicyclidin D **45**, von welchem ausgehend alle weiteren Daphnicyclidin-Alkaloide gebildet werden könnten. Die Hypothese eines intermediär gebildeten Cyclopropanstrukturmotivs (Verbindung **71**) wurde erstmals 2004 von YUE und Mitarbeitern als Hypothese zu der Biosynthese von Daphnipaxinin **52** veröffentlicht.³⁶ Es sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, dass eine Knüpfung zwischen C13 und C1 zur Ausbildung des für die Ringexpansion benötigten intermediär gebildeten Cyclopropanstrukturmotivs aus chemischer Sicht ausgehend von Daphnilongeramin A **70** ein bislang unbekannter Reaktionstyp wäre.

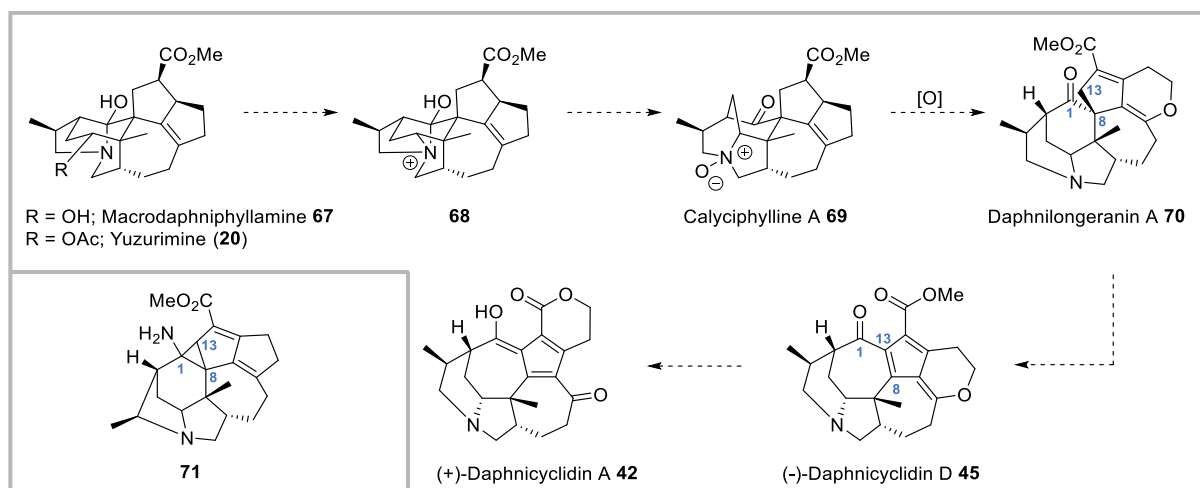


Abbildung 14: Aktuelle Hypothese zu der Biosynthese der Daphnicyclidin-Alkaloide.

⁷⁰ Zhang, W.; Lu, M.; Ren, L.; Zhang, X.; Liu, S.; Ba, M.; Yang, P.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 26569–26579.

⁷¹ Yang, S.-P.; Zhang, H.; Zhang, C.-R.; Cheng, H.-D.; Yue, J.-M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 79–82.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Annahme, dass die Biosynthese über Daphniyunnine A **72** abläuft.⁷² Oxidation dieser Verbindung zu dem γ -Hydroxyenon **73** und anschließende Eliminierung zu dem kreuzkonjugierten Ketoester **74** würde eine hypothetische Verbindung liefern, bei der es möglich wäre, über eine aldolartige Cyclisierung ein Cyclopropanol zu generieren, welches unter Ringaufweitung zu der Verbindung **75** reagieren könnte. Oxidation und Spaltung der Bindung zwischen C10 und C17 würde zu Daphnicyclidin H **49** führen, aus dem dann z.B. Daphnicyclidin A **42** oder Daphnicyclidin D **45** zugänglich wären (Abbildung 15).

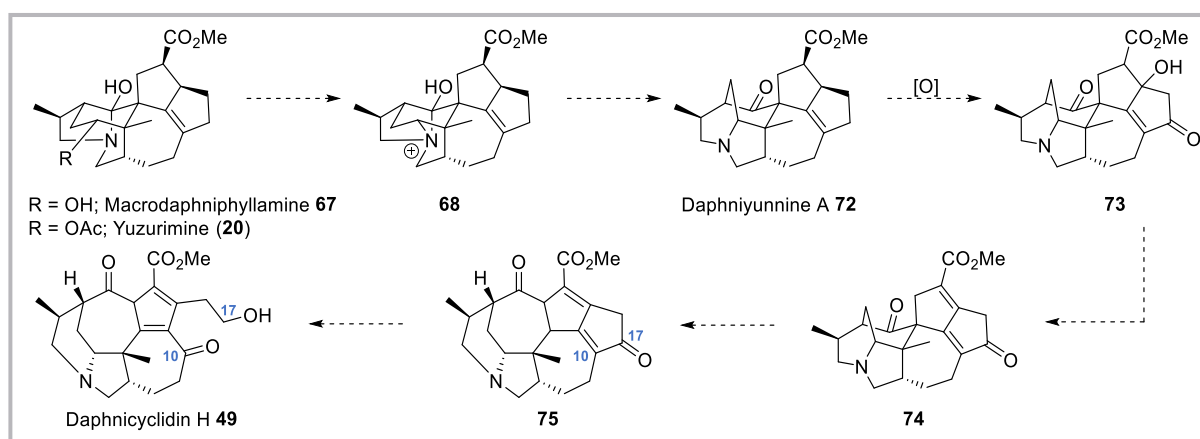


Abbildung 15: Eigene Hypothese zu einer möglichen Biosynthese der Daphnicyclidin-Alkaloide.

Die ebenfalls isolierten Verbindungen Daphniyunnine D **78** und Daphniyunnine E **79** könnten biosynthetisch ebenfalls aus **72** hervorgehen. Der in der biomimetischen Totalsynthese von ANG LI und Mitarbeitern verwendete Synthesebaustein **76** zeigt eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Daphniyunnine B **77** auf; lediglich die Oxidationsstufen an C10 und C14 unterscheiden die beiden Verbindungen voneinander.

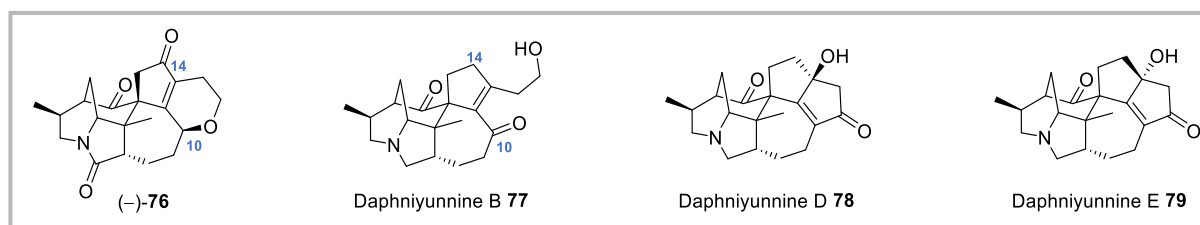


Abbildung 16: Denkbare plausible Zwischenverbindungen in der Biosynthese der Daphnicyclidin-Alkaloide und synthetische Intermediate.

⁷² Für die Isolierung dieser Alkaloide siehe: Zhang, H.; Yang, S.-P.; Fan, C.-Q.; Ding, J.; Yue, J.-M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 553–557.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Synthesebeiträge und abgeschlossene Totalsynthesen

Seit der ersten Isolierung von Vertretern der Daphnicyclidin-Alkaloide existiert die Bestrebung, diese faszinierenden Moleküle durch einen synthetischen Ansatz zugänglich zu machen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der letzten 15 Jahre Forschung in einer komprimierten Form vorgestellt, um einen Einblick zu geben, welche anspruchsvolle Herausforderung die Totalsynthese eines Vertreters dieser Klasse von Alkaloiden darstellt (Abbildung 17a und 17b).⁷³ In diesem Zeitraum konnte es lediglich einer Arbeitsgruppe gelingen, einen synthetischen Zugang zu vier Vertretern (Daphnicyclidin A **42**, D **45**, F **47** und K **51**) der Daphnicyclidin-Alkaloide zu etablieren (Abbildung 17c).⁷⁰

In dieser Zeit konnten partielle Erfolge durch den Aufbau eines BCD-tricyclisches Ringsystems **80**⁷⁴, fünf ABC-tricyclische Ringsysteme **81–85**^{75,76,77,78,79,80}, ein ACE-tricyclisches Ringsystem **86**⁸¹ und ein ABCE-tetracyclisches Ringsystem **87**⁸² als potenzielle Synthesebausteine zu der Totalsynthese von Daphnicyclidin A **42** zu etablieren. Weiterhin konnte ein ABCD-tetracyclisches Ringsystem **88**⁸³ von Daphnipaxinin **52** zugänglich gemacht werden.

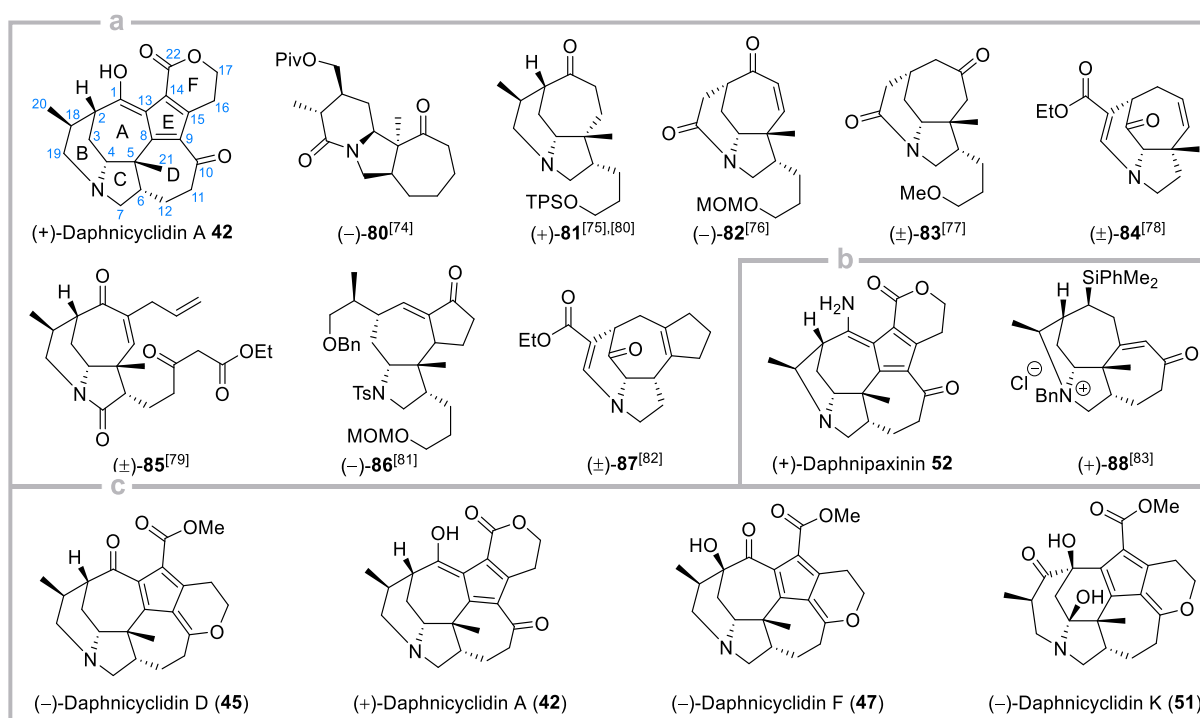


Abbildung 17: a, Überblick über die Beiträge zu der Totalsynthese von (+)-Daphnicyclidin A **42**; b, Beitrag zu der Totalsynthese von (+)-Daphnipaxinin **52**; c, erfolgreich totalsynthetisierte Daphnicyclidin-Alkaloide.

⁷³ Gierok, J.; Hiersemann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202400370.

⁷⁴ Ikeda, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1833–1836.

⁷⁵ Williams, D. R.; Mondal, P. K.; Bawel, S. A.; Nag, P. P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1956–1959.

⁷⁶ Li, J. L.; Shi, H. W.; Wang, Q.; Chai, Y. H.; Yang, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1497–1499.

⁷⁷ Marqués, C.; González-Lizana, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 10212–10222.

⁷⁸ Tu, J.; Ripa, R. A.; Kelley, S. P.; Harmata, M. *Chemistry* **2022**, 28, e202200370.

⁷⁹ Duan, X.; Xu, H.; Shen, Y.; Liu, A.; He, F.; Hou, H.; Li, H.; Xie, X.; She, X. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 14842–14846.

⁸⁰ Williams, D. R.; James, R. H.; Bawel, S. A. *Org. Lett.* **2026**, 28, 5936–5941.

⁸¹ Wang, Q.; Zhang, C.; Yang, J. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 1906–1910.

⁸² Tu, J.; Clark, M. M.; Harmata, M. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 6547–6549.

⁸³ Dunn, T. B.; Ellis, J. M.; Kofink, C. C.; Manning, J. R.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5658–5661.

Im Folgenden wird auf die Schlüsseltransformationen zur Konstruktion dieser Ringsysteme eingegangen und die zugehörigen Arbeiten werden vorgestellt. Zudem werden diese Veröffentlichungen durch ähnliche Beispiele aus der Literatur ergänzt, um die Praktikabilität, Anwendbarkeit und Robustheit der eingesetzten Transformationen zu verdeutlichen.

IWABUCHI und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 2009 die Synthese eines BCD-tricyclischen Synthesebausteins zur Darstellung des nichtnatürlichen Enantiomers von Daphnicyclidin A (+)-**42**.⁷⁴ Die als Schlüsselreaktion geplante Acyliminium/MANNICH Cyclisierung⁸⁴ wurde zunächst an einem nicht weiter spezifizierten racemischen Diastereomergemisch **89** als Modells substrat untersucht. Refluxieren einer methanolischen Lösung des Amids unter der tropfenweisen Zugabe von Acetylchlorid erzeugte *in situ* die benötigten Brønsted-sauren Bedingungen, welche zu einem nicht separierbaren Rohproduktgemisch führten. Dieses wurde dann mit NaBH₄ reduziert, um die erhaltenen sekundären Alkohole **90** NMR-spektroskopisch zu analysieren. Das gewünschte Diastereomer **90** konnte in diesem Fall mit einer Ausbeute von 61% über zwei Stufen erhalten werden. Eine in dem Experimentaltel (engl. *Supporting Information*) beigefügte Optimierungstabelle ist ebenfalls in Abbildung **18a** dargestellt, konnte aber aufgrund von fehlenden Informationen oder nicht spezifizierter Abkürzungen kaum Interpretationen zulassen. In Abbildung **18b** ist die Übertragung der zuvor am Modells substrat **89** gewonnen Erkenntnisse auf das für die Totalsynthese benötigte Substrat **91** illustriert. Im Gegensatz zu dem Testsubstrat **89** konnte hier das gewünschte Diastereomer **80** lediglich als Mindermengenkompone nte mit einer Ausbeute von 31% isoliert werden. Weiterführende Versuche, diesen Baustein gewinnbringend in der Totalsynthese eines Daphnicyclidin-Alkaloids einzusetzen, schlugen aufgrund der für C/C-Knüpfungen reaktionsträgen C8-Carbonylgruppe fehl.⁸⁵

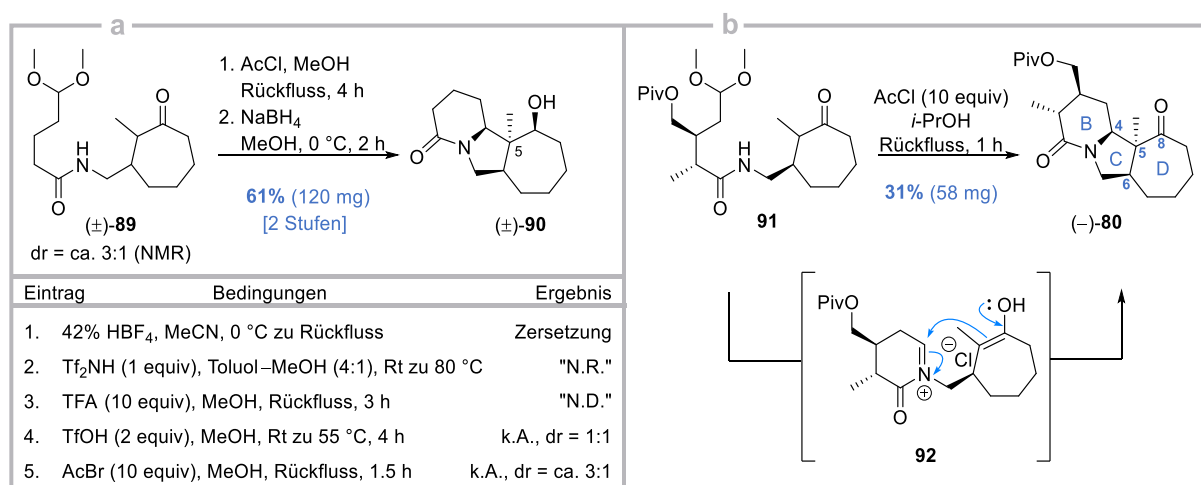


Abbildung 18: **a**, Modellstudien zu der geplanten tandem Acyliminium/MANNICH Cyclisierung und Tabelle mit weiteren getesteten Bedingungen; **b**, Anwendung in der geplanten Totalsynthese von ent-(–)-Daphnicyclidin A ent-(–)-**42**.

⁸⁴ Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zur intramolekularen MANNICH Cyclisierung in der Naturstofftotalsynthese siehe: (a) Heravi, M.; Zadsirjan, V.; Savadjani, Z. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2857–2891.; (b) Shi, Y.; Wang, Q.; Gao, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1049–1066.

⁸⁵ Sasano, Y.; Koyama, J.; Yoshikawa, K.; Kanoh, N.; Kwon, E.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3053–3056.

Die kationische aza-Cope/MANNICH Reaktion zum Aufbau von substituierten Pyrrolidinringen wurde erstmalig im Jahr 1979 von OVERMAN und Mitarbeitern veröffentlicht.⁸⁶ Seit der Entdeckung dieser Transformation konnte die breite Anwendbarkeit in einer Vielzahl von Totalsynthesen unter Beweis gestellt werden.⁸⁷ Diese Methodik hat sich weiterhin als eine hervorragende Möglichkeit zur Darstellung von Perhydrocyclohepta[b]pyrrol-4-onen herauskristallisiert.⁸⁸

Eine vereinfachte Mechanismushypothese für diese Reaktion zum Aufbau des für die Totalsynthese von Daphnocyclus-Alkaloiden benötigten zentralen AC-bicyclischen Ringsystems ist in Abbildung 19a illustriert. Einleitend kommt es zur Eliminierung des Cyanidanions des substituierten α -Aminonitril **94** unter der Ausbildung eines Iminiumions **95**. Nachfolgende [3,3]-sigmatrope-Umlagerung (2-aza-COPE-Umlagerung) führt zu dem expandierten Ringsystem **96**, welches in einer transannularen MANNICH-Cyclisierung das Perhydrocyclohepta[b]pyrrol-4-on **93** liefert.

Im Jahr 2009 veröffentlichten OVERMAN und Mitarbeiter ihren Fortschritt in der Totalsynthese von Daphnipaxinin **52**.⁸³ Der Aufbau des hochsubstituierten Perhydrocyclohepta[b]pyrrol-4-ons **98** erfolgte durch die etablierte kationische aza-COPE/MANNICH-Reaktion. Das zuvor in 14 Stufen synthetisierte hochsubstituierte α -Aminonitril **97** wurde in Ethanol bei Raumtemperatur mit Silbernitrat umgesetzt und lieferte den benötigten AC-bicyclische Synthesebaustein **98** mit einer hervorragenden Ausbeute von 89%. Der D-Ring konnte in zwei weiteren Stufen durch die Addition eines Metallorganyls und anschließende Ringschlussmetathese^{89,90} realisiert werden und lieferte den tricyclischen Allylalkohol **99**. Vier weitere Stufen ebneten den Weg zu dem ABCD-tetracyclischen Ringsystem **88** (Abbildung 19b).⁸³

⁸⁶ Overman, L. E.; Kakimoto, M.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1310–1312.

⁸⁷ Für eine Auswahl aktuellerer Beispiele aus der Naturstofftotalsynthese siehe: (a) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894–4906.; (b) Brummond, K. M.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907–916.; (c) Andres, R.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14276–14285.; (d) Hicks, E. F.; Inoue, K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 4340–4345.

⁸⁸ Zur Darstellung von Perhydrocyclohepta[b]pyrrol-4-onen siehe: (a) Overman, L. E.; Jacobsen, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2737–2740.; (b) Overman, L. E.; Jacobsen, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2741–2744.; (c) Overman, L. E.; Jacobsen, E. J.; Doedens, R. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3393–3400.; (d) Jacobsen, E. J.; Levin, J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329–4336.; (e) Earley, W. G.; Oh, T.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3785–3788.; (f) Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284–15285.; (g) Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18046–18053.; (h) Madin, A.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18054–18065.; (i) Belov, D. S.; Lukyanenko, E. R.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9214–9218.; (j) Belov, D. S.; Lukyanenko, E. R.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10125–10134.; (k) Belov, D. S.; Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Kurkin, A. V. *Chemistry* **2015**, *21*, 4141–4147.

⁸⁹ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427. (b) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325. (c) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800–3801. (d) Fu, D. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857. (e) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759. (f) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.

⁹⁰ Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zur Ringschlussmetathese siehe: (a) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *19*, 3693–3712. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527. (c) Cheng-Sánchez, I.; Sarabia, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 3749–3786.

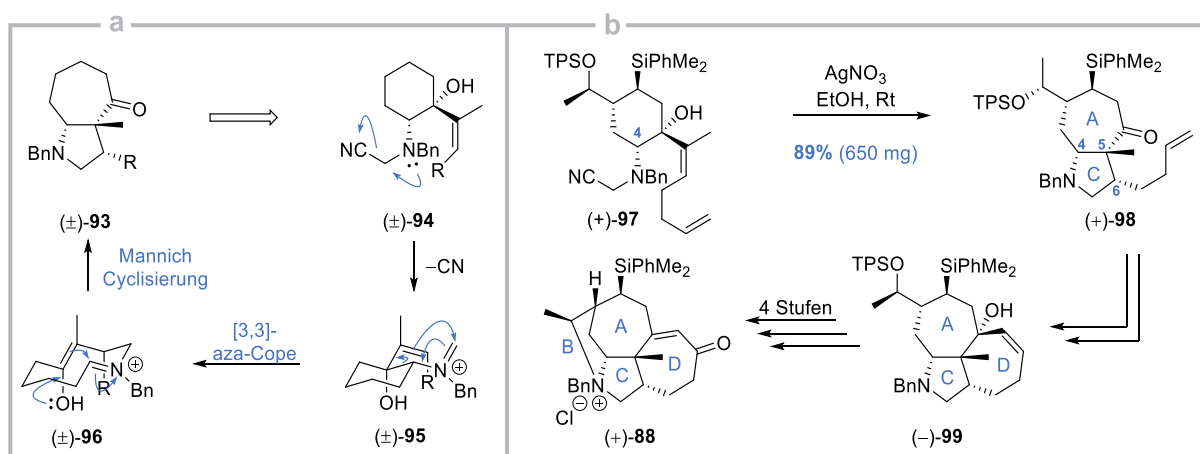


Abbildung 19: a, Schematische aza-Cope/MANNICH Cyclisierung zur Darstellung substituierter Perhydrocyclohepta[b]pyrrol-4-onen **94**; b, Anwendung dieser Methodik in dem Versuch der Totalsynthese von (+)-Daphnipaxinin **88**.

WILLIAMS und Mitarbeiter publizierten 2014 einen gänzlich anderen Ansatz zur Konstruktion ihres chiralen ABC-tricyclischen Synthesebausteins **81**.⁷⁵ Die Schlüsselverbindung stellte das durch eine Ringschlussmetathese hergestellte Hexahydroazonin-5-on **101** dar, welches aus dem über 16 Stufen hergestellten Dien **100** durch eine intramolekulare Ringschlussmetathese in einer guten Ausbeute von 68% zugänglich gemacht werden konnte. In drei weiteren Stufen konnte der Aldehyd **102** generiert werden. Eine Sml₂-induzierte reduktive 7-endo-trig Cyclisierung^{91,92} lieferte das γ-Hydroxyketon **103** als Rohprodukt. Eine Oxidation des sekundären Alkohols mit DMP⁹³ und eine reduktive Carbamatspaltung durch Behandlung mit Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre lieferte das benötigte γ-Aminoketon **104**. Eine abschließende transannulare reduktive Aminierung⁹⁴ eröffnete den Zugang zu dem ABC-tricyclischen Baustein **81** (Abbildung 20).⁷⁵

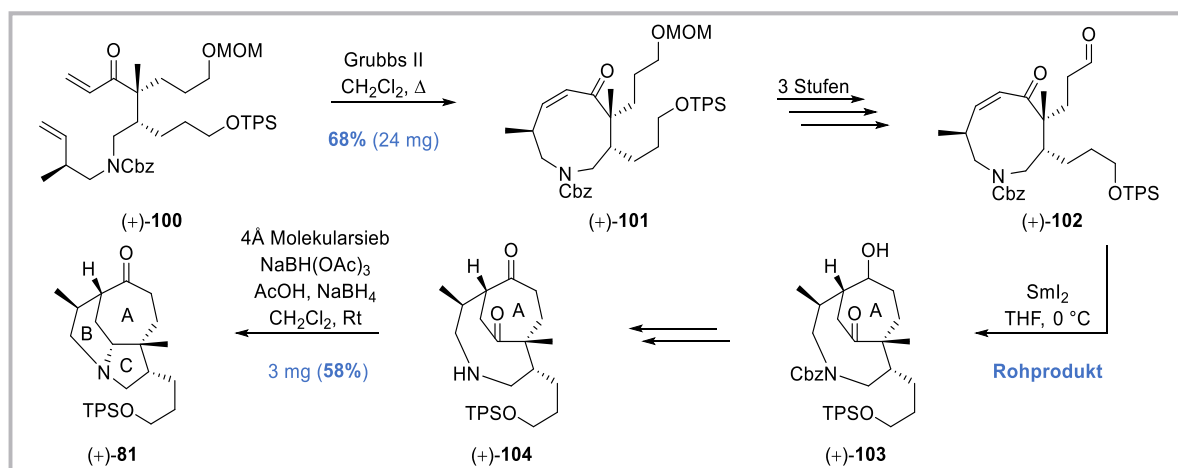


Abbildung 20: Synthese eines ABC-tricyclischen Grundgerüsts von (+)-Daphnicylidin A **42** nach WILLIAMS.

⁹¹ (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; *New. J. Chem.* **1977**, *1*, 5–7. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.

⁹² Für einen Übersichtsartikel zur Anwendung Sml₂-vermittelter Reaktionen in der Naturstofftotalsynthese siehe: K. C. Nicolaou, Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165.

⁹³ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287; (c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

⁹⁴ Für einen Übersichtsartikel zur Anwendung in der Herstellung von Arzneimitteln siehe: Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857–11911.

YANG *et al.* veröffentlichte 2017 die Synthese eines fortgeschrittenen ABC-tricyclischen Enons **82**.⁷⁶ Eine 0.01 molare Lösung des substituierten Hexahydroindolizin-5(1H)-on **104** in Toluol wurde in Gegenwart einer Kombination aus Kaliumcarbonat und dem zugehörigen Kronenether (18-Krone-6) in einer intramolekularen HWE-Olefinierung^{95,96} mit einer Ausbeute von 56% in das Enon **82** überführt (Abbildung 21a).⁷⁶

Im Jahr 2020 konnte selbige Arbeitsgruppe eine andere Synthesestrategie zum Aufbau eines ACE-tricyclischen Bausteins **86** veröffentlichen.⁸¹ Die Schlüsseltransformation für die Anellierung des A-Rings sollte eine photoredox-katalysierte intramolekulare 7-endo-trig Cyclisierung⁹⁷ des komplexen *N*-Hydroxyphthalimids **105** sein. Bestrahlung einer Lösung dieser Verbindung in Dichlormethan in Gegenwart von Tris(bipyridin)ruthenium(II)tetrafluoroborat, dem HANTZSCH-Ester und der HÜNIG-Base mit Blauen LEDs lieferte ein separierbares Gemisch der C8-Diastereomere **86** mit einer Gesamtausbeute von 67% (Abbildung 21b).⁸¹

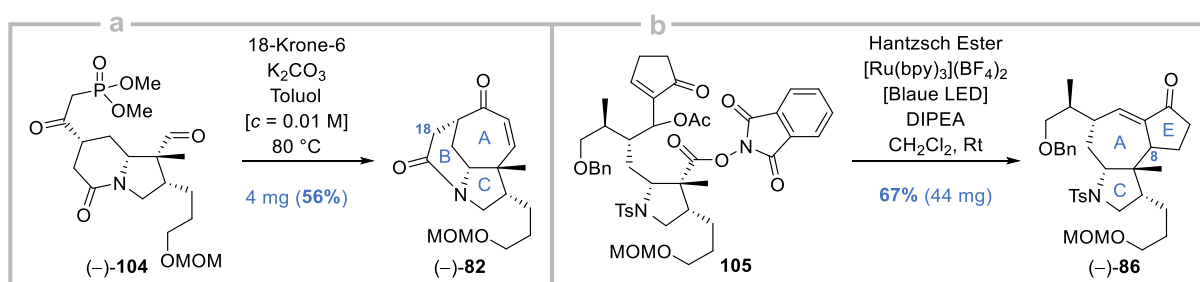


Abbildung 21: a, Anellierung des A-Rings durch intramolekulare HORNER-WADSWORTH-EMMONS Cyclisierung; b, Photoredox-katalysierte intramolekulare radikalische 7-endo-trig Cyclisierung zum Aufbau des A-Rings.

Im Jahr 2022 veröffentlichten HARMATA und Mitarbeiter die Synthese eines ABC-tricyclischen Synthesebausteins **84** zur Darstellung von Daphnicyclidin A **42** basierend auf einer intramolekularen (4+3)-Cycloaddition eines 3-Hydroxypyridiniumkations **108**.^{78,98} Die Synthese dieser Verbindung **108** konnte durch *N*-Alkylierung des 5-Hydroxynikotinsäureethylesters **106** mit dem in 4 Stufen zugänglich gemachten instabilen Tosylat **107** erfolgreich realisiert werden. Die intramolekulare (4+3)-Cycloaddition des Oxidopyridiniumions konnte bei einer Temperatur von 220 °C in Benzonitril als Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumbenzoat mit einer Ausbeute von 74% im Milligramm- und einer Ausbeute von 64% im Hundertmilligrammmaßstab gelingen (Abbildung 22).⁷⁸

⁹⁵ a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. b) Horner, L.; Hoffman, H. G.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

⁹⁶ Für einen Übersichtsartikel zur HWE-Olefinierung in der Naturstofftotalsynthese siehe: Roman, D.; Sauer, M.; Beemelmans, C. *Synthesis*, **2021**, *53*, 2713–2739.

⁹⁷ Für Arbeiten zu der Entwicklung dieser Reaktion siehe: (a) K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402.; (b) M. J. Schnermann, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9576–9580.; (c) D. J. Tao, Y. Slutskyy, M. Muuronen, A. Le, P. Kohler, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3091–3102.

⁹⁸ Für einen Übersichtsartikel zu Cycloadditionen von Oxidopyridiniumionen siehe: Yamamoto, Y. *Org. Chem. Front.* **2025**, *12*, 3493–3520.

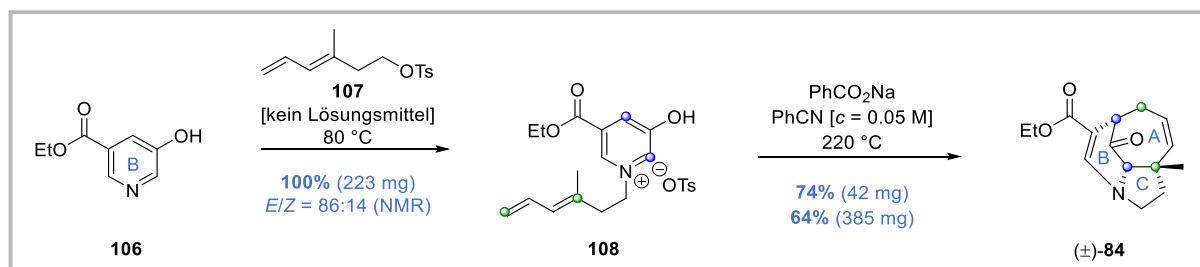


Abbildung 22: Darstellung eines tricyclischen Ringsystems **84** von Daphnicyclidin-Alkaloiden durch intramolekulare (4+3)-Cycloaddition nach Harmata und Mitarbeitern.

Im selben Jahr veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe die Synthese eines ABCE-tetracyclischen Bausteins **87**, welcher jedoch die C21 Methylgruppe nicht enthält.⁸² Analog wurde eine *N*-Alkylierung des 5-Hydroxynikotinsäureethylesters **106** durchgeführt; in diesem Fall jedoch mit dem Alkyltriflat **109**. Das für die (4+3)-Cycloaddition benötigte 1,3-Dienstrukturmotiv wurde maskiert in Form des 3-Sulfolens⁹⁹ implementiert. Die geplante Transformation konnte in diesem Fall bei einer niedrigeren Temperatur von 180 °C realisiert werden. Retro-cheletrope Reaktion von SO₂ unter Freisetzung des reaktiven 1,3-Diens und sich anschließender intramolekularer (4+3)-Cycloaddition des 3-Hydroxypyridiniumions **110** an dieses 1,3-Dien lieferte den ABCE-Tetracyclus **87** (Abbildung 23).⁸²

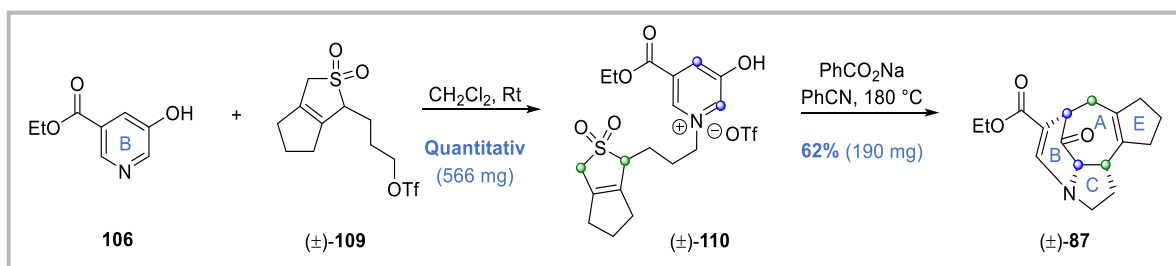


Abbildung 23: Anwendung der intramolekularen (4+3)-Cycloaddition zum Aufbau des Tetracyclus **87** nach HARMATA.

Nachfolgend werden Synthesebeiträge vorgestellt, in denen geeignet substituierte Hexahydroindolkörper **111** durch Ringexpansion¹⁰⁰ in die korrespondierenden Perhydrocyclohepta[*b*]pyrrolkörper **112** überführt werden (Abbildung 24).

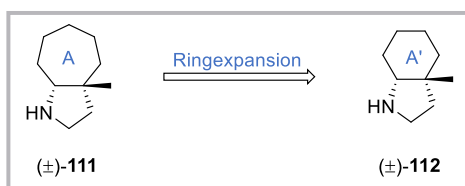


Abbildung 24: Hexahydroindolkörper **112** als Plattform zur Darstellung von Perhydrocyclohepta[*b*]pyrrolkörpern **111**.

⁹⁹ Für einen Übersichtsartikel über die Synthese und Anwendung von 3-Sulfolenen siehe: Brant, M.; Wulff, J. *Synthesis* **2015**, 48, 1–17.

¹⁰⁰ Für Übersichtsartikel zur Konstruktionen von 7-Ringen siehe: (a) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chemistry* **2006**, 12, 3438–3447. (b) Nguyen, T.; Hartmann, J.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, 45, 845–873.

SHE und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 2023 die Synthese eines komplexen ABC-tricyclischen Bausteins **85**.⁷⁹ Als Schlüsselverbindung der Synthese setzte die Arbeitsgruppe auf das hochsubstituierte Tetrahydro-1,6-ethanoindol-2,5-dion **113**, welches in einer Stufe aus einem durch ANG LI und Mitarbeiter etablierten Vorläufer¹⁰¹ hergestellt werden kann. Die geplante nucleophile [1,2]-Umlagerung zur Ringexpansion konnte durch die Umsetzung mit dem COLVIN-Reagenz¹⁰² in einer TIFFANEAU-DEMJANOV-artigen Reaktion^{103,104} mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 53% realisiert werden. Es ist anzumerken, dass das höher substituierte α -C-Atom in dieser nucleophilen [1,2]-Umlagerung migriert ist. Das Hexahydro-1,7-ethanocyclohepta[b]pyrrol-2,5-dion **114** konnte in 7 weiteren Stufen in den β -Ketoester **85** überführt werden, welcher anschließend zum Aufbau des D-Rings genutzt werden sollte. Die geplante Anellierung konnte jedoch bislang nicht erfolgreich realisiert werden (Abbildung 25).⁷⁹

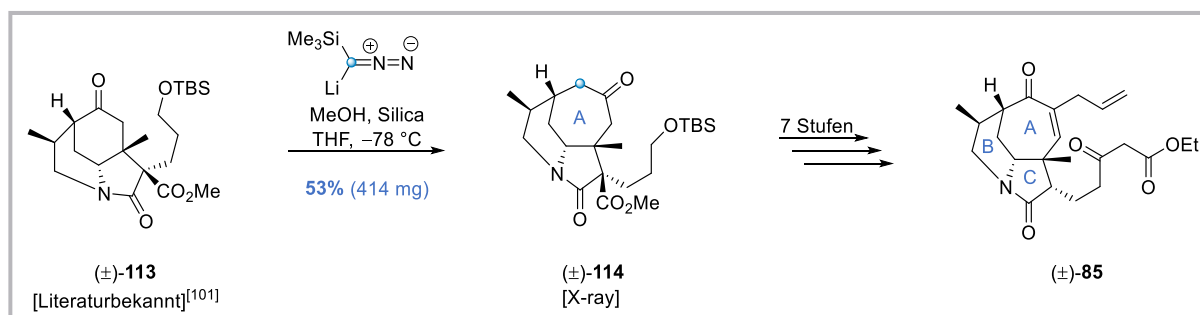


Abbildung 25: Regioselektive Ringexpansion eines Tetrahydro-1,6-ethanoindol-2,5-dions **113** zu einem Hexahydro-1,7-ethanocyclohepta[b]pyrrol-2,5-dions **114** durch eine TIFFANEAU-DEMJANOV-artige Umlagerung nach SHE und Mitarbeitern.

BONJOCH und Mitarbeiter veröffentlichten 2024 die Synthese eines ABC-tricyclischen Synthesebausteins **83** zur Darstellung von Daphnicyclidin-Alkaloiden.⁷⁷ Die Arbeitsgruppe nutzte hierbei das von Ihnen durch vorherige Arbeiten etablierte Hexahydroindol-2,5-dion **115**.¹⁰⁵ Die Umsetzung dieser Verbindung mit dem COLVIN-Reagenz lieferte ebenfalls in einer TIFFANEAU-DEMJANOV-artigen Ringexpansion das Hexahydrocyclohepta[b]pyrrol-5-on **116**. Hierbei sei anzumerken, dass im Verlauf dieser nucleophilen [1,2]-Umlagerung jenes α -C-Atom gewandert ist, welches nicht in Nachbarschaft zu der angularen C21-Methylgruppe steht. Als Nebenprodukte dieser Reaktion konnten der Silylenolether **120** und das Epoxid **121** isoliert werden. In sieben weiteren Stufen konnte das Trichloracetamid **117** generiert werden, welches in einer intramolekularen radikalischen 6-exo-trig Cyclisierung^{106,107} den angestrebten ABC-tricyclischen Baustein **83** lieferte. Der Einsatz von einem Überschuss an Tributylstannan gewährleistete eine vollständige α -Dechlorierung (Abbildung 26).⁷⁷

¹⁰¹ Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679–684.

¹⁰² (a) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151; (b) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869; (c) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107–108.

¹⁰³ (a) Demjanov, N. J.; Luschnikov, M. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1901**, *35*, 279–283; (b) Demjanov, N. J.; Luschnikov, M. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1903**, *35*, 26–42; (c) Tiffeneau, M.; Tchoubar, B.; *Compt. Rend.* **1937**, *205*, 1411–1413.; (d) Smith, P. A. S.; Baer, D. R. *Org. React.* **1960**, *11*, 157–188.

¹⁰⁴ Für einleitende Arbeiten zu dieser Reaktion mit dem Colvin Reagenz siehe: Liu, H.; Sun, C.; Lee, N.-K.; Henry, R. F.; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11889–11893.

¹⁰⁵ Coussanes, G.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 878–881.

¹⁰⁶ Für einen Übersichtsartikel zu radikalischen Cyclisierungen ausgehend von Trichloracetamiden siehe: Coussanes, G.; Vila, X.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 1481–1499.

¹⁰⁷ Aus Gründen der Übersicht wurde auf die Darstellung der Bildung der Initiatorradikale durch den thermischen Zerfall von AIBN verzichtet.

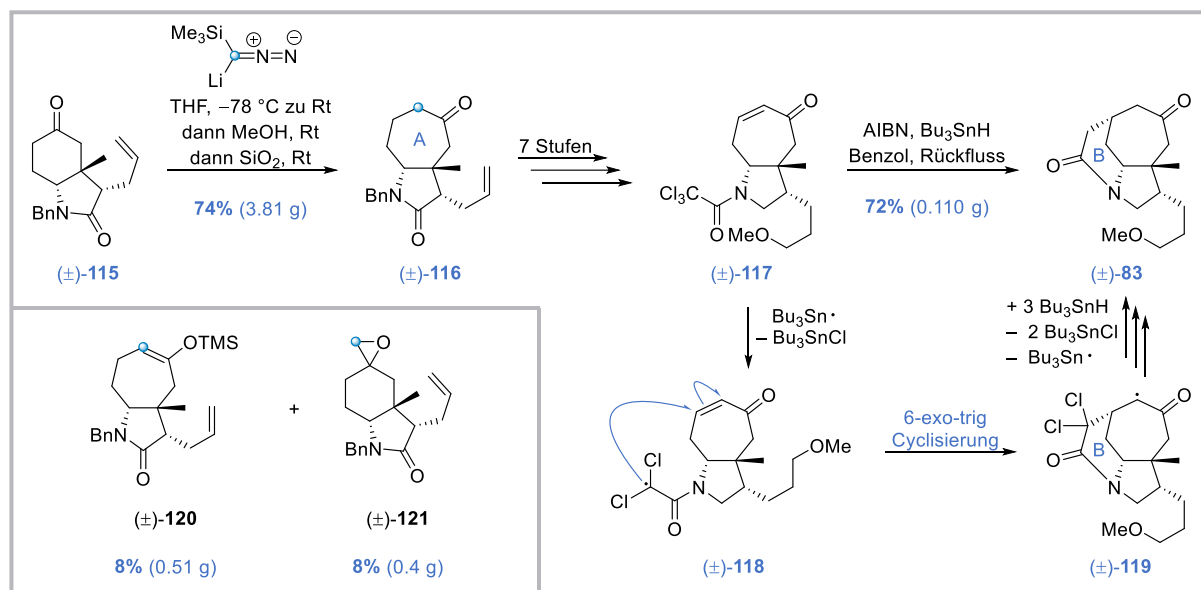


Abbildung 26: Synthese eines ABC-tricyclischen Synthesebausteins **83** durch Ringexpansion eines Hexahydroindol-2,5-dions **115** nach BONJOCH und Mitarbeitern.

Die erste erfolgreiche Totalsynthese von vier Vertretern der Daphnicyclidin-Alkaloide konnte im Jahr 2023 durch ANG LI und Mitarbeiter veröffentlicht werden.⁷⁰ Basierend auf dem durch vorherige Arbeiten dieser Arbeitsgruppe etablierten tetracyclischen Synthesebaustein **122**¹⁰⁸ wurde zunächst eine Pd(0)-katalysierte regioselektive Trimethylenmethananellierung^{109,110} zur Konstruktion des E-Rings durchgeführt. In sieben weiteren Stufen konnte diese Verbindung **124** dann in das hexacyclische 1,4-Diketon **76** überführt werden. Die Isomerisierung des 1,4-Diketons zu dem ringexpandierten 1,3-Diketon **126** durch einen formalen elektrophilen [1,2]-Acylshift konnte durch die Behandlung mit der BRØNSTED-Base Triazabicycloundecen (TBD) in Acetonitril mit einer beeindruckenden Ausbeute von 95% im beachtlichen 500 Milligrammaßstab realisiert werden. Einleitend kommt es vermutlich zu einer intramolekularen Aldoladdition unter der Ausbildung des gespannten Ringsystems **125**, welches dann in einer sich anschließenden retro-Homoaldoladdition das ringerweiterte in der Enolform vorliegende 1,3-Diketon **126** bildet. Zwei weitere Stufen ebneten den Weg zu dem Vinyltriflat **127**, welches in der Pd(0)-katalysierten Methoxycarbonylierung¹¹¹ den noch an C7-oxidierten hexacyclischen Grundkörper von Daphnicyclidin D **128** lieferte (Abbildung 27).⁷⁰

¹⁰⁸ Li, J.; Zhang, W.; Zhang, F.; Chen, Y.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14893–14896.

¹⁰⁹ B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1–20.

¹¹⁰ B. M. Trost, L. Zhang, T. M. Lam, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3938–3942.

¹¹¹ (a) Kayaki, Y.; Noguchi, Y.; Iwasa, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1999**, 1235–1236; (b) Chen, C.; Layton, M. E.; Sheehan, S. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424–7425.

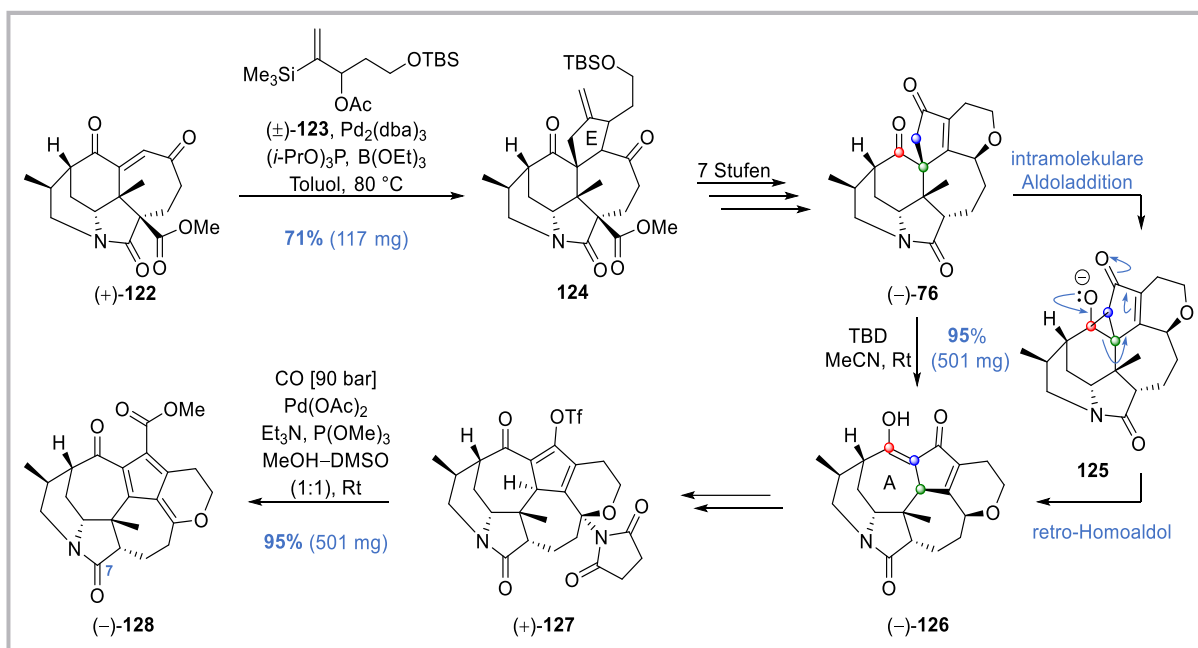


Abbildung 27: Synthese der hexacyclischen Schlüsselverbindung zur Darstellung von Daphnicyclidin-Alkaloiden nach ANG LI und Mitarbeitern.

Ausgehend von diesem beeindruckenden Hexacyclus **128** war es dann möglich, Daphnicyclidin D **45** (1 Stufe, 93%, 14 mg), Daphnicyclidin A **42** (83% über 2 Stufen, 8 mg), Daphnicyclidin F **47** (86% über 2 Stufen, 10 mg) und Daphnicyclidin K **51** (53% über 4 Stufen, 6 mg) zu synthetisieren (Abbildung 28).⁷⁰

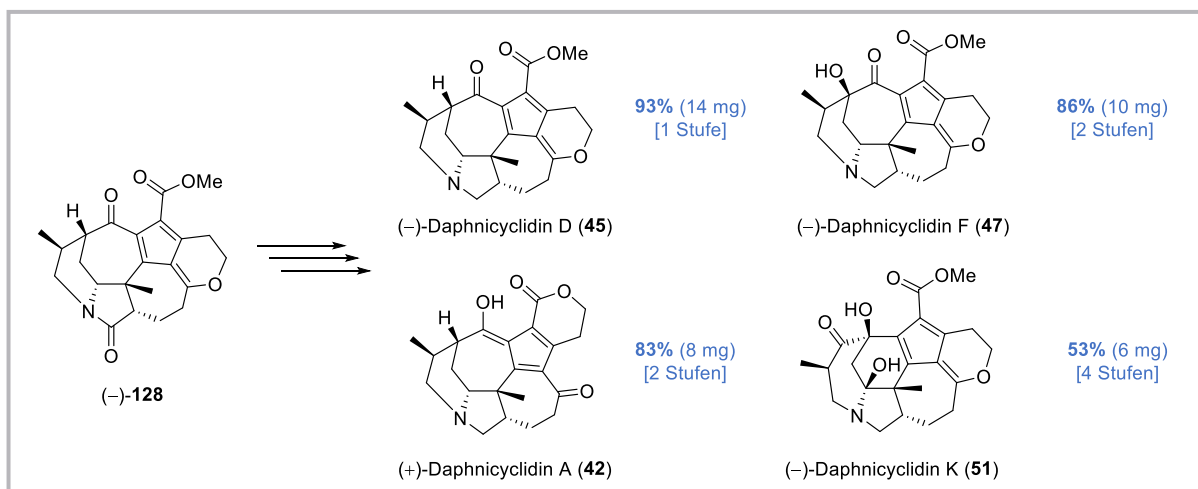


Abbildung 28: Übersicht der totalsynthetisierten Daphnicyclidin-Alkaloide Daphnicyclidin A **42**, D **45**, F **47** und K **51** durch ANG LI und Mitarbeiter.

Im Jahr 2023 veröffentlichten CHUANG-CHUANG LI und Mitarbeiter die erste erfolgreiche Totalsynthese von Daphnillonin B **23**.¹¹² Die Schlüsselreaktion zum Aufbau des zentralen A-Rings war eine thermisch induzierte WAGNER-MEERWEIN-artige Umlagerung¹¹³. Eine Lösung des Xanthogenats **129** in *ortho*-Dichlorbenzol wurde für 34 Stunden bei 180 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Vermutlich verlässt unter diesen Bedingungen das Xanthogenatanion als Nukleofug das Molekül unter Ausbildung eines nicht gezeigten sekundären Kations, welches nach erfolgter nucleophiler [1,2]-Umlagerung das tertiäre Allylkation **129a** unter Ringaufweitung bildet. Anschließend Desilylierung z.B. durch das

¹¹² Zou, Y.-P.; Lai, Z.-L.; Zhang, M.-W.; Peng, J.; Ning, S.; Li, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10998–11004.

¹¹³ (a) Wagner, G. J.; *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690; (b) Meerwein, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129–175.

zuvor freigesetzte Xanthogenatanion, Ketalspaltung sowie Protonabstraktion führen dann zu dem hexacyclischen Dienon **130**. In sechs weiteren Stufen konnte diese Verbindung in den *meta*-Chlorbenzoesäureester **131**¹¹⁴ überführt werden, welcher dann in zwei weiteren Stufen den Weg zu Daphnillonin B **23** ebnen konnte (Abbildung 29).¹¹²

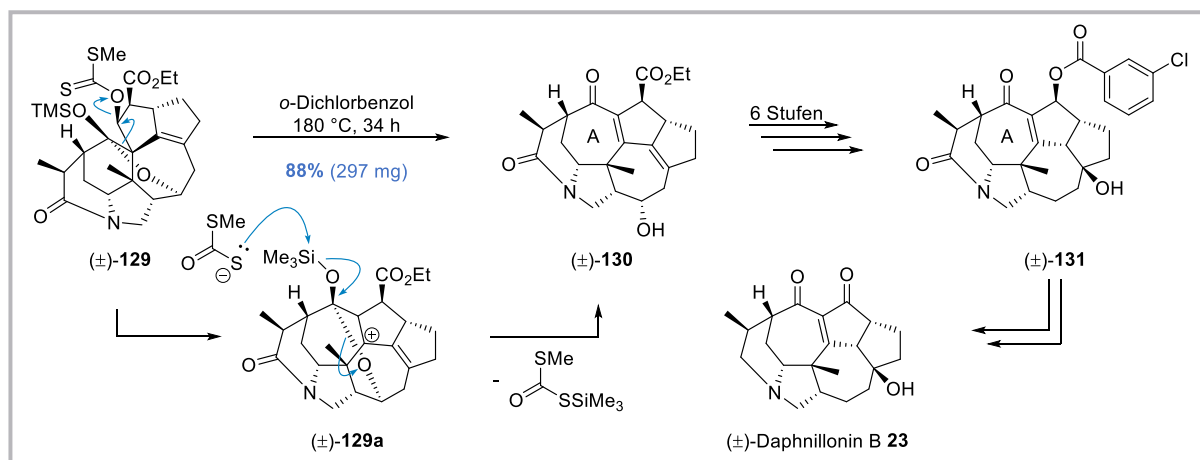


Abbildung 29: Ringexpansion durch WAGNER-MEERWEIN-artige Umlagerung in der Totalsynthese von Daphnillonin B **23**.

Im Jahr 2026 konnten WILLIAMS und Mitarbeiter eine optimierte Synthesesequenz zu dem bereits im Jahr 2014 veröffentlichten ABC-tricyclischen Synthesebaustein **81** publizieren (Abbildung 30).⁸⁰

Das in 3 Stufen zugängliche Enon **132** wurde zunächst einer katalytischen, asymmetrischen Nickel(II)hydrid-Reduktion nach den Bedingungen von ZHU und Mitarbeitern¹¹⁵ unter dem Einsatz des Liganden **133** unterzogen, um den Allylalkohol **134** zugänglich zu machen.

Der Allylalkohol **134** konnte dann unter den zuvor etablierten Reaktionsbedingungen in fünf weiteren Synthesestufen in den α -chiralen Aldehyd **135** überführt werden. Eine reduktive Aminierung sowie eine nachfolgende Fmoc-Schützung des sekundären Amins lieferten das Carbamat **136** mit einer Ausbeute von 86% im Decagrammmaßstab. Diese Verbindung konnte dann in acht weiteren Stufen in das für die Ringschlussmetathese benötigte Dien **137** überführt werden. Die geplante Ringschlussmetathese zum Aufbau des Enons **138** konnte durch die Umsetzung mit dem GRUBB's II-Katalysator¹¹⁶ in einer hervorragenden Ausbeute von 86% im Multigrammaßstab realisiert werden. Die diastereoselektive 1,4-Addition des *in situ* aus dem Vinylmagnesiumbromid **139** gebildeten Cuprats lieferte den für den Aufbau des B-Rings benötigten Henkel. Im Anschluss erfolgte die BRØNSTED-Basen vermittelte Abspaltung der Fmoc-Gruppe sowie eine intramolekulare reduktive Aminierung zum Aufbau des *cis*-anellierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrols **140**. Ein erster Versuch einer Bromodesilylierung und intramolekularen *N*-Alkylierung durch die Umsetzung mit frisch kristallisiertem NBS lieferte jedoch das Lactam **141** mit einer Ausbeute von 65%.¹¹⁷ Erfreulicherweise konnte diese Transformation durch Behandlung mit Brom in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan, Pyridin und Methanol bei tiefen Temperaturen gelingen und lieferte so 1.9 g des ABC-tricyclischen Ammoniumsalzes **142** mit einer sehr

¹¹⁴ Für den Abbau von Carbonsäuren in ein C-Atom verkürzten Alkohole siehe: (a) Denney, D.; Sherman, N. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3760–3761.; (b) Kienzle, F.; Holland, G. W.; Jernow, J. L.; Kwoh, S.; Rosen, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3440–3442.; (c) Meng, Z.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1511–1513.; (d) Breder, A.; Chinigo, G. M.; Waltman, A. W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8514–8517.

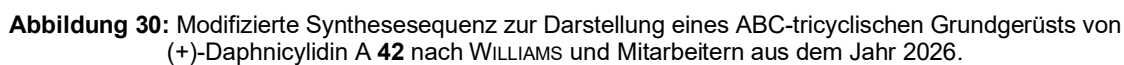
¹¹⁵ Chen, F.; Zhang, Y.; Yu, L.; Zhu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2022–2025.

¹¹⁶ Die Zugabe erfolgte in fünf Portionen von je 0.04 equiv über einen Zeitraum von 7.5 h.

¹¹⁷ In der Veröffentlichung ist zwar von der Verwendung von wässrigem THF die Rede, dies ist jedoch im Experimentaltel nicht beschrieben.

guten Ausbeute von 90%. Eine zweistufige Sequenz bestehend aus einer Silyletherspaltung und anschließender IBX-Oxidation lieferte das Keton **143**. Eine diastereoselektive Rh(I)-katalysierte Carbonylgruppen-dirigierte Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung ebnete den Zugang zu dem Ammoniumsalz **144**. Eine Abspaltung der PMB-Gruppe konnte durch eine Hydrierung in Gegenwart von Pd/C gelingen und lieferte den zuvor etablierten ABC-tricyclischen Synthesebaustein **81**. Weiterhin konnte ausgehend von dem Ammoniumsalz **144** das Enon **147** durch Umsetzung mit Pyrrolidonhydrotribromid¹¹⁸ **145** zum nicht dargestellten α -Bromoketon und anschließende Eliminierung mit DBU in einer Ausbeute von 78% über zwei Stufen gelingen. Die chemoselektive α -Bromierung des Ammoniumsalzes **143** in Gegenwart der exocyclischen Doppelbindung konnte ebenfalls durch die Behandlung mit **145** gelingen. Umsetzung dieser Verbindung mit DBU führte jedoch zur Isolierung des epimerisierten α -Bromoketons **146** (Abbildung 30).⁸⁰

¹¹⁸ Awang, D. V. C.; Wolfe, S. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 706–709.



2.2 Synthetische Photochemie

Die ersten photochemischen Experimente stammen aus dem 18. Jahrhundert.¹¹⁹ Zu dieser Zeit wurde als Strahlungsquelle noch die Sonne genutzt. Bekanntermaßen hängt die Intensität der eingehenden Sonnenstrahlung nicht nur vom aktuellen Wetter, der herrschenden Uhr- und Jahreszeit, sondern auch vom geographischen Standort ab. Im Zuge der Entwicklung der modernen synthetischen Photochemie war es also von Nöten, experimentelle Bedingungen zu schaffen, die von diesen Faktoren unabhängig sind, um eine größtmögliche Reproduzierbarkeit der erzielten Ergebnisse gewährleisten zu können.

Zu diesem Zweck haben sich Strahlungsquellen wie Nieder-, Mittel- und Hochdruckquecksilberdampflampen und verschiedene LEDs als besonders gebräuchlich herausgestellt. Eine Auswahl dieser ist in Abbildung 31 dargestellt.



Abbildung 31: Gebräuchliche Strahlungsquellen für photochemische Reaktorsysteme; **a**, LED-Lampe der Firma Kessil®; **b**, UV-Lampen der Firma Luzchem. Oben: UV-A (367 nm) Mitte: UV-B (≈ 300 nm) Unten: UV-C (254 nm); **c**, 125 W Mitteldruck Quecksilberdampflampe zur Anwendung in einem Tauchreaktor der Firma Photochemical Reactors Ltd.

Unterschiedliche Reaktorsysteme mit interner und externer Strahlungsquelle sowie Batch- und Durchflussreaktoren¹²⁰ ermöglichen es, eine Vielzahl von Reaktionsparametern zu steuern (Abbildung 32).



Abbildung 32: Gebräuchliche photochemische Reaktorsysteme; **a**, LZO-4V Photoreaktor der Firma Luzchem; **b**, Verschließbare Hülle zum Schutz vor Strahlung; **c**, Durchflussreaktorsystem; **d**, Tauchreaktor mit interner Lichtquelle.

¹¹⁹ Für einen historischen Überblick über die Anfänge der organischen Photochemie siehe: Roth, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1193–1207.

¹²⁰ Durchflussreaktoren bieten aufgrund des großen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses erhebliche Vorteile gegenüber klassischen Batch-Reaktoren wie z.B. eine deutlich verbesserte Licht Penetration oder Wärmeabfuhr. Für einen Übersichtsartikel siehe: Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rec.* **2014**, 14, 410–418.

Weiterhin ermöglichen optische Filtermaterialien wie z.B. Quarz- und Pyrexglas ein Feinjustieren der eingestrahlten Wellenlängen des Lichts. Bei dem Einsatz dieser Lampen- und Reaktorsysteme müssen Faktoren wie die Lebenszeit, die Anschaffungs- und Erhaltungskosten, der Energieverbrauch und die Praktikabilität berücksichtigt werden.¹²¹

Das in Abbildung 33¹²² dargestellte schematische JABŁOŃSKI-Diagramm dient der Veranschaulichung der Wechselwirkung eines Moleküls mit Licht und den dadurch möglichen molekularen Zuständen und den zugrunde liegenden photophysikalischen Prozessen. Die Absorption (1) eines Photons geeigneter Wellenlänge führt zu der Anregung eines Moleküls im elektronischen Grundzustand (S_0) in einen angeregten Singulett Zustand (S_1 , S_2 , ...). Die interne Umwandlung (engl. *Internal Conversion*, IC, 2) ist ein isoenergetischer strahlungsloser Übergang zwischen zwei elektronischen Zuständen derselben Multiplizität. Die Interkombination (engl. *Intersystem Crossing*, ISC, 3 und 4) beschreibt den isoenergetischen strahlungslosen Übergang zwischen zwei elektronischen Zuständen unterschiedlicher Multiplizität. Schwingungsrelaxation (5) umfasst sämtliche Prozesse, durch die ein Molekül zuvor durch einen vibronischen Übergang (Absorption, IC, ISC) aufgenommene überschüssige Vibrationsenergie an das umgebende Medium überträgt. Die spontane Emission von Strahlung unter dem Erhalt der Multiplizität eines angeregten Moleküls, welches sich typischerweise im ersten angeregten Singulett-Zustand (S_1) befindet, wird als Fluoreszenz (6) bezeichnet, wohingegen die spontane Emission von Strahlung unter einem Wechsel der Multiplizität eines angeregten Moleküls, welches sich typischerweise im ersten angeregten Triplett-Zustand (T_1) befindet, als Phosphoreszenz (6) bezeichnet wird.

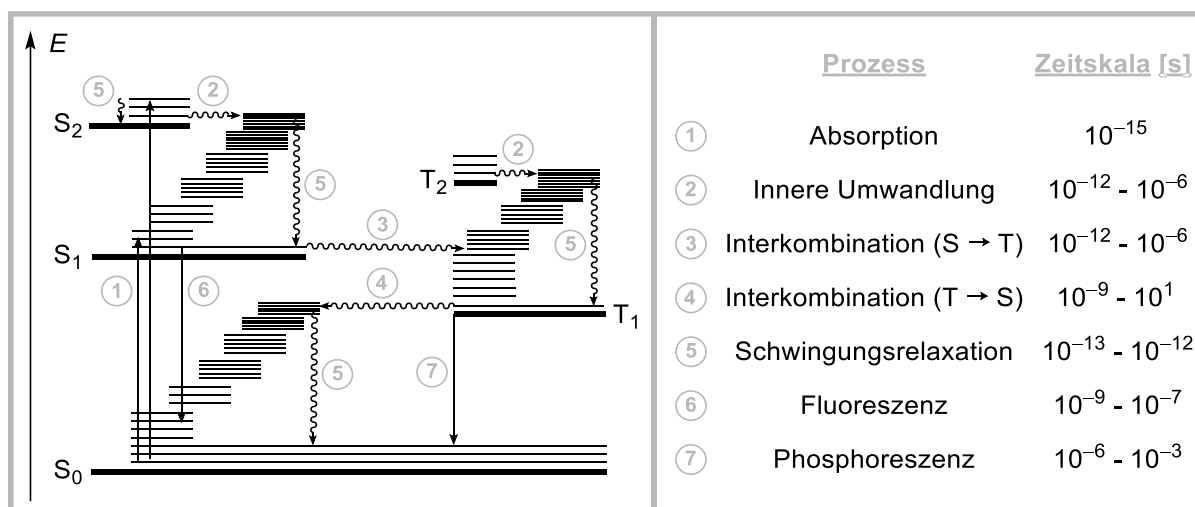


Abbildung 33: Ein Schematisches JABŁOŃSKI-Diagramm. Die Breite der horizontalen Linien und ihre Position auf der x- und y-Achse sind frei gewählt und dienen lediglich der Veranschaulichung. Die Breite und Länge dieser Linien hat keine physikalische Bedeutung und dient ebenfalls nur der Veranschaulichung.¹²²

Die synthetische Photochemie hat sich zu einem sehr nützlichen und überaus praktischen Werkzeug zur Darstellung eines breiten Spektrums an unterschiedlichen Strukturmotiven herauskristallisiert. Über die Entwicklung und Anwendung dieser Methodik wurde bereits eine Reihe unterschiedlicher Übersichtsartikel¹²³ veröffentlicht.

¹²¹ Wiley, Albini, A.; Fagnoni, M. Handbook of Synthetic Photochemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2010**, S. 1–24.

¹²² Abbildung adaptiert und modifiziert aus: Wiley, Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*. Wiley, Chichester, U.K. **2009**, S. 25–72.

¹²³ Für Übersichtsartikel siehe: (a) Winkler, J. D.; Bowen, C. M.; Liotta, F. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2003–2020. (b) Iriondo-Alberdi, J.; Greaney, M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815. (c) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000–1045.

2.3 Die DE MAYO-Reaktion

Im Jahr 1962 beschrieben DE MAYO und Mitarbeiter erstmalig die photochemische Umsetzung von Acetylaceton **148** mit Alkenen (**150-154**), welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienten, zur Darstellung von 1,5-Diketonen wie z.B. das Produkt **149** welches aus der Umsetzung mit Cyclohexen **152**.¹²⁴ Als bedeutende Zwischenstufe dieser Transformation wurde die Bildung eines Cyclobutanols **155** postuliert¹²⁵, auf dessen Bildung die Autoren durch charakteristische IR-Schwingungen schließen konnten. Die durch eine anschließende leichte Erwärmung induzierte retro-Aldol-Reaktion führte zu einem Verschwinden dieser charakteristischen IR-Schwingungen.

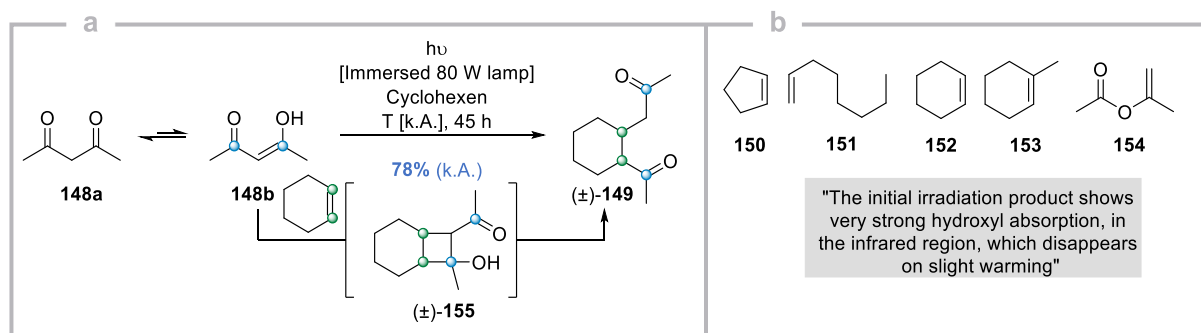


Abbildung 34: a, Originalexperiment von DE MAYO zur photochemischen Darstellung von 1,5-Dicarbonylverbindungen. b, Getestetes Substratspektrum.

Die photochemische Reaktion einer enolisierbaren 1,3-Dicarbonylverbindung mit Alkenen zur Darstellung von 1,5-Dicarbonylverbindungen wird als DE MAYO-Reaktion bezeichnet. Seit der Entdeckung dieser Reaktion konnte diese Transformation breite Anwendung in der Totalsynthese einer Vielzahl unterschiedlicher Naturstoffe finden. Zu diesen zählen z.B. Longifolene **158**^{126,127}, Daucene **156**¹²⁸, Aphanamol I **157**¹²⁹, Saudin **159**^{130,131} und Ingenol **160**¹³² (Abbildung 35).

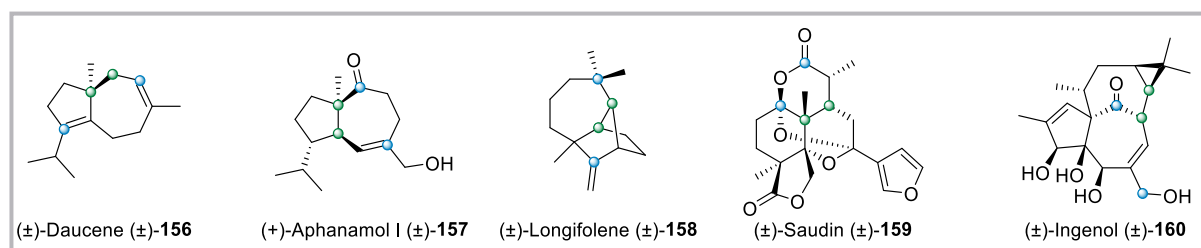


Abbildung 35: Auswahl an Naturstoffen, die durch eine klassische DE MAYO-Reaktion zugänglich gemacht werden konnten. Das Retron der DE MAYO-Reaktion ist durch farbige Punkte hervorgehoben.

(d) Kärkäs, M. D.; Porco, J. A.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9683–9747. (e) Salaverri, N.; Alemán, J.; Marzo, L. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 156–167.

¹²⁴ De Mayo, P. de; Takeshita, H.; Sattar, A. B. M. A. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 119.

¹²⁵ Für eine erste Diskussion über die Involvierung von Biradikalen in der Bildung des Cyclobutanolintermediats siehe: De Mayo, P. de; Takeshita, H. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 440–449.

¹²⁶ Oppolzer, W.; Godel, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2583–2584.

¹²⁷ Oppolzer, W.; Godel, T. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1154–1167.

¹²⁸ Seto, H.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T.; Yoshioka, H. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1217–1224.

¹²⁹ Hansson, T.; Wickberg, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5370–5376.

¹³⁰ Winkler, J. D.; Doherty, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2253–2256.

¹³¹ Winkler, J. D.; Doherty, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7425–7426.

¹³² Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726–9728

Das einzige Beispiel der Anwendung einer klassischen DE MAYO-Reaktion in einer angestrebten Totalsynthese eines Daphniphyllum-Alkaloids stammt von der Arbeitsgruppe WANG. Im Jahr 2011 wurde die Synthese eines Testsystems veröffentlicht¹³³ und im darauffolgenden Jahr 2012 die Übertragung der zuvor gewonnenen Erkenntnisse auf ein System, welches der Totalsynthese von Daphniphyllum-Alkaloiden des Calyciphylline A-Typs dienen sollte.¹³⁴ Eine 1.3 mM Lösung des in 12 Stufen hergestellten vinylogenen Carbonsäureanhydrids **161** in Acetonitril wurde bei 0 °C mit einer 10 W Mitteldrucklampe bestrahlt und lieferte ein separierbares Gemisch des DE MAYO-Produkts **162** und des unterbrochenen DE MAYO-Produkts **163** mit Ausbeuten von 29% und 50% im Milligrammmaßstab. Diastereoselektive Reduktion der Ketogruppe des tetracyclischen Photoproducts **163** ebnete den Zugang zu dem benötigten Fragmentierungsvorläufer **164**. Mesylierung des sekundären Alkohols **164** und anschließende GROB-Fragmentierung^{135,136} dieser Verbindung durch die Umsetzung mit K₂CO₃ in Methanol lieferte das γ,δ -ungesättigte Keton **165** mit einer sehr guten Ausbeute von 82% über zwei Stufen. In fünf weiteren Stufen war es möglich, das tetracyclische γ -Aminoketon **166** zu konstruieren (Abbildung 36).

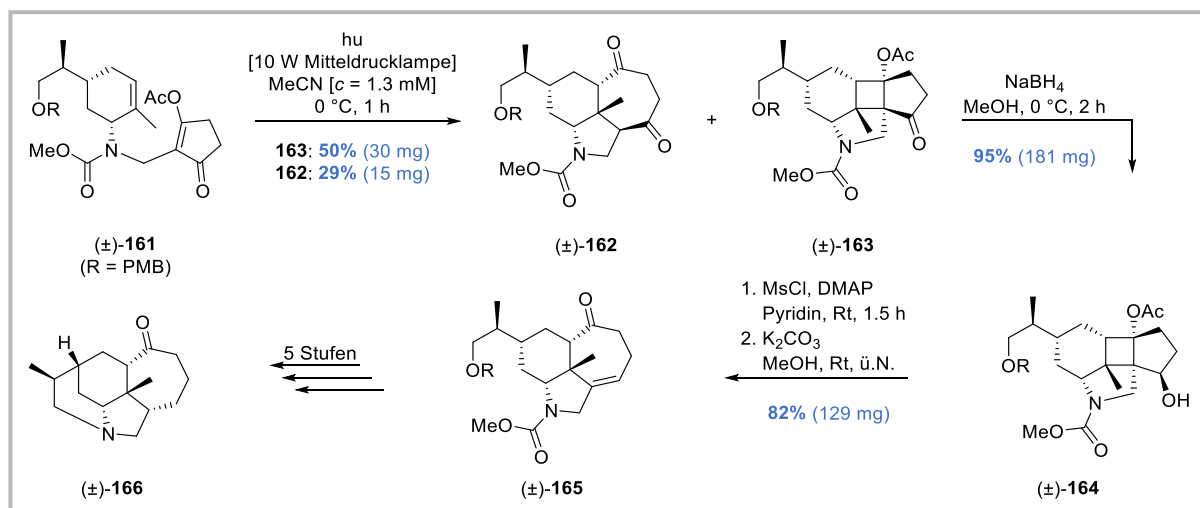


Abbildung 36: Anwendung einer unterbrochenen DE MAYO-Reaktion im Kontext des Versuchs einer Totalsynthese von Daphniphyllum-Alkaloiden nach WANG und Mitarbeitern.

2.4 Die aza-DE MAYO-Reaktion

Eine Variante der DE MAYO-Reaktion, welche vinyloge Amide **167** (R = H) oder Imide **167** (R = z.B. Ac, Boc) als Chromophore nutzt, wird als aza-DE MAYO-Reaktion bezeichnet. In Abbildung 37a ist eine schematische intramolekulare aza-DE MAYO-Reaktion illustriert. Im Kontext dieser Illustration wird auf den Unterschied der klassischen aza-DE MAYO-Reaktion und der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion eingegangen. Der synthetische Nutzen dieser Reaktion wird maßgeblich durch die Möglichkeit beeinflusst, die Cyclobutane **169** isolieren und weiter funktionalisieren zu können (Abbildung 37a).

¹³³ Xu, C.; Liu, Z.; Wang, H.; Zhang, B.; Xiang, Z.; Hao, X.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1812–1815.

¹³⁴ Xu, C.; Wang, L.; Hao, X.; Wang, D. Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6307–6313.

¹³⁵ (a) Grob, C. A.; Baumann, W. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 594–610; (b) Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1–14.

¹³⁶ Für einen Übersichtsartikel zur Anwendung dieser Transformation siehe: Prantz, K.; Mulzer, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3741–3766.

In Abbildung **37b** ist ein hypothetischer Reaktionsmechanismus der intramolekularen aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Amids **167** illustriert.¹³⁷ Wird **167** mit Licht einer geeigneten Wellenlänge bestrahlt, kommt es zunächst zu einer photochemischen Anregung der Doppelbindung des vinylogenen Amids ($S_0 \rightarrow S_n$ -Übergang). Von diesem angeregten Singulett-Zustand (S_n) kann durch innere Umwandlung (engl. *Internal Conversion*, IC) in den $S_1(n\pi^*)$ -Zustand übergegangen werden, welcher dann durch Interkombination (engl. *Intersystem Crossing*, ISC) in den Triplett-Zustand übergeht. Dieser Triplett-Zustand sollte als Mischzustand der zugehörigen $n\pi^*$ - und $\pi\pi^*$ -Zustände betrachtet werden.¹³⁸ Für die sich anschließende Photocycloaddition zu den zugehörigen anellierten Cyclobutanen ist jedoch nur der $n\pi\pi^*$ -Zustand **171d** mit seinem biradikaloiden Charakter von Bedeutung. Im Anschluss kommt es von diesem Biradikal **171d** ausgehend zu einer 5-exo-trig Cyclisierung zu dem spirocyclischen Triplett-Biradikal **172a**. Um das Cyclobutan auszubilden, kommt es zunächst zu einer erneuten Interkombination (ISC) zu dem Singulett-Biradikal **172b**. Rekombination liefert dann das tricyclische anellierte β -Aminoketon **173** (π -Donor- π -Akzeptor-System), welches dann in einer retro-MANNICH-Fragmentierung das 1,5-Ketoimin **174** liefert.

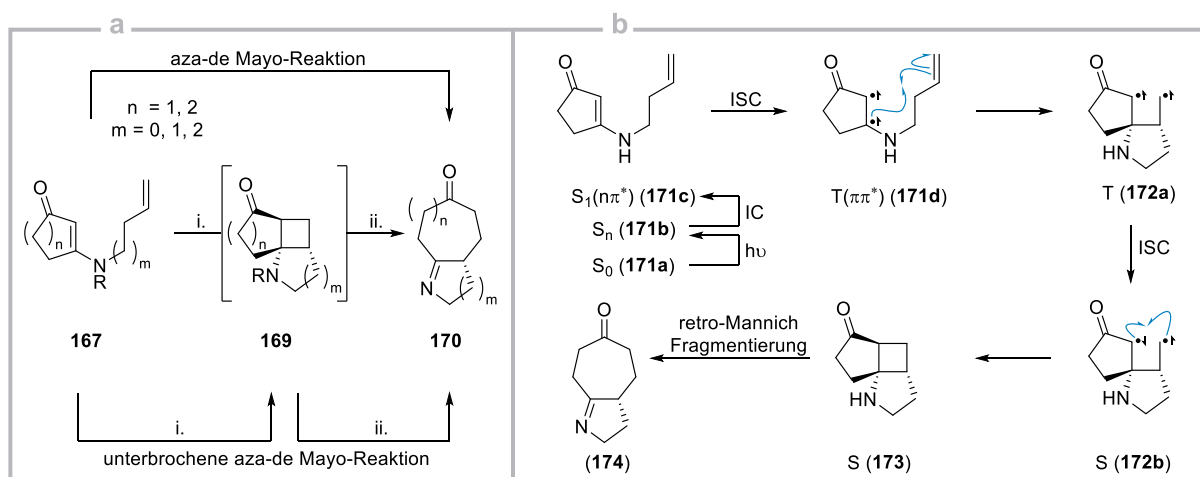


Abbildung 37: a, Illustration einer schematischen intramolekularen aza-DE MAYO-Reaktion und der unterbrochenen Variante dieser Reaktion; b, Hypothetischer Reaktionsmechanismus einer aza-DE MAYO-Reaktion eines vinylogenen Amids **171**.

Eine Literaturrecherche ergab, dass diese Reaktion bislang wenig, bis gar keine Anwendung in der Synthese von Naturstoffen gefunden hat. Nachfolgend wird der Versuch unternommen, eine chronologische Übersicht über die in der Literatur zu findenden Anwendungsbeispiele zu geben, um Gemeinsamkeiten und möglicherweise auftretende Herausforderungen identifizieren und vergleichen zu können.

1978 veröffentlichten COOK und Mitarbeiter ihre Untersuchungen zu der Photochemie der beiden von Dimedon (5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion) abgeleiteten vinylogenen Imide **175** und **176** (Abbildung **38a**).¹³⁹ Ihre Bestrebung durch Bestrahlung einer Lösung dieser vinylogenen Imide in Cyclohexan tetracyclische Cyclobutane der Struktur **180** zu generieren, konnten nicht gelingen. Stattdessen wurden die 6,7,6- bzw. 6,8,6-tricyclisch anellierte Systeme **177** und **178** isoliert mit Ausbeuten von 78% ($n=1$) und 67% ($n=2$) (Abbildung **38a**). Die Struktur dieser Verbindungen wurde durch IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen und

¹³⁷ Mechanismushypothese in Anlehnung an jene cyclischer Enone aus: Turro, J. N.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Books: Mill Valley, California, **2010**; S.823–826.

¹³⁸ Welcher der beiden Triplett-Zustände dominiert, ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie z.B. Lösungsmittelpolarität und der Substratstruktur. Siehe hierzu: Turro, J. N.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Books: Mill Valley, California, **2010**; S.813.

¹³⁹ Schell, F. M.; Cook, P. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4420–4423.

chemische Derivatisierung postuliert. Eine mögliche mechanistische Hypothese zur Bildung dieser Strukturen geht von einem nach photochemischer Anregung erzeugten Triplett-Biradikal **179** aus. Dieses könnte dann entweder über zwei konsekutive Cyclisierungen (5-exo-trig bzw. 6-exo-trig/Rekombination) das Cyclobutan **180** liefern oder über eine 7-endo-trig bzw. 8-endo-trig Cyclisierung das Biradikal **181**, welches dann durch einen 1,5-Wasserstoffatomtransfer (1,5-HAT, engl. *Hydrogen Atom Transfer*)¹⁴⁰ die Anellierungsprodukte **177** und **178** liefern würde. Eine Bildung der Biradikale **181** ausgehend von dem Cyclobutan **180** müsste durch eine homolytische Bindungsspaltung der internen Cyclobutanbindung erfolgen. Das vier-minütige Refluxieren einer methanolischen Lösung des *N*-Acyl-substituierten β -Aminoketons **177** mit einer wässrigen 10%igen KOH-Lösung lieferte das retro-MICHAEL-Additionsprodukt **182** mit einer Ausbeute von 48%. Deuterium-Labelingexperimente zeigten, dass durch Refluxieren in Gegenwart von Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittelgemisch aus THF-D₂O (5:1) das α,α' -d3-Analogon **183** isoliert werden konnte. Wurde Verbindung **177** hingegen mit einer 10%igen-Lösung von Natriumdeuterioxyd für 36 h gerührt, konnte das α,α',γ -d5-Analogon **184** und das α,γ -d4-Enon **182** isoliert werden (Abbildung 38b).

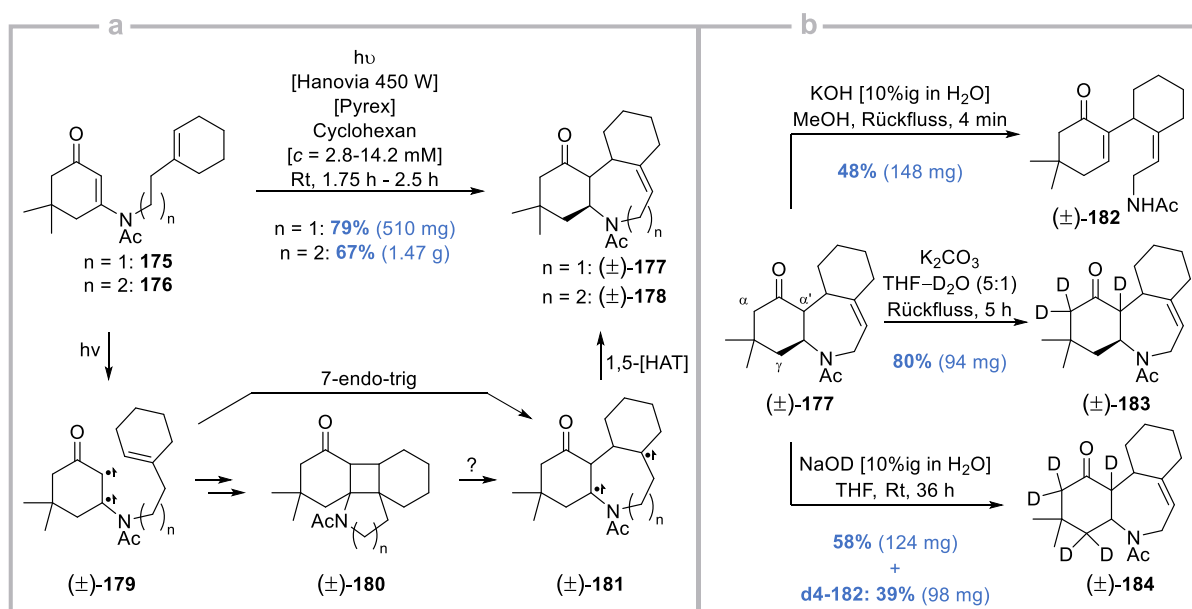


Abbildung 38: a, Formale photochemische En-Reaktion cyclischer vinyloger Amide und eine mechanistische Hypothese; b, Verifizierungsversuche der Produktstruktur durch Deuterium-Markierungen und Folgereaktion.

¹⁴⁰ Für Beispiele siehe: (a) Curran, D. P.; Kim, D. Liu, H. T. L.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900–5902; (b) Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8705–8707.

Ein weiteres Beispiel für den Einsatz eines cyclischen vinylogenen Amids aus dem Jahr 1984 stammt ebenfalls von COOK und Mitarbeitern (Abbildung 39).¹⁴¹ Diese setzten knapp 4.9 g des 5,5-dimethylsubstituierten vinylogenen Amids **185** in 800 mL entgastem *tert*-Butanol in einem Tauchreaktor durch acht-stündige Bestrahlung mit einer 450 W starken Mitteldruckquecksilberdampfampe zu dem tricyclischen 1,5-Ketoimin **186** um. Diese intramolekulare aza-DE MAYO-Reaktion konnte mit einer Ausbeute von 57% realisiert werden.

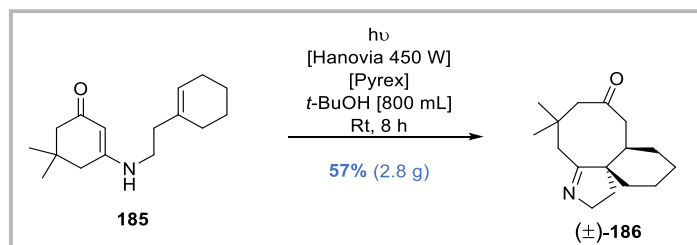


Abbildung 39: Einleitende Synthese des tricyclischen 1,5-Ketoamins **186** nach Cook *et al.* durch eine aza-DE MAYO-Reaktion.

Anschließend wurden unterschiedliche Folgereaktionen an dem tricyclischen 1,5-Ketoimin **186** durchgeführt, um dessen Reaktionsverhalten studieren zu können (Abbildung 40). Setzt man diese Verbindungen unter SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen¹⁴² mit Benzoylchlorid um, kann mit einer Ausbeute von 84% im Hundertmilligrammmaßstab das ringgeöffnete 1,5-Diketoamid **188** isoliert werden. Die Umsetzung mit Acetylchlorid in einem Wasser-THF-Gemisch hingegen führt zu der Bildung des acylierten Enamins **187** mit einer sehr guten Ausbeute von 82% im Grammmaßstab. Setzt man das 1,5-Ketoimin **186** mit Lithiumaluminiumhydrid um, kommt es zu einer diastereoface differenzierenden, chemoselektiven Reduktion der Ketocarbonylgruppe zu dem zugehörigen Alkohol **189** mit einer sehr guten Ausbeute von 81%.¹⁴³ *N*-Methylierung des Imins durch Behandlung mit einem großen Überschuss an Methyljodid in Benzol liefert das Iminiumsalz **190** mit einer fast quantitativen Ausbeute von 97%. Einwirkung einer wässrigen Kaliumhydroxidlösung führt zu der Bildung des 1,5-Ketoamins **191** mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 91%. Die Diastereoselektivität dieser spannenden Transformation kann durch einen intramolekularen transannularen Hydridtransfer¹⁴⁴ erklärt werden. Analog lässt sich die Bildung des 1,5-Ketoamids **192** durch Umsetzung mit einem großen Überschuss an Acetylchlorid in einem Pyridin-THF-Gemisch erklären. Der transannulare Hydridtransfer auf das α -Kohlenstoffatom des intermediär gebildeten *N*-Acyliminiumions liefert das zugehörige Produkt mit einer Ausbeute von 85%.

¹⁴¹ Schell, F. M.; Cook, P. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4067–4070.

¹⁴² (a) Schotten, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544–2547; (b) Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218–3222.

¹⁴³ Die Autoren vermuten, dass es zu keiner Reduktion des Iminstrukturmotivs kommt, da dieses in Form des *in situ* gebildeten deprotonierten Enamins vor einem nucleophilen Angriff geschützt vorliegt.

¹⁴⁴ Für einen Übersichtsartikel zur CH-Funktionalisierung durch intramolekulare Hydrid-Transfer-Reaktionen siehe: Haibach, M. C.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010–5036.

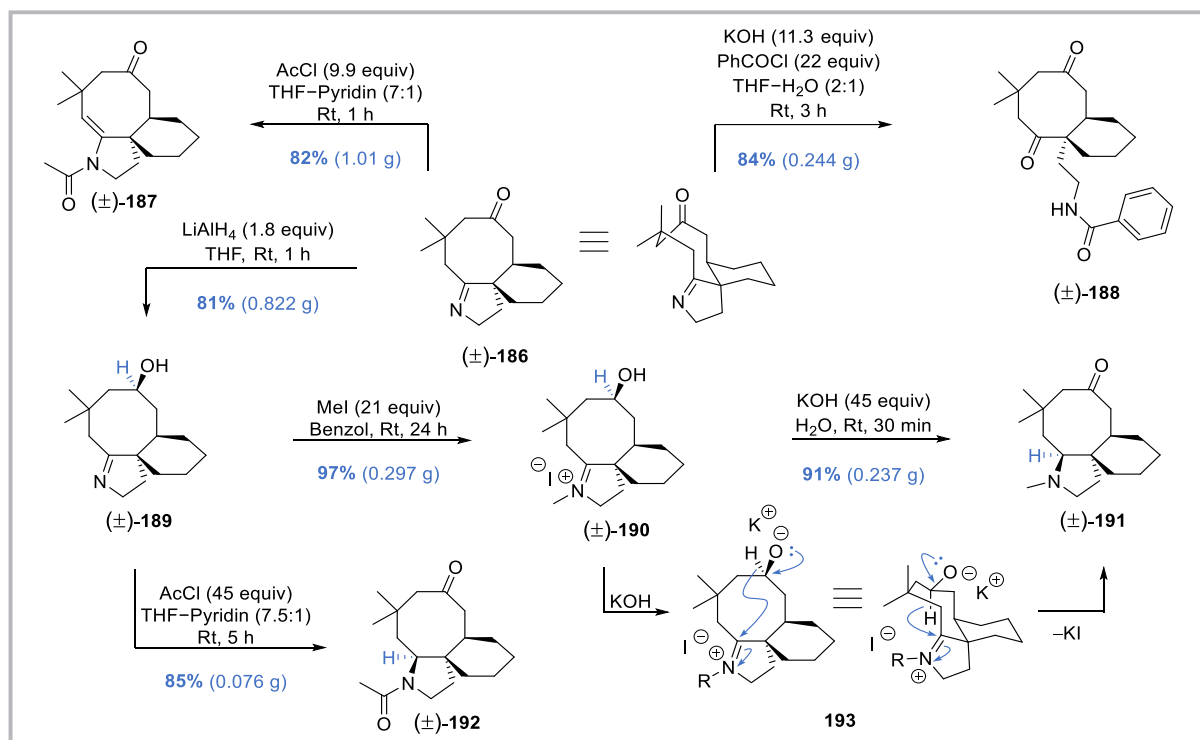


Abbildung 40: Untersuchung der weiteren Funktionalisierung des photochemisch synthetisierten 1,5-Ketoimins **184**.

WINKLER und Mitarbeiter beschrieben 1988 die aza-DE MAYO-Reaktion der acyclischen vinylogen Amide **194** und **195**.¹⁴⁵ Bestrahlung einer verdünnten Lösung dieser Verbindungen in Acetonitril lieferte die 1,5-Ketoimine **196** und **197** (Abbildung 41a). Mit diesen sollte dann die Bildung von Octahydroindol-6-onen durch intramolekulare MANNICH-Cyclisierung untersucht werden. Für Verbindung **197** konnte durch „Behandlung mit Base“ oder einfaches „Stehenlassen in Chloroform“ das bicyclische Enimin **198** isoliert werden. Versuche, Verbindung **197** oder **198** in einer MANNICH-Cyclisierung umzusetzen, waren nicht erfolgreich, wohingegen die *N*-Methylierung des 1,5-Ketoimins **196** mit dem MEERWEIN-Salz (Me_3OBF_4)¹⁴⁶ ein nicht abgebildetes Ketoiminiumion lieferte, welches *in situ* durch Versetzung mit wässriger 15%iger HCl das MANNICH-Produkt **199** lieferte (Abbildung 41b). Um die Anwendbarkeit und Generalität dieser Methodik auf den Prüfstand zu stellen, wurde das acyclische vinyloge Amid **200** den zuvor etablierten Bedingungen der aza-DE MAYO-Reaktion ausgesetzt und das 1,5-Ketoimin **201** mit einer nicht weiter spezifizierten guten Ausbeute von 74% erhalten. Analoge *N*-Methylierung und anschließendes Refluxieren in Gegenwart von DMAP komplettierte die Totalsynthese von (±)-Mesembrin (**202**) durch intramolekulare MANNICH-Cyclisierung mit einer hervorragenden Ausbeute von 84% (Abbildung 41c).

¹⁴⁵ Winkler, J. D.; Müller, C. L.; Scott, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4831–4832.

¹⁴⁶ (a) Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E. *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257–285; (b) Meerwein, H.; Battenberg, E.; Gold, H. *J. Prakt. Chem.* **1939**, *154*, 83–156; (c) H. Meerwein *Org. Synth.* **1966**, *46*, 113.

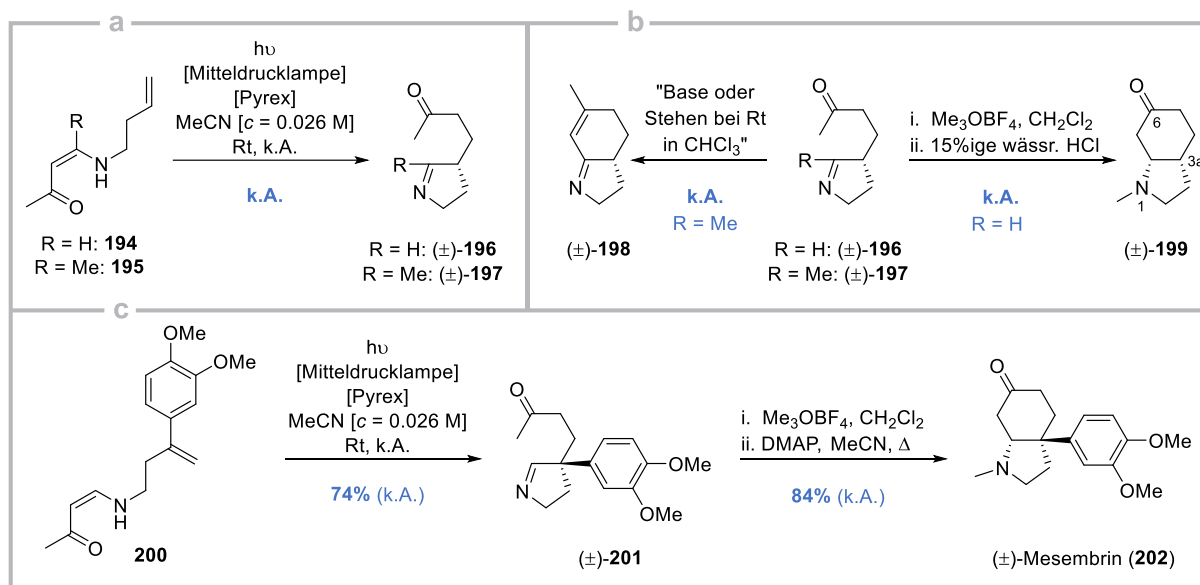


Abbildung 41: a, Aza-DE MAYO-Reaktion von zwei acyclischen vinylogenen Amiden **194** und **195**; b, Folgereaktionen der photochemisch synthetisierten 1,5-Ketoimine **196** und **197**; c, Anwendung dieser Methodik in der Totalsynthese von **(±)-Mesembrin 202**.

Im darauffolgenden Jahr 1989 konnte diese Gruppe ergänzend die Umsetzung von zwei tertiären vinylogenen Amiden **203** und **204** in der aza-DE MAYO-Reaktion veröffentlichen.¹⁴⁷ Die photochemische Umsetzung der tertiären vinylogenen Amide lieferte für das monosubstituierte Alken (R = H) mit einer 70%igen Ausbeute ein Gemisch des Ketoenamins **206** und des bicyclischen Enolaminals **205** von 6:1 bei einer Temperatur von 0 °C und von 1:3.5 bei Raumtemperatur. Die Autoren wiesen zudem darauf hin, dass bei Verwendung von „nassem Acetonitril“ nur das Ketoenamin **206** beobachtet werden konnte. Für das 1,1-disubstituierte Alken (R = Me) konnte das bicyclische Enolaminal **207** mit einer sehr guten Ausbeute von 82% erhalten werden (Abbildung 42a). Das Enolaminal **207** konnte zudem durch einfache Behandlung mit Triethylammoniumchlorid in das zugehörige Ketoiminiumchlorid **208** überführt werden.

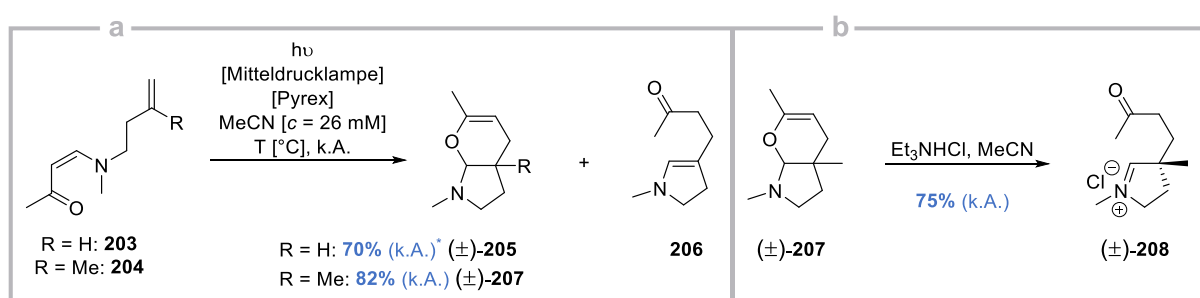


Abbildung 42: a, Aza-DE MAYO-Reaktion von zwei acyclischen tertiären vinylogenen Amiden **203** und **204**; *Produktverhältnis **205:206** bei T = 0 °C von 6:1 und bei T = Rt von 1:3.5; b, Ringöffnung des cyclischen Enolaminals **207**.

¹⁴⁷ Winkler, J. D.; Haddad, N.; Ogilvie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5703–5704.

Eine weitere Veröffentlichung von WINKLER und Mitarbeitern aus diesem Jahr beschreibt die stereoselektive Totalsynthese von (–)-Perhydrohistrionicotoxin (–)-**215** durch eine intramolekulare unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogen Amids **209**.^{148,149} Eine entgaste stark verdünnte Lösung des chiralen vinylogen Amids **209** in Acetonitril wurde mit einer Mitteldruckquecksilberdampflampe in einem Tauchreaktor für 30 Minuten bestrahlt und lieferte als Rohprodukt ein Gemisch der beiden Epimere **210** und **211** mit einer Ausbeute von 95%. Substratinduzierte asymmetrische Induktion des im Edukt vorhandenen Chiralitätszentrums führte zum diastereoselektiven Aufbau von drei der vier im Verlauf der Reaktion neu entstandenen Chiralitätszentren. Ein Konformer **209b**, welches diesen stereochemischen Verlauf erklären könnte, ist in Abbildung 43 dargestellt. Säulenchromatographie führte zu vollständiger Epimerisierung zur Verbindung **211**. In einem zuvor beschriebenen Testsystem¹⁵⁰ etablierte Bedingungen lieferten lediglich ein Gemisch des aus dem retro-MANNICH-Fragmentierungsprodukt hervorgegangenen Halbaminals **213** und des aus dem retro-Aldoladditionsprodukt resultierenden gemischten Ketals **212**. Um dies zu umgehen, wurde zunächst die Ketogruppe von **211** reduziert, um die retro-MANNICH-Fragmentierung zu unterdrücken. Anschließend wurde durch die Behandlung mit Natriumhydrid die retro-Aldoladdition/Lactonisierung zu **214** mit einer Gesamtausbeute von 62% über zwei Stufen erzielt. In sieben weiteren Stufen konnte aus dieser Verbindung **214** dann die Totalsynthese komplettiert werden (Abbildung 43).

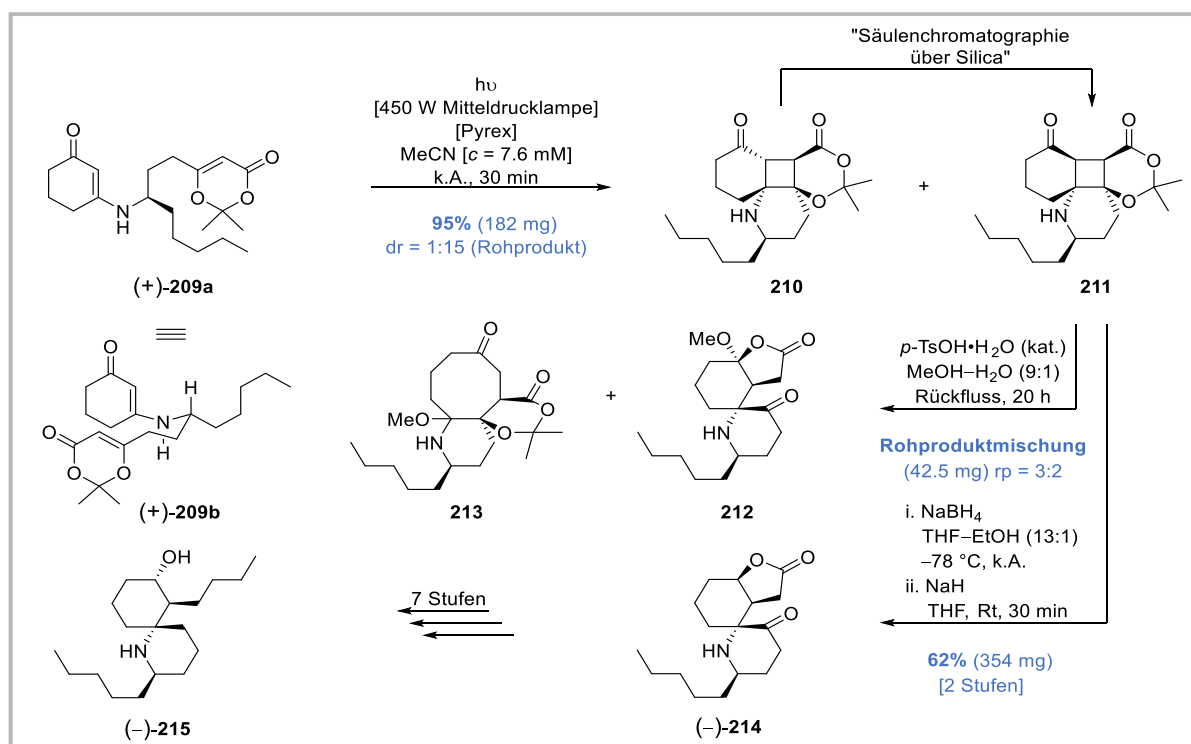


Abbildung 43: Totalsynthese von (–)-Perhydrohistrionicotoxin (–)-**215** durch WINKLER und Mitarbeiter.

¹⁴⁸ Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4852–4856.

¹⁴⁹ Die Autoren erwähnen in Fußnote 8 dieser Veröffentlichung, dass in dieser Reaktion das vinyloge Amid ($\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$, $\epsilon = 60000$) als Chromophor angeregt wird und nicht das Dioxenonstrukturmotiv ($\lambda_{\text{max}} = 247 \text{ nm}$, $\epsilon = 8300$), für welches zur Anregung ein Triplett-Sensitizer nötig wäre.

¹⁵⁰ Winkler, J. D.; Hershberger, P. M.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5177–5180.

KRAUS und Mitarbeiter veröffentlichten im selben Jahr die Umsetzung von vinylogenen Amiden **216** in die zugehörigen 1,5-Ketoimine **217** (Abbildung 44a).¹⁵¹ Die Bestrahlung einer Lösung dieser vinylogenen Amide **216** in Acetonitril lieferte unter sonst analogen Reaktionsbedingungen die 1,5-Ketoimine **218-221** mit Ausbeuten von 60-80% (Abbildung 44b).

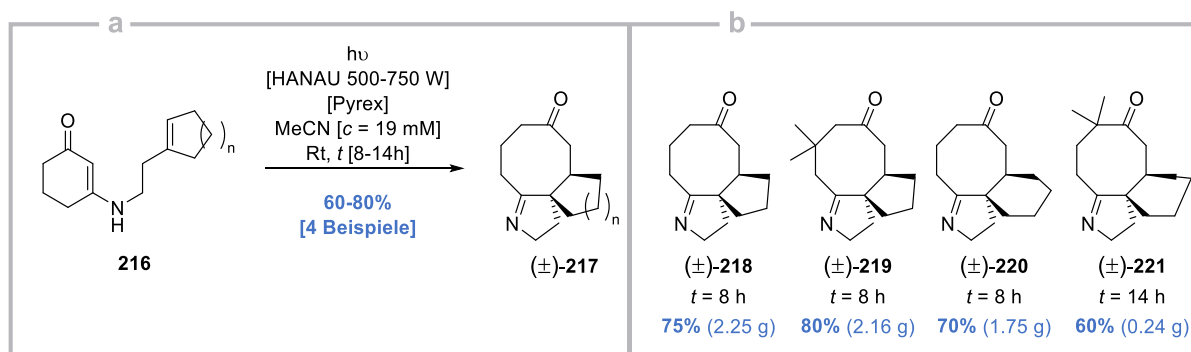


Abbildung 44: Aza-DE MAYO-Reaktion zum Aufbau anellierter Ringsysteme nach KRAUS und Mitarbeitern.

Des Weiteren wurde die photochemische Umsetzung von drei vinylogenen Amiden der generellen Struktur **222** untersucht, welche einen um ein C-Atom verkürzten Linker trugen. Es konnten die Produkte **226-228** einer photochemisch induzierten formalen aza-CLAISEN-Umlagerung mit synthetisch nicht nutzbaren Ausbeuten von 2-40% isoliert werden. Die Autoren vermuten, dass diese Transformation über ein Biradikal der Struktur **224** abläuft. Sie schließen die Bildung des Produkts über eine thermisch induzierte 4π-elektrocyclische Ringöffnung des unterbrochenen aza-DE MAYO-Produkts **225** jedoch auch nicht aus.

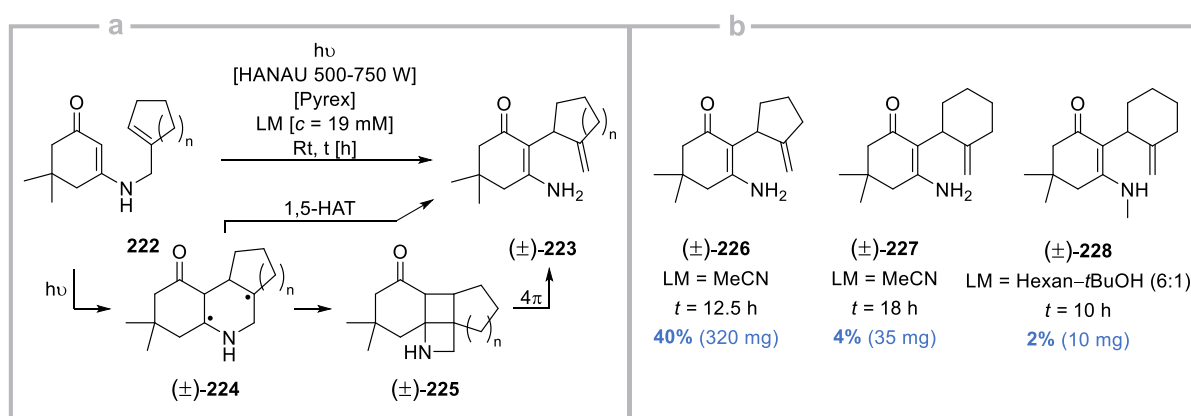


Abbildung 45: a, Photo-aza-CLAISEN-Umlagerung cyclischer vinylogener Amide **222** und mechanistische Hypothese; b, Substratspektrum.

1992 veröffentlichten PIVA und Mitarbeiter die Synthese von Cyclobutanen **230** ausgehend von *N*-Alkenoyl-3-aminocyclohex-2-enonen **229** (Abbildung 46a).¹⁵² Die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion lieferte die Cyclobutane **231-237** mit Ausbeuten zwischen 35-95% (Abbildung 46b). Die Umsetzung der tricyclischen Cyclobutane **231** und **234** mit Trimethylsilyliodid in Gegenwart von katalytischen Mengen Zink(II)iodid lieferte die bicyclischen Enlactame **238** und **239** mit Ausbeuten von 60% (R = H) und 70% (R = Me).

¹⁵¹ Vogler, B.; Bayer, R.; Meller, M.; Kraus, W.; Schell, F. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4165–4168.

¹⁵² Amougay, A.; Pete, J.-P.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7347–7350.

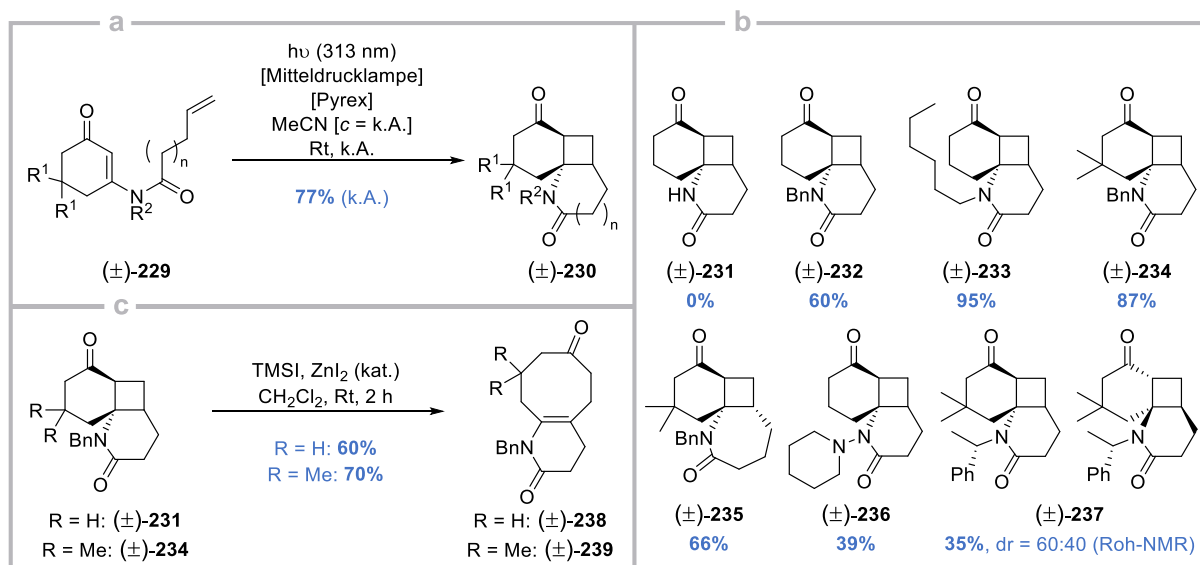


Abbildung 46: a, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion vinyloger Imide nach PIVA und Mitarbeitern; b, Substratspektrum und Ausbeute an reinem isoliertem Produkt; c, Trimethylsilyliodid vermittelte retro-MANNICH-Fragmentierung.

Ein weiteres spannendes Beispiel dieser Veröffentlichung stellte die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Imids **240** dar. Bestrahlung dieser Verbindung führte zu der Isolierung des tetracyclischen Ketolactams **241** mit einer Ausbeute von 77%. Die Behandlung dieser Verbindung mit 1 M Salzsäure in Dioxan unter Rückfluss lieferte das ringgeöffnete 1,5-Diketoamid **242** mit einer Ausbeute von 60% (Abbildung 47).

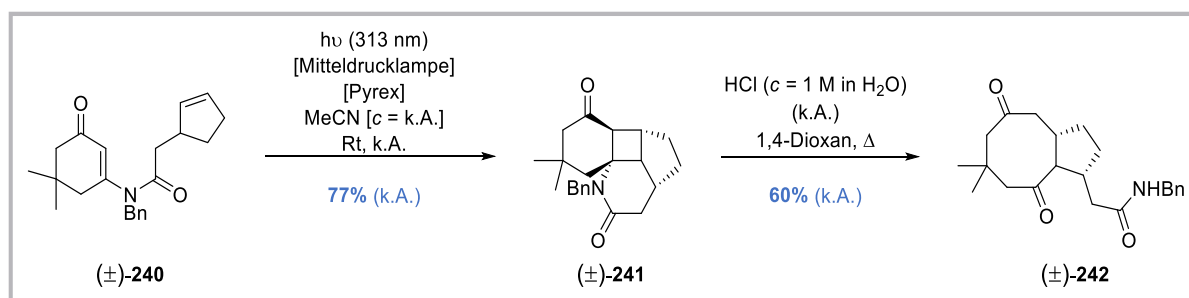


Abbildung 47: Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Imids **240** und anschließende BRØNSTED-Säure-induzierte Fragmentierung und Hydrolyse.

Die Arbeiten von WINKLER und Mitarbeitern zu Anwendungen der aza-DE MAYO-Reaktion fußten 1998 in der ersten Totalsynthese von Ircinal A (**246**), Manzamine A (**247**) und zwei weiteren Verbindungen.¹⁵³ Die zuvor gewonnenen Erkenntnisse zu dem Reaktionsverhalten und dem Aufbau acyclischer tertiärer vinyloger Amide sowie dem Einsatz dieser in der aza-DE MAYO-Reaktion zeigen auf beeindruckende Art und Weise, wie Untersuchungen an einfachen Testsystemen und das systematische Herantasten an das eigentliche Synthesziel einen breiten Erkenntnisgewinn liefern kann. Die Bestrahlung einer verdünnten Lösung von 3.4 g **243** in 500 mL Acetonitril für ca. sechs Stunden lieferte das komplexe polycyclische Enolaminal **244**. Dieses wurde nach der Entfernung der Lösungsmittel als Rohprodukt in Acetonitril aufgenommen und mit Pyridin und Essigsäure versetzt. Darauffolgendes vier-stündiges Refluxieren konnte die intramolekulare MANNICH-Cyclisierung zu dem komplexen β -Aminoketon **245** erfolgreich mit einer Ausbeute von 20% über zwei Stufen erzielen. Diese Verbindung wurde in 13 weiteren Stufen in Ircinal A (**246**) überführt.

¹⁵³ Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6425–6426.

PICTET-SPENGLER-Cyclisierung^{154,155} und DDQ-Oxidation vervollständigten das β -Carbolinstrukturmotiv und somit die Totalsynthese von Manzamin A **247** (Abbildung 48).

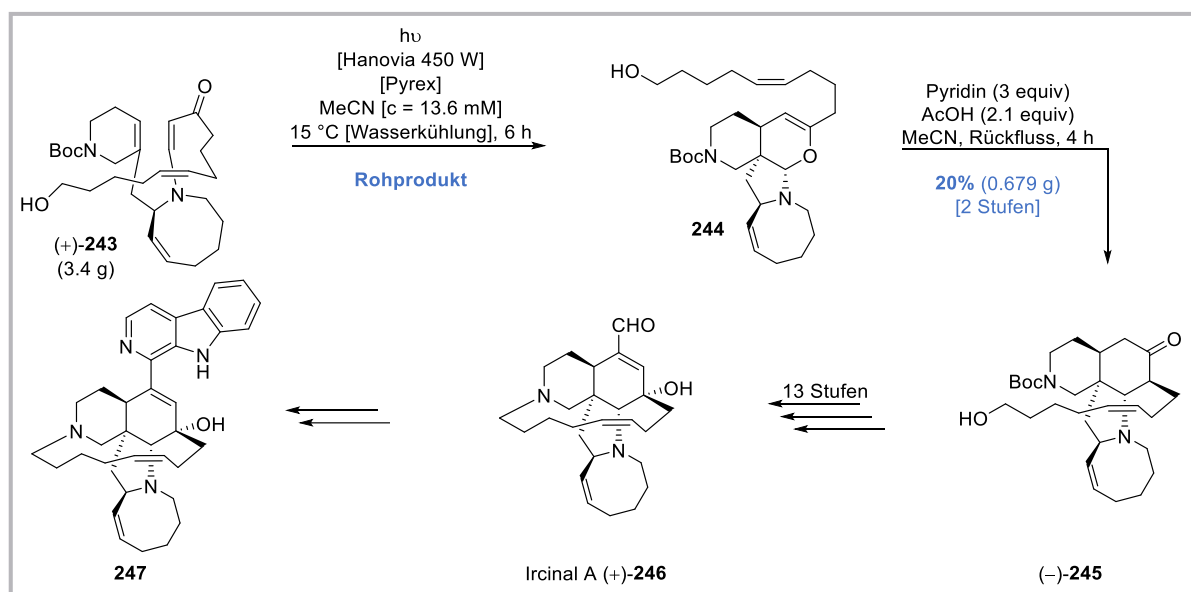


Abbildung 48: Totalsynthese von Ircinal A **246** und Manzamin A **247** sowie zwei weiteren nicht abgebildeten Verbindungen durch WINKLER und Mitarbeiter.

RUTJES und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 2016 die Synthese von drei durch eine unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion zugänglich gemachte tricyclische β -Aminoketonen **249,250** und **252** durch Bestrahlung in einem selbstgebauten Durchflussreaktor (Abbildung 49a und 49b).¹⁵⁶ Die Bestrahlung einer 40 mM Lösung (Gesamtvolumen von 485 mL) des vinylogenen Imids **248** in Acetonitril mit einer Fließrate von 3.5 mL/min lieferte nach einer Laufzeit von 36.7 Minuten ein Produktgemisch der beiden Photoprodukte **249** und **250** mit einer Gesamtausbeute von 96%.¹⁵⁷ Die Umsetzung einer 30 mM Lösung (Gesamtvolumen von 530 mL) des vinylogenen Imids **251** in Acetonitril mit einer Fließrate von 2.88 mL/min bei einer Laufzeit von 40 Minuten lieferte mit 95%iger Ausbeute das Photoprodukt **252**.

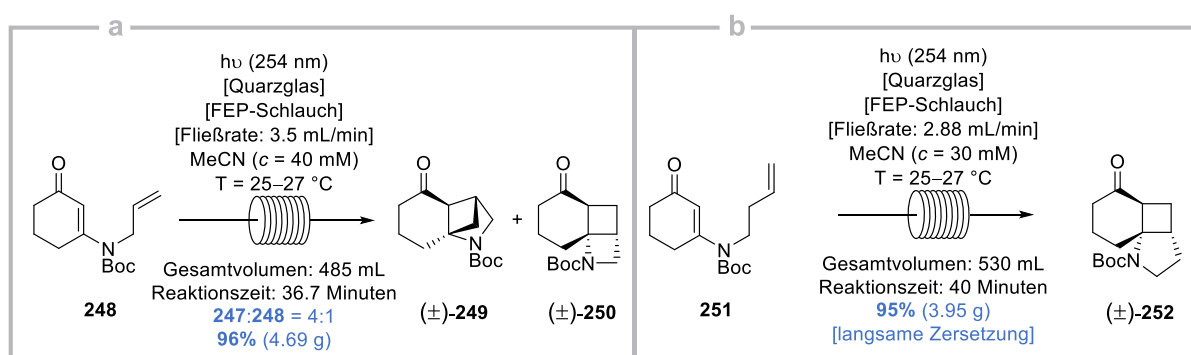


Abbildung 49: a, Aza-DE MAYO-Reaktion in einem Durchflussreaktor mit einem 2-Atom-Linker; **b,** Aza-DE MAYO-Reaktion in einem Durchflussreaktor mit einem 3-Atom-Linker.

¹⁵⁴ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.

¹⁵⁵ Für einen Übersichtsartikel siehe: Stöckigt, J. Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538–8564.

¹⁵⁶ Blanco-Ania, D.; Gawade, S. A.; Zwinkels, L. J. L.; Maartense, L.; Bolster, M. G.; Benningshof, J. C. J.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 409–413.

¹⁵⁷ Verbindung **249** kann durch wiederholte Säulenchromatographie in Reinform isoliert werden, wohingegen Verbindung **250** lediglich kontaminiert mit **249** erhalten wurde.

Das zuvor hergestellte Photoprodukt **252** wurde anschließend mit NaHMDS deprotoniert und mit PhNTf₂ in das Vinyltriflat **253** überführt¹⁵⁸, welches als Rohprodukt in einer SUZUKI-MIYaura-Kupplung^{159,160} mit Phenylboronsäure gekuppelt wurde, um das tricyclische Alken **254** mit einer Ausbeute von 41% über zwei Stufen zu erhalten. Behandlung dieser Verbindung mit einem Lösungsmittelgemisch aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan lieferte nach Entfernung der Lösungsmittel vermutlich das Ammoniumsalz, welches dann durch Umsetzung mit Et₃N und *p*-TsCl in das Sulfonamid **255** überführt werden konnte.

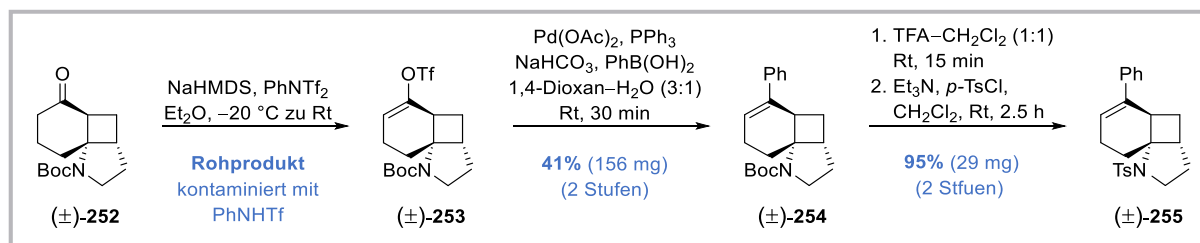


Abbildung 50: Weitere Funktionalisierung des tricyclischen β -Ketoamins **252**.

1997 veröffentlichten CARREIRA und Mitarbeiter die Bestrahlung einer Reihe allenyl-substituierter Photovorläufer.¹⁶¹ In Abbildung 51a sind die Ergebnisse der Bestrahlung der enantiomeren angereicherten vinylgen Amide **256** und **258** in Dichlormethan zur Darstellung der tricyclischen β,γ -ungesättigten Ketone **257** und **259** gezeigt. Behandlung einer methanolischen Lösung des tricyclischen β,γ -ungesättigten Ketons **257** mit einem Ozonstrom bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für zehn Minuten und anschließende Zugabe von NaBH₄ führte zu der Isolierung des spirocyclischen β -Aminoketons **261**. Die Bildung dieser Verbindung lässt sich vermutlich durch eine retro-DIECKMANN-Fragmentierung des *in situ* gebildeten 1,3-Diketons **260** erklären, welche zu einem Abbau von Ringspannung führt (Abbildung 51b).

¹⁵⁸ Die Prozedur zur Herstellung des Vinyltriflats **253** umfasst mehrere wiederholte Deprotonierungen mit NaHMDS und Zugaben von PhNTf₂ in einer Eintopfreaktion und ist nur aus Gründen der Übersicht in dieser Art und Weise dargestellt.

¹⁵⁹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

¹⁶⁰ Für zwei Übersichtsartikel zur Anwendung in der Naturstofftotal Synthese siehe: (a) Heravi, M. M.; Hashemi, E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9145–9178; (b) Koshvandi, A. T. K.; Heravi, M. M.; Momeni, T. *Appl. Org. Chem.* **2018**, 32, e4210.

¹⁶¹ Shepard, M. S.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16253–16276.

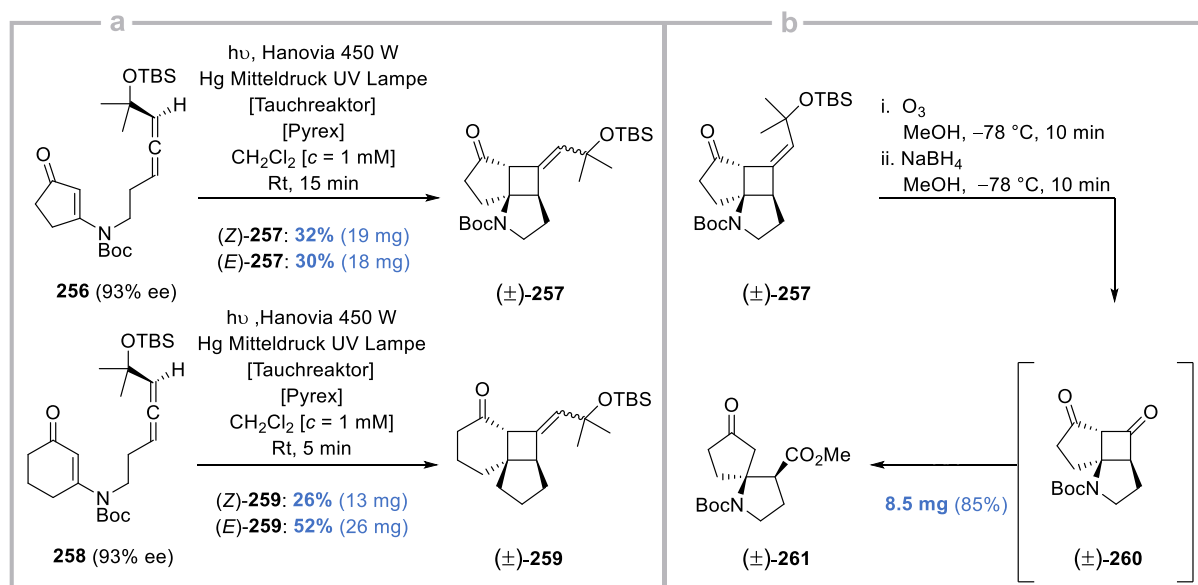


Abbildung 51: a, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion eines allenyl-substituierten 3-Aminocyclopentenons **256** und eines allenyl-substituierten 3-Aminocyclohexenons **258**; b, Ozonolyse und retro-DIECKMANN-Fragmentierung des Photoprodukts **257** zu dem spirocyclischen β -Aminoketon **261**.

2006 veröffentlichten WINKLER und Mitarbeiter die Darstellung von einem Cyclohepta[b]pyrrol **267** und zwei Cycloocta[b]pyrrolen **265,266** durch eine intramolekulare aza-DE MAYO-Reaktion cyclischer allenyl-substituierter vinyloger Amide **262-264** mit Ausbeuten von 31-87% (Abbildung 52a).¹⁶² Die Übertragung dieser Transformation auf die acyclischen vinylogenen Amide **274** und **275** lieferte die 3-substituierten Pyrrole **276** und **277** mit moderaten Ausbeuten von 51 bzw. 62%. Bestrahlung des vinylogenen Amids **268** lieferte das 2,2-Dimethyl-4-substituierte-2H-pyrrol **269** mit einer Ausbeute von 74%. Interessanterweise führte die Acylierung von **274** zu dem vinylogenen Imid **270** dazu, dass die photochemische Umsetzung zu dem Enolaminal **271** mit einer Ausbeute von 52% führte. Reaktionsmechanistisch ließe sich die Entstehung dieses Produkts über eine gekreuzte intramolekulare aza-DE MAYO-Reaktion zu dem Photoprodukt **272** erklären, welches anschließend in einer retro-MANNICH-Fragmentierung zu der zwitterionischen Spezies **273** führt, welche dann das beobachtete Produkt durch intramolekulare Cyclisierung liefern würde.

¹⁶² Winkler, J. D.; Ragains, J. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4031–4033.

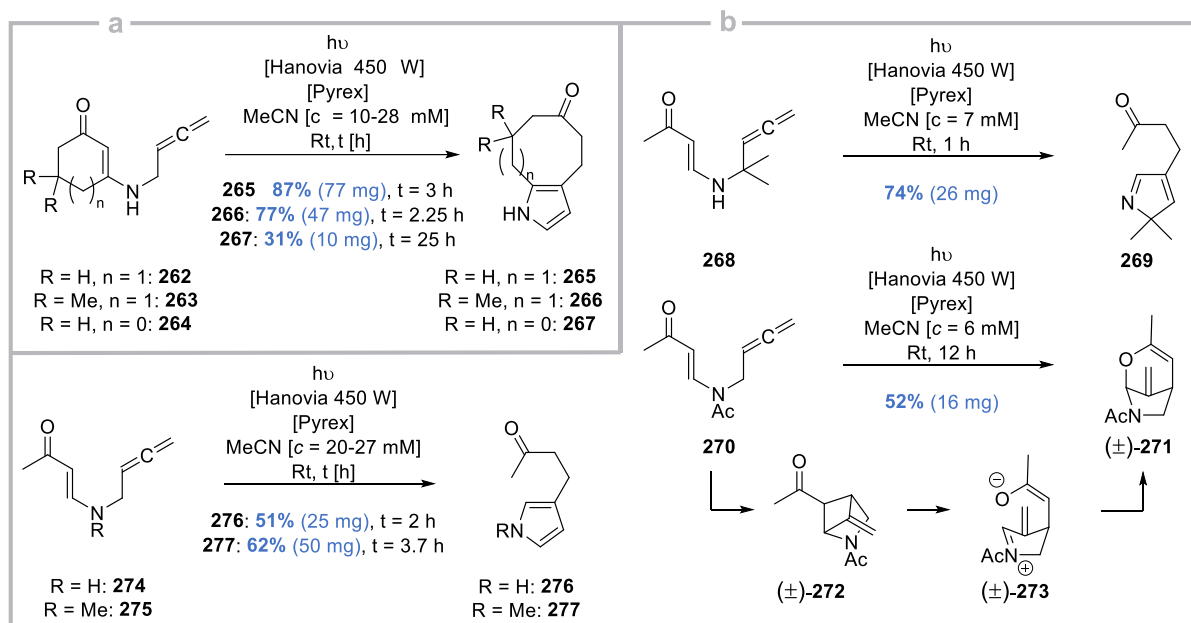


Abbildung 52: Aza-DE MAYO-Reaktion cyclischer allenyl-substituierter vinyloger Amide **262-264** zur Darstellung bicyclischer Pyrrole **265-267**; **b**, Aza-DE MAYO-Reaktion acyclischer allenyl-substituierter vinyloger Amide zur Darstellung unterschiedlicher Photoproducte **269, 271, 276** und **277**.

WINKLER und Mitarbeiter publizierten 2001 die Synthese eines Azabicyclo[3.2.1]octanons **279**, welches ausgehend von dem photochemisch zugänglich gemachten unterbrochenen aza-DE MAYO-Produkt **277** hergestellt werden kann.¹⁶³ Die Bestrahlung einer verdünnten Lösung des acyclischen vinylogenen Amids **276** in Acetonitril liefert das 5-Acetyl-substituierte Azabicyclo[2.1.1]hexan **277** mit einer sehr guten Ausbeute von 85%. Das Refluxieren einer ethanolischen Lösung dieser Verbindung führt zu einer retro-MANNICH-Fragmentierung unter der Ausbildung des Encarbamats **278**. Zugabe von katalytischen Mengen von PPTS zu dieser Lösung und erneutes Refluxieren für drei Tage liefert durch eine MANNICH-Cyclisierung das Azabicyclo[3.2.1]octanon **279** mit einer hervorragenden Ausbeute von 87% (Abbildung 53a).

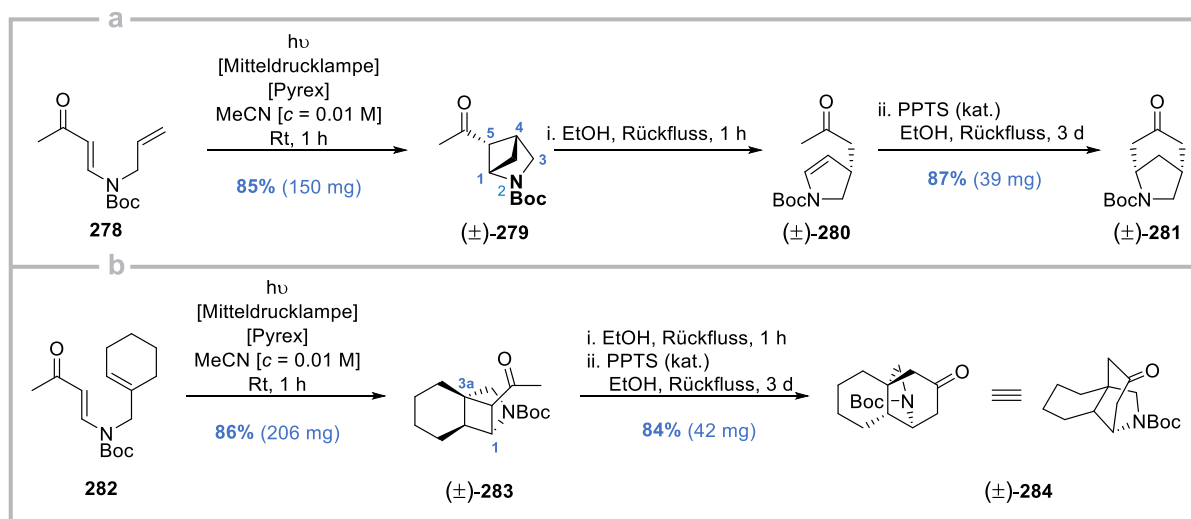


Abbildung 53: **a**, Synthese eines Azabicyclo[3.2.1]octanons **281** durch [2+2]-Photocycloaddition und anschließende retro-MANNICH-Fragmentierung/MANNICH-Cyclisierung; **b**, Übertragung dieser Methodik auf ein komplexes Testsystem **284**, welches in der Totalsynthese von Hetisine-Alkaloiden Verwendung finden könnte.

¹⁶³ Kwak, Y. S.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7429–7430.

Diese Methodik konnte problemlos auf ein komplexeres acyclisches vinyloges Amid **282** übertragen werden. Die Bestrahlung dieser Verbindung lieferte das substituierte Hexahydro-1,3a-methanoisindol **283** mit einer sehr guten Ausbeute von 86%. Nachfolgende Eintopfprozedur lieferte durch retro-MANNICH-Fragmentierung/MANNICH-Cyclisierung ein tricyclisches β -Aminoketon **284**, welches als Modells substrat für die Totalsynthese von Hetisine-Alkaloiden dienen könnte (Abbildung 53b).

Im Jahr 2012 publizierten BACH *et al.* die Darstellung einer Reihe fluorierter tricyclischer Photoproducte, die durch unterbrochene DE MAYO und aza-DE MAYO-Reaktionen hergestellt wurden.¹⁶⁴ Die Bestrahlung einer etherischen Lösung des fluorierten 3-Aminocyclopentanons **285** (Abbildung 54a) oder des 3-Aminocyclohexanons **287** (Abbildung 54b) mit einer Wellenlänge von 254 nm für eine Stunde lieferte die tricyclischen *N*-boc-geschützten β -Aminoketone **286** und **288** mit guten Ausbeuten von 69% und 68%.

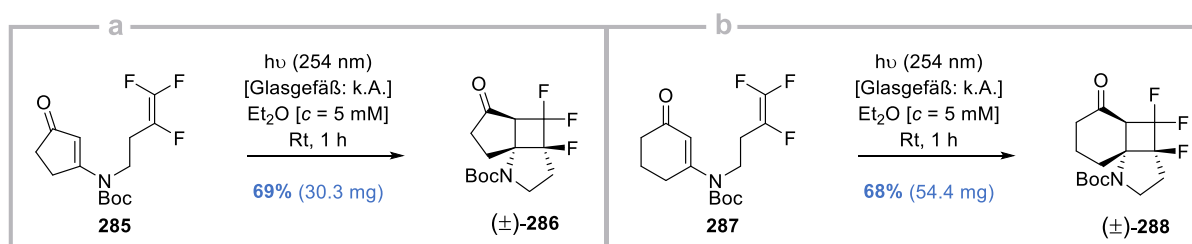


Abbildung 54: a, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion eines fluorierten 3-Aminocyclopentanons **285**;
b, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion eines fluorierten 3-Aminocyclohexanons **287**.

2013 veröffentlichten BAKER und Mitarbeiter Ihre Untersuchungen zur aza-DE MAYO-Reaktion und zur unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion cyclischer vinyloger Amide und Imide.¹⁶⁵ Die Bestrahlung einer ca. 20 mM Lösung des vinylogenen Amids **171** (R = H) in Acetonitril mit einer Mitteldruckquecksilberdampflampe lieferte das 1,5-Ketoimin **174** mit einer hervorragenden Ausbeute von 95%.¹⁶⁶ Analoge Vorgehensweise mit einer verdünnten Lösung des vinylogenen Imids **289** (R = Boc) lieferte das tricyclische Ketocarbamat **290** mit einer Ausbeute von 82%. Spaltung des *tert*-Butylcarbamat und retro-MANNICH-Fragmentierung zu dem bicyclischen 1,5-Ketoimin **174** konnte unter BRØNSTED-sauren Bedingungen in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure in einem Verhältnis von 1:1 mit einer sehr guten Ausbeute von 85% gelingen (Abbildung 55a). Die Umsetzung des unterbrochenen aza-de Mayo-Produkts mit NaBH₄ führte zu der Bildung der beiden diastereomeren sekundären Alkohole **291a** und **291b**. Die Überlagerung charakteristischer Signale und das Vorhandensein von Rotameren machte eine Zuordnung durch NMR-Spektroskopie auf dieser Stufe unmöglich. Die zuvor separierten diastereomeren Alkohole wurden zur Strukturaufklärung in die korrespondierenden Trifluoracetatammoniumsalze **292a** und **292b** überführt und anschließend eine Zuordnung durch NOE-Experimente durchgeführt (Abbildung 55b).

¹⁶⁴ Fort, D. A.; Woltering, T. J.; Nettekoven, M.; Knust, H.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 124, 10316–10319.

¹⁶⁵ Roupay, A. J. A.; Baker, J. R. *RSC Adv.* **2013**, 3, 10650.

¹⁶⁶ Die Autoren weisen darauf hin, dass das 1,5-Ketoimin **174** instabil ist und eine so gute Ausbeute nur durch säulenchromatographische Aufreinigung über basischem Aluminiumoxid gelingen konnte. Herkömmliches Kieselgel führte zu einem erheblichem Ausbeute- und Masseverlust.

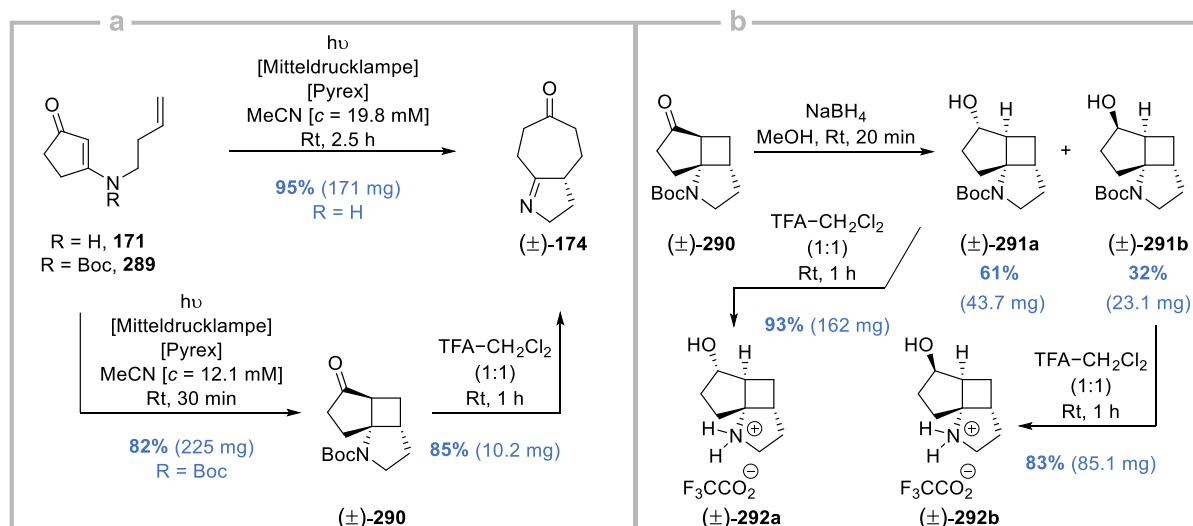
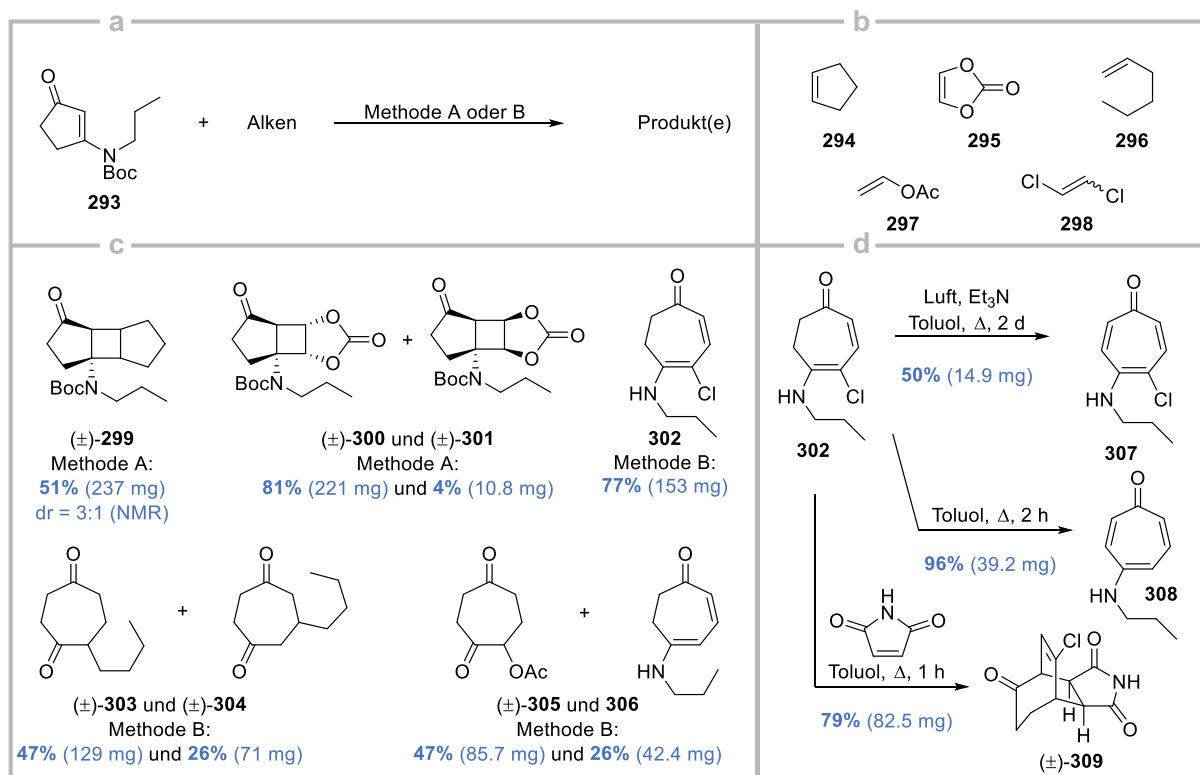


Abbildung 55: a, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion und aza-DE MAYO-Reaktion nach BAKER und Mitarbeitern; b, Reduktion der Ketogruppe und Bildung der Ammoniumsalze **292a** und **292b** zur Strukturbestimmung.

Des Weiteren untersuchte die Arbeitsgruppe die intermolekulare aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Imids **293** mit einer Reihe von Alkenen mit zwei unterschiedlichen Methoden. Methode A umfasste lediglich die photochemische Bestrahlung und Methode B die Bestrahlung mit anschließender Behandlung mit dem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure (1:1) (Abbildung 56a). Hierzu wurden die in Abbildung 56b dargestellten Alkene **294–298** getestet. Die Umsetzung mit Alken **294** lieferte nach Methode A ein nicht separierbares Diastereomengemisch des tricyclischen Ketons **299** mit einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 mit einer Ausbeute von 51%. Die Bestrahlung mit 1,3-Dioxo-2-on **295** lieferte die Diastereomere **300** und **301** mit Ausbeuten von 81% und 4%. Die Umsetzung mit 1-Hexen **296** nach Methode B lieferte die Positionsisomere **303** und **304** mit einer Ausbeute von 47% und 26%. Bestrahlung in Gegenwart von Vinylacetat **297** lieferte zwei unterschiedliche Produkte. Das α -Acetoxydiketon **305** und das δ -Aminodienon **306** mit Ausbeuten von ebenfalls 47% und 26%. Die Bestrahlung von **293** in Anwesenheit eines (*E/Z*)-Gemischs von 1,2-Chlorethen **298** lieferte das 4-Chloro-5-(propylamino)cycloheptadienon **302** mit einer guten Ausbeute von 77% (Abbildung 56c). Zuletzt wurden noch Folgereaktionen des zuletzt genannten Produkts **302** untersucht. Refluxieren einer Lösung in Toluol in Anwesenheit von Et₃N und Luftsauerstoff für zwei Tage lieferte das 4-Chloro-5-aminotropolon **307** mit einer Ausbeute von 50%. Das alleinige Refluxieren einer Lösung in Toluol für zwei Stunden lieferte das 4-Aminotropolon **308** mit einer herausragenden Ausbeute von 96%. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Erhitzen in Gegenwart von Maleimid in einer DIELS-ALDER-[4+2]-Cycloaddition das Cycloaddukt **309** mit einer sehr guten Ausbeute von 79% liefert.



3. Zielsetzung und Syntheseplanung

3.1 Retrosynthese

Die Daphnicyclidin-Alkaloide mit ihren polycyclisch anellierten Ringsystemen bieten eine ganze Reihe spannender syntheseswissenschaftlicher Herausforderungen. Um einen potenziellen Zugang zu dieser Substanzklasse zu ebnet, sollen zunächst die wesentlichen syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen identifiziert und priorisiert werden. In der erarbeiteten Synthesestrategie wird der Versuch unternommen, die gebündelten Erkenntnisse der im vorherigen Kapitel vorgestellten Arbeiten zu dieser Klasse von Alkaloiden mit zu berücksichtigen. Daphnicyclidin A **42** und weitere Vertreter dieser Alkaloide könnten demnach aus Daphnicyclidin D **45**⁷⁰ hergestellt werden. Als Schlüsselverbindung in der Herstellung dieser Verbindung könnte das pentacyclische 1,3-Diketon **310** fungieren. Zugänglich gemacht werden könnte diese Verbindung z.B. aus dem tetracyclischen 1,4-Endion **311**, welches selbst z.B. durch eine Sml₂-vermittelte 7-exo-trig Cyclisierung eines Aldehyds aus dem substituierten tricyclischen Enon **312** ($n = 2$, $R^1 = H$) hervorgehen könnte. Spannend wäre auch die direkte Anellierung des D- und E-Rings durch eine intramolekulare PAUSON-KHAND-Reaktion (iPKR)¹⁶⁷ eines geeigneten tricyclischen Enons **312** ($n = 1$, $R^1 = \text{Alkynylrest}$). Hergestellt werden soll diese Verbindung aus dem *N*-alkylierten Lactam **313** (Abbildung **57a**). Als potenziell nutzbare und interessante Synthesebausteine können demnach die generellen Strukturen **314**, **315** und **316** angestrebt werden (Abbildung **57b**).

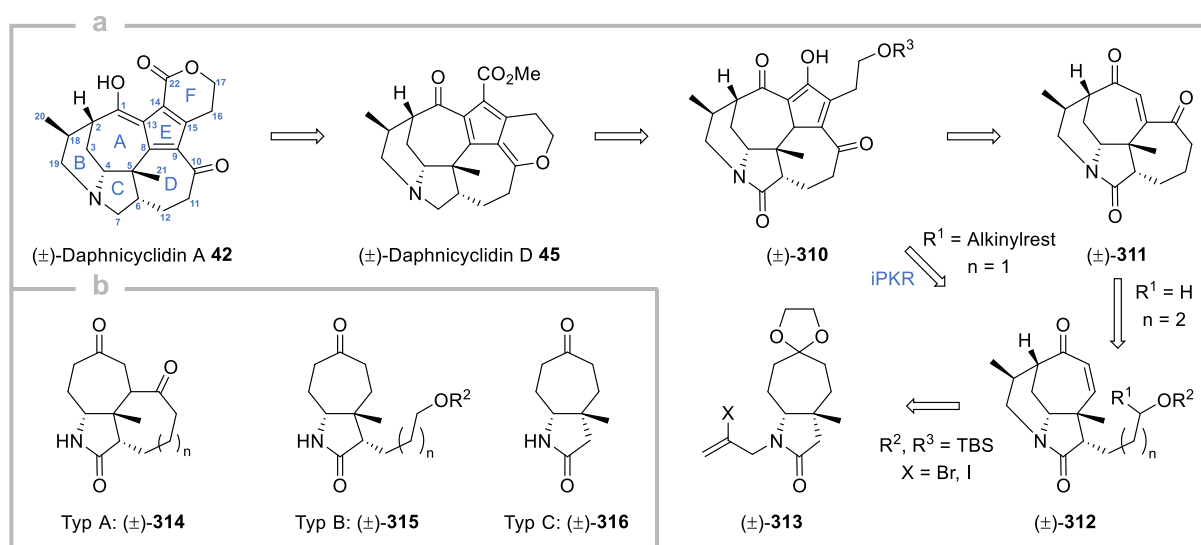


Abbildung 57. a, Mögliche Retrosynthese; **b**, Ableitungen von drei Typen (A-C) von *cis*-Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-6-onen als angestrebte Zielkörper.

Im vorherigen Kapitel wurden bereits einige Methoden vorgestellt, die einen generellen Zugang zu ähnlichen Strukturmotiven bieten.¹⁶⁸ Eine weitere bislang gänzlich unerforschte Möglichkeit, diesen Grundkörper zugänglich zu machen, stellt die intramolekulare aza-DE MAYO-Reaktion dar (siehe Abbildung **37** in Kapitel 2.4).¹⁶⁹ Die auf diesem Wege synthetisierbaren Verbindungen der generellen Struktur **319** könnten durch die Etablierung

¹⁶⁷ (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 975–977; (b) Khand, I. U.; Know, G., R.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977–981; (c) Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 2–14.

¹⁶⁸ Bei diesen handelt es sich zum einen um die aza-COPE/MANNICH-Cyclisierung zum Aufbau von Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-4-onen wie z.B. **93** und **98** und zum anderen um die Ringexpansion von Hexahydroindol-2,5-dionen zu den entsprechenden Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-2,5-dionen wie z.B. **114** und **116**.

¹⁶⁹ Ein detaillierter Überblick über die bislang mit dieser Methodik hergestellten Struktur motive ist ebenfalls im vorherigen Kapitel beschrieben.

einer chemoselektiven Reduktion des Acylenaminstrukturmotivs Verbindungen der Struktur **318** den Weg zu dieser Substanzklasse ebnen und so die Körper **314-316** herstellbar machen. Die Acylenamine sollten sich aus den polycyclischen C7-oxidierten Produkten der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion **319** herstellen lassen, welche selbst auf die zugehörigen vinylogenen Imide **320** zurückgeführt werden könnten. Schlüsselverbindung zu deren Herstellung wären also primäre Homoallylamine der generellen Struktur **321** (Abbildung 58).

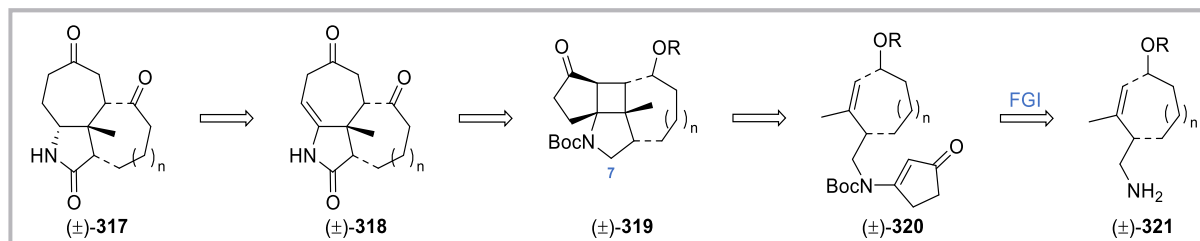


Abbildung 58: Mögliche Retrosynthese zur Darstellung der in Abbildung 57b angestrebten drei *cis*-Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-6-one **314**, **315** und **316**.

Die für die Untersuchung der aza-DE MAYO-Reaktion benötigten primären Homoallylamine **322,326** sollten sich auf acyclische β,γ -ungesättigte Ester **323** und cyclische β,γ -ungesättigte Ester **325**, **327** durch Umwandlung funktioneller Gruppen (*Functional Group Interconversion*, FGI) zurückführen lassen. Die acyclischen Beispiele könnten z.B. durch dekonjugierende Alkylierung¹⁷⁰ der korrespondierenden α,β -ungesättigten Ester **324** hergestellt werden. Der HAGEMANN-Ester **327** selbst ist kommerziell verfügbar¹⁷¹, kann aber auch, genauso wie eine Vielzahl von Derivaten, in großen Mengen synthetisiert werden.¹⁷² Ein Zugang zu großen Mengen des 7-Ringanalogons **325** ist durch DIXON und Mitarbeiter geebnet worden^{173,174} und sollte sich ebenfalls auch zur Darstellung von weiteren Derivaten nutzen lassen (Abbildung 59a und 59b).

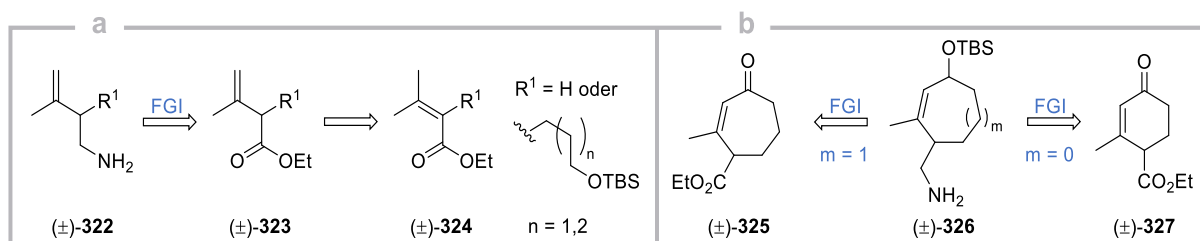


Abbildung 59: a, Retrosynthese zur Darstellung der acyclischen Homoallylamine; b, Retrosynthese der cyclischen Homoallylamine ($n = 0, 1$).

¹⁷⁰ Für Literaturbeispiele siehe: (a) Rathke, M. W.; Sullivan, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4249–4252. (b) Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2433–2436. (c) Kende, A. S.; Toder, B. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 163–167.

¹⁷¹ Der HAGEMANN-Ester kann z.B. bei BLDpharm unter der CAS-Nummer 487-51-4 für 59.00 € pro 100 g erworben werden. Siehe hierzu: <https://www.bldpharm.com/products/487-51-4.html> (Stand 31.05.2026).

¹⁷² Für eine Übersicht zu Herstellungs- und Anwendungsmöglichkeiten siehe: Pollini, G. P.; Benetti, S.; Risi, C. de; Zanirato, V. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2775–2802.

¹⁷³ Michaelides, I. N.; Darses, B.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 664–667.

¹⁷⁴ Shi, H.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Jakubec, P.; Nguyen, Q. N. N.; Paton, R. S.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 17755–17758.

3.2 Zielsetzung

Aus der Strukturanalyse und der daraus hervorgegangen retrosynthetischen Analyse lassen sich also die folgenden drei zentralen Fragen dieser wissenschaftlichen Arbeit stellen:

1. *Kann ein allgemeiner und synthetisch nutzbarer Pfad zu den benötigten vinylogenen Imiden etabliert werden?*
2. *Ist es möglich, mit Hilfe einer Variante der intramolekularen aza-DE MAYO-Reaktion einen Zugang zu cis-anellierten Octahydrocyclohepta[b]pyrrolonen herzustellen?*
3. *Können diese Körper für die Synthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden genutzt werden?*

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Aufbau eines ABC-tricyclischen Ringsystems

Einleitend sollte die aza-DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Amids **332** zur Darstellung des 1,5-Ketoimins **333** dazu genutzt werden, ein AC-bicyclisches Ringsystem aufzubauen. Ausgehend von kommerziell verfügbarem Isoprenol **328** wurde das literaturbekannte flüchtige Homoallylbromid **329**¹⁷⁵ hergestellt, welches unter den Bedingungen von DIELTIENS *et al.*¹⁷⁶ und SAULNIER *et al.*¹⁷⁷ in das Ammoniumsalz **330** überführt werden konnte. Die Kondensation mit Cyclopentan-1,3-dion **331**¹⁷⁸ lieferte das für die Photochemie benötigte vinyloge Amid **332** mit einer moderaten Ausbeute von 57%. Die anschließende aza-DE MAYO-Reaktion lieferte das 1,5-Ketoimin **333** als empfindliches Rohprodukt (Abbildung 60a). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des Edukts **332** und Produkts **333** zeigt deutlich, dass das vinyloge Amid **332** mit seinem Absorptionsmaximum ($\lambda_{\text{max}} = 262$) im eingestrahlten Bereich (quasi-monochromatische Niederdruck-UVC-Lampen mit einem 90%igen Output einer Wellenlänge von 254 nm) absorbiert (Abbildung 60b).

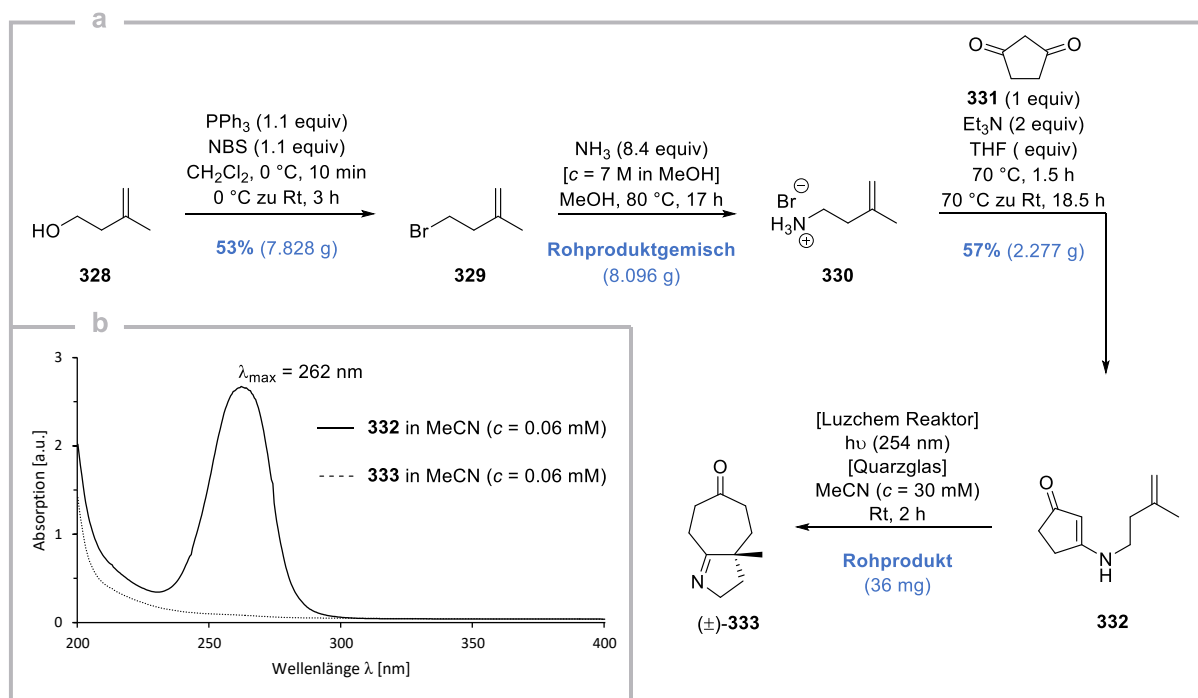


Abbildung 60: a, Synthesesequenz der ersten Generation; b, UV/Vis-Spektrum von **332** und **333**.

Das erhaltene 1,5-Ketoimin **333** stellte sich als sehr empfindlich gegenüber klassischer Säulenchromatographie über Kieselgel¹⁷⁹ heraus und wurde aus diesem Grund über desaktiviertem Kieselgel oder basischen Aluminiumoxid aufgereinigt. Die nächste syntheseswissenschaftliche Herausforderung stellte die chemoselektive Reduktion des Iminstrukturmotivs in Anwesenheit des Ketons dar. Die Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) und Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) und einer

¹⁷⁵ (a) Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1536–1539; (b) Ghosh, A. K.; Tomaine, A. J.; Cantwell, K. E. *Synthesis* **2017**, 49, 4229–4246.

¹⁷⁶ Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; Masschelein, K.; Hennebel, G.; van der Jeught, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4295–4303.

¹⁷⁷ Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthi, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 397–399.

¹⁷⁸ Cyclopentan-1,3-dion **331** kann auch als vinyloge Carbonsäure aufgefasst werden. Für diese Verbindung **331** wird in Wasser ein pK_s -Wert von 5.23 angegeben. Siehe hierzu: Wong, F. M.; Keeffe, J. R.; Wu, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3561–3564.

¹⁷⁹ Für analoge Beobachtungen siehe: Roupay, A. J. A.; Baker, J. R. *RSC Adv.* **2013**, 3, 10650.

Wasserstoffatmosphäre führte zu keiner Produktbildung. Lediglich der Einsatz des ADAM-Katalysators (PtO_2)¹⁸⁰ unter einer Wasserstoffatmosphäre führte zur Bildung eines Produkts, welches sich als das polycyclische Halbaminal **335** herausstellte. Diese Reaktion konnte jedoch nur mit einer nicht zufriedenstellenden Ausbeute von 27% realisiert werden. Weiterhin sollte der Einsatz des teuren Platin(IV)oxid (PtO_2), wenn möglich, vermieden werden (Abbildung 61).

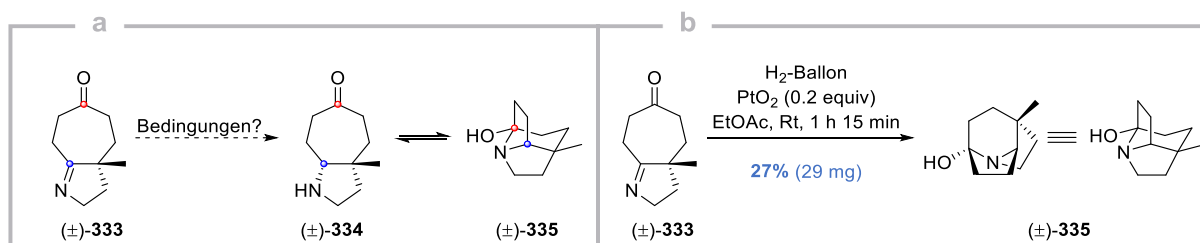


Abbildung 61: a, Geplante chemoselektive Reduktion des 1,5-Ketoimins **33**; b, Erstes erfolgreiches Experiment unter dem Einsatz von PtO_2/H_2 .

Ein wesentlicher Nachteil der in Abbildung 60 illustrierten Syntheseroute stellt neben den großen Mengen des als Koppelprodukt anfallenden Triphenylphosphinoxids auch die säulenchromatographische Aufreinigung des flüchtigen Bromids **329** dar. Der sich anschließende Einsatz der methanolischen Ammoniak-Lösung stellte aufgrund der korrodierenden Eigenschaften ebenfalls ein Problem dar, weil die verwendeten Dichtungen des Druckrohrgefäßes nach jedem Einsatz ausgetauscht und erneuert werden mussten.

Um Ressourcen zu sparen und eine skalier- und reproduzierbare Syntheseroute zu etablieren, wurde kommerziell verfügbares Isoprenol **328** in einer hervorragenden Ausbeute von 93% in das Mesylat **336**¹⁸¹ überführt, welches anschließend durch den Einsatz von Natriumazid (NaN_3) in das Homoallylazid **337** überführt werden konnte. Die Reduktion dieser Verbindung mit LiAlH_4 lieferte eine Rohlösung des Homoallylamins **338**¹⁸² in Diethylether, welches darauffolgend der Kondensation mit Cyclopentan-1,3-dion unterzogen werden konnte. Diese dreistufige Sequenz konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 56% im Multigrammmaßstab über drei Stufen realisiert werden. Das erhaltene vinyloge Amid **332** wurde dann durch die Umsetzung mit einem Gemisch aus DMAP, Boc_2O und Et_3N in Dichlormethan in das vinyloge Imid **339** überführt, welches als Vorläufer für die geplante unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion dienen sollte (Abbildung 62).

Zu diesem Zweck sollte weiterhin getestet werden, welchen Einfluss unterschiedliche Reaktorsysteme auf die geplante Transformation haben sowie ein Vergleich der Praktikabilität dieser Reaktortypen aufgestellt und diskutiert werden. Getestet werden sollten die in der Arbeitsgruppe bereits etablierten Batchreaktoren der Firma Luzchem, ein ebenfalls kommerziell verfügbares Tauchreaktorsystem, das zuvor noch keinen Einsatz finden konnte sowie ein eigens zusammengestellter Durchflussreaktor, welcher in Anlehnung an die Arbeiten von BOOKER-MILBURN *et al.*^{183,184} und RUTJES *et al.*¹⁵⁶ in Zusammenarbeit mit der Glasbläserei, der Elektronikwerkstatt und der Technikabteilung konstruiert und gebaut wurde (Abbildung 63).

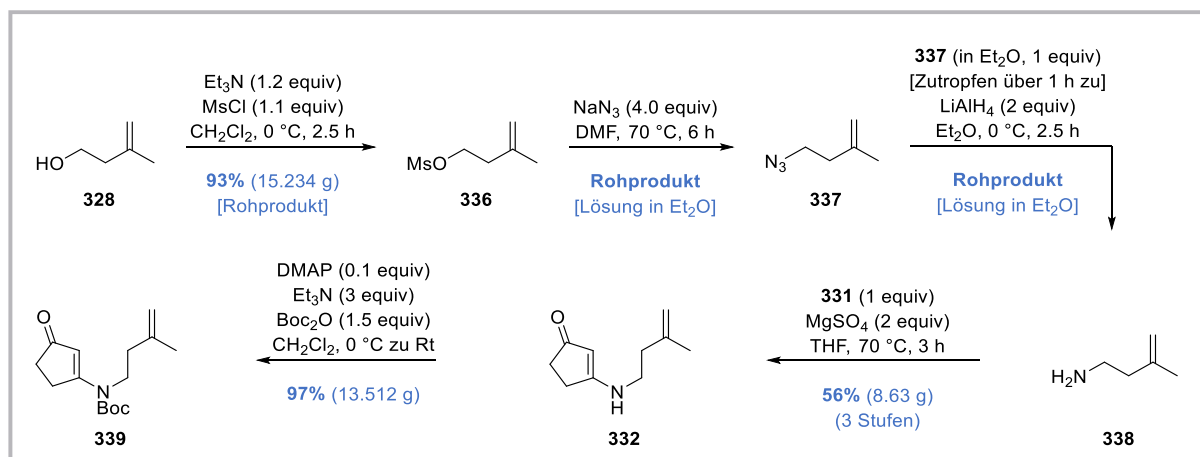
¹⁸⁰ Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.

¹⁸¹ Mesylat **336** ist literaturbekannt. Für die Herstellung siehe: Schramm, Y.; Takeuchi, M.; Semba, K.; Nakao, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12215–12218.

¹⁸² Das Homoallylamin **338** kann für einen Preis von 274.00 € pro 1 g bei BLDpharm unter der CAS-Nummer 13296-27-0 erworben werden. Siehe hierzu: <https://www.bldpharm.com/products/13296-27-0.html> (Stand 31.05.2026).

¹⁸³ Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558–7564.

¹⁸⁴ Maskill, K. G.; Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Alder, R. W.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1499–1502.



Das vinyloge Imid **339** wurde anschließend in unterschiedlichen Reaktorsystemen der geplanten photochemischen Transformation unterworfen. Zu diesem Zweck wurde die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion in einem Batchreaktor der Firma Luzchem (Abbildung **63a**), einem selbstkonstruierten Durchflussreaktor (Abbildung **63b** und **63c**) und einem Tauchreaktor der Firma Photochemical Reactors Ltd. 2007-2021 getestet (Abbildung **63d**).



Abbildung 63: In dieser Arbeit verwendete Reaktorsysteme; **Foto a**, LZC-4V Photoreaktor der Firma Luzchem; **Foto b**, Verschließbare Hülle zum Schutz vor Strahlung; **Foto c**, Durchflussreaktorsystem; **Foto d**, Tauchreaktor mit interner Lichtquelle.

Sowohl der Einsatz eines Batchreaktors der Firma Luzchem¹⁸⁵ als auch der in Anlehnung an die Arbeiten von BOOKER-MILBURN *et al.*^{183,184} und RUTJES *et al.*¹⁵⁶ konstruierte Durchflussreaktor¹⁸⁶ konnten das gewünschte tricyclische Photoprodukt **340** mit einer sehr guten Ausbeute von 75% bzw. 69% liefern. Lediglich der Einsatz des Tauchreaktors¹⁸⁷ lieferte ein nicht voneinander separierbares Gemisch der Produkte **340** und **341** (Abbildung **64a**). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des vinylogen Imids **339** und des tricyclischen Ketons **340** zeigt deutlich, dass das vinyloge Imid **339** mit seinem Absorptionsmaximum ($\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$) im eingestrahlten Bereich (quasi-monochromatische Niederdruck-UV-C-Lampen mit einem 90%igen Output einer Wellenlänge von 254 nm) absorbiert und das Produkt **340** lediglich eine sehr schwache Absorption aufweist (Abbildung **64b**).

¹⁸⁵ Der LZC-Photoreaktor der Firma Luzchem ist unter dem Link: <https://luzchem.com/products/luzchem-lzc-photoreactor> für einen Preis von 8560.00 € erhältlich (Abrufdatum: 31.05.2026).

¹⁸⁶ Für Details zu dem Aufbau, den einzelnen Bauteilen und dem Pumpensystem siehe: Kapitel 7.1.3 Photochemische Experimente.

¹⁸⁷ Der Tauchreaktor der Firma Photochemical Reactors Ltd. 2007-2021 ist unter dem Link: www.photochemicalreactors.co.uk/html/prices-and-ordering.html erhältlich (Abrufdatum: 31.05.2026).

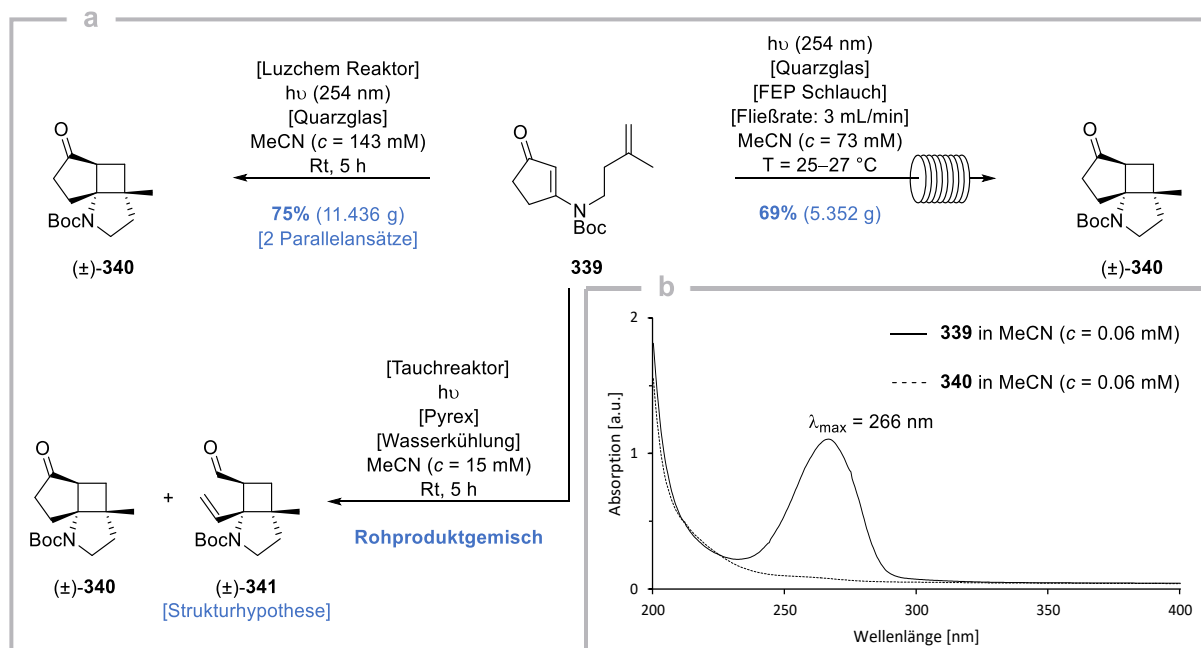


Abbildung 64: a, Vergleich der photochemischen Umsetzung in unterschiedlichen Reaktorsystemen; b, Vergleich der UV/Vis-Spektren von **339** und **340**.

Die vermutliche Bildung des vermeintlichen Aldehyds **340** lässt sich auf eine sekundäre Photoreaktion zurückführen. Die Lichtquelle dieses verwendeten Reaktorsystems emittierte ein Gemisch verschiedener Wellenlängen und kein annähernd monochromatisches Licht. Vermutlich ist der Einsatz dieser häufig eingesetzten Tauchreaktoren in Kombination mit den eingesetzten Lampen auch die Ursache für von anderen Arbeitsgruppen beobachtete etwaige durch photochemische Sekundärreaktionen verursachte Zersetzungen¹⁸⁸.

In Abbildung 65a ist die Bildung des vermutlich gebildeten bicyclischen Aldehyds **341**¹⁸⁹ aus dem tricyclischen Keton **340** skizziert. Eine vereinfachte Mechanismushypothese ist in Abbildung 65b dargestellt. Die photochemische Bestrahlung eines cyclischen Ketons **342** mit Licht einer geeigneten Wellenlänge führt zu dessen Anregung (S_1^* oder T_1^*). Im Fall der beobachteten NORRISH Typ II Reaktion¹⁹⁰ kommt es zu einer homolytischen Bindungsspaltung unter Ausbildung eines Biradikals **344**. Ein anschließender 1,5-Wasserstoffatomtransfer (1,5-HAT, engl. *Hydrogen Atom Transfer*) liefert dann den γ,δ -ungesättigten Aldehyd **345**.

Ein Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des tricyclischen Ketons **340** in Reinform und des als Rohprodukt erhaltenen Gemischs des vermeintlichen bicyclischen α -chiralen γ,δ -ungesättigten Aldehyds **341** und des tricyclischen Ketons **340** ist in Abbildung 65c dargestellt.

In dem ^1H -NMR des Rohproduktgemischs sind die charakteristischen Signale des Aldehydstrukturmotivs (9.92 ppm, violetter Pfeil) und die des endständigen Alkens (dd, 5.08 ppm, dd, 5.15 ppm und dd, 5.72 ppm, hellblauer und hellgrüner Pfeil) zu erkennen. Versuche, das Gemisch durch händische Säulenchromatographie zu trennen, konnten nicht gelingen und führten zusätzlich zu einer Epimerisierung des α -chiralen Aldehyds **341**.

¹⁸⁸ BAKER und Mitarbeiter veröffentlichten eine Methodik zur *in situ* Reduktion der primären Photoprodukte, um nicht näher spezifizierte Zersetzungen durch sekundäre Photoreaktionen zu unterbinden. Siehe hierzu: Tedaldi, L. M.; Baker, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 811–814.

¹⁸⁹ Die Verbindung **341** konnte nicht in Reinform isoliert werden. Es handelt sich lediglich um eine anhand des ^1H -NMR-Spektrums abgeleitete Strukturhypothese.

¹⁹⁰ Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature*, **1937**, *140*, 195–196.

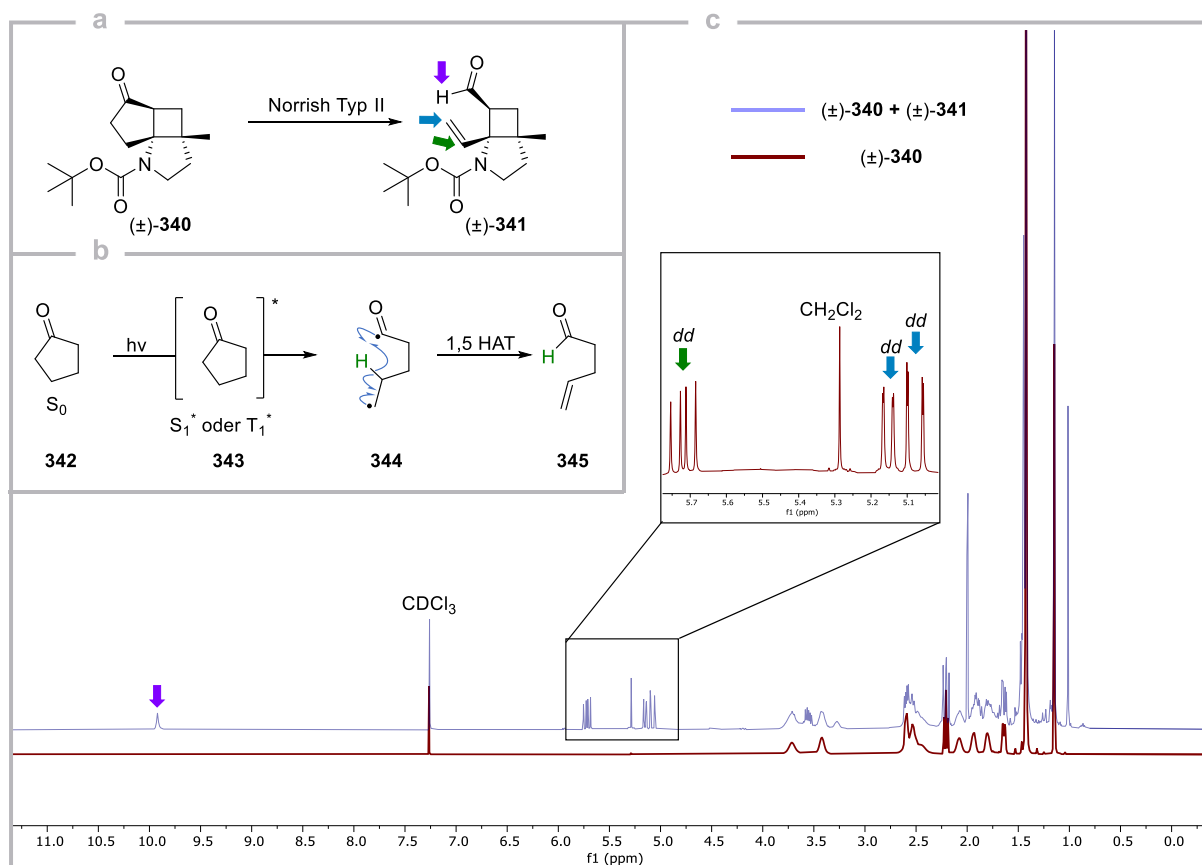


Abbildung 65: a, Photochemische Sekundärreaktion des tricyclischen Ketons **340** zum bicyclischen Aldehyd **341**; b, Vereinfachte Mechanismushypothese dieser NORRISH Typ II Reaktion; c, Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des reinen tricyclischen Ketons (unten, rot) und der Rohproduktmischung aus dem tricyclischen Keton **340** und dem Aldehyd **341** (oben, hellviolett).

Nach der erfolgreichen Etablierung einer robusten Syntheseroute zur Darstellung des Cyclobutans **340** wurde zunächst das bereits zuvor auf direktem Wege hergestellte 1,5-Ketoimin **333** durch eine Umsetzung mit Trifluoressigsäure generiert. Dieses konnte erstmalig durch den Einsatz von Platin(IV)oxid unter einer Wasserstoffatomsphäre das überbrückte Halbaminale **335**¹⁹¹ mit einer schlechten Ausbeute von 27% liefern. Diese schlechte Ausbeute und der hohe Preis des eingesetzten Katalysators erforderten eine alternative Syntheseroute zur Darstellung dieser Verbindung. Glücklicherweise konnte in Anlehnung an die Arbeiten von BACH *et al.*^{192,193} eine erste Testreaktion ein Gemisch des Halbaminals **335** und des Boc-geschützten 1,5-Ketoamins **346** liefern. Im Kontext dieser Transformation wurden das Cyclobutan **340** und 1.3 Äquivalente Triethylsilan in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 20 Äquivalenten Trifluoressigsäure und die Reaktion wurde für 24 h gerührt. Der Einsatz einer größeren Menge an Trifluoressigsäure und das Auftauen auf Raumtemperatur ermöglichten es, das Halbaminale **335** im Grammmaßstab zugänglich zu machen (Abbildung **66a**).¹⁹⁴ Eine mögliche Erklärung für den Erfolg dieser Transformation könnte in der erhöhten Elektrophilie des intermediär gebildeten *N*-Acyliminiums **347** im Vergleich zu dem protonierten Imin begründet liegen (Abbildung **66b**).

¹⁹¹ Für die Bildung von Halbaminale bei 4-Aminocycloheptan-1-onen siehe: (a) Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H.; Henryon, V.; Soulié, J.; Lallemand, J.-Y. *Synlett* **1992**, 357–359.; (b) Justice, D. E.; Malpass, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2559–2564.

¹⁹² Brimiouille, R.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12921–12924.

¹⁹³ Der Einsatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führte nicht zur Bildung des Halbaminals **335**.

¹⁹⁴ Die Zugabereihenfolge der Reagenzien ist für ein Gelingen der Reaktion von entscheidender Bedeutung.

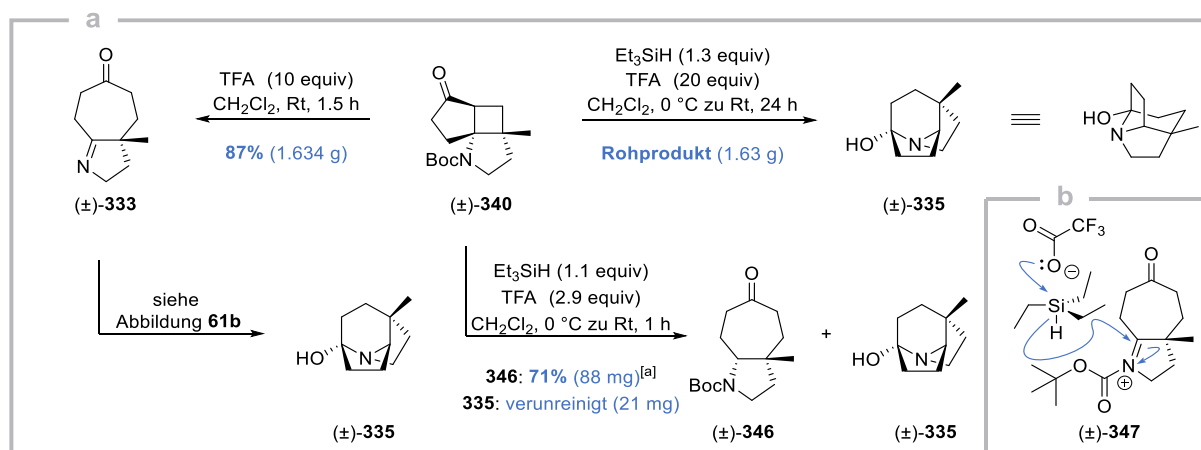


Abbildung 66: a, Ergebnisse der Fragmentierung des tricyclischen Cyclobutans **340**; [a] Produkt **346** ist mit 2%w/w CH_2Cl_2 kontaminiert; b, Ausschnitt eines hypothetischen Reaktionsmechanismus.

Mit dem Halbaminale **335** in der Hand konnten nun verschiedene Alkylierungsreagenzien ($\text{X} = \text{I}, \text{OTf}$) dazu genutzt werden, *N*-substituierte *cis*-anellierte Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-6-one (**349–356**) in sehr guten Ausbeuten von 69–88% zu generieren (Abbildung 67a und 67b.). Nachfolgend wurden mit den Verbindungen **350**, **351** und **352** erste Versuche, ein ABC-tricyclisches Ringsystem aufzubauen, unternommen. Es zeigte sich jedoch, dass jegliche Versuche einer Pd(0)-katalysierten Enolat-Alkenylierung¹⁹⁵ von **350** und **351** lediglich zu undefinierten Zersetzungen führten.¹⁹⁶

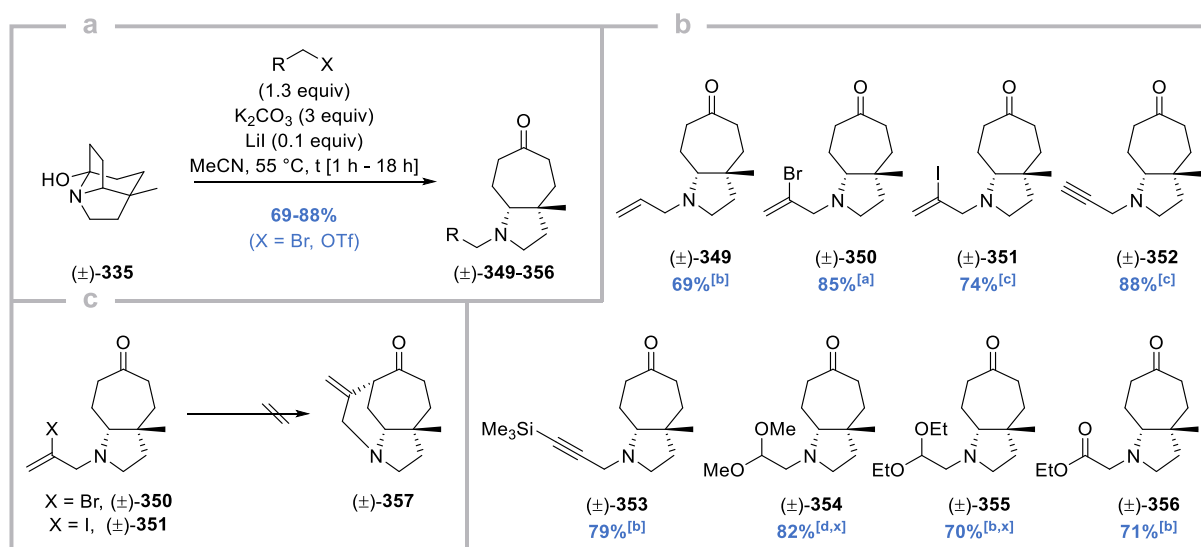


Abbildung 67: a, Schema der *N*-Alkylierung des polycyclischen Halbaminals **335**; b, Substratspektrum dieser *N*-Alkylierung. [a] Vollständig charakterisiert: **350** [b] ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren vorhanden: **349**, **353**, **355** und **356** [c] Lediglich ^1H -NMR vorhanden: **351** [d] ^1H -, ^{13}C - und HSQC-NMR vorhanden: **354** [x] Zur Synthese dieser Verbindung wurde das zugehörige Triflat als *N*-Alkylierungsmittel verwendet und auf die Zugabe von Lithiumiodid wurde verzichtet; c, Gescheiterte Pd(0)-katalysierte Enolat-Alkenylierung.

¹⁹⁵ Für einen Übersichtsartikel zu Palladium- und Nickel-katalysierten Enolat Alkenylierungen siehe: Ankner, T.; Cosner, C. C.; Helquist, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1858–1871.

¹⁹⁶ Erfolglos getestet wurden die Reaktionsbedingungen nach: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhOH , $t\text{-BuOK}$, THF (Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461–5464.) (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhONa , THF (Zhong, J.; Chen, K.; Qiu, Y.; He, H.; Gao, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3741–3745).

Ein Versuch, das Keton durch Behandlung mit TBSOTf und Triethylamin in den Silylenolether zu überführen, mündete in der Bildung des quartären Ammoniumsalzes **359**, welches aus der intramolekularen Addition des tertiären Amins an das C-Atom des Oxocarbeniumions resultierte (Abbildung **68a**). Das zugehörige ^1H - ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum dieser Verbindung **359**¹⁹⁷ ist in Abbildung **68b** illustriert. Markant sind zum einen das Halbaminal C-Atom (grüner Pfeil, ^{13}C -NMR) und zum anderen das Quartett der CF_3 -Gruppe des Anions (violetter Pfeil, ^{13}C -NMR).

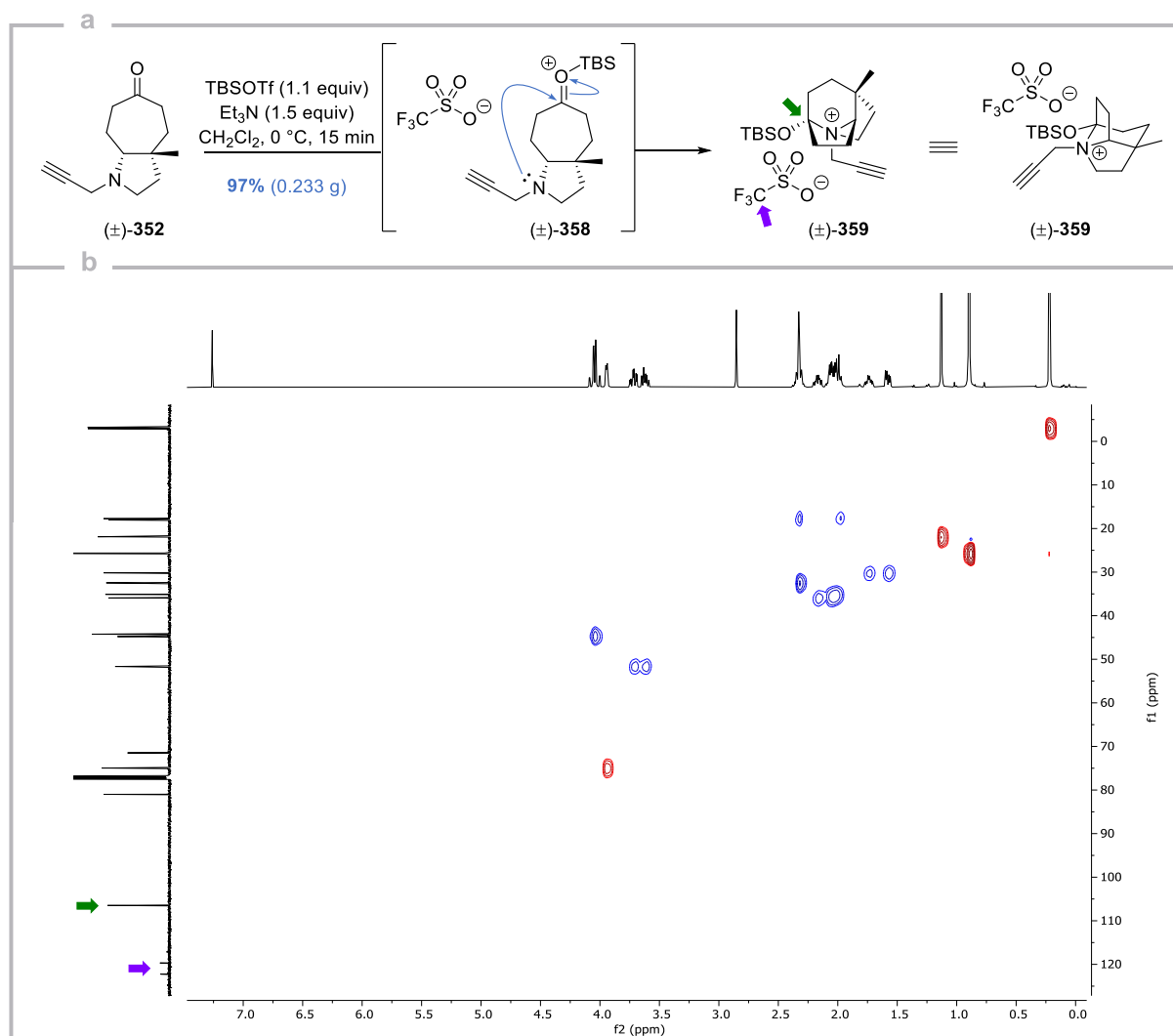


Abbildung 68: a, Bildung des quartären Ammoniumsalzes **359** bei dem Versuch, einen Silylenolether zu synthetisieren. b, ^1H - ^{13}C -HSQC-NMR-Spektrum des quartären Ammoniumsalzes **359** in CDCl_3 gemessen bei 500 MHz, 125 MHz.

¹⁹⁷ Die Charakterisierung erfolgte lediglich anhand von 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie. Für experimentelle Details und die genaue Zuordnung siehe: Kapitel 7.2.1 Synthese der *cis*-konfigurierten Octahydrocyclohepta[b]pyrrolone und Kapitel 8: Spektrenanhang.

Um die Nukleophilie des freien Amins **350** zu blockieren, sollte ein Strategiewechsel erfolgen. Hierzu sollte das *tert*-Butylcarbammat **340** in einer Ru(VIII)-vermittelten CH-Oxidation^{198,199} in das Imid **360** überführt werden. Die geplante Reaktion konnte mit einer hervorragenden Ausbeute von 96% im 5 g Maßstab erfolgen.²⁰⁰ Die Übertragung der zuvor etablierten Bedingungen zur direkten retro-MANNICH-Fragmentierung und sich anschließender Reduktion des *in situ* gebildeten *N*-Acyliminiumions unter der Verwendung einer Kombination aus Triethylsilan und Trifluoressigsäure führte jedoch nur zu einem unvollständigen Umsatz. Weiterhin konnte das gewünschte Produkt **316** nur mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 gemeinsam mit dem unerwünschten Diastereomer **366** erhalten werden (Abbildung **69c**). Im Anschluss wurde auf dieser experimentellen Beobachtung basierend dazu übergegangen, einen zweistufigen Prozess zu etablieren. Zunächst wurde die durch Trifluoressigsäure induzierte retro-MANNICH-Fragmentierung durchgeführt, um das *N*-Acylenamin **361** als Rohprodukt zu erhalten. Hierbei sei anzumerken, dass es im Verlauf der Reaktion zunächst zur Spaltung der Boc-Gruppe unter Bildung des tricyclischen Lactams **363**²⁰¹ kommt. Weiterhin lassen sich nach beendeter Reaktion zwei weitere schwache Produktpots auf dem Dünnschichtchromatogramm beobachten, bei denen es sich vermutlich um die beiden diastereomeren Produkte **364** und **365**²⁰² handelt (Abbildung **69b**). Um die geplante *N*-Alkylierung durchzuführen, war es nun notwendig, das Keton in Form eines Ketals **362** zu maskieren. Die Reaktion konnte durch die Verwendung einer Kombination aus Ethylenglykol und katalytischen Mengen an Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) in Gegenwart von Triethylorthoformat²⁰³ erfolgreich mit einer hervorragenden Ausbeute von 65% über drei Stufen durchgeführt werden (Abbildung **69a**).²⁰⁴

¹⁹⁸ (a) Djerassi, C.; Engle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3838; (b) Ashby, E. C.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.

¹⁹⁹ Für Anwendungsbeispiele siehe: (a) Yoshifuji, S. Tanaka, K.-I.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3873–3878; (b) Oliviera, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646–6652; (c) Miranda, L. S. M.; Vasconcellos, M. L. A. *Synthesis*, **2004**, *11*, 1767–1770; (d) Piperno, A.; Chiacchio, U.; Iannazoo, D.; Giofre, S. V.; Romeo, G.; Romeo, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3958–3960; (e) Meng, Z.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11703–11708.

²⁰⁰ Folgende Reaktionsbedingungen führten zu keiner Produktbildung: RuCl₃, NaIO₄, H₂O–MeCN–CCl₄, Rt.

²⁰¹ Eine Charakterisierung dieser Verbindung **363** erfolgte lediglich anhand von 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie.

²⁰² Auf eine Charakterisierung dieser beiden Produkte wurde verzichtet. Für ein ähnliches Beispiel siehe: Marquès, C.; Diaba, F.; Gómez-Bengoña, E.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10516–10522.

²⁰³ Für ähnliche Verfahren ohne den Einsatz von TMSOTf siehe: (a) Firouzabadi, H.; Iranpoorn N.; Karimi, B. *Synlett*, **1999**, 321–323; (b) Kumar, R.; Kumar, D.; Chakraborti, A. K. *Synthesis*, **2007**, 299–303; (c) Ono, F.; Takenaka, H.; Eguchi, Y.; Endo, M.; Sato, T. *Synlett*, **2009**, 487–489.

²⁰⁴ Einleitend wurde eine Kombination aus BTSE und TMSOTf in Dichlormethan verwendet. Diese Reaktion wurde jedoch zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund von schwankenden Ausbeuten, unvollständigem Umsatz und schlechter Reproduzierbarkeit verworfen.

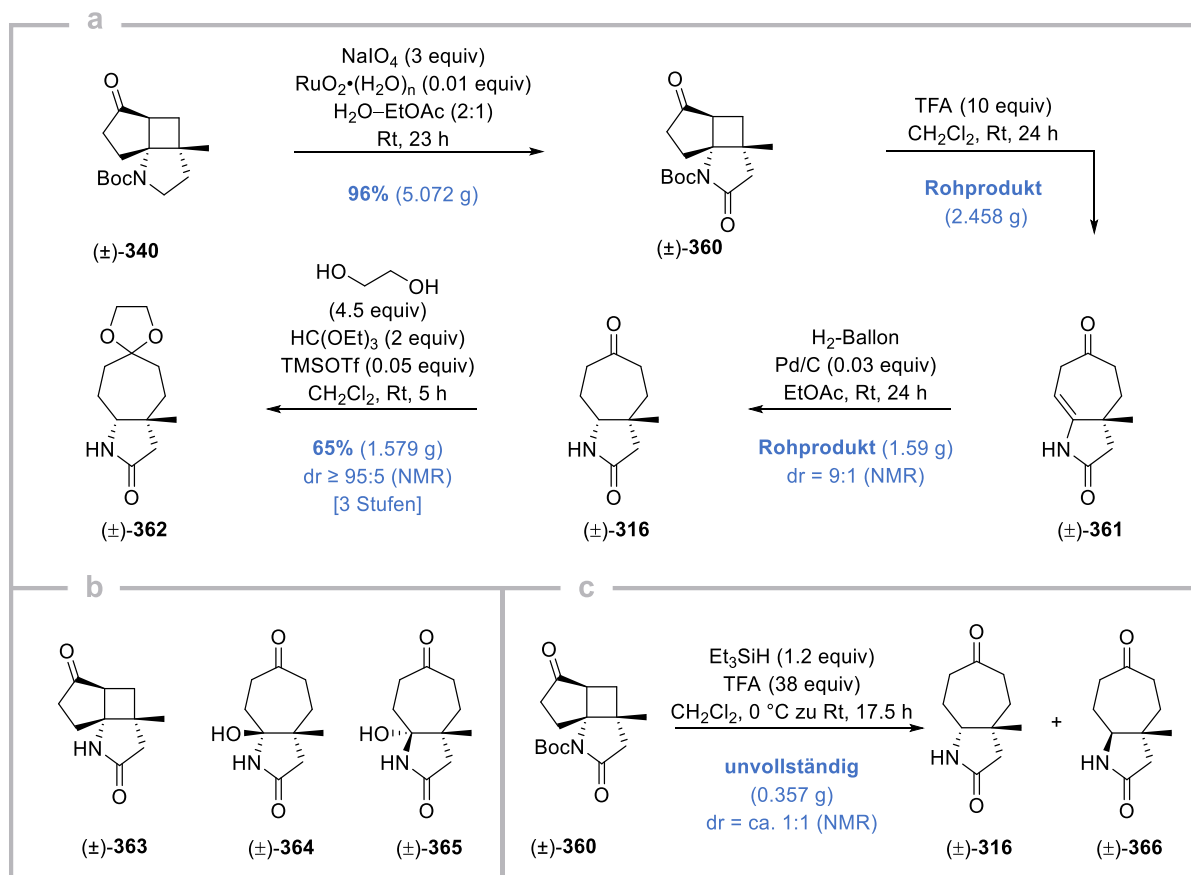


Abbildung 69: a, Syntheschema zur Darstellung des Lactams **362**; b, Mögliche Nebenprodukte der retro-MANNICH Fragmentierung; c, Einstufige Transformation von **340** zu **316** und **366**.

Die nachfolgende *N*-Alkylierung des Lactams mit Allylbromid und Propargylbromid konnte durch den Einsatz von Natriumhydrid als Base in Tetrahydrofuran mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden und lieferte die beiden Verbindungen **367** und **369** (Abbildung 70a). Es sei an dieser Stelle jedoch anzumerken, dass als Nebenprodukt bei beiden Reaktionen das *N*-Acylallenamin **372**²⁰⁵ isoliert werden konnte, welches mithilfe von NMR-Experimenten charakterisiert wurde. Die Bildung dieser Verbindungen könnte im Falle von Propargylbromid durch einen S_N2-artigen Mechanismus erklärt (via. **373**) werden und im Falle des Allylbromids durch eine E1_{cb}-artige Eliminierung (via. **371**) (Abbildung 70b). Die Demaskierung des Ketals konnte in einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran und 5 M wässriger Salzsäure mit guten Ausbeuten durchgeführt werden und lieferte die Ketone **368** und **370**.

²⁰⁵ Für die Charakterisierung dieser Verbindung siehe Kapitel 7.2.2 Synthese eines ABC-tricyclischen Systems **380**.

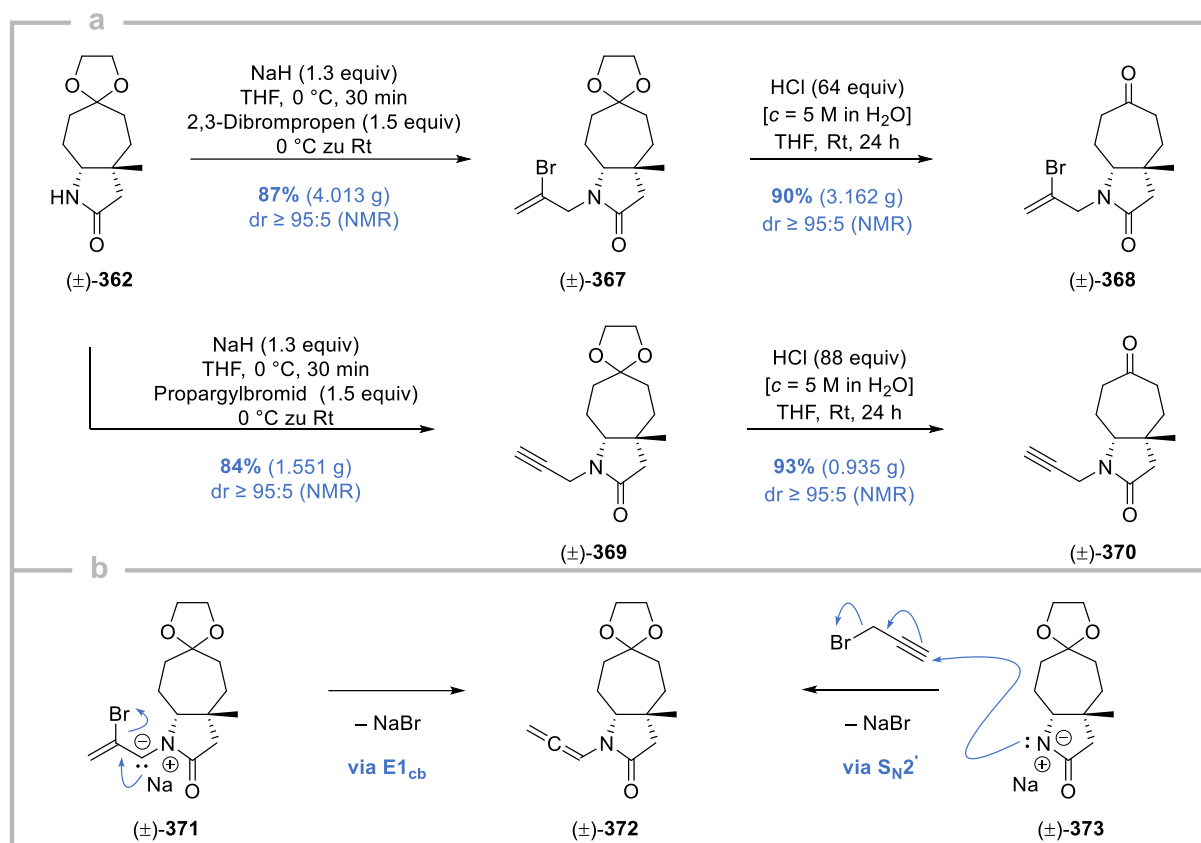


Abbildung 70: a, Darstellung der Cyclisierungsvorläufer **368** und **369**; b, Mechanismushypothese zur Bildung des isolierten Nebenprodukts **372**.

Mit den beiden potenziell cyclisierungstauglichen bicyclischen Lactamen **368** und **369** in der Hand konnten nun erste Versuche zum Aufbau eines ABC-tricyclischen Ringsystems der Daphnycyclidin-Alkaloide erfolgen (Abbildung **71a**).

Die Pd(0)-katalysierte Enolat-Alkenylierung nach den Bedingungen von GAO und Mitarbeitern^{195b} lieferte ausgehend von dem bicyclischen Keton **368** das ABC-tricyclische Keton **374** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 56%. Jedoch konnte auf dieser Stufe das Produkt nicht vollständig von dem zusätzlich anfallenden Triphenylphosphinoxid (TPPO)^{206,207} separiert werden. In einer nachfolgenden diastereoselektiven Reduktion des Ketons mit Natriumborhydrid konnte der tricyclische sekundäre Alkohol **375** mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden.²⁰⁸ In einem Kristallisationsexperiment konnten geeignete Kristalle für eine Einkristallröntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Interessanterweise scheint diese Verbindung in Form eines Konglomerats²⁰⁹ auszukristallisieren. Die Struktur des gemessenen Kristalls ist in Abbildung **71b** dargestellt.

²⁰⁶ Die Separierung des Produkts von in einer Reaktion anfallendem Triphenylphosphinoxid (TPPO) stellt ein bekanntes und gängiges Problem in der Synthesechemie dar. Für mögliche Strategien, das TPPO zu entfernen, siehe: (a) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931–9936. (b) Tamboli, Y.; Kashid, B. B.; Yadav, R. P.; Rafeeq, M.; Yeole, R.; Merwade, A. Y. *ACS Omega*. **2021**, *6*, 13940–13945. (c) Hergueta, A. R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2022**, *26*, 1845–1853. (d) Moschetta, E. G.; Cardinal-David, B.; Dunn, T. B.; Diwan, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2024**, *28*, 2677–2682.

²⁰⁷ Der Anteil des TPPO im isolierten Produkt variierte. Für weiterführende Untersuchungen wäre eine Optimierung dieser Reaktion im Hinblick auf die Isolierung des Reinprodukts angeraten, da dies aus zeitlichen Gründen in dieser Arbeit nicht mehr erfolgen konnte.

²⁰⁸ Die Ausbeutenbestimmung dieser Reaktion erfolgte unter der Annahme des Einsatzes eines Reinprodukts.

²⁰⁹ Die von der Mutterlauge separierten Kristalle wurden anschließend gelöst und es wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +1.387$ ($c = 1$ in CHCl_3) gemessen. Dies lässt auf eine minimale Anreicherung eines Enantiomers schließen.

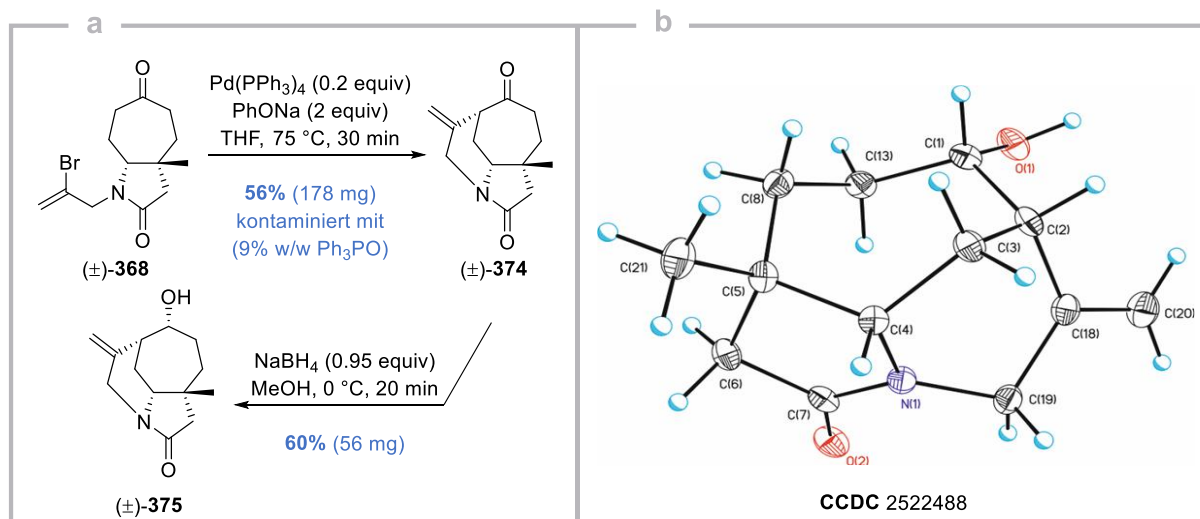


Abbildung 71: a, Synthese des tricyclischen sekundären Alkohols **375**; b, Einkristallröntgenstrukturanalyse von (+)-**375** (CCDC 2522488; Raumgruppe: $P2_12_12_1$, Kristallsystem: orthorhombisch).

Um in einem ersten Testansatz aus dem Keton **374** das Enon **377** herzustellen, wurde zunächst der Versuch unternommen, eine Ketoenolatbildung mit Lithiumdiisopropylamid vorzunehmen und dieses anschließend mit dem MUKAIYAMA-Reagenz²¹⁰ umzusetzen. Dieses Vorhaben scheiterte jedoch unter der Bildung des polycyclischen β -Hydroxylactams **376**, welches aus der intramolekularen Addition des Lactamenolats an die Ketogruppe hervorgeht. Bei einem ersten Versuch, das silylierte α -Hydroxyketon **379** durch eine RUBOTTOM-Oxidation zugänglich zu machen, konnte ebenfalls nur das durch eine MUKAIYAMA-aldolartige-Cyclisierung hervorgehende silylierte β -Hydroxylactam **378** als Rohprodukt erhalten werden (Abbildung 72).

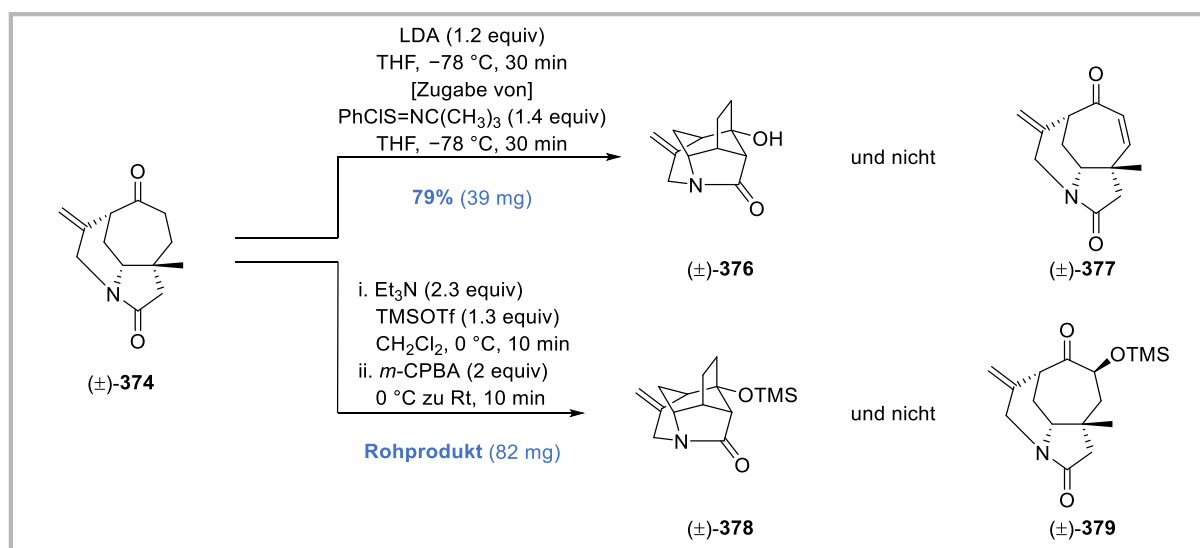


Abbildung 72: Intramolekulare Lactamenolat-Aldoladdition zu dem polycyclischen β -Hydroxylactam **376** bei dem Versuch der Synthese des tricyclischen Enons **377** und MUKAIYAMA-aldolartige Cyclisierung in dem Versuch der Synthese des silylierten α -Hydroxyketons **379**.

²¹⁰ Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-I.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 1250–1251.

Um abschließend eine für die weitere Totalsynthese nutzbare Verbindung zu generieren, wurde das Keton **374** erneut mittels Natriumborhydrid reduziert und der sekundäre tricyclische Alkohol **375** abschließend in den Silylether **380** überführt. Versuche, mit dieser Verbindung durch eine Aldoladdition einen für die Totalsynthese der Daphnicyclidin-Alkaloide nutzbaren Henkel zu installieren, konnten aus zeitlichen Gründen nicht weiterverfolgt werden (Abbildung 73).

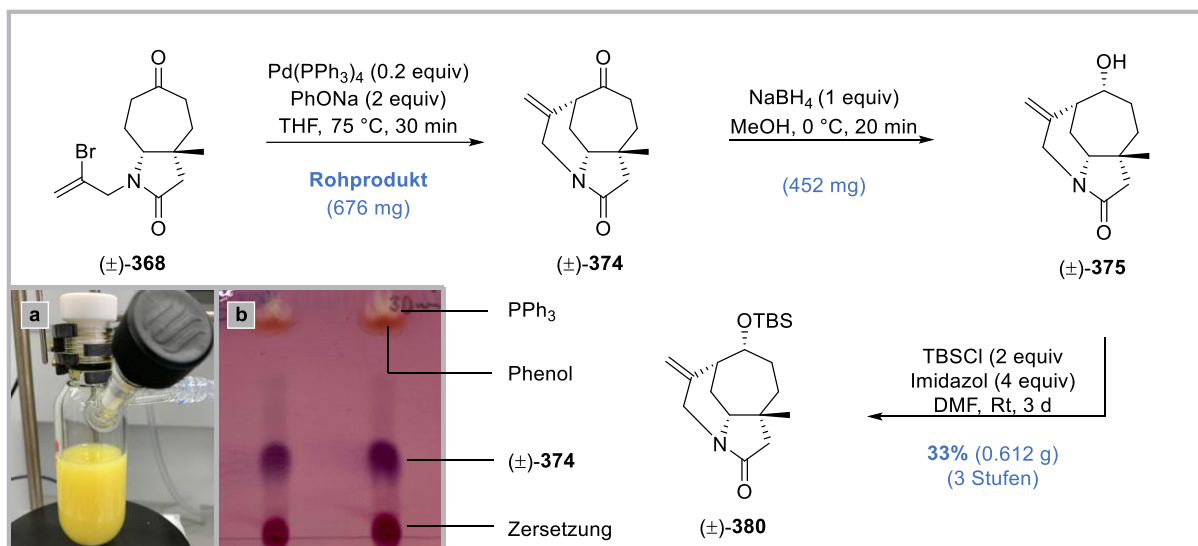


Abbildung 73: Dreistufige Transformation des Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-2,6-dions **368** zu dem tricyclischen sekundären Silylether **380**; **Foto a:** Reaktionssuspension nach Abkühlen auf Raumtemperatur kurz vor der Aufarbeitung; **Foto b:** Dünnschichtchromatogramm dieser Reaktionssuspension vor der Aufarbeitung (Laufmittel: Ethylacetat).

Abschließend wurden noch zwei Testversuche zur Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung mit dem CRABTREE-Katalysator²¹¹ durchgeführt. Im Falle des tricyclischen Ketons **374** konnte ein Gemisch aus einem hydrierten Produkt **381** unbekannter Konfiguration^{212,213} und dem isomerisierten tricyclischen Enlactam **382** beobachtet werden.

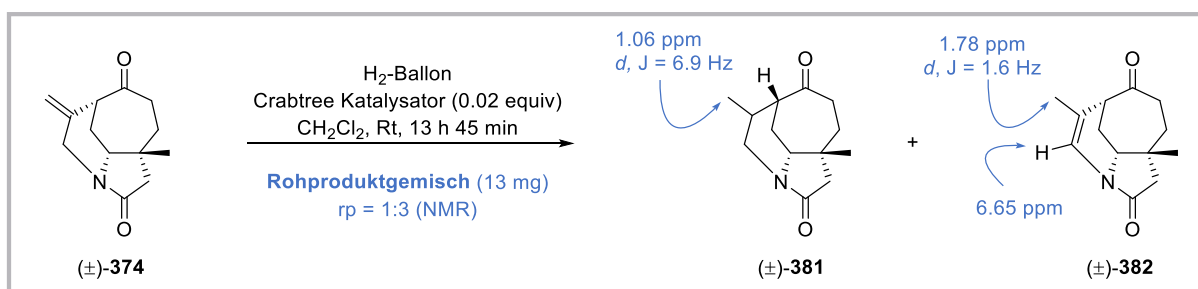


Abbildung 74: Erster Testversuch zur Lactamcarbonylgruppen-dirigierten Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung zum Aufbau des korrekt konfigurierten C20-Chiralitätszentrums.

²¹¹ Crabtree, R. H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *135*, 395–403.

²¹² Das tricyclische Keton **374** wurde als 91%w/w Gemisch verunreinigt mit 9%w/w TPPO eingesetzt.

²¹³ Um die Konstitution aufzuklären, wäre z.B. eine Hydrierung mit Pd/C und Wasserstoff zu dem falschen Diastereomer möglich. Die Spektren könnten dann anschließend verglichen werden.

Ein Versuch, den sekundären Alkohol **375** dieser Transformation zu unterziehen, mündete in der vermeintlichen Isolierung des durch die Isomerisierung der Doppelbindung hervorgehenden Enlactams **386**.^{214,215,216} Nachfolgend ist in Abbildung 75b noch eine stark vereinfachte Mechanismushypothese für die Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung mit dem CRABTREE-Katalysator skizziert. Vermutlich kommt es nach der oxidativen Addition einer nicht weiter spezifizierten Iridiumspezies **387** zu einer reduktiven Eliminierung zu dem beobachteten isomerisierten Produkt **386**. Diese Transformation ist vermutlich mit einigem Optimierungsaufwand verbunden, denn das verwendete Katalysatorsystem scheint äußerst sensibel zu sein. In der Literatur wird z.B. die Inaktivierung der katalytisch wirksamen Spezies **384** durch Überreaktion mit Wasserstoff zu dem trinuklearen Iridium-Hydrid-Cluster **385**^{217,218} beschrieben (Abbildung 76a). Die Konzentration an zu hydrierendem Alken muss also stets gewährleistet sein. Weiterhin wird in anderen Arbeiten auf eine starke Empfindlichkeit des Systems gegenüber Verunreinigungen hingewiesen und es werden teilweise Gemische von Argon und Wasserstoff (geringer H₂-Partialdruck)^{174,219} oder Druckautoklaven (hoher H₂-Partialdruck)²²⁰ für diese Transformation verwendet.

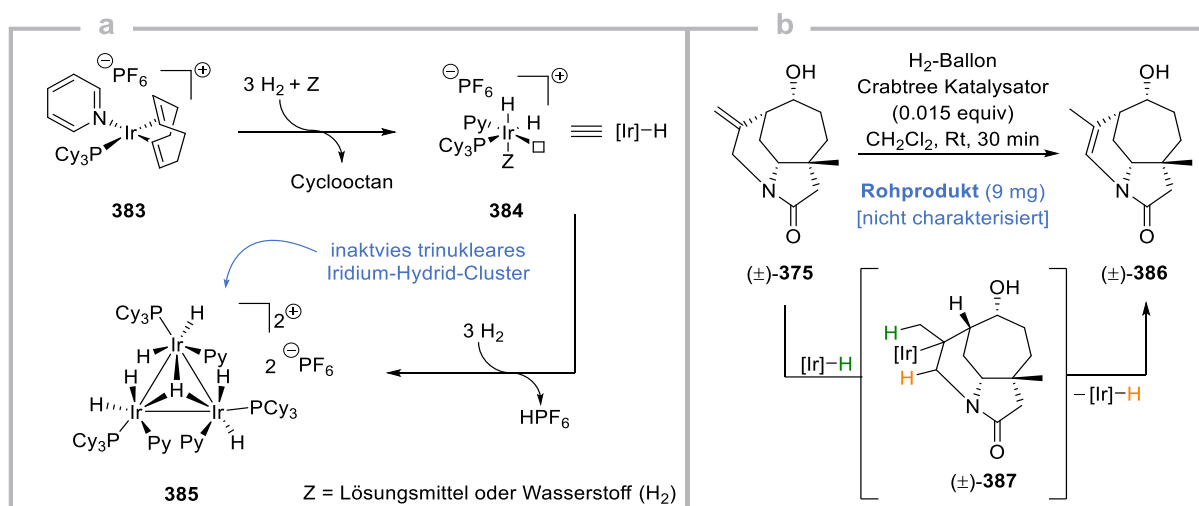


Abbildung 75: a, Aktivierung des CRABTREE-Katalysators **383** und Inaktivierung des Katalysatorsystems durch Bildung des trinuklearen Iridium-Hydrid-Clusters **385**. b, Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung und stark vereinfachte Mechanismushypothese dieser Transformation.

²¹⁴ Für eine analoge Beobachtung im Kontext der Totalsynthese eines Daphniphyllum-Alkaloids siehe Quelle 195a

²¹⁵ Für Doppelbindungsisomerisierung mit dem CRABTREE-Katalysator siehe: Krel, M.; Lallemand, J.-Y.; Guillou, C. *Synlett* **2005**, 2043–2046.

²¹⁶ Es handelt sich lediglich um eine Strukturhypothese. Auf dem Dünnschichtchromatogramm war nur eine neue Verbindung detektierbar, die stark UV-aktiv war.

²¹⁷ Chodosh, D. F.; Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 161, C67–C70.

²¹⁸ Für Review Artikel siehe: (a) Verendel, J. J.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Andersson, P. G. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2130–2169. (b) Helmchen, G. *Chemistry* **2023**, 29, e202301488.

²¹⁹ Für ein Beispiel mit einem anderen Katalysatorsystem siehe: Hugelshofer, C. L.; Palani, V.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 8431–8435.

²²⁰ Kučera, R.; Ellis, S. R.; Yamazaki, K.; Hayward Cooke, J.; Chekshin, N.; Christensen, K. E.; Hamlin, T. A.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 5422–5430.

4.2 Aufbau eines funktionalisierten AB-bicyclischen Systems

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde die Synthese eines photochemischen Vorläufers mit einem passend funktionalisierten Henkel angestrebt. Die Tauglichkeit einer solchen Verbindung sollte in der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion getestet werden, um anschließend herauszufinden, ob die zuvor etablierten Reaktionsbedingungen auf ein solches System übertragen werden können. Das für die dekonjugierende Alkylierung benötigte Alkyljodid **390** konnte erfolgreich durch eine literaturbekannte zweistufige Prozedur hergestellt werden.²²¹ Hierzu wurde zunächst kommerziell verfügbares 1-Brom-3-propanol **388** in den entsprechenden Silylether **389** überführt und anschließend in einer FINKELSTEIN-Reaktion²²² das Bromid durch ein Iodid in Aceton substituiert (Abbildung **76a**). Mit dem Alkylierungsreagenz in der Hand konnte darauffolgend die dekonjugierende Alkylierung des α,β -ungesättigten Esters **391** zum β,δ -ungesättigten Ester **392** durchgeführt werden. Die Reaktion konnte mit einer hervorragenden Ausbeute von 88% im 20 Grammmaßstab durchgeführt werden.²²³ Anschließend wurde der Ester mit Lithiumaluminumhydrid in den Homoallylalkohol **393** überführt. Die Herstellung des benötigten Homoallylamins erfolgte dann unter den zuvor erprobten Reaktionsbedingungen. Hierzu wurde der Homoallylalkohol **393** in das zugehörige Mesylat **394** überführt, welches anschließend in einer nukleophilen Substitution mit Natriumazid in DMF in das korrespondierende Homoallylazid **395** transformiert wurde. Reduktion dieser Verbindung lieferte das benötigte Homoallylamin **396**, welches anschließend in siedendem Dichlormethan mit Cyclopentan-1,3-dion **331** zu dem vinylogenen Amid **397** kondensiert wurde.²²⁴ Im Zuge dieses mildereren Verfahrens konnte keine Abspaltung des primären Silylethers beobachtet werden. DINA TYMANN beobachtete die partielle Abspaltung eines primären propargylischen Silylethers unter den von ihr getesteten Reaktionsbedingungen.^{225,226} Die Synthese des benötigten vinylogenen Imids **398** konnte durch eine Umsetzung mit einer Reagenzienkombination aus Boc₂O und DMAP gelingen und lieferte das Produkt mit einer Ausbeute von 62% über vier Stufen ausgehend von dem Homoallylalkohol **393** (Abbildung **76b**).

²²¹ Nomura, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 119–121.

²²² Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528–1532.

²²³ Die Verwendung des Alkylbromids **389** in der dekonjugierenden Alkylierung führte zu einer nicht tragbaren Ausbeute von 30%, weshalb an dieser Stelle zu Gunsten einer deutlich verbesserten Ausbeute eine weitere Synthesestufe für den Henkel in Kauf genommen wurde.

²²⁴ (a) Die Kondensation in Dichlormethan bei 45 °C führte zu keiner Desilylierung des primären Silylethers. (b) Die Auswertung der zugehörigen NMR-Spektren lässt auf Verbindung **399** als plausible Kontamination schließen. Eine Separierung der beiden Verbindungen ist auf dieser Stufe nicht möglich.

²²⁵ Siehe hierzu: Tymann, D. *Entwicklung einer intramolekularen Alkin-(Aza-)de Mayo Reaktion: Aufbau und Modifikation von Cyclohepta-, Cyclooctadienonen und Cyclohepta[b]indolen*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2019**, S. 36.

²²⁶ Untersucht wurden folgende drei Bedingungen: (a) **331** (2 equiv), PhMe, 120 °C, 17 h (b) **331** (2.5 equiv), Yb(OTf)₃ (0.18 equiv), MeCN, Rt, 2 h (c) **331** (2.5 equiv), MgSO₄ (3.5 equiv), *p*-TsOH·H₂O (0.1 equiv), THF, 75 °C, 3.5 h.

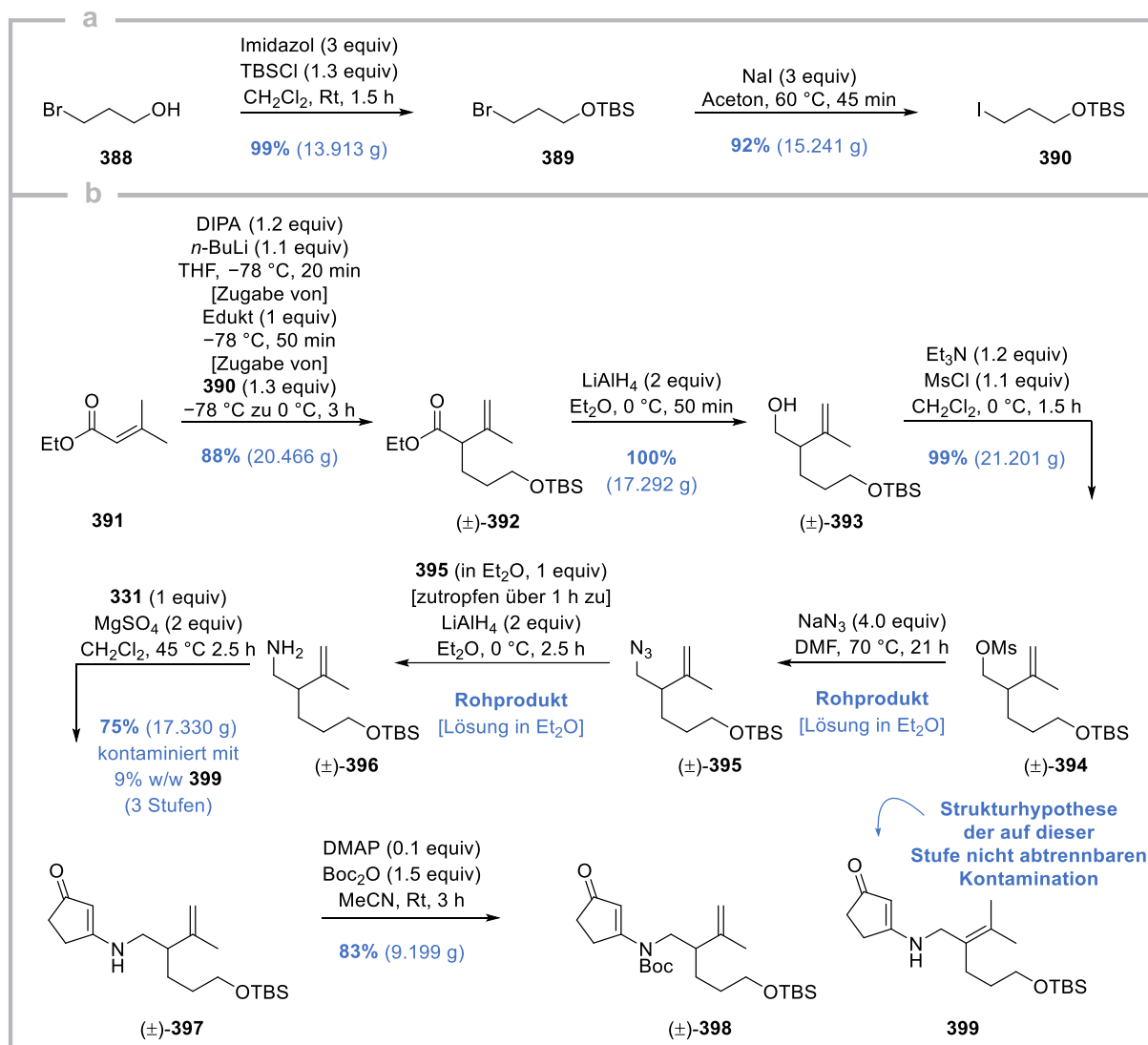


Abbildung 76: a, Synthese des Alkylidiodids **393** ausgehend von 1-Brom-propanol **391**.
b, Syntheseroute zur Darstellung des vinylogenen Imids **398**.

Die photochemische Umsetzung des vinylogenen Imids **398** bei einer Wellenlänge von 254 nm für fünf Stunden führte zu der Bildung der beiden diastereomeren tricyclischen Cyclobutane **400** und **401**. Glücklicherweise ließ sich das gewünschte Diastereomer **401** in Reinform mit einer Ausbeute von 37% im 4-Grammmaßstab durch händische Flashsäulenchromatographie isolieren (Abbildung **77a**). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des vinylogenen Imids **398** und des benötigten Diastereomers **401** zeigte, wie zu erwarten war, keine besonderen Auffälligkeiten. Das Absorptionsmaximum des Edukts liegt bei $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ und somit klar im Bereich der eingestrahlten Wellenlänge. Das Produkt zeigt keine nennenswerte Absorption in diesem Bereich (Abbildung **77b**). Eine Hypothese zu dem stereochemischen Verlauf dieser Reaktion, welcher die Bildung des Diastereomerengemischs erklärt, ist in Abbildung **77c** illustriert. Ausgehend von dem (S)-Enantiomer würde Konformer **398a** zu dem Produktdiastereomer **401** führen, wohingegen Konformer **398b** das Produktdiastereomer **400** liefern würde. Durch den Einsatz des nicht dargestellten (R)-Enantiomers komplettiert sich das Gemisch der beiden racemischen Diastereomere **400** und **401**.

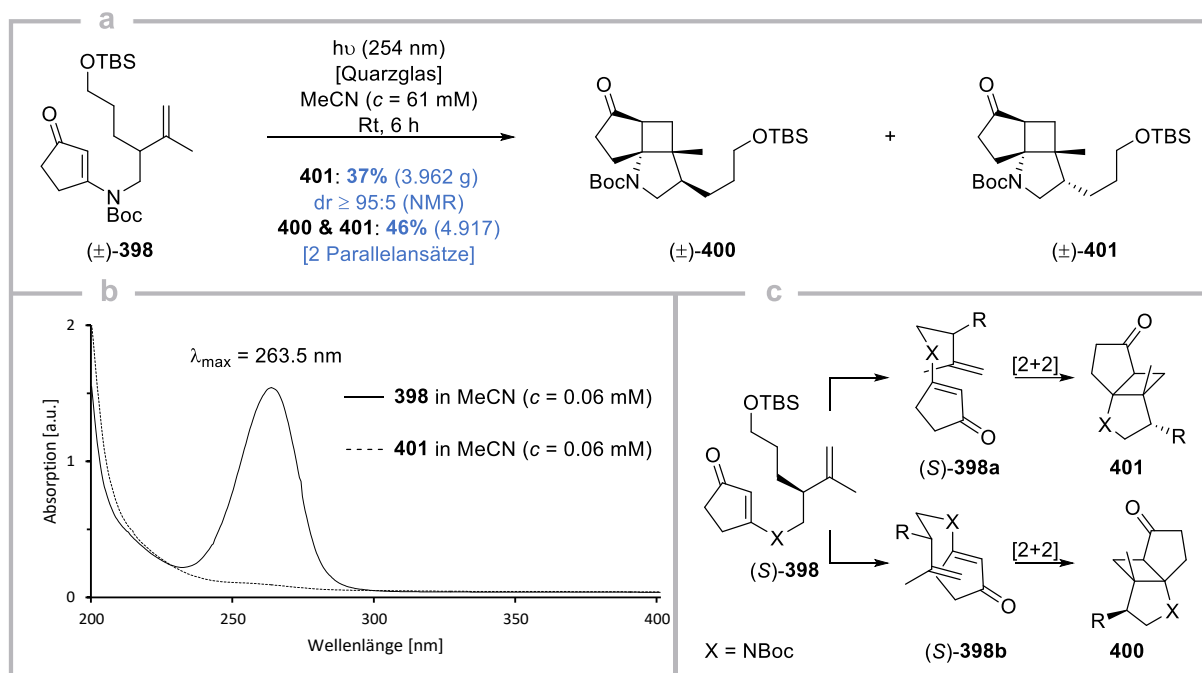


Abbildung 77: **a**, Aza-DE MAYO-Reaktion des substituierten vinylgen Imids **398**; **b**, Vergleich der UV/Vis-Spektren des Edukts **398** und des Produktdiastereomers **401**; **c**, Hypothese zu dem stereochemischen Verlauf dieser Transformation exemplarisch dargestellt am (*S*)-Enantiomer **398**.

Die anschließende Ru(VIII)-katalysierte CH-Oxidation des substituierten tricyclischen Ketons **401** zu dem Imid **402** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 87% realisiert werden. Allerdings musste statt wie zuvor lediglich Wasser in diesem Fall ein wässriges pH-7-Puffersystem eingesetzt werden, da ohne dessen Einsatz eine Reihe unerwünschter, nicht weiter charakterisierter Nebenprodukte auf dem Dünnschichtchromatogramm beobachtet werden konnten. Dies ist vermutlich auf eine unter diesen Bedingungen begünstigte Spaltung des primären Silylethers und anschließende Folgereaktionen des primären Alkohols zurückzuführen (Abbildung 78).

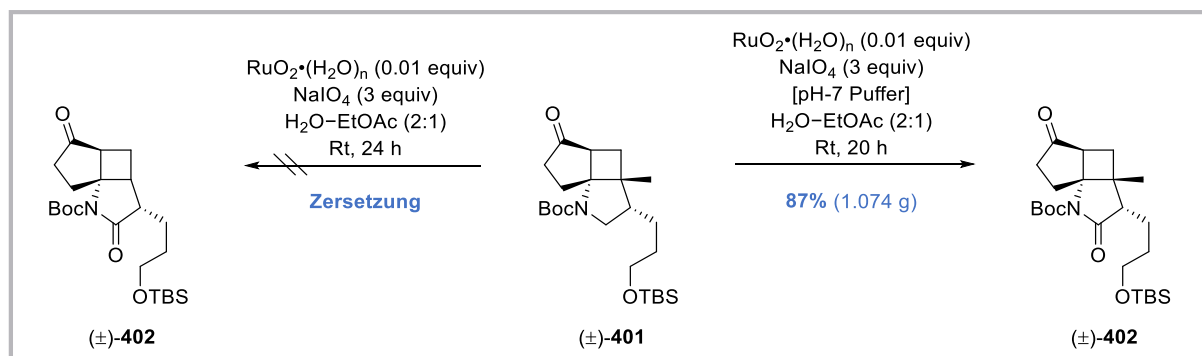


Abbildung 78: CH-Oxidation des substituierten tricyclischen Ketons **401** unter leicht modifizierten Bedingungen.

Die sich anschließende retro-MANNICH-Reaktion stellte eine weitere Herausforderung dar, denn das gebildete Produkt erwies sich als äußerst labil. Nach der Aufarbeitung konnten auf dem Dünnschichtchromatogramm zwei unterschiedliche Produktpots detektiert werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei der labilen Verbindung um den primären Trifluoressigsäureester **403** handelt. Dieser scheint bei seiner Zersetzung zu dem polycyclischen Aminoal **404**²²⁷ weiter zu reagieren.

Der Umgang mit diesem sensiblen Trifluoressigsäureester **403** stellte eine wesentliche Herausforderung dieser Synthesesequenz dar und erfordert einiges an Optimierung und Vorkehrungen, was jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht mehr realisierbar war. In einem *Proof of Principle* konnte die in Abbildung 79 illustrierte unoptimierte Synthesesequenz erfolgreich durchgeführt werden.²²⁸ Die einleitende retro-MANNICH-Fragmentierung zu dem Gemisch **403** und **404** und die anschließende Hydrierung des Acylenaminstrukturmotivs konnten unter leicht abgewandelten Bedingungen²²⁹ erfolgreich realisiert werden. Im Unterschied zum vorherigen System **361** schien die zusätzliche Anwesenheit des Henkels in diesem System jedoch einen positiven Einfluss auf die Diastereoselektivität der Hydrierung zu haben, da in diesem Fall nur das gewünschte *cis*-anellierte Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2,6-dion **405** beobachtet werden konnte. Eine Ketalisierung mit BTSE und katalytischen Mengen TMSOTf^{230,231} lieferte das Ketal **406**. Spaltung des Esters durch Behandlung mit K₂CO₃ in MeOH und anschließende TBS-Schätzung lieferte den angestrebten Baustein **407** (Abbildung 79).

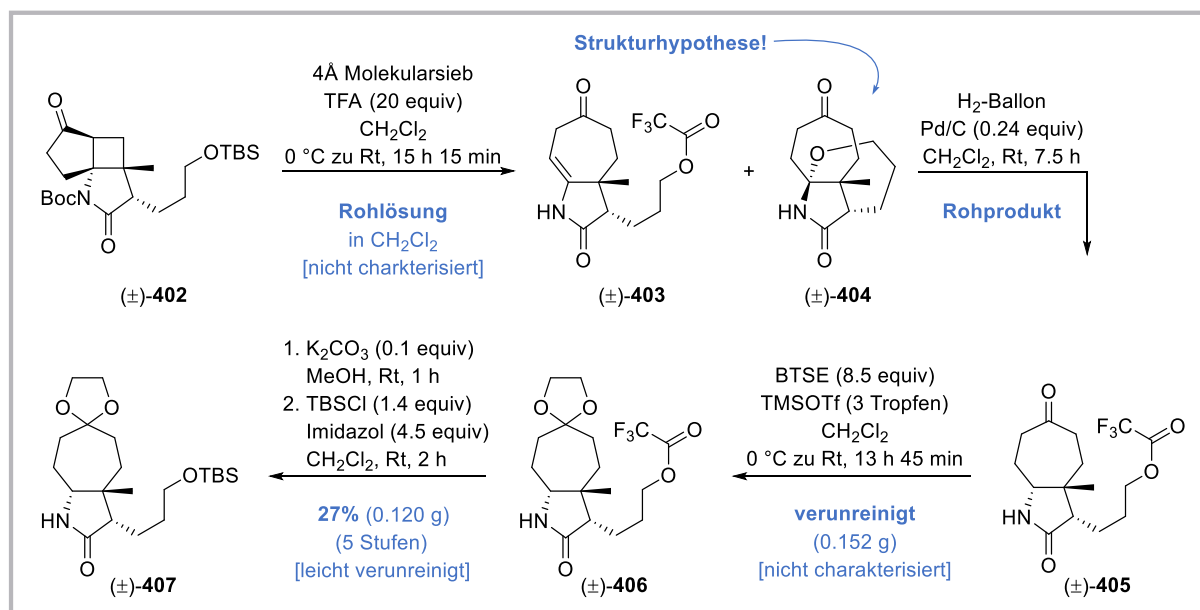


Abbildung 79: Unoptimierte Synthesesequenz zur Darstellung des substituierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2-ons **407**.

²²⁷ Hierbei handelt es sich lediglich um eine Strukturhypothese. Versuche, diese Verbindung **404** in Reinform zu isolieren und zu charakterisieren wurden aus zeitlichen Gründen nicht unternommen.

²²⁸ Die dargestellte Sequenz wurde einmalig durchgeführt.

²²⁹ Die Hydrierung in Ethylacetat konnte ebenfalls gelingen, es erwies sich aber als vorteilhaft, nach der Extraktion mit der Rohlösung in Dichlormethan weiterzuarbeiten, da ein komplettes Aufkonzentrieren zu weiterer Zersetzung führte.

²³⁰ (a) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357; (b) Hwu, J. R.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3946; (c) Hwu, J. R.; Leu, L.-C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 188.

²³¹ Zu diesem Zeitpunkt waren die optimierten Reaktionsbedingungen (Ethylenglykol, Triethylorthoformat und TMSOTf) noch nicht bekannt.

4.3 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems

Auf Basis der zuvor gewonnenen Erkenntnisse sollte nun getestet werden, ob die Implementierung des Alkens in ein zusätzliches Ringsystem erfolgreich für die Darstellung eines für die Totalsynthese der Daphnocyclus-Alkaloide verwendbaren Synthesebausteins genutzt werden könnte. Die zu diesem Zweck geplanten Startsubstanzen sind nachfolgend in Abbildung 80 illustriert. Wichtig bei der Auswahl der Startsubstanzen war das Kriterium, dass die Verbindungen zumindest theoretisch für den Einsatz in einer weiteren Synthese eingesetzt werden können. Bei den beiden zu diesem Zweck ausgewählten Verbindungen handelt es sich um den kommerziell verfügbaren HAGEMANN-Ester **327** und das von DIXON *et al.* etablierte 7-Ring-Analogon **325**, welches im Multidecagrammmaßstab in wenigen Stufen zugänglich gemacht werden kann.^{173,174}

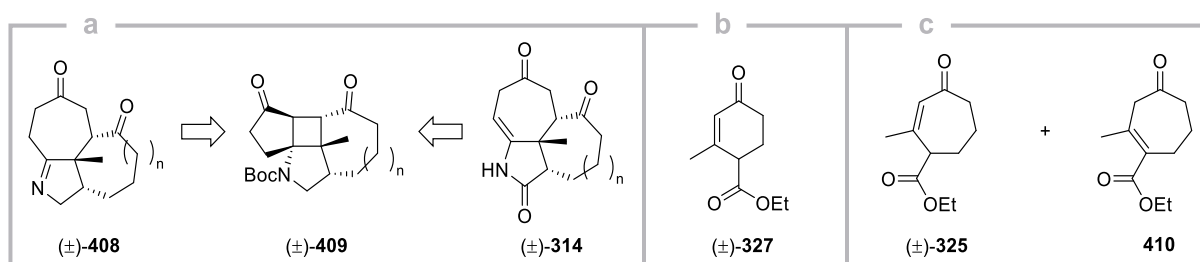


Abbildung 80: a, Tetracyclische 1,4-Diketone **409** als potenzielle Vorläufer für ACD-tricyclische Ringsysteme; b, HAGEMANN-Ester **325** als Ausgangsstoff zum Aufbau ACD-tricyclischer Ringsysteme mit $n = 0$; c, Literaturbekanntes Gemisch eines 7-Ring-Analogons des HAGEMANN-Esters **325** und des unerwünschten Positionsisomers **410** als Ausgangsstoff zum Aufbau ACD-tricyclischer Ringsysteme mit $n = 1$.

Zunächst wurde der kommerziell verfügbare HAGEMANN-Ester **327** als Edukt gewählt. Die Synthesesequenz startet mit einer chemoselektiven Reduktion des Enonstrukturmotivs in Gegenwart des Ethylesters. Diese Transformation²³² lieferte ein Rohprodukt in Form eines Gemisches der diastereomeren Allylalkohole **411**²³³. Die anschließende Silylierung des Gemischs der sekundären Allylalkohole lieferte die Silylether **412** mit einer sehr guten Ausbeute von 86% im Decagrammmaßstab. Nachfolgende Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das Gemisch der diastereomeren Homoallylalkohole **413** mit einer sehr guten Ausbeute von 98%. Anschließend erfolgte die Synthese des Homoallylazids **414** unter MITSUNOBU-Bedingungen^{234,235,236}, welches darauffolgend mittels Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde, um das Homoallylamin **415** in Form eines Rohprodukts in Lösung zu liefern. Die Kondensation mit Cyclopentan-1,3-dion **331** zum vinylogenen Amid **416** verlief ohne Schwierigkeiten. Die darauffolgende Synthese des vinylogenen Imids **417** konnte unter Einsatz von Boc_2O und DMAP in Acetonitril mit einer guten Ausbeute realisiert werden.²³⁷ Eine anschließende Desilylierung mit TBAF lieferte das entschützte vinyloge Imid **418** mit einer sehr guten Ausbeute von 85% (Abbildung 81).

²³² Zu Beginn wurden Bedingungen einer LUCHE-Reduktion verwendet. Es stellte sich jedoch heraus, dass auch ohne den Einsatz von $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ bei gleichbleibender Ausbeute und Chemoselektivität die Allylalkohole **411** gebildet wurde. Um keine vermeidbaren Abfälle zu produzieren, wurde auf den Einsatz dieses Reagenzes verzichtet.

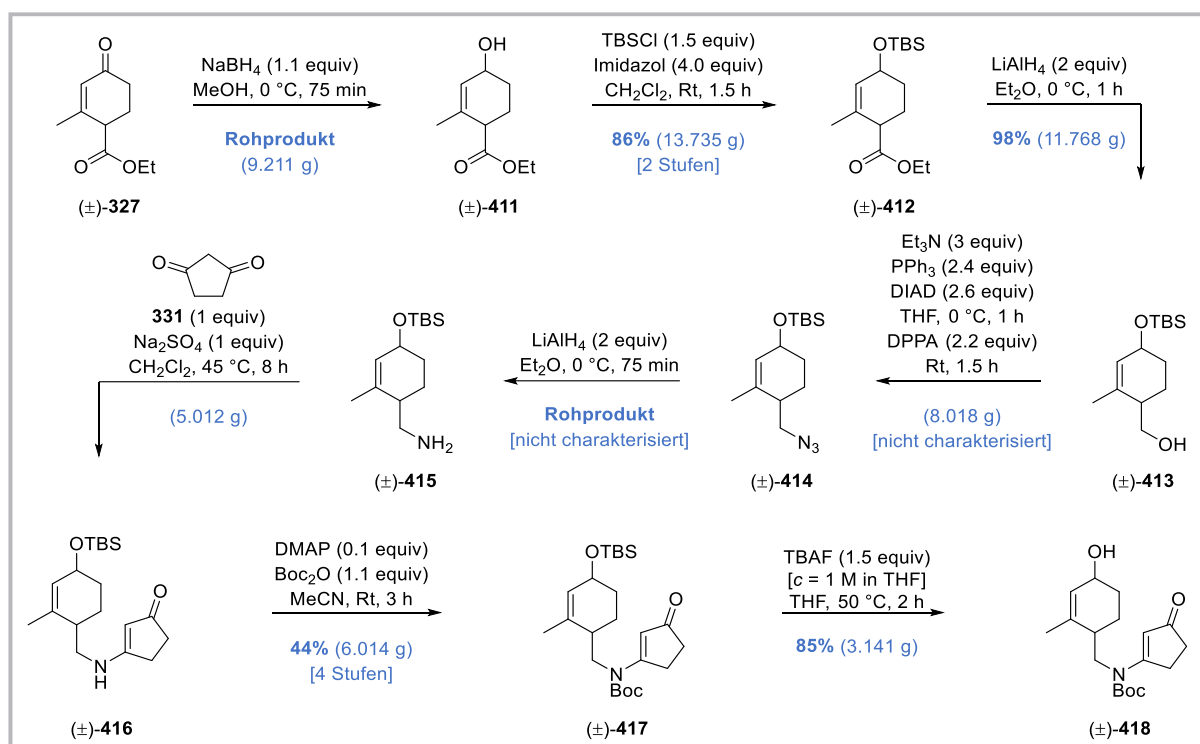
²³³ Eine Trennung der beiden Diastereomere zum Zwecke der Charakterisierung konnte durch händische Säulenchromatographie nicht gelingen, weshalb mit dem Gemisch weitergearbeitet wurde.

²³⁴ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382; (b) Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430; (c) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679–680.

²³⁵ Für Beispiele von MITSUNOBU-Reaktionen zur Synthese von Alkylaziden siehe: (a) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2000**, 1461–1463.; (b) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2001**, 1578–1580.; (c) Klepper, F.; Jahn, E.-M.; Hickmann, V.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2325–2327.; (d) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2489–2492.; (e) Brooks, A. F.; Garcia, G. A.; Showalter, H. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4163–4165.

²³⁶ Auf Versuche unter Einsatz von Stickstoffwasserstoffsäure (HN_3) wurde aufgrund des enormen Gefahrenpotentials verzichtet.

²³⁷ Die Reagenzienkombination Boc_2O , Et_3N und DMAP in Dichlormethan führte zu einem deutlich langsameren und unvollständigen Umsatz. Denkbar wäre, dass Acetonitril analog zu DMAP zu der Bildung eines Aktivesters als Übertragungsreagenz führen könnte.

Abbildung 81: Synthesesequenz zur Darstellung des vinylogenen Imids **418**.

Ausgehend von diesen beiden Verbindungen konnte nun die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion getestet werden. Die Bestrahlung des silylierten vinylogenen Imids **417** bei einer Wellenlänge von 254 nm führte zu der Bildung eines definierten neuen Produktpots (Abbildung **82b**). Die Auswertung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ließ jedoch keine genaue Aussage zu den gebildeten Produkten zu. Ein Vergleich der UV/Vis-Spektren des Eduktgemischs **417** und Produktgemischs **419** zeigte keine Besonderheiten auf. Das Absorptionsmaximum des Eduktgemischs **417** in Acetonitril ($c = 0.06 \text{ mM}$) liegt bei 267.5 nm (Abbildung **82a**).

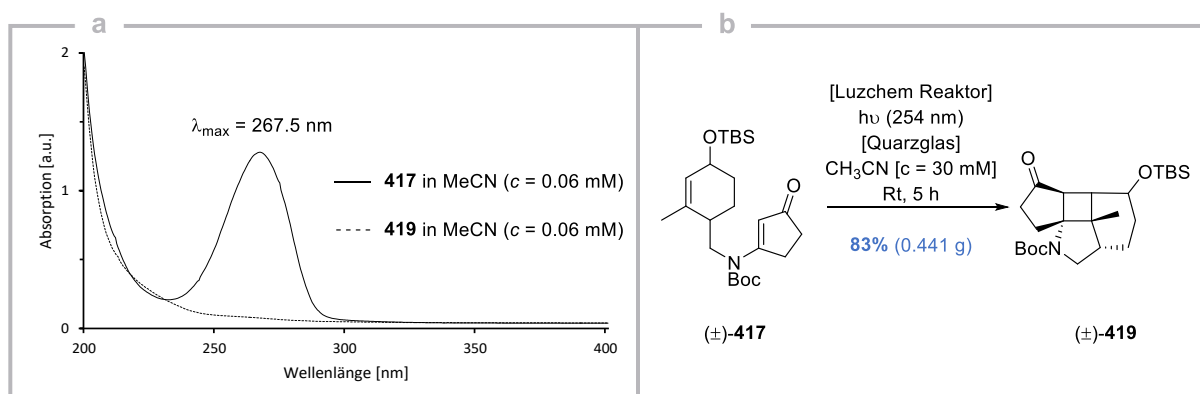


Abbildung 82: a, Vergleich der UV/Vis-Spektren des Eduktgemischs **417** und des Produktgemischs **419**
 b, Ergebnis der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion des silylierten vinylogenen Imids **417**.

Nachfolgend ist in Abbildung 83 ein ^1H -NMR-Spektrum und ein ^{13}C -NMR-Spektrum des komplexen Produktgemischs der silylierten γ -Hydroxyketone **419** dargestellt.²³⁸ Anhand der gezeigten NMR-Spektren ist zu erkennen, dass aufgrund der Überlagerung eine Auswertung dieser nicht möglich ist.

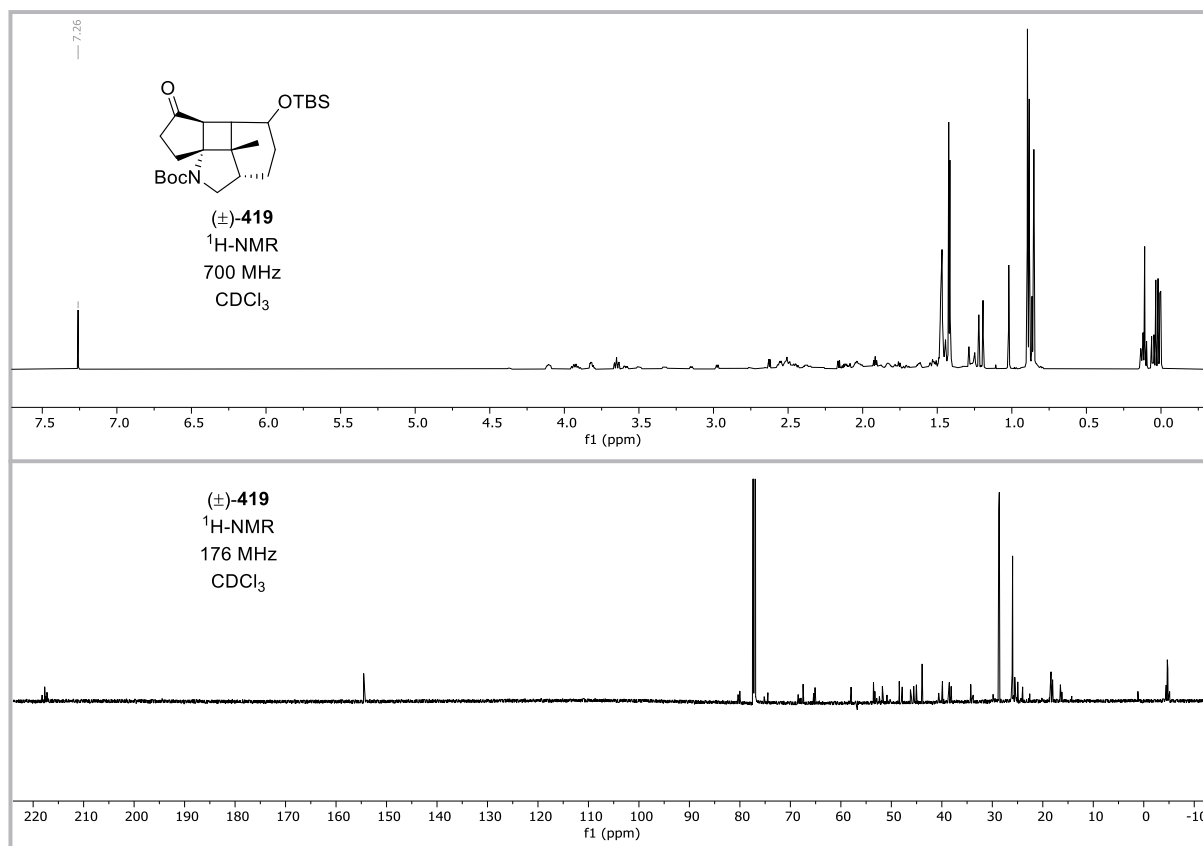


Abbildung 83: ^1H -NMR-Spektrum und ^{13}C -NMR-Spektrum des komplexen Gemischs der silylierten γ -Hydroxyketone **419**.

Die aza-DE MAYO-Reaktion des desilylierten vinylogenen Imids **418** lieferte ebenfalls ein NMR-spektroskopisch nicht auswertbares Produktgemisch **420** mit einer Ausbeute von 79% (Abbildung 84b). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des Edukt- und Produktgemischs **418** und **420** zeigte erneut keine Auffälligkeiten. Das Absorptionsmaximum des Eduktgemischs **418** in Acetonitril ($c = 0.06 \text{ mM}$) lag ebenfalls bei 267.5 nm (Abbildung 84a).

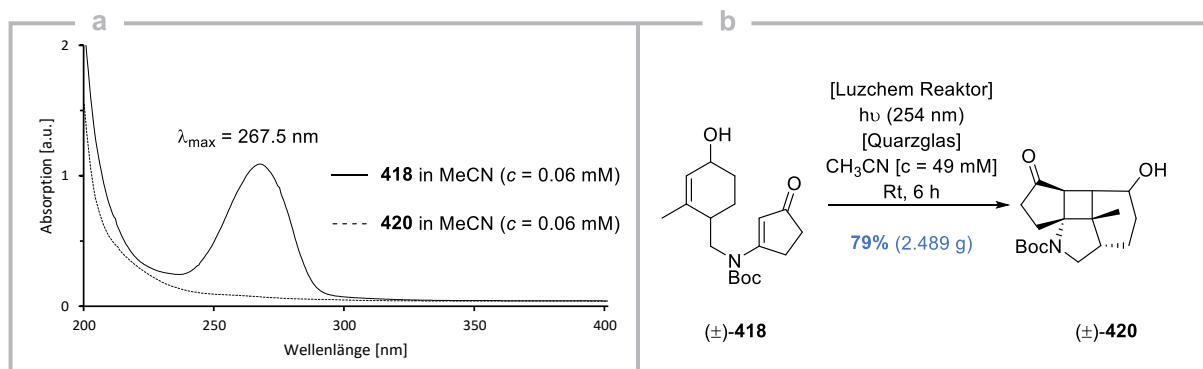


Abbildung 84: a, Vergleich der UV/Vis-Spektren des Eduktgemischs **418** und des Produktgemischs **420**
b, Ergebnis der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion der desilylierten vinylogenen Imide **418**.

²³⁸ Die hier gezeigten NMR-Spektren stammen von einem Experiment von JULIAN HAUDA, das während seiner Bachelorarbeit durchgeführt wurde. Sie dienen lediglich der Veranschaulichung.

Anschließend Oxidation des Gemischs der diastereomeren γ -Hydroxyketone **420** lieferte die beiden diastereomeren 1,4-Diketone **421** und **422** in Form eines Rohprodukts, welches direkt mit basischem Al_2O_3 der Epimerisierung unterzogen wurde, um das benötigte Diastereomer **421** in Reinform mit einer Ausbeute von 86% über zwei Stufen zu erhalten (Abbildung 85).

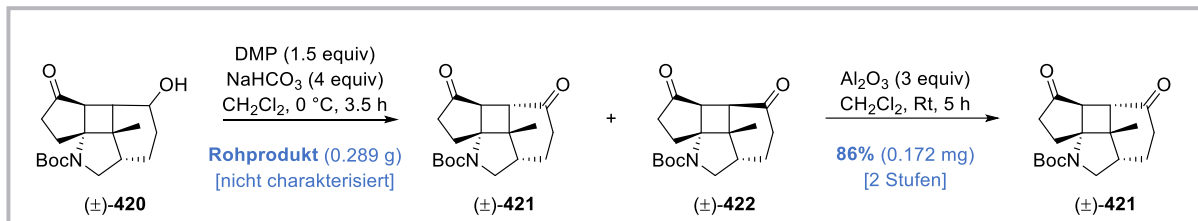


Abbildung 85: Zweistufige Überführung des Gemischs der vier isolierten diastereomeren γ -Hydroxyketone **420** in das diastereomerenreine 1,4-Diketon **421**.

4.4 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems

Anschließend sollte die anhand des HAGEMANN-Esters **327** etablierte Syntheseroute auf das von DIXON und Mitarbeitern etablierte 7-Ring-Analogon **325**^{173,174} übertragen werden. Ein wesentlicher Unterschied bei diesem Baustein lag jedoch in der Problematik begründet, dass er nur in Form eines durch händische Säulenchromatographie nicht separierbaren Gemischs der beiden Positionsisomere **325** und **410** verfügbar war. Dieses Gemisch konnte jedoch in wenigen Stufen in großen Mengen bereitgestellt werden. Der für die Zweikohlenstoffringerweiterung benötigte 2-Butinsäuremethylester **424** (Tetrolsäuremethylester)²³⁹ wurde zu Beginn nach einer von DIXON *et al.* entwickelten Prozedur dargestellt.²⁴⁰ Hierzu wurde ein (*E/Z*)-Gemisch des zu diesem Zeitpunkt noch kommerziell verfügbaren 1-Brompropen **423**²⁴¹ *in situ* in das zugehörige Lithiumacetylid überführt, welches dann mit Chlorameisensäuremethylester umgesetzt wurde. Aufgrund von Lieferengpässen bedingt durch die COVID-19-Pandemie²⁴² kam es jedoch dazu, dass das benötigte Edukt für diese Reaktion nicht mehr erworben werden konnte. Aus diesem Grund wurde eine kommerziell verfügbare ca. 1 M Lösung von Propin **425** in THF mit *n*-Butyllithium deprotoniert und ebenfalls mit Chlorameisensäure zu dem 2-Butinsäuremethylester **424** umgesetzt (Abbildung 86).

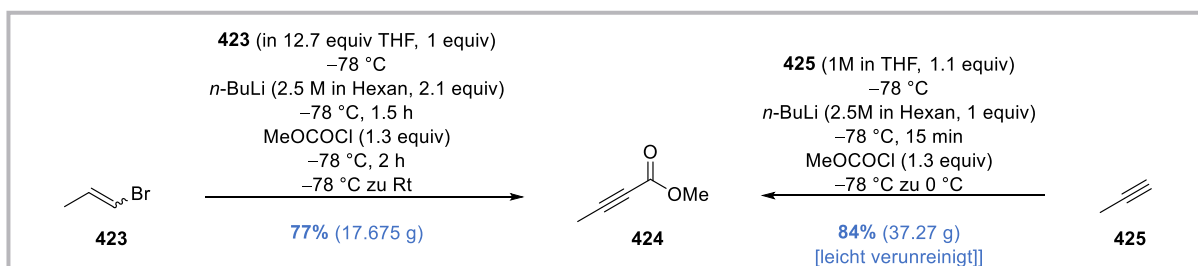


Abbildung 86: Synthese des benötigten 2-Butinsäuremethylesters **424**.

²³⁹ Aktuell kann der Tetrolsäuremethylester (CAS: 23326-27-4) z.B. bei BLD Pharm für 197.00 € pro 100 g erworben werden. Siehe hierzu: www.bldpharm.com/products/23326-27-4.html (Abrufdatum: 14.06.2026).

²⁴⁰ Darses, B.; Michaelides, I. N.; Dixon, D. J. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 117.

²⁴¹ Aktuell kann das Gemisch (CAS: 590-14-7) z.B. bei Sigma Aldrich für 535.00 € pro 100 g erworben werden. Siehe hierzu: https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/b78203?srsId=AfmBOooB2zdFiQTvK5zhimWEtKsaFT4YLimidhN31pqrTQ02AX0FG_p (Abrufdatum: 31.05.2026).

²⁴² Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Infektionskrankheit zu einer weltweiten Pandemie. Am 05. Mai 2023 erklärte die WHO das Ende der gesundheitlichen Notlage internationaler Tragweite.

Anschließend konnte die Zweikohlenstoffatomringexpansion des kommerziell verfügbaren β -Ketoesters **426** durchgeführt werden. Bei dieser literaturbekannten Reaktion ergab sich jedoch die Problematik, dass die beschriebenen Ausbeuten nicht unmittelbar reproduziert werden konnten. Es stellte sich nach einigen Versuchen heraus, dass die Qualität des verwendeten β -Ketoesters **426** einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Reaktion hat. Eine experimentell vereinfachte Vorschrift konnte in Anlehnung an die Arbeiten von YANZHONG LI *et al.*^{243,244} entwickelt werden, in welcher zunächst der β -Ketoester **426** in DMSO vorgelegt und anschließend mit Cs_2CO_3 deprotoniert wurde. Zu dieser 50 °C warmen Lösung wurde dann der Tetrolsäuremethylester **424** gegeben. Es konnte eine graduelle Farbintensivierung²⁴⁵ von hellgelb zu einem intensiven tiefrot beobachtet werden. Die anschließende KRAPCHO-Alkoxydecarbonylierung²⁴⁶ konnte nach den in der Literatur beschriebenen Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Das dort beschriebene Produktverhältnis von **325** zu **410** von ca. 5:1 (NMR) konnte jedoch ebenfalls nicht reproduziert werden (Abbildung 87).

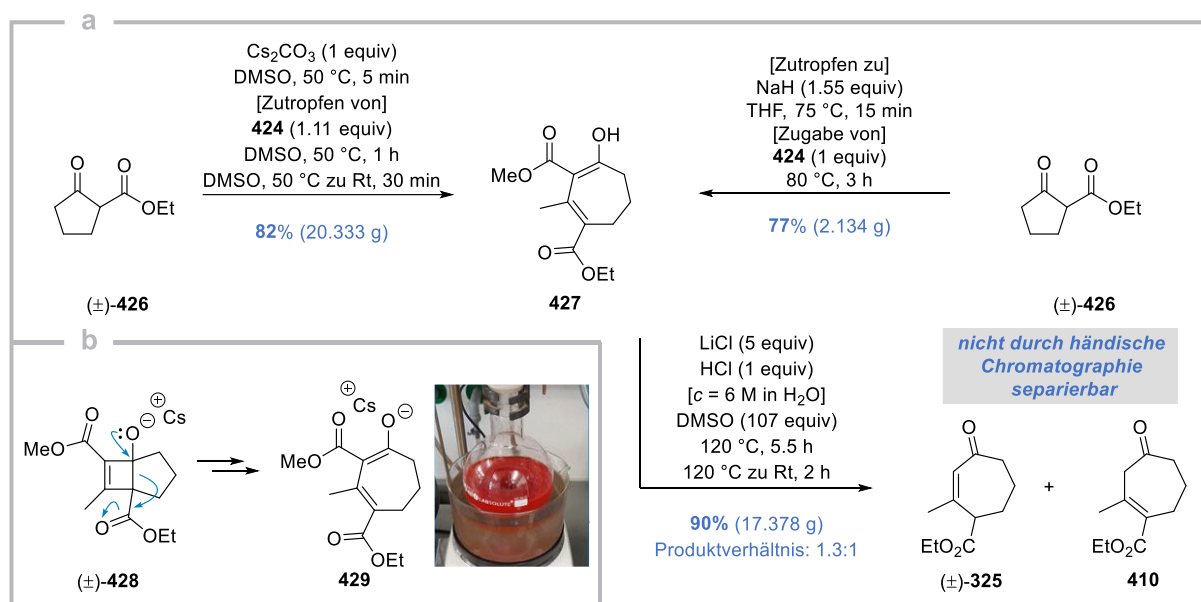


Abbildung 87: a, Darstellung des Gemischs des 7-Ring Analogons des HAGEMANN-Esters **325** und des unerwünschten Positionsisomers **410**. b, Ausschnitt aus einem hypothetischen Reaktionsmechanismus und Foto.

Um möglichst beide Positionsisomere **325** und **410** nutzbar zu machen, wurde der Versuch unternommen, zunächst Verbindung **431** aus dem literaturbekannten Ketal **430**¹⁷³ zu generieren, welche dann gegebenenfalls zu dem benötigten Photovorläufer **432** isomerisiert werden könnte (Abbildung 88).

²⁴³ Zhou, Y.; Tao, X.; Yao, Q.; Zhao, Y.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 17936–17939.

²⁴⁴ Für den Einsatz von Cs_2CO_3 als Base in *i*-PrOH als Lösungsmittel siehe: Chen, L.; Huang, H.; Luo, B.; Liu, J.; Yang, S.; Fang, X. *New. J. Chem.* **2023**, 47, 41–45. Anmerkung: Diese Veröffentlichung verweist nicht auf Quelle 192.

²⁴⁵ Für weitere Informationen und Fotos siehe „Kapitel 7.2.5 Synthese eines 7-Ringanalogons des HAGEMANN-Esters“

²⁴⁶ Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 215–217.

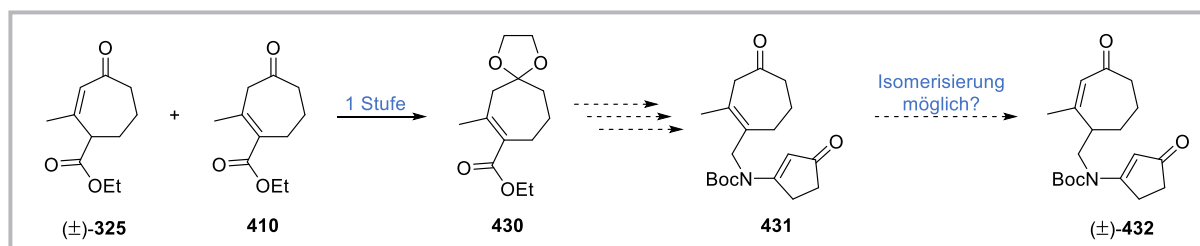


Abbildung 88: Idee zur Darstellung eines geeigneten Photovorläufers **432**.

Hierzu wurde zunächst das Ketal **430** nach einem von DIXON und Mitarbeitern etablierten Protokoll synthetisiert. Anschließend erfolgte die LAH-Reduktion des α,β -ungesättigten Ethylesters zu dem Allylalkohol **433**. Dieser wurde dann unter MITSUNOBU-Bedingungen in das *N*-substituierte Phthalimid **434** überführt. Hydrazinolyse unter den Bedingungen von INGE und MANSKE lieferte das freie primäre Allylamin **435** als Rohprodukt. Kondensation des zuvor synthetisierten Allylamins **435** mit Cyclopentan-1,3-dion **331** lieferte das vinyloge Amid **436** mit einer Ausbeute von 47% über drei Stufen im Grammmaßstab. Die darauffolgende Darstellung des vinylogen Imids **437** konnte durch die Umsetzung mit Boc_2O und DMAP in Acetonitril mit einer sehr guten Ausbeute von 86% realisiert werden. Für die anschließende Spaltung des Ketals wurden die von DIXON *et al.* etablierten Bedingungen einer BRØNSTED-Säure-katalysierten Transketalisierung in Aceton erfolgreich auf das System übertragen. Mit dem β,γ -ungesättigten Keton **431** in der Hand konnten nun Versuche zur Isomerisierung zu dem korrespondierenden α,β -ungesättigten Enon **432** unternommen werden (Abbildung 89).

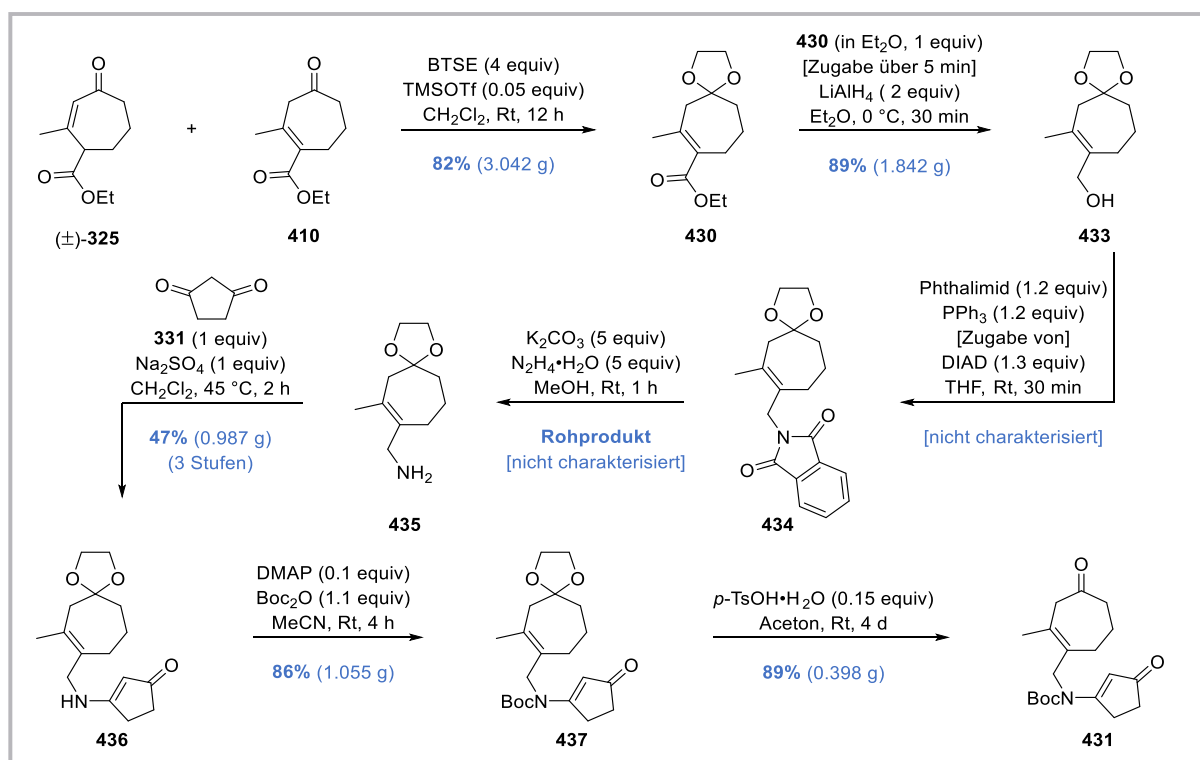


Abbildung 89: Synthese des vinylogen Imids **431**.

Es zeigte sich jedoch schnell, dass unter den getesteten Bedingungen lediglich das $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Dienon **438** als vermutliches Eliminierungsprodukt gebildet wurde. In dem ^1H -NMR-Spektrum sind die charakteristischen Signale, die für die Bildung des Dienons **438** sprechen, durch farbige Pfeile hervorgehoben (Abbildung 90).

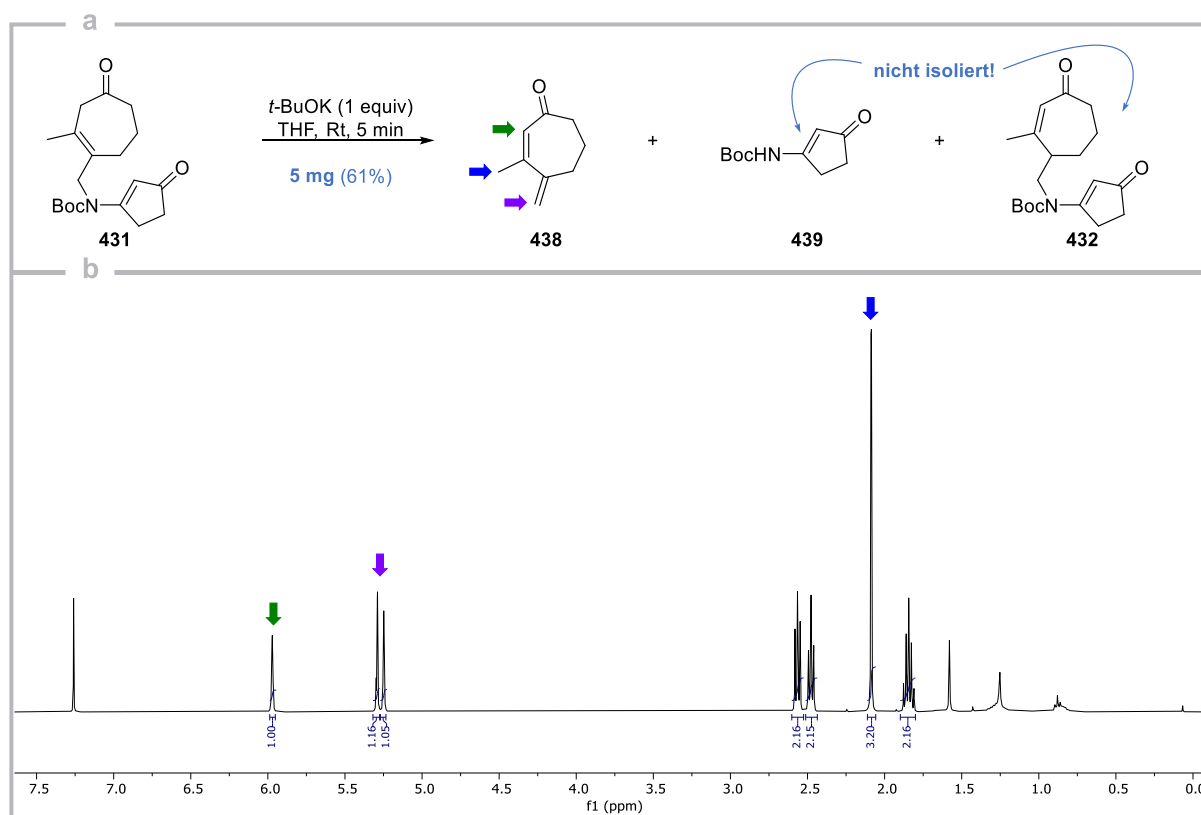


Abbildung 90: a, Eliminierung zu dem Dienon **438**. b, ^1H -NMR-Spektrum des leicht verunreinigten isolierten Dienons **438**.

Eine weitere Möglichkeit, den in großen Mengen verfügbaren Baustein **430** nutzbar zu machen, bestand in einer photochemisch induzierten Dekonjugation²⁴⁷ (Abbildung 91a). Hierfür waren zu diesem Zeitpunkt erstaunlicherweise nur einige wenige Beispiele in der Literatur beschrieben.²⁴⁶ Die Bestrahlung des in Dichlormethan gelösten α,β -ungesättigten Ethylesters **430** in Gegenwart von N,N -Dimethylethanolamin lieferte ein UV-inaktives Produkt **440**, welches in Form des Rohprodukts anschließend umgehend zu dem Homoallylalkohol **441**²⁴⁸ reduziert werden konnte. Dieser wurde dann unter den zuvor bereits erfolgreich eingesetzten MITSUNOBU-Bedingungen in das vermeintliche N -alkylierte Phthalimid **442** überführt. Ein einmaliger Testversuch der Ketalspaltung dieser Verbindung zeigte einen unvollständigen Umsatz, lässt aber lediglich auf die Bildung des β,γ -ungesättigten Enons **444** schließen. Aufgrund der schlechten Massenbilanz dieser gesamten Sequenz wurde jedoch auf weitere Untersuchungen dieses Systems verzichtet (Abbildung 91b).

²⁴⁷ Für Beispiele siehe: (a) Eng, S. L.; Ricard, R.; Wan, C. S. K.; Weedon, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 236–238.; (b) Duhaime, R. M.; Lombardo, D. A.; Skinner, I. A.; Weedon, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 873–879.; (c) Piva, O.; Mortezaei, R.; Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9263–9272.; (d) Faure, S.; Connolly, J. D.; Fakunle, C. O.; Piva, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9647–9653.; (e) Hénin, F.; Létinois, S.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2037–2044.; (f) Bach, T.; Höfer, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3427–3434.; (g) Pelotier, B.; Holmes, T.; Piva, O. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1513–1520.; (h) Hénin, F.; Létinois, S.; Muzart, J.; Wirz, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 426–431.; (i) Blank, L.; Kim, J.; Daniliuc, C. G.; Goetzinger, A.; Müller, M.-A.; Schütz, J.; Wuestenberg, B.; Gil-mour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 10023–10030.

²⁴⁸ Die Strukturhypothese des Homoallylalkohols **441** basiert auf der Interpretation von 1D- und 2D-NMR-Experimenten.

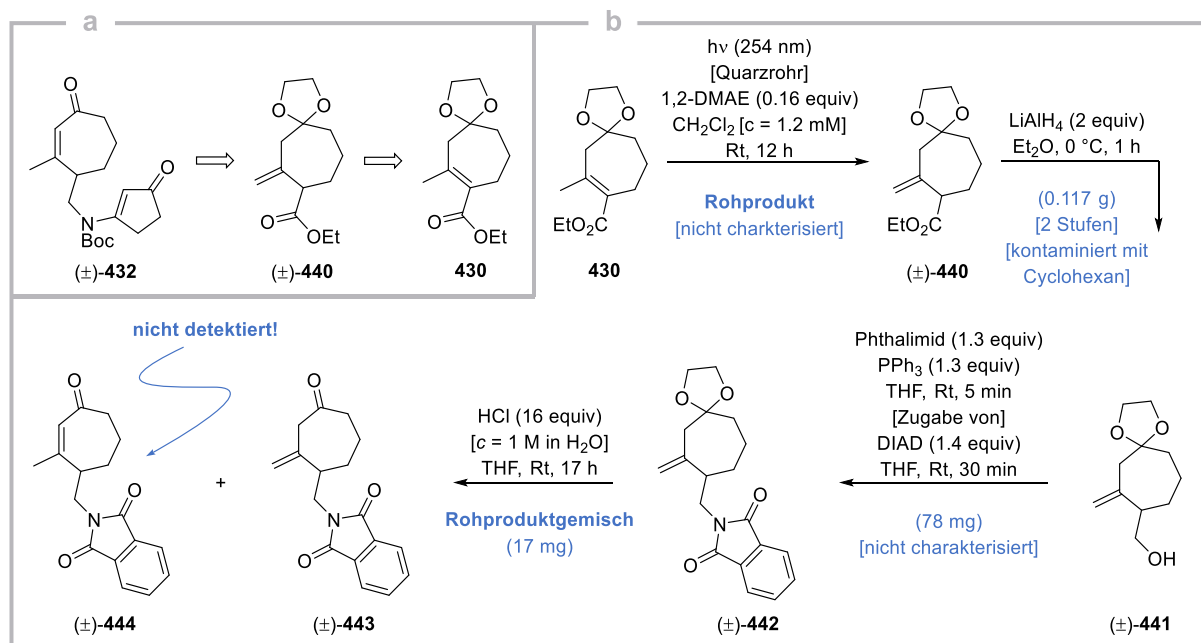


Abbildung 91: a, Idee zur Darstellung eines möglichen Photosubstrats **432**; b, Synthese eines Testsystems **442**.

Aufgrund der Tatsache, dass eine Separierung des Gemischs **325** und **410** durch händische Säulenchromatographie nicht möglich war, wurde der Entschluss gefasst, die zuvor an dem HAGEMANN-Ester **327** etablierte Synthesesequenz an diesem Gemisch zu testen. Entweder würde sich im Verlauf der Syntheseroute die Möglichkeit einer säulenchromatographischen Separierung ergeben, oder aber im Kontext der photochemischen Umsetzung würde eine Komponente abreagieren und so eine Abtrennung ermöglichen.

Die einleitende dreistufige Synthesesequenz bestehend aus einer NaBH_4 -Reduktion, einer Silylierung und einer LAH-Reduktion des Keton- bzw. Enon-Strukturmotivs der Positionsisomere **325** und **410** führte zu einem Dreikomponentengemisch, welches eine eindeutige Analyse der zugehörigen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nahezu unmöglich machte. Aus diesem Grund wurden diese lediglich dazu genutzt, charakteristische Signale (z.B. Keton/Enon/Ester Signale) zu verfolgen. Anschließende Silylierung der Hydroxygruppe dieses Gemischs lieferte die Silylether, welche den Bedingungen einer Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion ausgesetzt wurden, um die primären Alkohole **445**, **446** zu liefern. Diese wurden anschließend den bereits etablierten Bedingungen der MITSUNOBU-Reaktion mit DPPA unterzogen und das nicht weiter charakterisierte Gemisch der Azide **447**, **448** wurde erneut mit LiAlH_4 reduziert. Die als Rohprodukt erhaltenen Amine wurden dann mit Cyclopentan-1,3-dion **331** kondensiert und lieferten so ein Dreikomponentengemisch der vinylogenen Amide **449**, **450** mit einer Ausbeute von 63% über drei Stufen im Multigrammaßstab. Anschließend konnten ohne Probleme die Bedingungen der *N*-Boc-Funktionalisierung und der darauffolgenden TBAF-vermittelten Desilylierung übertragen werden und lieferten das Gemisch der vinylogenen Imide **451**, **452** mit einer hervorragenden Ausbeute von 90% im Multigrammaßstab (Abbildung 92).

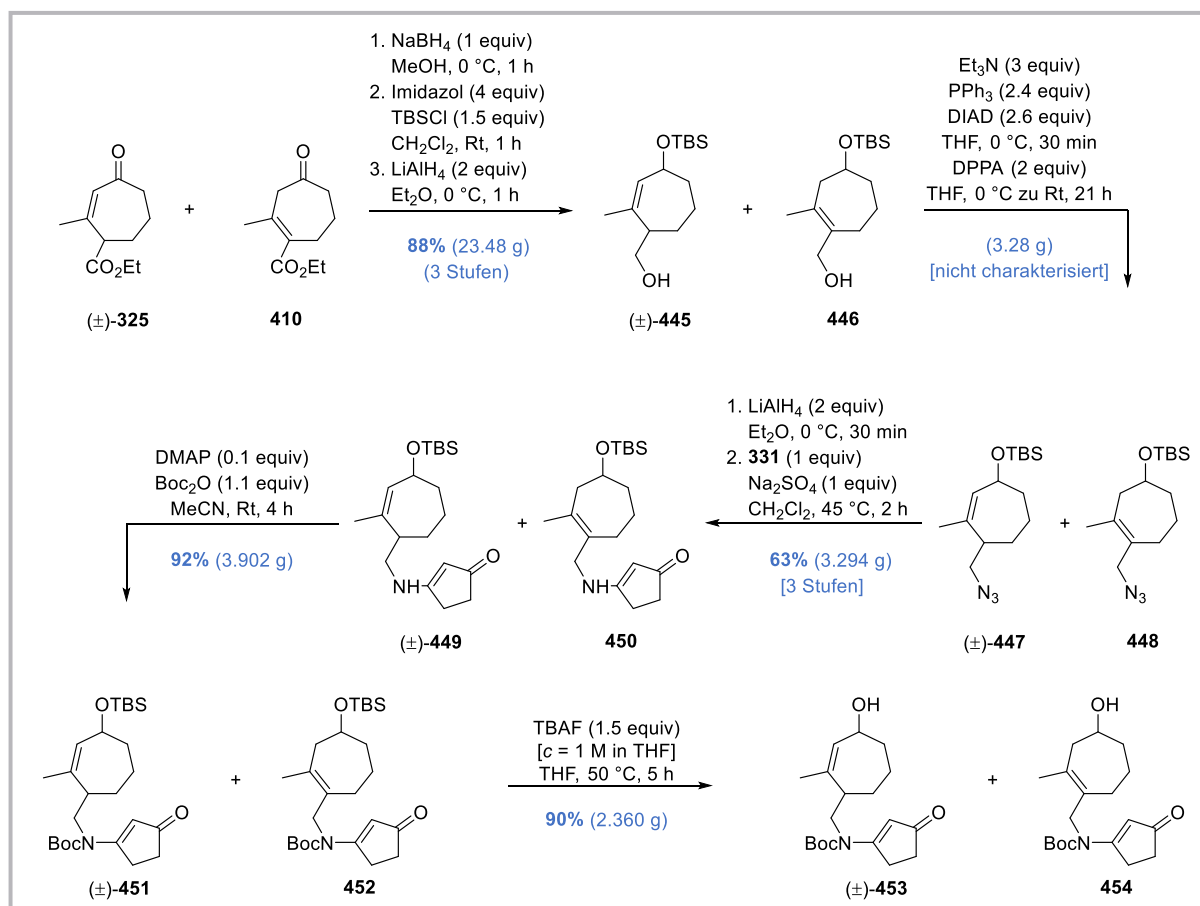


Abbildung 92: Synthesesequenz zur Darstellung des Gemischs der silylierten vinylogenen Imide **451** und **452** und der desilylierten vinylogenen Imide **453** und **454**.

Weiterhin konnte zu einem späteren Zeitpunkt eine Möglichkeit zur chemischen Separierung etabliert werden. Hierzu wurde das Dreikomponentengemisch **445**, **446** in 1,4-Dioxan gelöst und mit DDQ umgesetzt. DDQ kann zur selektiven Oxidation von Allylalkoholen eingesetzt werden.²⁴⁹ So konnte das ungewünschte Positionsisomer nach erfolgter Reaktion abgetrennt werden. Das benötigte Gemisch der diastereomeren Homoallylalkohole **445** konnte mit einer Ausbeute von 39% im Multigrammmaßstab reisoliert werden, das Enal **455** mit einer Ausbeute von 42% (Abbildung 93).

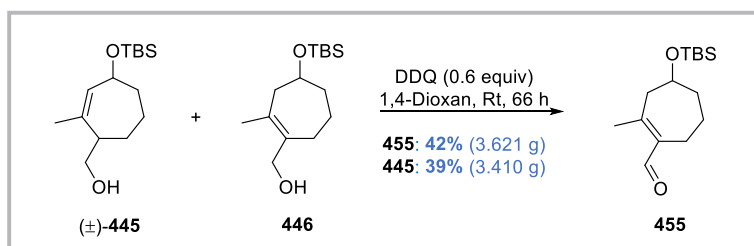


Abbildung 93: Chemische Separierung des Gemischs durch DDQ-Oxidation des Allylalkohols **446**.

²⁴⁹ Für ein ähnliches Beispiel an einem vom HAGEMANN-Ester **327** abgeleiteten Diol siehe: Upshur, M. A.; Vega, M. M.; Bé, A. G.; Chase, H. M.; Zhang, Y.; Tuladhar, A.; Chase, Z. A.; Fu, L.; Ebben, C. J.; Wang, Z.; Martin, S. T.; Geiger, F. M. Thomson, R. J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8390–8398.

Mit dem Dreikomponentengemisch der vinylogenen Imide **451**, **452** in der Hand konnte nun die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion getestet werden. Hierzu wurde das Gemisch in rigoros entgastem Acetonitril²⁵⁰ gelöst und anschließend für fünf Stunden mit UV-C Lampen ($\lambda = 254$ nm) bestrahlt. Danach konnte das Diastereomergemisch der tetracyclischen γ -Hydroxyketone **456** mit einer Ausbeute von 38% im zwei Milligrammmaßstab von nicht abreagiertem vinylogenen Imid **452** separiert werden (Abbildung **94b**). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des Eduktgemischs **451** und **452** sowie des Produktgemischs **454** zeigt keine Auffälligkeiten. Das Absorptionsmaximum des Eduktgemischs **451** und **452** in Acetonitril ($c = 0.06$ mM) liegt bei $\lambda_{\text{max}} = 268$ nm (Abbildung **94a**).

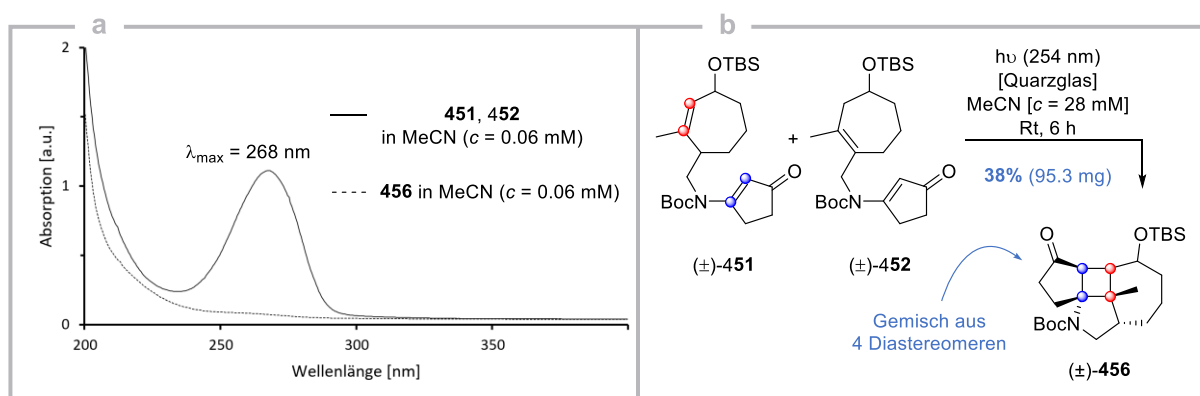


Abbildung 94: a, Vergleich der UV-Vis-Spektren des eingesetzten Gemischs der vinylogenen Imide **451**, **452** sowie des Gemischs der diastereomeren silylierten γ -Hydroxyketone **456**. b, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion der vinylogenen Imide **451**, **452** zu dem Gemisch der diastereomeren silylierten γ -Hydroxyketone **456**.

Weiter sollte die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion des Dreikomponentengemischs der vinylogenen Imide **453**, **454** getestet werden. Auch hier wurde das Gemisch in rigoros entgastem Acetonitril²⁵¹ gelöst und anschließend für fünf Stunden mit UV-C Lampen ($\lambda = 254$ nm) bestrahlt. Danach konnte das Diastereomergemisch der tetracyclischen γ -Hydroxyketone **457** mit einer Ausbeute von 45% im zwei Grammmaßstab von nicht abreagiertem vinylogenen Imid **454** separiert werden (Abbildung **95b**). Der Vergleich der UV/Vis-Spektren des Eduktgemischs **453** und **454** sowie des Produktgemischs **457** zeigt keine Auffälligkeiten. Das Absorptionsmaximum des Eduktgemischs **453** und **454** in Acetonitril ($c = 0.06$ mM) liegt bei $\lambda_{\text{max}} = 267$ nm (Abbildung **95a**).

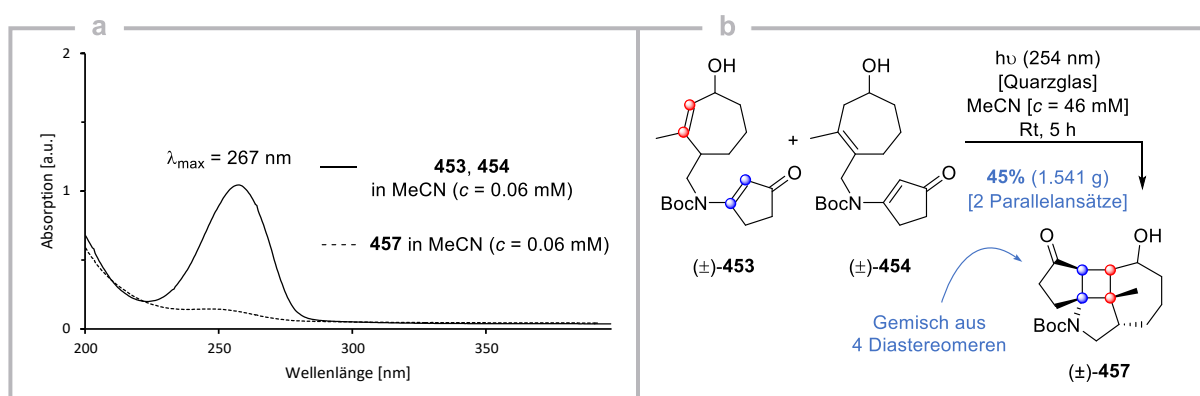


Abbildung 95: a, Vergleich der UV-Vis-Spektren des eingesetzten Gemischs der vinylogenen Imide **453**, **454** sowie des Gemischs der diastereomeren γ -Hydroxyketone **457**. b, Unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion der vinylogenen Imide **453**, **454** zu dem Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone **457**.

²⁵⁰ Das Lösungsmittel wurde durch vier *Freeze-Pump-Thaw* Cyclen entgast.

²⁵¹ Das Lösungsmittel wurde durch drei *Freeze-Pump-Thaw* Cyclen entgast.

Die γ -Hydroxyketone **457** wurden der bereits etablierten zweistufigen Sequenz aus DESS-MARTIN-Oxidation⁹³ zu den diastereomeren 1,4-Diketonen **458** und anschließender Epimerisierung zu dem diastereomerenreinen 1,4-Diketon **459** unterzogen. Dies konnte mit einer hervorragenden Ausbeute von 90% realisiert werden (Abbildung 96a). Die Strukturaufklärung konnte weiterhin durch Einkristallröntgenstrukturanalyse²⁵² verifiziert werden (Abbildung 96b).

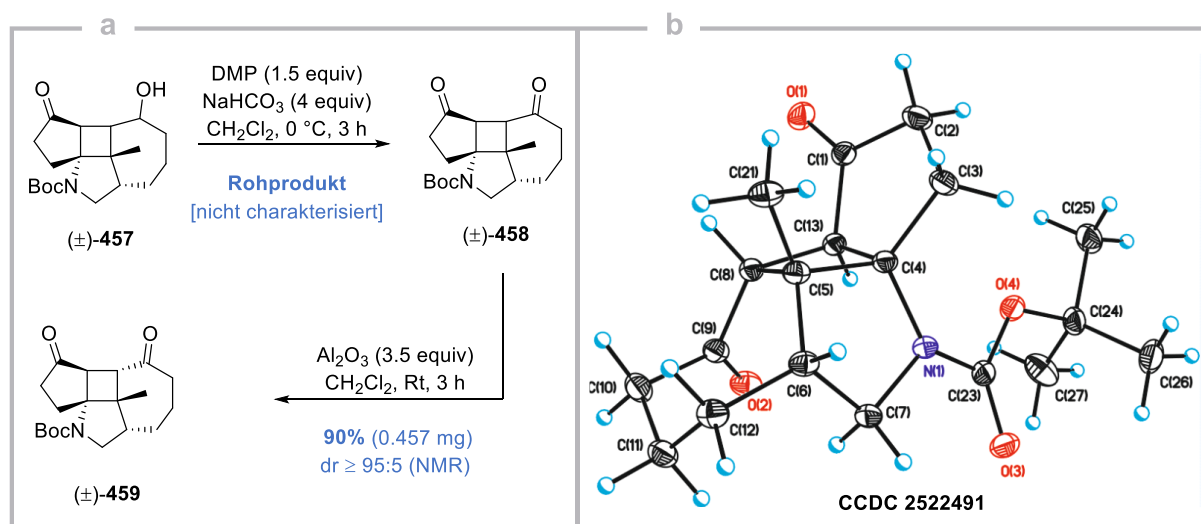


Abbildung 96: a, Synthese des tricyclischen sekundären 1,4-Diketons **459**. b, Einkristallröntgenstrukturanalyse von **459** (CCDC 2522491; Raumgruppe: *P*-1, Kristallsystem: triklin).

Ausgehend von diesem 1,4-Diketon **459** konnten nun Versuche unternommen werden, das Produkt der geplanten retro-MANNICH-Fragmentierung zu unterziehen. Behandlung mit Salzsäure führte zu der Bildung eines sehr polaren Produkts, bei dem es sich vermutlich um das Ammoniumsalz **460** handelt. Diese Vermutung wird durch die experimentellen Befunde von JAN-NIKLAS BELTING gestützt, welcher im Rahmen seiner Bachelorarbeit *N*-Acylierungen dieses Ammoniumsalzes vornehmen konnte.²⁵³ Dieser konnte zeigen, dass es ausgehend von Verbindung **460** möglich war, *N*-Acylierungen durchzuführen, ohne eine Fragmentierung zu induzieren. Behandlung dieses vermeintlichen Ammoniumsalzes **460** mit Kaliumcarbonat in THF bei einer Temperatur von 50 °C induzierte die gewünschte retro-MANNICH-Fragmentierung und führte zu der Bildung des ABC-tricyclischen Imins **461**. Aufbauend auf den bereits zuvor gewonnenen Erkenntnissen aus Kapitel 4.1 wurde diese Verbindung erfolgreich mit PtO₂ unter dem Einfluss einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Dabei entstand vermutlich das Halbamin **462**.²⁵⁴ *N*-Allylierung dieser Verbindung **459** lieferte den ABC-tricyclischen Cyclisierungsvorläufer **463**.²⁵⁵ Ein erster Versuch, diese Verbindung den Bedingungen einer Pd(0)-katalysierten Enolat-Alkenylierung zu dem tetracyclischen 1,4-Diketon **404** zu unterziehen, scheiterte, genauso wie im Falle von Verbindung **350** (Abbildung 97).

²⁵² Die Messung erfolgte durch PATRICK W. ANTONI und die Auswertung, Interpretation und Visualisierung der Daten durch LJUBA IOVKOVA.

²⁵³ Siehe hierzu: Belting, J.-N. *Beitrag zur Totalsynthese des Daphniphyllum Alkaloids (±)-Daphnicyclidin A*, Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund, 2022.

²⁵⁴ Die Auswertung von 2D-NMR-Experimenten (HSQC, HMBC, NOESY) stützen diese Strukturhypothese.

²⁵⁵ Aus zeitlichen Gründen konnte keine vollständige Charakterisierung von **459**, **460** erfolgen. Die Strukturhypothese basiert auf der Auswertung von 1D- und 2D-NMR-Spektren.

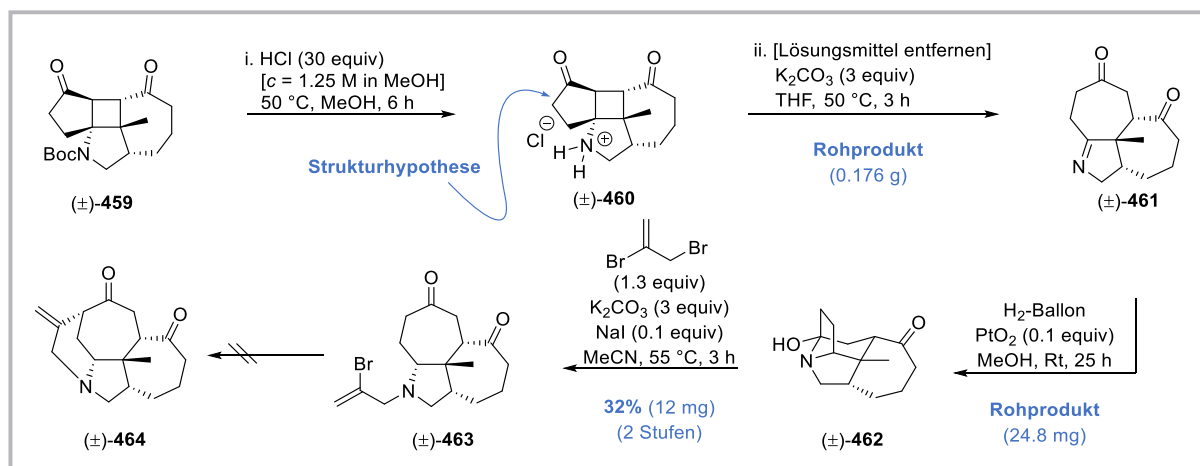


Abbildung 97: Darstellung eines ACD-tricyclischen Synthesebausteins **460** zur potenziellen Totalsynthese verschiedener Daphnycyclidin-Alkaloide.

Um der Reaktivität des freien tertiären Amins entgegenzuwirken, wurden erste Bestrebungen unternommen, die zuvor gewonnen Erkenntnisse an diesem Substrat **459** anzuwenden. Das 1,4-Diketon **459** wurde zu diesem Zweck ebenfalls den Bedingungen der Ru(VIII)-katalysierten CH-Oxidation unterzogen und lieferte mit einer hervorragenden Ausbeute von 90% das Imid **465**. Versuche, diese Verbindung unter BRØNSTED-sauren Bedingungen zu fragmentieren, gelangen nicht. Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte lediglich die Bildung des UV-inaktiven, vermeintlich Boc-entschützten Produkts **466**²⁵⁶ detektiert werden (Abbildung 98).

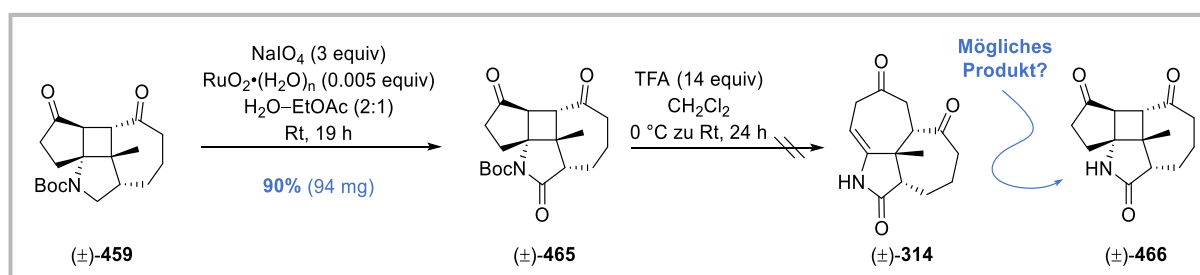


Abbildung 98: CH-Oxidation des *tert*-Butylcarbamats **459** und erster Versuche zur retro-MANNICH-Fragmentierung.

²⁵⁶ Verbindung **463** wurde weder isoliert noch charakterisiert. Es handelt sich lediglich um einen plausiblen Strukturvorschlag, welcher noch durch nachfolgende Experimente verifiziert werden müsste.

5. Zusammenfassung

5.1 Aufbau eines ABC-tricyclischen Ringsystems

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ausgehend von dem kommerziell verfügbaren Alkohol **328** eine robuste und effiziente Route zu dem vinylogenen Imid **339** etabliert werden konnte. Diese fünf Stufen umfassende Sequenz zeichnet sich weiterhin dadurch aus, dass lediglich zwei chromatographische Reinigungsschritte notwendig sind. Die Umsetzung dieser Verbindung zu dem Produkt der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion **340** konnte entweder in einem photochemischen Batchreaktor (Methode A) oder in einem eigens etablierten Durchflussreaktor (Methode B) mit sehr guten Ausbeuten realisiert werden. Ausgehend von diesem Schlüsselstrukturmotiv war es möglich, in zwei weiteren Stufen verschiedene *N*-substituierte *cis*-Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-6-one **349-356** mit sehr guten Ausbeuten von 69-88% herzustellen. Weiterhin konnte von dem Cyclobutan **340** ein Syntheseweg zu dem *cis*-Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2,6-dion **316** etabliert werden. Diese Verbindung konnte in sechs weiteren Schritten in das ABC-tricyclische Ringsystem **380** überführt werden, welches sich als potenzieller Kandidat für die Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden eignen könnte (Abbildung **99a**).

Zusätzlich konnte es in einem *Proof of Principle* gelingen, das mit einer Seitenkette an C3-funktionalisierte *cis*-Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2-on **407** in insgesamt 14 Stufen herzustellen. Ausgehend von **391** wurde in einer siebenstufigen Synthesesequenz das vinyloge Imid **398** generiert. Umsetzung unter photochemischen Bedingungen nach Methode A lieferte ein säulenchromatographisch separierbares Gemisch zweier Diastereomere **400** und **401**. Das benötigte Diastereomer **401** konnte dann in sechs weiteren Stufen in das Produkt **407** überführt werden (Abbildung **99b**).

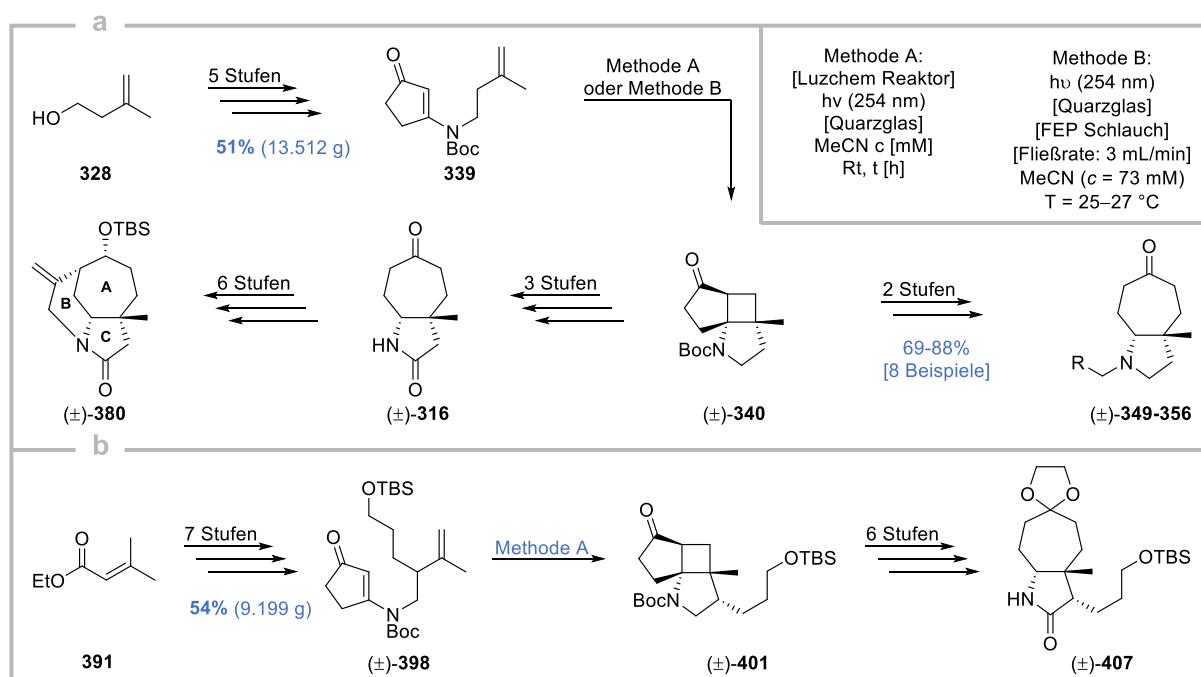


Abbildung 99: a, Synthese von *cis*-anellierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-6-onen **349-356** und einem Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2,6-dion **316** und dessen Anwendung in der Darstellung eines ABC-tricyclischen Synthesebausteins **380** für Daphnicyclidin-Alkaloide; b, *Proof of Principle* zur Darstellung eines C3-funktionalisierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2,6-dions **407**.

5.2 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems

Einige der zuvor gewonnenen Erkenntnisse konnten durch den Einsatz zweier cyclischer Alkene erfolgreich übertragen werden. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen HAGEMANN-Ester **327** war es möglich, in acht Stufen das vinyloge Imid **418** herzustellen. Diese Verbindung **418** konnte nach Methode A in der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion zu einem NMR-spektroskopisch nicht interpretierbaren Gemisch der tetracyclischen γ -Hydroxyketone **420** umgesetzt werden. Eine anschließende Oxidation des sekundären Alkohols sowie eine Epimerisierung erlaubten es, das komplizierte Gemisch in ein einzelnes definiertes Diastereomer **421** zu überführen (Abbildung 100a).

Weiterhin konnte durch den Einsatz des von DIXON und Mitarbeitern etablierten 7-Ring-Analogon des HAGEMANN-Esters **325** analog zu dem zuvor beschriebenen Verfahren das definierte tetracyclische 1,4-Diketon **456** dargestellt werden. Ein Nachteil dieser Sequenz bestand in der Notwendigkeit, mit einem Gemisch der beiden säulenchromatographisch nicht trennbaren Isomere **325** und **410** zu arbeiten. Glücklicherweise konnte das nicht benötigte Isomer nach der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion abgetrennt werden. Weiterhin wurde eine Möglichkeit etabliert, eine Trennung durch eine chemoselektive Allyloxidation auf früherer Stufe vorzunehmen²⁵⁷. Saure Spaltung des *tert*-Butylcarbamats und anschließende retro-MANNICH-Fragmentierung lieferten das tricyclische Imin **458**, welches durch eine chemoselektive Hydrierung des Iminstrukturmotivs und nachfolgende *N*-Alkylierung das ACD-tricyclische 1,4-Diketon **460** lieferte. Diese Verbindung könnte ebenfalls als mögliches Bindeglied in der Synthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden fungieren (Abbildung 100b).

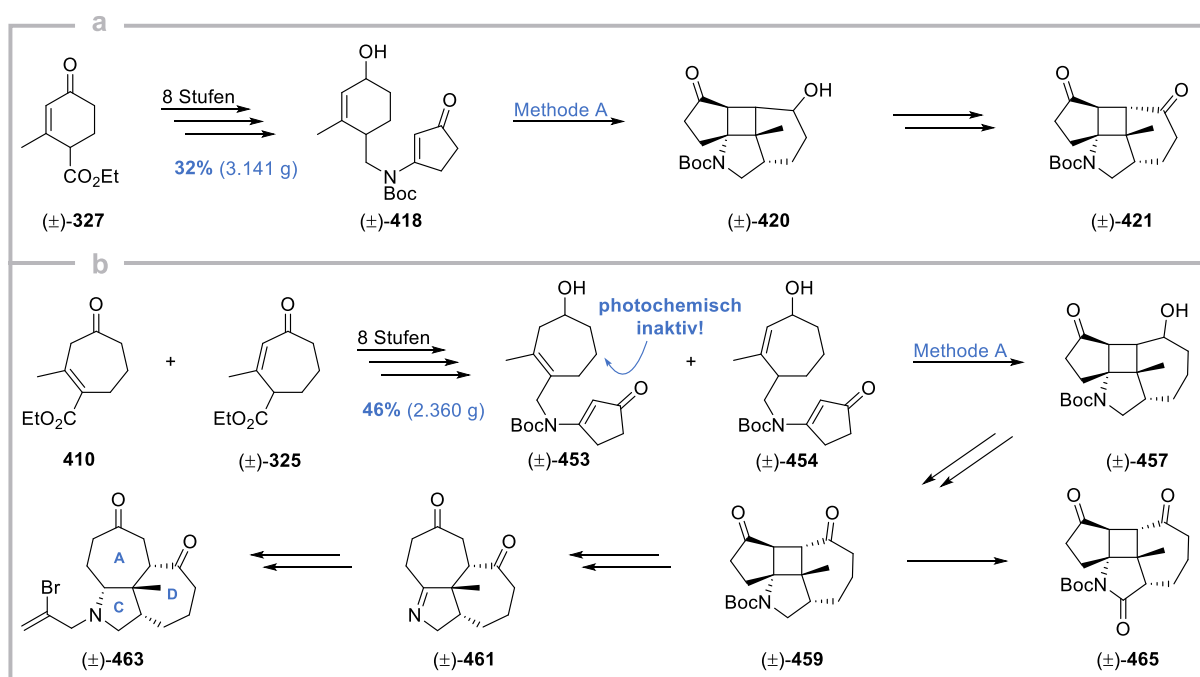


Abbildung 100: a, Darstellung eines tetracyclischen 1,4-Diketons **421** ausgehend von dem HAGEMANN-Ester **327**; b, Anwendung der Erkenntnisse auf das Gemisch der positionsisomeren Alkene **325**, **410** zur Synthese eines ACD-tricyclischen Synthesebausteins **460** in der Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden.

²⁵⁷ Für Details siehe: Kapitel 4.4 Aufbau eines ACD-tricyclischen Ringsystems.

6. Ausblick

6.1 Part I: Folgechemie der *cis*-anellierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrolone

Im folgenden Kapitel wird auf die mögliche Nutzung der zuvor hergestellten tricyclischen Lactams **380** und des tricyclischen Imids **402** eingegangen und das hypothetische weitere Vorgehen diskutiert.

Ausgehend von dem tricyclischen Lactam **380** könnte zunächst eine Aldoladdition zu einem β -Hydroxylactam²⁵⁸ **467** erfolgen und anschließend eine Eliminierung zu dem α,β -ungesättigten Lactam²⁵⁹ **468**. Eine chemoselektive Reduktion des ungesättigten Lactams in Gegenwart des exocyclischen Alkens könnte z.B. durch die Umsetzung mit Magnesium in Methanol gelingen^{259,260} und eine nachfolgende Desilylierung sollte den Zugang zu dem benötigten Diastereomer **469** ebnen. Die Oxidation des sekundären Alkohols würde das tricyclische Keton **470** zugänglich machen. Für die Reduktion der exocyclischen Doppelbindung könnten Versuche zur Lactamgruppen-dirigierten Hydrierung (**A**) mit dem CRABTREE-Katalysator angestrebt werden oder ausgehend von dem sekundären Alkohol **469** durch eine Hydroxygruppen-dirigierte Hydrierung und anschließende Oxidation (**B**) mit Katalysatoren wie Bis(1,5-cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluoroborat²⁶¹ zu Verbindung **471** erfolgen (Abbildung 101).

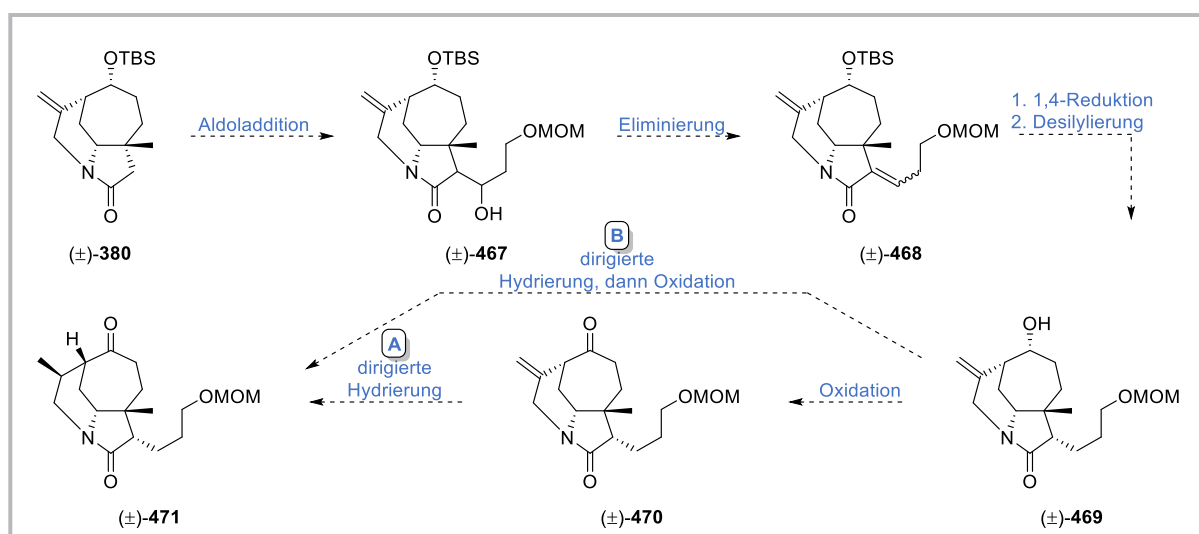


Abbildung 101: Hypothetische Synthesestrategie zur Komplettierung der Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden durch die Synthese des durch ANG LI etablierten Bausteins **128** ausgehend von dem in dieser Arbeit hergestellten tricyclischen Lactam **380** (Teil I).

²⁵⁸ Für Beispiele von *N*-substituierten γ -Lactamen in Aldoladditionen und anschließende Eliminierungen siehe: (a) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Yrretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreno, M. C.; Escibano, A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925–2930.; (b) Starkmann, B. A.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002 (6), 725–732.; (c) Hanessian, S.; Claridge, S.; Johnstone, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4261–4274. (d) Cohen, J. L.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9240–9247.; (e) Yamauchi, C.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3133–3140.; (f) Sperry, J.; Harris, E. B. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 420–423.; (g) Chakor, N. S.; Dallavalle, S.; Scaglioni, L.; Merlini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6217–6223.; (h) Liang, X.; Zhang, T.-Y.; Meng, C.-Y.; Li, X.-D.; Wei, K.; Yang, Y.-R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4575–4578.; (i) Liang, Y.-F.; Chung, C.-C.; Liao, D.-J.; Lee, W.-J.; Tu, Y.-W.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10564–10572.

²⁵⁹ Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (44), 5287–5290.

²⁶⁰ Für die Anwendung dieser Methode in dem Versuch der Totalsynthese eines Daphniphyllum-Alkaloids siehe: (a) Baidilov, D.; Miskey, S.; Hudlicky, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7590–7595.; (b) Miskey, S. *Approaches Toward a Total Synthesis of Daphenylline* Master Thesis, Brock University, **2020**.

²⁶¹ (a) Zhang, Z.; Wang, J.; Li, J.; Yang, F.; Liu, G.; Tang, W.; He, W.; Fu, J.-J.; Shen, Y.-H.; Li, A.; Zhang, W.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5558–5567.; (b) Li, J.; Zhang, W.; Zhang, F.; Chen, Y.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14893–14896.; (c) Quelle

Anschließend wäre eine Oxidation von **471** zu dem α,β -ungesättigten Enon **472** notwendig. Zu diesem Zweck stehen unterschiedliche Methoden²⁶² zur Verfügung. Nach Spaltung des Methoxymethylacetals könnte so der primäre Alkohol **473** erhalten werden. Nachfolgende Oxidation des primären Alkohols in den zugehörigen Aldehyd und chemoselektive Addition eines geeigneten Metallacetylids und Silylierung würden den silylierten Propargylalkohol **474** liefern. Die geplante intramolekulare PAUSON-KHAND-Cyclisierung²⁶³ würde die Darstellung des pentacyclischen 1,3-Diketons **475** ermöglichen. Die folgende Vinyltriflatsynthese des enolisierbaren 1,3-Diketons, eine Desilylierung des allylischen TMS-Ethers, nachfolgende Oxidation und erneute Desilylierung würden gegebenenfalls bereits das hexacyclische Ringsystem von Daphnicyclidin D **45** liefern. Abschließend würde eine Pd(0)-katalysierte Methoxycarbonylierung den von ANG LI hergestellten Baustein **128** liefern. Darauf aufbauend könnten weitere Daphnicyclidin-Alkaloide hergestellt werden (Abbildung 102).

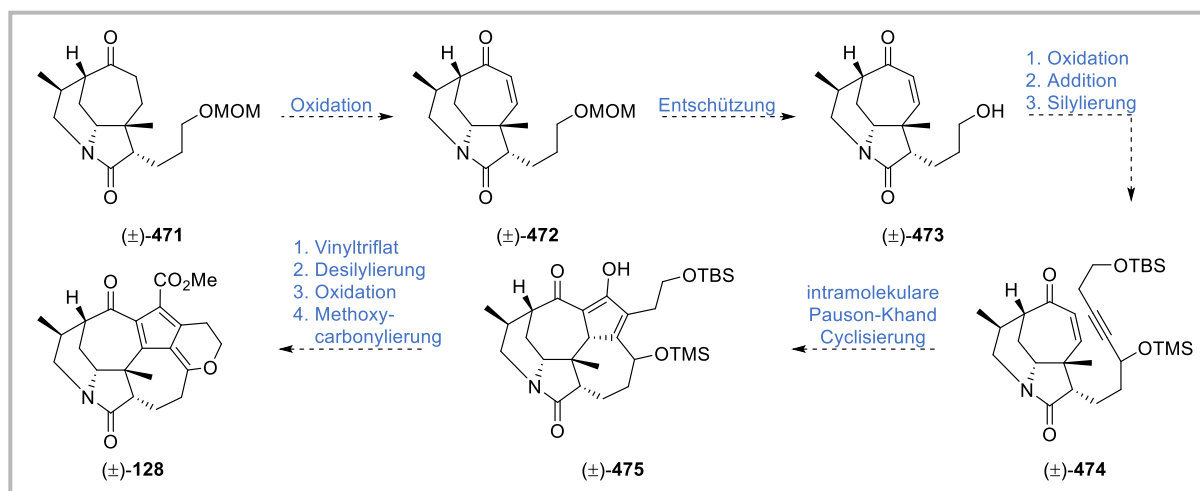


Abbildung 102: Hypothetische Synthesestrategie zur Komplettierung der Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden durch die Synthese des durch ANG LI etablierten Bausteins **128** ausgehend von dem in dieser Arbeit hergestellten tricyclischen Lactam **380** (Teil II).

Um an die Ergebnisse des *Proof of Principle* anzuknüpfen, wäre es zunächst nötig, den substituierten Homoallylalkohol **478** in enantiomerenreiner Form herzustellen. Hierzu würde das literaturbekannte acylierte EVANS-Auxiliar **476** einer dekonjugierenden Alkylierung zu **477** unterzogen und anschließend das Auxiliar reaktiv abgespalten werden.²⁶⁴ In sechs weiteren Stufen könnte nach der etablierten Vorschrift das vinyloge Imid **479** generiert werden (Abbildung 103a). Nach photochemischer Umsetzung, Separierung der daraus hervorgehenden Diastereomere und anschließender CH-Oxidation könnte mit Verbindung **480** weiterverfahren werden. Um die in Kapitel 4.2 beschriebene Problematik der, durch die säureinduzierten retro-MANNICH-Fragmentierung beobachteten, Nebenreaktionen zu unterbinden, könnte zunächst die Boc-Gruppe abgespalten werden. Anschließend könnten

²⁶² Für eine Auswahl an Methoden zur Darstellung von cyclischen Enonen aus cyclischen Ketonen siehe: (a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813–5815.; (b) Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887–4902.; (c) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.; (d) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423–2426.; (e) Mukaiyama, T.; Matsuo, J.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1250–1251.; (f) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.; (g) Diao, T.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566–14569.; (h) Huang, D.; Zhao, Y.; Newhouse, T. R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 684–687.; (i) Gnaim, S.; Takahira, Y.; Wilke, H. R.; Yao, Z.; Li, J.; Delbrayelle, D.; Echeverria, P.-G.; Vantourout, J. C.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2021**, *13*, 367–372.; (j) Schwengers, S. A.; Gerosa, G. G.; Amatov, T.; Yasukawa, N.; Brunen, S.; Leutzsch, M.; Mitschke, B.; Shevchenko, G. A.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307081.

²⁶³ Für Übersichtsartikel siehe: (a) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42.; (b) Chen, S.; Jiang, C.; Zheng, N.; Yang, Z.; Shi, L. *Catalysts* **2020**, *10*, 1199.; (c) Yang, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 556–568.

²⁶⁴ Für eine ähnliche Anwendung siehe: Takamura, H.; Sugitani, Y.; Morishita, R.; Yorisure, T.; Kadota, I. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 5739–5747.

Bedingungen zu einer baseninduzierten retro-MANNICH-Fragmentierung von **481** untersucht werden. Falls diese erfolgreich realisiert werden könnte, würden anschließend eine Hydrierung des Acylenaminstrukturmotivs von **482** und eine Ketalisierung folgen, um das Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrolon **483** zu liefern. *N*-Alkylierung und Ketalsspaltung würden den Zugang zu dem benötigten Cyclisierungsvorläufer **484** liefern. Abschließend würden eine Pd(0)-katalysierte Enolat-Alkenylierung²⁶⁵ und eine dirigierte Hydrierung den synthetischen Zugang zu dem tricyclischen Baustein **485** ermöglichen (Abbildung 103b). Ausgehend von diesem Tricyclus **485** könnte analog zu Abbildung 102 weiterverfahren werden.

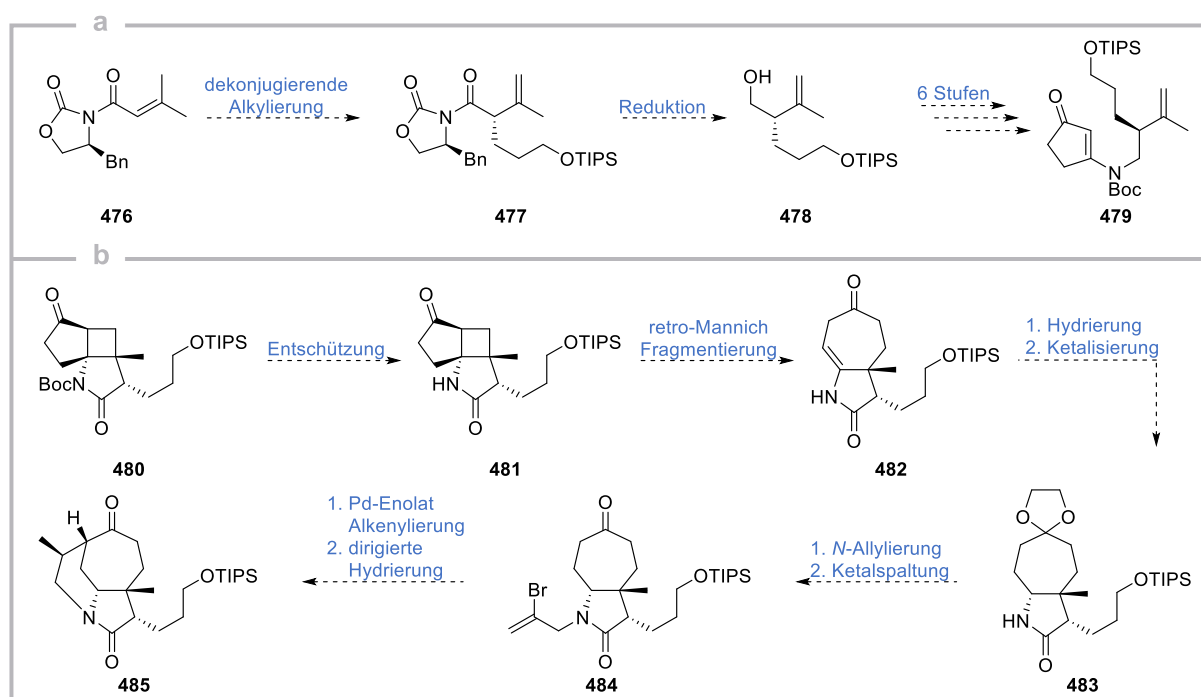


Abbildung 103: a, Hypothetische Synthesestrategie zur Darstellung eines enantiomerenreinen vinylogenen Imids **476** für die Synthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden; b, Mögliches weiteres Vorgehen mit dem funktionalisierten tricyclischen Photoprodukt **477** zur Darstellung des Schlüsselbausteins **482**.

6.2 Part II: Folgechemie der tetracyclischen Cyclobutane

Das aus dem HAGEMANN-Ester **327** in acht Stufen synthetisierbare Gemisch der diastereomeren tetracyclischen Photoprodukte **419** könnte ebenfalls für die weitere Synthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden nutzbar gemacht werden. Die zuvor in Abbildung 101 präsentierte Strategie sollte auch auf diese Verbindungen übertragbar sein. CH-Oxidation und Boc-Entschützung könnten das freie Lactam **486** liefern, welches in einer baseninduzierten retro-MANNICH-Fragmentierung und der etablierten Hydrierung des Acylenaminstrukturmotivs das tricyclische 1,6-Ketolactam **487** zugänglich machen sollte. Eine vierstufige Synthesesequenz bestehend aus einer Ketalisierung, Desilylierung, Oxidation und Epimerisierung könnte den Weg zu dem 1,5-Ketolactam **488** ebnen. Eine Möglichkeit, diesen Baustein zu nutzen, könnte z.B. eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation²⁶⁶ zu dem Lacton mit anschließender Reduktion zu dem funktionalisierten Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrolon **489** sein. Dieser Synthesebaustein bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten, gewinnbringend in der Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden Einsatz zu finden. So könnte z.B. eine dreistufige Reaktionsfolge aus einer Silylierung des primären Alkohols, einer Eliminierung des

²⁶⁵ Ein Vorteil dieser Verbindung könnte z.B. auch ein möglicher Polaritätsunterschied im Vergleich zu dem unsubstituierten tricyclischen Keton **374** sein, welcher eine Aufreinigung dieses Produkts deutlich erleichtern sollte.

²⁶⁶ Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625–3633.

sekundären Alkohols und einer *N*-Allylierung das hochfunktionalisierte Hexahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2-on **490** liefern (Abbildung 104). Mit dieser Verbindung könnte folgend analog wie in Abbildung 103 weiter verfahren werden.

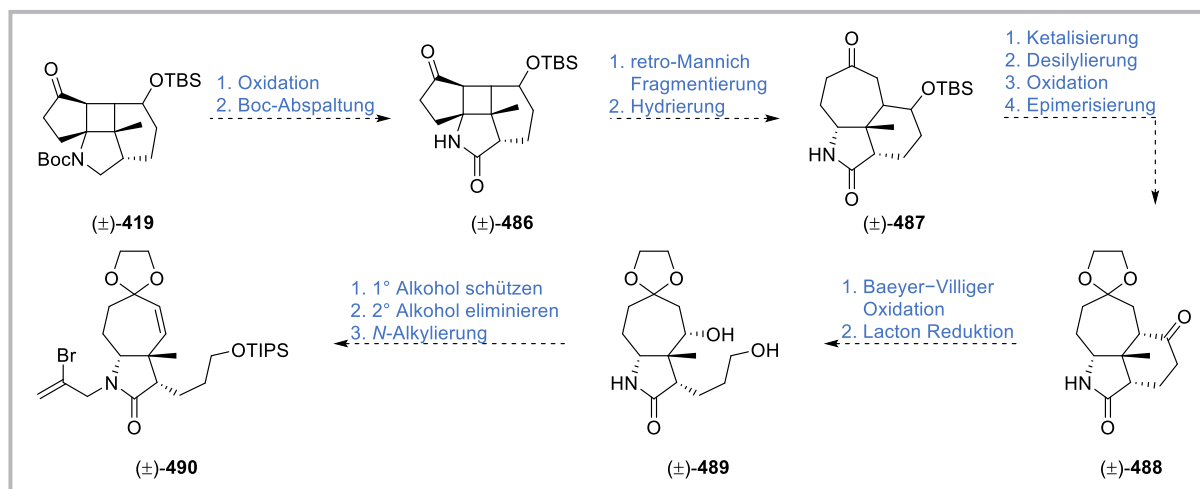


Abbildung 104: Hypothetische Synthesestrategie zur Synthese eines hochfunktionalisierten Synthesebausteins **487**.

Das Gemisch der diastereomeren tetracyclischen Photoprodukte **456** könnte ebenfalls für die weitere Synthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden nutzbar gemacht werden. Wie zuvor in Abbildung 104 beschrieben, könnte in acht Stufen das 7-5-7-tricyclische Keton **491** zugänglich gemacht werden. Anschließend sollte eine *N*-Boc-Schützung durchgeführt werden und daraufhin das Cycloheptanon in das korrespondierende Tosylhydrazon **492** überführt werden. Die darauffolgende SHAPIRO-Reaktion²⁶⁷ könnte das Vinylstannan **493** generieren, welches in einer STILLE-Kreuzkupplung²⁶⁸ mit dem literaturbekannten Baustein **494**²⁶⁹ den Zugang zu dem ungesättigten Lacton **495** ebnen könnte. Über eine dreistufige Sequenz bestehend aus einer Abspaltung der Boc-Gruppe, einer *N*-Allylierung und einer Ketalspaltung würde das Keton **496** zugänglich gemacht werden. Würde diese Verbindung erfolgreich den Bedingungen einer Pd(0)-katalysierten-Enolat-Alkenylierung unterzogen werden, könnte so der Ringschluss des B- und E-Rings erfolgen. Der auf diesem Weg möglicherweise darstellbare hexacyclische Synthesebaustein **497** könnte einer dirigierten Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung unterzogen werden und nachfolgend könnte eine Dihydroxylierung des doppelt ungesättigten Lactons erfolgen. Die Oxidation des Diols **498** und eine vermutlich stark begünstigte Eliminierung des tertiären Alkohols zu dem Pentafulvenmotiv sowie eine abschließende Lactam-Reduktion würden einen synthetischen Zugang zu Daphnicyclidin A **40** liefern (Abbildung 105).

²⁶⁷ (a) Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734–5735; (b) Shapiro, R. H.; Lipton, M. F.; Kolonko, K. J.; Buswell, R. L.; Capuano, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1811–1814.

²⁶⁸ (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638; (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998; (c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1613–1618.

²⁶⁹ He, P.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2552–2554.

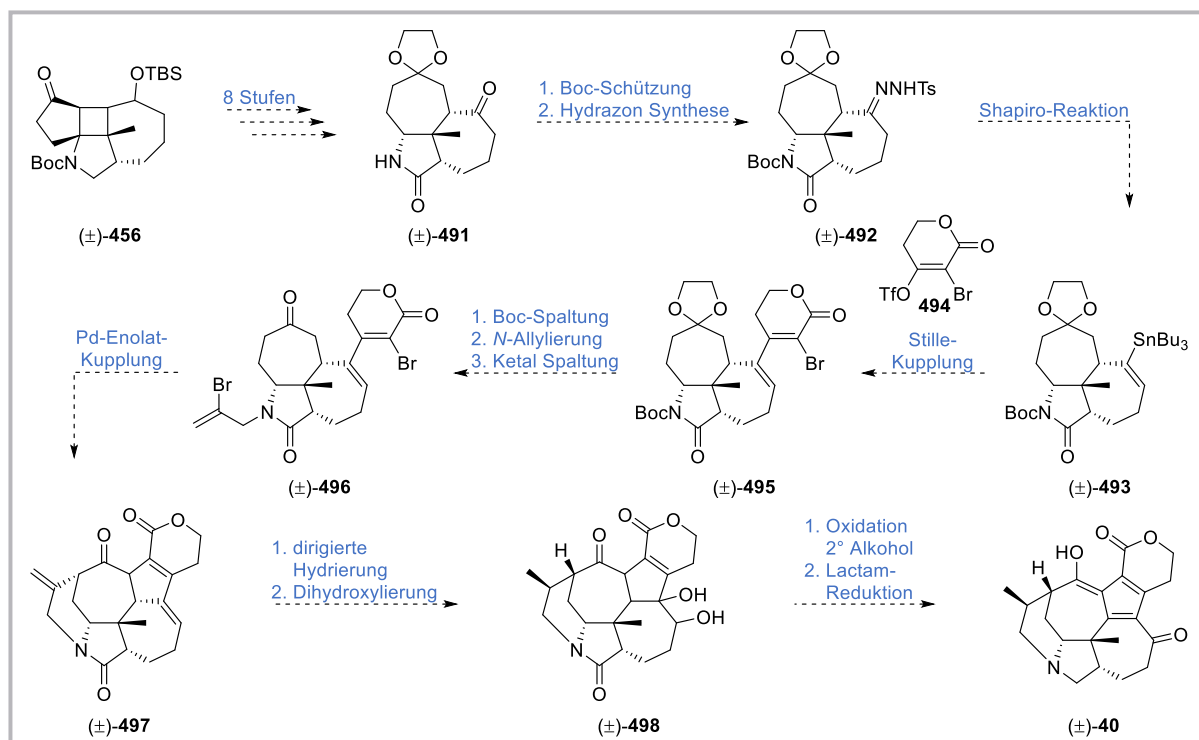


Abbildung 105: Hypothetische Synthesestrategie zur Komplettierung der Totalsynthese von Daphnicyclidin-Alkaloiden ausgehend von dem Baustein 456.

6.3 Part III: Weitere interessante Folgereaktionen und Anwendungen

Es wäre weiterhin von Interesse zu ergründen, ob es möglich wäre, substituierte Enactame **500** ausgehend von dem tricyclischen Lacton **499** zugänglich zu machen (Abbildung 104). Die literaturbekannte zweistufige Synthese des tricyclischen Ketons **498** durch eine unterbrochene DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Esters **497** konnte mit sehr guten Ausbeuten reproduziert werden. Die CH-Oxidation konnte ebenfalls erfolgreich auf diese Systeme übertragen werden. In der Literatur ist z.B. die Umsetzung von γ -Lactonen mit Ammoniak²⁷⁰ oder mit Methylamin²⁷¹ beschrieben. Die Etablierung eines neuartigen Protokolls zur Darstellung des *N*-funktionalisierten Enactam **500** ausgehend von dem tricyclischen Lacton **499** würde den Einsatz toxischer Reagenzien wie Natriumazid oder Diphenylphosphorylazid auf frühen Stufen obsolet machen und gleichzeitig die Notwendigkeit einer späteren *N*-Alkylierung verhindern (Abbildung 106).

²⁷⁰ Davenport, M. T.; Dickson, J. A.; Johnson, M. R.; Chamberland, S. J. *Nat. Prod.* **2019**, *82*, 3191–3195.

²⁷¹ Ding, S.; Shi, Y.; Yang, B.; Hou, M.; He, H.; Gao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214873.

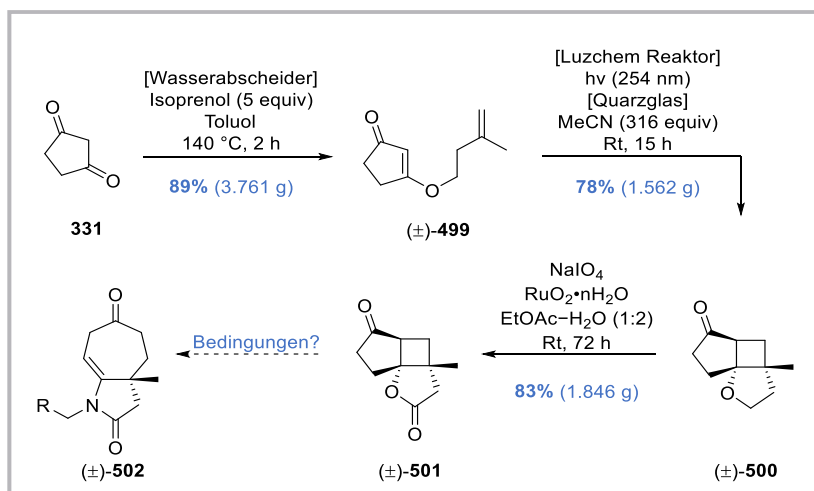


Abbildung 106: Unterbrochene DE MAYO-Reaktion des vinylogenen Esters **499** mit anschließender CH-Oxidation und die hypothetische Möglichkeit, diese zur Darstellung von **502** zu nutzen.

Eine weitere spannende Möglichkeit, die in dieser Arbeit etablierten Homoallylamine **338**, **396**, **415** und das aus dem Azid **447** hergestellte Homoallylamin für die Synthese weiterer Daphniphyllum-Alkaloide zu nutzen, würde die unterbrochene aza-DE MAYO-Reaktion der zugehörigen acyclischen vinylogenen Imide **501** zu den bicyclischen Methylketonen **502** bieten. Diese könnten dann analog zu den Arbeiten von WINKLER und Mitarbeitern²⁷² durch eine retro-MANNICH/MANNICH-Cyclisierung die *cis*-anellierten Octahydroindol-6-one **503** liefern (Abbildung 107).

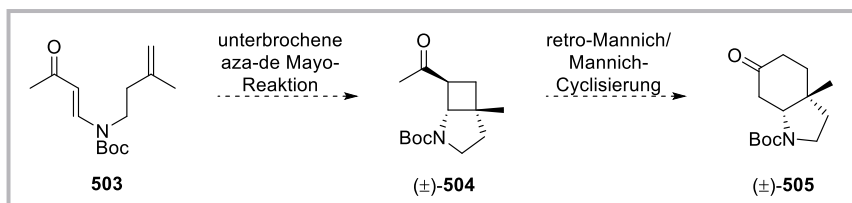


Abbildung 107: Weitere Untersuchungen der unterbrochenen aza-DE MAYO-Reaktion acyclischer vinylogener Imide **501** zur möglichen Darstellung anderer Daphniphyllum-Alkaloide.

²⁷² Siehe hierzu: z.B. Quelle 162 und 163.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

7.1.1 Methoden und Materialien

Alle Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, in Normalschliff-Glasapparaturen oder in verschließbaren Glasdruckgefäßen unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Vor der Reaktionsdurchführung wurden die verwendeten Glasgeräte mit Teflon-ummantelten Rührfischen ausgestattet und in einem Argon-Gegenstrom mit Hilfe eines Heißluftföhns der Firma Steinel (Modell: H2020 E) bei 630 °C ausgeheizt. Nach dem Ausheizen wurde der Kolben mit einem Septum verschlossen und unter einer Argon-Atmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von Flüssigkeiten und Lösungsmitteln erfolgte durch den Einsatz von Einwegspritzen und -kanülen oder mithilfe von bei 140 °C gelagerten, Glasspritzen und Metallkanülen, welche vor ihrem Einsatz dreimal mit Argon gespült wurden. Feststoffe wurden im Argon-Gegenstrom entweder über Wägepapier oder bei größeren Mengen mithilfe eines Feststofftrichters zugegeben. Zum Rühren und Beheizen der Reaktionsgefäße dienten Magnetrührheizplatten der Firma Heidolph (Modell: Hei-PLATE Sensor Advanced) mit einem integrierten Thermostat zur kontinuierlichen Temperaturüberwachung. Als Heizmedium wurden Silikonölbäder verwendet. Zur Kühlung von Reaktionen dienten Halbschalendewargefäße gefüllt mit Aceton, welche mittels flüssigem Stickstoff oder Trockeneis auf –78 °C gekühlt wurden; kontinuierliche Temperaturerfassung erfolgte hierbei mittels Tieftemperaturthermometern, welche außerhalb des Einsatzes im Laborkühlschrank bei 8 °C gelagert wurden. Angaben zur Ausbeute beziehen sich immer auf die Mindermengenkomponekte, also diejenige Substanz, dessen eingesetzte Menge als ein Äquivalent festgelegt wurde. Prozentuale Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Stoffmenge der Mindermengenkomponekte. Verwendet wurde eine Waage der Firma Sartorius (Modell: Entris II BCE224I-1S).

7.1.2 Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel

Alle kommerziell erworbenen Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Absolutierung der Lösungsmittel Acetonitril (MeCN), Dichlormethan (CH₂Cl₂), Diethylether (Et₂O), Tetrahydrofuran (THF) und Toluol (PhMe) erfolgte mit dem Lösungsmitteltrocknungssystem MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH. 4 Å Molekularsieb wurde vor jedem Gebrauch bei 300 °C am Feinvakuum bei 5×10^{-2} mbar für 2 Stunden aktiviert. CDCl₃ wurde über aktiviertem 4 Å Molekularsieb gelagert.

IBX^{93a,93b} und DMP⁹³ wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

7.1.3 Photochemische Experimente

Die in der Photochemie eingesetzten Lösungsmittel wurden vor jedem Einsatz durch vier *Freeze-Pump-Thaw*-Cyclen entgast und für kurze Zeit (max. 1 Tag) unter Argon-Atmosphäre gelagert. In einigen Fällen wurde das Lösungsmittel mit Hilfe von Argon entgast. Hierzu wurde für einen Zeitraum von 30 bis 45 Minuten Argon durch das gerührte Lösungsmittel geleitet.

Die Durchführung photochemischer Experimente im Photoreaktor LZC-4V der Firma Luzchem erfolgte in Quarz-Reaktionsgefäßen. Diese wurden mit Teflon-ummantelten Rührfischen ausgestattet und in einem Argon-Gegenstrom mit Hilfe eines Heißluftföhns (630 °C) ausgeheizt. Nach dem Ausheizen wurde das Quarz-Gefäß mit einem Septum verschlossen und unter einer Argon-Atmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt. Vor der Bestrahlung wurden die Gefäße mit einem Schraubdeckel (Gebinde bis 50 mL) oder einem Glasstopfen (Quarz-Schlenkkolben, 250 mL) verschlossen und mit drei Lagen „Parafilm“ versiegelt. Die für die photochemischen Experimente verwendeten Lösungsmittel wurden vor dem Einsatz durch vier *Freeze-Pump-Thaw*-Cyclen entgast und für max. 1 Tag unter Argon-Atmosphäre gelagert.

Die Durchführung photochemischer Experimente im Durchflussreaktor erfolgte in Normalschliff-Glaskolben, welche in einem Argon-Gegenstrom mit Hilfe eines Heißluftföhns (630 °C) ausgeheizt wurden. Nach dem Ausheizen wurde der Glaskolben mit einem Septum verschlossen und unter einer Argon-Atmosphäre auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bei dem Durchflussreaktor handelt es sich um einen in Anlehnung an die Arbeiten von BOOKER-MILBURN *et al.*^{183,184} konstruierten Eigenbau (siehe Abbildung 108). Verwendet wurden eine Quartzglashülse (Länge: 52 cm; Durchmesser: 5 cm; Glasstärke: 2 mm), ein FEP-Schlauch (Länge: 33.5 m; Außendurchmesser: 4 mm; Innendurchmesser: 2 mm; Reaktorvolumen: 105.2 mL²⁷³), eine Lampe (Phillips TUV PL-L 55W, UVC (254 nm)) und ein Pumpensystem bestehend aus: Drehkolbenpumpen-/Taumelkolben-Antrieb (ISMATEC® Reglo-CPF Digital ISM321C, Schutzart IP 30) und einem Taumelkolben-Pumpenkopf (ISMATEC® Modell: RH0.CKC-LF)²⁷⁴.



Abbildung 108: In dieser Arbeit verwendeter Durchflussreaktor. **Foto a**, Pumpensystem bestehend aus Drehkolbenpumpen-/Taumelkolbenantrieb und Taumelkolbenpumpenkopf; **Foto b**, Strahlungsschutzkasten mit Durchflussreaktor; **Foto c**, Durchflussreaktor bestehend aus einer Quartzglashülse, die mit einer Lage FEP-Schlauch umwickelt wurde. Fixiert werden die Quartzglashülse und der FEP-Schlauch durch zwei PTFE-Endverkappungen; **Foto d**, FEP-Schlauch und Schlauchführung/-fixierung in einer PTFE-Endverkappung; **Foto e**, Phillips TUV PL-L 55W, UVC (254 nm); **Foto f**, Frontansicht des verwendeten Pumpensystems; **Foto g**, Ansicht des Displays.

²⁷³ Für die Berechnung des Reaktorvolumens wurde die Formel zur Berechnung des Volumens eines Zylinders genutzt: $V = \pi \cdot r^2 \cdot L = \pi \cdot (0.001 \text{ m})^2 \cdot 33.5 \text{ m} = 0.0001052 \text{ m}^3 = 105.2 \text{ mL}$.

²⁷⁴ Laut Herstellerangaben können mit diesem Pumpenkopf RH0.CKC Fließraten von 0.05 – 90 mL/min eingestellt werden. Der Hersteller weist jedoch darauf hin, dass der hier verwendete Pumpenkopf RH0.CKC-LF für Fließraten <50 mL empfohlen wird.

7.1.4 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle sowie Analyse der durch Säulenchromatographie gewonnenen Fraktionen wurden DC-Alu-Platten Kieselgel 60 F254 der Firma Merck verwendet, als Laufmittel dienten hauptsächlich Gemische aus Ethylacetat und Cyclohexan. Bei hochpolaren Verbindungen wurden Gemische aus Ethylacetat und Methanol verwendet. Analyse der Chromatogramme erfolgte zunächst unter einer UV-Lampe der Firma M&S Laborgeräte GmbH (Modell: UVHC-60) bei einer Wellenlänge von 254 nm. Im Anschluss wurden die DC-Platten mit dem KÄGI-MIESCHER-Anfärbereagenz (2.53 Vol.-% Anisaldehyd, 0.96 Vol.-% konz. Essigsäure, 93.06 Vol.-% Ethanol, 3.45 Vol.-% konz. Schwefelsäure)²⁷⁵ oder dem RUHEMANN-Anfärbereagenz (5 g/L Ninhydrin in Ethanol, 0.02 Vol.-% konz. Essigsäure)²⁷⁶ (zum spezifischen Nachweis von primären Aminen) getränkt und mit einem Heißluftföhn der Firma Steinel (Modell: H 2020 E, 230 °C) angefärbt.

7.1.5 NMR-Spektroskopie

Die Durchführung der NMR-Experimente (¹H, ¹³C sowie COSY, NOESY, HSQC und HMBC) erfolgte an Spektrometern der Firma Bruker (Modelle: Avance III HD Nano-Bay (400 MHz), Bruker Avance NEO (500 MHz) und Avance III HD (600 MHz) und AV 700 Avance III HD (700 MHz)) oder der Firma Varian (Modell: DD2 500).

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte bei Messfrequenzen von 400 MHz, 500 MHz, 600 MHz oder 700 MHz. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die eingesetzten Lösungsmittel, welche gleichzeitig als interner Standard dienten; deuteriertes Chloroform (7.27 ppm) oder deuteriertes Benzol (7.16 ppm).^{277,278}

Die Aufnahme der ¹H-breitbandenkoppelten ¹³C-NMR-Spektren erfolgte bei Messfrequenzen von 101 MHz, 126 MHz, 151 MHz oder 176 MHz. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die eingesetzten Lösungsmittel, welche gleichzeitig als interner Standard dienten; deuteriertes Chloroform (77.16 ppm) oder deuteriertes Benzol (128.06 ppm). Aufgrund von identischen chemischen Verschiebungen, auch von konstitutopen oder diastereotopen C-Atomen, kann die Anzahl der angegebenen ¹³C-Atomsignale geringer ausfallen als erwartet.²⁷⁹

Die Zuordnung der NMR-Signale (¹H- und ¹³C-NMR-Spektren) basiert auf der Interpretation von 1D- und 2D-NMR-Experimenten (135-DEPT, COSY, NOESY HSQC, HMBC).

Die Prozessierung der NMR-Spektren erfolgte durch den Einsatz des Programms MestReNova.²⁸⁰ Alle chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Die Abkürzungen der Multiplizitäten der Signale in ¹H-Spektren lauten wie folgt: s = Singulett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett. Kombinationen mehrerer Kürzel bezeichnen weitere Aufspaltungen eines Signals durch mehrere, chemisch nicht äquivalente Kopplungspartner, wie etwa dd = Dublett vom Dublett.

²⁷⁵ (a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta.* **1946**, 29, 743. (b) Miescher, K.; Kägi, H. *Helv. Chim. Acta.* **1949**, 32, 761.

²⁷⁶ Ruhemann, S. *J. Chem. Soc., Trans.* **1911**, 99, 792–800.

²⁷⁷ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.

²⁷⁸ Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.

²⁷⁹ Falls zutreffend, wurde durch eine Anmerkung in der Auflistung der ¹³C-Signalen darauf hingewiesen.

²⁸⁰ MestReNova, Ver. 14.2.1; Mestrelab Research, 2021.

Für die NMR-Analytik wurde die zu vermessende Substanz (5-30 mg) in ca. 0.6 mL Deuteriochloroform (CDCl_3) oder Deuterobenzol (C_6D_6) gelöst. Falls die zu untersuchende Substanz empfindlich gegenüber Säuren reagierte oder der Verdacht bestand, wurde das verwendete Deuteriochloroform (CDCl_3) über einer mit basischen Aluminiumoxid (ca. 3 cm Füllhöhe) und Watte bestückten Glaspipette neutralisiert.

7.1.6 FT-IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme von IR-Spektren diente ein Spektrometer der Firma Bruker (Modell: Tensor 27). Bei diesem wurde die Probe direkt und ohne Lösungsmittel auf den Kristall aufgetragen (Typ: Platinum ATR). Sofern es sich bei der Probe um einen Feststoff handelte, wurde dieser mit Hilfe des implementierten Stempels fixiert. Zum Start der Messung sowie zum Prozessieren diente das Programm OPUS154. Der Messbereich erstreckte sich von 400 cm^{-1} bis 4000 cm^{-1} . In den Spektren wurde die entsprechende Wellenzahl gegen die prozentuale Transmission aufgetragen, die Grundlinienkorrektur erfolgte nach der Gummibandmethode. In den analytischen Daten wurden die wichtigsten Banden ohne Nachkommastelle angegeben und mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: s = stark, m = mittel, w = schwach.

7.1.7 UV/Vis-Spektren

Die UV-Vis-Spektren der Verbindungen **332**, **339**, **339**, **340**, **398**, **401**, **417**, **418**, **419**, **420**, des Gemischs **518** & **519**, **488**, des Gemischs **451** & **452** und **454** wurden mit einem VWR-Doppelstrahl-UV/Vis-Spektrophotometer (Typ UV-6300PC) aufgenommen. Die Proben wurden in 1 cm langen Quarz-Küvetten in kommerziellem Lösungsmittel unter Luftatmosphäre vorbereitet.

7.1.8 Elementaranalyse

Für Elementaranalysen wurde ein Gerät der Firma Leco genutzt (Modell: CHNS-932) verwendet. Im Analyseverfahren wurde die jeweilige eingesetzte Probe bei 1000 °C verbrannt. Die Analyse der verschiedenen Verbrennungsgase erlaubte die Ermittlung der prozentualen Anteile von Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff in der jeweiligen Probe.

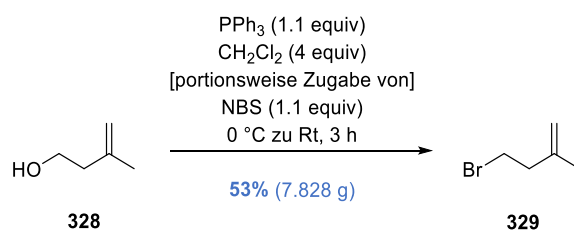
7.1.9 Massenspektrometrie

Zur hochauflösenden LCMS wurde ein Spektrometer der Firma Bruker (Modell: timsTOF) verwendet. Als Lösungsmittel diente HPLC-Grade MeCN (Probenkonzentration 0.1 mg/mL). Die Ionisierung erfolgte nach der ESI-Methode. Gemessen wurde im positiven Modus.

7.1.10 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mithilfe eines Schmelzpunktmessgeräts der Firma Büchi (Modell: B 540) bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind in einem Bereich von 3 °C angegeben und beziehen sich auf den Bereich, in dem die Probe restlos aufschmolz.

Verbindung			Identität												Reinheit	
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
329	-	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-
330	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-
336	-	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-
337	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
338	-	X	-	-	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-
332	X	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
339	X	-	-	X	X	X	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-340	X	-	X	X	X	X	X	X	-		X			-	X	X
(±)-333	X	-	-	X	X	X	X	X	-		X			X	X	-
(±)-335	X	-	X	-	X	-	X	X	-		X			X	X	X
(±)-349	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-350	X	-	-	X	-	-	X	X	-		X			-	X	X
(±)-351	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-352	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-353	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-354	X	-	-	X	-	-	X	X	-		X	-	-	-	X	-
(±)-355	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-356	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-359	X	-	-	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-
508	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
509	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
511	-	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-
512	-	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-

Homoallylbromid 329

ACHTUNG: Alkylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (100 mL) wurde 3-Methylbut-3-en-1-ol **328** ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$, 86.13 g/mol, 0.86 g/mL, 10 mL, 8.6 g, 99.84 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 25 mL, 33.25 g, 391.51 mmol, 4 equiv) gelöst. Unter Eisbadkühlung erfolgte die Zugabe von festem Triphenylphosphin ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.29 g/mol, 28.80 g, 109.80 mmol, 1.1 equiv). Zu dieser trüben Suspension erfolgte nach 10-minütigem Rühren unter Eisbadkühlung die vorsichtige portionsweise Zugabe **[ACHTUNG: Starke Wärmeentwicklung]** von festem *N*-Bromsuccinimid (NBS, $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$, 177.98 g/mol, 19.55 g, 109.80 mmol, 1.1 equiv). Die resultierende braunviolette Suspension wurde über einen Zeitraum von 3 h von $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur aufgetaut.

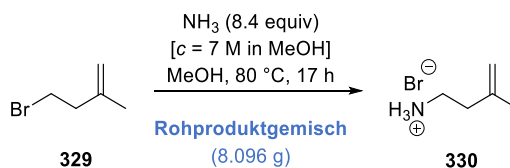
Anschließend erfolgte die Zugabe von *n*-Pentan (250 mL) und die resultierende Suspension wurde über einer Schicht Kieselgel (SiO_2 , Glasfritte, ca. 4.5 cm) filtriert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 650 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt. Das resultierende Rohproduktöl wurde durch Feinvakuumdestillation (Ölbadtemperatur: $80\text{ }^\circ\text{C}$, Kopftemperatur: $55\text{ }^\circ\text{C}$, Druck: 90 mbar) gereinigt und lieferte das Bromid **229** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}$, 149.03 g/mol, 7.828 g, 52.53 mmol, 53%) konnte als klares, farbloses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.75 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 4.74–4.81 (m, 1H), 4.83–4.90 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.1, 30.9, 41.0, 112.8, 142.6.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Homoallylbromid 329

ACHTUNG: Alkylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

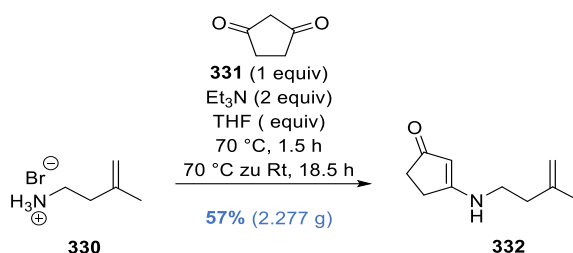
ACHTUNG: Druckrohrgefäße sollten vor dem Einsatz sorgfältig auf Glasschäden geprüft werden. Vor dem Öffnen des Gefäßes sollte die Reaktionslösung stets auf Raumtemperatur abgekühlt werden. Der Einsatz eines Explosionsschutzes wird dringend angeraten.

In einem Druckrohrgefäß (80 mL) wurde bei Raumtemperatur das Bromid **229** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}$, 149.03 g/mol, 7.5 g, 50.33 mmol, 1 equiv) in einer methanolischen Ammoniaklösung (NH_3 , 17.03 g/mol, 7 M in MeOH, rechnerisch bezogen auf NH_3 , 7.15 g, 420 mmol, 8.35 equiv) gelöst. Die Reaktionslösung wurde bei 80 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 17 h gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der Deckel vorsichtig entfernt [ACHTUNG: Druck entweicht! Camaprenhandschuhe tragen!]. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Das Ammoniumsalz **330** ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{BrN}$, 166.06 g/mol, 8.096 g) konnte als Rohproduktgemisch in Form eines weißen amorphen Feststoffs erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung.

Vinyloge Amid 332



ACHTUNG: Druckrohrgefäße sollten vor dem Einsatz sorgfältig auf Glasschäden geprüft werden. Vor dem Öffnen des Gefäßes sollte die Reaktionslösung stets auf Raumtemperatur abgekühlt werden. Der Einsatz eines Explosionsschutzes wird dringend angeraten.

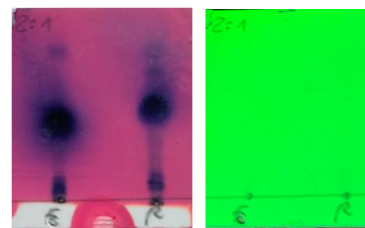
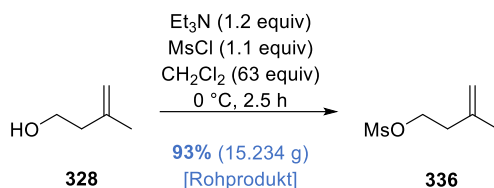
ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurden bei Raumtemperatur das Rohproduktgemisch des Ammoniumsalzes **330** (C₅H₁₂BrN, 166.06 g/mol, rechnerisch bezogen auf Reinsubstanz, 4 g, 24.09 mmol, 1 equiv) und Cyclopentan-1,3-dion **331** (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 3.54 g, 36.09 mmol, 1.5 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 120 mL, 106.8 g, 1.48 mol, 61 equiv) suspendiert. Zu diesem Gemisch wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 3.7 mL, 2.69 g, 26.55 mmol, 1.1 equiv) getropft. Die resultierende hellbraune Suspension wurde bei 75 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionssuspension für 18.5 h gerührt und in dieser Zeit von 75 °C auf Raumtemperatur abgekühlt.

Anschließend wurde die Reaktionssuspension über einer Glasfritte filtriert und das Filtrat mit einer wässrigen gesättigten K₂CO₃-Lösung (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4×80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des braunen viskosen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 10:1 zu 2:1 zu 0:1) ergab das vinyloge Amid **332** (C₁₀H₁₅NO, 165.24 g/mol, 2.277 g, 13.78 mmol, 57%) als hellbeigen Feststoff.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10⁻² mbar, Rt) führt zu einem starken Aufschäumen des zuvor harzigen Produkts, bevor es fest wird.

Das aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den Daten auf Seite **96** überein.

Mesylat 336¹⁸¹

ACHTUNG: Das Mesylat ist nicht unbegrenzt lagerstabil und zersetzt sich bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb weniger Wochen.

In einem Schlenkkolben (1 L) wurde 3-Methylbut-3-en-1-ol **328** ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$, 86.13 g/mol, 0.86 g/mL, 10 mL, 8.6 g, 99.84 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 400 mL, 532 g, 6.26 mol, 63 equiv) gelöst. Unter Eisbadkühlung erfolgte die Zugabe von Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 16.7 mL, 12.12 g, 119.81 mmol, 1.2 equiv) (Abbildung 109, I). Zur resultierenden klaren, farblosen Reaktionslösung wurde Methansulfonylchlorid ($\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$, 114.54 g/mol, 1.48 g/mL, 8.5 mL, 12.58 g, 109.83 mmol, 1.1 equiv) zugetropft. Dabei wurde das langsame Ausfallen eines weißen Niederschlags beobachtet und die Reaktionslösung färbte sich schwach gelb (Abbildung 109, II). Die trübe hellgelbe Suspension wurde für 2.5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Anschließend erfolgte die Zugabe von Wasser (200 mL). Die Phasen wurden separiert und die organische Phase mit wässriger HCl (1 M, 200 mL), gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (200 mL) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 60 mbar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) entfernt. Das Mesylat **336** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$, 164.22 g/mol, 15.234 g, 92.77 mmol, 93%) konnte als klares, orangebraunes Öl erhalten werden (Abbildung 109, III).

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸¹

Rf: 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.00 (s, 3H), 4.33 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.87 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.6 (CH_3), 37.2 (CH_3), 37.7 (CH_2), 68.0 (CH_2), 113.5 (CH_2), 140.3 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2942 (w), 1721 (w), 1651 (w), 1448 (w), 1349 (s), 1170 (s), 1024 (w), 953 (s), 897 (s), 806 (s), 734 (m), 526 (s), 492 (m), 462 (m).

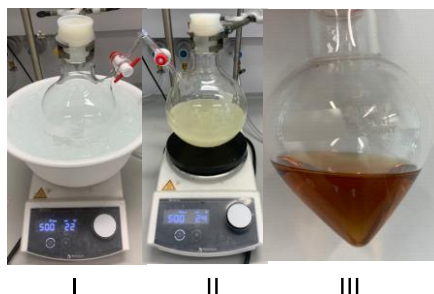
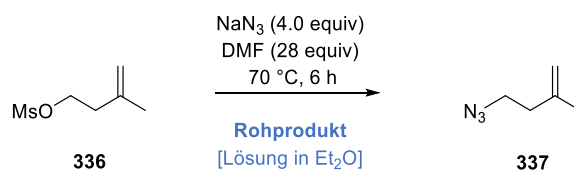


Abbildung 109: Experimenteller Aufbau und Durchführung der einzelnen Reagenzien (I-III)

Homoallylazid 337²⁸¹

ACHTUNG: Natriumazid kann in der Gegenwart von Säuren giftige und hochexplosive Stickstoffwasserstoffsäure freisetzen. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass kein Dichlormethan mehr aus der vorherigen Reaktion vorhanden ist, um die Bildung von $\text{CH}_2(\text{N}_3)_2$ auszuschließen.²⁸² Der Einsatz eines Explosionsschutzes während der Reaktion und der späteren Entfernung des Lösungsmittels ist dringend angeraten. Organische Azide mit niedrigem Molekulargewicht sollten als potenziell explosiv gehandhabt und keinesfalls in Reinform isoliert werden.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) mit Rückflusskühler wurde das Mesylat **336** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$, 164.22 g/mol, 15.234 g, 92.77 mmol, 1 equiv) in DMF ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.09 g/mol, 0.948 g/mL, 200 mL, 189.6 g, 2.59 mol, 28 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Natriumazid (NaN_3 , 65.01 g/mol, 24.122 g, 371.05 mmol, 4 equiv). Die resultierende trübe weiße Suspension wurde bei 70°C für 6 h gerührt.

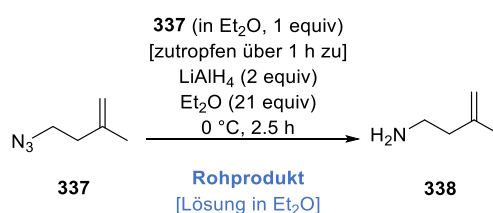
Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die trübe schwachgelbe Suspension durch Zugabe von Wasser (200 mL) und Et_2O (150 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3×200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar, 40°C) bis auf ein Volumen von ungefähr 100 mL eingeeengt, um das Homoallylazid **337** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3$, 111.15 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 10.31 g, 92.77 mmol) als Rohprodukt in Diethylether zu isolieren.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸¹ Für eine alternative Darstellung dieser Verbindung ebenfalls in Form eines Rohprodukts siehe: Gondal, H. Y.; Buisson, D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 183–191.

²⁸² Conrow, R. E.; Dean, W. D. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 1285–1286.

Homoallylamin 338^{283,284}

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (1 L) mit Tropftrichter (250 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄, 37.95 g/mol, 7.042 g, 185.54 mmol, 2 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 200 mL, 142.6 g, 1.92 mol, 21 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe (**ACHTUNG:** Starke Gasentwicklung!) einer Lösung des Homoallylazids **337** (C₅H₉N₃, 111.15 g/mol, 10.31 g, 92.76 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, ca. 100 mL, rechnerisch bezogen auf 100 mL 71.3 g, 962 mmol, 10 equiv) zur eiskalten LAH–Et₂O-Suspension über einen Zeitraum von 1 h. Die resultierende weiß-gräuliche Suspension wurde bei 0 °C für 1.5 h gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (**ACHTUNG:** Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle-Salzes (KNaC₄H₄O₆•4H₂O, 200 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (5×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar, 40 °C) bis auf ein ungefähres Volumen von 100 mL eingeeengt. Das Homoallylamin **338** (C₅H₁₁N, 85.15 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 7.9 g, 92.78 mmol) konnte als stark fischig riechendes Rohprodukt in Form einer klaren farblosen Lösung in Diethylether erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes.

Das Produkt kann unter erheblichen Ausbeuteverlusten in Reinform isoliert werden, indem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt wurde. Das so erhaltene Produkt wurde für die Analytik eingesetzt:

Rf: Basislinie (Ninhydrin-Anfärbereagenz)

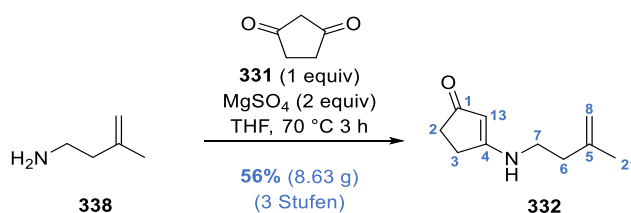
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (s, 2H), 1.70–1.73 (m, 3H), 2.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.70–4.74 (m, 1H), 4.77–4.82 (m, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.3 (CH₃), 39.9 (CH₂), 42.1 (CH₂), 111.9 (CH₂), 143.4 (C).

IR: ν [cm⁻¹] = 2935 (w), 1648 (w), 1442 (w), 1375 (w), 1056 (w), 885 (s), 528 (w), 458 (w).

²⁸³ Für eine alternative Darstellung dieser Verbindung ebenfalls in Form eines Rohprodukts siehe: Griffiths, R. C.; Smith, F. R.; Li, D.; Wyatt, J.; Rogers, D. M.; Long, J. E.; Cusin, L. M. L.; Tighe, P. J.; Layfield, R.; Hirst, J. D.; Müller, M. M.; Mitchell, N. J. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202202503.

²⁸⁴ Das Homoallylamin ist kommerziell verfügbar und unter der CAS-Nummer: 13296-27-0 bei verschiedenen Anbietern zu finden.

Vinyloges Amid **332**

ACHTUNG: Druckrohrgefäße sollten vor dem Einsatz sorgfältig auf Glasschäden geprüft werden. Vor dem Öffnen des Gefäßes sollte die Reaktionslösung stets auf Raumtemperatur abgekühlt werden. Der Einsatz eines Explosionsschutzes wird dringend angeraten.

ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurden bei Raumtemperatur Cyclopentan-1,3-dion **331** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 9.1 g, 92.78 mmol, 1 equiv) und Magnesiumsulfat (MgSO_4 , 120.36 g/mol, 22.33 g, 185.56 mmol, 2 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 100 mL, 89 g, 1.23 mol, 13 equiv) suspendiert. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung des Homoallylamins **338** ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$, 85.15 g/mol, 7.9 g, 92.78 mmol) in Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, ca. 100 mL, rechnerisch bezogen auf 100 mL 71.3 g, 962 mmol, 10 equiv) gegeben. Die resultierende dunkelbraune Suspension wurde bei 70 °C für 3 h gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über einer Glasfritte filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan (250 mL) gründlich gewaschen (ACHTUNG: Bei unzureichendem Waschen bleibt ein erheblicher Teil des Produkts an dem Magnesiumsulfat haften. Um einen Produktverlust zu vermeiden, sollte der Feststoff bis zur Ausbeutenbestimmung aufbewahrt werden). Das braune Filtrat wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit einer gesättigten wässrigen K_2CO_3 -Lösung (300 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 × 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des braunen viskosen Rückstands durch Säulenchromatographie (Ethylacetat–Methanol, 1:0 zu 100:1 zu 50:1) ergab das vinyloge Amid **332** ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$, 165.24 g/mol, 8.63 g, 52.23 mmol, 56%, 3 Stufen ausgehend vom Mesylat **336**) als hellbeigen Feststoff.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führt zu einem starken Aufschäumen des zuvor harzigen Produkts, bevor es fest wird.

Rf: 0.53 (EtOAc–MeOH, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: 110–112 °C

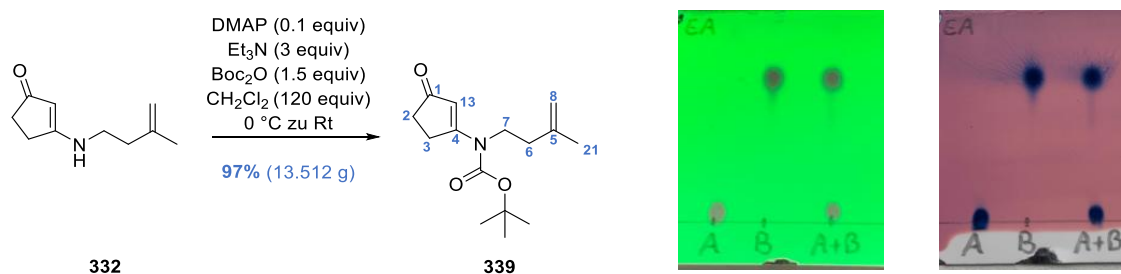
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.70–1.74 (m, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33–2.38 (m, 2H), 2.52–2.56 (m, 2H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 7-CH₂), 4.74 (s, 1H, 8-CH₂), 4.81–4.85 (m, 1H, 8-CH₂), 5.00 (s, 1H, 13-CH), 5.55 (s, 1H, NH). =15H

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.0 (21-CH₃), 28.1 (2-CH₂), 33.8 (3-CH₂), 36.6 (6-CH₂), 42.6 (7-CH₂), 99.2 (13-CH), 113.0 (8-CH₂), 142.0 (5-C), 176.5 (4-C), 204.6 (1-C). =10C

IR: ν [cm^{-1}] = 3198 (w), 2915 (m), 2870 (m), 1633 (m), 1573 (s), 1516 (s), 1476 (s), 1435 (s), 1390 (m), 1348 (m), 1322 (m), 1297 (m), 1277 (s), 1229 (m), 1195 (s), 1153 (m), 1084 (s), 922 (m), 880 (s), 828 (m), 793 (m), 765 (s), 672 (m), 624 (s), 549 (m), 488 (m), 429 (m).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 72.7; H, 9.2; N, 8.5; Gefunden: C, 72.6; H, 9.3; N, 8.6.

Vinyloges Imid 339



In einem Schlenkkolben (1 L) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Amid **332** (C₁₀H₁₅NO, 165.24 g/mol, 8.63 g, 52.23 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 400 mL, 532 g, 6.26 mol, 120 equiv) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 0.638 g, 5.22 mmol, 0.1 equiv) und Triethylamin (C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 21.8 mL, 15.83 g, 156.4 mmol, 2.99 equiv) zugegeben (Abbildung 110, I). Die resultierende goldgelbe klare Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Di-*tert*-Butyldicarbonat (Boc₂O, C₁₀H₁₈O₅, 218.25 g/mol, 1.02 g/mL, 16.8 mL, 17.136 g, 78.52 mmol, 1.5 equiv) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 0 °C zugetropft (Abbildung 110, II). Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über einen Zeitraum von 12 h auf Raumtemperatur aufgetaut (Abbildung 110, III, IV).

Die rotbraune Reaktionsmischung wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (400 mL) bei Raumtemperatur verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck (750 mbar, 40 °C zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:0 zu 5:1 zu 2:1 zu 1:1) ergab das vinyloge Imid **339** (C₁₅H₂₃NO₃, 265.35 g/mol, 13.512 g, 50.92 mmol, 97%) als rotbraunes hochviskoses Harz (Abbildung 110, V).

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10⁻² mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

R_f: 0.67 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.53 (s, 9H, Boc-CH₃), 1.77 (s, 3H, 21-CH₃), 2.26–2.31 (m, 2H, 6-CH₂), 2.39–2.45 (m, 2H), 3.13 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69–3.75 (m, 2H, 7-CH₂), 4.71 (s, 1H, 8-CH₂), 4.80 (s, 1H, 8-CH₂), 5.62 (s, 1H, 13-CH). =23H

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (21-CH₃), 28.2 (Boc-CH₃), 30.9 (CH₂), 34.6 (CH₂), 35.6 (6-CH₂), 47.9 (7-CH₂), 83.6 (Boc-C), 112.3 (13-CH), 112.8 (8-CH₂), 142.0 (5-C), 151.9 (4-C), 173.6 (Boc-C), 206.6 (1-C). =15C

IR: ν [cm⁻¹] = 2976 (w), 2933 (w), 1728 (m), 1680 (s), 1567 (s), 1458 (w), 1436 (w), 1412 (w), 1366 (s), 1280 (m), 1243 (m), 1223 (m), 1185 (m), 1139 (s), 1065 (m), 989 (w), 890 (s), 850 (m), 771 (m), 689 (w), 636 (w), 512 (w), 458 (w).

Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₂₃NO₃: C, 67.9; H, 8.7; N, 5.3; Gefunden: C, 67.5; H, 9.0; N, 5.1.

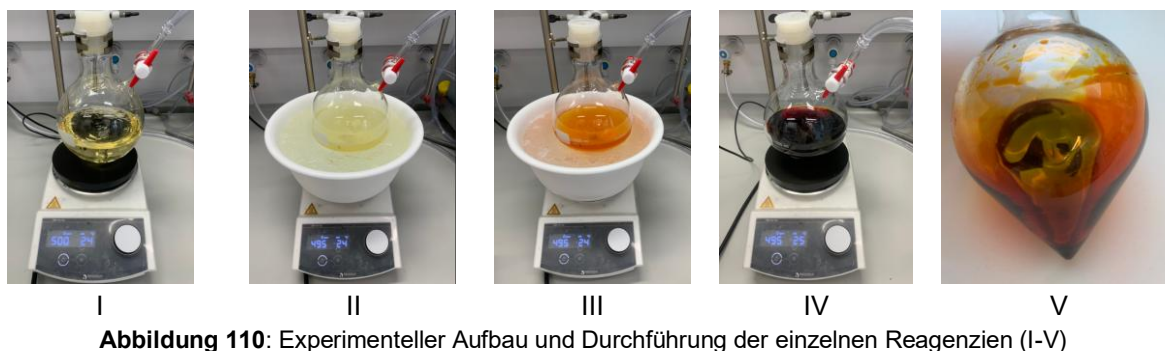
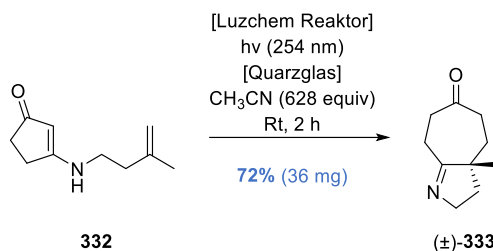


Abbildung 110: Experimenteller Aufbau und Durchführung der einzelnen Reagenzien (I-V)

1,5-Ketoimin (±)-333

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

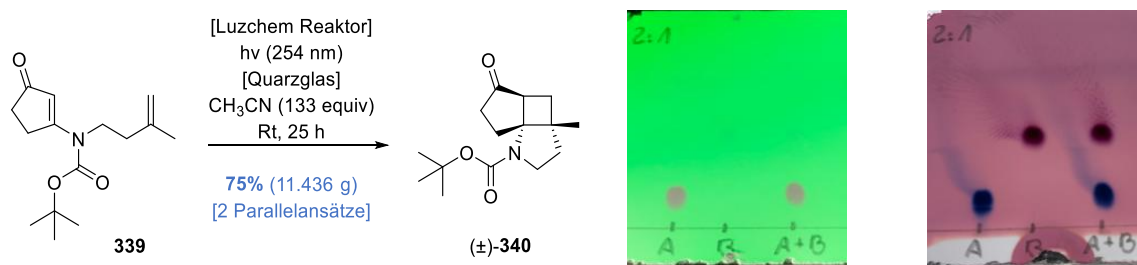
In einem Quarztube (50 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Amid **332** ($C_{10}H_{15}NO$, 165.24 g/mol, 0.05 g, 0.3026 mmol, 1 equiv) in entgastem ($4\times$ Freeze-Pump-Thaw) Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 10 mL, 7.8 g, 190 mmol, 628 equiv) gelöst. Anschließend wurden die klare schwach gelbe Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 2 h in einem Photoreaktor bestrahlt (LCZ-Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40 °C zu 20 mbar, 40 °C) entfernt und das rotbraune Rohprodukt säulenchromatographisch (Al_2O_3 , Dichlormethan–Methanol 1:0 zu 100:1 zu 50:1 gereinigt und das bicyclische Imin **333** ($C_{10}H_{15}NO$, 165.24 g/mol, 0.036 g, 0.218 mmol, 72%) als rot-braunes Öl isoliert.

Das Produkt wurde aufgrund seiner Instabilität direkt weiter umgesetzt.

R_f: 0.32 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Es wurden keine weiteren analytischen Daten aufgenommen.

Tricyclisches β -Aminoketon ($\pm$)-**340**

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In zwei Schlenkkolben aus Quarzglas (2×250 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Imid **339** ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 15.2 g [2×7.6 g], 57.28 mmol, 1 equiv) in entgastem (4×Freeze-Pump-Thaw) Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 400 mL [2×200 mL], 312 g, 7.6 mol, 133 equiv) gelöst (Abbildung 111, I). Anschließend wurden die klaren braunen Reaktionslösungen unter kräftigem Rühren für 25 h in zwei baugleichen Photoreaktoren getrennt voneinander bestrahlt (2×LCZ-Photoreaktor; je 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC-Lampen) (Abbildung 111, II).

Die Lösungsmittel der beiden vereinten Ansätze wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40 °C zu 20 mbar, 40 °C) entfernt, das rotbraune semikristalline Rohprodukt wurde (Abbildung 111, III) säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das tricyclische Carbamat **340** aus den zwei vereinten Ansätze ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 11.436 g, 43.1 mmol, 75%) als beiger Feststoff (Abbildung 111, IV) isoliert.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts, bevor es fest wurde.

Rf: 0.40 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: 109–111 °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 bei 56 °C): δ [ppm] = 0.69 (s, 3H), 1.22 (ddd, J = 12.8, 7.2, 5.9 Hz, 1H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.67–1.78 (m, 2H), 2.21 (ddd, J = 17.4, 10.2, 7.9 Hz, 1H), 2.37–2.66 (m, 3H), 3.20 (dt, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H).

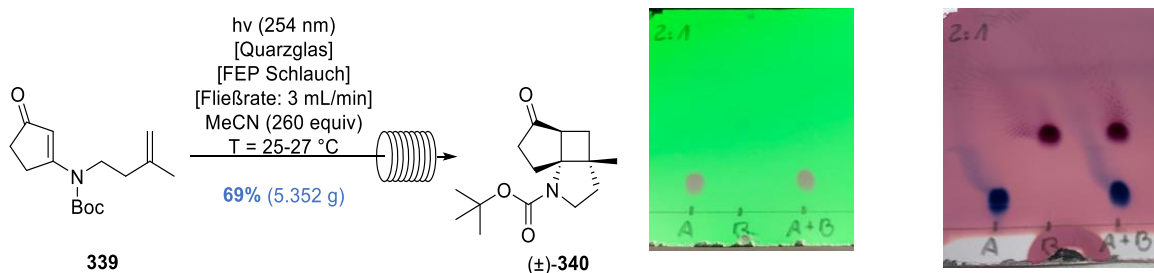
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 bei 56 °C): δ [ppm] = 21.9 (CH_3), 25.2 (CH_2), 28.6 (CH_3), 32.9 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 45.4 (CH), 46.5 (CH_2), 47.4 (C), 79.5 (C), 128.4 (C), 154.1 (C), 216.6 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2970 (m), 2361 (w), 1731 (s), 1675 (m), 1482 (m), 1459 (m), 1398 (s), 1364 (m), 1349 (m), 1268 (m), 1228 (m), 1172 (m), 1156 (s), 1106 (m), 1061 (m), 1032 (m), 980 (m), 961 (m), 769 (m), 549 (w), 524 (w), 459 (w), 424 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$: C, 67.9; H, 8.7; N, 5.3; Gefunden: C, 67.9; H, 8.8; N, 5.4.



Abbildung 111: Experimenteller Aufbau und Durchführung der einzelnen Reagenzien (I-IV)

Tricyclisches β -Aminoketon ($\pm$)-**340**

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen. Die verwendete Pumpe darf nicht ohne Lösungsmittel betrieben werden. Um eine Beschädigung zu vermeiden, sollte also stets darauf geachtet werden, dass das System nicht trocken läuft.

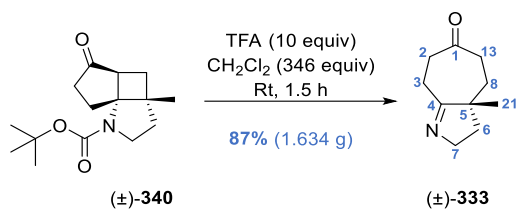
In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Imid **339** ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 7.749 g, 29.20 mmol, 1 equiv) in entgastem ($4\times\text{Freeze-Pump-Thaw}$) Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 400 mL, 312 g, 7.6 mol, 260 equiv) gelöst. Anschließend wurde der FEP-Schlauch des Durchflussreaktors über ein Septum in die Reaktionslösung getaucht. Die Reaktionslösung wurde mit einer Durchflussrate von 3 mL/min (Verweilzeit ca. 35 min) durch den Reaktor (Reaktorvolumen ca. 105.2 mL) gepumpt und mit Licht einer Wellenlänge von 254 nm (UV-C) bestrahlt. Anmerkung: Um die Reaktionslösung vollständig durch das Reaktorsystem zu pumpen, wurde dieses direkt im Anschluss noch einmal mit entgastem Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 200 mL, 156 g, 3.80 mol, 130 equiv) gespült. Die Gesamtdauer einschließlich des Spülschritts beträgt 200 Minuten.

Die Lösungsmittel der beiden vereinten Ansätze wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40°C zu 20 mbar, 40°C) entfernt, das rotbraune semikristalline Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das tricyclische Carbamat **340** aus den zwei vereinten Ansätze ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 5.352 g, 20.16 mmol, 69%) als beiger Feststoff isoliert.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts, bevor es fest wurde.

Rf: 0.40 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Die analytischen Daten stimmen mit den zuvor beschriebenen überein.

1,5-Ketoimin (±)-333

ACHTUNG: Trifluoressigsäure ist stark ätzend und sehr schädlich für die Schleimhäute. Von der Verwendung eines handelsüblichen Septums wird abgeraten, da dieses in kurzer Zeit zersetzt wird. Bei Verwendung eines Schlenkkolbens wird die Verwendung eines Glasstopfens empfohlen. Ein im Reaktionsgefäß entstehender Überdruck kann über den Hahnansatz am Schlenkkolben entweichen.

In einem Schlenkkolben (500 mL) wurde bei Raumtemperatur das Carbamat **340** ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 3.002 g, 11.31 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 250 mL, 332.5 g, 3.92 mol, 346 equiv) gelöst. Anschließend wurde zu dieser schwach gelben Reaktionslösung bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (TFA, $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 8.7 mL, 12.88 g, 112.92 mmol, 9.99 equiv) über 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde dann für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, mit einer wässrigen gesättigten K_2CO_3 -Lösung (200 mL) versetzt und die Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Die Trocknung des Rohprodukts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt zu 40 °C) lieferte das 1,5-Ketoimin **333** ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$, 165.24 g/mol, 1.634 g, 9.89 mmol, 87%) als rotbraunes Öl.

Das Rohprodukt war von ausreichender Reinheit und wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

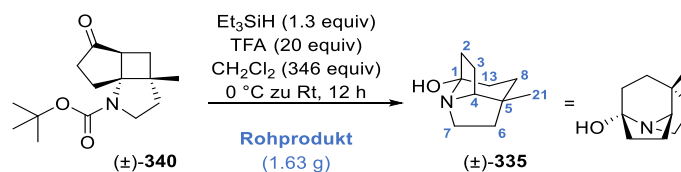
Rf: 0.44 (Ethylacetat–MeOH,5:1; Anisaldehyd Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.76–1.90 (m, 4H), 2.39–2.66 (m, 5H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.68 (dtd, J = 15.8, 8.1, 2.6 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.80 (ddd, J = 15.6, 8.6, 3.5 Hz, 1H, 7- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.0 (21- CH_3), 26.1 (CH_2), 34.1 (CH_2), 39.4 (CH_2), 39.5 (CH_2), 40.3 (CH_2), 52.6 (5-C), 56.5 (7- CH_2), 182.3 (4-C), 212.1 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2954 (m), 2865 (m), 1699 (s), 1635 (m), 1459 (m), 1377 (m), 1321 (m), 1259 (m), 1197 (m), 1129 (m), 1099 (m), 1006 (m), 798 (m), 718 (m), 511 (m), 426 (w).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$: 166.1226; gefunden: 166.1231.

Polycyclisches Halbaminal 335

ACHTUNG: Trifluoressigsäure ist stark ätzend und sehr schädlich für die Schleimhäute. Von der Verwendung eines handelsüblichen Septums wird abgeraten, da dieses in kurzer Zeit zersetzt wird. Bei Verwendung eines Schlenkkolbens wird die Verwendung eines Glasstopfens empfohlen. Ein im Reaktionsgefäß entstehender Überdruck kann über den Hahnansatz am Schlenkkolben entweichen.

In einem Schlenkkolben (500 mL) wurden bei Raumtemperatur nacheinander das Carbamat **(±)-340** ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 3 g, 11.31 mmol, 1 equiv) und Triethylsilan ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{Si}$, 116.28 g/mol, 0.728 g/mL, 2.4 mL, 1.75 g, 15.03 mmol, 1.33 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 250 mL, 332.5 g, 3.92 mol, 346 equiv) gelöst. Anschließend wurde die schwach gelbe Reaktionslösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Trifluoressigsäure (TFA, $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 17.4 mL, 25.75 g, 225.84 mmol, 19.98 equiv) über 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde dann über 12 h auf Raumtemperatur aufgetaut.

Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen gesättigten K_2CO_3 -Lösung (200 mL) versetzt und die Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($5 \times 100\text{ mL}$) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt. Die Trocknung des Rohprodukts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt zu $80\text{ }^\circ\text{C}$) lieferte das Halbaminal **(±)-335** ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$, 167.25 g/mol, 1.63 g) als orangebraunen semikristallinen Feststoff.

Eine analoge Vorgehensweise mit dem Carbamat **(±)-340** ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 265.35 g/mol, 6.512 g, 24.54 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 550 mL, 731.5 g, 8.61 mol, 351 equiv) und Triethylsilan ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{Si}$, 116.28 g/mol, 0.728 g/mL, 5.1 mL, 3.71 g, 31.9 mmol, 1.3 equiv) und Trifluoressigsäure (TFA, $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 38 mL, 56.24 g, 493.23 mmol, 20.1 equiv) lieferte 3.604 g des Halbaminals **(±)-335** ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$, 167.25 g/mol).

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Eine analytisch reine Probe des Halbaminals **(±)-335** als weißer kristalliner Feststoff konnte durch das Aufschlännen des Rohprodukts mit Acetonitril (20 mL) in einem Spitzkolben (50 mL) bei Raumtemperatur und daran anschließende Separierung von der braunen Mutterlauge durch eine Spritze erhalten werden.

Rf: Basislinie (Ethylacetat; Ninhydrin-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: $171\text{--}173\text{ }^\circ\text{C}$

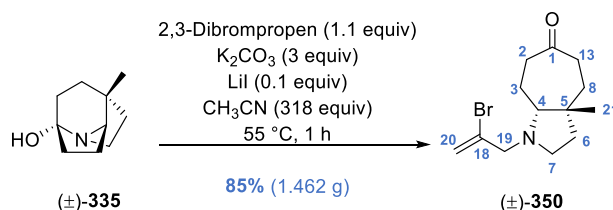
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 21- CH_3), 1.15–1.19 (m, 1H), 1.40–1.51 (m, 3H), 1.53–1.66 (m, 3H), 1.78–1.84 (m, 1H), 1.86–1.98 (m, 2H), 2.75–2.80 (m, 1H), 2.82, (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H, 4-CH), 3.02 (ddd, $J = 12.8, 9.1, 6.1\text{ Hz}$, 1H, 7- CH_2), 7.79 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.7 (CH_2), 22.2 (21- CH_3), 30.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 38.7 (CH_2), 41.6 (5-C), 42.7 (7- CH_2), 69.8 (4-CH), 91.7 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3050 (w), 2947 (m), 2920 (m), 2882 (m), 2858 (m), 1457 (m), 1373 (m), 1351 (m), 1314 (m), 1295 (m), 1265 (m), 1231 (m), 1183 (s), 1148 (m), 1119 (s), 1076 (s), 989 (m), 973 (m), 947 (m), 897 (m), 864 (m), 806 (w), 754 (m), 715 (m), 670 (m), 642 (m), 535 (m), 477 (m), 442 (w).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$: 168.1383; gefunden: 168.1382.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 71.8; H, 10.3; N, 8.4; Gefunden: C, 71.9; H, 10.2; N, 8.5.

Bicyclisches *N*-allyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-350

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde das Halbaminal **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 1.012 g, 5.98 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 100 mL, 78 g, 1.9 mol, 318 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 2.485 g, 17.98 mmol, 3.01 equiv), festem Lithiumiodid (Lil, 133.84 g/mol, 81.2 mg, 0.607 mmol, 0.1 equiv) und 2,3-Dibrompropen ($C_3H_4Br_2$, 199.87 g/mol, 80%w/w (*technical grade*), 2.045 g/mL, 0.8 mL, entspricht rechnerisch 1.31 g 2,3-Dibrompropen, 6.55 mmol, 1.1 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 1 h gerührt.

Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (100 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **350** ($C_{13}H_{20}BrNO$, 286.21 g/mol, 1.462 g, 5.11 mmol, 85%) als klares schwachgelbes Öl.

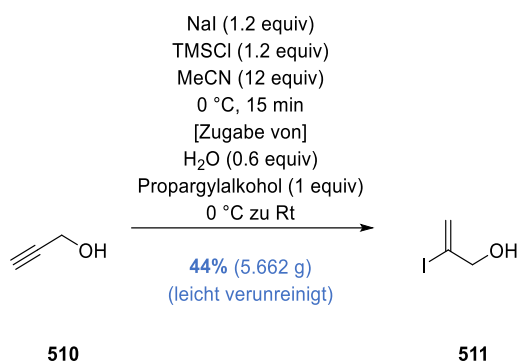
Rf: 0.67 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.07 (s, 3H, 21- CH_3), 1.38–1.46 (m, 1H, 8- CH_2), 1.59–1.67 (m, 2H, 6- CH_2), 1.76–1.90 (m, 2H, 3- CH_2), 1.90–1.96 (m, 1H, 8- CH_2), 2.19 (ddd, J = 15.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H, 2- CH_2), 2.28 (td, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H, 7- CH_2), 2.37 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H, 4-CH), 2.43–2.50 (m, 2H, 13- CH_2), 2.90–3.00 (m, 2H, 2- CH_2 + 19- CH_2), 3.19 (ddd, J = 9.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.49 (dt, J = 14.7, 1.5 Hz, 1H, 19- CH_2), 5.52 (t, J = 1.4 Hz, 1H, 20- CH_2), 5.82 (td, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H, 20- CH_2). =20H

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.6, (CH_2), 25.9 (3- CH_2), 32.7 (21- CH_3), 37.2 (8- CH_2), 38.4 (6- CH_2), 38.8 (13- CH_2), 43.3 (5-C), 50.7 (7- CH_2), 61.8 (19- CH_2), 70.1 (4-CH), 117.9 (20-CH), 131.9 (18-C), 213.8 (1-C). =13C

IR: ν [cm^{-1}] = 2950 (m), 2870 (m), 2795 (m), 1698 (s), 1631 (m), 1458 (m), 1353 (m), 1251 (m), 1180 (m), 1158 (m), 1129 (m), 1008 (w), 970 (w), 892 (m), 682 (w), 563 (m), 530 (m), 490 (w).

Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{20}BrNO$: C, 54.6; H, 7.0; N, 4.9 Gefunden: C, 54.6; H, 7.1; N, 4.9.

2-Iodoprop-2-en-1-ol 509²⁸⁵

HINWEIS: Vor Gebrauch wurde der verwendete dunkelbraune Propargylalkohol **508** mittels Kugelrohrdestillation (0.5 mbar, 45–50 °C) gereinigt und als klares farbloses Öl direkt weiterverwendet.

HINWEIS: Vor Gebrauch wurde das Trimethylsilylchlorid mittels Destillation über Calciumhydrid (55–60 °C) gereinigt und als klares farbloses Öl direkt weiterverwendet.

In einem Einhalsrundkolben (100 mL) wurde festes Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 12.17 g, 81.19 mmol, 1.17 equiv) in Acetonitril (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 45 mL, 35.1 g, 854.99 mmol, 12.33 equiv) suspendiert und auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt. Zu dieser Suspension wurde dann bei 0 °C frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid (TMSCl, C₃H₉ClSi, 108.64 g/mol, 0.856 g/mL, 10.3 mL, 8.82 g, 81.16 mmol, 1.17 equiv) getropft und die hellgelbe milchige Suspension für 15 Minuten gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Wasser (H₂O, 18.02 g/mol, 1 g/mL, 0.73 mL, 0.73 g, 40.52 mmol, 0.58 equiv) gefolgt von frisch destilliertem Propargylalkohol **510** (C₃H₄O, 56.06 g/mol, 0.972 g/mL, 4 mL, 3.89 g, 69.35 mmol, 1 equiv). Unter Auftauen auf Raumtemperatur wurde die hellgelbe milchige Reaktionssuspension für 24 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer wässrigen gesättigten NaHCO₃-Lösung (50 mL) und einer wässrigen gesättigten NaHSO₃-Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Dies lieferte das Vinyljodid **511** (C₃H₅IO, 183.98 g/mol, 5.662 g, 30.78 mmol, 44%) als leicht verunreinigtes (NMR) rotes Öl.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁸

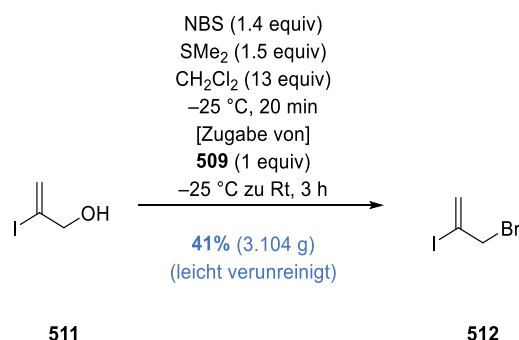
R_f: 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; KMnO₄-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.12 (s, 1H), 4.20–4.15 (m, 2H), 5.86 (dt, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (q, J = 1.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 71.2, 110.6, 124.6.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸⁵ (a) Wagner, R.; Wollnitzke, P.; Essig, S.; Götz, J. P.; Menchem D. *Synthesis*, **2023**, 55, 3927–3946. (b) Kurosu, M.; Lin, M.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12248–12249. (c) Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **1990**, 675. Anmerkung: Letzte Quelle ohne analytische Daten.

3-Bromo-2-iodoprop-1-en 512²⁸⁶

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (50 mL) wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS, C₄H₄BrNO₂, 177.98 g/mol, 7.67 g, 43.09 mmol, 1.4 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 25 mL, 33.25 g, 391.51 mmol, 12.73 equiv) bei –25 °C (Kältebad: Aceton/Stickstoff) suspendiert. Zu dieser weißen Suspension wurde dann Dimethylsulfid (C₂H₆S, 62.13 g/mol, 0.85 g/mL, 3.4 mL, 2.89 g, 46.52 mmol, 1.51 equiv) getropft und für 20 Minuten bei –25 °C gerührt. Anschließend wurde 2-Iodoprop-2-en-1-ol **511** (C₃H₅IO, 183.98 g/mol, 5.66 g, 30.76 mmol, 1 equiv) zugetropft. Unter Auftauen auf Raumtemperatur wurde die resultierende gelbe Reaktionssuspension für 3 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit *n*-Pentan (20 mL) versetzt und in ein Becherglas (250 mL) mit eisgekühltem Wasser (50 mL) überführt. Die Phasen wurden separiert und die organische Phase wurde mit einer wässrigen gesättigten NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das rote ölige Rohprodukt wurde durch eine Kugelrohrdestillation (5 mbar, 40–45 °C) aufgereinigt und lieferte das Vinyljodid **512** (C₃H₄BrI, 246.87 g/mol, 3.104 g, 12.57 mmol, 41%) als leicht verunreinigtes (NMR) rotes Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁹

Falls notwendig, kann das rote ölige Vinyljodid durch Filtration über neutralem Aluminiumoxid in ein klares farbloses Öl überführt werden.

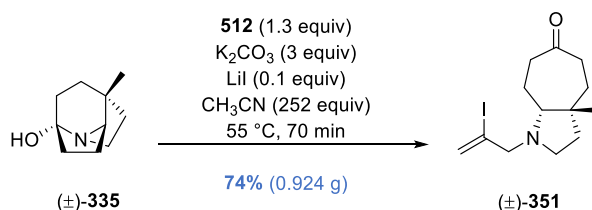
R_f: 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; KMnO₄-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.23 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42–6.48 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 41.5, 103.1, 130.0.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸⁶ Davenport, R.; Silvi, M.; Noble, A.; Hosni, A.; Fey, N.; Aggarwal V. K. *Angew. Chem.* **2020**, 132, 6587–6590.

Bicyclisches *N*-allyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-351

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

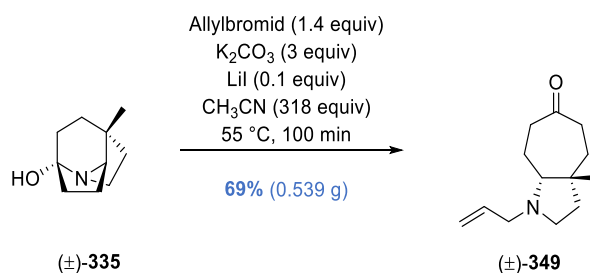
In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurde das Halbaminal **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 0.630 g, 3.77 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 50 mL, 39 g, 950 mmol, 252 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 1.56 g, 11.29 mmol, 3 equiv), festem Lithiumiodid (Lil, 133.84 g/mol, 50 mg, 0.374 mmol, 0.1 equiv) und Allylbromid **512** (C_3H_4Br , 246.87 g/mol, 1.21 g, 4.9 mmol, 1.3 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 70 Minuten gerührt.

Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (100 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **351** ($C_{13}H_{20}NO$, 333.21 g/mol, 0.924 g, 2.77 mmol, 74%) als klares schwachgelbes Öl.

R_f: 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagenz)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.07 (s, 3H), 1.40 (ddd, J = 14.9, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 1.56–1.69 (m, 2H), 1.73–1.89 (m, 2H), 1.97 (ddd, J = 14.7, 10.1, 3.4 Hz, 1H), 2.15–2.22 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 2.40–2.54 (m, 2H), 2.72 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 15.2, 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 9.5, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 14.1, 1.7 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches *N*-allyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-349

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurde das Halbaminal **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 0.630 g, 3.77 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 50 mL, 39 g, 950 mmol, 252 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 1.56 g, 11.29 mmol, 3 equiv), festem Lithiumiodid (Lil, 133.84 g/mol, 50 mg, 0.374 mmol, 0.1 equiv) und Allylbromid (C_3H_5Br , 120.98 g/mol, 1.40 g/mL, 0.45 mL, entspricht rechnerisch 0.63 g, 5.21 mmol, 1.38 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 100 Minuten gerührt.

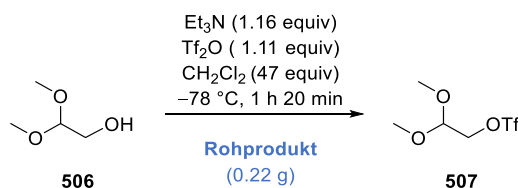
Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand in Wasser (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Dichlormethan–Methanol, 1:0 zu 100:1 zu 100:4 zu 100:6) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **349** ($C_{13}H_{20}INO$, 207.32 g/mol, 0.539 g, 2.60 mmol, 69%) als klares schwachgelbes Öl.

R_f: 0.41(Dichlormethan–Methanol, 5:1; Ninhydrin-Anfärbereagenz)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.05 (s, 3H), 1.49 (ddd, J = 14.8, 8.6, 3.2 Hz, 1H), 1.54–1.65 (m, 2H), 1.74–1.91 (m, 3H), 2.19–2.30 (m, 3H), 2.33–2.53 (m, 2H), 2.63–2.78 (m, 2H), 3.08 (ddd, J = 9.5, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.33 (ddt, J = 13.7, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 5.08 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dtd, J = 17.2, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 5.85 (dddd, J = 17.1, 10.2, 7.8, 5.0 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.6, 26.6, 33.4, 37.4, 38.0, 39.0, 43.3, 50.8, 56.3, 70.5, 116.9, 135.5.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Alkyltriflat 506²⁸⁷

ACHTUNG: Alkyltriflate stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

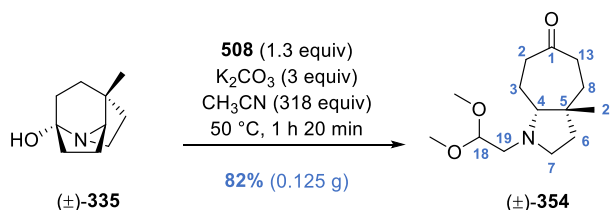
In einem Schlenkrohr (10 mL) wurden 2,2-Dimethoxyethanol **506** ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$, 106.12 g/mol, 1.05 g/mL, 0.1 mL, 0.105 g, 0.989 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 0.16 mL, 0.116 g, 1.15 mmol, 1.16 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 3 mL, 3.99 g, 46.98 mmol, 47 equiv) gelöst und mittels Kühlbad (Aceton-flüssigier Stickstoff) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu dieser klaren, farblosen Lösung wurde dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ einer kommerziell erhältliche Trifluomethansulfonsäureanhydrid-Lösung (Tf_2O , $\text{C}_2\text{F}_6\text{O}_5\text{S}_2$, 282.13 g/mol, 1 M in CH_2Cl_2 , 1.1 mL, entspricht rechnerisch 0.310 g Tf_2O , 1.1 mmol, 1.11 equiv) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft und die resultierende klare, farblose Lösung für 1 h und 20 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Die Reaktionslösung wurde durch die Zugabe von Wasser (3 mL) verdünnt und das Kältebad entfernt und langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurden die Phasen separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (5 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (560 mbar zu 480 mbar, $27\text{ }^\circ\text{C}$) lieferte das Triflat **508** ($\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 238.18 g/mol, 0.22 g) als klares farbloses Öl.

Es erfolgte keine weitere Aufreinigung und das Triflat wurde als Rohprodukt innerhalb kurzer Zeit weiter umgesetzt.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸⁷ Bednarzick, U. *Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A und Darstellung substituierter Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, 2022, S.102–103.

Bicyclisches *N*-allyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-354

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Druckrohr (50 mL) wurde das Halbaminol **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 0.1 g, 0.598 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 10 mL, 7.8 g, 190 mmol, 317 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 0.25 g, 1.81 mmol, 3 equiv) und dem Triflat **506** ($C_5H_9F_3O_5S$, 238.18 g/mol, 0.185 g, 0.777 mmol, 1.3 equiv). Die orangene Reaktionssuspension wurde bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ (vorgeheiztes Ölbad) für 1 Stunde und 20 Minuten gerührt.

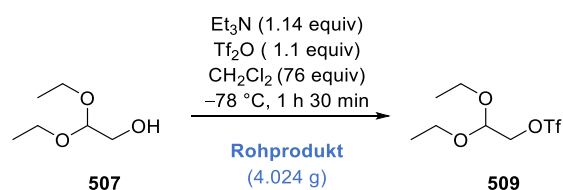
Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (10 mL) und Dichlormethan (15 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 5:1 zu 0:1 zu) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **354** ($C_{14}H_{25}NO_3$, 255.36 g/mol, 0.125 g, 0.490 mmol, 82%) als klares orangefarbenes Öl.

Rf: 0.38 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz oder Ninhydrin-Anfärbereagenz)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.05 (s, 3H, 21- CH_3), 1.44 (ddd, J = 14.8, 6.5, 4.8 Hz, 1H), 1.57–1.65 (m, 2H), 1.75–1.90 (m, 3H), 2.16–2.39 (m, 4H), 2.40–2.45 (m, 2H), 2.75–2.89 (m, 2H), 3.24 (ddd, J = 9.4, 7.0, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 3.0 Hz, 6H, 2 $\times$ Acetal- CH_3), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 1H, 18-CH).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.9 (CH_2), 26.2 (21- CH_3), 32.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.9 (CH_2), 42.8 (5-C), 52.0 (CH_2), 53.7 (Acetal- CH_3), 54.2 (Acetal- CH_3), 56.0 (CH_2), 71.5 (4-CH), 103.8 (18-CH). Anmerkung: Keton C-Atom fehlt.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Alkyltriflat 507²⁸⁸

ACHTUNG: Alkyltriflate stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

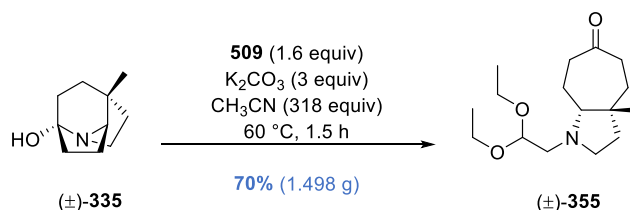
In einem Schlenkkolben (250 mL) wurden 2,2-Diethoxyethanol **507** ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$, 134.18 g/mol, 1.1 g/mL, 2 mL, 2.2 g, 16.4 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 2.6 mL, 1.89 g, 18.65 mmol, 1.14 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 80 mL, 106.4 g, 1.25 mol, 76 equiv) gelöst und mittels Kühlbad (Aceton-flüssigier Stickstoff) auf -78°C gekühlt. Zu dieser klaren, farblosen Lösung wurde dann bei -78°C einer kommerziell erhältliche Trifluormethansulfonsäureanhydrid-Lösung (Tf_2O , $\text{C}_2\text{F}_6\text{O}_5\text{S}_2$, 282.13 g/mol, 1 M in CH_2Cl_2 , 18 mL, entspricht rechnerisch 5.08 g Tf_2O , 18 mmol, 1.1 equiv) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft und die resultierende klare, farblose Lösung für 1 h und 30 Minuten bei -78°C gerührt.

Die Reaktionslösung wurde durch die Zugabe von Wasser (100 mL) verdünnt und das Kältebad entfernt und langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurden die Phasen separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (100 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (560 mbar zu 480 mbar, 27°C) lieferte das Triflat **506** ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 266.23 g/mol, 4.024 g) als klares farbloses Öl.

Es erfolgte keine weitere Aufreinigung und das Triflat wurde als Rohprodukt innerhalb kurzer Zeit weiter umgesetzt.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸⁸ Für analytische Daten siehe: Bednarzick, U. *Studien zur Totalsynthese des marinen Tetraterpenoids Gukulenin A und Darstellung substituierter Cyclohepta[d][1,3]dioxin-7-one durch intramolekulare Alkin-de Mayo-Reaktion*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2022**, S.121.

Bicyclisches *N*-allyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-355

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde das Halbaminol **335** ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$, 167.25 g/mol, 1.26 g, 7.53 mmol, 1 equiv) in Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 100 mL, 78 g, 1.9 mol, 252 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 3.12 g, 22.58 mmol, 3 equiv) und dem Triflat **507** ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 266.23 g/mol, 3.21 g, 12.06 mmol, 1.6 equiv). Die orangene Reaktionssuspension wurde bei 60°C (vorgeheiztes Ölbad) für 1.5 h gerührt.

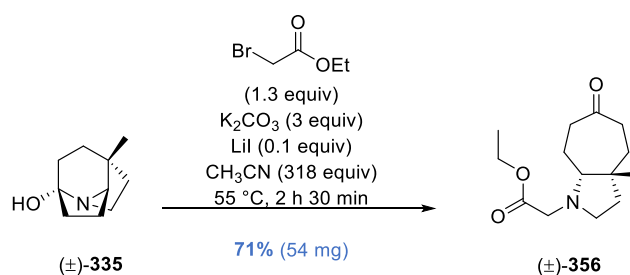
Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (100 mL) und Dichlormethan (85 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($4 \times 85\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1 zu 1:1 zu 1:2 zu 0:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **355** ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, 283.41 g/mol, 1.498 g, 5.29 mmol, 70%) als klares schwachgelbes Öl.

Rf: 0.47 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz oder Ninhydrin-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = δ 1.05 (s, 3H), 1.15–1.29 (m, 6H), 1.39–1.49 (m, 1H), 1.60 (dd, $J = 8.3, 6.4\text{ Hz}$, 2H), 1.74–1.88 (m, 3H), 2.19 (ddd, $J = 15.5, 6.4, 3.7\text{ Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J = 6.1, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 2.29 (dd, $J = 13.0, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 2.34–2.45 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 13.0, 5.5\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (ddd, $J = 15.1, 10.5, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 3.25 (dt, $J = 9.5, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (ddq, $J = 28.5, 9.4, 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.61–3.77 (m, 2H), 4.54 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.5, 15.6, 21.8, 26.2, 32.9, 37.3, 38.6, 38.9, 42.8, 52.1, 57.0, 62.4, 62.7, 71.2, 102.1, 213.5.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches *N*-alkyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-356

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Druckrohrgefäß (10 mL) wurde das Halbaminal **335** ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$, 167.25 g/mol, 50 mg, 0.359 mmol, 1 equiv) in Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 5 mL, 3.9 g, 95 mmol, 318 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 124 mg, 0.897 mmol, 3 equiv), festem Lithiumiodid (LiI , 133.84 g/mol, 4 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) und 2-Bromessigsäureethylester ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_2$, 167.00 g/mol, 1.6 g/mL, 0.04 mL, 64 mg, 0.383 mmol, 1.28 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei $55\text{ }^\circ\text{C}$ (vorgeheiztes Ölbad) für 2 h 30 Minuten gerührt.

Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (10 mL) und Dichlormethan (20 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt. Dies lieferte das *N*-alkylierte bicyclische Keton **356** ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$, 253.34 g/mol, 54 mg, 0.213 mmol, 71%) als klares schwachgelbes Öl.

Anmerkung: Das Produkt war von ausreichender Reinheit und wurde nicht weiter aufgereinigt.

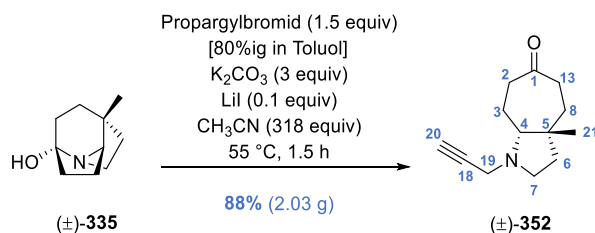
R_f: 0.61 (Dichlormethan–Methanol, 5:1; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagens)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.45 (ddd, $J = 14.8, 7.6, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 1.57–1.73 (m, 2H), 1.76–1.85 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J = 14.8, 9.7, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 2.19 (dt, $J = 15.2, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 2.33–2.51 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 4.1\text{ Hz}$, 1H), 2.68 (td, $J = 9.1, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 2.72–2.81 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 16.7\text{ Hz}$, 1H), 3.20 (ddd, $J = 9.0, 8.0, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J = 16.7\text{ Hz}$, 1H), 4.15 (qd, $J = 7.1, 1.6\text{ Hz}$, 2H). =23H

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.4, 21.7, 25.7, 32.6, 37.1, 38.80, 38.84, 43.3, 50.4, 52.7, 60.5, 68.8, 171.1. Anmerkung: Keton C-Atom fehlt.

Anmerkung: Das Kohlenstoffatom der Ketogruppe ist im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht zu detektieren.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches *N*-alkyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-352****

ACHTUNG: Alkylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurde das Halbaminal **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 1.89 g, 11.30 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 120 mL, 93.6 g, 2.28 mol, 202 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 4.7 g, 34.01 mmol, 3.01 equiv), festem Lithiumiodid (Lil, 133.84 g/mol, 0.151 g, 1.13 mmol, 0.1 equiv) und Propargylbromid (C_3H_3Br , 118.96 g/mol, 80%w/w in Toluol, 1.33 g/mL, 1.9 mL, entspricht rechnerisch 2.02 g Propargylbromid, 16.99 mmol, 1.5 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 1 Stunde 30 Minuten gerührt.

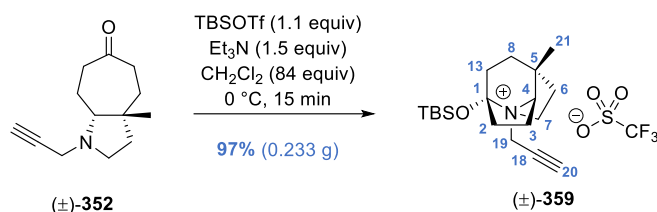
Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (100 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **352** ($C_{13}H_{19}NO$, 205.30 g/mol, 2.03 g, 9.89 mmol, 88%) als klares schwachgelbes Öl.

R_f: 0.46 (Dichlormethan–Methanol, 5:1; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagenz)

1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.07 (s, 3H, 21- CH_3), 1.45–1.50 (m, 1H, 8- CH_2), 1.57–1.64 (m, 2H, 6- CH_2), 1.75–1.82 (m, 2H, 3- CH_2), 1.81–1.88 (m, 1H, 8- CH_2), 2.14–2.18 (m, 1H, 20-CH), 2.22 (dt, J = 15.2, 5.2 Hz, 1H, 2- CH_2), 2.40–2.42 (m, 2H, 13- CH_2), 2.43 (dd, J = 4.9, 2.8 Hz, 1H, 4-CH), 2.65–2.70 (m, 2H, 2- CH_2 + 7- CH_2), 2.96 (td, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 19- CH_2), 3.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 19- CH_2).

^{13}C -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.1 (3- CH_2), 26.0 (21- CH_3), 33.4 (8- CH_2), 37.3 (2- CH_2), 38.2 (6- CH_2), 38.9 (13- CH_2), 39.7 (19- CH_2), 43.1 (5-C), 49.2 (7- CH_2), 67.4 (4-CH), 73.0 (20-CH), 78.4 (18-C), 212.6 (1-C).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Ammoniumsalz **359**

In einem Schlenkrohr (50 mL) wurden das Propargylamin **352** ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$, 205.30 g/mol, 0.1 g, 0.487 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 0.1 mL, 72.6 mg, 0.717 mmol, 1.47 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 15 mL, 19.95 g, 234.91 mol, 84 equiv) gelöst. Die resultierende Lösung wurde dann auf 0 °C gekühlt und im Anschluss wurde *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 264.33 g/mol, 1.15 g/mL, 0.13 mL, 149.5 mg, 0.566 mmol, 1.16 equiv) hinzugegotropft. Die resultierende Reaktionslösung wurde dann für 15 Minuten gerührt.

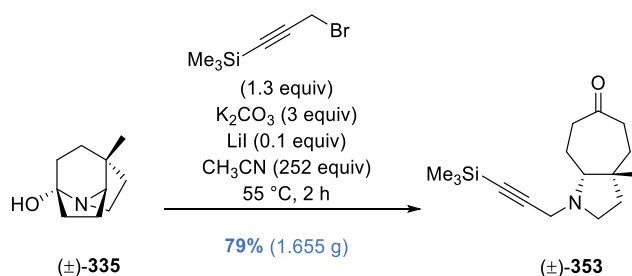
Die Reaktionslösung wurde dann mit VE-Wasser (15 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das Ammoniumsalz **359** ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_4\text{SSi}$, 469.64 g/mol, 0.223 g, 0.475 mmol, 97%) konnte als weißes hygroskopisches Pulver erhalten werden.

Rf: 0.56 (Dichlormethan–Methanol, 5:1; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagens)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.216 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.222 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.90 (s, 9H, 3×TBS- CH_3), 1.13 (s, 3H, 21- CH_3), 1.58 (ddt, J = 14.3, 6.1, 1.6 Hz, 1H), 1.74 (tdd, J = 12.2, 6.6, 2.3 Hz, 1H), 1.95–2.10 (m, 4H), 2.17 (tdd, J = 12.2, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.85 (t, J = 2.5 Hz, 1H, 20-CH), 3.62 (dt, J = 13.3, 8.4 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.72 (td, J = 12.7, 4.0 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 4-CH), 4.02 (dd, J = 16.9, 2.5 Hz, 1H, 19- CH_2), 4.07 (dd, J = 16.9, 2.5 Hz, 1H, 19- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –3.2 (TBS- CH_3), –2.9 (TBS- CH_3), 17.7 (CH_2), 18.1 (TBS-C), 21.9 (21- CH_3), 25.7 (3×TBS- CH_3), 30.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 35.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 44.2 (5-C), 44.8 (19- CH_2), 51.7 (7- CH_2), 71.5 (20-CH), 75.0 (4-CH), 81.0 (18-C), 106.5 (1-C), 120.9 (q, J = 319.7 Hz, CF_3).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches *N*-alkyliertes γ -Aminoketon ($\pm$)-353

ACHTUNG: Propargylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Druckrohrgefäß (200 mL) wurde das Halbaminal **335** ($C_{10}H_{17}NO$, 167.25 g/mol, 1.26 g, 7.53 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 100 mL, 78 g, 1.9 mol, 252 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.2 g/mol, 3.15 g, 22.79 mmol, 3.03 equiv), festem Lithiumiodid (Lil, 133.84 g/mol, 0.101 g, 0.755 mmol, 0.1 equiv) und (3-Bromoprop-1-in-1-yl)trimethylsilan ($C_6H_{11}BrSi$, 191.14 g/mol, 1.17 g/mL, 1.6 mL, 1.87 g, 9.79 mmol, 1.3 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 2 h gerührt.

Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (100 mL) und Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5×50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; dann: Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Keton **353** ($C_{16}H_{27}NOSi$, 277.48 g/mol, 1.655 g, 5.96 mmol, 79%) als klares schwachgelbes Öl.

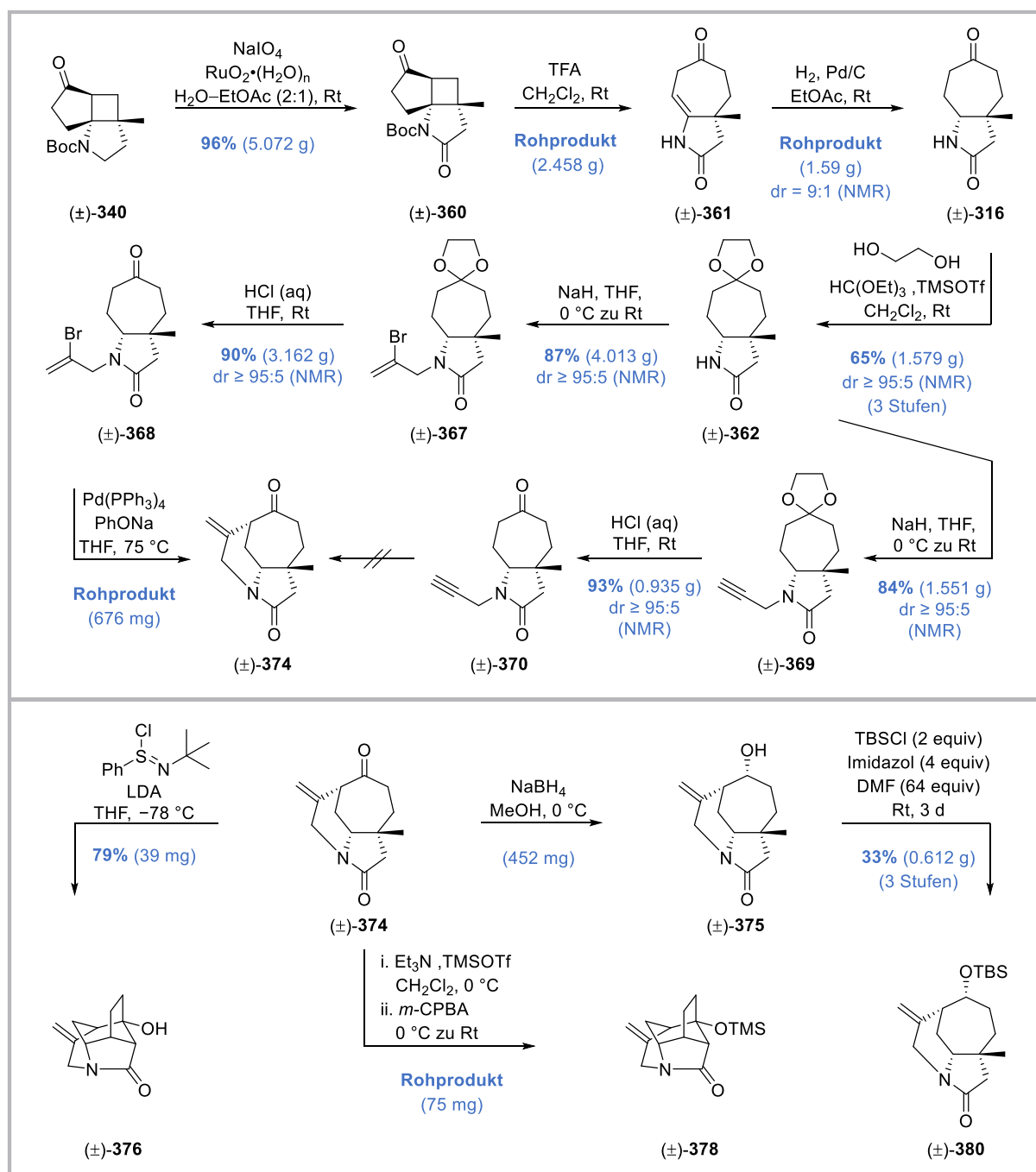
Rf: 0.52 (Dichlormethan–Methanol, 5:1; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagens)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.16 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.46–1.52 (m, 1H), 1.55–1.67 (m, 2H), 1.77–1.81 (m, 2H), 1.82–1.88 (m, 1H), 2.23 (dt, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 3H), 2.65–2.74 (m, 2H), 2.94 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 17.7 Hz, 1H).

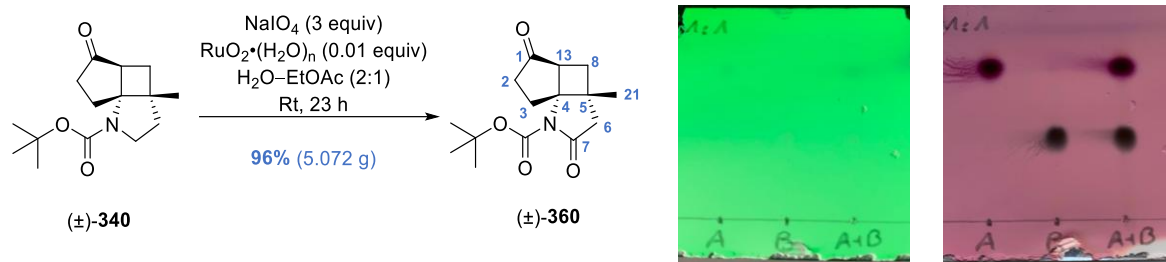
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.3, 21.6, 26.2, 33.4, 37.7, 38.4, 39.0, 41.0, 43.1, 49.3, 67.9, 89.9, 100.9, 212.9

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

7.2.2 Synthese eines ABC-tricyclischen Systems 380



Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
(±)- 360	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)- 361	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	X	X	-
(±)- 316	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	-	X	X
(±)- 362	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-	X	X	X	-	X	X
(±)- 367	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)- 368	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)- 369	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	-
(±)- 370	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	-
(±)- 374	X	-	-	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-
(±)- 375	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-	X	-	-	X	X	-
(±)- 376	X	-	-	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	X	X	-
(±)- 378	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	X	-	-	-	X	-
(±)- 380	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)- 372	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-

Tricyclisches Imid ($\pm$)-**360**

ACHTUNG: Ruthenium(VIII)oxid ist ein sehr starkes Oxidationsmittel, welches bereits bei einer Temperatur von 40 °C siedet. Jeglicher Kontakt sollte strikt vermieden werden.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde bei Raumtemperatur das tricyclische Carbamat **340** ($C_{15}H_{23}NO_3$, 265.35 g/mol, 5.016 g, 18.9 mmol, 1 equiv) in Ethylacetat ($C_4H_8O_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 100 mL, 89.4 g, 1.01 mol, 54 equiv) gelöst und mit Wasser (H_2O , 18.02 g/mol, 0.998 g/mL, 200 mL, 199.6 g, 11.08 mol, 586 equiv) versetzt. Zu der resultierenden stark gerührten hellgelben Suspension (Abbildung 112, Ia und Ib) wurde Natriumperiodat ($NaIO_4$, 213.89 g/mol, 12.099 g, 56.57 mmol, 2.99 equiv) gegeben. Nach Zugabe von Ruthenium(IV)oxid-Hydrat ($RuO_2 \cdot (H_2O)_n$ mit >54% m/m Ru, RuO_2 , 133.07 g/mol, 29.2 mg, 0.219 mmol (rechnerisch bezogen auf wasserfreies RuO_2), 0.01 equiv) wurde die Suspension für 23 h gerührt. Der schwarze Feststoff löste sich in kurzer Zeit (ca. 10 Sekunden) unter Bildung einer milchig-beigen Suspension auf (Abbildung 112, IIa–IIe). Im Verlauf der Reaktion kam es oberhalb des Lösungsmittelpegels zur Bildung einer Abscheidung an der Glaswand (vermutlich metallischer Rutheniumspiegel, Abbildung 112, III), die durch gelegentliches manuelles Schwenken des Reaktionskolbens wieder in Lösung gebracht wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (200 mL) verdünnt und die Phasen wurden separiert. Innerhalb kurzer Zeit kommt es in der organischen Phase zur Bildung eines sehr feinen schwarzen Niederschlags (Abbildung 113, Ia und Ib). Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$). Filtration der getrockneten organischen Phase (Abbildung 113, II) über einem Celite® Pad (ca. 2 cm) lieferte eine klare schwach gelbe Lösung (Abbildung 113, III). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (180 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des kristallinen gräulichen Rohprodukts (Abbildung 114, I) durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab das tricyclische Imid **360** ($C_{15}H_{21}NO_4$, 279.33 g/mol, 5.072 g, 18.16 mmol, 96%) als weißen kristallinen Feststoff (Abbildung 114, II).

Rf: 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd–Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: 149–151 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.23 (s, 3H, 21- CH_3), 1.51 (s, 9H, Boc- CH_3), 1.91 (ddd, J = 13.0, 4.2, 1.0 Hz, 1H, 8- CH_2), 2.20 (ddd, J = 14.5, 10.1, 4.8 Hz, 1H, 2- or 3- CH_2), 2.35–2.42 (m, 2H, 8- CH_2 + 2- or 3- CH_2), 2.45 (dd, J = 18.6, 1.1 Hz, 1H, 2- or 3- CH_2), 2.56 (dddd, J = 19.2, 10.2, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.66–2.78 (m, 2H), 2.91 (dddd, J = 10.8, 4.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H). =21H

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.8 (21- CH_3), 24.9 (3- or 2- CH_2), 28.2 (Boc- CH_3), 35.6 (8- CH_2), 37.7 (5-C), 39.2 (2- or 3- CH_2), 46.6 (6- CH_2), 47.0 (13-CH), 71.1 (4-C), 84.0 (Boc-C), 149.4 (Boc-C), 174.0 (7-C), 218.1 (1-C). =15C

IR: ν [cm^{-1}] = 2969 (w), 1788 (s), 1726 (s), 1692 (m), 1456 (w), 1412 (w), 1366 (m), 1304 (s), 1245 (m), 1212 (m), 1143 (m), 1063 (m), 1043 (m), 1025 (m), 932 (w), 848 (w), 800 (w), 770 (w), 751 (w), 586 (w), 448 (w).

Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{21}NO_4$: C, 64.5; H, 7.6; N, 5.0; gefunden: C, 64.5; H, 7.7; N, 5.2.

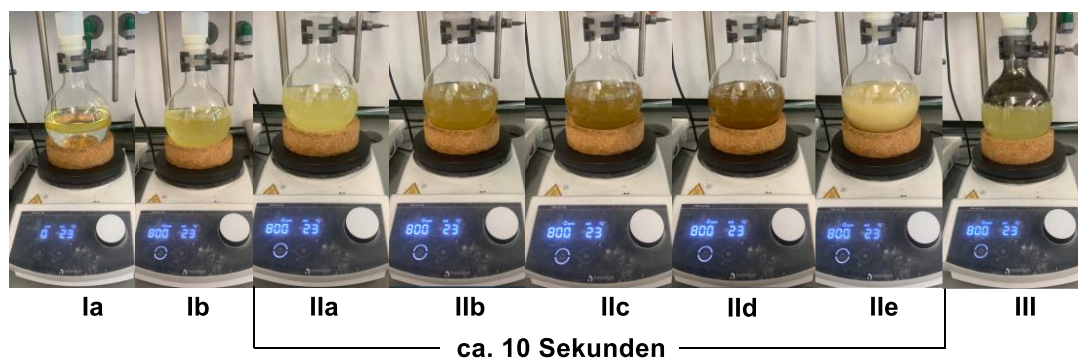


Abbildung 112: Farbverlauf der Reaktion.

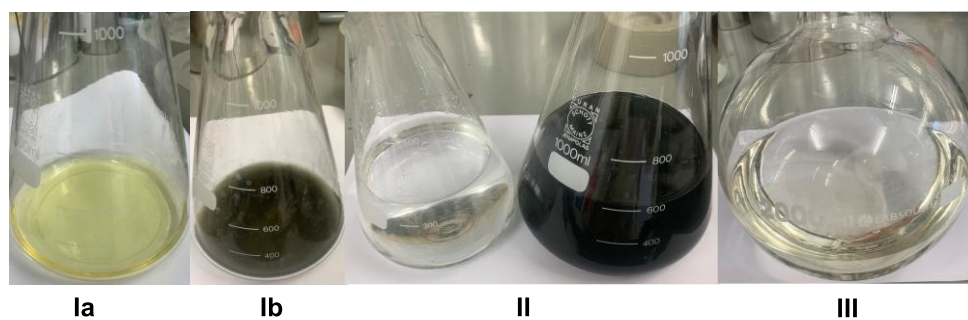


Abbildung 113: Besonderheiten der Aufarbeitung.

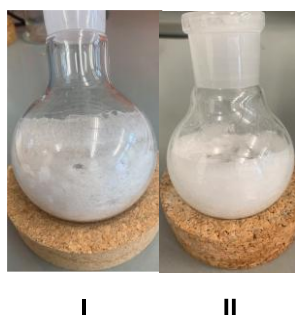
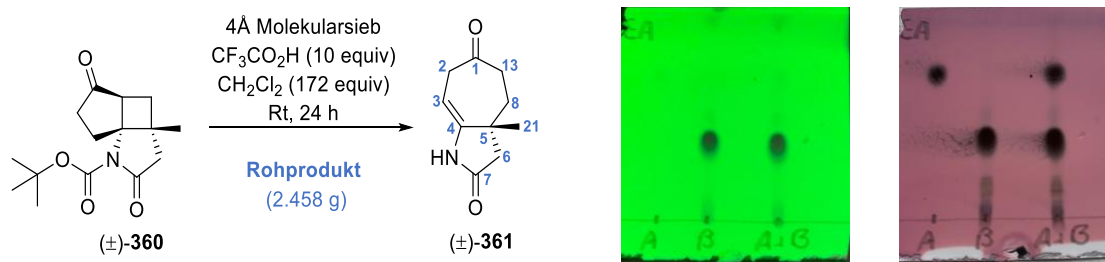


Abbildung 114: Vergleich des Rohprodukts und des reinen Produkts.

Enlactam ($\pm$)-361

ACHTUNG: Trifluoressigsäure ist stark ätzend und sehr schädlich für die Schleimhäute. Von der Verwendung eines handelsüblichen Septums wird abgeraten, da dieses in kurzer Zeit zersetzt wird. Bei Verwendung eines Schlenkrohrs wird die Verwendung eines Glasstopfens empfohlen. Ein im Reaktionsgefäß entstehender Überdruck kann über den Hahnansatz am Schlenkrohr entweichen.

In zwei Schlenkrohren (2×250 mL) wurde das tricyclische Imid **360** ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$, 279.34 g/mol, 6 g [2×3 g], 21.48 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 240 mL [2×120 mL], 319.2 g, 3.76 mol, 175 equiv) gelöst. 4Å Molekularsieb (Kugeln, 6 g [2×3 g], aktiviert durch Ausheizen auf 300°C bei 5×10^{-2} mbar für 2 h) wurde zur Reaktionsmischung gegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (TFA, $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 16.6 mL [2×8.3 mL], 24.57 g, 215.46 mmol, 10.03 equiv) in einer Portion zur klaren farblosen Reaktionslösung gegeben. Die resultierende klare schwach gelbe Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung färbte sich rötlich-pink und eine deutliche Trübung (vermutlich fein verteiltes Molekularsieb) war zu beobachten.

Das Reaktionsgemisch wurde in eine eisgekühlte gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (200 mL) dekantiert. Eine deutliche Entfärbung von rosa zu gelb war zu beobachten. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde anschließend mit Dichlormethan (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Das Enlactam **361** ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 179.22 g/mol, 2.458 g) wurde als beiger kristalliner Feststoff isoliert.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Eine analoge Vorgehensweise mit 3 g **360** ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$, 279.34 g/mol, 10.74 mmol, 1 equiv) und 4Å Molekularsieb (Kugeln, 3 g, aktiviert durch Ausheizen auf 300°C bei 5×10^{-2} mbar für 2 h) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 120 mL, 159.6 g, 1.88 mol, 175 equiv) mit Trifluoressigsäure (TFA, $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 8.3 mL, 12.28 g, 107.7 mmol, 10.03 equiv) ergab 1.876 g des Enlactams **361** ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 179.22 g/mol).

Rf: 0.33 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

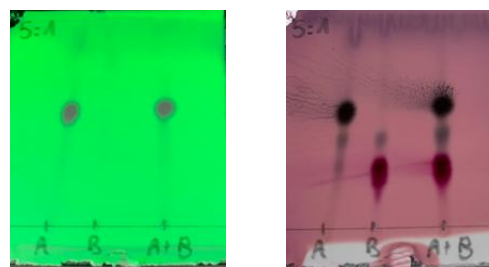
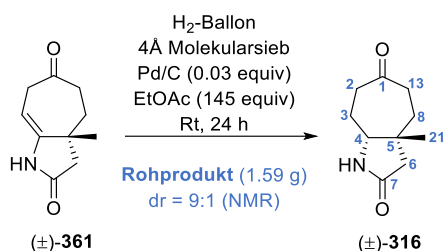
Schmelzpunkt: entfällt (Rohprodukt)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.38 (s, 3H, 21- CH_3), 1.91 (ddd, J = 14.3, 6.0, 4.4 Hz, 1H, 8- CH_2), 2.08 (ddd, J = 14.3, 11.8, 4.2 Hz, 1H, 8- CH_2), 2.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.65 (dddd, J = 14.3, 5.7, 4.1, 1.4 Hz, 1H, 13- CH_2), 2.73 (ddd, J = 14.3, 11.8, 4.5 Hz, 1H, 13- CH_2), 2.96 (ddd, J = 14.8, 7.9, 1.5 Hz, 1H, 2- CH_2), 3.27 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H, 2- CH_2), 4.87 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 8.43 (d, 6.9 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.2 (21- CH_3), 35.0 (8- CH_2), 40.9 (2- CH_2), 41.3 (13- CH_2), 41.7 (5-C), 47.0 (6- CH_2), 93.1 (3-CH), 147.7 (4-C), 175.2 (7-C), 207.8 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3219 (w), 2966 (w), 1733 (m), 1672 (s), 1441 (m), 1341 (m), 1273 (w), 1252 (w), 1207 (w), 1164 (w), 1115 (w), 1077 (w), 1015 (w), 958 (w), 870 (w), 811 (w), 787 (w), 742 (w), 639 (w), 603 (w), 522 (m), 452 (w).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$: 180.1019; gefunden: 180.1020.

Bicyclisches 1,6-Ketolactam ($\pm$)-316

ACHTUNG: Palladium auf Aktivkohle ist in Gegenwart von Lösungsmitteln selbstentzündlich. Der aus der Vorschrift resultierende Filterkuchen wurde in Wasser aufgenommen und im wässrigen Schwermetallabfall entsorgt. Wasserstoff bildet mit Luftsauerstoff explosive Gemische und sollte fernab von jeglichen Zündquellen und nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Schlenkrohr (500 mL) wurde das rohe Enlactam ($\pm$)-361 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 179.22 g/mol, 1.876 g, 10.47 mmol, 1 equiv) in trockenem Ethylacetat ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 150 mL, 134.1 g, 1.52 mol, 145 equiv) gelöst. 4Å Molekularsieb (Kugeln, 1.02 g, aktiviert durch Ausheizen auf 300 °C bei 5×10^{-2} mbar für 2 h) wurde zur Lösung gegeben. Zur klaren hellgelben Lösung mit Molsieb-Kugeln wurde bei Raumtemperatur in einer Portion Palladium auf Aktivkohle (Pd/C, 10%w/w auf Aktivkohle, 0.360 g, entspricht rechnerisch 36 mg Pd, 106.42 g/mol, 0.338 mmol, 0.03 equiv) gegeben. Es resultierte eine trübe schwarze Suspension. Anschließend wurde ein mit Wasserstoffgas gefüllter Ballon über eine Edelstahlkanüle mit dem Reaktionsgefäß verbunden. Das Wasserstoffgas aus dem Ballon wurde über einen Zeitraum von 12 h durch die Reaktionssuspension „geblubbert“. Anschließend wurde die Edelstahlkanüle aus der schwarzen Suspension entfernt (Edelstahlkanüle verbleibt ca. 1 cm über dem Lösungsmittelpegel) und das Reaktionsgemisch im verschlossenen Schlenkrohr für weitere 12 h bei Raumtemperatur unter der Wasserstoffatmosphäre gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten mit Argon gespült. **ACHTUNG:** Ohne das Durchleiten von Argon kann es bei der Überführung der Reaktionssuspension zur Selbstentzündung kommen. Anschließend wurde durch einen Celite® Pad (ca. 2.5 cm) filtriert und mit Ethylacetat (300 mL) und Dichlormethan (300 mL) gespült. Der Palladium-haltige Filterkuchen wurde sofort in Wasser aufgenommen und entsorgt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingengt. Das zurückbleibende beige kristalline Rohprodukt wurde am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) getrocknet und das bicyclische 1,6-Ketolactam ($\pm$)-316 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 181.24 g/mol, 1.59 g, dr des Rohprodukts = 9:1) auf diese Weise als beiger kristalliner Feststoff isoliert.

Eine analoge Vorgehensweise wurde bei Raumtemperatur mit Perhydrocyclohepta[b]pyrrolon ($\pm$)-361 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 179.22 g/mol, 3.852 g, 21.49 mmol, 1 equiv) und 4Å Molekularsieb (Kugeln, 2 g, aktiviert durch Ausheizen auf 300 °C bei 5×10^{-2} mbar für 2 h) in trockenem Ethylacetat ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 300 mL, 268.2 g, 3.04 mol, 142 equiv) mit Palladium auf Aktivkohle (Pd/C, 10%w/w auf Aktivkohle, 0.690 g, entspricht rechnerisch 69 mg Pd, 106.42 g/mol, 0.648 mmol, 0.03 equiv) durchgeführt und lieferte 3.378 g des bicyclischen Lactams ($\pm$)-316 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 181.24 g/mol).

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H -NMR-Signale bei 3.41 ppm (dd, $1\text{H}^{\text{Minder}}$) und 3.50 ppm (dd, 1H^{Haupt}) ermittelt.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt. Eine analytisch reine Probe wurde durch säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat–Cyclohexan, 1:1 zu 1:0) als beiger Feststoff erhalten.

Rf: 0.27 (Ethylacetat–Methanol, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

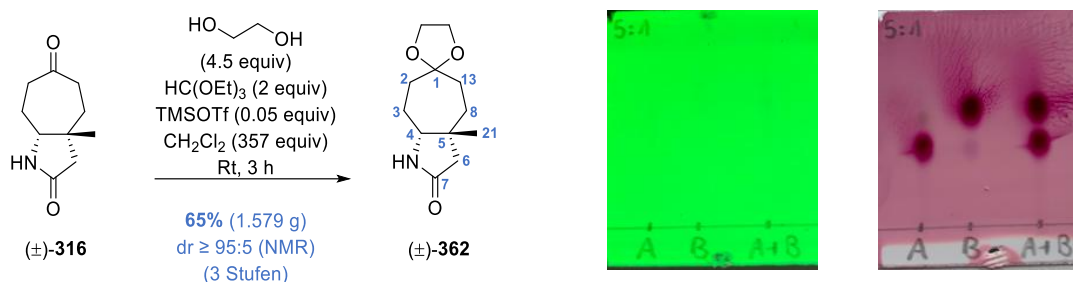
Schmelzpunkt: 124–126 °C

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.23 (s, 3H, 21- CH_3), 1.62 (ddd, J = 15.2, 7.9, 2.3 Hz, 1H, 8- CH_2), 1.85 (ddt, J = 15.3, 9.1, 3.1 Hz, 1H, 3- CH_2), 1.90–1.99 (m, 2H, 8- CH_2 + 3- CH_2), 2.18–2.26 (m, 2H, 6- CH_2), 2.34 (ddd, J = 15.8, 9.3, 3.4 Hz, 1H, 2- CH_2), 2.41–2.55 (m, 2H, 13- CH_2), 2.67 (ddd, J = 15.8, 9.1, 3.0 Hz, 1H, 2- CH_2), 3.50 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H, 4-CH), 7.05 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.2 (3- CH_2), 25.7 (21- CH_3), 31.4 (8- CH_2), 38.1 (2- CH_2), 38.4 (13- CH_2), 41.4 (5-C), 45.7 (6- CH_2), 62.8 (4-CH), 177.1 (7-C), 211.7 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3170 (w), 3080 (w), 2890 (w), 1682 (s), 1463 (w), 1439 (w), 1424 (w), 1389 (w), 1380 (w), 1349 (w), 1302 (w), 1251 (w), 1202 (w), 1168 (w), 1153 (w), 1126 (w), 1081 (w), 1019 (w), 923 (w), 906 (w), 884 (w), 809 (m), 731 (w), 711 (w), 672 (w), 600 (w), 554 (m), 514 (w), 478 (w), 436 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 66.3; H, 8.3; N, 7.7; gefunden: C, 66.3; H, 8.3; N, 7.8.

Ketal (±)-362

In einem Schlenkrohr (500 mL) wurde das bicyclische Lactam (±)-**316** (C₁₀H₁₅NO₂, 181.23 g/mol, 1.59 g, 8.77 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 200 mL, 266 g, 3.13 mol, 357 equiv) gelöst. Anschließend wurden Ethylenglycol (C₂H₆O₂, 62.07 g/mol, 1.11 g/mL, 2.2 mL, 2.44 g, 39.34 mmol, 4.48 equiv), Triethylorthoformat (C₇H₁₆O, 148.2 g/mol, 0.895 g/mL, 2.9 mL, 2.6 g, 17.51 mmol, 2 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, C₄H₉F₃O₃SSi, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 0.08 mL, 98.2 mg, 0.442 mmol, 0.05 equiv) bei Raumtemperatur zugegeben. Die klare schwach gelbe Reaktionslösung wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und färbte sich in dieser Zeit leicht rosa.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung (200 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des kristallinen beigen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab das bicyclische Lactam (±)-**362** (C₁₂H₁₉NO₃, 225.29 g/mol, 1.579 g, 7.01 mmol, 65%, 3 Stufen ausgehend von dem tricyclischen Imid (±)-**360**) als weißen kristallinen Feststoff.

Eine analoge Vorgehensweise wurde bei Raumtemperatur mit dem bicyclischen Lactam (±)-**316** (C₁₀H₁₅NO₂, 181.23 g/mol, 3.07 g, 16.94 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 400 mL, 532 g, 6.26 mol, 370 equiv) und mit Ethylenglycol (C₂H₆O₂, 62.07 g/mol, 1.11 g/mL, 4.3 mL, 4.77 g, 76.9 mmol, 4.54 equiv), Triethylorthoformat (C₇H₁₆O, 148.2 g/mol, 0.895 g/mL, 5.6 mL, 5.01 g, 33.82 mmol, 2 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, C₄H₉F₃O₃SSi, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 0.15 mL, 184.2 mg, 0.829 mmol, 0.05 equiv) für 4 h durchgeführt und lieferte 3.103 g des bicyclischen Lactam (±)-**362** (C₁₂H₁₉NO₃, 225.29 g/mol).

Rf: 0.53 (Ethylacetat–Methanol, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

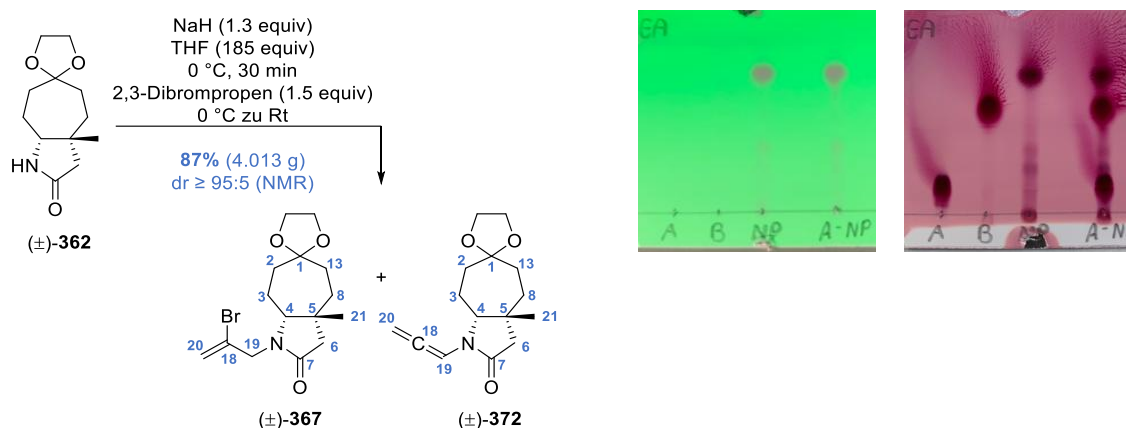
Schmelzpunkt: 119–120 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H, 21-CH₃), 1.52–1.60 (m, 3H, 2-CH₂ + 3-CH₂ + 8-CH₂), 1.63–1.92 (m, 5H, 2-CH₂ + 3-CH₂ + 8-CH₂ + 13-CH₂), 2.05 (d, J = 16.9 Hz, 1H, 6-CH₂), 2.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 6-CH₂), 3.20 (ddd, J = 10.5, 2.2, 1.4 Hz, 1H, 4-CH), 3.85–3.97 (m, 4H, Ketal-CH₂), 6.51 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.4 (3-CH₂), 28.4 (21-CH₃), 32.2 (8-CH₂), 33.0 (13-CH₂), 35.9 (2-CH₂), 40.7 (5-C), 45.3 (6-CH₂), 64.4 (Ketal-CH₂), 64.6 (Ketal-CH₂), 65.4 (4-CH), 110.4 (1-C), 176.6 (7-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3273 (w), 2956 (w), 2871 (w), 1687 (s), 1644 (s), 1472 (w), 1442 (m), 1374 (w), 1346 (w), 1314 (w), 1273 (w), 1248 (m), 1226 (w), 1177 (w), 1146 (m), 1119 (m), 1080 (w), 1060 (w), 1037 (w), 1001 (m), 949 (m), 926 (m), 913 (w), 895 (w), 867 (w), 753 (m), 703 (m), 655 (w), 639 (w), 605 (w), 559 (s), 545 (m), 523 (w), 475 (w), 445 (w), 407 (w).

Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₉NO₃: C, 64.0; H, 8.5; N, 6.2; Gefunden: C, 64.0; H, 8.6; N, 6.1.

N-allyliertes bicyclisches Lactam (±)-367 und Allenyllactam (±)-372

ACHTUNG: Natriumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen. Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Schlenkrohr (500 mL) wurde das bicyclische Lactam (±)-**362** ($C_{12}H_{19}NO_3$, 225.29 g/mol, 3.01 g, 13.36 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 200 mL, 178 g, 2.47 mol, 185 equiv) bei 0 °C suspendiert. Zu dieser weißen Suspension wurde Natriumhydrid (NaH, 60%w/w in Mineralöl, 696 mg, entspricht rechnerisch 417.6 mg NaH, 24 g/mol, 17.40 mmol, 1.3 equiv) gegeben und die resultierende weiße Suspension für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend erfolgte bei 0 °C die tropfenweise Zugabe von 2,3-Dibrompropen ($C_3H_4Br_2$, 199.87 g/mol, 80%w/w (*technical grade*), 2.045 g/mL, 2.2 mL, entspricht rechnerisch 3.59 g 2,3-Dibrompropen, 17.96 mmol, 1.34 equiv). Unter Auftauen auf Raumtemperatur wurde die resultierende gelbe Reaktionssuspension für 24 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1) ergab das N-alkylierte bicyclische Lactam (±)-**367** ($C_{15}H_{22}BrNO_3$, 344.25 g/mol, 4.013 g, 11.66 mmol, 87%) als klares farbloses Öl, das bei längerer Lagerung zum Feststoff erstarrte. Weiterhin konnte als Nebenprodukt das Allenyllactam (±)-**372** ($C_{15}H_{21}NO_3$, 263.34 g/mol, 0.0948 g, 0.36 mmol, 3%) als schwach gelber Feststoff erhalten werden.

367: R_f: 0.59 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

367: Schmelzpunkt: 82–83 °C

367: 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.22 (s, 3H, 21- CH_3), 1.50–1.76 (m, 6H, 2- CH_2 + 3- CH_2 + 8- CH_2 + 13- CH_2), 1.81–1.92 (m, 2H, 8- CH_2 + 2- or 3- CH_2), 2.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.37 (d, J = 16.7 Hz, 1H, 6- CH_2), 3.14 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H, 4-CH), 3.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 19- CH_2), 3.87–3.98 (m, 4H, Ketal- CH_2), 4.65 (dt, J = 15.6, 1.3 Hz, 1H, 19- CH_2), 5.62 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H, 20- CH_2), 5.77–5.81 (m, 1H, 20- CH_2).

367: ^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.8 (CH_2), 28.4 (21- CH_3), 32.1 (8- CH_2), 32.9 (13- CH_2), 36.1 (CH_2), 38.5 (5-C), 45.5 (6- CH_2), 48.4 (19- CH_2), 64.5 (Ketal- CH_2), 64.6 (Ketal- CH_2), 68.3 (4-CH), 110.2 (1-C), 120.1 (20- CH_2), 128.2 (18-C), 173.4 (7-C).

367: IR: ν [cm^{-1}] = 2938 (w), 2876 (w), 1686 (s), 1673 (s), 1631 (w), 1469 (w), 1440 (m), 1422 (m), 1386 (w), 1370 (w), 1340 (w), 1308 (w), 1293 (w), 1273 (w), 1235 (m), 1197 (w), 1148 (m), 1114 (m), 1084 (s), 1045 (w), 1031 (w), 1008 (m), 976 (w), 952 (m), 931 (w), 915 (s), 889 (w), 868 (w), 853 (w), 770 (w), 749 (w), 716 (w), 673 (w), 650 (w), 618 (m), 598 (w), 558 (w), 549 (w), 531 (m), 505 (w), 487 (w), 456 (w), 435 (w).

367: Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{22}BrNO_3$: C, 52.3; H, 6.4; N, 4.1; Gefunden: C, 52.7; H, 6.5; N, 4.0.

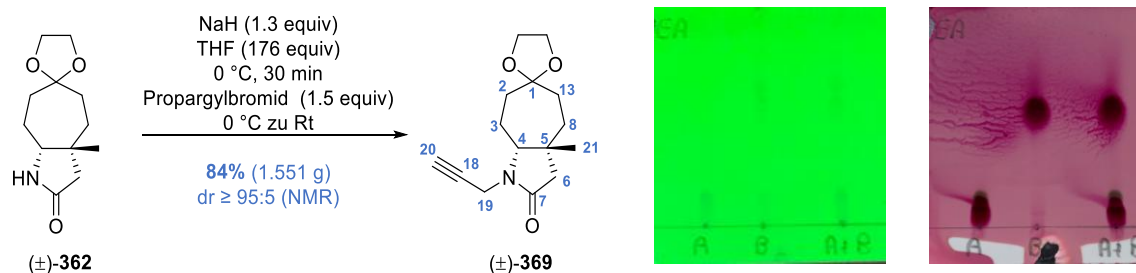
372: 0.64 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

372: 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H, 21- CH_3), 1.49–1.80 (m, 6H), 1.86–1.92 (m, 2H), 2.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H, 6- CH_2), 3.14 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H, 4-CH), 3.85–4.00 (m, 4H, Ketal- CH_2), 5.31 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H, 20- CH_2), 5.37 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H, 20- CH_2), 7.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 19-CH). *Anmerkung:* Den Integrationswerten zufolge sind im 1H -NMR-Spektrum innerhalb des Multipletts bei 1.49–1.80 ppm sieben Wasserstoffatome zu erkennen. Dies ist wahrscheinlich auf die Überlappung der Signale zurückzuführen. Das HSQC-NMR bestätigt das Vorhandensein von sechs Wasserstoffatomen.

372: ^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.8 (CH_2), 27.7 (21- CH_3), 31.6 (8- CH_2), 32.8 (CH_2), 36.6 (CH_2), 38.9 (5-C), 45.8 (6- CH_2), 64.4 (Ketal- CH_2), 64.6 (Ketal- CH_2), 68.8 (4-CH), 86.6 (20- CH_2), 95.0 (19-CH), 110.2 (1-C), 171.3 (7-C), 202.7 (18-C).

372: IR: ν [cm^{-1}] = 2929 (w), 1693 (s), 1463 (m), 1442 (m), 1407 (m), 1371 (m), 1307 (m), 1260 (m), 1238 (m), 1145 (m), 1115 (m), 1082 (s), 1036 (m), 1003 (m), 971 (m), 946 (m), 912 (m), 891 (m), 858 (m), 775 (m), 751 (m), 651 (m), 624 (w), 531 (m), 495 (w).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches Lactam (±)-369

ACHTUNG: Natriumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen. Propargylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Schlenkrohr (250 mL) wurde das bicyclische Lactam (±)-**362** ($C_{12}H_{19}NO_3$, 225.29 g/mol, 1.579 g, 7.01 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 100 mL, 89 g, 1.23 mol, 176 equiv) bei 0 °C suspendiert. Zu dieser weißen Suspension wurde dann Natriumhydrid (NaH, 60%w/w in Mineralöl, 360 mg, entspricht rechnerisch 216 mg NaH, 24 g/mol, 9.00 mmol, 1.28 equiv) gegeben und die weiße Suspension für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend erfolgte bei 0 °C die tropfenweise Zugabe von Propargylbromid (C_3H_3Br , 80%w/w in Toluol, 1.39 g/mL, 1.1 mL, entspricht rechnerisch 1.22 g Propargylbromid, 118.96 g/mol, 10.28 mmol, 1.47 equiv). Unter Auftauen auf Raumtemperatur wurde die resultierende gelbe Reaktionssuspension für 24 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Lactam (±)-**369** ($C_{15}H_{21}NO_3$, 263.34 g/mol, 1.551 g, 5.89 mmol, 84%) als klares farbloses Öl, das bei längerer Lagerung zum Feststoff erstarrte.

Rf: 0.53 (Ethylacetat, Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

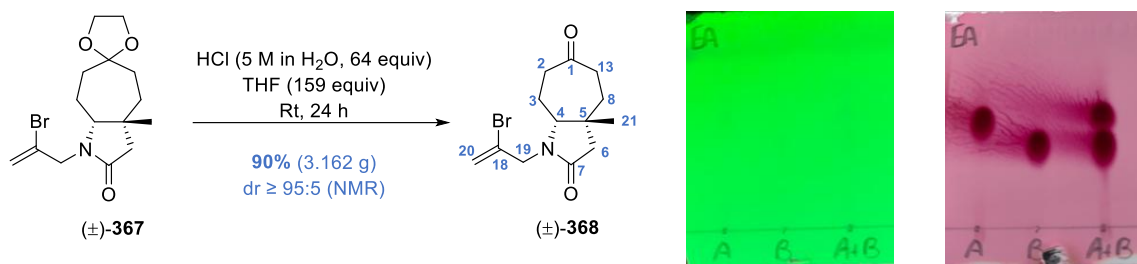
Schmelzpunkt: 110–112 °C

1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.15 (s, 3H, 21- CH_3), 1.54–1.76 (m, 6H), 1.79–1.91 (m, 2H), 2.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.20 (t, J = 2.5 Hz, 1H, 20-CH), 2.35 (d, J = 16 Hz, 1H, 6- CH_2), 3.28 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H, 4-CH), 3.60 (ddd, J = 17.6, 2.5, 1.1 Hz, 1H, 19- CH_2), 3.88–3.96 (m, 4H, 2×Ketal- CH_2), 4.54 (dd, J = 17.7, 2.6 Hz, 1H, 19- CH_2).

^{13}C -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.0 (CH_2), 27.9 (21- CH_3), 30.3 (19- CH_2), 31.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 36.0 (CH_2), 38.7 (5-C), 45.4 (6- CH_2), 64.4 (Ketal- CH_2), 64.6 (Ketal- CH_2), 68.5 (4-CH), 72.2 (20-CH), 77.8 (18-C), 110.3 (1-C), 172.8 (7-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3278 (w), 2951 (w), 1682 (s), 1440 (w), 1422 (w), 1385 (w), 1368 (w), 1347 (w), 1298 (w), 1238 (w), 1176 (w), 1146 (w), 1113 (m), 1074 (s), 1038 (w), 1007 (m), 974 (w), 950 (m), 911 (m), 875 (w), 747 (w), 694 (m), 651 (w), 616 (m), 594 (m), 555 (w), 526 (w), 465 (w).

HRMS (ESI): $[M+H]^+$ berechnet für $[C_{15}H_{22}NO_3]^+$: 264.1594; gefunden: 264.1591.

Bicyclischen 1,6-Ketolactam (±)-368

In einem Schlenkkolben (500 mL) wurde bei Raumtemperatur das *N*-alkylierte bicyclische Lactam (±)-367 (C₁₅H₂₂BrNO₃, 344.25 g/mol, 4.013 g, 11.66 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 150 mL, 133.5 g, 1.85 mol, 159 equiv) gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde wässrige Salzsäure (HCl, 36.46 g/mol, 5 M in H₂O, 150 mL, rechnerisch bezogen auf wasserfreie HCl, 27.34 g, 750 mmol, 64 equiv) bei Raumtemperatur gegeben und die Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (300 mL) und Dichlormethan (250 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 1:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Lactam (±)-368 (C₁₃H₁₈BrNO₂, 300.2 g/mol, 3.162 g, 10.53 mmol, 90%) als klares farbloses Öl, das bei längerer Lagerung zum Feststoff erstarrte.

R_f: 0.35 (Ethylacetat, Anisaldehyd-Anfärbereagens)

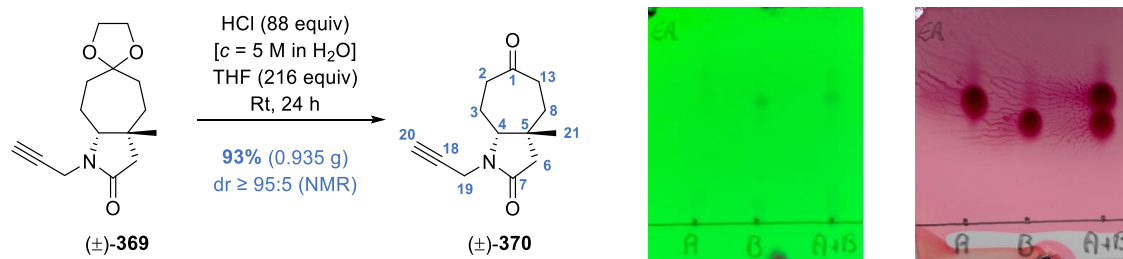
Schmelzpunkt: 79–81 °C

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, 21-CH₃), 1.74 (ddd, J = 15.3, 7.5, 3.4 Hz, 1H, 8-CH₂), 1.79–1.85 (m, 1H, 3-CH₂), 1.87–1.96 (m, 2H, 3-CH₂ + 8-CH₂), 2.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 6-CH₂), 2.35–2.41 (m, 2H, 2-CH₂ + 6-CH₂), 2.45–2.55 (m, 2H, 13-CH₂), 2.60 (ddd, J = 15.6, 7.4, 3.6 Hz, 1H, 2-CH₂), 3.39 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H, 4-CH), 3.60–3.64 (m, 1H, 19-CH₂), 4.69–4.73 (m, 1H, 19-CH₂), 5.64 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H, 20-CH₂), 5.81–5.83 (m, 1H, 20-CH₂).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.5 (3-CH₂), 26.8 (21-CH₃), 31.9 (8-CH₂), 38.7 (13-CH₂), 39.03 (5-C or 2-CH₂), 39.04 (2-CH₂ or 5-C), 44.7 (6-CH₂), 48.4 (19-CH₂), 65.8 (4-CH), 120.6 (20-CH), 128.0 (18-C), 173.6 (7-C), 210.8 (1-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 2956 (w), 2850 (w), 1678 (s), 1626 (w), 1463 (w), 1433 (m), 1415 (s), 1383 (w), 1365 (w), 1339 (m), 1303 (m), 1249 (w), 1220 (w), 1210 (w), 1188 (w), 1152 (m), 1137 (w), 1085 (w), 1045 (w), 978 (w), 954 (w), 927 (m), 898 (w), 879 (w), 847 (w), 757 (w), 739 (w), 686 (w), 600 (m), 588 (w), 563 (m), 550 (w), 506 (w), 484 (m).

Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₈BrNO₂: C, 52.0; H, 6.0; N, 4.7; Gefunden: C, 52.4; H, 6.1; N, 4.9.

Bicyclisches 1,6-Ketolactam ($\pm$)-370

In einem Schlenkrohr (250 mL) wurde das *N*-alkylierte bicyclische Lactam ($\pm$)-369 (C₁₅H₂₁NO₃, 263.34 g/mol, 1.203 g, 4.57 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 80 mL, 71.2 g, 987 mmol, 216 equiv) bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde wässrige Salzsäure (HCl, 36.46 g/mol, 5 M in H₂O, 80 mL, rechnerisch bezogen auf wasserfreie HCl, 14.58 g, 400 mmol, 88 equiv) bei Raumtemperatur gegeben und die Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (160 mL) und Dichlormethan (150 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1) ergab das *N*-alkylierte bicyclische Lactam ($\pm$)-370 (C₁₃H₁₇NO₂, 219.28 g/mol, 0.935 g, 4.26 mmol, 93%) als klares farbloses Öl, das bei längerer Lagerung zu einem Wachs wurde.

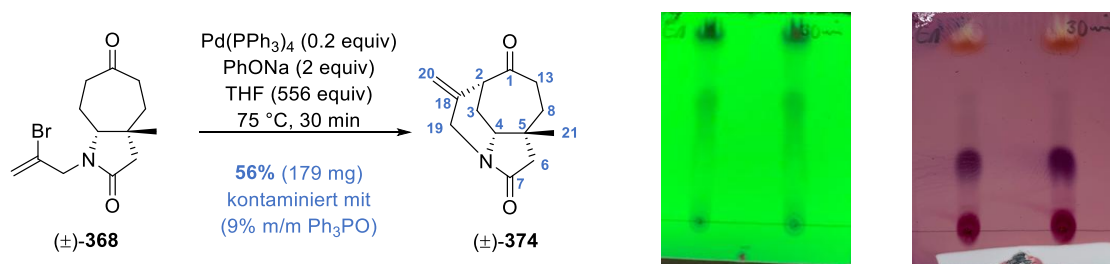
Rf: 0.44 (Ethylacetat, Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24 (s, 3H, 21-CH₃), 1.72 (ddd, *J* = 15.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H, 8-CH₂), 1.87–1.96 (m, 2H, 3-CH₂ + 8-CH₂), 1.99 (dddd, *J* = 15.4, 8.0, 4.0, 2.6 Hz, 1H, 3-CH₂), 2.19 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6-CH₂), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, 20-CH), 2.38 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6-CH₂), 2.41 (ddd, *J* = 15.6, 10.0, 3.9 Hz, 1H, 2-CH₂), 2.45–2.56 (m, 2H, 13-CH₂), 2.62 (ddd, *J* = 15.6, 7.9, 3.4 Hz, 1H, 2-CH₂), 3.52 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H, 4-CH), 3.62 (ddd, *J* = 17.7, 2.5, 1.1 Hz, 1H, 19-CH₂), 4.58 (dd, *J* = 17.7, 2.6 Hz, 1H, 19-CH₂).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.5 (3-CH₂), 26.2 (21-CH₃), 30.3 (19-CH₂), 31.8 (8-CH₂), 38.6 (13-CH₂), 38.8 (2-CH₂), 39.1 (5-C), 44.9 (6-CH₂), 66.0 (4-CH), 72.6 (20-CH), 77.4 (18-C), 173.3 (7-C), 211.0 (1-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3255 (w), 2959 (w), 2931 (w), 2247 (w), 2118 (w), 1682 (s), 1421 (m), 1382 (m), 1335 (m), 1303 (m), 1236 (m), 1219 (m), 1182 (m), 1086 (w), 918 (m), 845 (w), 728 (s), 646 (m), 580 (m), 520 (w), 485 (w), 438 (w).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für [C₁₃H₁₇NNaO₂]⁺: 242.1151; gefunden: 242.1154.

Tricyclisches 1,6-Ketolactam ($\pm$)-374

In einem Druckschlenkrohr (100 mL) wurde das *N*-alkylierte bicyclische Lactam ($\pm$)-368 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$, 300.2 g/mol, 0.4 g, 1.33 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 60 mL, 53.4 g, 741 mmol, 556 equiv) bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurden festes Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$, 1155.59 g/mol, 308 mg, 0.267 mmol, 0.2 equiv) und festes Natriumphenolat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NaO}$, 116.09 g/mol, 309 mg, 2.66 mmol, 2 equiv) gegeben. Die resultierende klare leuchtend gelbe Lösung (Abbildung 115, I) wurde bei 75°C (vorgeheiztes Ölbad) für 30 Minuten gerührt, wobei sich eine weißgelbe Suspension bildete (Abbildung 115, II und III).

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt und anschließend mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (200 mL) und einer wässrigen NaOH -Lösung (1 M, 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Reinigung des öligen rotbraunen Rohprodukts durch zweifache Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, zunächst 5:1 zu 2:1 dann 5:1 zu 2:1 zu 1:1 zu 0:1) ergab ein Gemisch (0.179 g) aus dem tricyclischen Lactam ($\pm$)-374 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.28 g/mol, 91% m/m rechnerisch 0.163 g, 0.742 mmol, 56%) und Triphenylphosphinoxid (9% m/m) als beigen Feststoff.

Eine analoge Vorgehensweise mit 1.201 g ($\pm$)-368 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$, 279.34 g/mol, 10.74 mmol, 1 equiv) und festem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$, 1155.59 g/mol, 929 mg, 0.804 mmol, 0.2 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 200 mL, 178 g, 2.47 mol, 617 equiv) mit Natriumphenolat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NaO}$, 116.09 g/mol, 924 mg, 7.96 mmol, 1.99 equiv) ergab 0.677 g des mit einer unbekannten Menge Triphenylphosphinoxid kontaminierten tricyclischen Lactams ($\pm$)-374 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.28 g/mol), welches direkt weiter umgesetzt wurde.

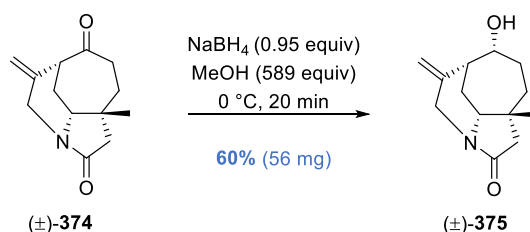
Rf: 0.41 (Ethylacetat, Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.18 (s, 3H, 21- CH_3), 1.59–1.72 (m, 2H, 8 CH_2), 2.14 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H, 3- CH_2), 2.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.32 (ddt, J = 15.0, 8.0, 1.9 Hz, 1H, 13- CH_2), 2.52–2.58 (m, 2H, 6- CH_2 + 13- CH_2), 3.48–3.52 (m, 2H, 2- CH + 19- CH_2), 3.90 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H, 4- CH), 4.62 (d, J = 16.2 Hz, 1H, 19- CH_2), 5.03–5.04 (m, 1H, 20- CH_2), 5.06–5.07 (m, 1H, 20- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.3 (3- CH_2), 26.3 (21- CH_3), 34.3 (8- CH_2), 37.2 (13- CH_2), 40.9 (5-C), 41.1 (19- CH_2), 45.7 (2- CH_2), 51.6 (6- CH_2), 61.1 (4- CH), 114.6 (20- CH_2), 137.8 (18-C), 173.7 (7-C), 208.5 (1-C).



Abbildung 115: Experimenteller Aufbau und Durchführung der einzelnen Reagenzien (I–III)

Tricyclischer sekundärer Alkohol (±)-375

ACHTUNG: Natriumborhydrid kann bei Kontakt mit Wasser und Säuren giftiges gasförmiges Diboran und entflammaren explosiven gasförmigen Wasserstoff freisetzen und sollte nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (25 mL) wurde das tricyclische Lactam (±)-374 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.28 g/mol, rechnerisch bezogen auf der Annahme, dass es sich um Reinsubstanz handelt, 92 mg, 0.420 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 10 mL, 7.92 g, 247 mmol, 589 equiv) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser eisgekühlten Lösung wurde dann Natriumborhydrid (NaBH_4 , 37.83 g/mol, 15 mg, 0.396 mmol, 0.95 equiv) gegeben und die resultierende braun-schwarze Reaktionslösung für 20 Minuten gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit wässriger 1 M HCl (10 mL) verdünnt und anschließend mit Dichlormethan (3×15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1) ergab den tricyclischen sekundären Alkohol (±)-375 ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 221.30 g/mol, 56 mg, 0.253 mmol, 60%) als weißen kristallinen Feststoff.

Eine analoge Vorgehensweise mit 0.677 g (±)-374 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.28 g/mol, rechnerisch bezogen auf die Annahme, dass es sich um Reinsubstanz handelt, 3.09 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 25 mL, 19.8 g, 618 mmol, 200 equiv) mit Natriumborhydrid (NaBH_4 , 37.83 g/mol, 117 mg, 3.09 mmol, 1 equiv) ergab 0.452 g des tricyclischen sekundären Alkohols (±)-375 ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 221.30 g/mol), welcher direkt weiter umgesetzt wurde.

Rf: 0.24 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

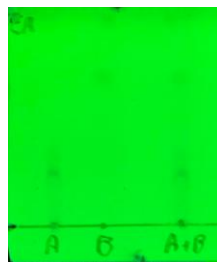
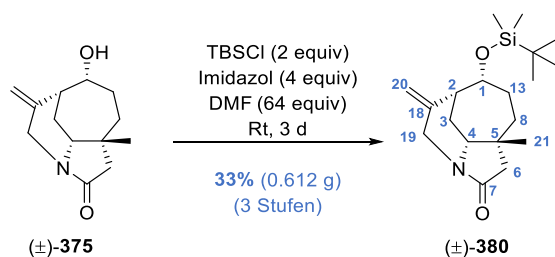
Schmelzpunkt: 160–161 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.31 (dtd, J = 14.5, 11.6, 1.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.60 (m, 2H), 1.63 – 1.75 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 15.4, 2.0 Hz, 2H), 2.06 – 2.13 (m, 1H), 2.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 16.5, 1.4 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.00 – 5.04 (m, 1H), 5.12 – 5.17 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 30.6 (CH_2), 37.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.9 (C), 42.3 (CH), 46.6 (CH_2), 61.0 (CH), 75.5 (CH), 114.4 (CH_2), 141.0 (C), 173.7 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3366 (m), 2920 (m), 2880 (m), 2362 (w), 1656 (s), 1466 (m), 1434 (m), 1417 (m), 1355 (m), 1289 (m), 1177 (m), 1120 (w), 1071 (m), 1052 (m), 1032 (m), 986 (w), 954 (w), 934 (m), 908 (m), 878 (m), 822 (w), 722 (w), 634 (m), 600 (s), 490 (m), 454 (w).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NNaO}_2]^+$: 244.1308; gefunden: 244.1308.

Tricyclischer silylierter sekundärer Alkohol (±)-380

In einem Einhalsrundkolben (50 mL) wurde der tricyclische sekundäre Alkohol (±)-375 ($C_{13}H_{19}NO_2$, 221.30 g/mol, 0.452 g, 2.04 mmol, 1 equiv) bei Raumtemperatur in *N,N*-Dimethylformamid (DMF, C_3H_7NO , 73.09 g/mol, 0.948 g/mL, 10 mL, 9.48 g, 129.69 mmol, 63.5 equiv) gelöst. Zu dieser Lösung erfolgte dann die aufeinander folgende Zugabe von Imidazol ($C_3H_4N_2$, 68.08 g/mol, 0.558 g, 8.2 mmol, 4 equiv) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, $C_6H_{15}ClSi$, 150.72 g/mol, 0.617 g, 4.09 mmol, 2 equiv). Die resultierende trübe Reaktionsmischung wurde dann für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1) ergab den tricyclischen Silylether (±)-380 ($C_{19}H_{33}NO_2Si$, 335.56 g/mol, 612 mg, 1.82 mmol, 33%, 3 Stufen ausgehend von dem *N*-alkylierten bicyclischen Lactam (±)-368) als weißen kristallinen Feststoff.

Anmerkung: Die Reaktion wurde nur einmalig durchgeführt.

Rf: 0.5 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

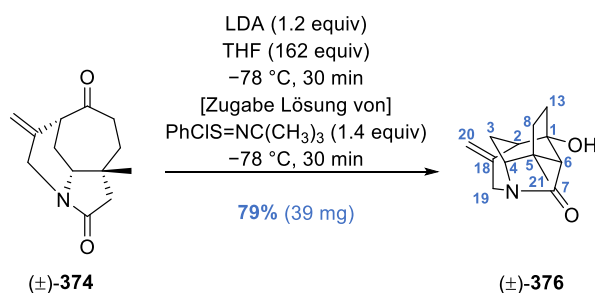
Schmelzpunkt: 132–133 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.05 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.86 (m, 9H, TBS- CH_3), 1.08 (s, 3H, 21- CH_3), 1.41–1.57 (m, 4H, 8- CH_2 + 13- CH_2), 1.77 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 3- CH_2), 2.03 (ddd, J = 14.8, 8.5, 6.1 Hz, 1H, 3- CH_2), 2.12 (d, J = 16.5 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H, 2-CH), 3.43 (d, J = 16.2 Hz, 1H, 19- CH_2), 3.58 (ddd, J = 10.5, 5.6, 3.3 Hz, 1H, 1-CH), 3.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H, 19- CH_2), 5.01–5.07 (m, 2H, 20- CH_2).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = –4.70 (TBS- CH_3), –4.55 (TBS- CH_3), 18.4 (TBS-C), 22.2 (3- CH_2), 26.0 (TBS- CH_3), 27.2 (21- CH_3), 30.2 (13- CH_2), 37.6 (8- CH_2), 40.8 (5-C), 41.7 (19- CH_2), 42.4 (2-CH), 46.9 (6- CH_2), 61.5 (4-CH), 78.4 (1-CH), 114.9 (20- CH_2), 138.9 (18-C), 173.5 (7-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2924 (m), 2856 (m), 1692 (s), 1460 (m), 1447 (m), 1429 (m), 1384 (m), 1359 (m), 1312 (m), 1292 (m), 1247 (m), 1178 (m), 1054 (s), 1004 (m), 985 (m), 948 (m), 936 (m), 911 (m), 894 (m), 883 (m), 861 (s), 829 (s), 768 (s), 714 (m), 665 (m), 604 (m), 587 (m), 560 (m), 499 (m), 483 (m), 452 (w), 409 (w).

Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{33}NO_2Si$: C, 68.0; H, 9.9; N, 4.2; Gefunden: C, 68.1; H, 9.9; N, 4.3.

Polycyclisches β -Hydroxylactam ($\pm$)-376

In einem Schlenkrohr (25 mL) wurde das tricyclische Lactam ($\pm$)-374 (C₁₃H₁₇NO₂, 219.28 g/mol, 91% m/m verunreinigt mit 9% m/m TPPO, 54 mg, ergibt rechnerisch 49.1 mg, 0.224 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 3 mL, 2.67 g, 37 mmol, 162 equiv) bei Raumtemperatur gelöst und anschließend auf -78 °C (Aceton–Stickstoff) gekühlt. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde dann bei -78 °C tropfenweise Lithiumdiisopropylamid (LDA, C₆H₁₄LiN, 107.12 g/mol, 0.25 M in THF, 1.1 mL, entspricht rechnerisch 29.5 mg LDA, 0.275 mmol, 1.23 equiv) über die kalte Gefäßwand gegeben, wodurch eine klare gelbe Lösung resultierte, welche für 30 Minuten bei -78 °C gerührt wurde. Anschließend erfolgte bei -78 °C die tropfenweise Zugabe einer Lösung von *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (C₁₀H₁₄CINS, 215.74 g/mol, 80% m/m, 89 mg, entspricht rechnerisch 71.2 mg, 0.33 mmol, 1.47 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 4 mL, 3.56 g, 49 mmol, 216 equiv) und die Reaktion wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei -78 °C mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (10 mL) verdünnt und anschließend mit Dichlormethan (4×25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) ergab das polycyclische β -Hydroxylactam ($\pm$)-376 (C₁₃H₁₉NO₂, 219.28 g/mol, 39 mg, 0.178 mmol, 79%) als schwach gelben kristallinen Feststoff.

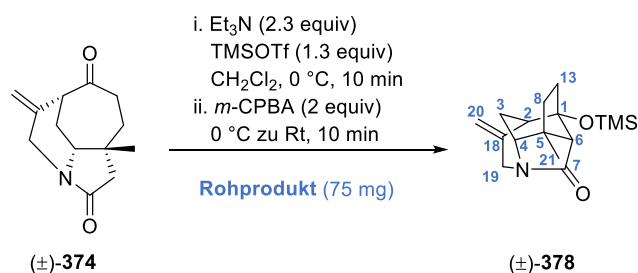
Rf: 0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 (s, 3H, 21-CH₃), 1.70–1.91 (m, 5H), 2.06–2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 1H, 6-CH), 2.43 (dd, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H, OH), 2.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 2-CH), 3.35 (dt, *J* = 15.6, 2.1 Hz, 1H, 19-CH₂), 3.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 4-CH), 4.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 19-CH₂), 4.96–4.98 (m, 2H, 20-CH₂).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.5 (CH₃ or CH₂), 23.6 (CH₂ or CH₃), 32.4 (CH₂), 37.5 (CH₂), 47.2 (5-C), 47.3 (19-CH₂), 50.5 (2-CH), 64.2 (4-CH), 65.4 (6-CH), 83.2 (1-CH), 113.5 (20-CH₂), 143.5 (18-C), 189.9 (7-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3365 (m), 2965 (w), 2933 (w), 1704 (s), 1493 (w), 1439 (m), 1420 (m), 1379 (w), 1337 (m), 1314 (m), 1295 (m), 1251 (w), 1209 (m), 1188 (m), 1160 (m), 1141 (w), 1105 (w), 1078 (m), 1038 (m), 1013 (m), 945 (w), 920 (w), 906 (m), 891 (m), 832 (w), 806 (w), 785 (m), 739 (m), 674 (m), 631 (m), 602 (m), 546 (w), 509 (w), 468 (w), 431 (w), 413 (w).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für [C₁₃H₁₇NnaO₂]⁺: 242.1151; gefunden: 242.1152.

Polycyclisches silyliertes β -Hydroxylactam ($\pm$)-378

In einem Schlenkrohr (10 mL) wurde das tricyclische Lactam ($\pm$)-374 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.28 g/mol, 91% m/m verunreinigt mit 9% m/m TPPO, 59 mg, ergibt rechnerisch 53.7 mg, 0.245 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.30 mol, 320 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 0.08 mL, 58.1 mg, 0.574 mmol, 2.34 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf , $\text{C}_4\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 0.06 mL, 73.7 mg, 0.332 mmol, 1.35 equiv). Die resultierende klare hellgelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt. Im Anschluss wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure ($m\text{-CPBA}$, $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$, 172.56 g/mol, 70% m/m, 124 mg, ergibt rechnerisch 86.8 mg, 0.503 mmol, 2.05 equiv) zugegeben und die resultierende hellgelbe Suspension für 10 Minuten gerührt.

Die Reaktionssuspension wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) und Dichlormethan (20 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (3×30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt, das polycyclische silylierte β -Hydroxylactam ($\pm$)-378 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$, 291.47 g/mol, 75 mg) wurde als Rohprodukt in Form eines schwach gelben amorphen Feststoffs zu erhalten.

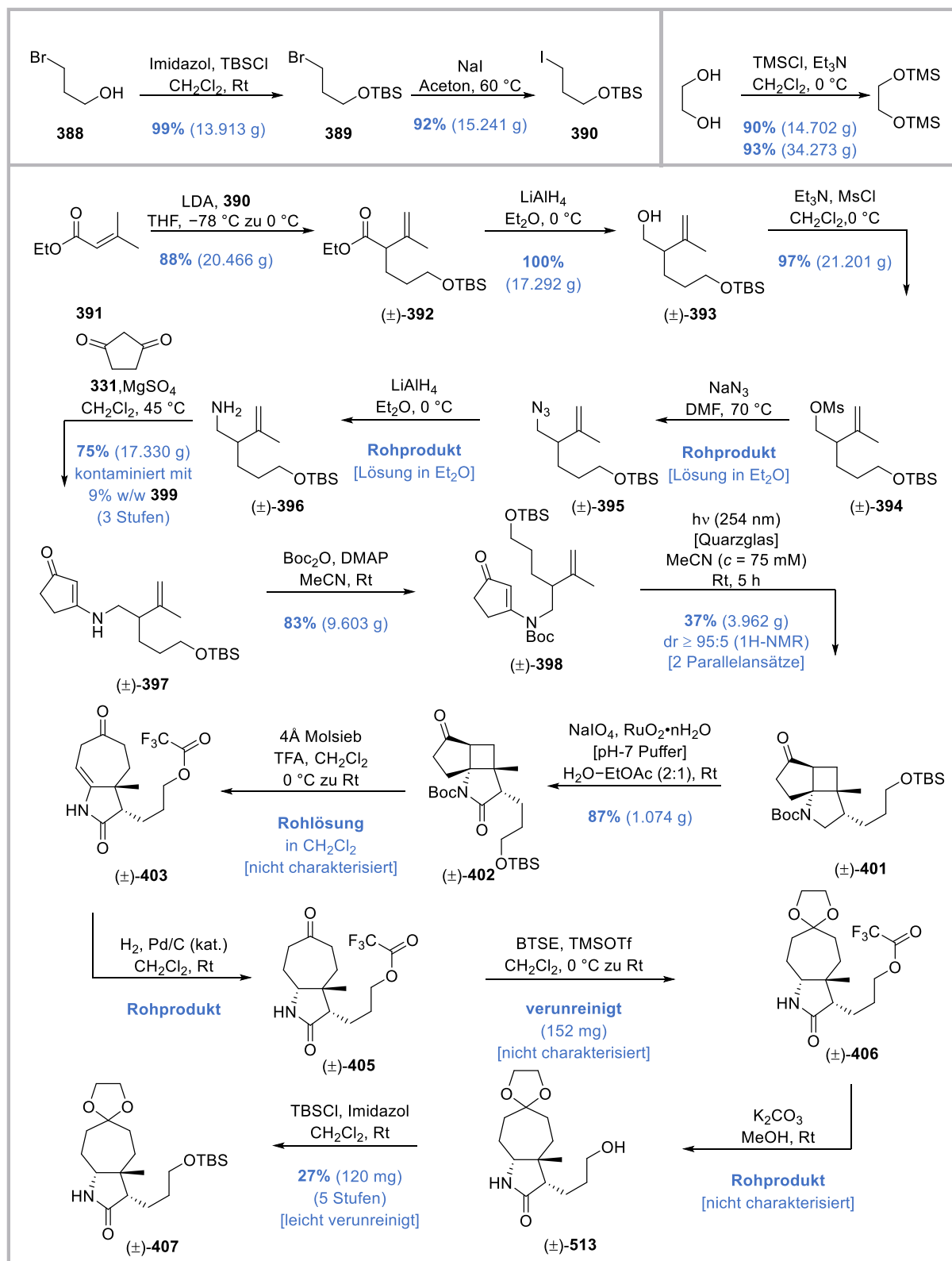
Rf: 0.57 (Ethylacetat, Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, TMS- CH_3), 1.16 (s, 3H), 1.64–1.73 (m, 2H), 1.75–1.88 (m, 3H), 2.08 (td, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 15.4, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.85 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H).

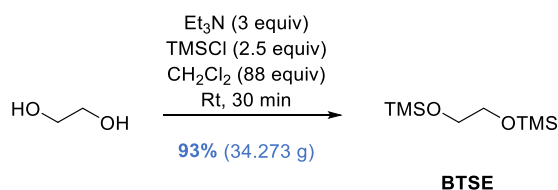
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.5 (TMS- CH_3), 23.59 (CH_3 oder CH_2), 23.60 (CH_2 oder CH_3), 32.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 46.4 (C), 47.3 (CH_2), 51.1 (CH), 63.7 (CH), 64.7 (CH), 86.0 (C), 113.1 (CH_2), 142.8 (C), 189.8 (C).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

7.2.3 Synthese eines funktionalisierten bicyclischen Lactams 407



Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
BTSE	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
389	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-
390	-	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-
(±)-392	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-393	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-394	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-395	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-396	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-397	X	-	-	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	X	X	-
(±)-398	X	-	-	X	X	X	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-401	X	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X	-	X	X
(±)-402	X	-	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X
(±)-403	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-405	X	-	-	X	-	-	X	X	-	X	-	X	X	-	X	-
(±)-406	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-513	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-407	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	-

2,2,7,7-Tetramethyl-3,6-dioxa-2,7-disilaoctan (BTSE)²⁸⁹

HINWEIS: Es sollte ein gut funktionierender, stark rührender Rührkern verwendet werden, da eine ausreichende Durchmischung der Reaktionssuspension sonst nicht erfolgen kann.

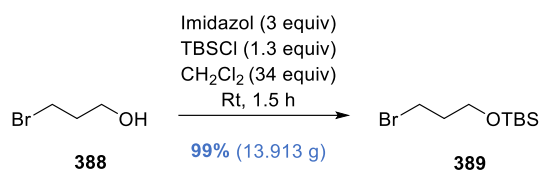
HINWEIS: Es wird von der Verwendung einer Glasfritte zur Entfernung des weißen Niederschlags abgeraten, da diese keine ausreichende Separierung erzielen konnte.

In einem Einhalsrundkolben (2 L) wurden Ethylenglycol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$, 62.07 g/mol, 1.11 g/mL, 10 mL, 11.1 g, 178.84 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 74.8 mL, 54.3 g, 536.65 mmol, 3 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 1 L, 1.33 kg, 15.66 mol, 84.93 equiv) gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde dann bei Raumtemperatur Trimethylsilylchlorid (TMSCl, $\text{C}_3\text{H}_9\text{ClSi}$, 108.64 g/mol, 0.856 g/mL, 56.8 mL, 48.62 g, 447.54 mmol, 2.5 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten getropft, hierbei konnte die Bildung eines weißen Niederschlags beobachtet werden. Die weiße Reaktionssuspension wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionssuspension wurde durch einen Faltenfilter filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether (100 mL) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) unter dem erneuten Ausfallen eines weißen Niederschlags entfernt. Der Rückstand wurde erneut durch einen Faltenfilter filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether (100 mL) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des schwach gelben öligen Rückstands durch Feinvakuumdestillation (69-75 °C, 30 mbar) lieferte 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan (BTSE, $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}_2$, 206.43 g/mol, 34.273 g, 166.03 mmol, 93%) als klares farbloses Öl.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁸⁹ a) Wagner, R.; Wollnitzke, P.; Essig, S.; Götz, J. P.; Menchem D. *Synthesis*, **2023**, 55, 3927-3946. b) Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **1990**, 675. Anmerkung: Letzte Quelle ohne Analytische Daten.

Silylether 389

Achtung: Alkylhalogenide sollten nur unter einem gut belüfteten Abzug gehandhabt werden. Das Einengen der Lösungsmittel wurde an Rotationsverdampfern durchgeführt, die sich innerhalb eines geschlossenen Abzugs befanden.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde 3-Brom-1-propanol **388** ($\text{C}_3\text{H}_7\text{BrO}$, 138.99 g/mol, 1.537 g/mL, 5 mL, 7.68 g, 55.29 mmol, 1.0 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 120 mL, 159.6 g, 1.88 mol, 34 equiv) vorgelegt. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_2$, 68.08 g/mol, 11.24 g, 165.10 mmol, 2.99 equiv) in einer Portion zugegeben. Anschließend erfolgte zu dieser trüben milchigen Lösung die Zugabe von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, 150.72 g/mol, 10.78 g, 71.52 mmol, 1.29 equiv), wodurch eine weißliche, milchige Suspension resultierte. Die Reaktionssuspension wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt.

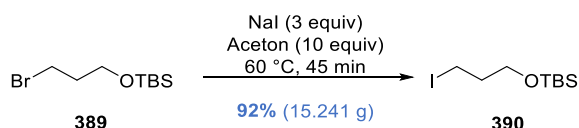
Anschließend erfolgte die Zugabe von VE-Wasser (200 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 60 mbar, 40 °C) entfernt. Das gelbe, ölige Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch (*n*-Pentan) aufgereinigt. Der Silylether **389** ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, 253.26 g/mol, 13.913 g, 54.94 mmol, 99%) konnte als klares, farbloses Öl erhalten werden.

Rf: 52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd- oder KMnO_4 -Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.00–2.07 (m, 2H), 3.52 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.2, 18.5, 26.1, 30.8, 35.7, 60.6.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Alkyljodid 390

Achtung: Alkylhalogenide sind potenziell kanzerogen und sollten nur mit entsprechender Schutzausrüstung in einem gut belüfteten Abzug gehandhabt werden. Das Einengen der Lösungsmittel wurde an Rotationsverdampfern durchgeführt, die sich innerhalb eines geschlossenen Abzugs befanden.

In einem Druckrohrgefäß (250 mL) wurde Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 24.86 g, 165.85 mmol, 3 equiv) in trockenem Aceton (Acroseal; Molsieb) ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 58.06 g/mol, 0.79 g/mL, 40 mL, 31.6 g, 544.08 mmol, 58 equiv) suspendiert. Zu dieser weißen, milchigen Suspension wurde dann das Alkylbromid **389** ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, 253.26 g/mol, 13.913 g, 54.94 mmol, 1.0 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 45 Minuten bei 60 °C gerührt.

Nach Abkühlung des Gemischs auf Raumtemperatur (ca. 20 min) wurde Diethylether (200 mL) zugegeben und der Feststoff mittels eines Faltenfilters und eines Glastrichters abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und das ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (1. Säule: *n*-Pentan; 2. Säule: *n*-Pentan) aufgereinigt.²⁹⁰ Das Alkyljodid **390** ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{IOSi}$, 300.26 g/mol, 15.241 g, 50.76 mmol, 92%) konnte als klares, farbloses Öl erhalten werden.

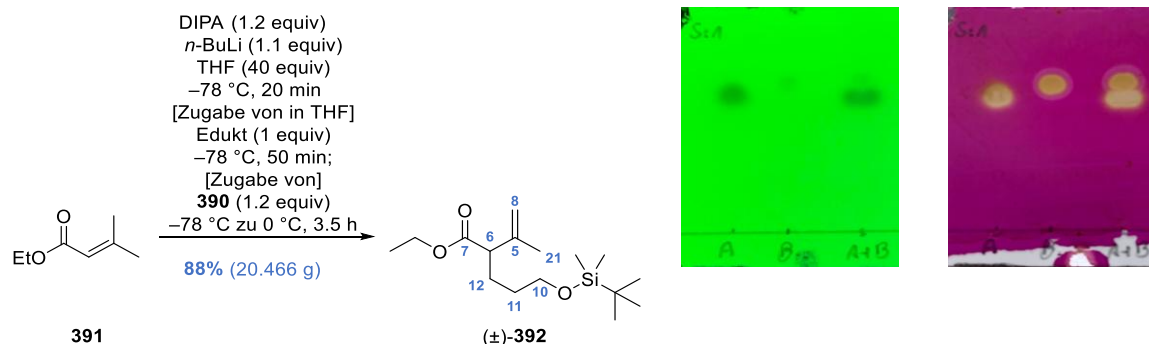
Rf: 69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd- oder KMnO_4 -Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.94–2.04 (m, 2H), 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.2, 3.9, 18.4, 26.1, 36.3, 62.5.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁹⁰ Bei der ersten Aufreinigung eluierte eine intensive Pink gefärbte Fraktion (ggf. Iodspuren) teilweise mit.

β,γ -ungesättigter Ethylester ($\pm$)-392

ACHTUNG: *n*-Butyllithium ist eine pyrophore Flüssigkeit. Alkylhalogenide sind potenziell kanzerogen und sollten nur mit entsprechender Schutzausrüstung in einem gut belüfteten Abzug gehandhabt werden.

In einem Schlenkkolben (500 mL) wurde Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.717 g/mL, 12.6 mL, 89.28 mmol, 1.14 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 250 mL, 222.5 g, 3.09 mol, 40 equiv) vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (C₄H₉Li, 64.06 g/mol, 2.5 M in Hexanen, 32.6 mL, entspricht rechnerisch 5.22 g, 81.5 mmol, 1.05 equiv) bei dieser Temperatur zugetropft, wodurch eine klare farblose Lösung resultierte, welche für 20 Minuten bei –78 °C gerührt wurde. Zu dieser Lösung wurde dann über die Glasinnenwand des Kolbens der in Tetrahydrofuran (THF, C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 50 mL, 44.5 g, 617.14 mmol, 8 equiv) gelöste Ester **391** (C₇H₁₂O₂, 128.17 g/mol, 0.922 g/mL, 10.8 mL, 9.96 g, 77.69 mmol, 1 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten getropft und für weitere 45 Minuten gerührt. Darauffolgend wurde über die Glasinnenwand das Alkylidid **390** (C₉H₂₁OSi, 300.26 g/mol, 28.00 g, 93.25 mmol, 1.2 equiv) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann über einen Zeitraum von 3.5 Stunden von –78 °C auf 0 °C aufgetaut.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (700 mbar zu 30 mbar, 40 °C) entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch (Cyclohexan-Ethylacetat, 1. Säule: 1:0; 2. Säule: 250:1 zu 100:1 zu 50:1) aufgereinigt. Der β,γ -ungesättigte Ester ($\pm$)-**392** (C₁₆H₃₂O₃Si, 300.51 g/mol, 20.466 g, 68.10 mmol, 88%) konnte als klares, farbloses Öl erhalten werden.

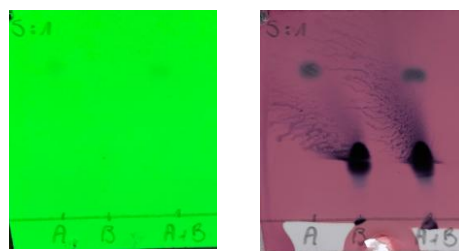
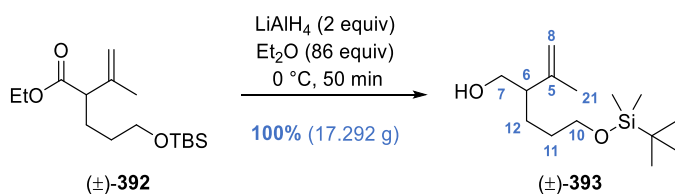
R_f: 0.68 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; KMnO₄-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 2×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H, 3×TBS-CH₃), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H, Ethylester-CH₃), 1.42–1.53 (m, 2H, 11-CH₂), 1.65 (dddd, J = 13.4, 10.0, 7.6, 5.9 Hz, 1H, 12-CH₂), 1.74 (dd, J = 1.3, 0.8 Hz, 3H, 21-CH₃), 1.82 (dddd, J = 14.0, 9.3, 7.8, 6.3 Hz, 1H, 12-CH₂), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 6-CH), 3.57–3.65 (m, 2H, 10-CH₂), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H, Ethylester-CH₂), 4.87–4.88 (m, 1H, 8-CH₂), 4.88–4.90 (m, 1H, 8-CH₂).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.2 (2×TBS-CH₃), 14.4 (Ethylester-CH₃), 18.5 (TBS-C), 20.3 (21-CH₃), 26.1 (3×TBS-CH₃), 26.6 (12-CH₂), 30.7 (11-CH₂), 53.0 (6-CH), 60.6 (Ethylester-CH₂), 62.9 (10-CH₂), 113.9 (8-CH₂), 142.7 (5-C), 173.9 (7-C).

IR: ν [cm^{–1}] = 2954 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1733 (s), 1647 (w), 1463 (m), 1369 (m), 1253 (m), 1158 (s), 1095 (s), 1032 (m), 1006 (m), 939 (m), 895 (s), 834 (s), 774 (s), 715 (m), 661 (m), 560 (w), 490 (w).

Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₃₂O₃Si: C, 63.4; H, 10.7; Gefunden: C, 63.1; H, 11.1.

Homoallylalkohol ($\pm$)-393

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (2 L), ausgestattet mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich (100 mL), wurde Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 5.10 g, 134.37 mmol, 2 equiv) in auf 0 °C gekühltem Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 600 mL, 427.8 g, 5.77 mol, 86 equiv) suspendiert. Zu dieser hellgrauen Suspension erfolgte dann bei 0 °C die Zugabe des in Diethylether (60 mL) gelösten β,γ -ungesättigten Esters ($\pm$)-392 ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$, 300.51 g/mol, 20.2 g, 67.22 mmol, 1 equiv) in einem Zeitraum von 20 Minuten. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether (20 mL) nachgespült und die Reaktionssuspension für 30 min bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (**ACHTUNG:** Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 450 mL). Das hellgraue zweiphasige Gemisch wurde dann für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×250 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (850 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Der Homoallylalkohol ($\pm$)-393 ($\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 258.48 g/mol, 17.292 g, 66.9 mmol, 100%) konnte als klares farbloses Öl erhalten werden.

Rf: 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

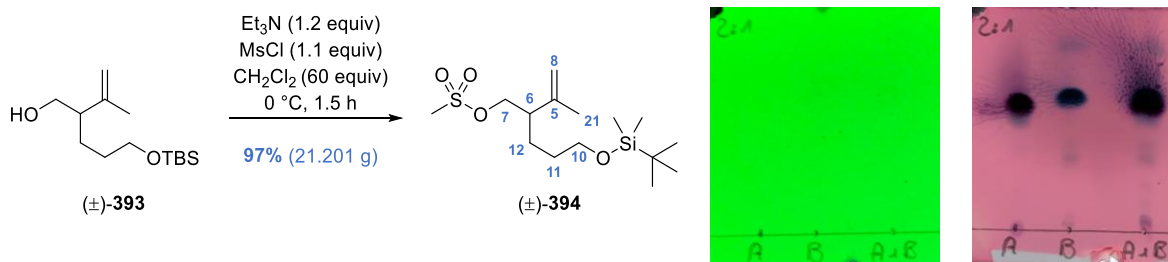
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 2×TBS- CH_3), 0.89 (s, 9H, 3×TBS- CH_3), 1.31–1.55 (m, 5H, 11- CH_2 + 12- CH_2 + OH), 1.67 (dd, J = 1.3, 0.8 Hz, 3H, 21- CH_3), 2.28 (tt, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H, 6-CH), 3.46–3.55 (m, 2H, 7- CH_2), 3.56–3.63 (m, 2H, 10- CH_2), 4.80–4.85 (m, 1H, 8- CH_2), 4.92–4.96 (m, 1H, 8- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.16 (TBS- CH_3), –5.15 (TBS- CH_3), 18.5 (TBS-C), 18.7 (21- CH_3), 25.5 (CH_2), 26.1 (3×TBS- CH_3), 30.6 (CH_2), 49.9 (6-CH), 63.2 (10- CH_2), 64.2 (7- CH_2), 114.1 (8- CH_2), 145.2 (5-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3357 (w), 2929 (m), 2857 (m), 1645 (w), 1472 (m), 1387 (m), 1254 (m), 1095 (s), 1005 (m), 939 (m), 889 (m), 833 (s), 773 (s), 661 (m).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: C, 65.1; H, 11.7; Gefunden: C, 65.1; H 11.8.

Mesylat (±)-394



ACHTUNG: Methansulfonylchlorid ist eine hochgiftige Flüssigkeit. Sie wirkt stark korrodierend, ist tränenreizend und feuchtigkeitsempfindlich.

ACHTUNG: Das Mesylat ist nicht unbegrenzt lagerstabil und zersetzt sich auch bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam.

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde Homoallylalkohol ($\pm$)-**393** ($\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 258.48 g/mol, 16.701 g, 64.61 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 400 mL, 532 g, 6.26 mol, 97 equiv) gelöst. Unter Eisbadkühlung erfolgte die Zugabe von Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 10.8 mL, 7.84 g, 77.48 mmol, 1.2 equiv). Zur resultierenden klaren farblosen Reaktionslösung wurde Methansulfonylchlorid ($\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$, 114.54 g/mol, 1.48 g/mL, 5.5 mL, 8.14 g, 71.07 mmol, 1.1 equiv) getropft. Dabei wurde das langsame Ausfallen eines weißen Niederschlags beobachtet und die Reaktionslösung färbte sich schwach gelb. Die trübe hellgelbe Suspension wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte die Zugabe von Wasser (300 mL). Die Phasen wurden separiert und die organische Phase wurde mit wässriger HCl (1 M, 200 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (200 mL) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Das Mesylat (±)-**394** (C₁₅H₃₂O₄Ssi, 336.56 g/mol, 21.201 g, 62.99 mmol, 97%) konnte als klares farbloses Öl erhalten werden.

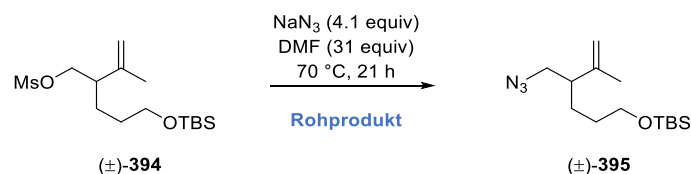
R_f: 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1, Anisaldehyd Anfärbereagenz)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 2×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H, 3×TBS-CH₃), 1.38–1.48 (m, 2H), 1.48–1.57 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, 21-CH₃), 2.44–2.53 (m, 1H, 6-CH), 2.99 (s, 3H, Ms-CH₃), 3.56–3.64 (m, 2H, 7-CH₂), 4.11–4.19 (m, 2H, 10-CH₂), 4.81–4.82 (m, 1H, 8-CH₂), 4.91–4.93 (m, 1H, 8-CH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −5.18 (TBS-CH₃), −5.17 (TBS-CH₃), 18.5 (TBS-C), 19.4 (21-CH₃), 25.6 (CH₂), 26.1 (3×TBS-CH₃), 30.1 (CH₂), 37.6 (Ms-CH₃), 46.2 (6-CH), 62.9 (7-CH₂), 71.5 (10-CH₂), 114.3 (8-CH₂), 143.2 (5-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2930 (m), 2857 (m), 1649 (w), 1472 (m), 1353 (s), 1254 (m), 1173 (s), 1095 (m), 951 (s), 895 (m), 832 (s), 774 (s), 665 (m), 527 (s).

Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₃₀O₃Si: C, 53.5; H, 9.6; Gefunden: C, 53.3; H, 9.6.

Homoallylazid (±)-395

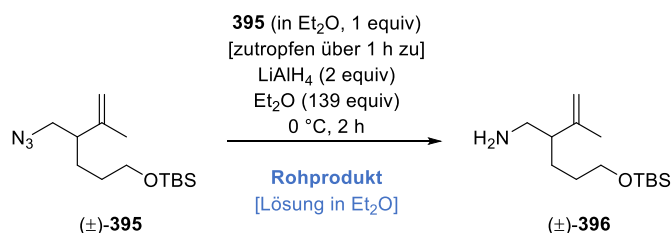
ACHTUNG: Natriumazid kann in der Gegenwart von Säuren giftige und hochexplosive Stickstoffwasserstoffsäure freisetzen. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass kein Dichlormethan mehr aus der vorherigen Reaktion vorhanden ist, um die Bildung von $\text{CH}_2(\text{N}_3)_2$ auszuschließen.²⁸⁵ Der Einsatz eines Explosionsschutzes während der Reaktion und der späteren Entfernung des Lösungsmittels ist dringend angeraten. Organische Azide mit niedrigem Molekulargewicht sollten als potenziell explosiv gehandhabt und keinesfalls in Reinform isoliert werden.

In einem Druckkolben (500 mL) wurde das Mesylat (±)-394 ($\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Ssi}$, 336.56 g/mol, 21.020 g, 62.46 mmol, 1 equiv) in *N,N*-Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.09 g/mol, 0.948 g/mL, 150 mL, 142.2 g, 1.95 mol, 31 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Natriumazid (NaN_3 , 65.01 g/mol, 16.645 g, 256.03 mmol, 4.1 equiv). Die resultierende trübe weiße Suspension wurde bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ für 21 h gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die trübe schwachgelbe Suspension durch Zugabe von Wasser (200 mL) und Et_2O (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 150\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung ($5 \times 200\text{ mL}$) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) bis auf ein Volumen von ungefähr 100 mL eingeeengt, um das Homoallylazid (±)-395 ($\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{Osi}$, 283.49 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 17.71 g, 62.46 mmol) als Rohprodukt in Diethylether zu isolieren.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Homoallylamin (±)-396

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

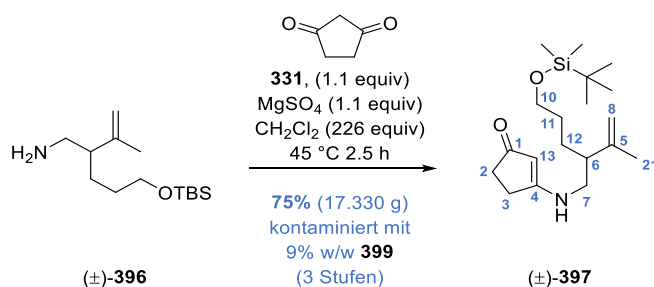
In einem Einhalsrundkolben (2 L) mit Tropftrichter (250 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 4.865 g, 128.18 mmol, 2.05 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 900 mL, 641.7 g, 8.66 mol, 139 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe (ACHTUNG: Starke Gasentwicklung!) einer Lösung des Homoallylazids (±)-**395** ($\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OSi}$, 283.49 g/mol, 17.71 g, 62.47 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, ca. 180 mL²⁹¹, rechnerisch bezogen auf 180 mL 128.34 g, 1.73 mol, 28 equiv) zur eiskalten LAH- Et_2O -Suspension über einen Zeitraum von 1 h. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether (20 mL) nachgespült und die resultierende weiß-gräuliche Suspension wurde bei 0 °C für 1 h gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (ACHTUNG: Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 300 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (5 × 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar, 40 °C) bis auf ein ungefähres Volumen von ca. 50 mL eingeeengt. Das Homoallylamin (±)-**396** ($\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NOSi}$, 257.49 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 16.09 g, 62.47 mmol) konnte als stark fischig riechendes Rohprodukt in Form einer klaren farblosen Lösung in Diethylether erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁹¹ Die Rohproduktlösung wurde im Tropftrichter mit weiteren 80 mL Diethylether verdünnt.

Vinyloges Amid ($\pm$)-**397**

ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Einhalsrundkolben (2 L), ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurden bei Raumtemperatur Cyclopentan-1,3-dion **331** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 6.51 g, 66.36 mmol, 1.06 equiv) und Magnesiumsulfat (MgSO_4 , 120.36 g/mol, 8 g, 66.47 mmol, 1.06 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 900 mL, 1.2 kg, 14.09 mol, 226 equiv) suspendiert. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung des Homoallylamins ($\pm$)-**396** ($\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NOSi}$, 257.49 g/mol, 16.09 g, 62.47 mmol, 1 equiv) in Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, ca. 50 mL, rechnerisch bezogen auf 50 mL 35.65 g, 481 mmol, 8 equiv) gegeben. Die resultierende dunkelbraune Suspension wurde bei 45 °C für 2.5 h gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe einer gesättigten K_2CO_3 -Lösung (300 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des braunen viskosen Rückstands durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab ein Gemisch (17.330 g) aus dem vinyloges Amid ($\pm$)-**397** ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$, 337.58 g/mol, 91% m/m rechnerisch 15.77 g, 46.71 mmol, 75%, 3 Stufen ausgehend vom Mesylat ($\pm$)-**394**) und dem vermeintlichen vinyloges Amid **399** (9% m/m) als beiges Wachs.

Anmerkung: Eine Abtrennung des vermeintlichen vinyloges Amids **399** durch Säulenchromatographie konnte auf dieser Stufe nicht gelingen.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führt zu einem starken Aufschäumen des zuvor harzigen Produkts, bevor es fest wird.

Rf: 0.85 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

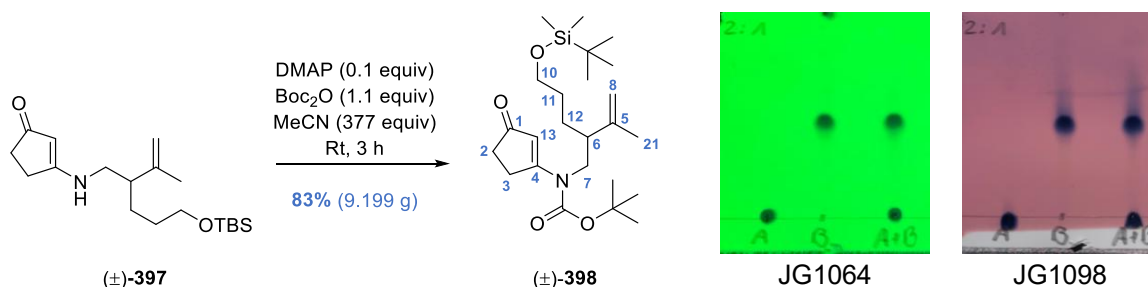
Schmelzpunkt: entfällt (Probe nicht analysenrein)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, $2 \times \text{TBS-CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $3 \times \text{TBS-CH}_3$), 1.38–1.53 (m, 4H, 11- CH_2 + 12- CH_2), 1.63 (s, 3H, 21- CH_3), 2.31–2.40 (m, 3H, 6-CH), 2.50–2.55 (m, 2H), 3.01 (ddd, J = 13.1, 9.7, 4.3 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.10 (dt, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.55–3.62 (m, 2H, 10- CH_2), 4.80–4.83 (m, 1H, 8- CH_2), 4.88–4.94 (m, 2H, 8- CH_2 + NH), 5.01 (s, 1H, 13-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.18 (TBS- CH_3), –5.19 (TBS- CH_3), 17.8 (21- CH_3), 18.4 (TBS-C), 26.06 ($3 \times \text{TBS-CH}_3$), 27.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 30.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 46.5 (6-CH), 47.1 (7- CH_2), 62.9 (10- CH_2), 99.8 (13-CH), 114.7 (8- CH_2), 144.7 (5-C), 175.9 (4-C), 204.6 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = entfällt (Probe nicht analysenrein)

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}]^+$: 338.2510; gefunden: 338.2508.

Vinyloge Imid ($\pm$)-398

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Amid ($\pm$)-397 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$, 337.58 g/mol, 8.5 g, 25.18 mmol, 1 equiv) in Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 500 mL, 390 g, 9.5 mol, 377 equiv) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 0.310 g, 2.54 mmol, 0.1 equiv) zugegeben. Zu der resultierenden orange klaren Lösung wurde bei Raumtemperatur Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O , $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 218.25 g/mol, 1.02 g/mL, 6 mL, 6.12 g, 28.04 mmol, 1.11 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Verlauf dieser Zeit konnte eine deutliche Intensivierung der Färbung zu einem braun-orange beobachtet werden.

Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab das vinyloge Imid ($\pm$)-398 ($\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$, 437.70 g/mol, 9.199 g, 21.02 mmol, 83%) als braunes hochviskoses Harz.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führt zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

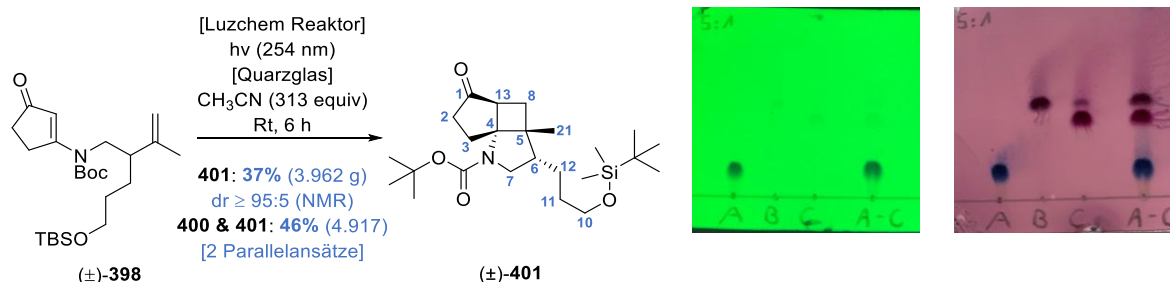
Rf: 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.02 (s, 6H, $2 \times \text{TBS-CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $3 \times \text{TBS-CH}_3$), 1.30–1.49 (m, 4H, $11\text{-CH}_2 + 12\text{-CH}_2$), 1.51 (s, 9H, $3 \times \text{Boc-CH}_3$), 1.66 (s, 3H, 21-CH_3), 2.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.41–2.49 (m, 1H, 6-CH), 3.05–3.18 (m, 2H), 3.49–3.62 (m, 3H, $7\text{-CH}_2 + 10\text{-CH}_2$), 3.76 (dd, $J = 14.5$, 8.3 Hz, 1H, 7- CH_2), 4.69 (s, 1H, 8- CH_2), 4.79–4.81 (m, 1H, 8- CH_2), 5.55 (s, 1H, 13-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.20 (TBS- CH_3), –5.19 (TBS- CH_3), 18.36 (21- CH_3 oder TBS-C), 18.43 (TBS-C oder 21- CH_3), 26.1 ($3 \times \text{TBS-CH}_3$), 26.4 (CH_2), 28.1 ($3 \times \text{Boc-CH}_3$), 30.6 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 45.3 (6-CH), 51.7 (7- CH_2), 62.9 (10- CH_2), 83.8 (Boc-C), 112.8 (13-CH), 114.5 (8- CH_2), 144.4 (5-C), 152.2 (Boc-C), 173.9 (4-C), 206.6 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2930 (m), 2857 (m), 1728 (m), 1682 (s), 1568 (s), 1461 (m), 1368 (s), 1244 (s), 1147 (s), 1097 (s), 1006 (m), 939 (m), 892 (m), 834 (s), 773 (s), 660 (m), 511 (m).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$: C, 65.9; H, 9.9; N, 3.2; Gefunden: C, 65.7; H, 10.0; N, 3.3.

Tricyclisches Carbamat (±)-401

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In zwei Schlenkkolben aus Quarzglas (2×250 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Imid (±)-398 (C₂₄H₄₃NO₄Si, 437.70 g/mol, 10.616 g [2×5.308 g], 24.25 mmol, 1 equiv) in entgastem (4×Freeze-Pump-Thaw) Acetonitril (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 400 mL [2×200 mL], 312 g, 7.6 mol, 313 equiv) gelöst. Anschließend wurden die klaren braunen Reaktionslösungen unter kräftigem Rühren für 6 h in zwei baugleichen Photoreaktoren getrennt voneinander bestrahlt (2×LCZ-Photoreaktor; je 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

Die Lösungsmittel der beiden vereinten Ansätze wurden unter vermindertem Druck (280 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen semikristallinen Rohprodukts der zwei vereinten Ansätze durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 50:1 zu 20:1) ergab das tricyclische Carbamat (±)-401 (C₂₄H₄₃NO₄Si, 437.70 g/mol, 3.962 g, 9.05 mmol, 37%) und ein Gemisch der beiden Carbamate (±)-400 und (±)-401 (C₂₄H₄₃NO₄Si, 437.70 g/mol, 4.917 g, 11.23 mmol, 46%) als beige Feststoffe.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung der gereinigten Produkte am Feinvakuum (5×10⁻² mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen der harzigen Produkte, bevor diese fest wurden.

Rf: 0.32 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Rf: 0.24 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

401: Schmelzpunkt: 43–44 °C

401: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 2×TBS-CH₃), 0.88 (s, 9H, 3×TBS-CH₃), 1.09 (s, 3H, 21-CH₃), 1.18–1.27 (m, 1H, 12-CH₂), 1.39–1.58 (m, 13H, 12-CH₂ + 3×Boc-CH₃), 1.76 (tdd, J = 10.7, 7.6, 3.8 Hz, 1H, 6-CH), 1.93 (s, 1H), 2.30 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 1H, 11-CH₂), 2.44 (ddd, J = 19.1, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.50–2.77 (m, 3H), 3.10–3.17 (m, 1H, 7-CH₂), 3.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 10-CH₂), 3.83 (dd, J = 11.0, 7.7 Hz, 1H, 7-CH₂).

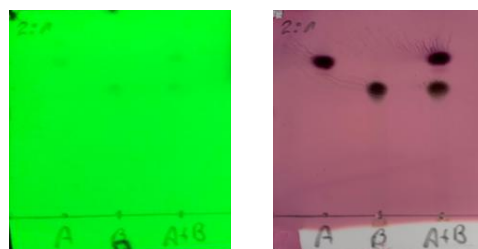
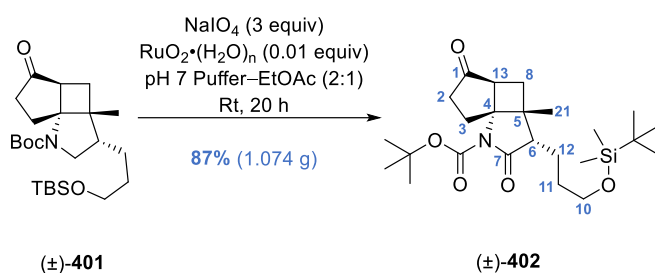
401: ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.15 (TBS-CH₃), –5.14 (TBS-CH₃), 18.5 (TBS-C), 21.5 (21-CH₃), 23.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 26.1 (3×TBS-CH₃), 28.1 (CH₂), 28.6 (3×TBS-CH₃), 31.6 (8-CH₂), 39.8 (CH₂), 44.3 (6-CH), 50.4 (5-C), 53.7 (7-CH₂), 63.1 (10-CH₂), 72.0 (4-C), 80.2 (Boc-C), 155.0 (Boc-C). Anmerkung: Keton C-Atom fehlt (Messbereich zu niedrig!) und 13-CH nicht zu erkennen.

401: IR: ν [cm⁻¹] = 2930 (m), 2856 (m), 1730 (m), 1689 (s), 1453 (m), 1386 (m), 1361 (m), 1253 (m), 1227 (m), 1168 (m), 1099 (s), 1000 (m), 934 (m), 908 (m), 867 (m), 833 (s), 769 (m), 722 (m), 659 (m), 529 (w), 414 (w).

401: Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₄₃NO₄Si: C, 65.9; H, 9.9; N, 3.2; Gefunden: C, 65.8; H, 10.2; N, 3.3.

Schmelzpunkt: entfällt (Gemisch der Diastereomere)

Elementaranalyse des Gemischs berechnet für C₂₄H₄₃NO₄Si: C, 65.9; H, 9.9; N, 3.2; Gefunden: C, 65.9; H, 10.2; N, 3.2.

Tricyclisches Imid ($\pm$)-402

ACHTUNG: Ruthenium(VIII)oxid ist ein sehr starkes Oxidationsmittel, welches bereits bei einer Temperatur von 40 °C siedet. Jeglicher Kontakt sollte strikt vermieden werden.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde bei Raumtemperatur das tricyclische Carbamat ($\pm$)-**401** ($C_{24}H_{43}NO_4Si$, 437.70 g/mol, 1.2 g, 2.74 mmol, 1 equiv) in Ethylacetat ($C_4H_8O_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 15 mL, 13.41 g, 152.2 mmol, 56 equiv) gelöst und mit wässrigem pH 7 Puffer (30 mL) versetzt. Zu der resultierenden stark gerührten hellgelben Suspension wurde Natriumperiodat ($NaIO_4$, 213.89 g/mol, 1.764 g, 8.24 mmol, 3 equiv) gegeben. Nach Zugabe von Ruthenium(IV)oxid-Hydrat ($RuO_2 \cdot (H_2O)_n$ mit >54% m/m Ru, RuO_2 , 133.07 g/mol, 4 mg, 0.03 mmol (rechnerisch bezogen auf wasserfreies RuO_2), 0.01 equiv) wurde die Suspension für 20 h gerührt. Der schwarze Feststoff löste sich in kurzer Zeit (ca. 10 Sekunden) unter Bildung einer milchig-beigen Suspension auf. Im Verlauf der Reaktion kam es oberhalb des Lösungsmittelpegels zur Bildung einer Abscheidung an der Glaswand (vermutlich metallischer Rutheniumspiegel), die durch gelegentliches manuelles Schwenken des Reaktionskolbens wieder in Lösung gebracht wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (20 mL) und Ethylacetat (30 mL) verdünnt und die Phasen wurden separiert. Innerhalb kurzer Zeit kommt es in der organischen Phase zur Bildung eines sehr feinen schwarzen Niederschlags. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5×30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$). Filtration der getrockneten organischen Phase über einem Celite® Pad (ca. 2 cm) lieferte eine klare schwach gelbe Lösung. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (180 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des kristallinen gräulichen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1) ergab das tricyclische Imid ($\pm$)-**402** ($C_{24}H_{41}NO_5Si$, 451.68 g/mol, 1.074 g, 2.38 mmol, 87%) als weißen kristallinen Feststoff.

Rf: 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

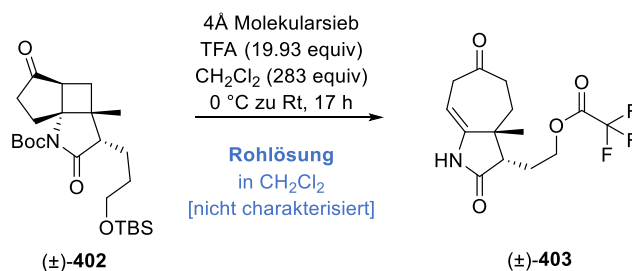
Schmelzpunkt: 72–73 °C

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, 2×TBS- CH_3), 0.87 (s, 9H, 3×TBS- CH_3), 1.23 (s, 3H, 21- CH_3), 1.52 (s, 9H, 3×Boc- CH_3), 1.52–1.60 (m, 2H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.84–1.91 (m, 1H), 2.11–2.19 (m, 1H), 2.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 6-CH), 2.38 (ddd, J = 14.0, 12.6, 6.8 Hz, 1H), 2.44–2.58 (m, 2H), 2.72–2.78 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 1H, 13-CH), 3.58 (dt, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H, 10- CH_2), 3.65 (dt, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H, 10- CH_2).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = –5.20 (TBS- CH_3), –5.18 (TBS- CH_3), 18.4 (TBS-C), 23.2 (21- CH_3), 23.4 (CH_2), 24.3 (CH_2), 26.1 (3×TBS- CH_3), 28.2 (3×Boc- CH_3), 29.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 39.7 (CH_2), 42.6 (5-C), 46.1 (13-CH), 50.9 (6-CH), 62.9 (10- CH_2), 69.7 (4-C), 83.8 (Boc-C), 149.7 (Boc-C), 176.1 (7-C), 218.6 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2934 (m), 2857 (m), 1773 (s), 1736 (m), 1698 (m), 1461 (m), 1387 (m), 1369 (m), 1323 (m), 1304 (m), 1248 (m), 1214 (m), 1155 (s), 1106 (m), 1066 (m), 1018 (m), 980 (m), 949 (m), 835 (s), 811 (m), 773 (s), 729 (m), 660 (m), 570 (w), 522 (w), 465 (w).

Elementaranalyse berechnet für $C_{24}H_{41}NO_5Si$: C, 63.8; H, 9.2; N, 3.1; Gefunden: C, 63.7; H, 9.2; N, 3.1.

Bicyclisches Enlactam (±)-403

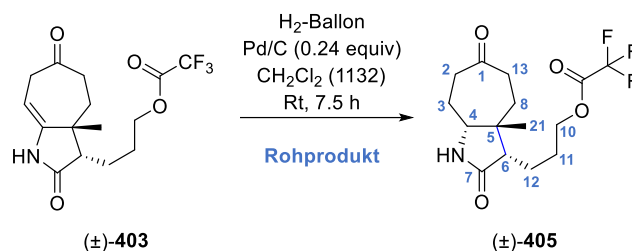
ACHTUNG: Trifluoressigsäure ist stark ätzend und sehr schädlich für die Schleimhäute. Von der Verwendung eines handelsüblichen Septums wird abgeraten, da dieses in kurzer Zeit zersetzt wird. Bei Verwendung eines Schlenkrohrs wird die Verwendung eines Glasstopfens empfohlen. Ein im Reaktionsgefäß entstehender Überdruck kann über den Hahnansatz am Schlenkrohr entweichen.

ACHTUNG: Der Einsatz eines ausreichend starken Rührkerns wird dringend angeraten, um eine ausreichende Mischung zu gewährleisten und einem Ausfallen des Rührkerns entgegenzuwirken.

In einem Schlenkrohr (50 mL) wurde das tricyclische Imid (±)-402 ($\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$, 451.68 g/mol, 0.5 g, 1.11 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 20 mL, 26.6 g, 313.21 mmol, 283 equiv) gelöst. $4\text{\AA}$ Molekularsieb (Kugeln, 2 g, aktiviert durch Ausheizen auf 300 °C bei 5×10^{-2} mbar für 2 h) wurde zur Reaktionsmischung gegeben und die Reaktionssuspension auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde zu dieser eisgekühlten Suspension Trifluoressigsäure ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 114.02 g/mol, 1.48 g/mL, 1.7 mL, 2.52 g, 22.07 mmol, 19.93 equiv) in einer Portion zur klaren farblosen Reaktionslösung gegeben. Die resultierende klare schwach gelbe Reaktionslösung wurde über 17 h gerührt und konnte während dieser Zeit auf Raumtemperatur auftauen. Die Reaktionsmischung färbte sich rötlich-pink und eine deutliche Trübung (vermutlich fein verteiltes Molekularsieb) war zu beobachten.

Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf 0 °C gekühlt und zu einer eisgekühlten gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (20 mL) dekantiert. Eine deutliche Entfärbung von rosa zu gelb war zu beobachten. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde anschließend mit Dichlormethan (2×30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und Enlactam (±)-403 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$, 333.31 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 0.369 g, 1.11 mmol) wurde als Rohlösung in Dichlormethan direkt weiterverarbeitet.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Primärer Trifluoressigsäureester (±)-405

ACHTUNG: Palladium auf Aktivkohle ist in Gegenwart von Lösungsmitteln selbstentzündlich. Der aus der Vorschrift resultierende Filterkuchen wurde in Wasser aufgenommen und im wässrigen Schwermetallabfall entsorgt. Wasserstoff bildet mit Luftsauerstoff explosive Gemische und sollte fernab von jeglichen Zündquellen und nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde zu der Rohproduktlösung des Enlactams (±)-403 ($C_{15}H_{18}F_3NO_4$, 333.31 g/mol, 0.369 g, 1.11 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, ca. 80 mL, rechnerisch bezogen auf 80 mL, 106.4 g, 1.25 mol, 1132 equiv) bei Raumtemperatur in einer Portion Palladium auf Aktivkohle (Pd/C, 10%w/w auf Aktivkohle, 280 mg, entspricht rechnerisch 28 mg Pd, 106.42 g/mol, 0.263 mmol, 0.24 equiv) gegeben. Es resultierte eine trübe schwarze Suspension. Anschließend wurde ein mit Wasserstoffgas gefüllter Ballon über eine Edelstahlkanüle mit dem Reaktionsgefäß verbunden. Das Wasserstoffgas aus dem Ballon wurde über einen Zeitraum von 7 h 30 Minuten durch die Reaktionssuspension „geblubbert“.

Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten mit Argon gespült. Ohne das Durchleiten von Argon kann es bei der Überführung der Reaktionssuspension zur Selbstentzündung kommen. Anschließend wurde durch einen Celite® Pad (ca. 2.5 cm) filtriert und mit Dichlormethan (100 mL) gespült. Der Palladium-haltige Filterkuchen wurde sofort in Wasser aufgenommen und entsorgt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingeengt. Das zurückbleibende bicyclische Lactam (±)-405 ($C_{15}H_{20}F_3NO_4$, 335.32 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 0.371 g, 1.11 mmol) wurde als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

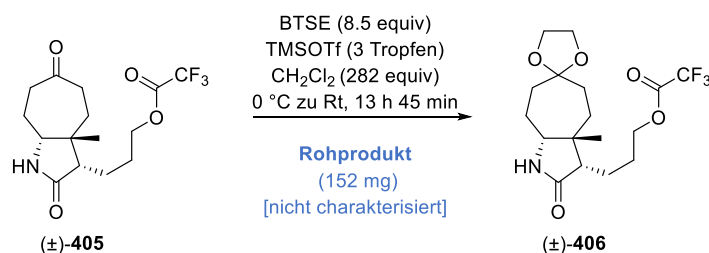
Anmerkung: Die nachfolgende Analytik wurde von einem separaten Versuch durchgeführt.

Rf: 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.18 (s, 3H, 21- CH_3), 1.37–1.43 (m, 2H), 1.61–1.68 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 1H), 1.82–1.90 (m, 1H), 1.93–2.04 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H, 6-CH), 2.18–2.30 (m, 2H), 2.37 (ddd, J = 17.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 17.5, 12.4, 1.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 16.1, 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H, 4-CH), 4.36 (ddd, J = 10.9, 7.1, 6.2 Hz, 1H, 10- CH_2), 4.41 (dt, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H, 10- CH_2), 6.59 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.6, 21.9, 22.2, 24.6, 27.2, 35.6, 37.2, 45.9, 54.2, 60.5 (4-CH), 68.1 (10- CH_2), 114.6 (q, J = 285.5 Hz, CF_3), 157.6 (q, J = 42.1 Hz, Ester-C), 178.8 (7-C), 212.5 (1-C).

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Bicyclisches Ketal (±)-406

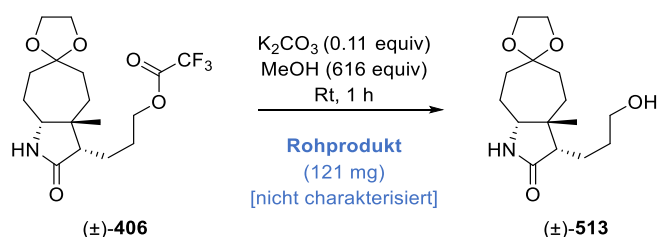
In einem Schlenkrohr (50 mL) wurden das bicyclische Lactam (±)-**405** (C₁₅H₂₀F₃NO₄, 335.32 g/mol, 0.371 g, 1.11 mmol, 1 equiv) und 1,2-Bis(trimethoxysilyl)ethan (BTSE, C₈H₂₂O₂Si₂, 206.43 g/mol, 1.073 g/mL, 1.8 mL, 1.93 g, 9.36 mmol, 8.46 equiv) bei Raumtemperatur in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 20 mL, 26.6 g, 313.21 mmol, 282 equiv) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die tropfenweise Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, C₄H₉F₃O₃SSi, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 3 Tropfen). Die Reaktionslösung wurde für 13 Stunden und 45 Minuten gerührt und erwärmte sich in dieser Zeit auf Raumtemperatur.

Die Reaktionslösung wurde durch die Zugabe einer gesättigten, wässrigen NaHCO₃-Lösung (50 mL) verdünnt und die Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×40 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingeeengt und das Rohprodukt in Toluol (20 mL) aufgenommen. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 80 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Diese Prozedur wurde drei weitere Male wiederholt. Reinigung des gelben öligen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab das bicyclische Lactam (±)-**406** (C₁₇H₂₄F₃NO₅, 363.38 g/mol, 152 mg) als gelbes Öl.

R_f: 0.46 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

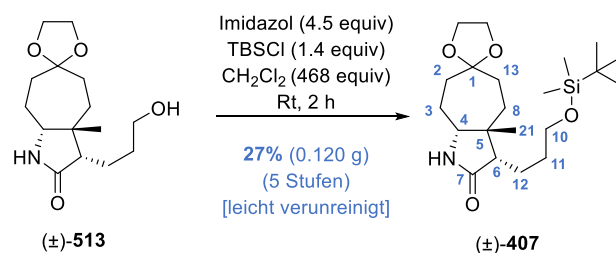
δ -Hydroxylactam ($\pm$)-511

In einem Einhalsrundkolben (25 mL) wurde das bicyclische Lactam ($\pm$)-406 ($C_{17}H_{24}F_3NO_5$, 379.38 g/mol, 152 mg, 0.401 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 10 mL, 7.92 g, 247.18 mmol, 616 equiv) gelöst. Zu dieser Lösung erfolgte dann bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.20 g/mol, 6 mg, 0.043 mmol, 0.1 equiv). Die Reaktionslösung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe einer gesättigten, wässrigen NH_4Cl -Lösung (10 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden separiert, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das δ -Hydroxylactam ($\pm$)-513 ($C_{15}H_{25}NO_4$, 283.37 g/mol, 121 mg, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 114 mg, 0.401 mmol) wurde als gelbes öliges Rohprodukt erhalten.

Die Umsetzung erfolgte ohne weitere Aufreinigung.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Silyliertes δ -Hydroxylactam ($\pm$)-407

In einem Einhalsrundkolben (25 mL) wurden das rohe δ -Hydroxylactam ($\pm$)-513 (C₁₅H₂₅NO₄, 283.37 g/mol, 121 mg, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 114 mg, 0.401 mmol, 1 equiv) und Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 121 mg, 1.78 mmol, 4.43 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 12 mL, 15.96 g, 187.93 mmol, 468 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 86 mg, 0.571 mmol, 1.42 equiv). Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe einer gesättigten, wässrigen NH₄Cl-Lösung (10 mL) verdünnt und die resultierenden Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Reinigung des gelben öligen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 10:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 0:1) ergab das silylierte δ -Hydroxylactam ($\pm$)-407 (C₂₁H₃₉NO₄Si, 397.63 g/mol, 120 mg, 0.301 mmol, 27%, 5 Stufen ausgehend von dem tricyclischen Imid ($\pm$)-402) als hellgelbes Öl, das im Frost (–30 °C) zu einem Wachs erstarrte.

Rf: 0.51 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

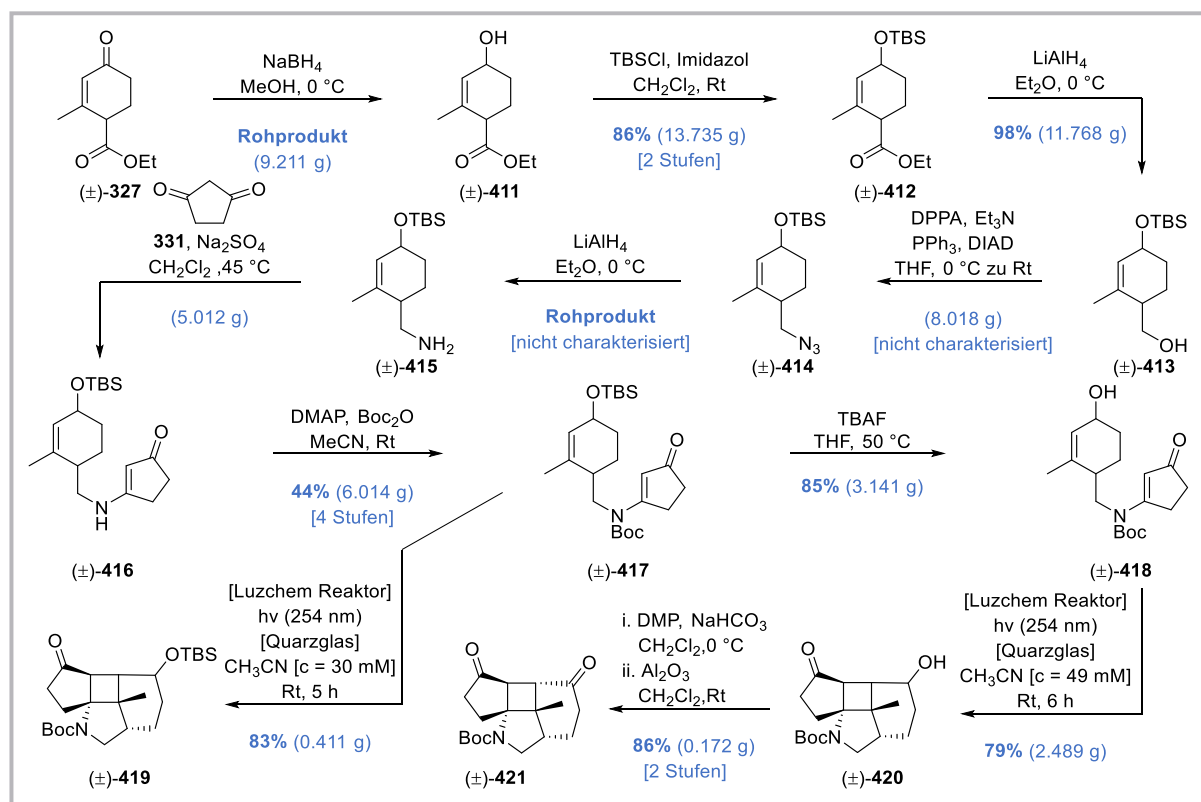
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.31–1.38 (m, 1H), 1.54–1.60 (m, 3H), 1.61–1.87 (m, 7H), 1.91 (dd, *J* = 14.3, 9.8 Hz, 1H), 2.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dt, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.83–3.97 (m, 4H), 5.90 (s, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.12 (TBS-CH₃), –5.13 (TBS-CH₃), 18.5 (TBS-C), 23.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.1 (3×TBS-CH₃), 27.7 (21-CH₃), 31.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 33.2 (CH₂), 44.4 (5-C), 53.1 (6-CH), 62.7 (4-CH), 63.2 (10-CH₂), 64.37 (Ketal-CH₂), 64.41 (Ketal-CH₂), 111.5 (1-C), 179.1 (7-C).

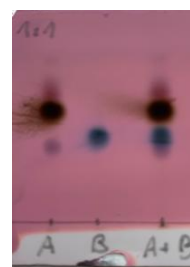
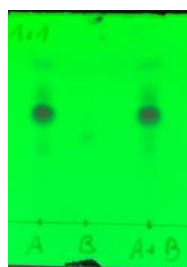
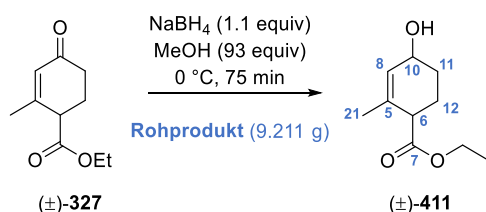
IR: ν [cm^{–1}] = 3216 (w), 2929 (m), 2857 (m), 2359 (w), 1692 (s), 1462 (m), 1379 (m), 1251 (m), 1093 (s), 1004 (m), 947 (m), 834 (s), 774 (s), 734 (m), 660 (m), 577 (w), 473 (w).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für [C₂₁H₄₀NO₄Si]⁺: 398.2721; gefunden: 398.2716.

7.2.4 Übersicht der Synthese der tetracyclischen Produkte 419, 420 und 421



Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
(±)-411	X	-	-	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)-412	X	-	-	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)-413	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	-	-	-	X	X
(±)-414	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-415	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-416	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)-417	X	-	-	X	X	X	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)-418	X	-	-	X	X	X	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-419	X	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	X
(±)-420	X	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
(±)-421	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	-

Allylalkohol (±)-411

ACHTUNG: Natriumborhydrid kann bei Kontakt mit Wasser und Säuren giftiges gasförmiges Diboran und entflammaren explosiven gasförmigen Wasserstoff freisetzen und sollte nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde Ethyl-2-methyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-carboxylat (**(±)-327**) (HAGEMANN-Ester, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 182.22 g/mol, 90%w/w („technical grade“), 1.078 g/mL, 10 mL, entspricht rechnerisch 9.7 g, 53.24 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 200 mL, 158.4 g, 4.94 mol, 92.85 equiv) vorgelegt. Anschließend wurde dieser klaren hellgelben Lösung bei 0 °C Natriumborhydrid (NaBH_4 , 37.83 g/mol, 2.25 g, 59.47 mmol, 1.12 equiv) portionsweise unter starkem Schäumen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 75 min gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit wässriger 1 M HCl (100 mL), gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) und Diethylether (200 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Die resultierende milchige Suspension wurde in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Die diastereomeren Allylalkohole (**(±)-411**) ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 184.24 g/mol, 9.211 g) konnten als hellgelbes öliges Rohprodukt erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produktgemischs erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung.

Eine analysenreine farblose ölige Probe der diastereomeren Allylalkohole (**(±)-411**) ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 184.24 g/mol) konnte durch Aufreinigung des hellgelben öligen Rückstands mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat; 1:0 zu 20:1) erhalten werden.

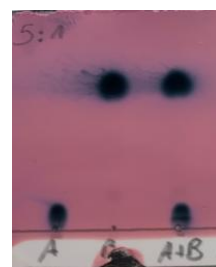
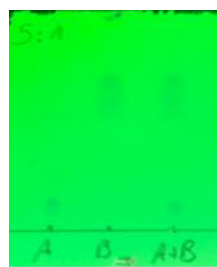
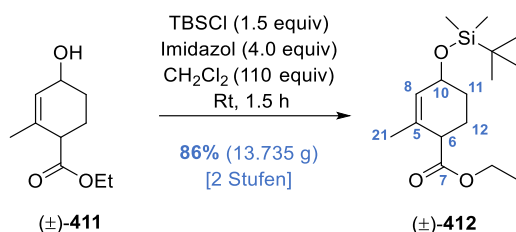
R_f: 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, $3\text{H}^{\text{Minder}}$, Ethylester- CH_3), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H^{Haupt} , Ethylester- CH_3), 1.51–1.57 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.68–1.74 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}}+3\text{H}^{\text{Haupt}}+3\text{H}^{\text{Minder}}$, 21- CH_3), 1.77–1.88 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}}+1\text{H}^{\text{Minder}}+1\text{H}^{\text{Haupt}}$), 1.93–2.05 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}}+2\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H^{Haupt} , 6-CH), 2.97 (t, J = 5.4 Hz, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 6-CH), 4.12–4.19 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}}+2\text{H}^{\text{Haupt}}+2\text{H}^{\text{Minder}}$, Ethylester- CH_2 + 10-CH), 4.20–4.24 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 10-CH), 5.65–5.70 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}}+1\text{H}^{\text{Minder}}$, 8-CH). Anmerkung: OH fehlt

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.4 (Ethylester- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$ + Ethylester- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.3 (21- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 22.4 (21- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.9 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 23.6 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 29.3 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 29.4 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 45.9 (6-CH $^{\text{Haupt}}$), 45.9 (6-CH $^{\text{Minder}}$), 60.8 (Ethylester- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 60.9 (Ethylester- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 65.2 (10-CH $^{\text{Minder}}$), 65.8 (10-CH $^{\text{Haupt}}$), 128.0 (8-CH $^{\text{Minder}}$), 128.4 (8-CH $^{\text{Haupt}}$), 134.5 (5-C $^{\text{Haupt}}$), 134.6 (5-C $^{\text{Minder}}$), 174.0 (7-C $^{\text{Minder}}$), 174.3 (7-C $^{\text{Haupt}}$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3400 (w), 2940 (m), 1729 (s), 1446 (m), 1369 (m), 1251 (m), 1176 (s), 1077 (m), 1033 (s), 954 (m), 857 (m), 569 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 65.2; H, 8.8; Gefunden: C, 64.9; H, 9.0.

Silylierter Allylalkohol ($\pm$)-412

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurden die Allylalkohole ($\pm$)-411 (C₁₀H₁₆O₃, 184.24 g/mol, 9.211 g, 50 mmol, 1 equiv) bei Raumtemperatur in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 350 mL, 465.5 g, 5.48 mol, 110 equiv) gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde zuerst Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 13.624 g, 200.12 mmol, 4 equiv) gegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von festem *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 11.326 g, 75.15 mmol, 1.5 equiv), wodurch eine trübe milchige Suspension resultierte, welche für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer wässrigen gesättigten NH₄Cl-Lösung (350 mL) versetzt und die Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen hellgelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1) ergab den Silylether ($\pm$)-412 (C₁₆H₃₀O₃Si, 298.50 g/mol, 13.735 g, 46.01 mmol, 86%) als klares farbloses Öl.

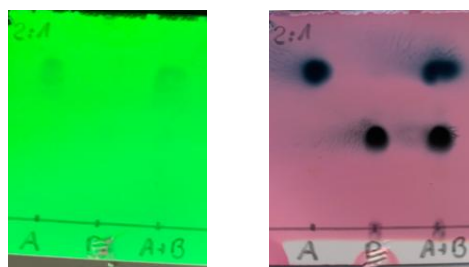
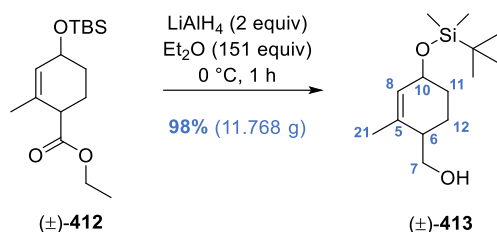
Rf: 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05–0.08 (m, 6H^{Haupt} + 6H^{Minder}, 2×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H^{Haupt}, 3×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H^{Minder}, 3×TBS-CH₃), 1.26 (t, 7.1 Hz, 3H^{Haupt} + 3H^{Minder}, Ethylester-CH₃), 1.48 (dddd, J = 13.1, 10.1, 6.9, 3.0 Hz, 1H^{Minder}), 1.67–1.82 (m, 3H^{Haupt} + 3H^{Minder} + 2H^{Haupt} + 1H^{Haupt} + 1H^{Minder}, 21-CH₃), 1.91 (dddd, 13.2, 8.1, 5.2, 2.9 Hz, 1H^{Minder}), 1.99–2.09 (m, 1H^{Haupt} + 1H^{Minder}), 2.83–2.86 (m, 1H^{Haupt}, 6-CH), 2.96–3.00 (m, 1H^{Minder}, 6-CH), 4.12–4.19 (m, 2H^{Haupt} + 2H^{Minder} + 1H^{Haupt}, Ethylester-CH₂ + 10-CH), 4.22–4.27 (m, 1H^{Minder}, 10-CH), 5.53–5.55 (m, 1H^{Haupt} + 1H^{Minder}, 8-CH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.3 (2×TBS-CH₃^{Haupt} + 2×TBS-CH₃^{Minder}), 14.4 (Ethylester-CH₃^{Haupt}), 14.4 (Ethylester-CH₃^{Minder}), 18.4 (TBS-C^{Haupt}), 18.5 (TBS-C^{Minder}), 22.1 (21-CH₃^{Minder}), 22.5 (21-CH₃^{Haupt}), 23.9 (CH₂^{Minder}), 24.1 (CH₂^{Haupt}), 26.1 (3×TBS-CH₃^{Haupt} + 3×TBS-CH₃^{Minder}), 29.7 (CH₂^{Haupt}), 30.4 (CH₂^{Minder}), 45.5 (6-CH^{Haupt}), 46.2 (6-CH^{Minder}), 60.7 (Ethylester-CH₂^{Minder}), 60.7 (Ethylester-CH₂^{Haupt}), 66.5 (10-CH^{Minder}), 67.2 (10-CH^{Haupt}), 129.5 (8-CH^{Minder}), 129.9 (8-CH^{Haupt}), 132.6 (5-C^{Haupt}), 133.0 (5-C^{Minder}), 174.1 (7-C^{Haupt}), 174.5 (7-C^{Minder}).

IR: ν [cm^{–1}] = 2930 (w), 2857 (w), 1734 (m), 1463 (w), 1367 (w), 1250 (m), 1154 (m), 1083 (m), 1005 (m), 939 (w), 887 (m), 833 (m), 773 (m), 667 (w).

Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₃₀O₃Si: C, 64.4; H, 10.1; Gefunden: C, 64.5; H, 10.4.

Homoallylalkohol ($\pm$)-413

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (1 L), ausgestattet mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich (100 mL), wurde Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 3.56 g, 93.80 mmol, 2 equiv) in auf 0 °C gekühltem Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 500 mL, 356.5 g, 4.81 mol, 102.45 equiv) suspendiert. Zu dieser hellgrauen Suspension erfolgte dann bei 0 °C die Zugabe des in Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 45 mL, 32.09 g, 432.86 mmol, 9 equiv) gelösten Silyl ethers ($\pm$)-412 ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$, 298.50 g/mol, 14.013 g, 46.95 mmol, 1 equiv) in einem Zeitraum von 5 Minuten. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 5 mL, 3.56 g, 48.1 mmol, 1 equiv) nachgespült und die Reaktionssuspension für 1 h bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte bei 0 °C die Zugabe (**ACHTUNG:** Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 500 mL). Das hellgraue zweiphasige Gemisch wurde dann für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Der Homoallylalkohol ($\pm$)-413 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$, 256.46 g/mol, 11.768 g, 45.89 mmol, 98%) konnte als klares farbloses Öl erhalten werden.

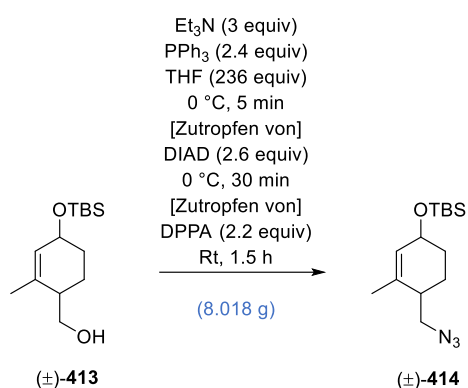
Rf: 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06–0.08 (m, $6\text{H}^{\text{Haupt}} + 6\text{H}^{\text{Minder}}$, $2 \times \text{TBS-CH}_3$), 0.89 (s, 9H^{Haupt} , $3 \times \text{TBS-CH}_3$), 0.90 (s, $9\text{H}^{\text{Minder}}$, $3 \times \text{TBS-CH}_3$), 1.43–1.51 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.54–1.70 (m, $2\text{H}^{\text{Haupt}} + 2\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.70–1.73 (m, $3\text{H}^{\text{Haupt}} + 3\text{H}^{\text{Minder}}$, 21-CH_3), 1.82–1.95 (m, $2\text{H}^{\text{Haupt}} + 1\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.06–2.12 (m, 1H^{Haupt} , 6-CH), 2.16–2.22 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 6-CH), 3.62–3.69 (m, 2H^{Haupt} oder $2\text{H}^{\text{Minder}}$, 7-CH_2), 3.69–3.75 (m, 2H^{Haupt} oder $2\text{H}^{\text{Minder}}$, 7-CH_2), 4.16–4.22 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}} + 1\text{H}^{\text{Minder}}$, 10-CH), 5.50–5.52 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}} + 1\text{H}^{\text{Minder}}$, 8-CH). Anmerkung: OH-Signal fehlt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –4.4 ($2 \times \text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}} / \text{Minder}$), –4.4 ($2 \times \text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}} / \text{Minder}$), 18.5 ($\text{TBS-C}^{\text{Haupt}}$), 18.5 ($\text{TBS-C}^{\text{Minder}}$), 21.6 ($21\text{-CH}_3^{\text{Minder}}$), 22.1 ($21\text{-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 22.8 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 23.3 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 26.1 ($3 \times \text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}} + 3 \times \text{TBS-CH}_3^{\text{Minder}}$), 29.3 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 31.2 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 41.6 ($6\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 41.7 ($6\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 64.1 ($7\text{-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 64.2 ($7\text{-CH}_2^{\text{Minder}}$), 67.5 ($10\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 67.5 ($10\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 129.8 ($8\text{-CH}^{\text{Haupt}}$), 130.4 ($8\text{-CH}^{\text{Minder}}$), 135.6 ($5\text{-C}^{\text{Minder}}$), 135.8 ($5\text{-C}^{\text{Haupt}}$).

IR: ν [cm^{-1}] = 3347 (w), 2929 (m), 2857 (m), 1472 (m), 1361 (m), 1251 (m), 1071 (s), 1046 (s), 1023 (m), 1005 (m), 962 (m), 882 (m), 833 (s), 772 (s), 667 (m), 567 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: C, 64.4; H, 10.1; Gefunden: C, 64.5; H, 10.4.

Homoallylazid ($\pm$)-414

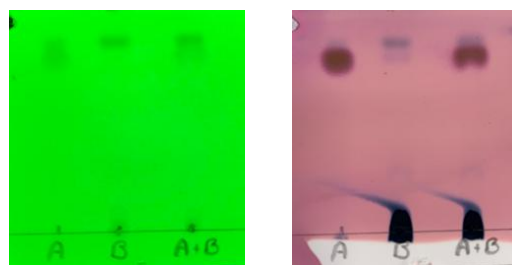
ACHTUNG: Diphenylazidophosphat (DPPA) kann in Gegenwart von Säuren giftige und hochexplosive Stickstoffwasserstoffsäure freisetzen. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass kein Dichlormethan mehr aus der vorherigen Reaktion vorhanden ist, um die Bildung von $\text{CH}_2(\text{N}_3)_2$ auszuschließen.²⁸⁵ Der Einsatz eines Explosionsschutzes während der Reaktion und der späteren Entfernung des Lösungsmittels ist dringend angeraten. Diphenylazidophosphat (DPPA)-haltige Abfälle sollten gesondert gesammelt, stets basisch gehalten und zeitnah entsorgt werden.

In einem 1 L Einhalsrundkolben wurde der Homoallylalkohol ($\pm$)-413 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$, 256.46 g/mol, 8.044 g, 31.37 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 600 mL, 534 g, 7.41 mol, 236 equiv) vorgelegt. Anschließend wurden zu dieser klaren farblosen Lösung bei Raumtemperatur aufeinanderfolgend Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 13 mL, 9.49 g, 93.78 mmol, 2.99 equiv) und Triphenylphosphin ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.29 g/mol, 19.645 g, 74.90 mmol, 2.39 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Anschließend erfolgte das langsame Zutropfen von Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 202.21 g/mol, 1.03 g/mL, 16 mL, 16.48 g, 81.5 mmol, 2.6 equiv). Die resultierende orangene Lösung wurde dann so lange gerührt, bis ein vollständiger Verbrauch des Triphenylphosphins (Dünnschichtchromatographie) beobachtet werden konnte. Zu dieser weißgelben Reaktionssuspension wurde bei 0°C tropfenweise Diphenylazidophosphat (DPPA, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$, 275.20 g/mol, 1.27 g/mL, 15 mL, 69.22 mmol, 2.21 equiv) gegeben und die weißgelbe Reaktionssuspension für weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (500 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40°C , mit Explosionsschutz im Abzug) entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde dann in *n*-Pentan (250 mL) aufgenommen und mit gesättigter, wässriger K_2CO_3 -Lösung (250 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit *n*-Pentan (4×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan– Et_2O ; 1:0 zu 50:1) lieferte das Homoallylazid ($\pm$)-414 ($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Osi}$, 281.48 g/mol, 8.018 g) als klares farbloses Öl.

Es wurden keine analytischen Daten erhoben.

Rf: 0.8 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

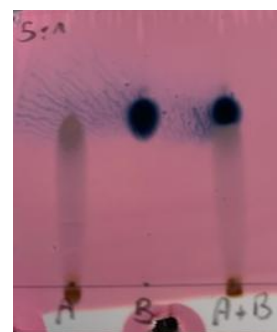
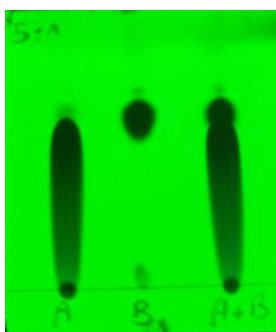
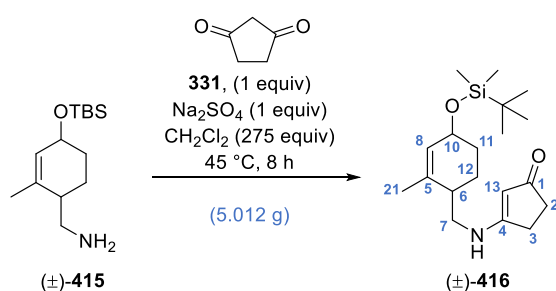
Homoallylamin ($\pm$)-415

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) mit Tropftrichter (100 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 1.414 g, 1.38 mmol, 2 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 450 mL, 329.85 g, 4.33 mol, 151.96 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe (**ACHTUNG:** Starke Gasentwicklung!) einer Lösung des Homoallylazids ($\pm$)-**414** ($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Osi}$, 281.48 g/mol, 8.018 g, 28.48 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 50 mL, 35.65 g, 480.96 mmol, 16.88 equiv) zur eiskalten LAH- Et_2O -Suspension über einen Zeitraum von 30 min. Die resultierende weiß-gräuliche Suspension wurde bei 0 °C für 1 h gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (**ACHTUNG:** Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 450 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar, 40 °C) entfernt. Das Homoallylamin ($\pm$)-**415** ($\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NOSi}$, 255.48 g/mol, 7.28 g) konnte als Rohprodukt in Form eines klaren farblosen Öls erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung. Es wurden keine analytischen Daten erhoben.

Vinyloge Amid (±)-416

ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Einhalsrundkolben (1 L) ausgestattet mit einem Rückflusskühler wurden bei Raumtemperatur Cyclopentan-1,3-dion **331** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 2.814 g, 28.68 mmol, 1.01 equiv) und Natriumsulfat (Na_2SO_4 , 142.04 g/mol, 4.049 g, 28.51 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 500 mL, 665 g, 7.83 mol, 275 equiv) suspendiert. Zu diesem Gemisch wurde das Homoallylamin (±)-**415** ($\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NOSi}$, 255.48 g/mol, 7.28 g, 28.50 mmol, 1 equiv) gegeben. Die resultierende dunkelbraune Suspension wurde bei 45 °C für 8 h gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von Wasser (500 mL) und gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (100 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des orangebraunen harzigen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat–Methanol, 1:0 zu 100:1 zu 50:1) lieferte das vinyloge Amid (±)-**416** ($\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$, 335.56 g/mol, 5.012 g) als beigen kristallinen Feststoff.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt zu 45 °C) führt zu einem starken Aufschäumen des zuvor harzigen Produkts, bevor es fest wird.

Rf: 0.59 (Ethylacetat–Methanol, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Anmerkung: Die Analytik wurde von einem separaten Experiment durchgeführt. Das Produkt wurde umgehend in der nachfolgenden Reaktion umgesetzt.

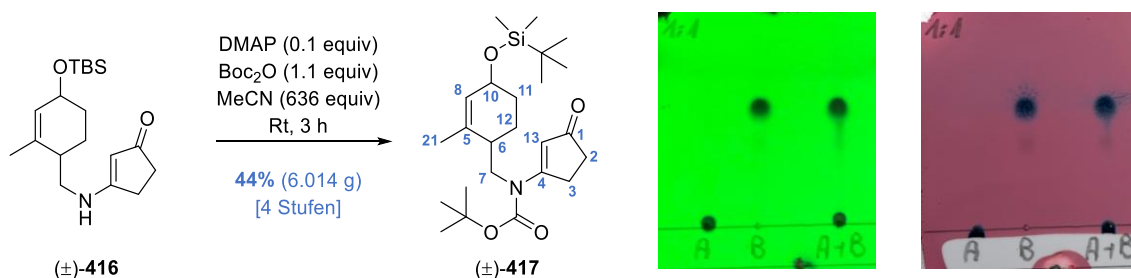
Schmelzpunkt: 115–116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04–0.08 (m, $6\text{H}^{\text{Haupt}} + 6\text{H}^{\text{Minder}}$, $2 \times \text{TBS-CH}_3$), 0.88 (s, $9\text{H}^{\text{Haupt}} + 9\text{H}^{\text{Minder}}$, $3 \times \text{TBS-CH}_3$), 1.36–1.51 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 1.52–1.59 (m, 1H^{Haupt}), 1.63–1.69 (m, 2H^{Haupt}), 1.69 (s, 3H^{Haupt} , 21-CH_3), 1.70 (s, $3\text{H}^{\text{Minder}}$, 21-CH_3), 1.72–1.80 (m, 1H^{Haupt}), 1.82–1.90 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$), 2.25 (p, $J = 5.5$ Hz, 1H^{Haupt} , 6-CH), 2.31 (s, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 6-CH), 2.35–2.39 (m, 2H^{Haupt}), 2.53–2.58 (m, $2\text{H}^{\text{Haupt}} + 2\text{H}^{\text{Minder}}$), 3.08 (ddd, $J = 13.2, 7.9, 5.1$ Hz, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 7- CH_2), 3.21 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H^{Haupt} , 7- CH_2), 3.22–3.26 (m, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 7- CH_2), 4.13–4.19 (m, $1\text{H}^{\text{Haupt}} + 1\text{H}^{\text{Minder}}$, 10-CH), 5.01 (s, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 13-CH), 5.02 (s, 1H^{Haupt} , 13-CH), 5.40 (s, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, NH), 5.41–5.45 (m, 1H^{Haupt} , NH), 5.51 (s, $1\text{H}^{\text{Minder}}$, 8-CH), 5.56–5.60 (m, 1H^{Haupt} , 8-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –4.54 ($\text{TBS-CH}_3^{\text{Minder}}$), –4.47 ($\text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}}$), –4.44 ($\text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}}$), –4.43 ($\text{TBS-CH}_3^{\text{Minder}}$), 18.36 ($\text{TBS-C}^{\text{Haupt}}$), 18.40 ($\text{TBS-C}^{\text{Minder}}$), 21.57 ($21\text{-CH}_3^{\text{Minder}}$), 21.63 ($21\text{-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 22.84 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 23.85 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 26.06 ($3 \times \text{TBS-CH}_3^{\text{Haupt}}$), 28.20 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 28.27 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 29.29 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 30.55 ($\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 33.80 ($\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 37.82 (6- CH^{Haupt}), 38.38 (6- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 46.56 (7- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 47.00 (7- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 66.40 (10- CH^{Haupt}), 66.84 (10- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 99.29 (13- CH^{Haupt}), 99.43 (13- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 130.01 (8- CH^{Haupt}), 130.66 (8- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 135.18 (5- C^{Minder}), 137.71 (5- C^{Haupt}), 176.64 (4- C^{Haupt}), 176.71 (4- C^{Minder}), 204.53 (1- C^{Minder}), 204.57 (1- C^{Haupt}).

IR: ν [cm^{-1}] = 3242 (w), 3044 (w), 2927 (m), 2856 (m), 1644 (m), 1554 (m), 1470 (m), 1434 (m), 1415 (m), 1360 (m), 1338 (m), 1280 (m), 1250 (m), 1187 (m), 1155 (m), 1069 (m), 1028 (m), 1008 (m), 969 (w), 890 (m), 861 (m), 833 (m), 773 (m), 667 (m), 628 (m), 571 (w), 517 (w), 445 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 68.0; H, 9.9; N, 4.2 Gefunden: C, 67.9; H, 10.1; N, 4.0.

Vinyloge Imide ($\pm$)-417

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurden bei Raumtemperatur die vinylogen Amide ($\pm$)-416 (C₁₉H₃₃NO₂Si, 335.56 g/mol, 5.012 g, 14.94 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 500 mL, 390 g, 9.5 mol, 636 equiv) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden aufeinander folgend 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 0.184 g, 1.51 mmol, 0.1 equiv) und Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O, C₁₀H₁₈O₅, 218.25 g/mol, 1.02 g/mL, 3.5 mL, 3.57 g, 16.36 mmol, 1.1 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über einen Zeitraum von 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1 zu 2:1) ergab die vinylogen Imide ($\pm$)-417 (C₂₄H₄₁NO₄Si, 435.68 g/mol, 6.014 g, 13.80 mmol, 92%, 4 Stufen ausgehend von den Homoallylalkoholen ($\pm$)-413) als rotbraunes hochviskoses Harz.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

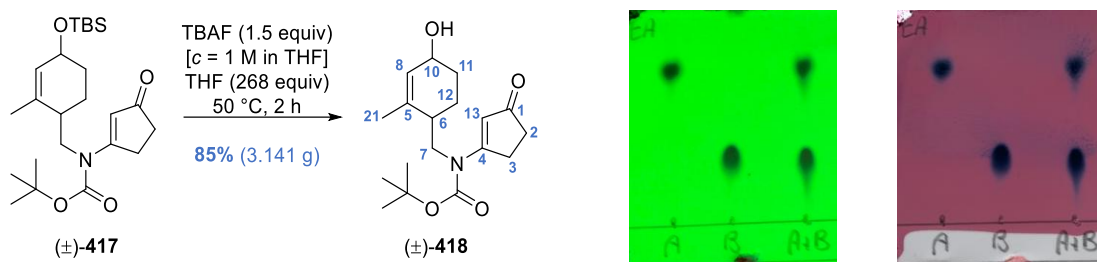
R_f: 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05–0.08 (m, 6H^{Haupt} + 6H^{Minder}, 2×TBS-CH₃), 0.88 (s, 9H^{Minder}, 3×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H^{Haupt}, 3×TBS-CH₃), 1.51–1.62 (m, 3H^{Haupt} + 3H^{Minder} + 9H^{Haupt} + 9H^{Minder}, 3×Boc-CH₃), 1.70–1.75 (m, 1H^{Haupt} + 1H^{Minder} + 3H^{Haupt} + 3H^{Minder}, 21-CH₃), 2.30 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H^{Haupt} + 1H^{Minder}, 6-CH), 2.38–2.44 (m, 2H^{Haupt} + 2H^{Minder}), 3.09–3.20 (m, 2H^{Haupt} + 2H^{Minder}), 3.62 (dd, J = 14.6, 3.9 Hz, 1H^{Haupt}, 7-CH₂), 3.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H^{Minder}, 7-CH₂), 3.91 (dd, J = 14.6, 11.1 Hz, 1H^{Haupt}, 7-CH₂), 4.11–4.14 (m, 1H^{Minder}, 10-CH), 4.17–4.21 (m, 1H^{Haupt}, 10-CH), 5.45–5.46 (m, 1H^{Haupt}, 8-CH), 5.49–5.50 (m, 1H^{Minder}, 8-CH), 5.64 (t, J = 1.3 Hz, 1H^{Minder}, 13-CH), 5.66 (t, J = 1.3 Hz, 1H^{Haupt}, 13-CH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.50 (CH₃^{Haupt}), –4.47 (CH₃^{Minder}), –4.44 (CH₃^{Minder}), –4.39 (CH₃^{Haupt}), 18.42 (TBS-C^{Haupt}), 18.46 (TBS-C^{Minder}), 21.84 (CH₂^{Minder}), 22.12 (CH₃^{Haupt}), 22.14 (CH₃^{Minder}), 23.17 (CH₂^{Haupt}), 26.07 (3×TBS-CH₃^{Haupt}), 26.09 (3×TBS-CH₃^{Minder}), 28.18 (3×Boc-CH₃^{Haupt}), 28.21 (3×Boc-CH₃^{Minder}), 28.84 (CH₂^{Haupt}), 29.41 (CH₂^{Minder}), 31.15 (CH₂^{Haupt}), 31.21 (CH₂^{Minder}), 34.58 (CH₂^{Haupt}), 34.61 (CH₂^{Minder}), 36.84 (6-CH^{Haupt}), 37.26 (6-CH^{Minder}), 49.63 (CH₂^{Haupt}), 50.06 (CH₂^{Minder}), 65.84 (10-CH^{Haupt}), 68.10 (10-CH^{Minder}), 83.80 (Boc-C^{Haupt}), 83.82 (Boc-C^{Minder}), 112.72 (13-CH^{Haupt}), 112.88 (13-CH^{Minder}), 128.94 (8-CH^{Minder}), 130.41 (8-CH^{Haupt}), 135.25 (5-C^{Haupt}), 135.87 (5-C^{Minder}), 152.36 (Boc-C^{Minder}), 152.38 (Boc-C^{Haupt}), 173.96 (4-C^{Minder}), 174.10 (4-C^{Haupt}), 206.51 (1-C^{Minder}), 206.63 (1-C^{Haupt}).

IR: ν [cm⁻¹] = 2930 (m), 2857 (m), 1728 (m), 1682 (s), 1569 (s), 1461 (m), 1412 (m), 1367 (s), 1290 (m), 1238 (s), 1191 (m), 1134 (s), 1088 (s), 1069 (m), 1006 (m), 977 (m), 939 (m), 888 (m), 834 (s), 772 (s), 735 (m), 694 (m), 668 (m), 646 (m), 579 (m), 511 (m), 462 (w).

Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₃₃NO₂Si: C, 66.2; H, 9.5; N, 3.2; Gefunden: C, 65.8; H, 9.7; N, 3.1.

Sekundärer Allylalkohol (±)-418

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde das vinyloge Imid (±)-417 ($C_{24}H_{41}NO_4Si$, 435.68 g/mol, 5.021 g, 11.52 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 250 mL, 222.5 g, 3.09 mol, 268 equiv) gelöst. Zu dieser klaren orangenen Lösung wurde dann eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, $C_{16}H_{36}FN$, 261.47 g/mol, 1 M in THF, 12 mL, entspricht rechnerisch 4.52 g TBAF, 17.3 mmol, 1.5 equiv) gegeben und bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 2 h gerührt.

Die braune Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur mit Silikagel (ca. 6 gehäufte Löffel) versetzt und die Lösungsmittel wurden am Reaktionsverdampfer (300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das so erhaltene Pulver wurde direkt auf eine Silikagel-Säule geladen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1 zu 0:1) lieferte das Gemisch der sekundären Alkohole (±)-418 ($C_{18}H_{27}NO_4$, 321.42 g/mol, 3.141 g, 9.77 mmol, 85%) als schwach gelbes hochviskoses Harz.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt zu 50 °C) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

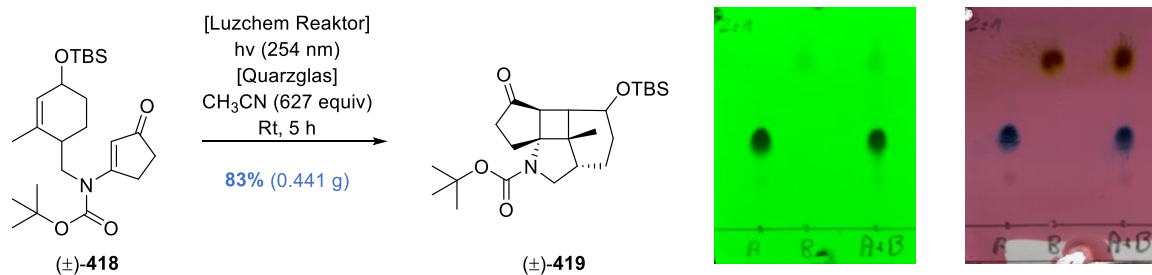
Rf: 0.30 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.518 (s, $9H^{Minder}$, $3 \times Boc-CH_3$), 1.522 (s, $9H^{Haupt}$, $3 \times Boc-CH_3$), 1.55–1.62 (m, $3H^{Haupt} + 3H^{Minder}$), 1.75 (s, $3H^{Haupt}$, 21- CH_3), 1.76 (s, $3H^{Minder}$, 21- CH_3), 1.78–1.86 (m, $1H^{Haupt} + 1H^{Minder}$), 1.86–1.93 (m, $OH^{Haupt} + OH^{Minder}$), 2.32–2.36 (m, $1H^{Haupt}$, 6-CH), 2.37–2.43 (m, $2H^{Haupt} + 2H^{Minder} + 1H^{Minder}$, 6-CH), 3.13–3.15 (m, $2H^{Haupt} + 2H^{Minder}$), 3.60–3.67 (m, $1H^{Haupt} + 1H^{Minder}$, 7- CH_2), 3.75 (dd, $J = 14.6, 10.8$ Hz, $1H^{Minder}$, 7- CH_2), 3.88 (dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz, $1H^{Haupt}$, 7- CH_2), 4.11–4.13 (m, $1H^{Minder}$, 10-CH), 4.19 (s, $1H^{Haupt}$, 10-CH), 5.56–5.57 (m, $1H^{Haupt}$, 8-CH), 5.62–5.63 (m, $2H^{Minder}$, 8-CH + 13-CH), 5.65 (t, $J = 1.3$ Hz, $1H^{Haupt}$, 13-CH).

^{13}C -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.9 (21- CH_3^{Minder}), 22.0 (21- CH_3^{Haupt}), 22.4 (CH_2^{Minder}), 23.0 (CH_2^{Haupt}), 28.1 (CH_2^{Minder}), 28.16 ($3 \times Boc-CH_3^{Minder}$), 28.18 ($3 \times Boc-CH_3^{Haupt}$), 28.8 (CH_2^{Haupt}), 31.17 (CH_2^{Haupt}), 31.20 (CH_2^{Minder}), 34.55 (CH_2^{Haupt}), 34.58 (CH_2^{Minder}), 36.93 (6- CH^{Haupt}), 36.97 (6- CH^{Minder}), 49.5 (7- CH_2^{Minder}), 49.8 (7- CH_2^{Haupt}), 64.5 (10- CH^{Minder}), 66.8 (10- CH^{Haupt}), 83.9 (Boc- C^{Haupt}), 84.0 (Boc- C^{Minder}), 112.75 (13- CH^{Minder}), 112.76 (13- CH^{Haupt}), 127.6 (8- CH^{Minder}), 129.1 (8- CH^{Haupt}), 136.7 (5- C^{Haupt}), 137.6 (5- C^{Minder}), 152.31 (Boc- C^{Minder}), 152.34 (Boc- C^{Haupt}), 173.9 (4- C^{Minder}), 174.0 (4- C^{Haupt}), 206.58 (1- C^{Minder}), 206.63 (1- C^{Haupt}).

IR: ν [cm^{-1}] = 3435 (w), 2931 (m), 1731 (m), 1689 (s), 1477 (w), 1454 (m), 1364 (m), 1254 (m), 1164 (m), 1106 (m), 1046 (m), 948 (m), 923 (m), 860 (m), 775 (m), 600 (w), 461 (w).

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{27}NO_4$: C, 67.3; H, 8.5; N, 4.4; Gefunden: C, 67.2; H, 8.7; N, 4.2.

Gemisch der tetracyclischen silylierten γ -Hydroxyketone ($\pm$)-419

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In einem Quarztube (50 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Imid ($\pm$)-418 ($\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$, 435.68 g/mol, 0.528 g, 1.21 mmol, 1 equiv) in entgastem ($4\times\text{Freeze-Pump-Thaw}$) Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 40 mL, 31.2 g, 760 mol, 627 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare braune Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 5 h in einem Photoreaktor bestrahlt (LCZ Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40°C zu 15 mbar, 40°C) entfernt, das rotbraune harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das tricyclische Carbamat ($\pm$)-419 ($\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$, 435.68 g/mol, 0.441 g, 1.01 mmol, 83%) als beiger Feststoff isoliert.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts, bevor es fest wurde.

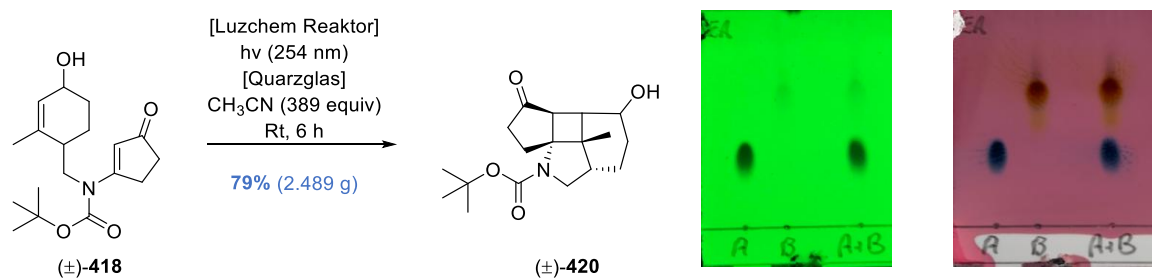
Rf: 0.74 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Anmerkung: Das ^1H - und ^{13}C -NMR eines anderen Versuchs ist in Kapitel 4.3 dargestellt um zu zeigen, dass eine Auswertung nicht durchgeführt werden konnte.

IR: ν [cm^{-1}] = 2929 (m), 2857 (m), 1735 (m), 1692 (s), 1472 (m), 1461 (m), 1365 (s), 1251 (m), 1168 (m), 1100 (s), 1078 (s), 1062 (m), 1006 (m), 949 (m), 909 (w), 864 (m), 835 (s), 774 (s), 737 (m), 667 (m), 599 (w), 465 (w), 437 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 66.2; H, 9.5; N, 3.2; Gefunden: C, 66.2; H, 9.7; N, 3.0.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Gemisch der tetracyclischen γ -Hydroxyketone ($\pm$)-420

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

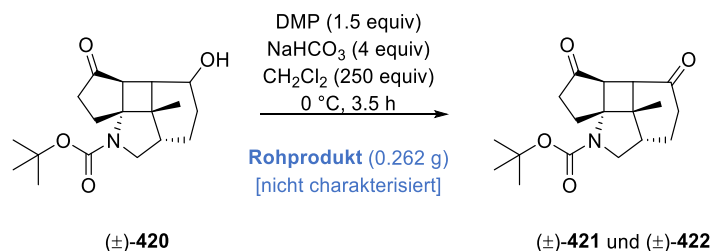
In einem Schlenkkolben aus Quarzglas (250 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinyloge Imid ($\pm$)-418 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 321.42 g/mol, 3.141 g, 9.77 mmol, 1 equiv) in entgastem (4×Freeze-Pump-Thaw) Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 200 mL, 156 g, 3.8 mol, 389 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare braune Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 6 h in einem Photoreaktor bestrahlt (LCZ-Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40 °C zu 15 mbar, 40 °C) entfernt, das tiefgelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1 zu 0:1) gereinigt und das tricyclische Carbamat ($\pm$)-420 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 321.42 g/mol, 2.489 g, 7.74 mmol, 79%) als beigen klebrigen Schaum isoliert.

Rf: 0.60 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4]^+$: 344.1832; gefunden: 344.1837.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Diastereomerengemisch der 1,4-Diketone (±)-421 und (±)-422

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In einem Einhalsrundkolben (25 mL) wurde ein Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone (±)-420 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 321.42 g/mol, 0.202 g, 0.628 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.61 mol, 250 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte bei 0 °C die sequenzielle Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3 , 84.01 g/mol, 0.212 g, 2.53 mmol, 4.03 equiv) und Dess–Martin Periodinan (DMP, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, 424.14 g/mol, 0.401 g, 0.946 mmol, 1.51 equiv). Die resultierende weiße Suspension wurde für 3.5 h bei 0 °C gerührt.

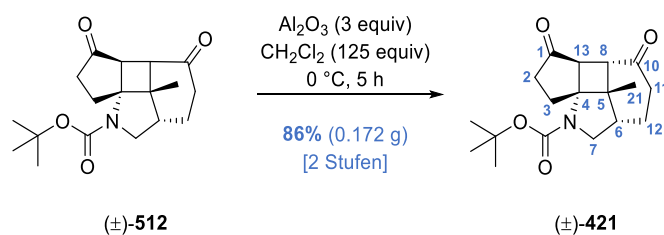
Anschließend erfolgte bei 0 °C die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL). Das trübe Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt. Die Phasen dieses nun klaren Gemischs wurden separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dann nacheinander mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung (15 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) lieferte 0.262 g eines Rohproduktgemisches der beiden diastereomeren 1,4-Diketone (±)-421 und (±)-422 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 319.40 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 0.201 g, 0.628 mmol) in Form eines gelben kristallinen Feststoffs.

Es erfolgte eine direkte Umsetzung dieses Rohprodukts in der sich anschließenden Epimerisierung.

R_f: 0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

R_f: 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

Tetracyclisches 1,4-Diketon ($\pm$)-421

In einem Einhalsrundkolben (10 mL) wurde das zuvor erhaltene Rohproduktgemisch (0.262 g) der beiden diastereomeren 1,4-Diketone ($\pm$)-421 und ($\pm$)-422 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 319.40 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 0.201 g, 0.627 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.3 mol, 124.78 equiv). Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem basischen Aluminiumoxid (Al_2O_3 , 101.96 g/mol, 0.204 g, 2 mmol, 3.18 equiv). Die resultierende Suspension wurde dann für 5 Stunden gerührt.

Anschließend wurde die gelbe Reaktionssuspension über einer Fritte filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingedunstet. Das beige kristalline Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 1:1) gereinigt und das 1,4-Diketon ($\pm$)-421 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 319.40 g/mol, 0.172 g, 0.540 mmol, 86%, 2 Stufen ausgehend von dem Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone ($\pm$)-420) als beiger kristalliner Feststoff erhalten.

R_f: 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

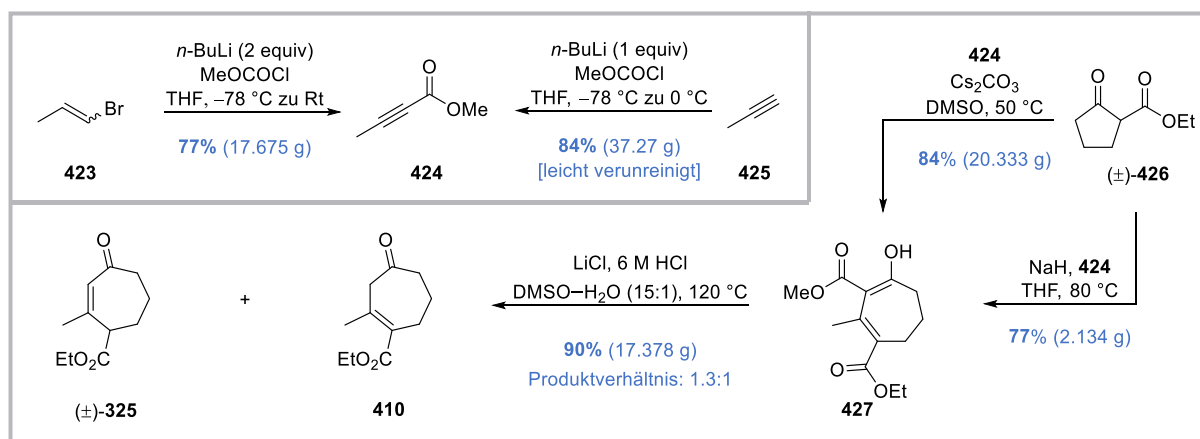
Schmelzpunkt: 118–119 °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 3H, 21- CH_3), 1.41 (s, 9H, 3x Boc- CH_3), 1.78–1.87 (m, 1H), 2.09–2.28 (m, 4H, 6-CH), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 8-CH), 2.35–2.45 (m, 1H), 2.52–2.58 (m, 3H), 2.64 (s, 1H, 13-CH), 2.64 (s, 1H), 3.49 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H, 7- CH_2), 3.58 (s, 1H, 7- CH_2).

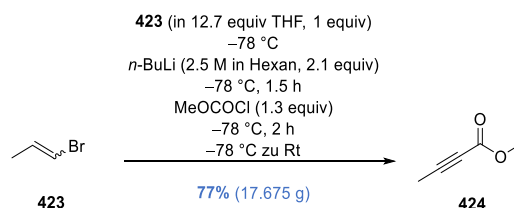
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 23.1 (21- CH_3), 25.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.6 (3xBoc- CH_3), 37.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.6 (6-CH), 47.0 (8-CH), 49.9 (5-C), 50.5 (13-CH), 51.4 (7- CH_2), 66.9 (4-C), 80.9 (Boc-C) 153.6 (Boc-C), 208.5 (C), 214.3 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2970 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1741 (s), 1686 (s), 1449 (m), 1397 (s), 1363 (s), 1326 (m), 1312 (m), 1269 (m), 1253 (m), 1231 (m), 1155 (s), 1119 (s), 1097 (m), 1078 (m), 988 (m), 970 (m), 940 (m), 902 (w), 870 (m), 771 (m), 605 (w), 579 (m), 520 (w), 505 (w), 448 (m), 430 (m).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4]^+$: 342.1676; gefunden: 342.1662.



Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
424	-	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-
427	-	X	X	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	-
(±)-325 & 410	-	X	-	X		-	X	X	-	-	X	-	-	-	X	-

2-Butinsäuremethylester 424²⁴⁰

ACHTUNG: *n*-Butyllithium ist eine pyrophore Flüssigkeit. Der Kontakt zu Luft oder Sauerstoff kann zu einem Brand führen.

In einem Einhalsschlenkkolben (1 L) wurde (*E/Z*)-1-Brom-1-Propen **423** (C₃H₅Br, 120.98 g/mol, 1.413 g/mL, 20 mL, 28.26 g, 233.6 mmol, *E/Z* = Keine Angabe, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 240 mL, 213.6 g, 2.96 mol, 13 equiv) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde innerhalb einer Zeitspanne von 30 Minuten *n*-Butyllithium (C₄H₉Li, 64.06 g/mol, 2.5 M in Hexan, 196 mL, 31.39 g, 490 mmol, 2.1 equiv) getropft. Es resultierte eine weiße schwerrührbare Suspension. Nach 1.5 h Rühren bei –78 °C wurde Chlorameisensäuremethylester (C₂H₃ClO₂, 94.49 g/mol, 1.22 g/mL, 23.5 mL, 28.67 g, 303.42 mmol, 1.3 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten über die Gefäßwand zur Reaktionsmischung bei –78 °C getropft und für 2 h bei –78 °C gerührt. Das schwach gelbe Reaktionsgemisch wurde innerhalb einer Zeitspanne von 1.5 h von –78 °C auf Raumtemperatur aufgetaut.

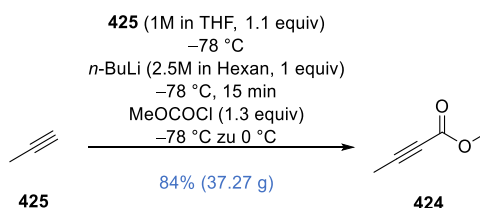
Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur durch die Zugabe von Wasser (500 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar, 40 °C; **ACHTUNG:** Das Produkt ist flüchtig. Bei unvorsichtigem Einengen kann es zu einem erheblichen Produktverlust kommen!) entfernt. Das hellgelbe ölige Rohprodukt wurde durch Destillation (Kopftemperatur: 60–70 °C, Ölbadtemperatur: 80–90 °C, 50 mbar bis 20 mbar) gereinigt. Das Inoat **424** (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 17.675 g, 180.17 mmol, 77%) wurde als klares farbloses Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.²⁴⁰

Rf: entfällt

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.99 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.3, 85.9, 72.3, 52.7, 3.9.

2-Butinsäuremethylester 424²⁴⁰

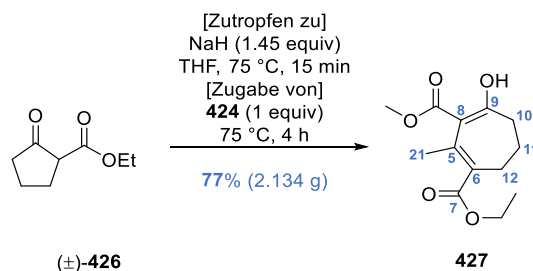
ACHTUNG: *n*-Butyllithium ist eine pyrophore Flüssigkeit. Der Kontakt zu Luft oder Sauerstoff kann zu einem Brand führen.

In einem Einhalsschlenkkolben (2 L) wurde Propin **425** (C_3H_4 , 40.06 g/mol, 1 mol/L in THF, 500 mL, 500 mmol, 1.1 equiv) vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde innerhalb einer Zeitspanne von 30 Minuten *n*-Butyllithium ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 64.06 g/mol, 2.5 M in Hexan, 181.8 mL, 29.11 g, 454.5 mmol, 1 equiv) getropft. Es resultierte eine weiße schwerrührbare Suspension. Nach 15-minütigem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Chlorameisensäuremethylester ($\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$, 94.49 g/mol, 1.22 g/mL, 45.8 mL, 55.88 g, 591.39 mmol, 1.3 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten über die Gefäßwand zur Reaktionsmischung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ getropft. Das schwach gelbe Reaktionsgemisch wurde innerhalb einer Zeitspanne von 1.5 h von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut.

Die Reaktionsmischung wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch die Zugabe von Wasser (400 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($5 \times 200\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; ACHTUNG: Das Produkt ist flüchtig. Bei unvorsichtigem Einengen kann es zu einem erheblichen Produktverlust kommen!) entfernt. Das hellgelbe ölige Rohprodukt wurde durch Destillation (Kopftemperatur: $60\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$, Ölbadtemperatur: $80\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50 mbar bis 20 mbar) gereinigt. Das Inolat **424** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 37.27 g, 379.92 mmol, 84%) wurde als klares farbloses Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.²⁴⁰

Rf: entfällt

Ketodiester 427^{173,174}

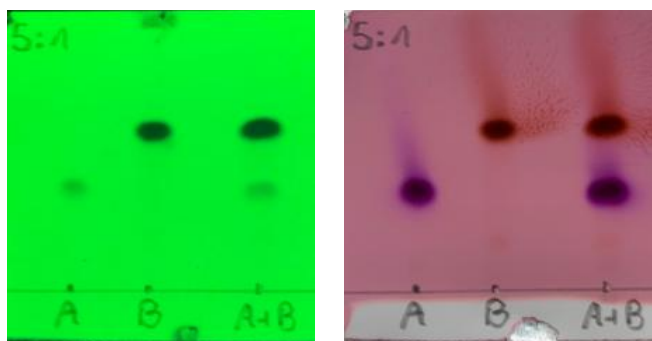
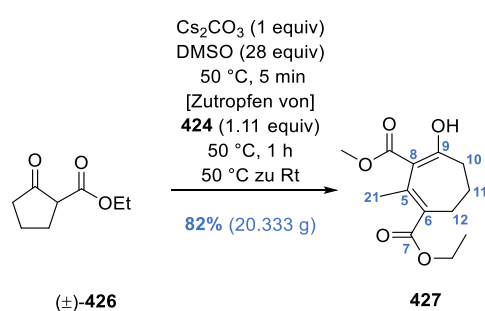
ACHTUNG: Die Qualität des verwendeten 2-Oxocyclopentancarbonsäureethylesters ist für den Erfolg der Reaktion maßgeblich.

In einem Zweihalsrundkolben (100 mL), ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurde Natriumhydrid (NaH, 24.00 g/mol, 60%w/w in Mineralöl, 632 mg entspricht rechnerisch 379.2 mg NaH, 15.8 mmol, 1.45 equiv) in Tetrahydrofuran (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 38 mL, 33.82 g, 469 mmol, 43 equiv) suspendiert und auf 75 °C erhitzt. Anschließend wurde zu dieser refluxierenden grauen Suspension über einen Zeitraum von 5 Minuten Ethyl 2-oxocyclopentancarboxylat ($\pm$)-**426** (C₈H₁₂O₃, 156.18 g/mol, 1.02 g/mL, 2.3 mL, 2.42 g, 15.46 mmol, 1.42 equiv) zugetropft. Die resultierende klare, hellgelbe Lösung wurde für 15 Minuten bei 75 °C gerührt, bevor Methylbut-2-inoat **424** (C₅H₈O₂, 98.1 g/mol, 1.07 g, 10.91 mmol, 1 equiv) über einen Zeitraum von ca. 3 Minuten tropfenweise zugegeben wurde. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 4 Stunden bei 75 °C gerührt und dann über einen Zeitraum von 30 Minuten auf Raumtemperatur abgekühlt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur durch die vorsichtige Zugabe von wässriger 1 M HCl (50 mL) verdünnt und die resultierenden Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4×50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 200 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des semikristallinen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Et₂O, 10:1 zu 0:1) ergab **427** (C₁₃H₁₈O₅, 254.28 g/mol, 2.134 g, 8.39 mmol, 77%) als weißen kristallinen Feststoff.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

R_f: 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Ketodiester 427^{173,174}

ACHTUNG: Die Qualität des verwendeten 2-Oxocyclopentancarbonsäureethylesters ist für den Erfolg der Reaktion maßgeblich.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde Ethyl 2-oxocyclopentancarboxylat **426** ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$, 156.18 g/mol, 1.02 g/mL, 15 mL, 15.3 g, 97.96 mmol, 1 equiv) in Dimethylsulfoxid (DMSO, $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$, 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 220 mL, 242 g, 3.1 mol, 29 equiv) vorgelegt. Zu dieser klaren farblosen Lösung erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Cäsiumcarbonat (Cs_2CO_3 , 325.82 g/mol, 33 g, 101.28 mmol, 1.03 equiv) in einer Portion. Die resultierende trübe hellgelbe Reaktionssuspension wurde bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde Methylbut-2-inoat **424** ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 11 g, 112.13 mmol, 1.14 equiv) über einen Zeitraum von ca. 2 Minuten tropfenweise zugegeben. Die resultierende Reaktionssuspension wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Während des Erwärmens wurde eine Farbänderung von gelb zu rot beobachtet (Abbildung 116). Die tiefrote Reaktionssuspension wurde anschließend für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur (raumtemperiertes Wasserbad) gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit wässriger HCl (1 M, 200 mL), gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) und Diethylether (250 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×250 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (4×250 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO_4). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des semikristallinen gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 5:1) ergab **427** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 254.28 g/mol, 20.333 g, 79.96 mmol, 82%) als weißen kristallinen Feststoff.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^{173,174}

R_f: 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: 46–48 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.16–2.22 (m, 2H), 2.25–2.32 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 12.86 (s, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.9 (C), 171.8 (C), 168.8 (C), 143.8 (C), 129.4 (C), 104.0 (C), 60.4 (CH_2), 51.7 (CH_3), 33.0 (CH_2), 31.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 21.0 (CH_3), 14.5 (CH_3).

IR: ν [cm^{-1}] = 2958 (m), 2361 (w), 1710 (m), 1650 (m), 1623 (m), 1587 (m), 1446 (m), 1353 (m), 1339 (m), 1324 (m), 1306 (m), 1281 (m), 1223 (s), 1182 (s), 1164 (s), 1124 (m), 1062 (s), 1042 (m), 1025 (m), 956 (m), 895 (m), 829 (m), 782 (m), 754 (m), 716 (m), 657 (w), 630 (m), 560 (m), 503 (w), 425 (m).

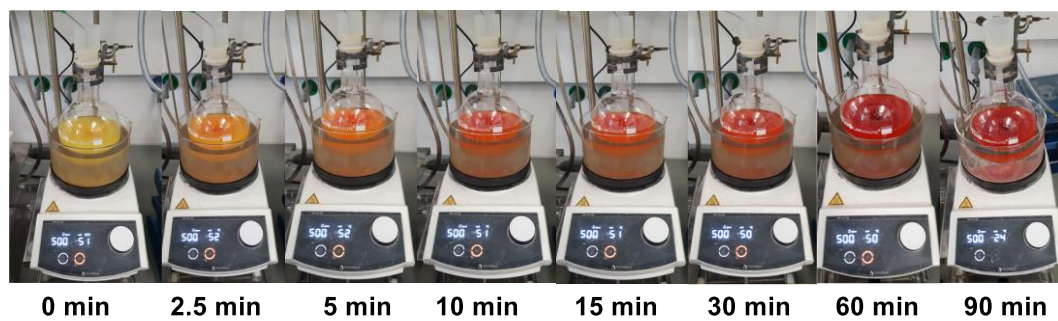
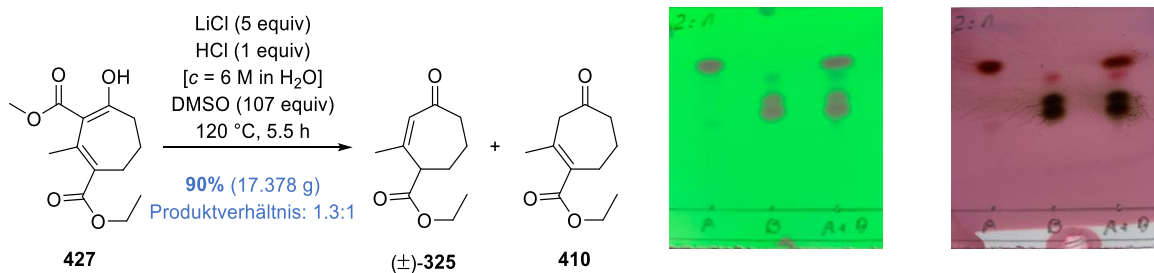


Abbildung 116: Farbverlauf der Reaktion über einen Zeitraum von 90 Minuten.

Gemisch der 1,5-Ketoester 325 und 410^{173,174}

In einem Zweihalsrundkolben (1 L), ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurde festes Lithiumchlorid (LiCl, 42.39 g/mol, 20.872 g, 492.38 mmol, 5 equiv) in 600 mL Dimethylsulfoxid (DMSO, C₂H₆OS, 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 600 mL, 660 g, 8.45 mol, 85.83 equiv) vorgelegt. Anschließend wurden zu dieser Suspension bei Raumtemperatur das Dien **427** (C₁₃H₁₈O₅, 254.28 g/mol, 25.027 g, 98.42 mmol, 1 equiv) und wässrige Salzsäure (HCl, 36.46 g/mol, 6 M in H₂O, 16.4 mL, rechnerisch bezogen auf wasserfreie HCl, 3.59 g, 98.40 mmol, 1 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in ein auf 120 °C vorgeheiztes Ölbad gehängt und für 5.5 h gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe einer wässrigen gesättigten NaCl-Lösung (400 mL) sowie die Zugabe von Diethylether (300 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen gesättigten NaCl-Lösung (2×300 mL) gewaschen, darauffolgend getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangefarbenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1 zu 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1) ergab das Gemisch der beiden Doppelbindungsisomere **(±)-325** und **410** (C₁₁H₁₆O₃, 196.25 g/mol, 17.378 g, 88.55 mmol, 90%) als klares goldgelbes Öl.

Das Produktverhältnis wurde durch Integration der ¹H-NMR-Signale von **410** bei 3.25 ppm (s, 2H) und von **(±)-325** bei 3.43 ppm (dd, 1H) ermittelt.

Anmerkung: Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel waren zu diesem Zeitpunkt mit einer unbekannten Kontamination verunreinigt.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^{173,174}

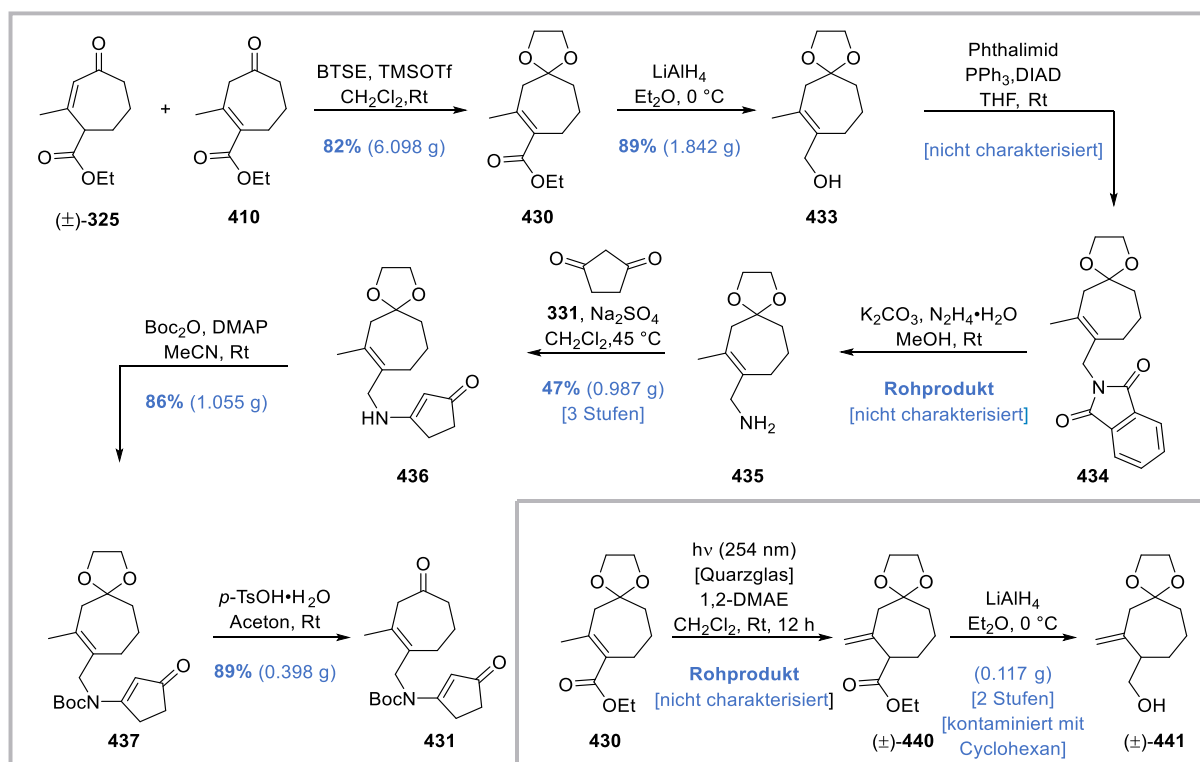
R_f: 0.47 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

R_f: 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

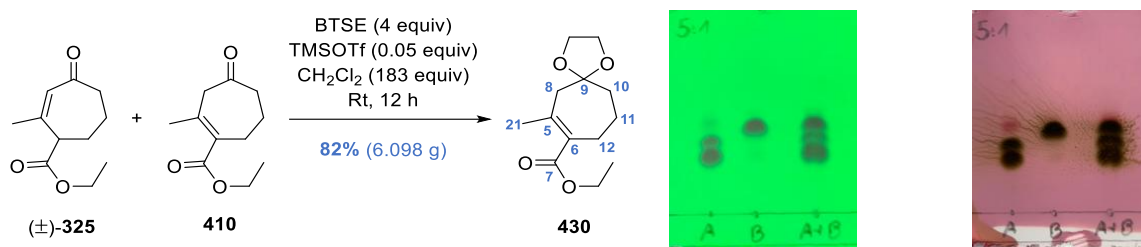
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26–1.32 (m, 6H), 1.75–1.82 (m, 1H), 1.85–1.93 (m, 1H), 1.93–2.01 (m, 3H), 1.99 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22–2.30 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.55–2.66 (m, 5H), 3.25 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 4.16–4.23 (m, 4H), 6.00 (s, 1H). =32H

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 19.7 (CH₂), 23.3 (CH₃), 25.7 (CH₂), 26.6 (CH₃), 28.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 42.4 (CH₂), 43.8 (CH₂), 50.8 (CH), 51.7 (CH₂), 60.7 (CH₂), 61.4 (CH₂), 130.0 (C), 131.7 (CH), 141.2 (C), 151.9 (C), 168.9 (C), 172.1 (C), 202.9 (C), 207.0 (C). =22C

7.2.6 Synthese des vinylogen Imids 431



Verbindung			Identität												Reinheit	
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
430	-	X	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-
433	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	X	X	-
434	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
435	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
436	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
437	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	-	-	-	X	X
431	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	X	X	-
(±)-440	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-441	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	-

Ketal 430¹⁷⁴

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde ein Gemisch der beiden isomeren 1,5-Dicarbonylverbindungen (±)-**325** und **410** ($C_{11}H_{16}O_3$, 196.25 g/mol, 6.043 g, 30.79 mmol, 1 equiv) sowie 1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan (BTSE, $C_8H_{22}O_2Si_2$, 206.43 g/mol, 0.842 g/mL, 30.2 mL, 25.43 g, 123.18 mmol, 4 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 360 mL, 478.8 g, 5.64 mol, 183 equiv) bei Raumtemperatur vorgelegt. Zu diesem klaren goldgelben Reaktionsgemisch erfolgte dann bei Raumtemperatur die tropfenweise Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, $C_4H_9F_3O_3Si$, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 0.28 mL, 0.344 g, 1.55 mmol, 0.05 equiv). Das Gemisch wurde dann für 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das tiefrote Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung (400 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das tiefrote ölige Rohprodukt wurde in einem Spitzkolben mit *n*-Pentan (ca. 30 mL) versetzt und auf –30 °C abgekühlt, dies führte zum Ausfallen eines kristallinen Feststoffs. Die Mutterlauge wurde bei –30 °C mit einer Spritze entfernt. Dieser Prozess wurde weitere vier Mal wiederholt. Das Ketal **430** ($C_{13}H_{20}O_4$, 240.30 g/mol, 6.098 g, 25.38 mmol, 82%) wurde als rosafarbener kristalliner Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.¹⁷⁴

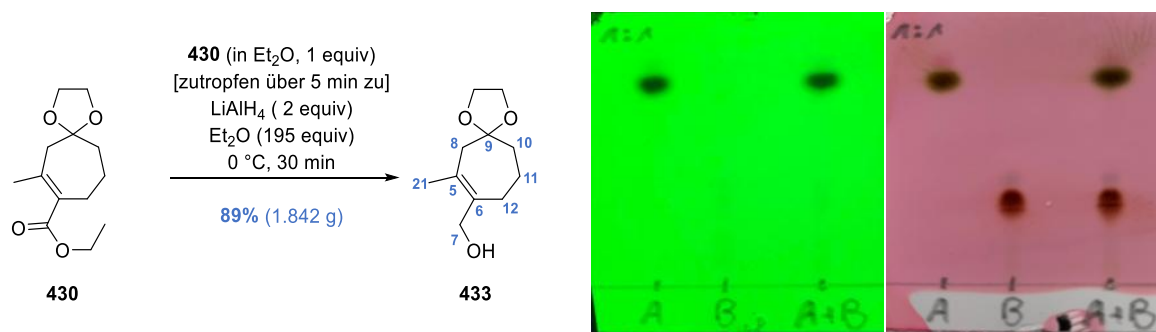
Rf: 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ethylester- CH_3), 1.61–1.67 (m, 2H, 11- CH_2), 1.85–1.90 (m, 2H, 10- CH_2), 2.06 (s, 3H, 21- CH_3), 2.40–2.45 (m, 2H, 12- CH_2), 2.56 (s, 2H, 8- CH_2), 3.90–3.98 (m, 4H, 2×Ketal- CH_2), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H, Ethylester- CH_2).

^{13}C -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.4 (Ethylester- CH_3), 23.6 (11- CH_2), 24.7 (21- CH_3), 28.8 (12- CH_2), 40.9 (10- CH_2), 46.2 (8- CH_2), 60.3 (Ethylester- CH_2), 64.7 (2×Ketal- CH_2), 107.3 (9-C), 130.8 (6-C), 144.4 (5-C), 169.5 (7-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2951 (m), 1737 (s), 1706 (s), 1437 (m), 1370 (m), 1315 (m), 1279 (m), 1210 (s), 1192 (s), 1158 (s), 1115 (m), 1097 (s), 1067 (s), 1042 (s), 1013 (m), 948 (m), 916 (m), 858 (m), 776 (m), 736 (w), 699 (m), 645 (w), 497 (w), 433 (w).

Allylalkohol 433



ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) mit Tropftrichter (100 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 0.788 g, 20.76 mmol, 1.99 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 200 mL, 142.6 g, 1.92 mol, 185 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung des Ketals **430** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 240.30 g/mol, 2.502 g, 10.41 mmol, 1 equiv) in Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 45 mL, 32.09 g, 433.86 mmol, 42 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten zur eiskalten hellgrauen Suspension. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 5 mL, 3.56 g, 48.1 mmol, 5 equiv) gespült. Die resultierende milchig hellbraune Reaktionssuspension wurde für 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (ACHTUNG: Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 250 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($5 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) entfernt. Der Allylalkohol **433** ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 198.26 g/mol, 1.842 g, 9.29 mmol, 89%) konnte als orangebraunes Wachs erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne eine weitere Aufreinigung.

Rf: 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

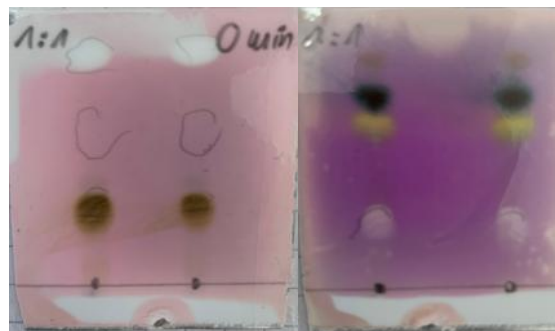
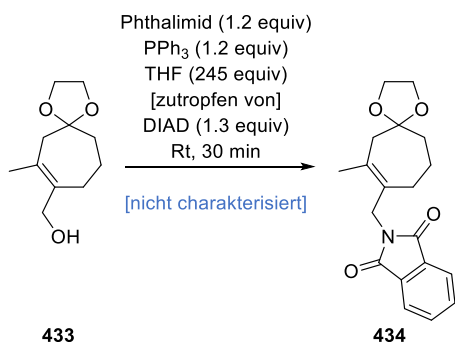
Schmelzpunkt: $49\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.57–1.63 (m, 2H, 11- CH_2), 1.79 (s, 3H, 21- CH_3), 1.84–1.89 (m, 2H, 10- CH_2), 2.25–2.29 (m, 2H, 12- CH_2), 2.45 (s, 2H, 8- CH_2), 3.90–3.96 (m, 4H, $2 \times$ Ketal- CH_2), 4.10–4.14 (m, 2H, 7- CH_2). Anmerkung: OH-Signal fehlt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.9 (21- CH_3), 24.1 (10- CH_2), 30.7 (12- CH_2), 41.0 (10- CH_2), 44.5 (8- CH_2), 64.1 (7- CH_2), 64.6 ($2 \times$ Ketal- CH_2), 108.0 (9-C), 130.2 (5-C), 136.4 (6-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3410 (m), 3378 (m), 2935 (m), 2872 (m), 2079 (w), 1667 (w), 1447 (m), 1372 (m), 1342 (w), 1313 (m), 1276 (m), 1255 (w), 1231 (m), 1195 (m), 1147 (m), 1106 (s), 1065 (m), 1015 (m), 998 (s), 972 (m), 939 (s), 904 (m), 876 (m), 851 (m), 829 (m), 773 (w), 728 (w), 689 (m), 607 (m), 540 (m), 505 (m), 488 (m), 416 (w).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NaO}_3]^+$: 221.1148; gefunden: 221.1153.

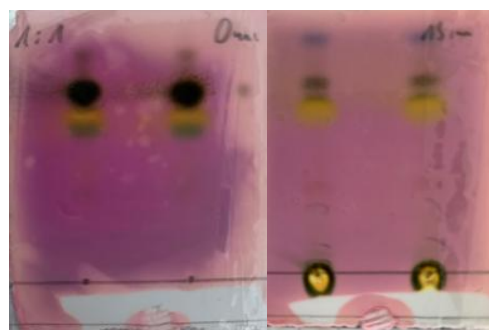
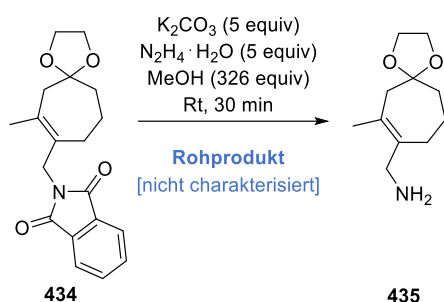
N-alkyliertes Phthalimid 434

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde der Allylalkohol **433** (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 1.501 g, 7.57 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 150 mL, 133.5 g, 1.85 mol, 244.48 equiv) vorgelegt. Die klare farblose Lösung wurde bei Raumtemperatur zunächst mit Triphenylphosphin (C₁₈H₁₅P, 262.29 g/mol, 2.381 g, 9.08 mmol, 1.2 equiv) und Phthalimid (C₈H₅NO₂, 147.13 g/mol, 1.34 g, 9.11 mmol, 1.2 equiv) versetzt. Anschließend erfolgte das langsame Zutropfen von Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD, C₈H₁₄N₂O₄, 202.21 g/mol, 1.03 g/mL, 1.9 mL, 1.96 g, 9.68 mmol, 1.28 equiv). Die resultierende orangene Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von Silikagel (ca. 25 g). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und das resultierende gelbe Pulver wurde direkt auf eine Silikagel-Säule geladen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 10:1) ergab das N-alkylierte Phthalimid **434** (C₁₉H₂₁NO₄, 327.38 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 2.48 g, 7.57 mmol) handelt, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

R_f: entfällt

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne weitere Aufreinigung unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes.

Allylamin 435

ACHTUNG: Hydrazin steht im Verdacht, krebserregend zu sein und sollte nur in einem gut funktionierenden Abzug gehandelt werden. Der Einsatz angemessener Schutzkleidung wird dringend angeraten.

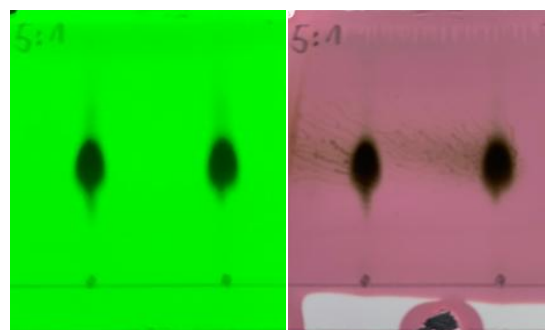
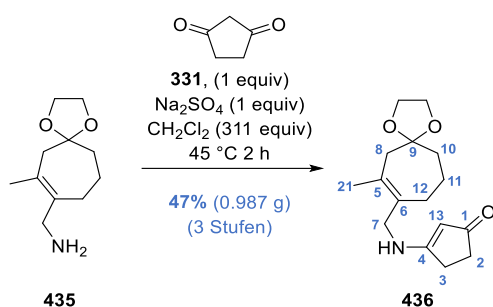
In einem 250 mL Einhalsrundkolben wurde das *N*-alkylierte Phthalimide **434** ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 327.38 g/mol, 2.48 g, 7.57 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 100 mL, 79.2 g, 2.47 mol, 326 equiv) vorgelegt. Zu dieser Lösung erfolgte dann die sequenzielle Zugabe von Hydrazin Monohydrat ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 50.06 g/mol, 1 g/mL, 1.9 mL, 1.9 g, 5.01 equiv) und von festem Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.20 g/mol, 5.234 g, 37.87 mmol, 5 equiv), wodurch eine orange-weißliche Suspension resultierte. Diese wurde dann für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend erfolgte die Zugabe von Wasser (100 mL) und Diethylether (150 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Der milchig trübe Rückstand wurde in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und das Allylamin **435** ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 197.28 g/mol rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 1.49 g, 7.57 mmol) handelt, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne weitere Aufreinigung unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes.

R_f: entfällt

Vinyloges Amid 436



ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL), ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurden Cyclopentan-1,3-dion ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.1 g/mol, 0.741 g, 7.56 mmol, 1 equiv) und Natriumsulfat (Na_2SO_4 , 142.04 g/mol, 1.074 g, 7.56 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 150 mL, 199.5 g, 2.35 mol, 311 equiv) suspendiert. Zu diesem braunen Reaktionsgemisch erfolgte dann die Zugabe des zuvor als Rohprodukt erhaltenen Allylamins **435** ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 197.28 g/mol, 1.49 g, 7.57 mmol, 1 equiv). Die resultierende dunkelbraune Reaktionssuspension wurde bei 45°C für 2 h gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe einer gesättigten wässrigen K_2CO_3 -Lösung (150 mL). Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4×100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Reinigung des hellbraunen semikristallinen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat–Methanol: 1:1:0 zu 0:1:0 zu 0:100:1 zu 0:50:1) lieferte das vinyloge Amid **436** ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 277.36 g/mol, 0.987 g, 3.56 mmol, 47% ausgehend von Allylalkohol **433**) als beigen Feststoff.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führt zu einem starken Aufschäumen des zuvor harzigen Produkts, bevor es fest wird.

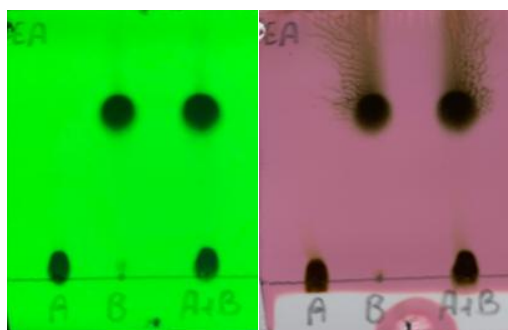
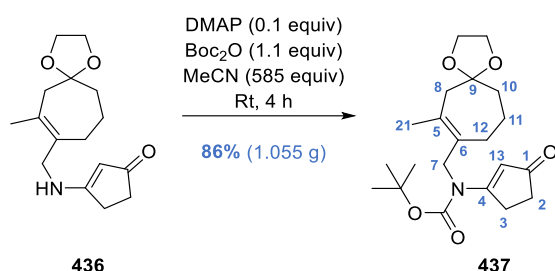
Rf: 0.42 (Ethylacetat–Methanol, 5:1; Anisaldehyd–Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (p, $J = 5.6$ Hz, 2H, 11- CH_2), 1.79 (s, 3H, 21- CH_3), 1.83–1.88 (m, 2H, 10- CH_2), 2.14–2.19 (m, 2H, 12- CH_2), 2.34–2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 2H, 8- CH_2), 2.53–2.58 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, 7- CH_2), 3.88–3.97 (m, 4H, $2 \times \text{Ketal-CH}_2$), 5.02 (s, 1H, 13-CH), 5.05 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.2 (21- CH_3), 23.9 (11- CH_2), 28.3 (CH_2), 31.2 (12- CH_2), 33.8 (CH_2), 40.9 (10- CH_2), 44.4 (8- CH_2), 48.5 (7- CH_2), 64.6 ($2 \times \text{Ketal-CH}_2$), 99.7 (13-CH), 107.6 (9-C), 131.6 (6-C), 132.2 (5-C), 176.5 (4-C), 204.6 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3236 (w), 3033 (w), 2924 (m), 2875 (w), 1645 (w), 1539 (m), 1440 (m), 1416 (m), 1366 (w), 1330 (m), 1306 (w), 1285 (m), 1261 (m), 1188 (m), 1160 (m), 1146 (m), 1100 (m), 1061 (m), 1030 (m), 1008 (w), 981 (w), 969 (w), 944 (m), 909 (w), 892 (w), 878 (w), 853 (w), 828 (m), 774 (m), 690 (w), 642 (m), 620 (m), 560 (w), 542 (w), 505 (w), 480 (w), 447 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 69.3; H, 8.4; N, 5.1; Gefunden: C, 69.0; H, 8.4; N, 5.0.

Vinyloges Imid **437**

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde bei Raumtemperatur das vinylloge Amid **436** ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 277.36 g/mol, 0.901 g, 3.25 mmol, 1 equiv) in Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 100 mL, 78 g, 1.9 mol, 585 equiv) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden aufeinander folgend 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 41 mg, 0.336 mmol, 0.1 equiv) und Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O , $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 218.25 g/mol, 1.02 g/mL, 0.76 mL, 0.775 g, 3.55 mmol, 1.09 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über einen Zeitraum von 4 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1) ergab das vinylloge Imid **437** ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$, 377.48 g/mol, 1.055 g, 2.79 mmol, 86%) als rotbraunes hochviskoses Harz.

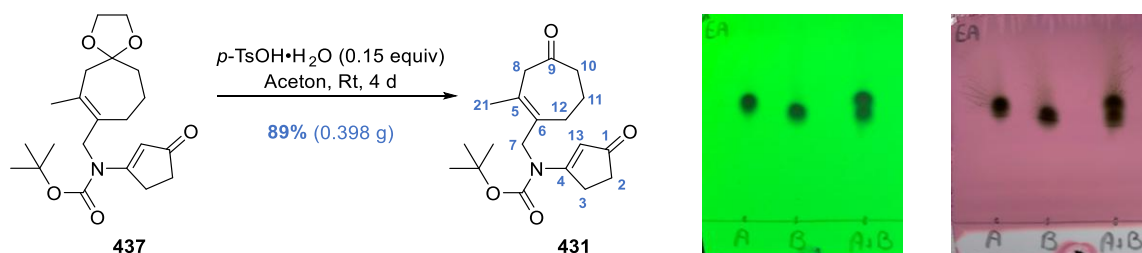
Rf: 0.59 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.46–1.51 (m, 2H, 11- CH_2), 1.52 (s, 9H, Boc- CH_3), 1.79 (s, 3H, 21- CH_3), 1.81–1.85 (m, 2H, 10- CH_2), 1.95–1.99 (m, 2H, 12- CH_2), 2.38–2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 2H, 8- CH_2), 3.10–3.13 (m, 2H), 3.89–3.95 (m, 4H, 2×Ketal- CH_2), 4.39 (s, 2H, 7- CH_2), 5.59 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, 13-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.7 (21- CH_3), 23.3 (11- CH_2), 27.2 (12- CH_2), 28.2 (3×Boc- CH_3), 30.8 (CH_2), 34.6 (CH_2), 40.9 (10- CH_2), 44.7 (8- CH_2), 50.2 (7- CH_2), 64.6 (2×Ketal- CH_2), 83.6 (C), 107.6 (C), 113.5 (13-CH), 129.6 (C), 131.4 (C), 152.7 (C), 174.0 (C), 207.0 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3468 (w), 2933 (m), 1725 (s), 1677 (s), 1565 (s), 1438 (m), 1412 (m), 1367 (s), 1238 (s), 1193 (s), 1140 (s), 1105 (s), 1066 (s), 1037 (m), 1013 (m), 981 (m), 948 (m), 903 (m), 877 (w), 848 (s), 771 (m), 689 (m), 652 (m), 633 (m), 582 (w), 510 (m), 484 (m).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C, 66.8; H, 8.3; N, 3.7; Gefunden: C, 66.9; H, 8.4; N, 3.7.

β,γ -ungesättigte Cycloheptenon **431**

In einem Einhalsrundkolben (100 mL) wurde das vinyloge Imid **437** ($C_{21}H_{31}NO_5$, 377.48 g/mol, 0.501 g, 1.33 mmol, 1 equiv) in Aceton (C_3H_6O , 58.08 g/mol, 0.79 g/mL, 50 mL, 39.5 g, 680.1 mmol, 512.12 equiv) gelöst. Zu dieser klaren orangefarbenen Lösung wurde dann festes *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat ($C_7H_{10}O_4S$, 190.21 g/mol, 38 mg, 0.200 mmol, 0.15 equiv) gegeben und die Reaktion für 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend erfolgte die Zugabe einer gesättigten wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL). Das zweiphasige Gemisch wurde mit Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4×25 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (300 mbar zu 180 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat–Methanol, 1:1:0 zu 0:1:0 zu 0:100:1) lieferte das β,γ -ungesättigte Cycloheptenon **431** ($C_{19}H_{27}NO_4$, 333.43 g/mol, 0.398 g, 1.19 mmol, 90%) als orangefarbenes Harz.

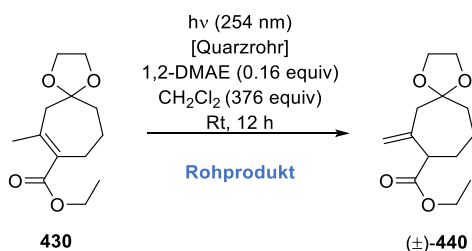
R_f: 0.5 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.52 (s, 9H, 3×Boc- CH_3), 1.78–1.86 (m, 2H + 3H, 11- CH_2 + 21- CH_3), 2.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 10- CH_2), 2.38–2.43 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 12- CH_2), 3.12–3.14 (m, 2H), 3.15 (s, 2H, 8- CH_2), 4.42 (s, 2H, 7- CH_2), 5.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H, 13-CH).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (21- CH_3), 25.6 (11- CH_2), 26.8 (10- CH_2), 28.2 (3×Boc- CH_3), 31.0 (CH_2), 34.6 (CH_2), 43.6 (12- CH_2), 50.3 (7- CH_2), 50.7 (8- CH_2), 84.1 (Boc-C), 113.0 (13-CH), 127.4 (C), 131.0 (C), 152.4 (Boc-C), 173.8 (4-C), 206.5 (1-C), 208.0 (9-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2932 (m), 1702 (s), 1676 (s), 1562 (s), 1435 (m), 1412 (m), 1368 (s), 1295 (m), 1238 (s), 1194 (m), 1139 (s), 984 (m), 917 (m), 847 (s), 771 (m), 728 (s), 646 (m), 511 (m), 461 (w).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $[C_{19}H_{27}NNaO_4]^+$: 356.1832; gefunden: 356.1825.

β,γ -ungesättigte Cycloheptenon **431**

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

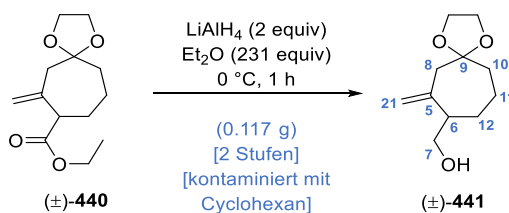
In einem Quarztube (50 mL) wurde der α,β -ungesättigte Ethylester **430** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 240.30 g/mol, 0.3 g, 1.25 mmol, 1 equiv) und *N,N*-Dimethylethanolamin (DMAE, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$, 89.14 g/mol, 0.89 g/mL, 0.02 mL, 17.8 mg, 0.2 mmol, 0.16 equiv) in entgastem (30 Minuten Argon „durchblubbern“) Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 30 mL, 39.9 g, 469.82 mol, 376 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare schwach gelbe Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 12 h in einem Photoreaktor (LCZ-Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC-Lampen) bestrahlt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel der goldgelben Reaktionslösung am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Der hellbraune Rückstand wurde mit Diethylether (10 mL) versetzt und die Lösung über einer Watte-Pipette filtriert, um den β,γ -ungesättigten Ethylester (±)-**440** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 240.30 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 0.3 g, 1.25 mmol) als goldgelbe Rohproduktlösung in Diethylether zu liefern.

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

R_f: 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Es wurden keine analytischen Daten erhoben.

β,γ -ungesättigte Cycloheptenon 431

In einem Einhalsrundkolben (100 mL) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 95 mg, 2.5 mmol, 2 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 20 mL, 14.26 g, 192.38 mol, 154 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe einer goldgelben Lösung des β,γ -ungesättigten Ethylesters (±)-**440** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 240.30 g/mol, 0.3 g, 1.25 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 10 mL, 7.13 g, 96.19 mol, 77 equiv) zur eiskalten LAH- Et_2O -Suspension. Die resultierende gräuliche Suspension wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 1 Stunde gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (ACHTUNG: Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle-Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 10 mL). Die resultierende Mischung wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (5×10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte 0.117 g des Homoallylalkohols (±)-**440** ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 198.26 g/mol) kontaminiert mit Cyclohexan.²⁹²

Rf: 0.49 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

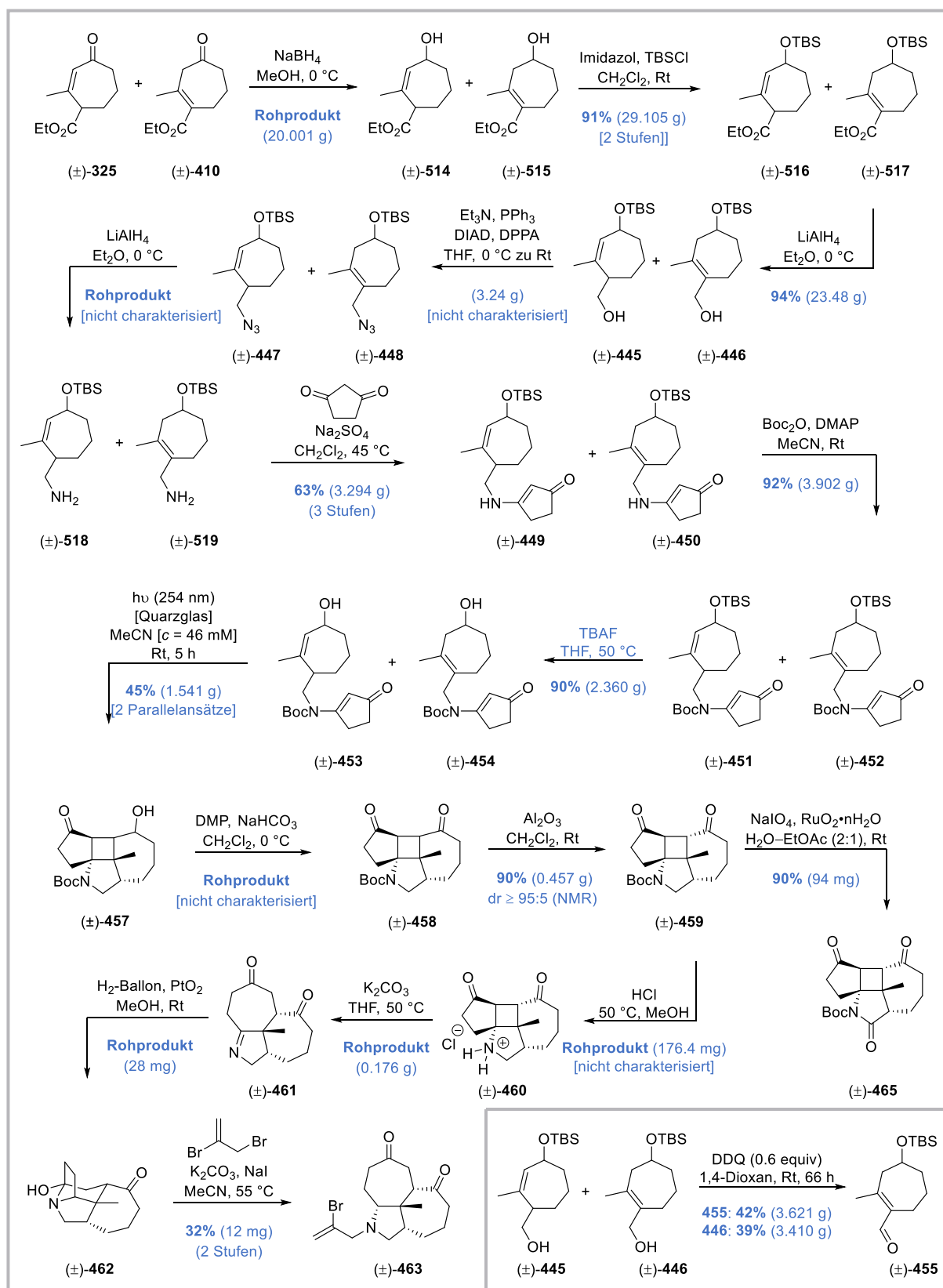
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.52 (s, 9H, 3×Boc- CH_3), 1.78–1.86 (m, 2H + 3H, 11- CH_2 + 21- CH_3), 2.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 10- CH_2), 2.38–2.43 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 12- CH_2), 3.12–3.14 (m, 2H), 3.15 (s, 2H, 8- CH_2), 4.42 (s, 2H, 7- CH_2), 5.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H, 13-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.4 (21- CH_3), 25.6 (11- CH_2), 26.8 (10- CH_2), 28.2 (3×Boc- CH_3), 31.0 (CH_2), 34.6 (CH_2), 43.6 (12- CH_2), 50.3 (7- CH_2), 50.7 (8- CH_2), 84.1 (Boc-C), 113.0 (13-CH), 127.4 (C), 131.0 (C), 152.4 (Boc-C), 173.8 (4-C), 206.5 (1-C), 208.0 (9-C).

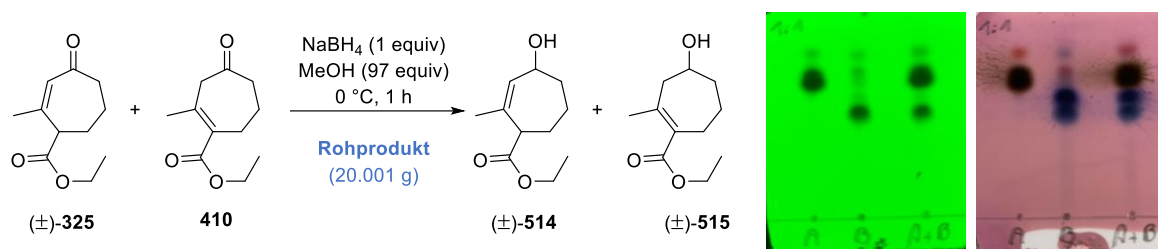
Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁹² Der Anteil an Cyclohexan konnte aufgrund der Überlagerung von Signalen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht ermittelt werden.

7.2.7 Synthese eines ACD-tricyclischen Ringsystems 460



Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
514 & 515	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-
516 & 517	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	X	-	-	-	X	X
(±)-445	X	-	-	X	X	-	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X
(±)-446	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	X
(±)-453	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
447 & 448	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
518 & 519	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
449 & 450	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	X	-	-	-	X	X
451 & 452	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-	X	-	-	-	X	X
453 & 454	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-	X	-	-	X	X	-
(±)-456	X	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
(±)-457	X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-458	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-459	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	-	-	-	X	X
(±)-460	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(±)-461	X	-	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
(±)-462	X	-	-	-	-	-	X	X	-	-	X	X	X	-	X	-
(±)-463	X	-	-	X	-	-	X	X	-	-	X	X	-	-	X	-
(±)-465	X	-	-	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X
(±)-456	X	-	-	?	X	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
520 + 521	X	-	-	X	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-

Gemisch der sekundären Alkohole (±)-514 und (±)-515

ACHTUNG: Natriumborhydrid kann bei Kontakt mit Wasser und Säuren giftiges gasförmiges Diboran und entflammaren explosiven gasförmigen Wasserstoff freisetzen und sollte nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde ein Gemisch der beiden isomeren 1,5-Dicarbonylverbindungen (±)-325 und 410 (C₁₁H₁₆O₃, 196.25 g/mol, 20.015 g, 101.99 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH₄O, 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 400 mL, 316.8 g, 9.89 mol, 97 equiv) vorgelegt. Anschließend wurde zur resultierenden klaren schwach gelben Lösung bei 0 °C Natriumborhydrid (NaBH₄, 37.83 g/mol, 3.875 g, 102.42 mmol, 1 equiv) portionsweise unter starkem Schäumen gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit wässriger HCl (1 M, 100 mL), gesättigter wässriger NaCl-Lösung (400 mL) und Diethylether (250 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×250 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Die resultierende milchige Suspension wurde in Dichlormethan (250 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Dichlormethan am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das Dreikomponentengemisch der Allylalkohole (±)-514 und (±)-515 (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 20.001 g) wurde als hellgelbes öliges Rohprodukt erhalten.

R_f-Werte: 0.50 und 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

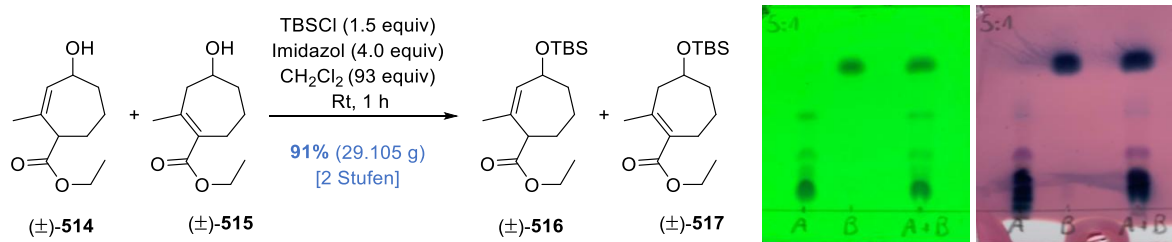
Die nachfolgende Analytik wurde von dem erhaltenen Rohproduktgemisch durchgeführt.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = Eine genaue Auswertung des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Die zugehörigen Spektren inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale sind im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (CH₃), 14.38 (CH₃), 14.39 (CH₃), 20.2* (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 24.1 (CH₃), 24.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 26.9 (CH₃), 28.8 (CH₂), 29.0* (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 33.2* (CH₂), 35.6 (CH₂), 36.4 (CH₂), 41.2 (CH₂), 46.1 (CH₂), 50.1 (CH), 50.4 (CH), 51.7* (CH), 52.0* (CH), 60.4 (CH₂), 60.7 (CH₂), 61.2 (CH₂), 67.4 (CH), 68.6 (CH), 70.8 (CH), 132.2 (C), 133.1 (C), 133.8 (CH), 135.2 (CH), 136.4 (C), 144.5 (C), 169.9 (C), 173.0 (C), 173.5* (C), 174.9 (C).²⁹³

IR: ν [cm⁻¹] = 3436 (w), 2930 (m), 2857 (m), 1733 (s), 1439 (m), 1368 (m), 1308 (m), 1260 (m), 1158 (s), 1099 (m), 1046 (s), 930 (w), 913 (w), 832 (m), 777 (w), 593 (w).

²⁹³ Die mit einem Sternchen (*) markierten Signale gehören vermutlich nicht zu dem dargestellten Produktgemisch (±)-514 und (±)-515.

Gemisch der silylierten sekundären Alkohole (±)-516 und (±)-517

In einem Einhalsrundkolben (2 L) wurde das Dreikomponentengemisch der Allylalkohole (±)-514 und (±)-515 (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 20.001 g, 100.88 mmol, 1 equiv) bei Raumtemperatur in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 600 mL, 798 g, 9.4 mol, 93 equiv) gelöst. Zu dieser klaren farblosen Lösung wurde zuerst festes Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 27.478 g, 403.62 mmol, 4 equiv) gegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von festem *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 22.81 g, 151.34 mmol, 1.5 equiv), wodurch eine trübe milchige Suspension resultierte, welche für 1 h bei Raumtemperatur gerührt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit einer wässrigen gesättigten NH₄Cl-Lösung (500 mL) versetzt und die Phasen wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen hellgelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 250:1 zu 100:1) ergab das Dreikomponentengemisch der Silylether (±)-516 und (±)-517 (C₁₇H₃₂O₃Si, 312.52 g/mol, 29.105 g, 93.13 mmol, 91% bezogen auf das Gemisch der isomeren 1,5-Dicarbonylverbindungen (±)-325 und 410) in Form eines klaren farblosen Öls.

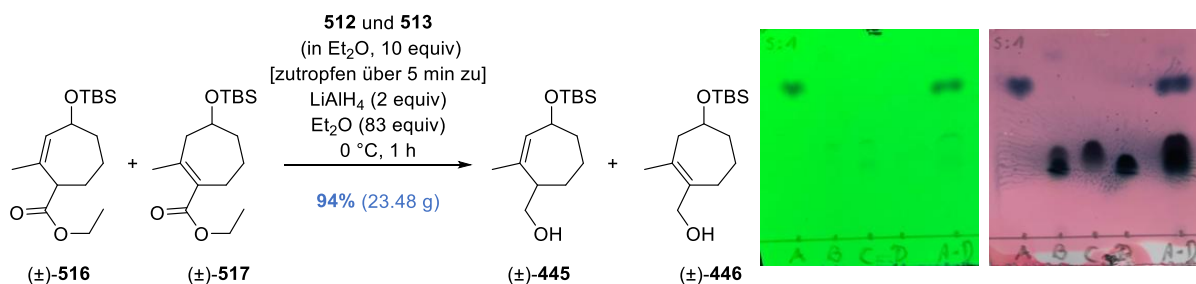
R_f-Werte: 0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = Eine genaue Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −4.67 (CH₃), −4.63 (CH₃), −4.61 (CH₃), −4.58 (CH₃), −4.51 (CH₃), 14.39 (CH₃), 14.43 (CH₃), 14.5 (CH₃), 18.3 (C), 18.4 (C), 22.8 (CH₃), 22.9 (CH₂), 24.1 (CH₃), 24.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.99 (CH₃), 26.04 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.7 (CH₃), 28.0 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 47.1 (CH₂), 49.4 (CH), 50.0 (CH), 60.3 (CH₂), 60.5 (CH₂), 60.6 (CH₂), 68.2 (CH), 71.4 (CH), 131.9 (C), 132.9 (C), 133.6 (C), 136.36 (CH), 136.42 (CH), 145.3 (C), 170.0 (C), 173.2 (C), 174.1 (C).

IR: ν [cm^{−1}] = 2929 (m), 2857 (m), 1733 (m), 1462 (m), 1371 (m), 1305 (m), 1252 (m), 1183 (m), 1152 (m), 1065 (s), 1006 (m), 938 (m), 834 (s), 773 (s), 667 (m).

Elementaranalyse des Dreikomponentengemischs berechnet für C₁₇H₃₂O₃Si: C, 65.3; H, 10.3; Gefunden: C, 65.5; H, 10.5.

Gemisch der primären Alkohole (±)-445 und (±)-446

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (2 L) mit Tropftrichter (250 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄, 37.95 g/mol, 7.079 g, 186.26 mmol, 2 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 800 mL, 570.4 g, 7.7 mol, 83 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung des Gemischs der Ester (±)-516 und (±)-517 (C₁₇H₃₂O₃Si, 312.52 g/mol, 29.105 g, 93.13 mmol, 1 equiv) in Diethylether (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 80 mL, 57.04 g, 769.53 mmol, 8 equiv) über einen Zeitraum von 10 Minuten zur eiskalten hellgrauen Suspension. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 20 mL, 14.26 g, 192.38 mmol, 2 equiv) gespült. Die resultierende Reaktionssuspension wurde für 1 h bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (ACHTUNG: Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes (KNaC₄H₄O₆•4H₂O, 800 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4×250 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das Gemisch der primären Alkohole (±)-445 und (±)-446 (C₁₅H₃₀O₂Si, 270.49 g/mol, 23.603 g, 87.26 mmol, 94%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Das Rohprodukt war von ausreichender Reinheit und wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

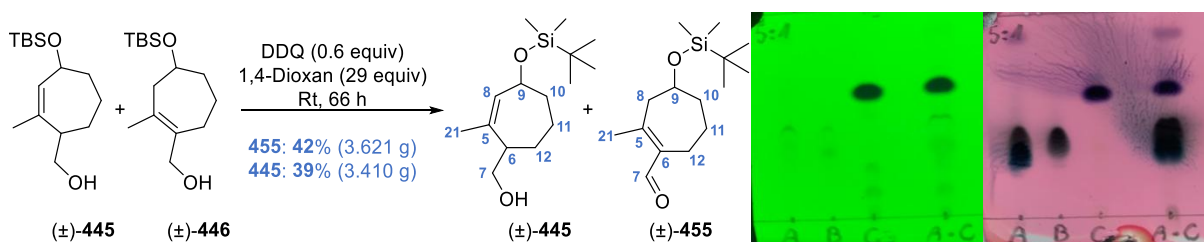
(±)-445: R_f: 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

(±)-446: R_f: 0.32 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = Eine genaue Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.65 (CH₃), –4.62 (CH₃), –4.57 (CH₃), –4.49 (CH₃), 18.37 (C), 18.39 (C), 21.3 (CH₃), 21.4 (CH₂), 23.6 (CH₂), 24.0 (CH₃), 25.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 31.0 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.6 (CH₂), 42.0 (CH₂), 45.8 (CH₂), 46.4 (CH), 47.1 (CH), 62.4 (CH₂), 64.3 (CH₂), 64.7 (CH₂), 69.1 (CH), 70.1 (CH), 71.6 (CH), 132.1 (C), 133.2 (CH), 135.5 (CH), 135.7 (C), 137.1 (C), 139.24 (C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3323 (w), 2927 (m), 2855 (m), 1462 (m), 1361 (m), 1251 (m), 1146 (w), 1070 (s), 1042 (s), 1005 (w), 941 (m), 909 (m), 834 (s), 772 (s), 666 (m), 576 (w), 503 (w).

α,β -ungesättigter Aldehyd ($\pm$)-453 und Homoallylalkohole ($\pm$)-445

ACHTUNG: 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) hydrolysiert in Gegenwart von Wasser unter Freisetzung von sehr giftiger Blausäure (HCN). Der Umgang mit dieser Chemikalie sollte in einem gut funktionierenden Abzug unter striktem Ausschluss von Wasser erfolgen.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde bei Raumtemperatur ein 1:1 Gemisch (NMR) der Doppelbindungsisomere ($\pm$)-445 und ($\pm$)-446 ($C_{15}H_{30}O_2Si$, 270.49 g/mol, 8.696 g (2×4.348 g), 32.15 mmol, 1 equiv) in 1,4-Dioxan ($C_4H_8O_2$, 88.11 g/mol, 1.03 g/mL, 80 mL, 82.4 g, 935.24 mmol, 29 equiv) vorgelegt. Anschließend wurde zu dieser klaren farblosen Lösung 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ, $C_8Cl_2N_2O_2$, 227.00 g/mol, 4.38 g, 19.29 mmol, 0.6 equiv) in einer Portion zugegeben. Die braune Suspension wurde dann bei Raumtemperatur für 66 h gerührt.

Die Reaktionssuspension wurde durch einen Celite® Pad (ca. 4 cm) filtriert und mit Diethylether (250 mL) gespült. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des schwarzbraunen öligen Rohprodukts durch zweifache, aufeinander folgende Säulenchromatographie (1. Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 100:1 zu 50:1 zu 10:1 und 2. Cyclohexan–Ethylacetat, 1:0 zu 100:1) lieferte den α,β -ungesättigten Aldehyd ($\pm$)-455 ($C_{15}H_{28}O_2Si$, 268.47 g/mol, 3.621 g, 13.49 mmol, 42%) als klares farbloses Öl, das bei Lagerung zum Feststoff erstarrte und den reinen reisolierten Homoallylalkohol ($\pm$)-445 ($C_{15}H_{30}O_2Si$, 270.49 g/mol, 3.41 g, 12.61 mmol, 39%) als klares farbloses Öl.

($\pm$)-455: R_f: 0.58 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

($\pm$)-455: 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.07 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.88 (s, 9H, TBS-CH₃), 1.18–1.27 (m, 1H, 11-CH₂), 1.61–1.70 (m, 1H, 11-CH₂), 1.74 (dddd, J = 13.6, 10.2, 8.5, 3.7 Hz, 1H, 10-CH₂), 1.95 (dddd, J = 13.9, 7.0, 3.6, 1.8 Hz, 1H, 10-CH₂), 2.22 (s, 3H, 21-CH₃) überlagert von 2.17–2.25 (m, 1H, 12-CH₂), 2.41 (dt, J = 13.4, 1.6 Hz, 1H, 8-CH₂), 2.55–2.63 (m, 1H, 12-CH₂), 2.74 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.70 (tdd, J = 8.5, 3.4, 1.6 Hz, 1H, 9-CH), 10.06 (s, 1H, 7-CH).

($\pm$)-455: ^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = –4.72 (TBS-CH₃), –4.63 (TBS-CH₃), 18.3 (TBS-C), 20.5 (21-CH₃), 23.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 26.0 (3×TBS-CH₃), 41.5 (10-CH₂), 47.8 (8-CH₂), 68.1 (9-CH), 140.4 (6-C), 157.6 (5-C), 190.0 (7-C).

($\pm$)-455: IR: ν [cm^{–1}] = 2928 (m), 2856 (m), 1667 (s), 1461 (m), 1374 (m), 1302 (m), 1253 (m), 1149 (m), 1077 (s), 1049 (m), 1077 (s), 1049 (m), 1006 (m), 941 (m), 888 (m), 834 (s), 772 (s), 726 (m), 668 (m).

($\pm$)-455: Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{28}O_2Si$: C, 67.1; H, 10.5; Gefunden: C, 66.8; H, 10.7.

($\pm$)-445: R_f: 0.36 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

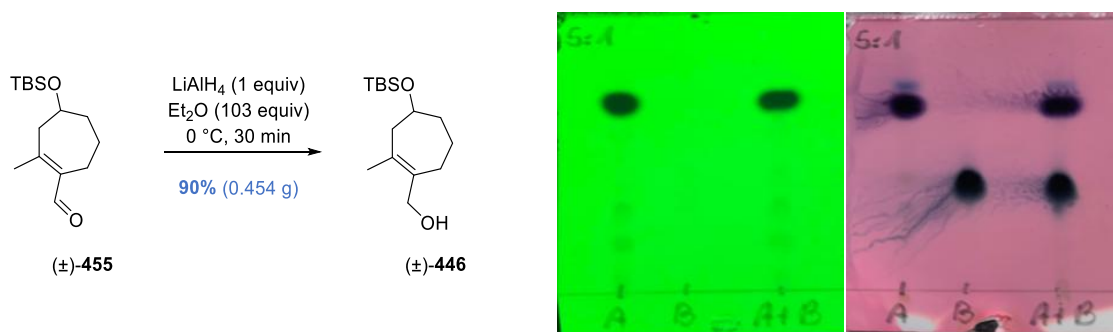
($\pm$)-445: 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.04–0.06 (m, 6H^{Haupt} + 6H^{Minder}, TBS-CH₃), 0.88 (s, 9H^{Haupt}, 3×TBS-CH₃), 0.89 (s, 9H^{Minder}, 3×TBS-CH₃), 1.48–1.73 (m, 8H), 1.74–1.76 (m, 3H^{Haupt} + 3H^{Minder}, 21-CH₃), 1.76–1.87 (m, 3H), 2.04–2.10 (m, 1H), 2.26–2.32 (m, 1H^{Haupt}, 6-CH), 2.33–2.38 (m, 1H^{Minder}, 6-CH), 3.66–3.74 (m, 2H^{Haupt} + 2H^{Minder}, 7-CH₂), 4.31–4.39 (m, 1H^{Haupt} + 1H^{Minder}, 9-CH), 5.50–5.51 (m, 1H^{Haupt}, 8-CH), 5.60–5.64 (m, 1H^{Minder}, 8-CH).

($\pm$)-445: ^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = –4.66 (TBS-CH₃^{Minder}), –4.65 (TBS-CH₃^{Haupt}), –4.57 (TBS-CH₃^{Minder}), –4.49 (TBS-CH₃^{Haupt}), 18.37 (TBS-C^{Minder}), 18.39 (TBS-C^{Haupt}), 21.4 (CH₂^{Haupt}), 23.6 (CH₂^{Minder}), 24.0 (CH₃^{Minder}), 26.02 (3×TBS-CH₃^{Minder}), 26.05 (3×TBS-CH₃^{Haupt}), 26.9 (CH₃^{Haupt}), 27.2

(CH₂^{Haupt}), 28.8 (CH₂^{Minder}), 36.6 (CH₂^{Minder}), 37.5 (CH₂^{Haupt}), 46.4 (6-CH^{Minder}), 47.1 (6-CH^{Haupt}), 62.4 (7-CH₂^{Haupt}), 64.7 (7-CH₂^{Minder}), 70.1 (9-CH^{Minder}), 71.6 (9-CH^{Haupt}), 133.2 (8-CH^{Minder}), 135.5 (8-CH^{Haupt}), 135.7 (5-C^{Haupt}), 139.2 (5-C^{Minder}).

(±)-**445**: IR: ν [cm⁻¹] = 3331 (w), 2927 (m), 2856 (m), 1471 (m), 1361 (m), 1251 (m), 1069 (s), 1039 (s), 939 (w), 912 (m), 880 (m), 834 (s), 772 (s), 666 (m), 577 (w), 502 (w).

(±)-**445**: Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₃₀O₂Si: C, 66.6; H, 10.2; Gefunden: C, 66.6; H, 11.3.

Allylalkohol (±)-446

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

In einem Einhalsrundkolben (50 mL) wurde unter Eisbadkühlung der Cycloheptancarbaldehyd (±)-455 ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$, 268.47 g/mol, 0.5 g, 1.86 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 20 mL, 14.26 g, 192.38 mmol, 103 equiv) gelöst. Zu dieser klaren hellgelben Lösung wurde dann festes Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , 37.95 g/mol, 71 mg, 1.87 mmol, 1 equiv) gegeben. Die resultierende Reaktionssuspension wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (ACHTUNG: Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 20 mL). Die resultierende Mischung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (4×50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Reinigung des hellgelben öligen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat; 1:0 zu 250:1 zu 100:1 zu 50:1 zu 10:1) lieferte den Allylalkohol (±)-446 ($\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 270.49 g/mol, 0.454 g, 1.68 mmol, 90%) als klares farbloses Öl.

Rf: 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: $39\text{--}40^\circ\text{C}$

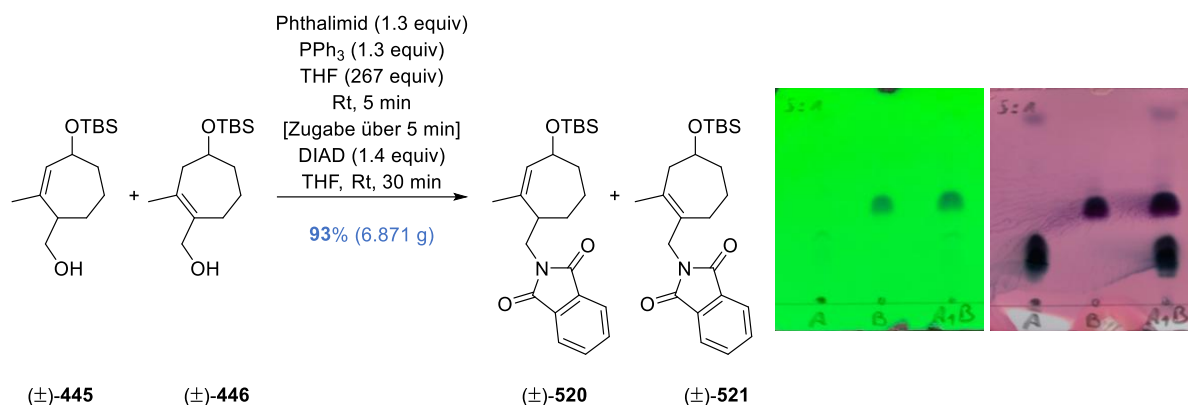
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.88 (s, 9H, TBS- CH_3), 1.19 (s, 1H, OH), 1.24–1.32 (m, 1H, 11- CH_2), 1.64 (dddd, $J = 13.3, 11.8, 9.6, 3.9$, 1H, 10- CH_2), 1.70–1.75 (m, 1H, 11- CH_2), 1.78 (s, 3H, 21- CH_3), 1.98–2.03 (m, 1H, 10- CH_2), 2.10 (dt, $J = 13.8, 1.9$ Hz, 1H, 8- CH_2), 2.16–2.24 (m, 2H, 12- CH_2), 2.59 (dd, $J = 13.8, 10.0$ Hz, 1H, 8- CH_2), 3.52 (tdd, $J = 9.8, 3.8, 1.8$ Hz, 1H, 9-CH), 4.10 (s, 2H, 7- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –4.65 (TBS- CH_3), –4.62 (TBS- CH_3), 18.4 (TBS-C), 21.3 (21- CH_3), 25.4 (11- CH_2), 26.0 (3×TBS- CH_3), 31.0 (12- CH_2), 42.0 (10- CH_2), 45.8 (8- CH_2), 64.3 (7- CH_2), 69.1 (9-CH), 132.1 (5-C), 137.1 (6-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3251 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1461 (m), 1375 (m), 1248 (m), 1145 (m), 1069 (s), 1045 (s), 1000 (m), 943 (m), 908 (m), 834 (s), 771 (s), 666 (m), 528 (m), 506 (m), 426 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 66.6; H, 11.2; Gefunden: C, 66.5; H, 11.2.

Gemisch der *N*-alkylierten Phthalimide (±)-520 und (±)-521



In einem 1 L Schlenkkolben wurde ein Gemisch der Doppelbindungsisomere ($\pm$)-**445** und ($\pm$)-**446** ($\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 270.49 g/mol, 5 g, 18.49 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 400 mL, 356 g, 4.94 mol, 267 equiv) vorgelegt. Anschließend wurde zu dieser klaren, farblosen Lösung bei Raumtemperatur Phthalimid ($\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$, 147.13 g/mol, 3.54 g, 24.03 mmol, 1.3 equiv) und Triphenylphosphin ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.29 g/mol, 6.30 g, 24.03 mmol, 1.3 equiv) gegeben. Zu dieser farblosen, trüben Lösung wurde dann Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 202.21 g/mol, 1.03 g/mL, 5.1 mL, 5.25 g, 25.98 mmol, 1.41 equiv) über einen Zeitraum von 5 Minuten getropft. Hierbei konnte zunächst eine komplette Entfärbung beobachtet werden. Nach der vollständigen Zugabe wurde die klare, goldgelbe Lösung für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 117).

Nach dieser Zeit erfolgte die Zugabe von Kieselgel (ca. 40 g) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zweifache aufeinanderfolgende säulenchromatographische Aufreinigung (1. Aufreinigung: Cyclohexan-Ethylacetat; 1:0 zu 100:1 zu 20:1 zu 5:1; 2. Aufreinigung: Cyclohexan-Ethylacetat; 1:0 zu 100:1 zu 50:1) lieferte die substituierten Phthalimide ($\pm$)-**520** und ($\pm$)-**521** ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$, 399.61 g/mol, 6.871 g, 17.19 mmol, 93%) als klares hellgelbes Öl.

R_f: 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Eine genaue Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR des Dreikomponentengemischs (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −4.63 (CH₃), −4.61 (CH₃), −4.54 (CH₃), −4.45 (CH₃), 18.3 (C), 18.4 (C), 21.2 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.1 (CH₂), 24.3 (CH₃), 24.9 (CH₂), 26.0 (CH₃), 26.06 (CH₃), 26.08 (CH₃), 26.98 (CH₃), 27.6 (CH₂), 27.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 36.4 (CH₂), 37.7 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.0 (CH₂), 41.9 (CH₂), 42.6 (CH), 43.0 (CH), 46.0 (CH₂), 68.9 (CH), 69.7 (CH), 71.8 (CH), 74.5 (CH), 123.3 (CH), 123.4 (CH), 131.9 (C), 132.2 (C), 132.25 (C), 132.28 (C), 133.6 (C), 133.7 (CH), 133.9 (CH), 133.99 (CH), 134.02 (CH), 134.1 (C), 134.2 (C), 135.4 (C), 136.2 (CH), 138.9 (C), 168.5 (C), 168.67 (C), 168.72 (C).

IR: ν [cm⁻¹] = 2927 (m), 2855 (m), 1773 (m), 1711 (s), 1468 (m), 1433 (m), 1393 (s), 1249 (m), 1068 (s), 954 (m), 907 (m), 834 (s), 773 (s), 713 (s), 625 (m), 530 (m).

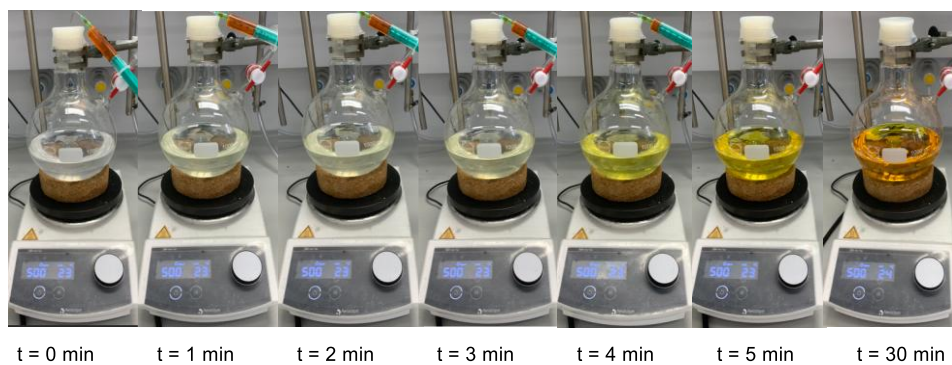
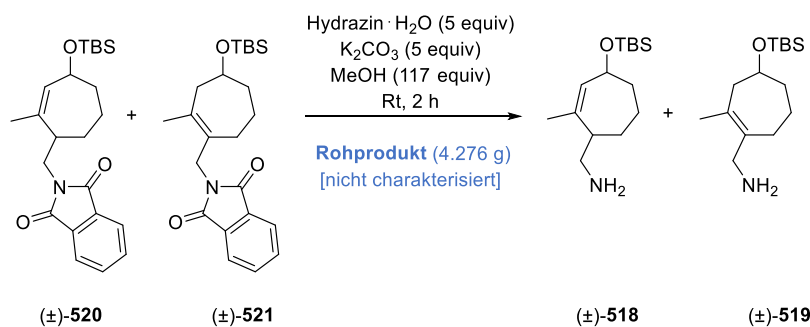


Abbildung 117: Farbverlauf während der Zugabe von DIAD.

Gemisch der primären Amine (±)-518 und (±)-519

ACHTUNG: Hydrazin steht im Verdacht, krebserregend zu sein und sollte nur in einem gut funktionierenden Abzug gehandelt werden. Der Einsatz angemessener Schutzkleidung wird dringend angeraten.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde das Gemisch der *N*-alkylierten Phthalimide (±)-520 und (±)-521 (C₂₃H₃₃NO₃Si, 399.61 g/mol, 6.33 g, 15.84 mmol, 1 equiv) in Methanol (CH₄O, 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 75 mL, 59.4 g, 1.85 mol, 117 equiv) gelöst. Zu dieser klaren hellgelben Lösung erfolgte dann die sequenzielle Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K₂CO₃, 138.20 g/mol, 11 g, 79.59 mmol, 5.02 equiv) und Hydrazin-Monohydrat (H₆N₂O, 50.06 g/mol, 1 g/mL, 4 mL, 4 g, 79.90 mmol, 5.04 equiv) gegeben und die resultierende gelb-weißliche Suspension für 1 Stunde gerührt (Abbildung 118).

Anschließend wurde die Reaktionssuspension mit Wasser (450 mL) und Dichlormethan (100 mL) in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit Dichlormethan (4x100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das trübe, ölige Rohprodukt wurde erneut in Dichlormethan (150 mL) aufgenommen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde wie zuvor beschrieben entfernt und das gelbe, harzige Rohprodukt am Feinvakuum getrocknet (ACHTUNG: Sehr starkes Aufschäumen) und ein Gemisch (4.275 g) der primären Amine (±)-518 und (±)-519 (C₁₅H₃₁NOSi, 269.50 g/mol) konnte als beiger, harziger Schaum erhalten werden. Dieses Rohproduktgemisch wurde ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Rf: entfällt

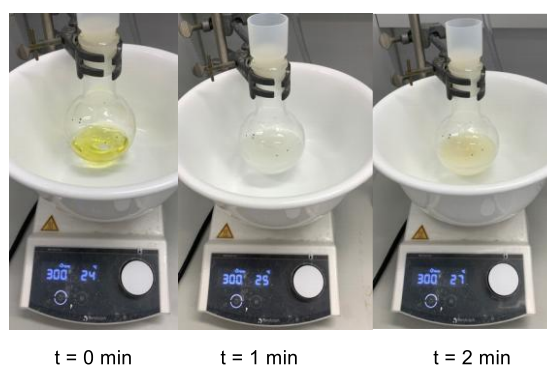
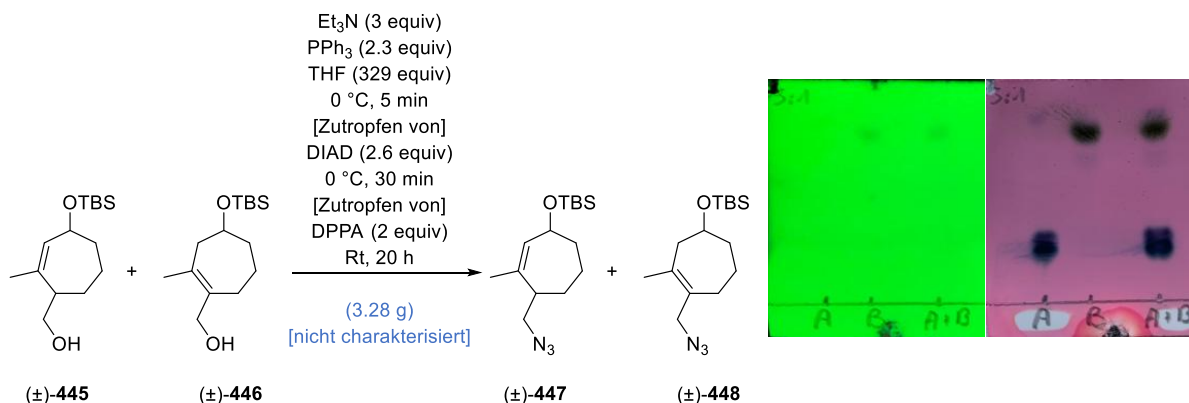


Abbildung 118: Farbverlauf der Reaktion.

Gemisch der Azide (±)-447 und (±)-448

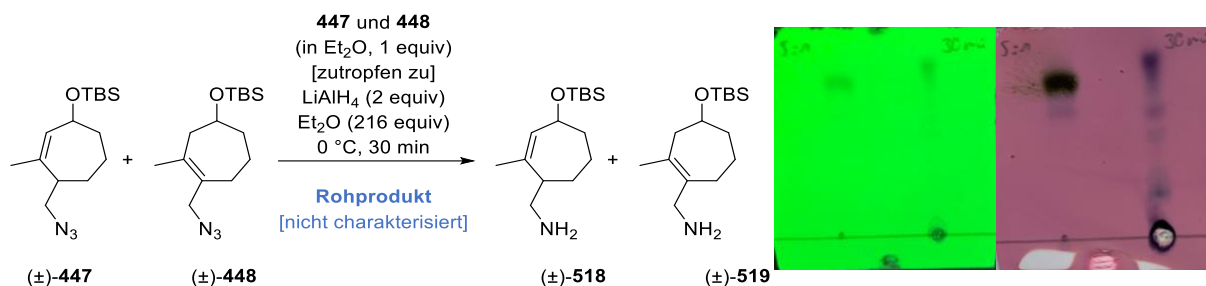


ACHTUNG: Diphenylazidophosphat (DPPA) kann in Gegenwart von Säuren giftige und hochexplosive Stickstoffwasserstoffsäure freisetzen. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass kein Dichlormethan mehr aus der vorherigen Reaktion vorhanden ist, um die Bildung von $\text{CH}_2(\text{N}_3)_2$ auszuschließen.²⁸⁵ Der Einsatz eines Explosionsschutzes während der Reaktion und der späteren Entfernung des Lösungsmittels ist dringend angeraten. Diphenylazidophosphat (DPPA)-haltige Abfälle sollten gesondert gesammelt, stets basisch gehalten und zeitnah entsorgt werden.

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde ein Dreikomponentengemisch der primären Alkohole (±)-445 und (±)-446 ($\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 270.49 g/mol, 4.054 g, 14.99 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 400 mL, 356 g, 4.94 mol, 329 equiv) vorgelegt. Die klare farblose Lösung wurde bei Raumtemperatur zunächst mit Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 6.2 mL, 4.5 g, 44.48 mmol, 2.97 equiv) und dann mit Triphenylphosphin ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.29 g/mol, 9.21 g, 35.11 mmol, 2.34 equiv) versetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Anschließend erfolgte das langsame Zutropfen von Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 202.21 g/mol, 1.03 g/mL, 7.6 mL, 7.83 g, 38.71 mmol, 2.58 equiv). Die resultierende klare orangene Lösung wurde bis zum vollständigen Verbrauch des Triphenylphosphins (30 Minuten) bei 0°C gerührt, wobei sich eine weißgelbe Suspension bildete. Anschließend wurde Diphenylazidophosphat (DPPA, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$, 275.2 g/mol, 1.27 g/mL, 6.4 mL, 8.13 g, 29.53 mmol, 1.97 equiv) tropfenweise bei 0°C zugegeben und die resultierende weiß-gelbe Reaktionssuspension für 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (500 mL) verdünnt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (5×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40°C , mit Explosionsschutz im Abzug) entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde dann in *n*-Pentan (150 mL) aufgenommen und mit gesättigter, wässriger K_2CO_3 -Lösung (300 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit *n*-Pentan (5×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40°C) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 1:0 zu 100:1) des Rückstands ermöglichte die Isolierung eines klaren farblosen Öls (3.28 g). Unter der Annahme, dass es sich beim Produkt-Öl um die Azide (±)-447 und (±)-448 ($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Osi}$, 281.48 g/mol) handelt, wurde auf die Charakterisierung dieses Gemischs verzichtet.

Rf: 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Gemisch der primären Amine (±)-518 und (±)-519

ACHTUNG: Lithiumaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser unter Bildung von Wasserstoff. Bei Kontakt mit Säuren kann es zu explosionsartigen Zersetzungen kommen.

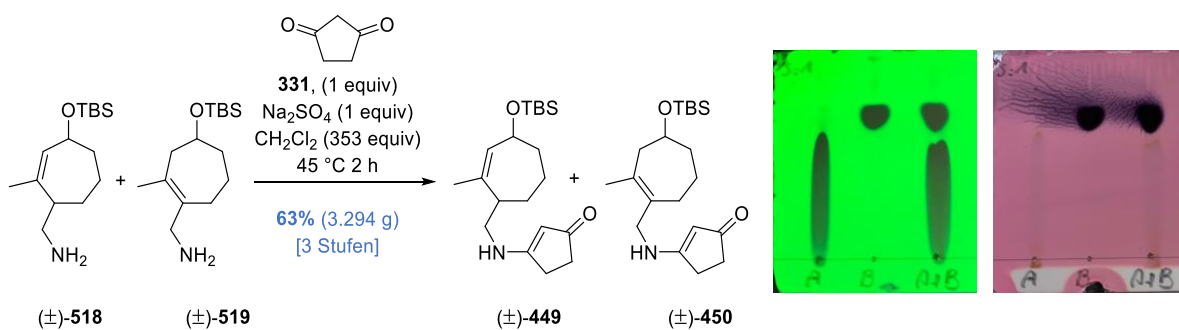
In einem Einhalsrundkolben (500 mL) mit Tropftrichter (50 mL, mit Druckausgleich) wurde unter Eisbadkühlung Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄, 37.95 g/mol, 0.843 g, 22.22 mmol, 2 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 200 mL, 142.6 g, 1.92 mol, 173 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung des Gemischs der Azide (±)-**447** und (±)-**448** (C₁₅H₂₉N₃Osi, 295.50 g/mol, 3.28 g, 11.10 mmol, 1 equiv) in Diethylether (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 45 mL, 32.1 g, 433 mmol, 39 equiv) über einen Zeitraum von 30 Minuten zur eiskalten hellgrauen Suspension. Der Tropftrichter wurde anschließend mit weiterem Diethylether (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.713 g/mL, 5 mL, 3.56 g, 48.1 mmol, 4.33 equiv) gespült. Die resultierende Reaktionssuspension wurde für 30 min bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte unter Eisbadkühlung die Zugabe (**ACHTUNG:** Zunächst tropfenweise, bis keine heftige Gasentwicklung mehr zu beobachten war!) einer gesättigten wässrigen Lösung des Rochelle Salzes (KNaC₄H₄O₆•4H₂O, 250 mL). Die resultierende Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das Gemisch der primären Amine (±)-**518** und (±)-**519** (C₁₅H₃₁NOSi, 269.50 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz 2.99 g, 11.10 mmol) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne weitere Aufreinigung unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes.

Rf: Basislinie (Cyclohexan–Ethylacetat; 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Es wurden keine analytischen Daten erhoben.

Gemisch der vinylogenen Amide (±)-449 und (±)-450

ACHTUNG: Das verwendete Cyclopentan-1,3-dion **331** wurde von dem Hersteller „Fluorochem“ bezogen. Jede Charge sollte vor Gebrauch in einem „Testansatz“ auf seine Tauglichkeit hin getestet werden, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen und deutlichen Ausbeuteverlusten kommen kann.

In einem Einhalsrundkolben (500 mL), ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurden Cyclopentan-1,3-dion (C₅H₆O₂, 98.1 g/mol, 1.089 g, 11.1 mmol, 1 equiv) und Natriumsulfat (Na₂SO₄, 142.04 g/mol, 1.582 g, 11.14 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 250 mL, 332.5 g, 3.92 mol, 353 equiv) suspendiert. Zu diesem braunen Reaktionsgemisch erfolgte dann die Zugabe des zuvor als Rohprodukt erhaltenen Gemischs der primären Amine (±)-**518** und (±)-**519** (C₁₁H₁₉NO₂, 269.50 g/mol, 2.99 g, 11.10 mmol, 1 equiv). Die resultierende dunkelbraune Reaktionssuspension wurde bei 45 °C für 5 h gerührt.

Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe einer gesättigten wässrigen K₂CO₃-Lösung (250 mL). Das zweiphasige Gemisch wurde mit Dichlormethan in einen Scheidetrichter (2 L) überführt und mit VE-Wasser (250 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4×200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des dunkelbraunen hochviskosen harzigen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat–Methanol: 1:0 zu 100:1 zu 50:1) lieferte das Gemisch der vinylogenen Amide (±)-**449** und (±)-**450** (C₂₀H₃₅NO₂Si, 349.59 g/mol, 3.294 g, 9.42 mmol, 63%, 3 Stufen) ausgehend von dem Dreikomponentengemisch der primären Alkohole (±)-**445** und (±)-**446** als beigen harzigen Schaum.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10⁻² mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

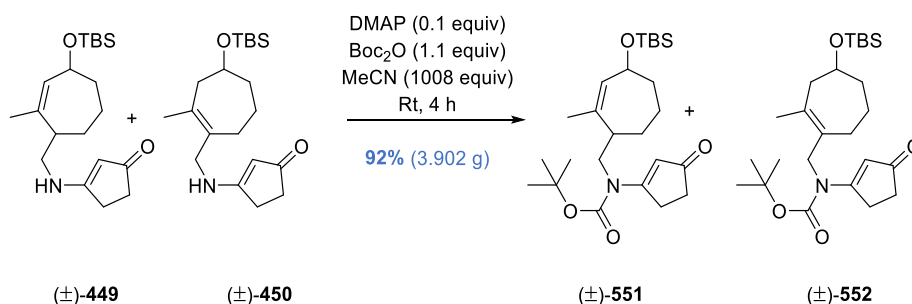
Rf: 0.68 (Ethylacetat–Methanol, 5:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Eine genaue Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR des Dreikomponentengemischs (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.70 (CH₃), -4.67 (CH₃), -4.65 (CH₃), -4.52 (CH₃), -4.49 (CH₃), 18.28 (C), 18.30 (C), 21.2 (CH₂), 21.7 (CH₃), 22.4 (CH₂), 24.3 (CH₃), 24.7 (CH₂), 25.96 (CH₃), 26.00 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.7 (CH₂), 28.26 (CH₂), 28.30 (CH₂), 28.5 (CH₂), 31.5 (CH₂), 33.75 (CH₂), 33.78 (CH₂), 33.82 (CH₂), 36.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 41.6 (CH₂), 42.4 (CH), 43.1 (CH), 45.1 (CH₂), 45.4 (CH₂), 47.2 (CH₂), 48.5 (CH₂), 68.6 (CH), 69.5 (CH), 71.4 (CH), 99.22 (CH), 99.23 (CH), 99.4 (CH), 132.5 (C), 133.45 (C), 133.53 (CH), 135.7 (C), 135.8 (CH), 138.9 (C), 176.50 (C), 176.52 (C), 176.7 (C), 204.5 (C), 204.6 (C).

IR des Gemischs: ν [cm⁻¹] = 3241 (m), 3056 (m), 2926 (m), 2855 (m), 1652 (m), 1556 (s), 1462 (m), 1437 (m), 1360 (m), 1316 (m), 1251 (m), 1188 (m), 1062 (s), 1005 (m), 969 (m), 941 (m), 913 (m), 834 (s), 772 (s), 667 (m), 625 (m), 573 (m), 509 (m).

Elementaranalyse des Dreikomponentengemischs berechnet für $C_{20}H_{35}NO_2Si$: C, 68.7; H, 10.1; N, 4.0
Gefunden: C, 68.4; H, 10.2; N, 4.0.

Gemisch der vinylogen Amide (±)-451 und (±)-455

In einem Einhalsrundkolben (1 L) wurde bei Raumtemperatur ein Gemisch der vinylogen Amide (±)-449 und (±)-450 (C₂₀H₃₅NO₂Si, 349.59 g/mol, 3.294 g, 9.42 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 500 mL, 390 g, 9.5 mol, 1008 equiv) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden aufeinander folgend 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 0.116 g, 0.949 mmol, 0.1 equiv) und Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O, C₁₀H₁₈O₅, 218.25 g/mol, 1.02 g/mL, 2.2 mL, 2.24 g, 10.28 mmol, 1.09 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über einen Zeitraum von 4 h bei Raumtemperatur gerührt in welchem eine Intensivierung der Farbe zu einem Rotbraun zu beobachten war.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des rotbraunen harzigen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1) ergab das Gemisch der vinylogen Imid (±)-551 und (±)-552 (C₂₆H₄₃NO₄Si, 449.71 g/mol, 3.902 g, 8.68 mmol, 92%) als rotbraunes hochviskoses Harz.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10⁻² mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

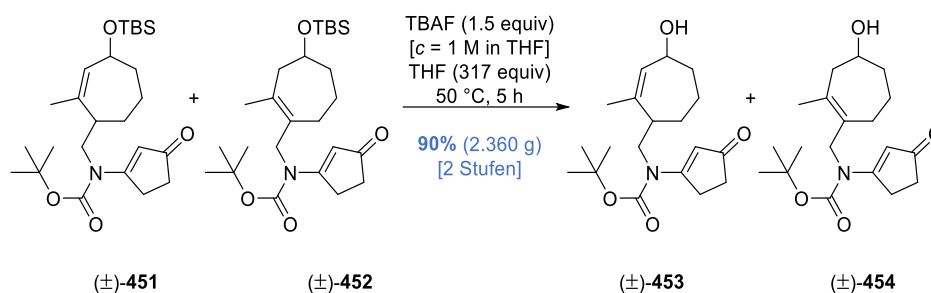
0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Eine genaue Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.63 (CH₃), -4.58 (CH₃), -4.43 (CH₃), -4.37 (CH₃), 18.28 (C), 18.34 (C), 18.39 (C), 21.12 (CH₃), 21.78 (CH₂), 23.09 (CH₂), 24.42 (CH₂), 24.64 (CH₃), 26.01 (CH₃), 26.09 (CH₃), 27.27 (CH₂), 27.48 (CH₃), 28.17 (CH₃), 28.20 (CH₃), 28.61 (CH₂), 28.69 (CH₂), 30.88 (CH₂), 31.11 (CH₂), 31.13 (CH₂), 34.51 (CH₂), 34.60 (CH₂), 36.29 (CH₂), 37.52 (CH₂), 41.70 (CH), 41.76 (CH₂), 42.00 (CH), 45.94 (CH₂), 49.51 (CH₂), 50.41 (CH₂), 51.25 (CH₂), 68.73 (CH), 69.93 (CH), 71.88 (CH), 83.58 (C), 83.67 (C), 83.84 (C), 113.01 (CH), 113.22 (CH), 130.77 (C), 132.28 (C), 134.12 (CH), 135.41 (C), 136.38 (CH), 138.55 (C), 152.23 (C), 152.31 (C), 152.63 (C), 173.23 (C), 173.96 (C), 174.00 (C), 206.46 (C), 206.64 (C), 206.76 (C). =57/78C

IR: ν [cm⁻¹] = 2928 (m), 2855 (m), 2359 (w), 1728 (m), 1682 (s), 1568 (s), 1439 (m), 1413 (m), 1368 (s), 1292 (m), 1237 (s), 1191 (m), 1143 (s), 1066 (s), 1006 (m), 984 (m), 938 (m), 834 (s), 773 (s), 667 (m), 633 (m), 576 (w), 510 (m), 459 (w).

Elementaranalyse des Dreikomponentengemischs berechnet für C₂₆H₄₃NO₄Si: C, 66.8; H, 9.6; N, 3.1
Gefunden: C, 66.9; H, 10.0; N, 3.0.

Gemisch der sekundären Alkohole (±)-453 und (±)-454

In einem Einhalsrundkolben (500 mL) wurde das Gemisch der vinylogenen Imide (±)-451 und (±)-452 ($C_{25}H_{43}NO_4Si$, 449.71 g/mol, 3.498 g, 7.78 mmol, 1 equiv) in Tetrahydrofuran (THF, C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 200 mL, 178 g, 2.47 mol, 317 equiv) gelöst. Zu dieser klaren orangenen Lösung wurde dann eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, $C_{16}H_{36}FN$, 261.47 g/mol, 1 M in THF, 11.6 mL, entspricht rechnerisch 3.03 g TBAF, 11.60 mmol, 1.49 equiv) gegeben und die Reaktionslösung wurde bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 5 h gerührt.

Die braune Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur mit Silikagel (ca. 6 gehäufte Löffel) versetzt und die Lösungsmittel wurden am Reaktionsverdampfer (300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das so erhaltene Pulver wurde direkt auf eine Silikagel-Säule geladen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 1:1 zu 0:1) lieferte das Gemisch der sekundären Alkohole (±)-453 und (±)-454 ($C_{19}H_{29}NO_4$, 335.44 g/mol, 2.360 g, 7.04 mmol, 90%) als braunes hochviskoses Harz.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

0.23 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

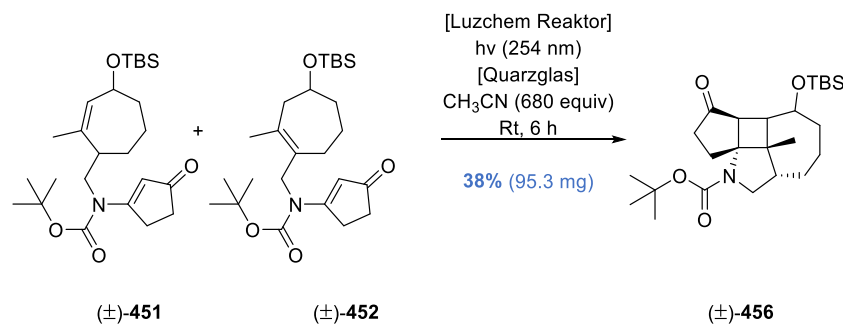
0.34 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): Eine genaue Auswertung des 1H -NMR-Spektrums des Dreikomponentengemischs wurde nicht durchgeführt. Das zugehörige Spektrum inklusive charakteristischer hervorgehobener Signale ist im Spektrenanhang abgebildet.

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.19 (CH_2), 21.19 (CH_3), 21.83 (CH_2), 23.80 (CH_2), 25.94 (CH_3), 27.44 (CH_2), 27.64 (CH_3), 28.07 (CH_3), 28.14 (CH_3), 28.18 (CH_3), 28.91 (CH_2), 29.28 (CH_2), 30.95 (CH_2), 31.05 (CH_2), 31.22 (CH_2), 33.14 (CH_2), 34.56 (CH_2), 34.58 (CH_2), 34.62 (CH_2), 35.42 (CH_2), 37.35 (CH_2), 41.11 (CH_2), 41.16 (CH), 41.75 (CH), 45.05 (CH_2), 49.67 (CH_2), 50.51 (CH_2), **51.70** (CH), 52.16 (CH_2), 67.84 (CH), 68.49 (CH), 71.06 (CH), 83.72 (C), 83.86 (C), 84.07 (C), 112.65 (CH), 113.12 (CH), 113.21 (CH), 130.50 (C), 131.90 (CH), 132.59 (C), 135.04 (CH), 136.42 (C), 140.94 (C), 152.09 (C), 152.44 (C), 152.57 (C), 173.47 (C), 173.73 (C), 174.05 (C), 206.68 (C), 206.77 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 3401 (w), 2925 (m), 2854 (m), 1726 (s), 1667 (s), 1560 (s), 1437 (m), 1412 (m), 1367 (s), 1295 (m), 1236 (s), 1194 (s), 1139 (s), 1058 (m), 985 (m), 922 (m), 891 (m), 848 (s), 769 (m), 704 (m), 637 (m), 604 (m), 512 (m), 460 (m).

HRMS (ESI) des Dreikomponentengemischs: $[M+Na]^+$ berechnet für $[C_{19}H_{29}NNaO_4]^+$: 358.1989; gefunden: 358.1985.

Gemisch der diastereomeren silylierten γ -Hydroxyketone ($\pm$)-456

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In einem Quarztube (50 mL) wurden bei Raumtemperatur die vinylogenen Imide ($\pm$)-451 und ($\pm$)-452 ($\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$, 449.71 g/mol, 251.3 mg, 0.559 mmol, 1 equiv) in entgastem ($4\times\text{Freeze-Pump-Thaw}$) Acetonitril ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 20 mL, 15.6 g, 380 mmol, 680 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare braune Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 6 h in einem Photoreaktor bestrahlt (LCZ-Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

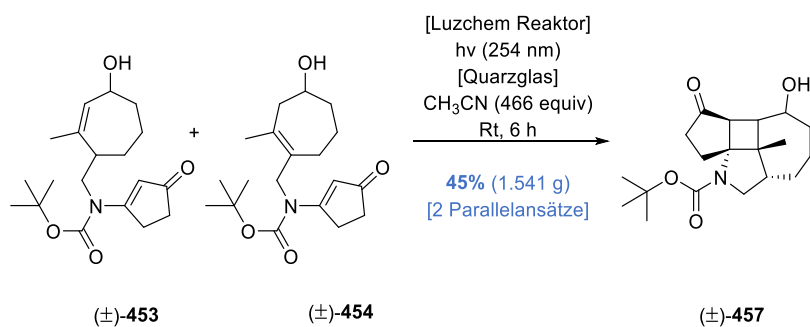
Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar, 40 °C zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das rotbraune harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das Gemisch der diastereomeren silylierten γ -Hydroxyketone ($\pm$)-456 ($\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$, 449.71 g/mol, 95.3 mg, 0.212 mmol, 38%) als gelbes Harz isoliert.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen des harzigen Produkts.

0.83 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

IR: ν [cm^{-1}] = 2928 (m), 2856 (m), 1734 (m), 1692 (s), 1456 (m), 1364 (s), 1251 (m), 1167 (s), 1119 (m), 1068 (s), 1005 (m), 940 (m), 907 (m), 834 (s), 773 (s), 736 (m), 702 (m), 665 (m), 463 (w).

A: HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NNaO}_4\text{Si}]^+$: 472.2854; gefunden: 472.2852.

Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone ($\pm$)-457

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In zwei Schlenkkolben aus Quarzglas (2×250 mL) wurde bei Raumtemperatur das Gemisch der vinylgen Imide ($\pm$)-453 und ($\pm$)-454 ($C_{19}H_{29}NO_4$, 335.44 g/mol, 3.418 g [2×1.709 g], 10.19 mmol, 1 equiv) in entgastem (3×*Freeze-Pump-Thaw*) Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 250 mL, [2×125 mL], 195 g, 4.75 mol, 466 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare braune Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 6 h in zwei baugleichen Photoreaktoren getrennt voneinander bestrahlt (2×LCZ-Photoreaktor; je 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

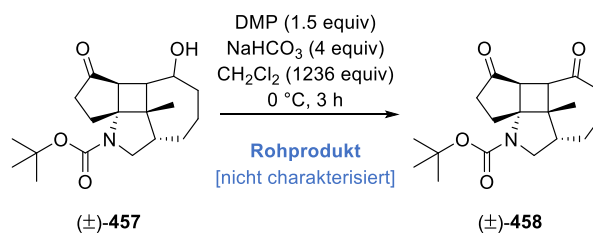
Die Lösungsmittel der beiden vereinten Ansätze wurden unter vermindertem Druck (280 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Das rotbraune harzige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1 zu 0:1) gereinigt und das Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone ($\pm$)-457 ($C_{19}H_{29}NO_4$, 335.44 g/mol, 1.541 g, 4.59 mmol, 45%) als beiger Schaum isoliert werden.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung der gereinigten Produkte am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) führte zu einem starken Aufschäumen der harzigen Produkte, bevor diese fest wurden.

Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

0.68 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $[C_{19}H_{29}NNaO]^+$: 358.1989; gefunden: 358.1984.

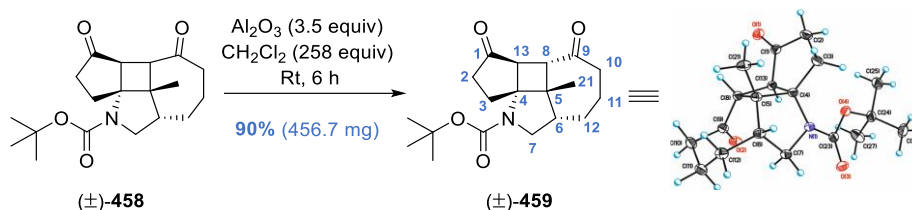
Gemisch der diastereomeren 1,4-Diketone (±)-458

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde ein Gemisch der diastereomeren γ -Hydroxyketone (±)-**457** (C₁₈H₂₇NO₄, 321.42 g/mol, 0.510 g, 1.52 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH₂Cl₂, 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 120 mL, 159.6 g, 1.88 mol, 1236 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte bei 0 °C die sequenzielle Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃, 84.01 g/mol, 0.512 g, 6.1 mmol, 4 equiv) und Dess–Martin Periodinan (DMP, C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 0.969 g, 2.28 mmol, 1.5 equiv). Die resultierende weiße Suspension wurde für 2 h bei 0 °C gerührt.

Anschließend erfolgte bei 0 °C die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung (120 mL). Das trübe Gemisch wurde für 15 Minuten gerührt. Die Phasen dieses nun klaren Gemischs wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung (2×80 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) lieferte ein Rohproduktgemisch (568.4 mg) der beiden diastereomeren 1,4-Diketone (±)-**458** (C₁₈H₂₅NO₄, 319.40 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 0.507 mg, 1.52 mmol) als weißen semikristallinen Feststoff.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Charakterisierung unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

R_f: entfällt

1,4-Diketon (±)-459

In einem Einhalsrundkolben (50 mL) wurde das Rohproduktgemisch der beiden diastereomeren 1,4-Diketone (±)-**458** ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 319.40 g/mol, 507 mg, 1.52 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (CH_2Cl_2 , 84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 25 mL, 33.25 g, 392 mmol, 258 equiv) gelöst. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem basischen Aluminiumoxid (Al_2O_3 , 101.96 g/mol, 545.6 mg, 5.35 mmol, 3.52 equiv). Die resultierende Suspension wurde dann für 6 h gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionssuspension über einer Fritte filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingengt. Das weiße kristalline Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 1:1) gereinigt und das 1,4-Diketon (±)-**459** ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 319.40 g/mol, 456.7 mg, 1.37 mmol, 90%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Rf: 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

Schmelzpunkt: 157–158 °C

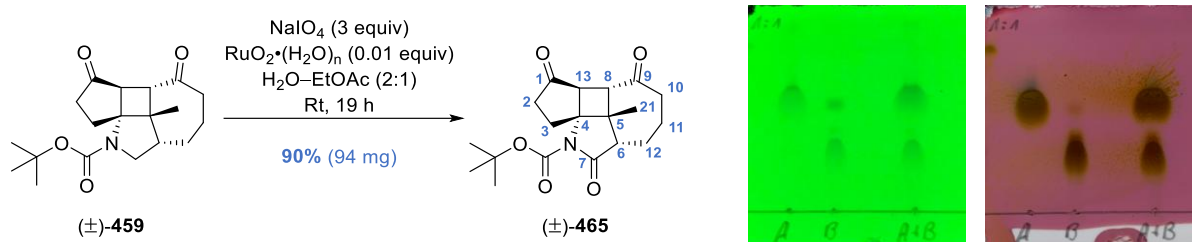
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.33 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.63 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.72– 1.80 (m, 2H), 1.88– 1.95 (m, 1H), 1.95– 2.07 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 11.2, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 2.37 (td, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.40–2.52 (m, 1H), 2.55–2.61 (m, 1H), 2.63–2.93 (m, 3H)²⁹⁴, 3.03–3.34 (m, 2H), 3.46 (s, 1H). Anmerkung: Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet auf das Vorhandensein von Rotameren hin. Einige Signale weisen eine starke Verbreiterung auf.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.4 (CH_2), 23.5 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.9 (CH_2), 28.6 (Boc- CH_3), 39.7 ($2\times\text{CH}_2$), 43.8 (CH_2), 45.2 (CH), 50.1 (CH_2), 50.6 (CH_2), 51.6 (C), 56.0 (CH), 69.7 (C), 70.8 (C). Anmerkung: Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum deutet auf das Vorhandensein von Rotameren hin, weshalb die Anzahl der C-Atome nicht mit jener der Summenformel übereinstimmt.

IR: ν [cm^{-1}] = 2968 (w), 2932 (w), 1732 (m), 1690 (m), 1477 (w), 1458 (w), 1445 (w), 1393 (m), 1371 (m), 1351 (m), 1323 (m), 1161 (m), 1141 (m), 1116 (m), 1102 (m), 1018 (m), 959 (w), 924 (w), 870 (m), 775 (m), 607 (w), 551 (m), 522 (w), 456 (w).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 68.4; H, 8.2; N, 4.2; Gefunden: C, 68.4; H, 8.1; N, 4.2.

²⁹⁴ Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Integralwert von 2.43 Protonen an. Die Angabe von 3 Protonen wurde in Kombination mit dem zugehörigen HSQC-Experiment getroffen.

Tetracyclisches Imid ($\pm$)-465²⁹⁵

ACHTUNG: Ruthenium(VIII)oxid ist ein sehr starkes Oxidationsmittel, welches bereits bei einer Temperatur von 40 °C siedet. Jeglicher Kontakt sollte strikt vermieden werden.

In einem Einhalsrundkolben (10 mL) wurde bei Raumtemperatur Natriumperiodat (NaIO_4 , 213.89 g/mol, 0.194 g, 0.907 mmol, 3.02 equiv) und Ruthenium(IV)oxid-Hydrat ($\text{RuO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$ mit >54% m/m Ru, RuO_2 , 133.07 g/mol, 1 mg, 0.08 mmol (rechnerisch bezogen auf wasserfreies RuO_2), 0.03 equiv) in Wasser (H_2O , 18.02 g/mol, 0.998 g/mL, 5 mL, 4.99 g, 276.99 mol, 924 equiv) gelöst. Zu dieser klaren hellgelben Lösung wurde dann bei Raumtemperatur eine klare farblose Lösung des tricyclischen Carbamats ($\pm$)-459 ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 333.43 g/mol, 0.1 g, 0.300 mmol, 1 equiv) in Ethylacetat ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 2.5 mL, 2.23 g, 25.37 mmol, 85 equiv) gegeben. Die Reaktionssuspension wurde für 20.5 h gerührt. Im Verlauf der Reaktion kam es oberhalb des Lösungsmittelpiegels zur Bildung einer Abscheidung an der Glaswand (vermutlich metallischer Rutheniumspiegel), die durch gelegentliches manuelles Schwenken des Reaktionskolbens wieder in Lösung gebracht wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen wurden separiert. Innerhalb kurzer Zeit kommt es in der organischen Phase zur Bildung eines sehr feinen schwarzen Niederschlags. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5×5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Filtration der getrockneten organischen Phase über einem Celite® Pad (ca. 2 cm) lieferte eine klare schwach gelbe Lösung. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (180 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des kristallinen gräulichen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1) ergab das tetracyclische Imid ($\pm$)-465 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, 347.17 g/mol, 94 mg, 0.271 mmol, 90%) als weißen kristallinen Feststoff.

Rf: 0.63 (Ethylacetat; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.41 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.61–1.73 (m, 2H), 1.76–1.85 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 14.2, 9.9, 6.0 Hz, 1H), 2.31–2.46 (m, 3H), 2.52 (dddd, J = 19.4, 9.8, 5.8, 1.1 Hz, 1H), 2.58–2.63 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 5.0, 3.3 Hz, 1H), 2.88 (dddd, J = 19.3, 13.3, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.65–3.66 (m, 1H).

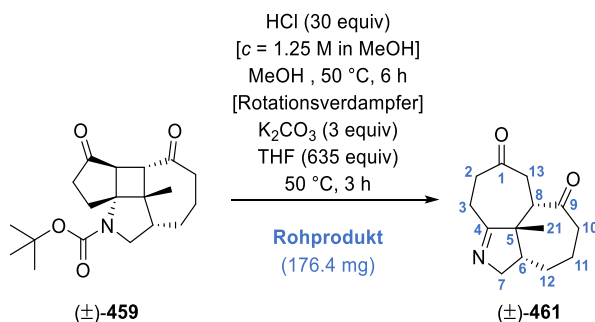
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.7 (CH_2), 23.1 (CH_3), 23.8 (CH_2), 24.0 (CH_2), 28.3 ($3 \times \text{CH}_3$), 40.0 (CH_2), 43.9 (C oder CH_2), 44.1 (C oder CH_2), 46.6 (CH), 50.9 (CH), 57.2 (CH), 68.9 (C), 84.0 (C), 149.3 (C), 172.4 (C), 205.8 (C), 217.5 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2966 (w), 2927 (w), 2361 (w), 1773 (m), 1731 (m), 1698 (m), 1455 (m), 1394 (w), 1366 (m), 1327 (m), 1296 (m), 1256 (m), 1242 (m), 1154 (m), 1112 (m), 1057 (m), 1044 (w), 1019 (m), 998 (m), 968 (m), 939 (m), 870 (m), 846 (w), 777 (m), 766 (m), 656 (w), 543 (m), 513 (w), 452 (w), 412 (w).

Elementaranalyse des Gemischs berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 65.7; H, 7.3; N, 4.0 Gefunden: C, 65.5; H, 7.4; N, 4.0.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

²⁹⁵ DC-Fotos wurden aus NMR-Probe, die mehrere Tage stand, angefertigt.

Tricyclisches Imin ($\pm$)-**461**

In einem Einhalsrundkolben (100 mL) wurde das 1,4-Diketon ($\pm$)-**459** ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 333.43 g/mol, 0.401 g, 1.2 mmol, 1 equiv) in methanolischer Salzsäure (HCl, 36.46 g/mol, 1.25 M in MeOH, 60 mL, 75 mmol, rechnerisch bezogen auf Methanol freie HCl, 62 equiv) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin bei 50 °C für 6 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (350 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Dies lieferte das vermeintliche Hydrochlorid **457** ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$, 269.77 g/mol) als braunen Feststoff und wurde unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Dieses Rohprodukt **457** wurde dann in Tetrahydrofuran (THF, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 50 mL, 44.5 g, 617.14 mol, 635 equiv) aufgenommen und festes Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.20 g/mol, 401.8 mg, 2.91 mmol, 2.99 equiv) zugegeben. Die Reaktionssuspension wurde dann für 3 h bei 50 °C gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Der braune Rückstand wurde dann in wässriger gesättigten K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit Dichlormethan (5×25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Das Imin ($\pm$)-**461** ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 233.31 g/mol, 176.4 mg) konnte als hellbrauner Feststoff als Rohprodukt erhalten werden.

R_f: 0.37 (Ethylacetat–Methanol, 3:1; Anisaldehyd-Anfärbereagenz)

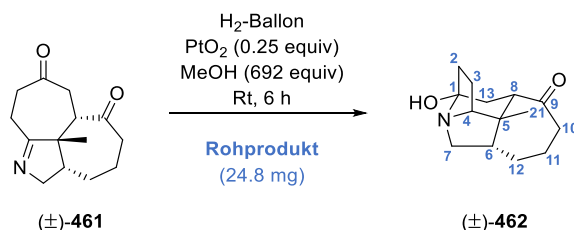
Das so erhaltene Rohprodukt wurde unter der Annahme eines quantitativen Umsatzes in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (Rohprodukt) (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.33 (s, 3H), 1.68–1.78 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 2H), 2.36–2.44 (m, 1H), 2.43–2.49 (m, 2H), 2.50–2.63 (m, 3H), 2.66 (dt, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.91 (dd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.84 (ddd, $J = 16.1, 8.9, 1.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Rohprodukt) (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.8 (CH_2), 25.87 (CH_2), 25.90 (CH_2), 26.4 (CH_3), 40.7 (CH_2), 43.1 (CH_2), 43.7 (CH_2), 49.0 (CH), 54.86 (CH), 54.97 (C), 61.3 (CH_2), 178.7 (C), 210.18 (C), 210.51 (C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2943 (m), 2912 (m), 2359 (w), 1771 (m), 1685 (s), 1641 (m), 1457 (m), 1440 (m), 1416 (m), 1404 (m), 1365 (m), 1313 (m), 1283 (m), 1261 (m), 1187 (m), 1159 (m), 1129 (m), 1063 (m), 1036 (m), 1011 (m), 996 (m), 977 (m), 929 (m), 892 (m), 868 (m), 834 (m), 798 (w), 762 (w), 743 (w), 698 (w), 667 (w), 635 (w), 611 (w), 587 (w), 549 (w), 523 (m), 510 (m), 495 (m), 460 (w).

HRMS (ESI) des Rohprodukts: $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: 234.1489; gefunden: 234.1494.

Polycyclisches Halbaminal ($\pm$)-462

ACHTUNG: Platin(IV)oxid ist in Gegenwart von Lösungsmitteln selbstentzündlich. Der aus der Vorschrift resultierende Filterkuchen wurde in Wasser aufgenommen und im wässrigen Schwermetallabfall entsorgt. Wasserstoff bildet mit Luftsauerstoff explosive Gemische und sollte fernab von jeglichen Zündquellen und nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

ACHTUNG: Der Einsatz von entgastem Methanol (30 Minuten Argon durchleiten) ist für die Reproduzierbarkeit dieser Reaktion unabdingbar.

In einem Einhalsrundkolben (10 mL) wurde das Rohprodukt Imin ($\pm$)-461 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 233.31 g/mol, 25 mg, 0.107 mmol, 1 equiv) in entgastem Methanol (CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 3 mL, 2.38 g, 74.15 mmol, 692 equiv) gelöst. Zu dieser Lösung wurde dann Platin(IV)oxid (PtO_2 , 227.08 g/mol, 6.2 mg, 0.027 mmol, 0.25 equiv) gegeben. Anschließend wurde ein mit Wasserstoffgas gefüllter Ballon über eine Spritzenkanüle mit dem Reaktionsgefäß verbunden. Das Wasserstoffgas aus dem Ballon wurde über einen Zeitraum von 6 h bei Raumtemperatur durch die Reaktionssuspension „geblubbert“. Durch die Zugabe des Wasserstoffs resultierte eine schwarze Reaktionssuspension.

Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten mit Argon gespült. Ohne das Durchleiten von Argon kann es bei der Überführung der Reaktionssuspension zur Selbstentzündung kommen. Anschließend wurde das Rohprodukt durch eine Glaspipette (Watte und ca. 2 cm Celite®) filtriert und mit Ethylacetat (10 mL) sowie Dichlormethan (5 mL) gespült. Der Platin-haltige Filterkuchen wurde sofort in Wasser aufgenommen und entsorgt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (750 mbar zu 300 mbar zu 15 mbar, 40 °C) eingengt und anschließend am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, Rt) getrocknet. Das als Rohprodukt (24.8 mg) erhaltene polycyclische Aminal ($\pm$)-462 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 235.33 g/mol, rechnerisch bezogen auf vollständigen Umsatz, 25 mg, 0.107 mmol) konnte als orangegelbes Harz erhalten werden und wurde unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes in der nachfolgenden N-Alkylierung eingesetzt.

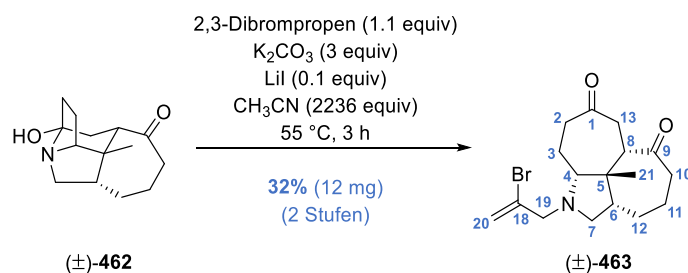
Rf: 0.09 (Ethylacetat–Methanol, 3:1; Ninhydrin-Anfärbereagenz)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (s, 3H, 21- CH_3), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.62–1.70 (m, 1H), 1.76 (dddd, J = 15.1, 12.5, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.92–2.00 (m, 3H), 2.12–2.24 (m, 3H), 2.40–2.48 (m, 1H), 2.60–2.66 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.1 (CH_2), 18.8 (CH_2), 19.9 (CH_3), 26.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 43.0 (5-C), 43.8 (CH_2), 47.1 (7- CH_2), 48.6 (6-CH), 55.7 (8-CH), 73.1 (4-CH), 92.6 (1-C), 213.1 (9-C).

Die Umsetzung dieses Produkts erfolgte ohne weitere Aufreinigung unter der Annahme eines vollständigen Umsatzes.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

N-alkyliertes ACD-tricyclisches 1,4-Diketon (±)-463

ACHTUNG: Allylhalogenide stehen unter dem Verdacht, krebserregend zu sein und sollten nur in gut belüfteten Abzügen gehandhabt werden.

In einem Einhalsrundkolben (20 mL) wurde das Halbamin (±)-**462** (C₁₄H₂₁NO₂, 235.33 g/mol, 20 mg, 0.085 mmol, 1 equiv) in Acetonitril (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 10 mL, 7.8 g, 190 mmol, 2236 equiv) suspendiert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur die Zugabe von festem Kaliumcarbonat (K₂CO₃, 138.2 g/mol, 24.6 mg, 0.178 mmol, 2.09 equiv), festem Natriumiodid (NaI, 149.89 g/mol, 1.4 mg, 0.09 mmol, 0.11 equiv) und 2,3-Dibrompropen (C₃H₄Br₂, 199.87 g/mol, 80%w/w („technical grade“), 2.045 g/mL, 0.015 mL, entspricht rechnerisch 24.5 mg 2,3-Dibrompropen, 0.123 mmol, 1.44 equiv). Die hellorangene Reaktionssuspension wurde bei 55 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 3 h gerührt.

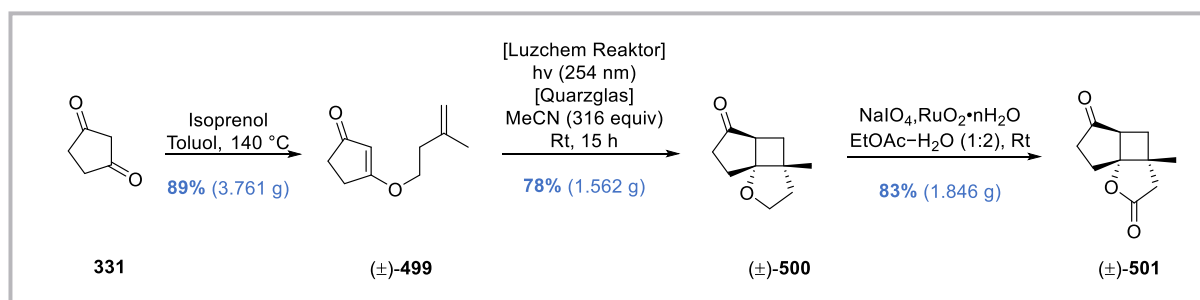
Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (280 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt und der braune Rückstand wurde in Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (75 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen orangenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) ergab das N-alkylierte ACD-tricyclische 1,4-Diketon (±)-**463** (C₁₇H₂₄BrNO₂, 354.29 g/mol, 12 mg, 0.034 mmol, 32%, 2 Stufen ausgehend von dem tricyclischen Imin (±)-**461** unter der Annahme, dass es sich bei dem eingesetzten Imin eingesetzten (±)-**461** (25 mg) um Reinsubstanz handelt) als klares schwachgelbes Öl.

R_f: 0.55 (Ethylacetat; Anisaldehyd- oder Ninhydrin-Anfärbereagenz)

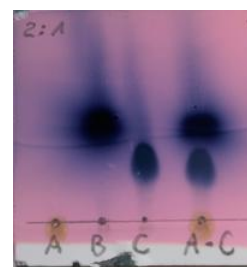
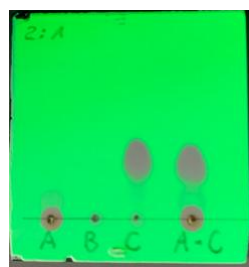
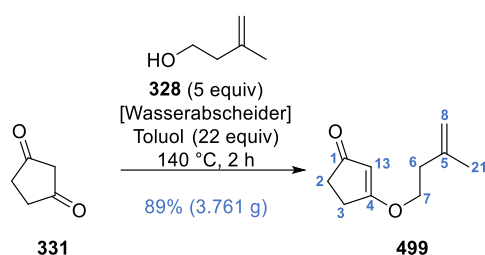
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (s, 3H, 21-CH₃), 1.58–1.64 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.96–2.00 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 1H), 2.24–2.29 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 16.5, 2.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 15.7, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 2.44–2.49 (m, 1H, 6-CH), 2.53 (dt, J = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 10.2 Hz, 1H, 7-CH₂), 2.88 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H, 8-CH), 2.94 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H, 4-CH), 3.01 (t, J = 9.1 Hz, 1H, 7-CH₂), 3.06–3.12 (m, 2H, 19-CH₂), 3.48 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 19-CH₂), 5.58–5.61 (m, 1H, 20-CH₂), 5.75 (s, 1H, 20-CH₂).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.8 (CH₂), 20.8 (CH₂), 26.8 (21-CH₃), 27.6 (CH₂), 36.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 43.2 (CH₂), 46.0 (5-C), 46.6 (6-CH), 54.9 (7-CH₂), 57.0 (8-CH), 59.1 (19-CH₂), 71.6 (4-CH), 119.6 (20-CH₂), 129.5 (18-C), 212.4 (C). Anmerkung: Ein Keton C-Atom fehlt im ¹³C-NMR-Spektrum.

Es wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

7.2.4 Synthese des tricyclischen γ -Lactons 499

Verbindung			Identität											Reinheit		
Verbindung	neu	literaturbekannt	Schmelzpunkt	R _f -Wert	IR-Spektrum	UV/Vis-Spektrum	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	DEPT	¹ H- ¹ H-COSY	¹ H- ¹³ C-HSQC	¹ H- ¹³ C-HMBC	¹ H- ¹ H-NOESY	HRMS	NMR-Daten	Elementaranalyse
(±)-499	-	X	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-
(±)-500	-	X	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	-
(±)-501	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	X	X

Vinyloger Ester 499¹⁹²

In einem Zweihalsrundkolben (100 mL), ausgestattet mit einem Wasserabscheider und einem Rückflusskühler, wurden Cyclopentan-1,3-dion **331** ($C_5H_6O_2$, 98.10 g/mol, 2.5 g, 25.48 mmol, 1 equiv) und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (*p*-TsOH·H₂O, 190.21 g/mol, 0.242 g, 1.27 mmol, 0.05 equiv) in Toluol (C_7H_8 , 92.14 g/mol, 0.867 g/mL, 60 mL, 52.02 g, 564.57 mmol, 22 equiv) vorgelegt. Zu dieser braunen Suspension wurde dann 3-Methylbut-3-en-1-ol **328** ($C_5H_{10}O$, 86.13 g/mol, 0.853 g/mL, 12.9 mL, 127.75 mmol, 5.01 equiv) gegeben, wodurch eine tiefbraune Reaktionssuspension resultierte, welche bei 140 °C (vorgeheiztes Ölbad) für 2 h gerührt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (ca. 25 mL) in einen Einhalrundkolben (250 mL) überführt und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (180 mbar zu 60 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des öligen braunschwarzen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 1:1 zu 1:2) ergab den vinylogenen Ester **499** ($C_{10}H_{14}O_2$, 166.22 g/mol, 3.761 g, 22.63 mmol, 89%) als klares orangefarbenes Öl, das langsam zum Feststoff erstarrt.

ACHTUNG: Die abschließende Trocknung des gereinigten Produkts am Feinvakuum (5×10^{-2} mbar, 45 °C zu 90 °C) diente der Entfernung geringer Mengen an 3-Methylbut-3-en-1-ol **328**.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

R_f: 0.27 (Cyclohexan–Ethylacetat; 2:1)

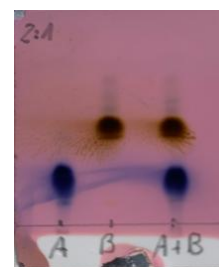
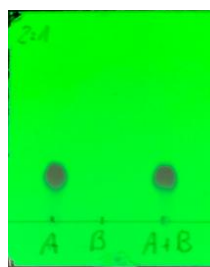
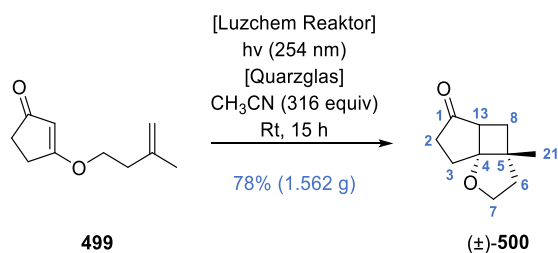
Schmelzpunkt: 40–42 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H, 21-CH₃), 2.40–2.45 (m, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 6-CH₂), 2.57–2.62 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 7-CH₂), 4.73–4.78 (m, 1H, 8-CH₂), 4.83–4.86 (m, 1H, 8-CH₂), 5.27–5.32 (m, 1H, 13-CH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (21-CH₃), 28.6 (CH₂), 34.1 (CH₂), 36.5 (6-CH₂), 70.3 (7-CH₂), 104.9 (13-CH), 112.8 (8-CH₂), 141.1 (5-C), 190.2 (4-C), 206.1 (1-C).

IR: ν [cm⁻¹] = 3084 (m), 2969 (m), 2941 (m), 1672 (s), 1649 (m), 1580 (s), 1464 (m), 1441 (m), 1412 (m), 1353 (s), 1294 (m), 1250 (s), 1221 (s), 1190 (s), 1012 (m), 974 (s), 917 (s), 851 (s), 804 (m), 657 (s), 616 (m), 536 (w), 492 (m), 434 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.¹⁹²

Tricyclisches Keton ($\pm$)-500¹⁹²

ACHTUNG: UV-C Strahlung ist sehr schädlich für die Haut und die Augen.

In einem Schlenkkolben aus Quarzglas (250 mL) wurde bei Raumtemperatur der vinyloge Ester **499** ($C_{10}H_{14}O_2$, 166.22 g/mol, 2 g, 12.03 mmol, 1 equiv) in entgastem ($4\times$ Freeze-Pump-Thaw) Acetonitril (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 200 mL, 156 g, 3.8 mol, 316 equiv) gelöst. Anschließend wurde die klare hellgelbe Reaktionslösung unter kräftigem Rühren für 15 h in einem Photoreaktor bestrahlt (LCZ-Photoreaktor; 14×8 W Fluoreszenz Lampen; LCZ-UVC Lampen).

Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck (280 mbar zu 20 mbar, 40 °C) entfernt. Das braune ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) gereinigt und das tricyclische Keton ($\pm$)-**500** ($C_{10}H_{14}O_2$, 166.22 g/mol, 1.562 g, 9.40 mmol, 78%) als klares farbloses Öl isoliert.

Rf: 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat; 2:1)

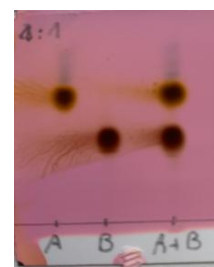
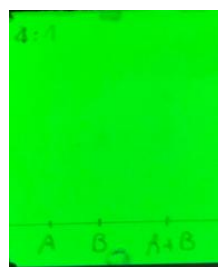
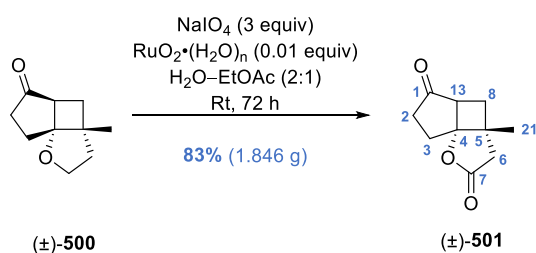
Schmelzpunkt: 42–43 °C

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.23 (s, 3H, 21- CH_3), 1.60 (ddd, J = 13.1, 4.9, 1.2 Hz, 1H, 8- CH_2), 1.70 (dddd, J = 12.5, 11.5, 7.9, 1.3 Hz, 1H, 6- CH_2), 1.84 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H, 6- CH_2), 2.03–2.16 (m, 2H, 8- CH_2 + 2- oder 3- CH_2), 2.21 (ddd, J = 13.9, 9.3, 2.7 Hz, 1H, 2- oder 3- CH_2), 2.46–2.58 (m, 2H, 2- oder 3- CH_2), 2.60 (ddd, J = 11.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H, 13-CH), 3.85 (ddd, J = 11.5, 9.3, 5.5 Hz, 1H, 7- CH_2), 4.12 (ddd, J = 9.1, 7.8, 1.1 Hz, 1H, 7- CH_2).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.1 (21- CH_3), 26.6 (3- CH_2), 32.0 (8- CH_2), 38.2 (2- CH_2), 40.9 (6- CH_2), 46.1 (13-CH oder 5-C), 46.2 (5-C oder 13-CH), 67.4 (7- CH_2), 90.2 (4-C), 219.1 (1-C).

IR: ν [cm^{-1}] = 2952 (m), 2862 (m), 1731 (s), 1444 (m), 1264 (m), 1246 (m), 1217 (m), 1182 (m), 1066 (s), 997 (s), 951 (m), 896 (m), 815 (m), 740 (w), 659 (m), 477 (m), 436 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.¹⁹²

Tricyclisches Lacton (±)-501

ACHTUNG: Ruthenium(VIII)oxid ist ein sehr starkes Oxidationsmittel, welches bereits bei einer Temperatur von 40 °C siedet. Jeglicher Kontakt sollte strikt vermieden werden.

In einem Einhalsrundkolben (250 mL) wurde bei Raumtemperatur das tricyclische Keton (±)-**500** ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 166.22 g/mol, 2.048 g, 12.32 mmol, 1 equiv) in Ethylacetat ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 88.11 g/mol, 0.894 g/mL, 50 mL, 44.70 g, 507.34 mmol, 41.18 equiv) gelöst und mit Wasser (H_2O , 18.02 g/mol, 0.998 g/mL, 100 mL, 99.8 g, 5.54 mol, 449.62 equiv) versetzt. Zu der resultierenden stark gerührten hellgelben Suspension wurde Natriumperodat (NaIO_4 , 213.89 g/mol, 7.91 g, 36.96 mmol, 3 equiv) gegeben. Nach Zugabe von Ruthenium(IV)oxid-Hydrat ($\text{RuO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$ mit >54% m/m Ru, RuO_2 , 133.07 g/mol, 16.4 mg, 0.0370 mmol (rechnerisch bezogen auf wasserfreies RuO_2), 0.01 equiv) wurde die Suspension für 72 h gerührt. Der schwarze Feststoff löste sich in kurzer Zeit (ca. 10 Sekunden) unter Bildung einer milchig-beigen Suspension auf. Im Verlauf der Reaktion kam es oberhalb des Lösungsmittelpegels zur Bildung einer Abscheidung an der Glaswand (vermutlich metallischer Rutheniumspiegel), die durch gelegentliches manuelles Schwenken des Reaktionskolbens wieder in Lösung gebracht wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (100 mL) verdünnt und die Phasen wurden separiert. Innerhalb kurzer Zeit kommt es in der organischen Phase zur Bildung eines sehr feinen schwarzen Niederschlags. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4 × 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Filtration der getrockneten organischen Phase über einem Celite® Pad (ca. 2 cm) lieferte eine klare schwach gelbe Lösung. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer (180 mbar zu 15 mbar, 40 °C) entfernt. Reinigung des kristallinen gräulichen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 5:1 zu 0:1) ergab das tricyclische Lacton (±)-**501** ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 180.20 g/mol, 1.846 g, 10.24 mmol, 83%) als weißen kristallinen Feststoff.

Rf: 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat; 1:1)

Schmelzpunkt: 113–115 °C

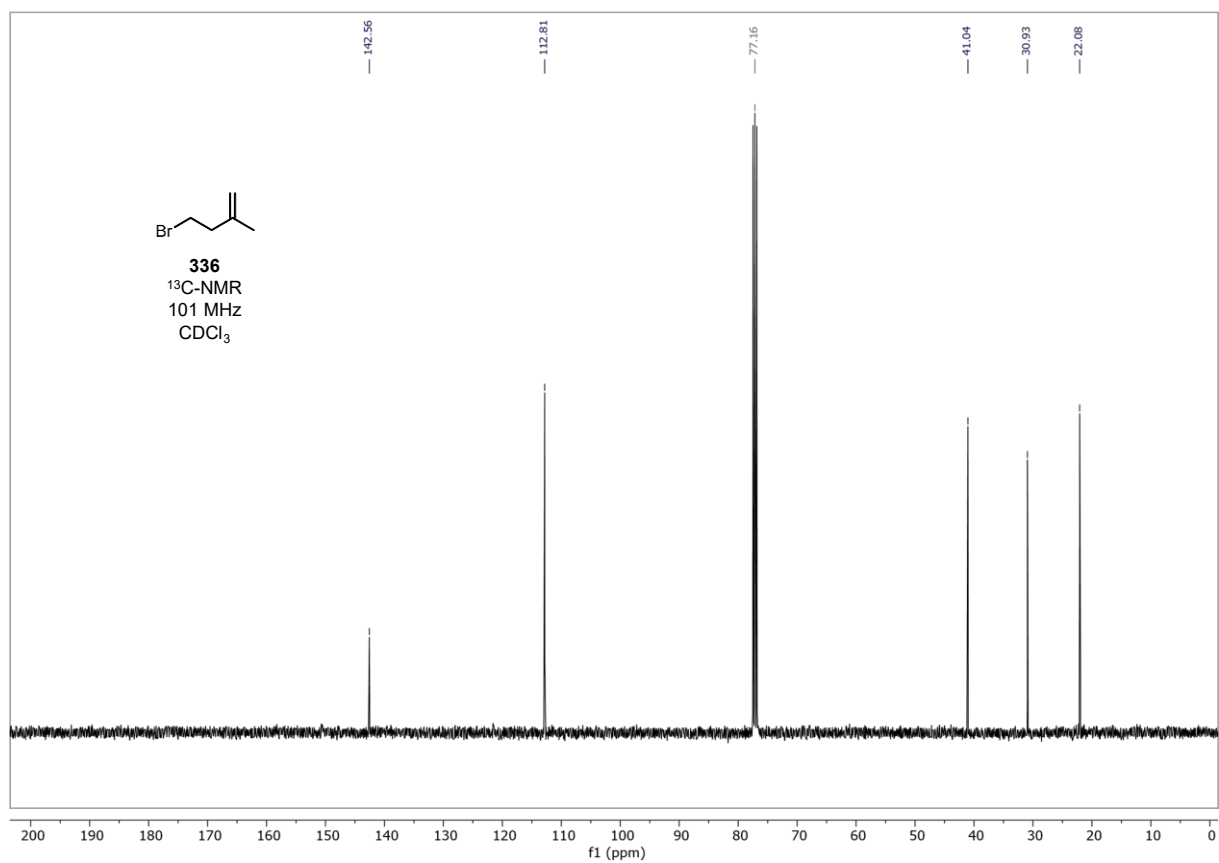
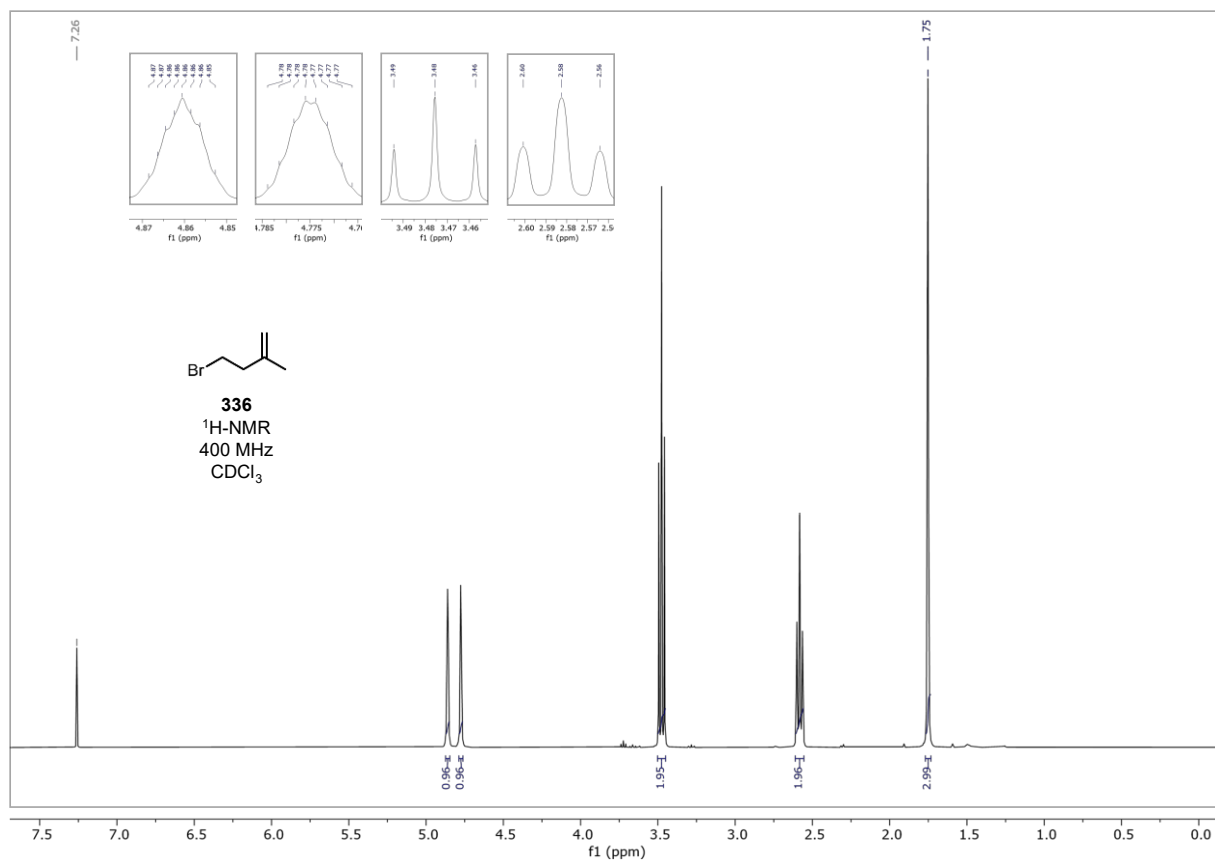
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.30 (s, 3H), 1.86 (ddd, J = 13.1, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 14.5, 10.8 Hz, 1H), 2.38–2.46 (m, 2H), 2.55–2.62 (m, 2H), 2.66 (dddd, J = 19.0, 11.2, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 2.83, (d, J = 18.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 10.8 Hz, 5.1, 1.4 Hz, 1H).

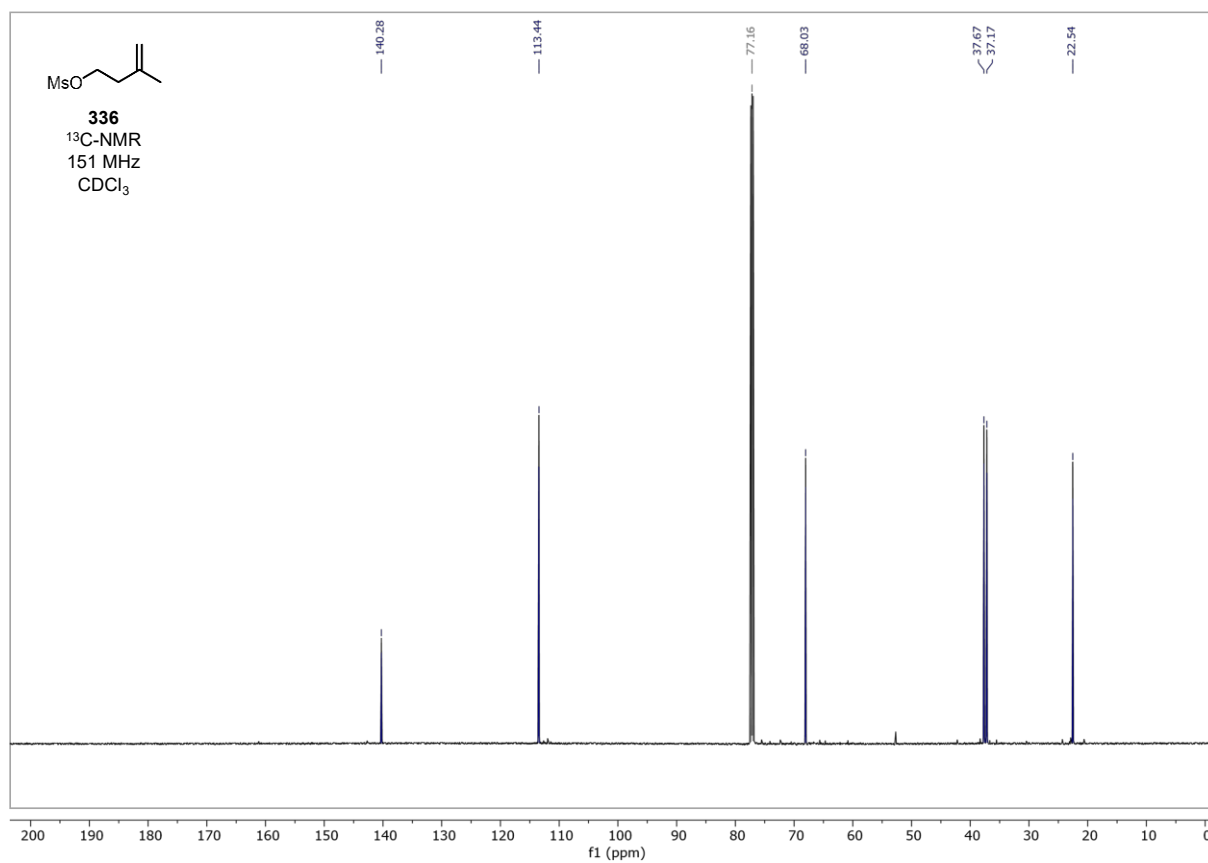
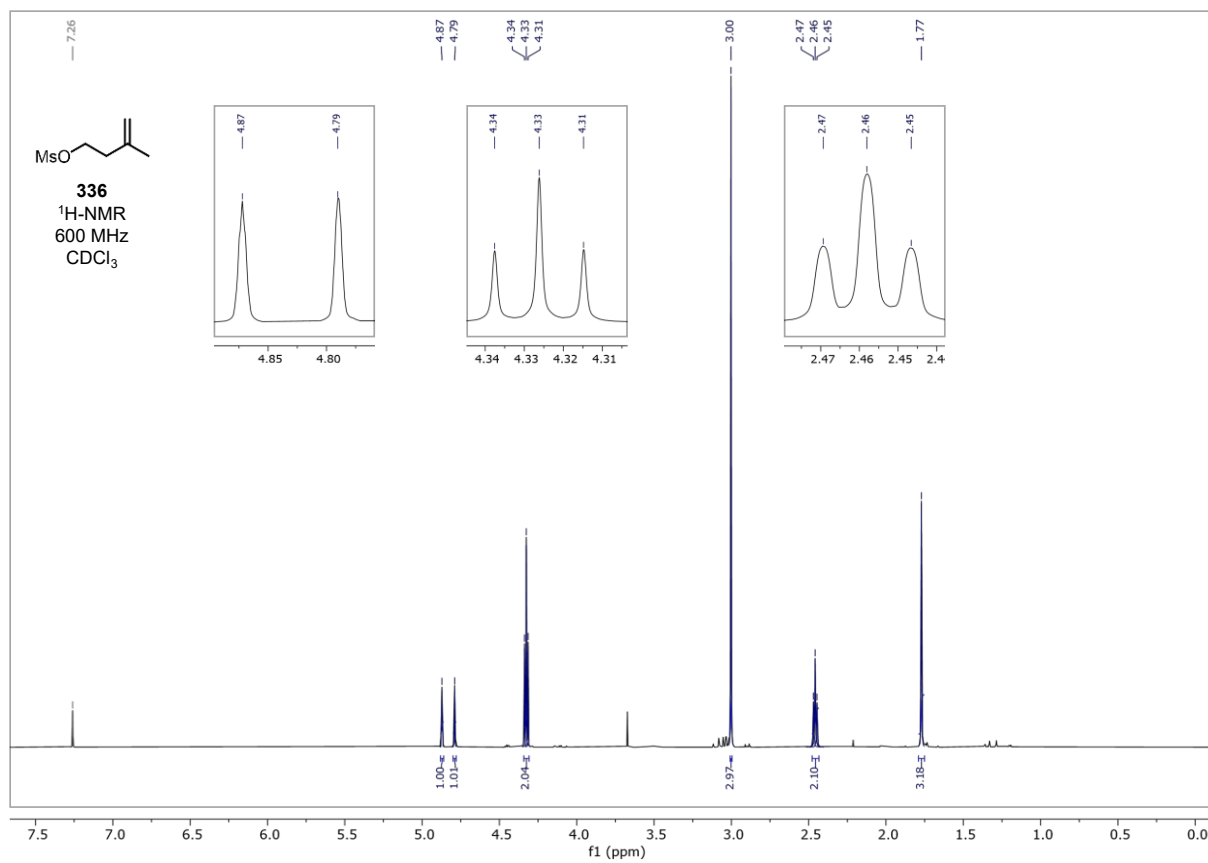
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.9 (21- CH_3), 25.8 (CH_2), 34.6 (8- CH_2), 38.4 (CH_2), 42.0 (5-C), 44.4 (6- CH_2), 47.9 (13-CH), 91.0 (4-C), 176.3 (7-C), 215.7 (1-C).

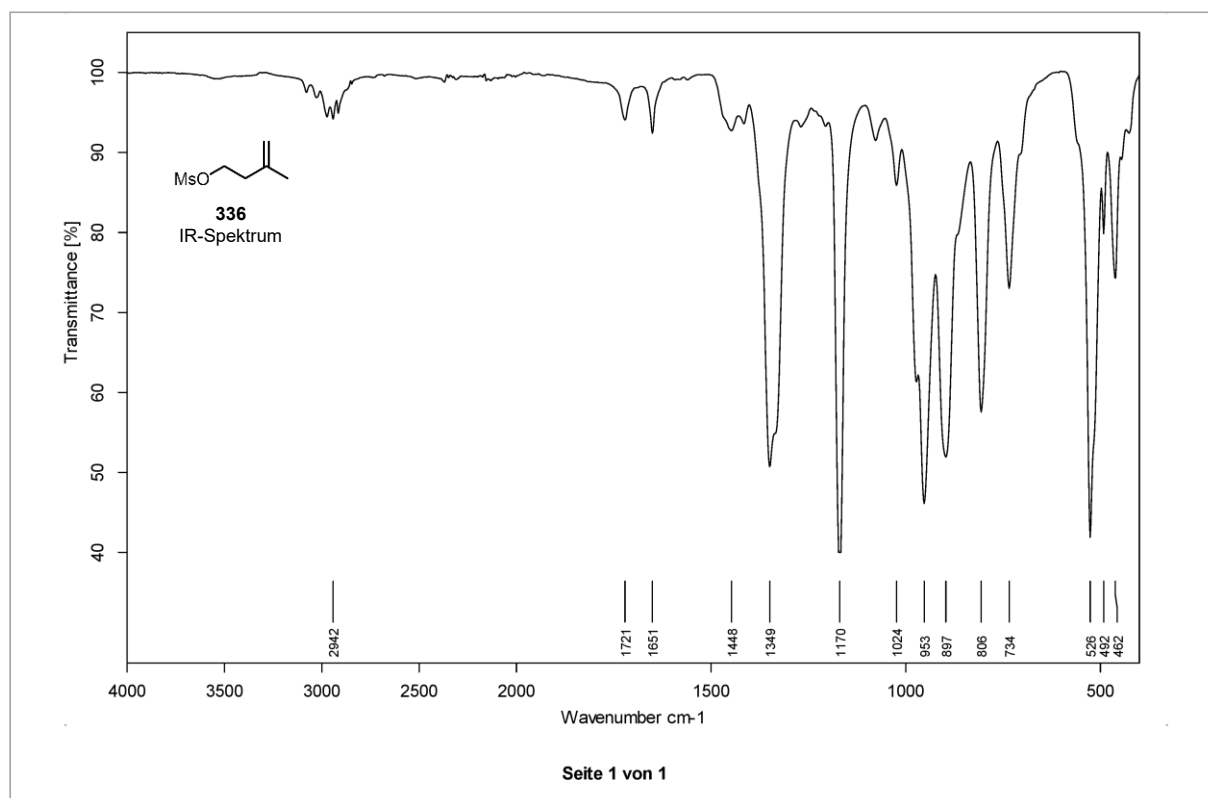
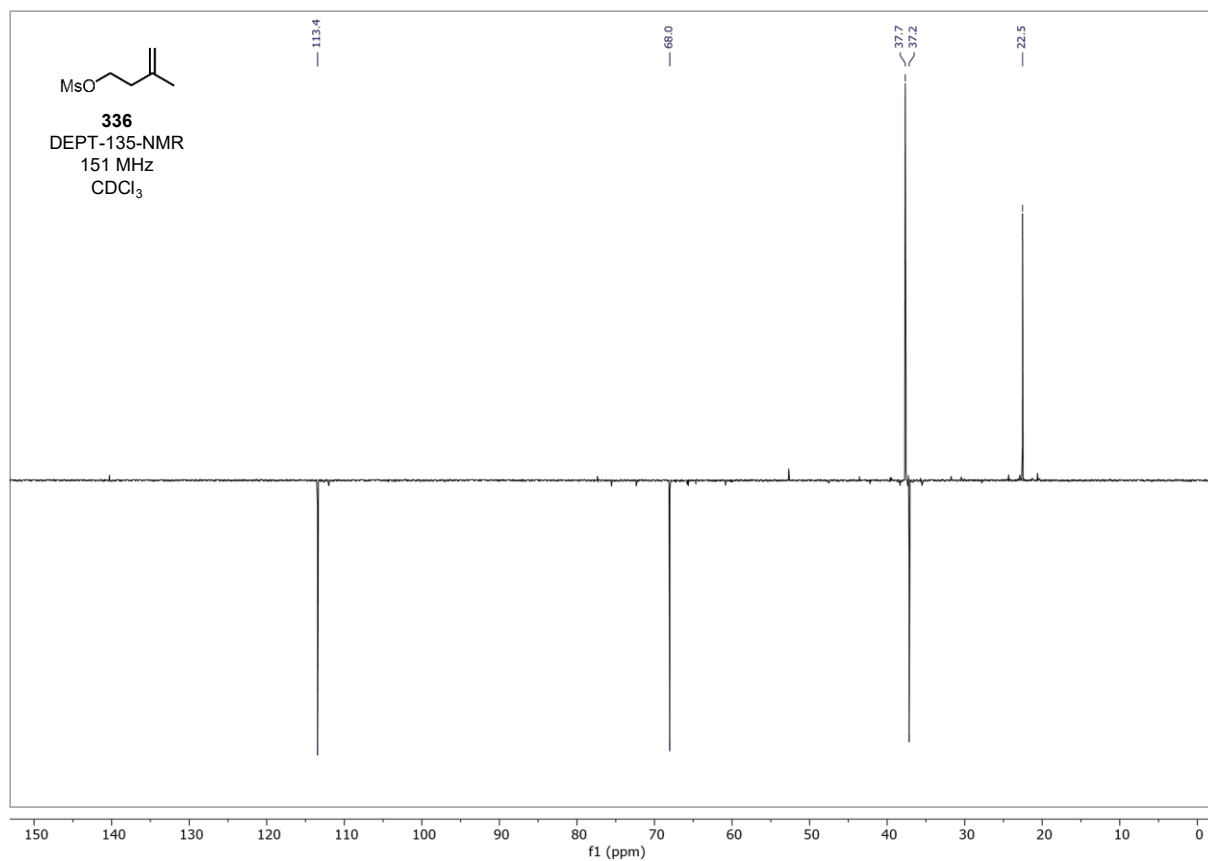
IR: ν [cm^{-1}] = 2950 (w), 1782 (m), 1736 (m), 1448 (m), 1407 (m), 1388 (w), 1274 (m), 1226 (m), 1193 (m), 1164 (m), 1106 (m), 1071 (m), 1047 (m), 1021 (m), 983 (m), 954 (w), 931 (m), 905 (m), 875 (m), 808 (m), 737 (m), 705 (w), 646 (w), 606 (w), 569 (m), 528 (m), 446 (w), 420 (w).

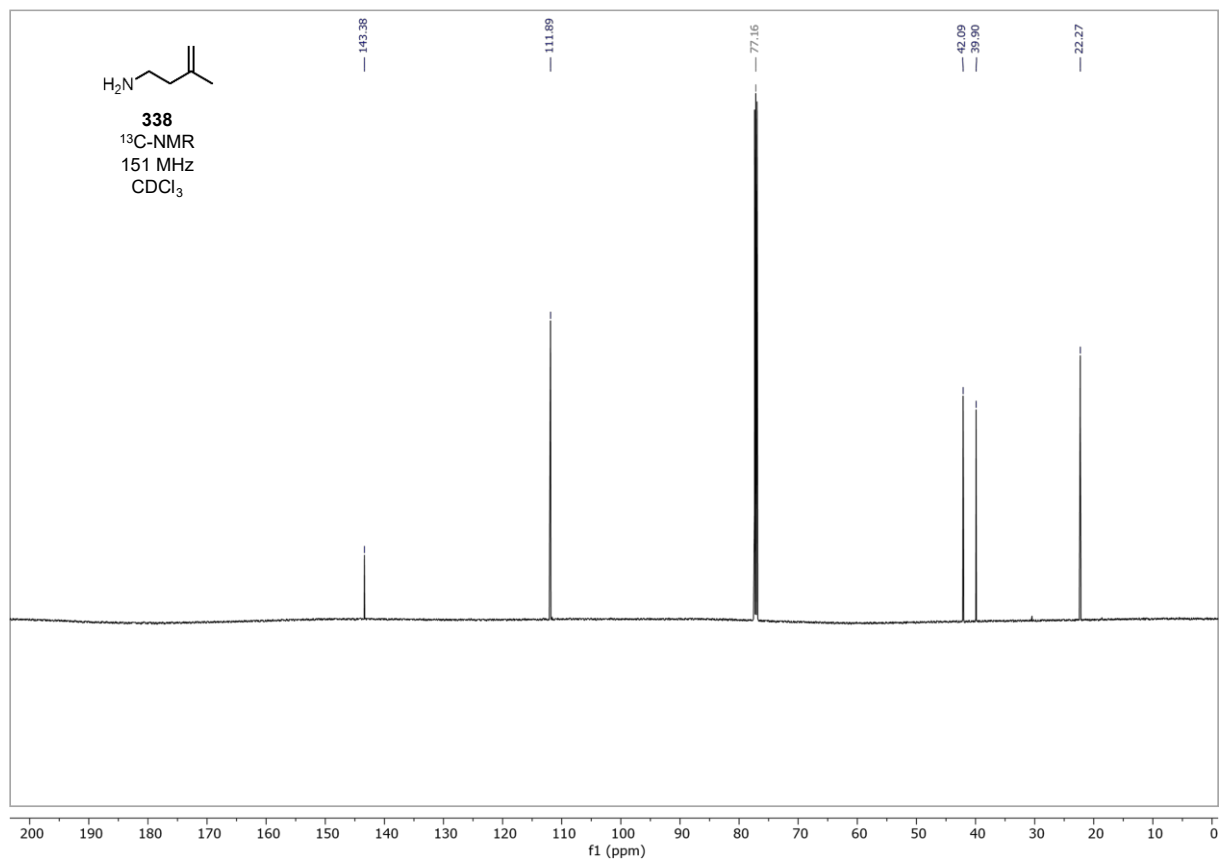
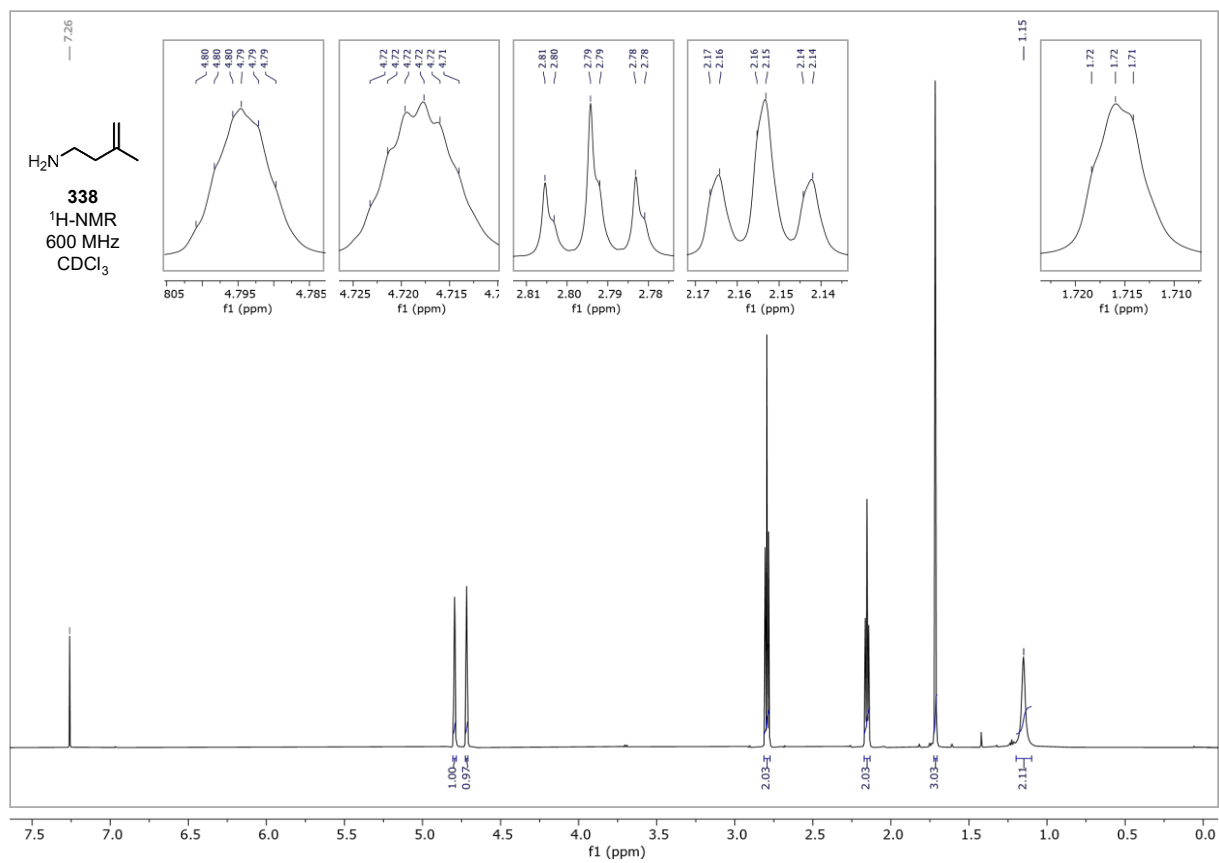
Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 66.7; H, 6.7; Gefunden: C, 66.6; H, 6.8.

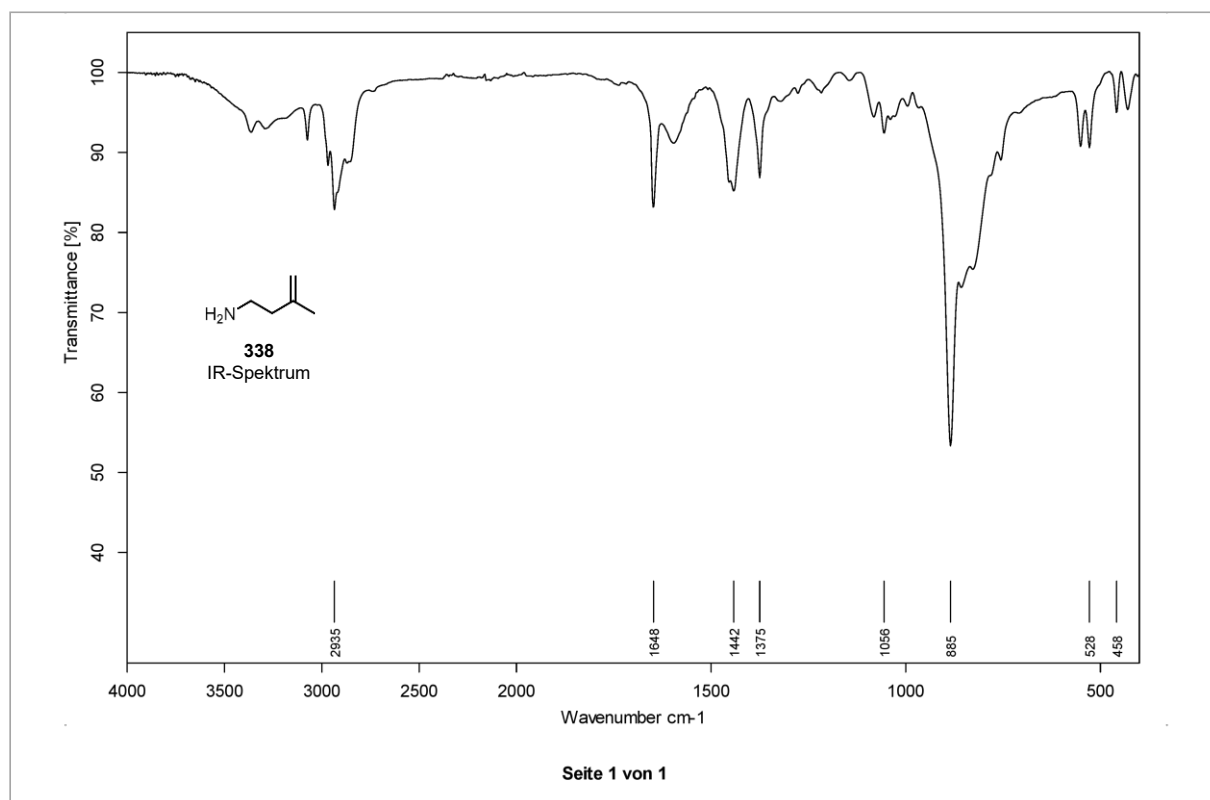
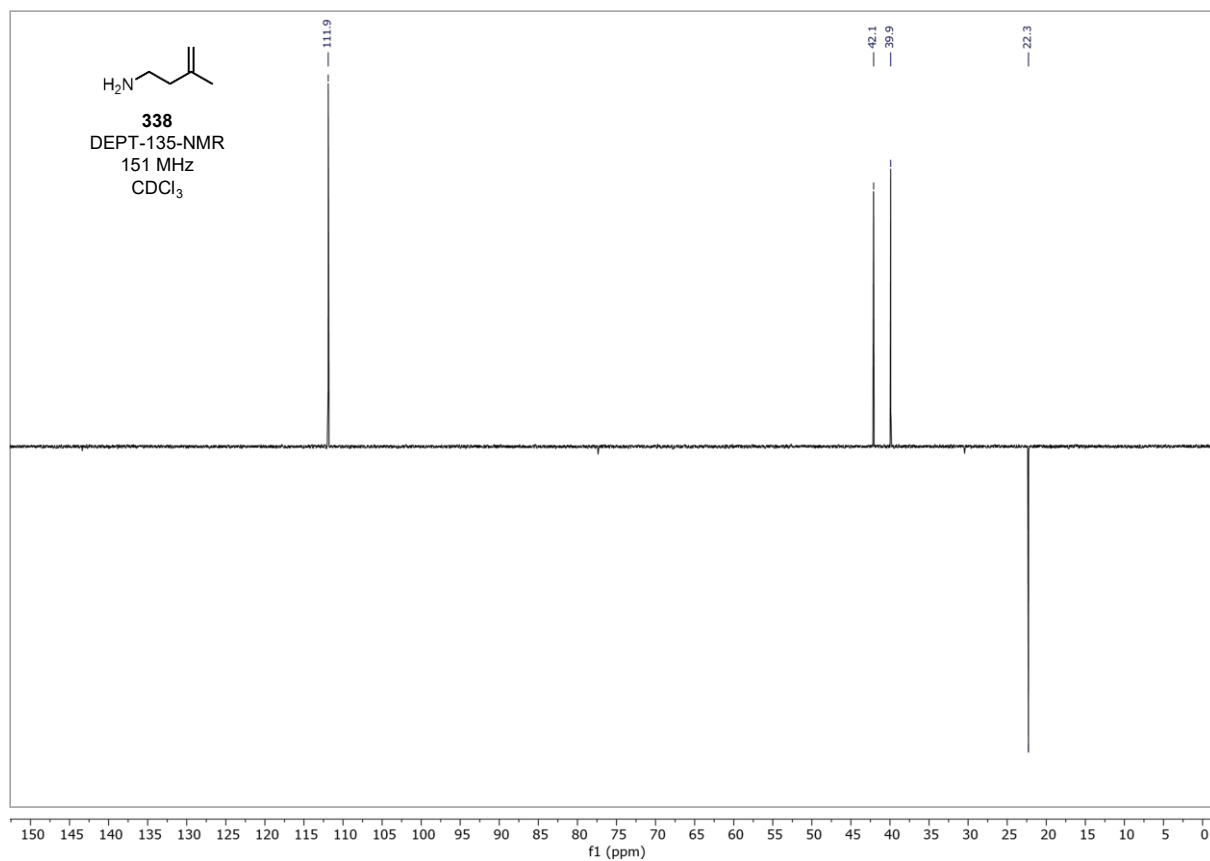
8. Anhang

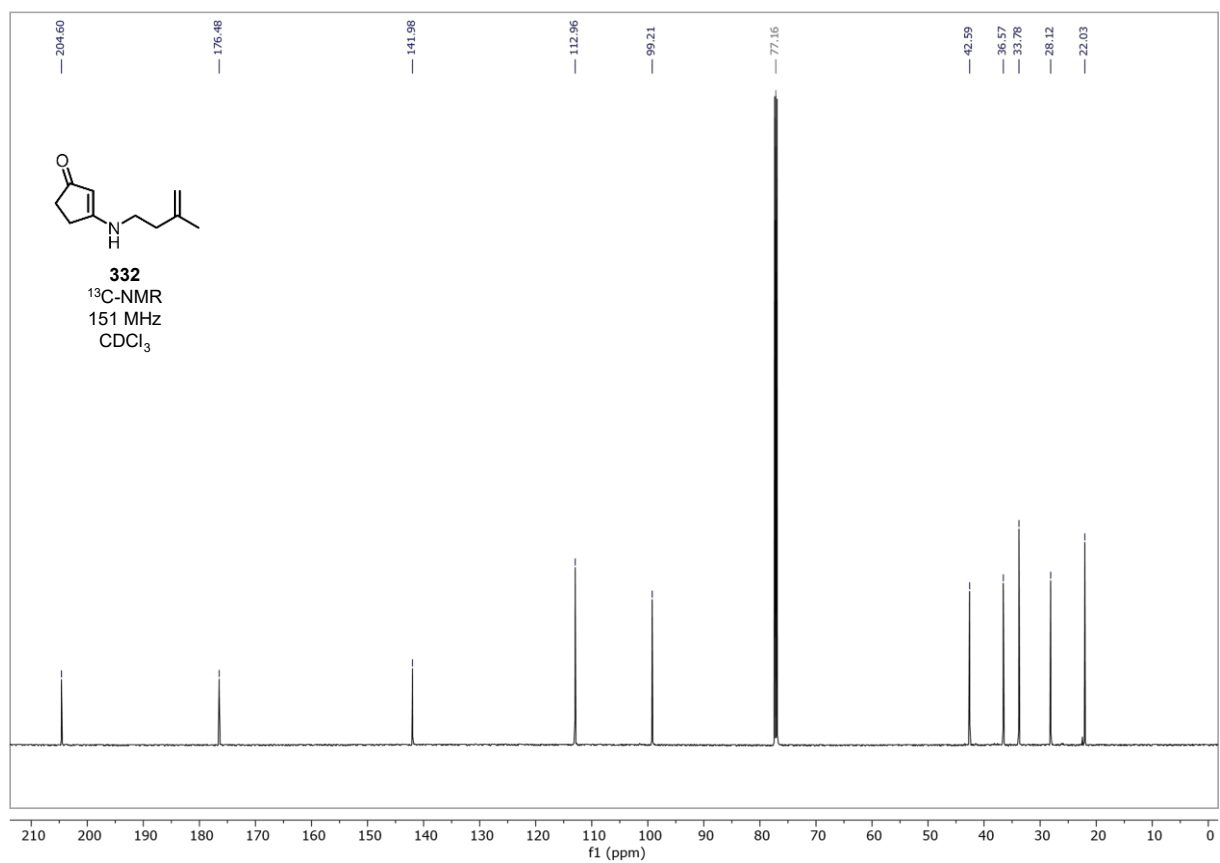
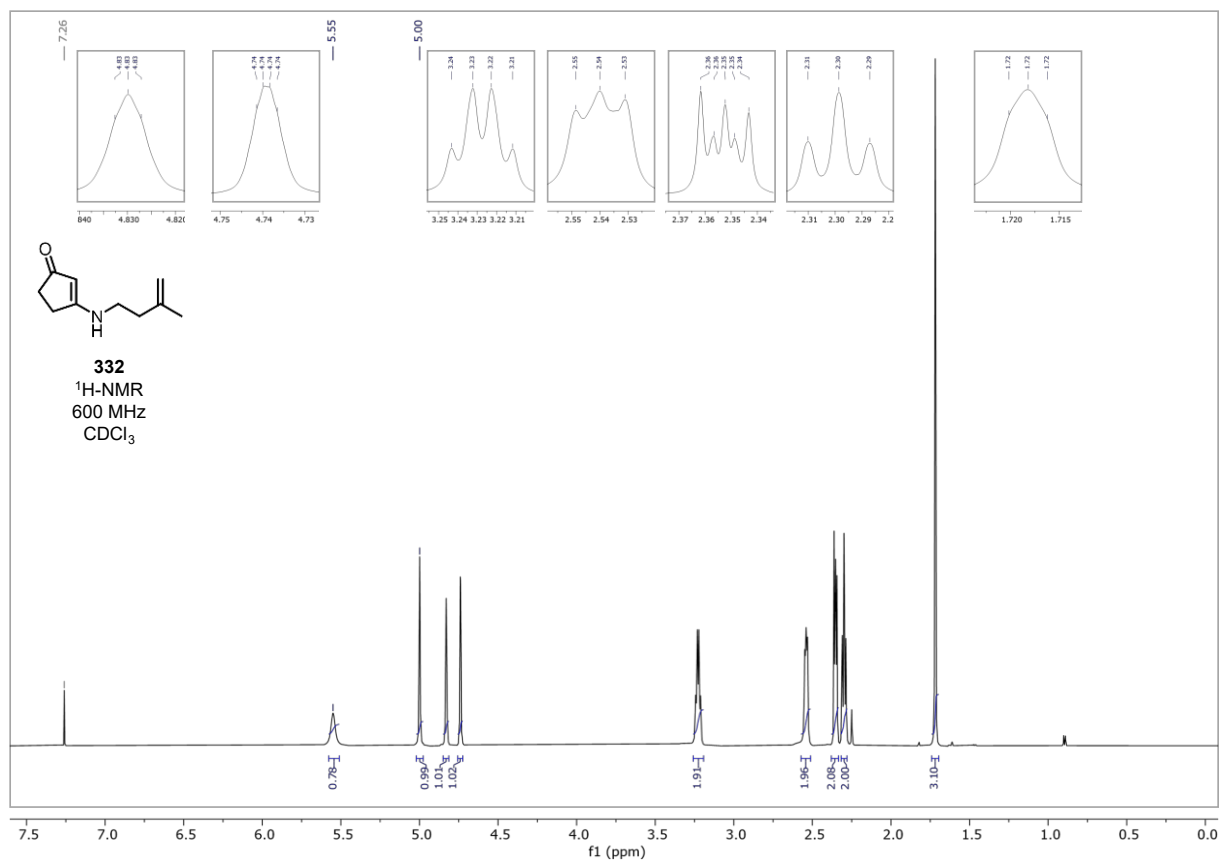


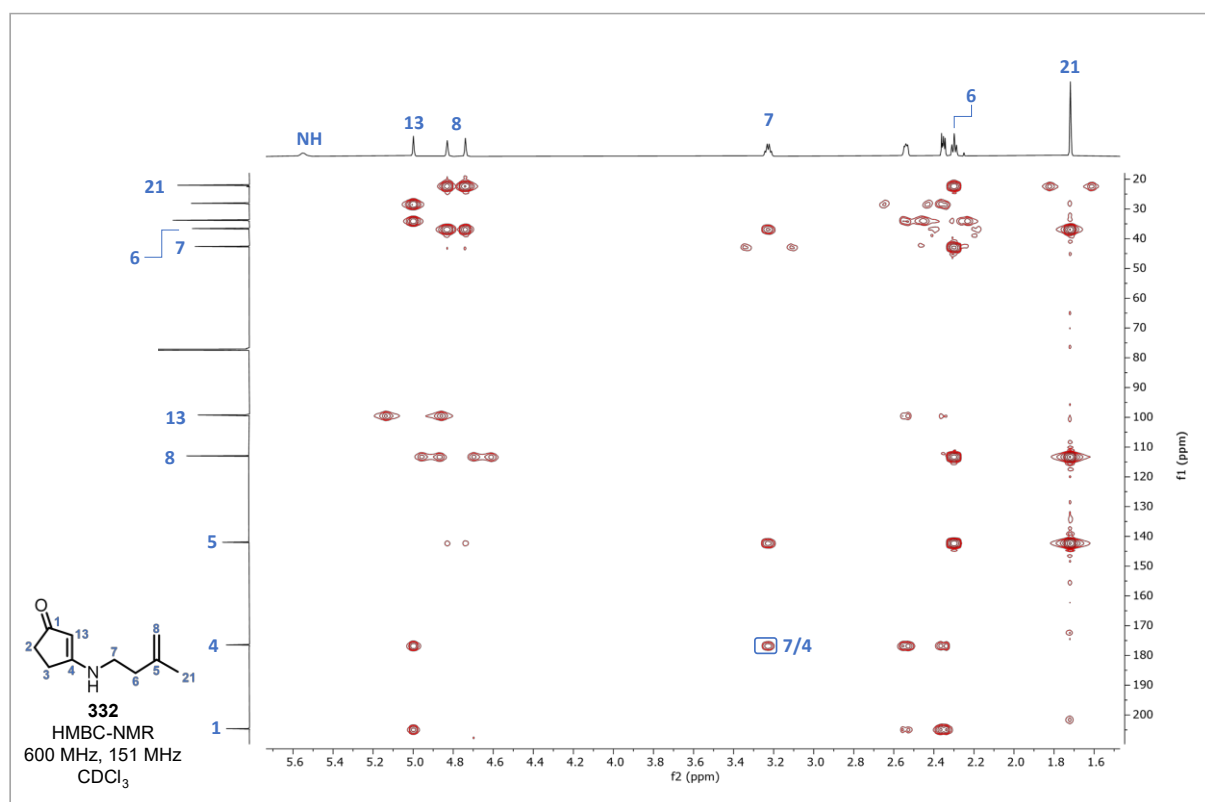
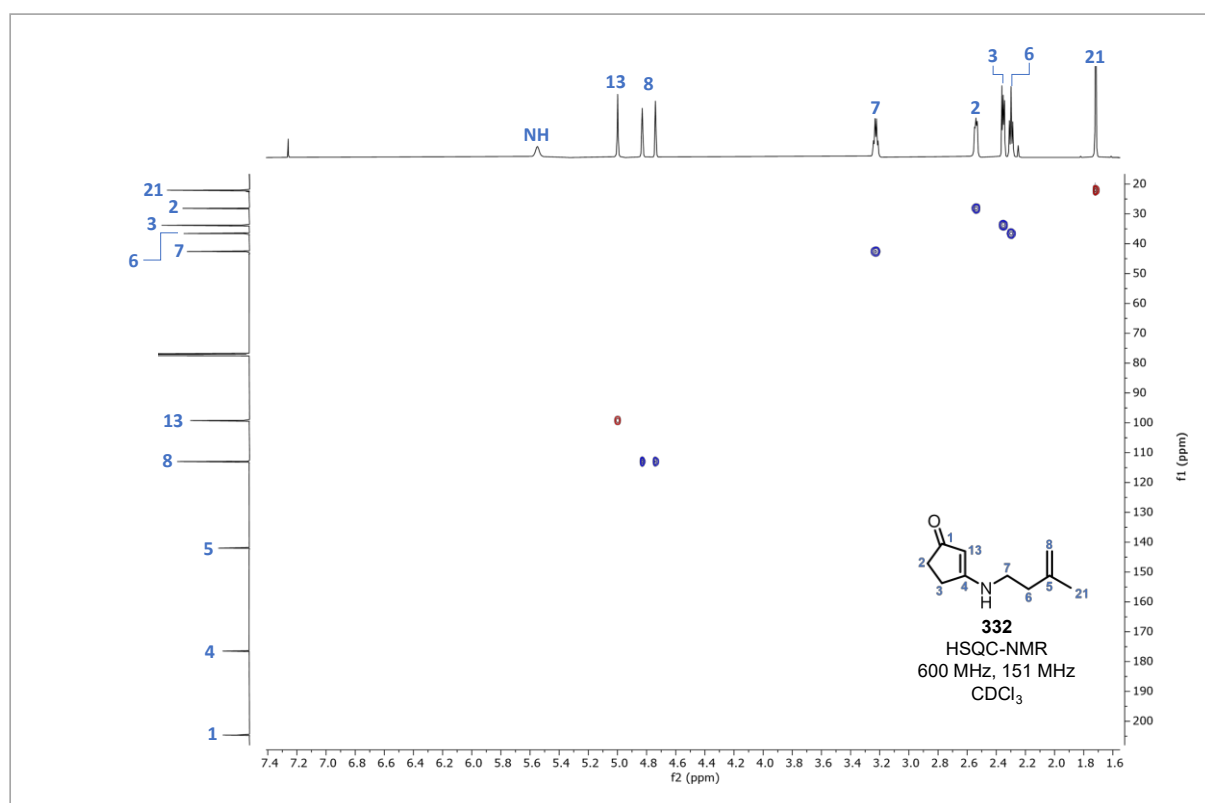


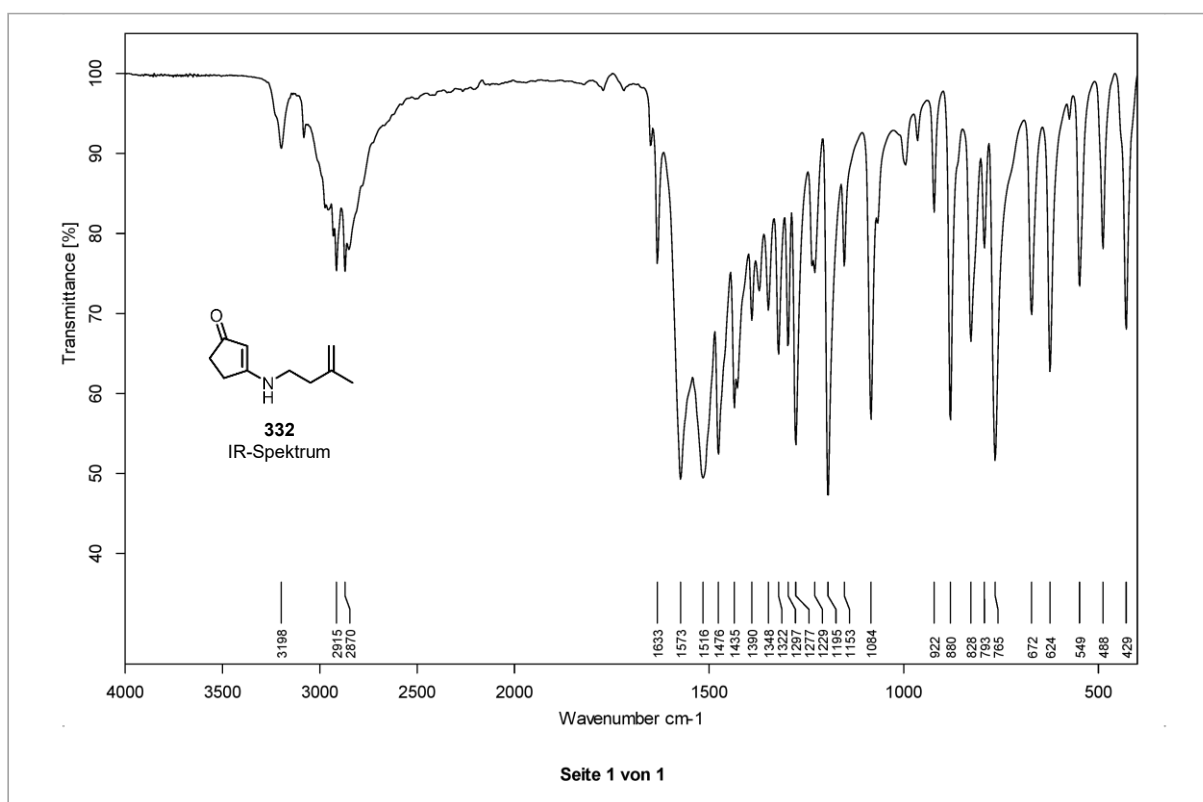
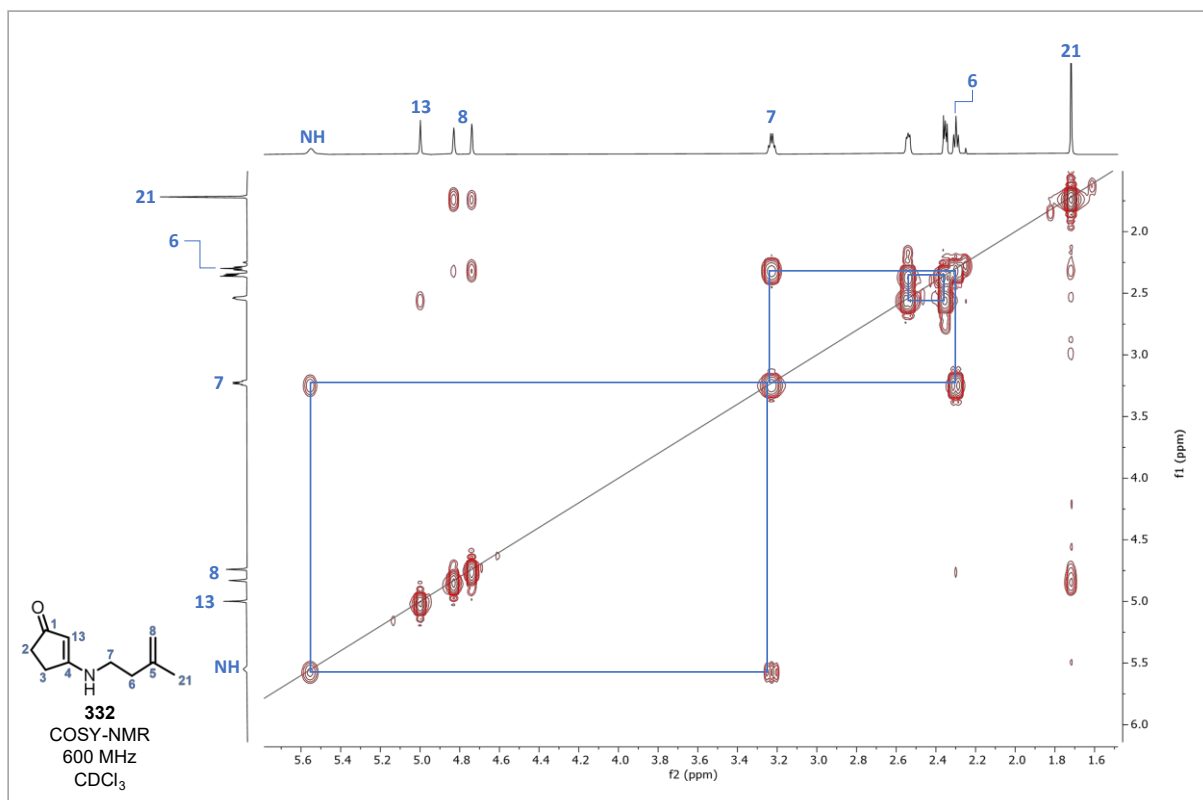


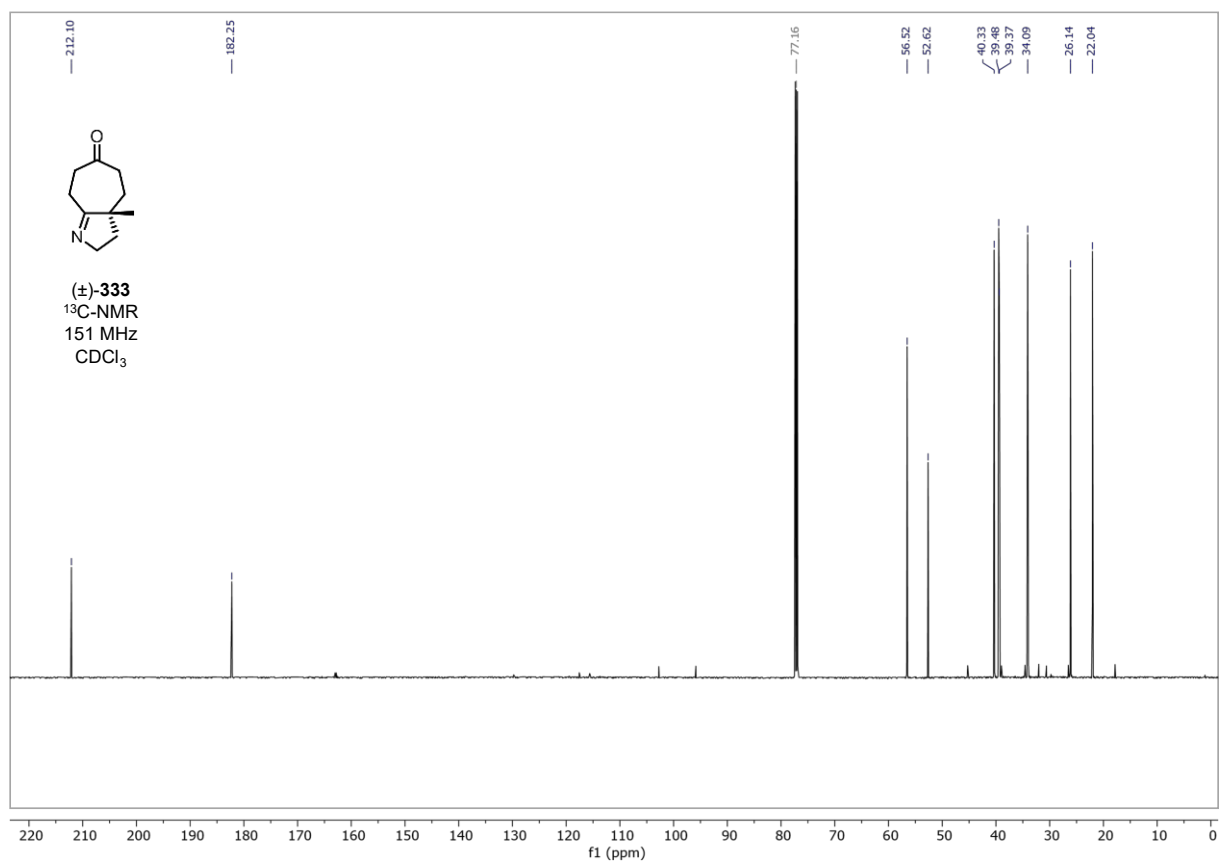
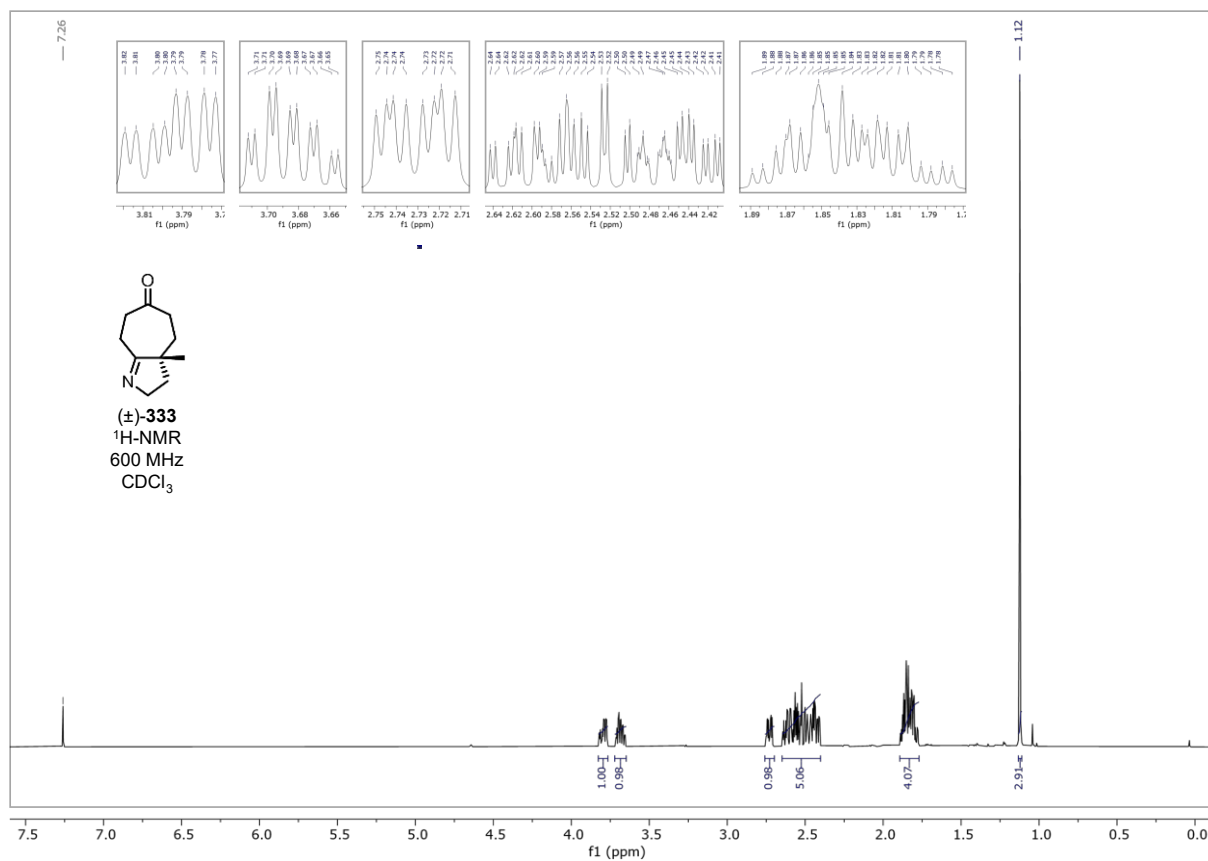


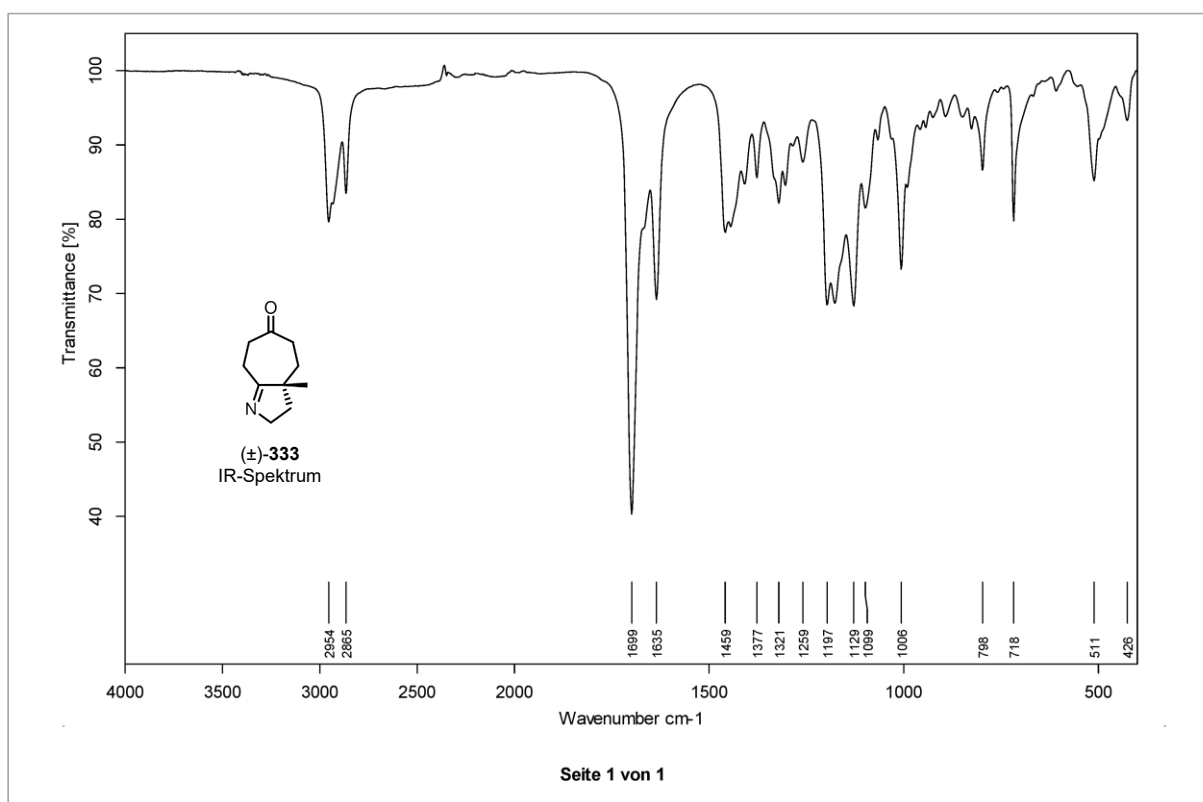
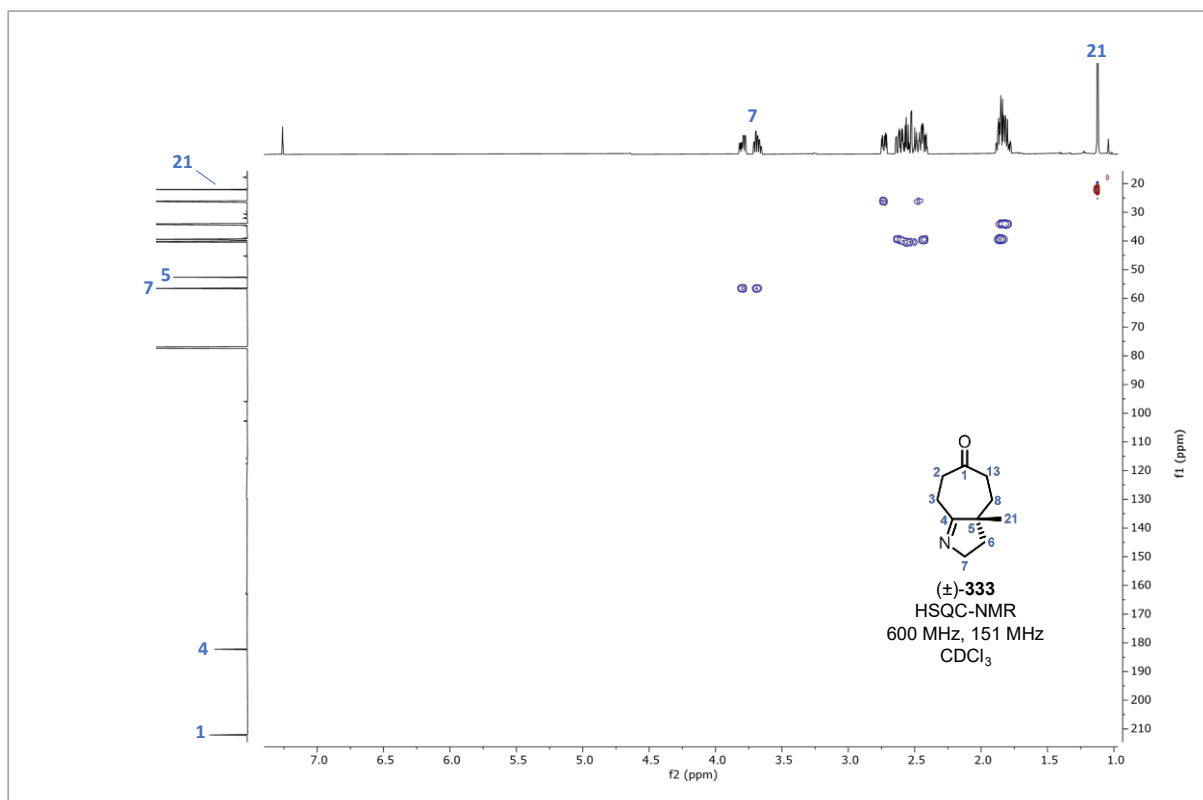


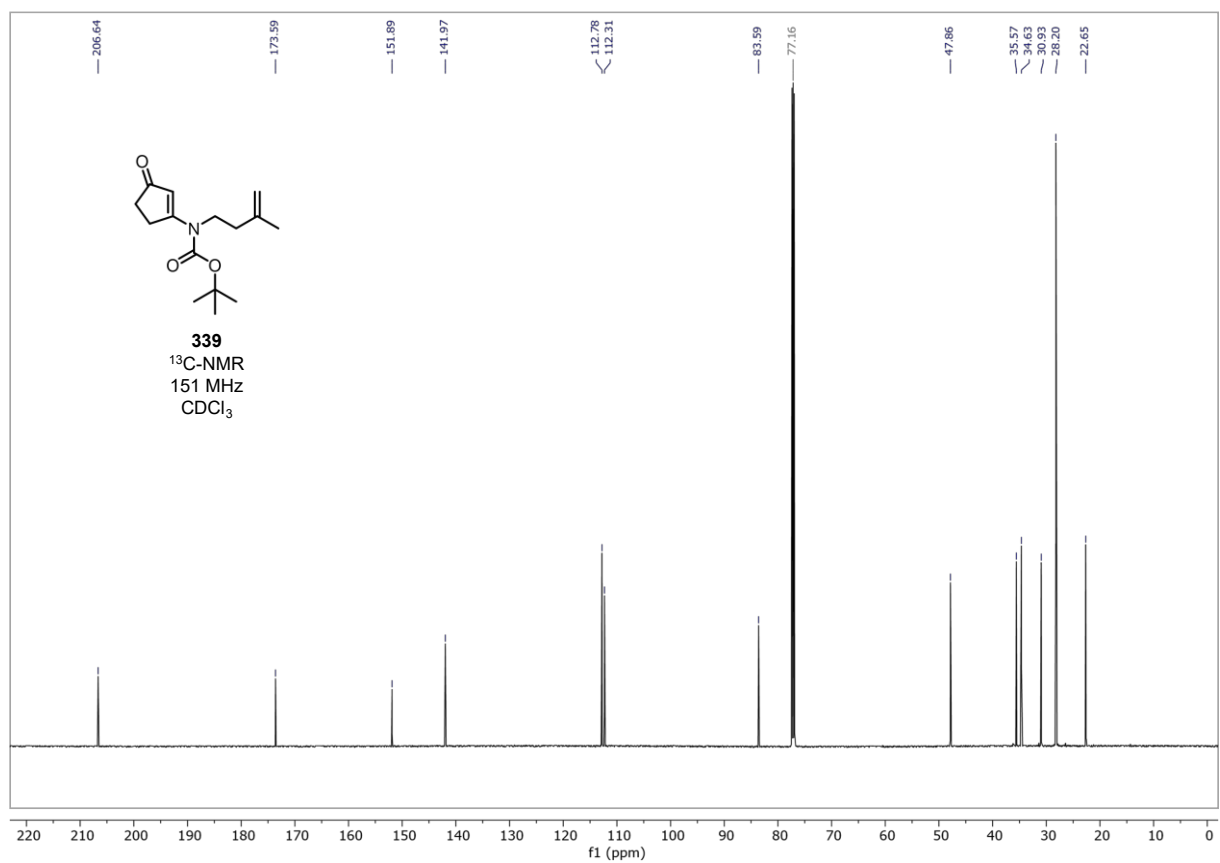
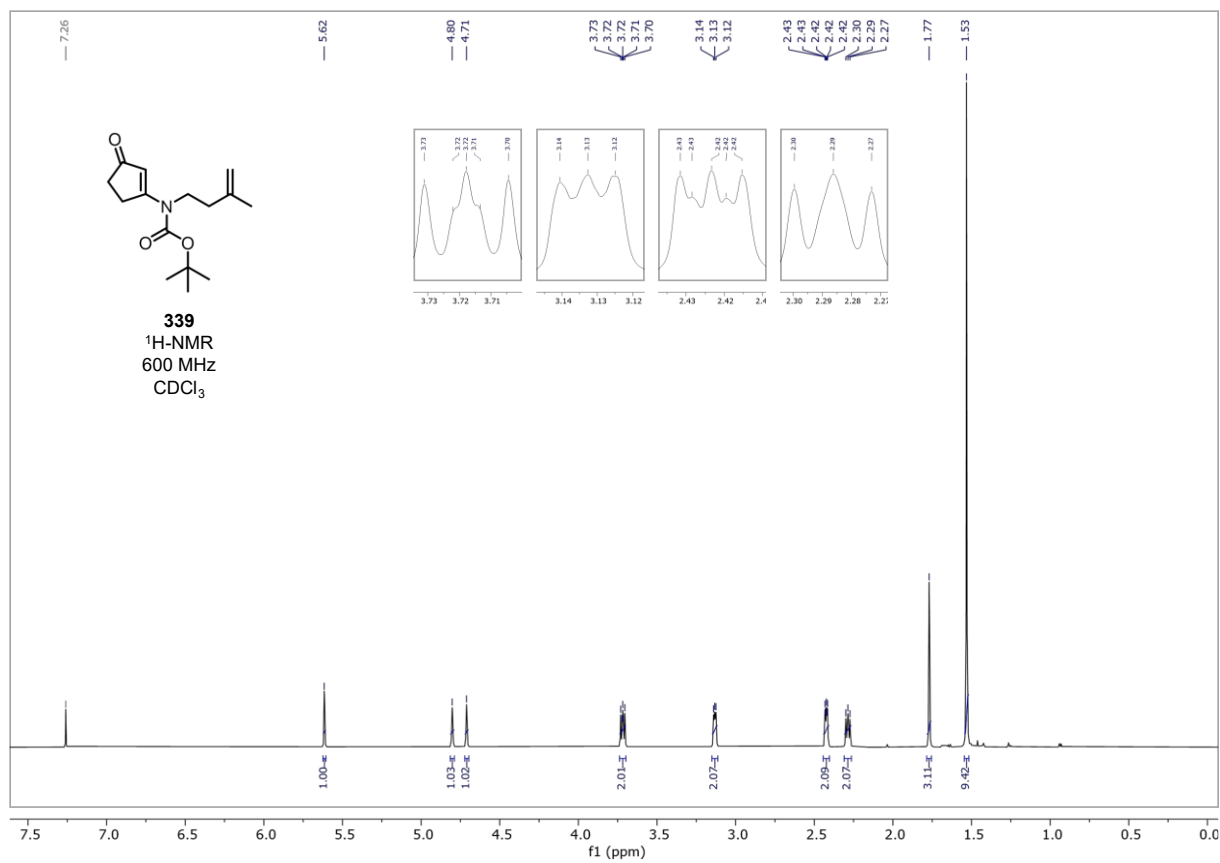


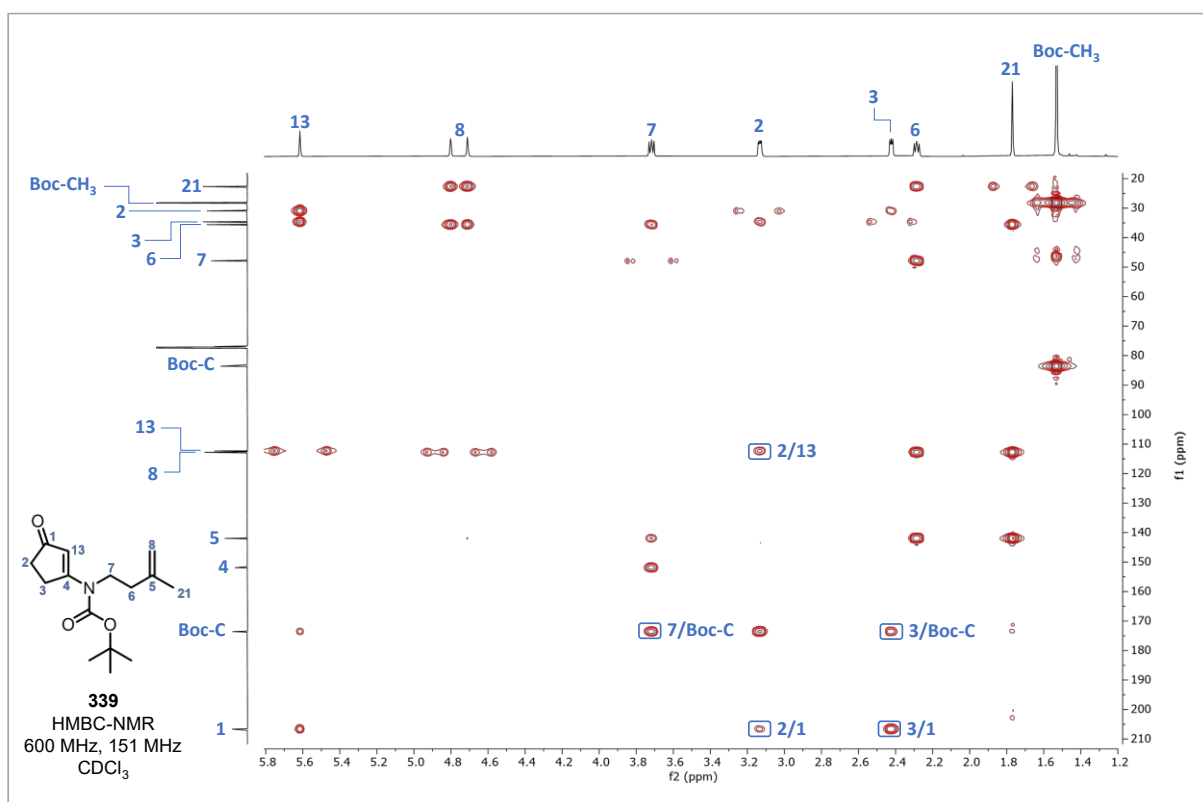
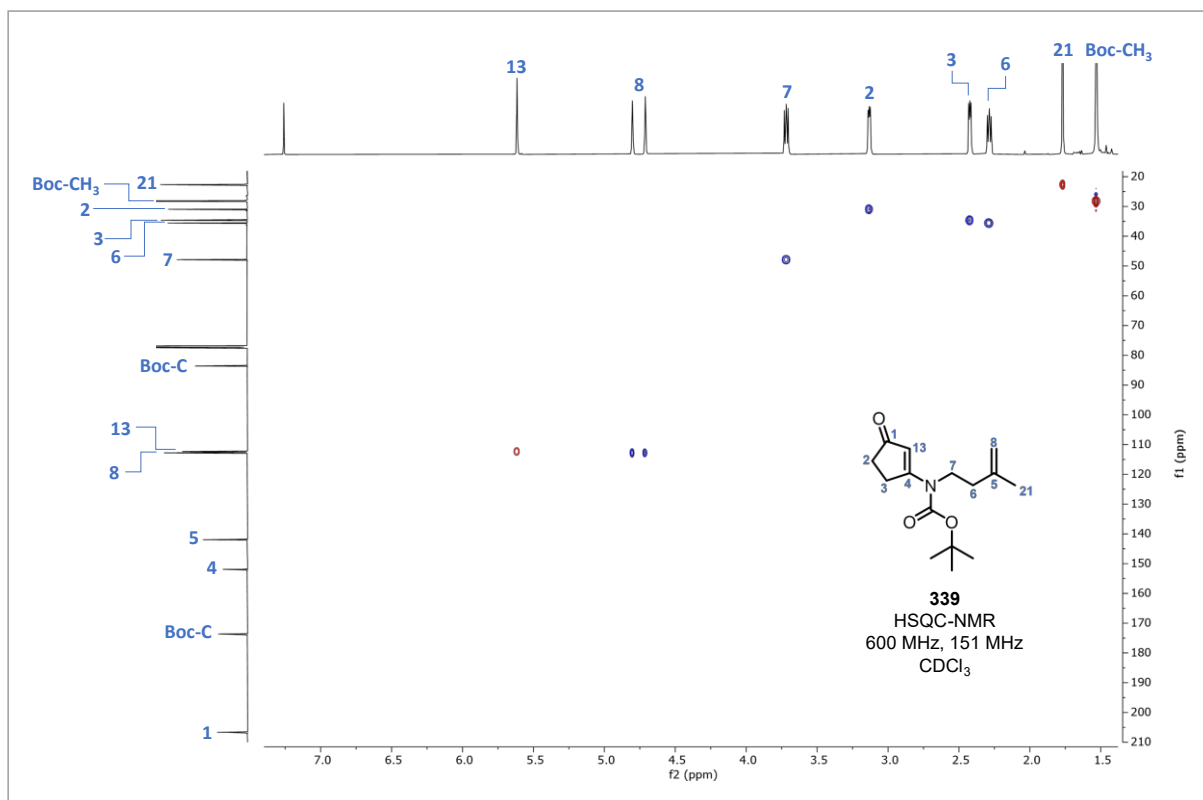


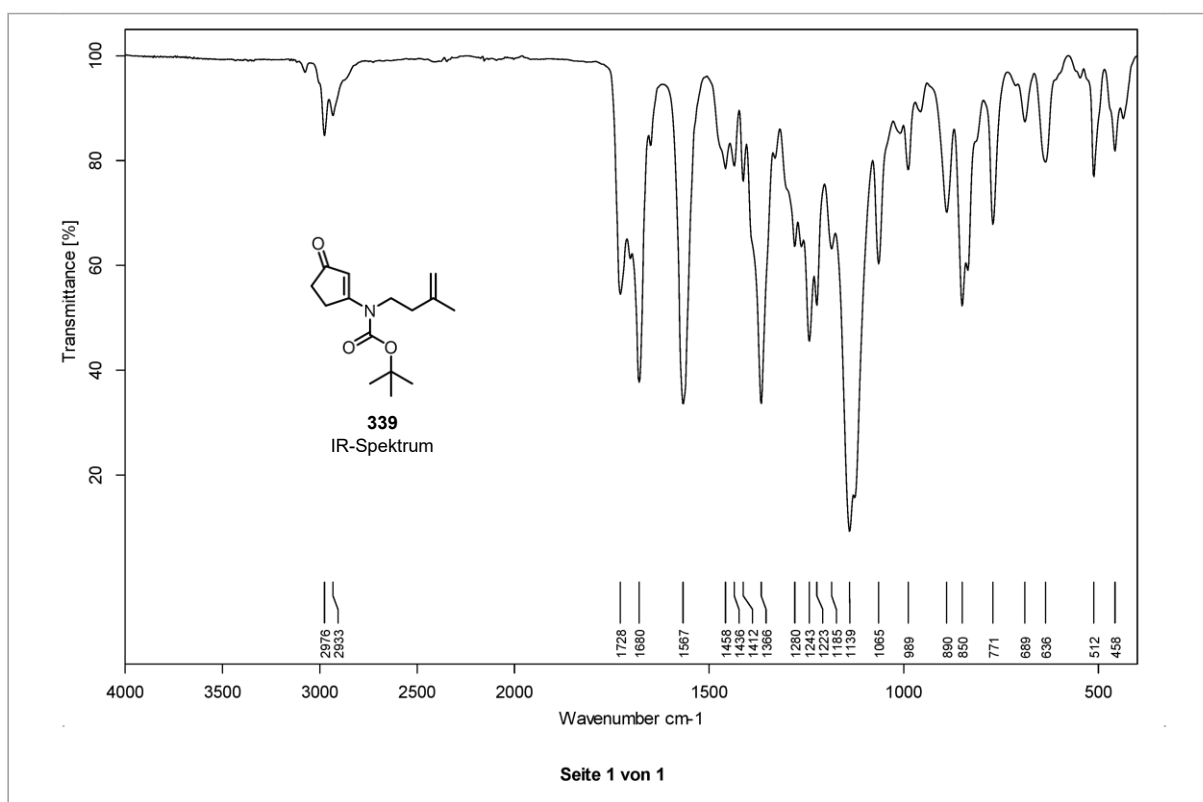
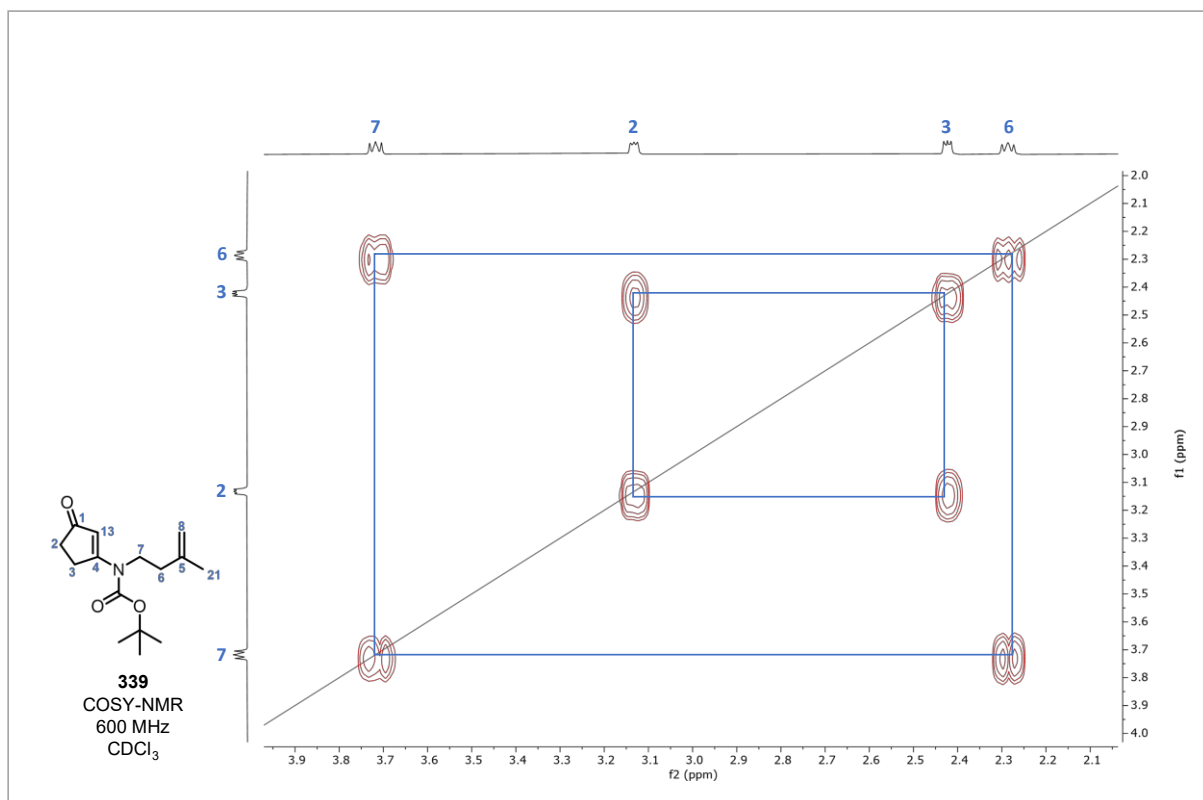


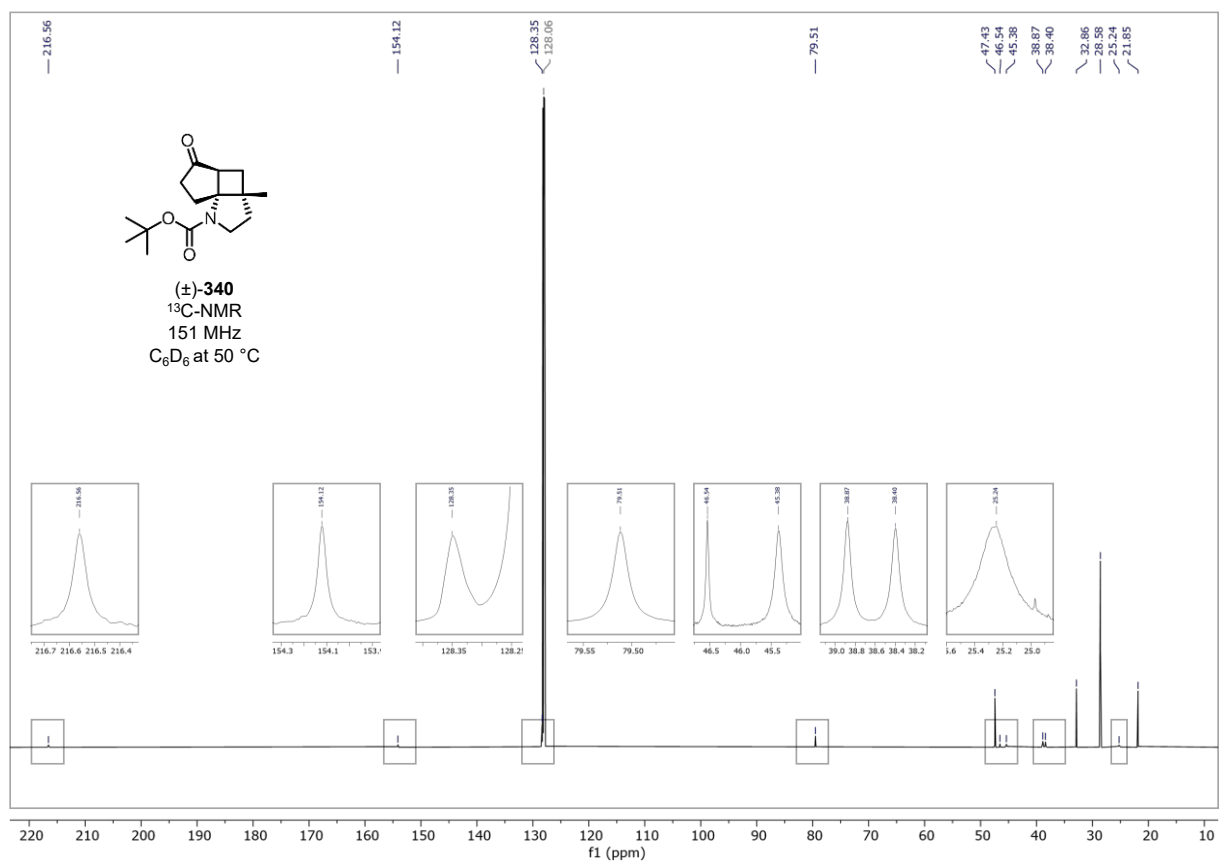
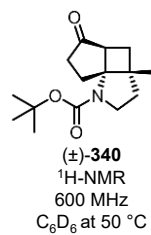


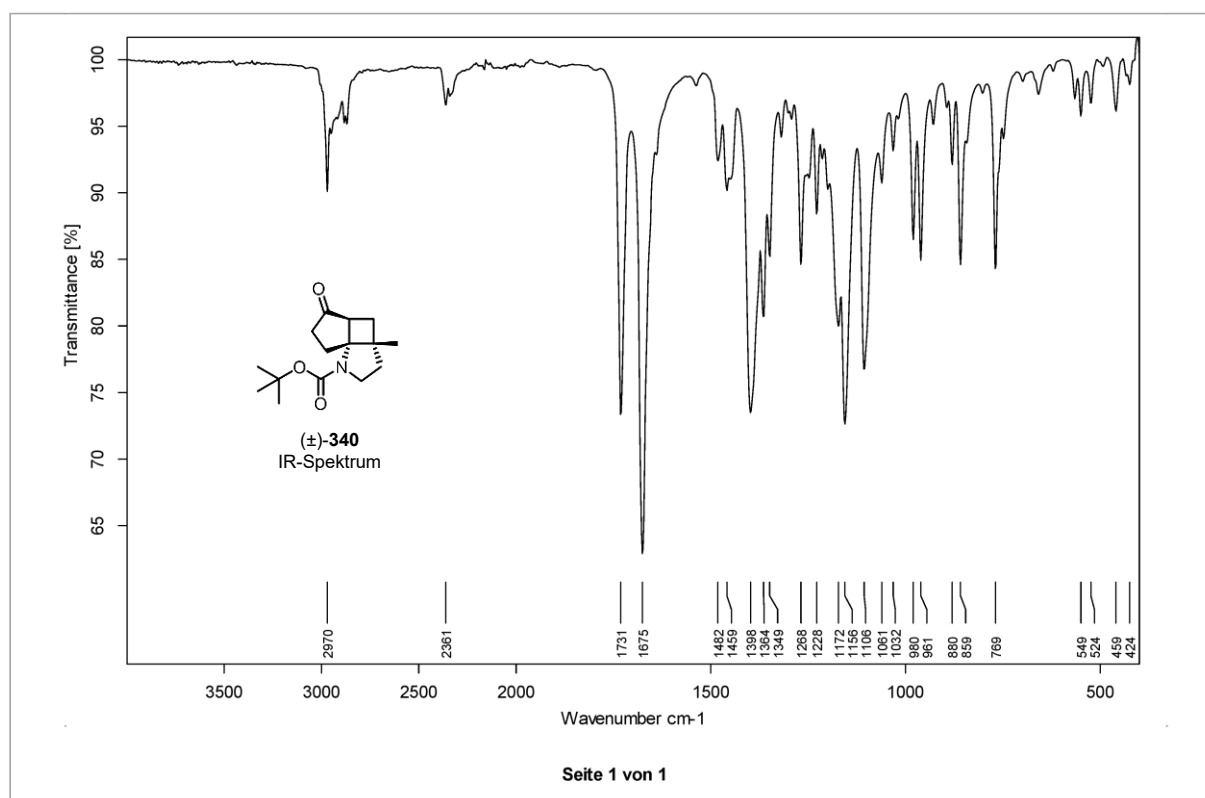
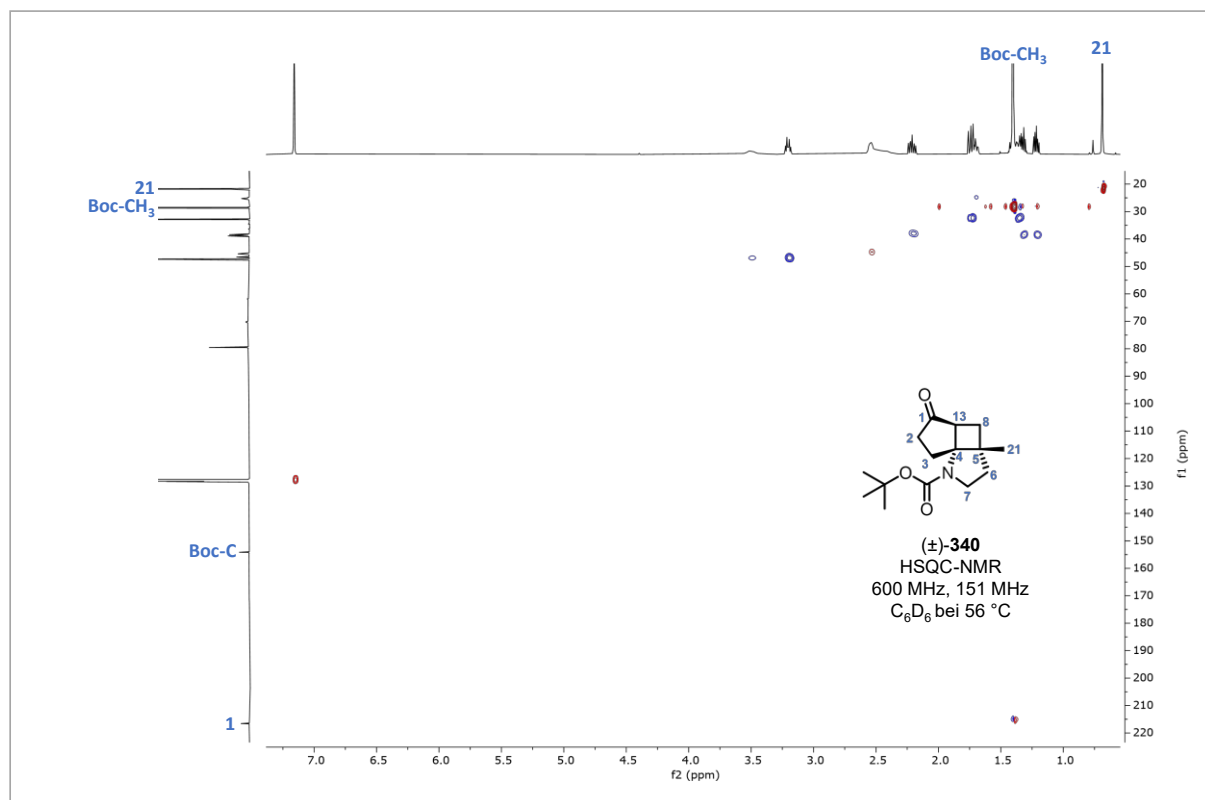


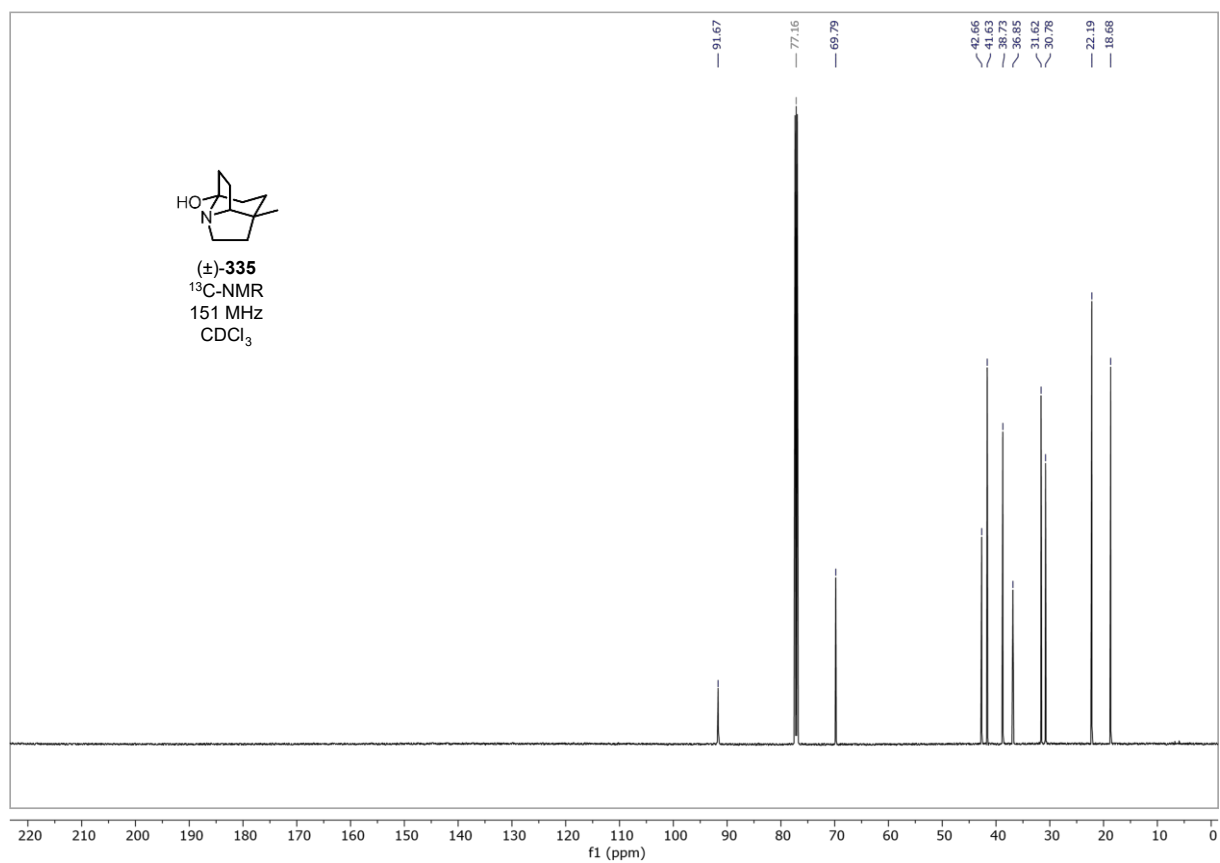
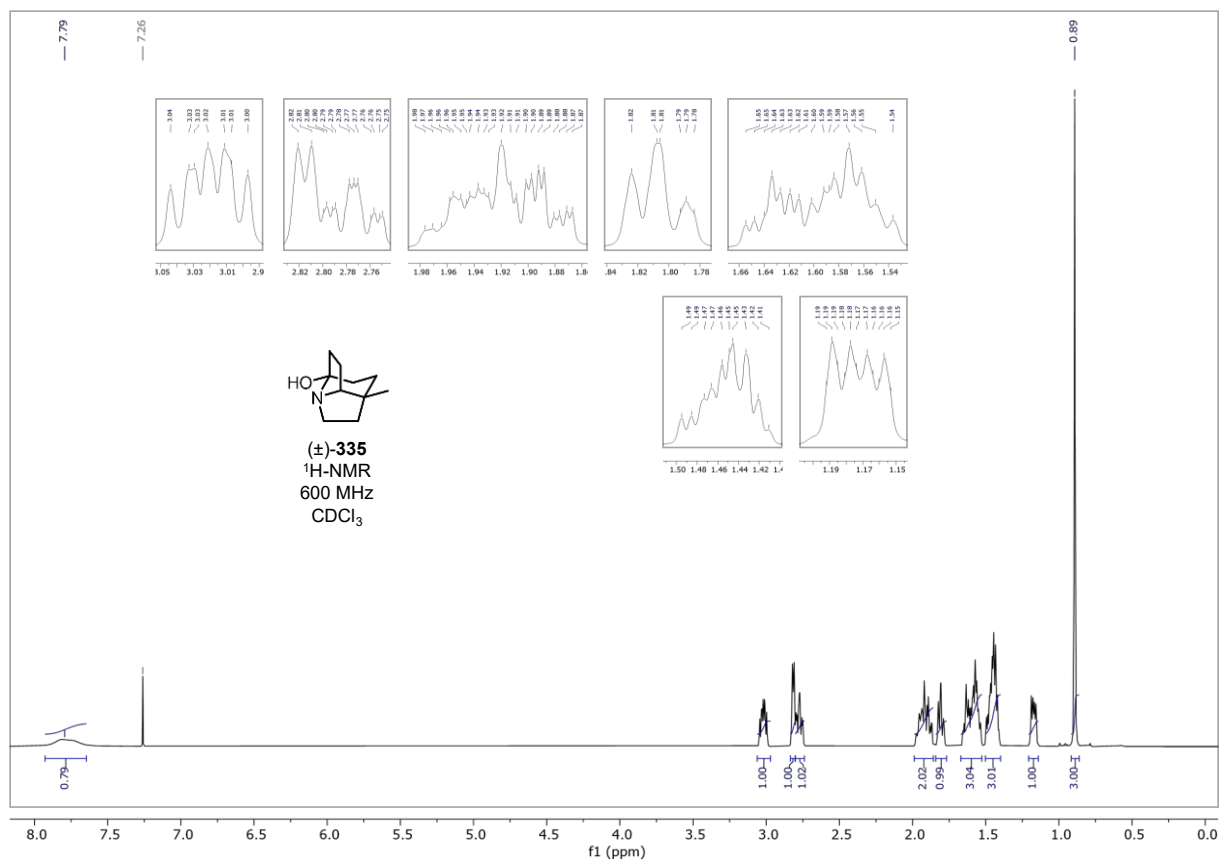


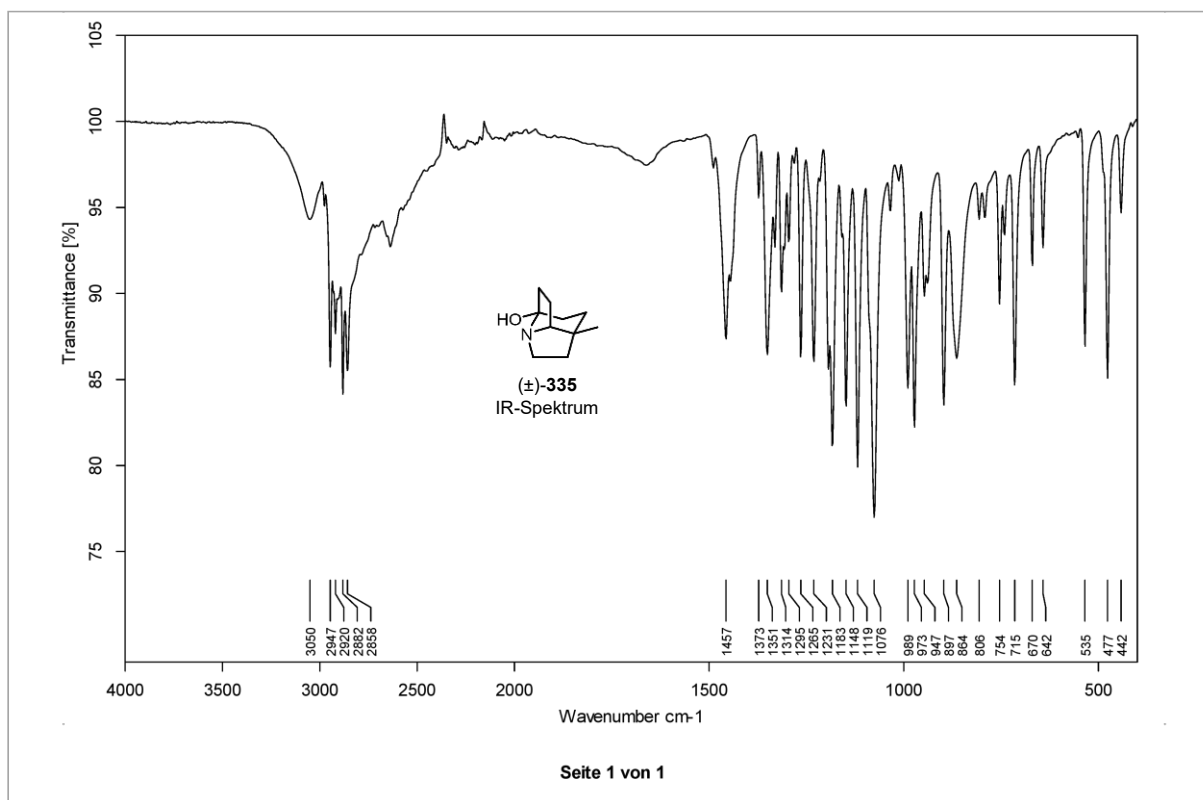


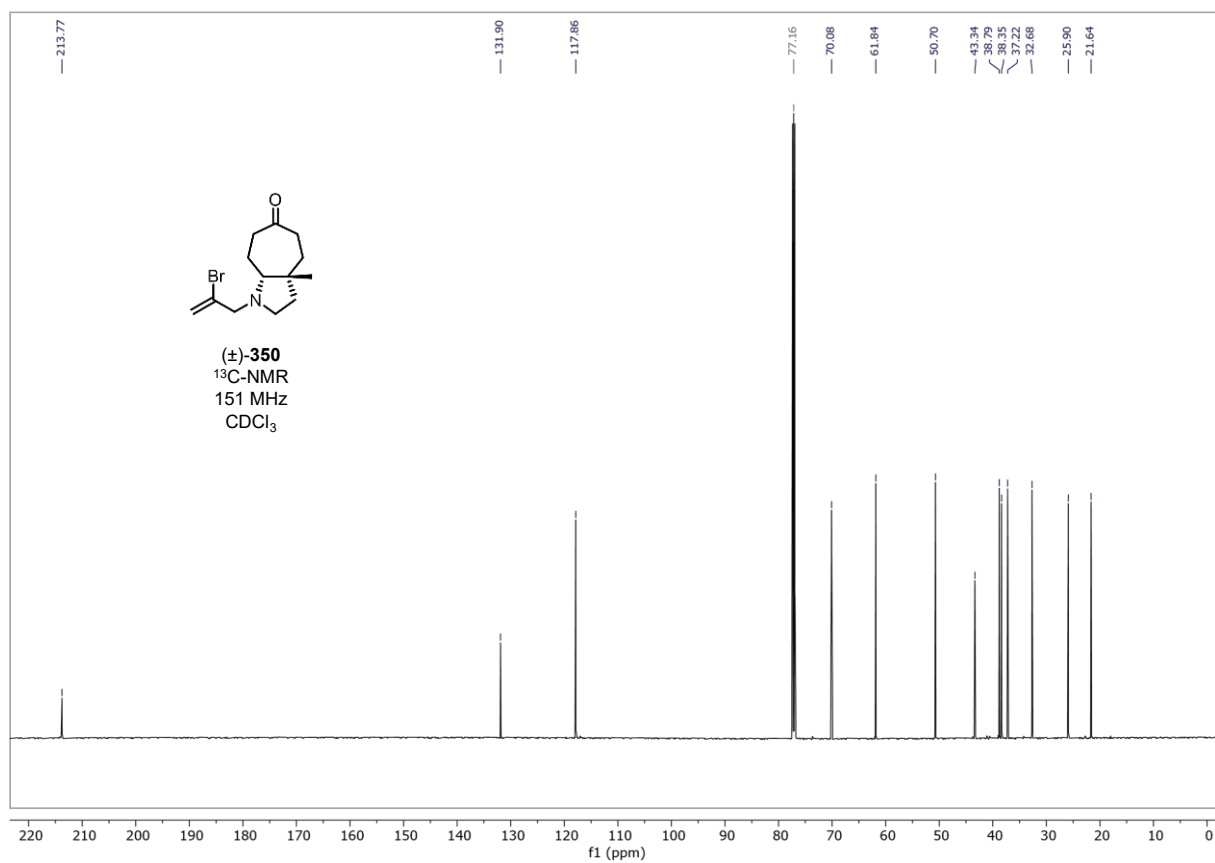
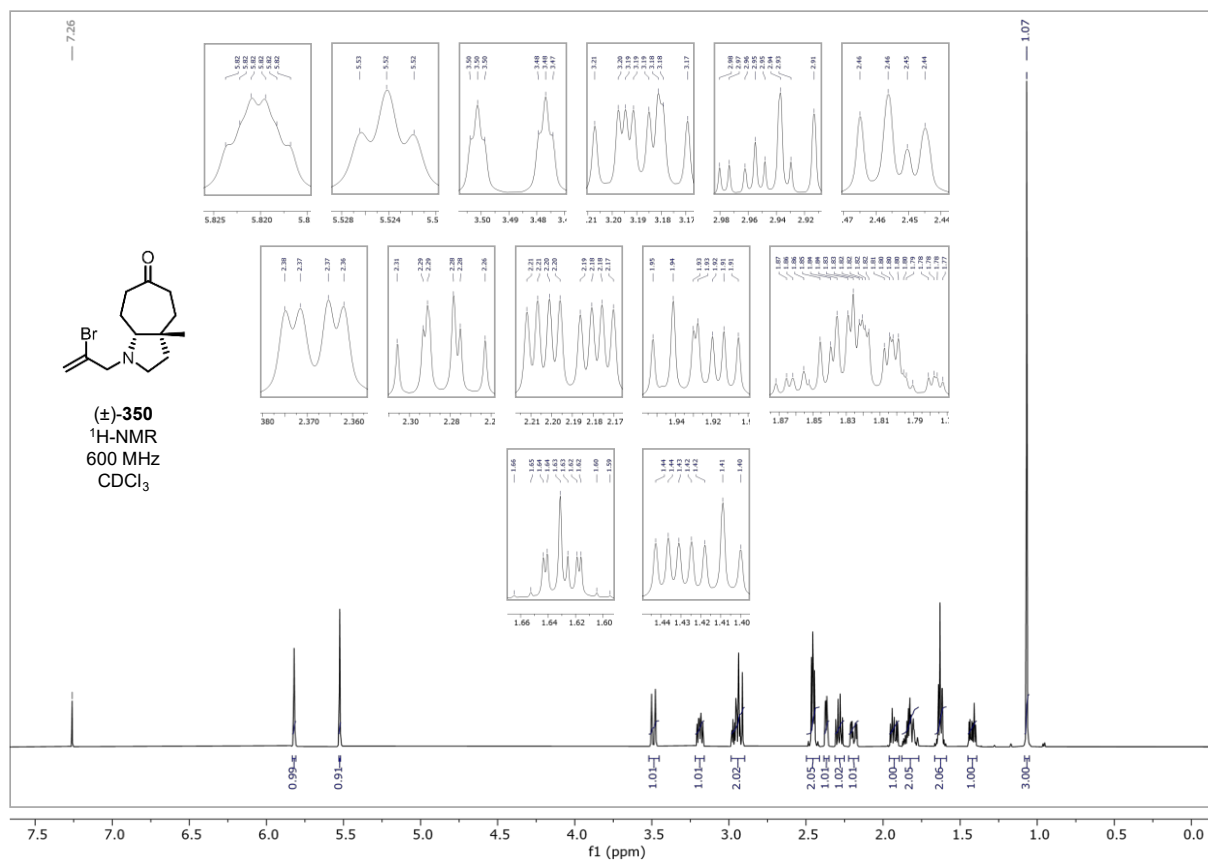


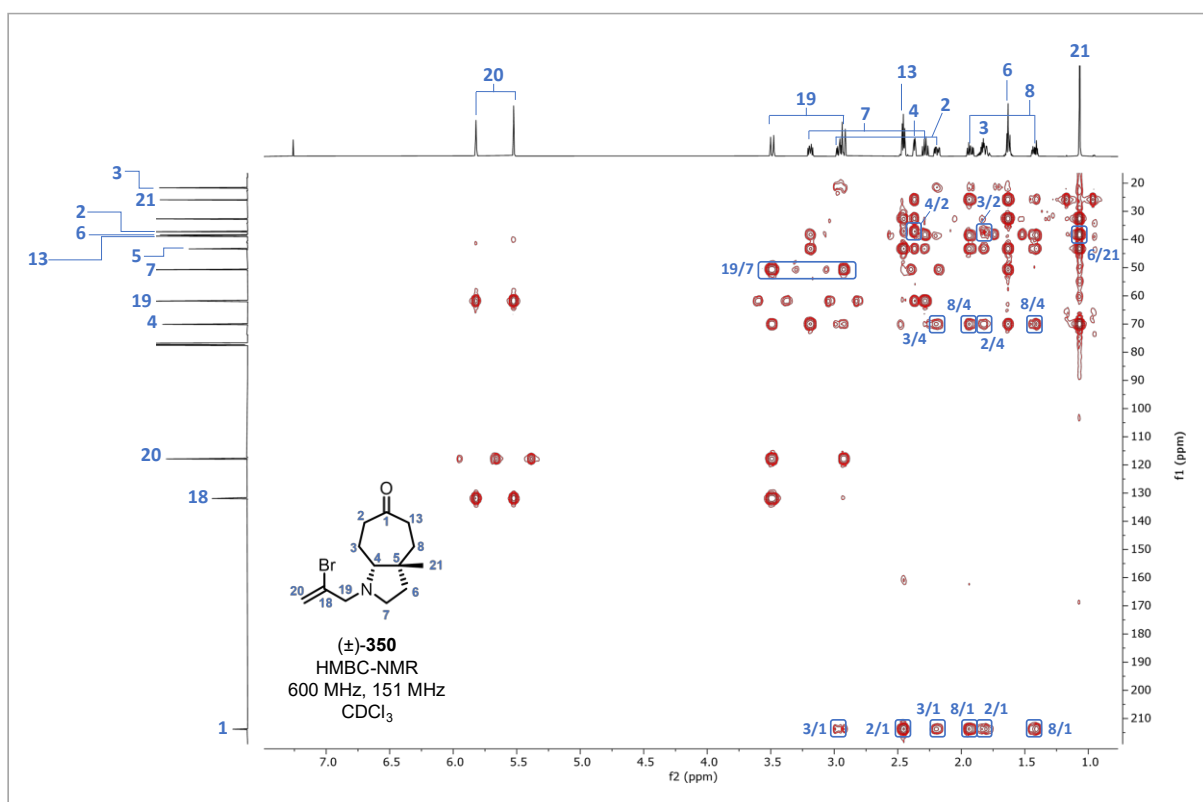
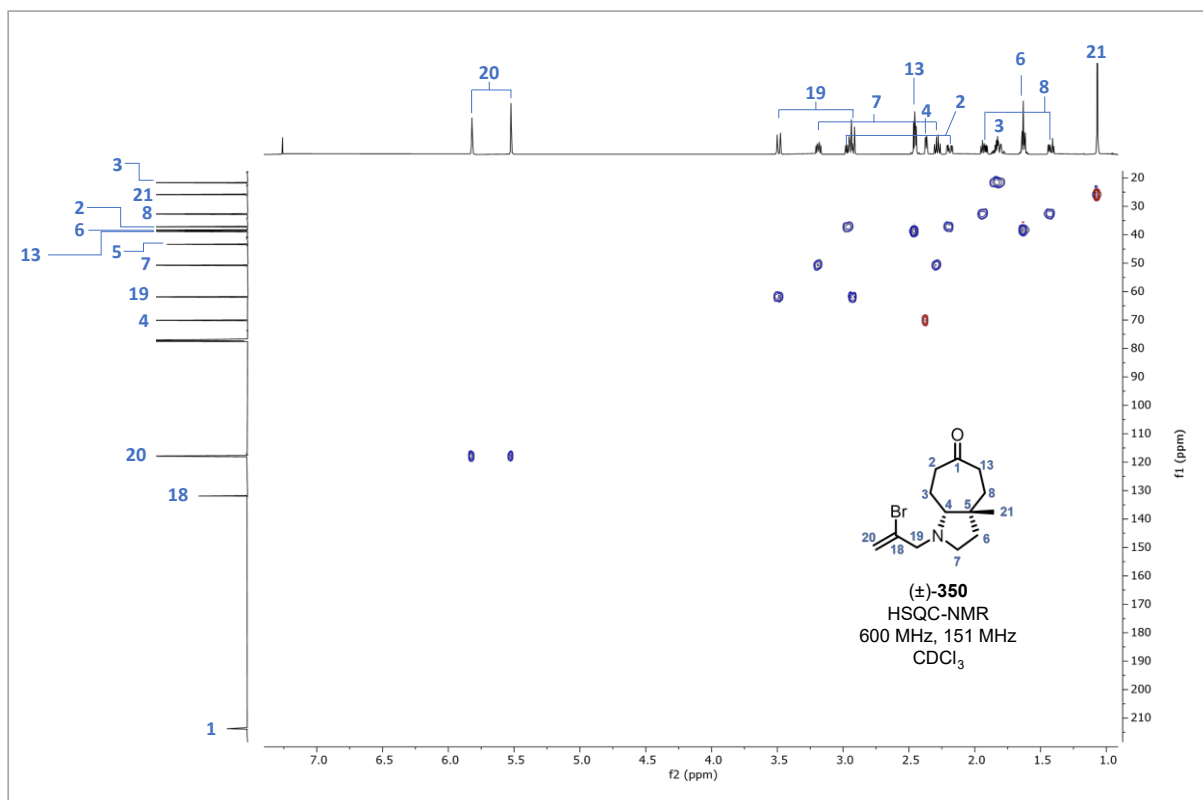


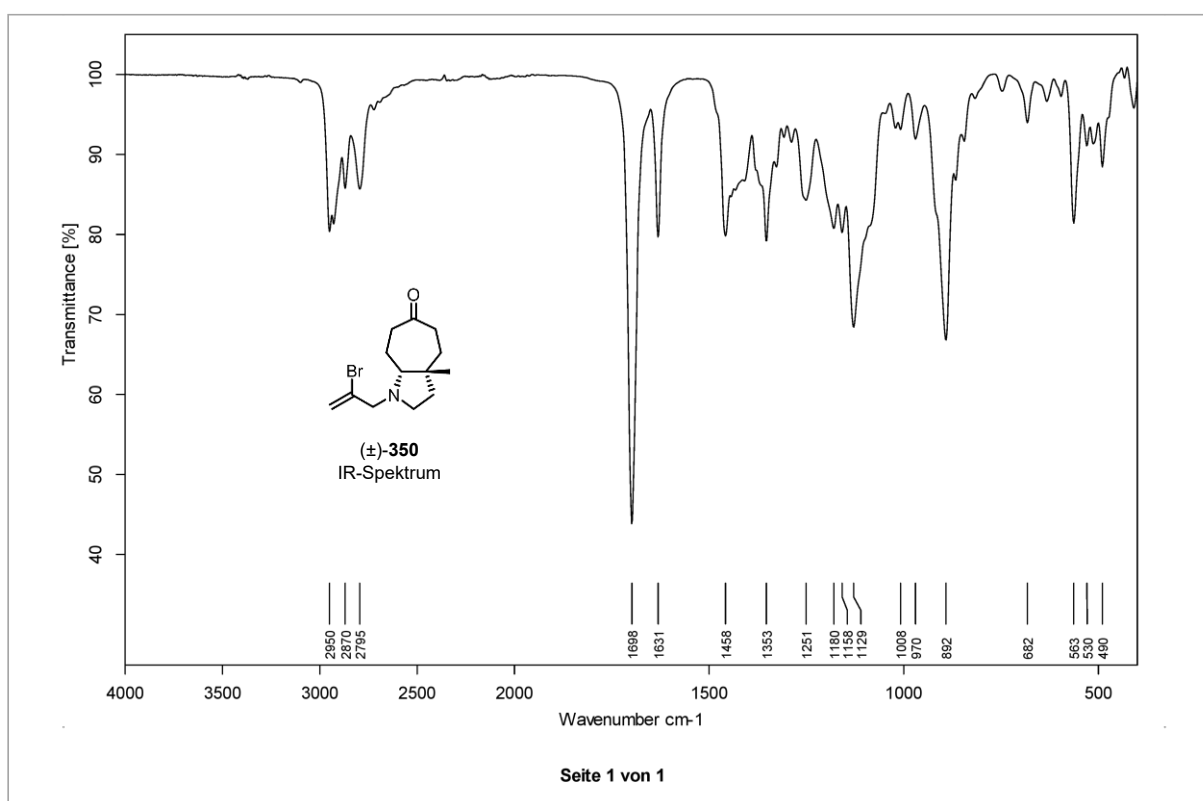
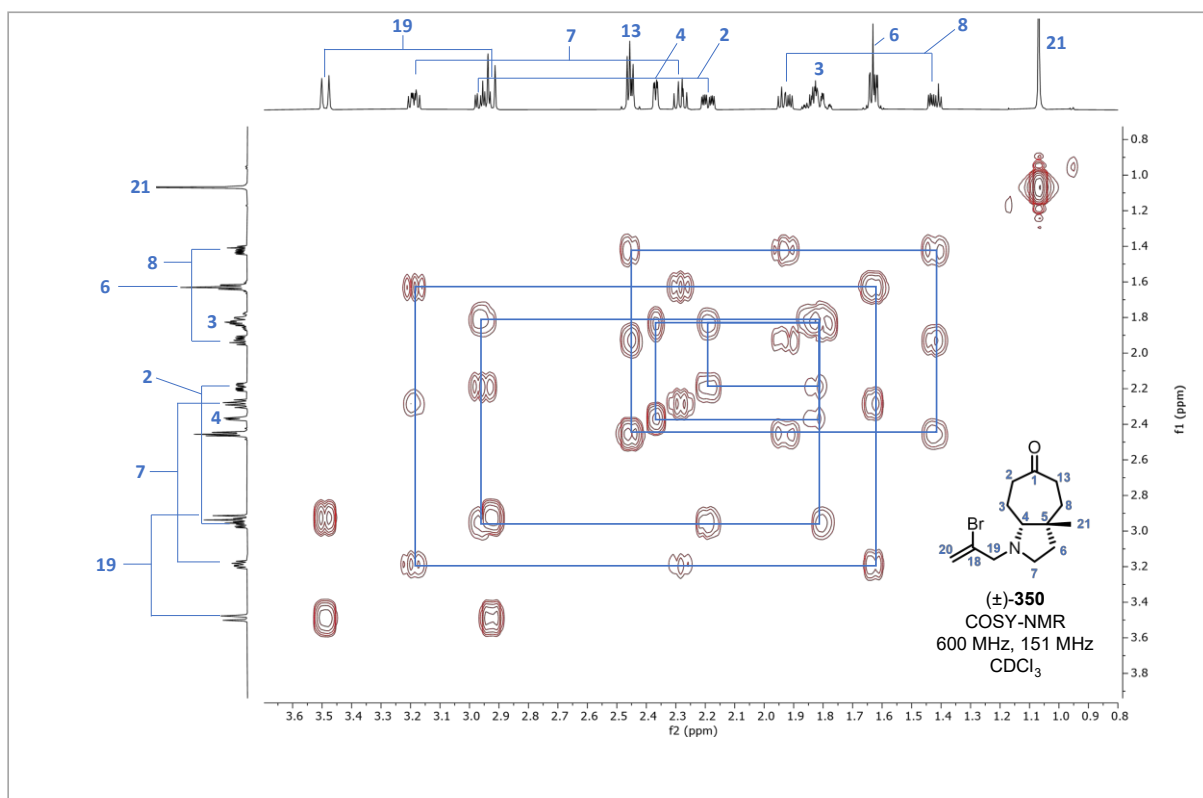


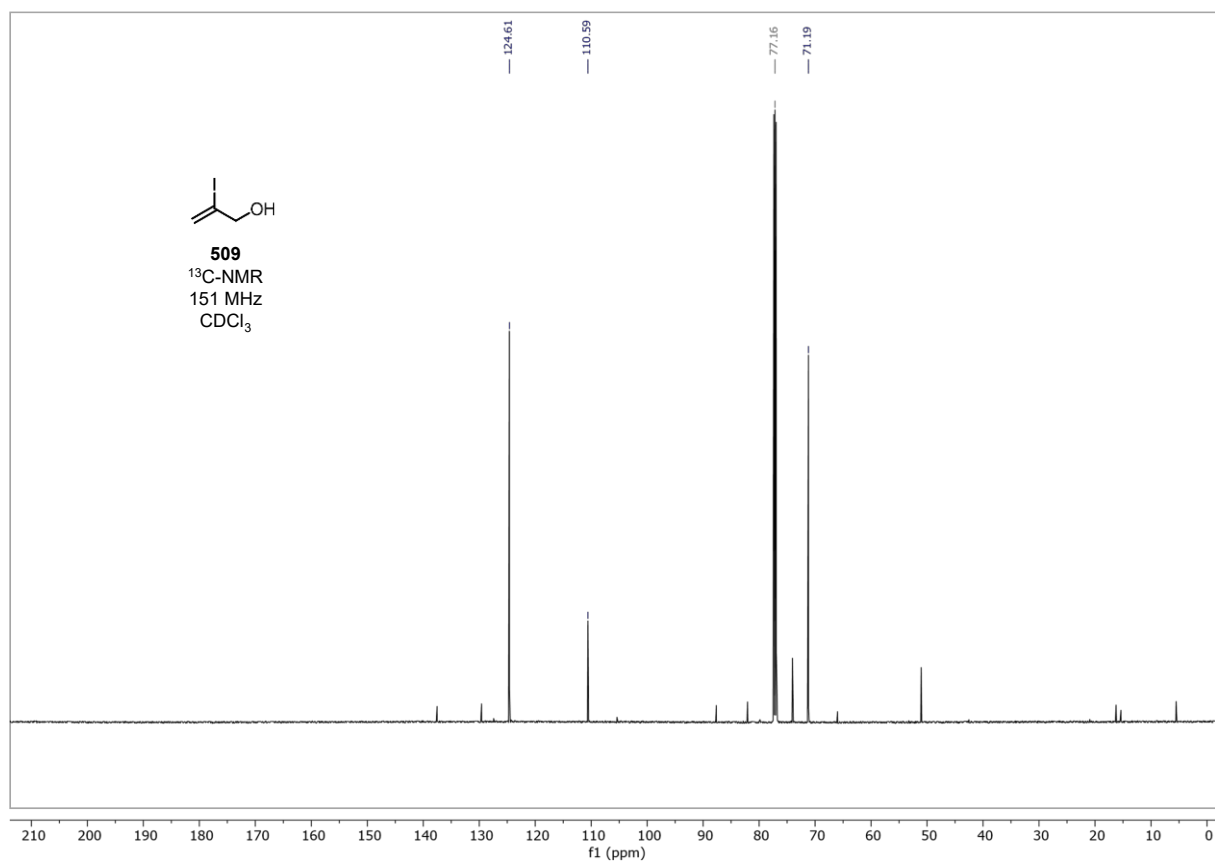
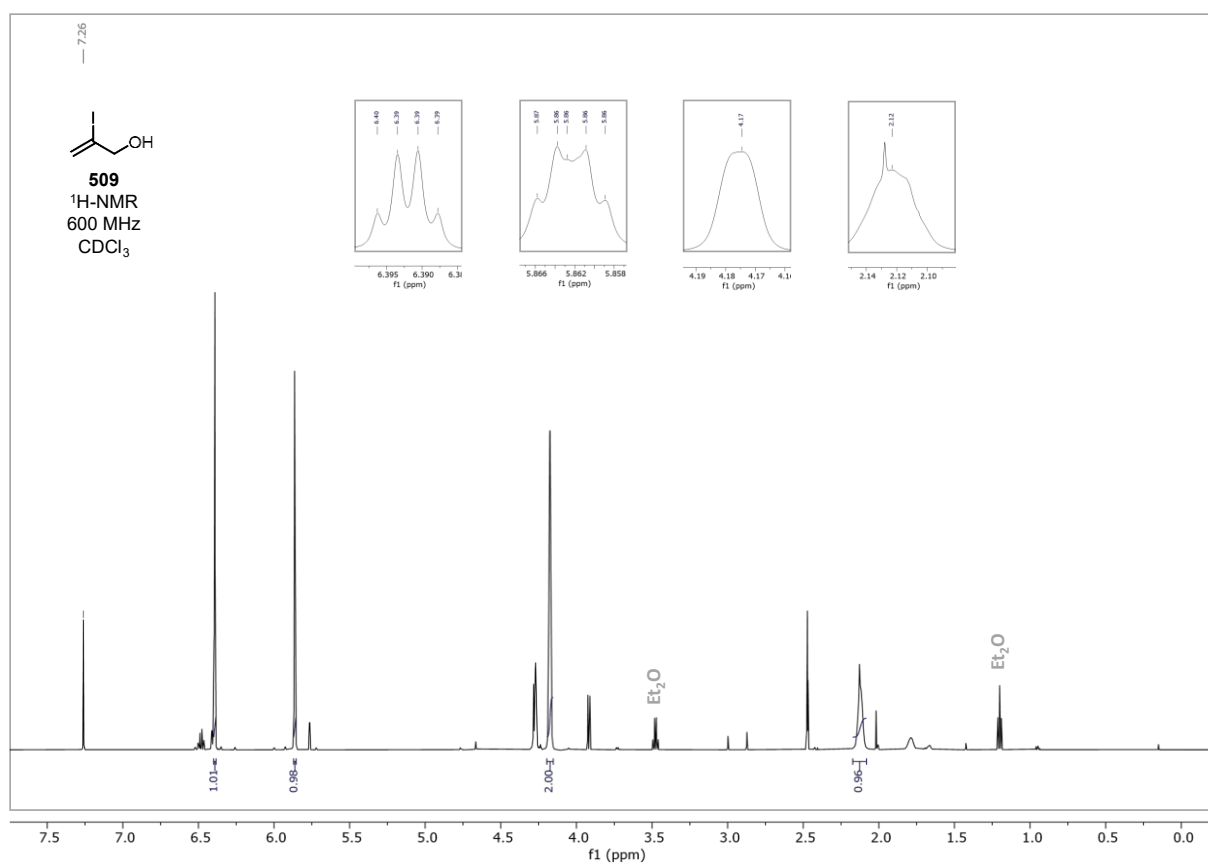


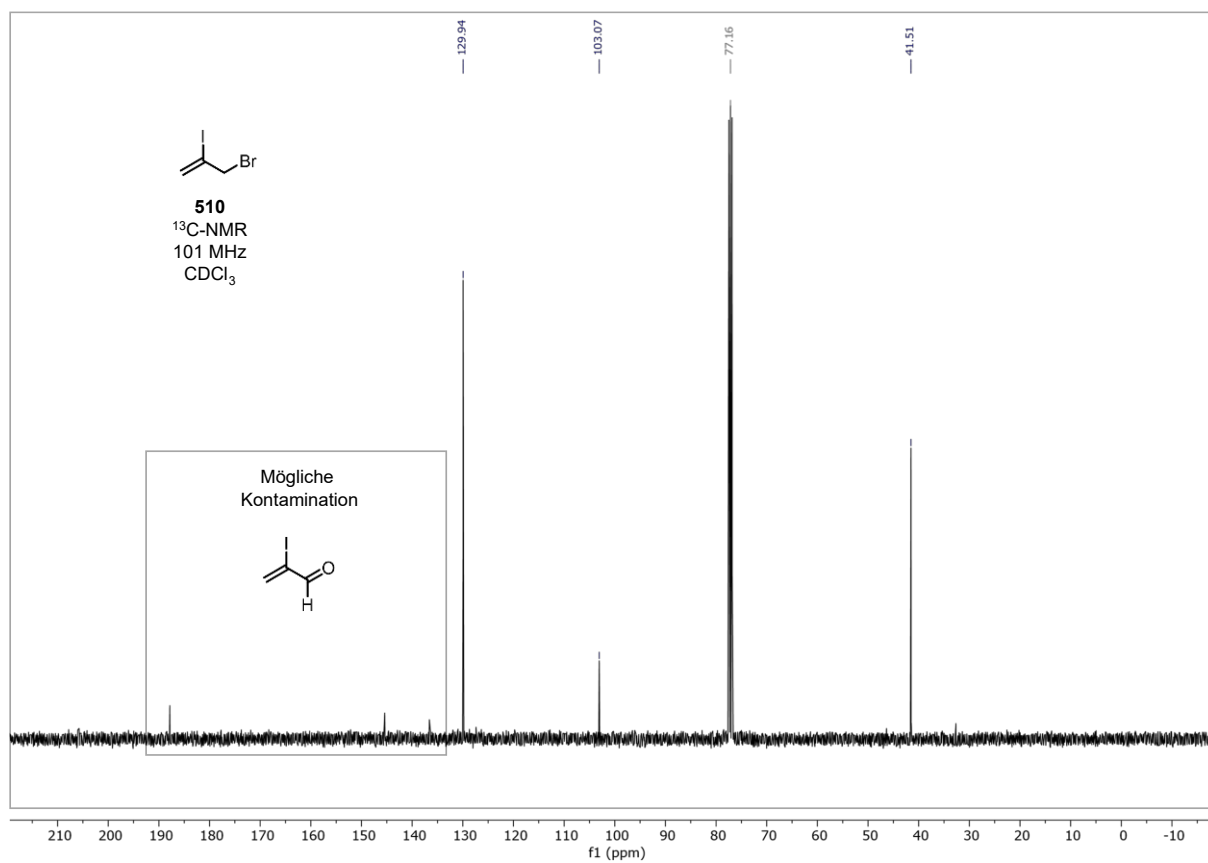
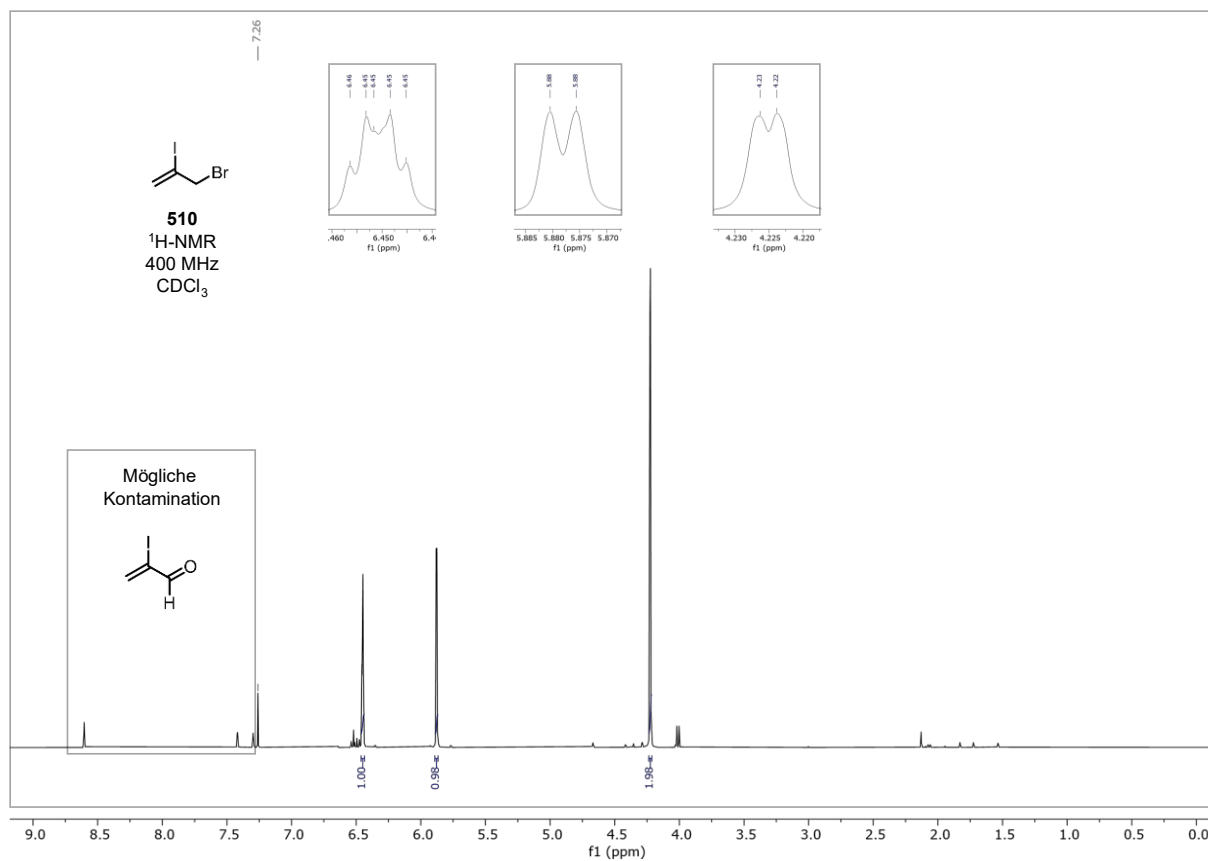


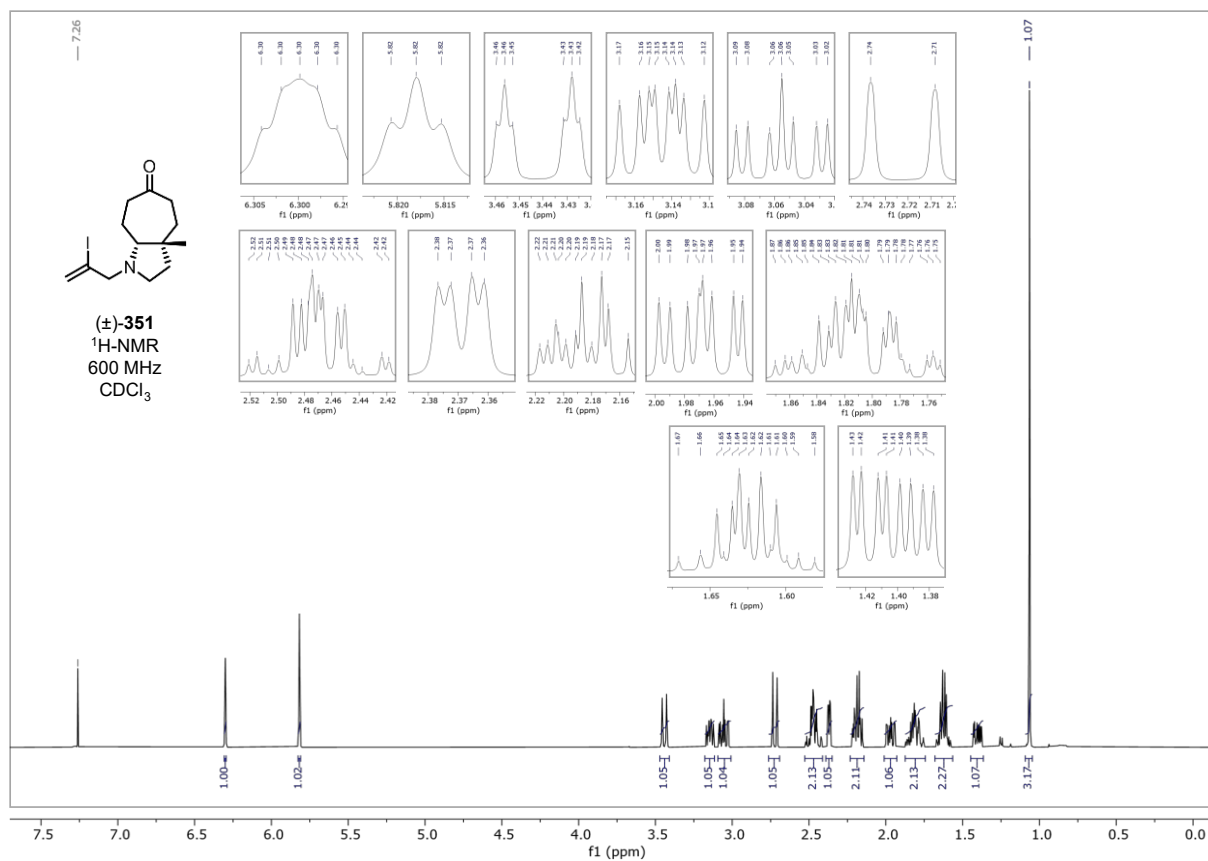


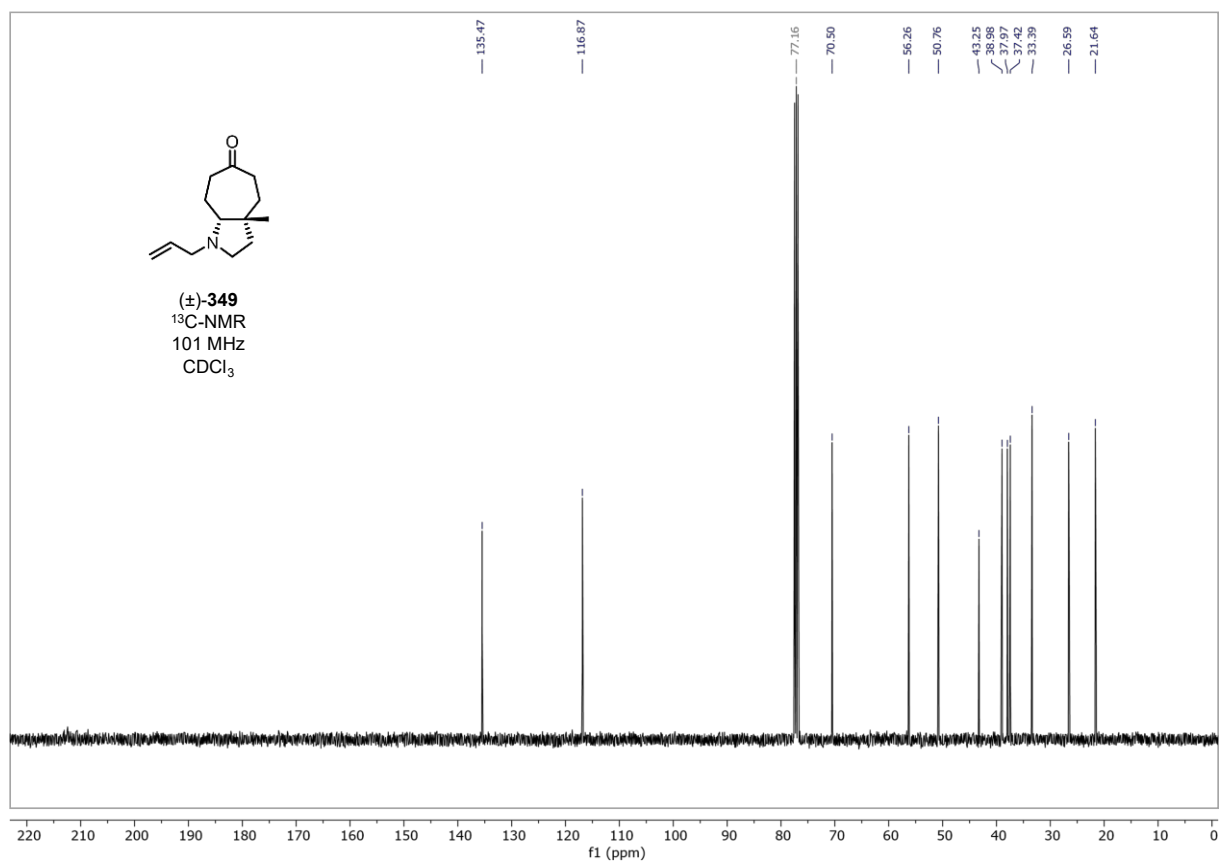
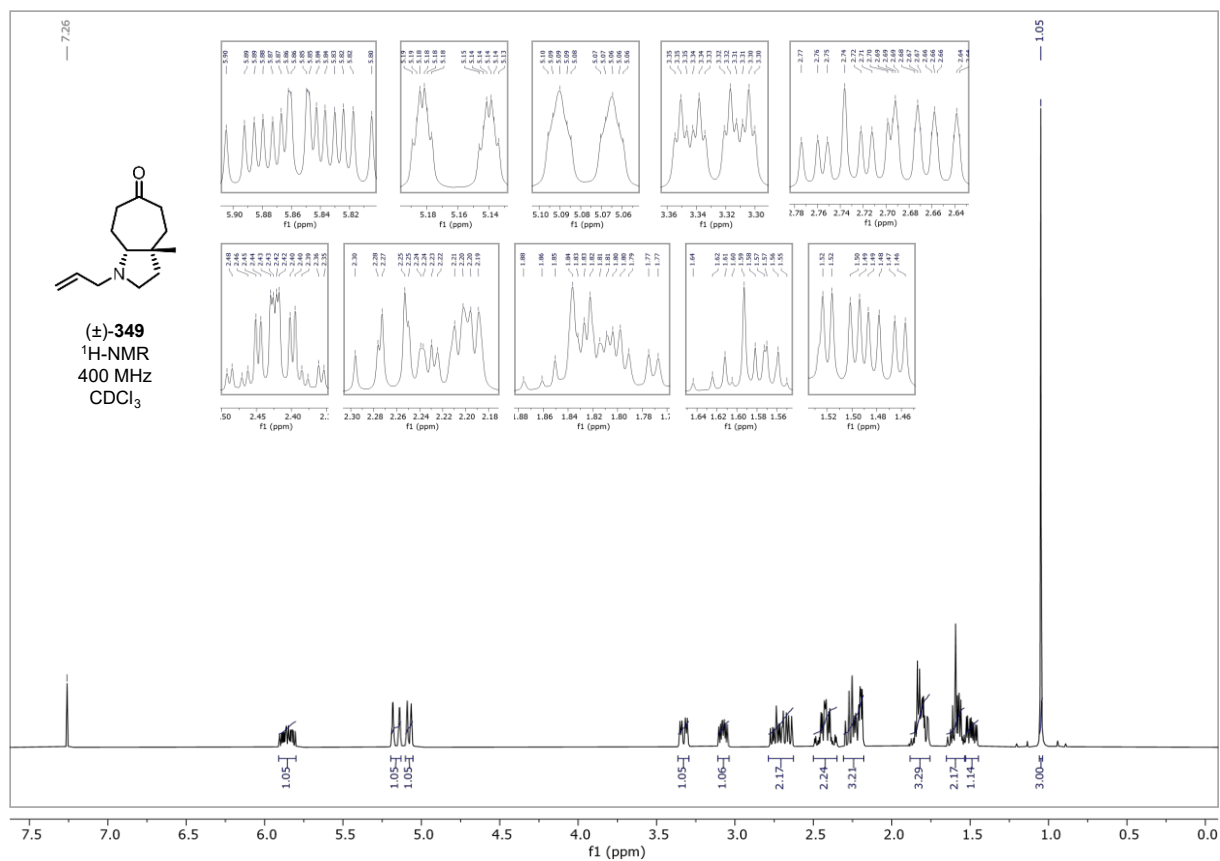


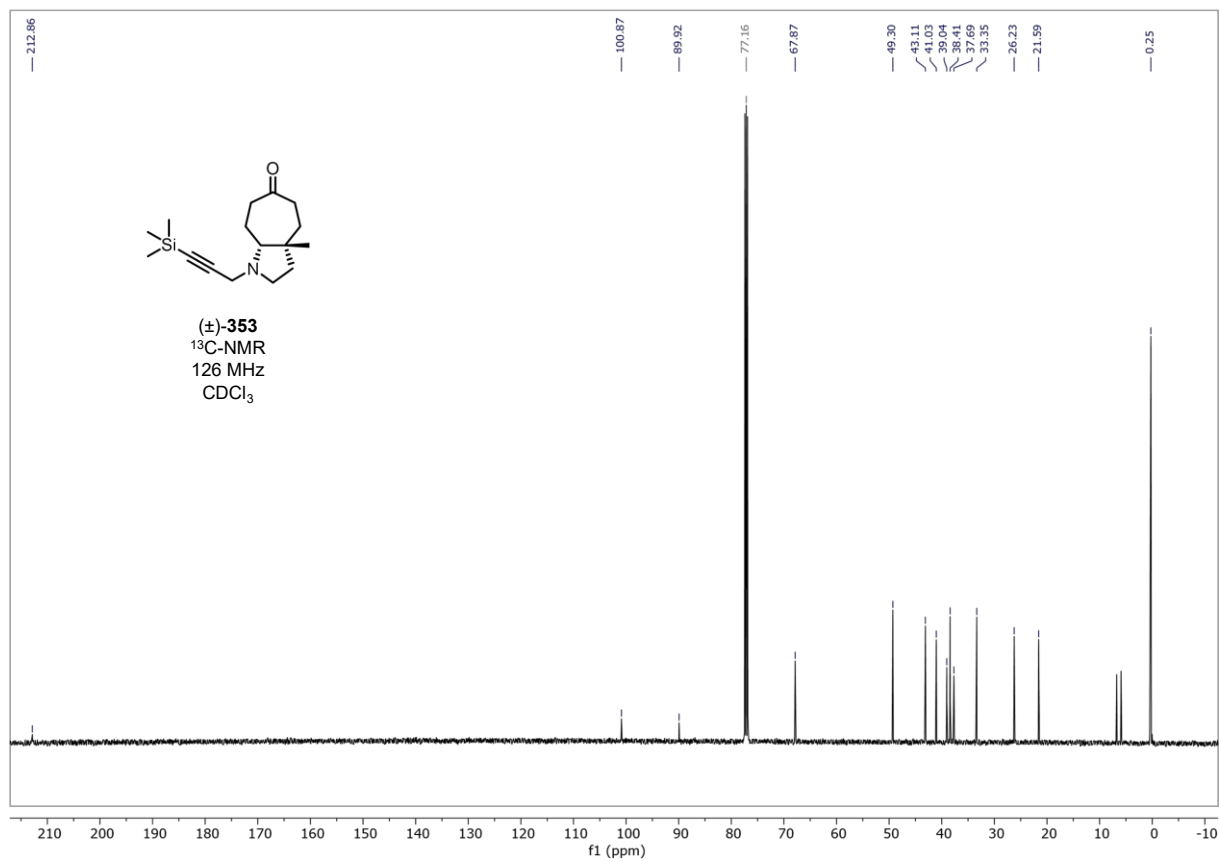
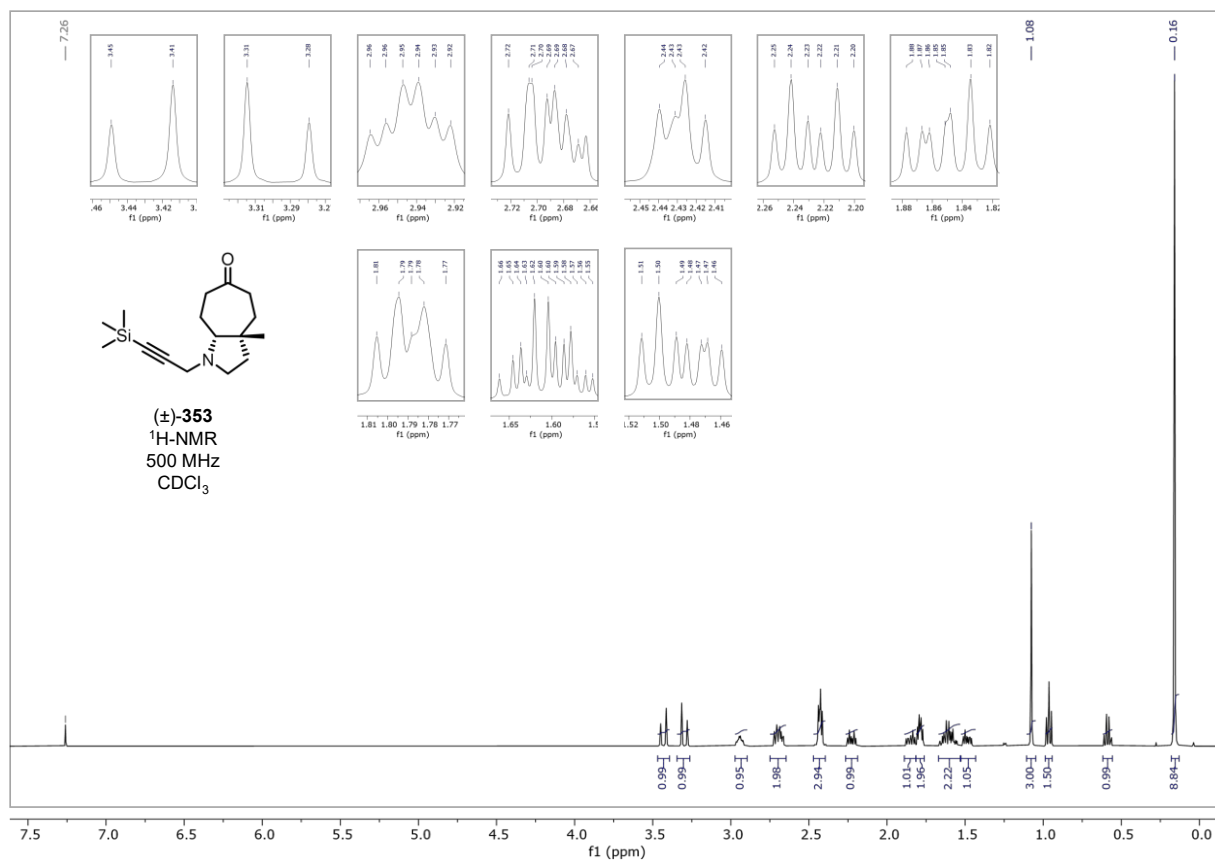


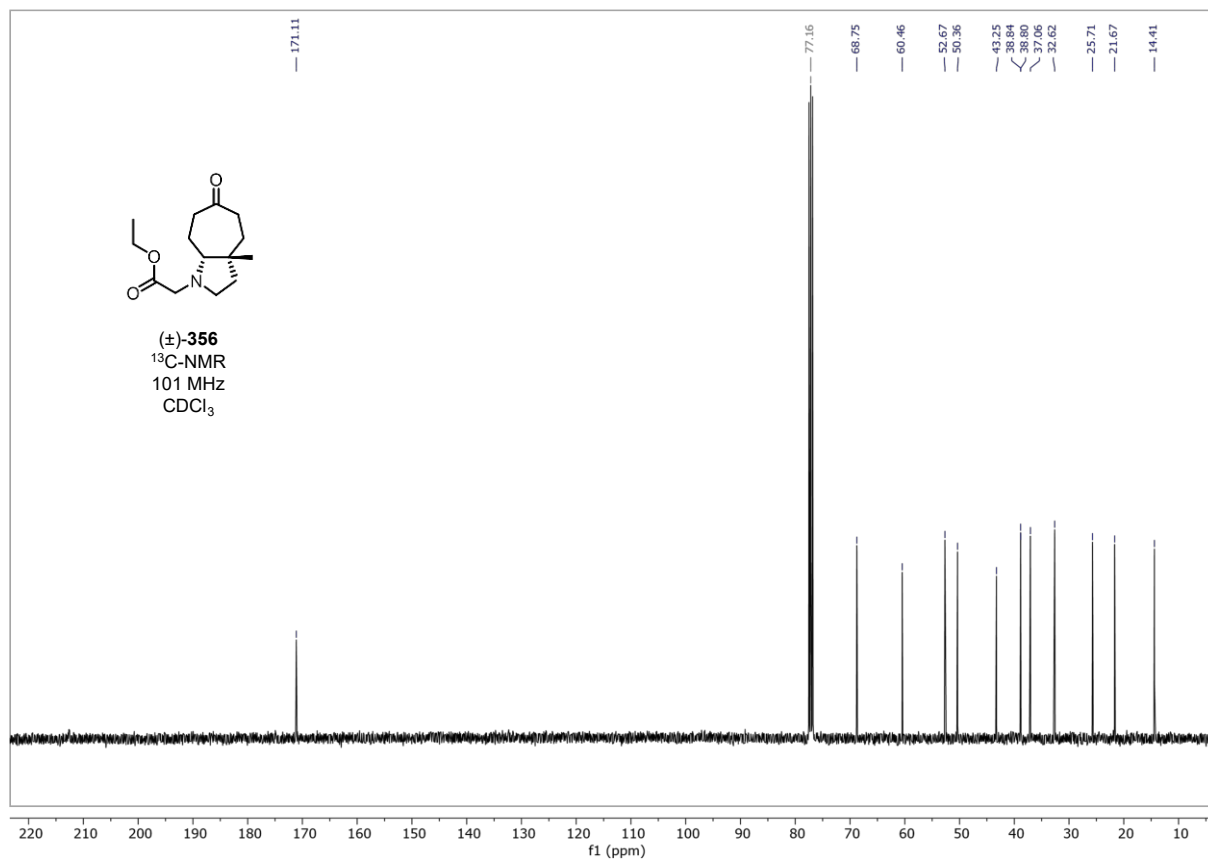
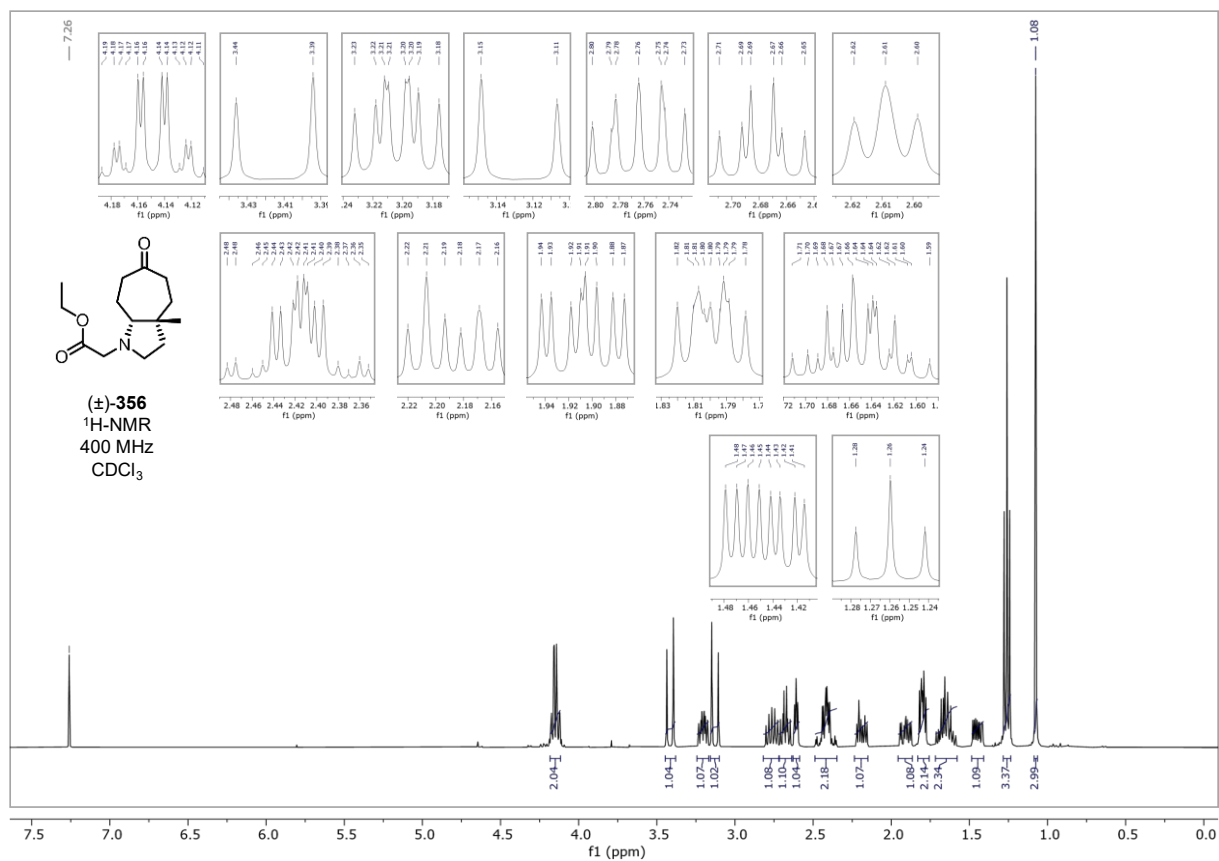


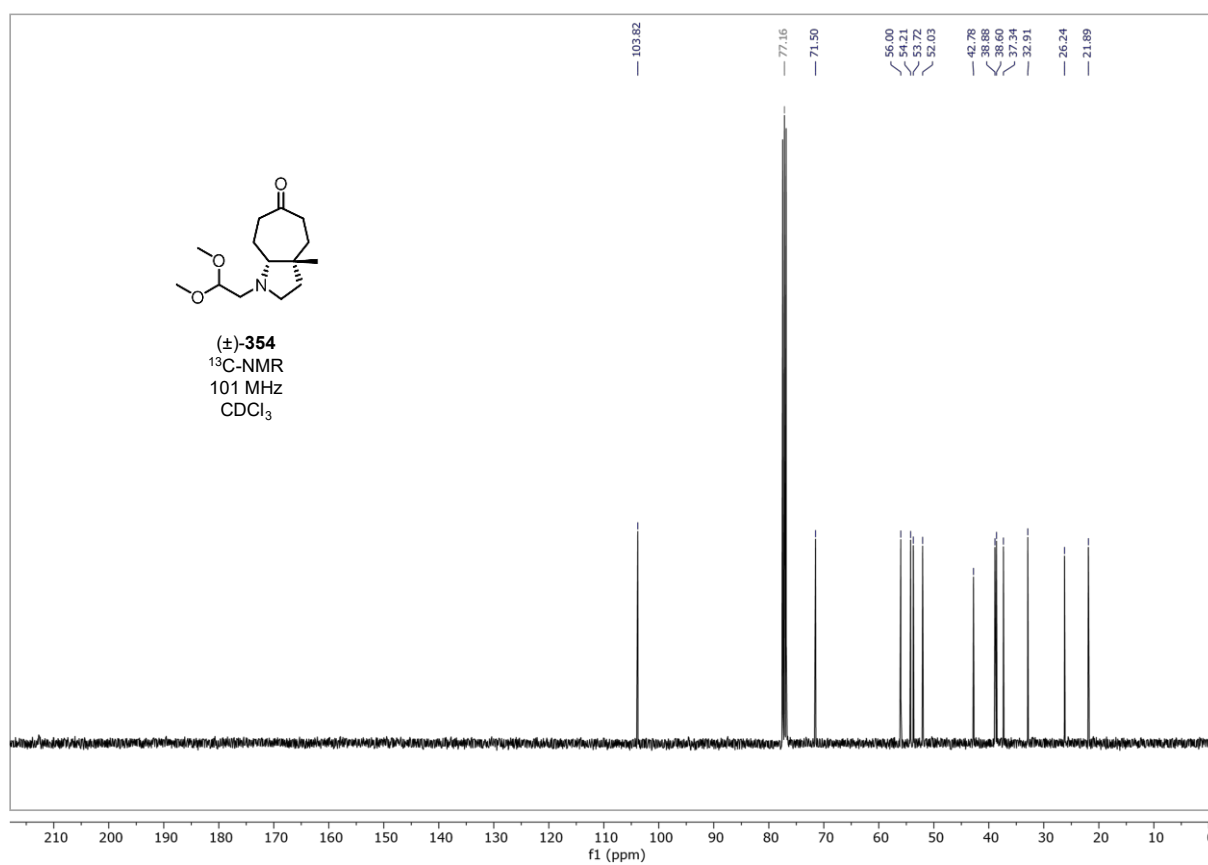
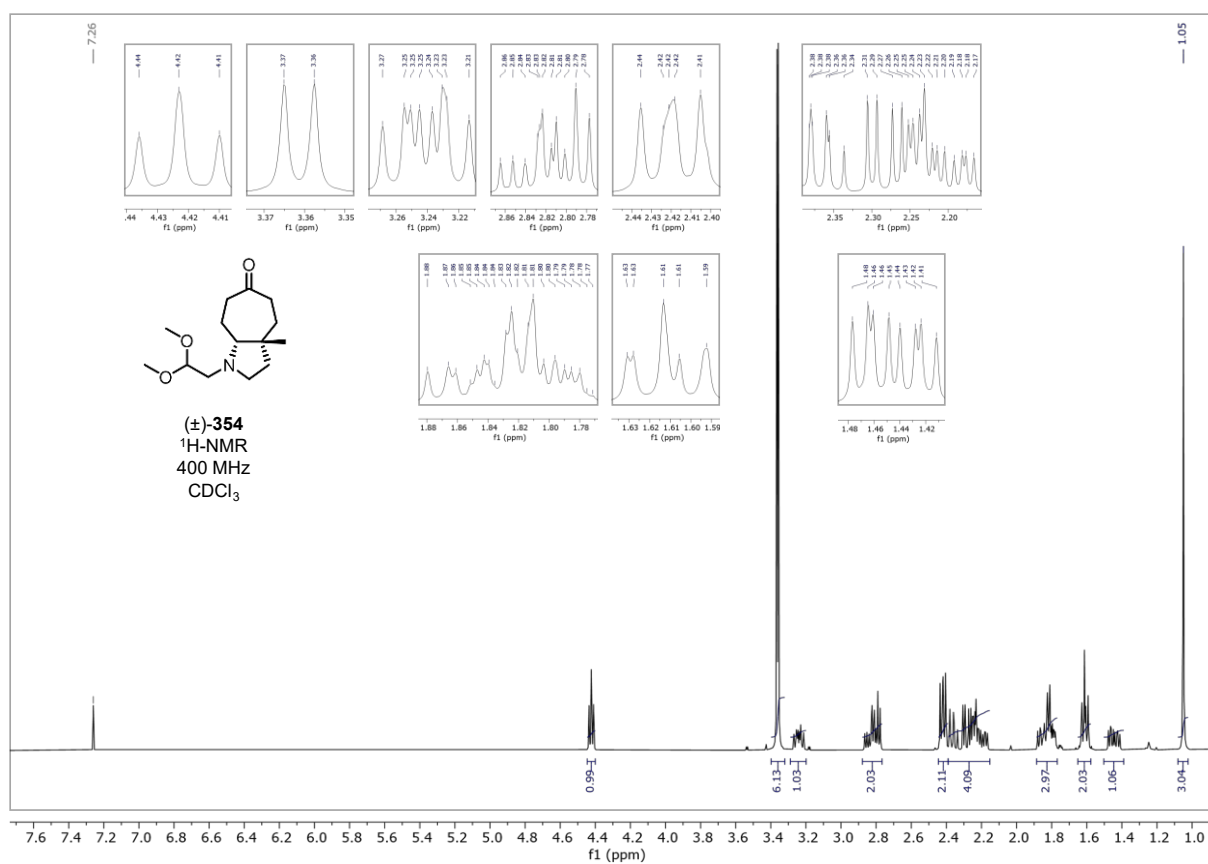


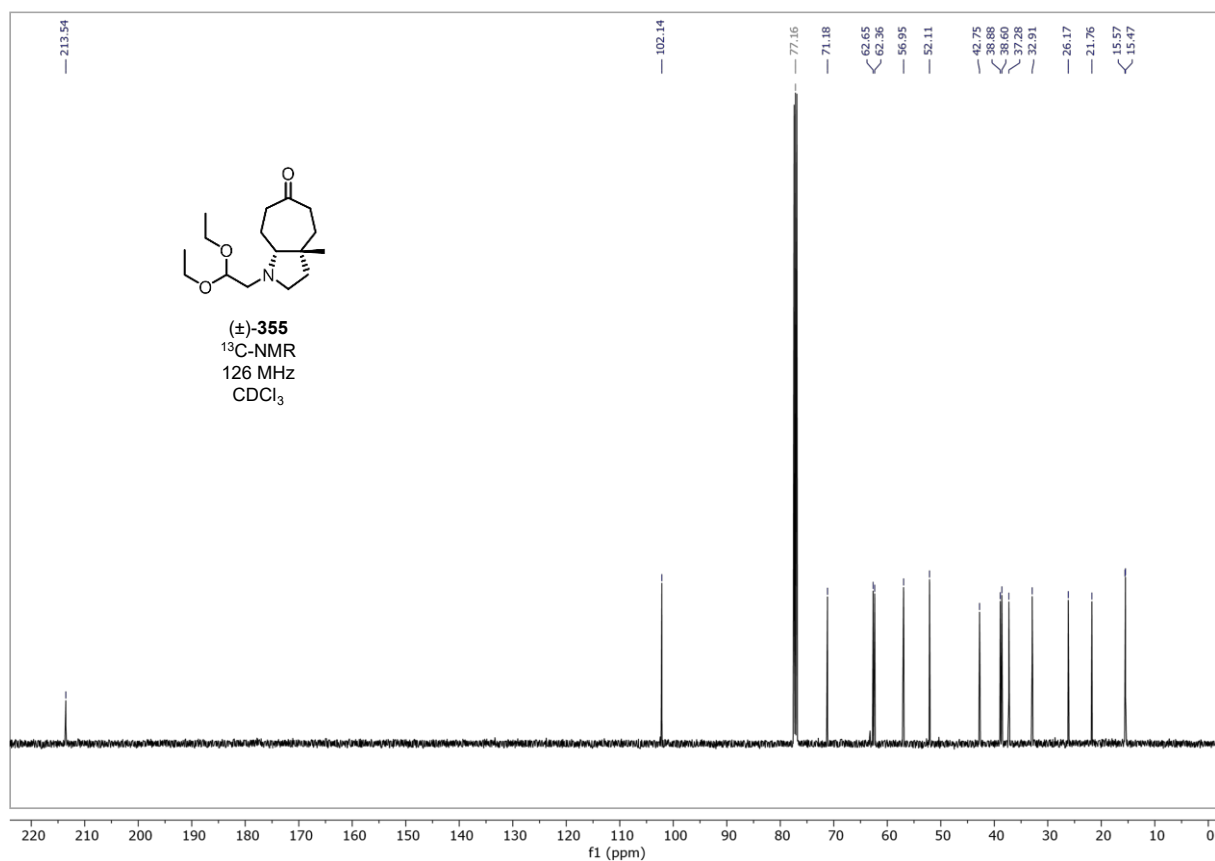
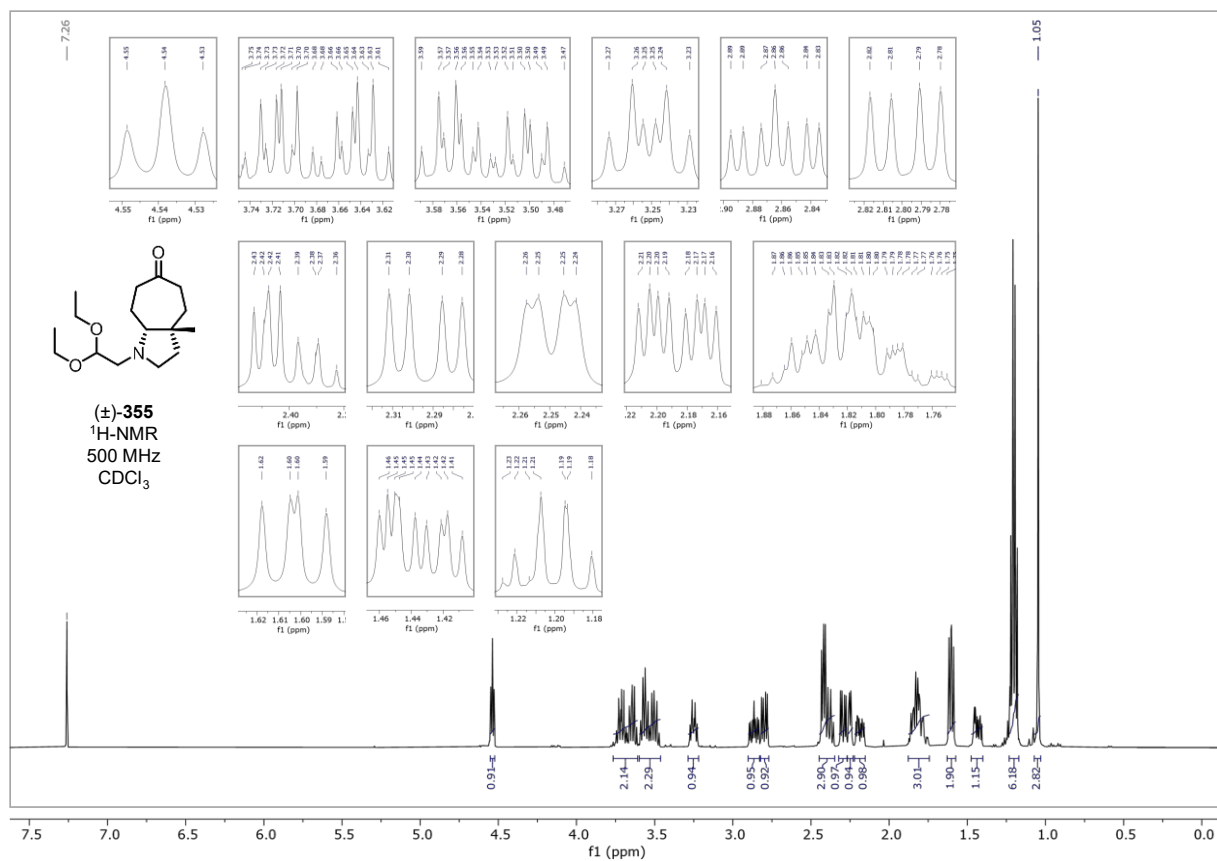


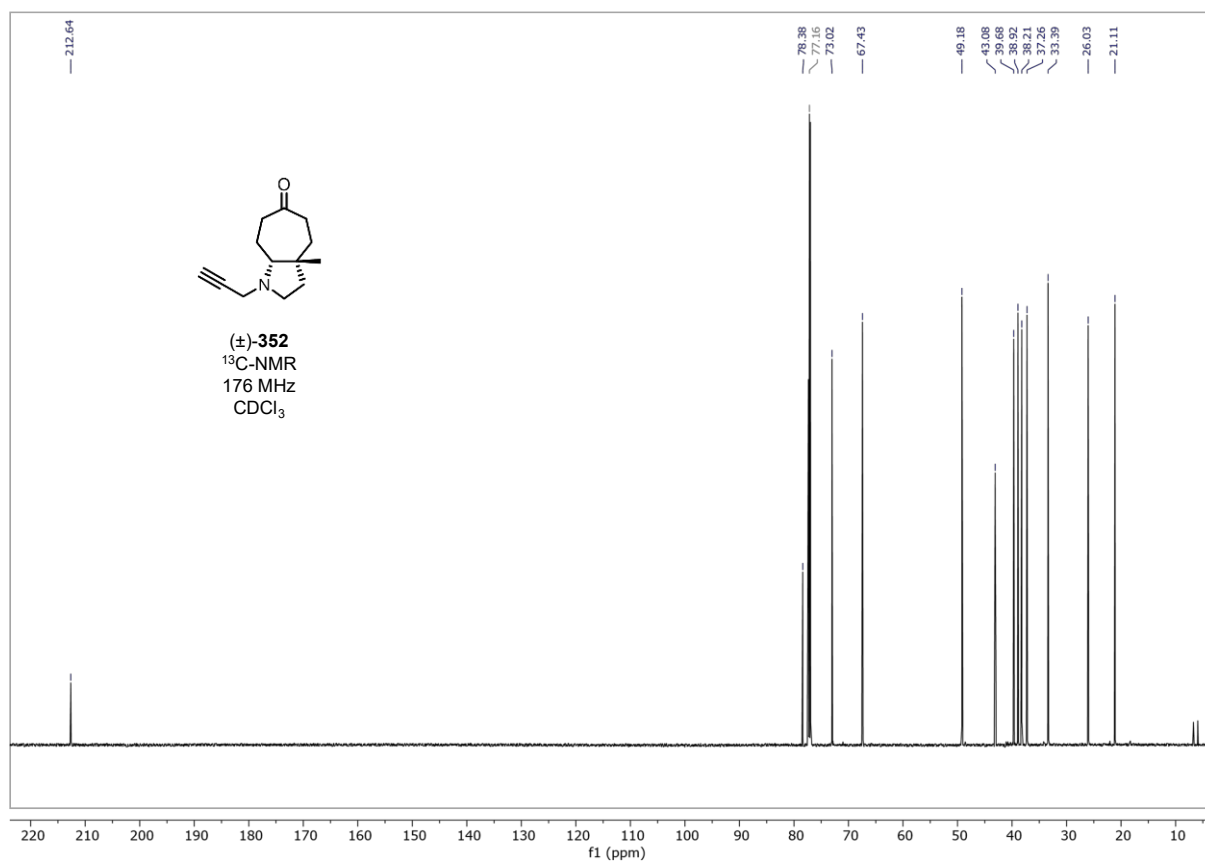
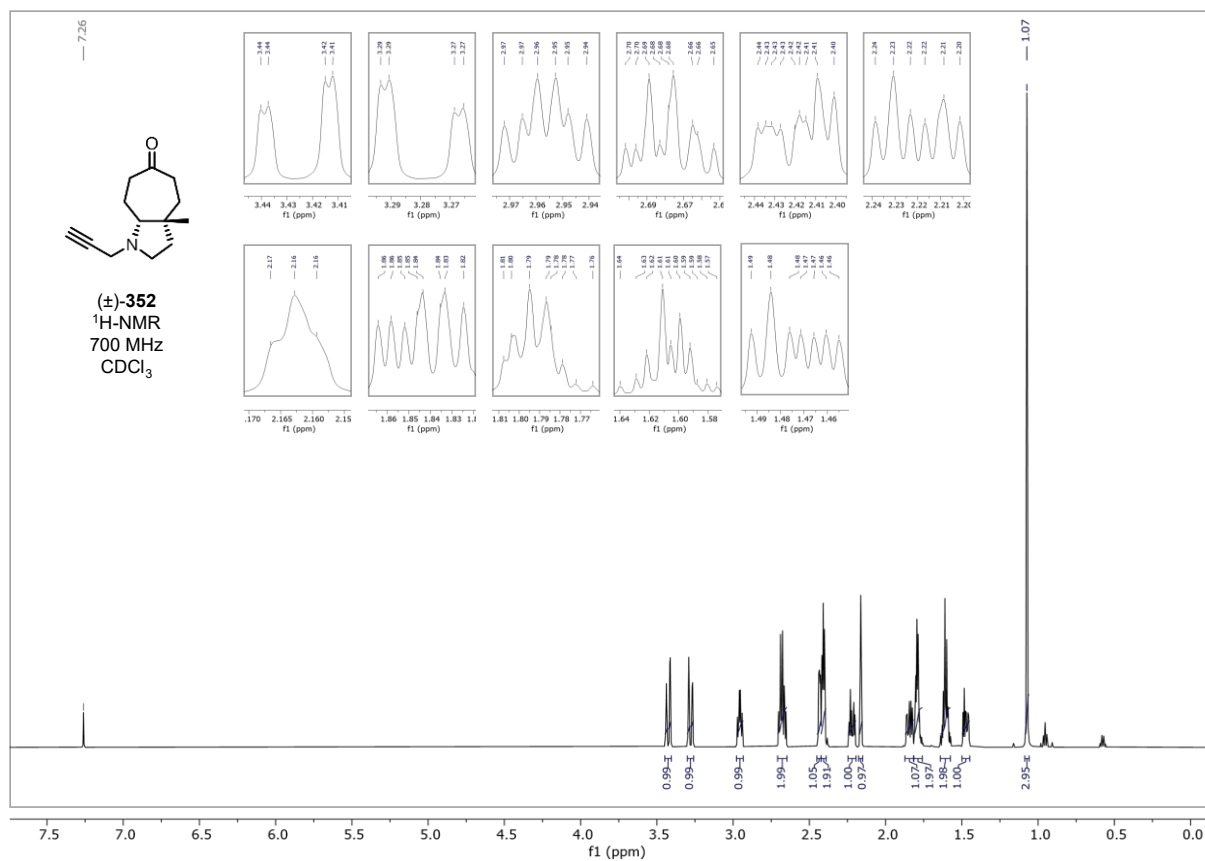


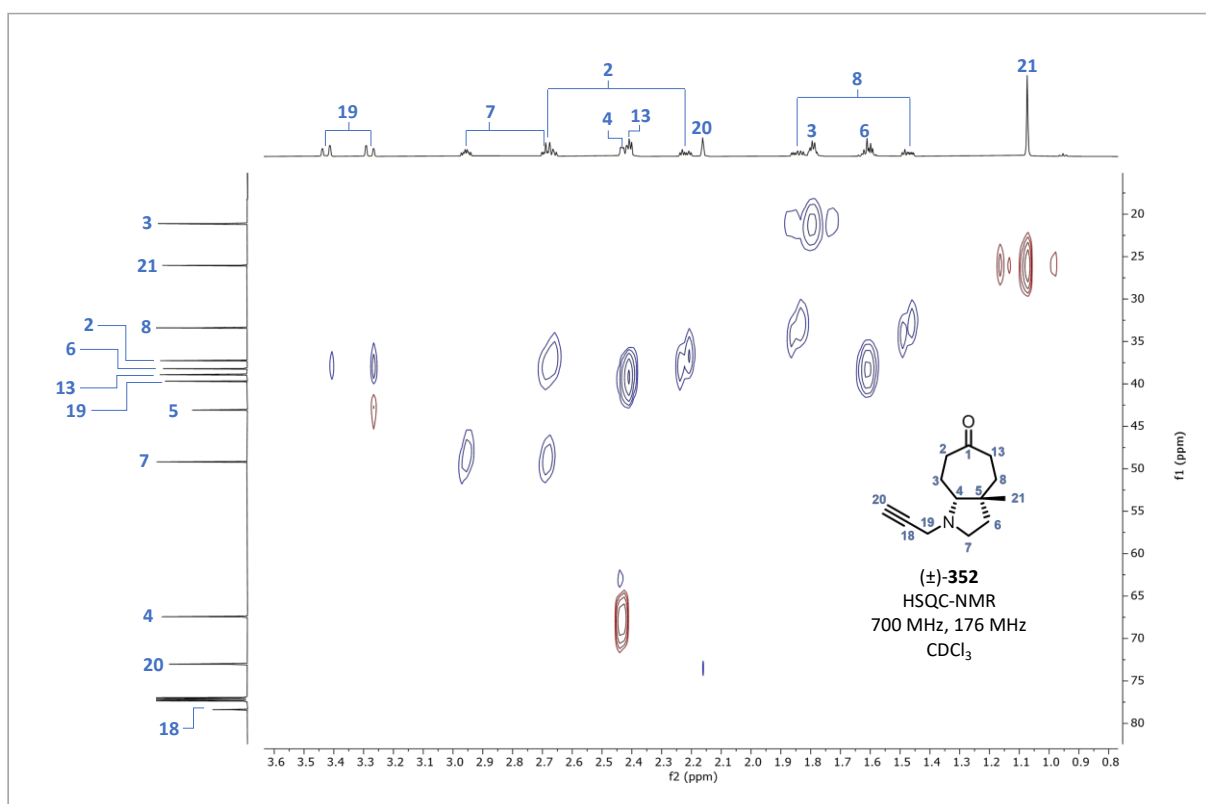
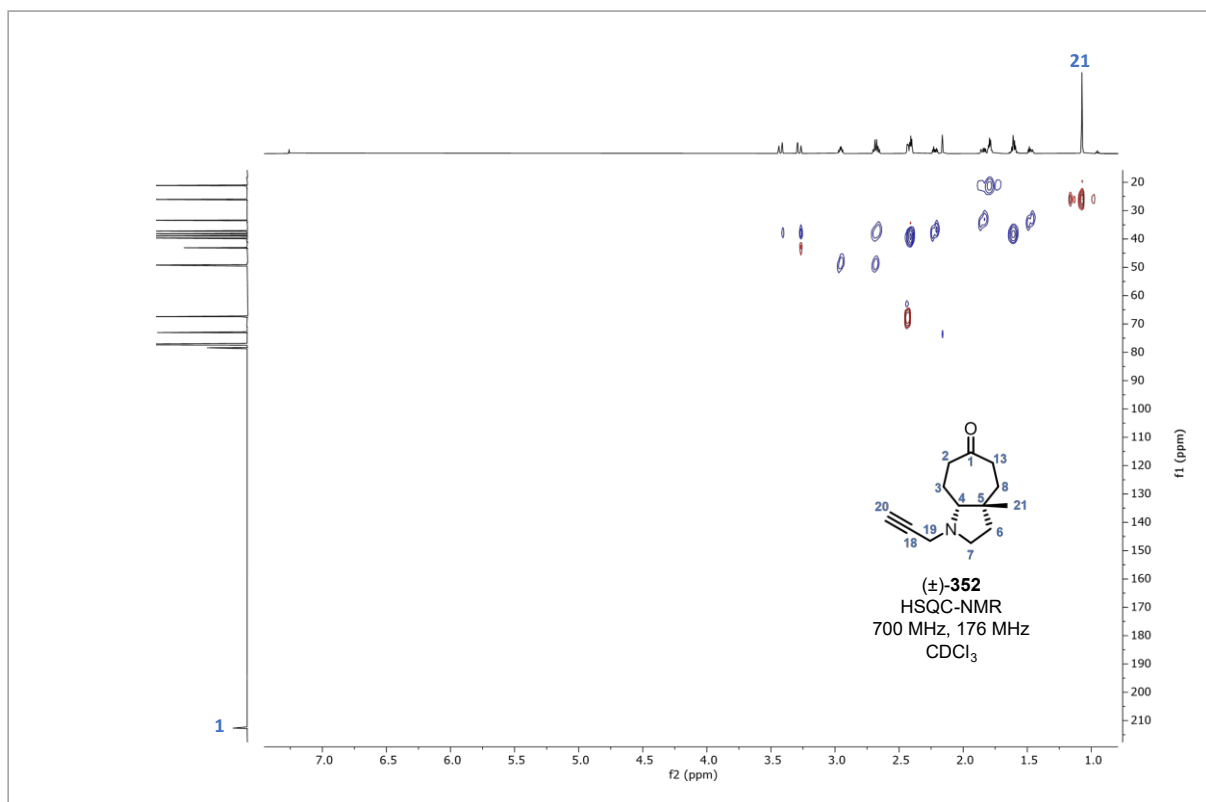


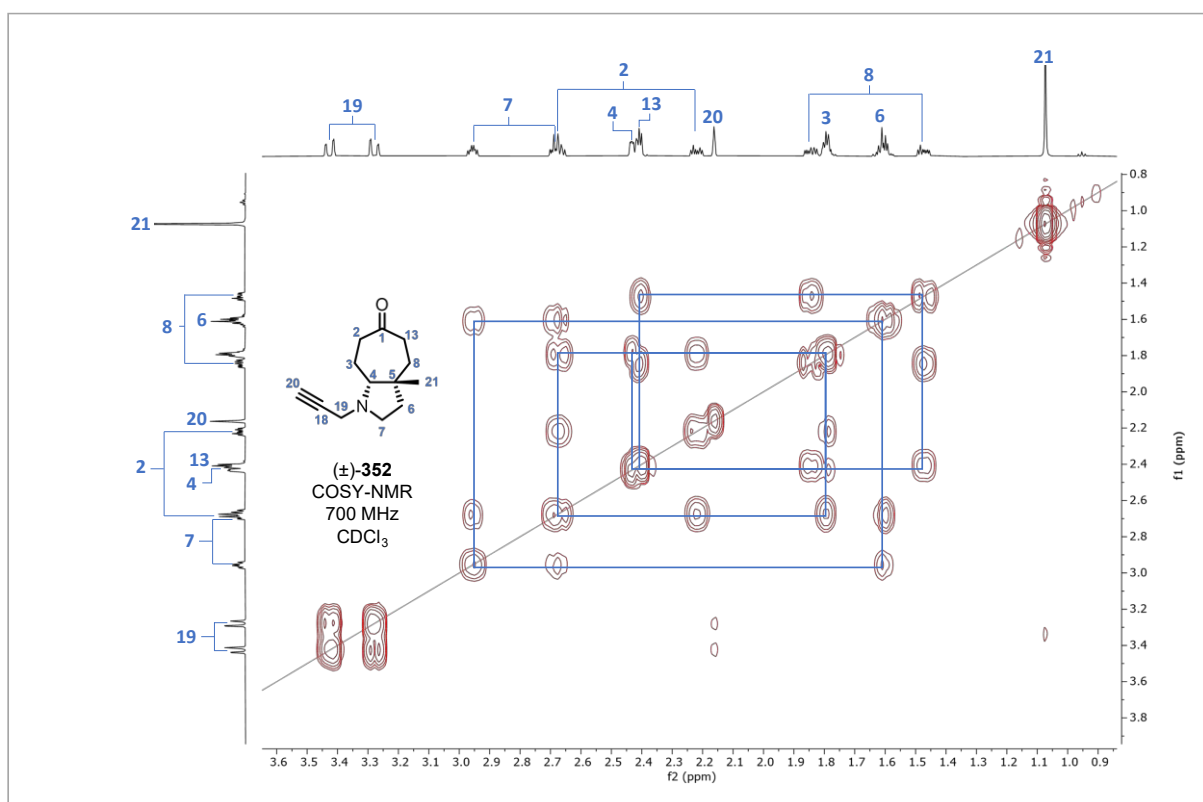
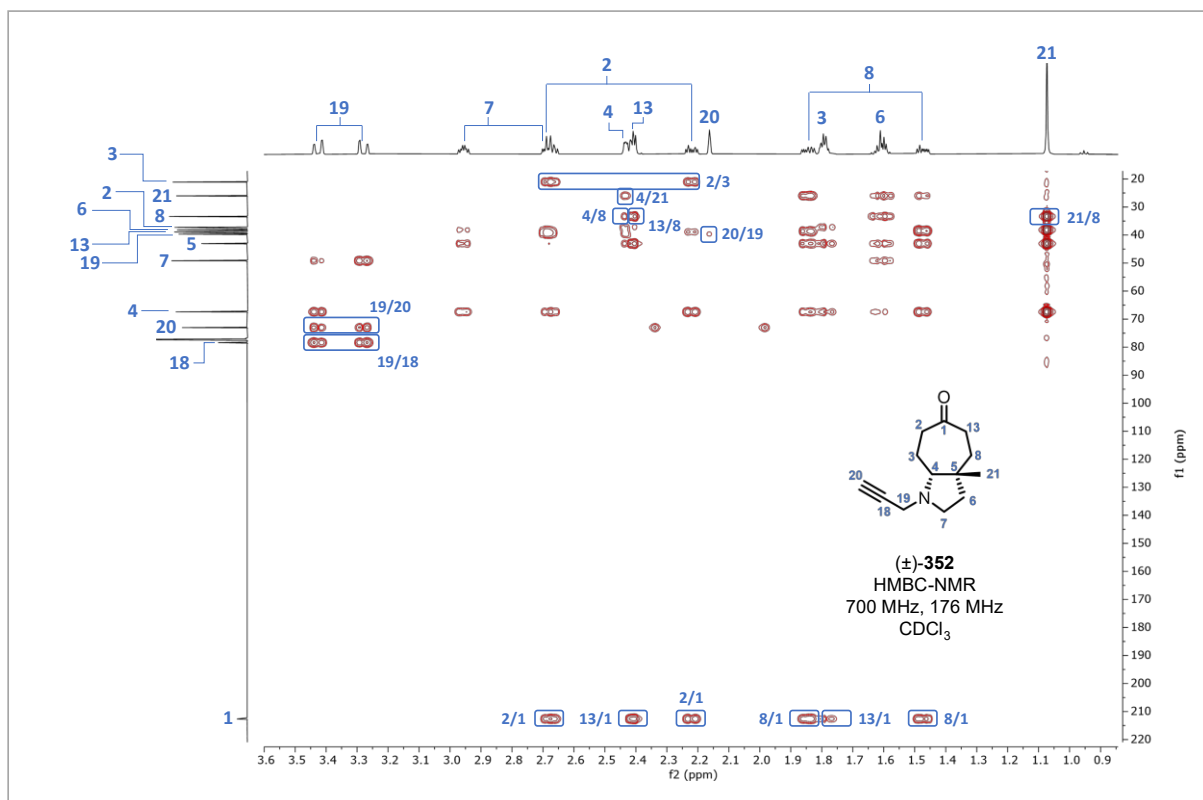


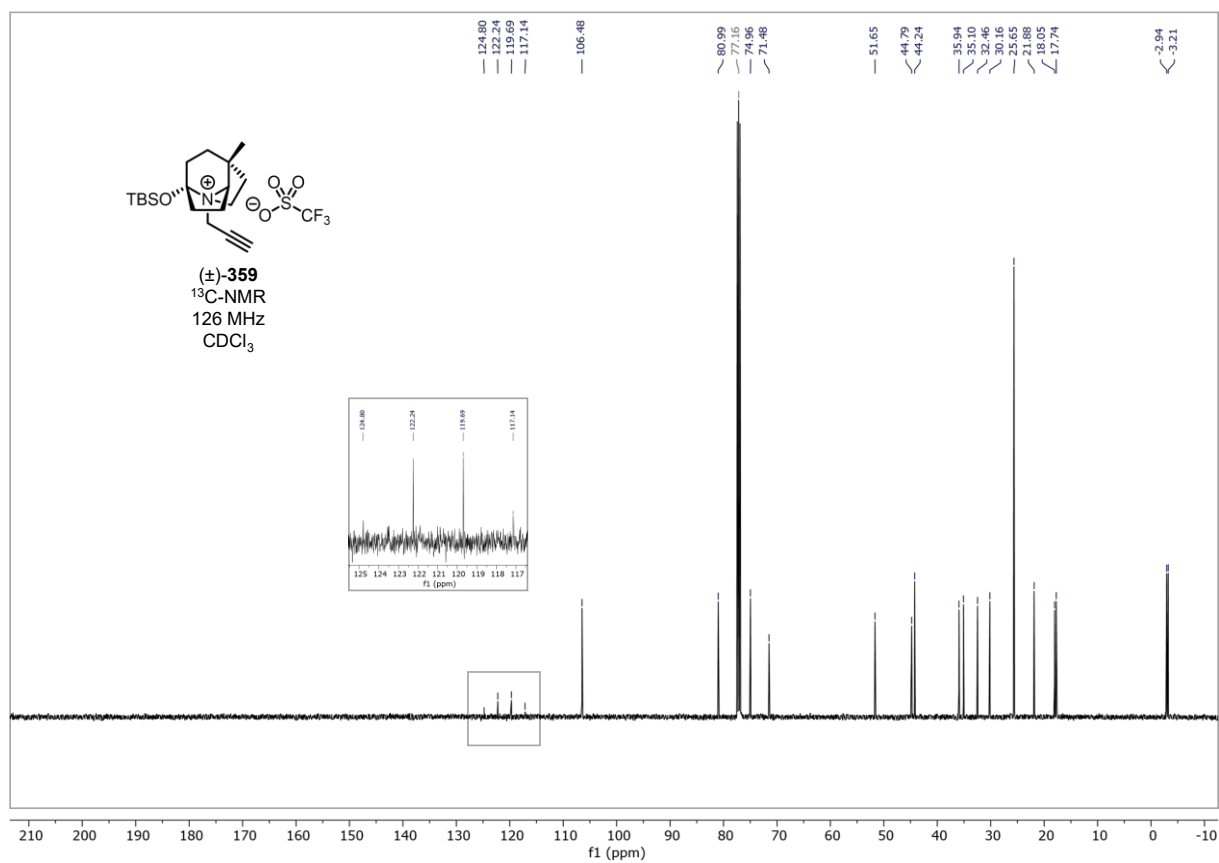
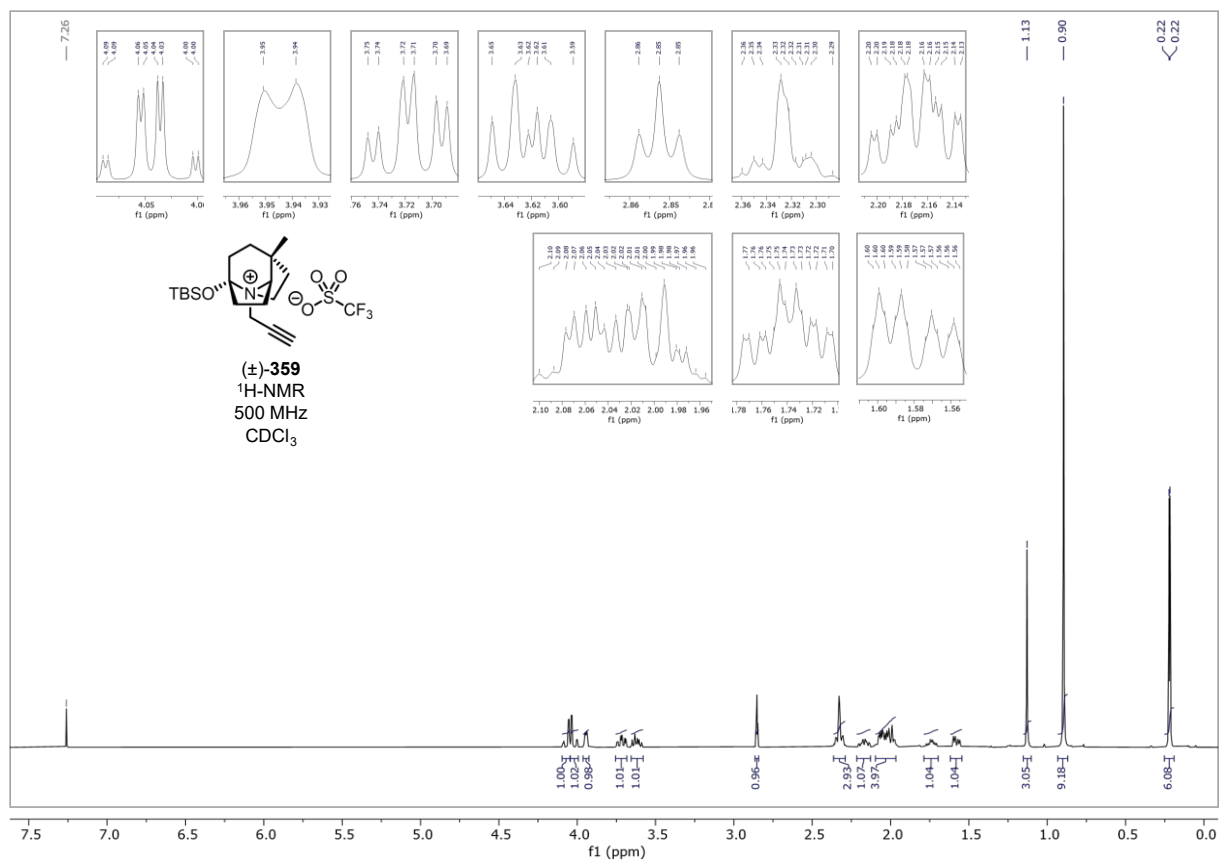


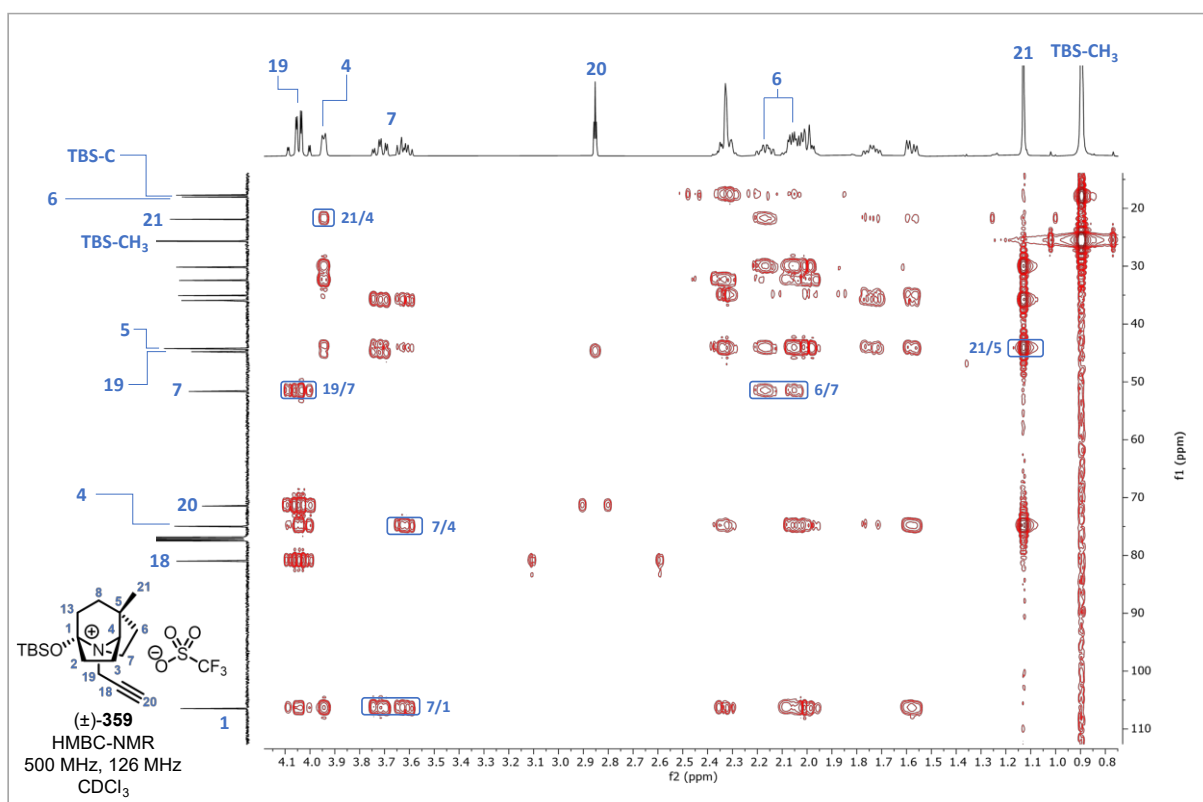
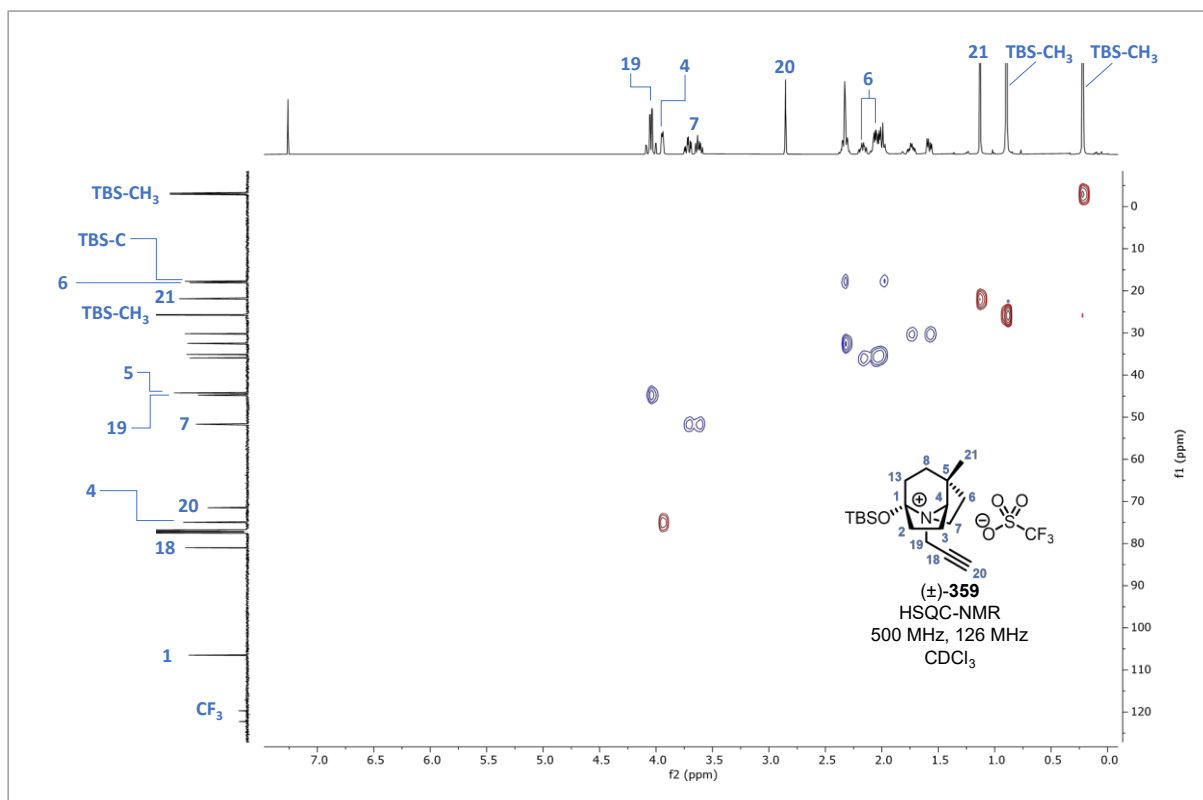


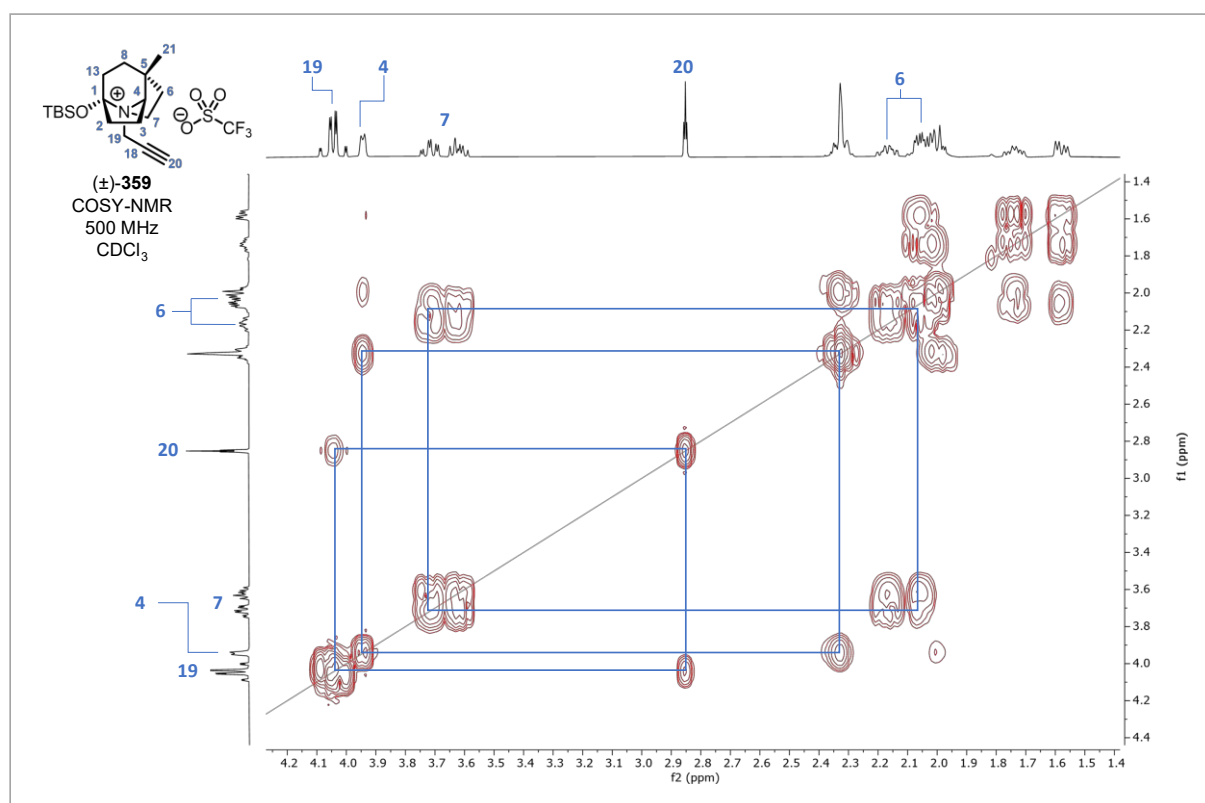


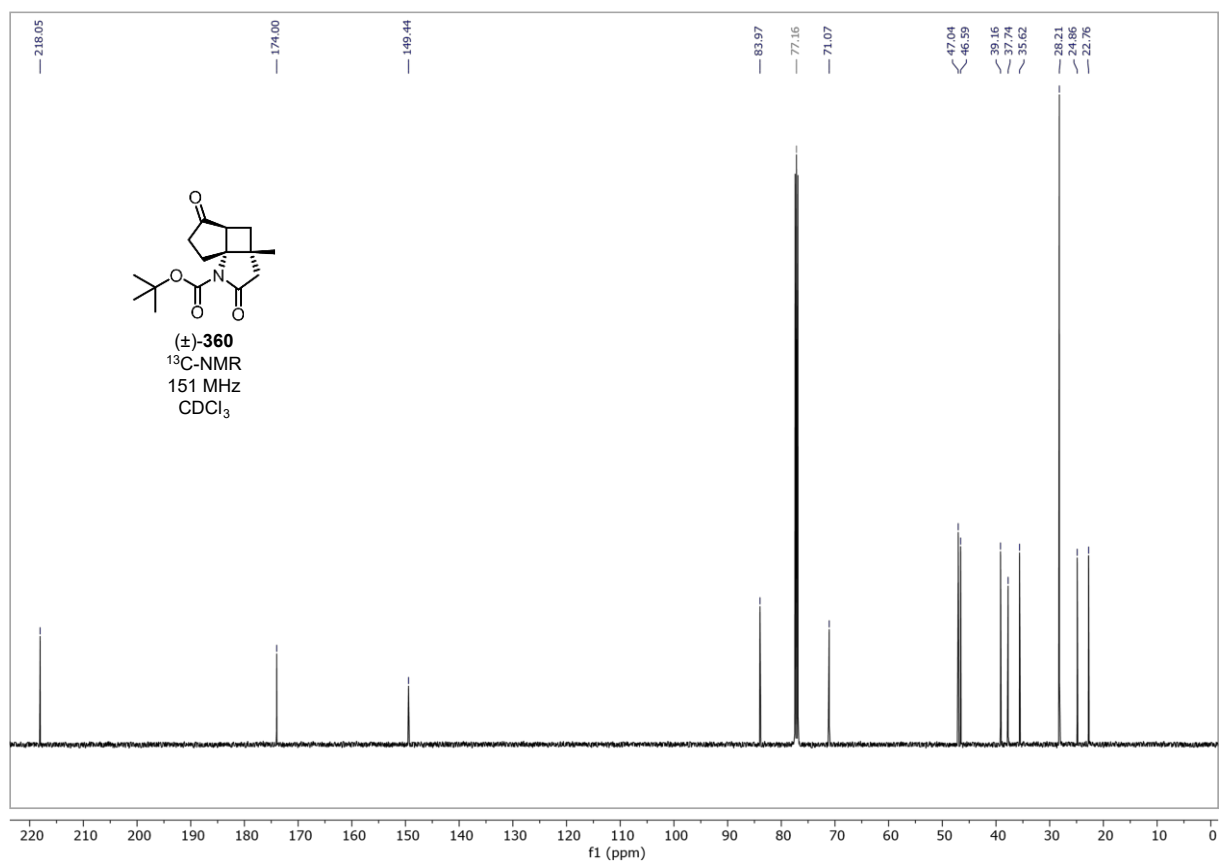
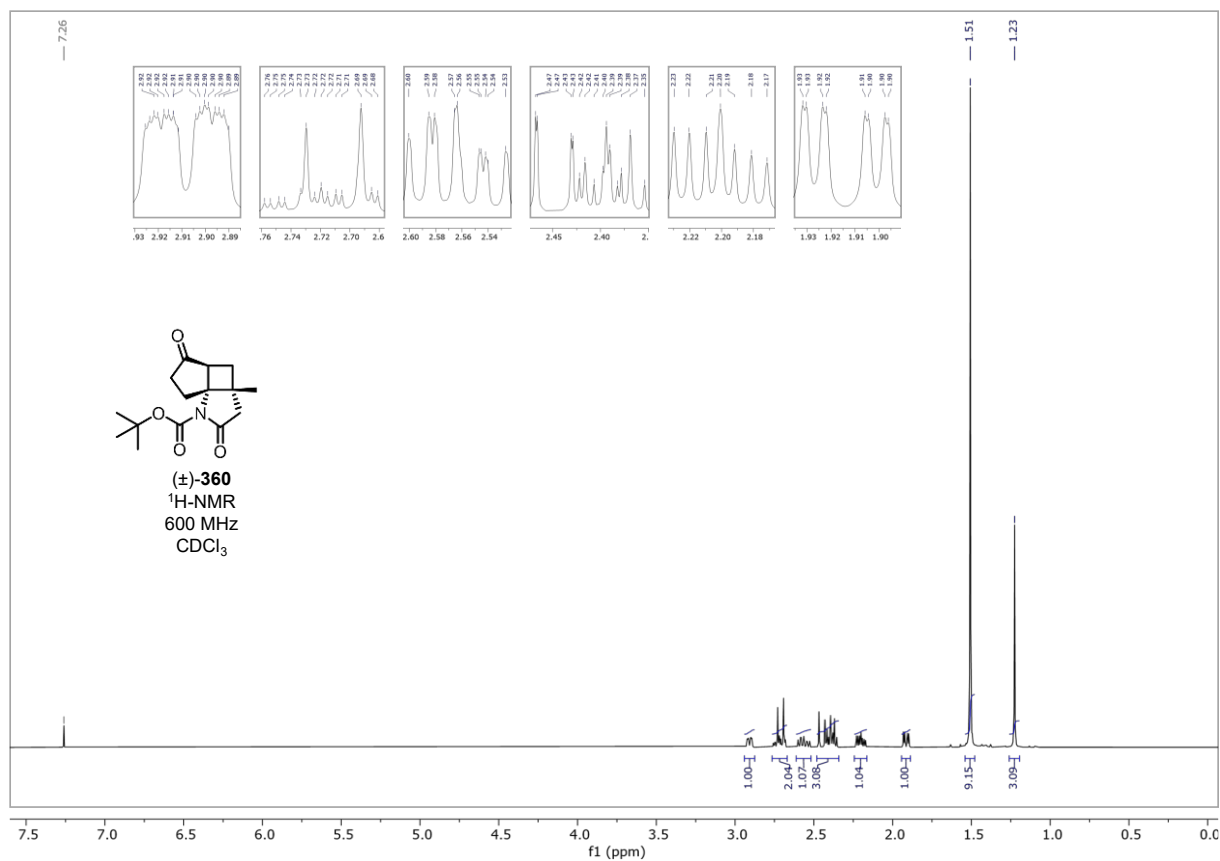


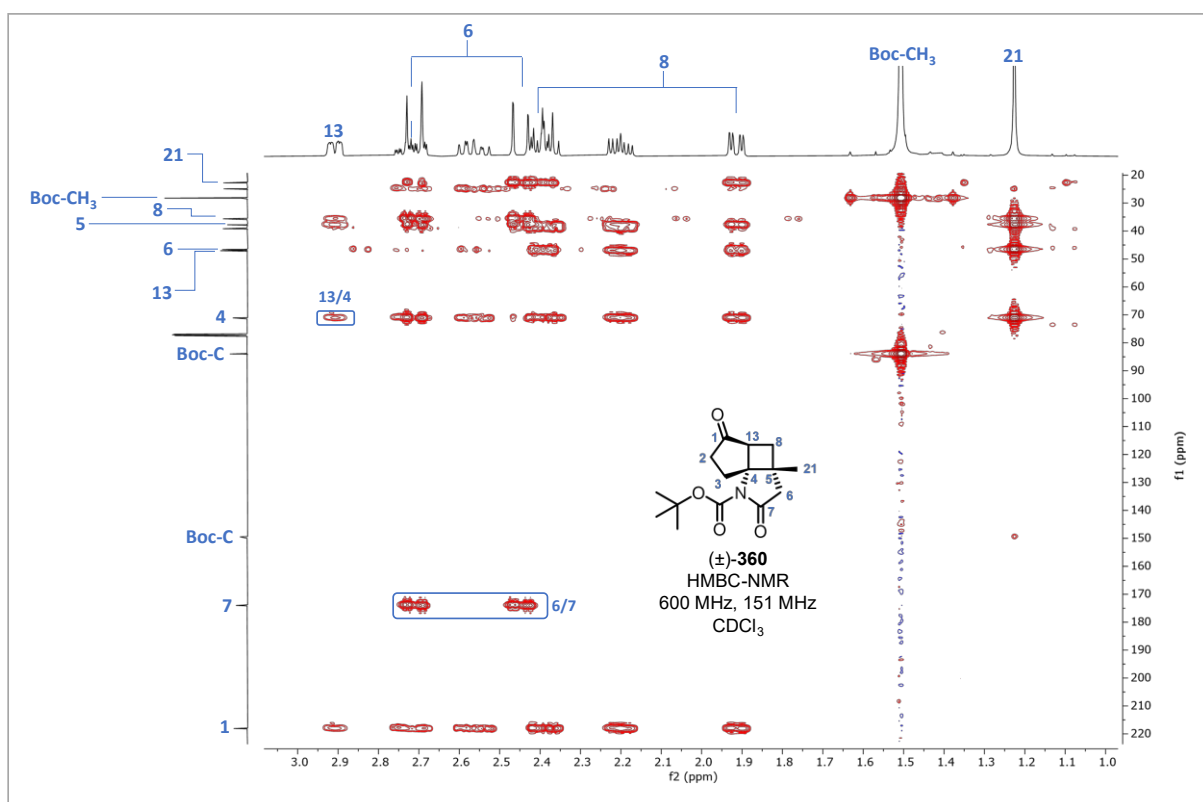
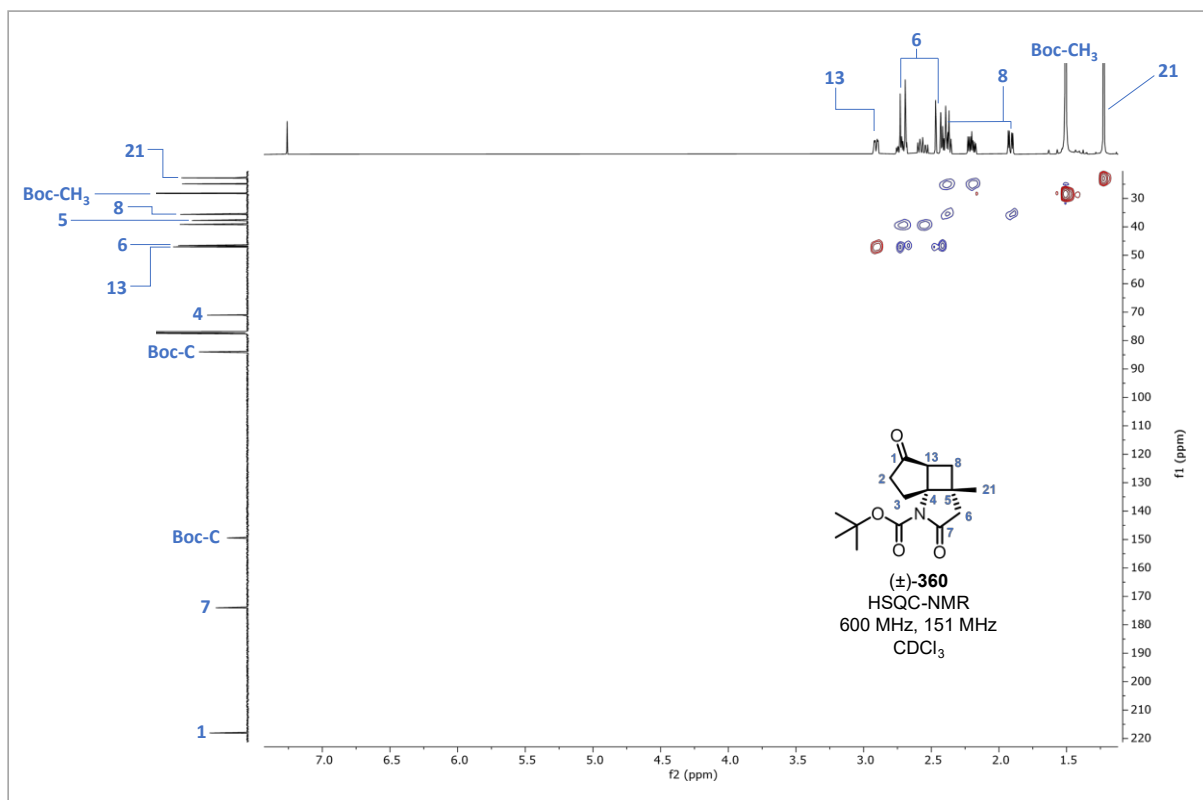


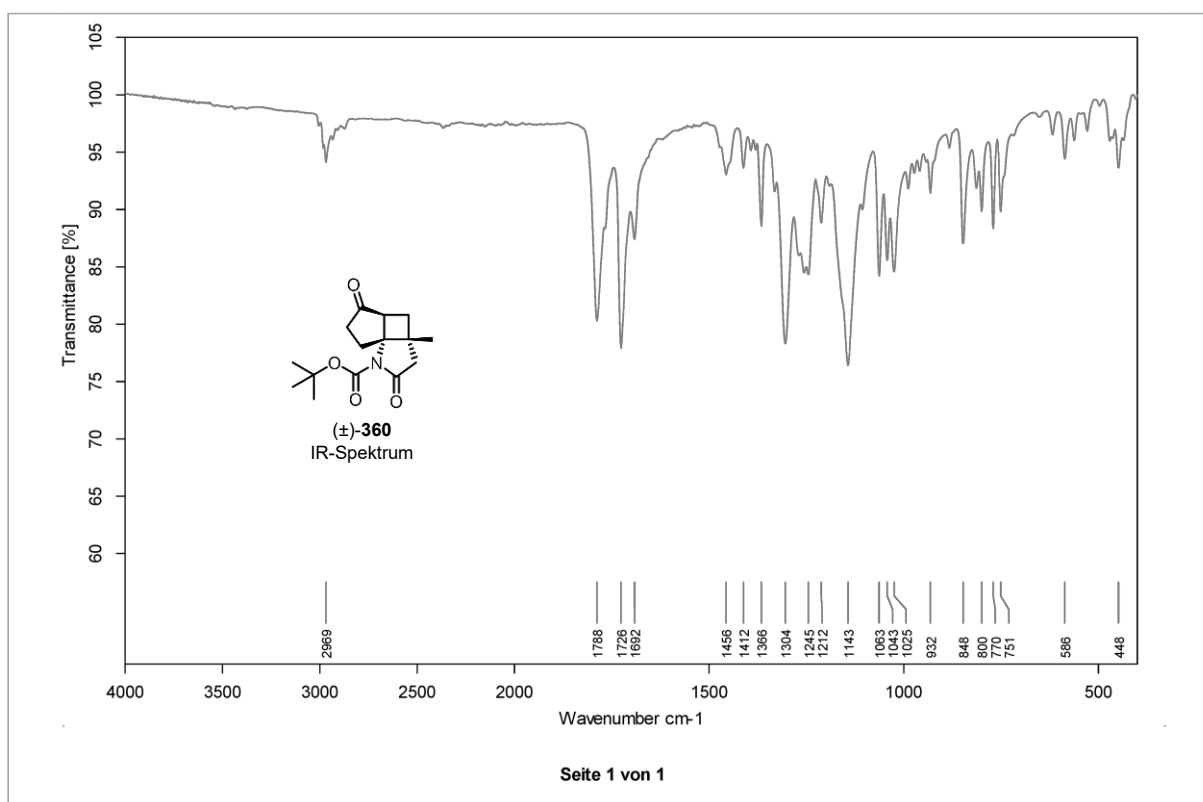
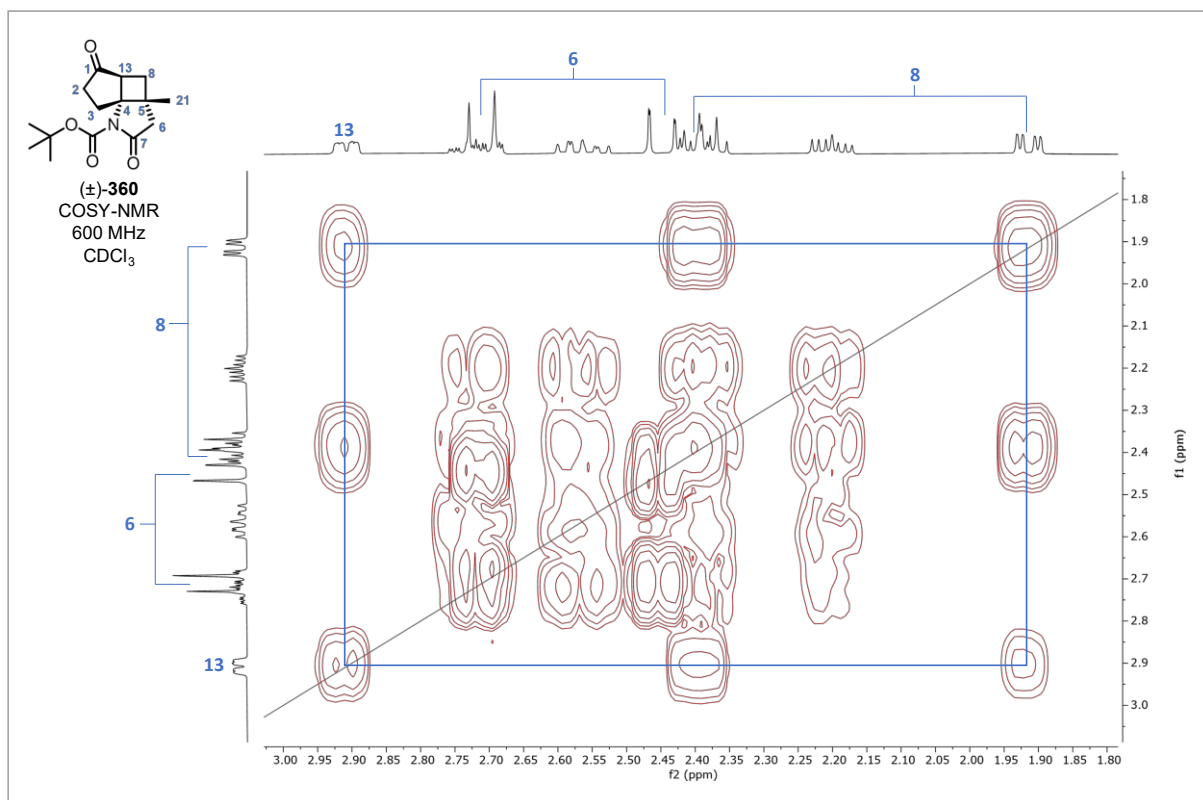


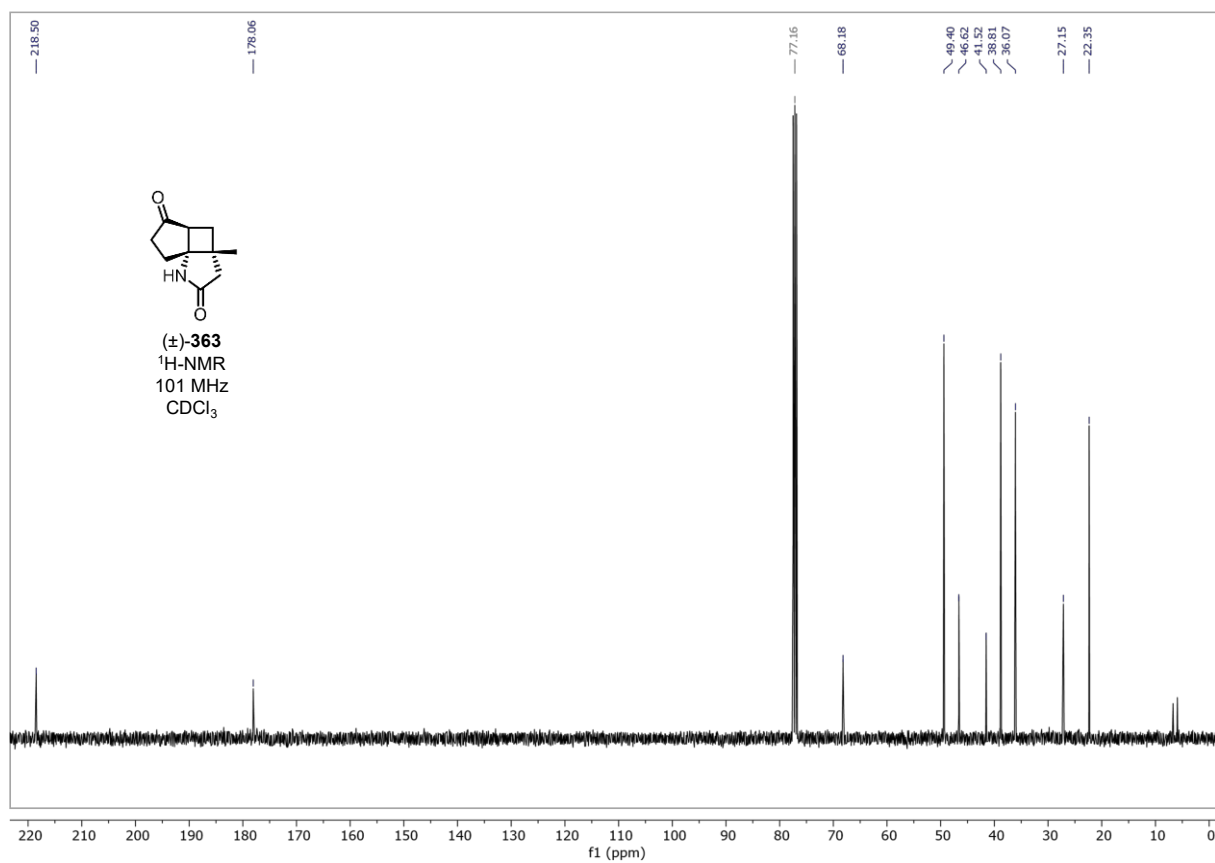
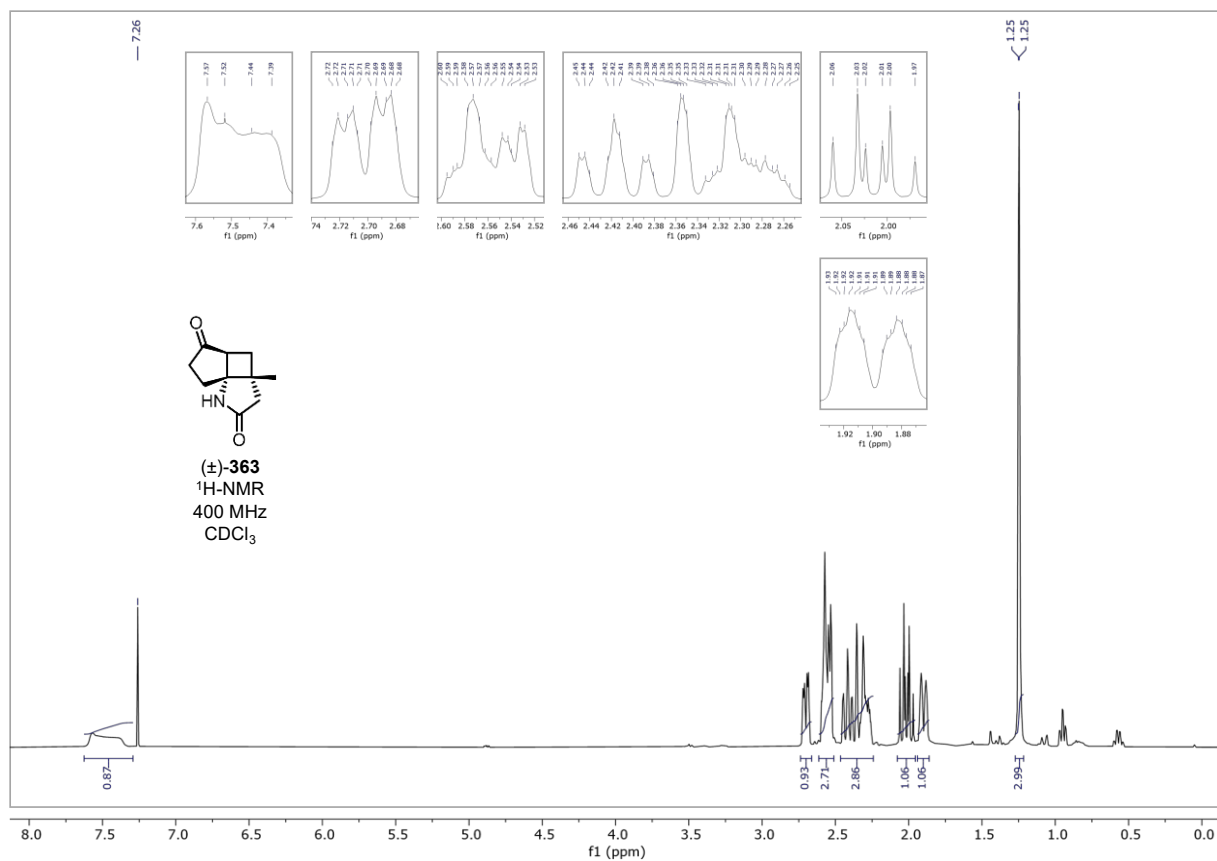




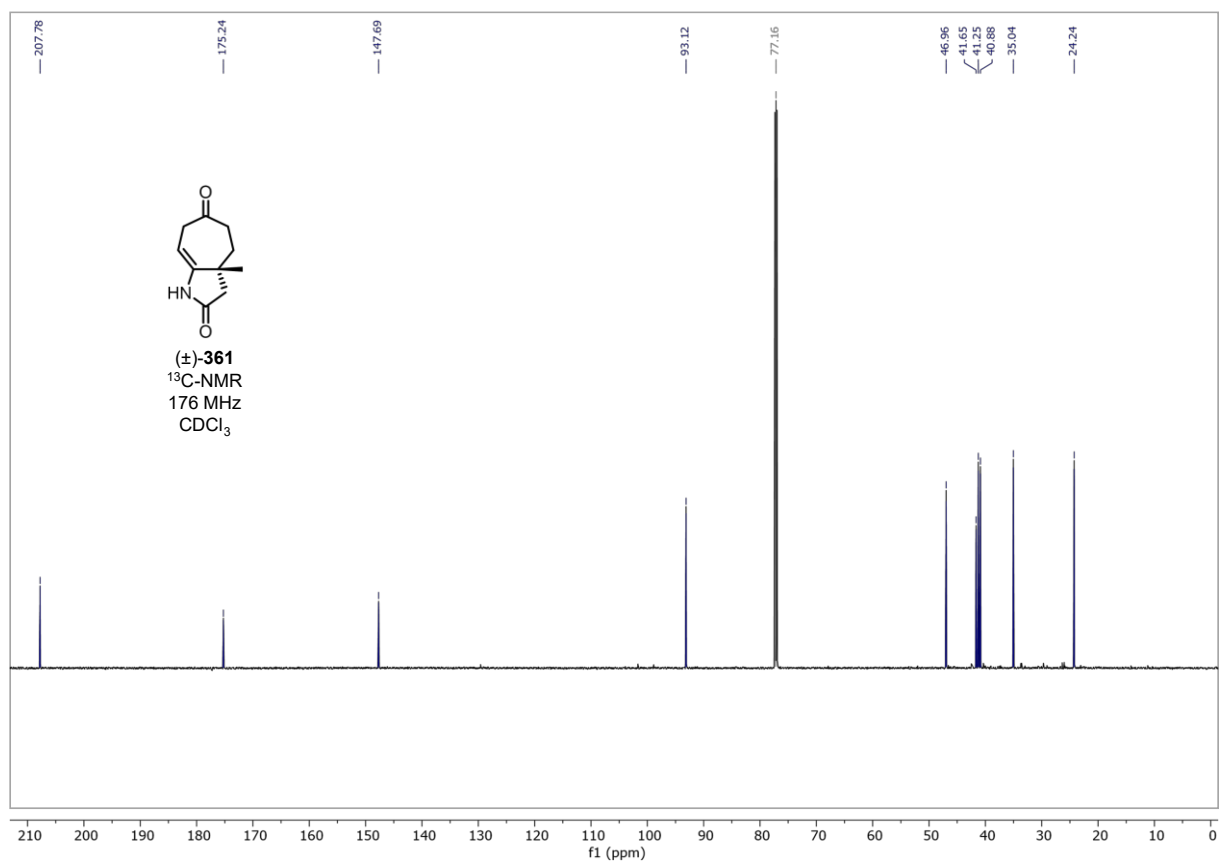
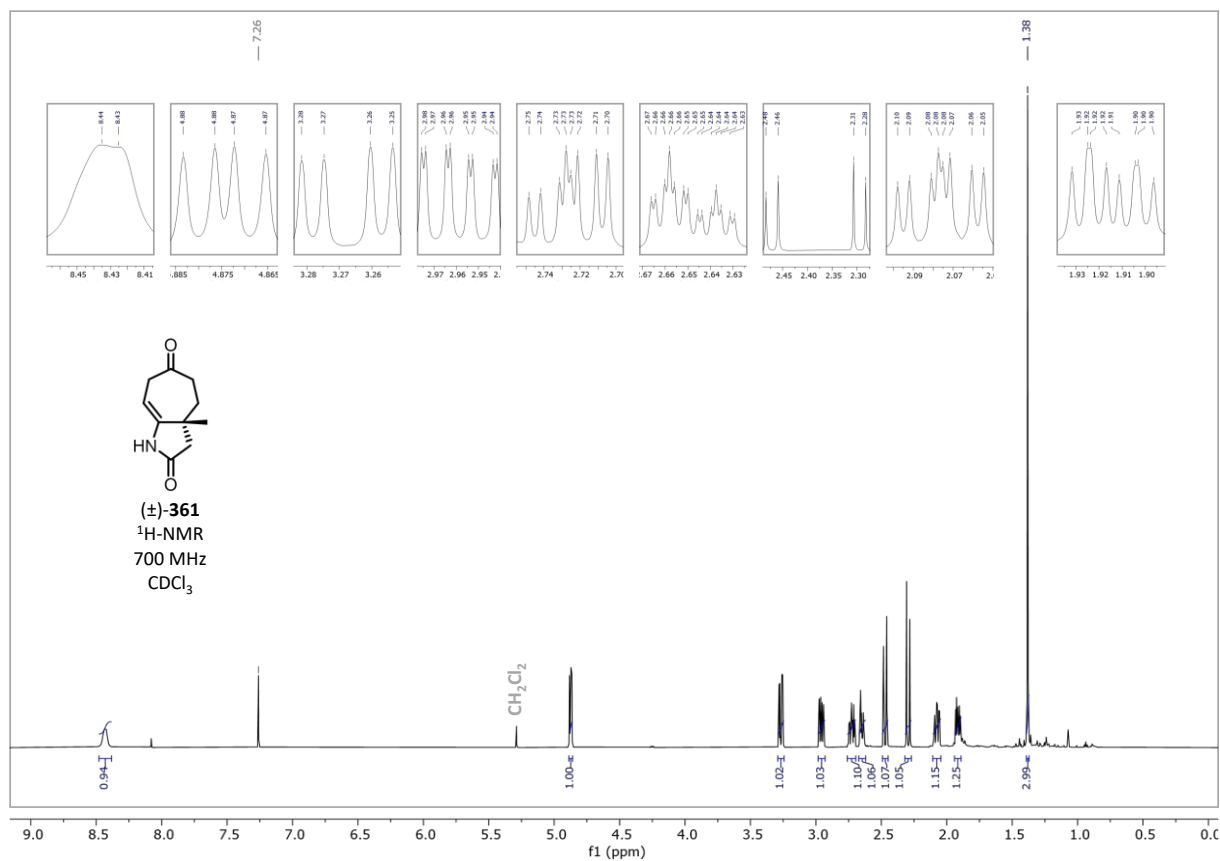


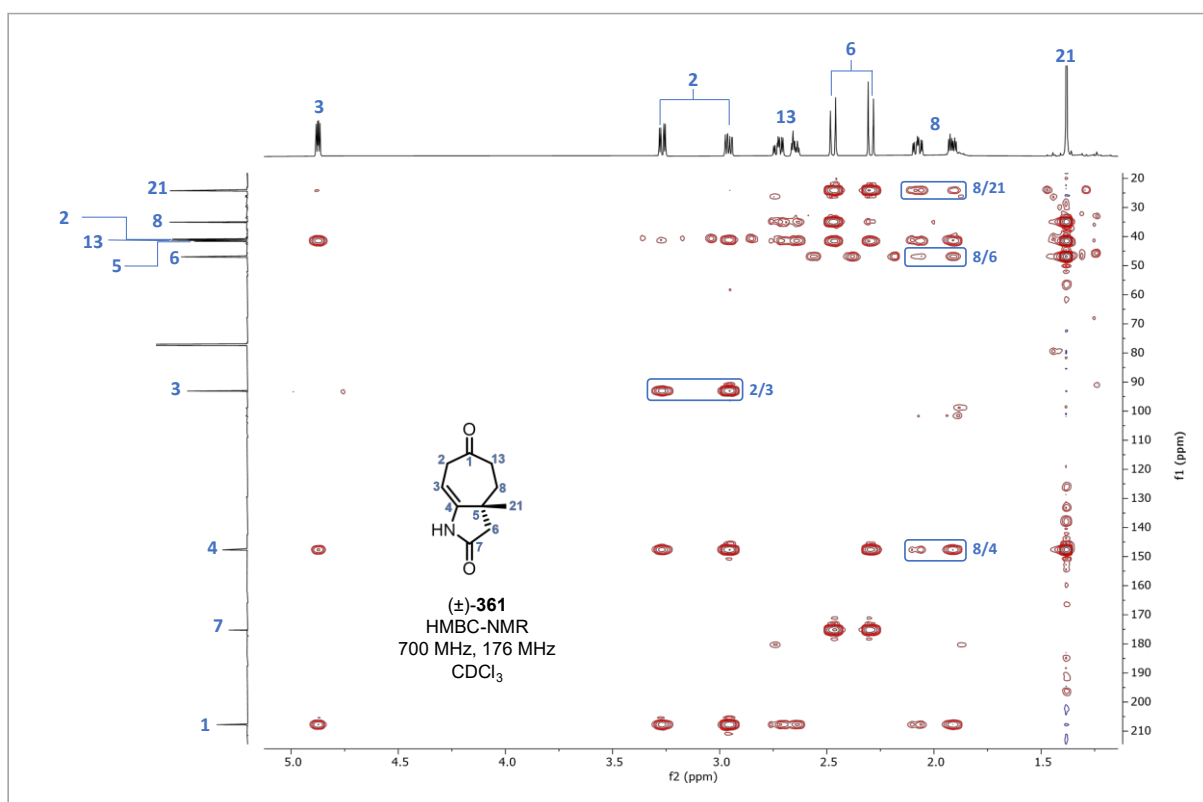
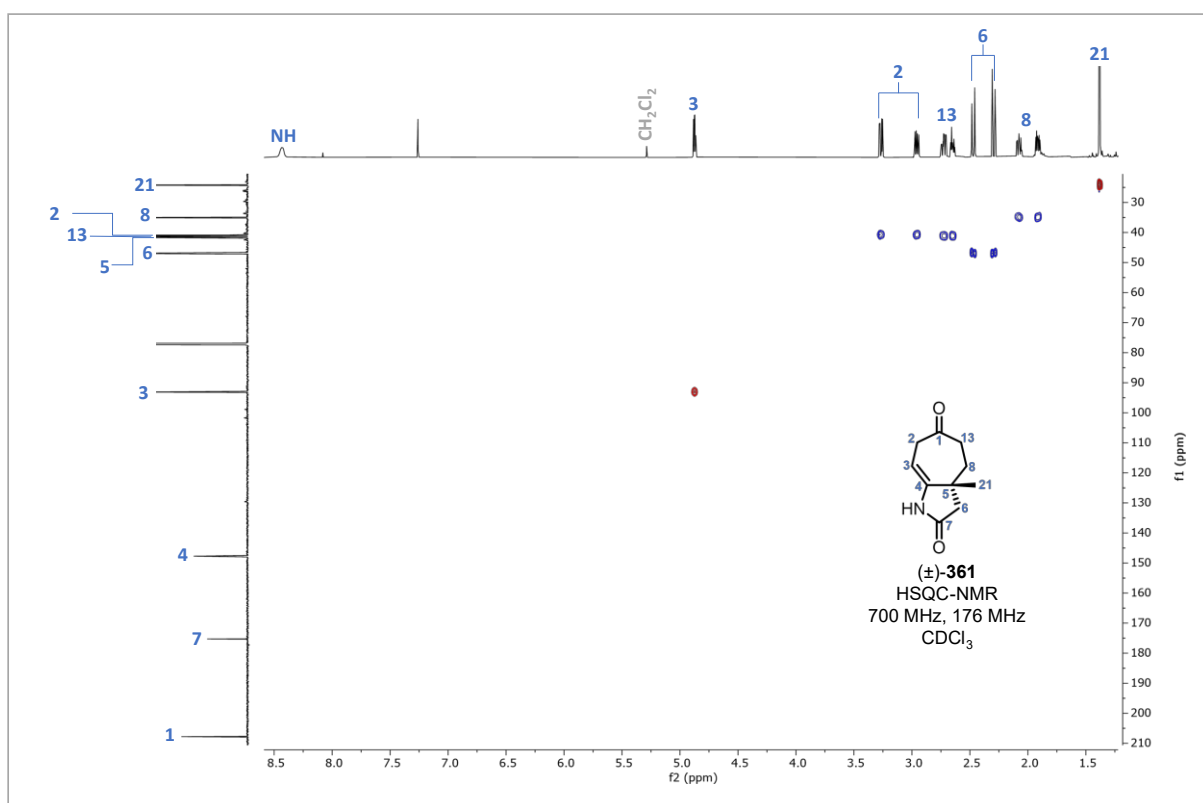


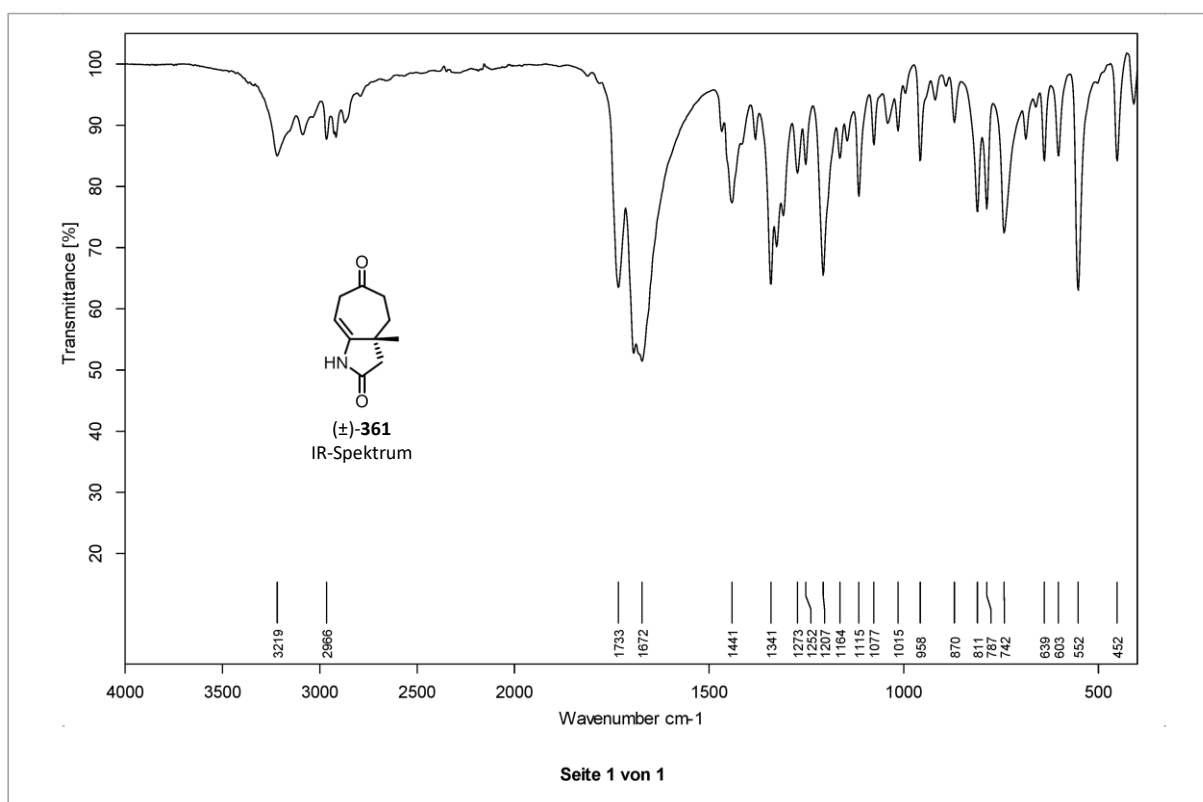
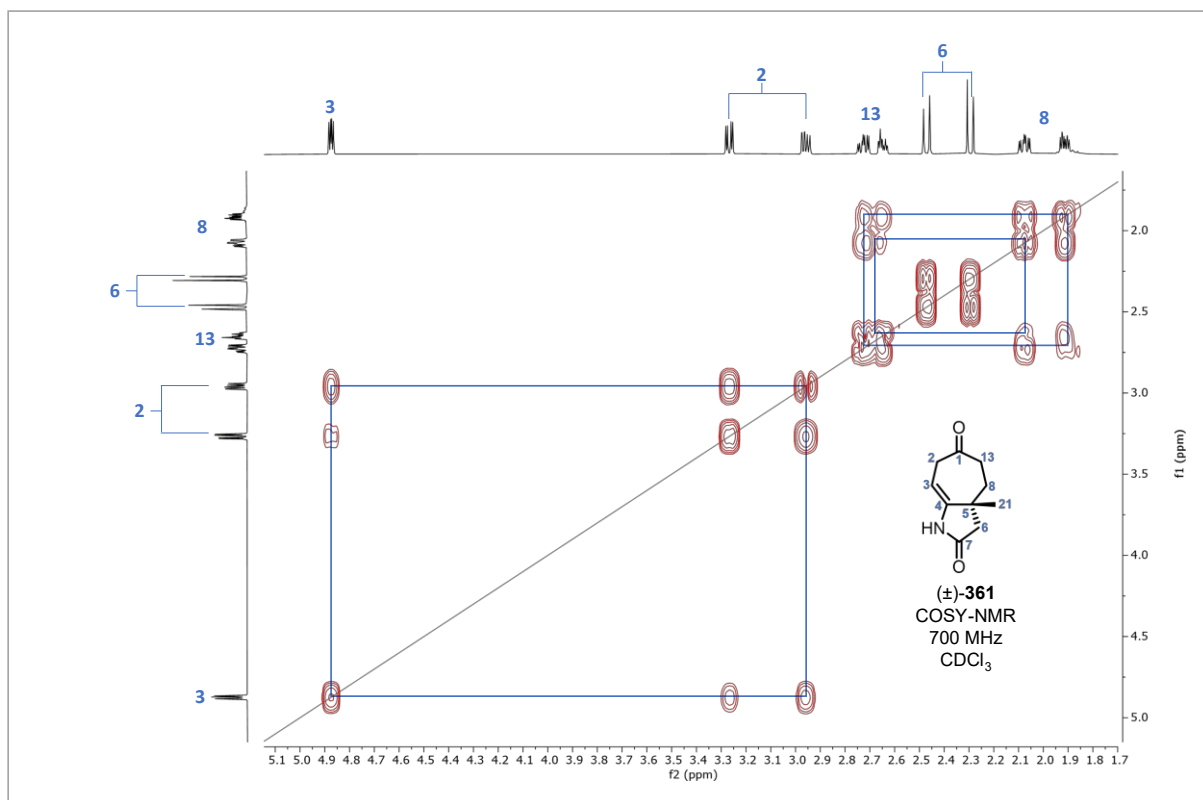


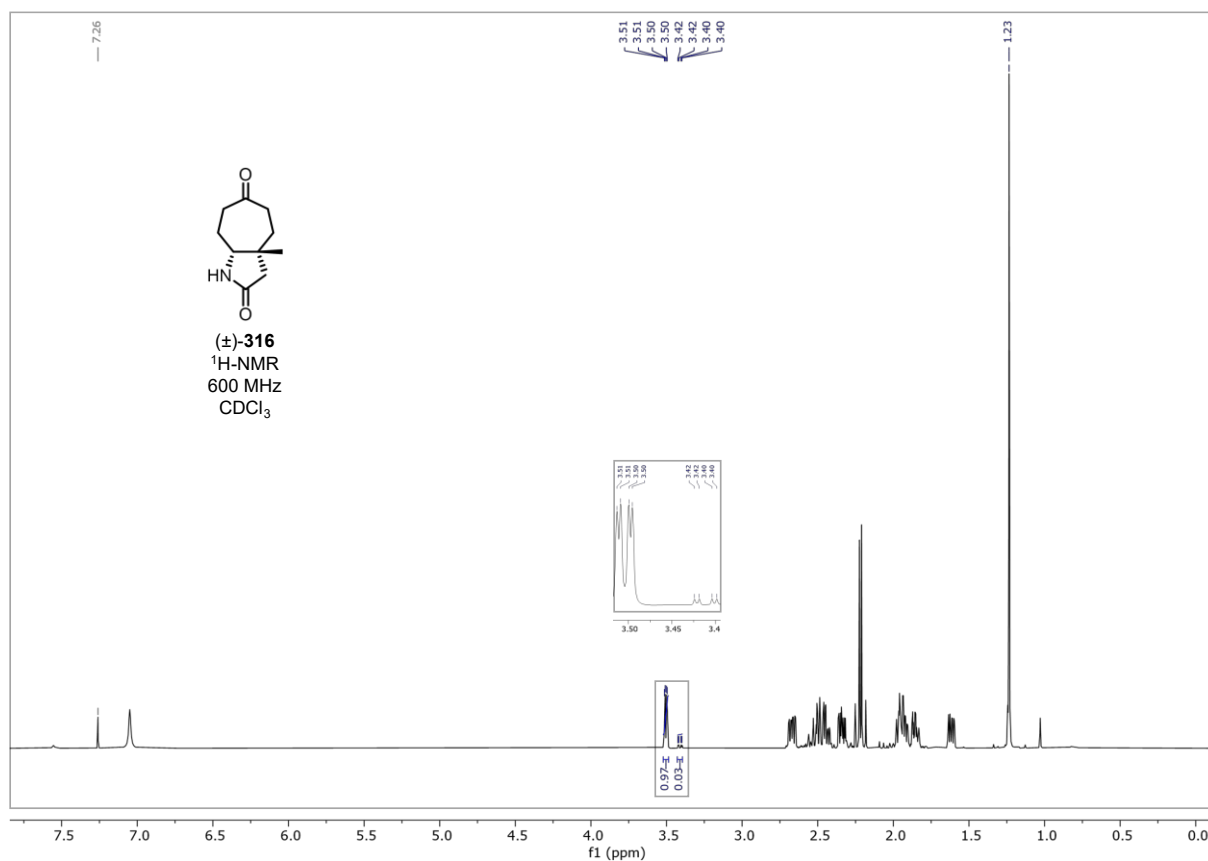
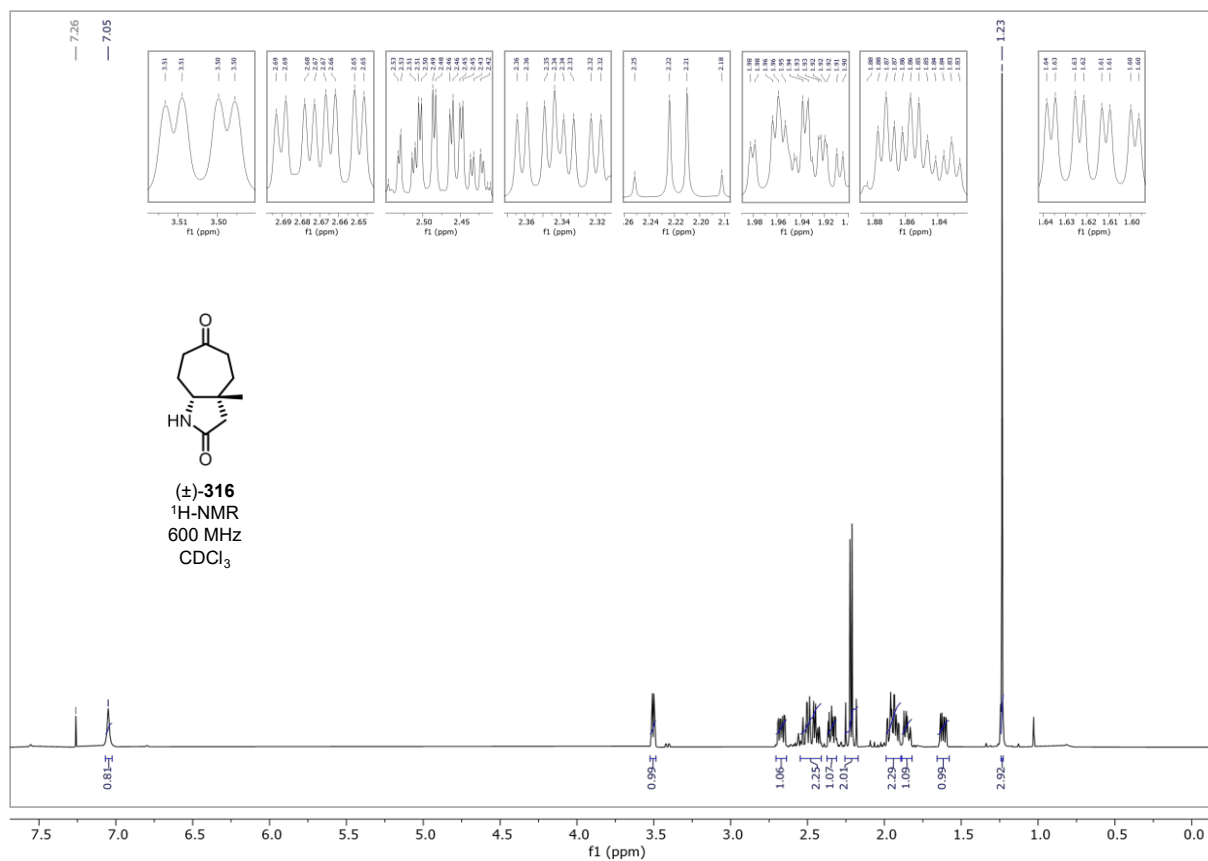


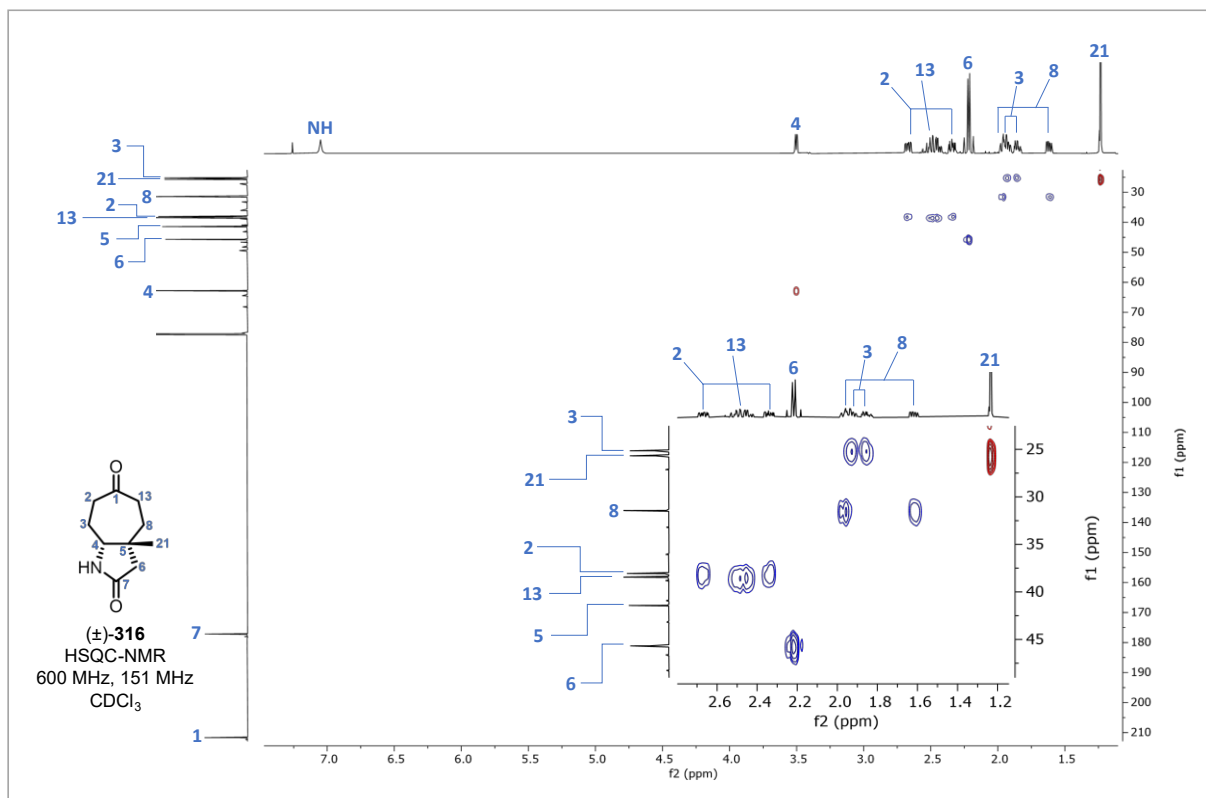
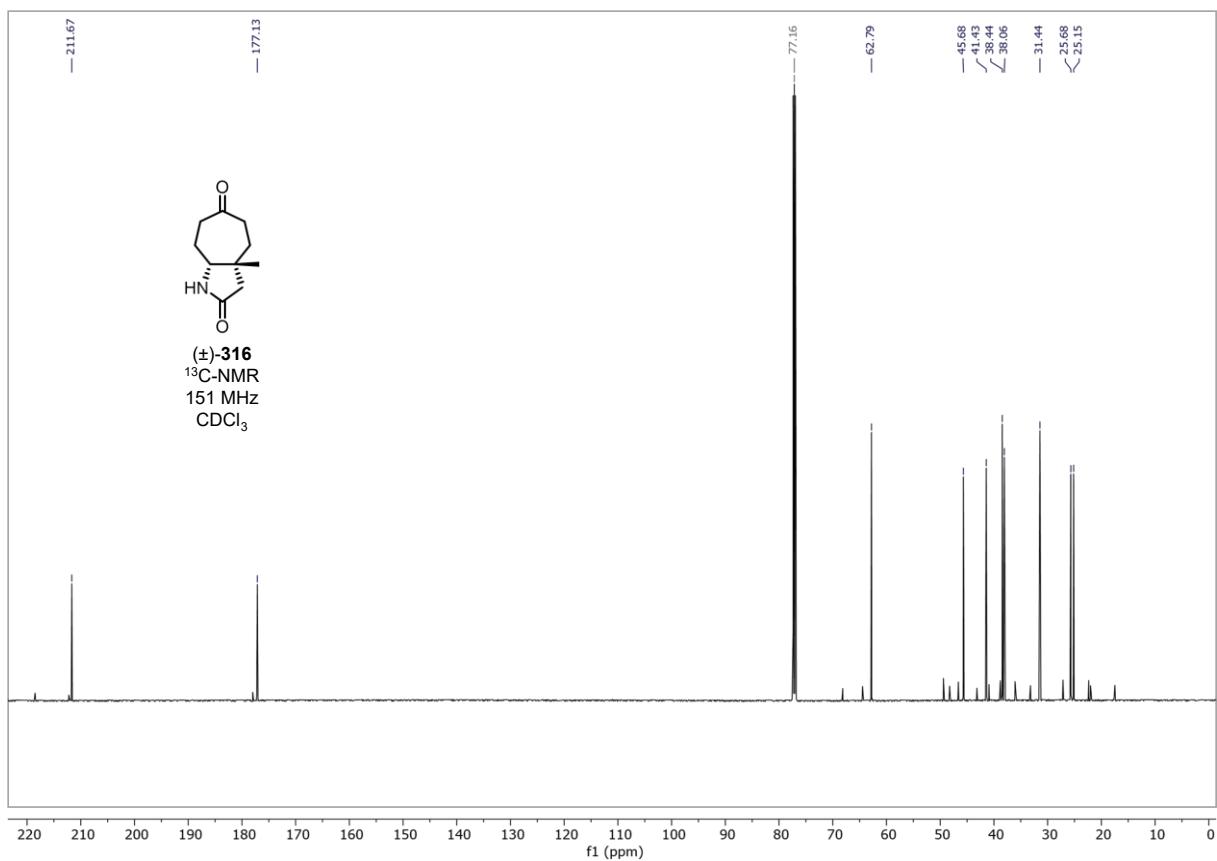


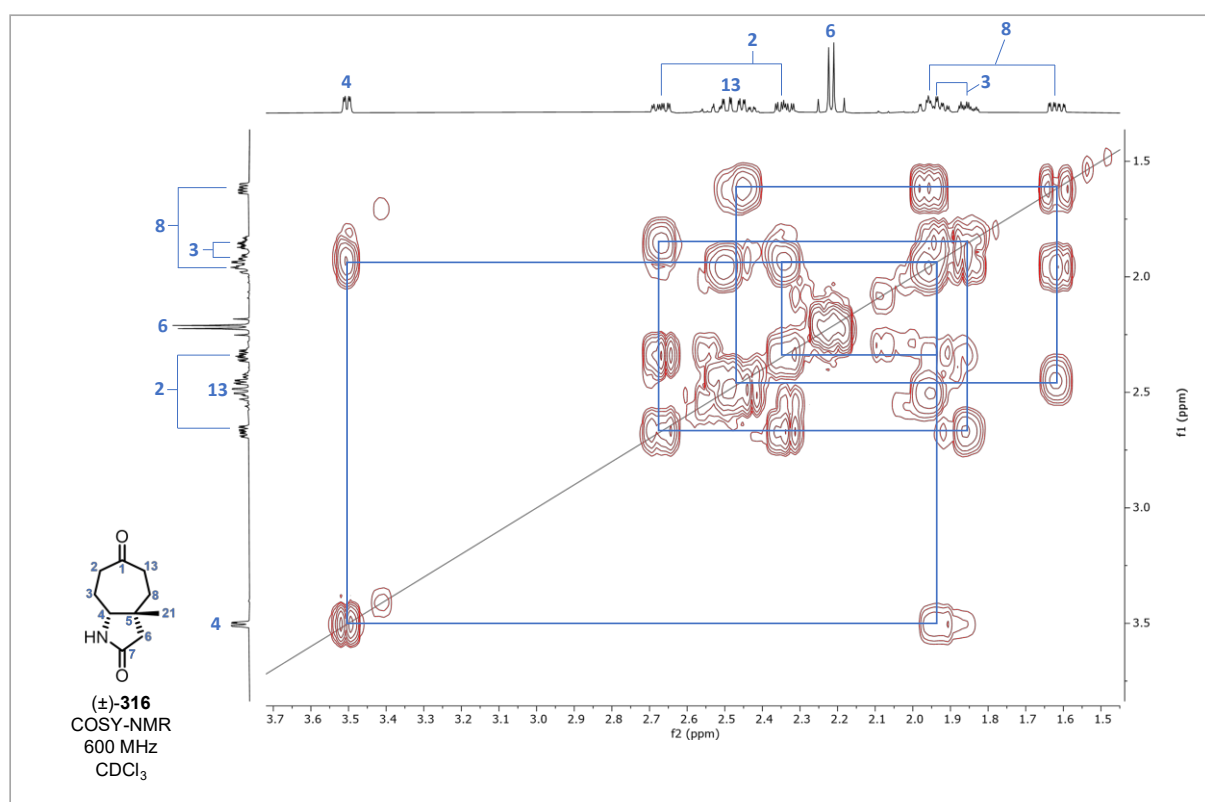
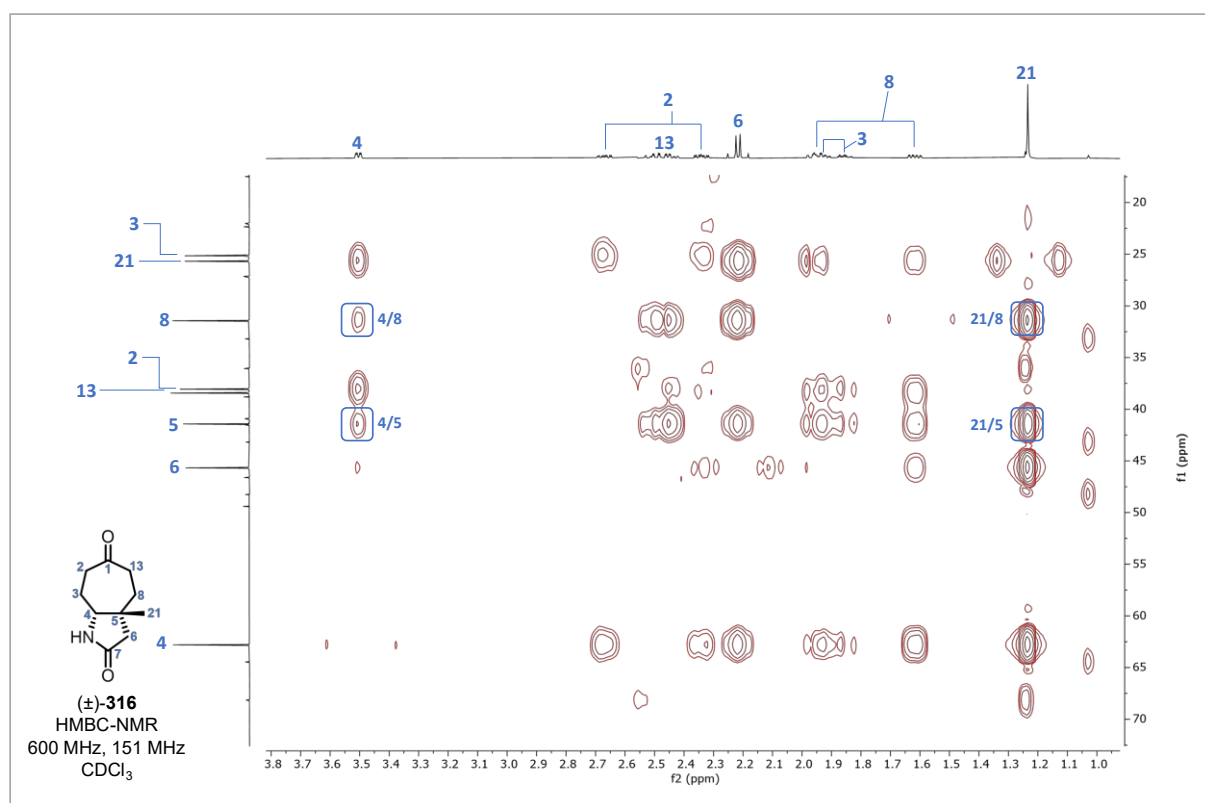


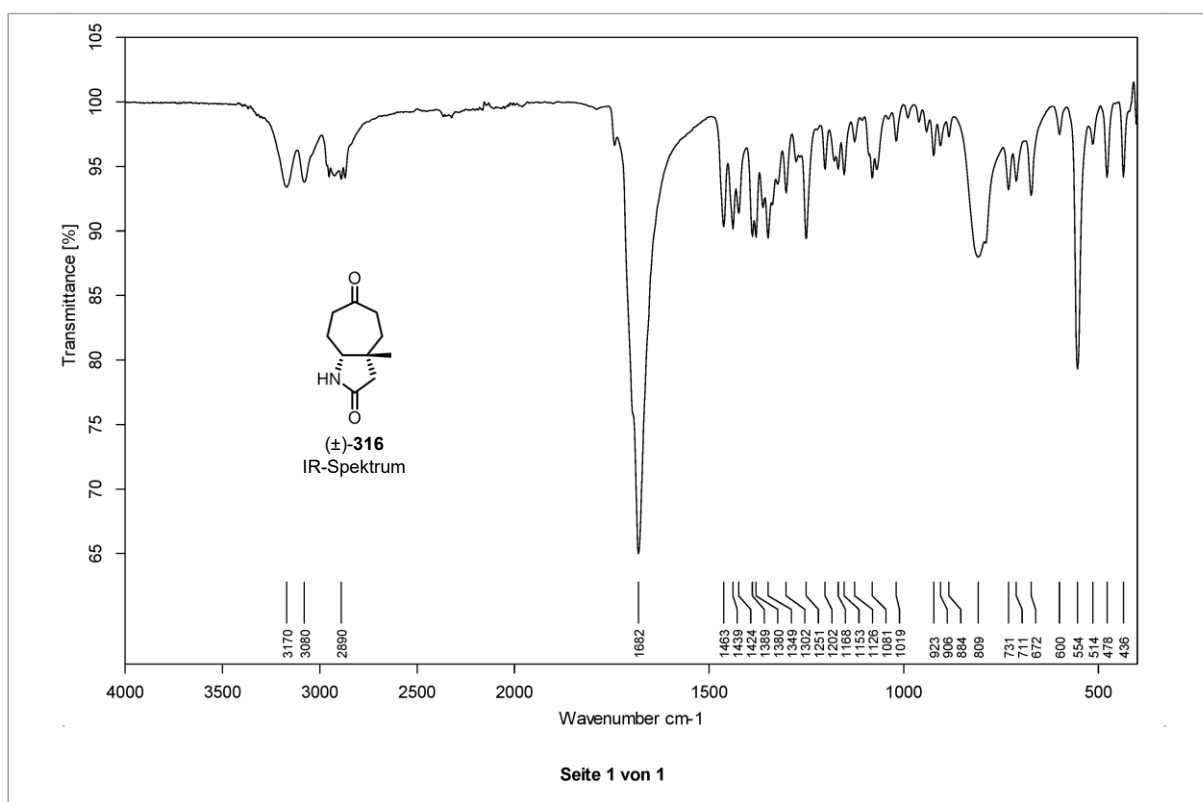
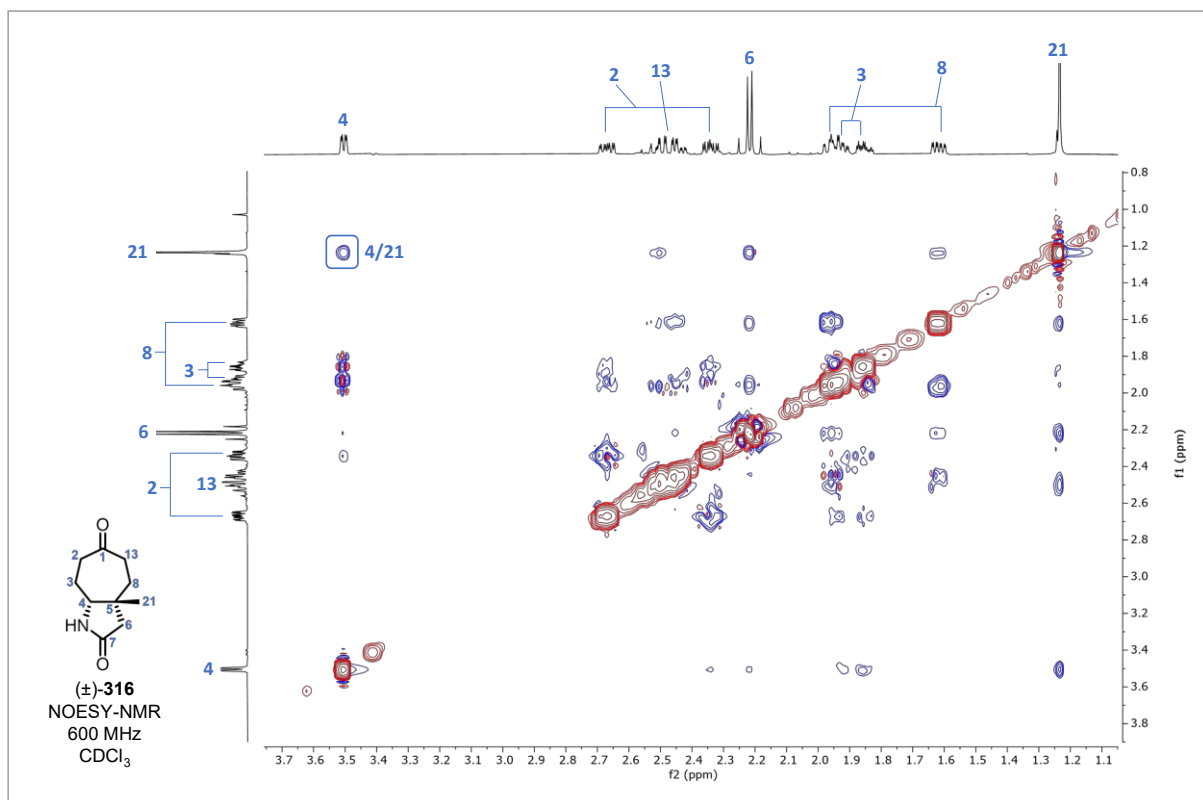


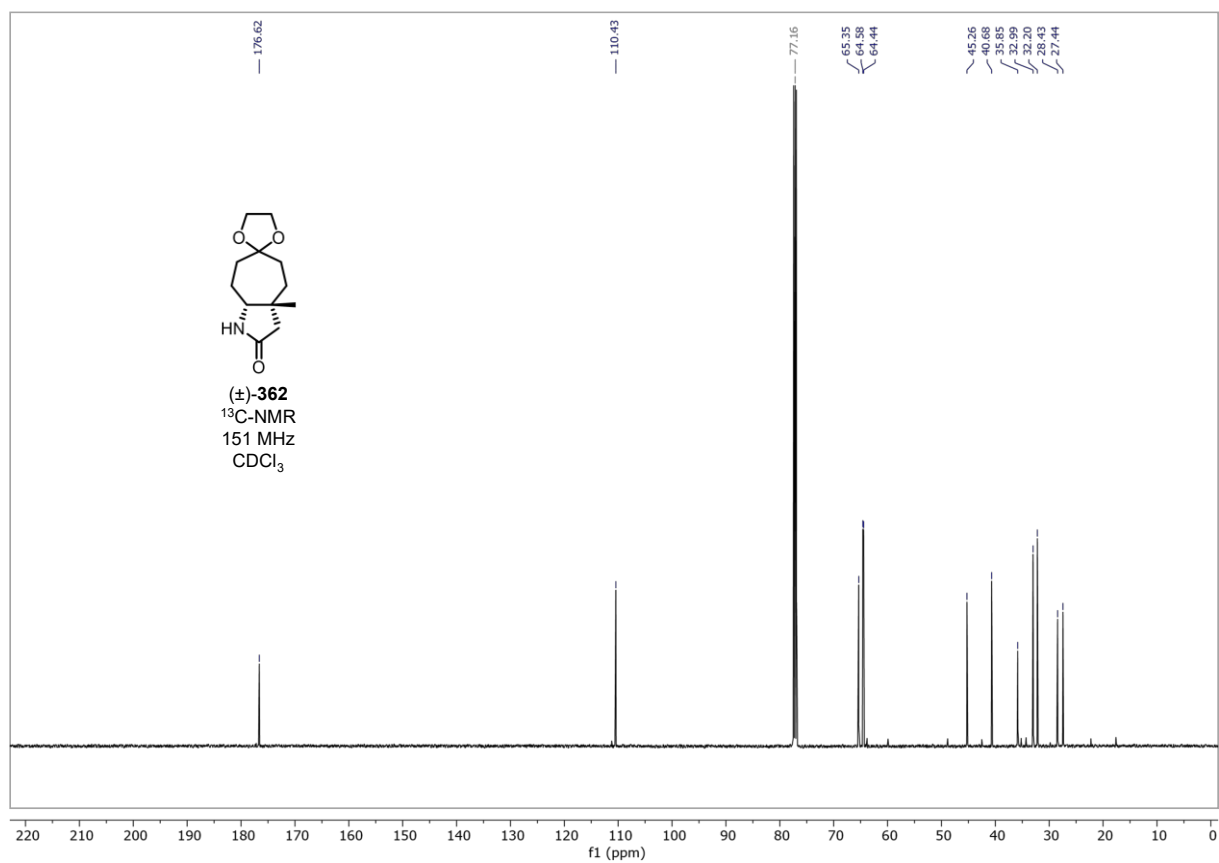
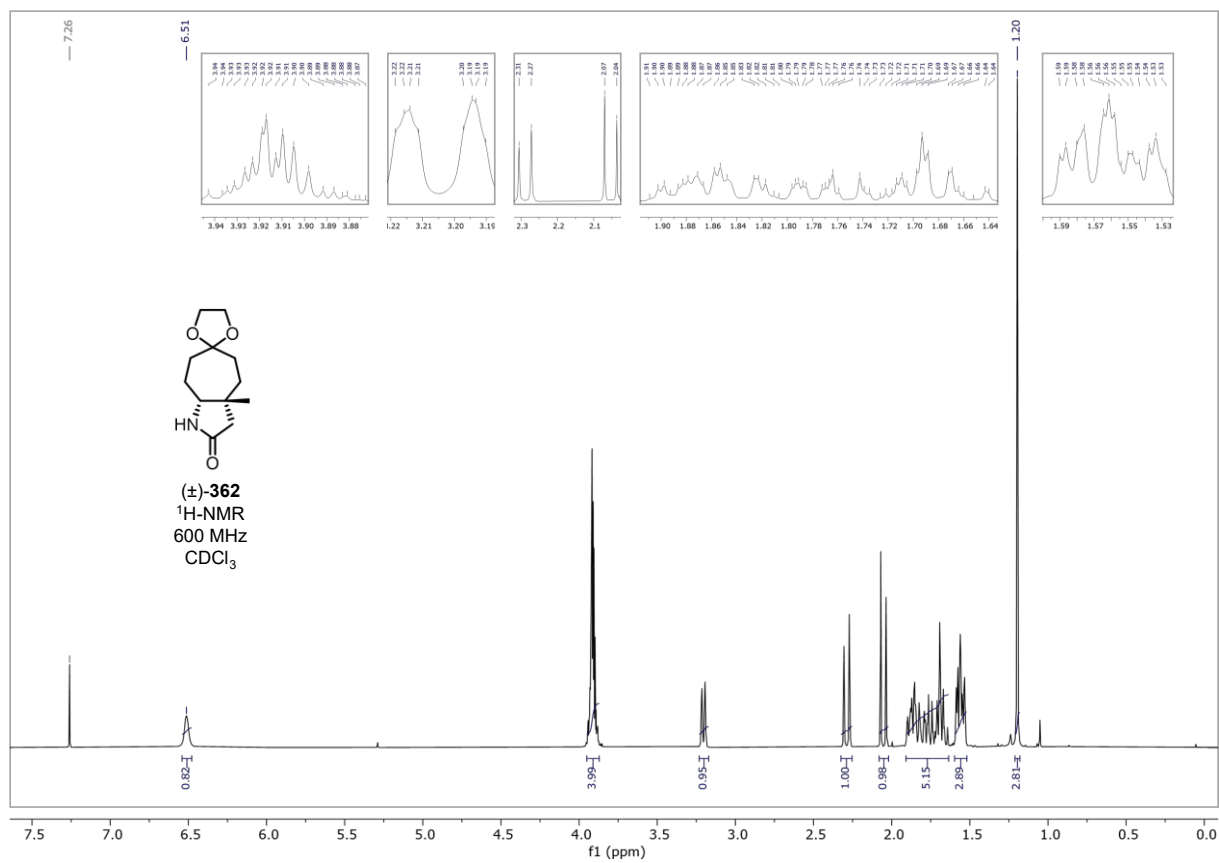


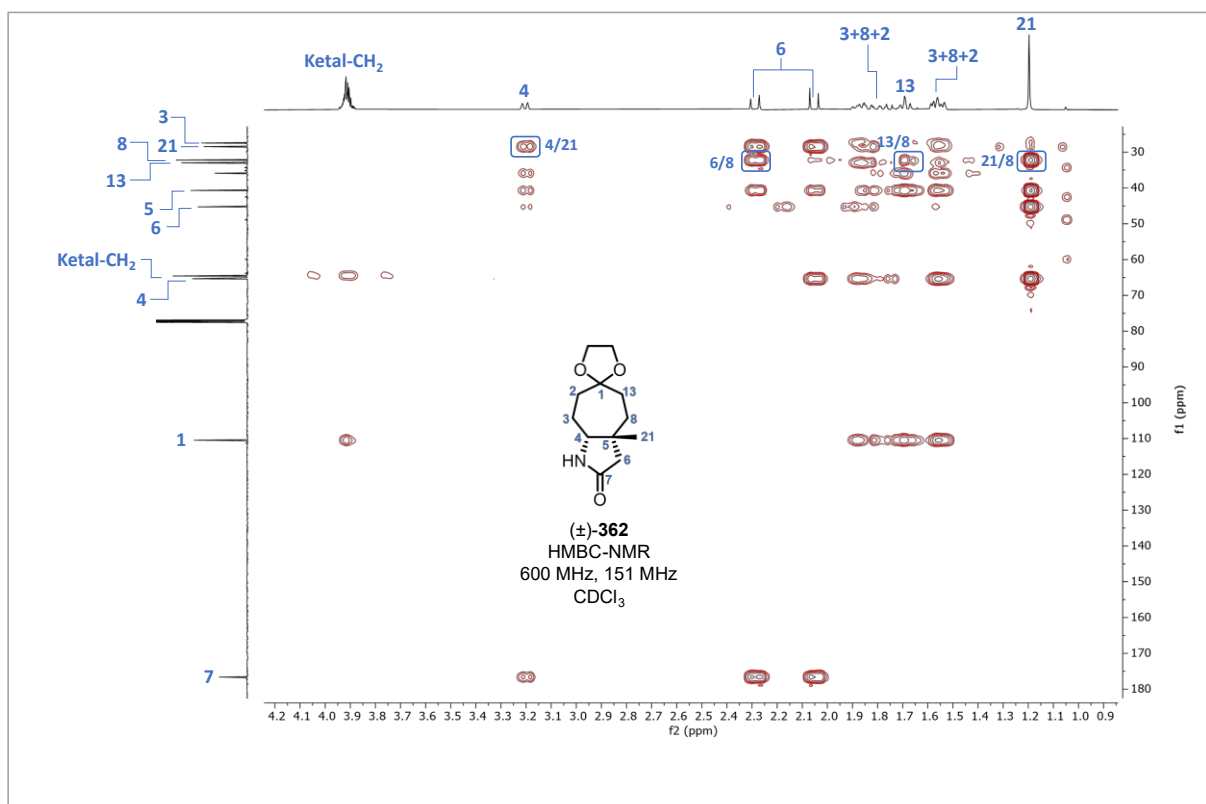
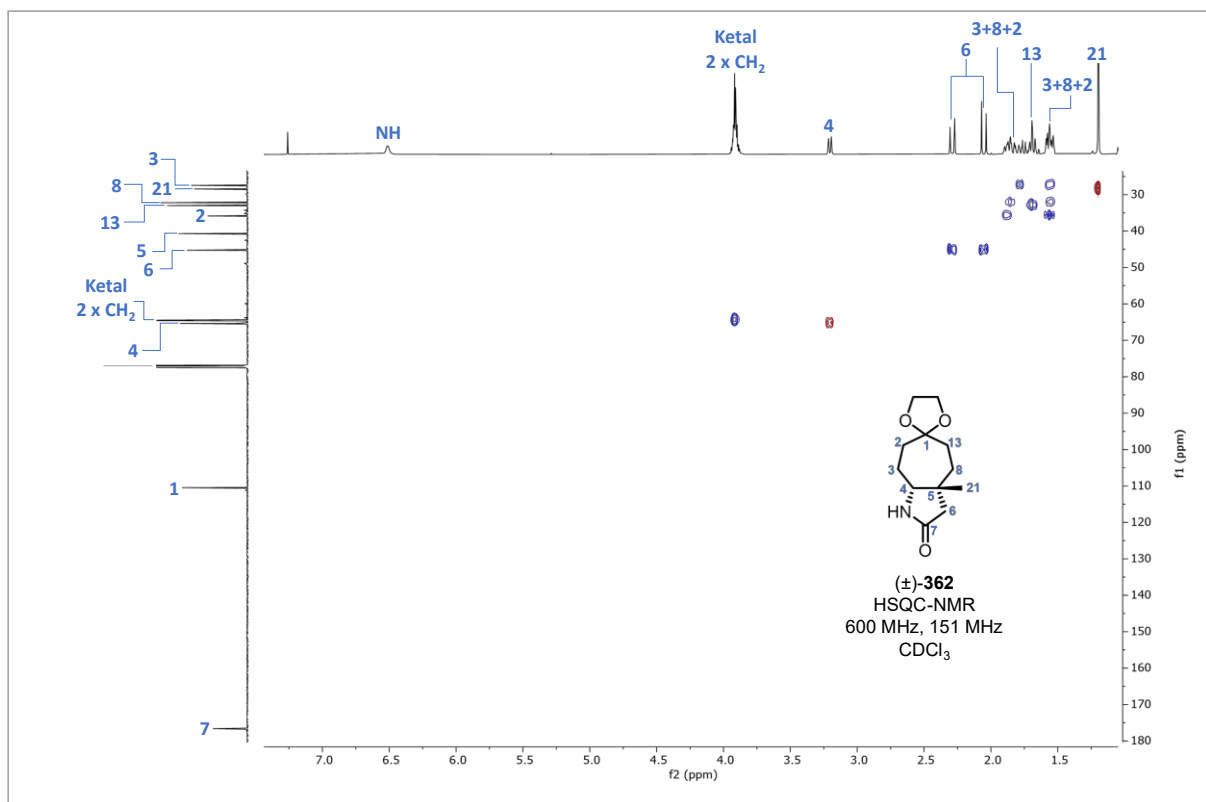


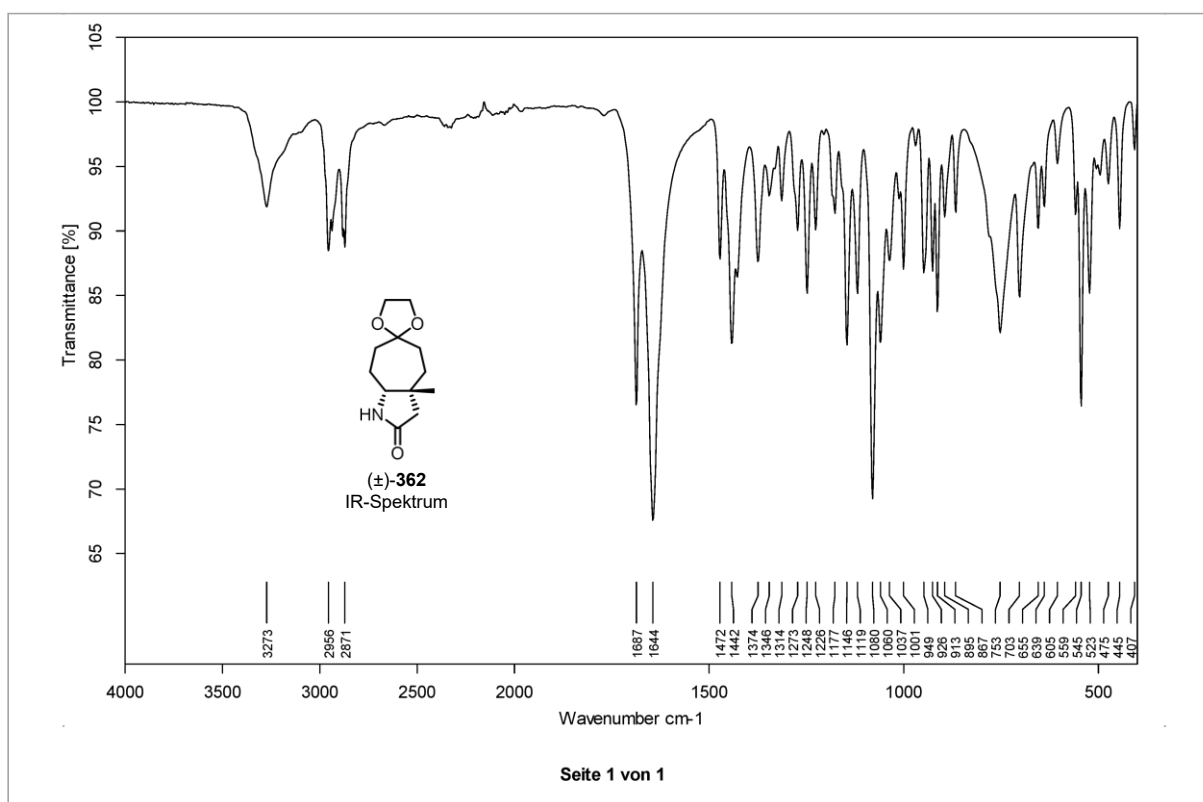
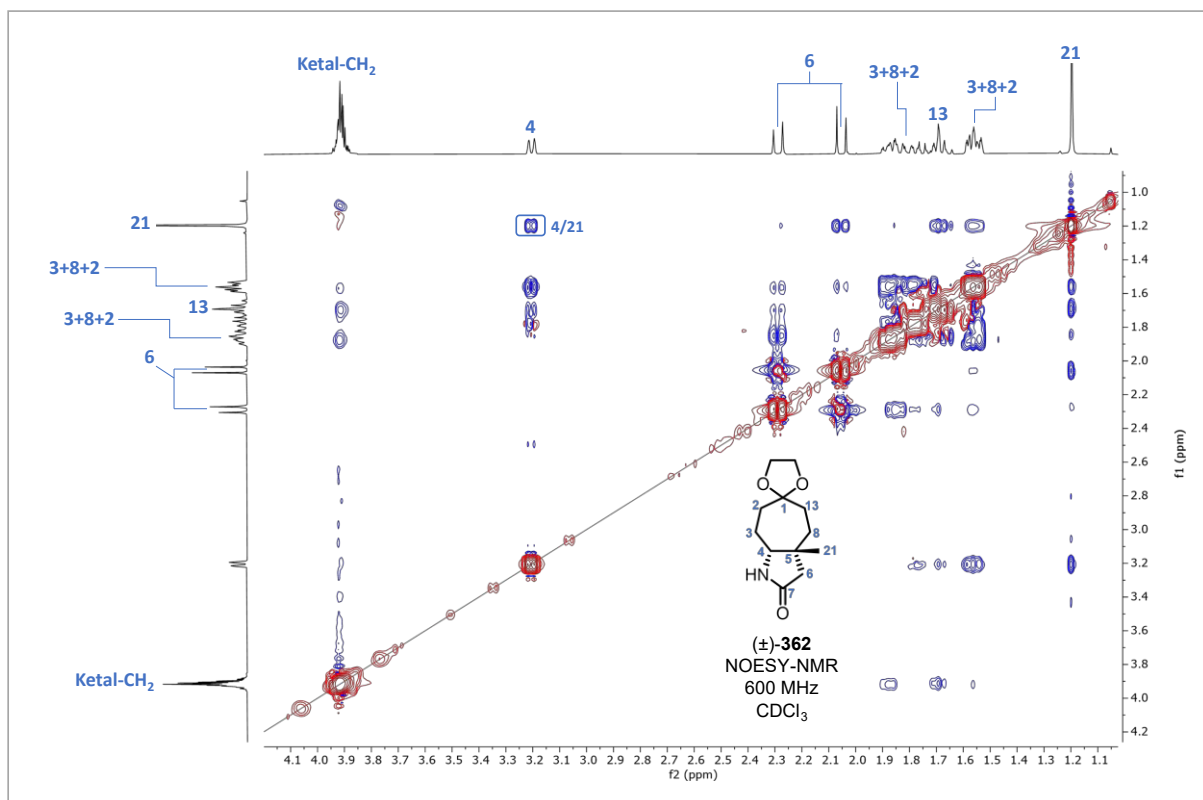


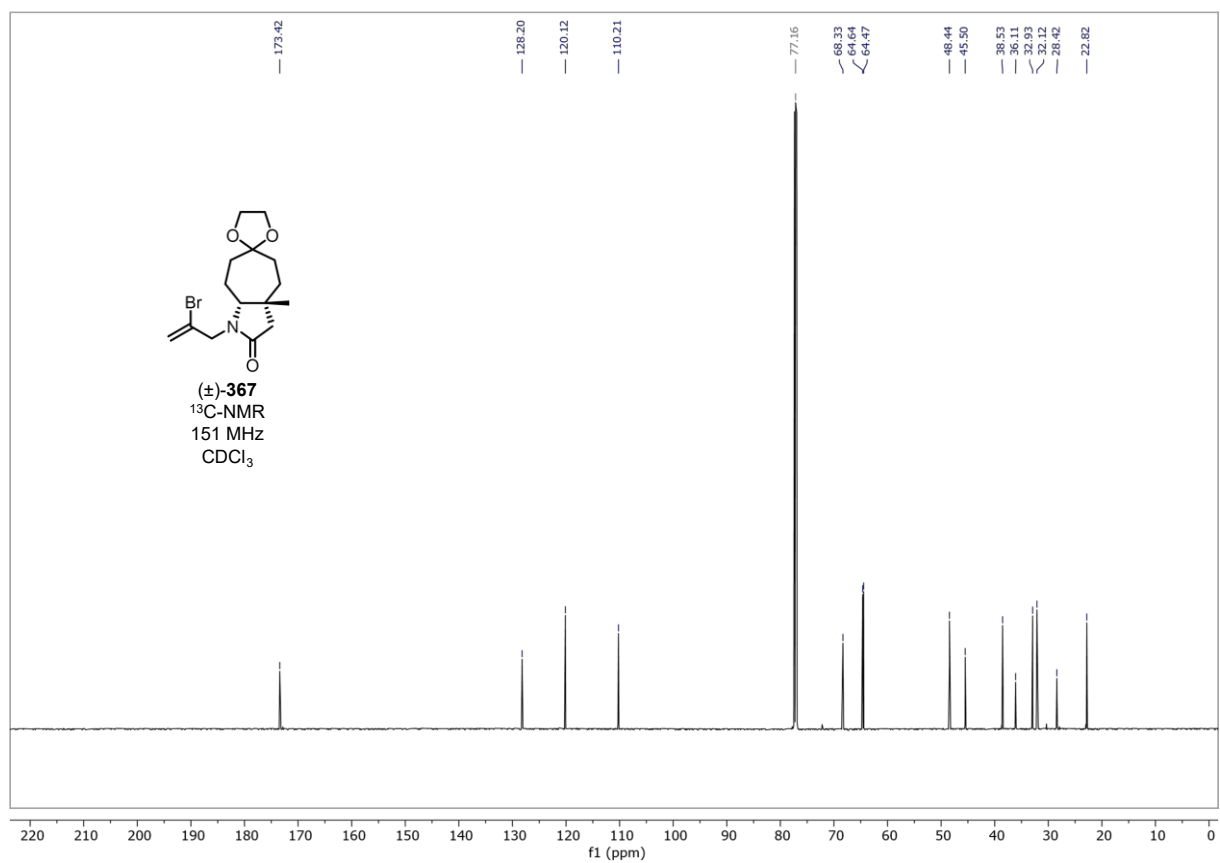
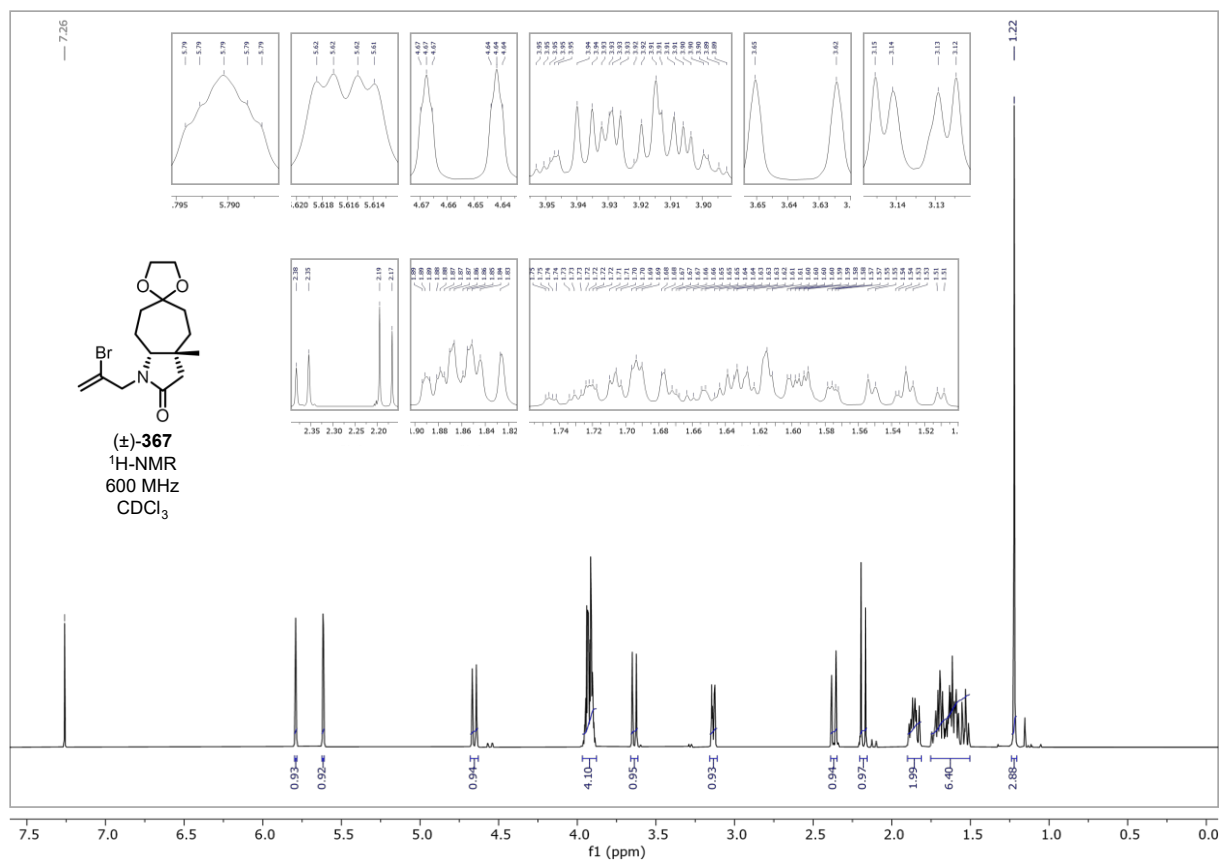


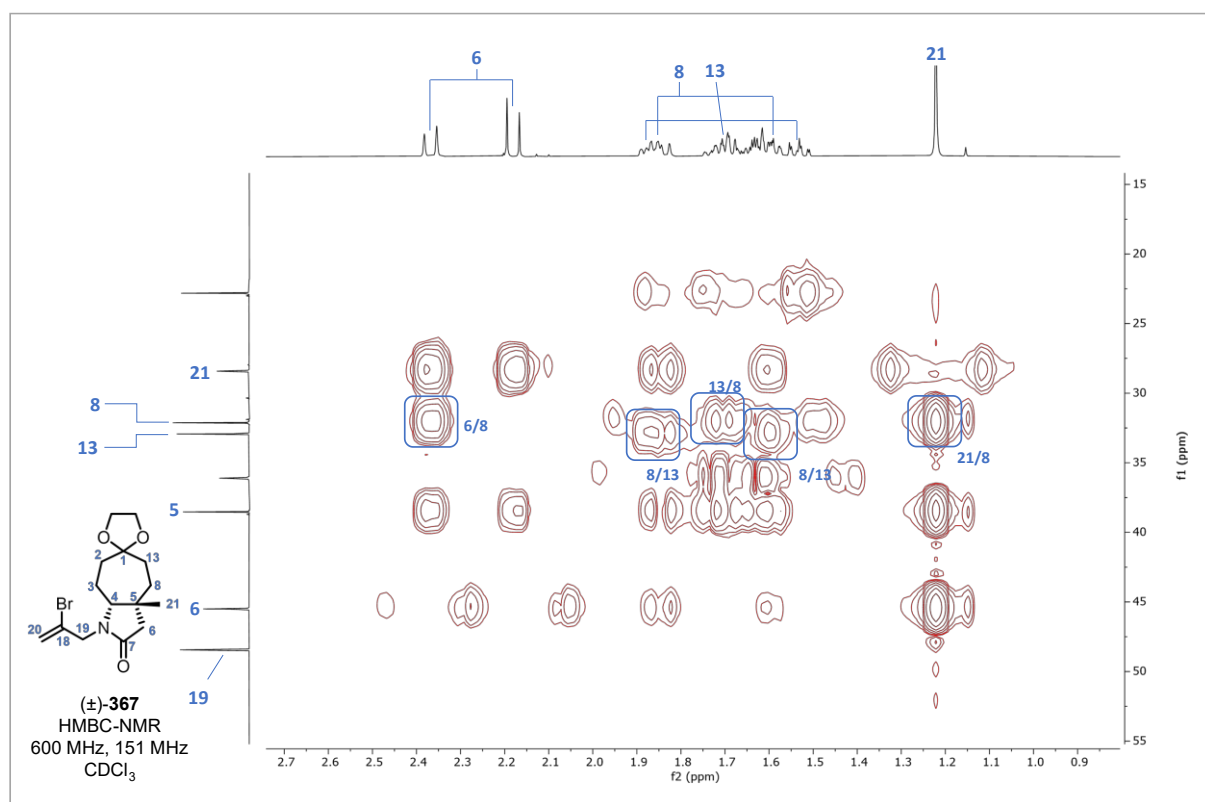
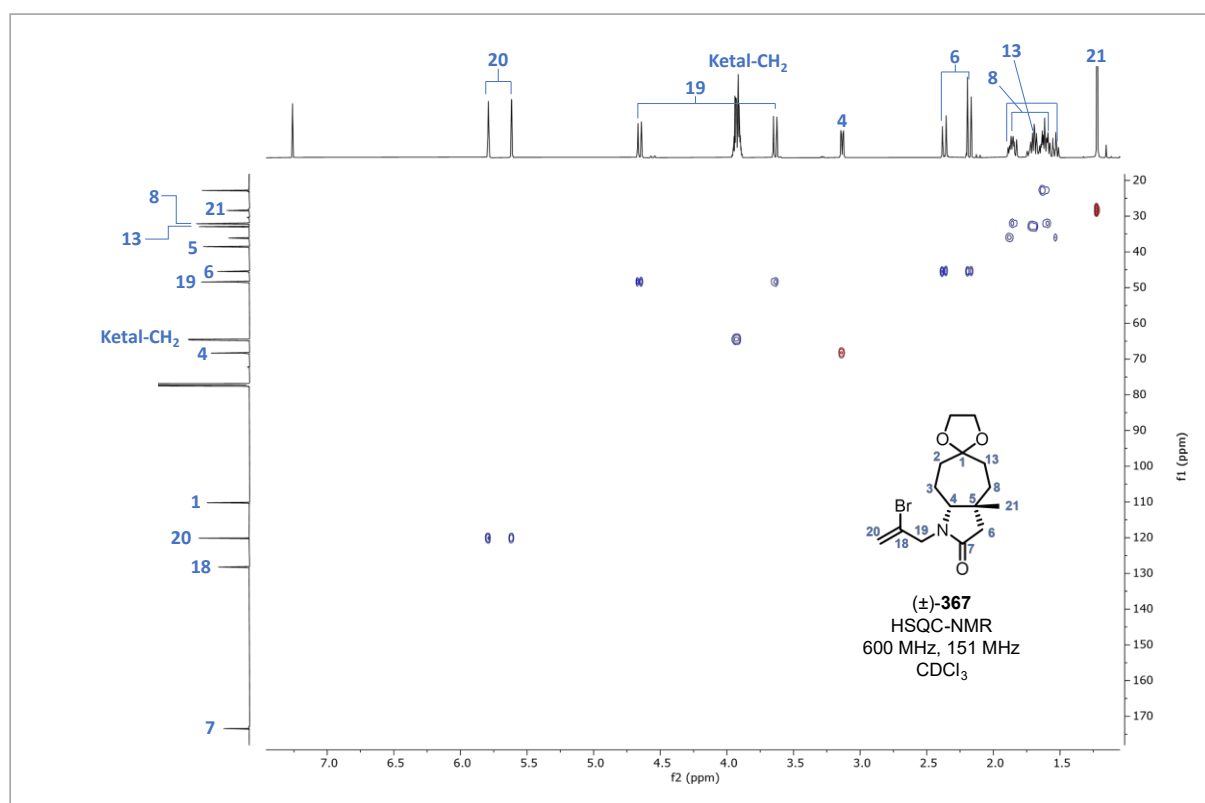


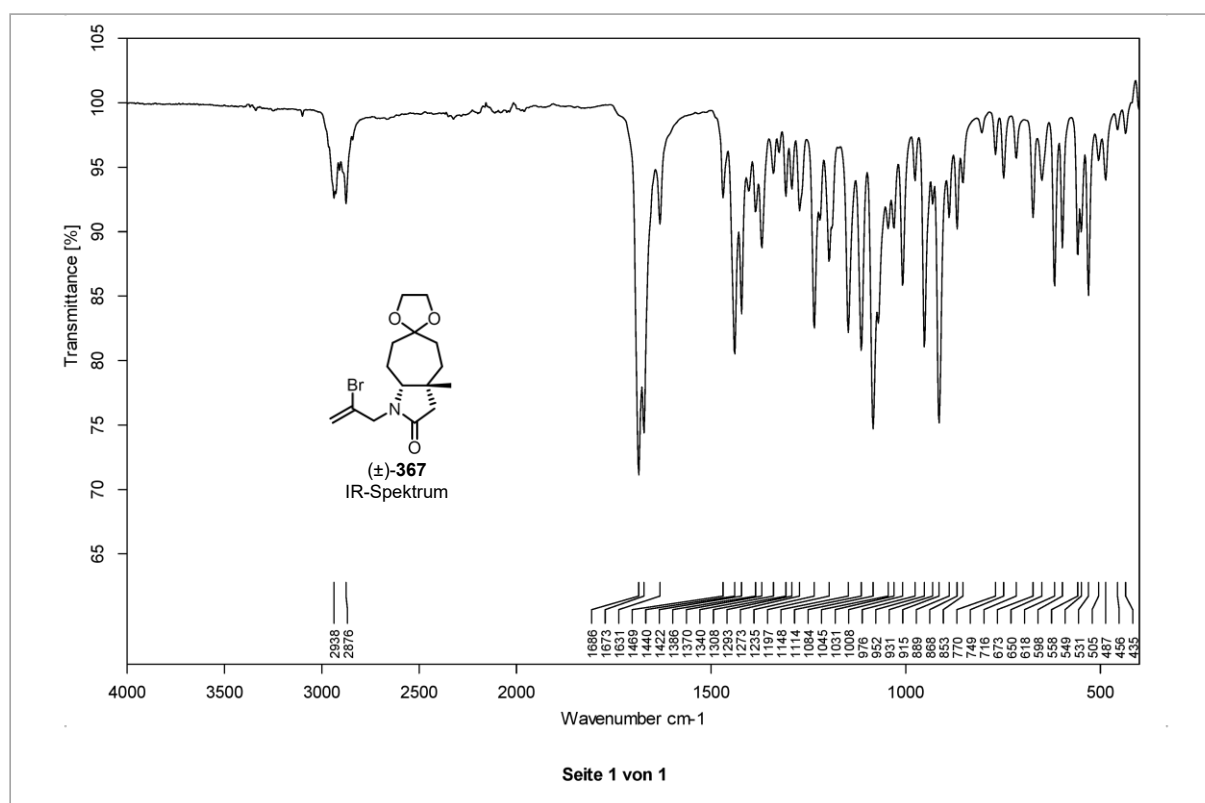


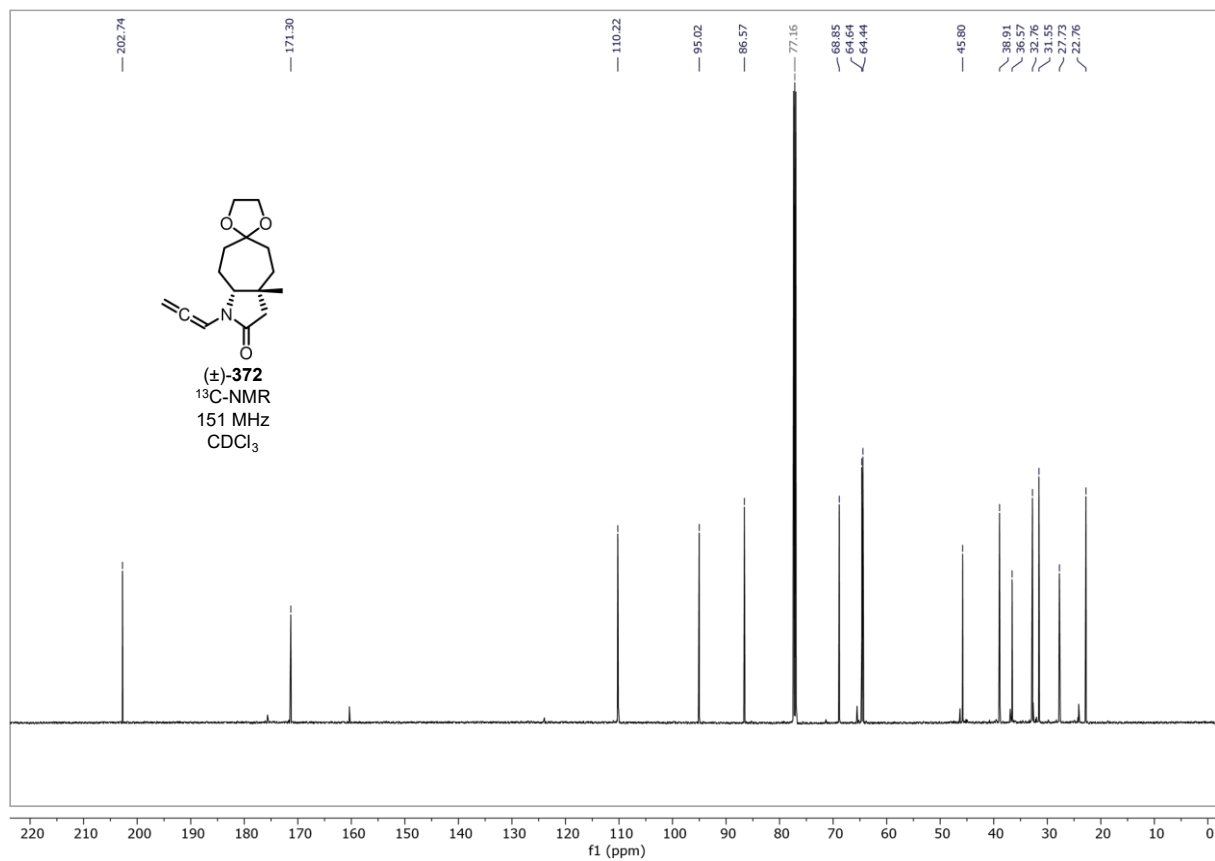
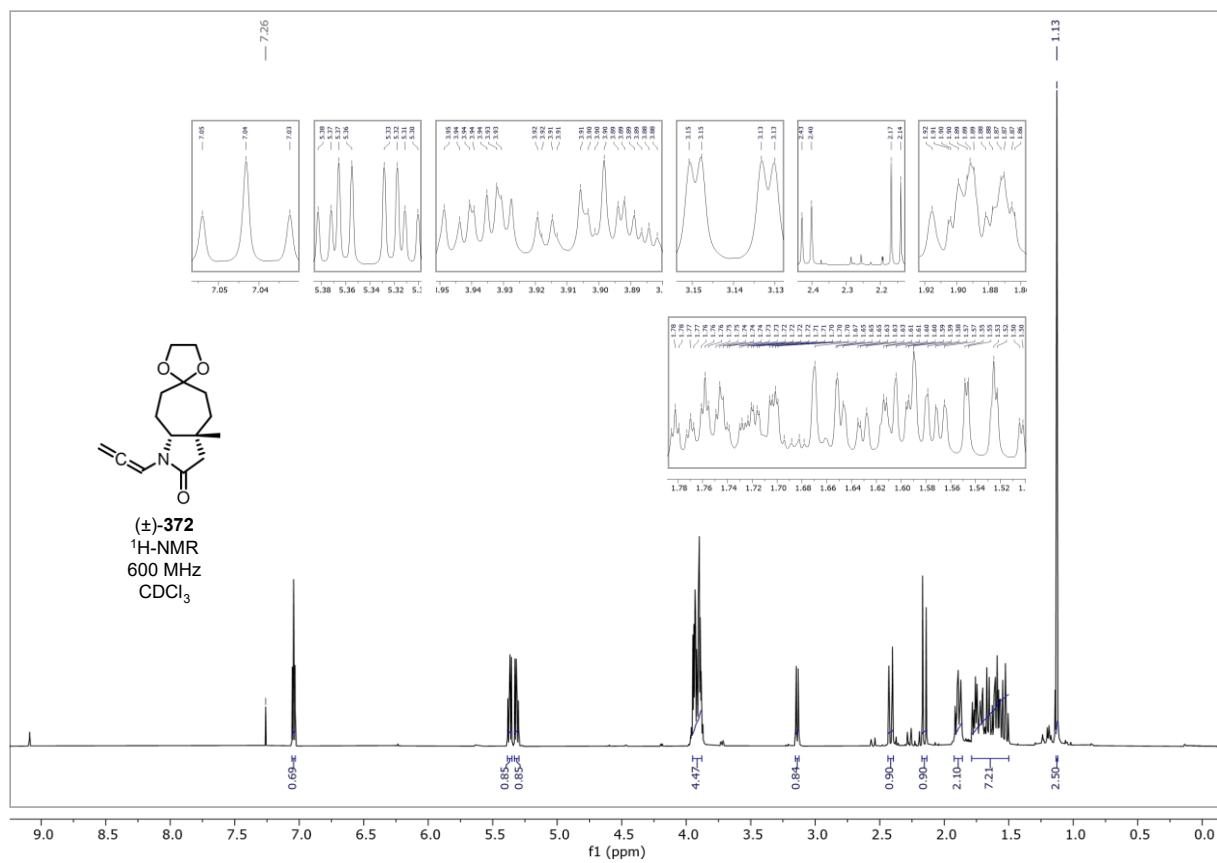


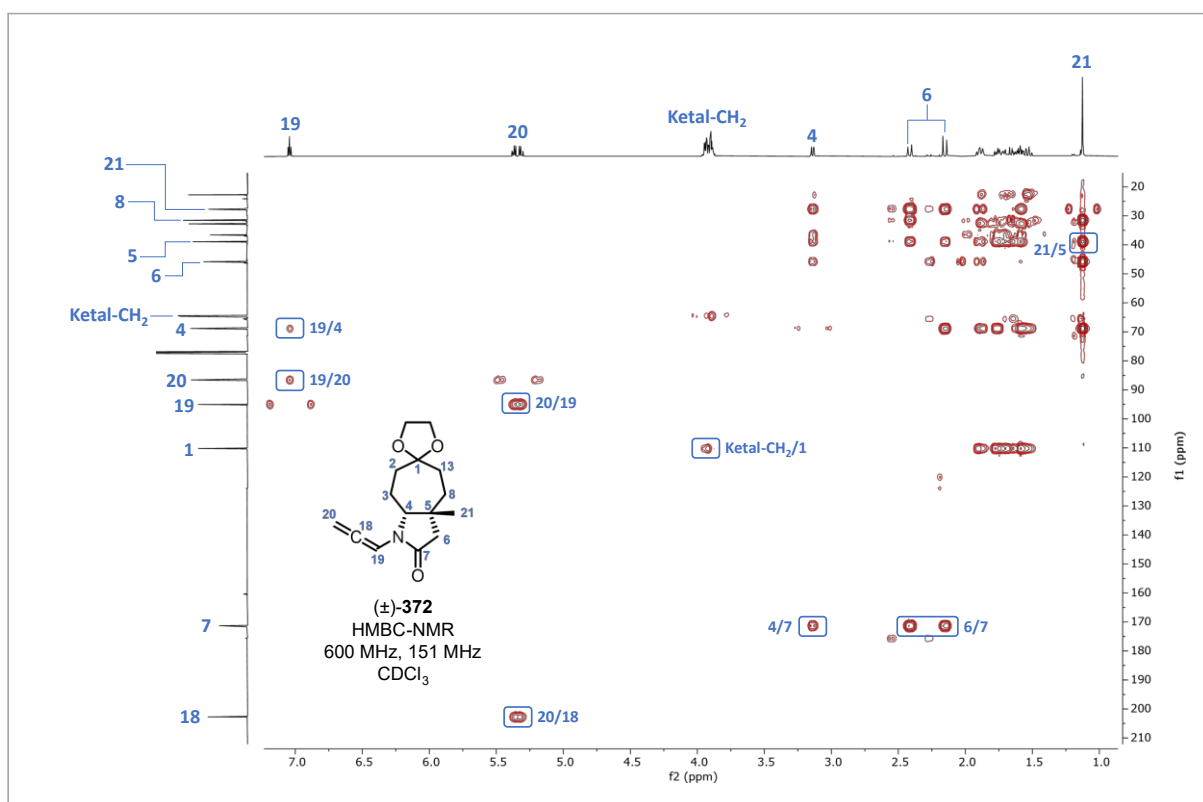
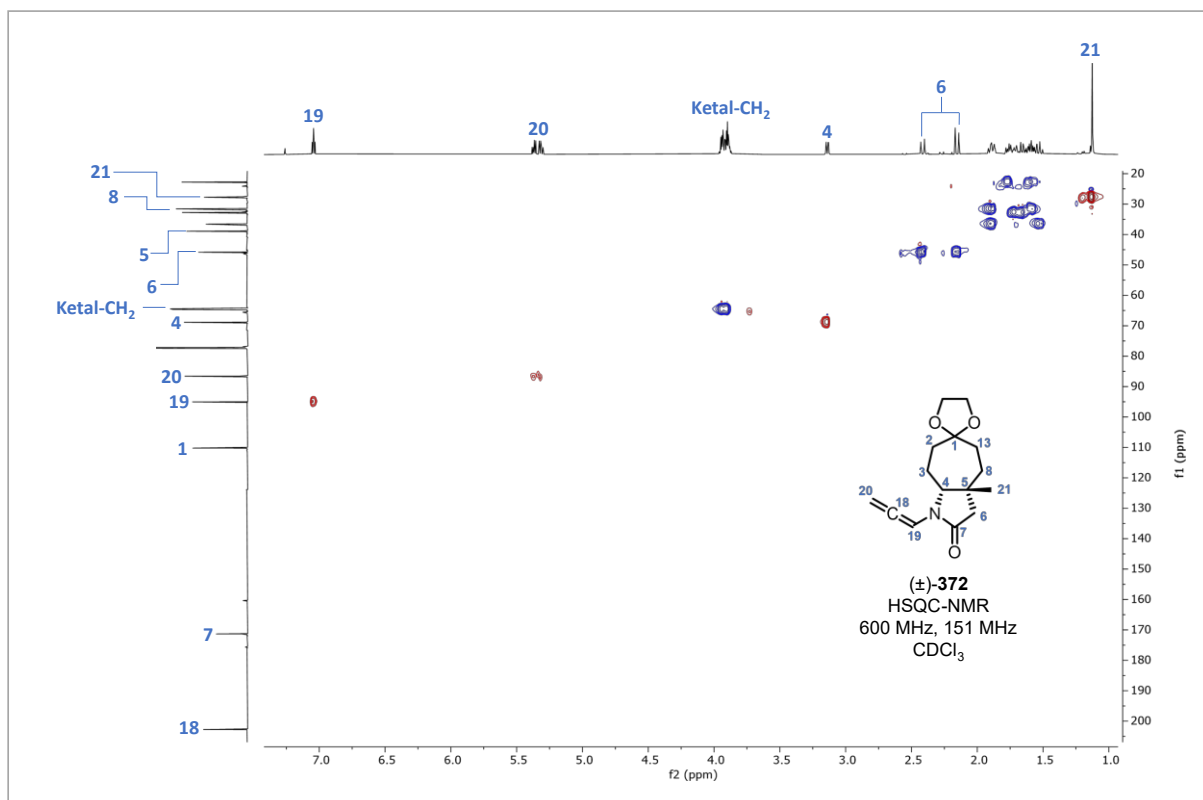


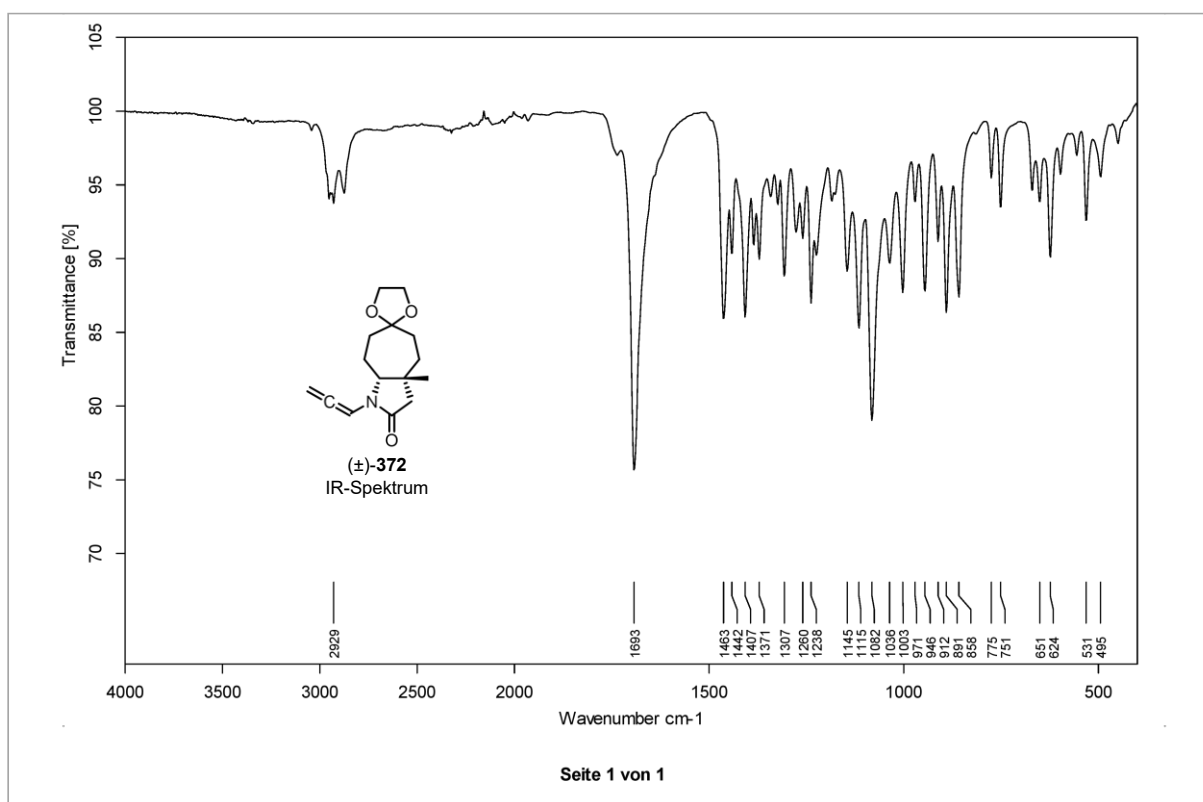
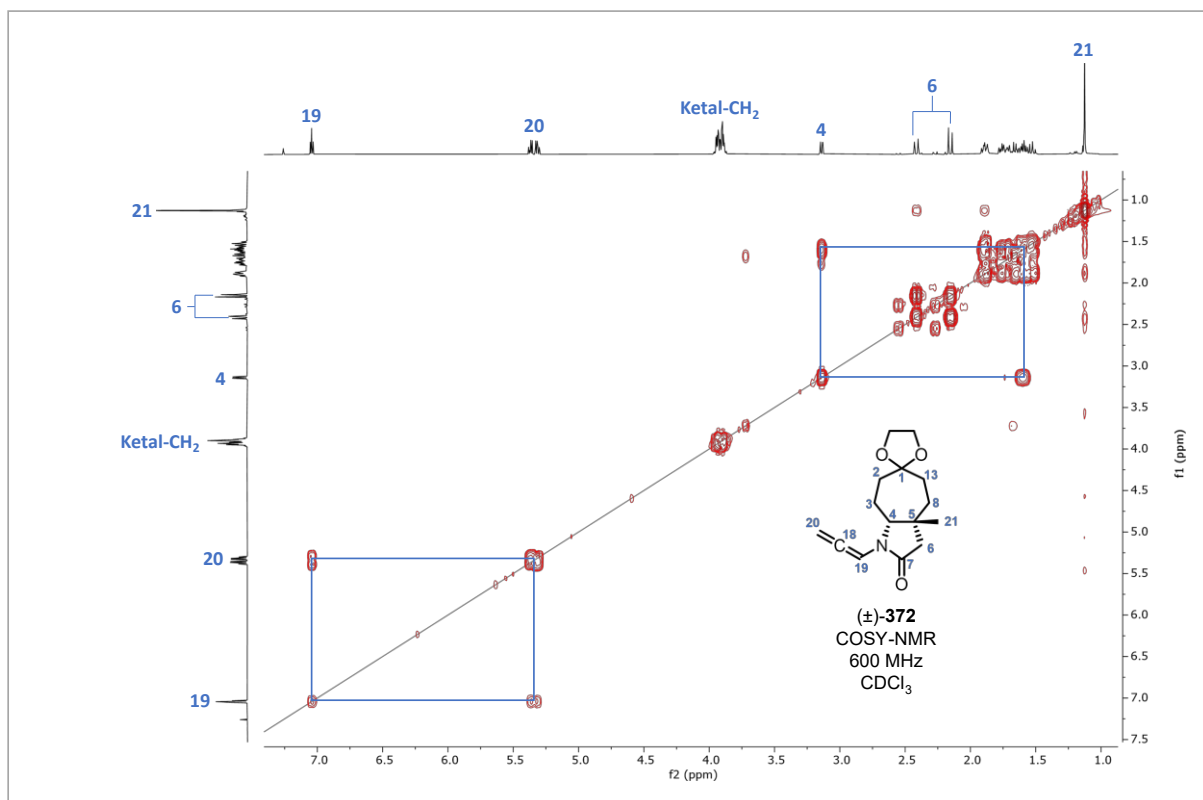


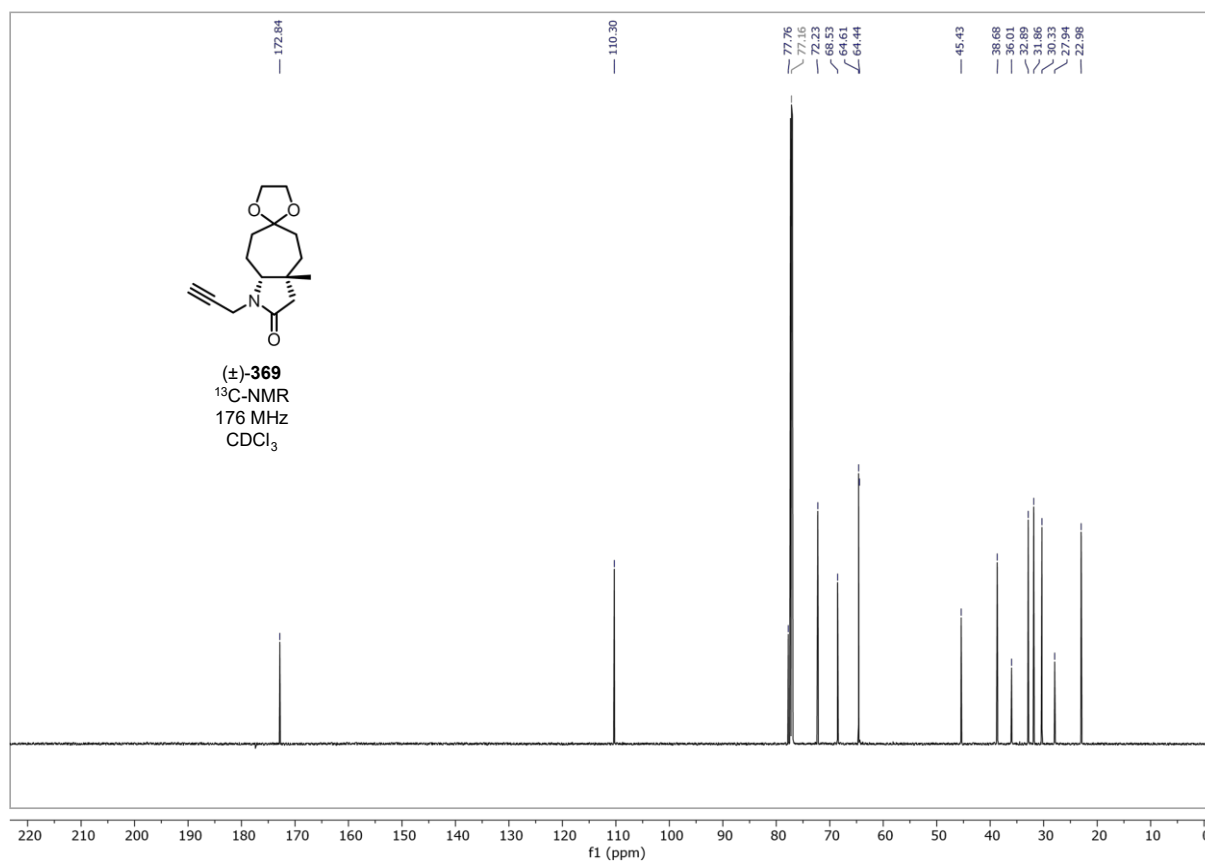
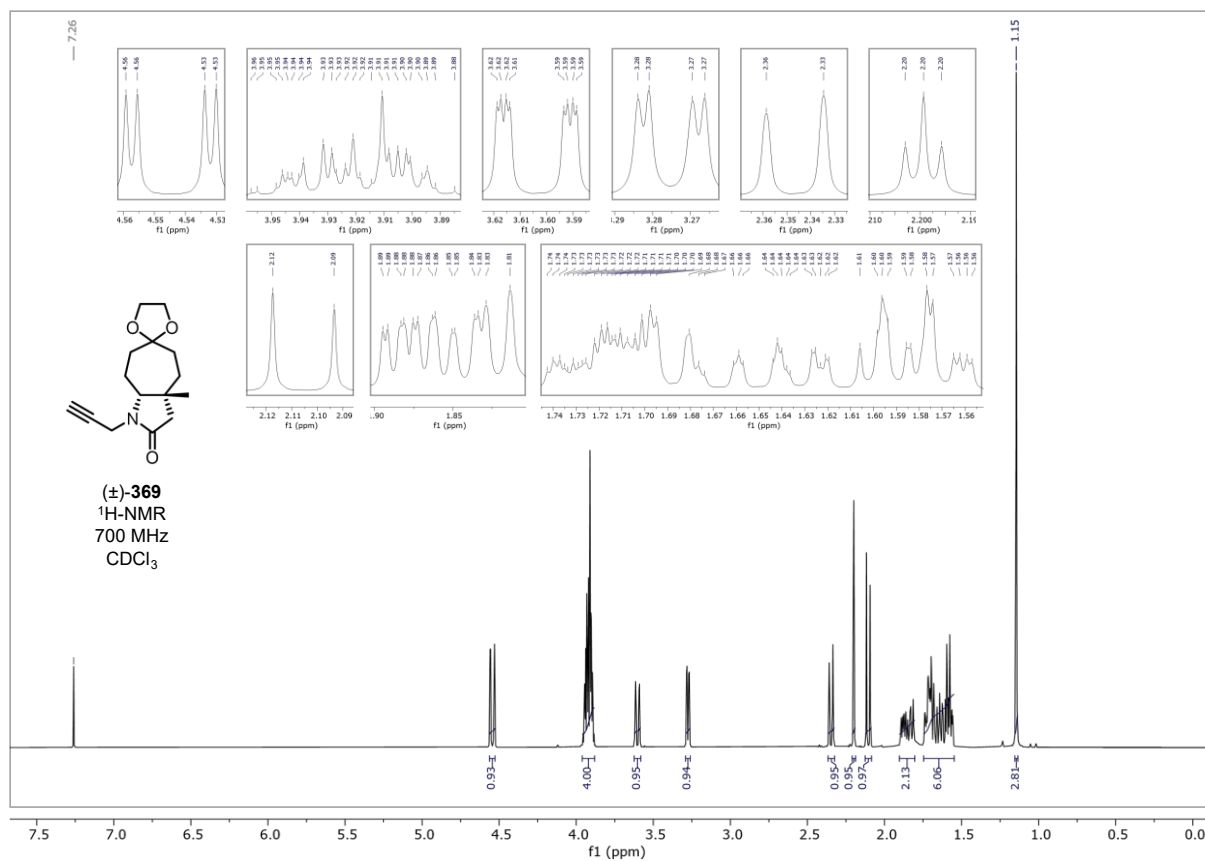


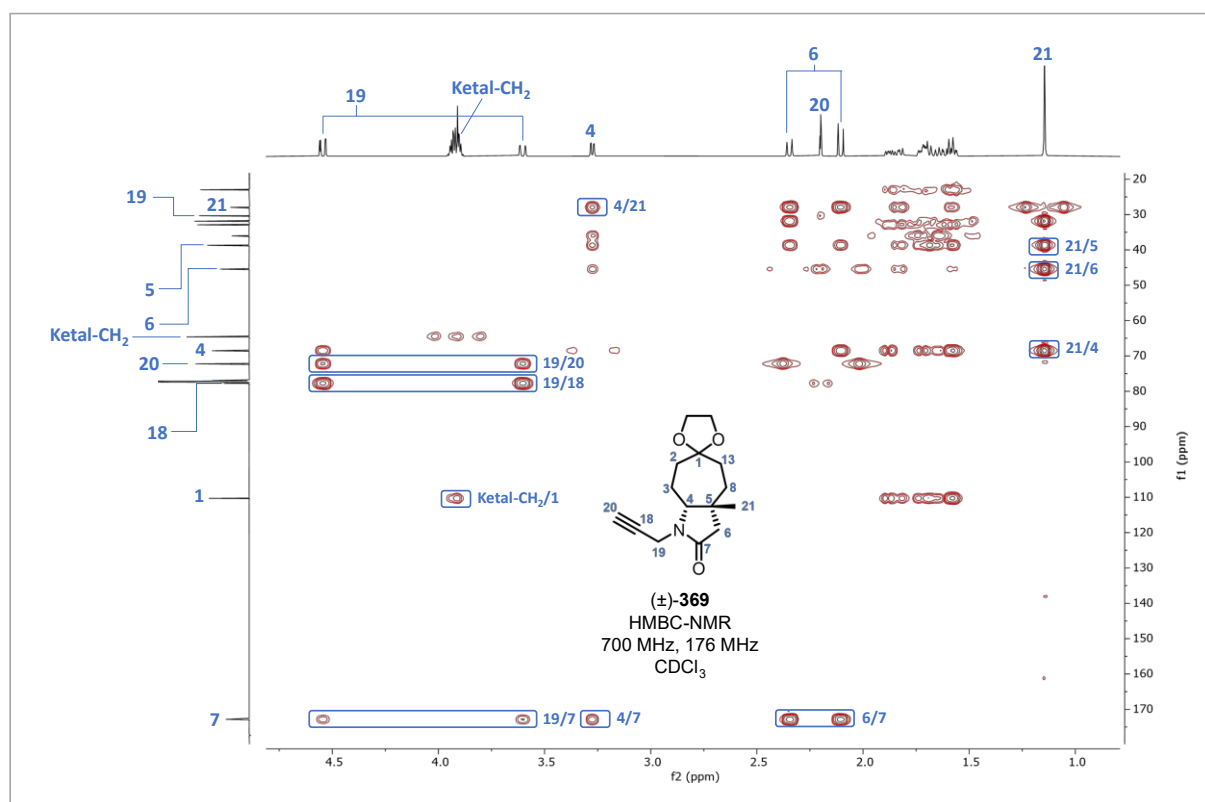
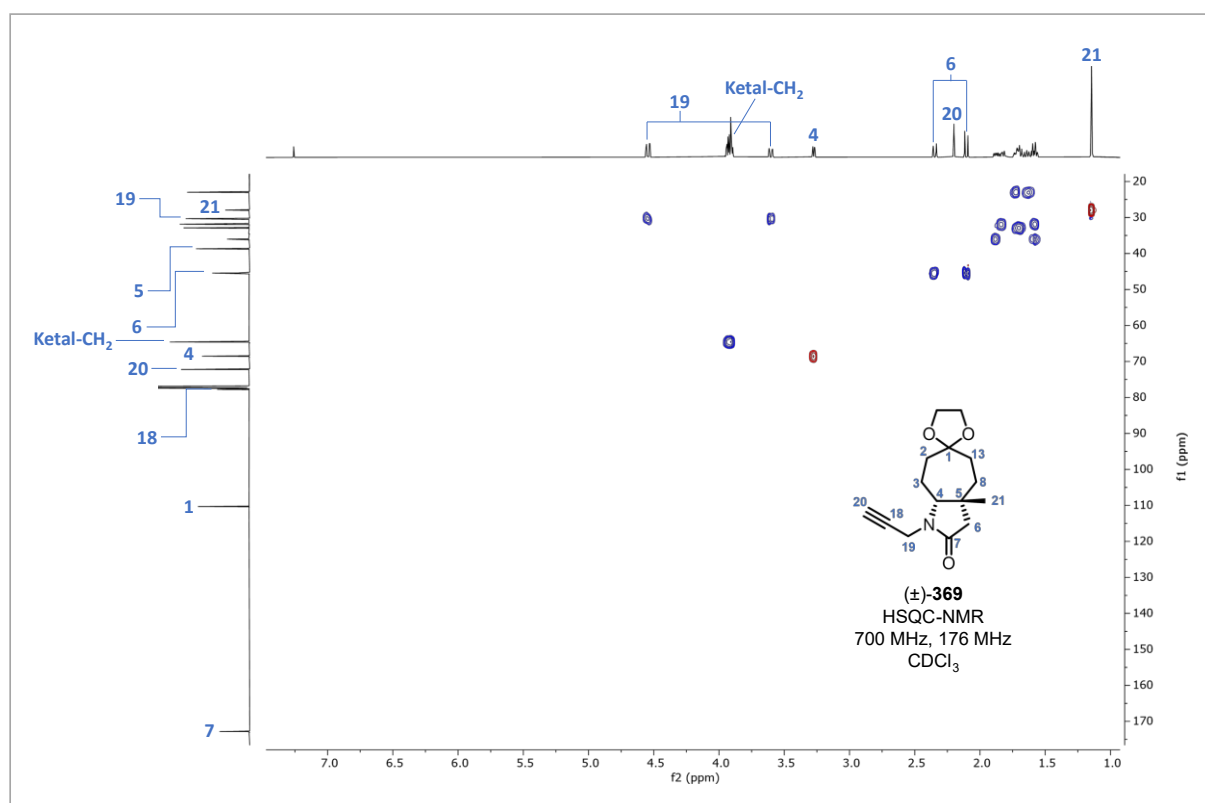


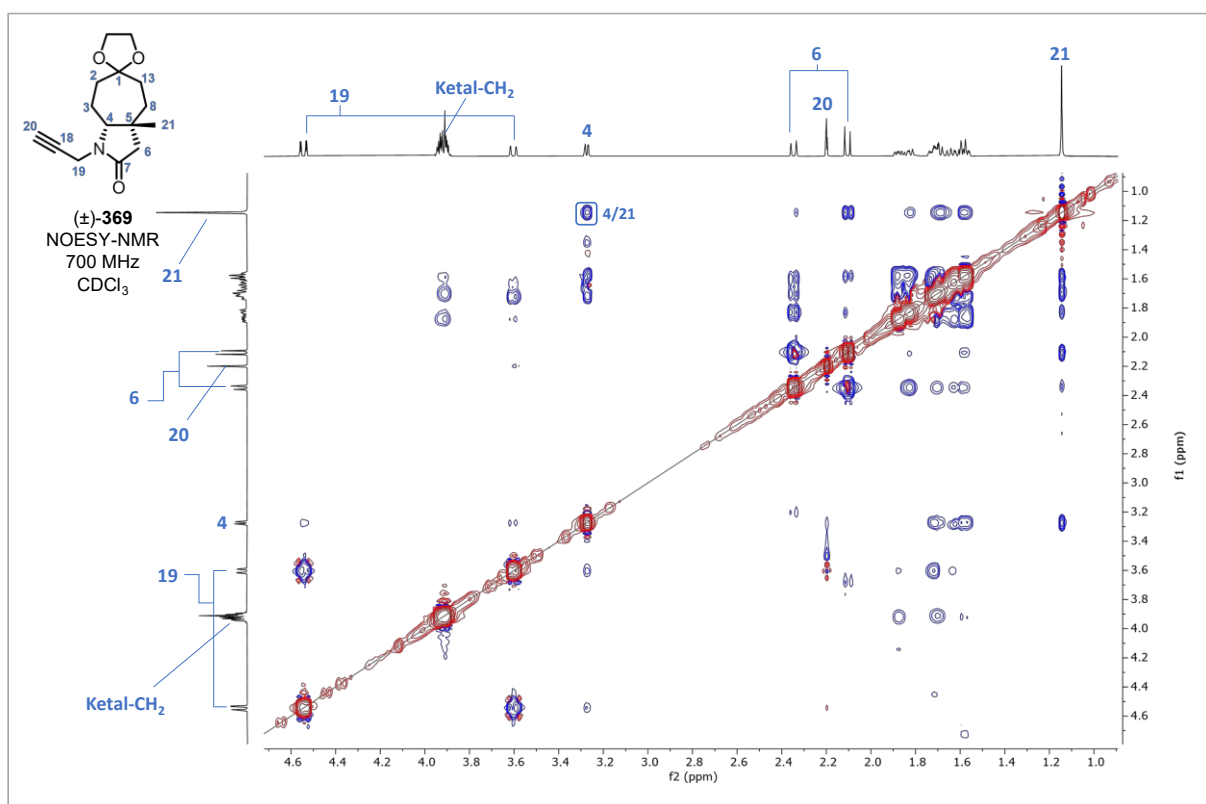
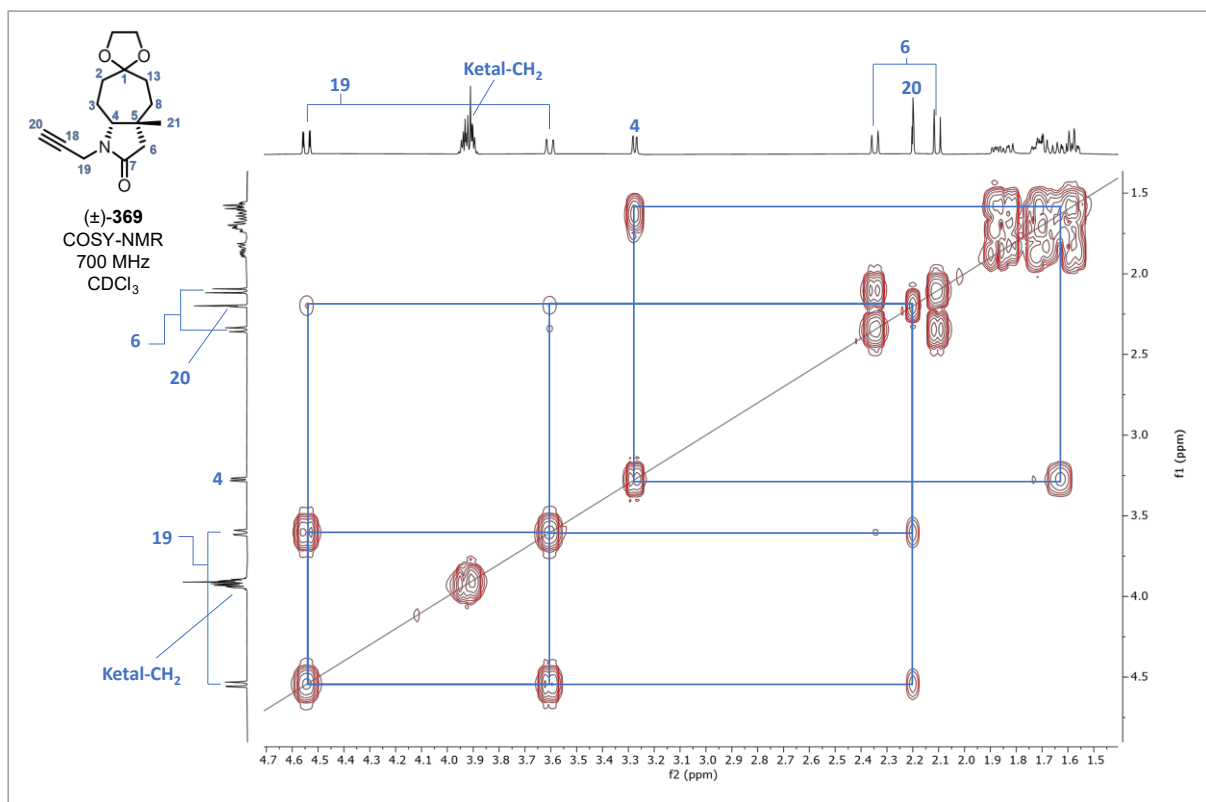


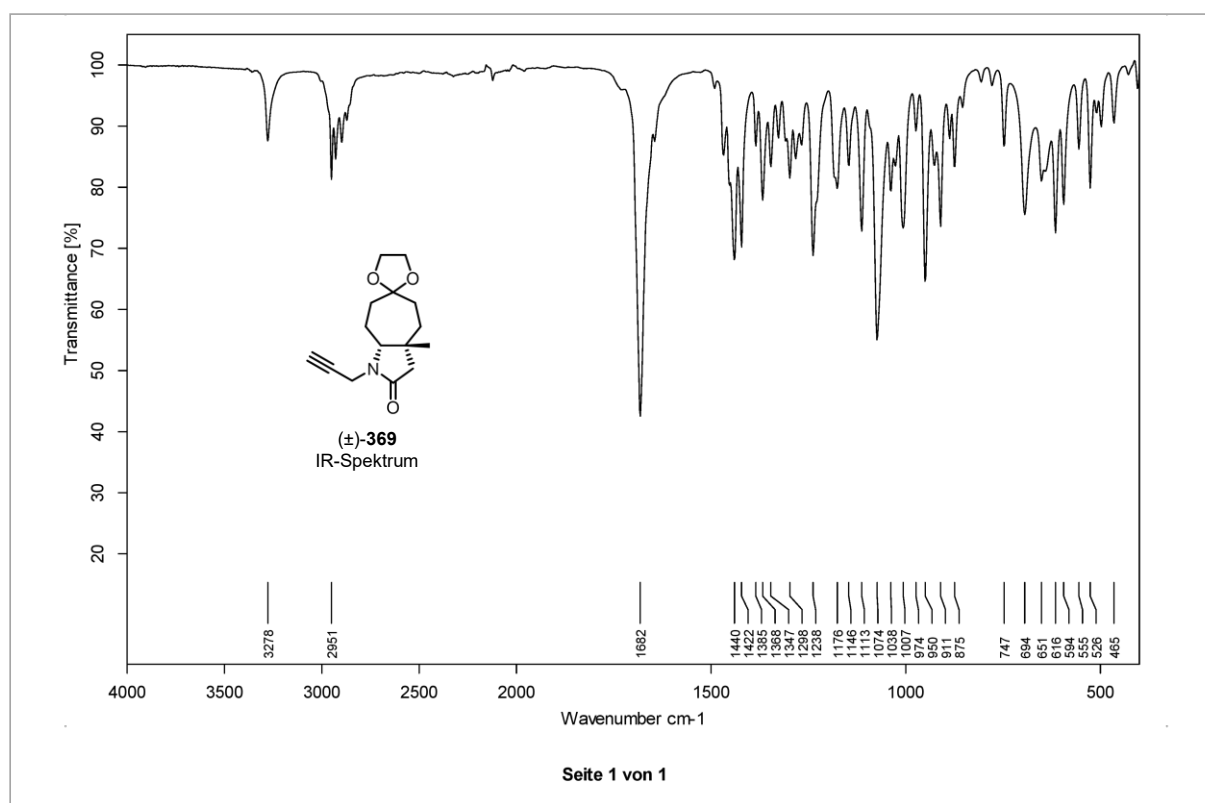


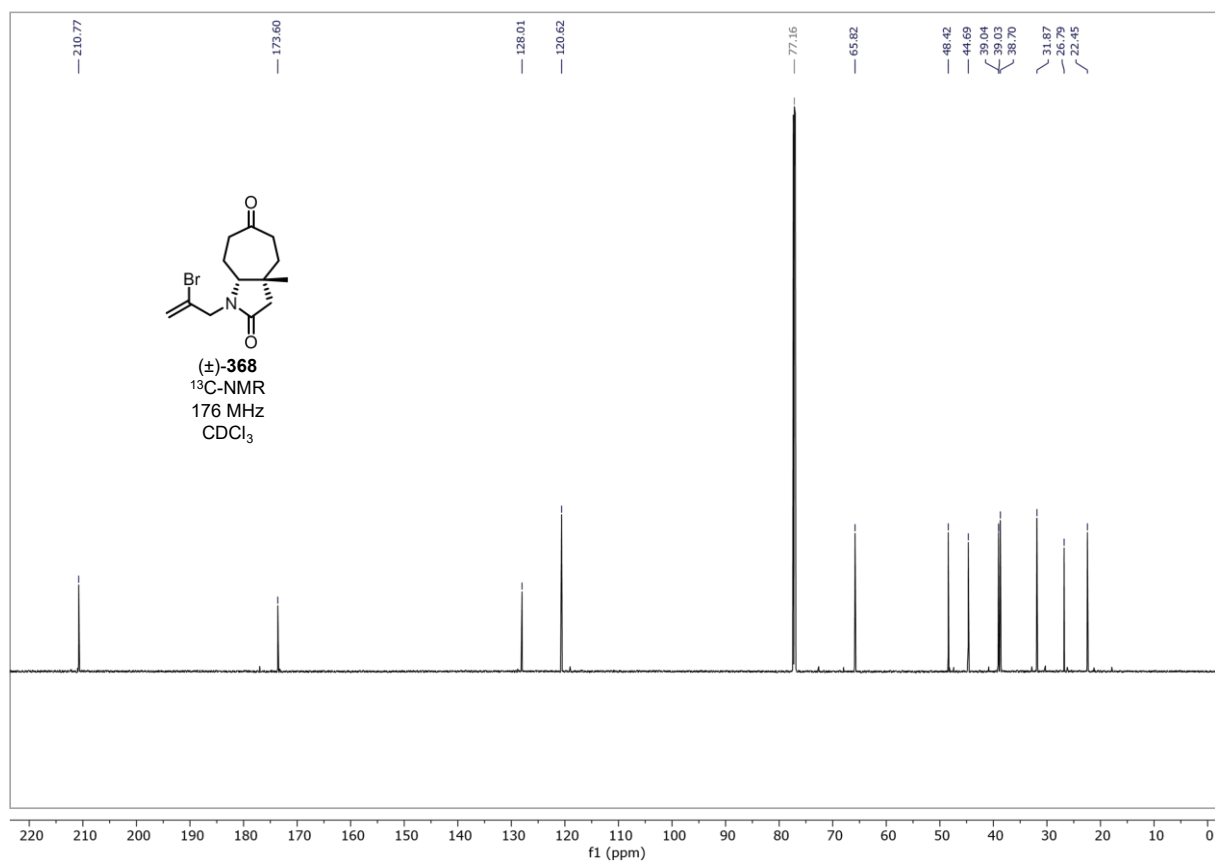
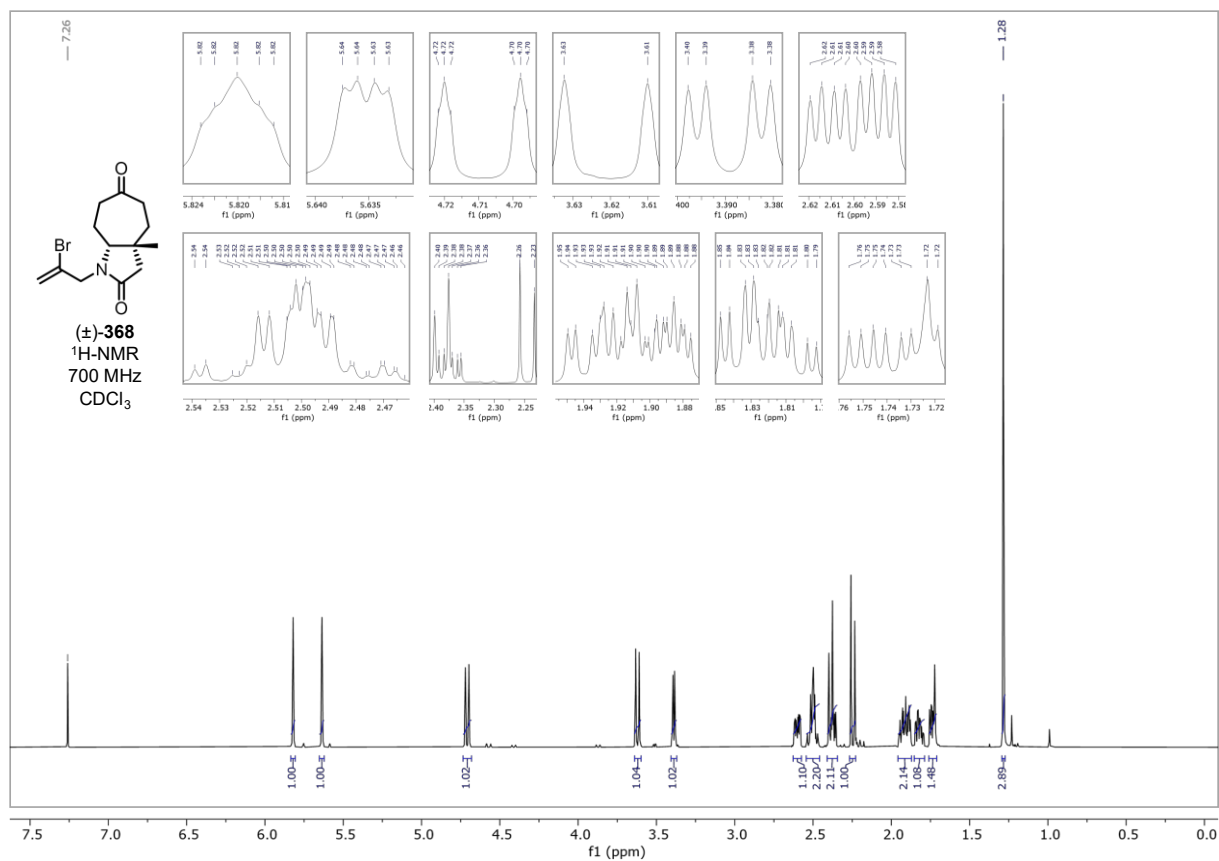


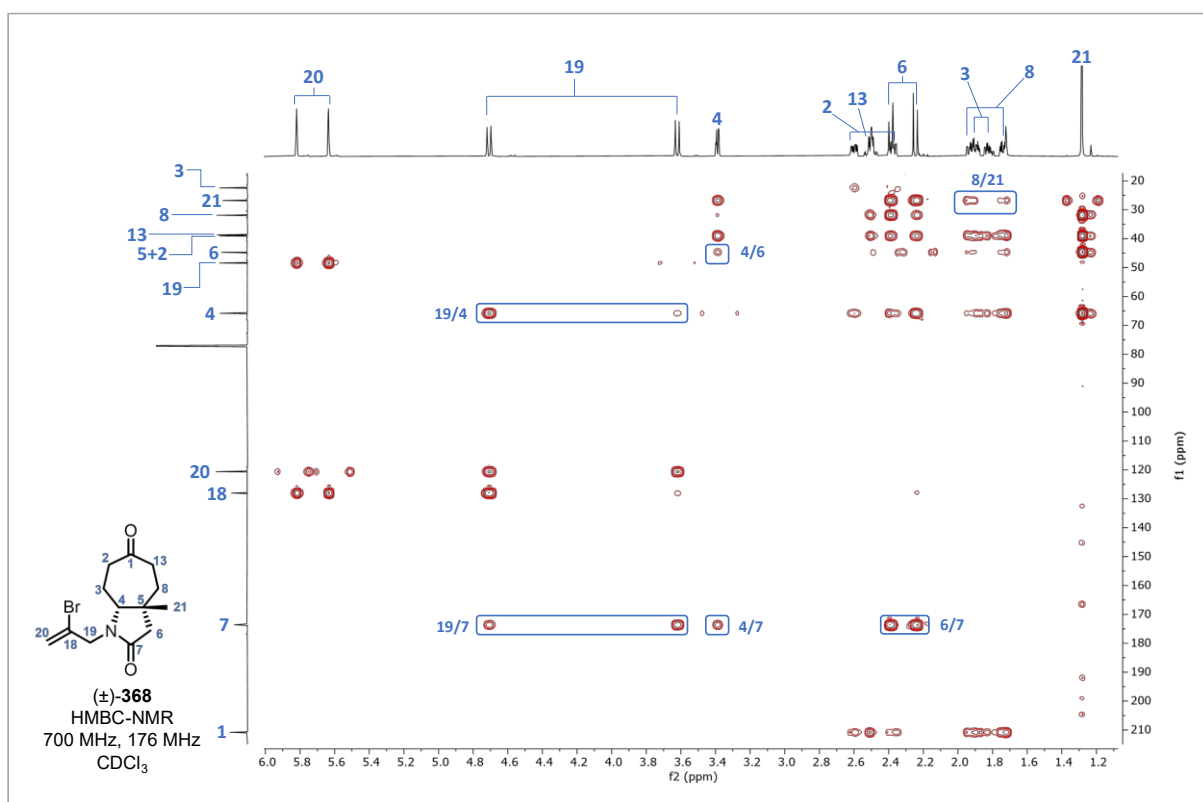
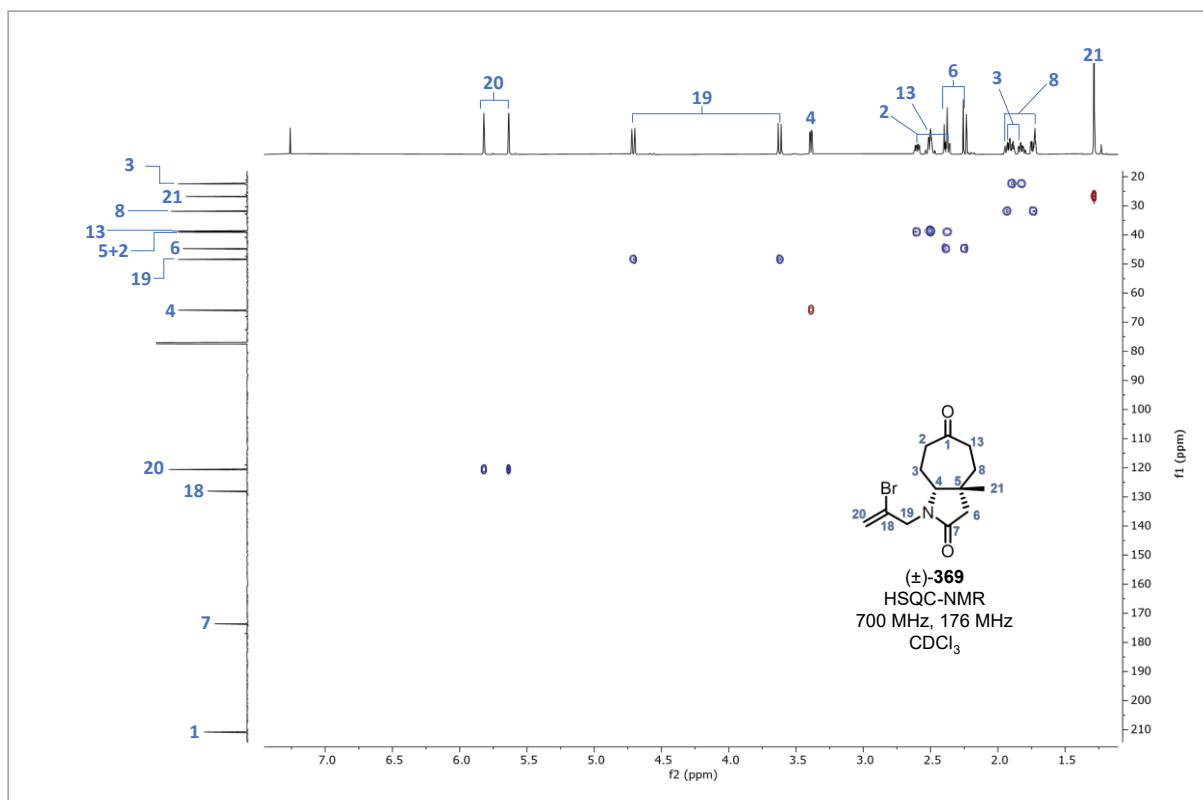


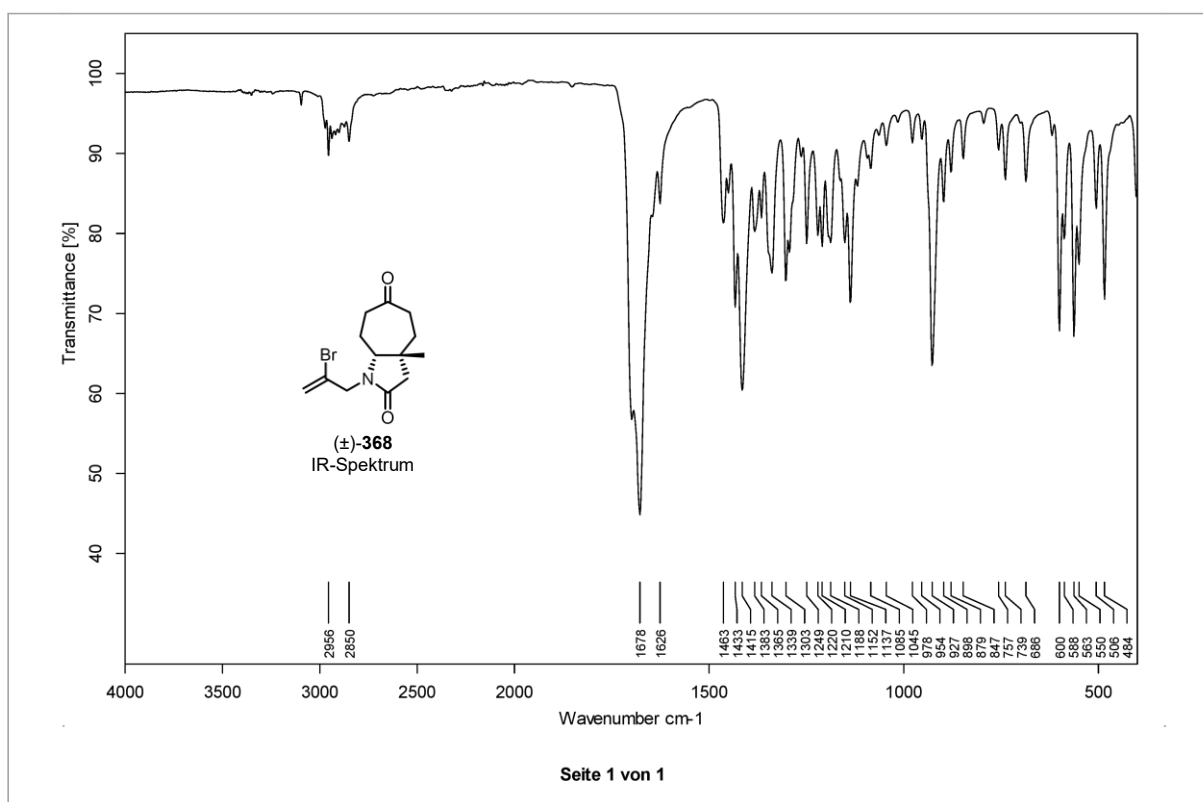
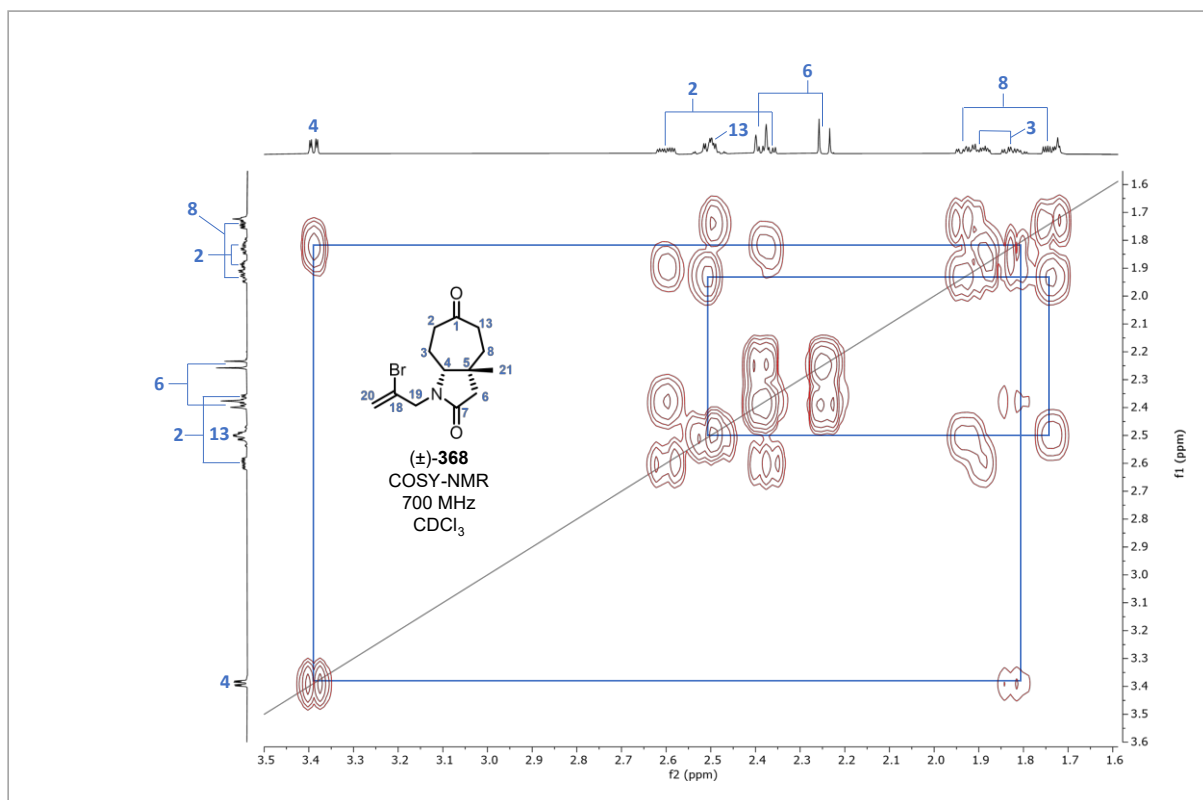


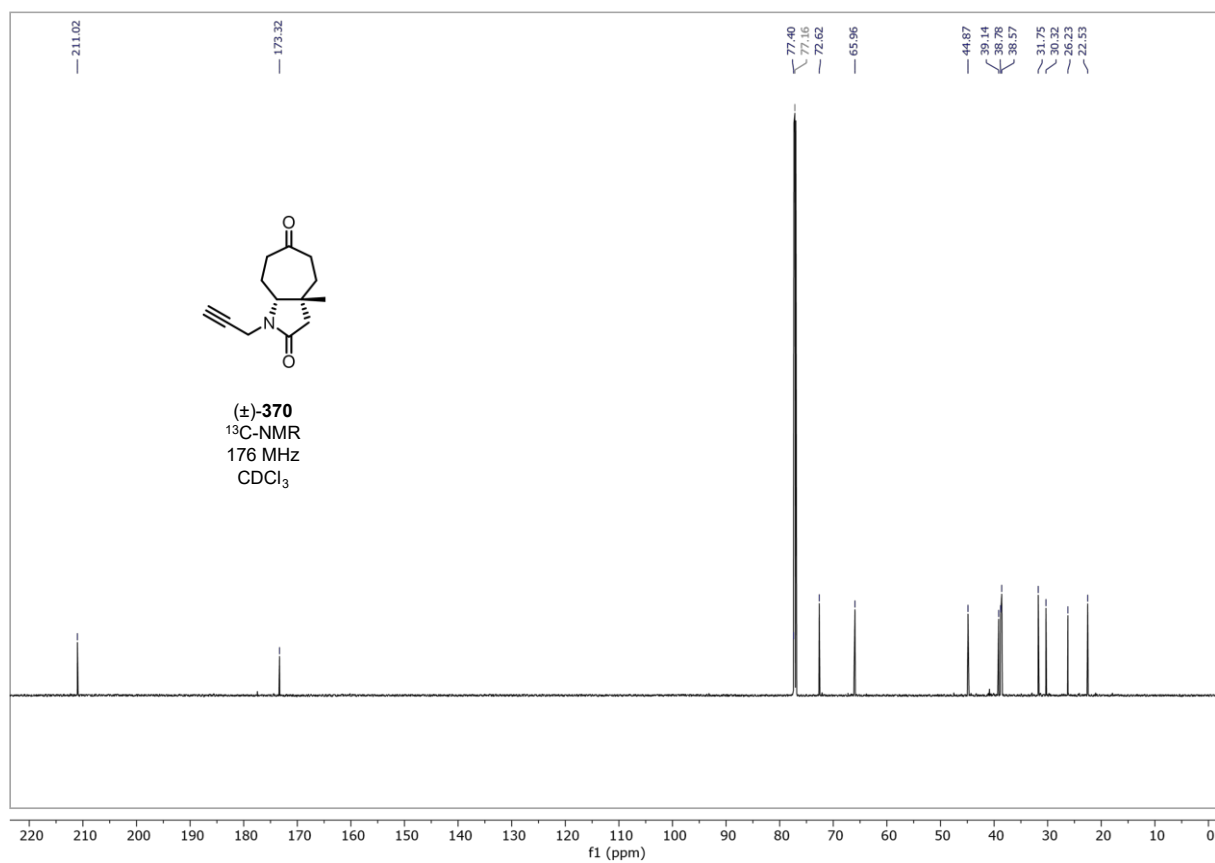
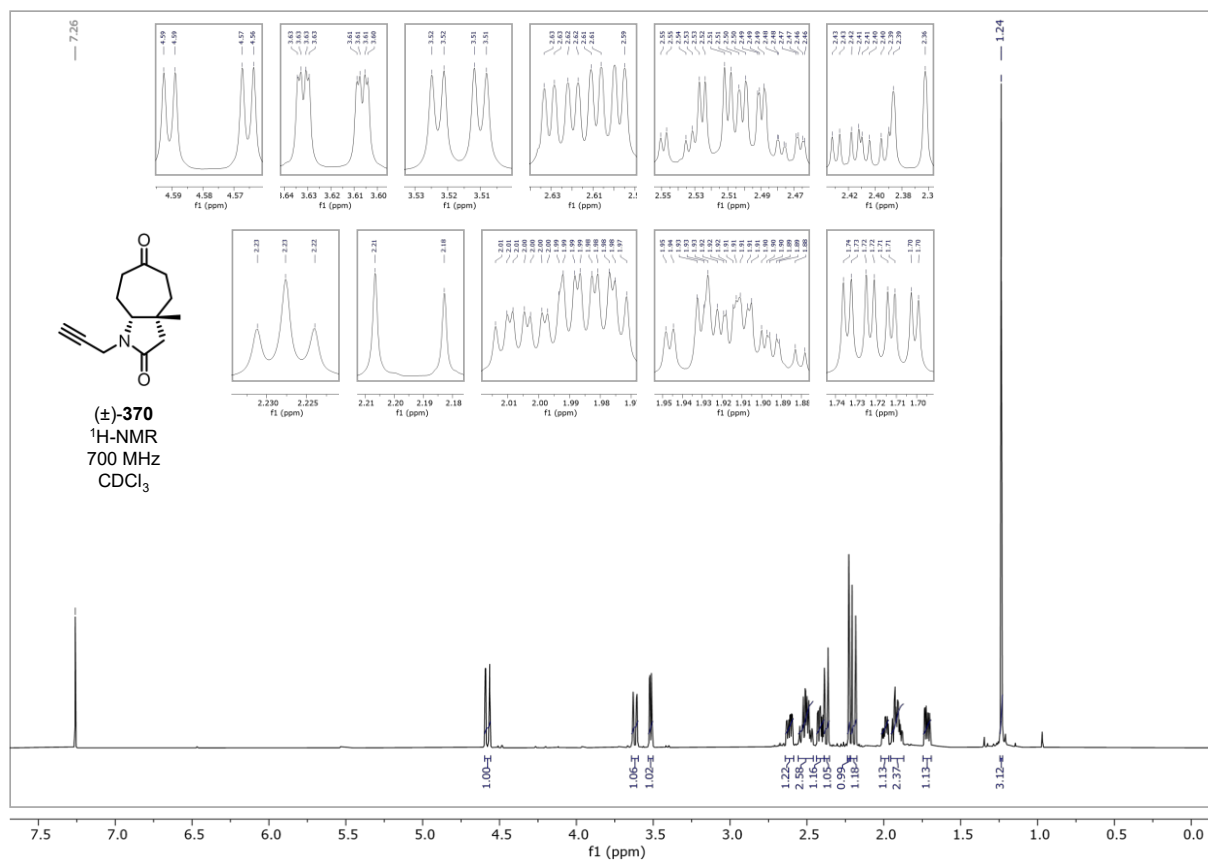


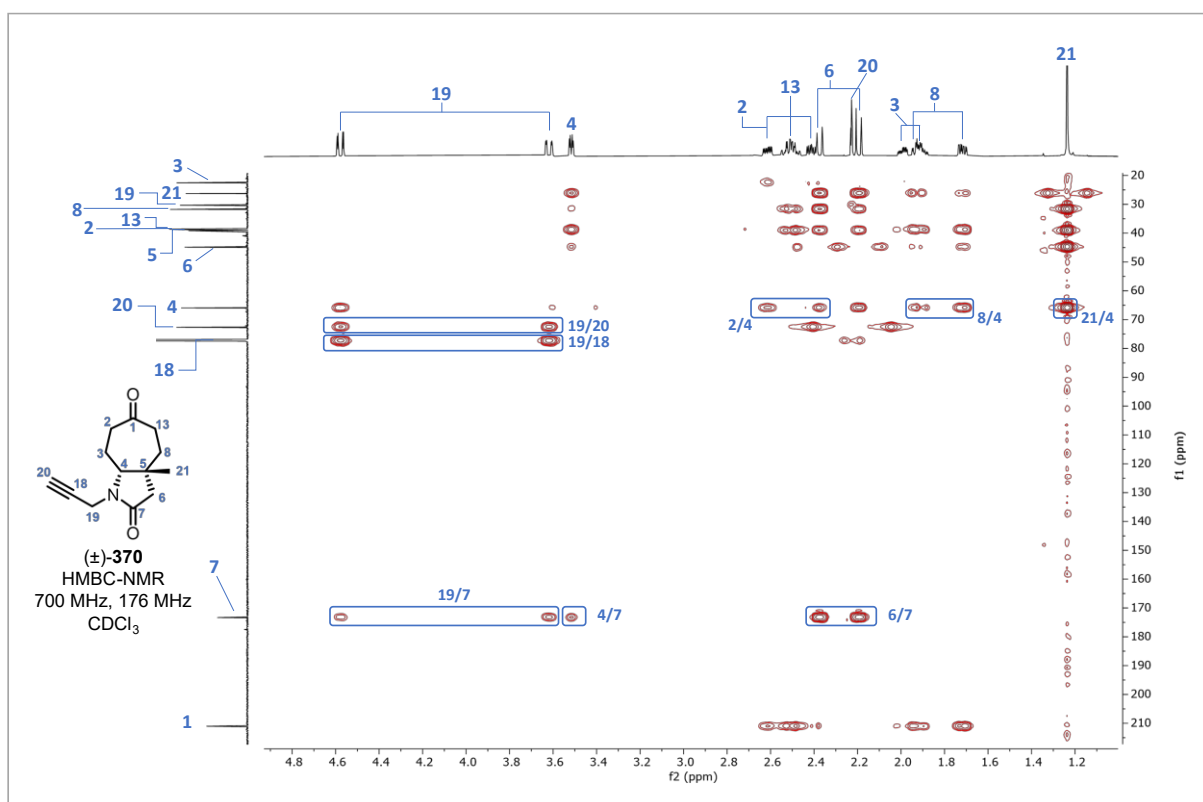
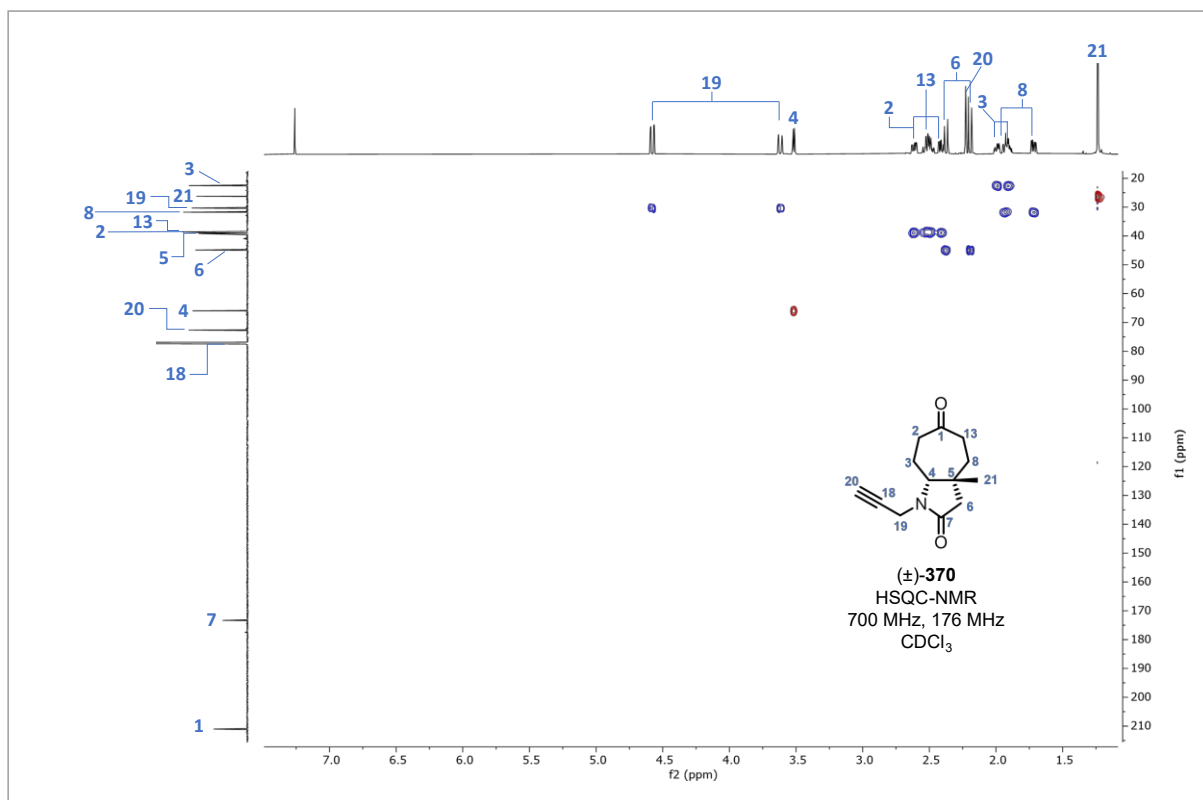


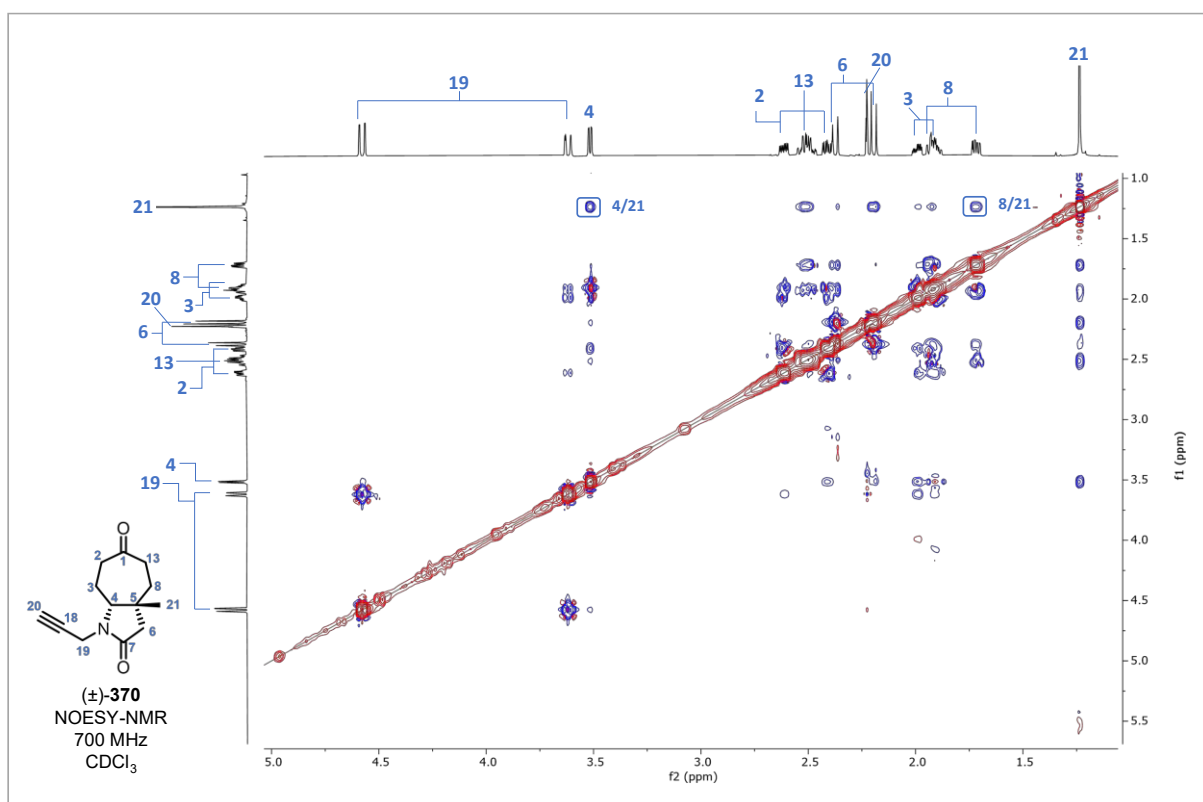
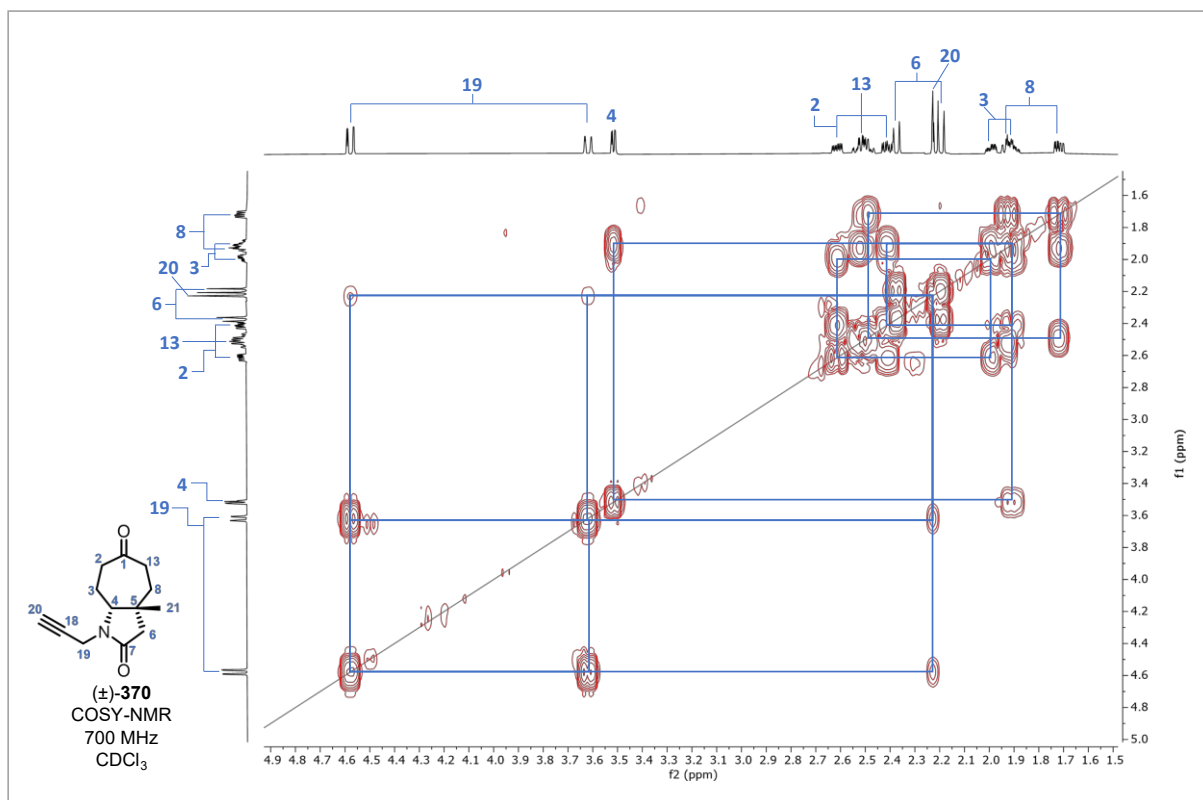


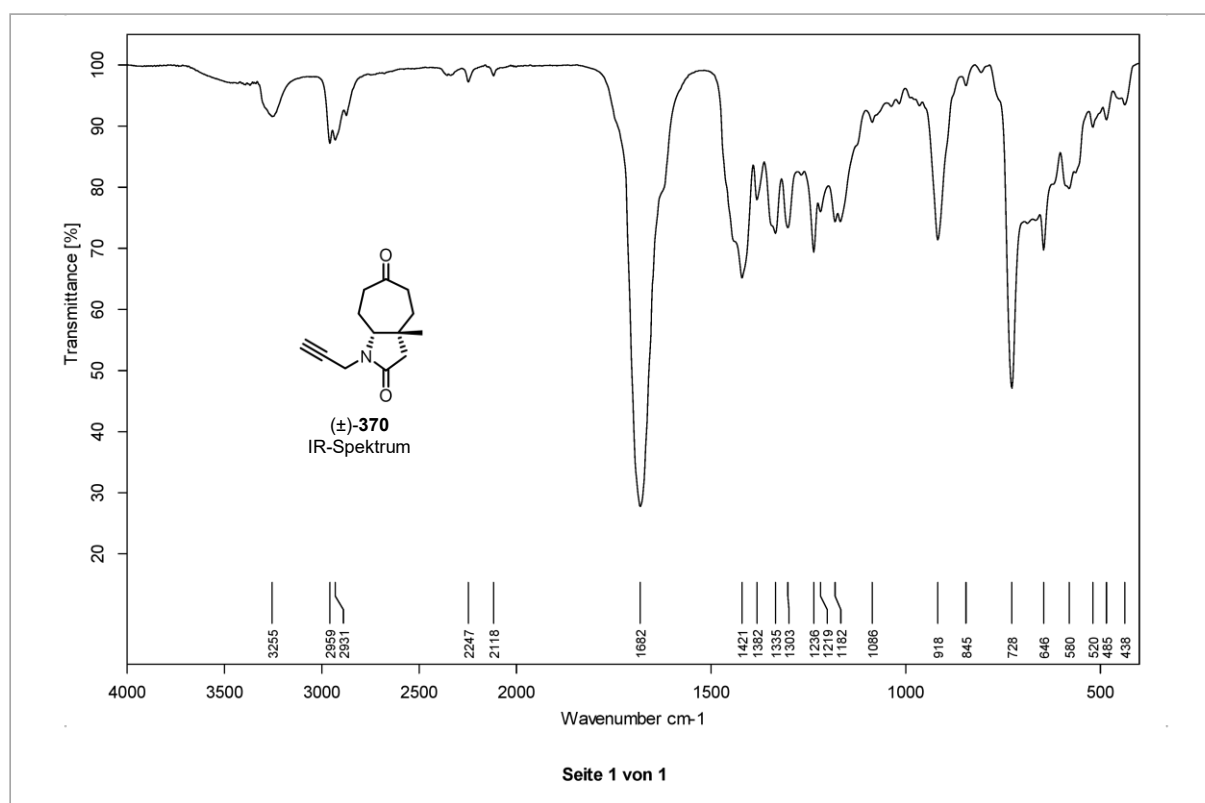


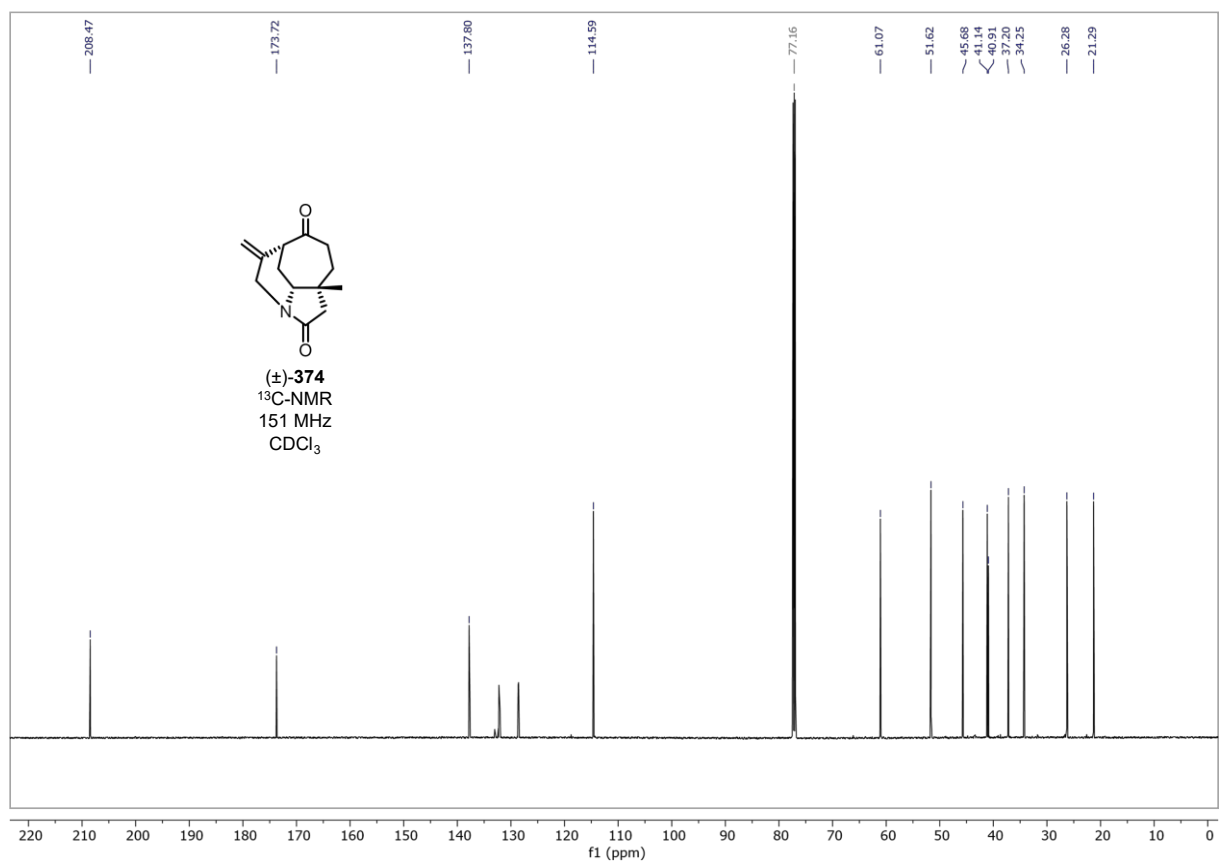
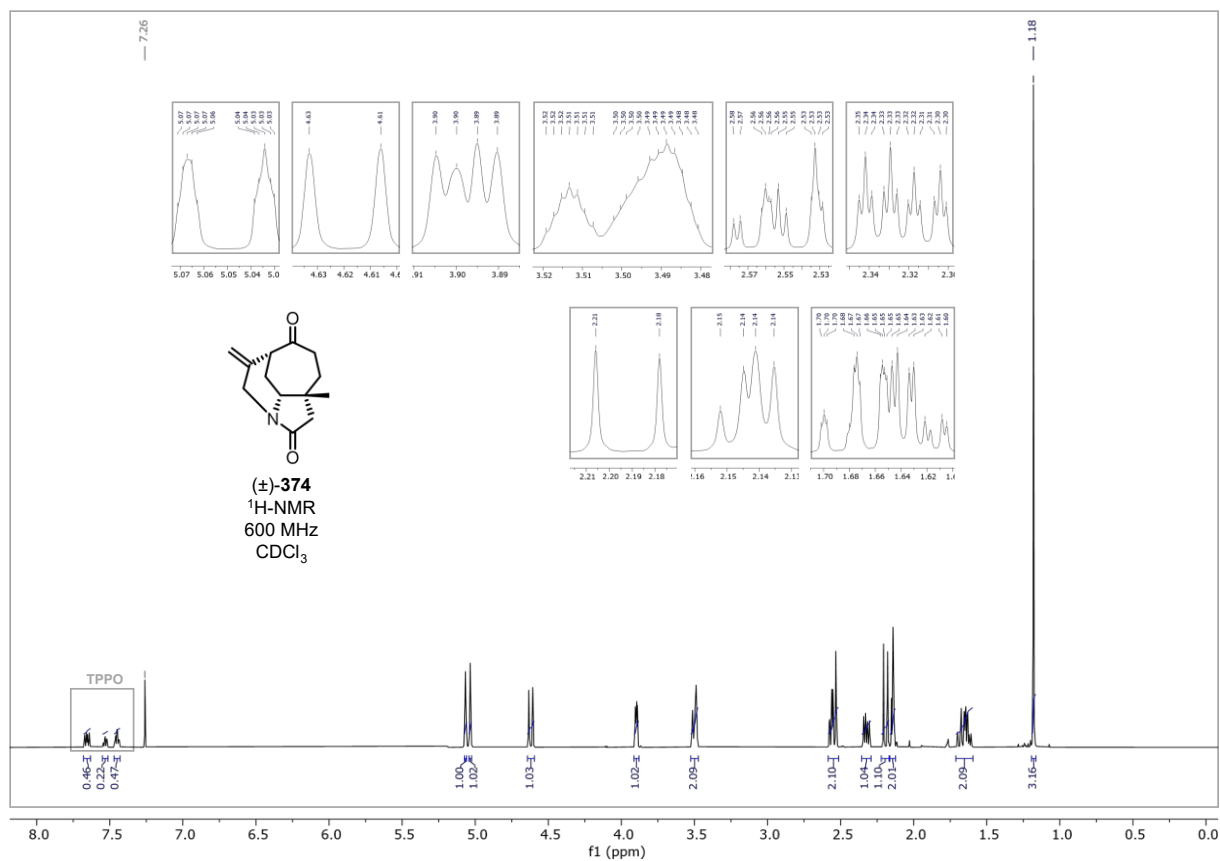


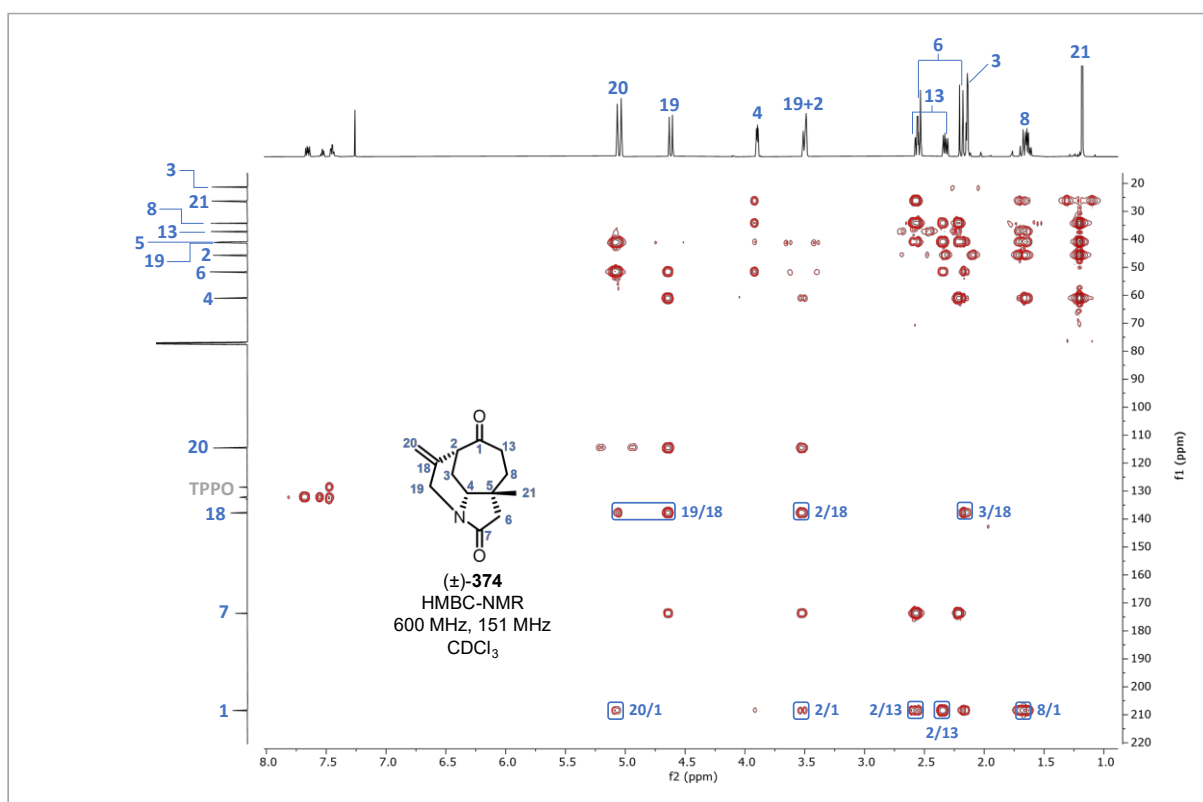
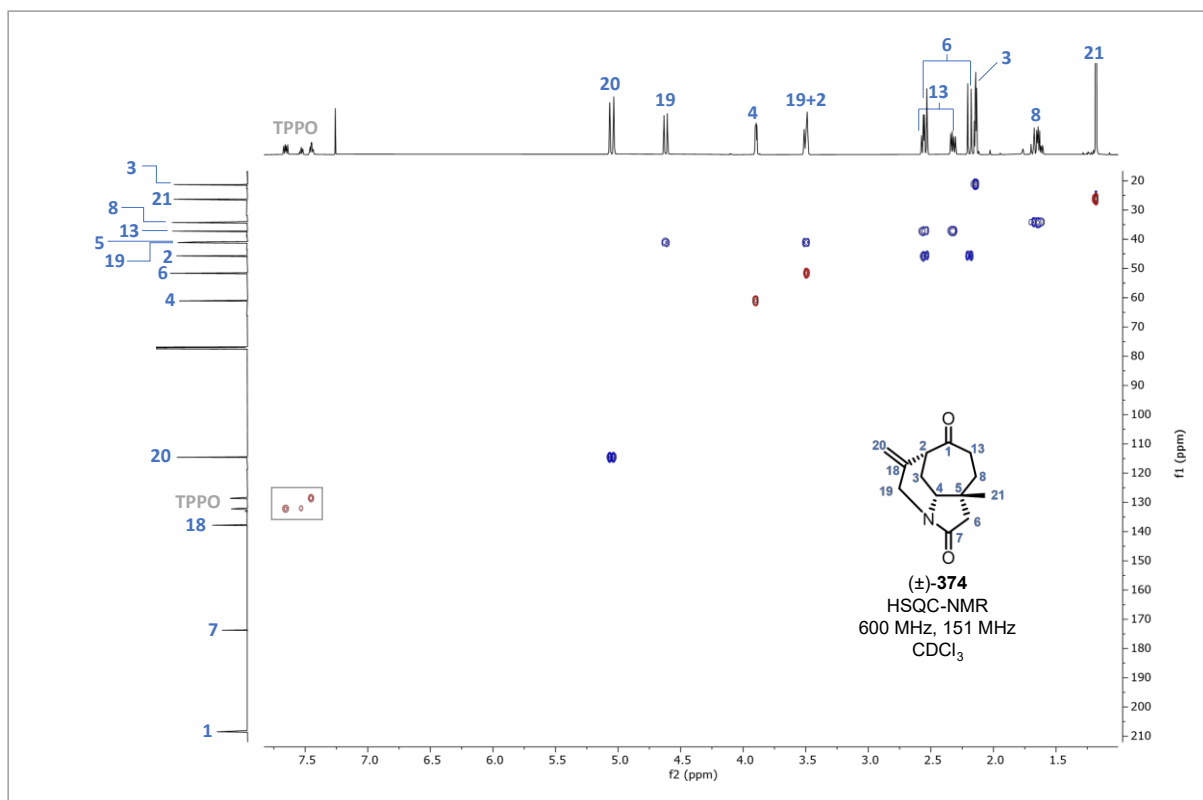


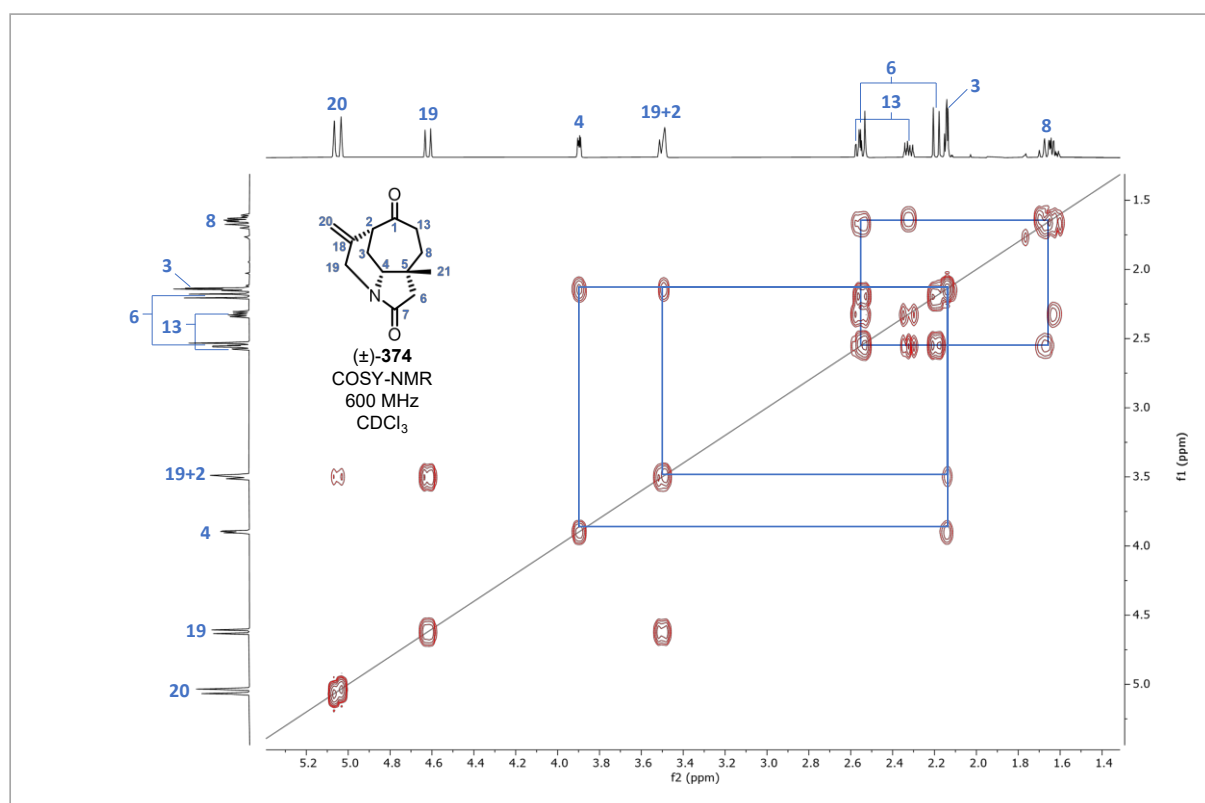


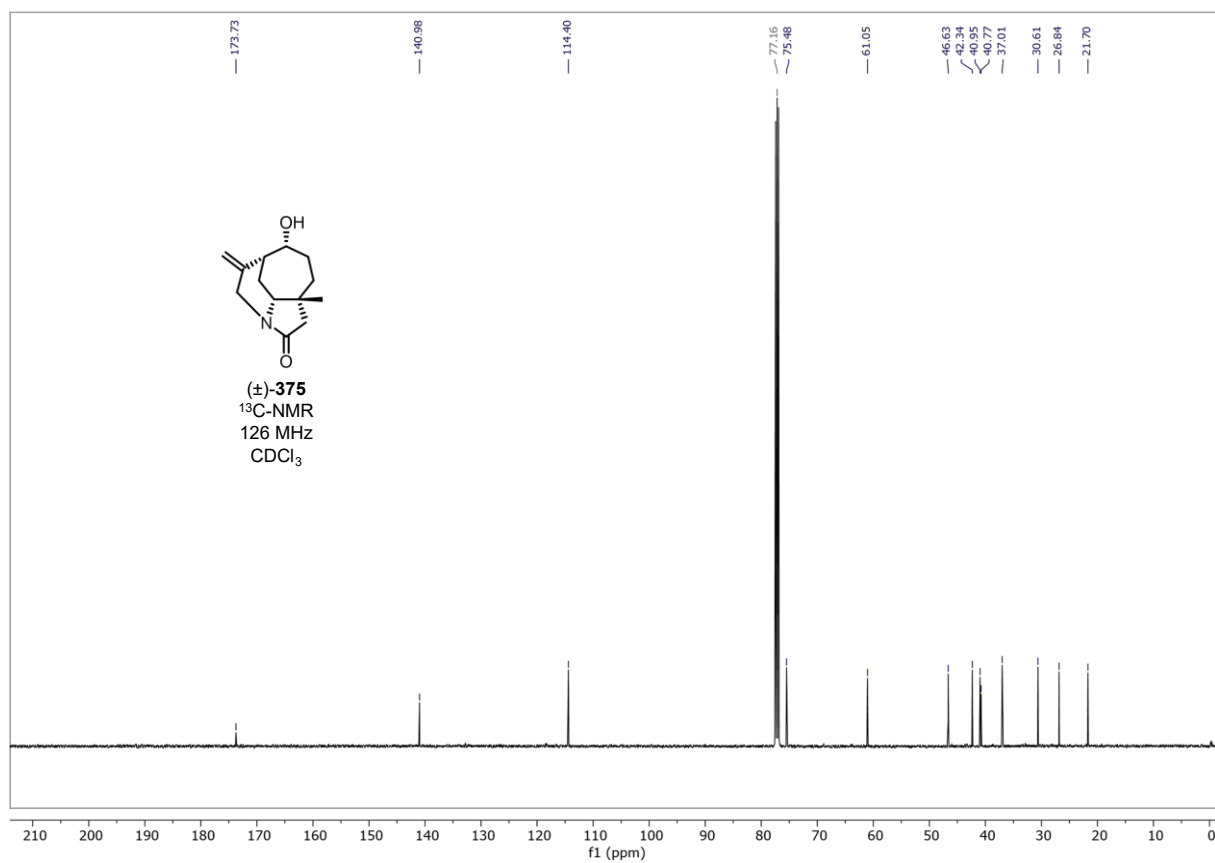
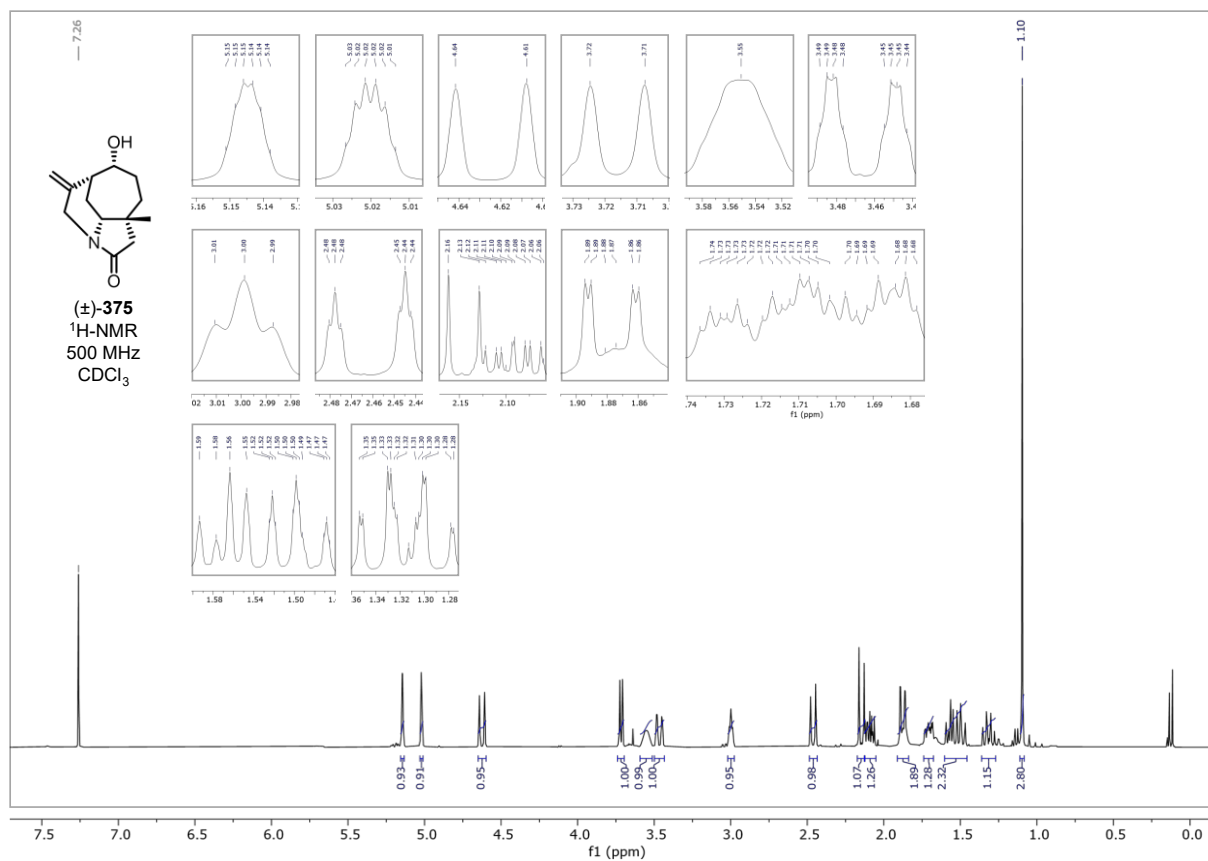


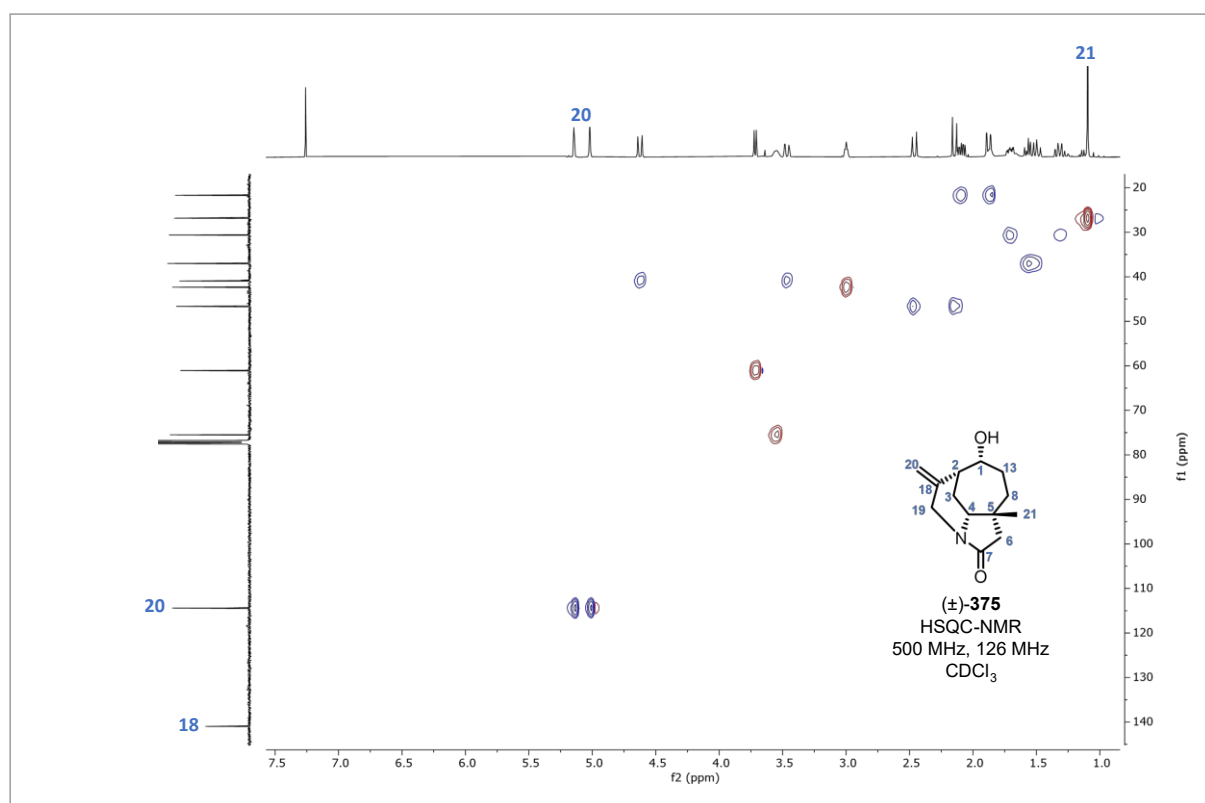


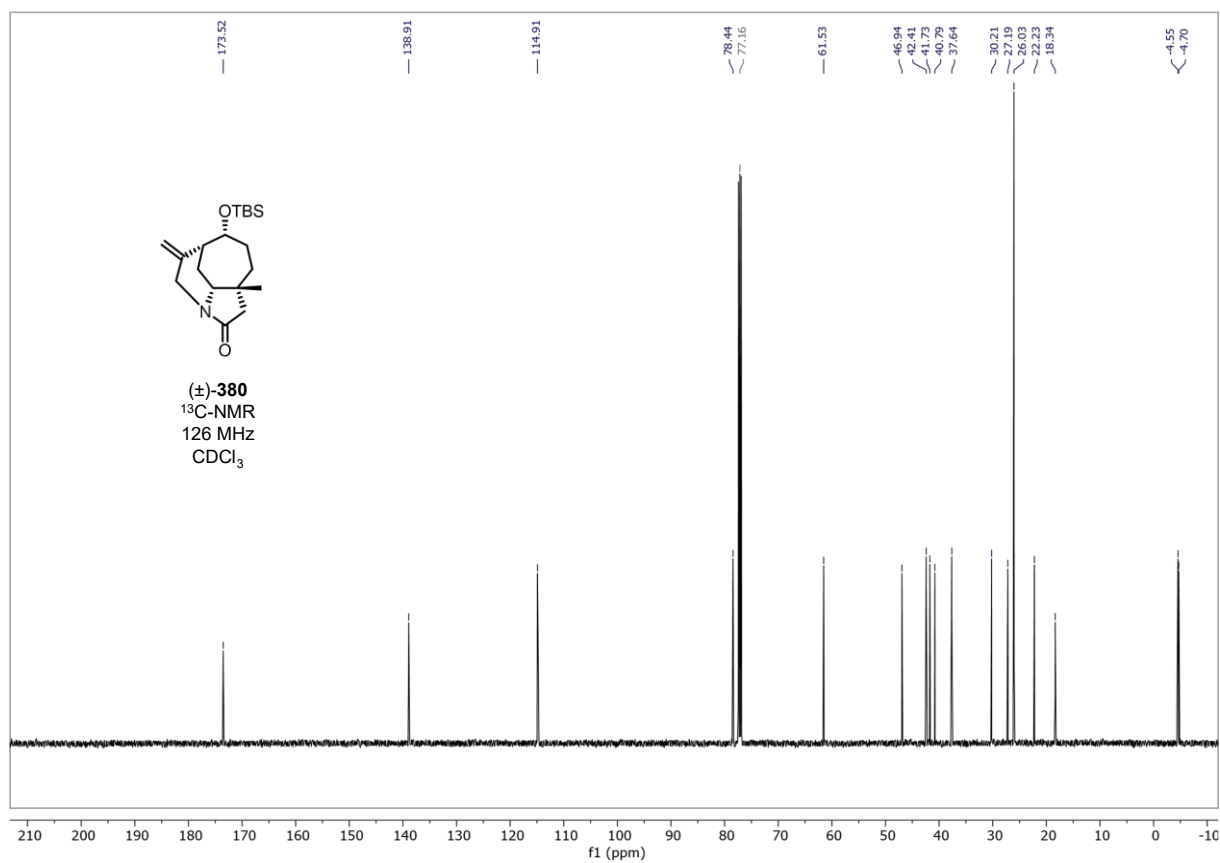
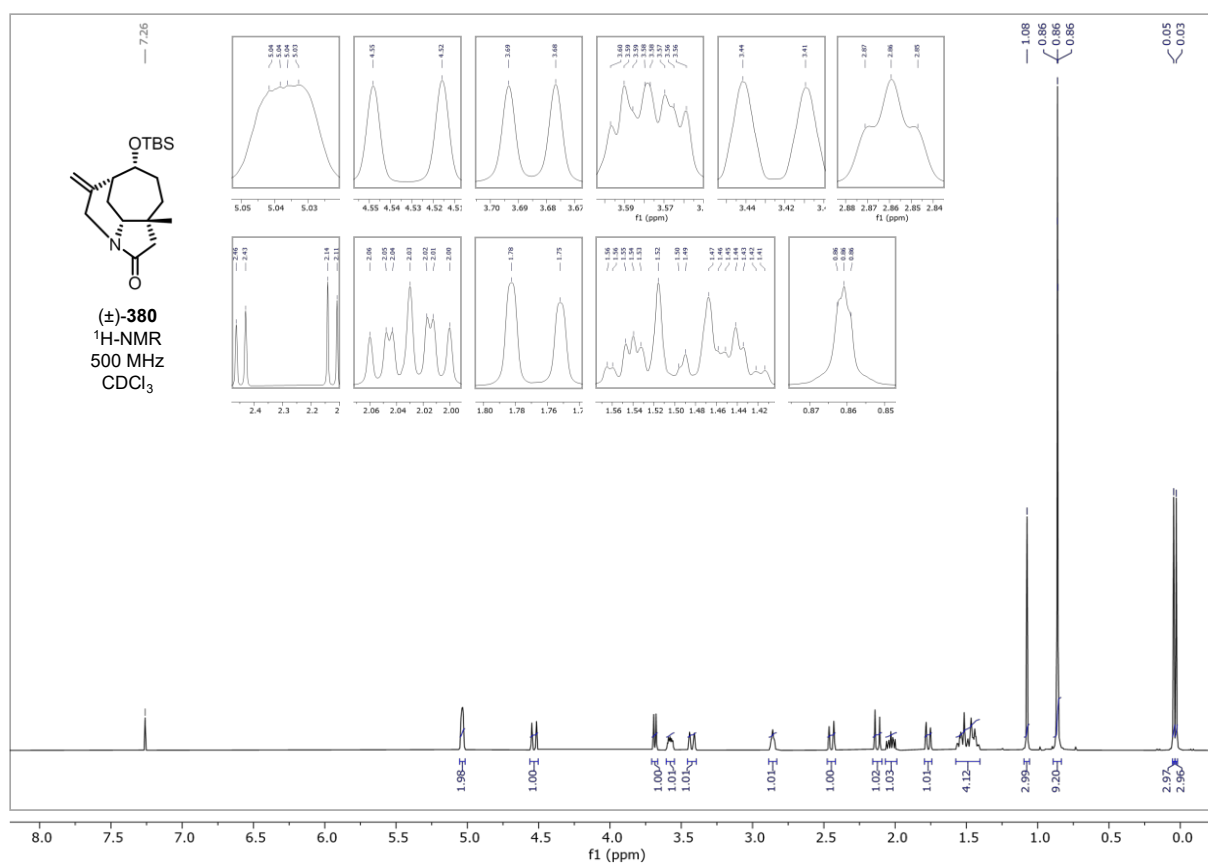


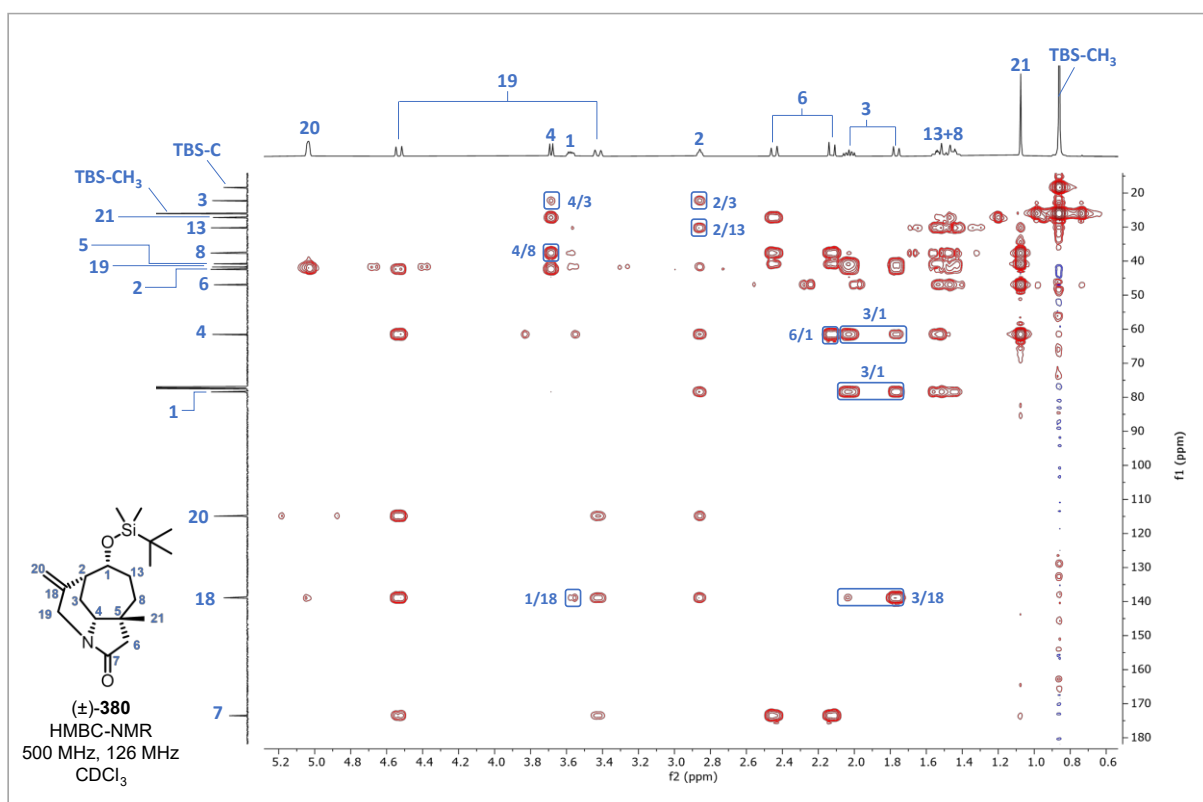
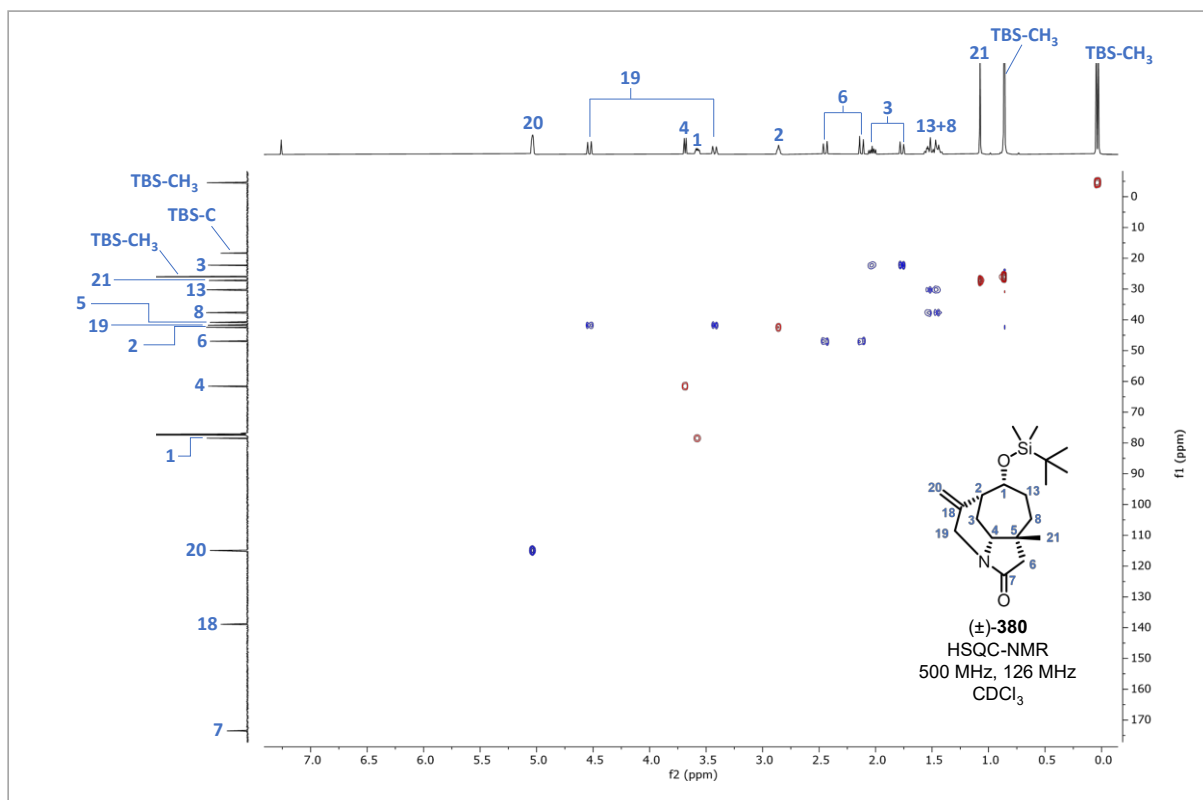


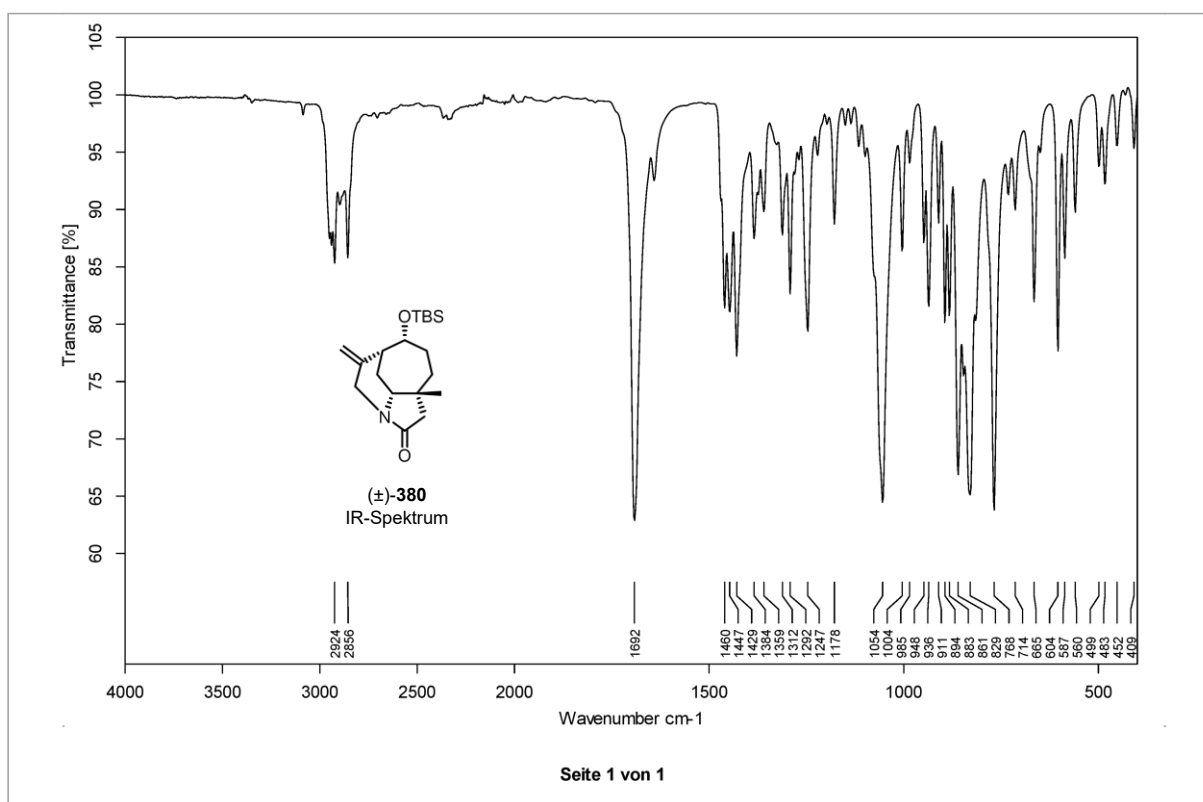
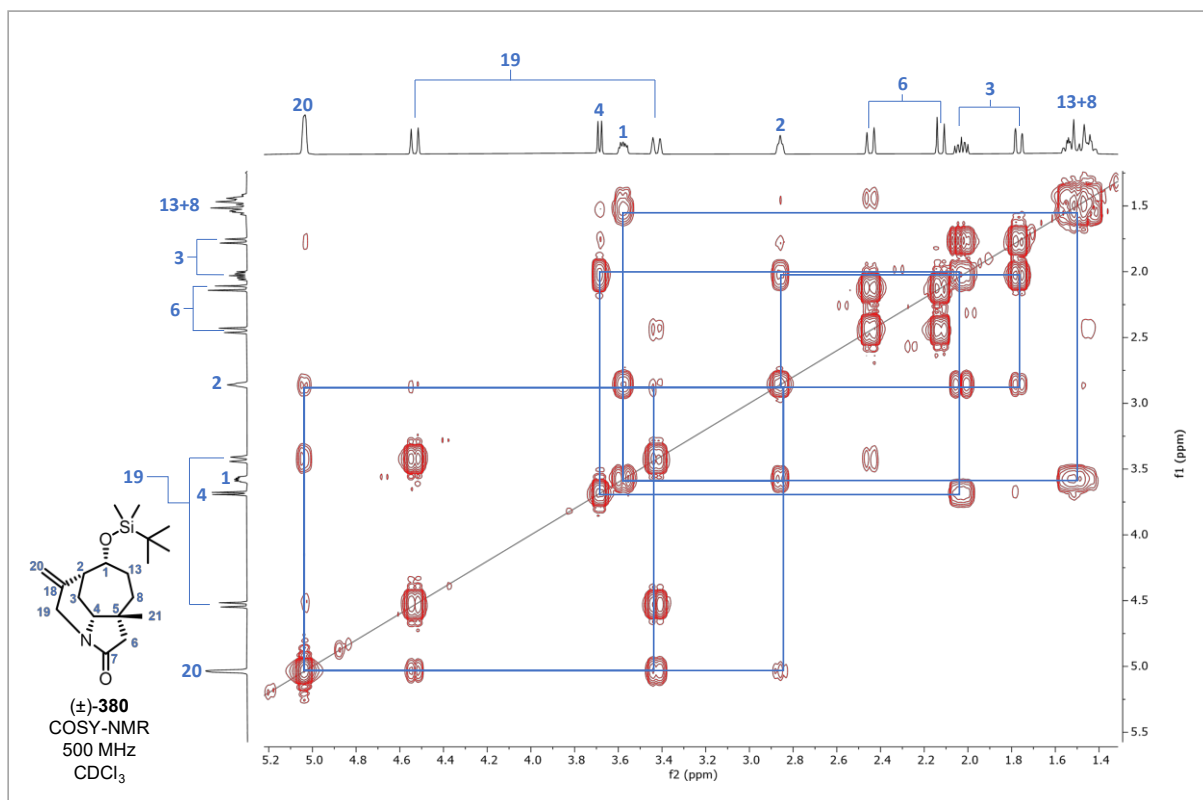


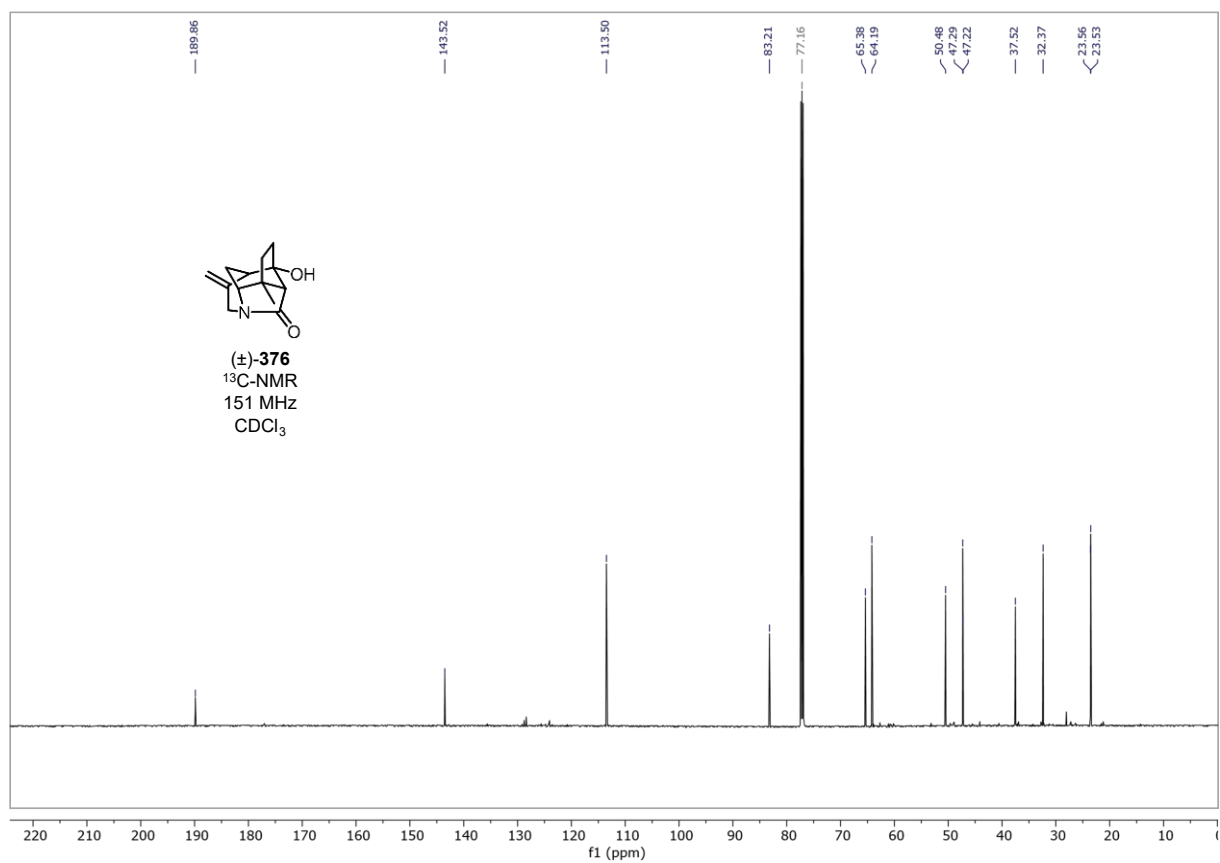
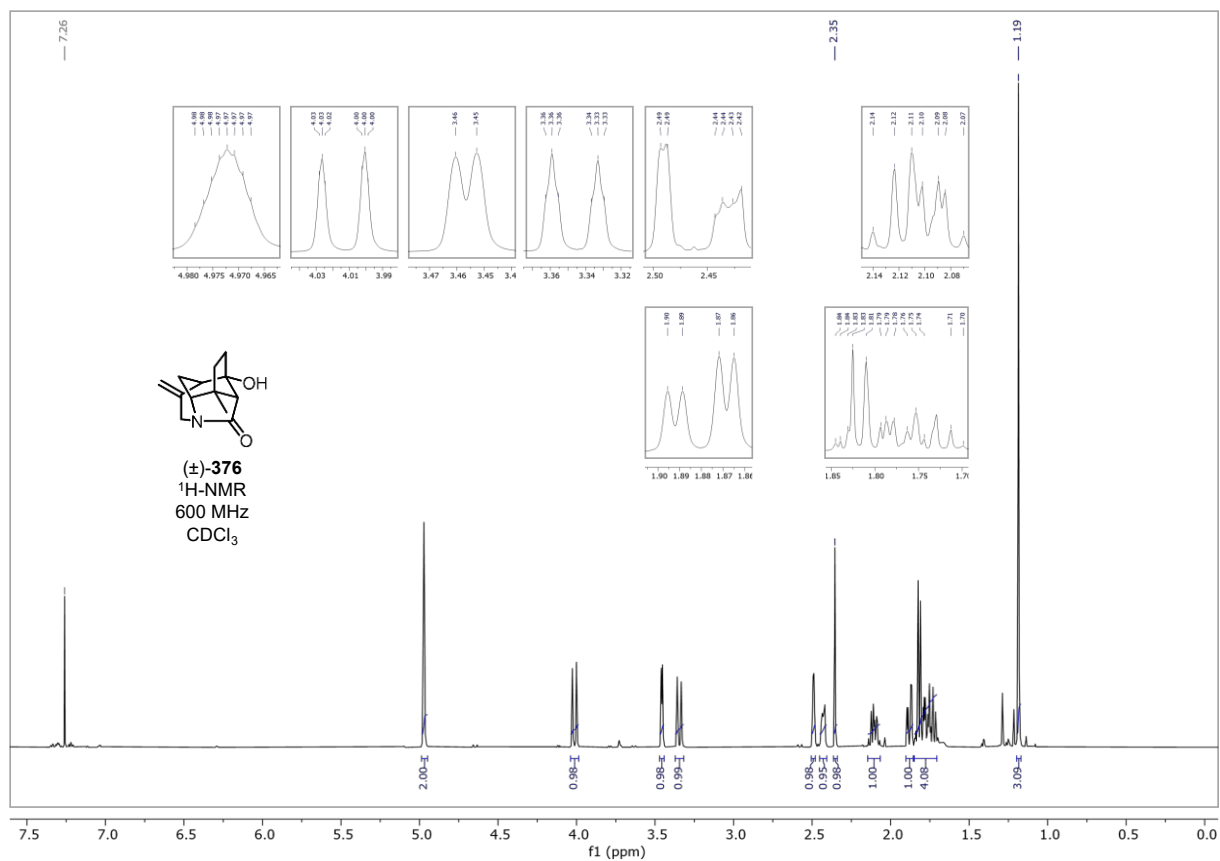


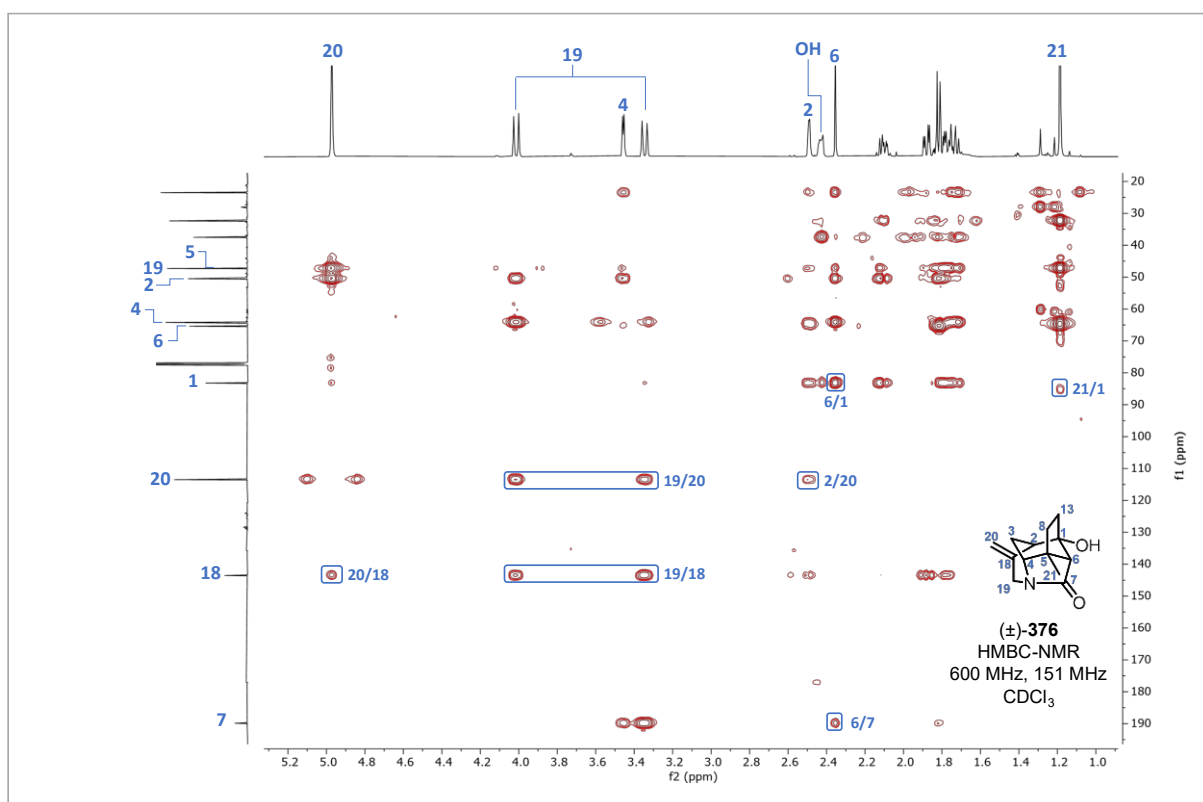
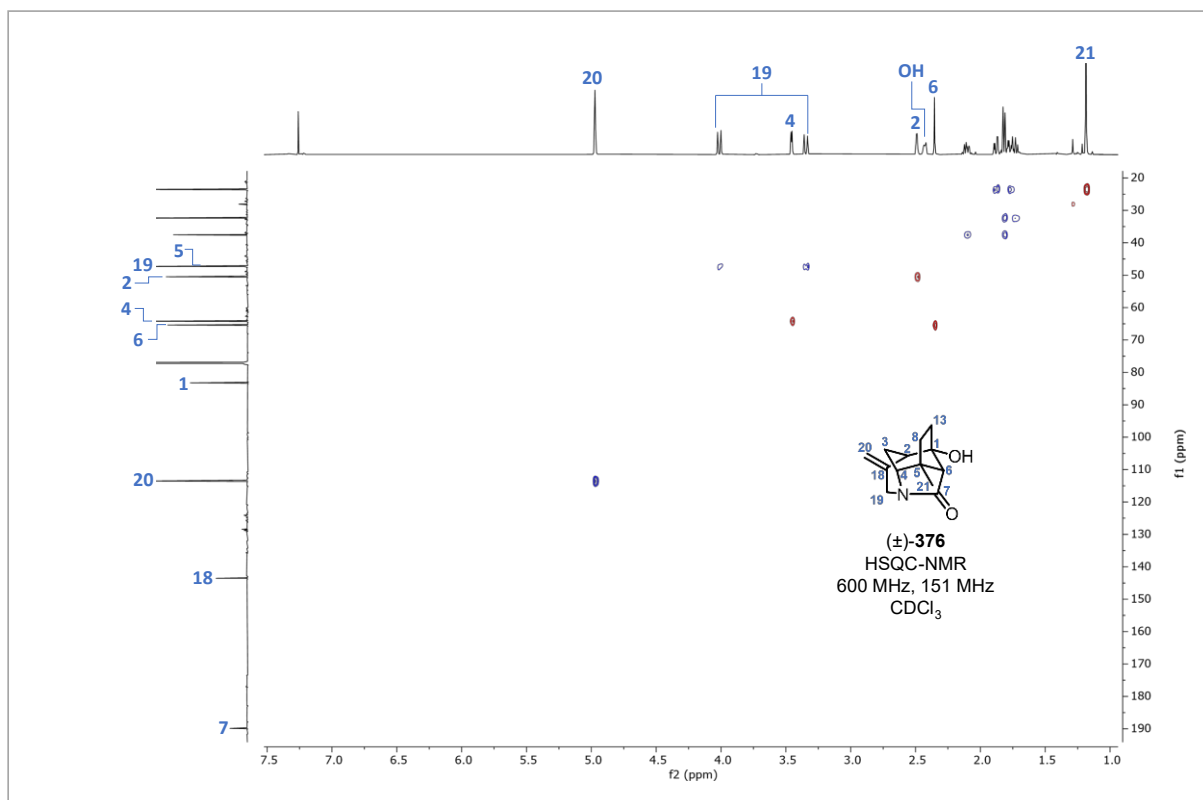


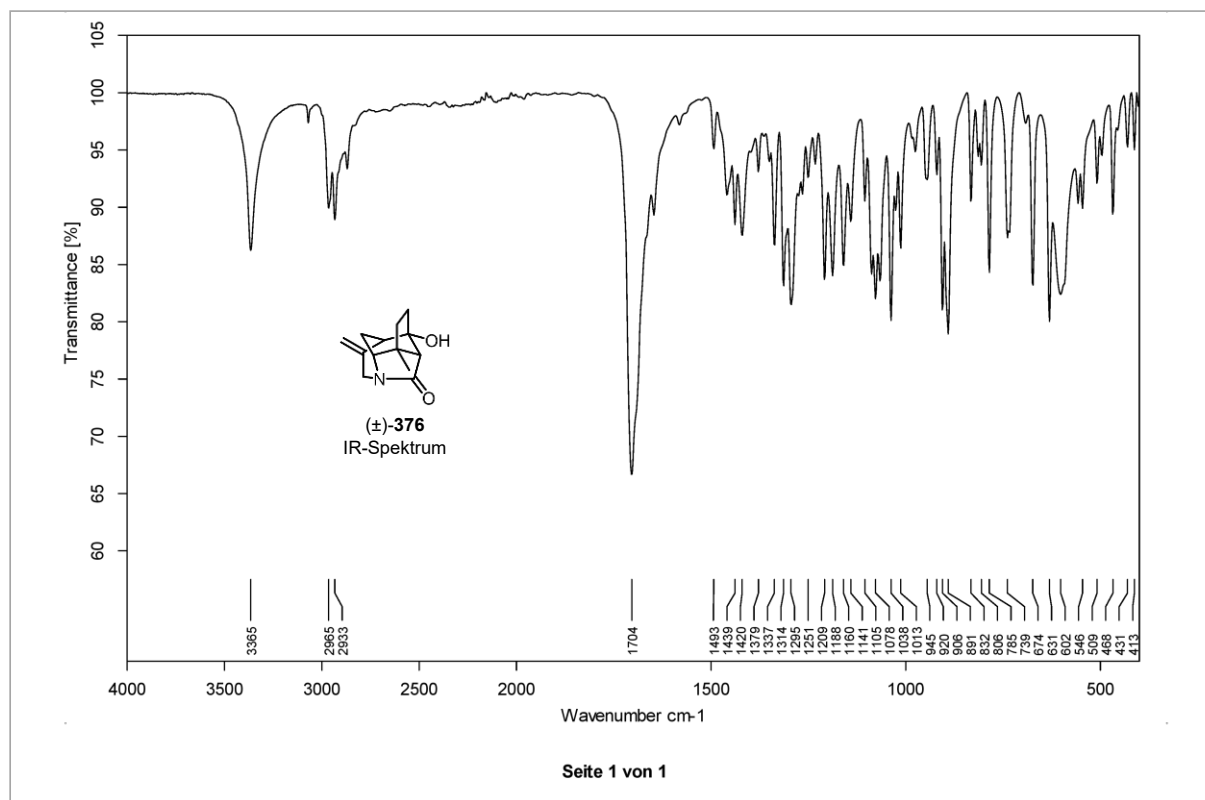


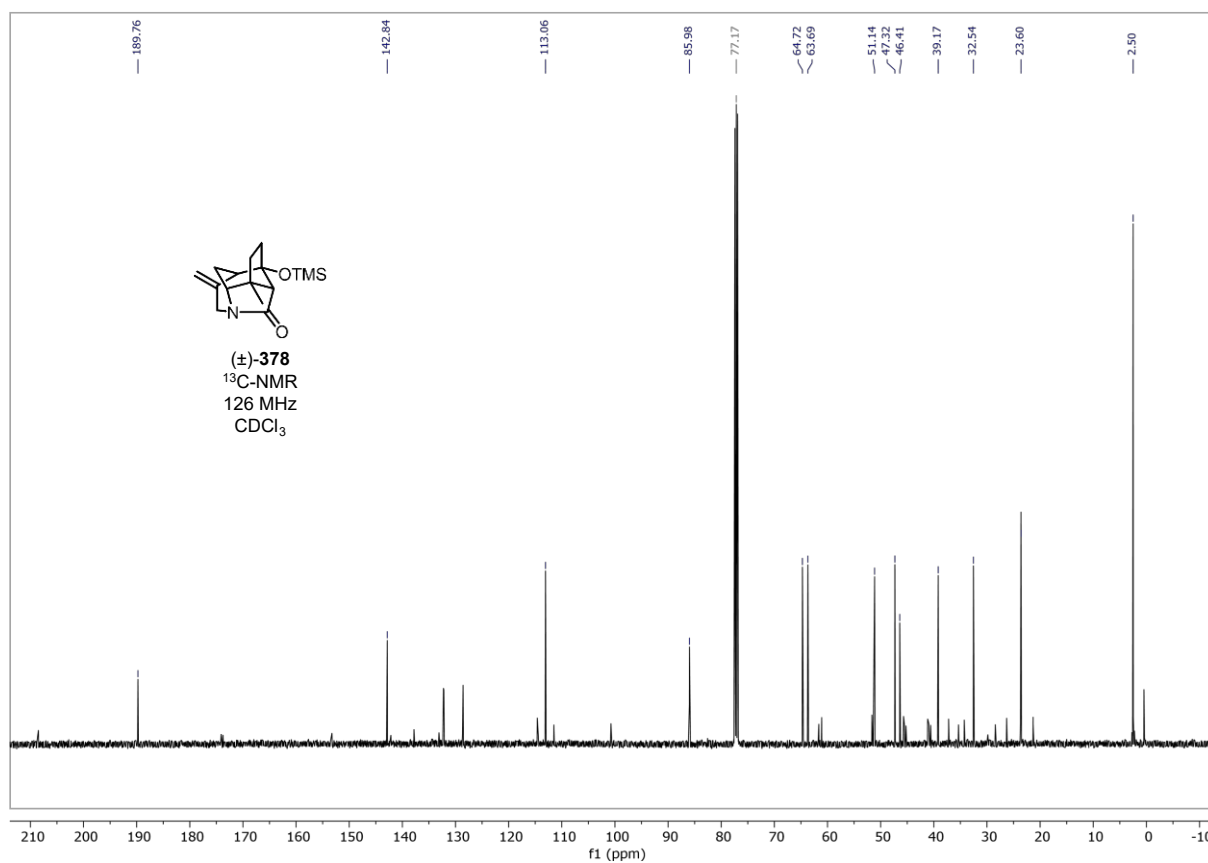
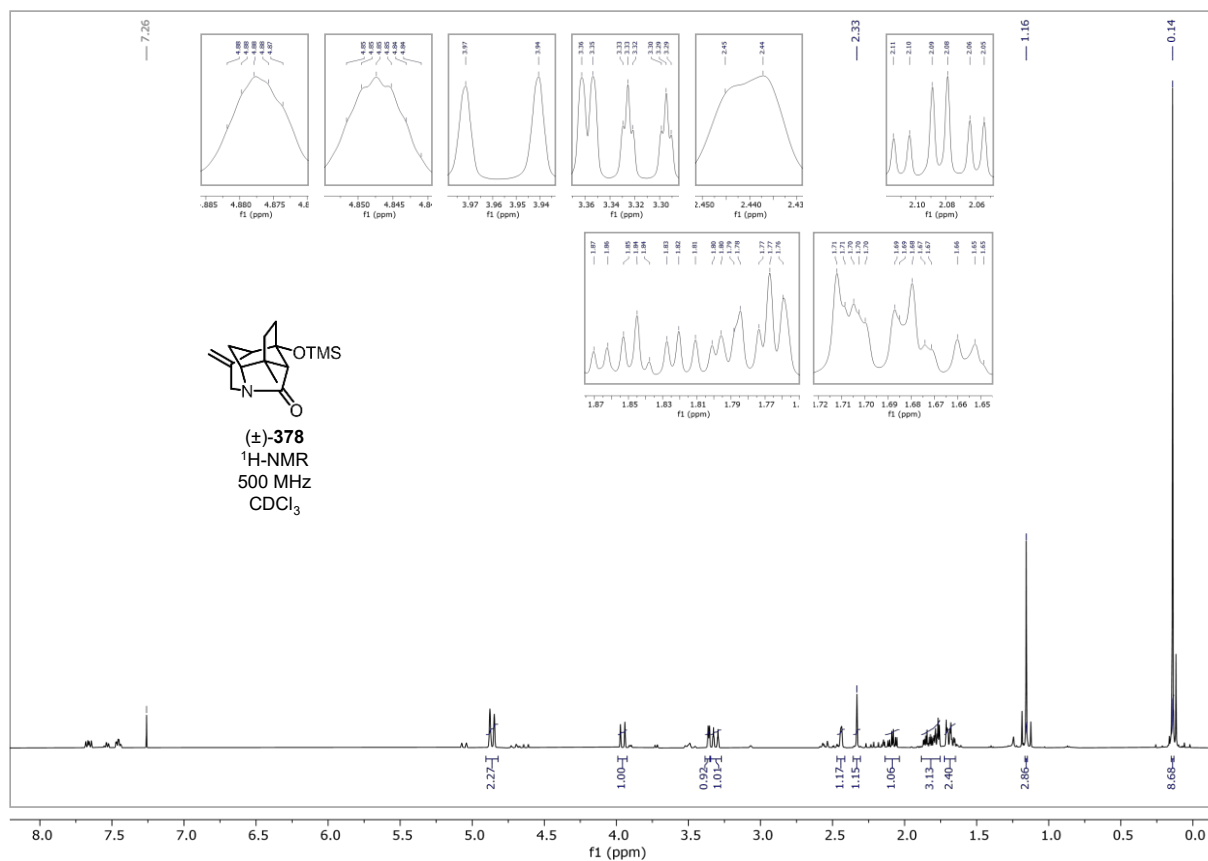


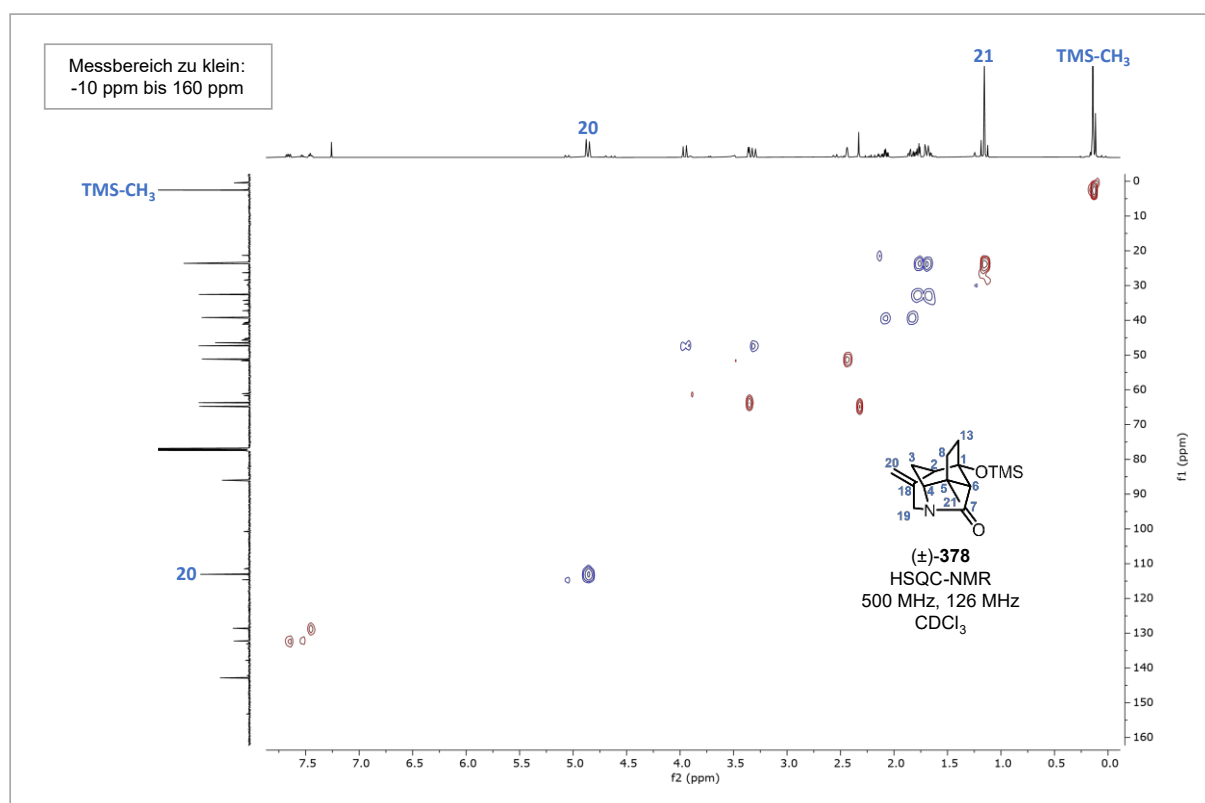


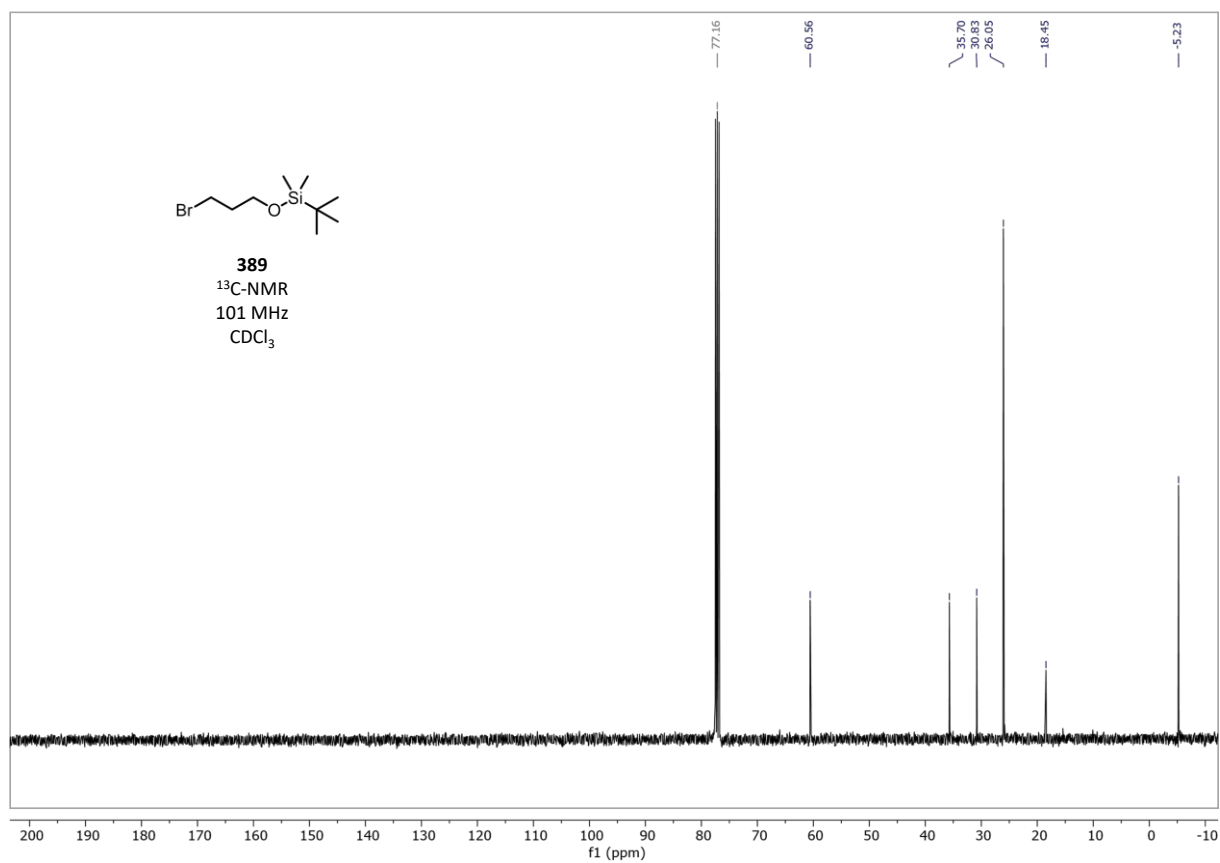
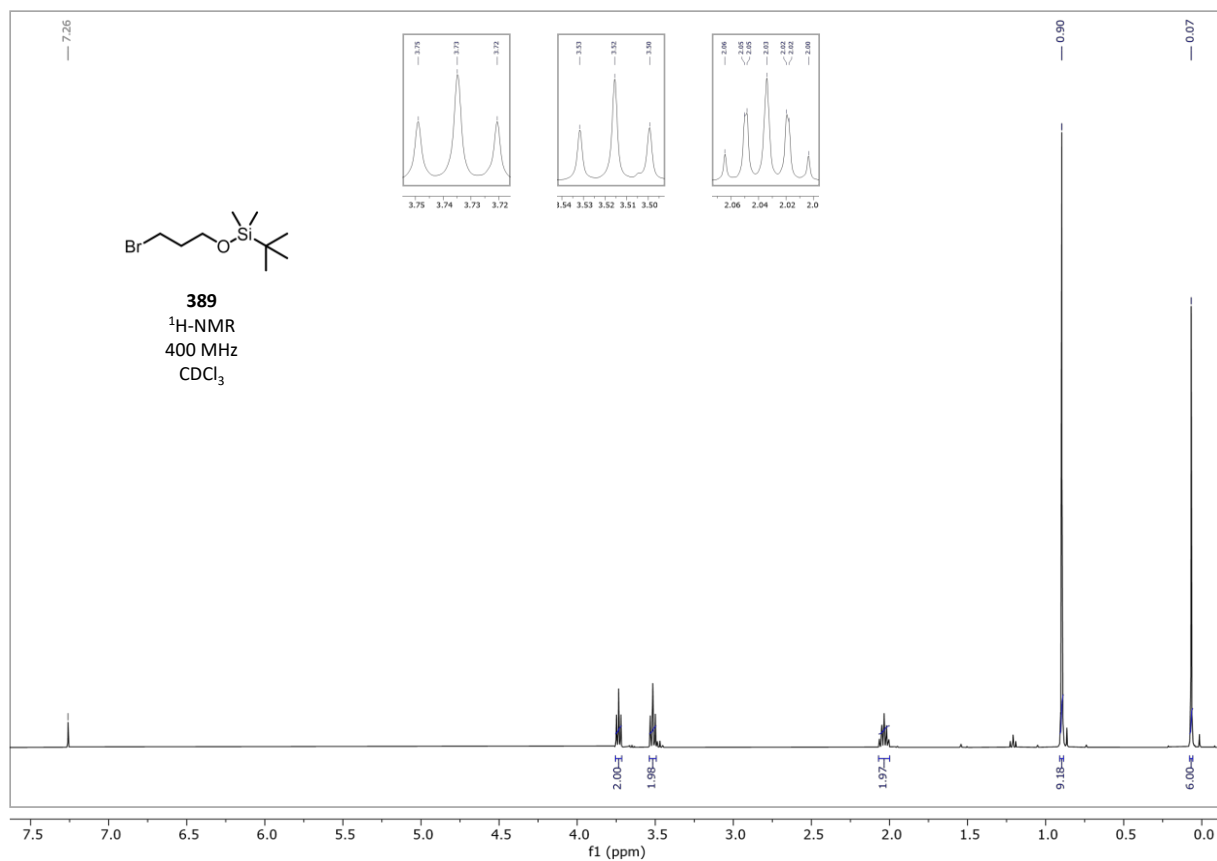


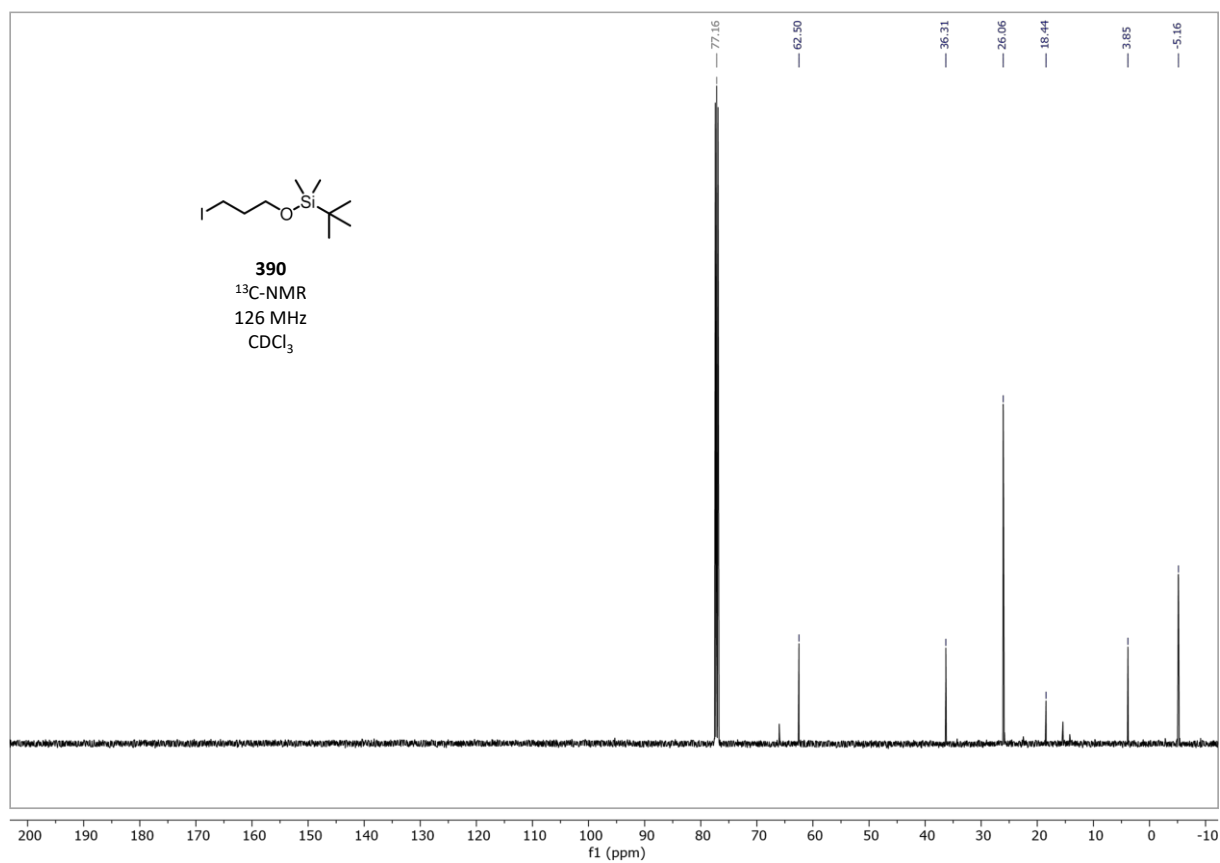
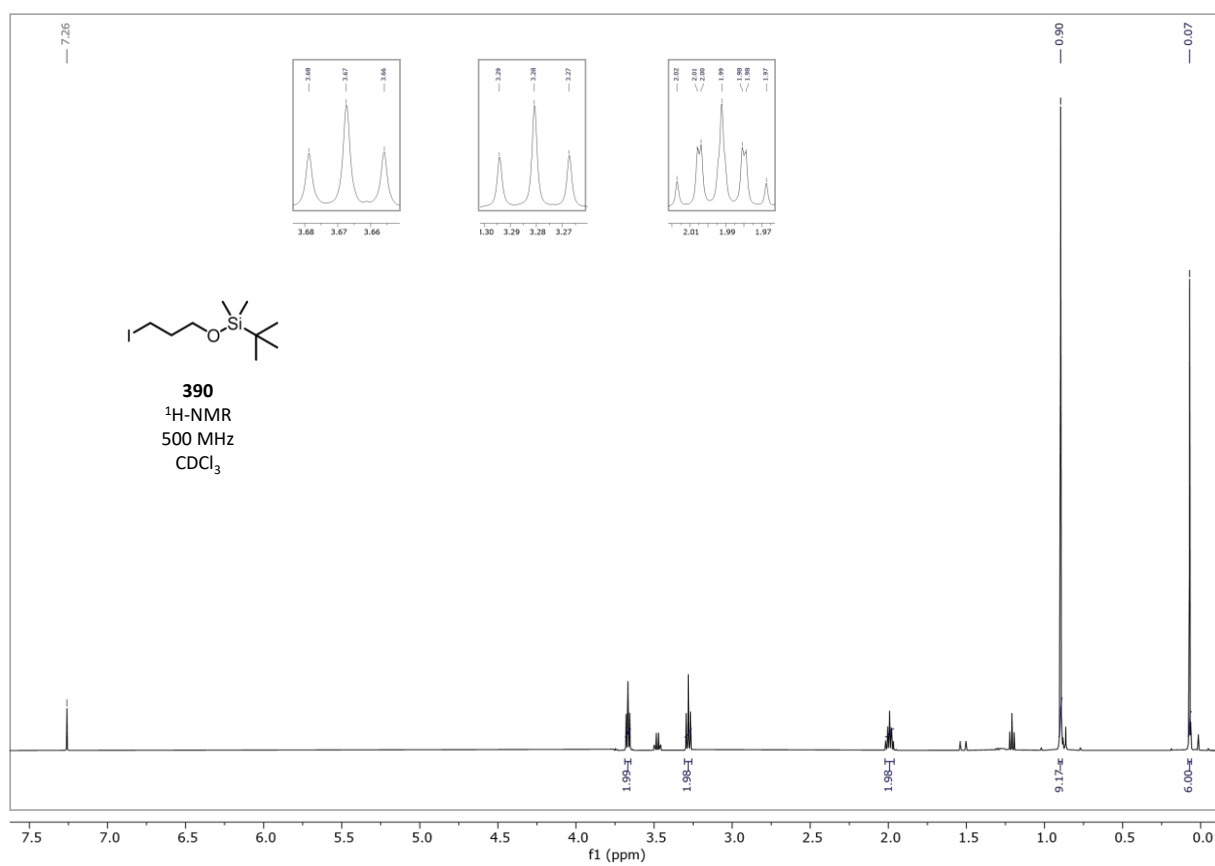


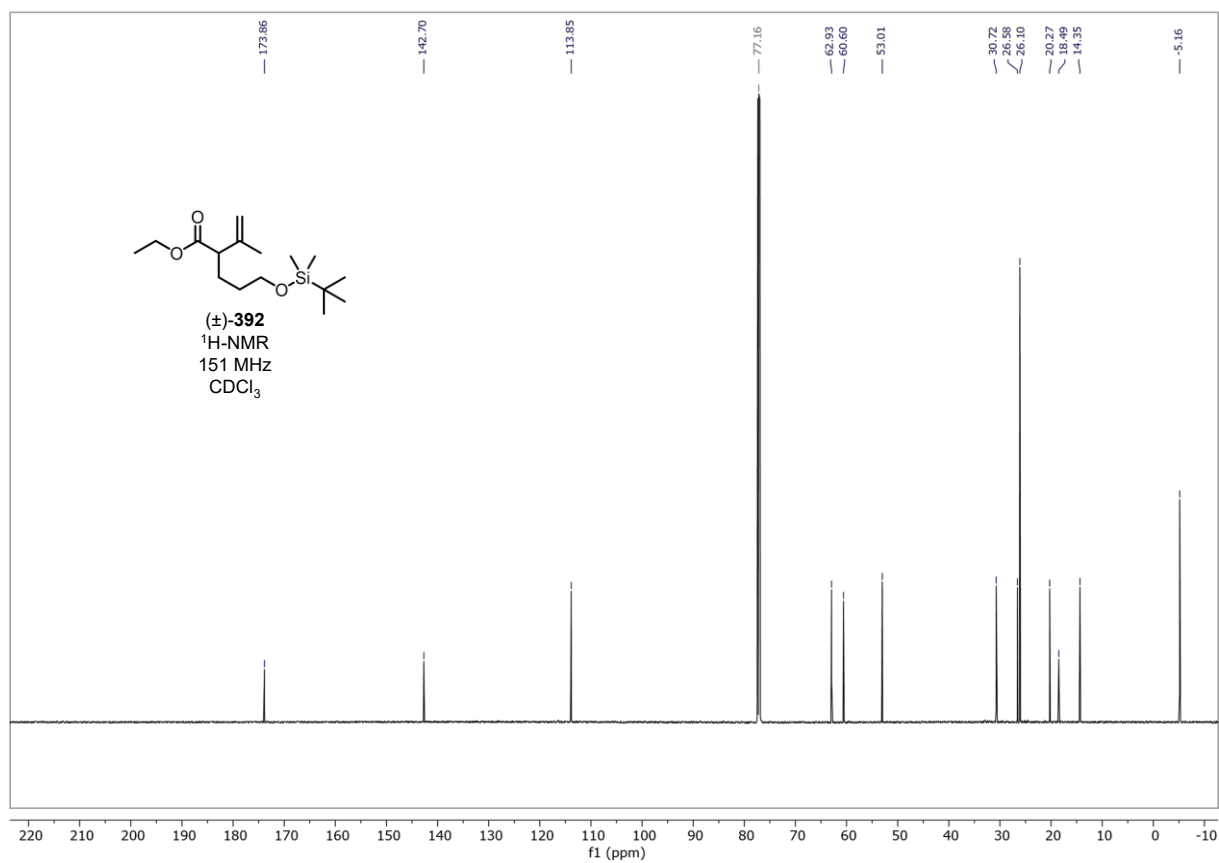
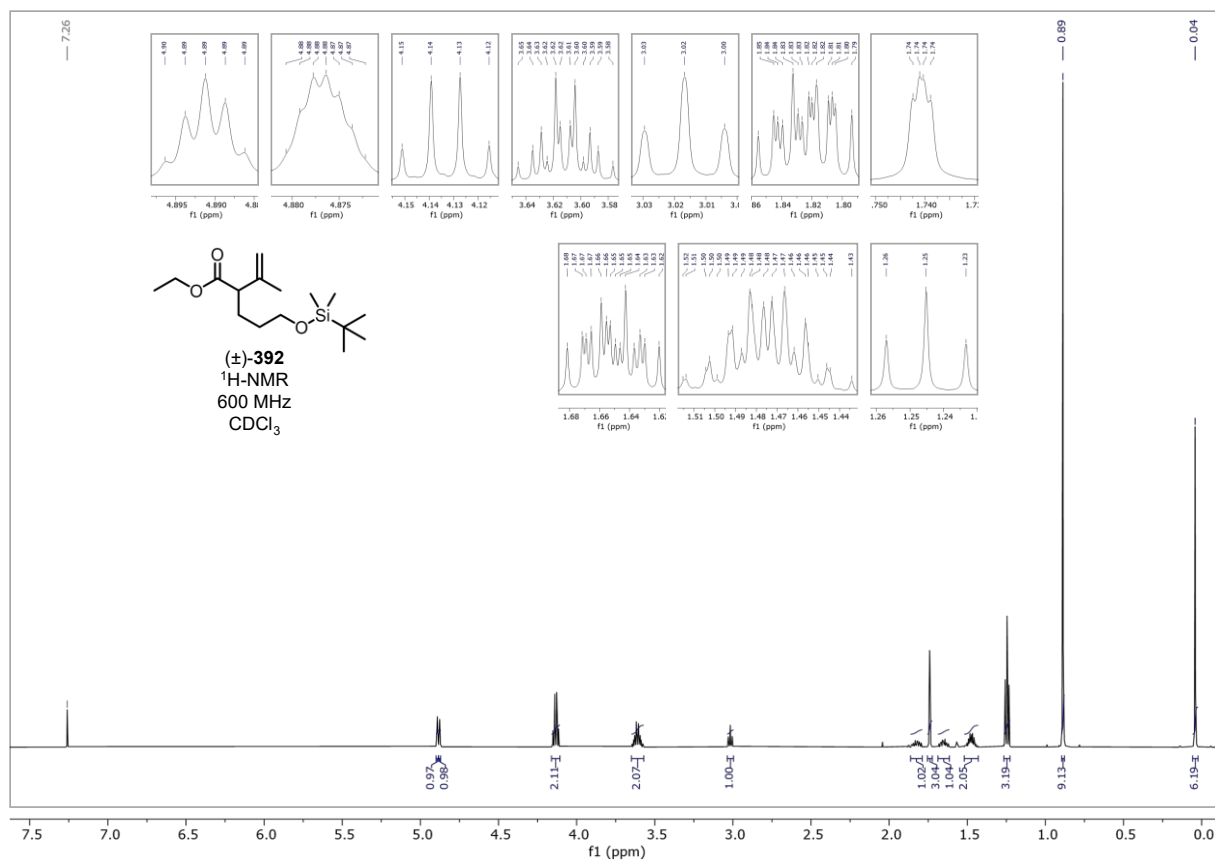


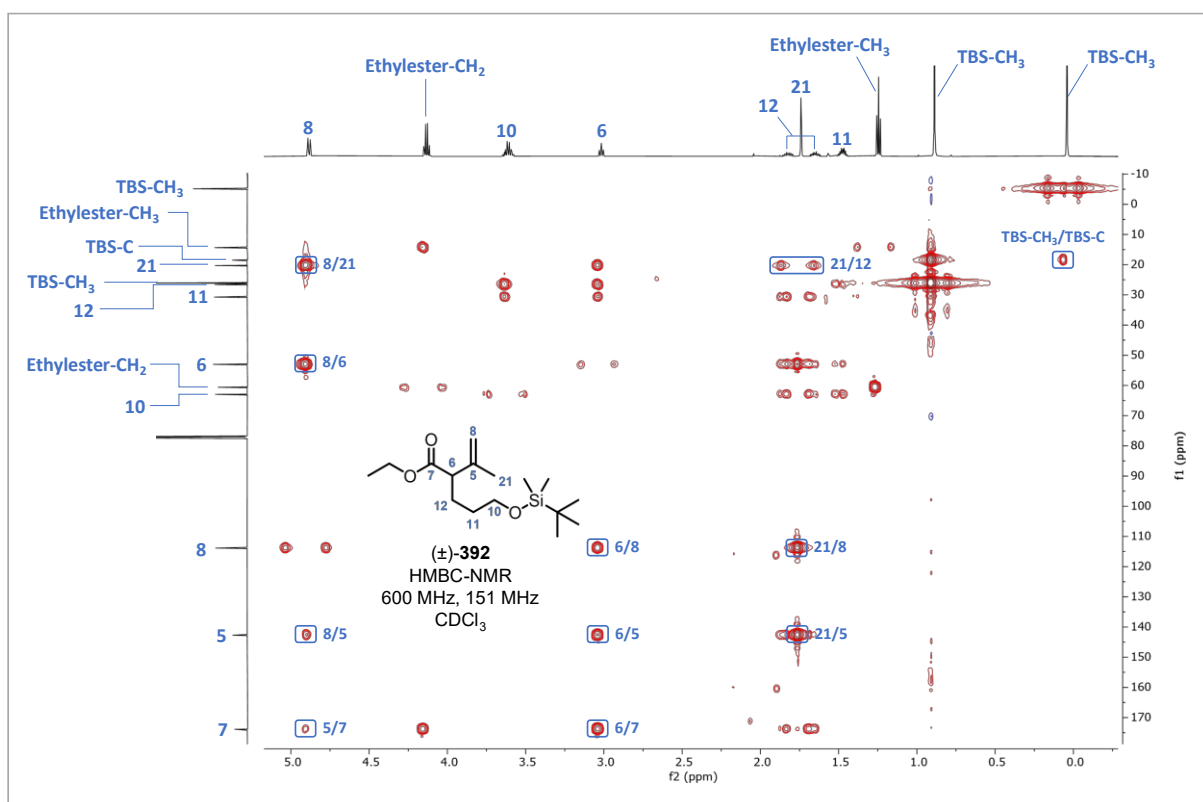
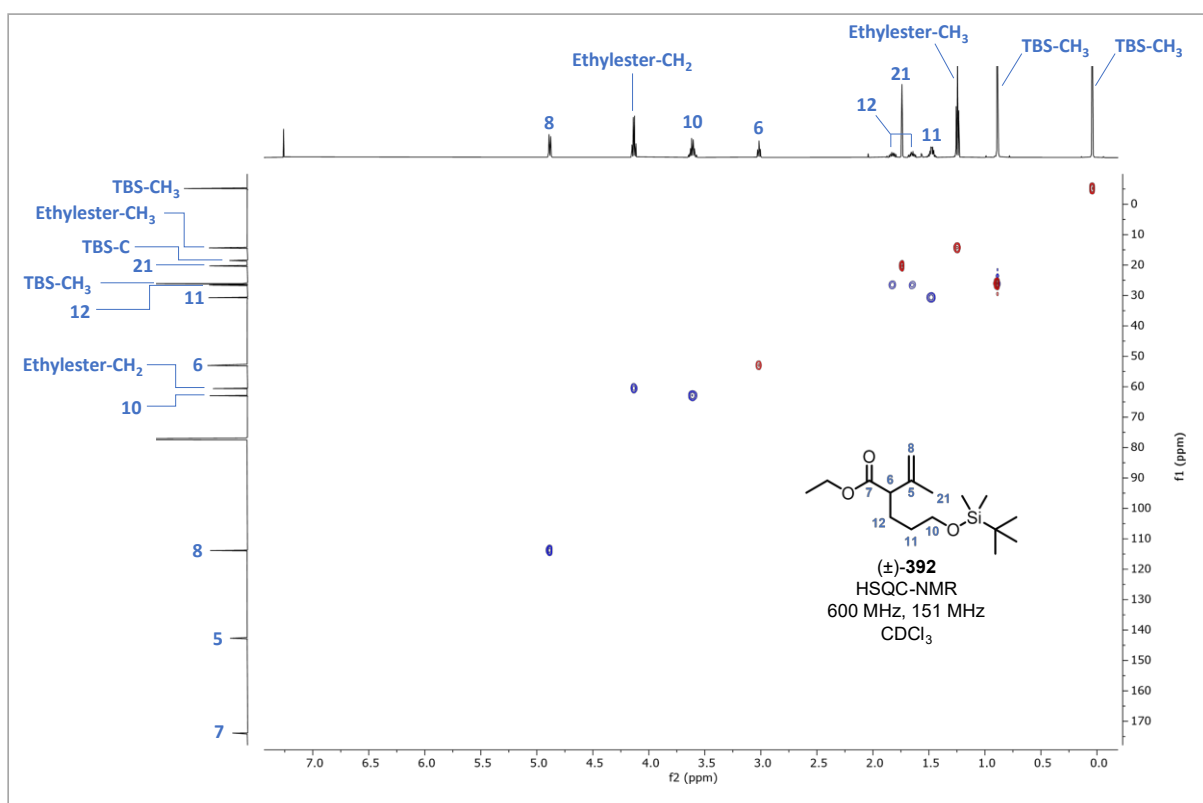


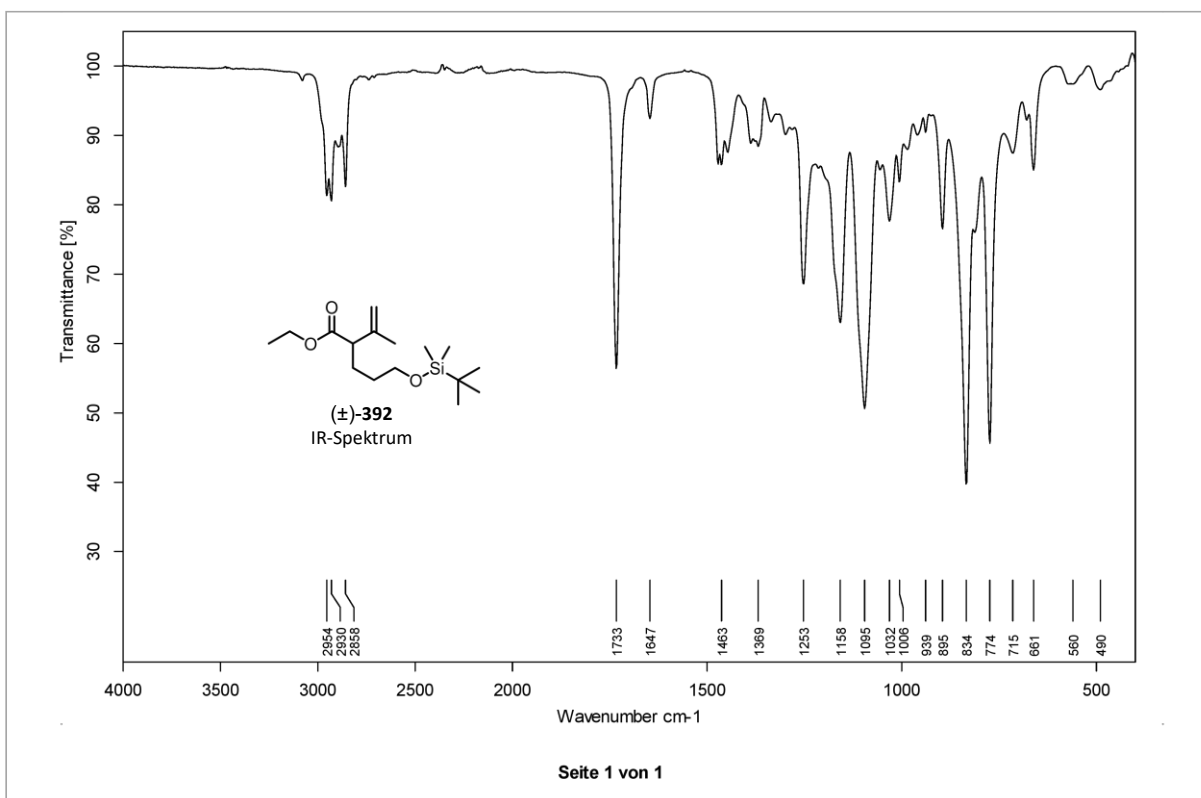
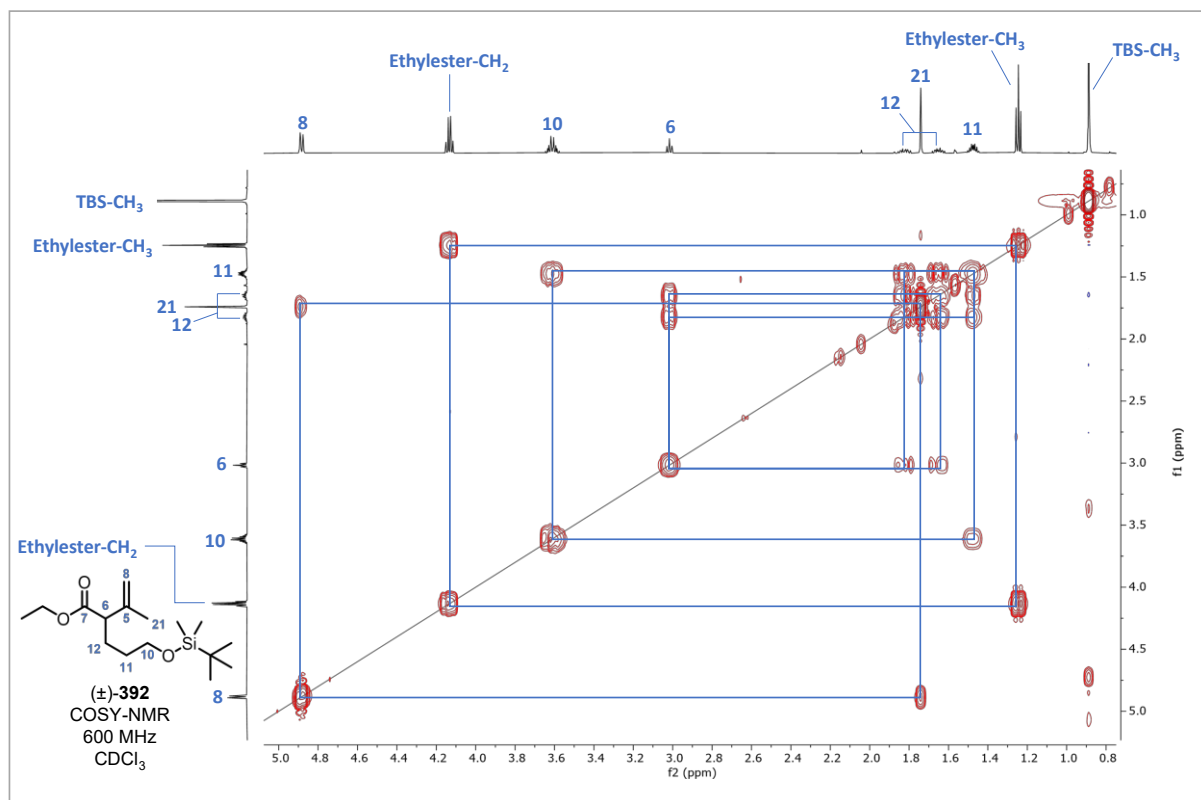


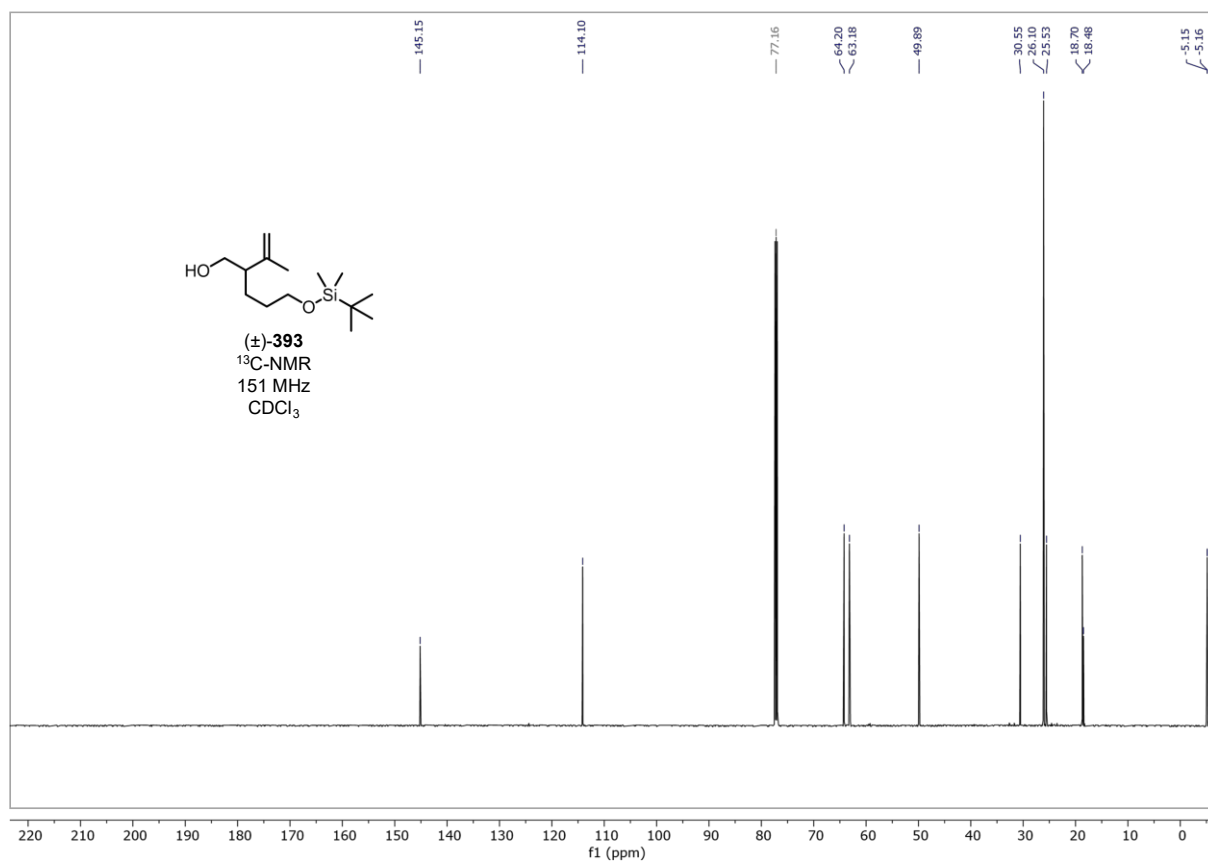
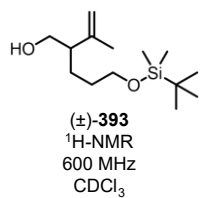


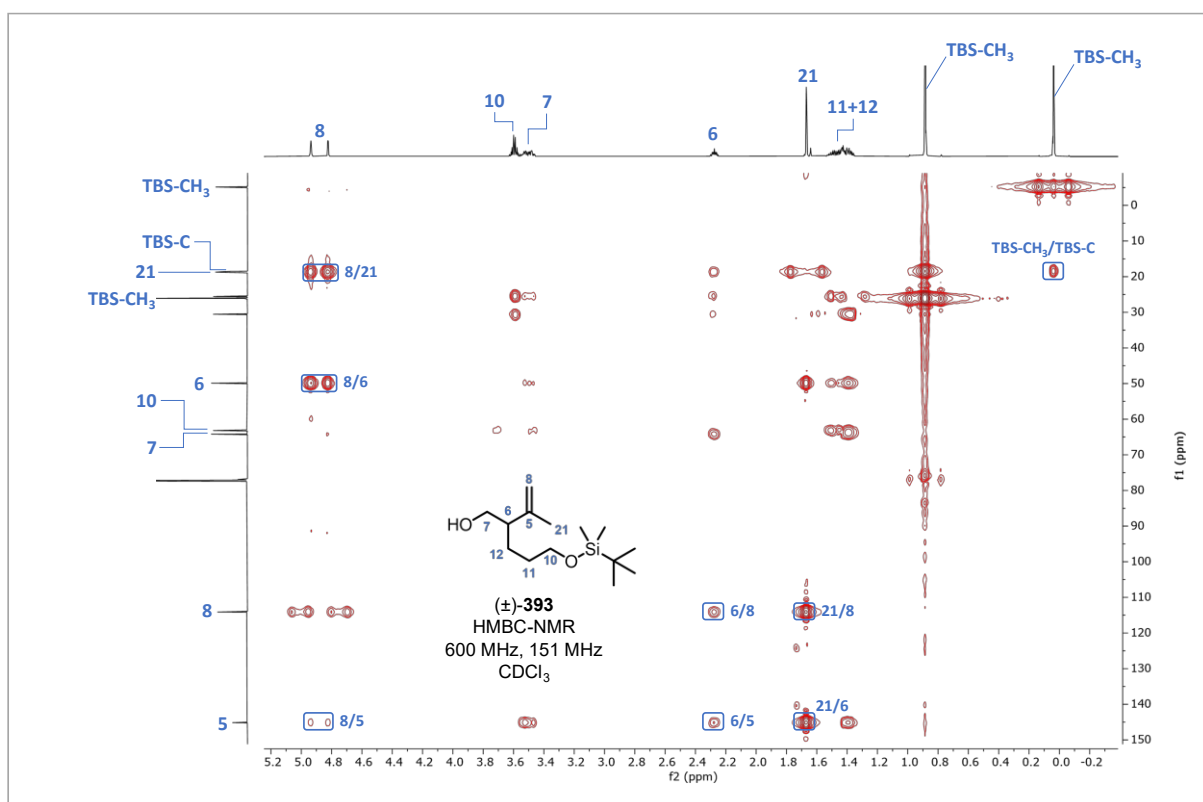
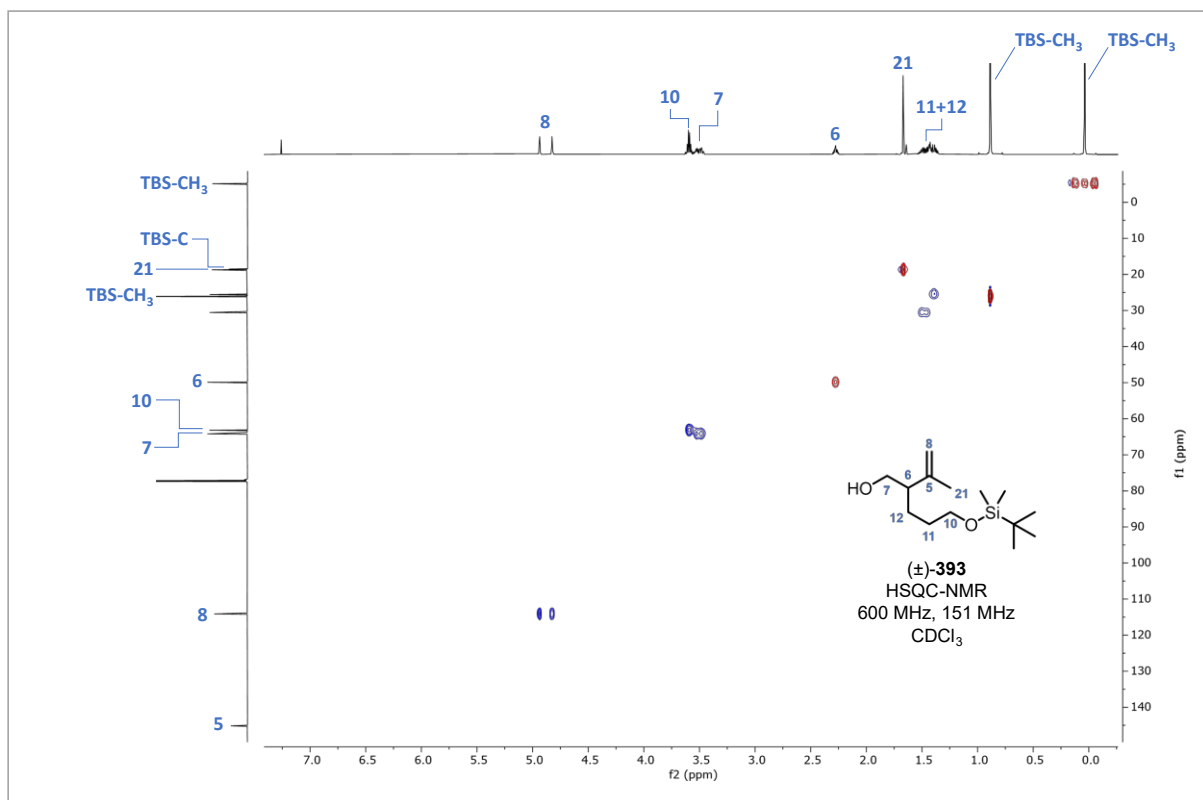


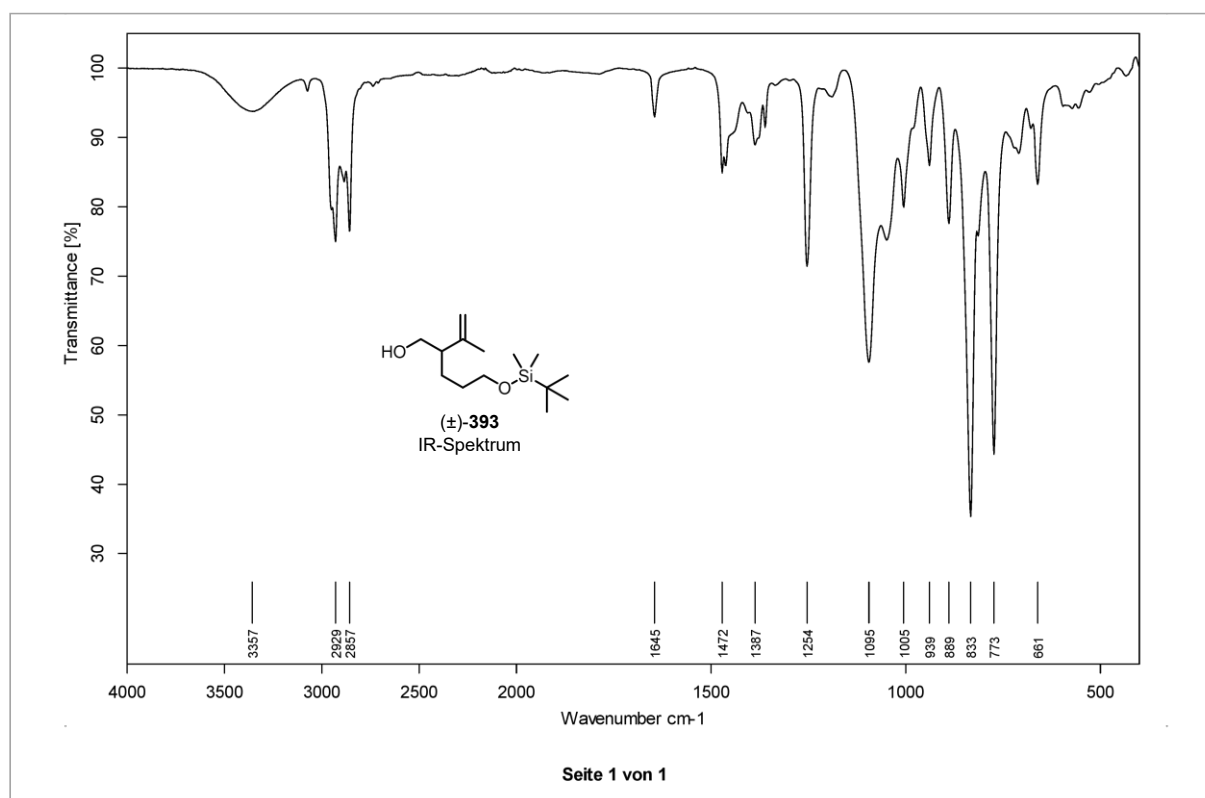
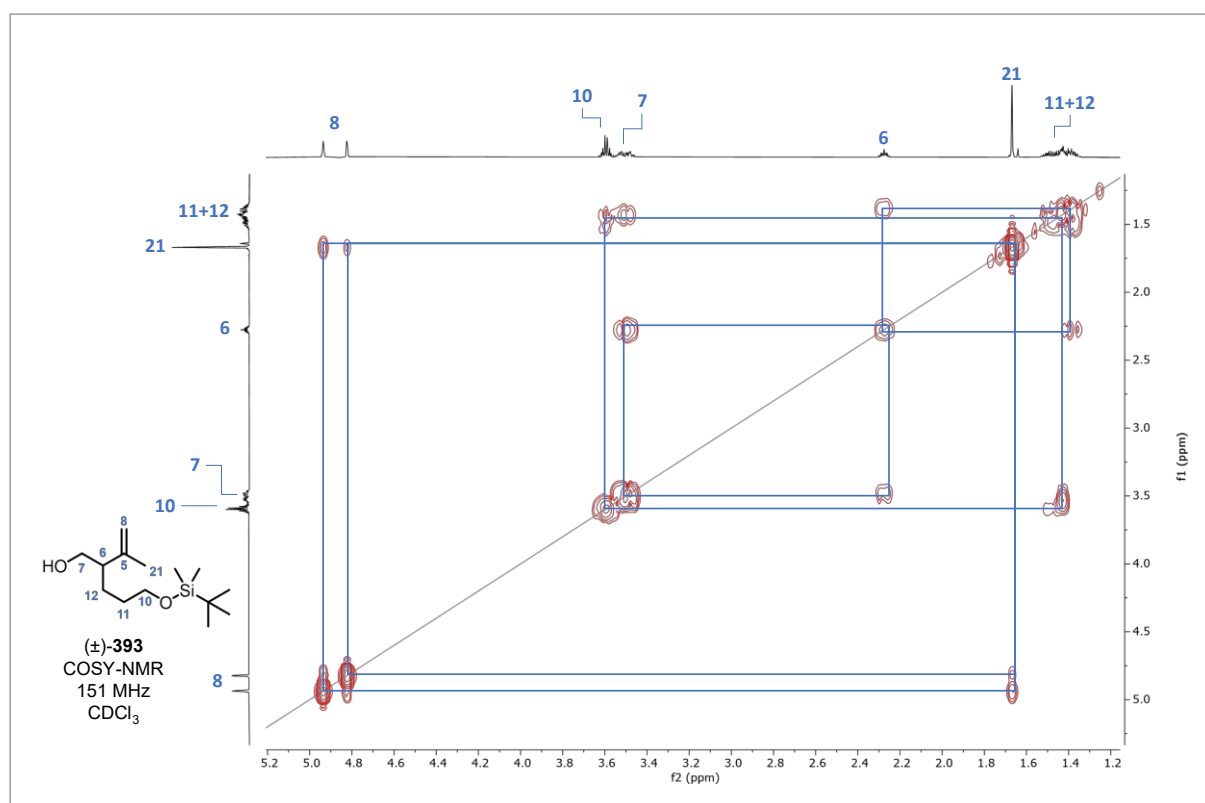


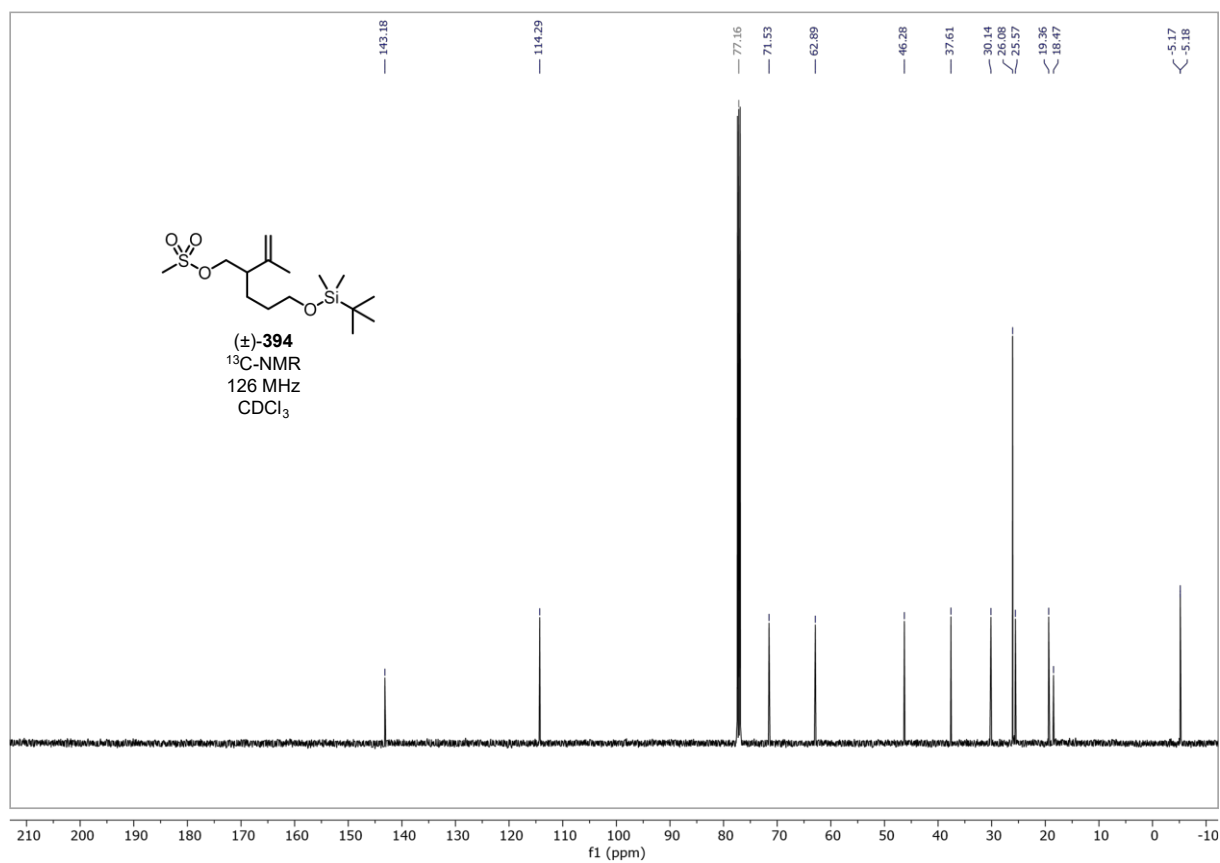
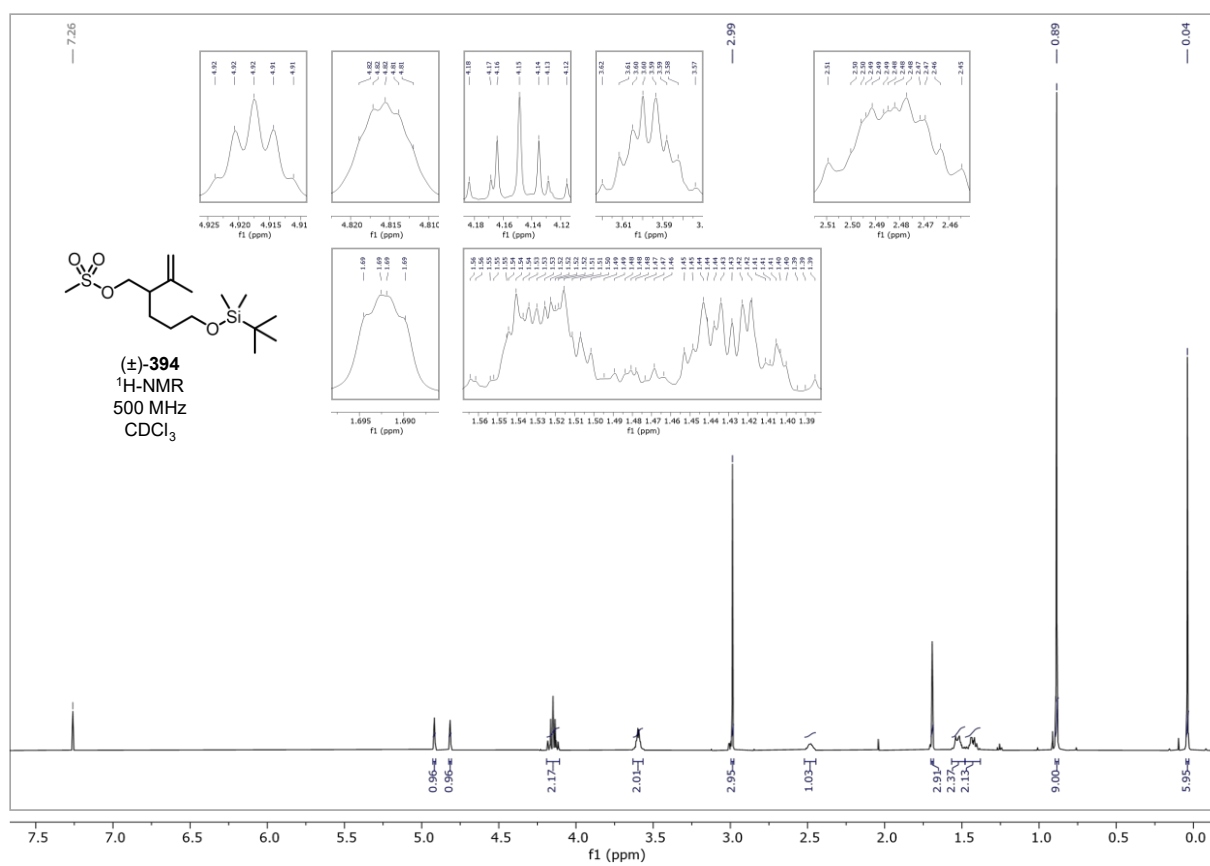


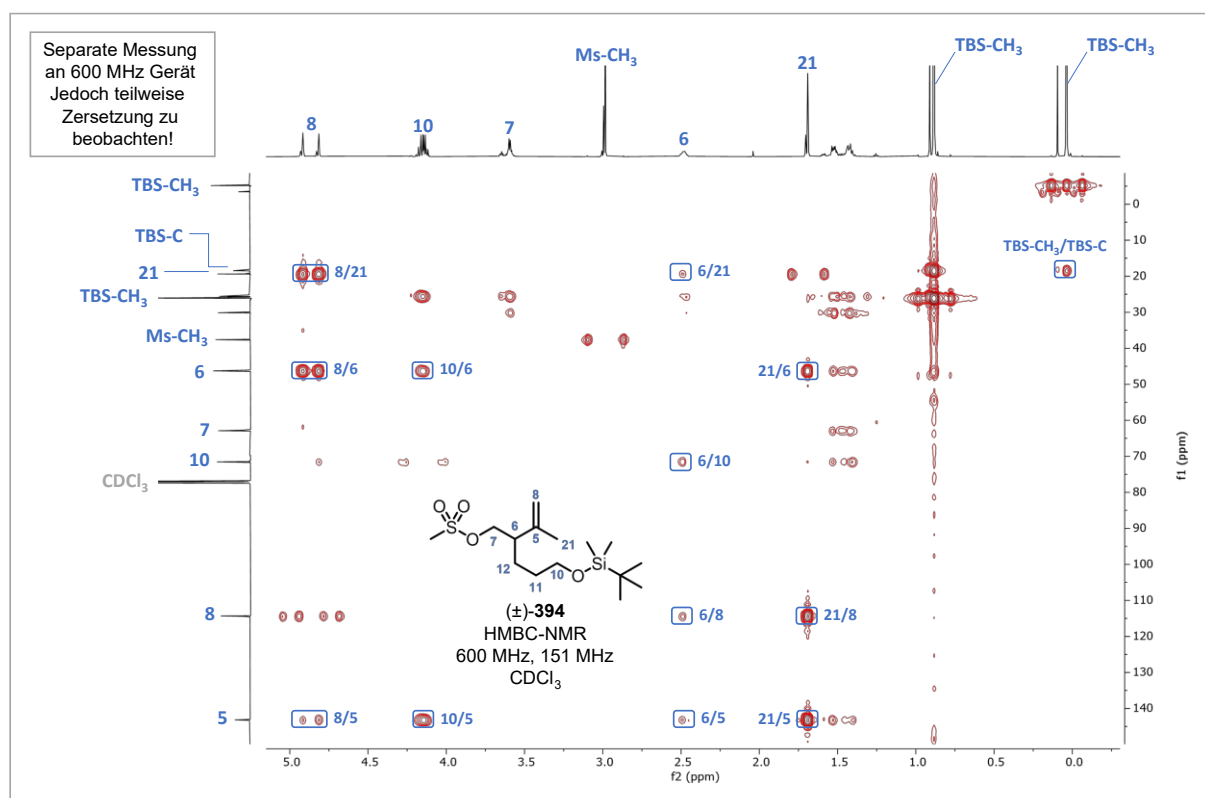
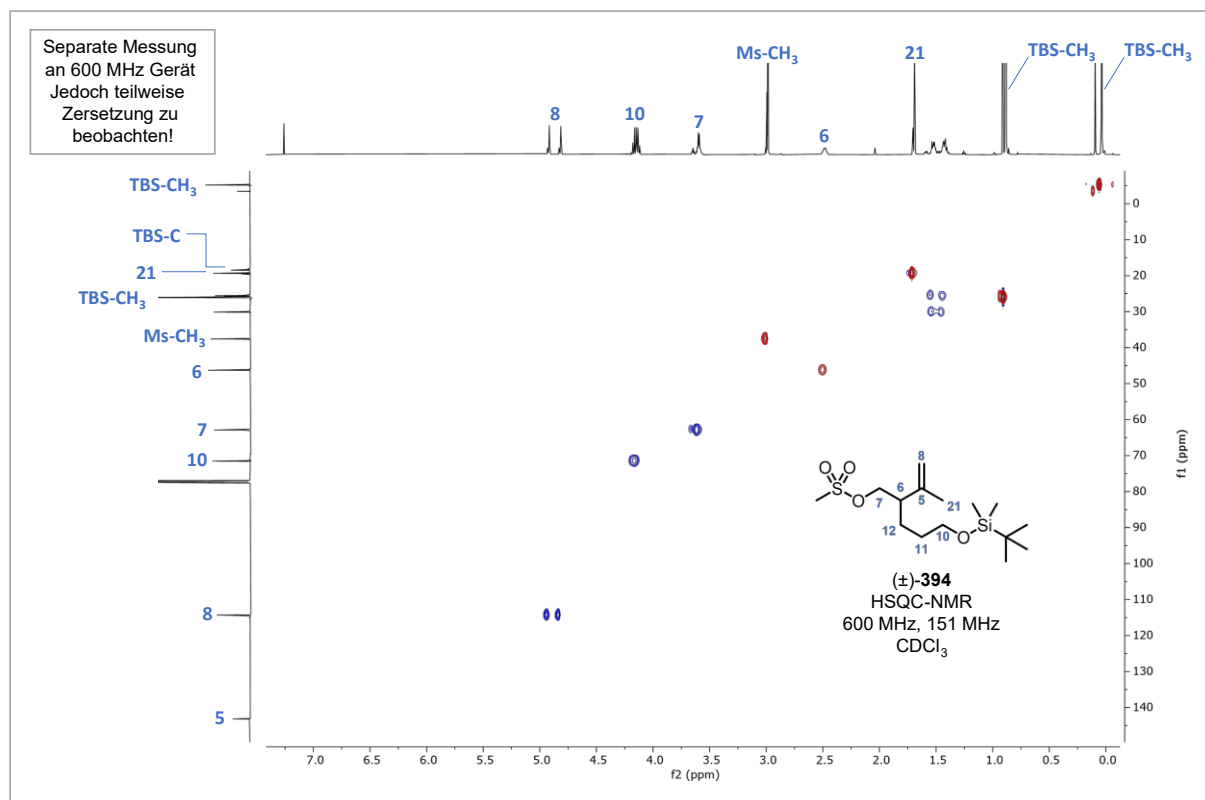


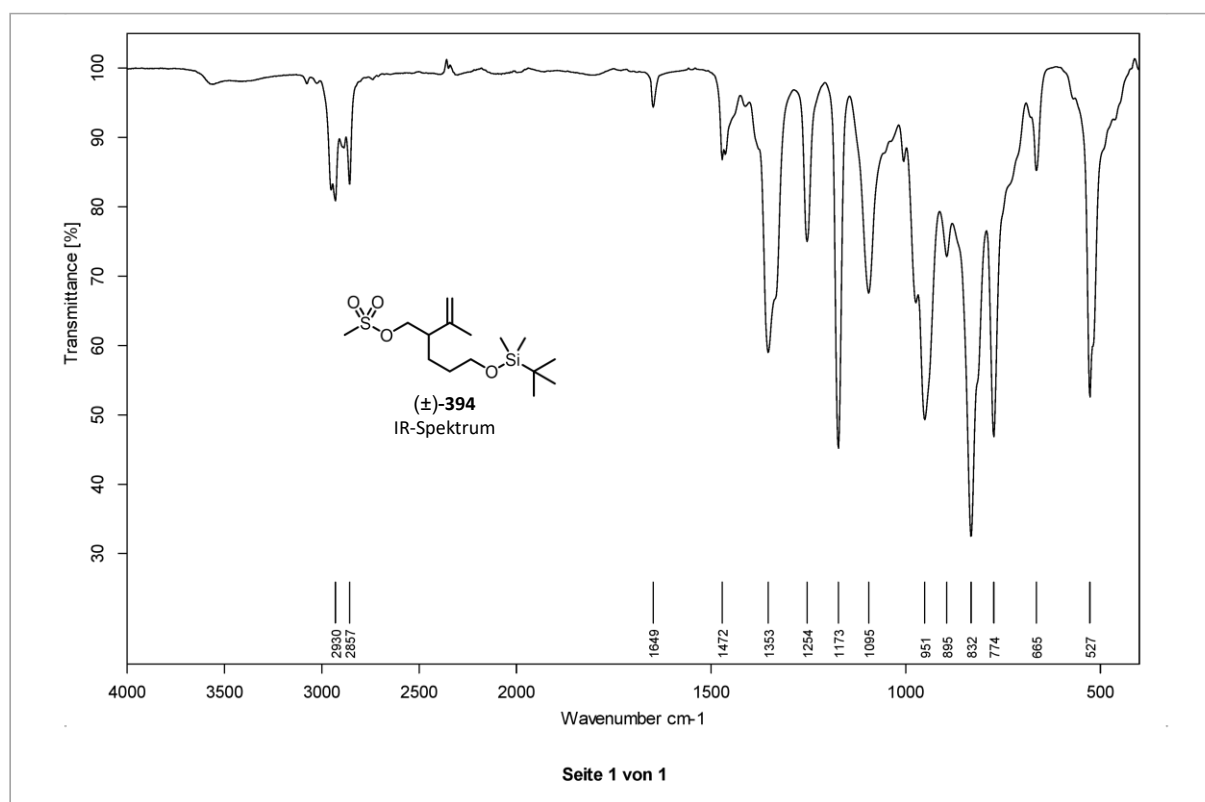
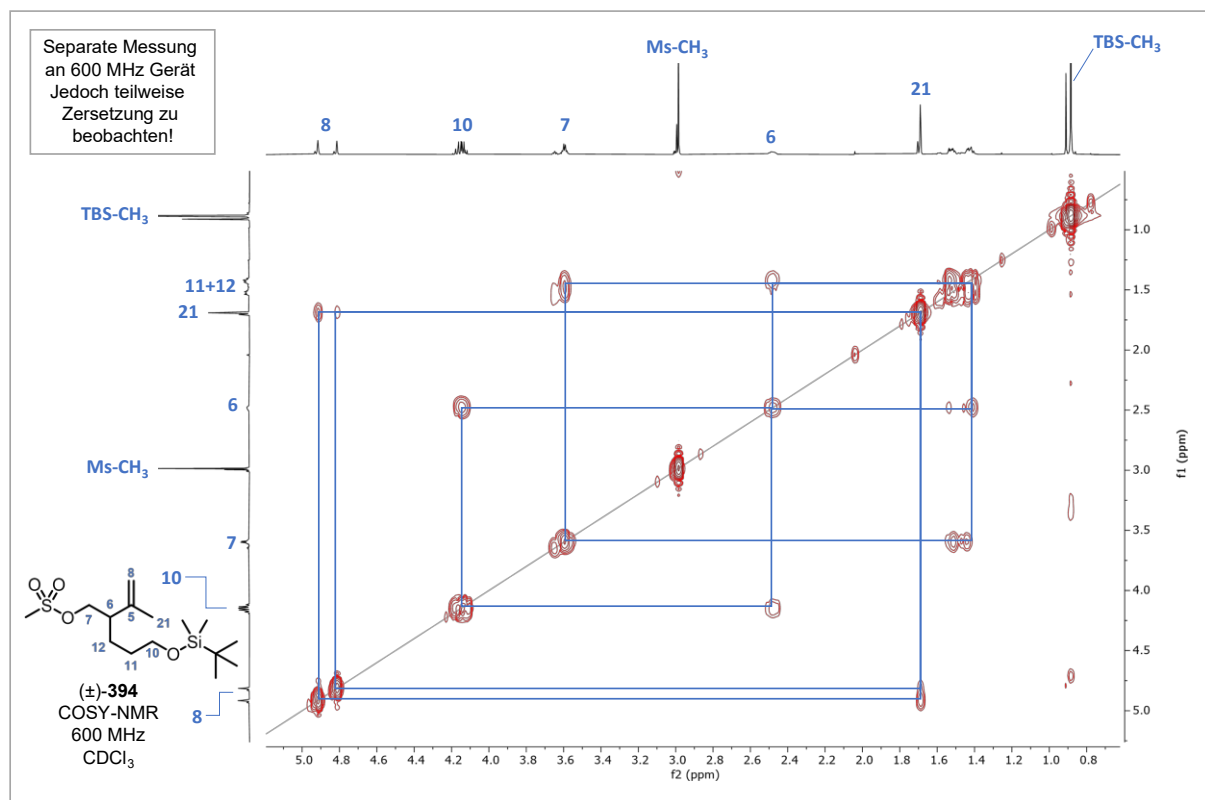


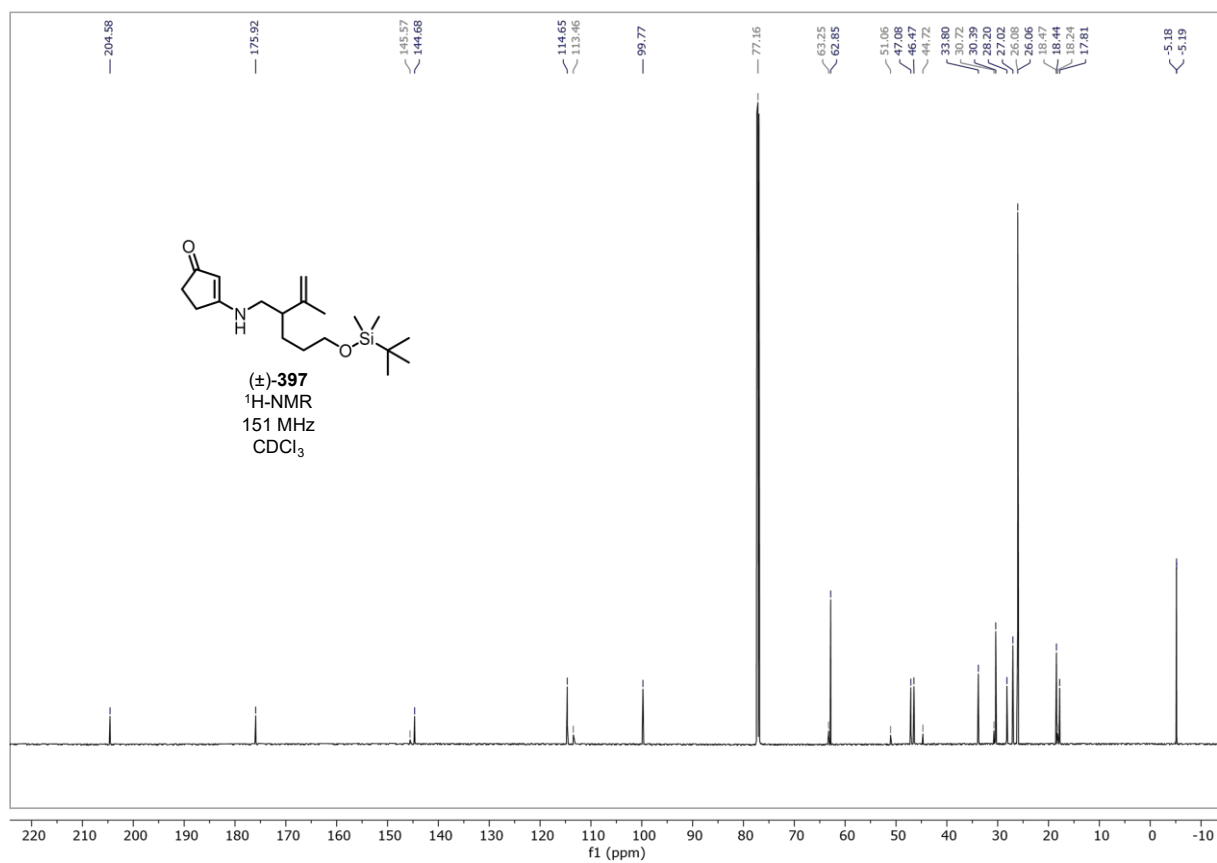
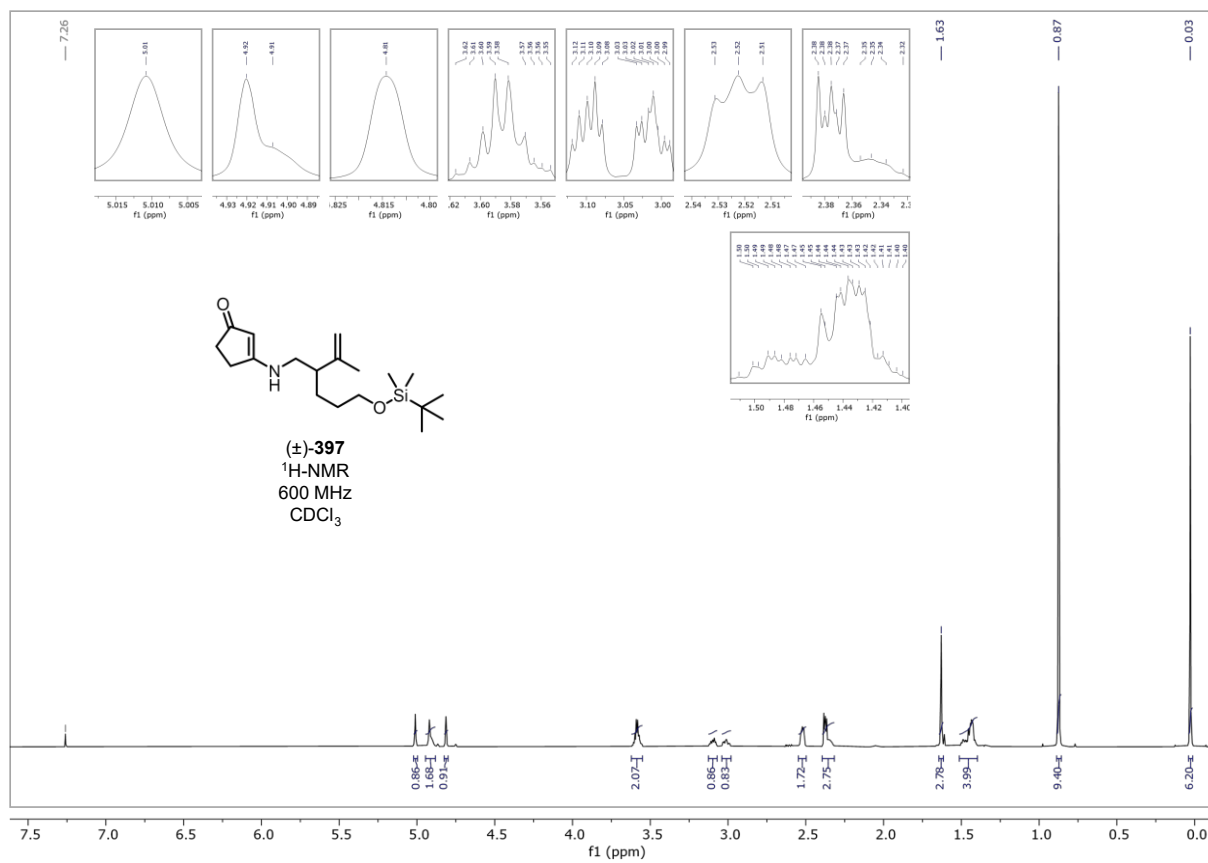


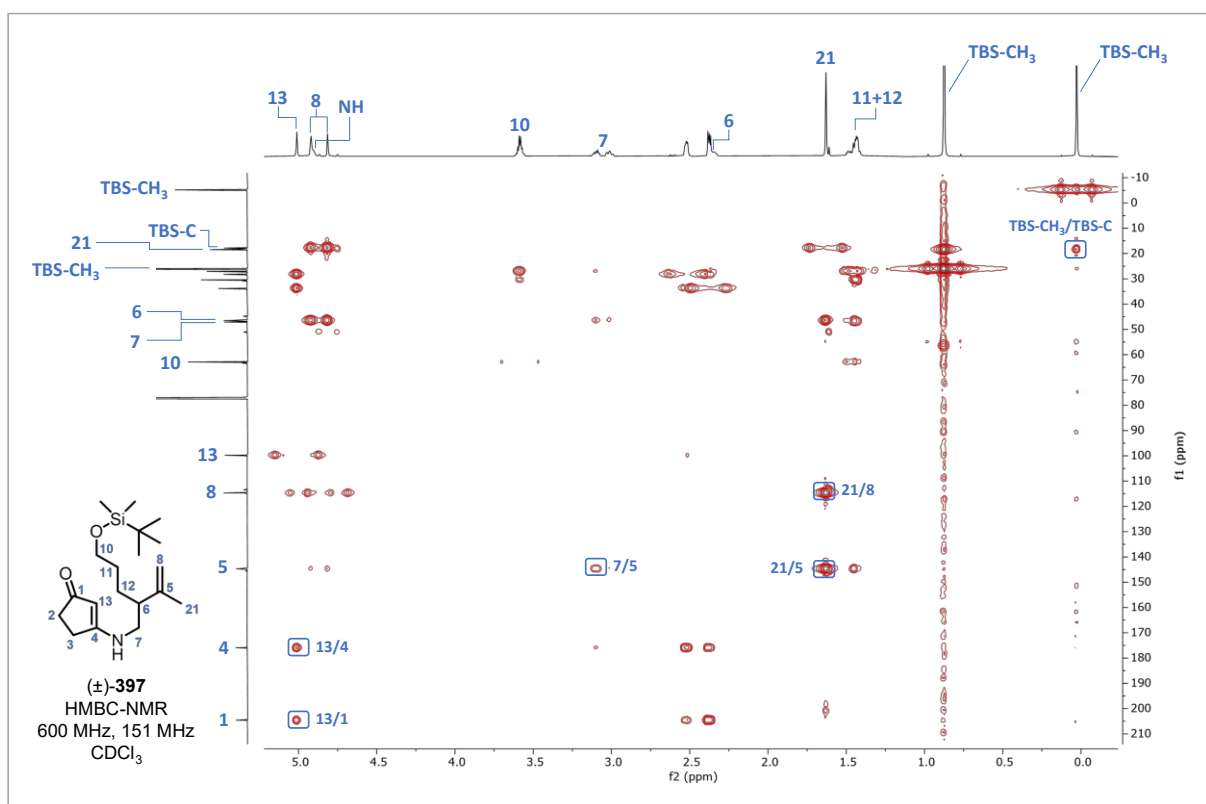
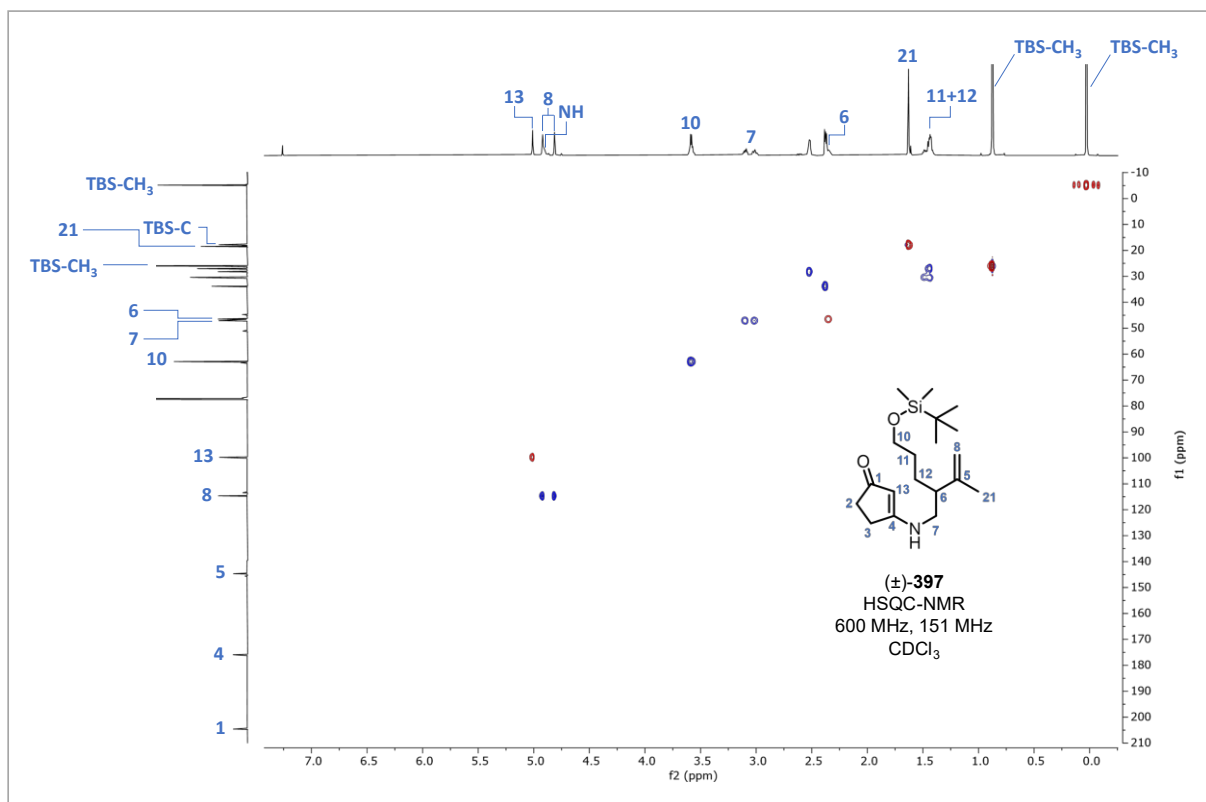


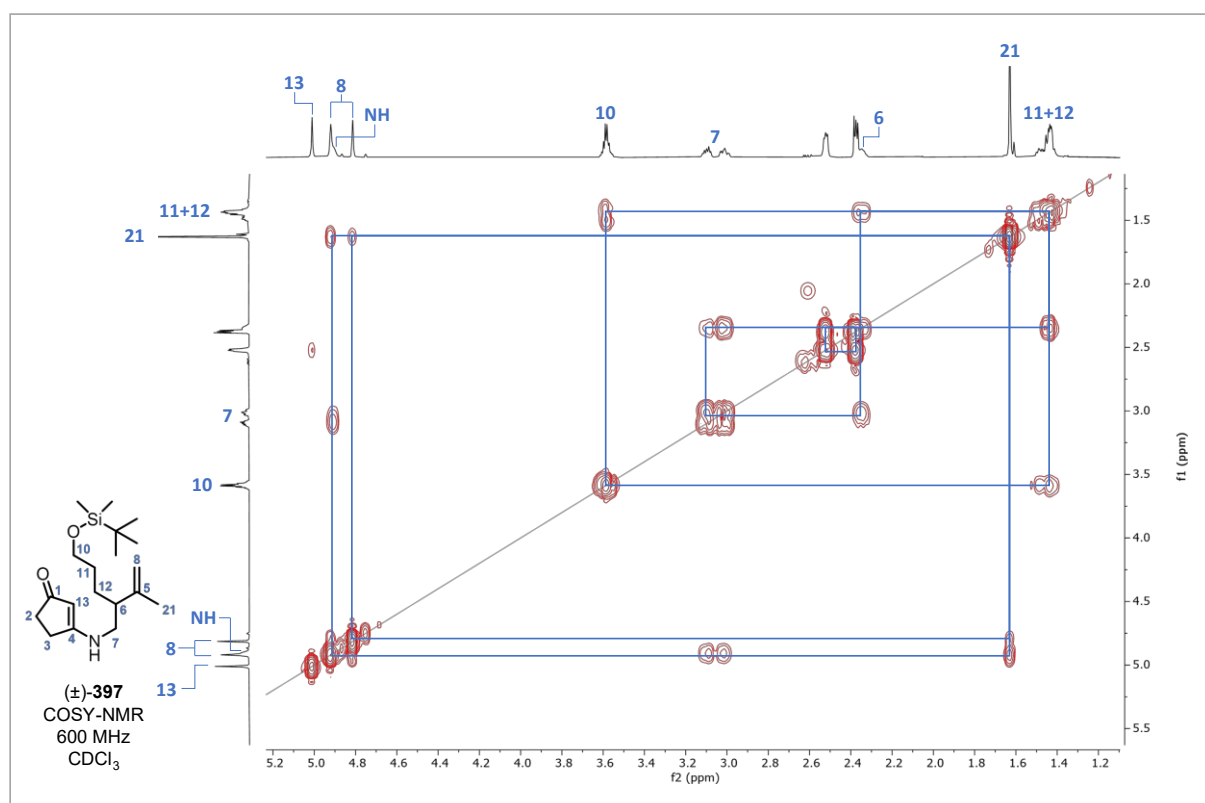


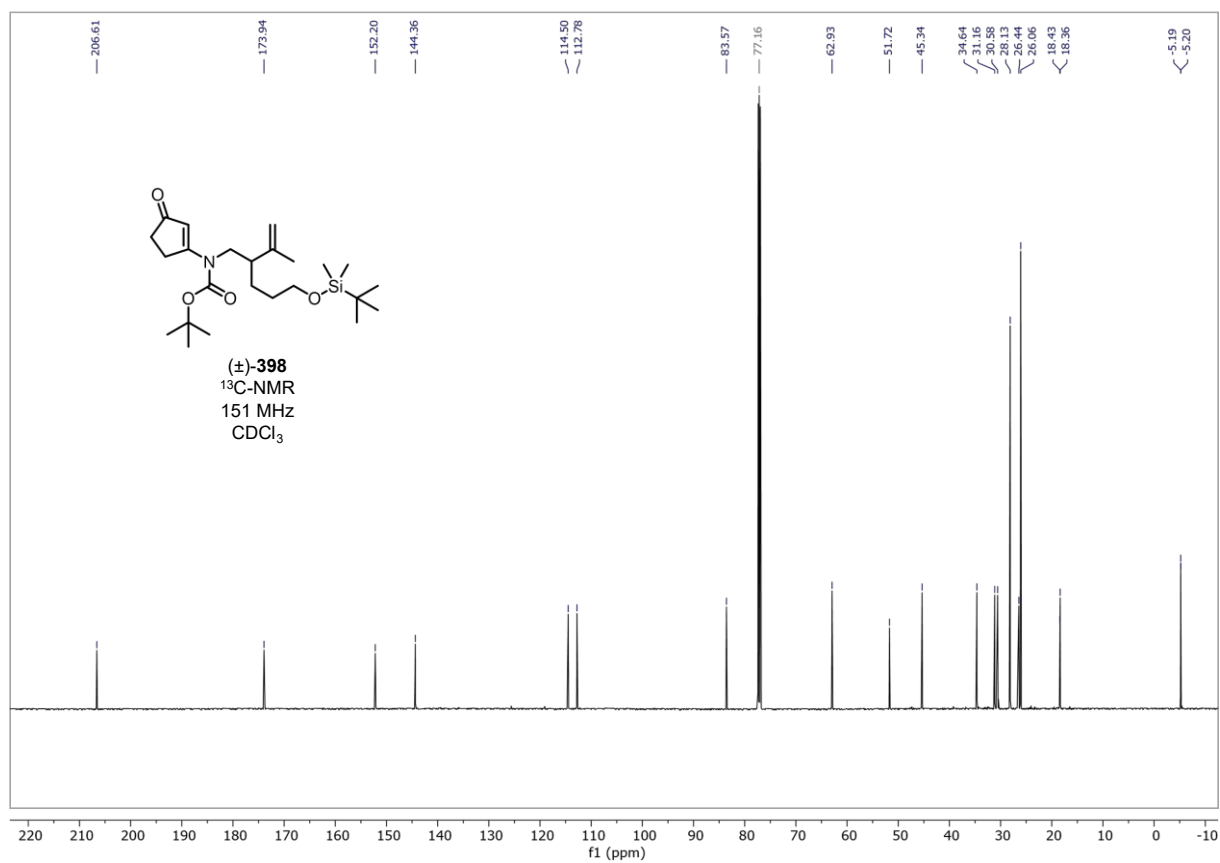
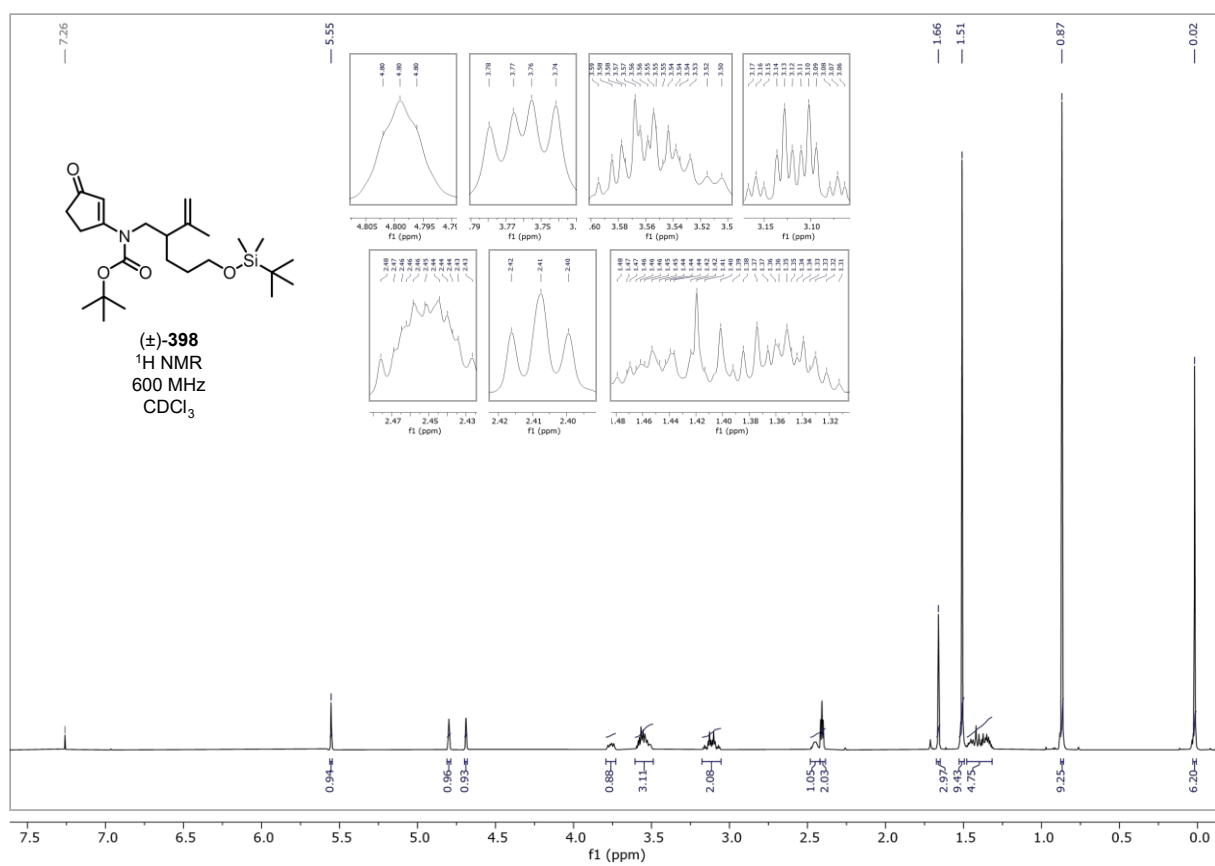


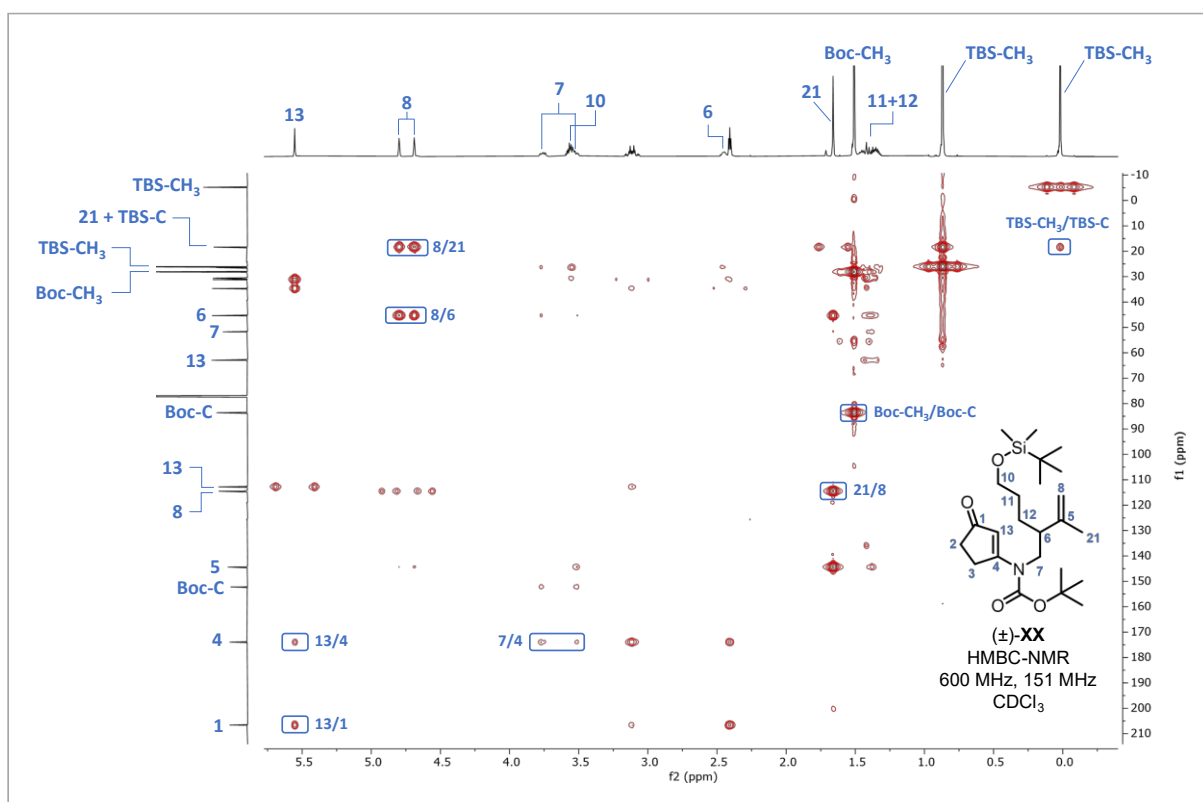
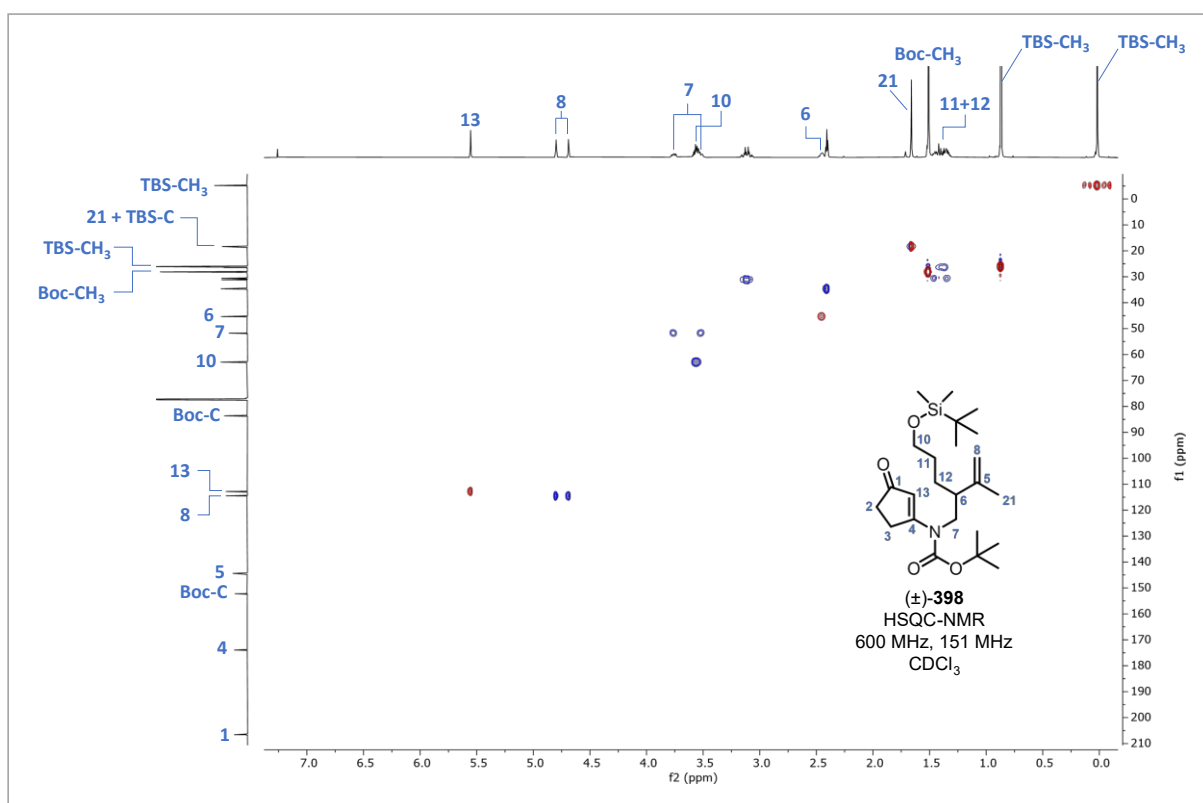


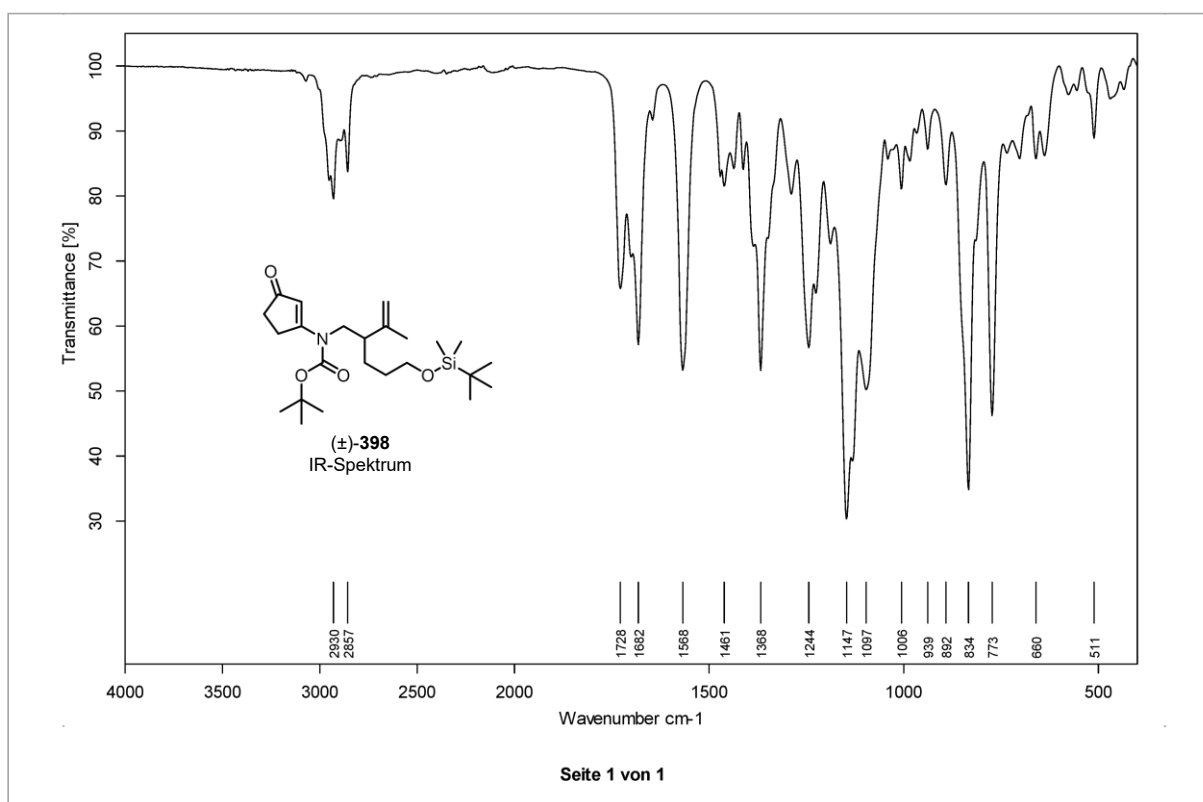
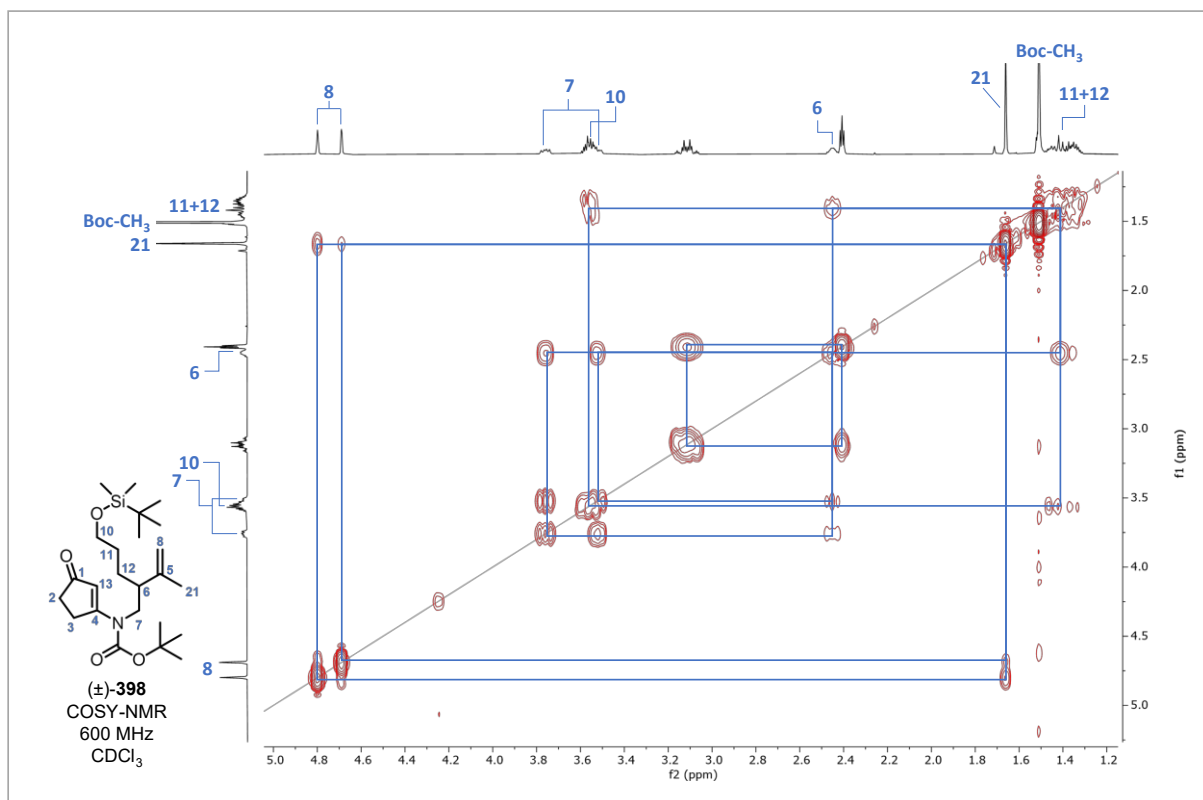


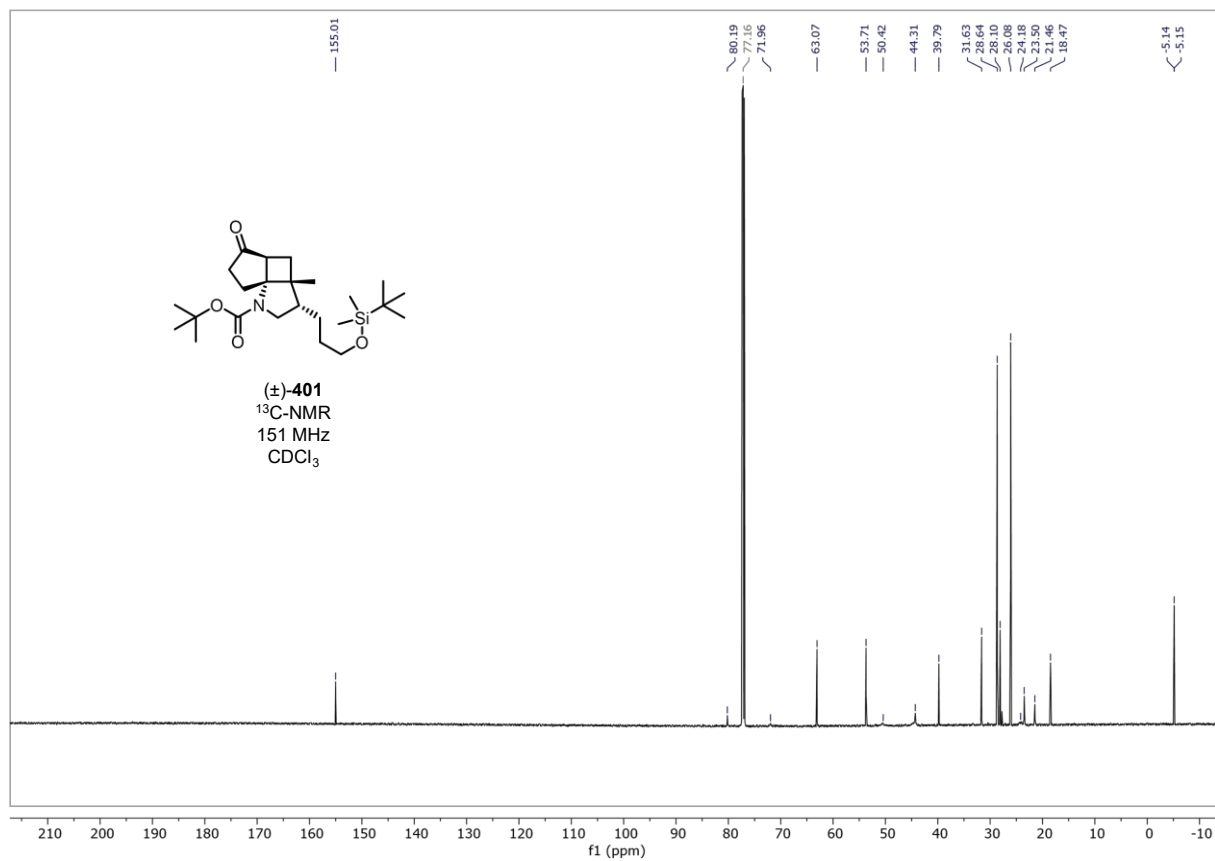
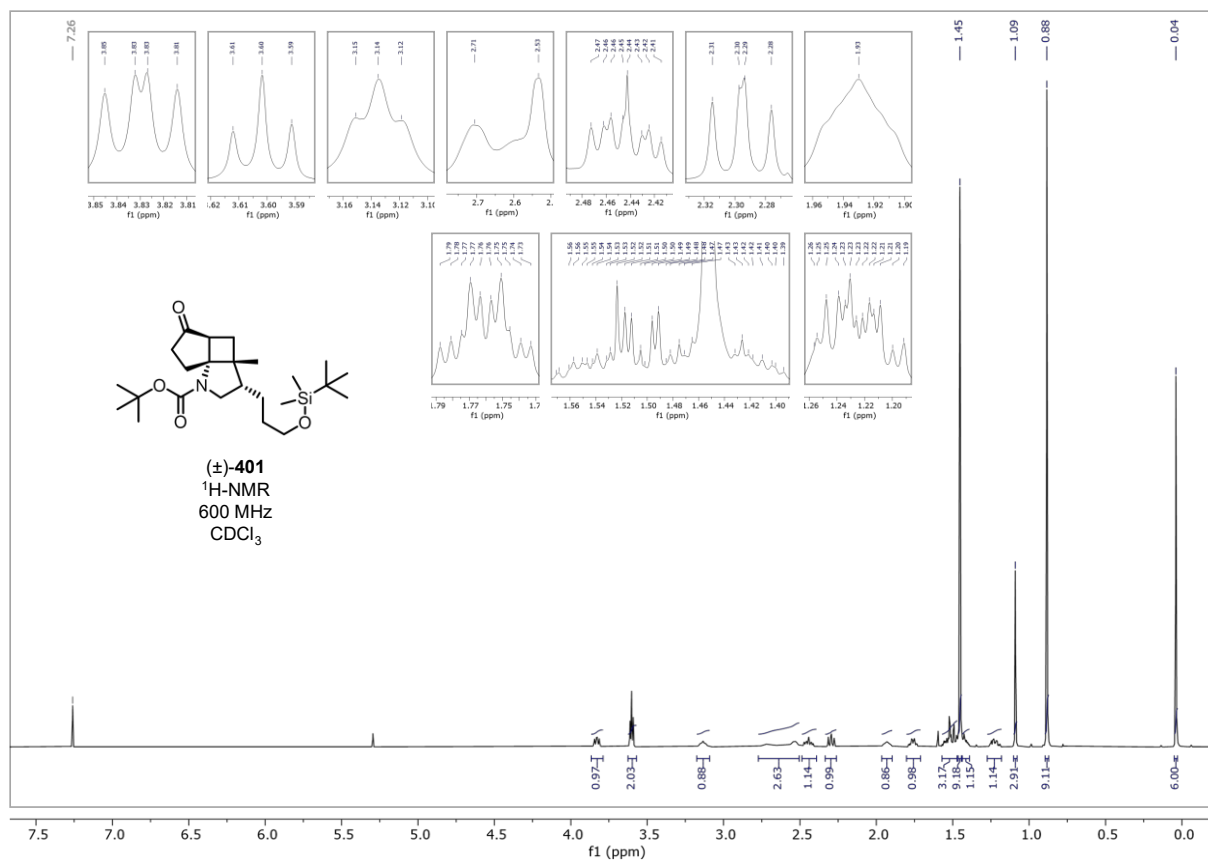


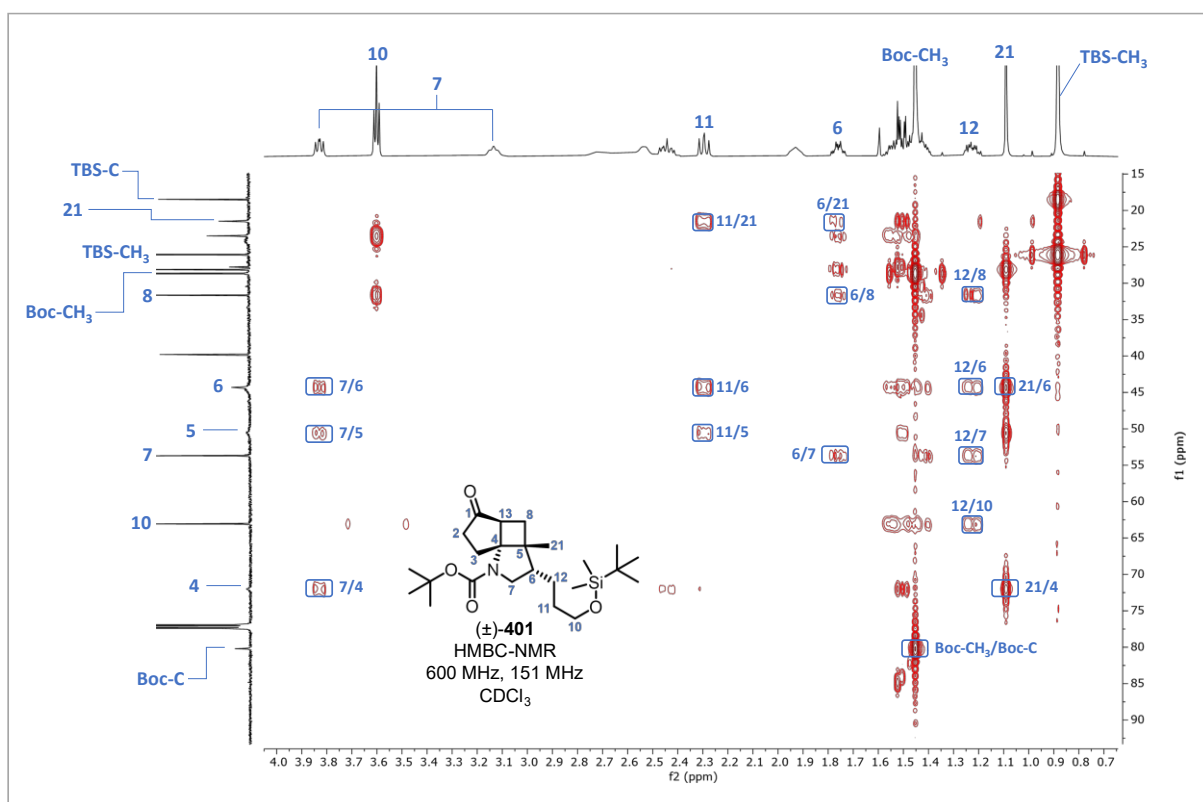
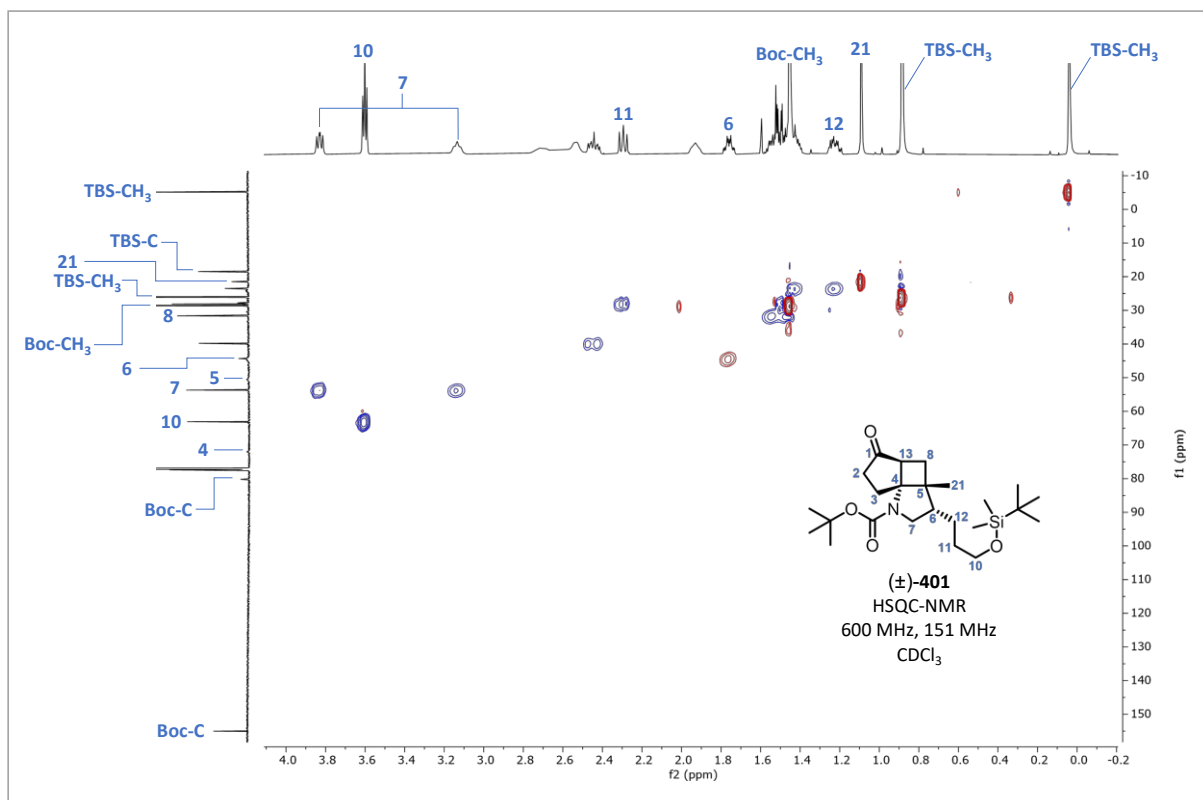


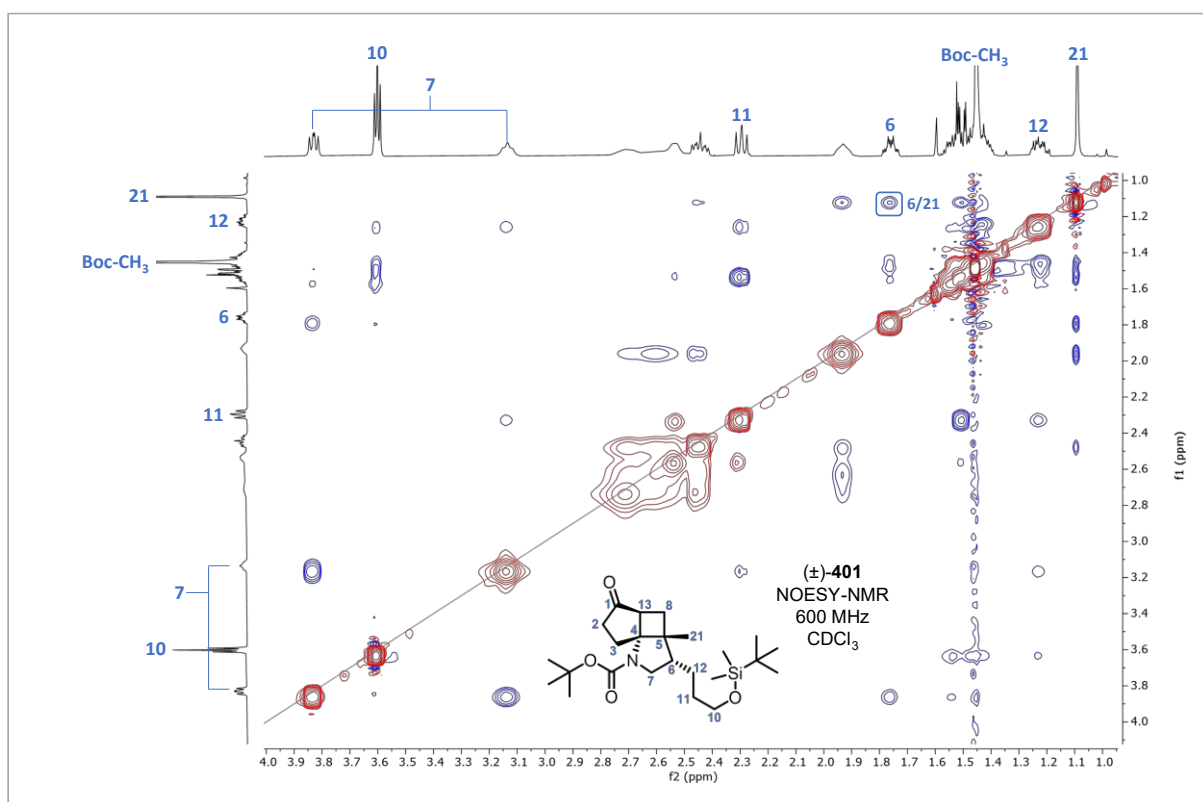
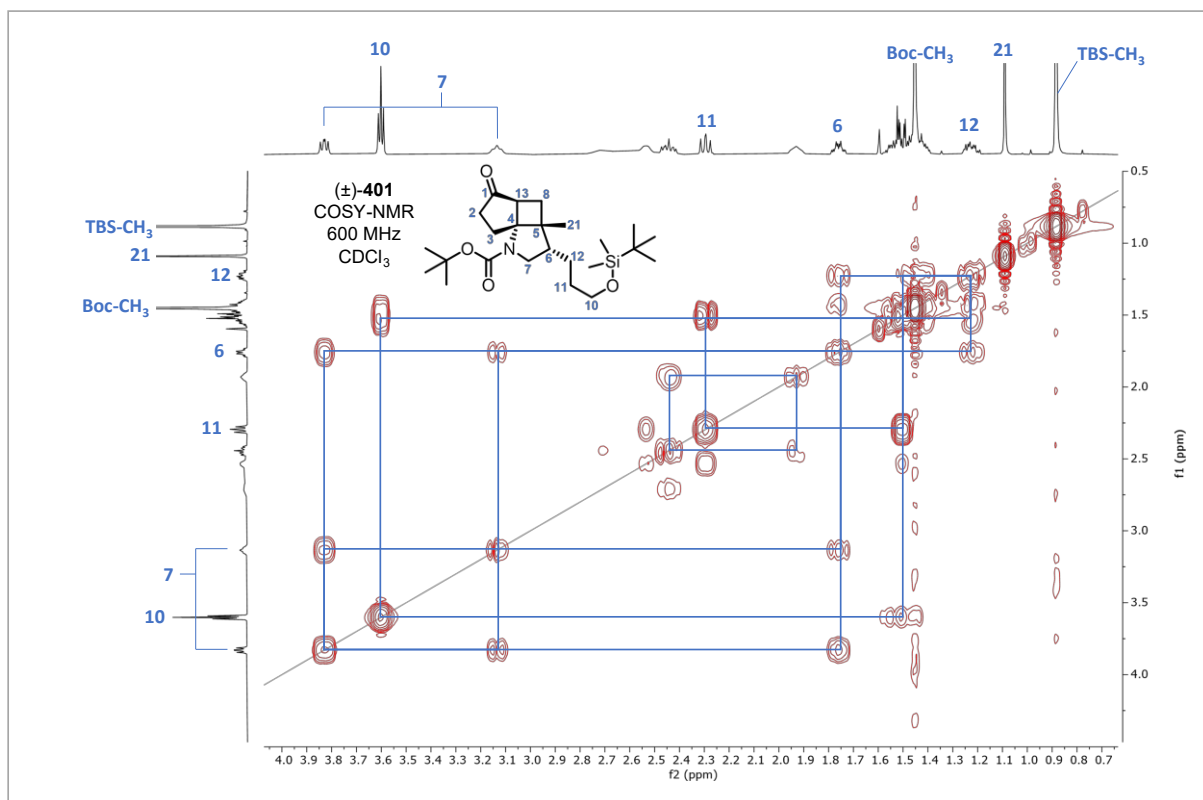


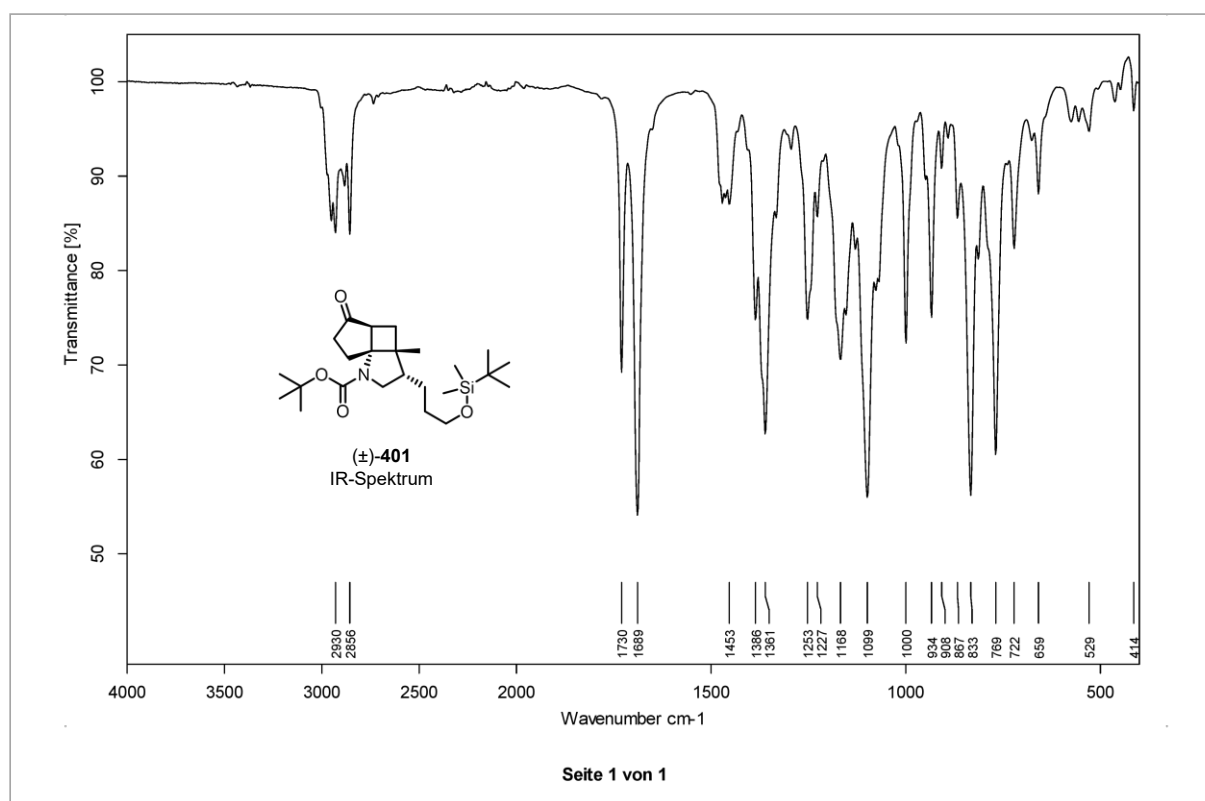


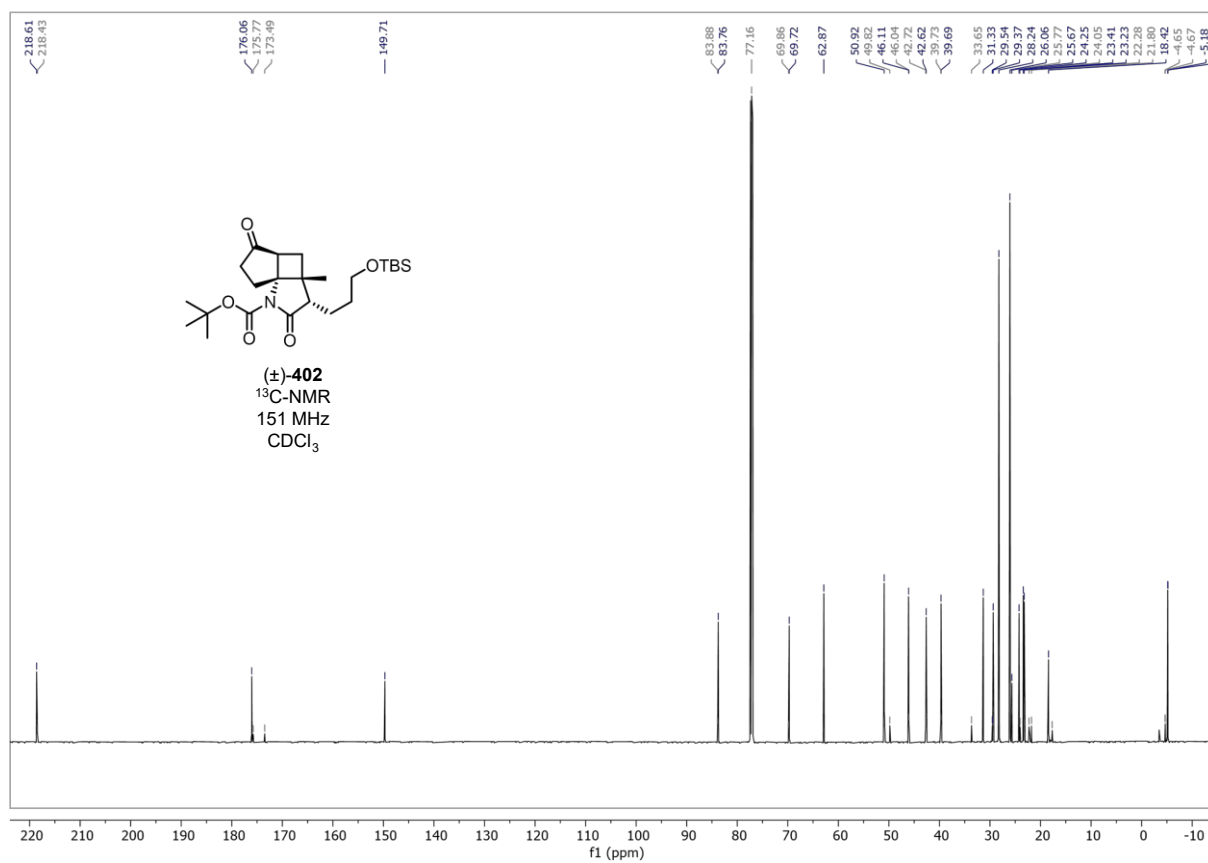
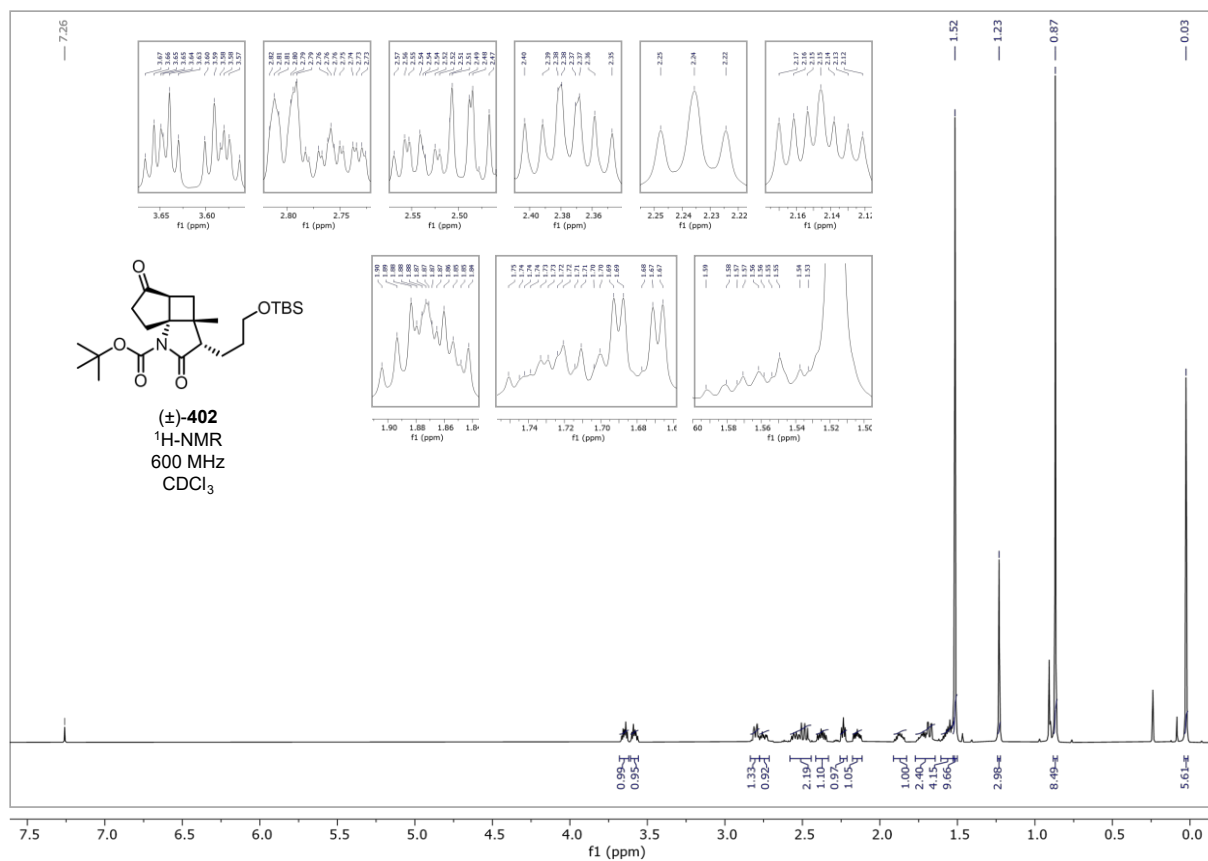


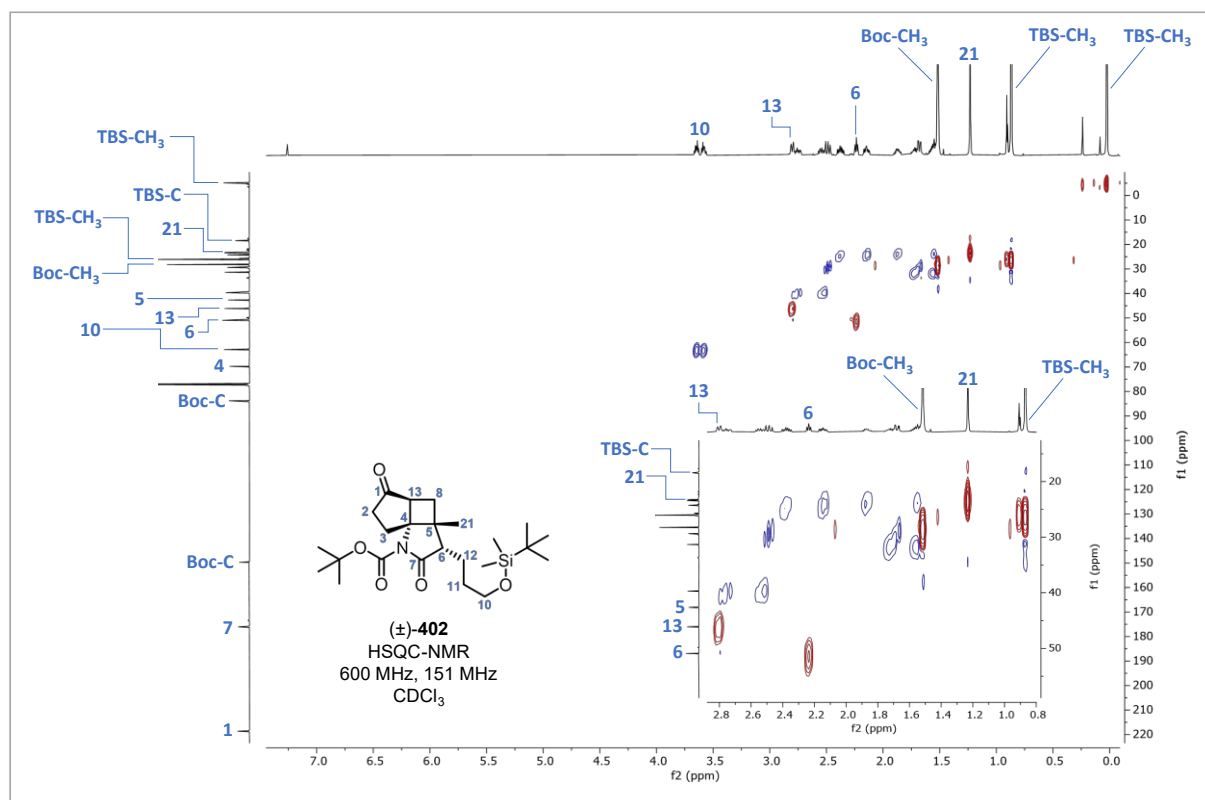
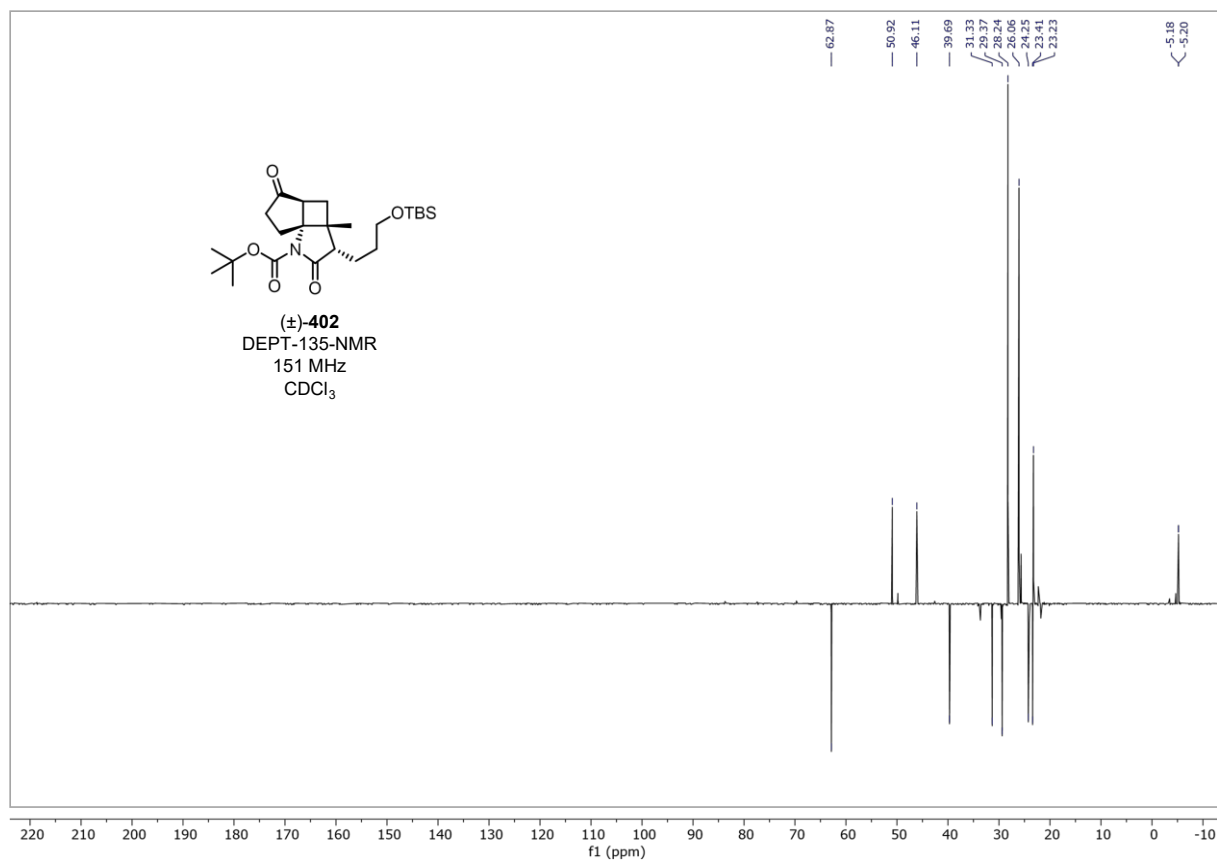


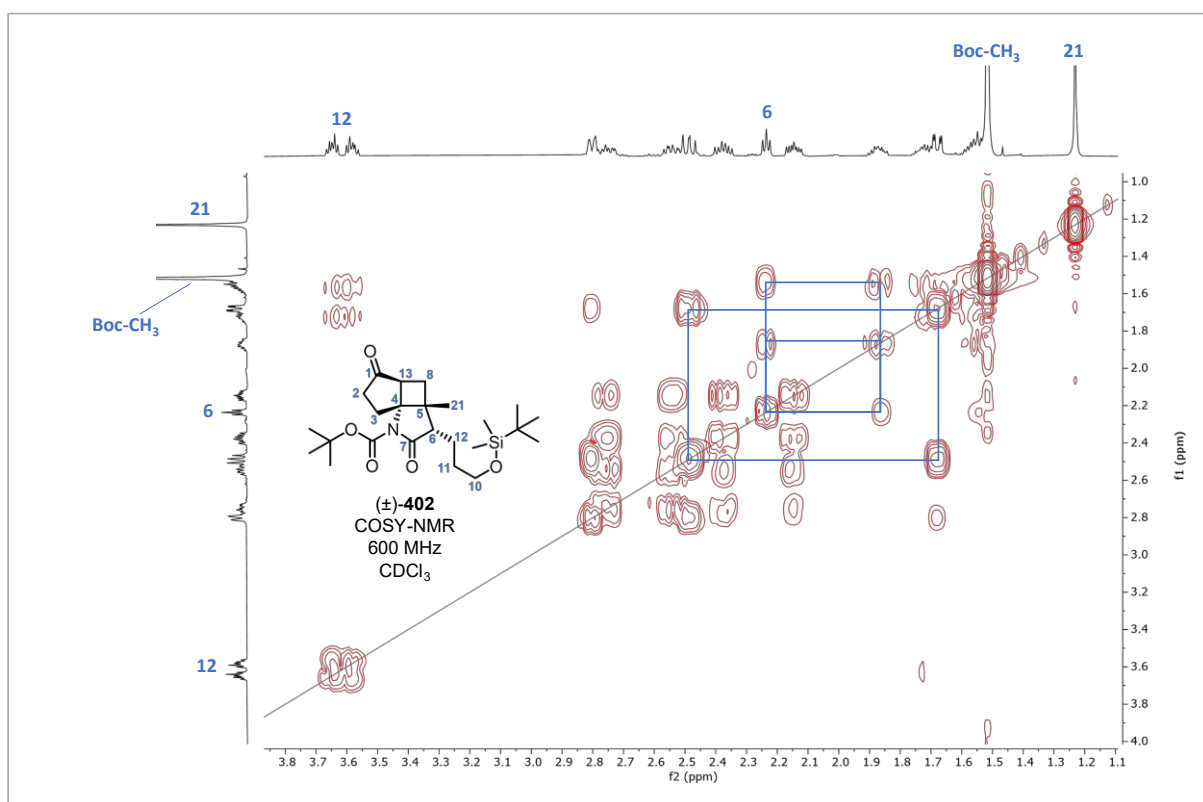
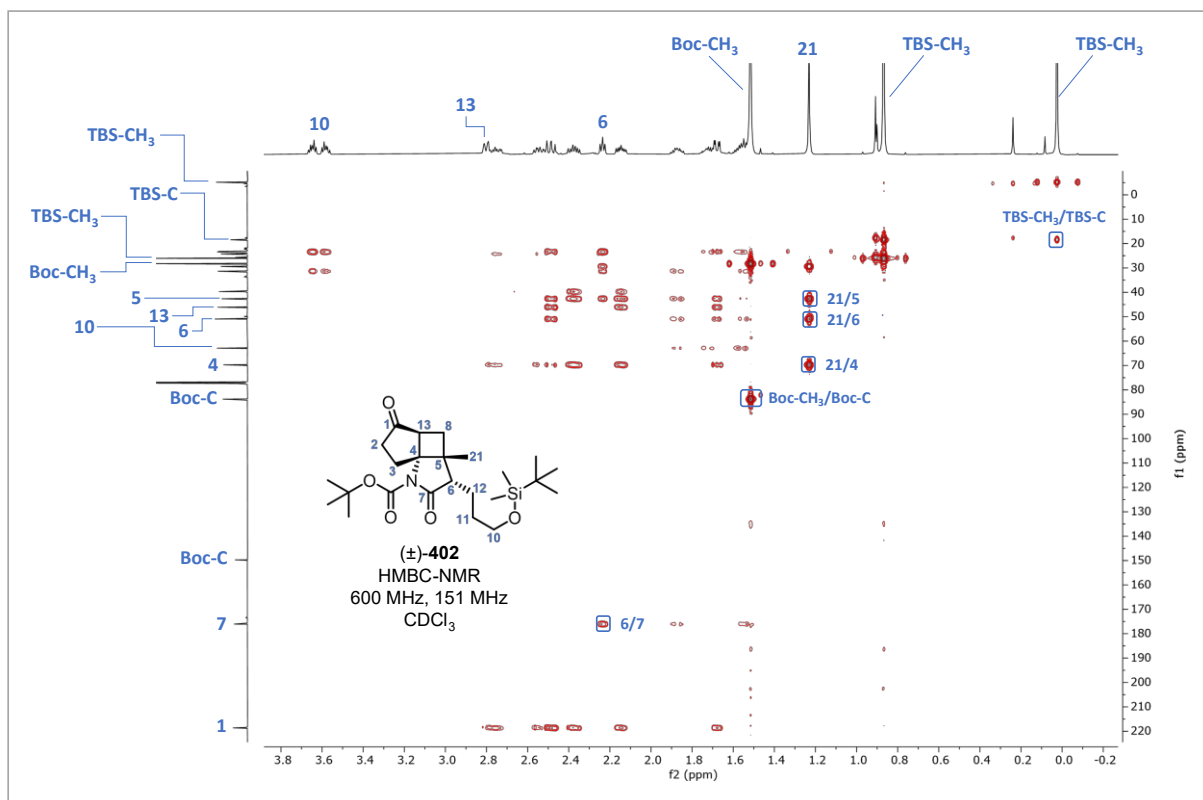


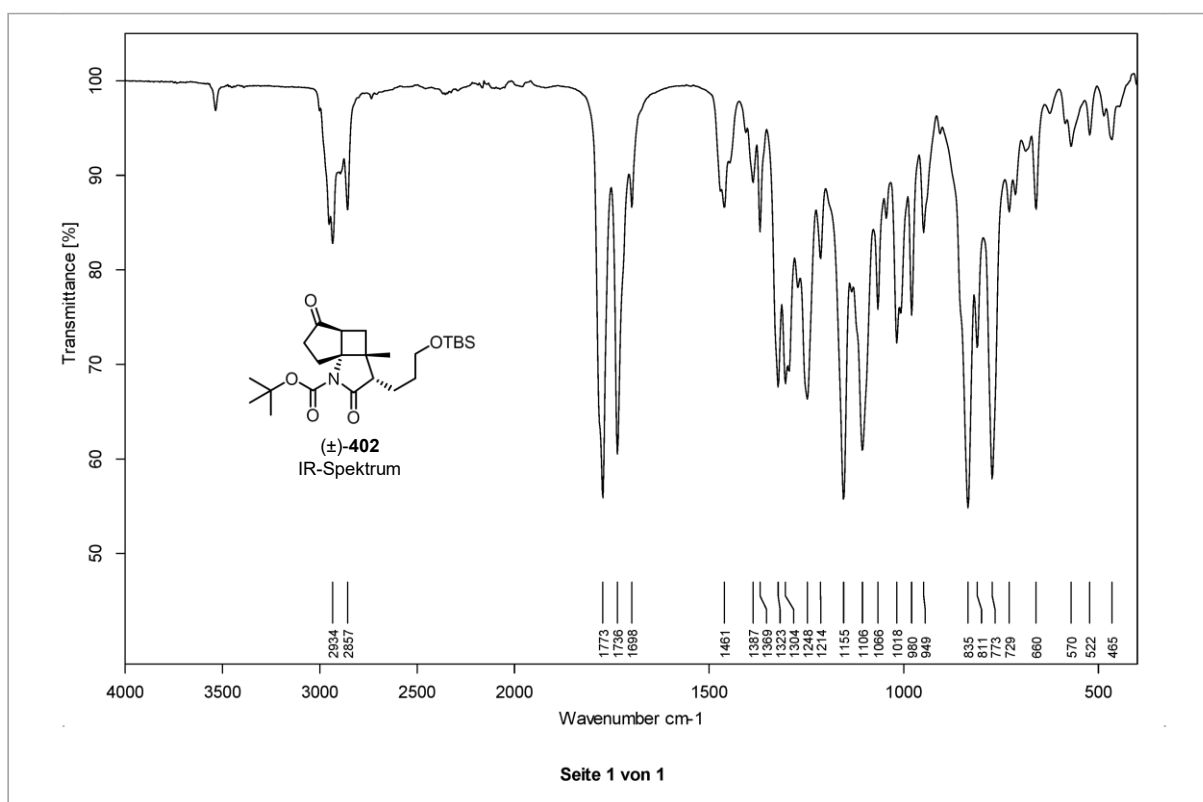
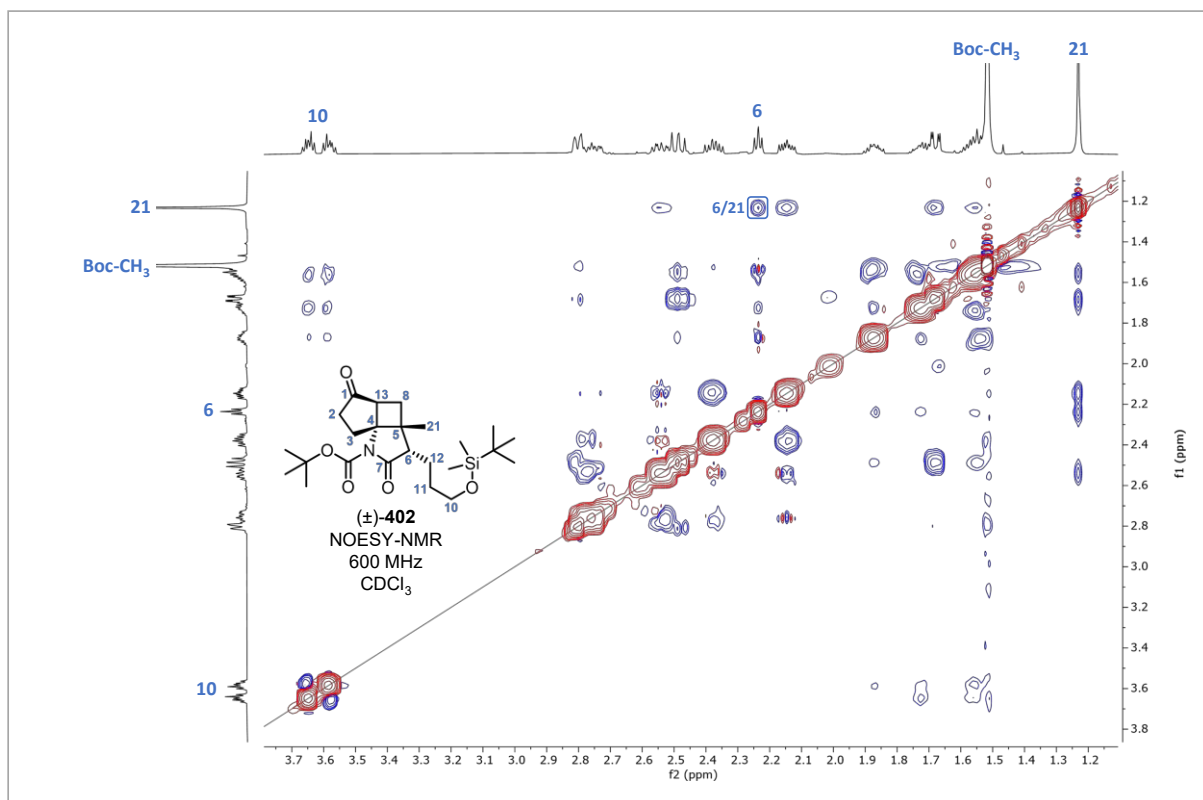


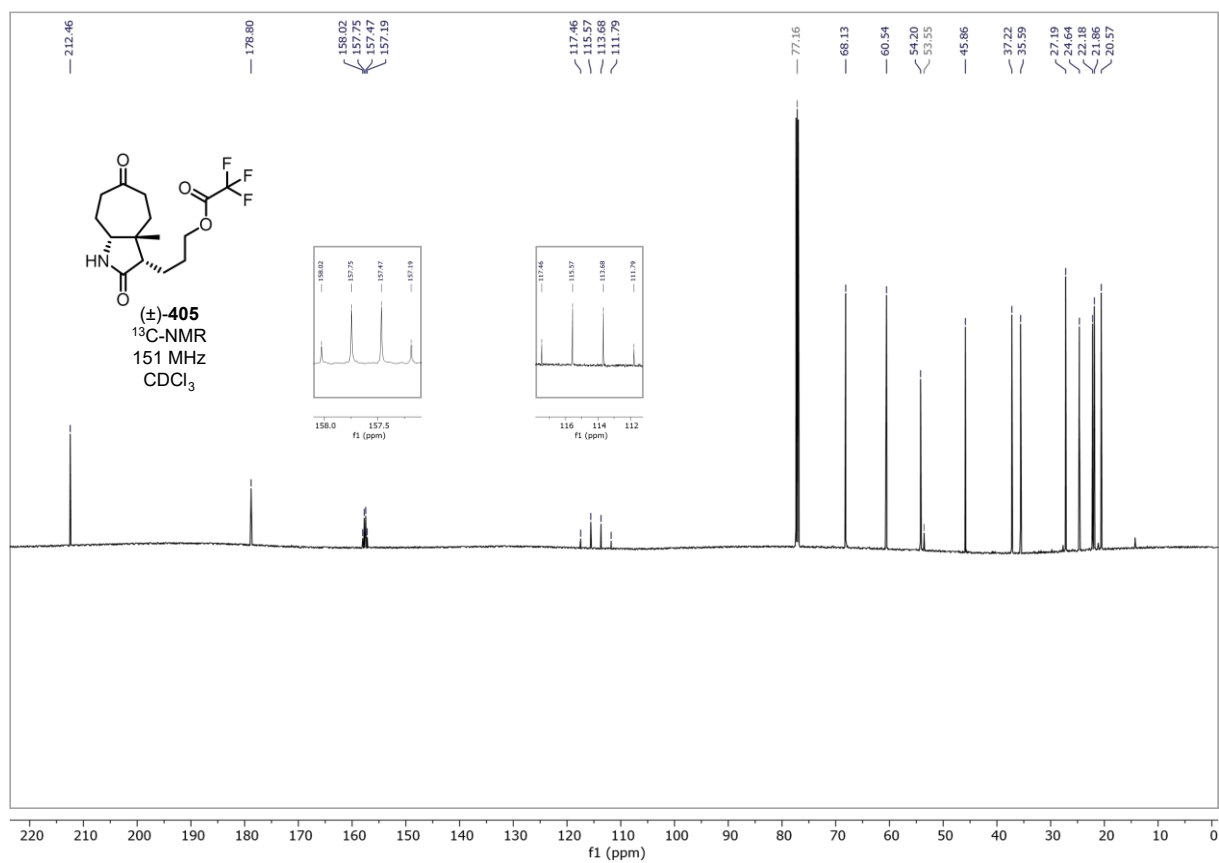
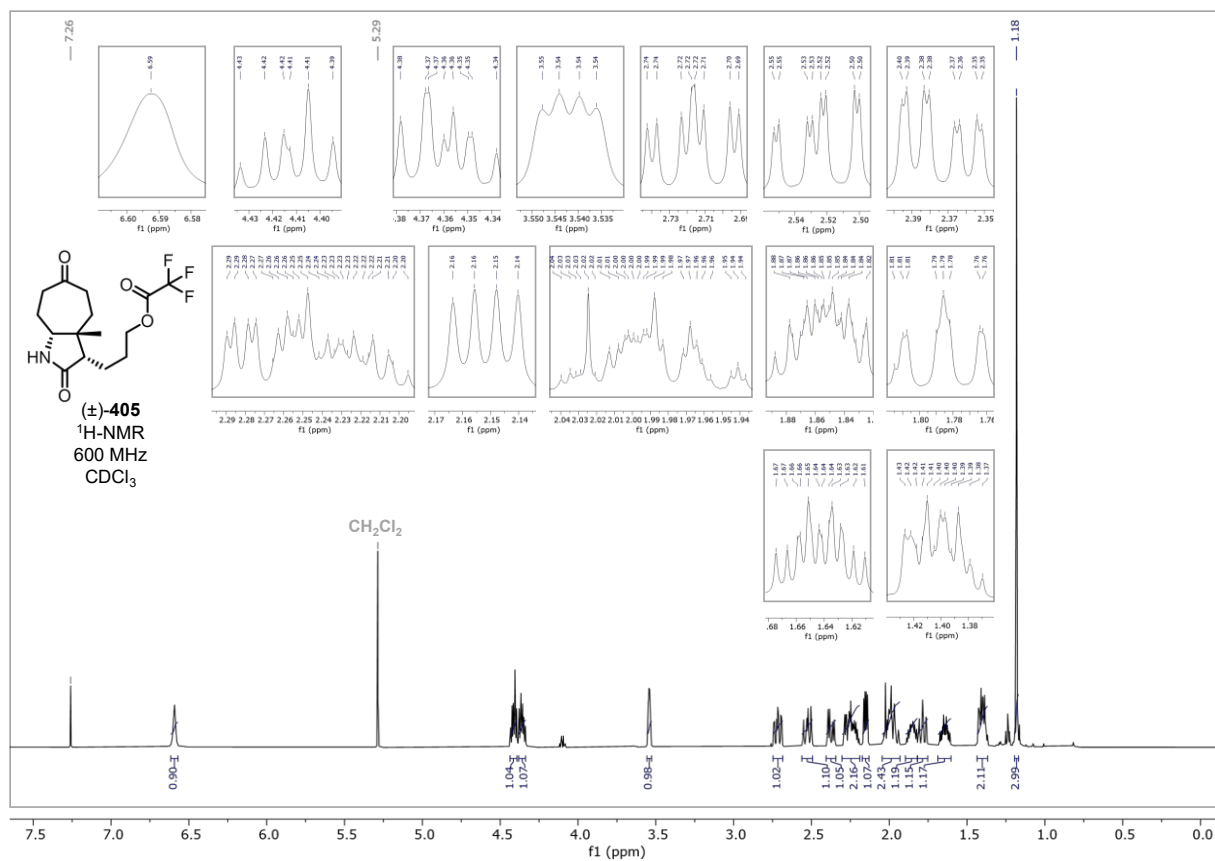


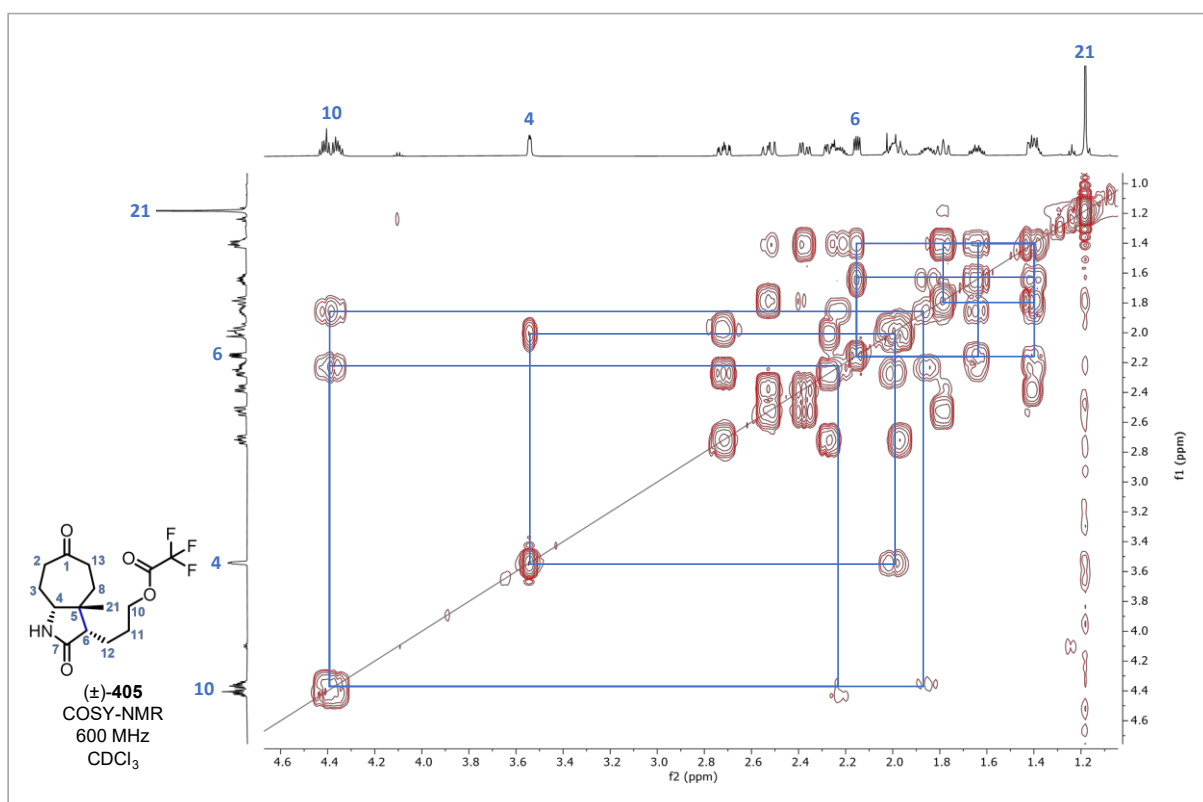
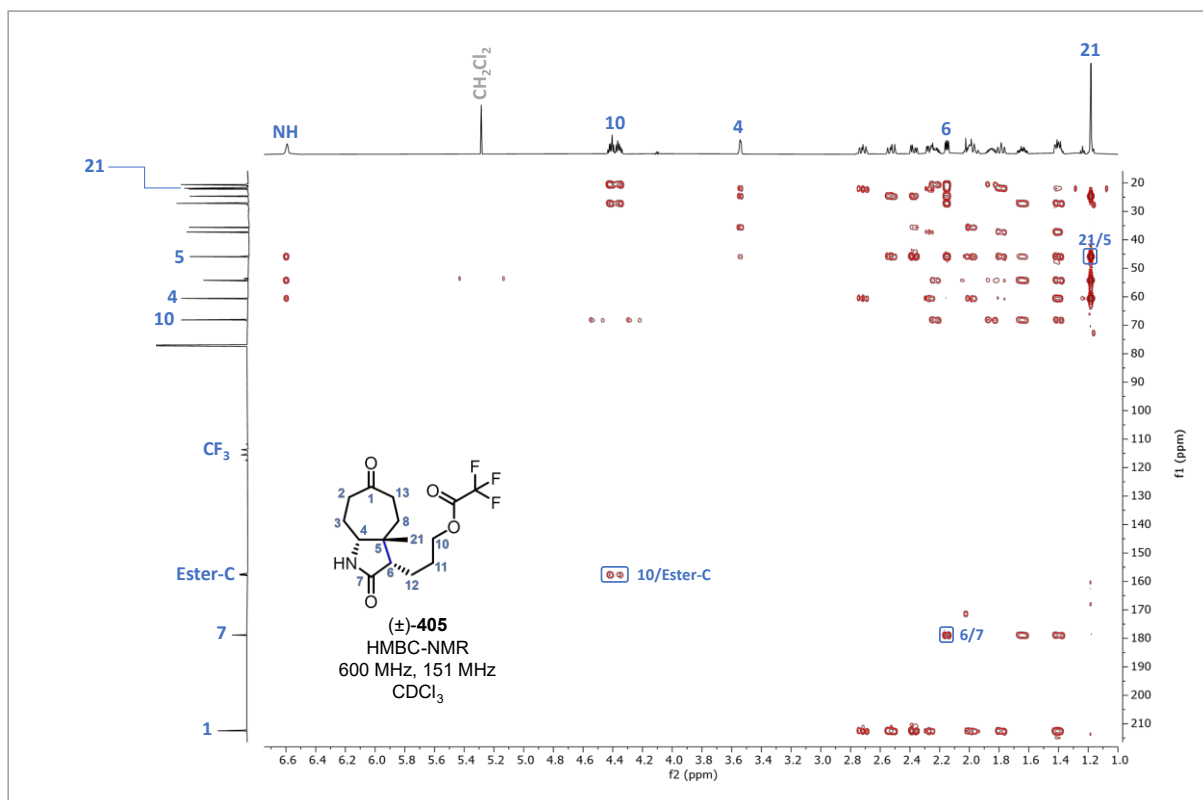


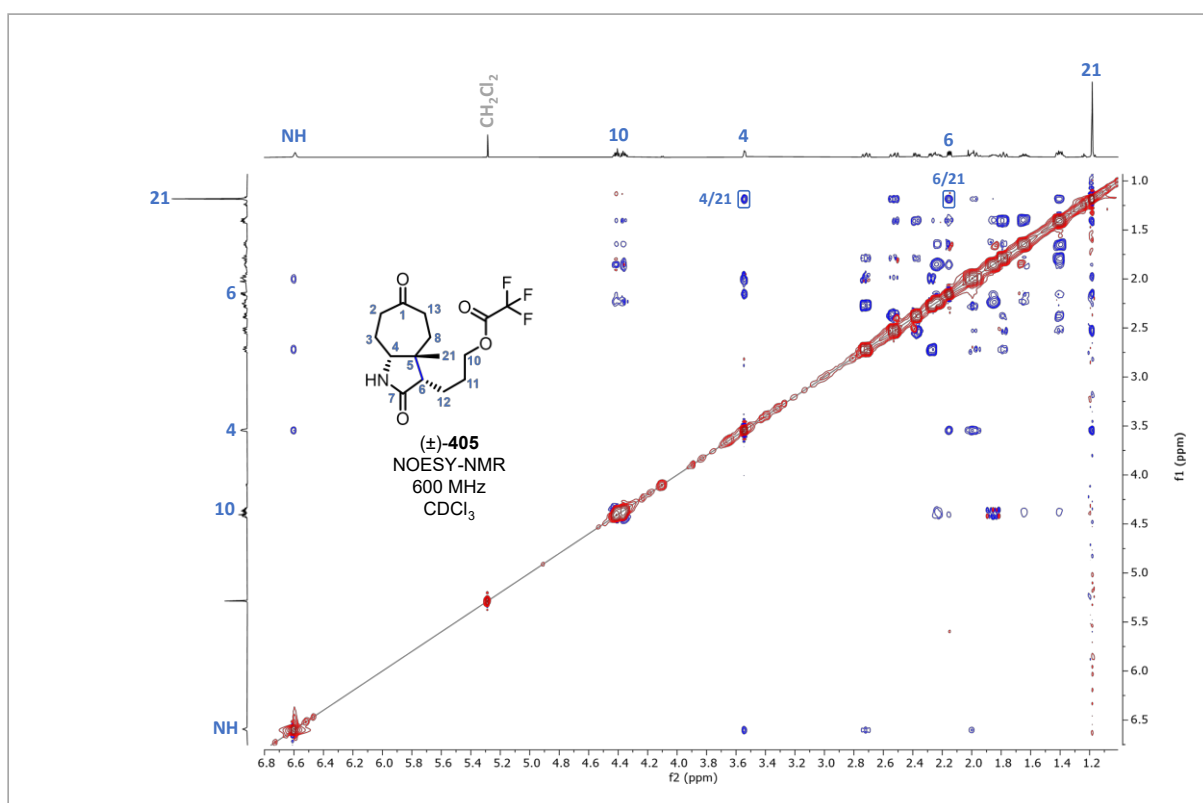


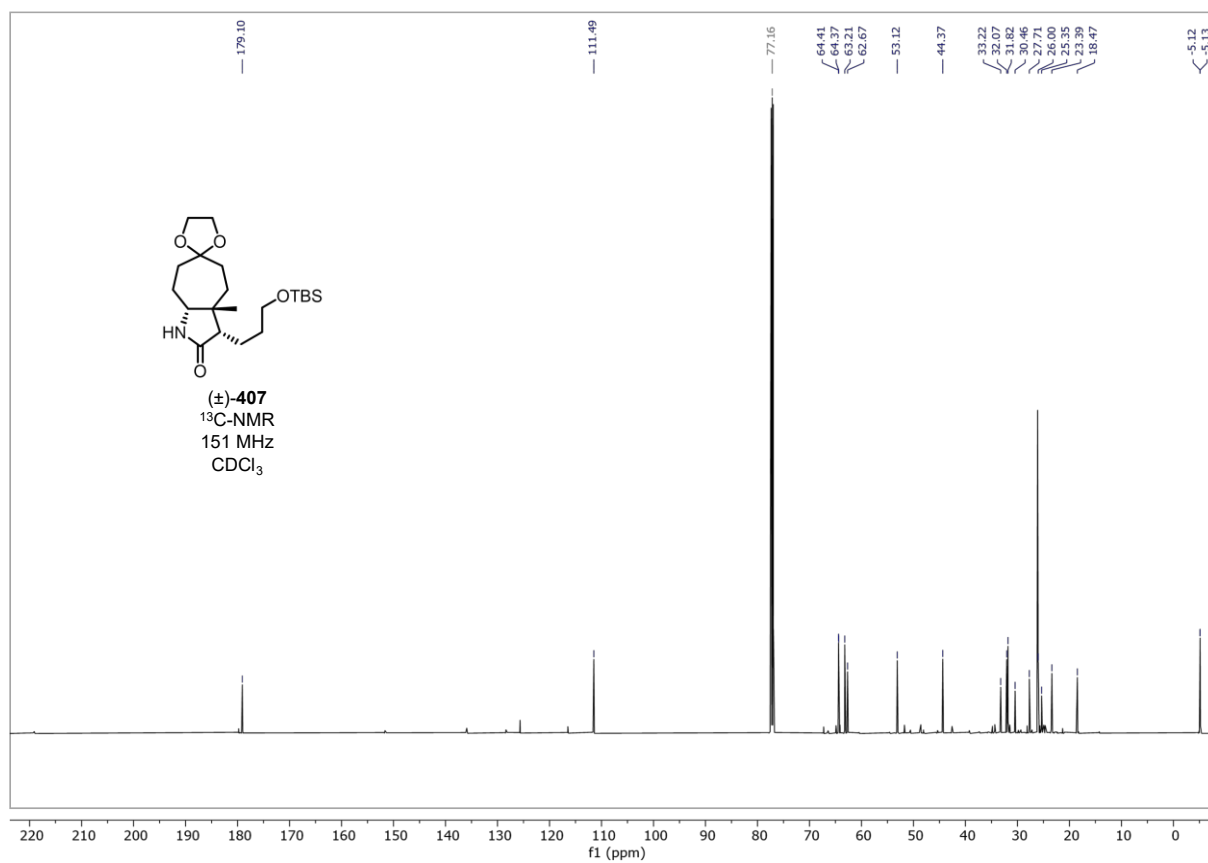
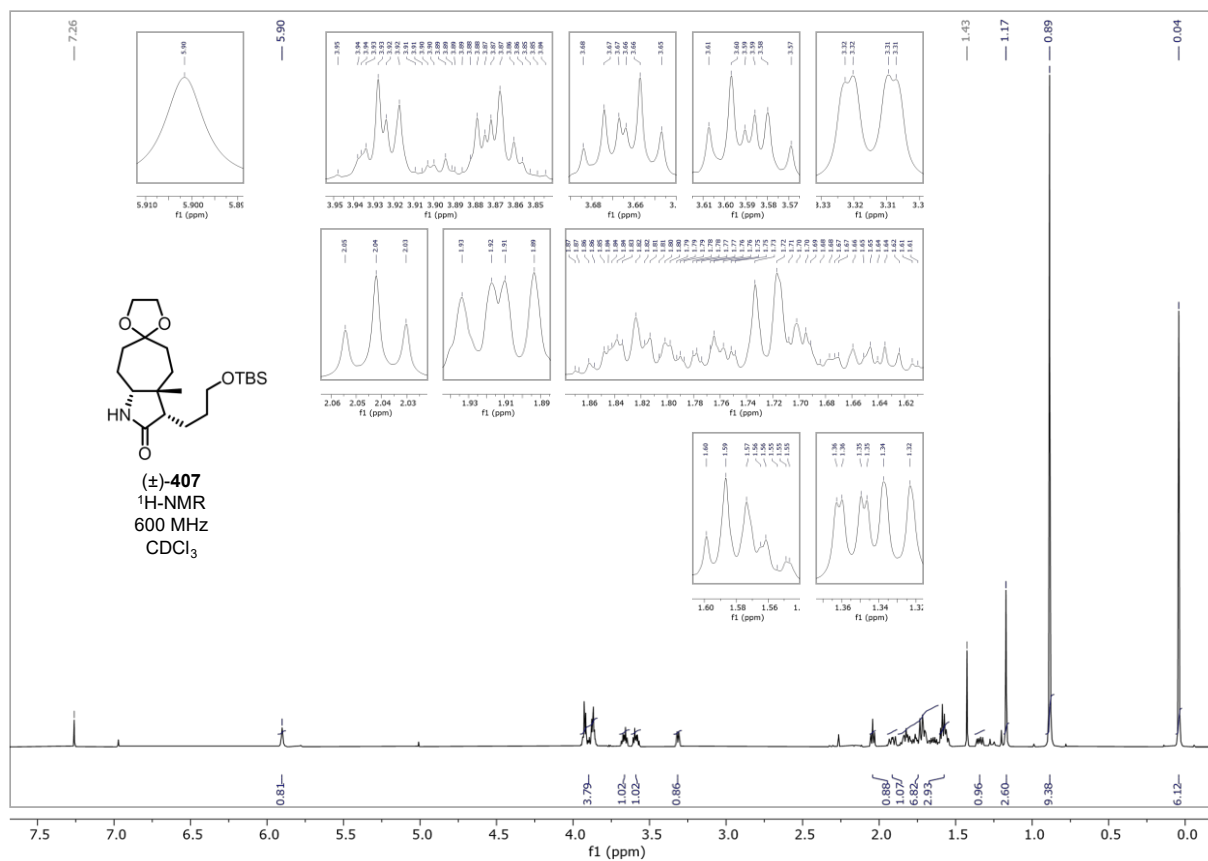


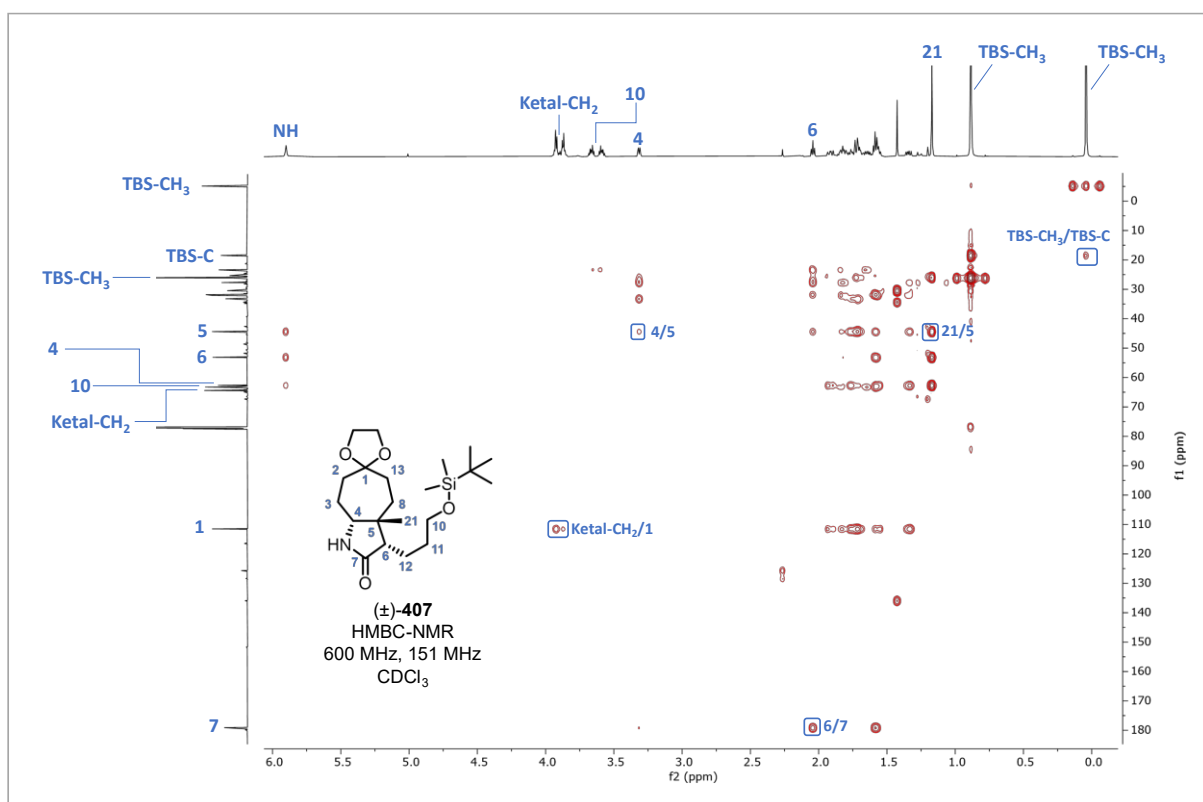
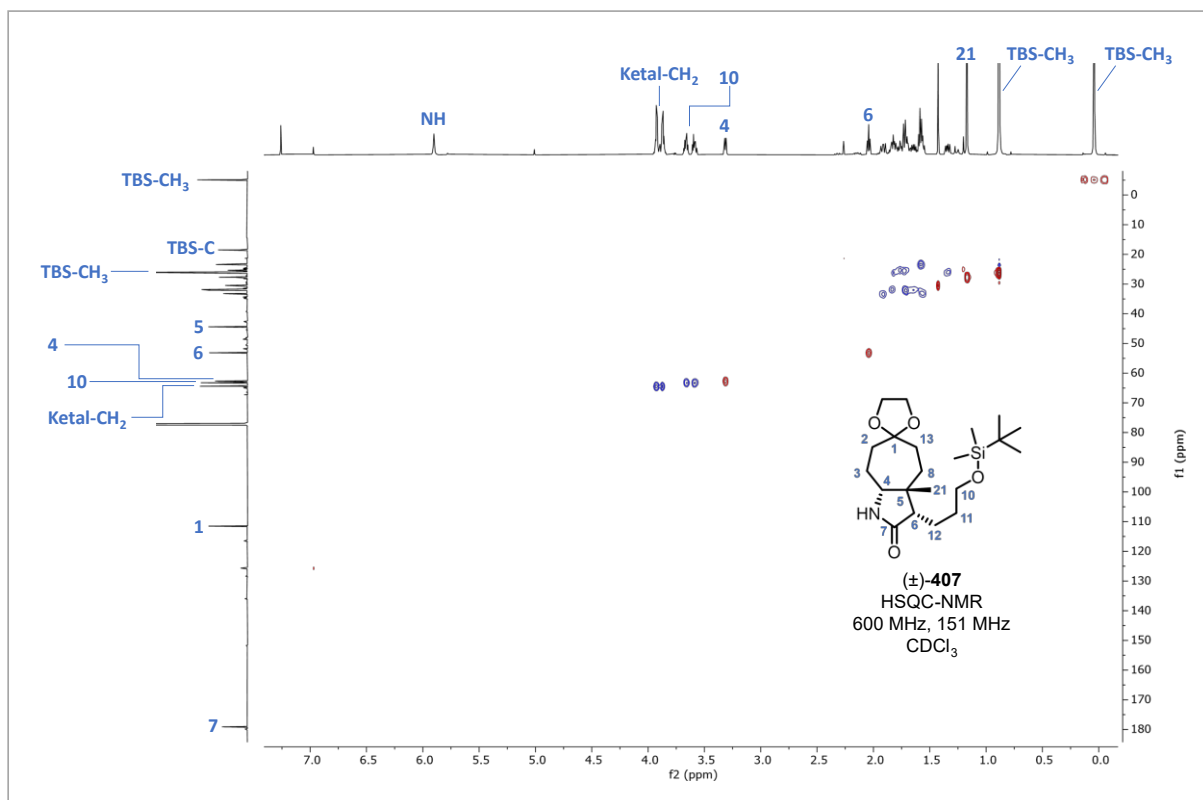


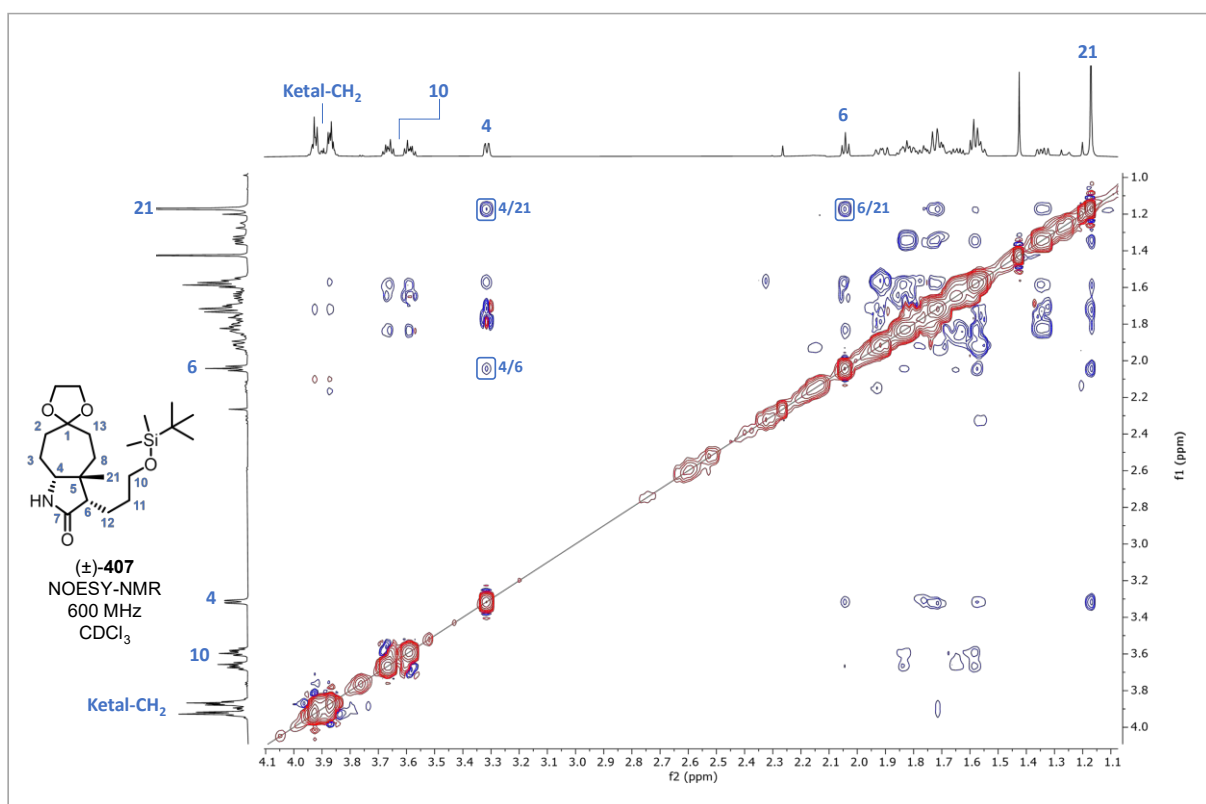
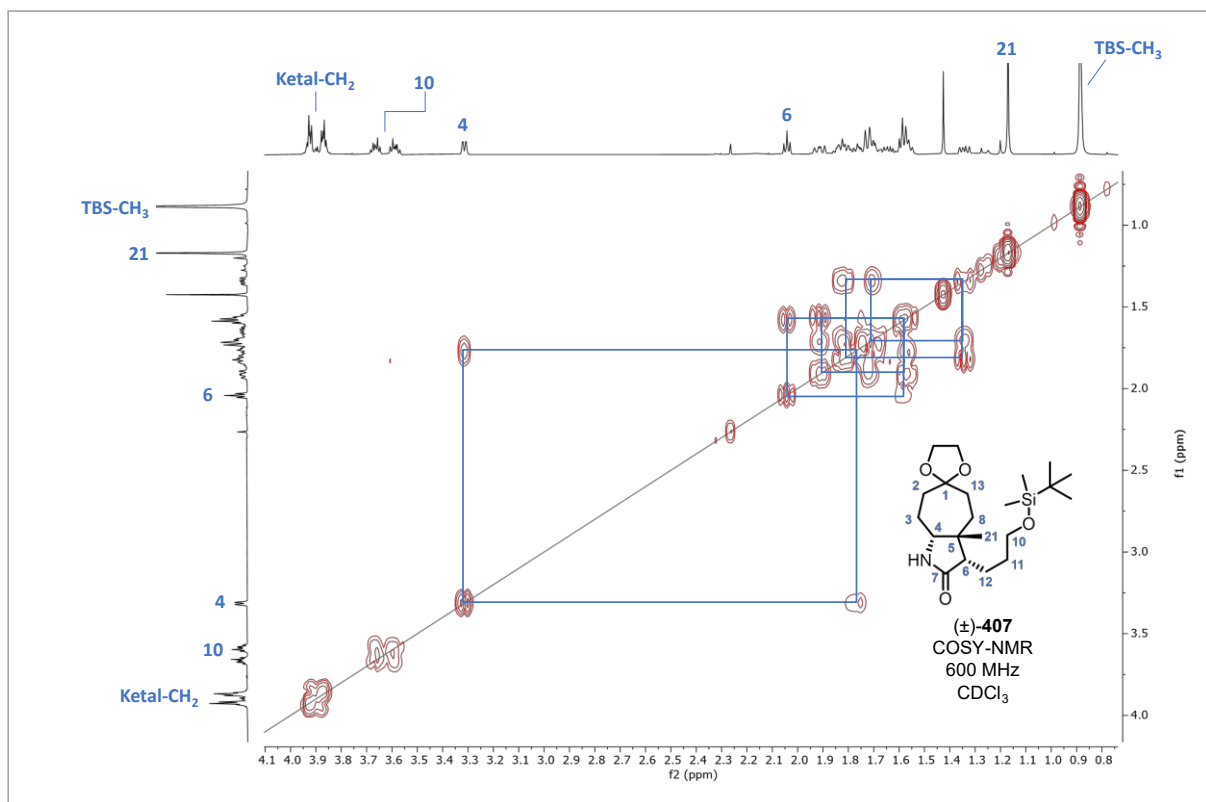


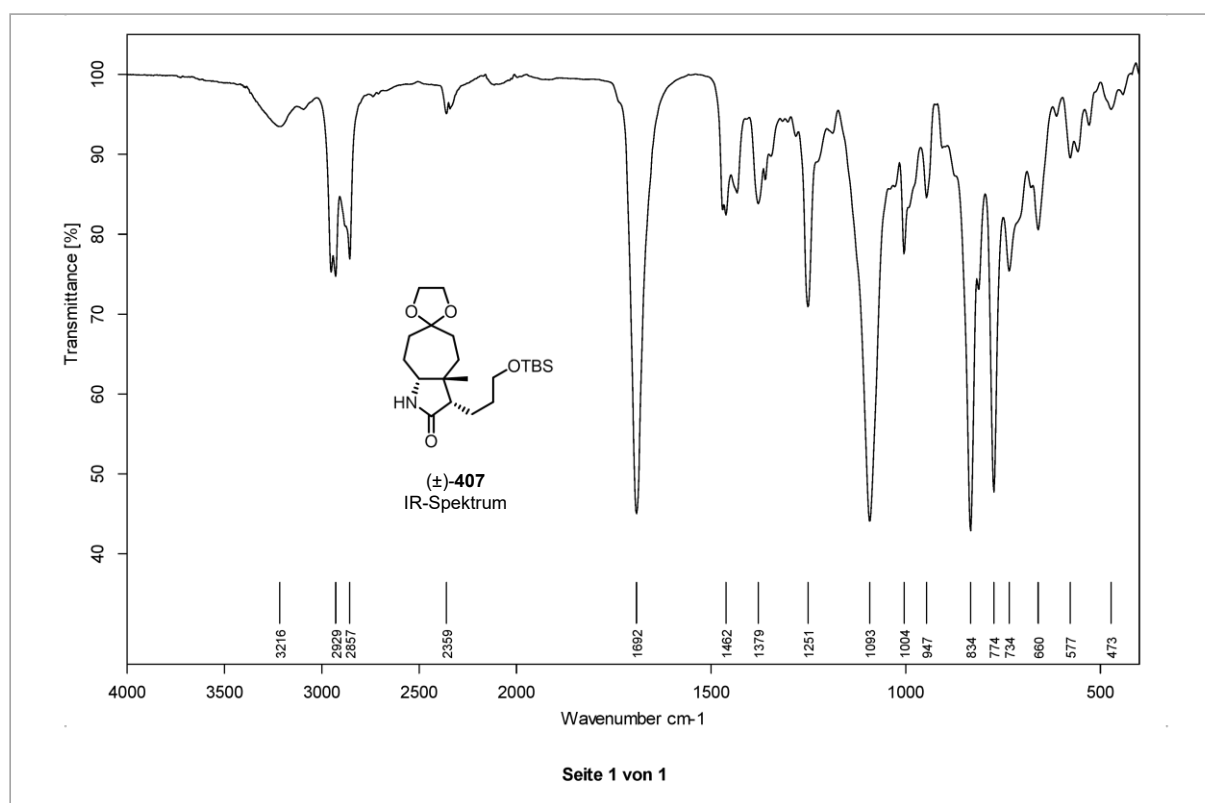


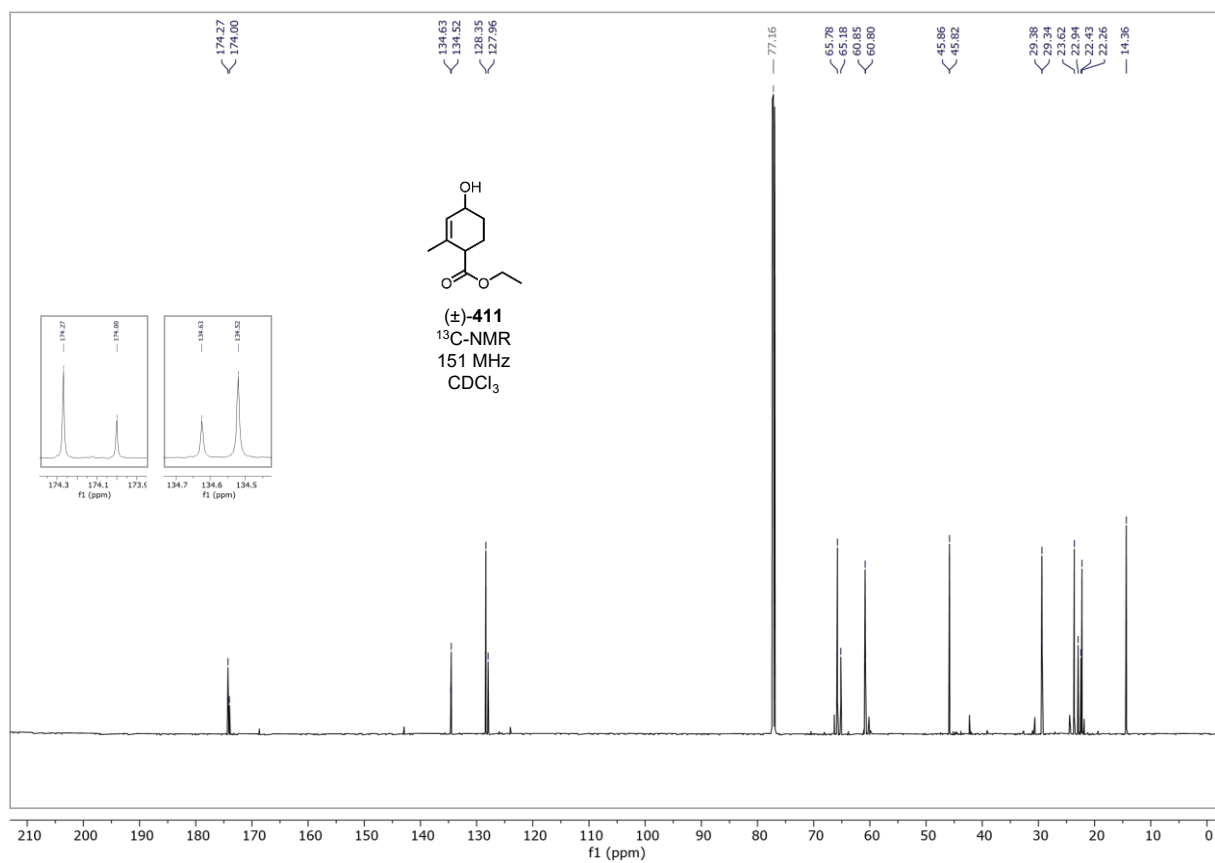
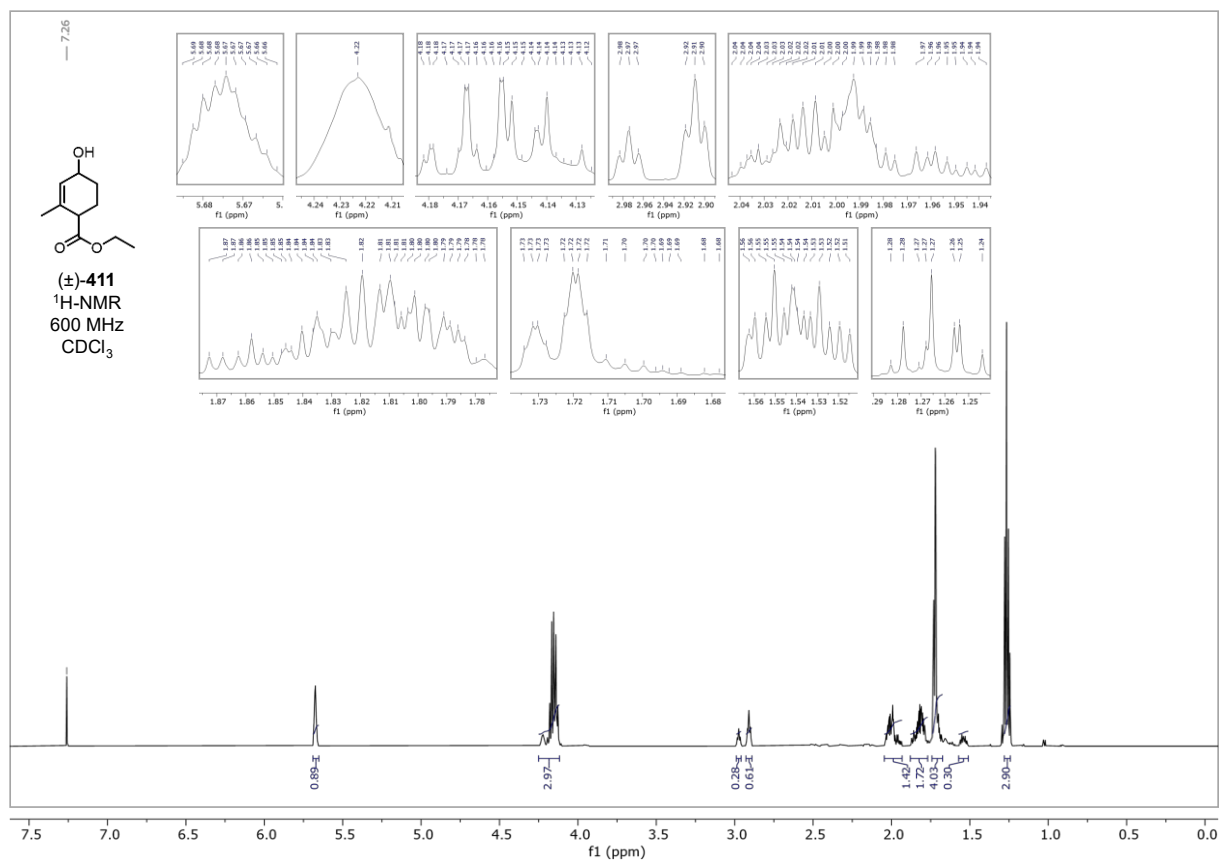


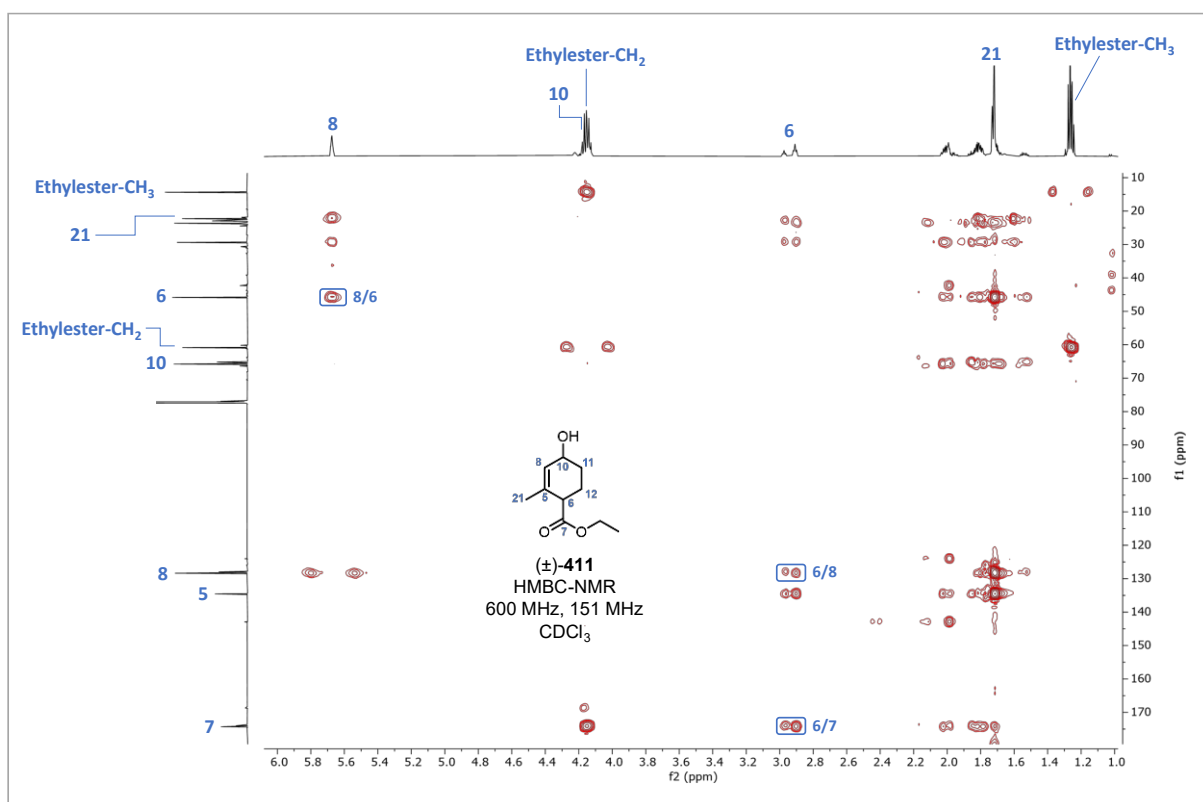
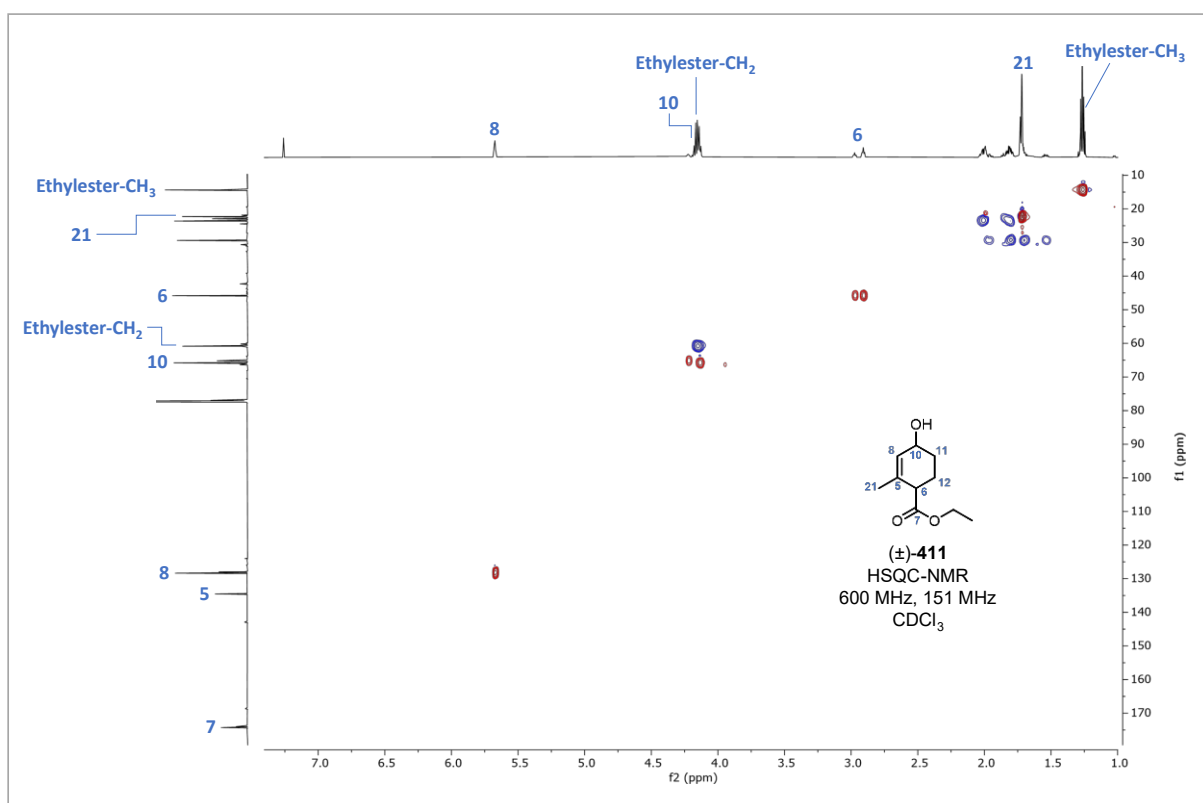


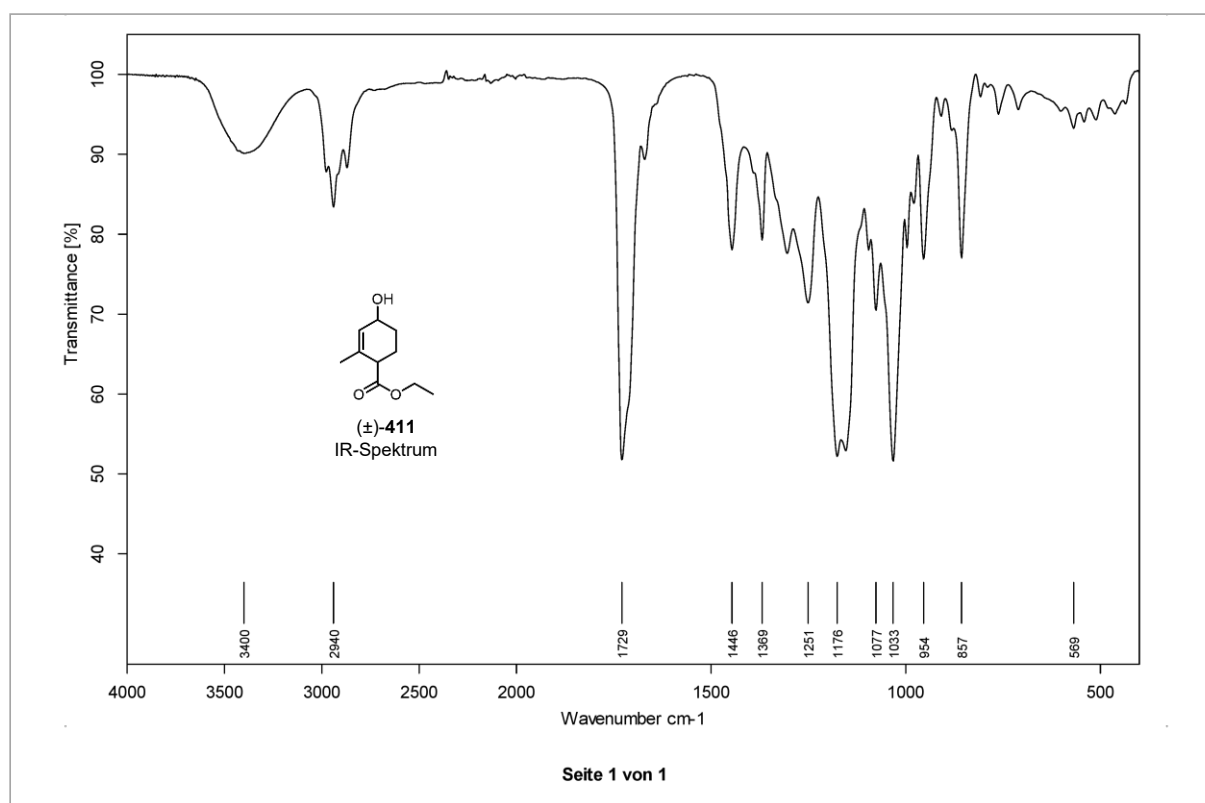


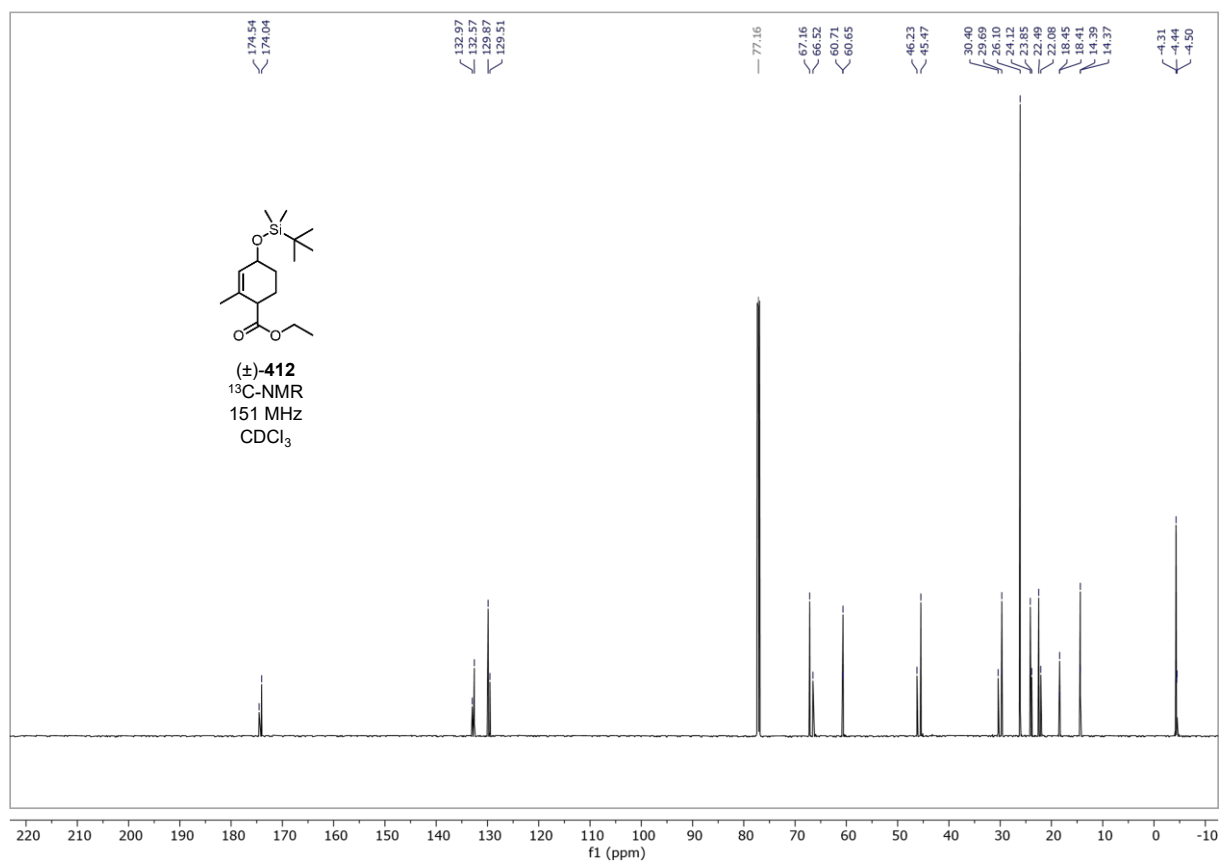
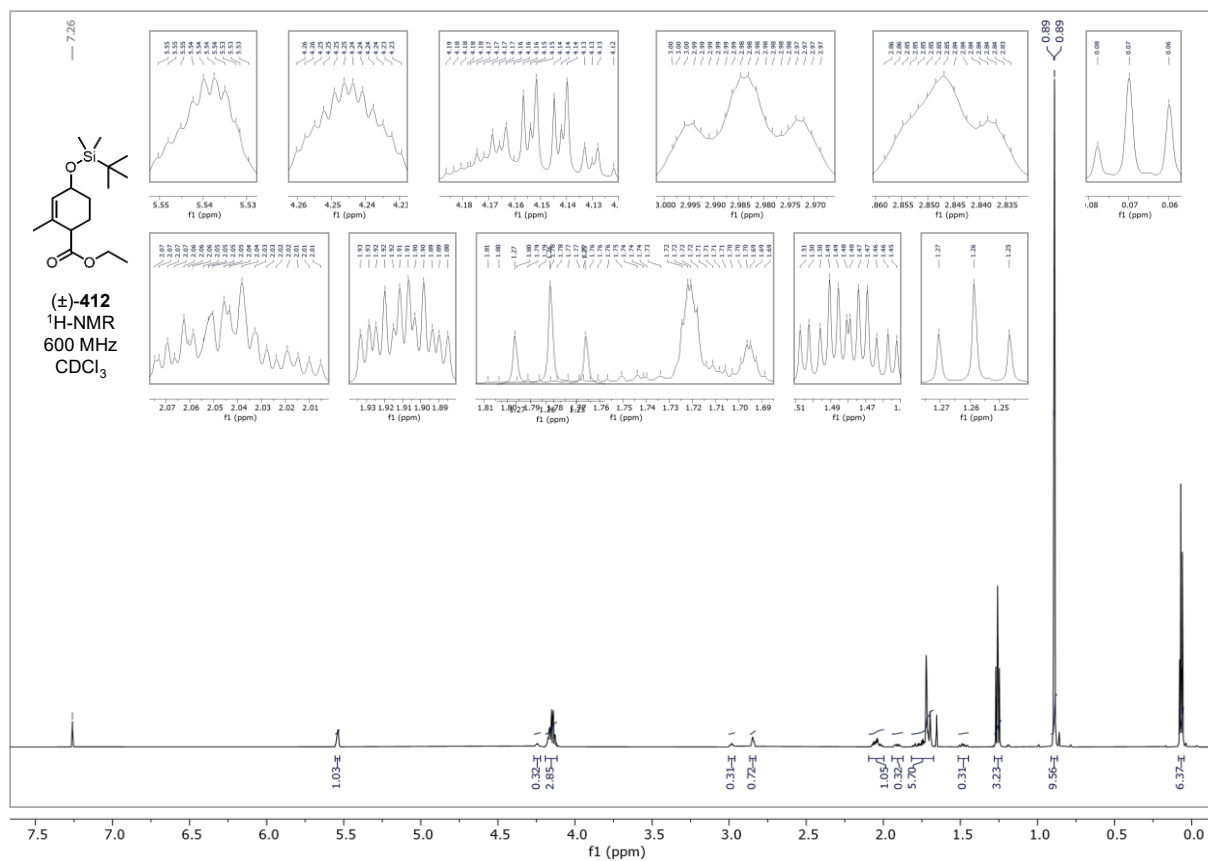


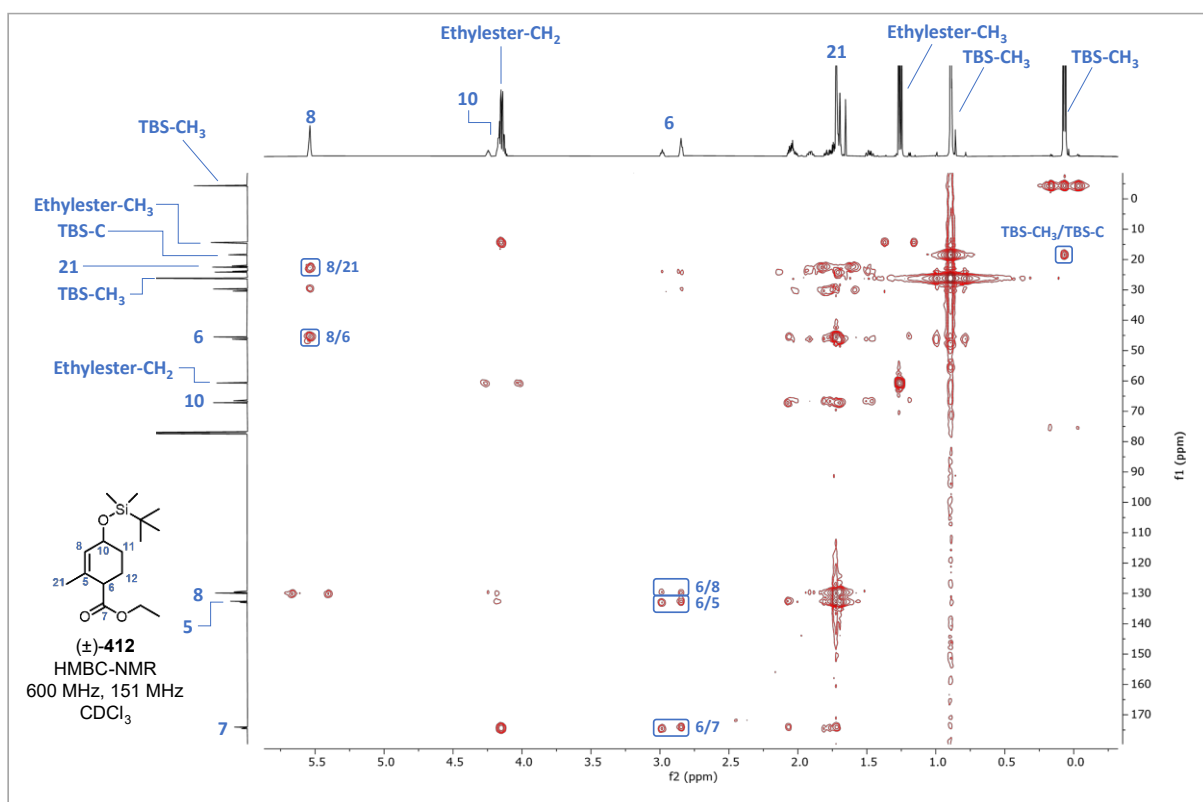
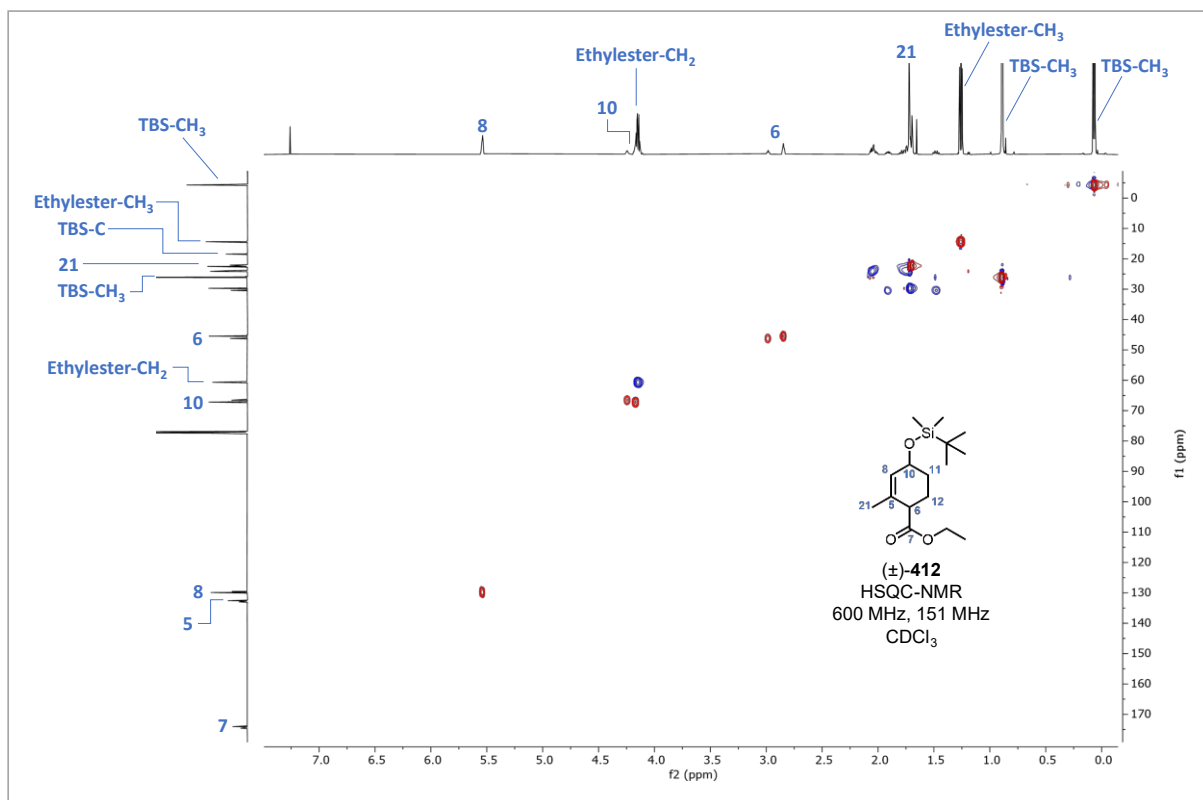


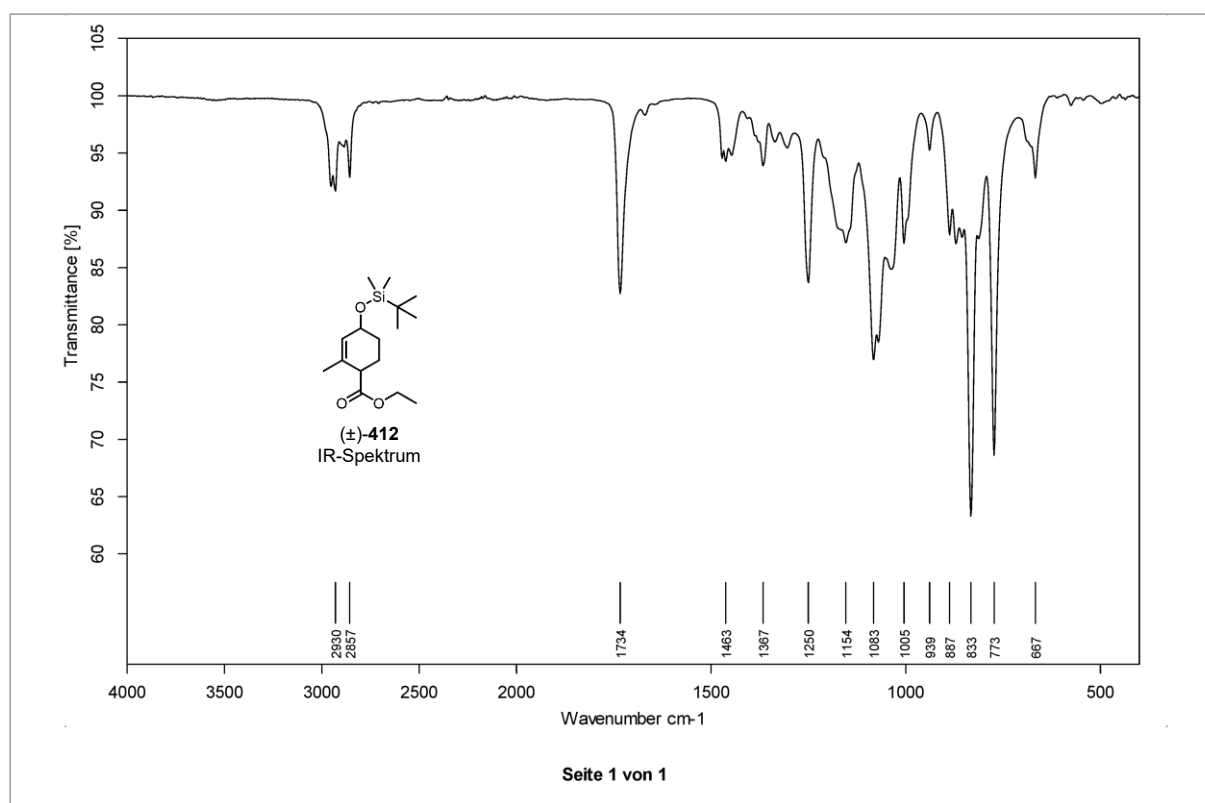


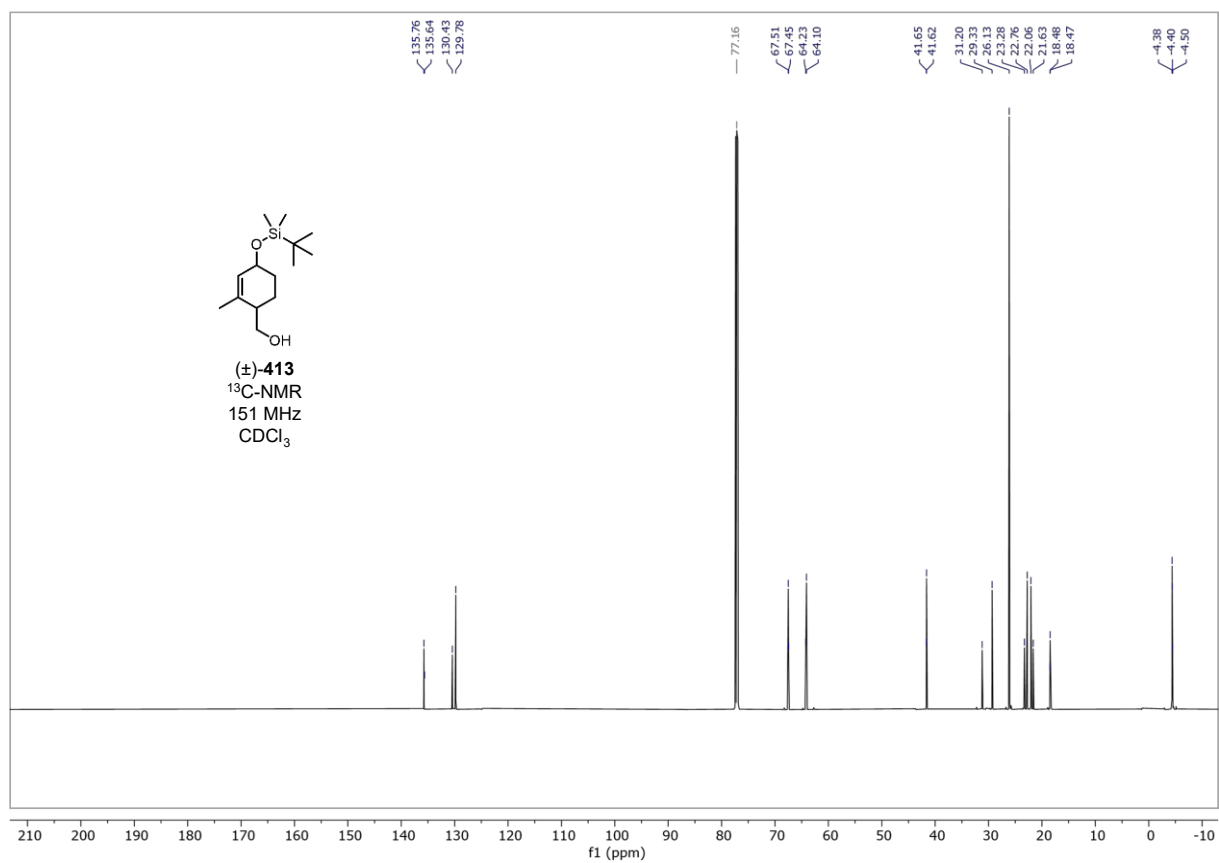
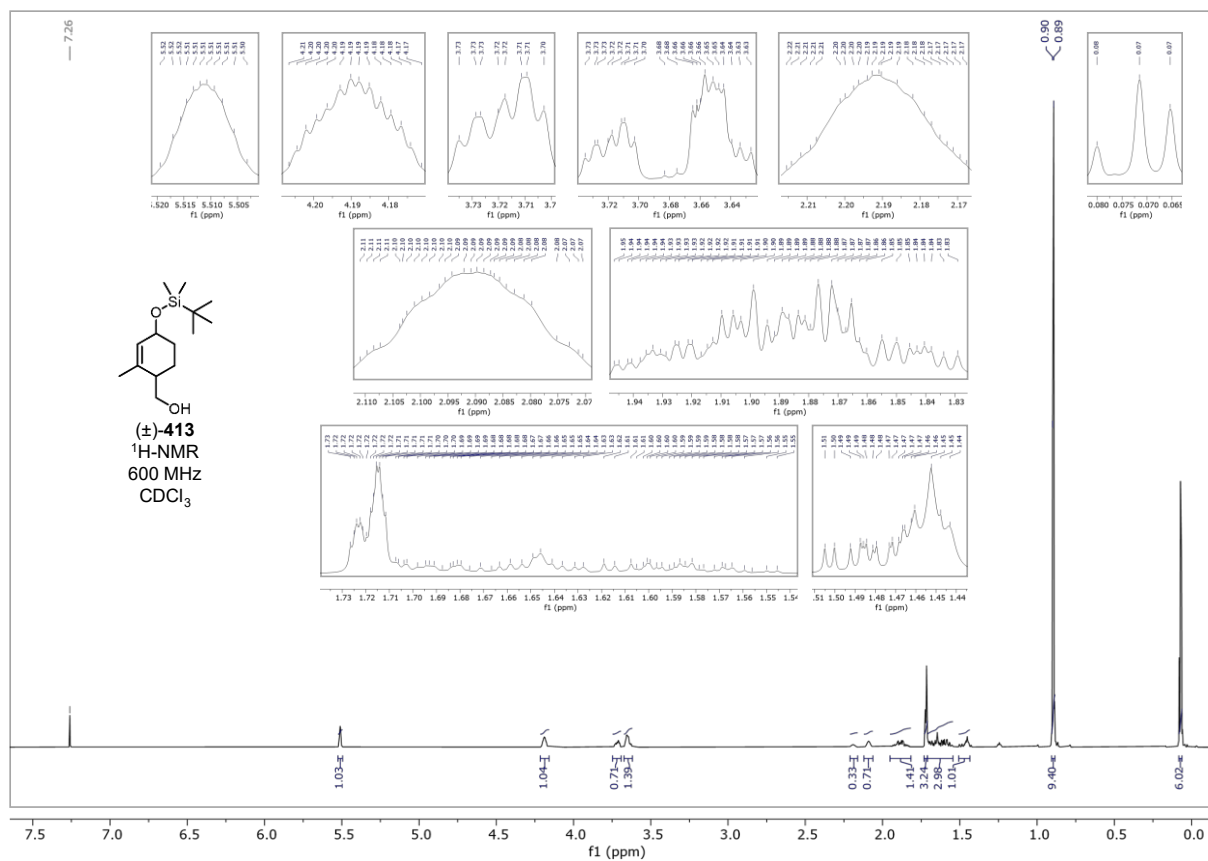


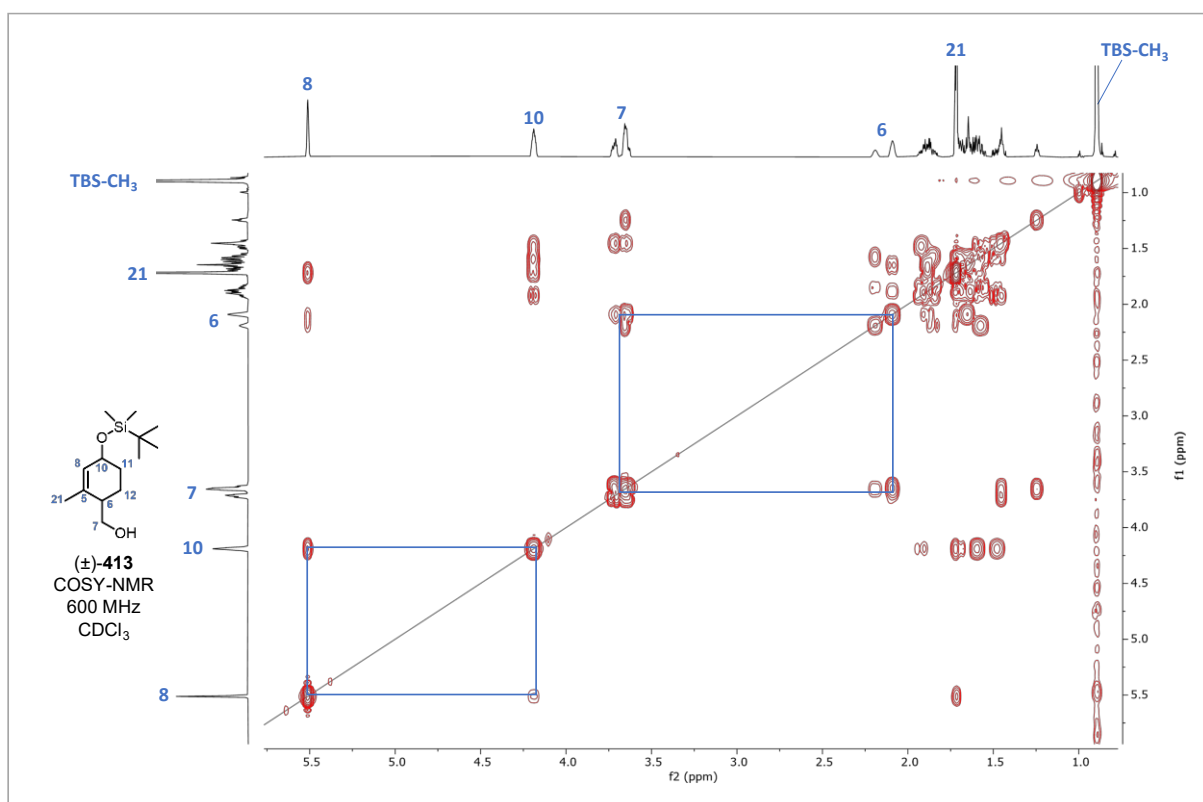
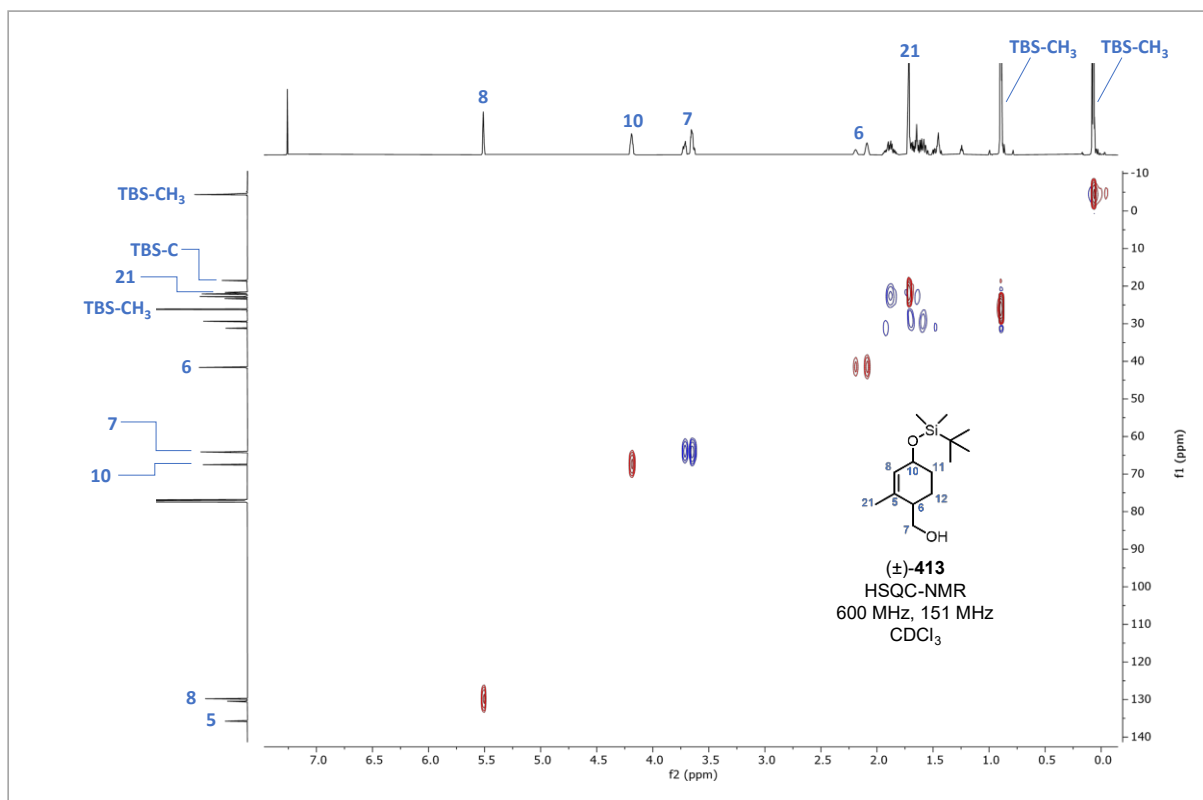


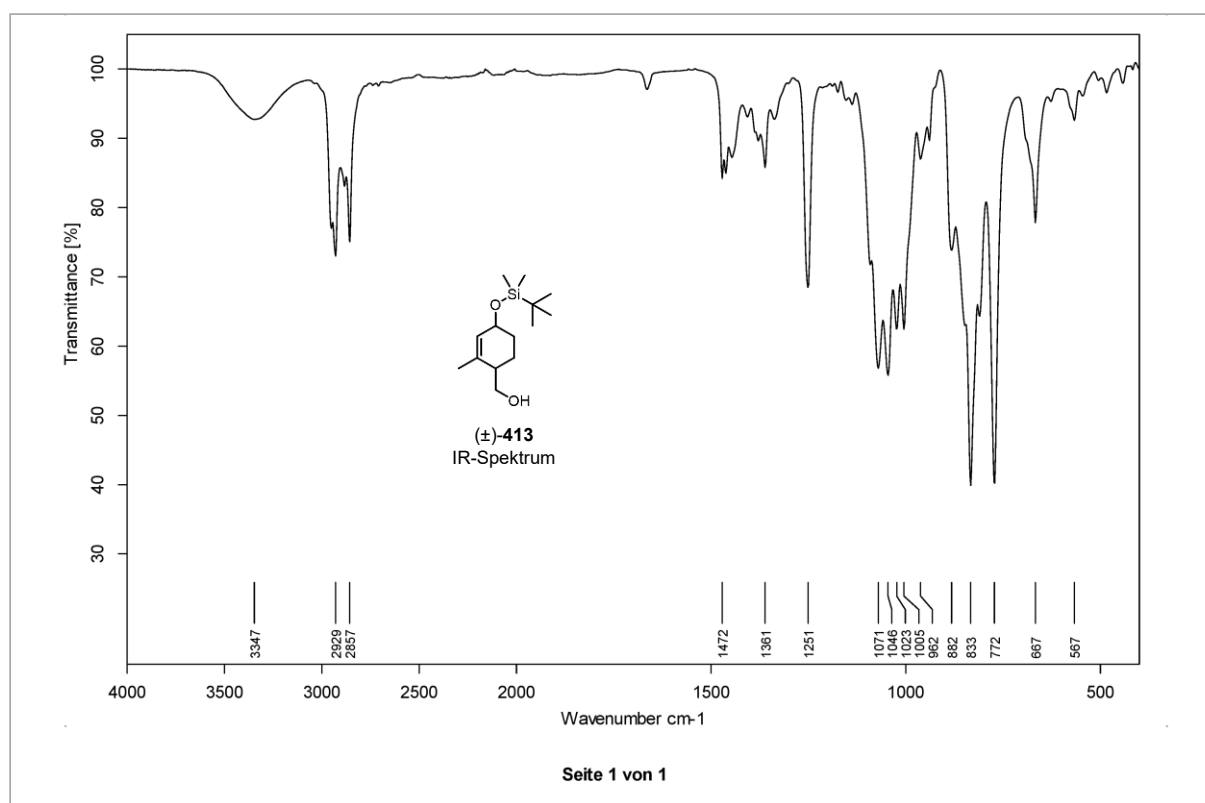


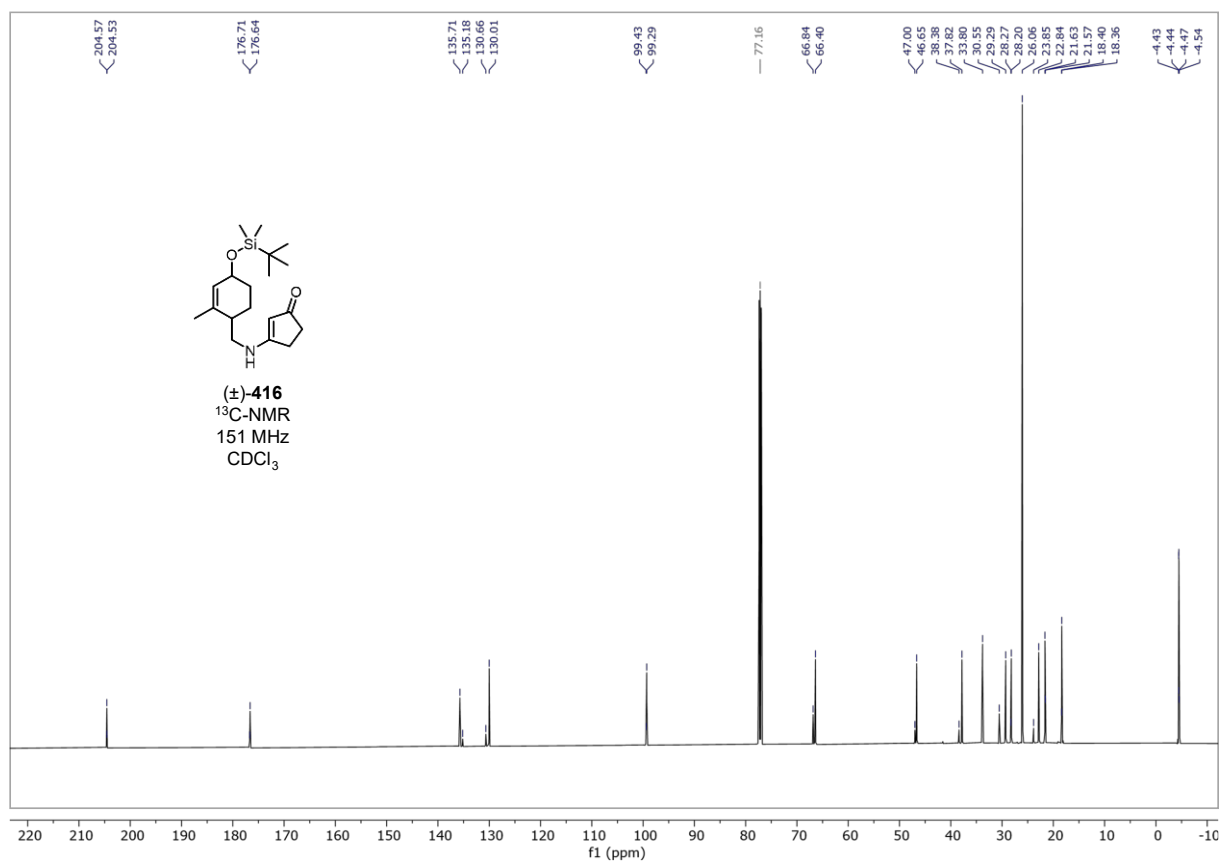
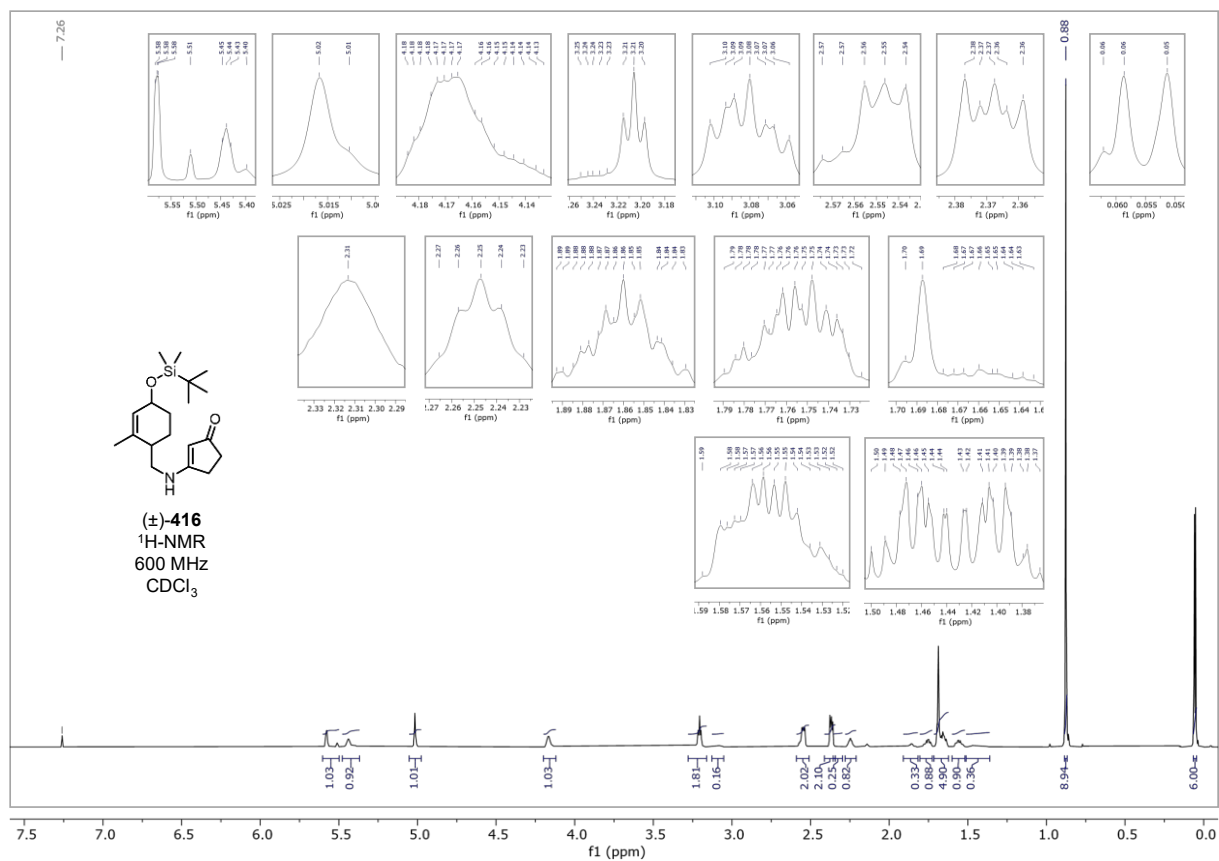


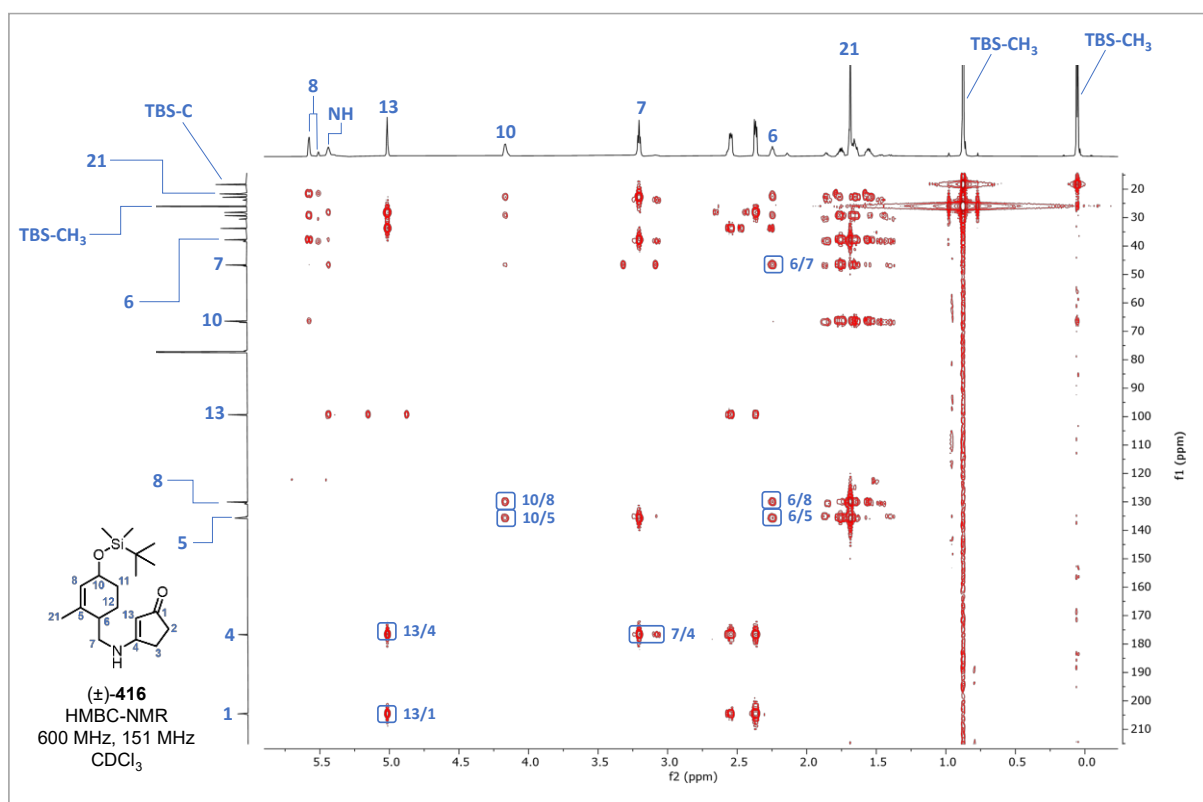
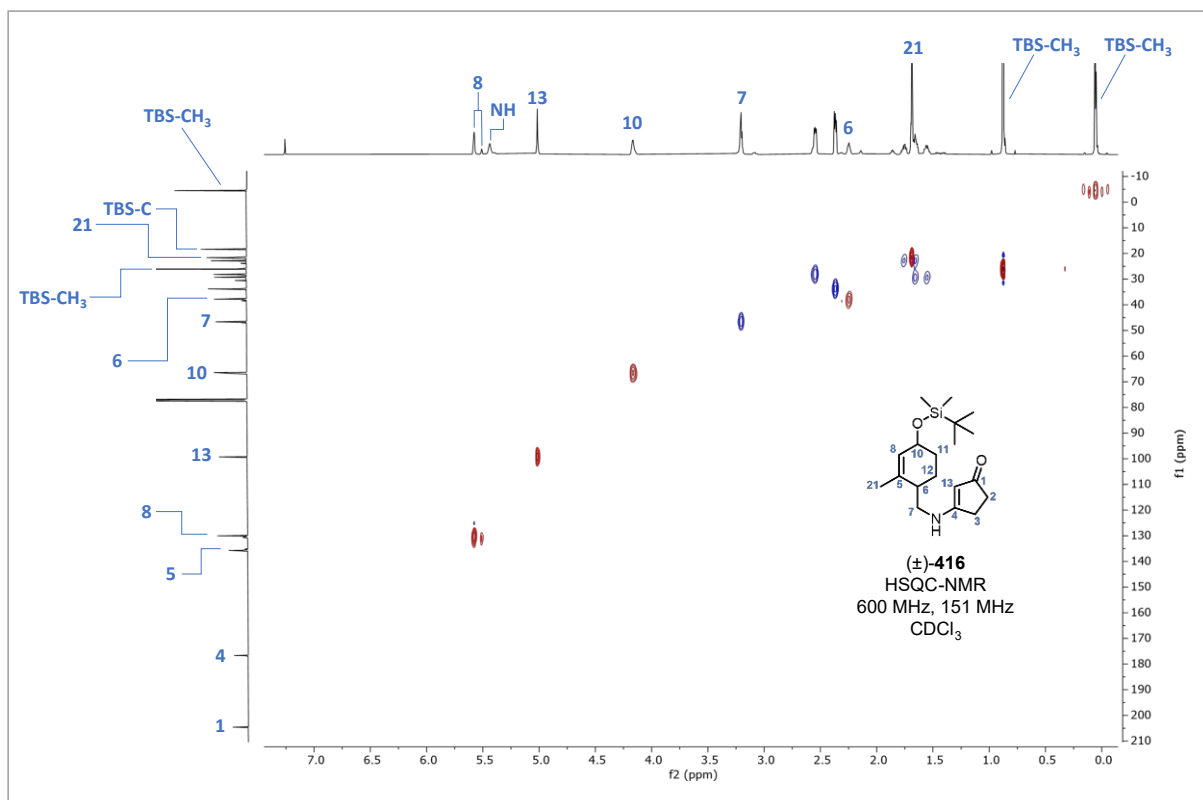


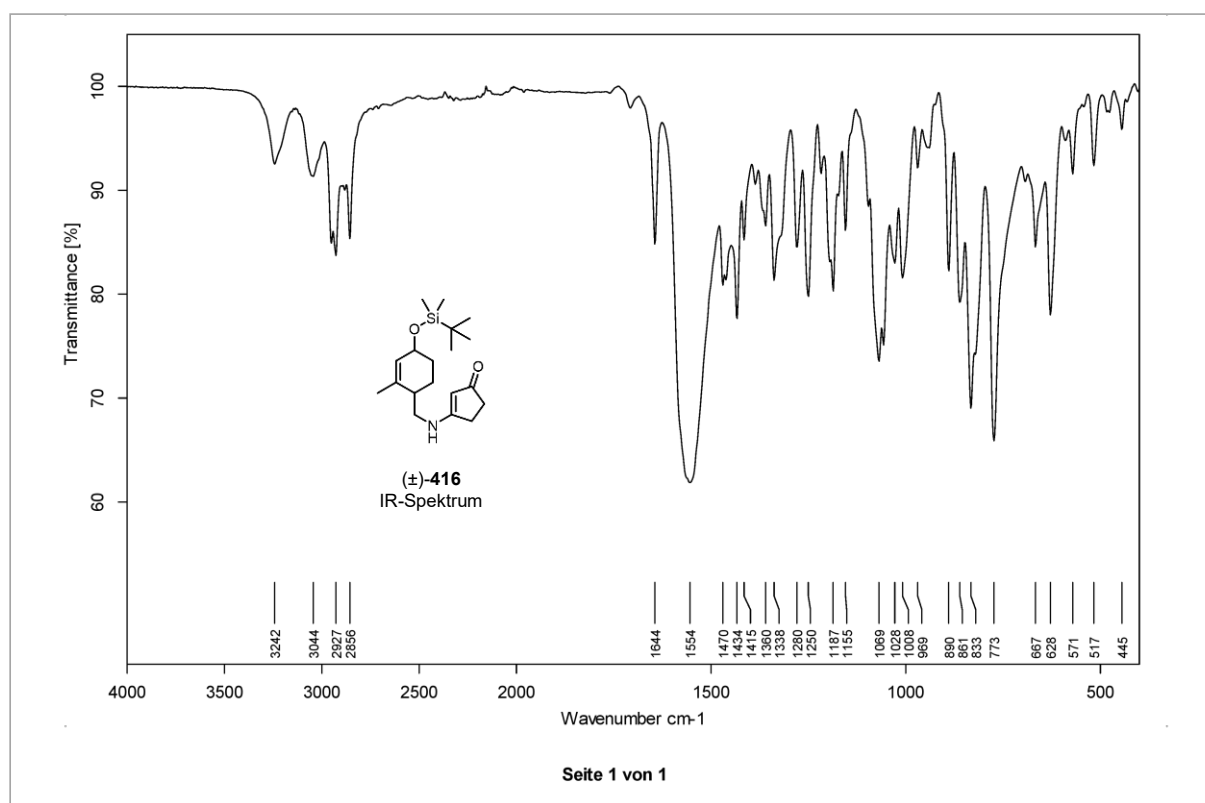


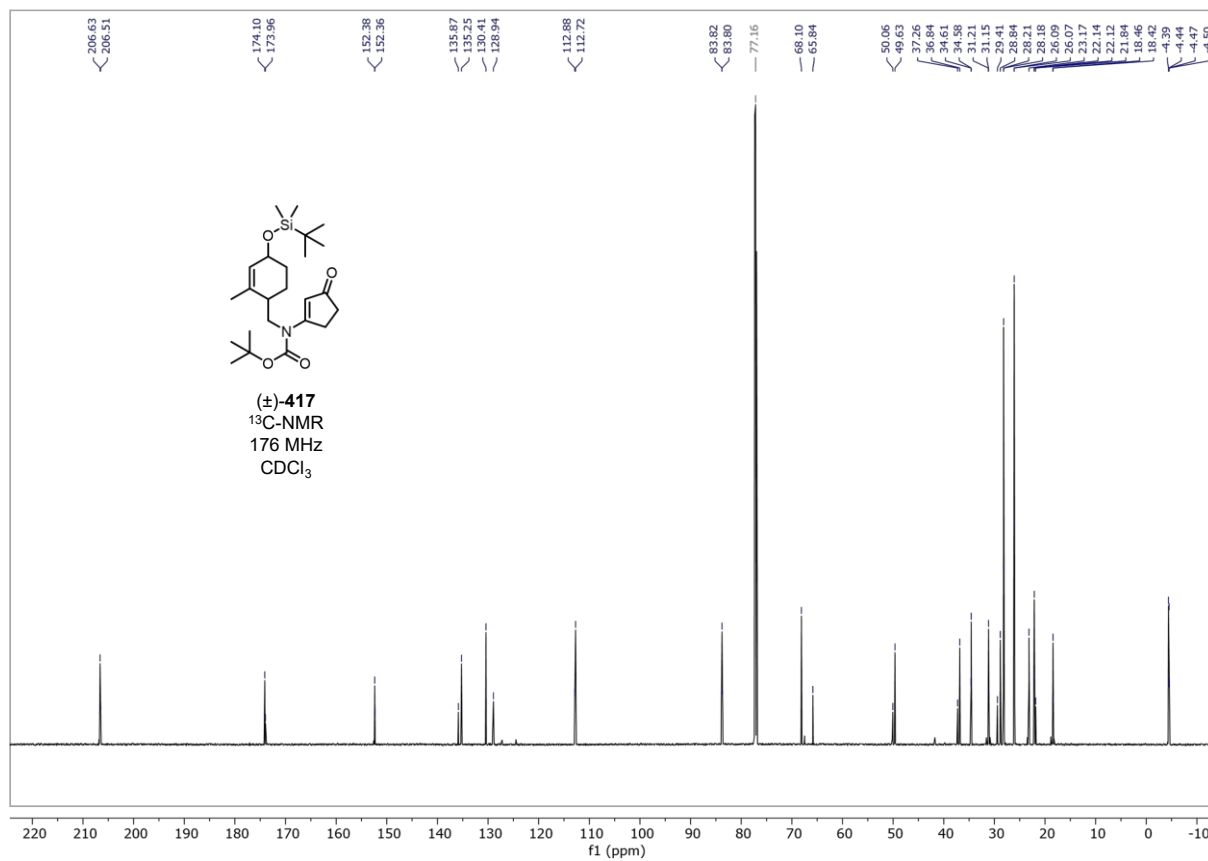
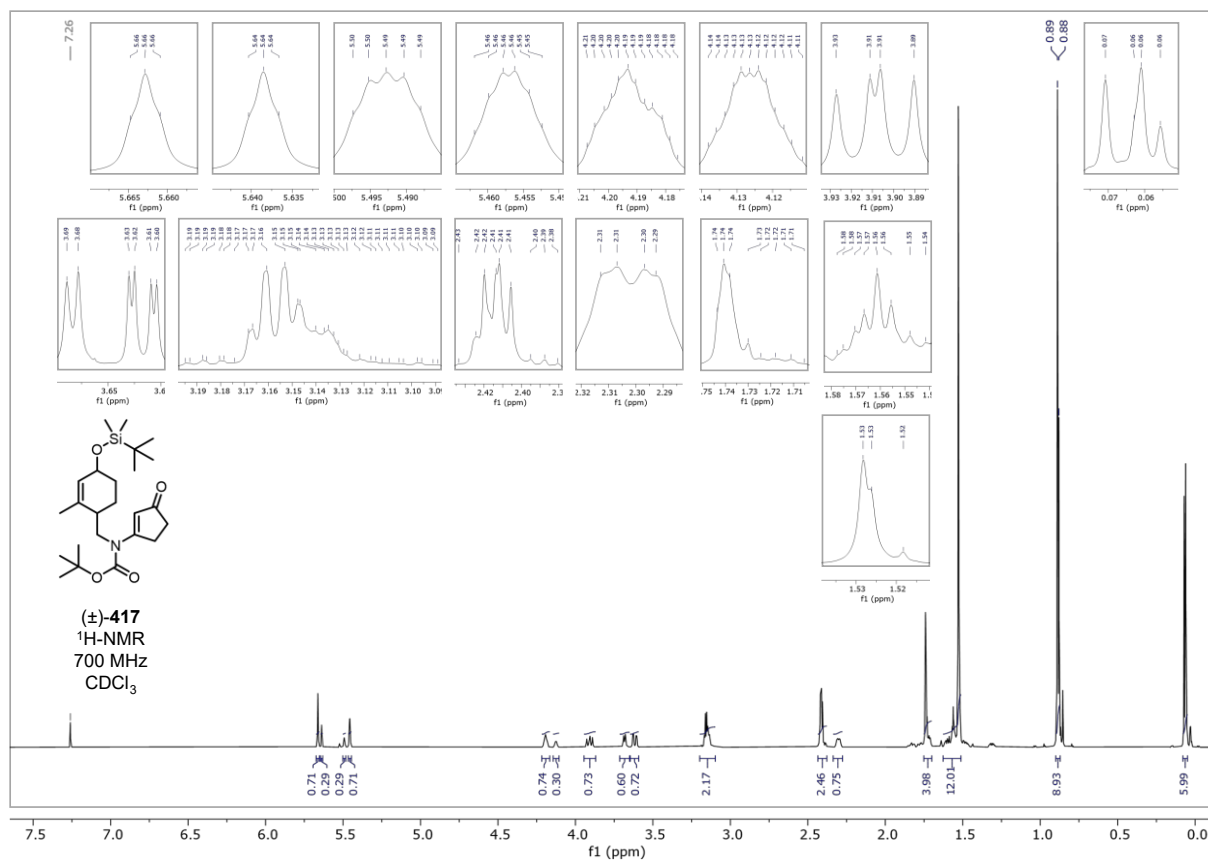


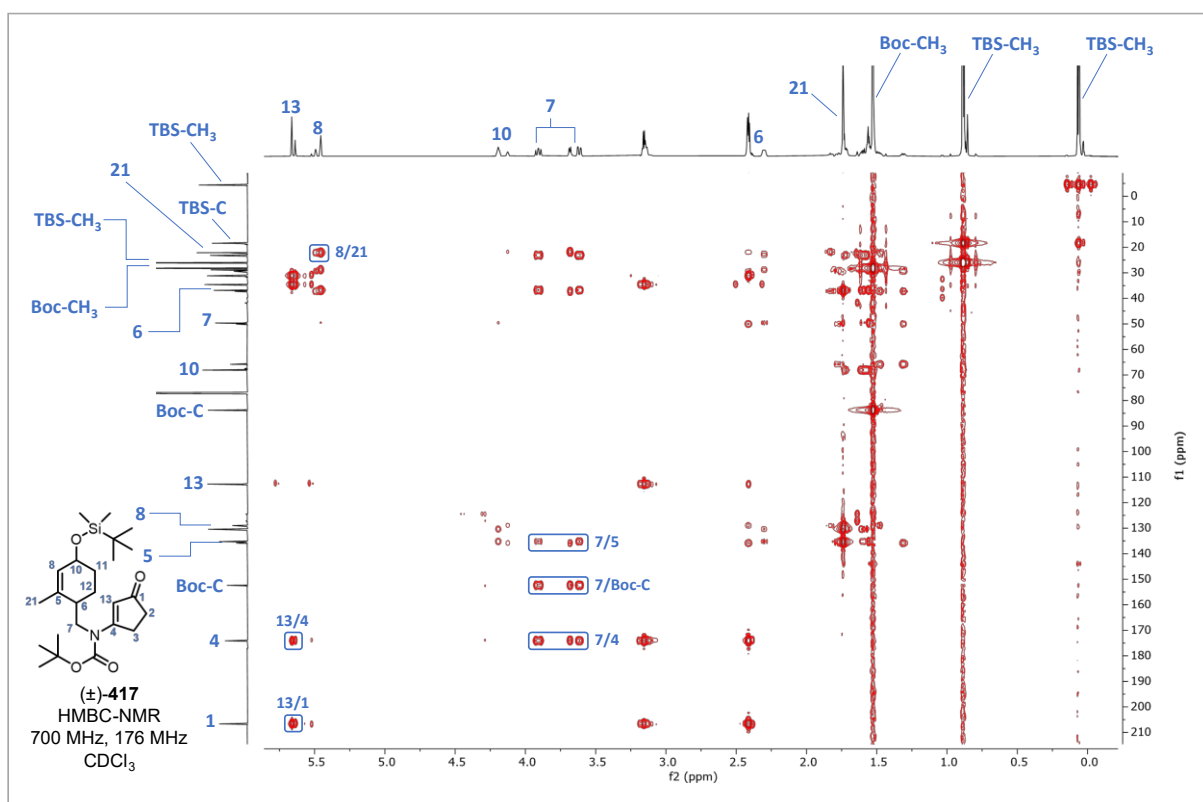
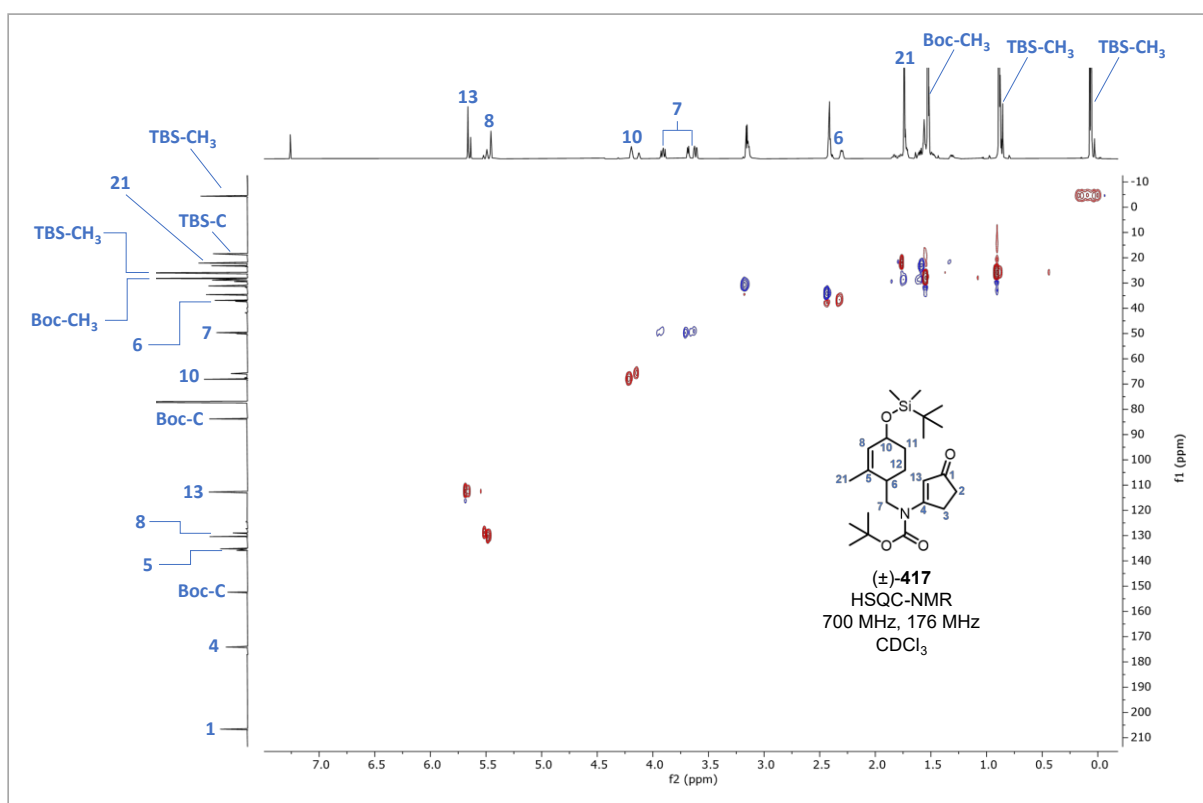


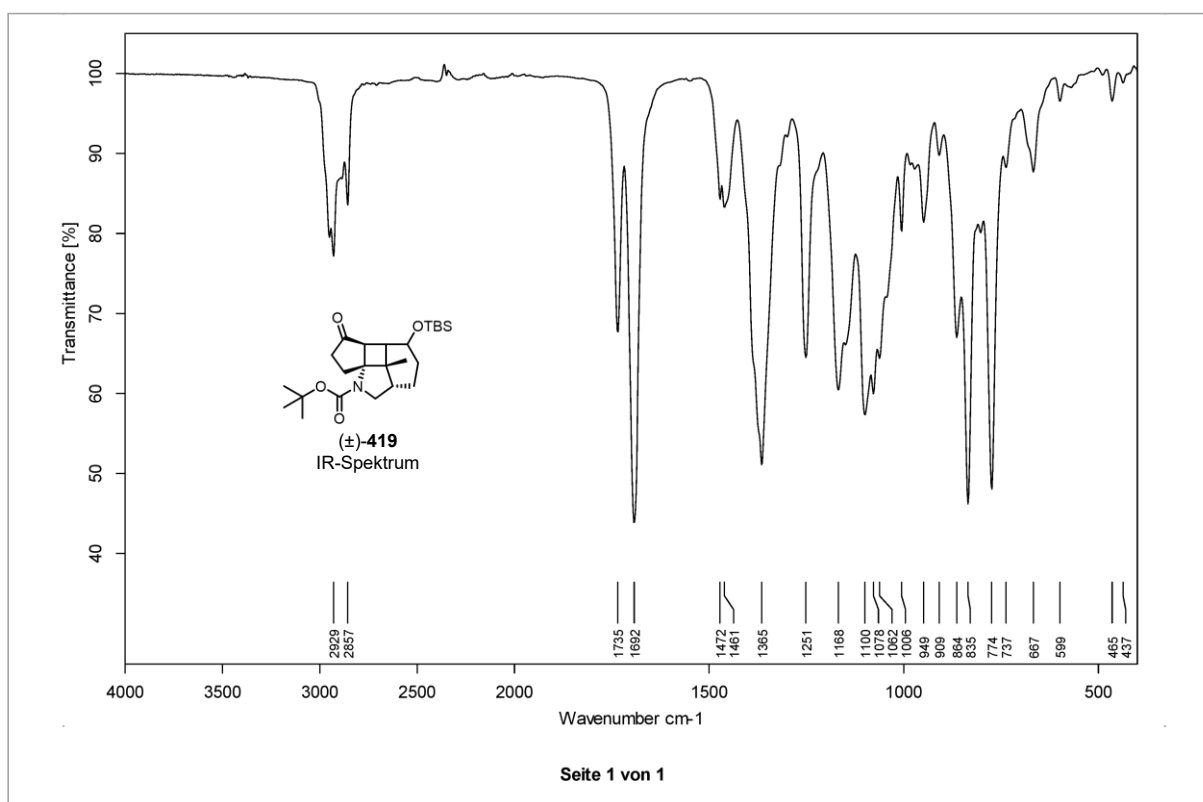
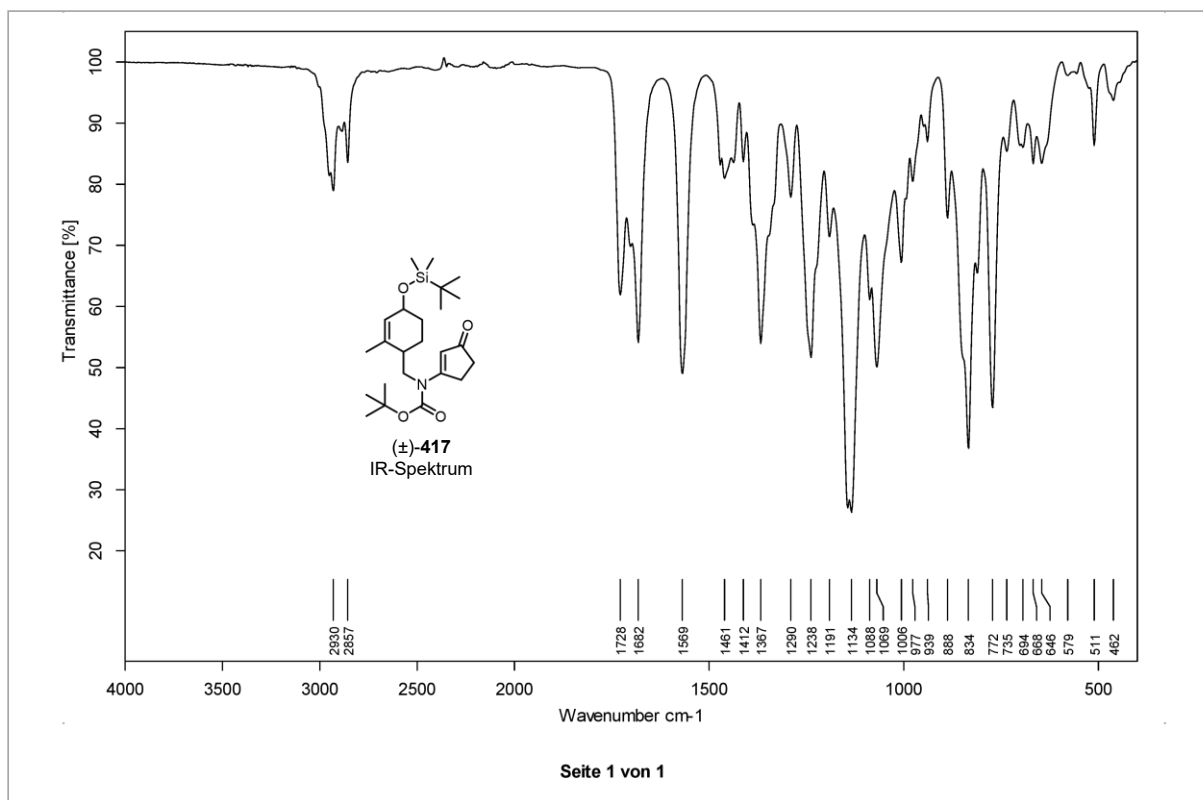


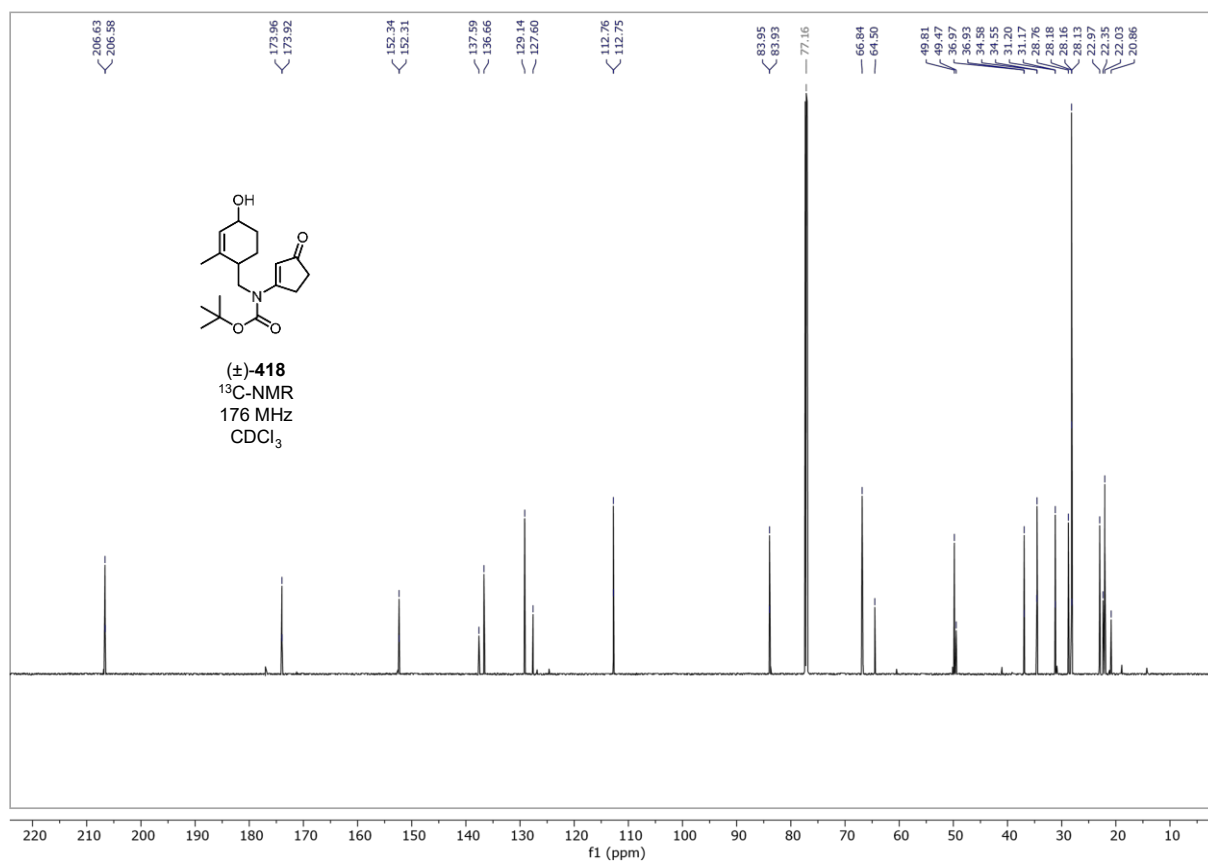
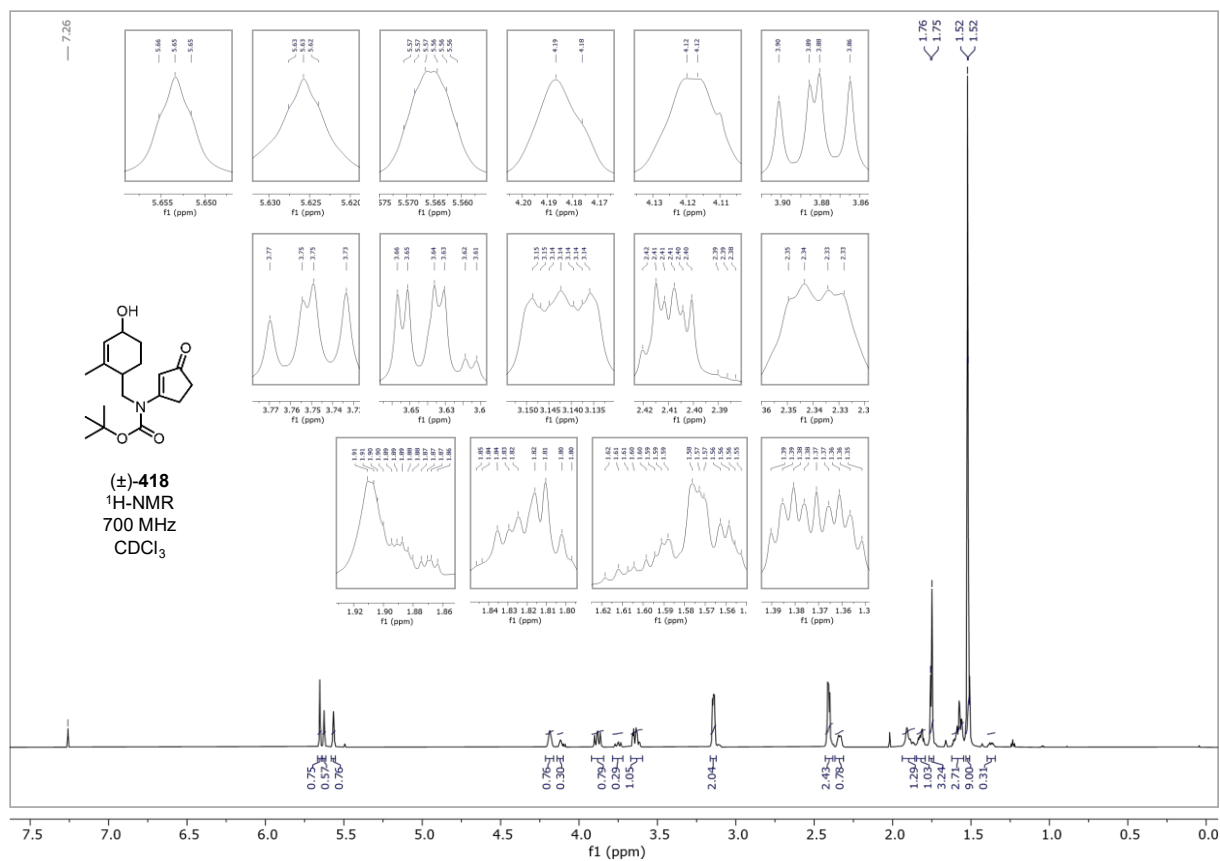


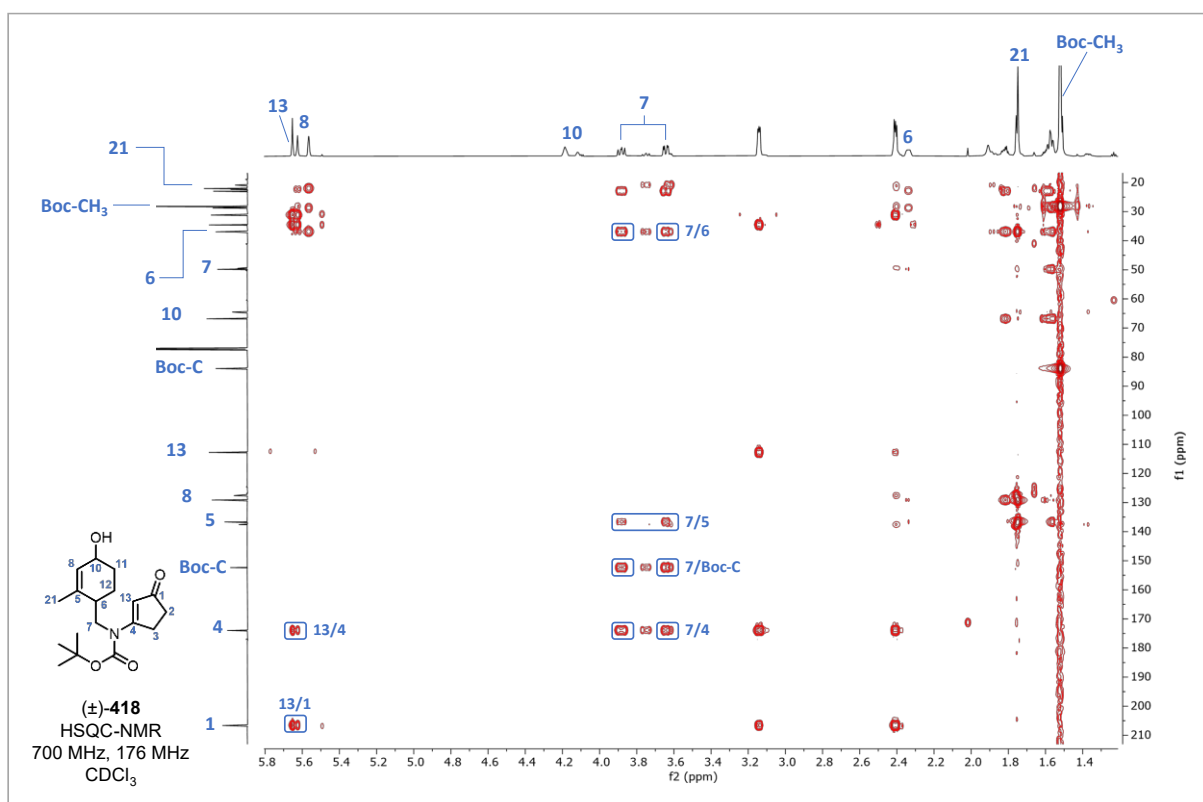
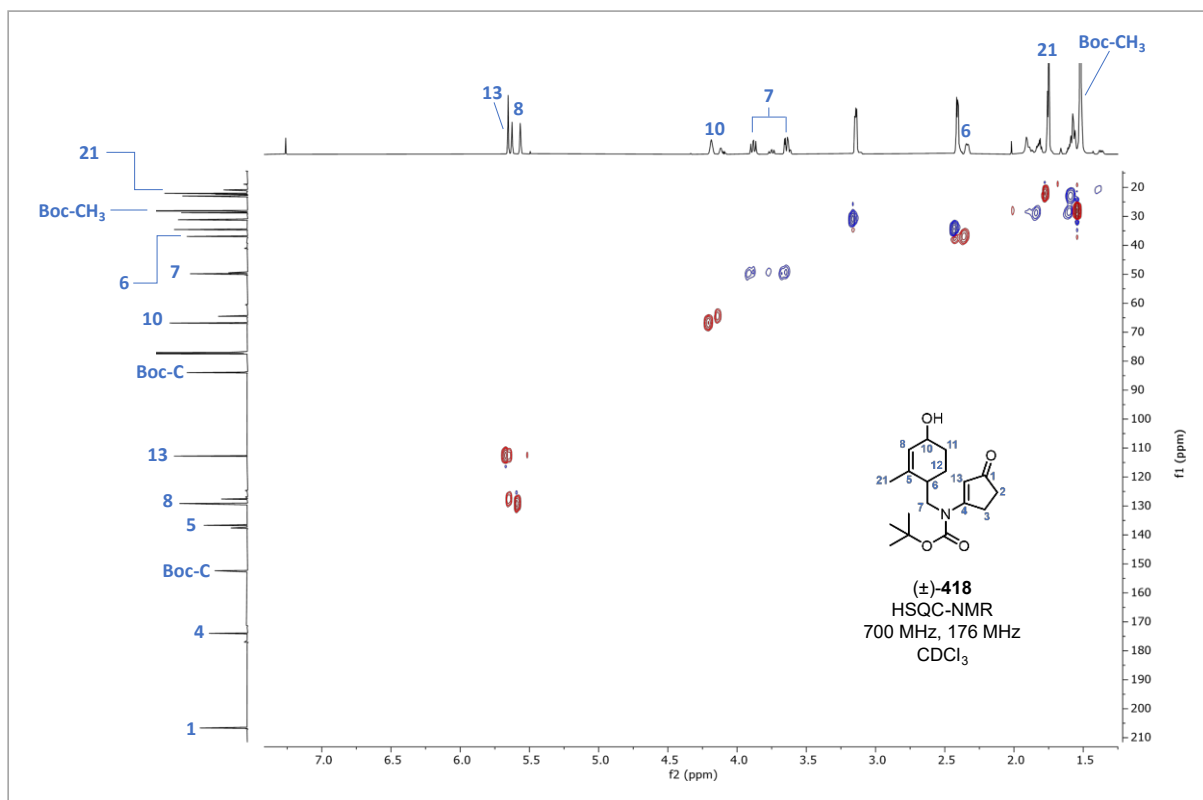


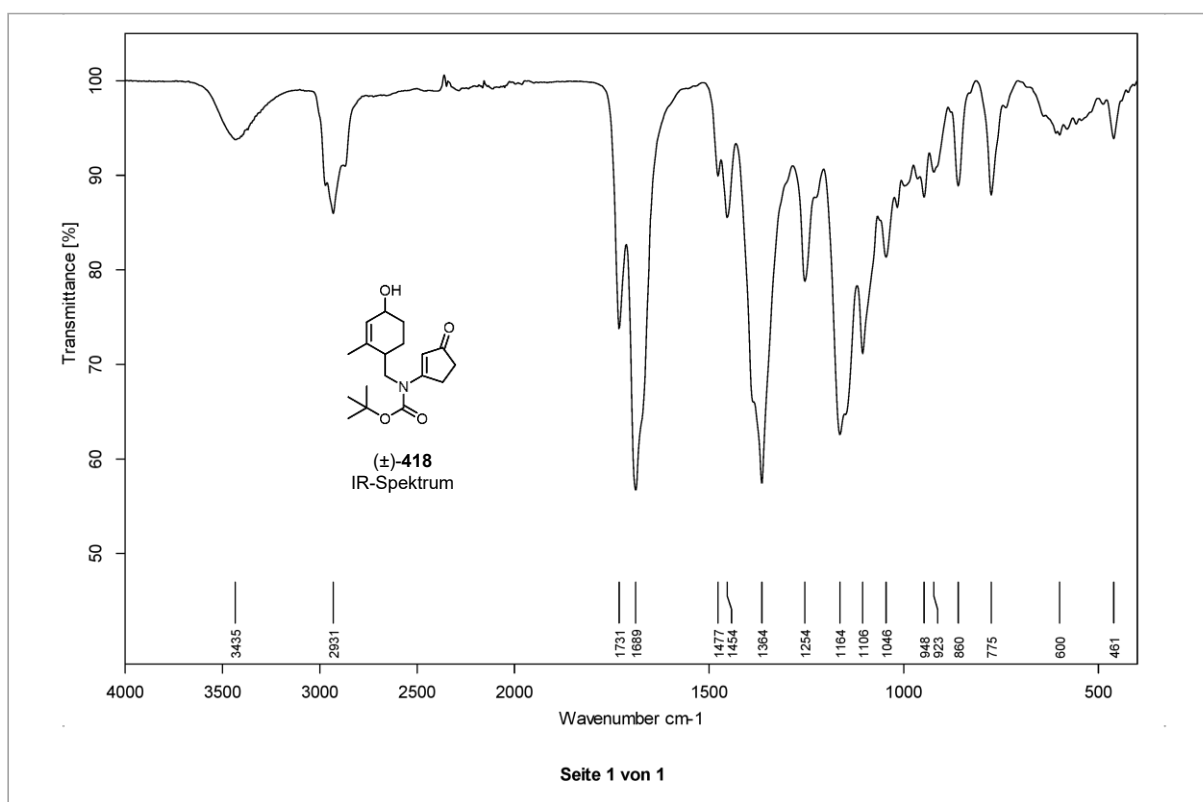
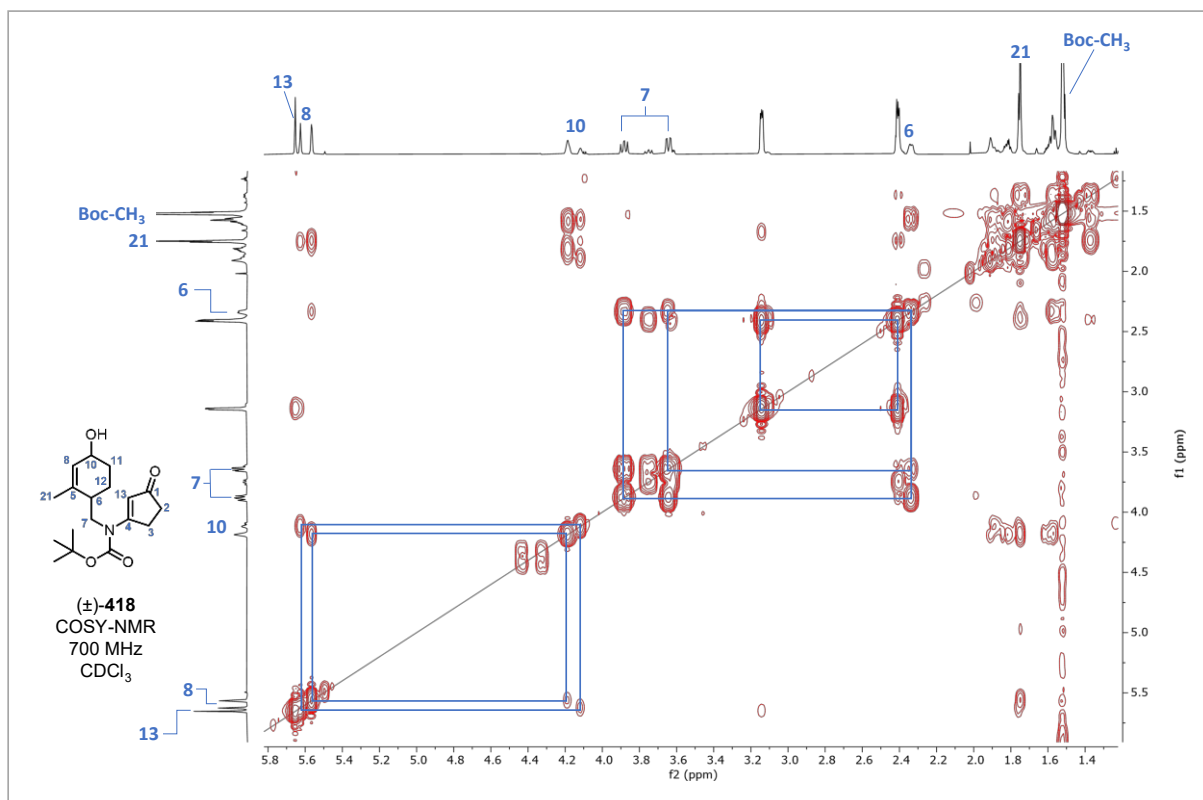


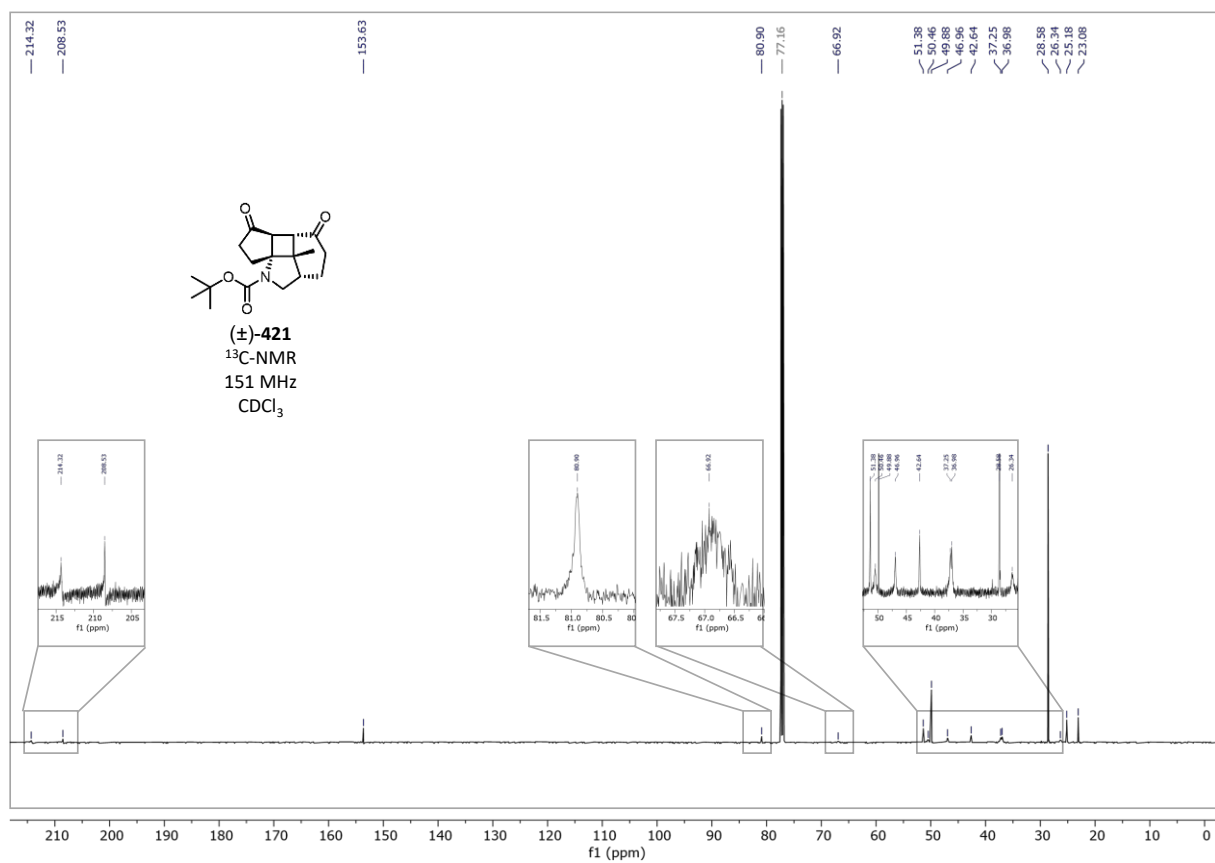
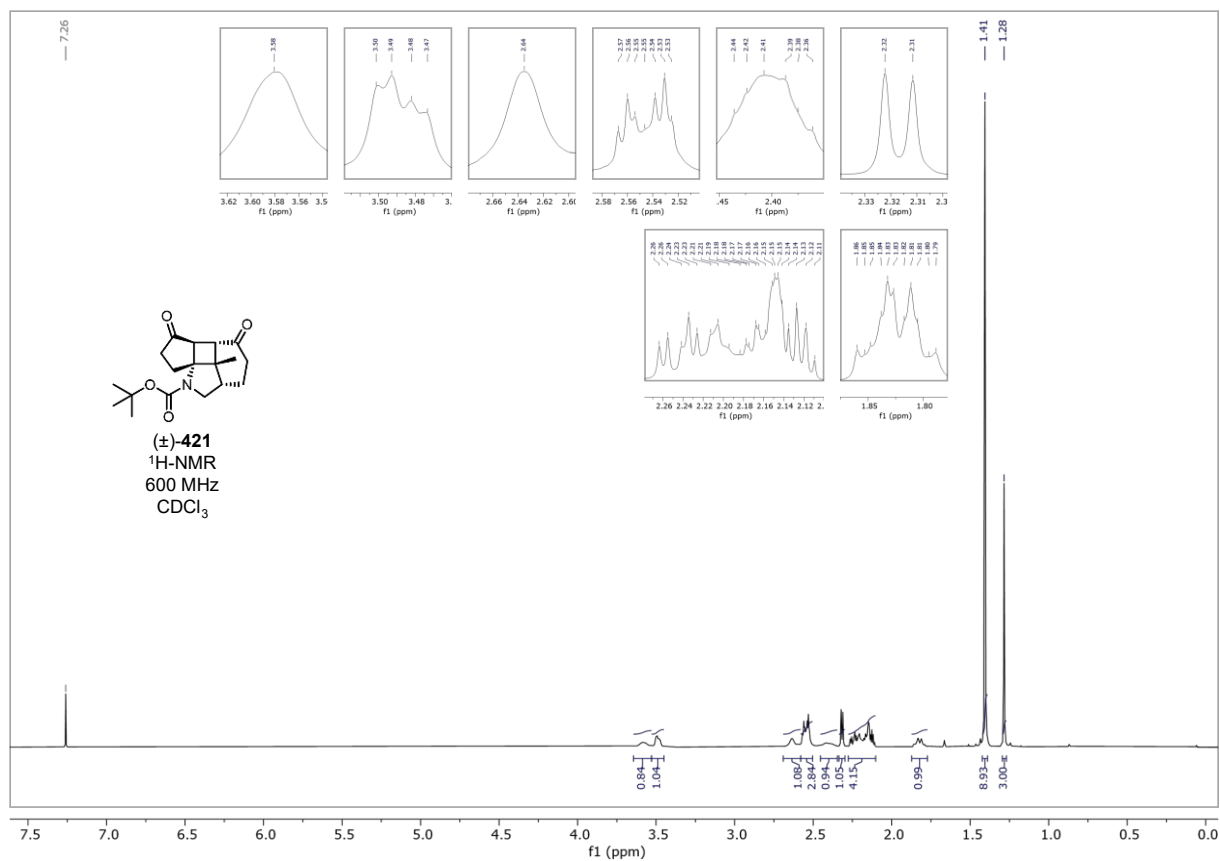


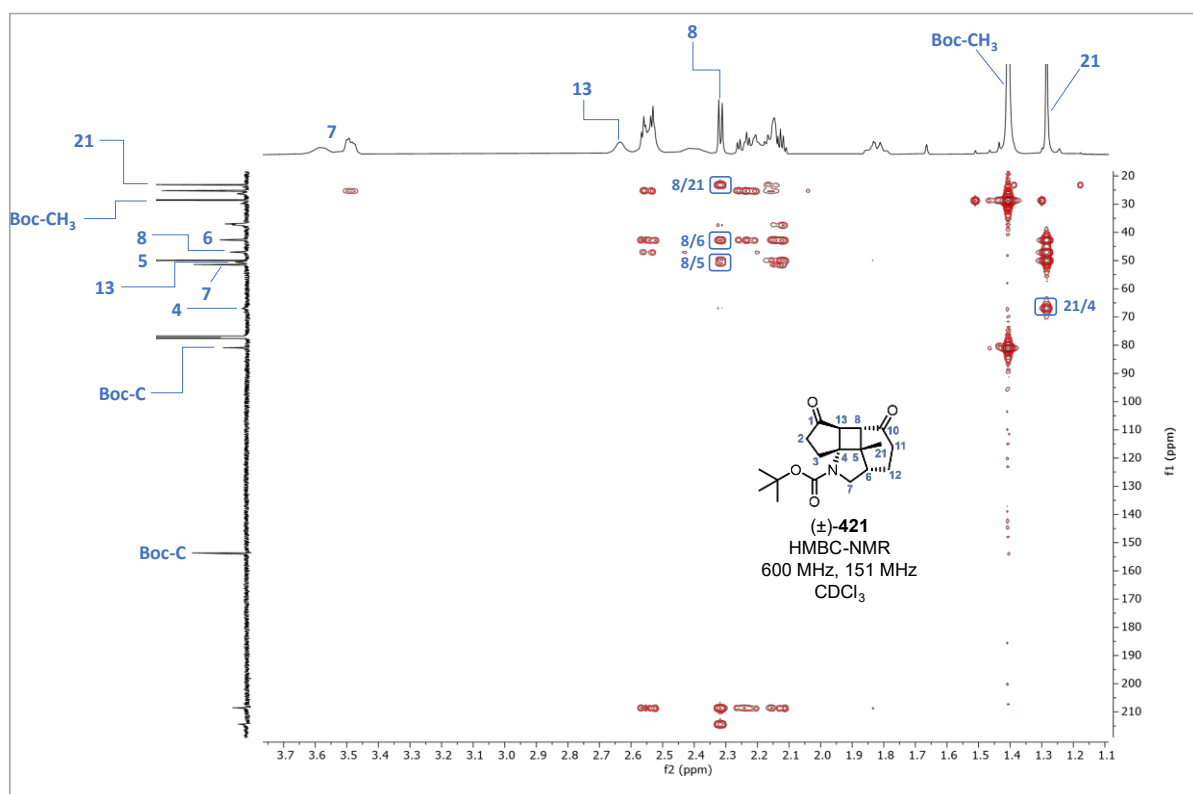
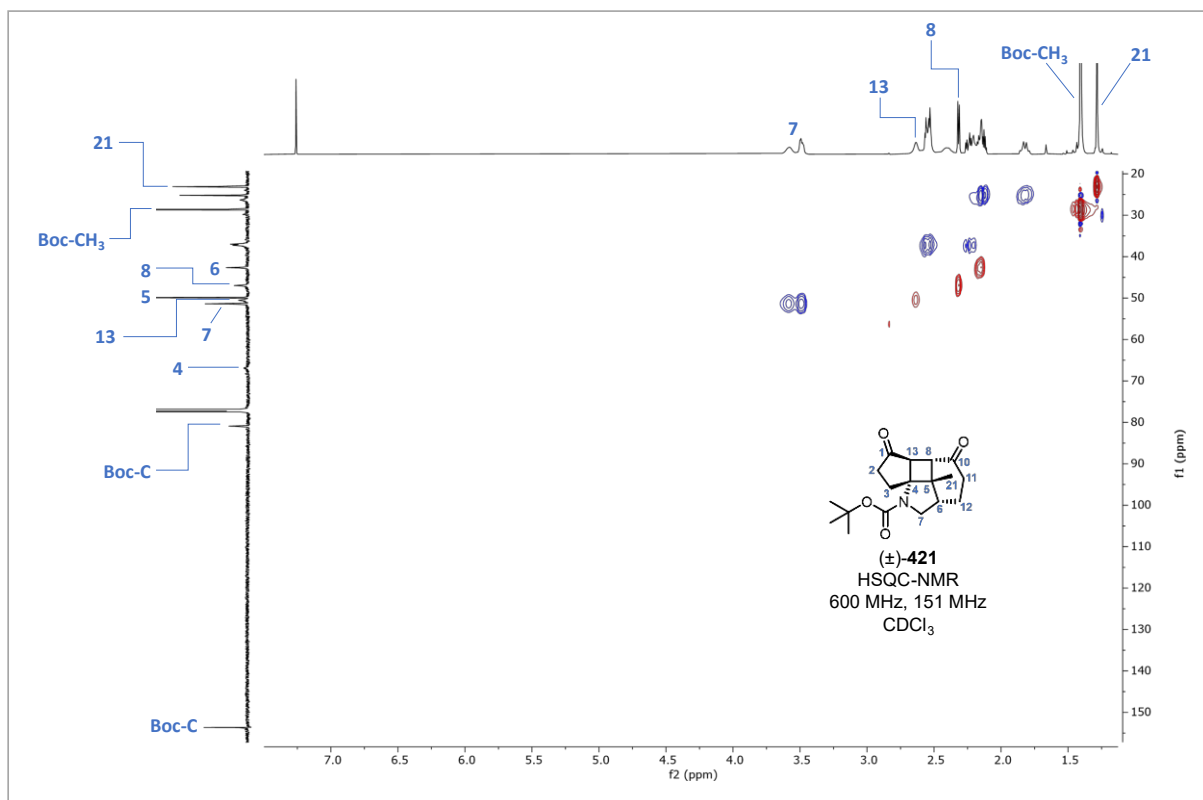


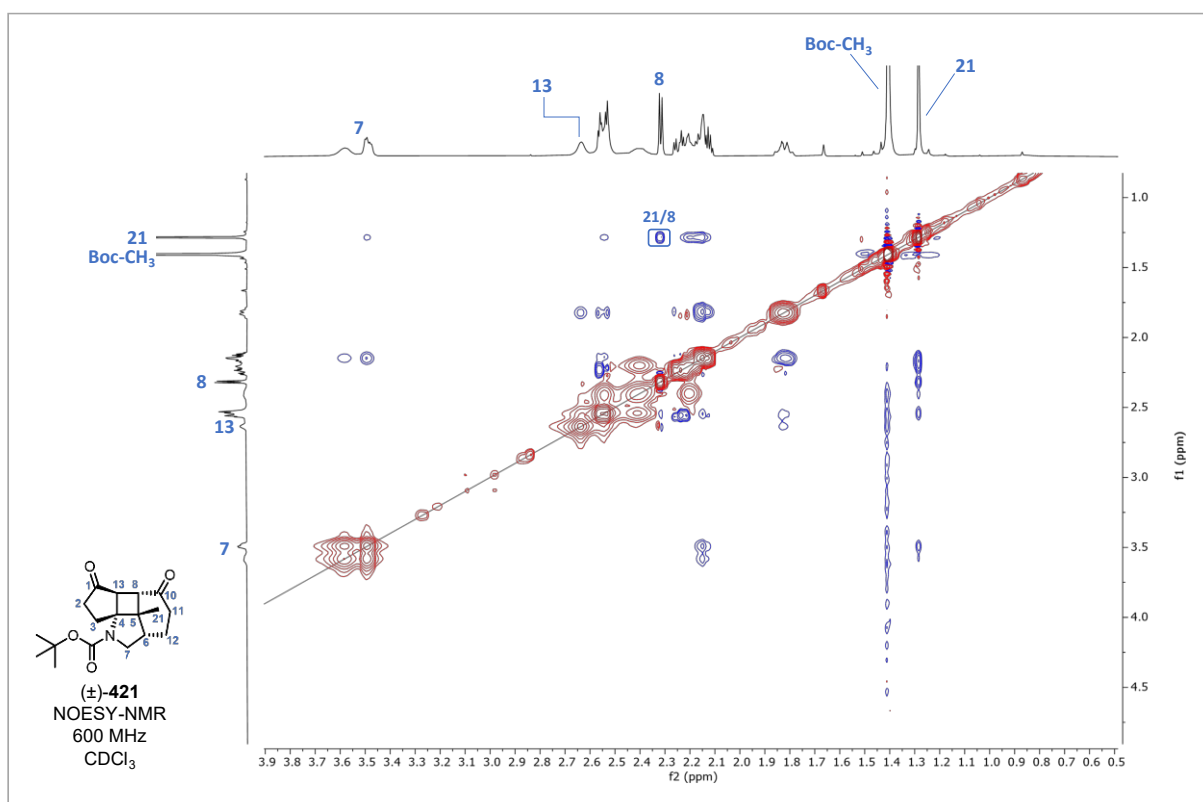
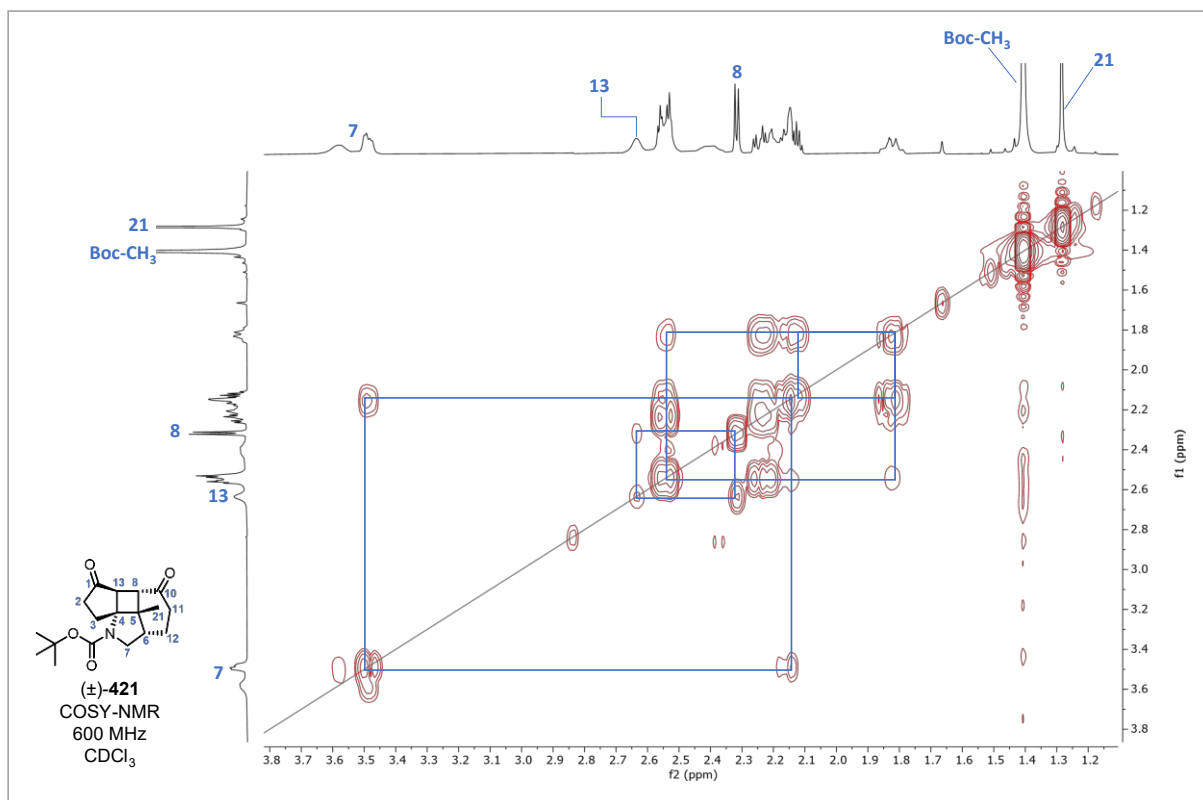


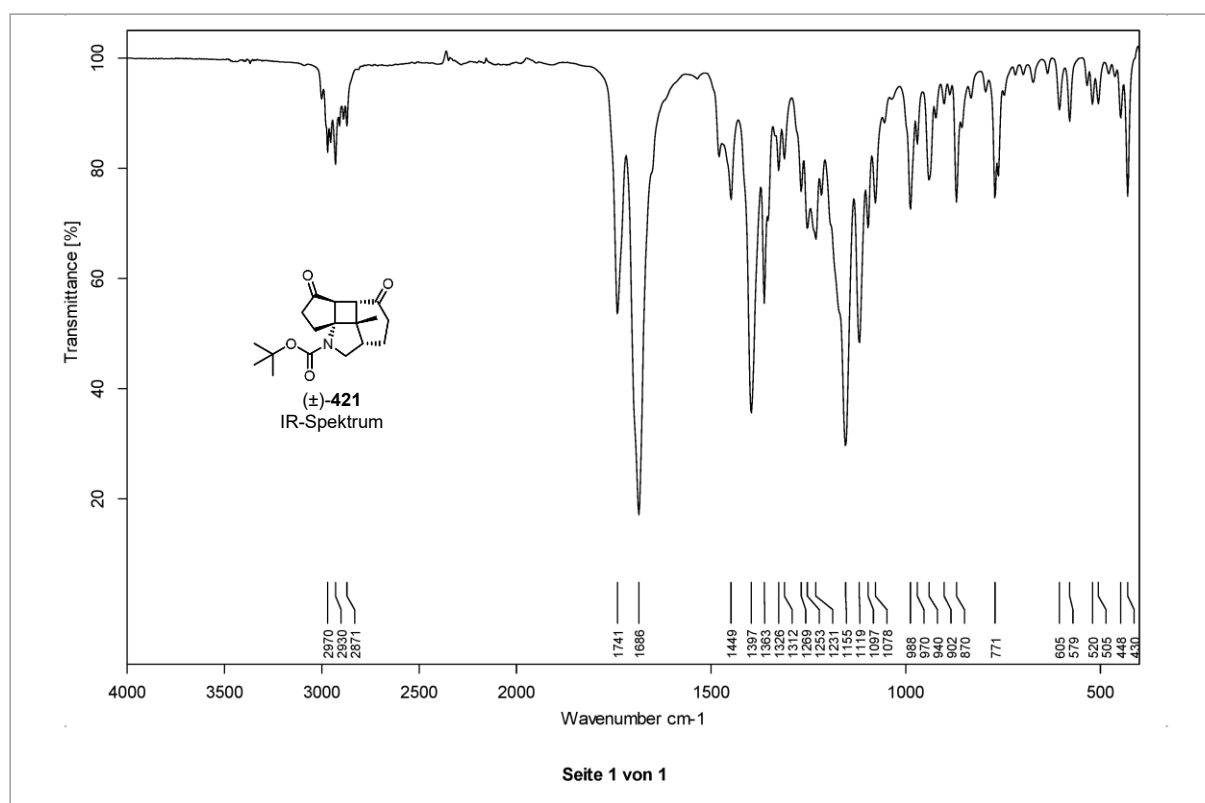


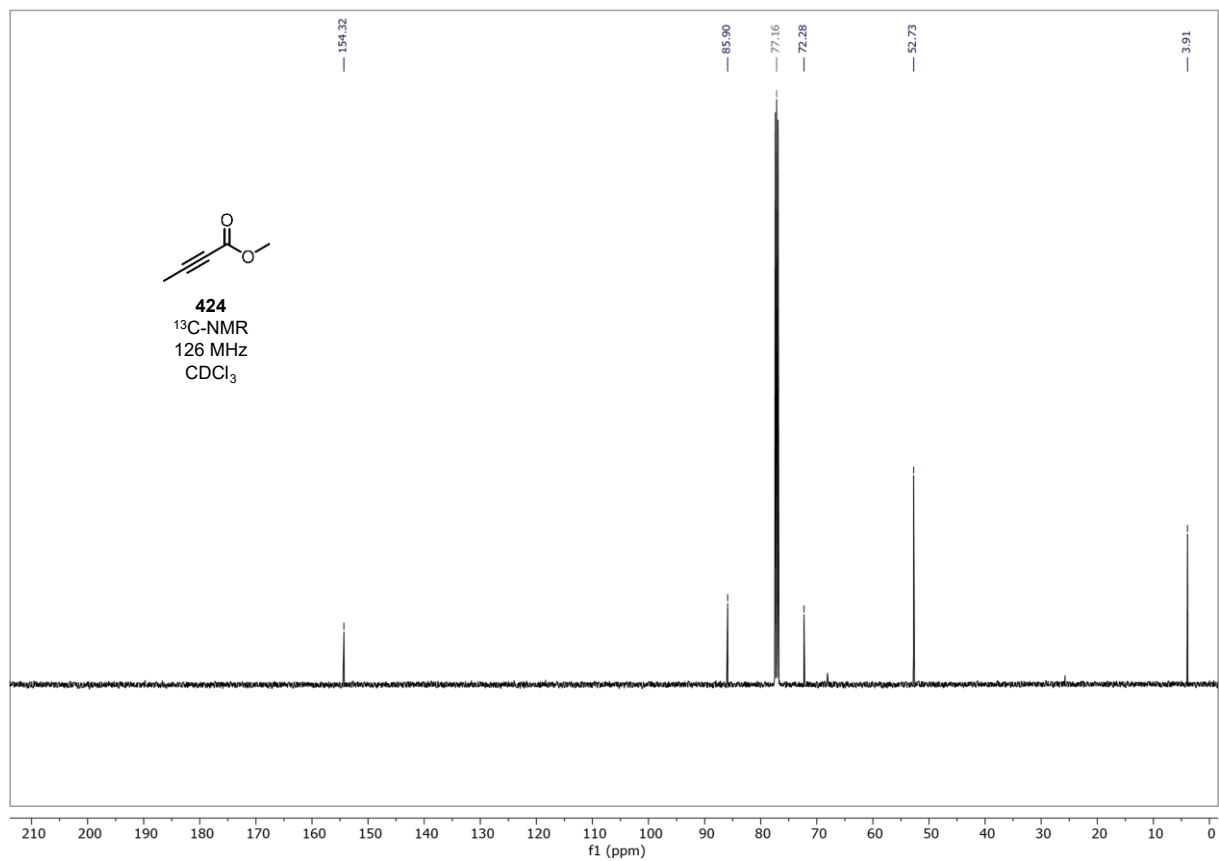
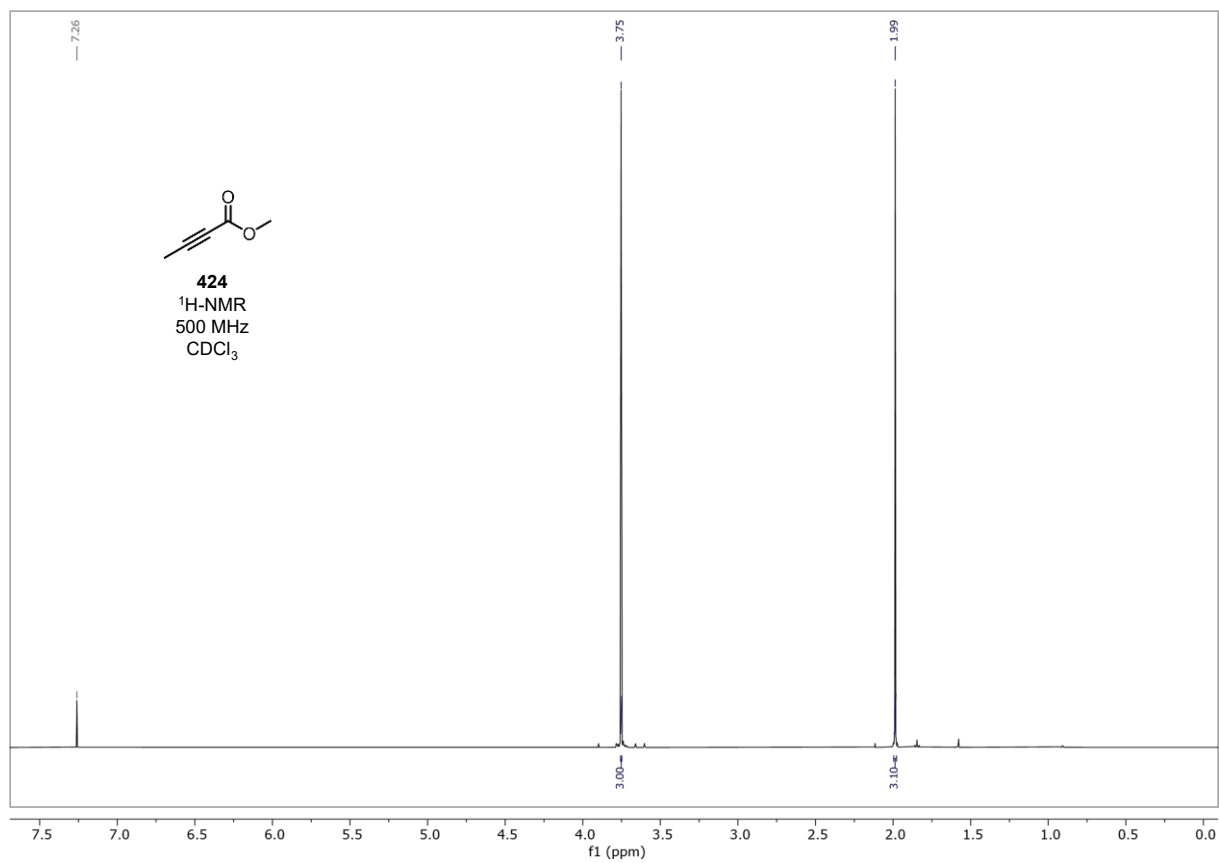


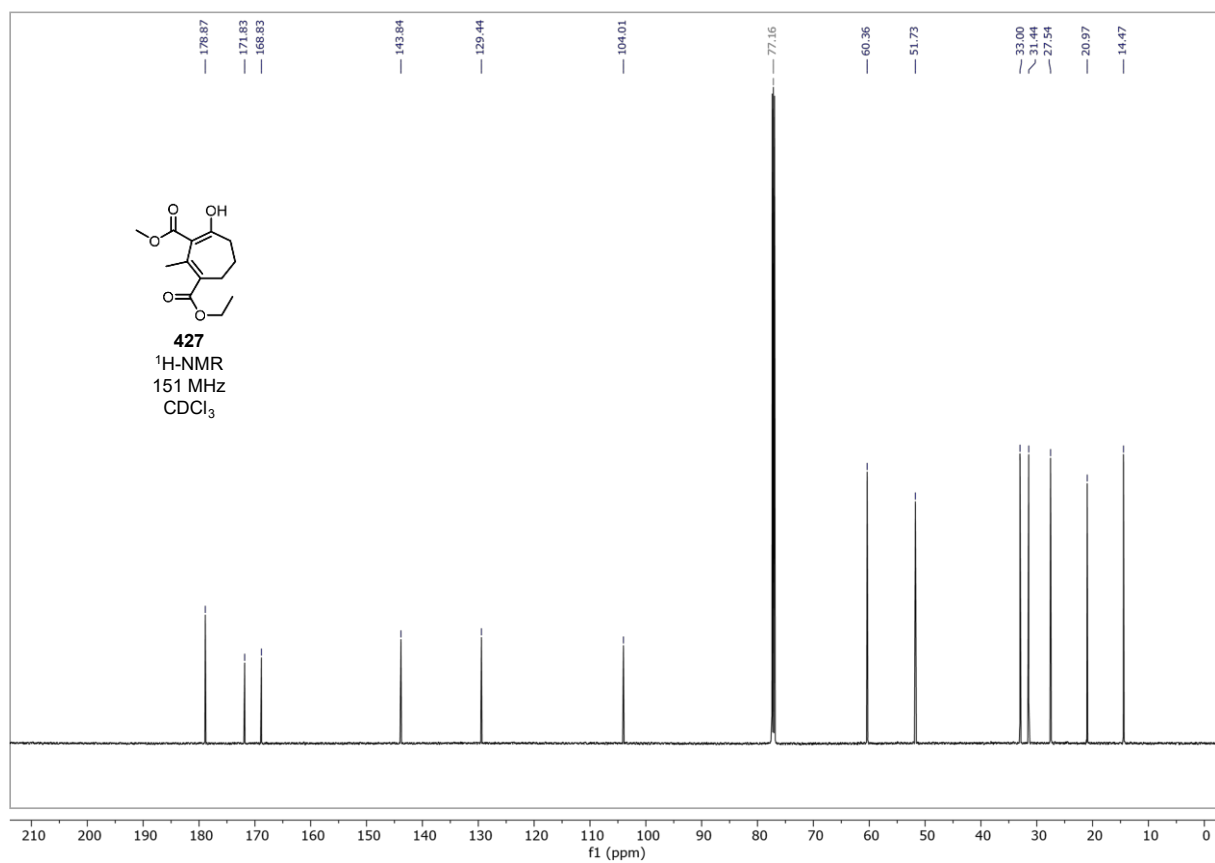
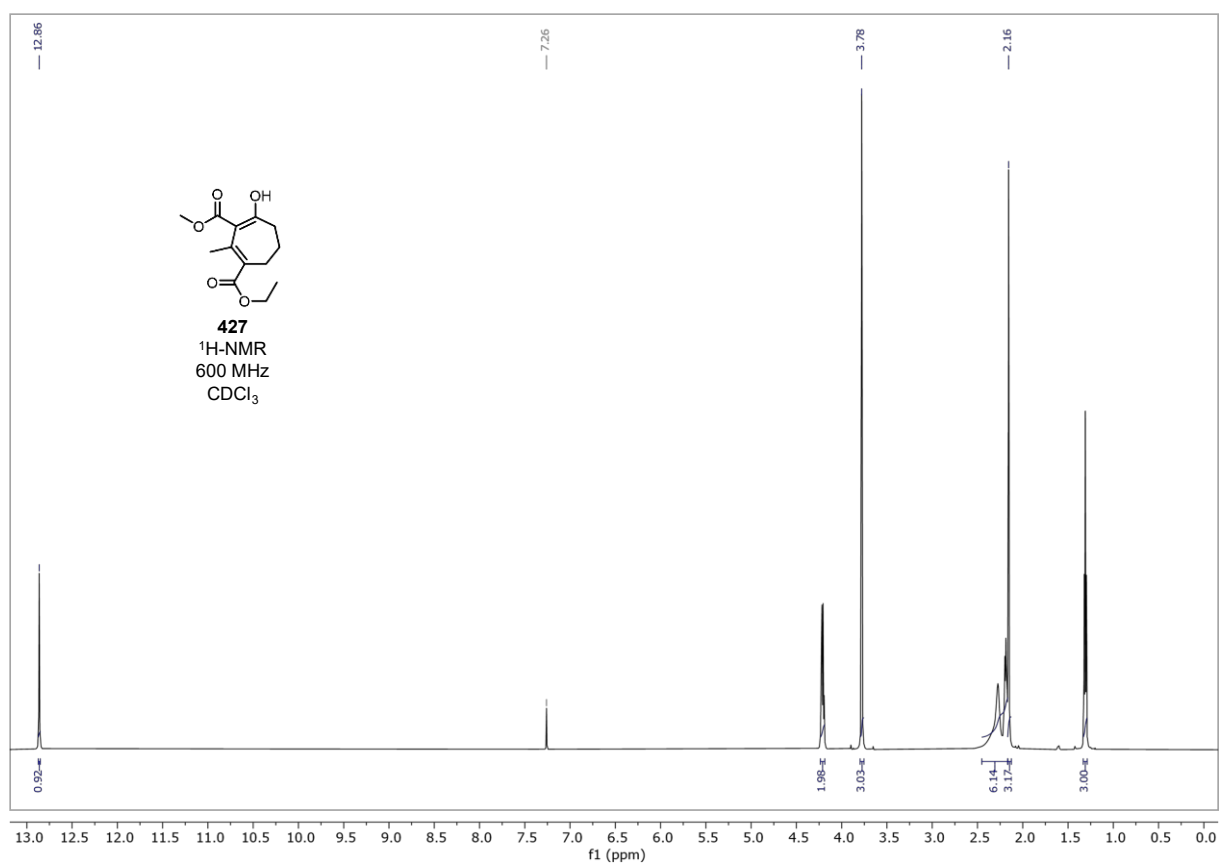


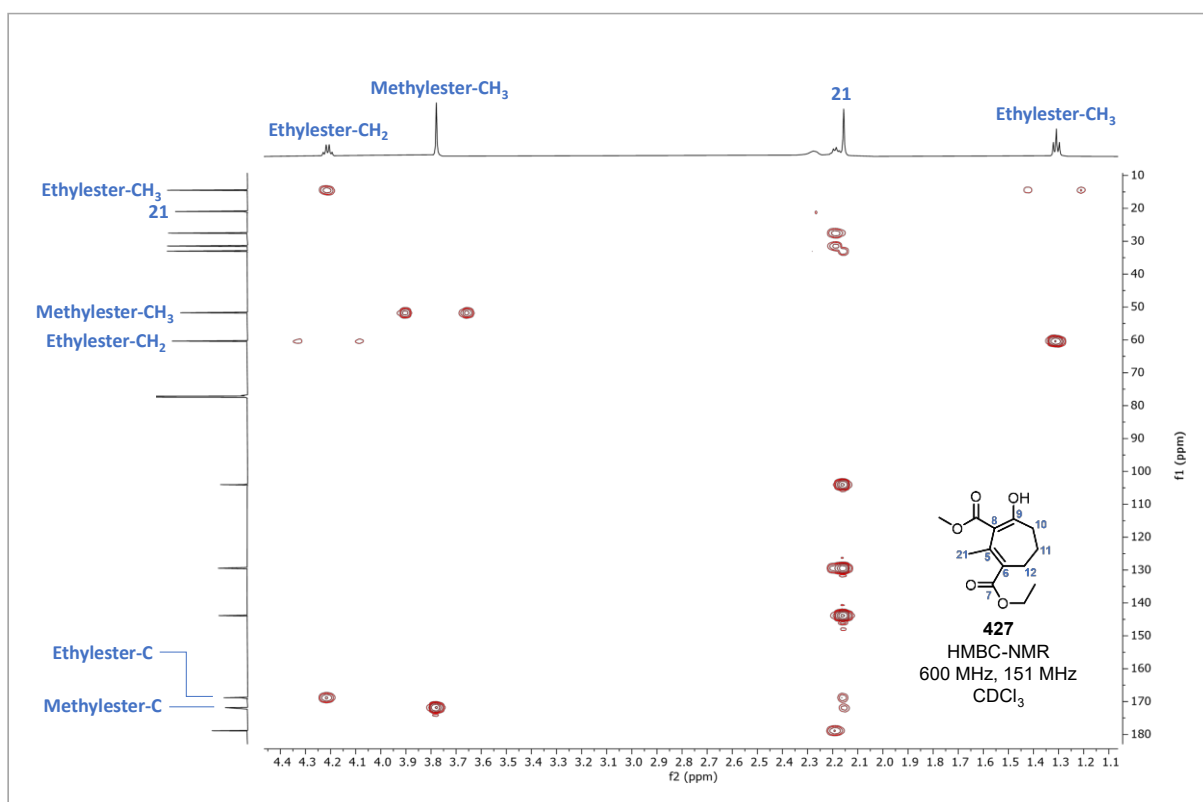
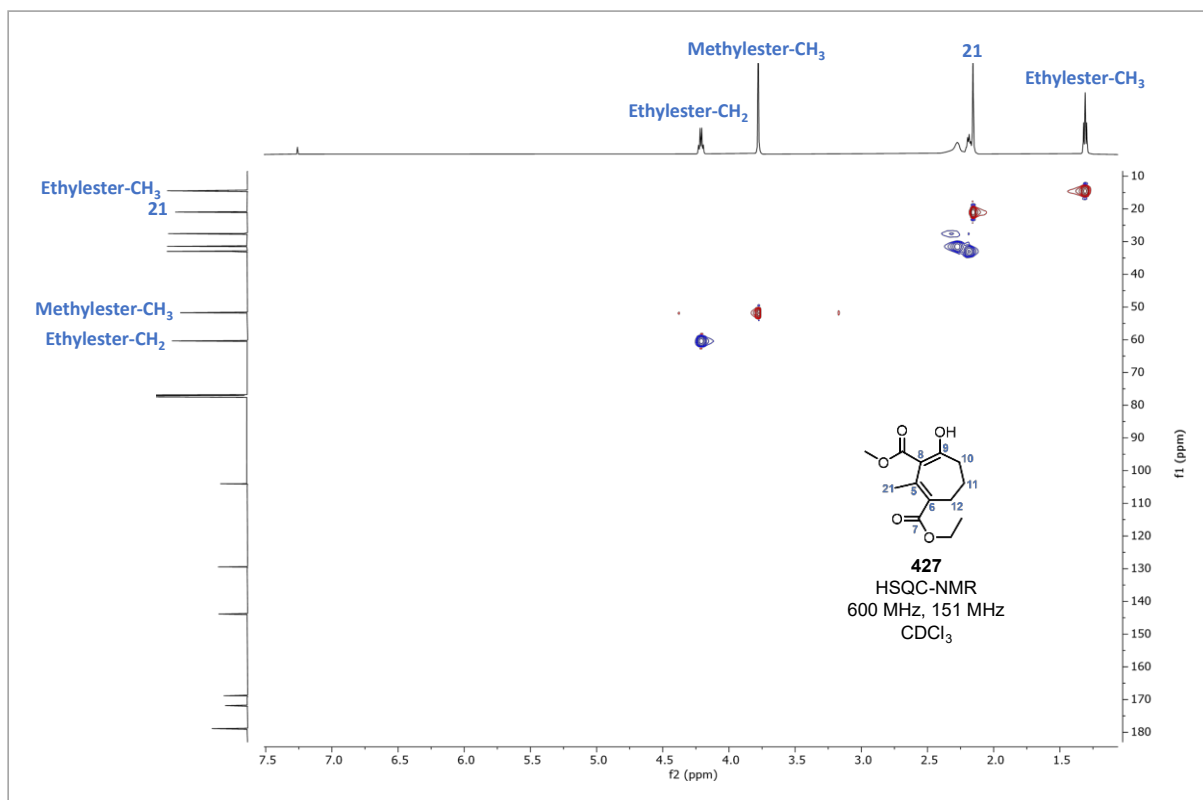


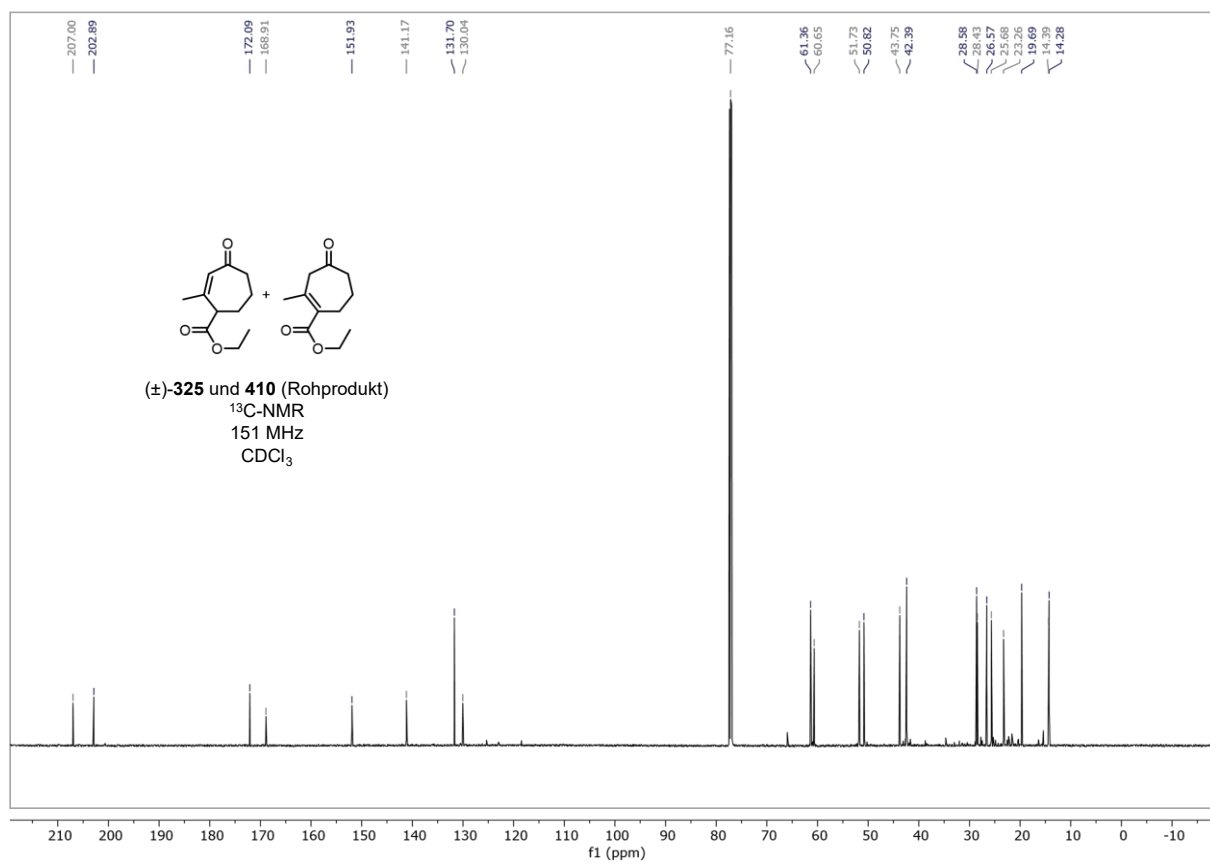
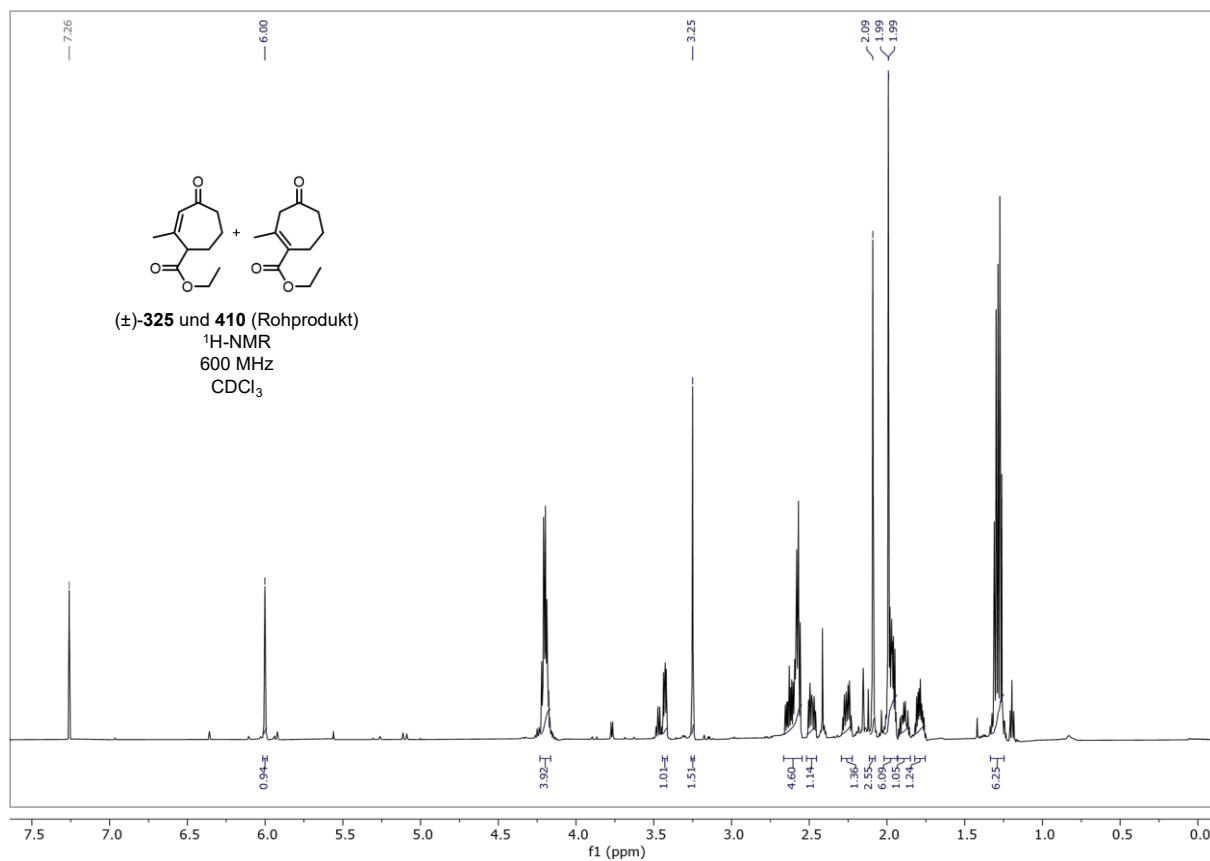


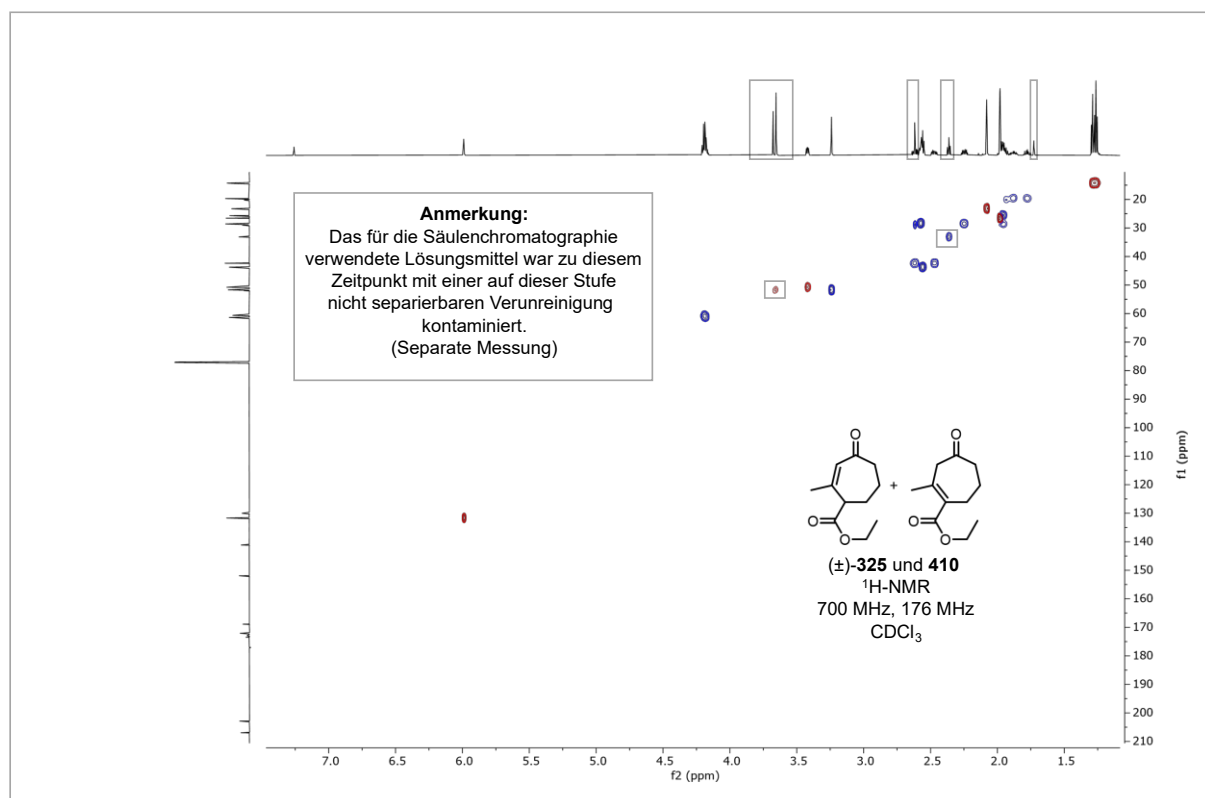
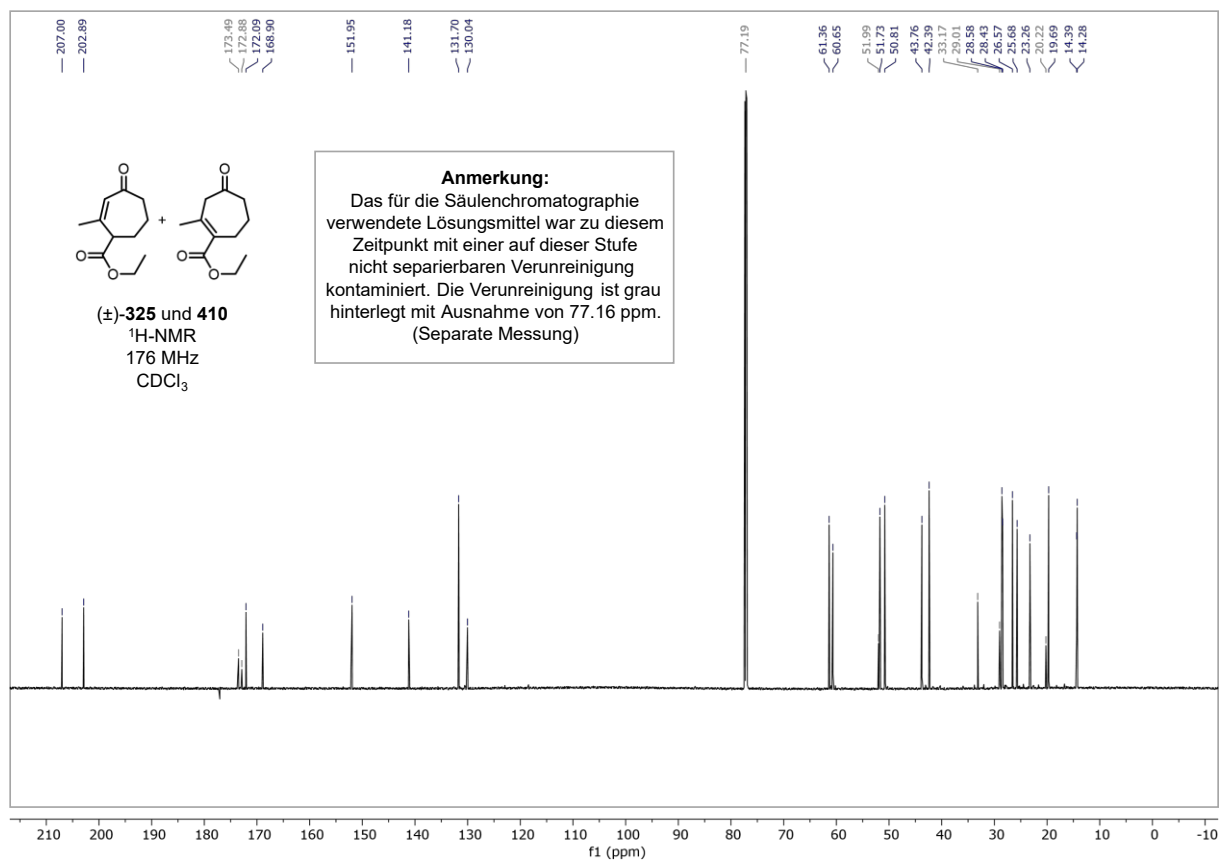


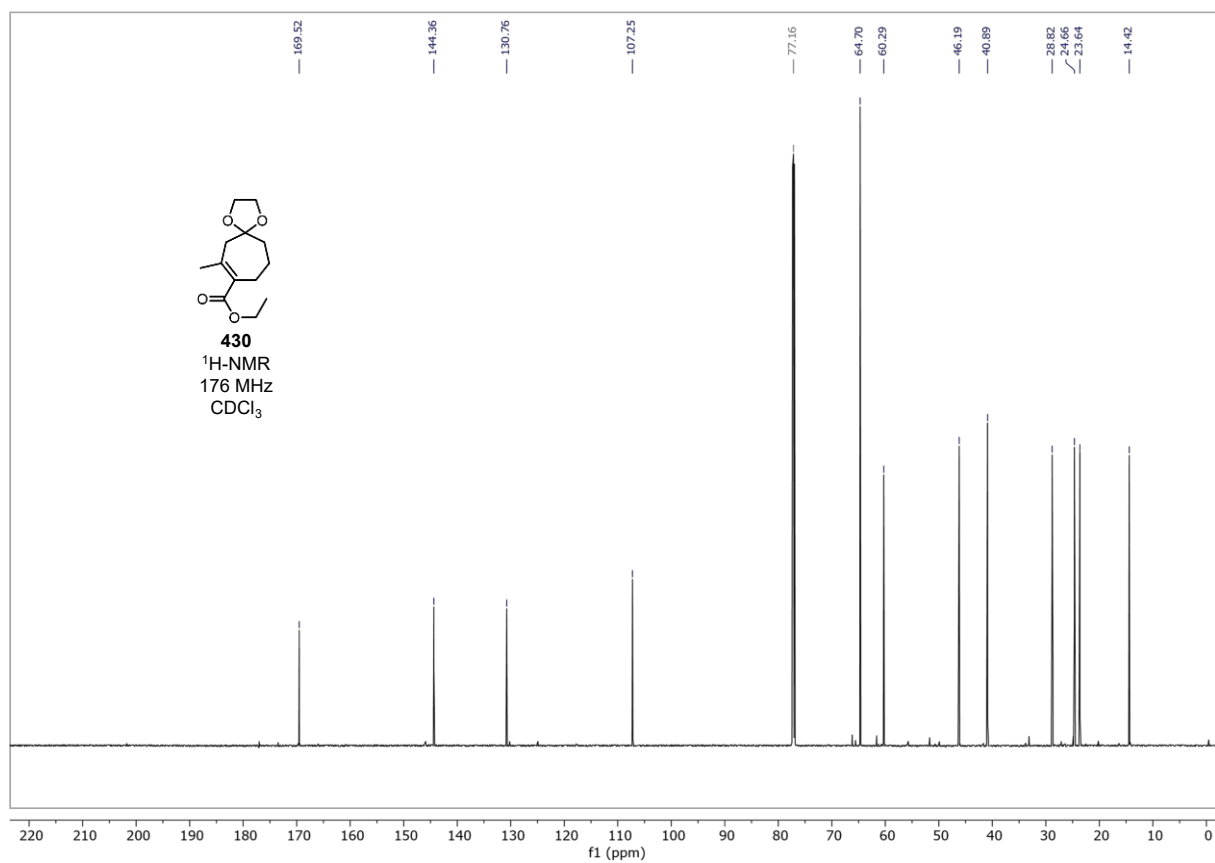
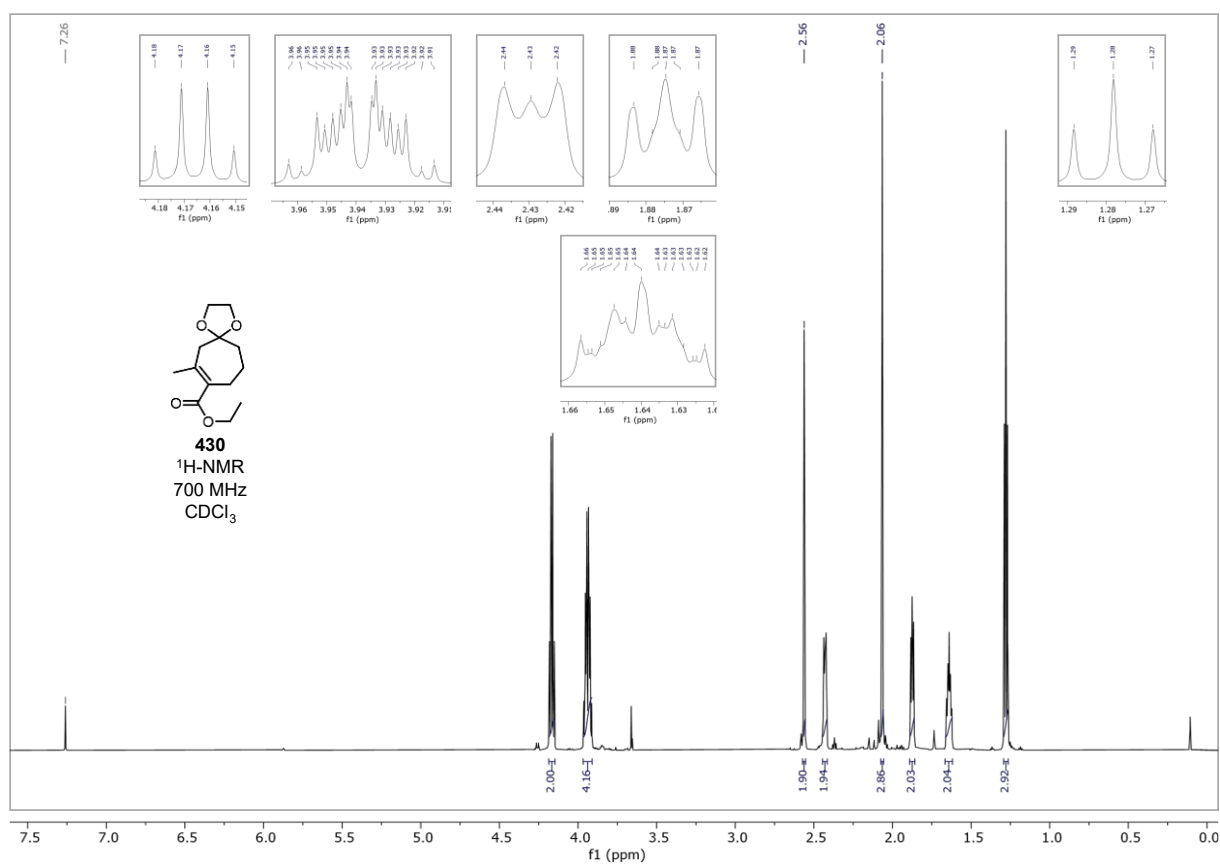


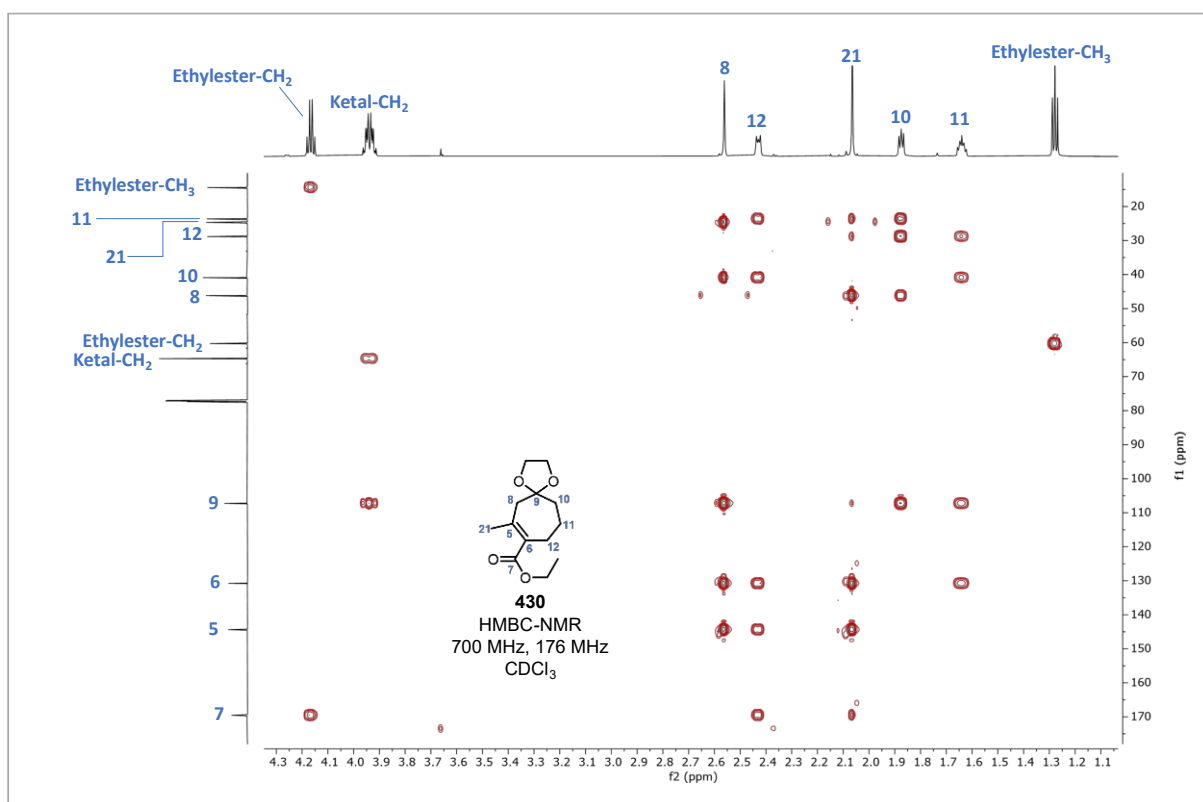
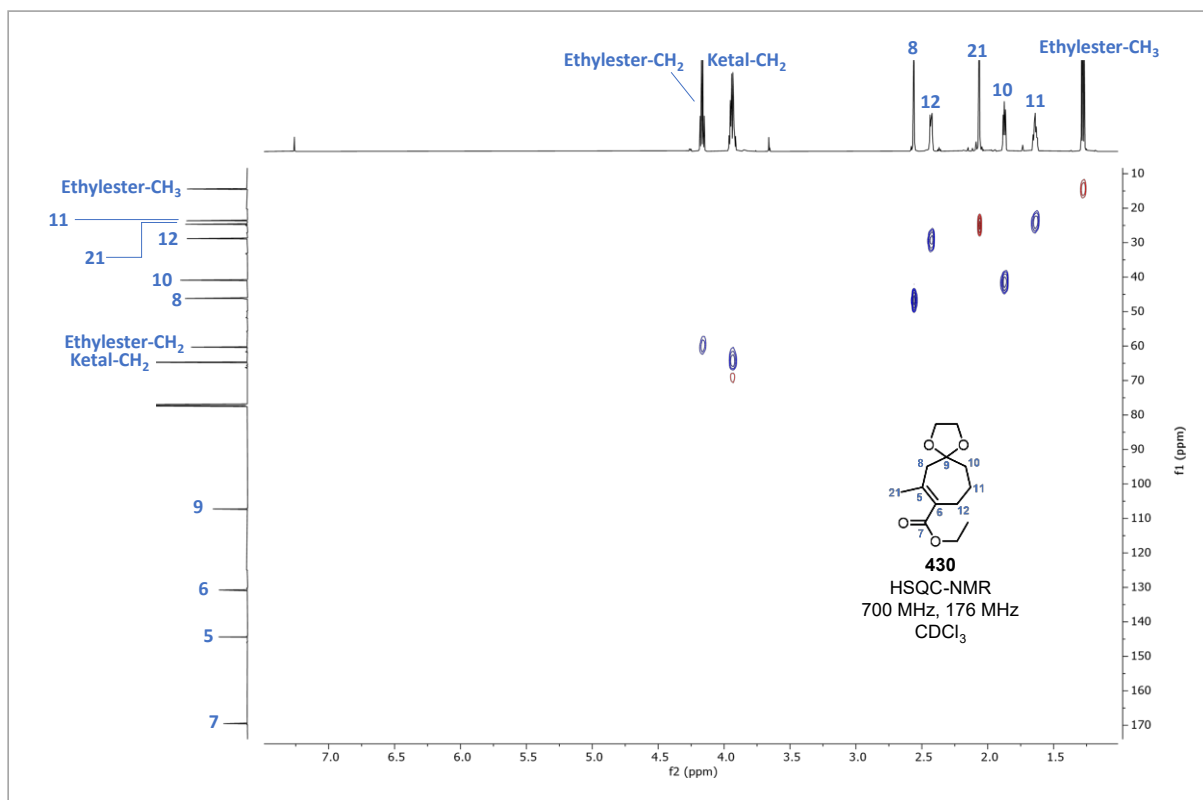


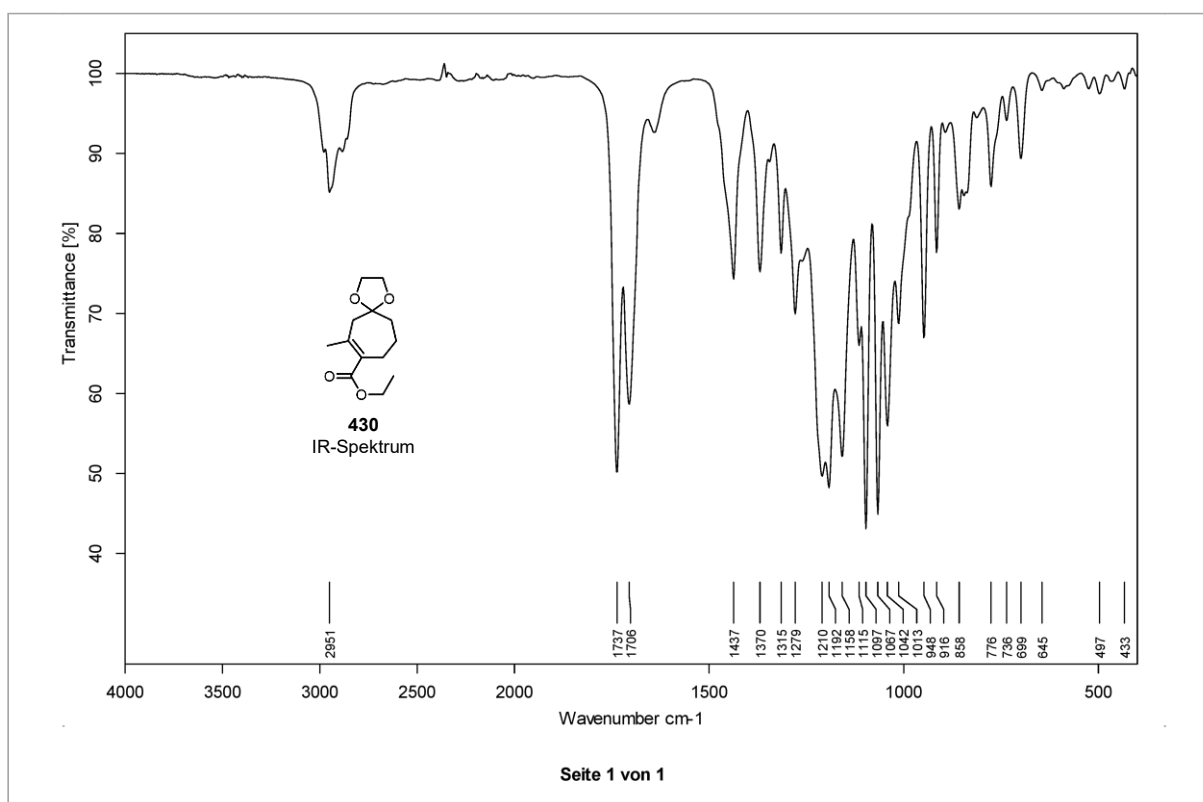
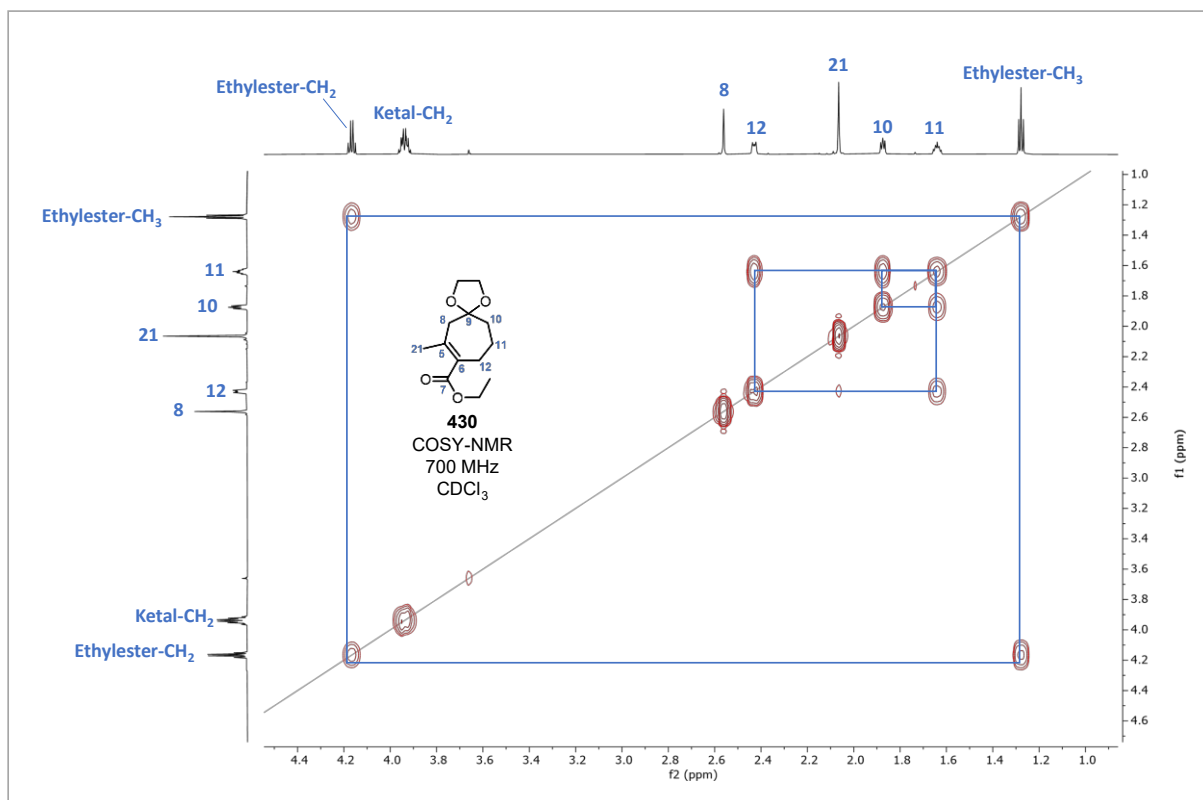


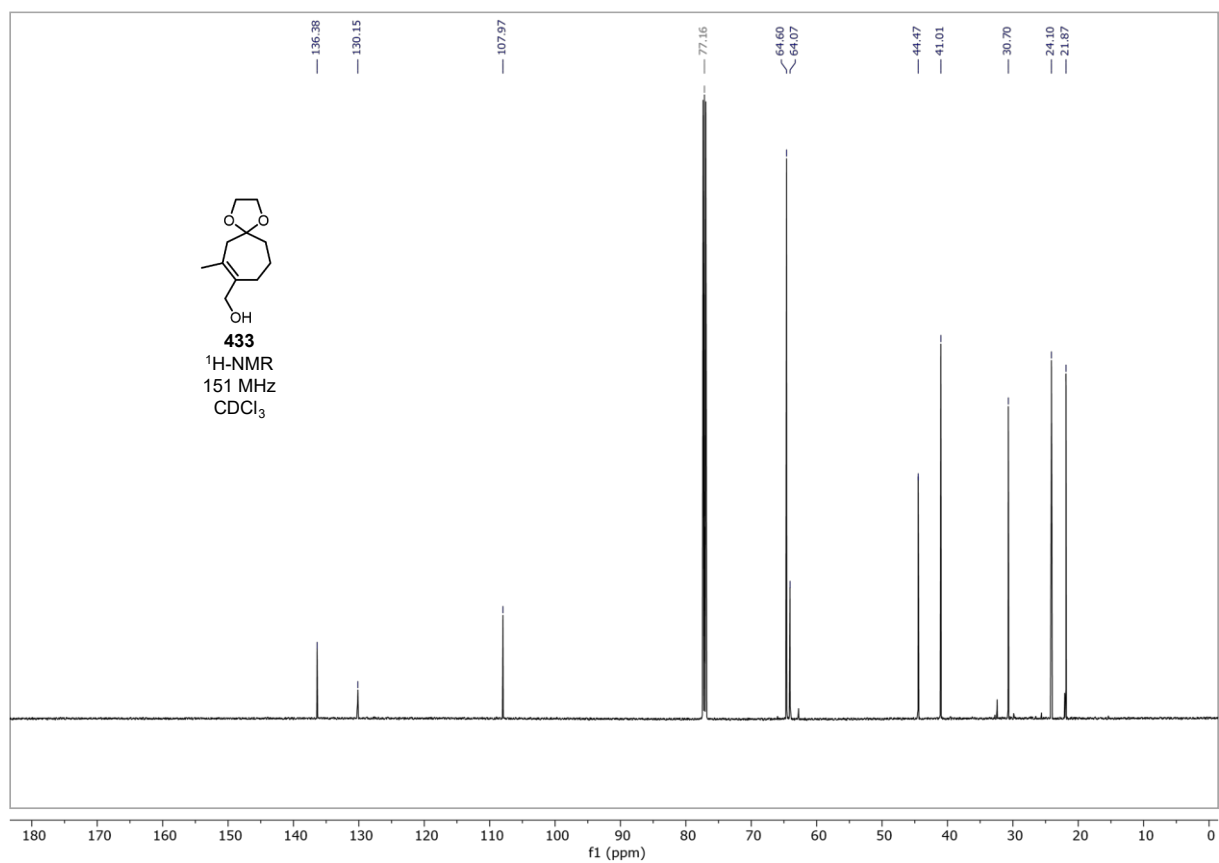
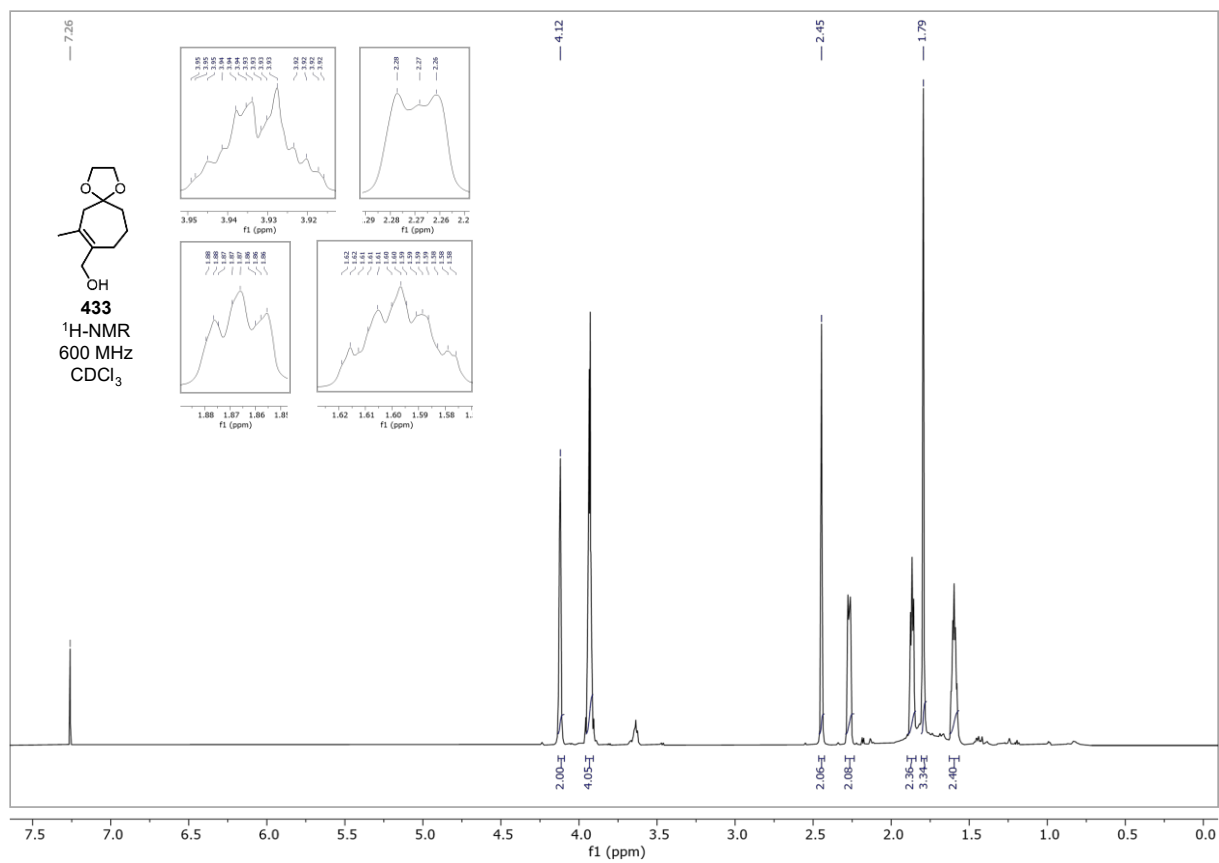


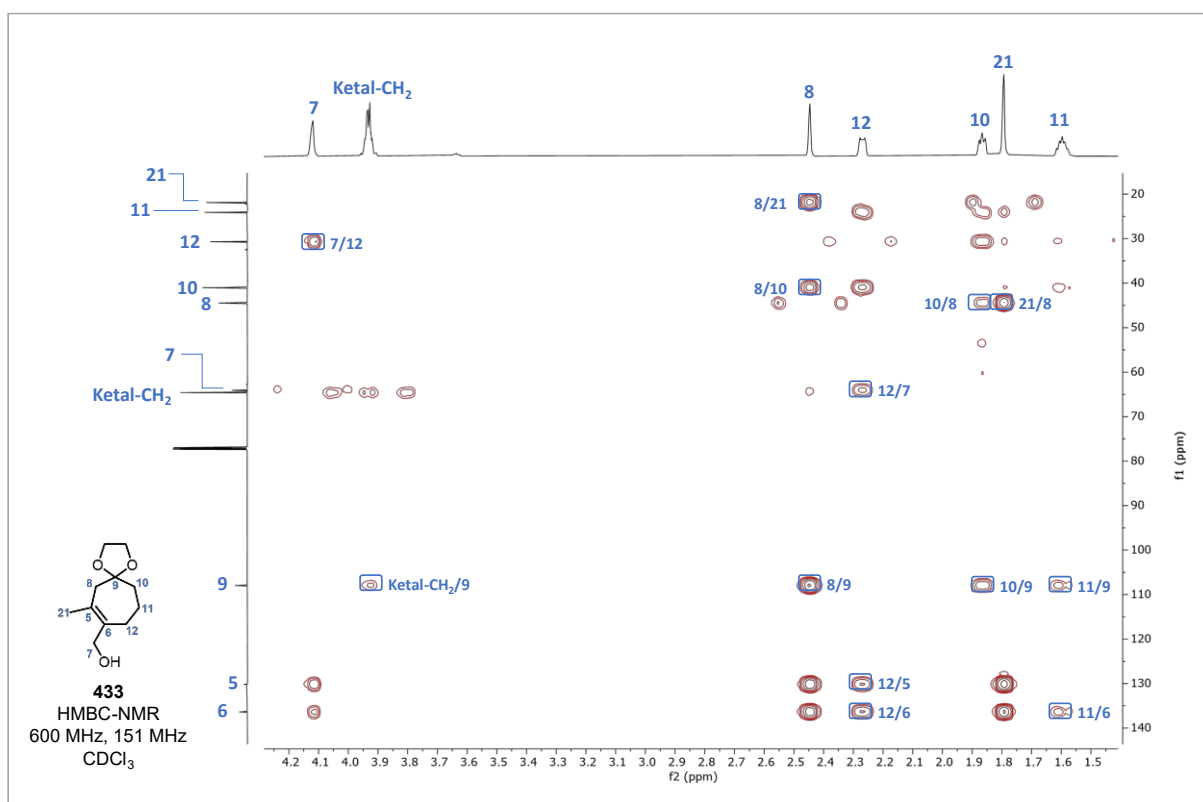
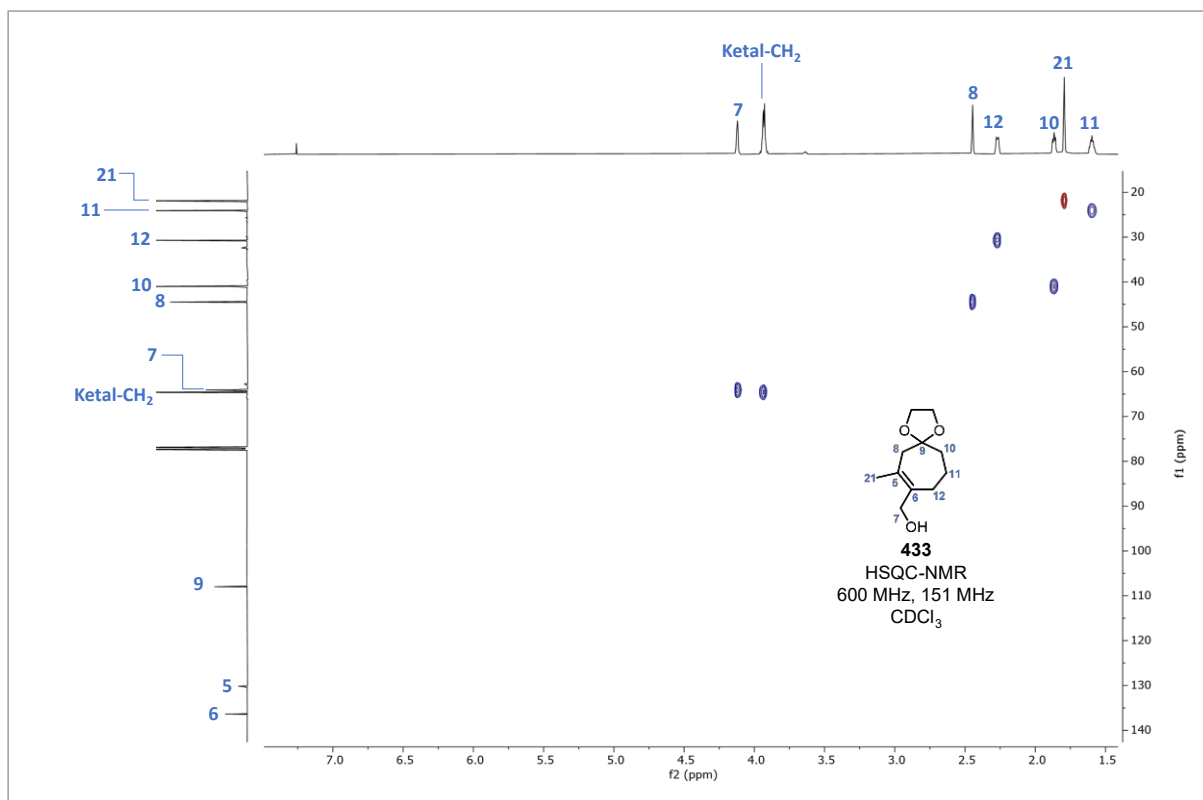


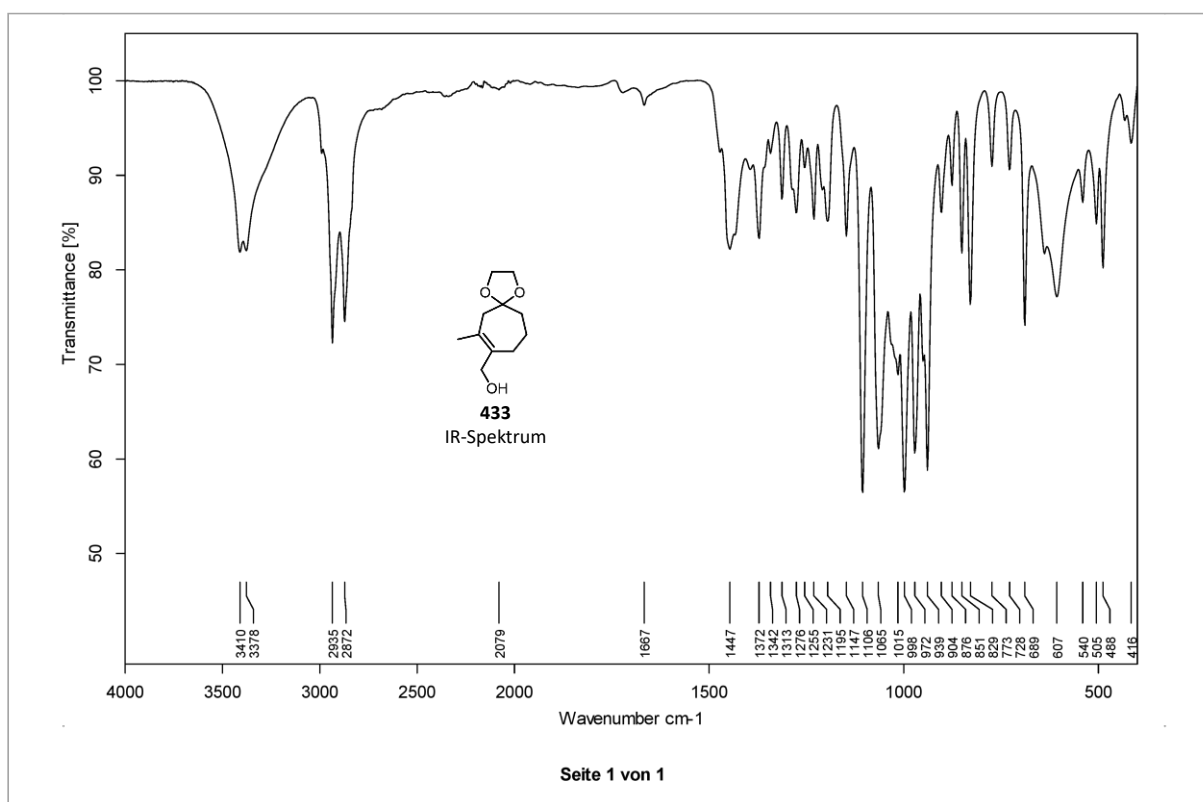
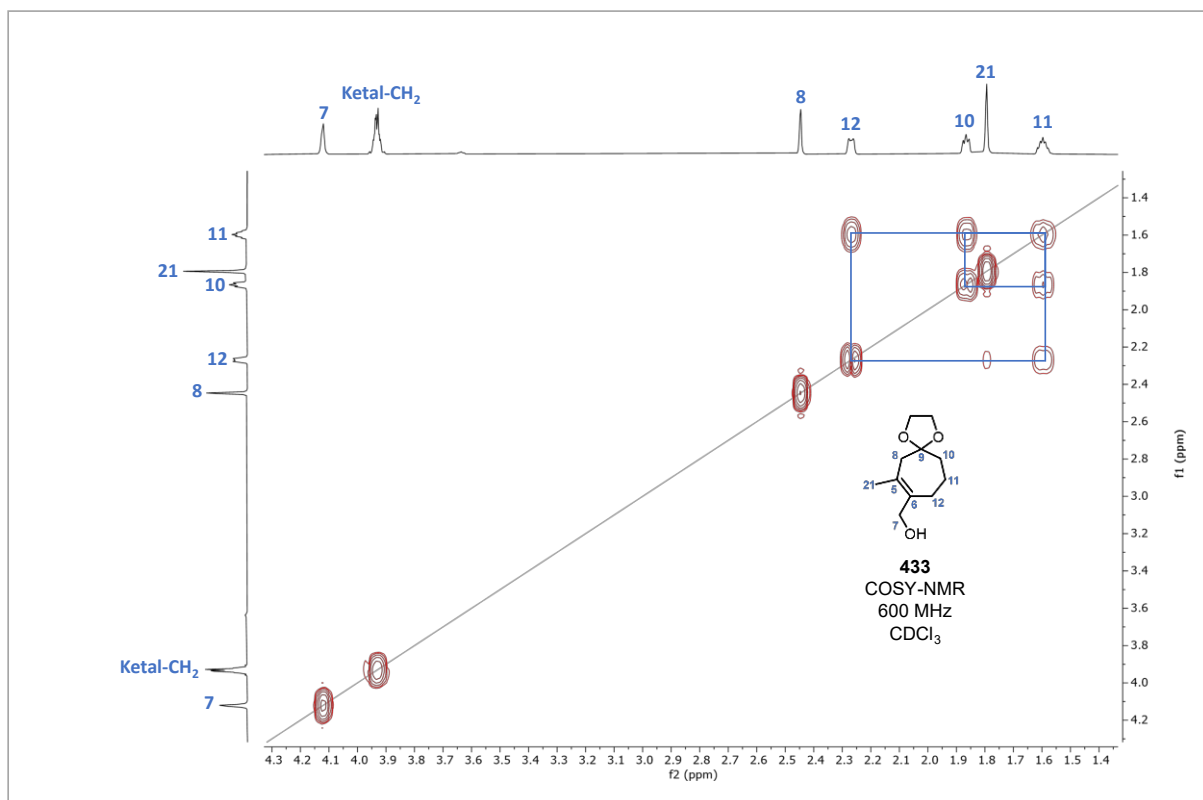


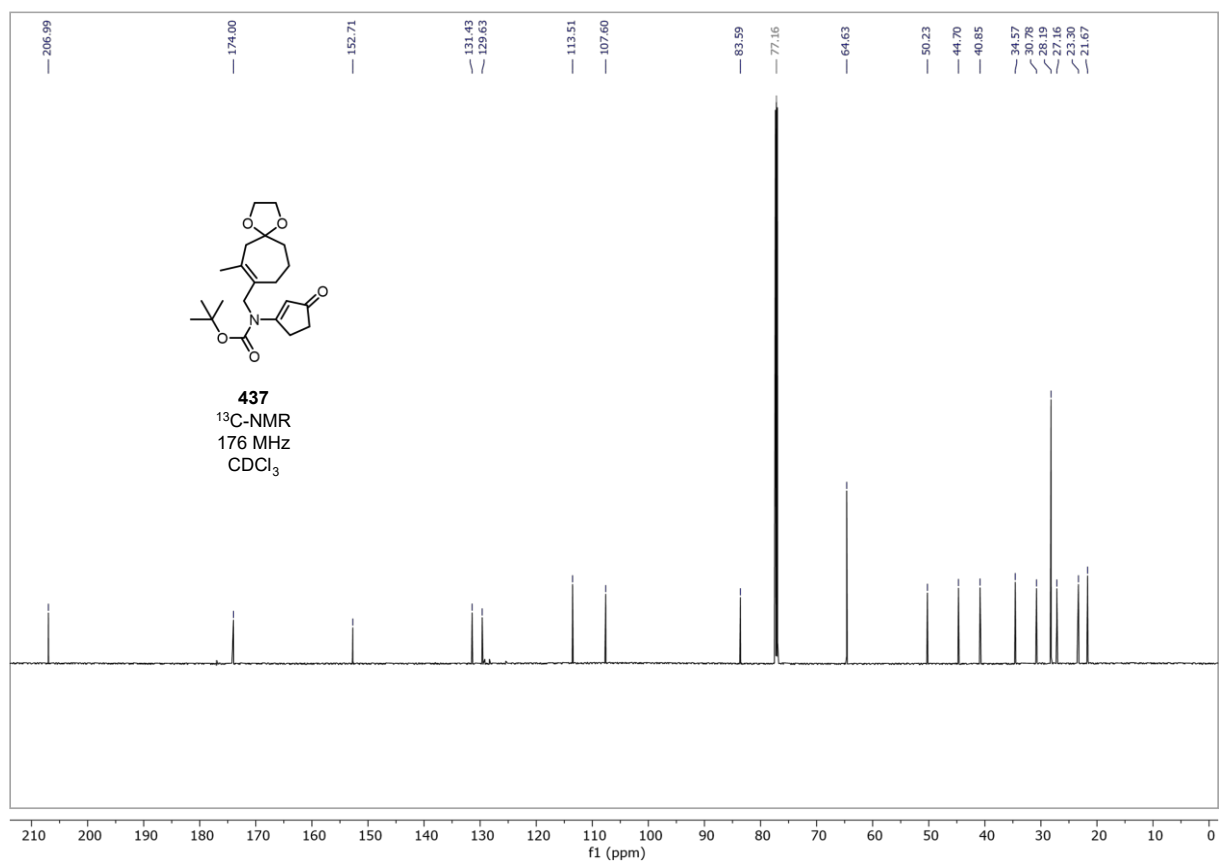
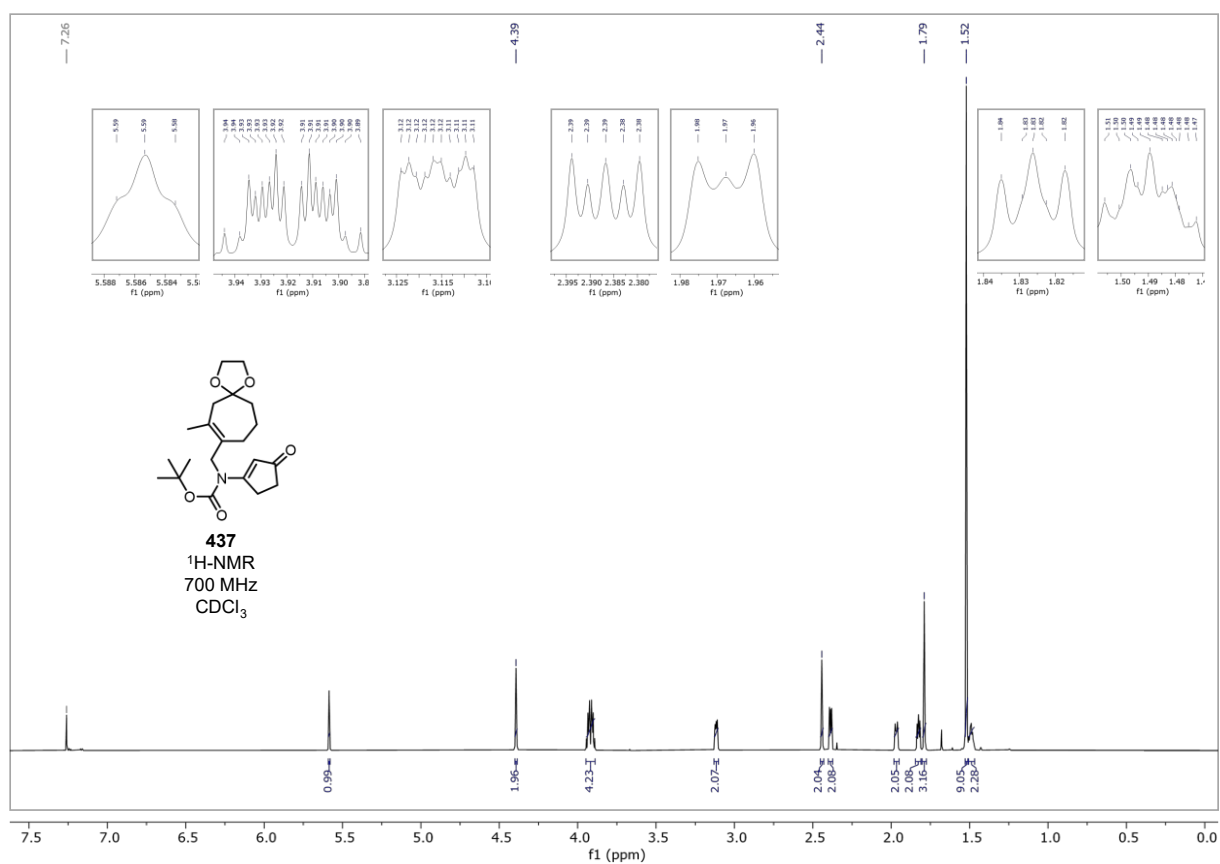


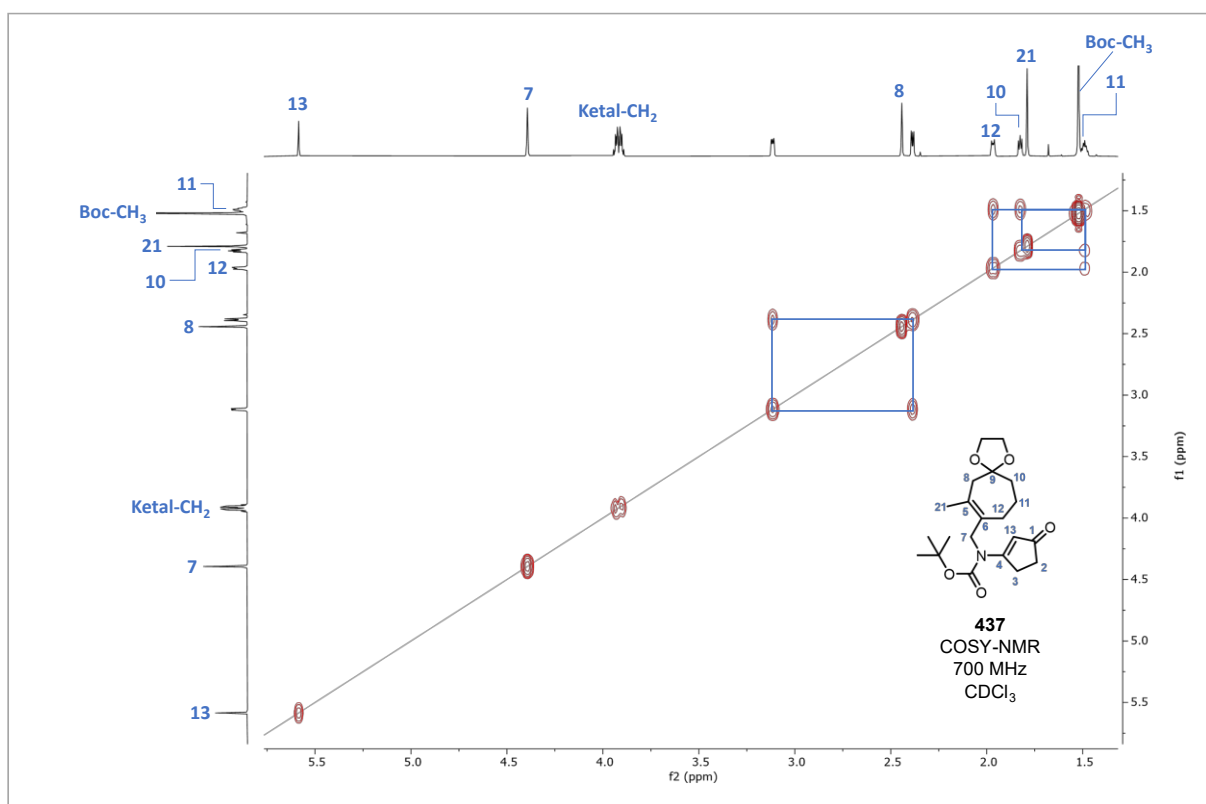
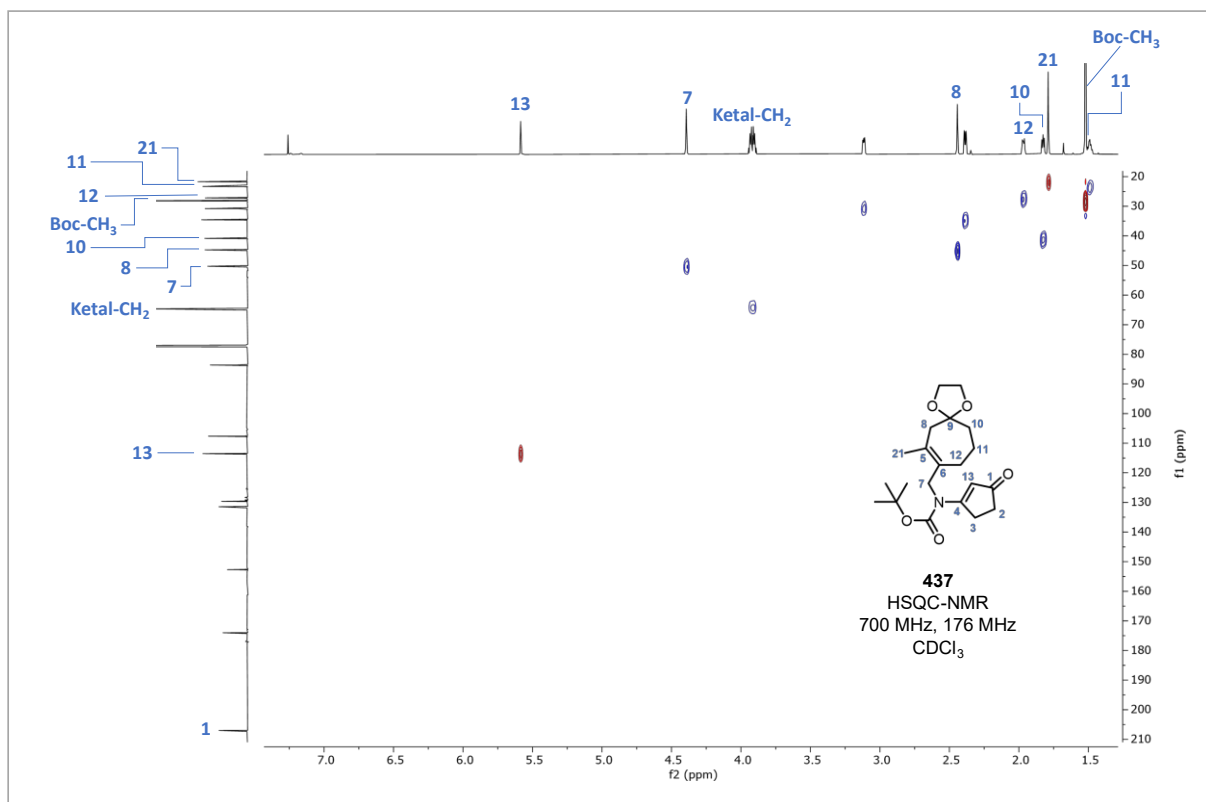


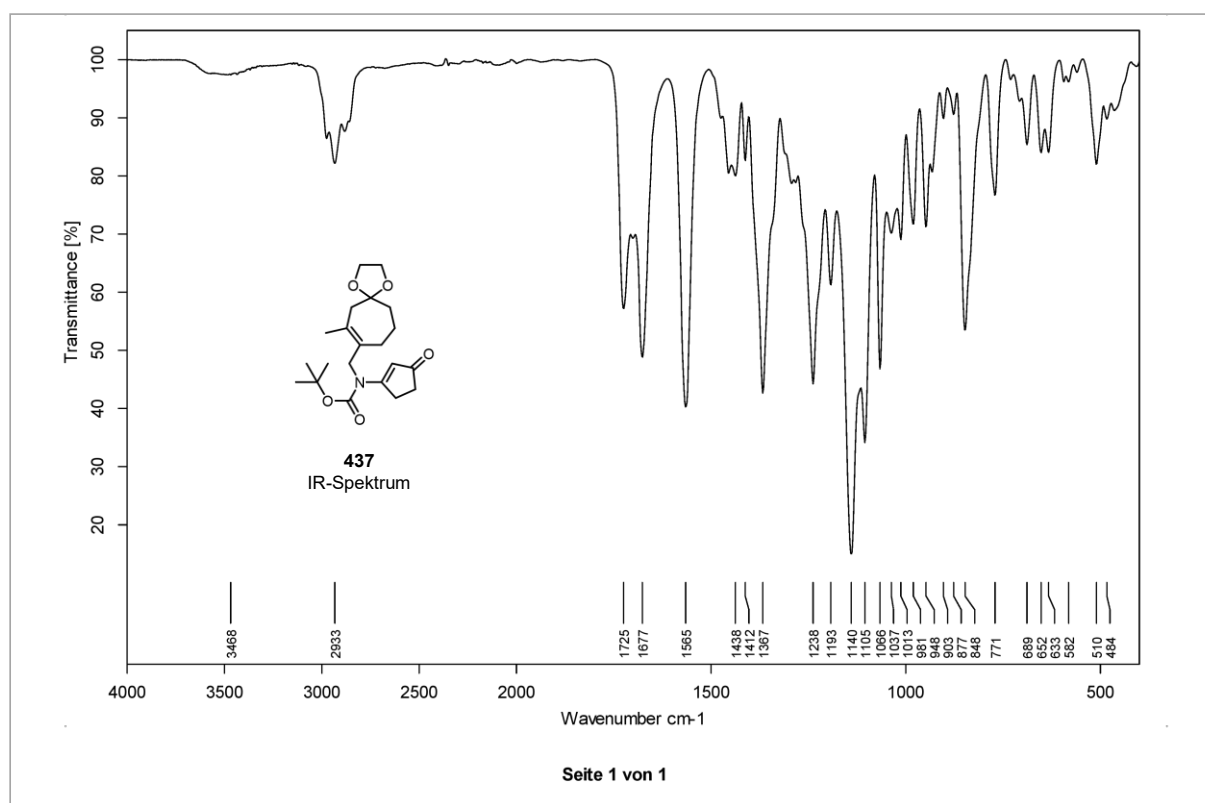


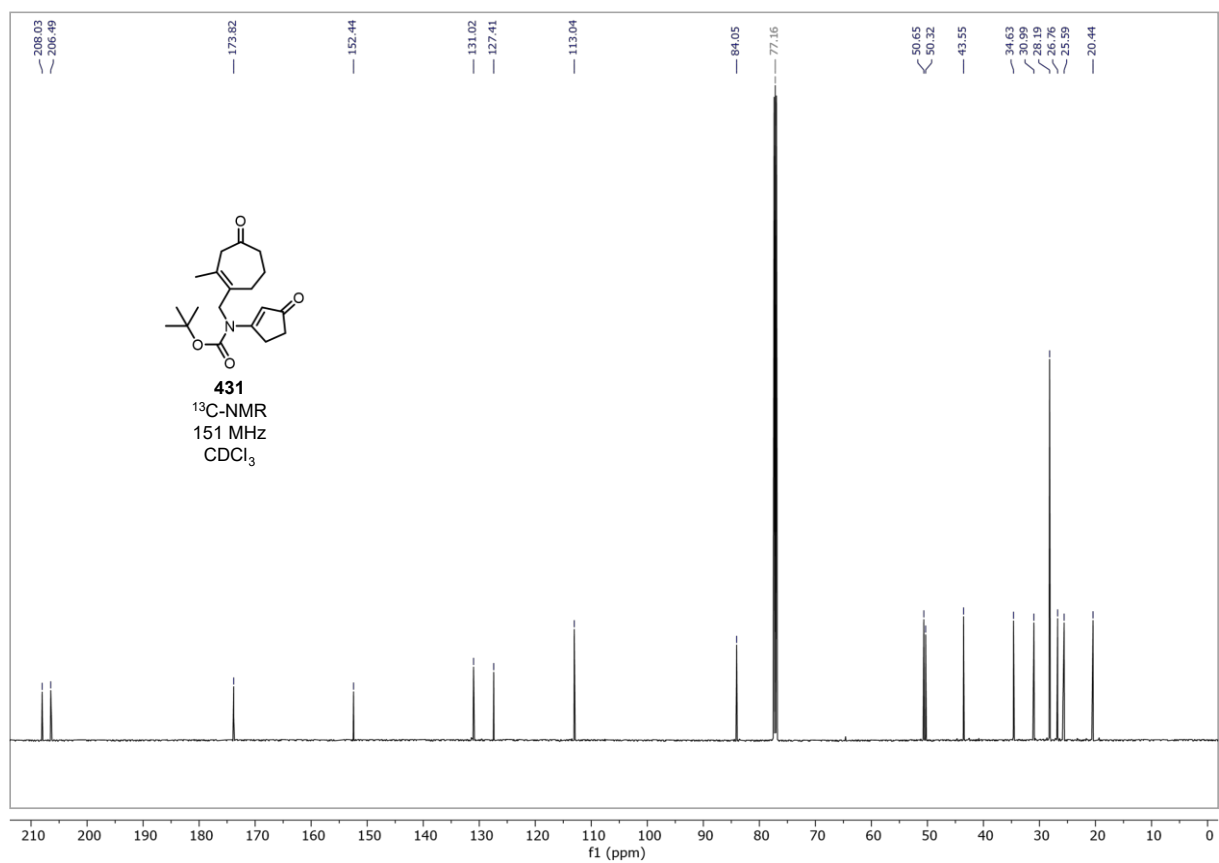
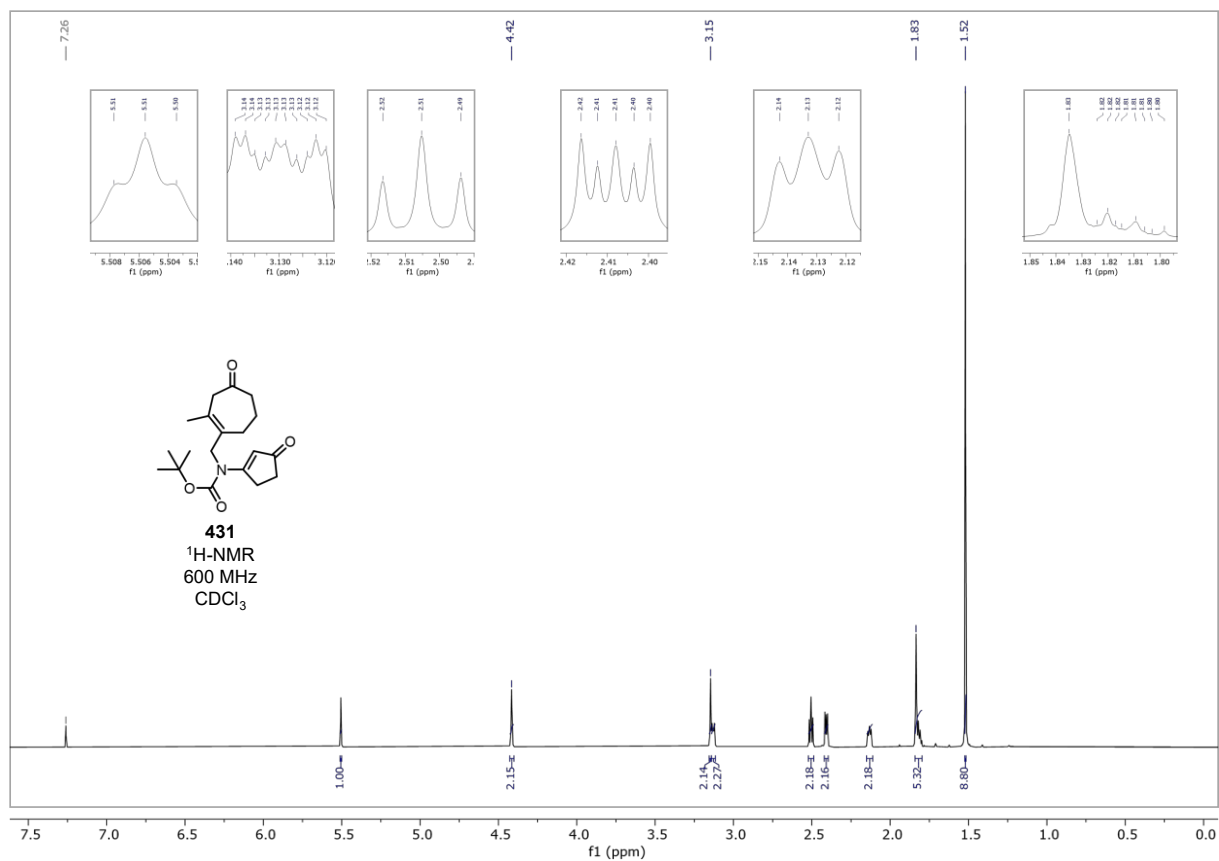


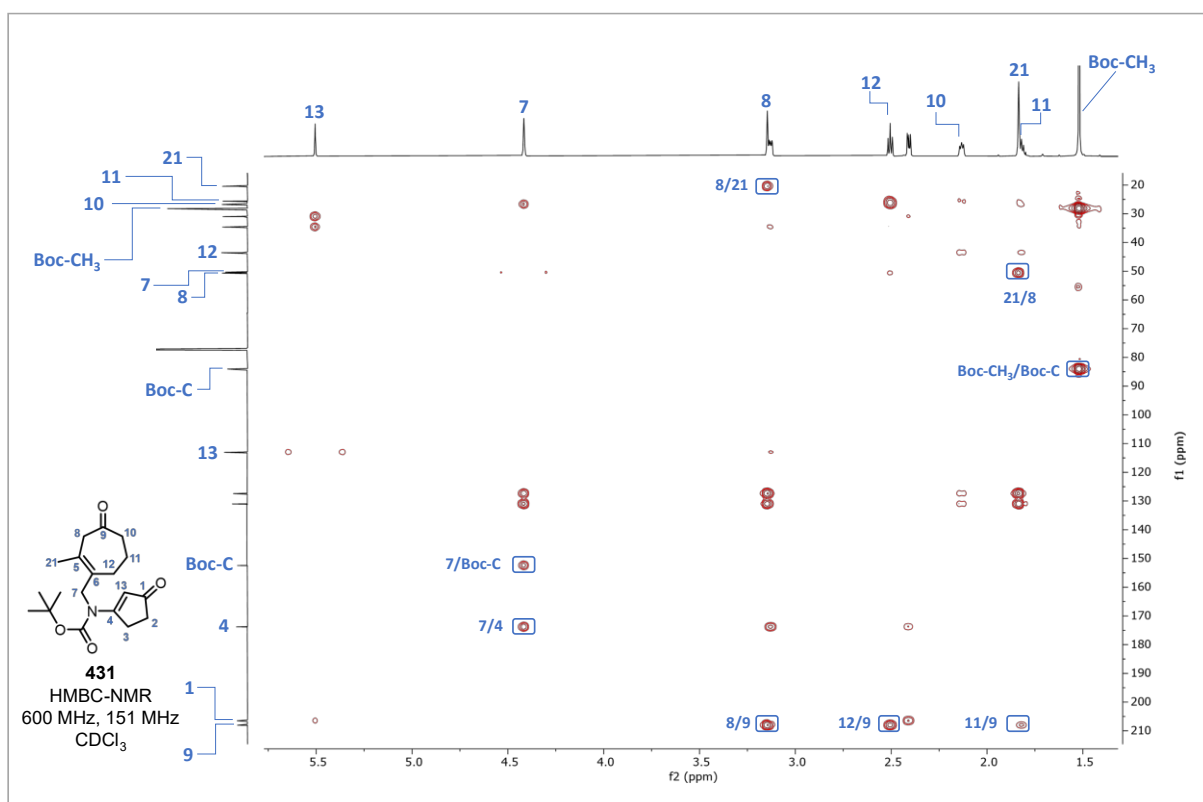
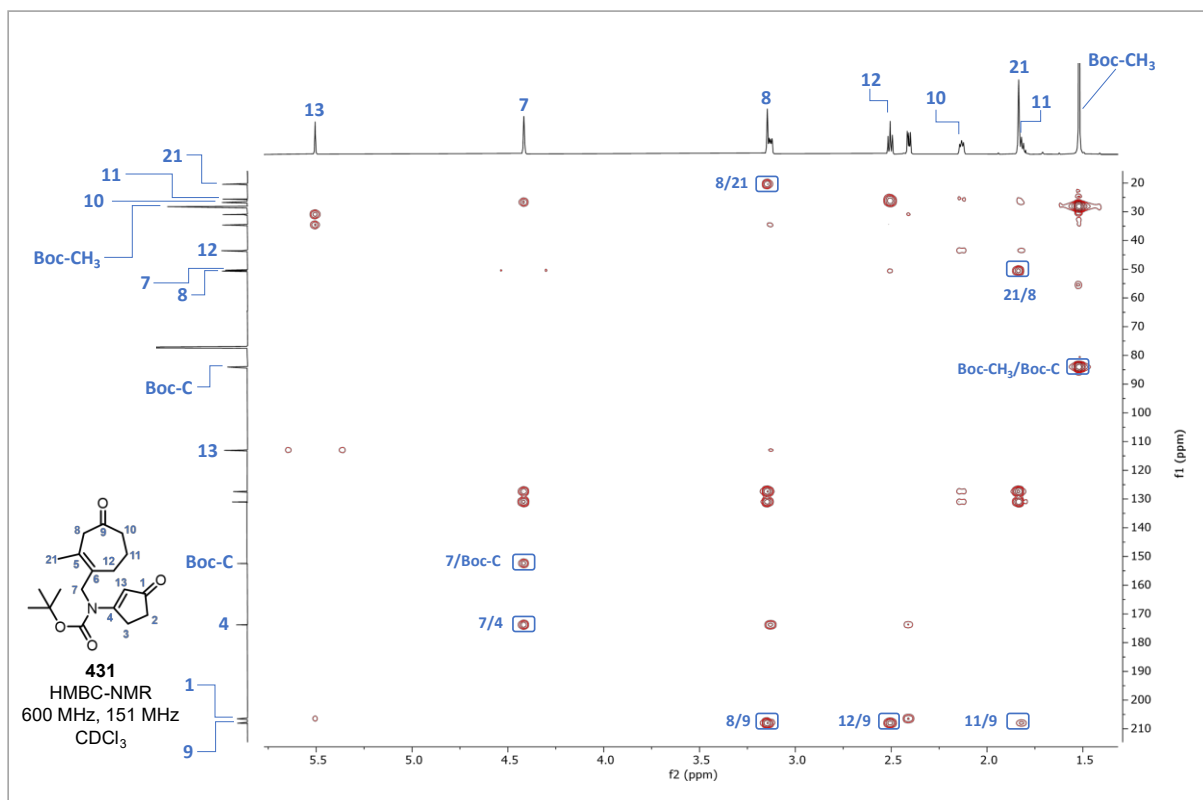


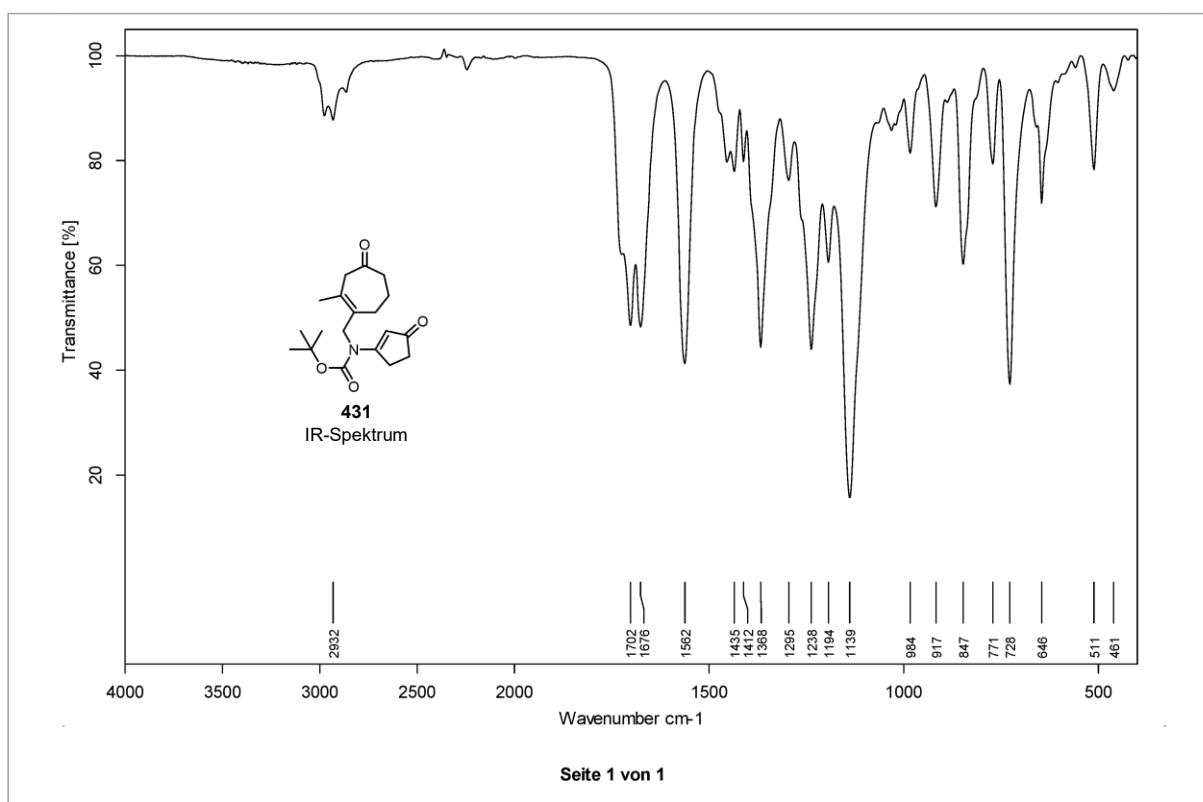
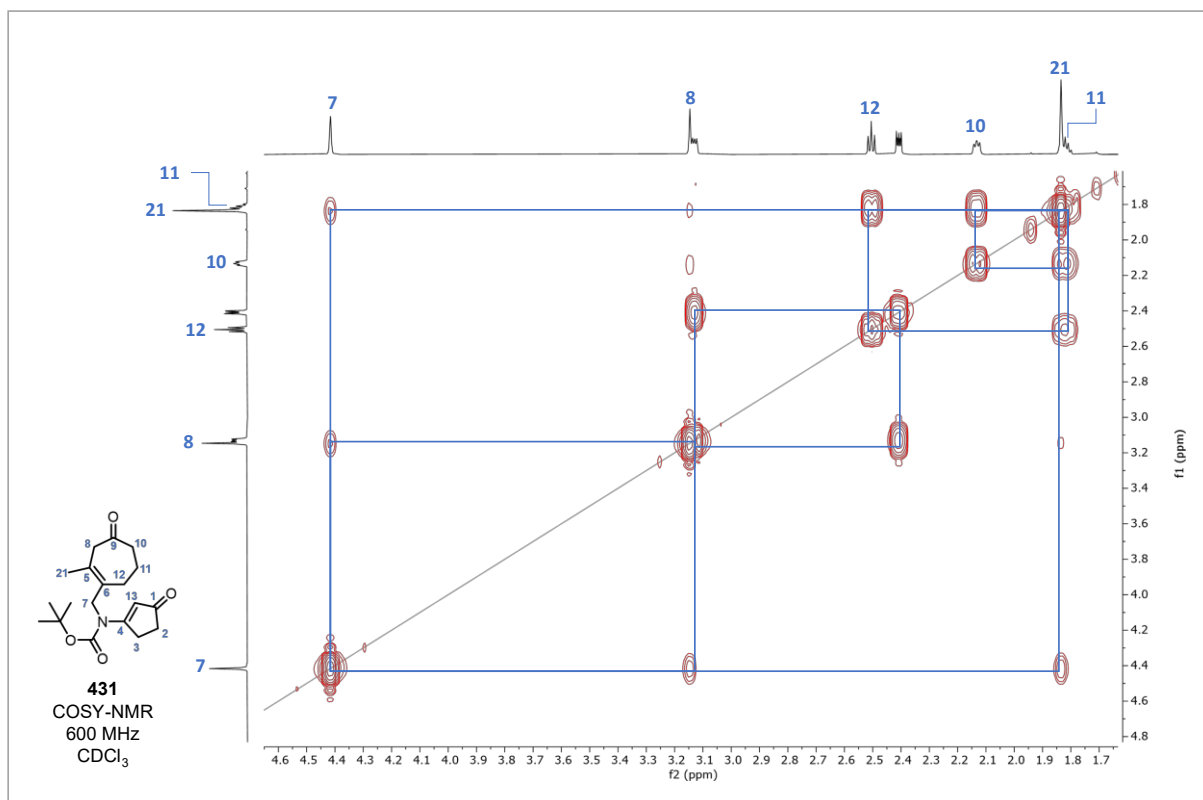


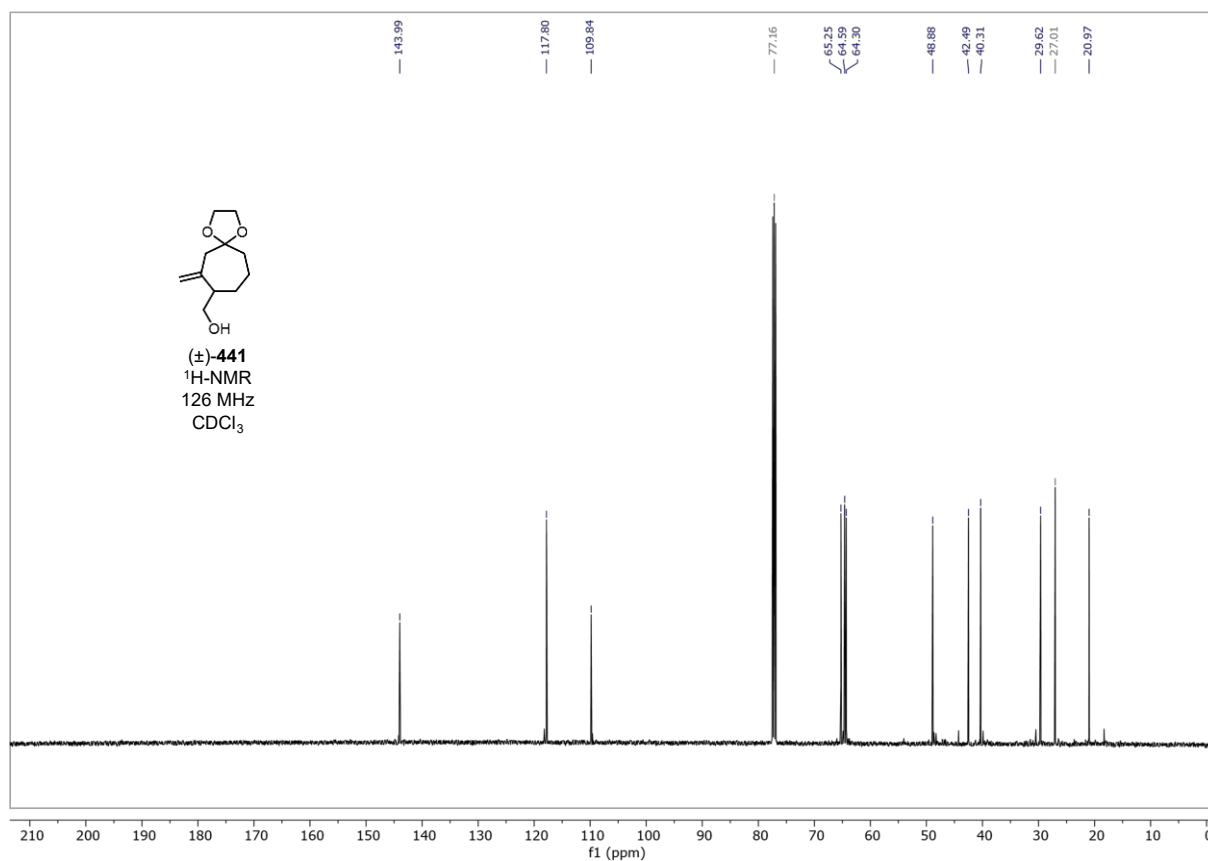
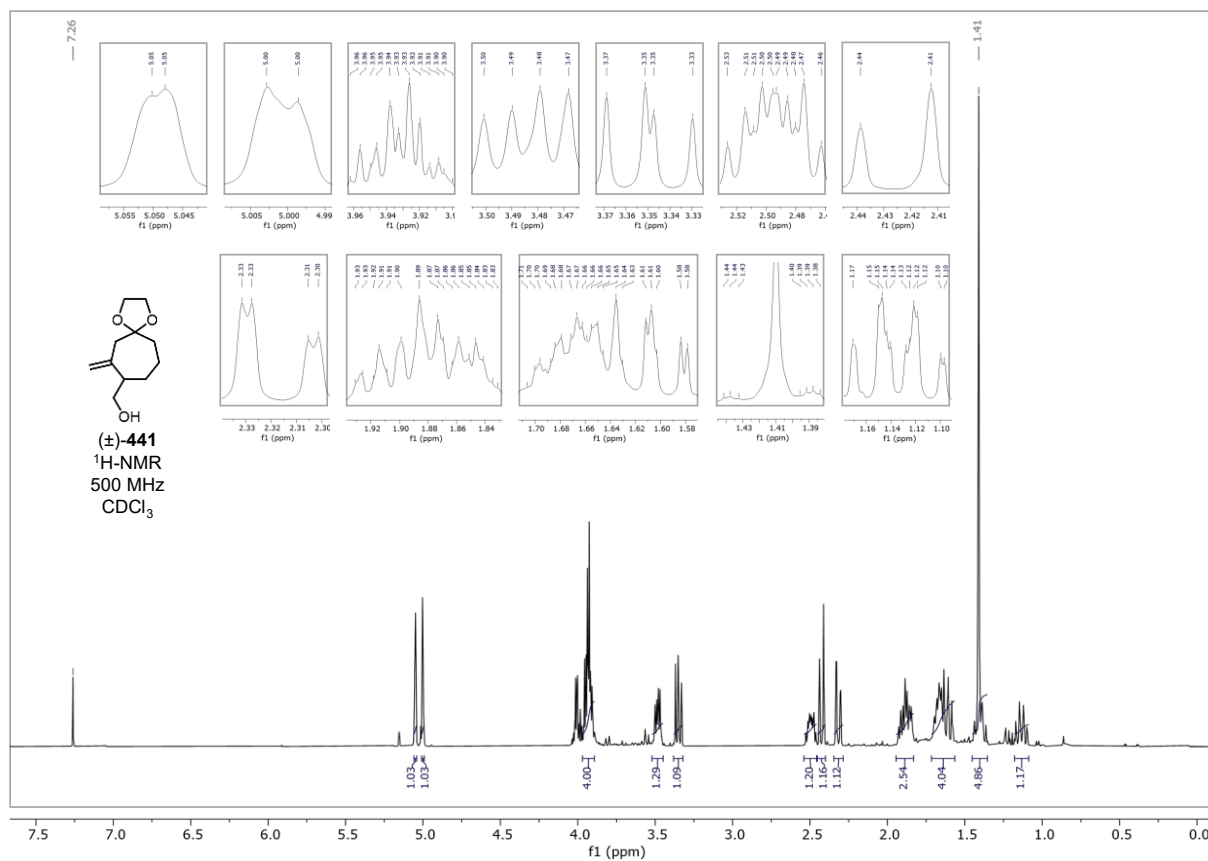


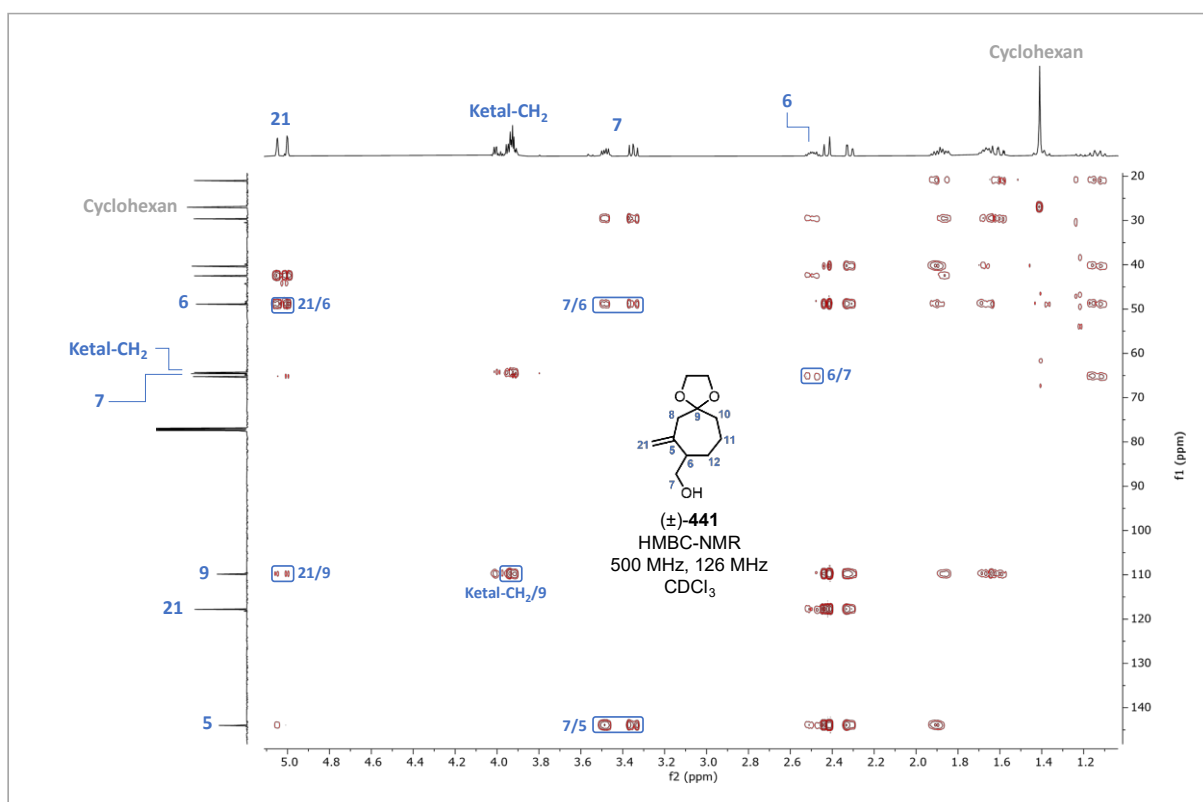
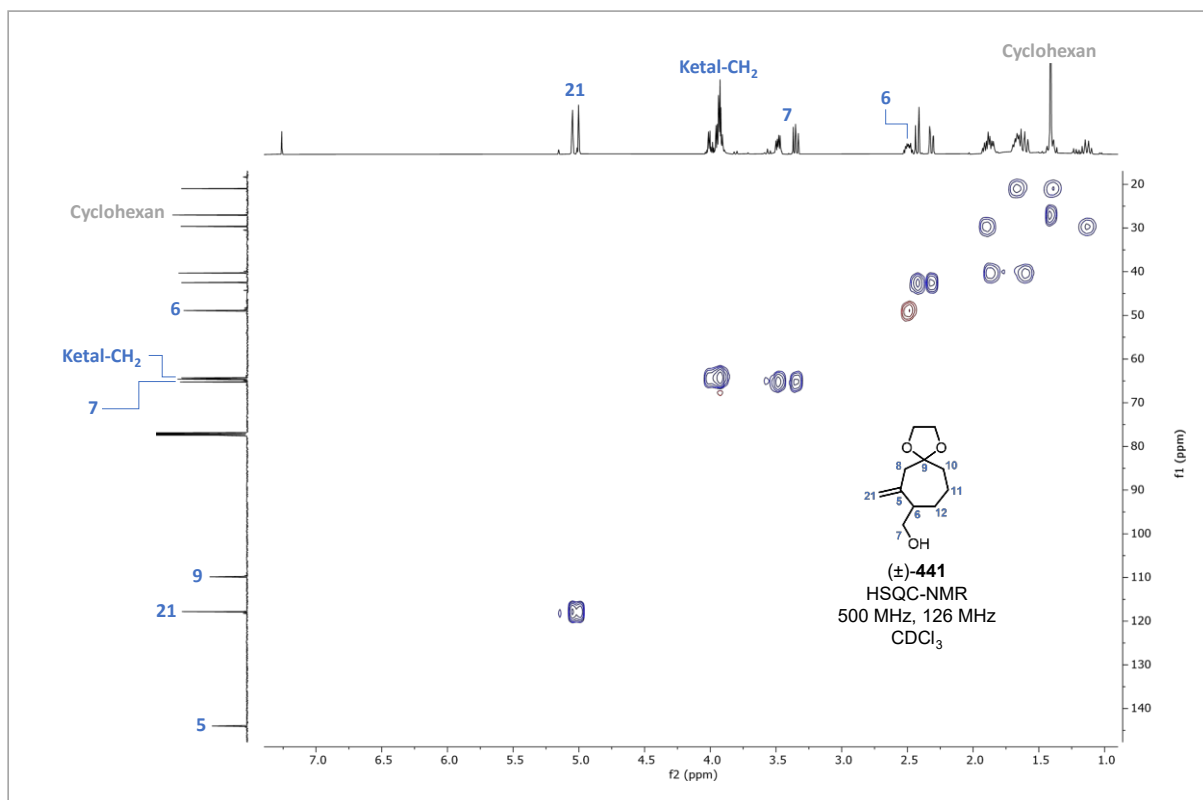


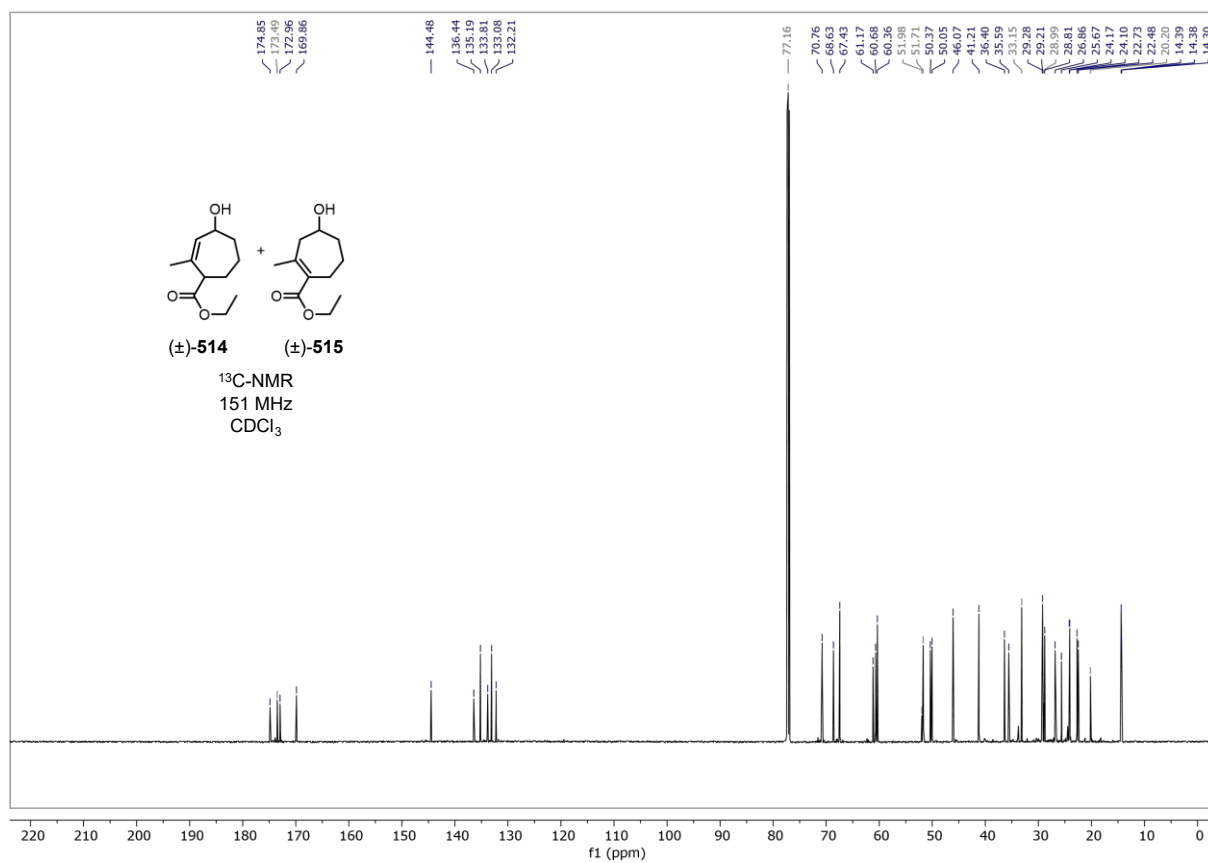
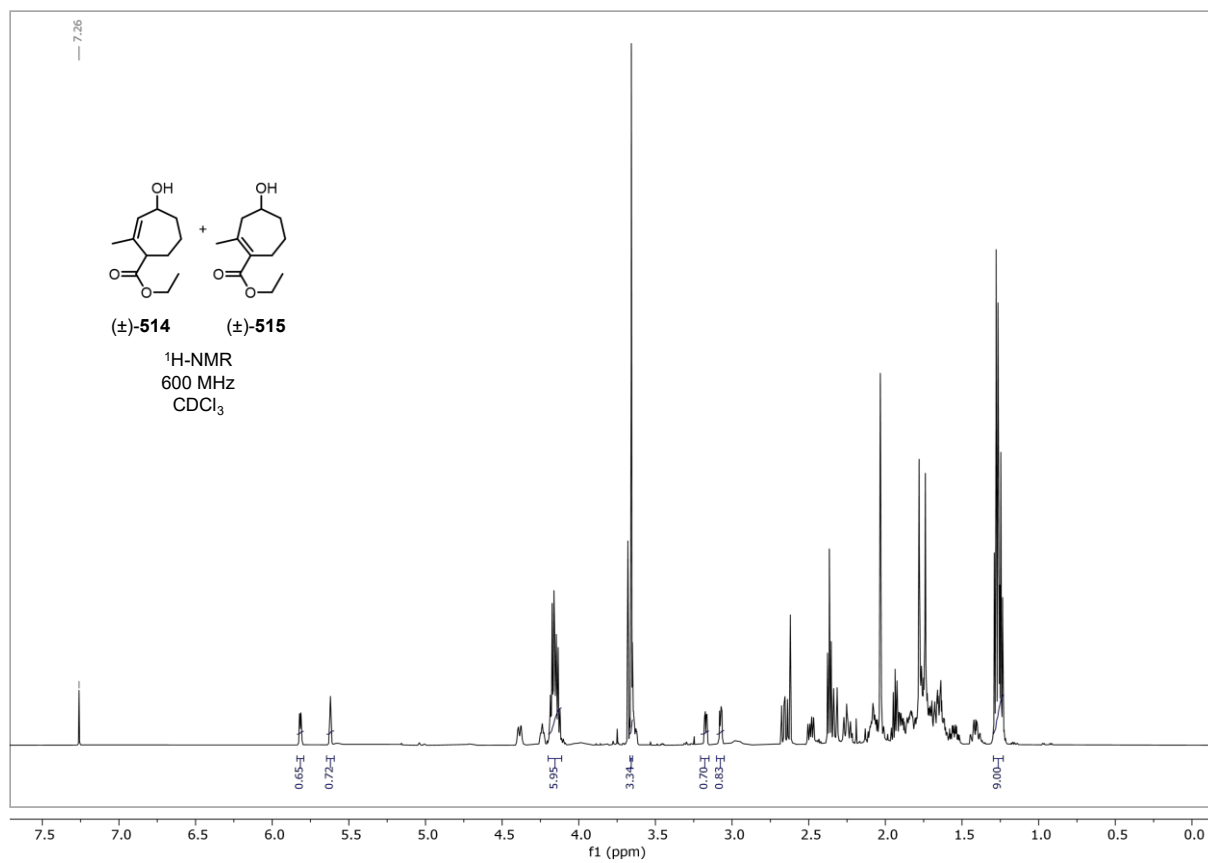


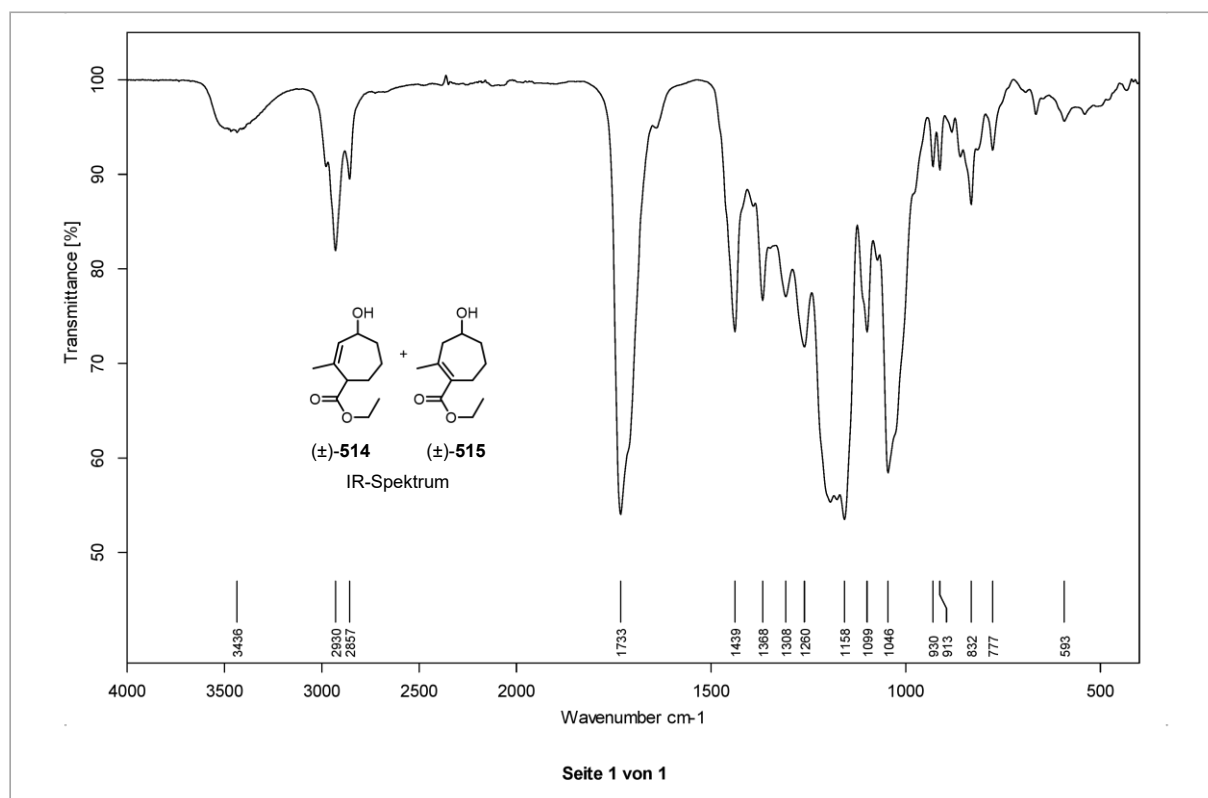
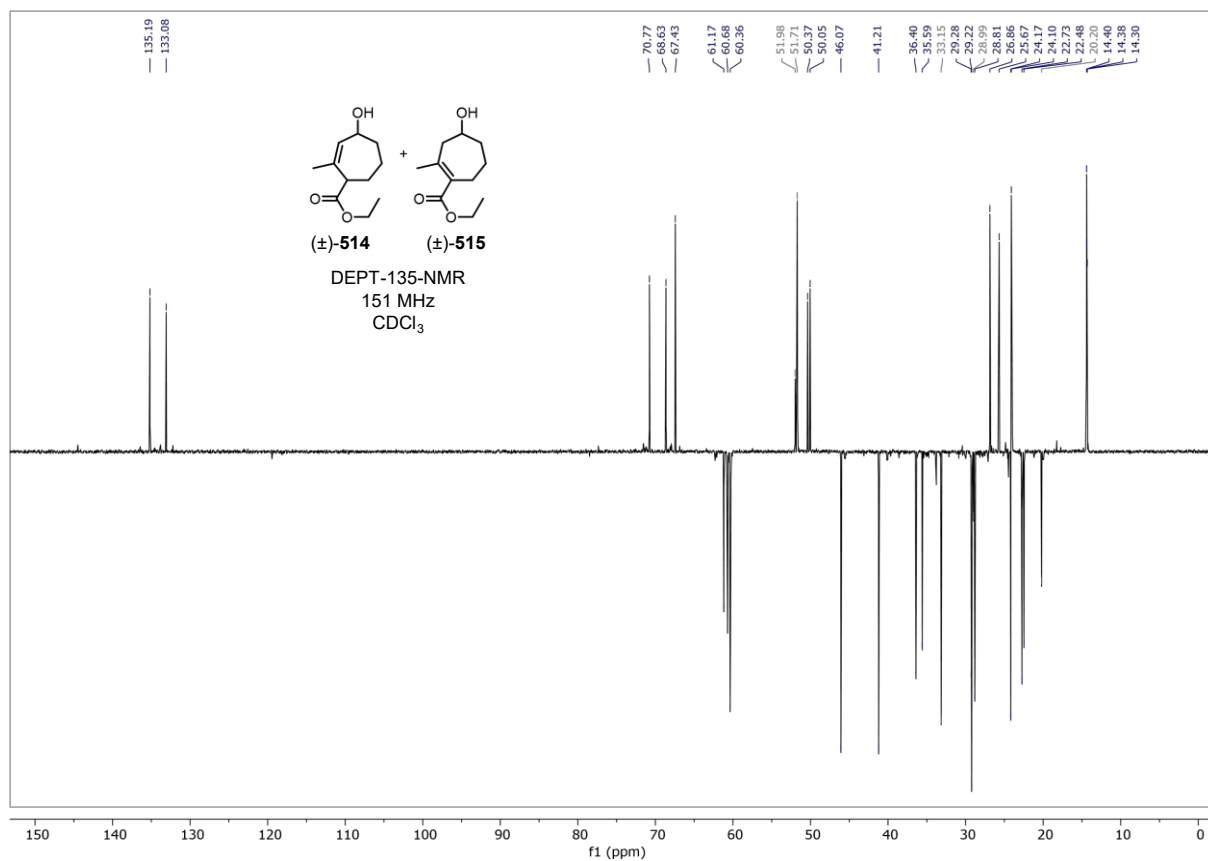


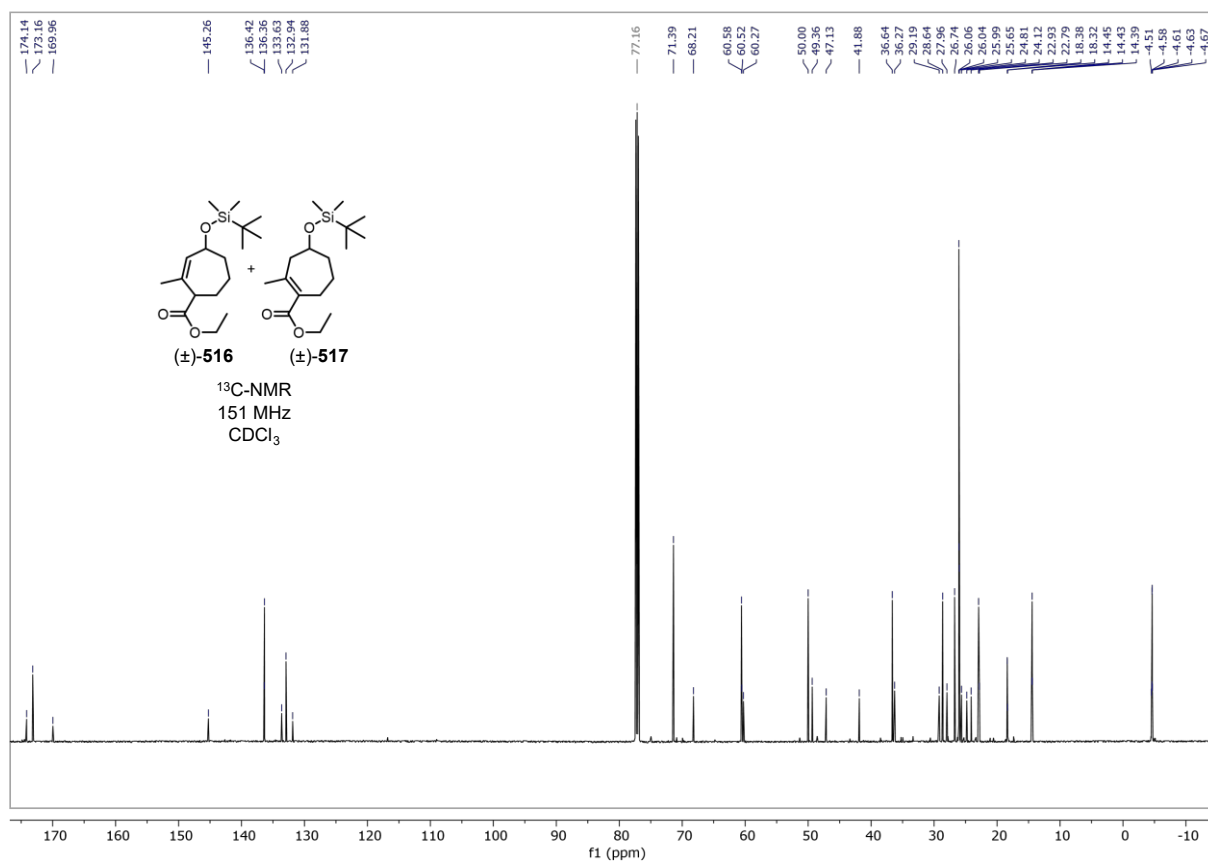
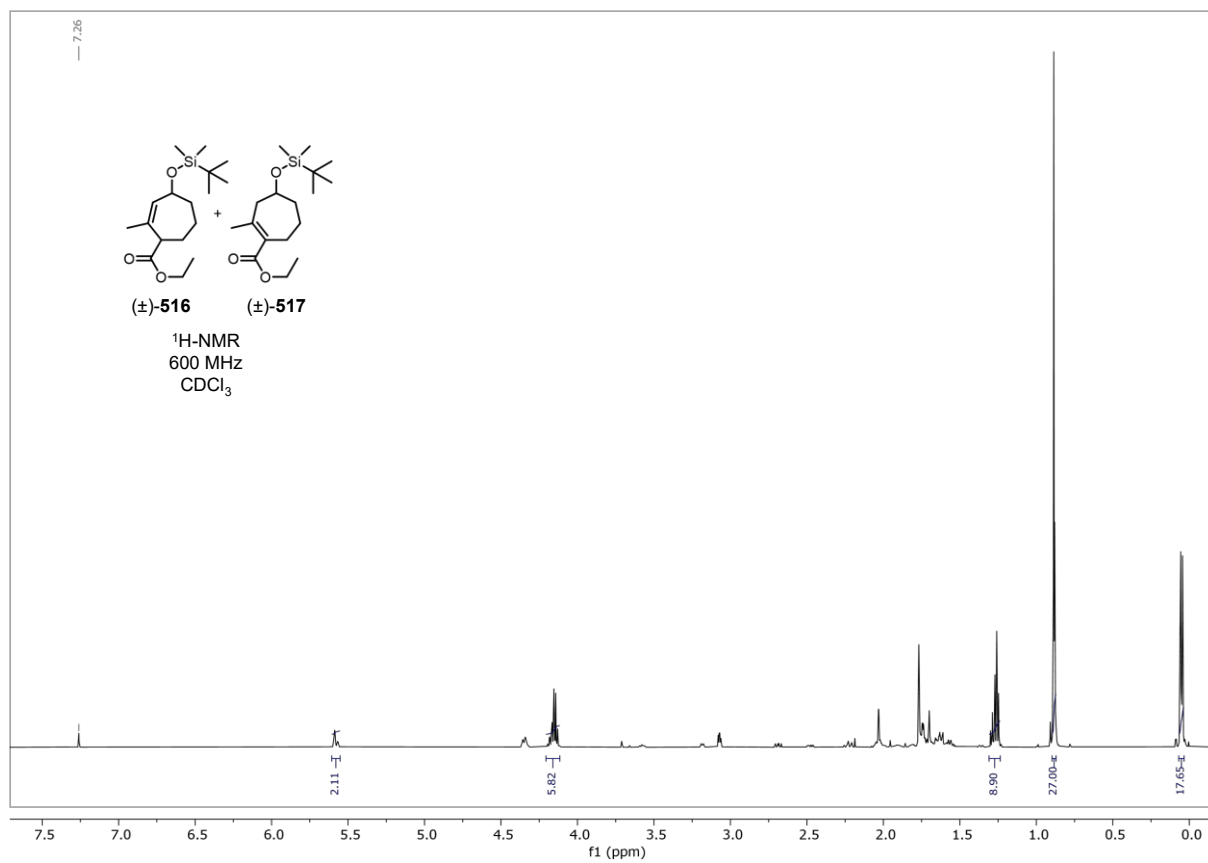


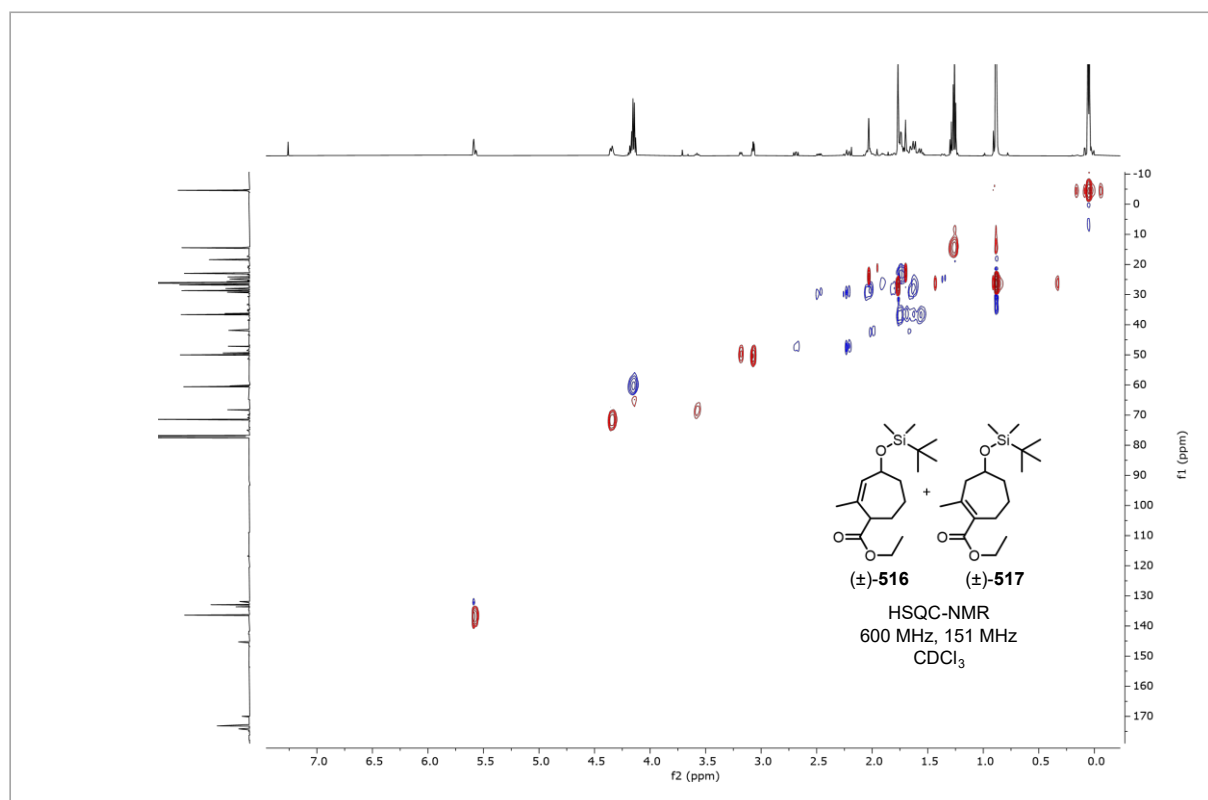
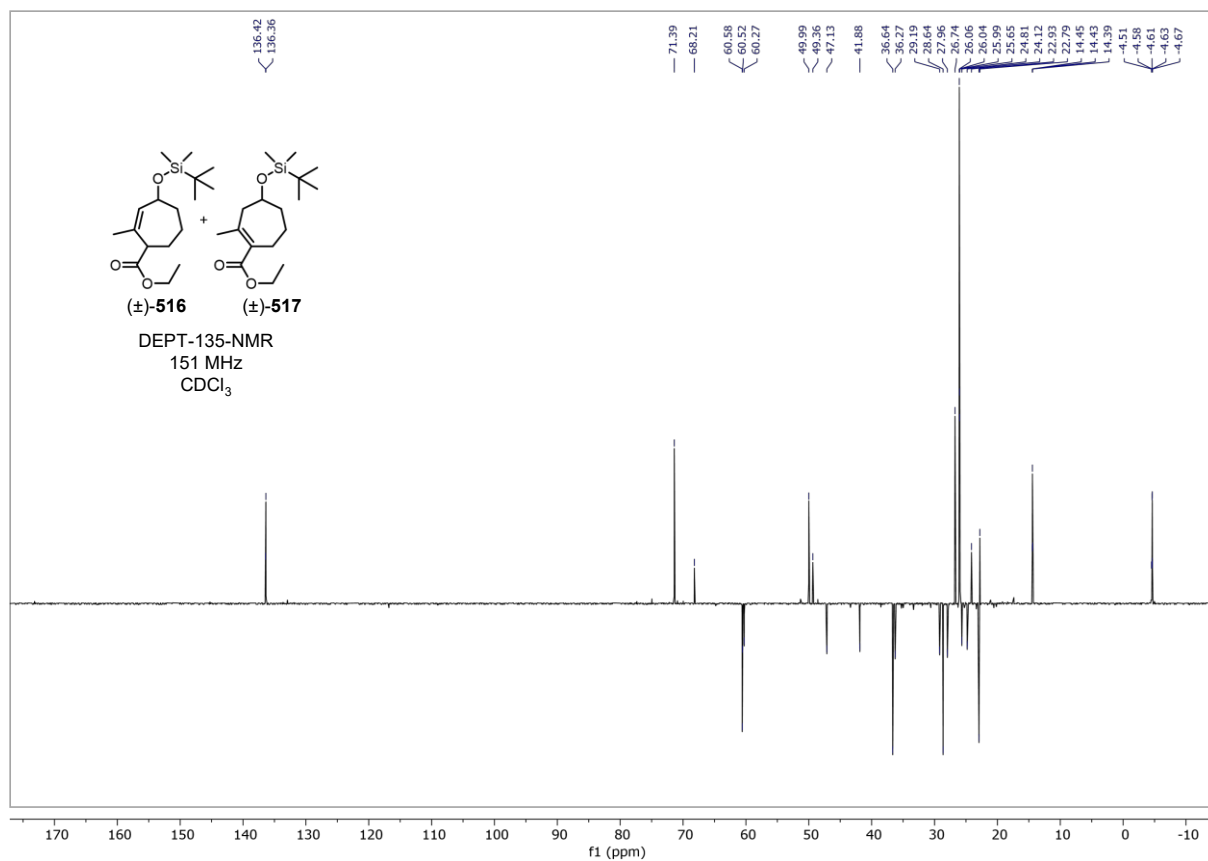


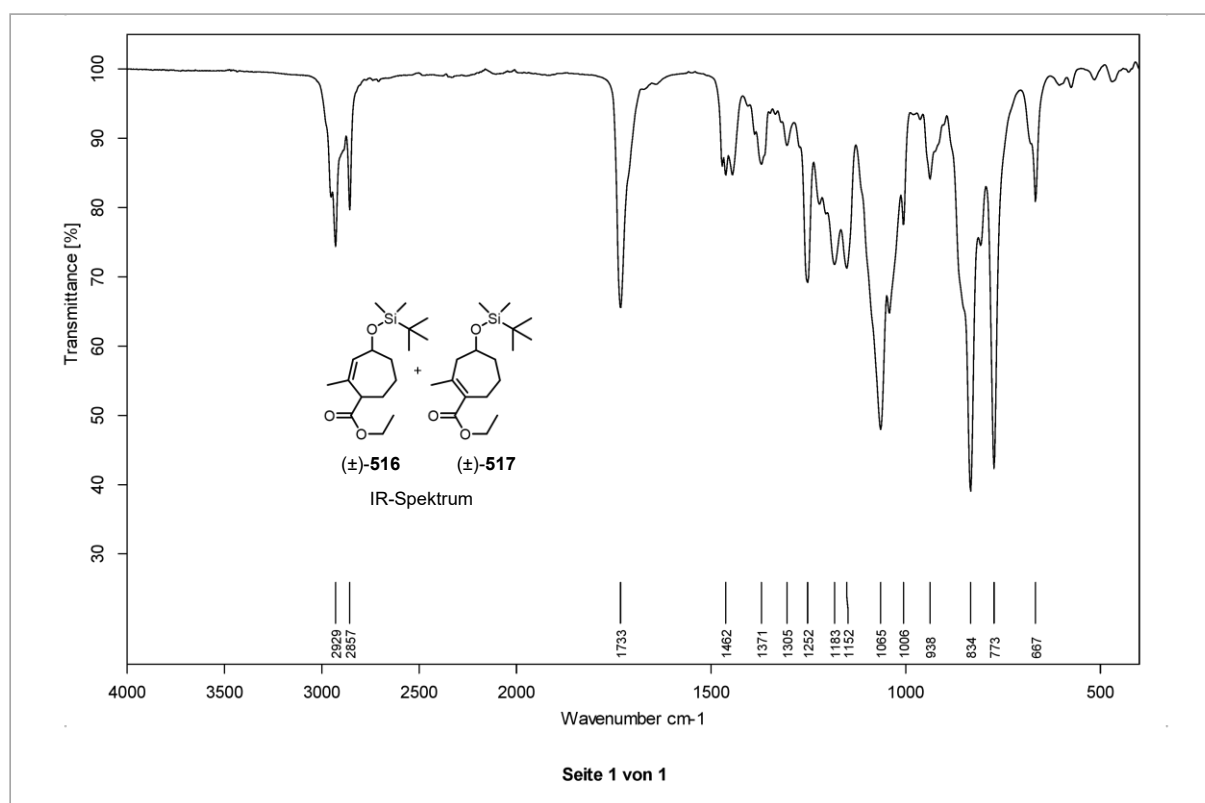


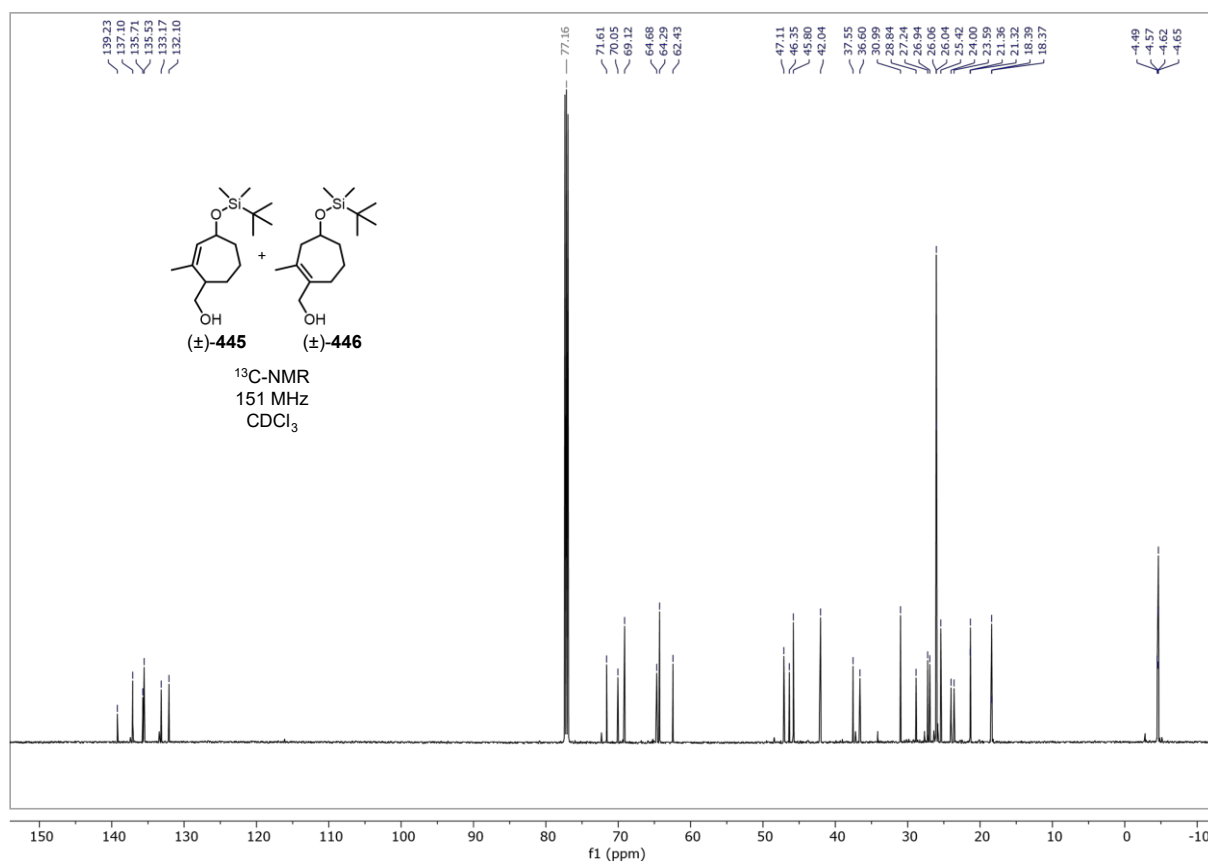
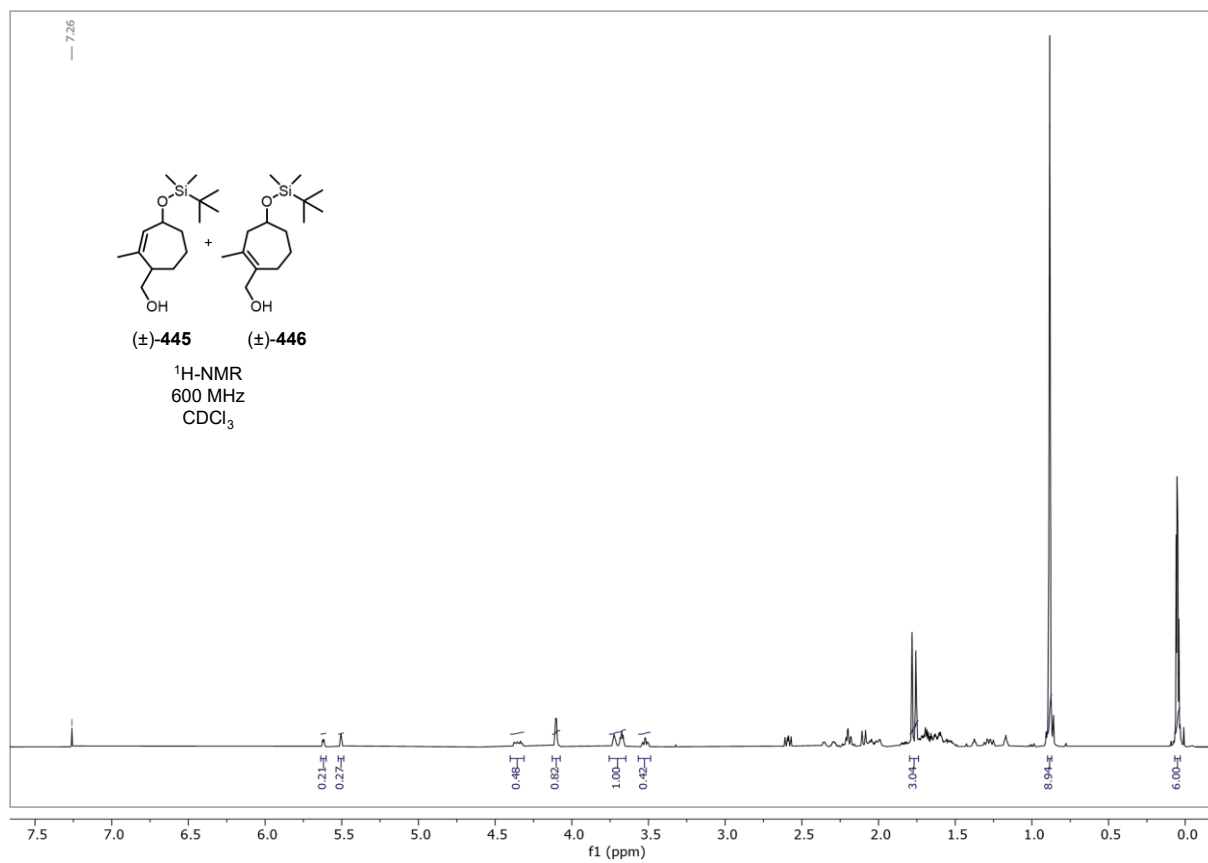


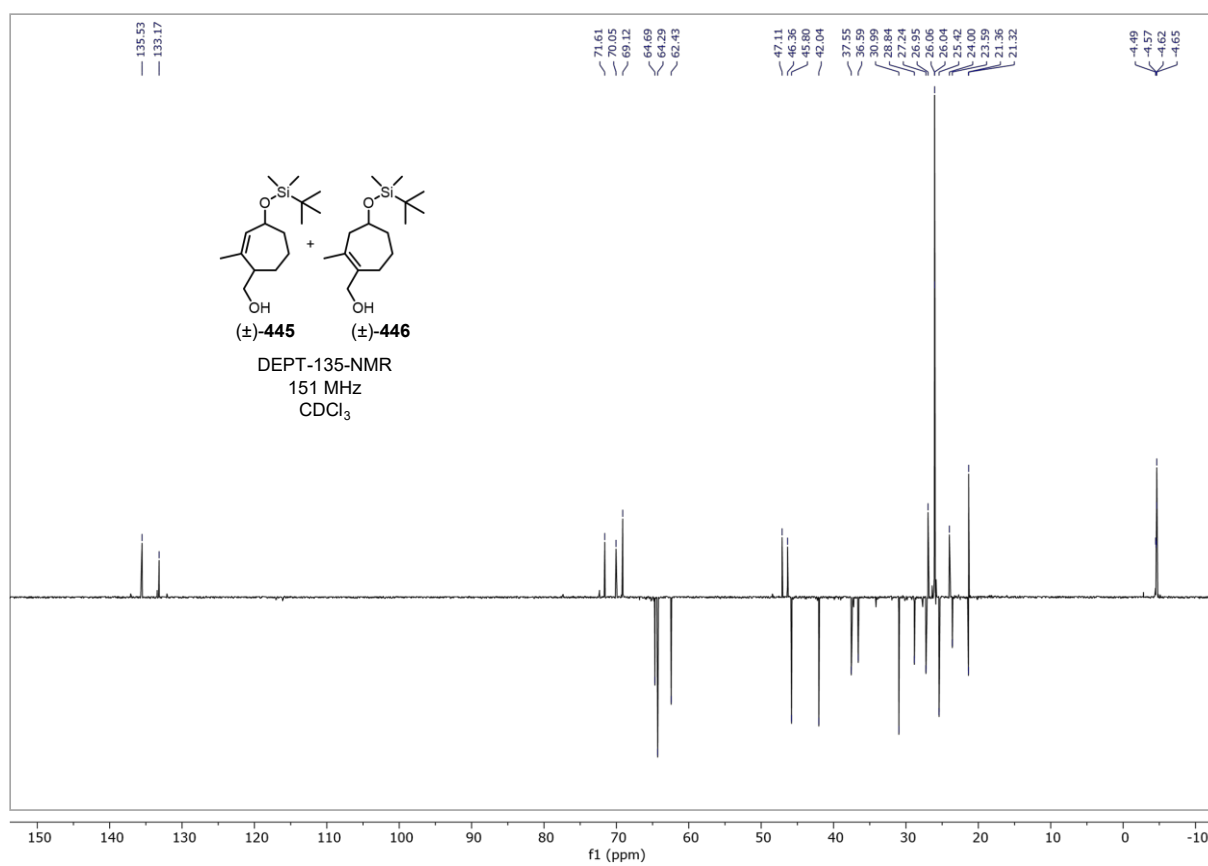


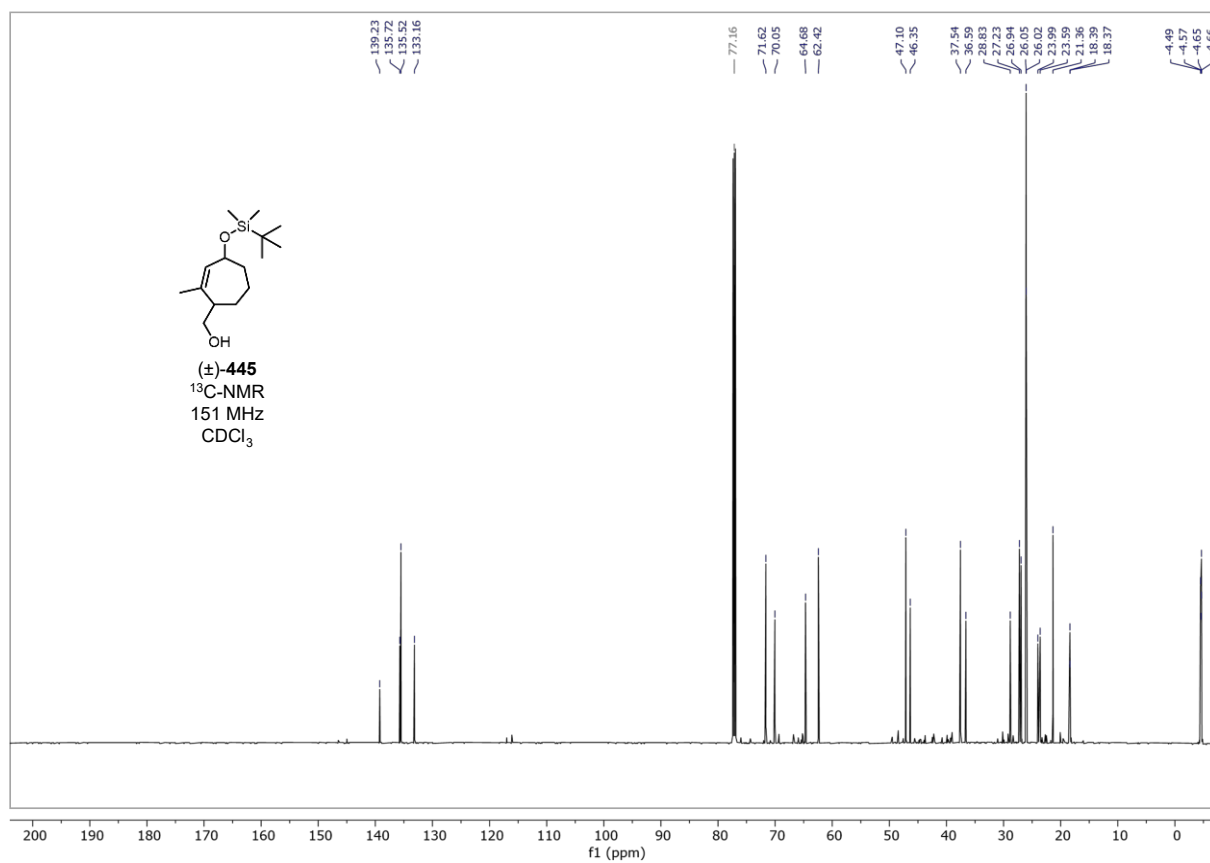
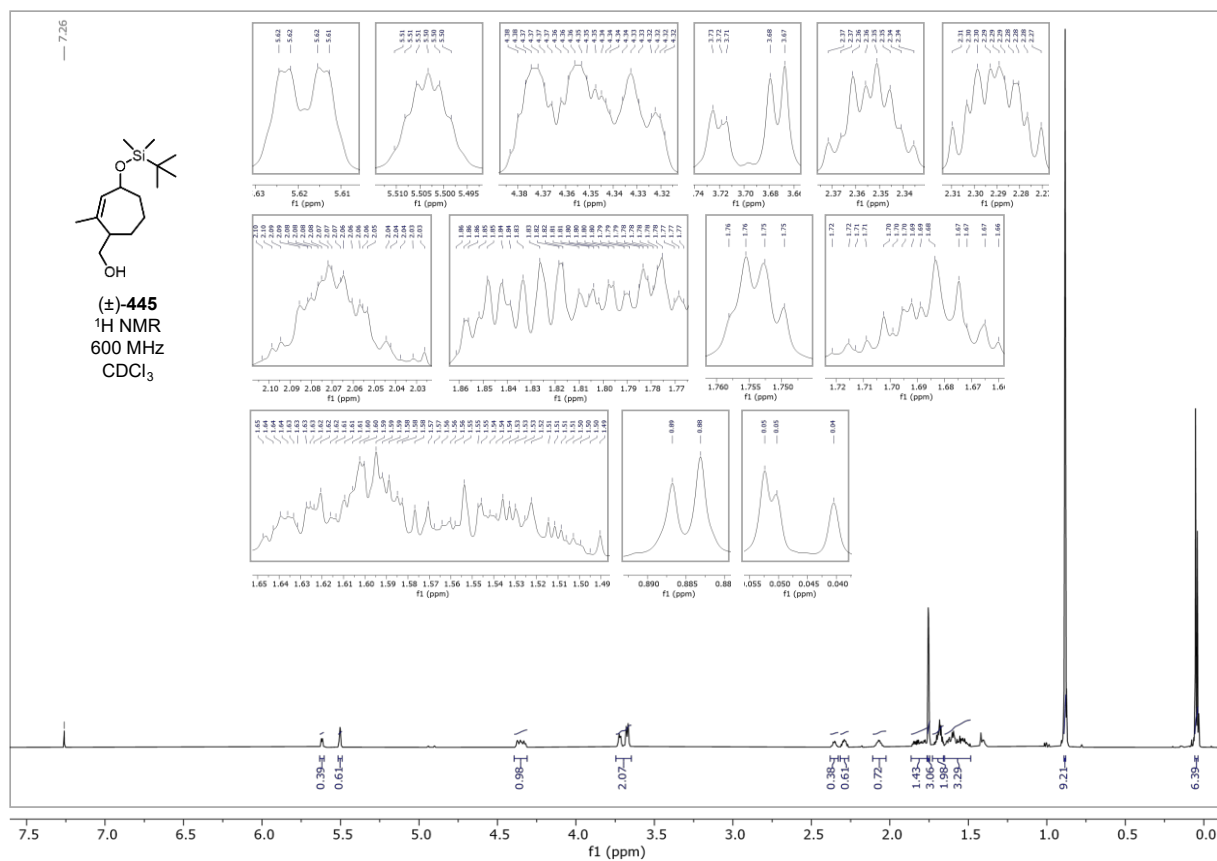


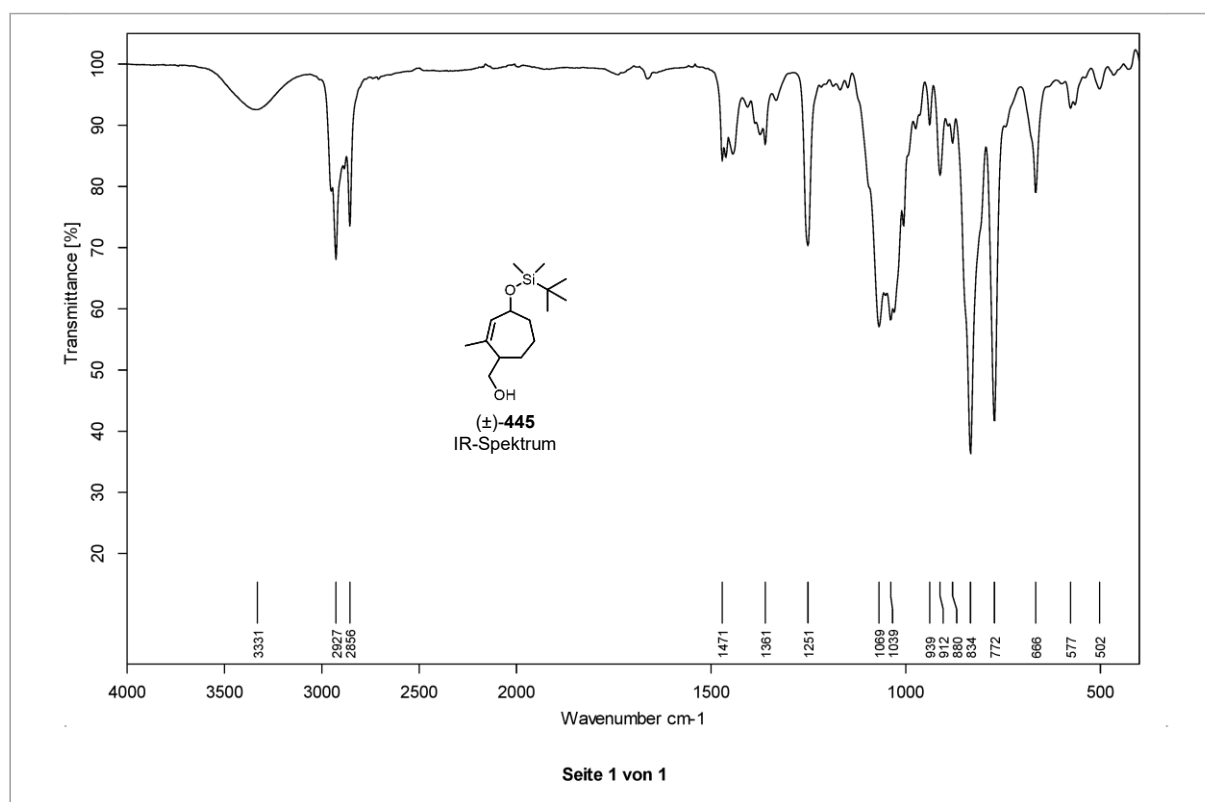
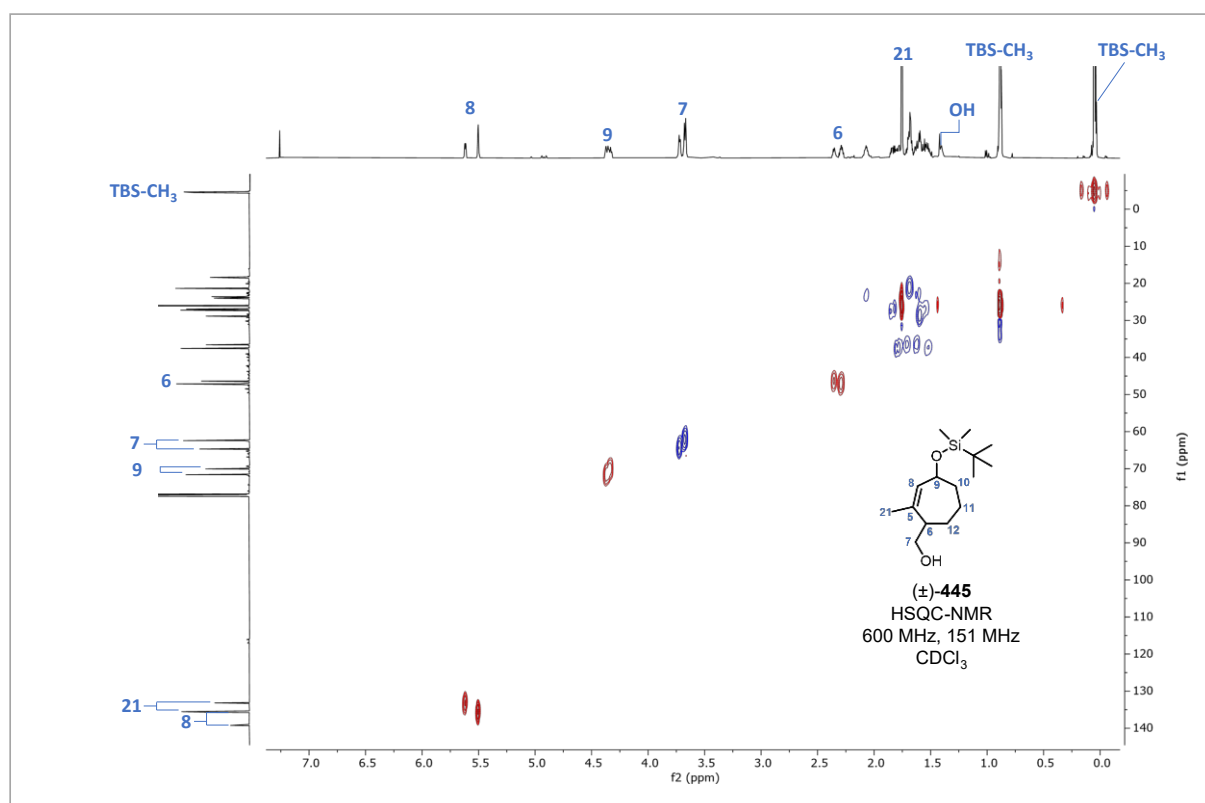


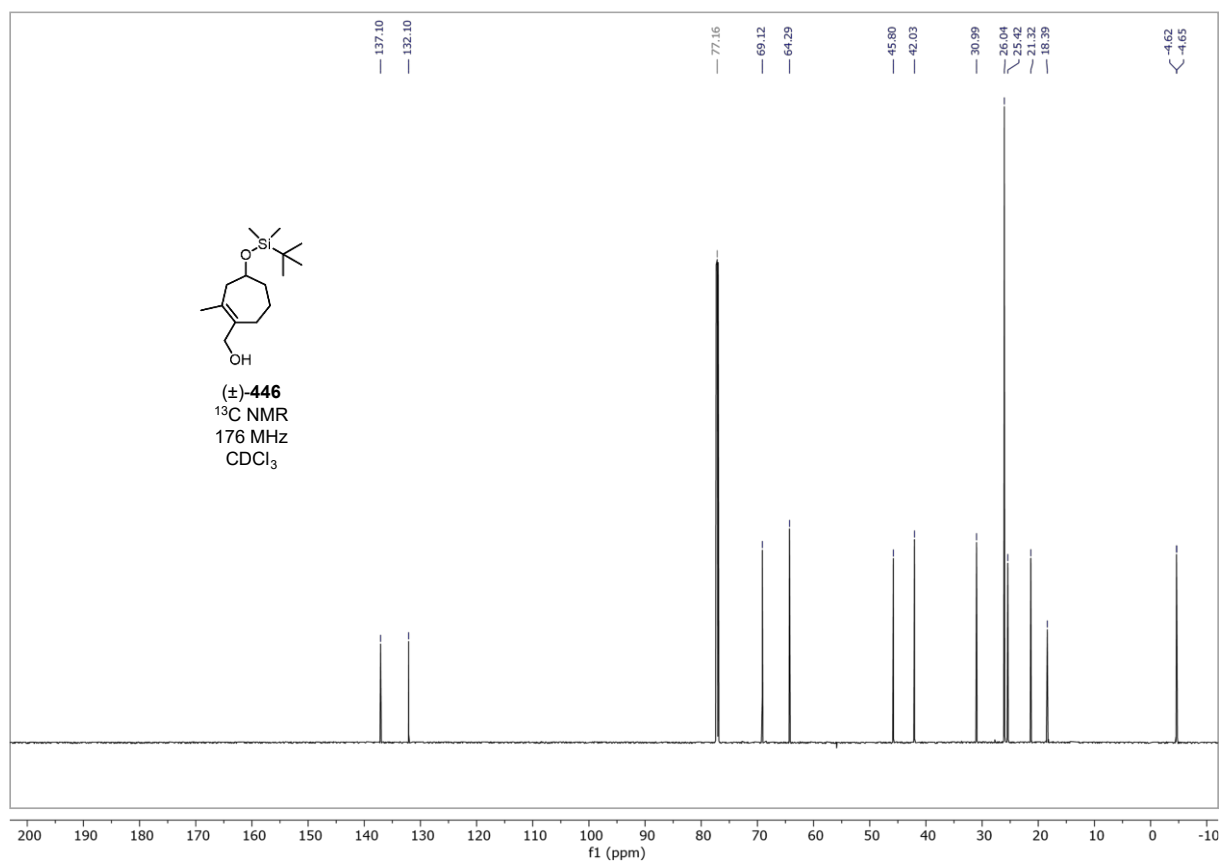
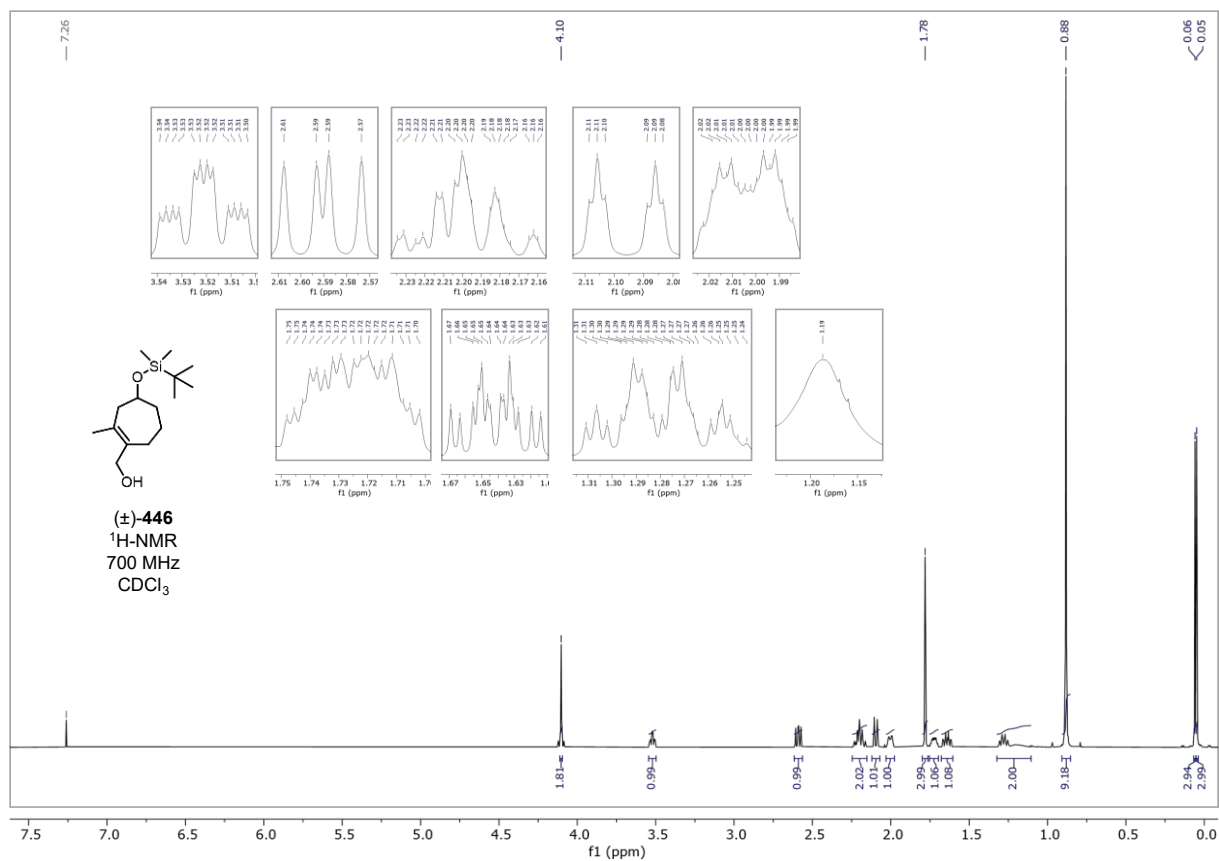


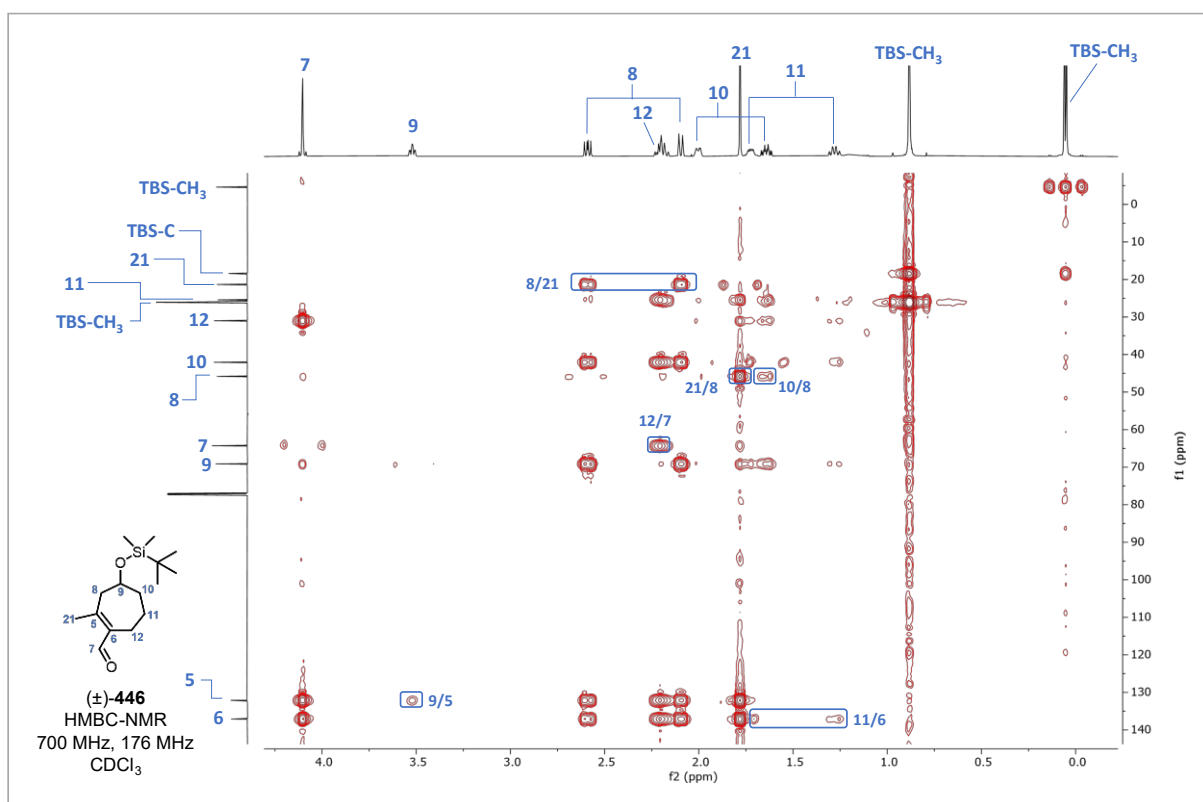
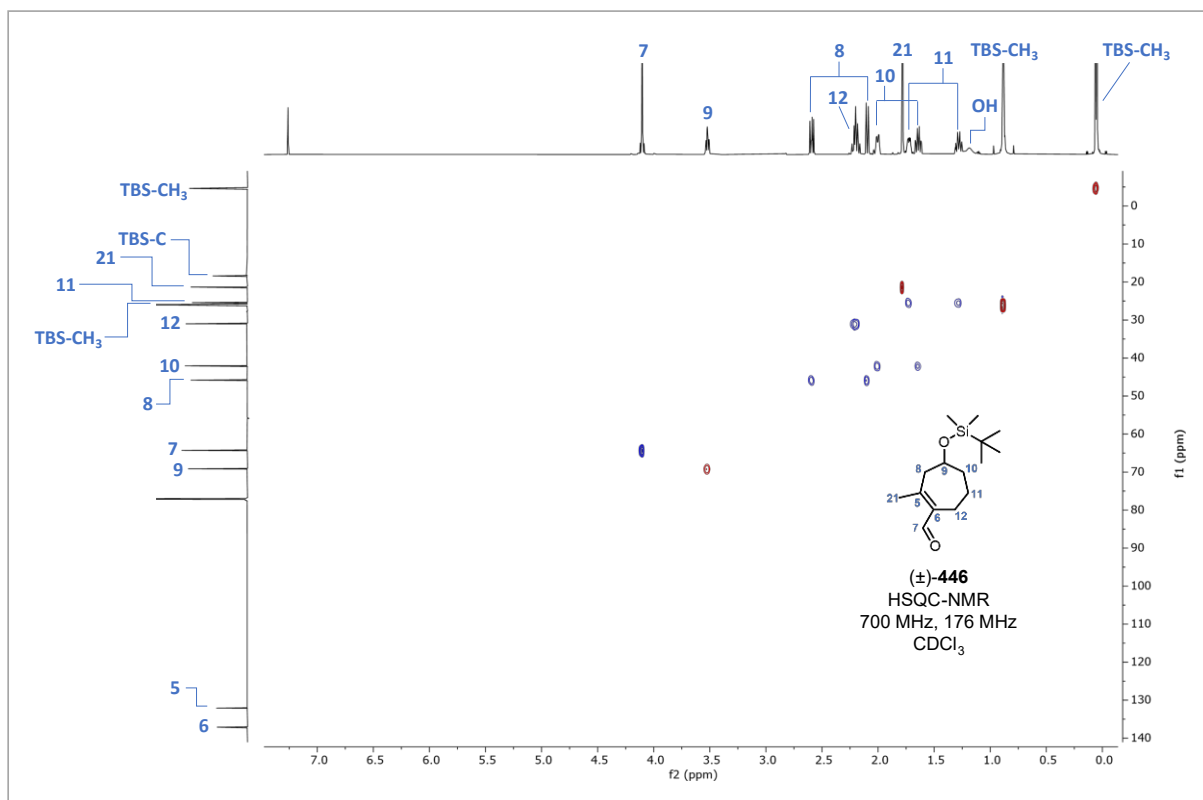


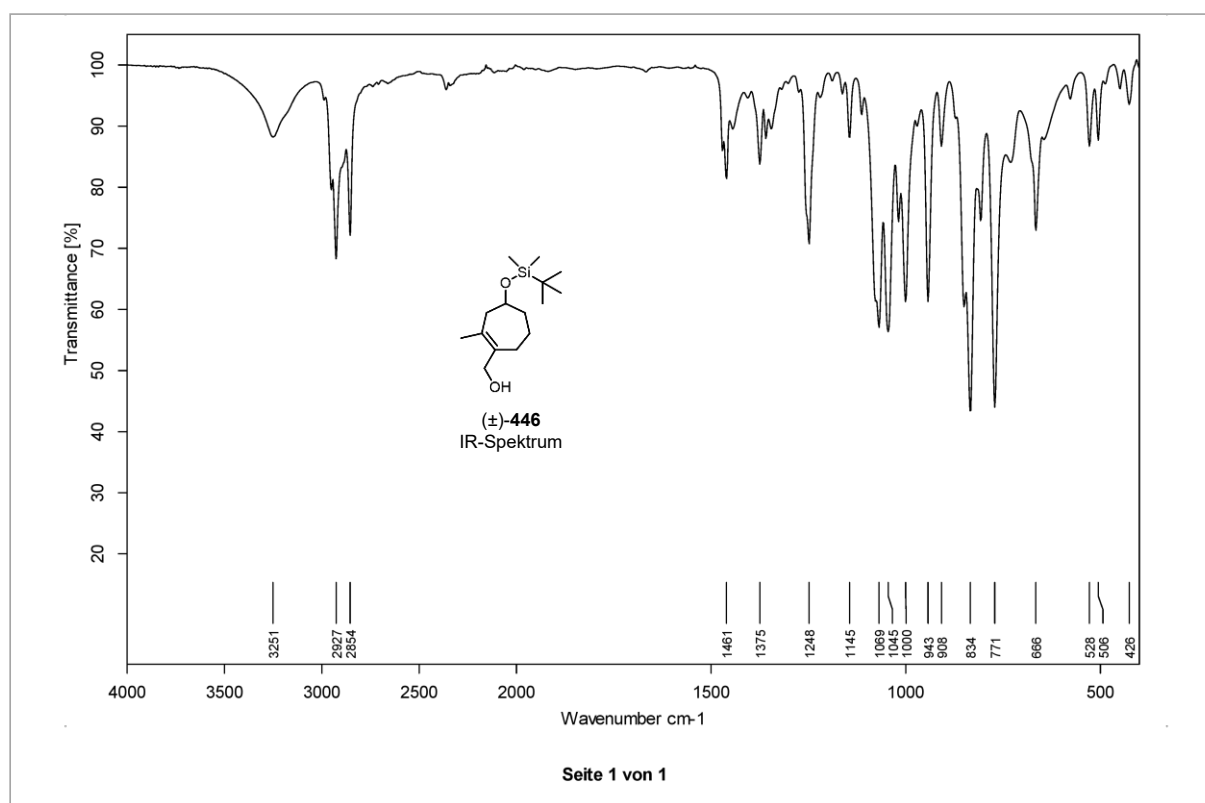


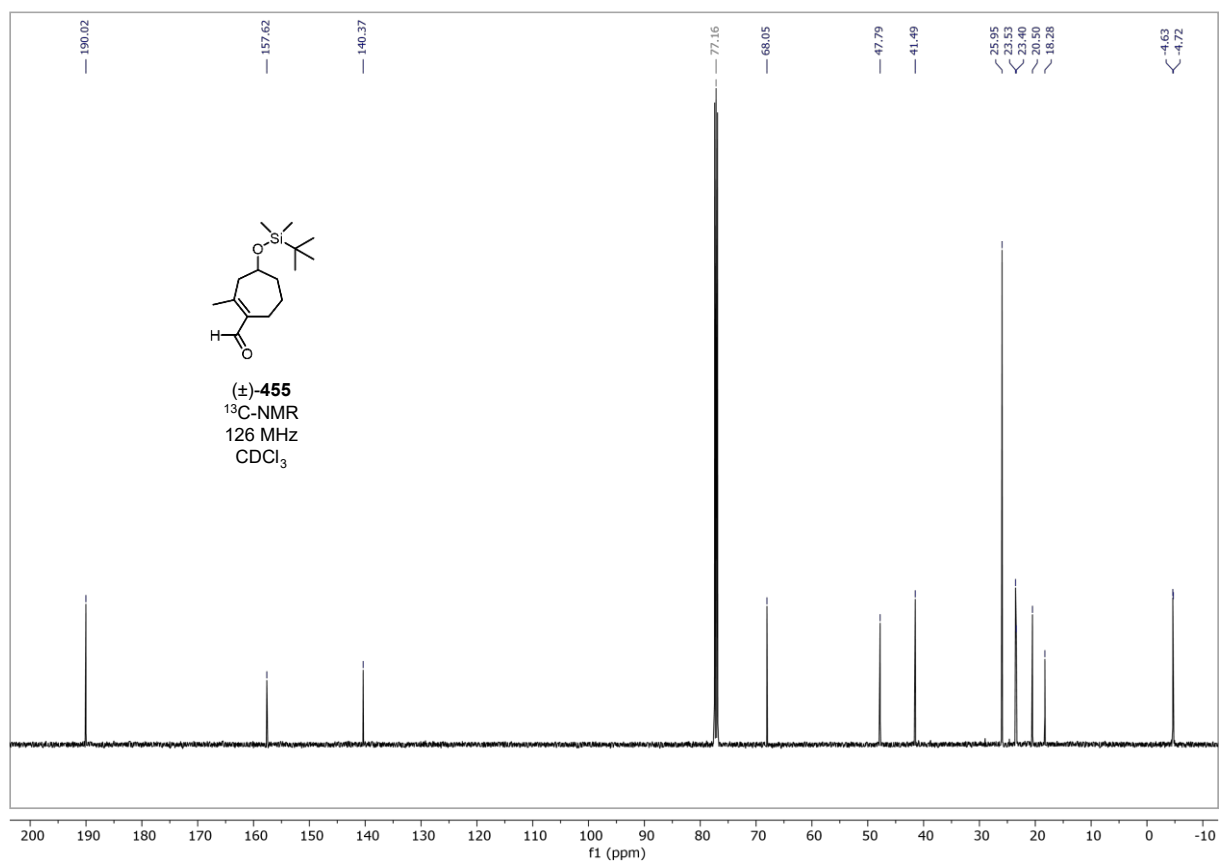
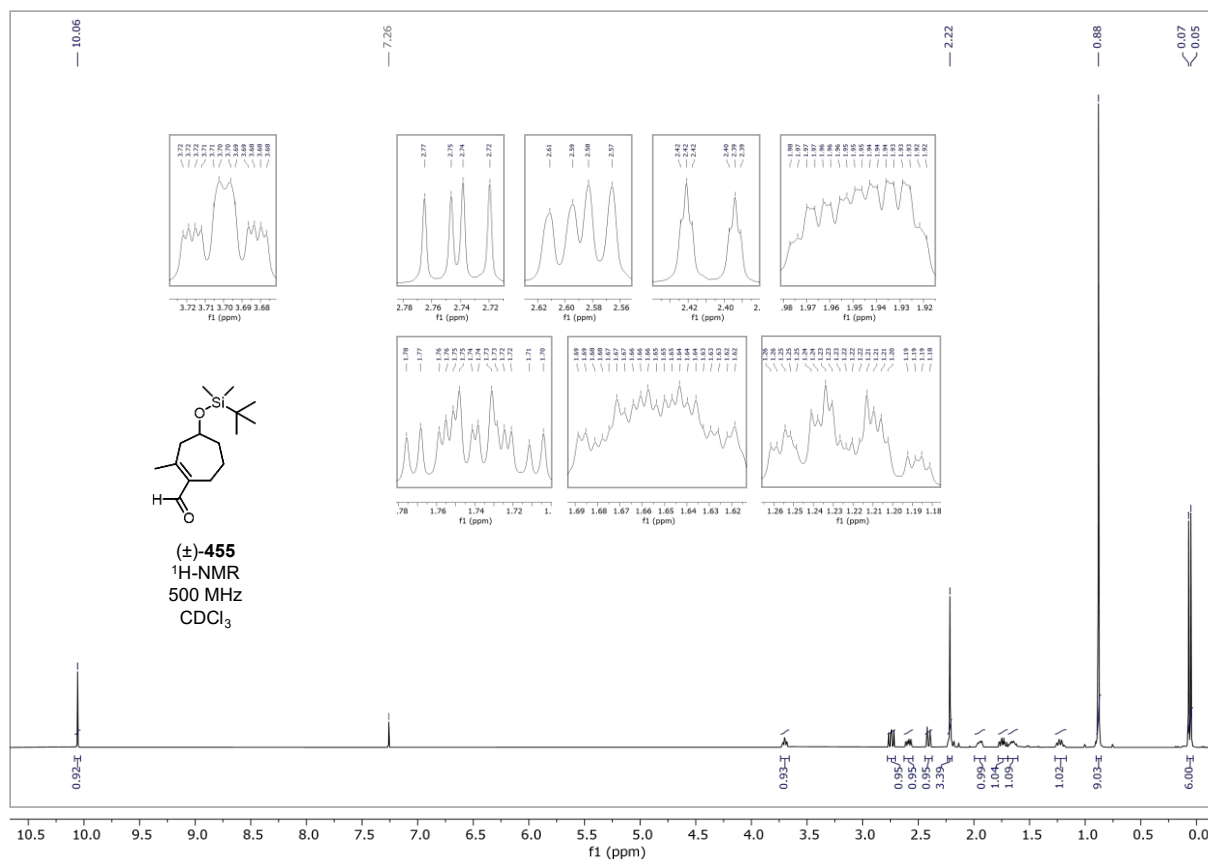


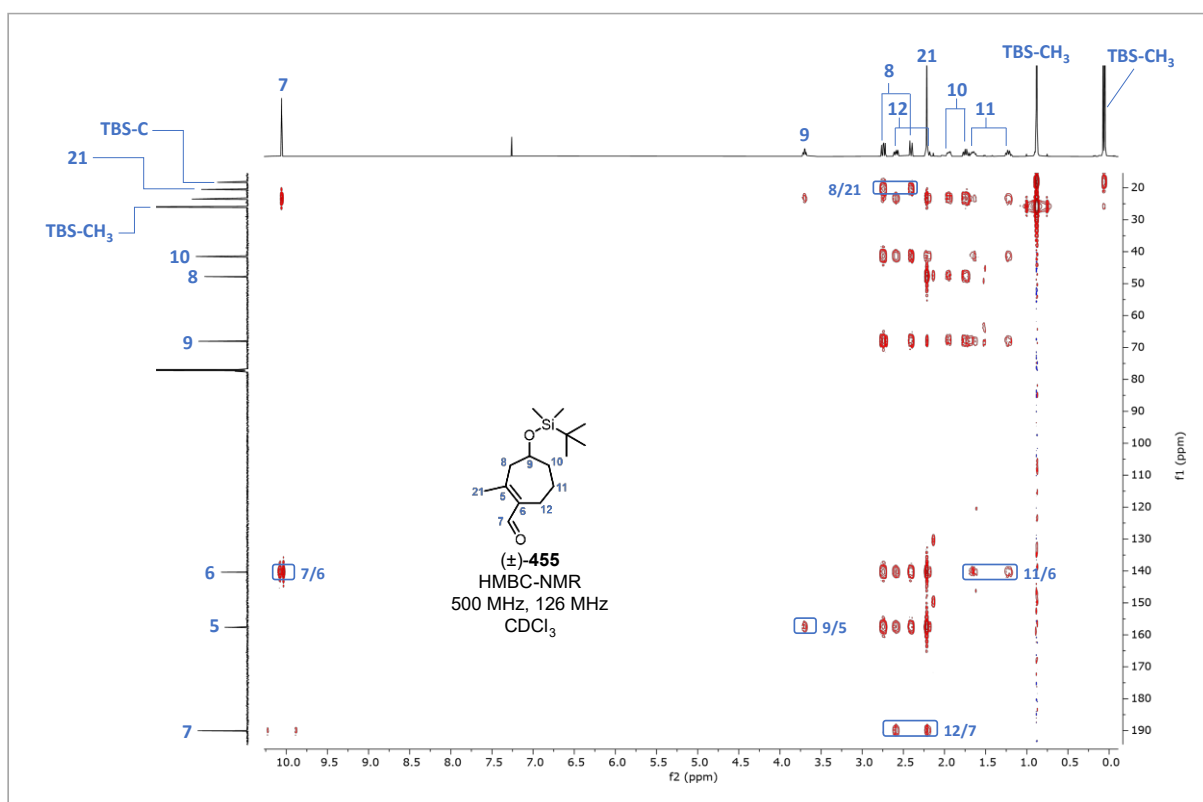
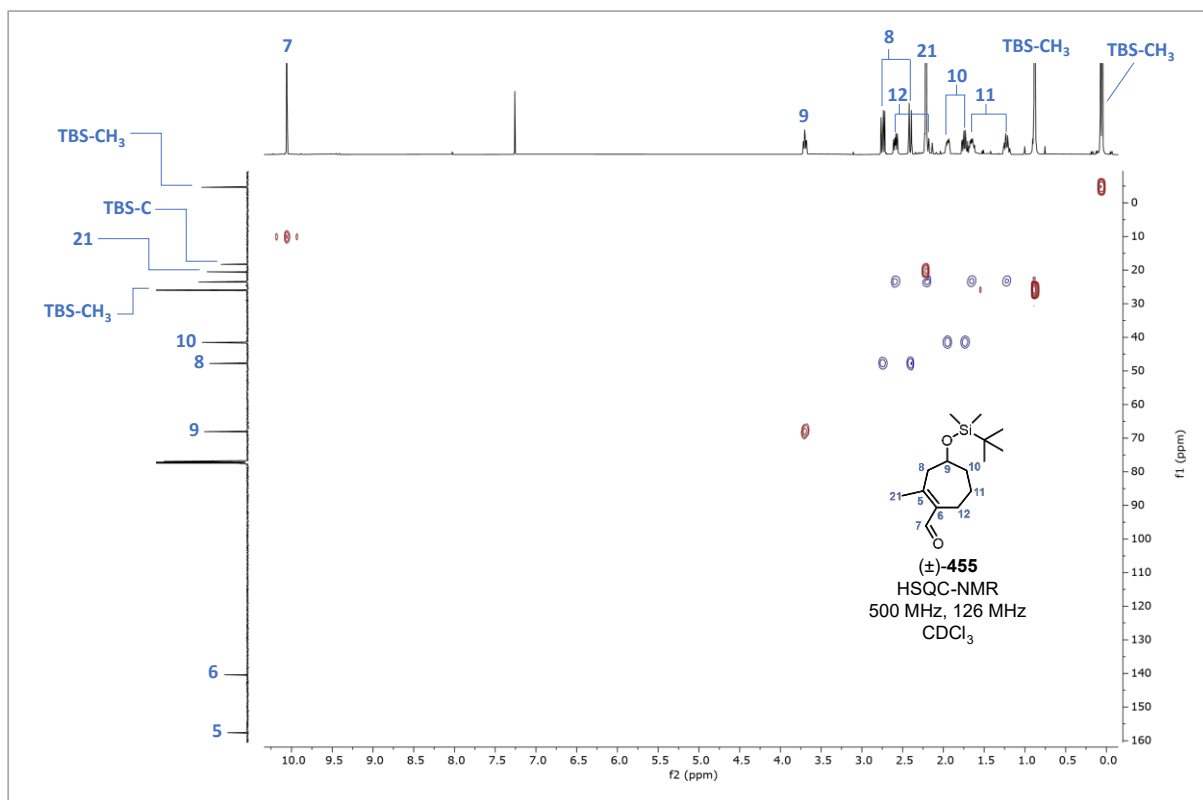


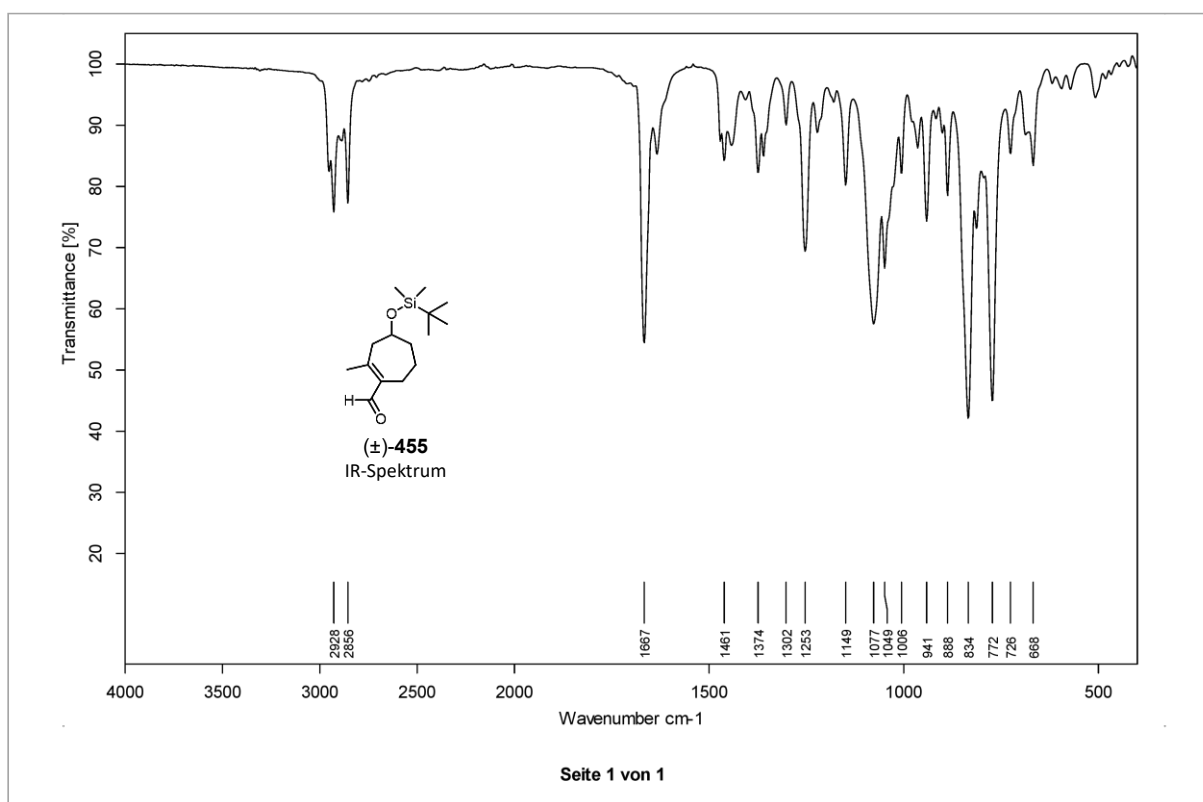
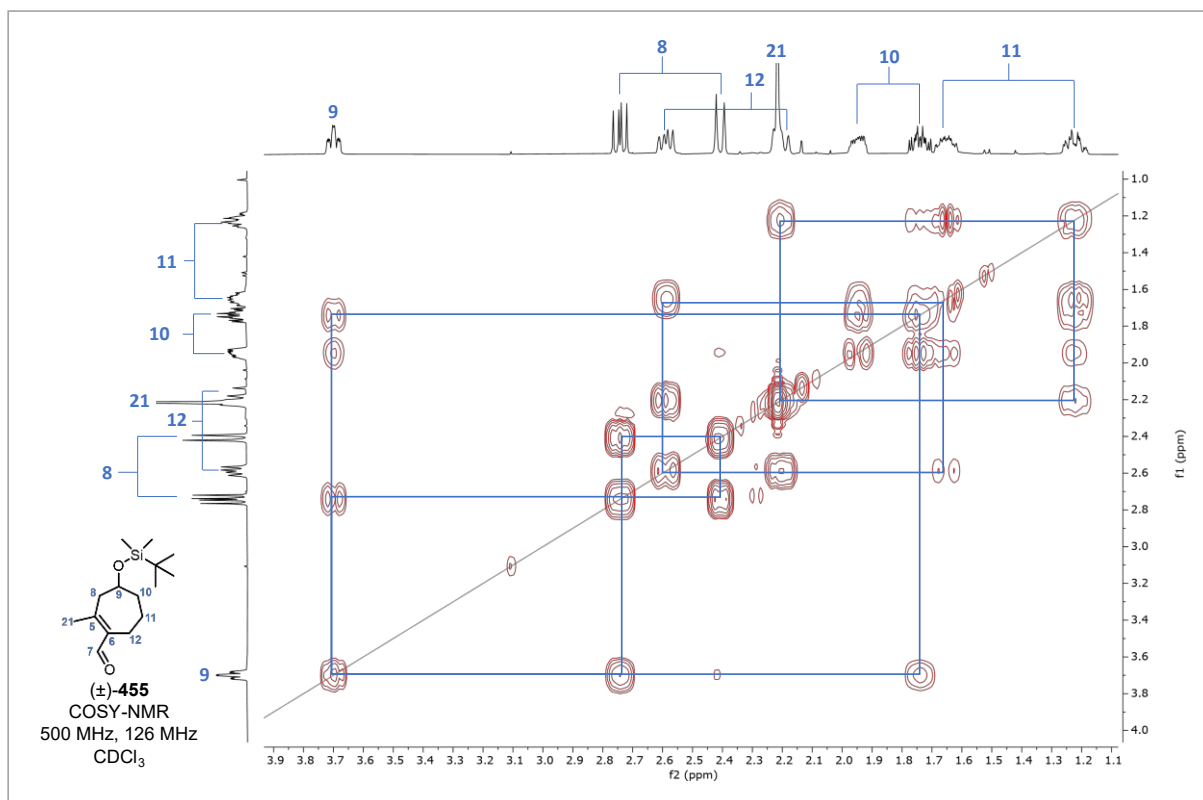


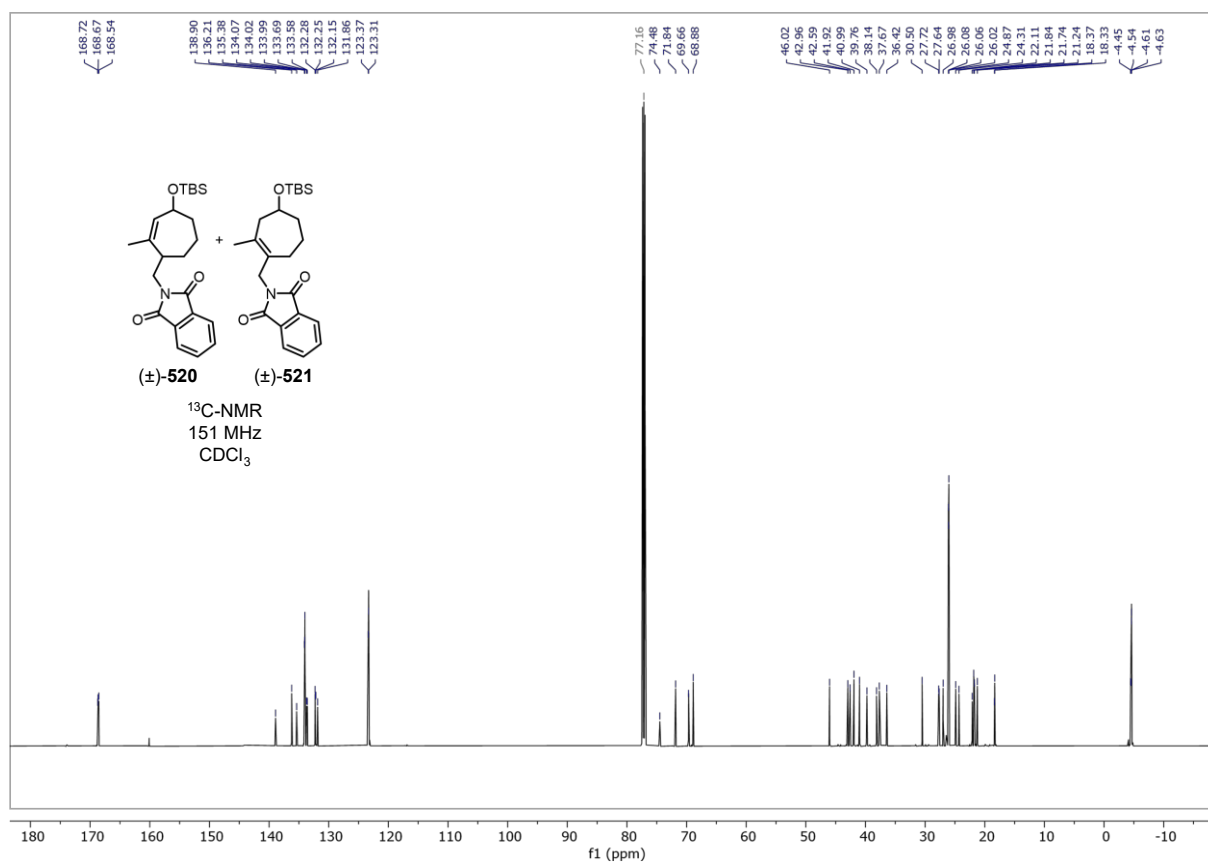
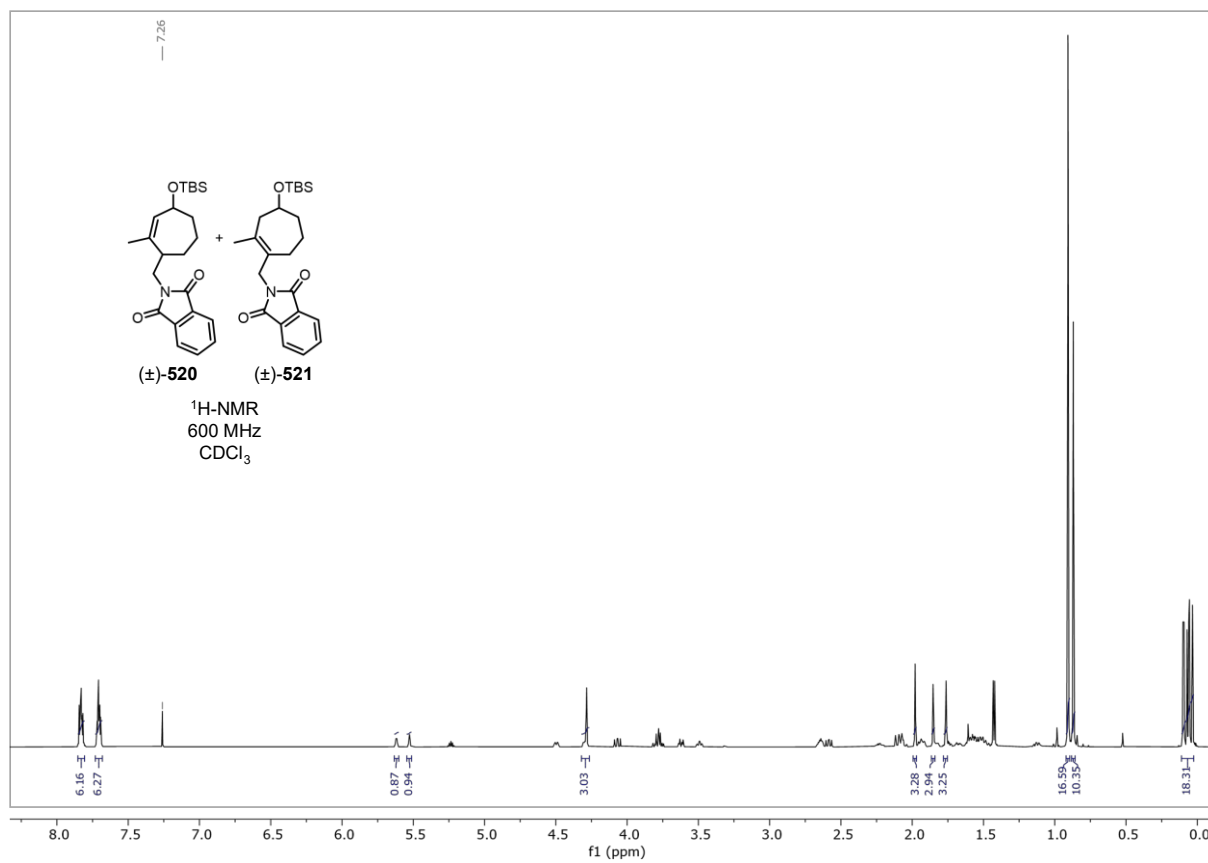


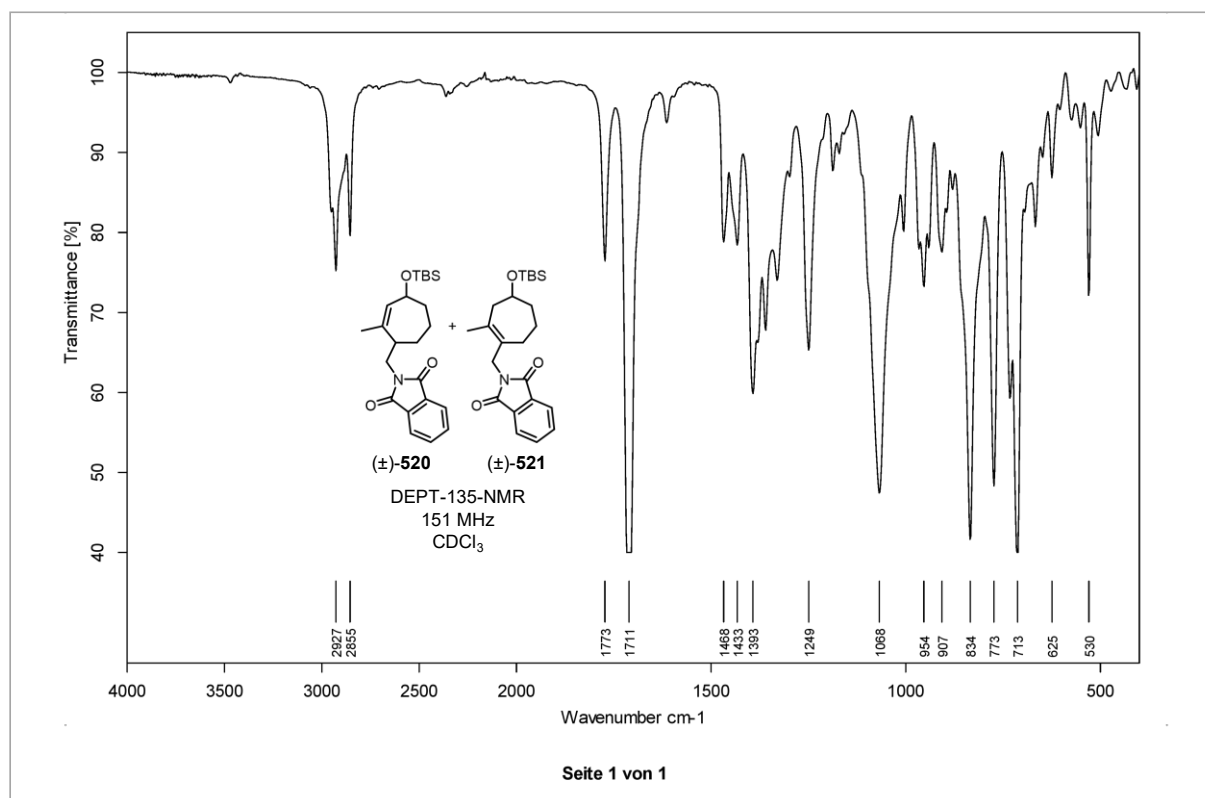
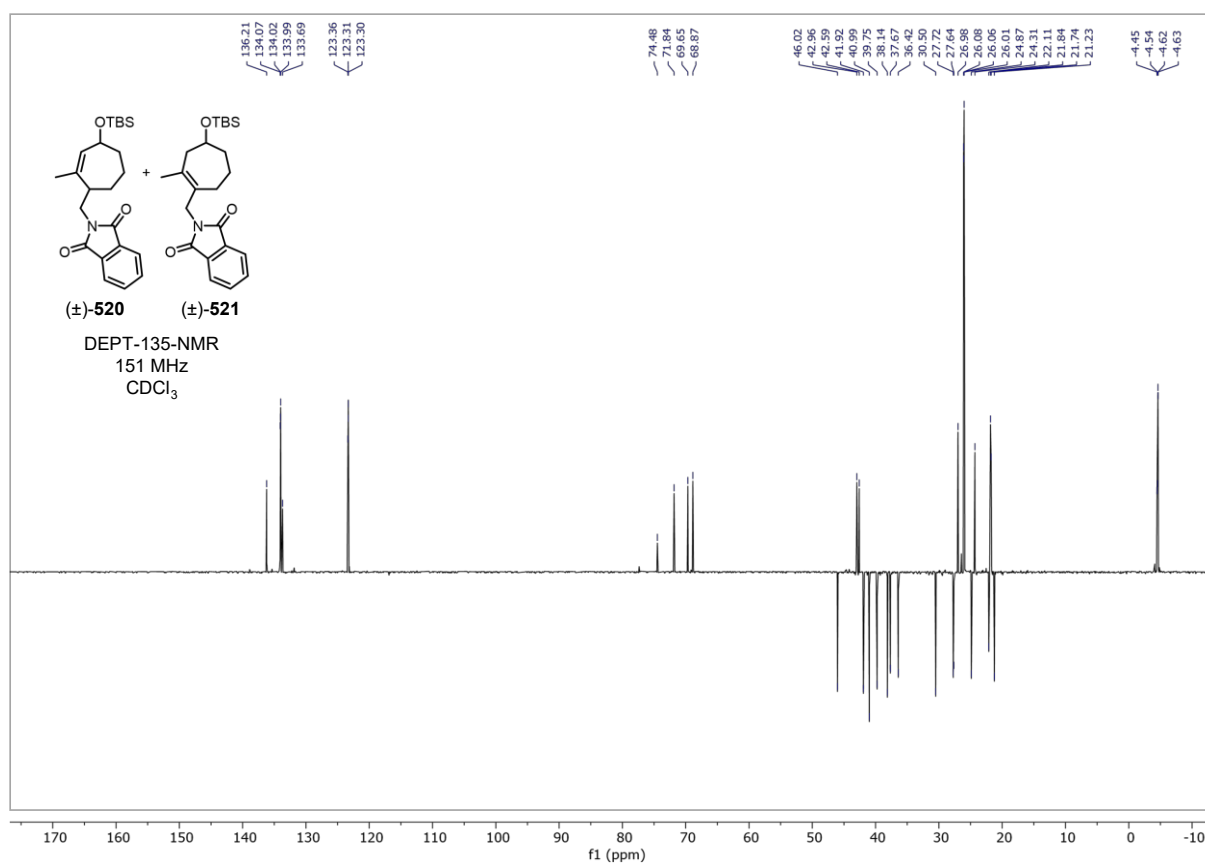


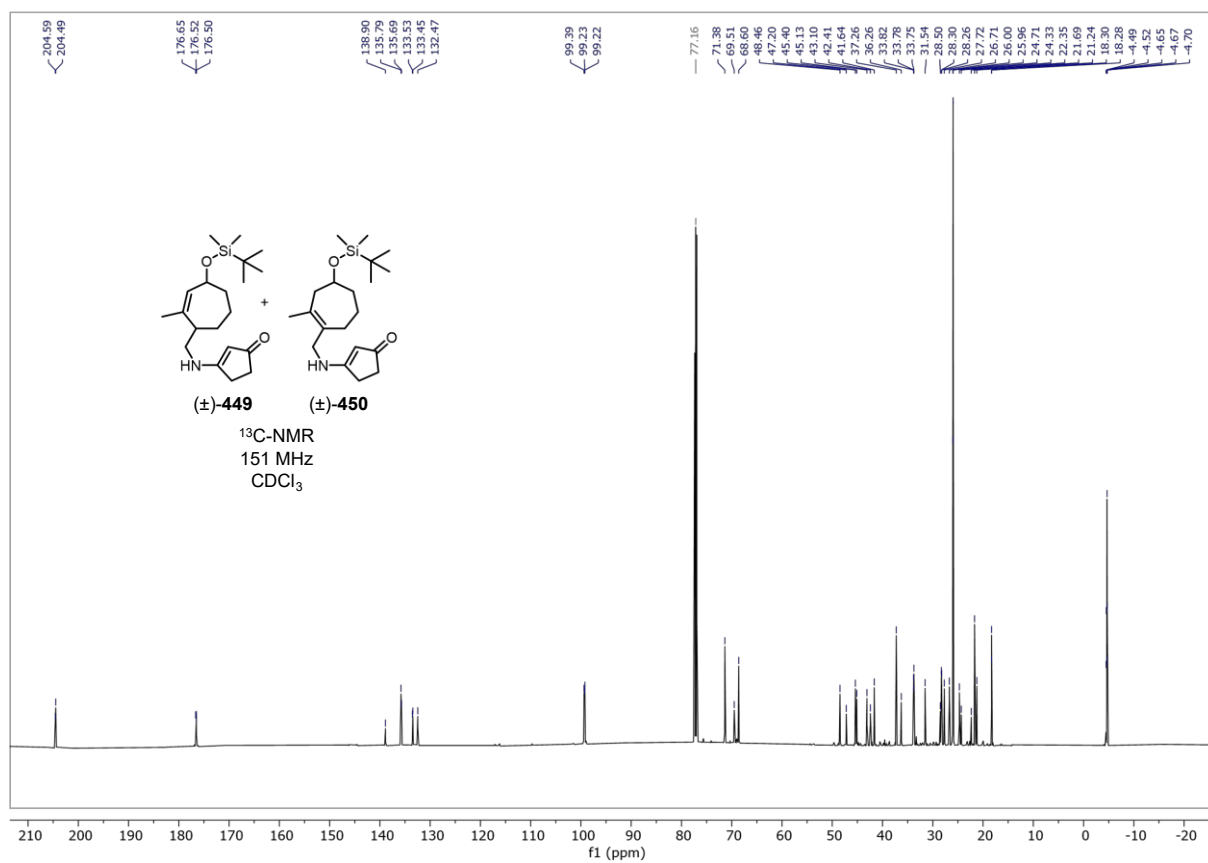
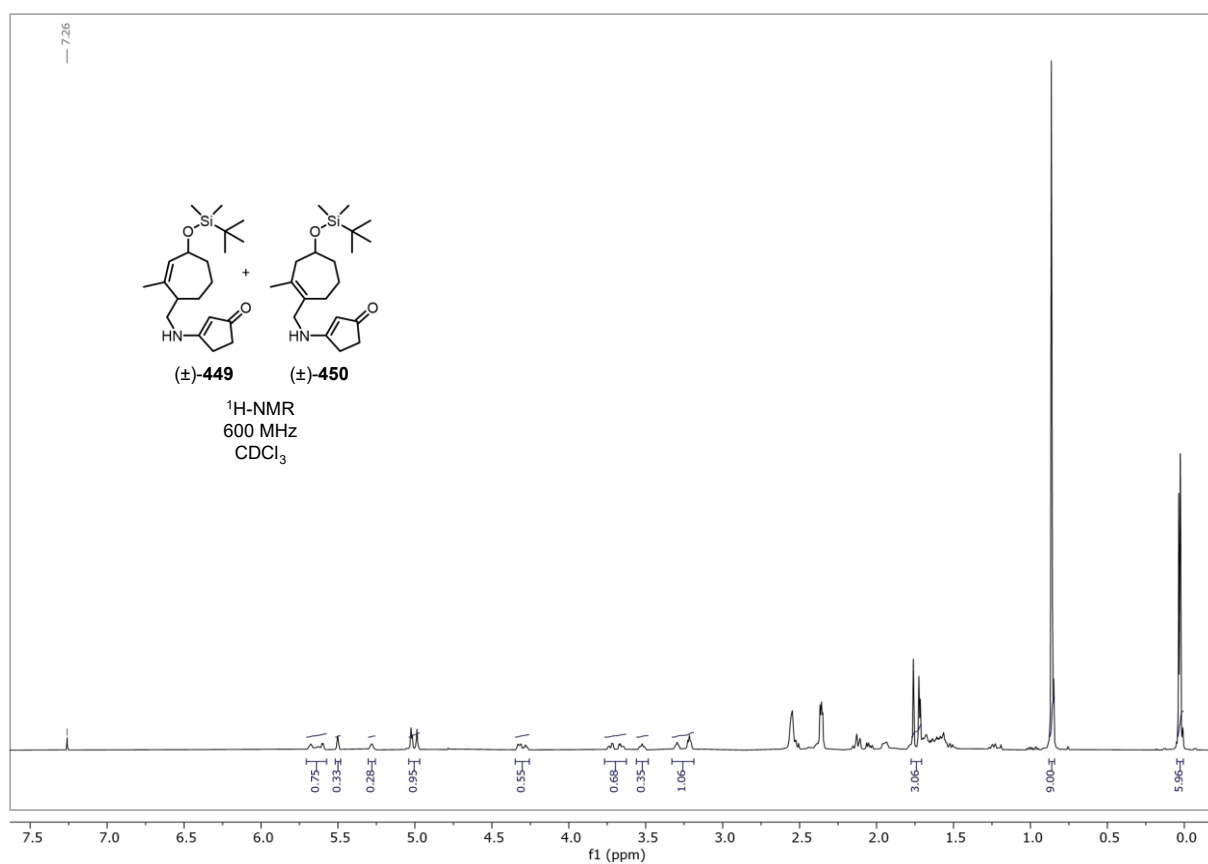


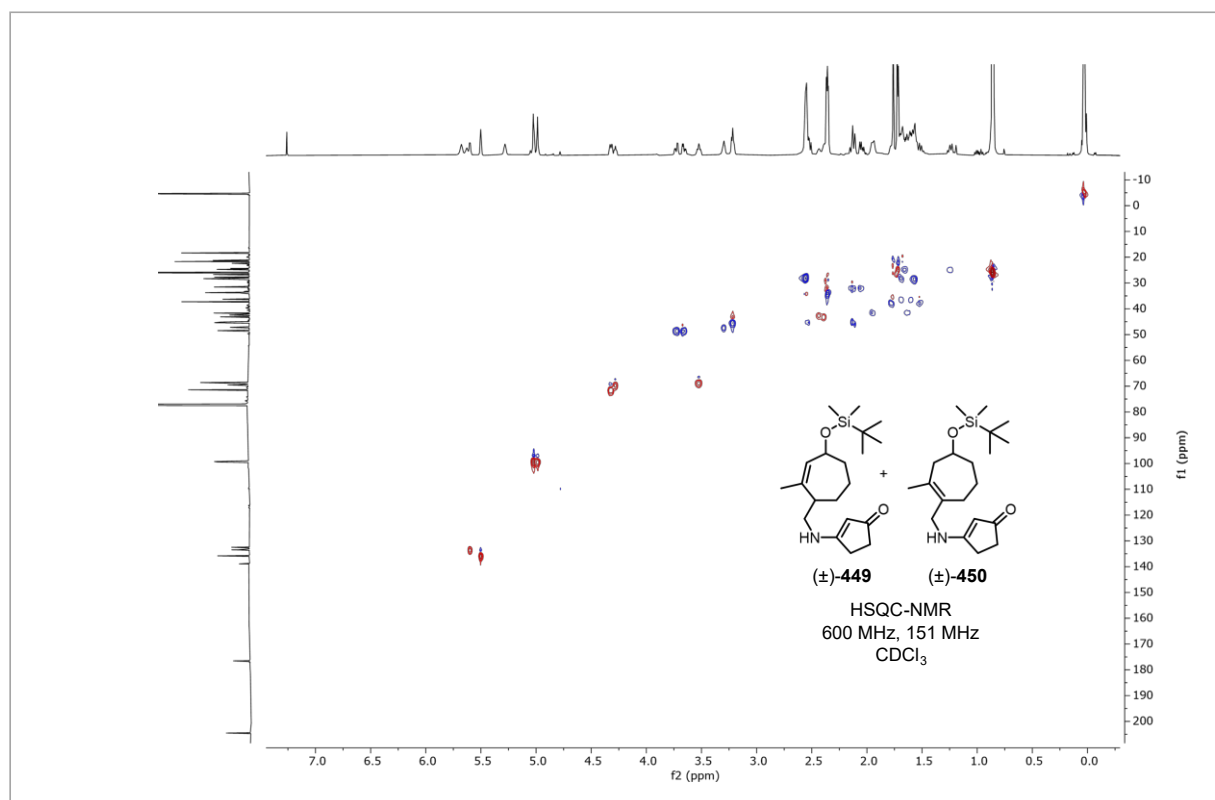
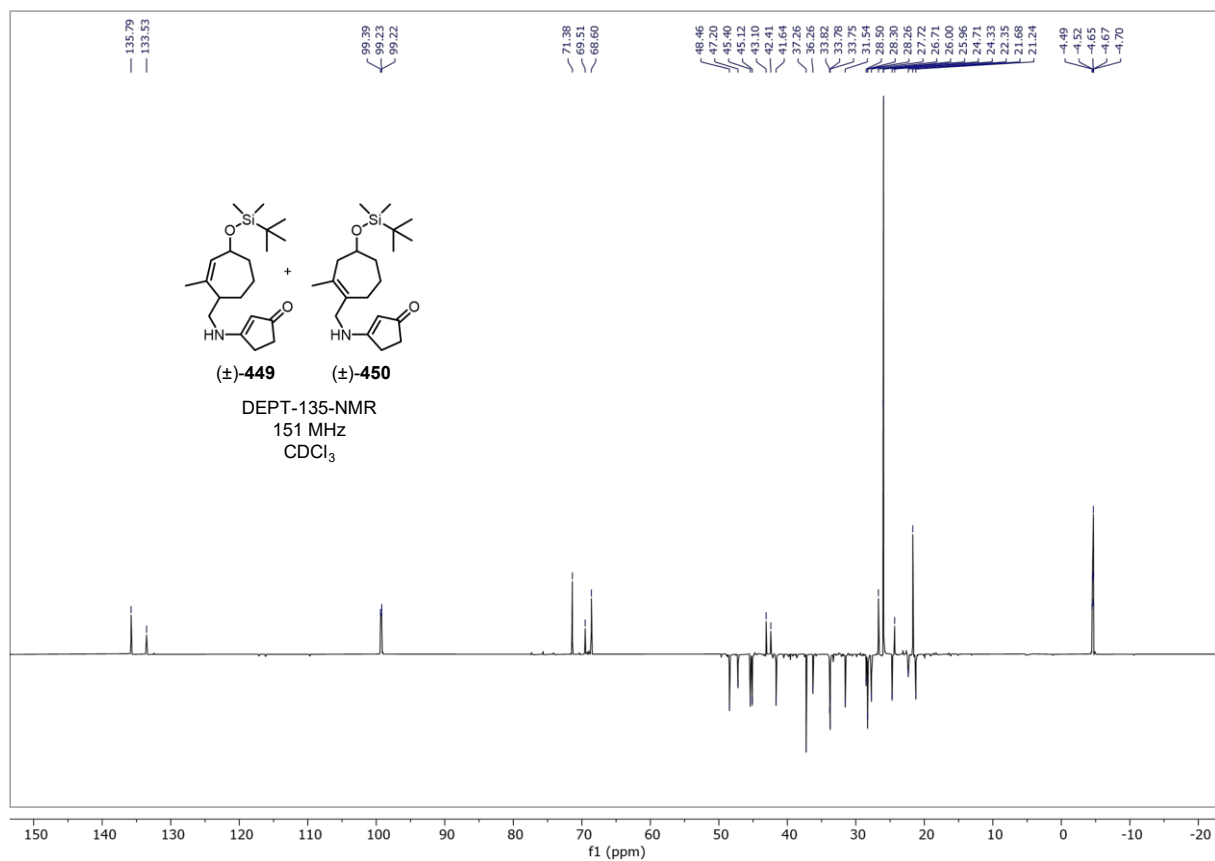


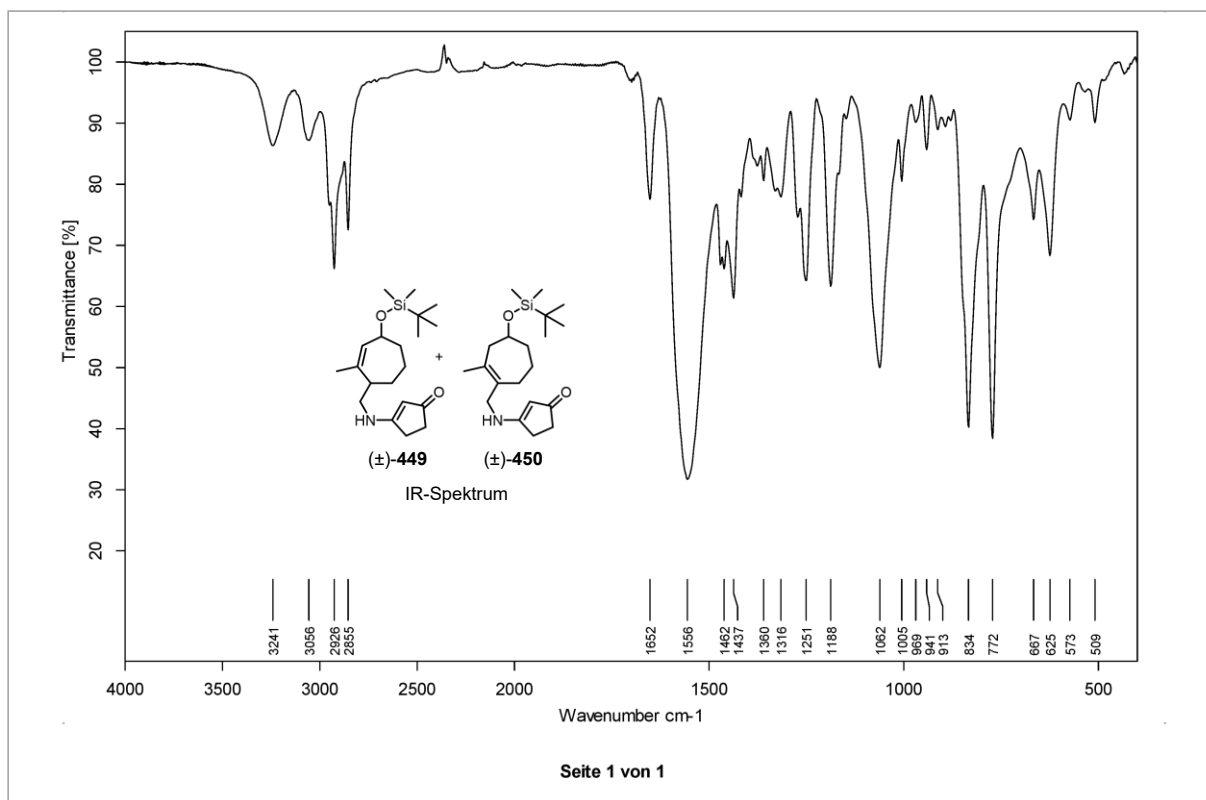


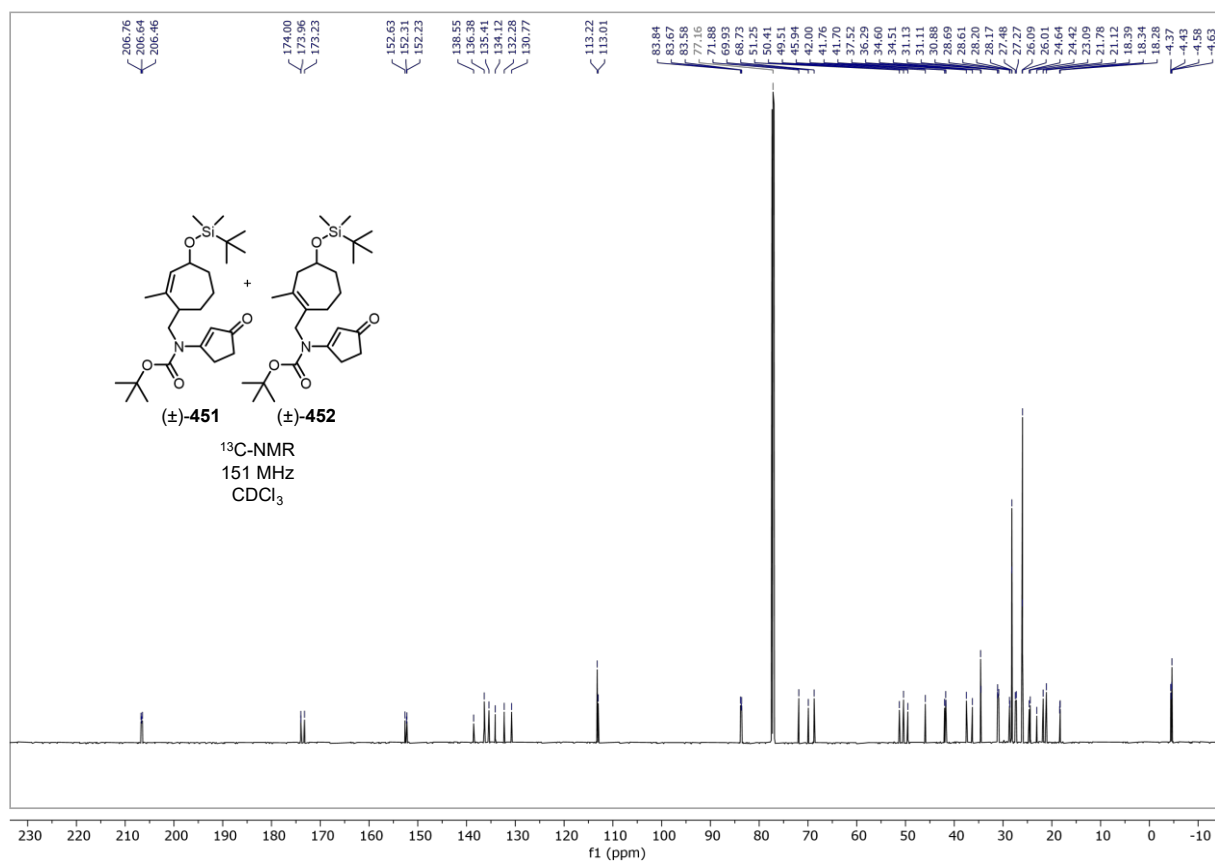
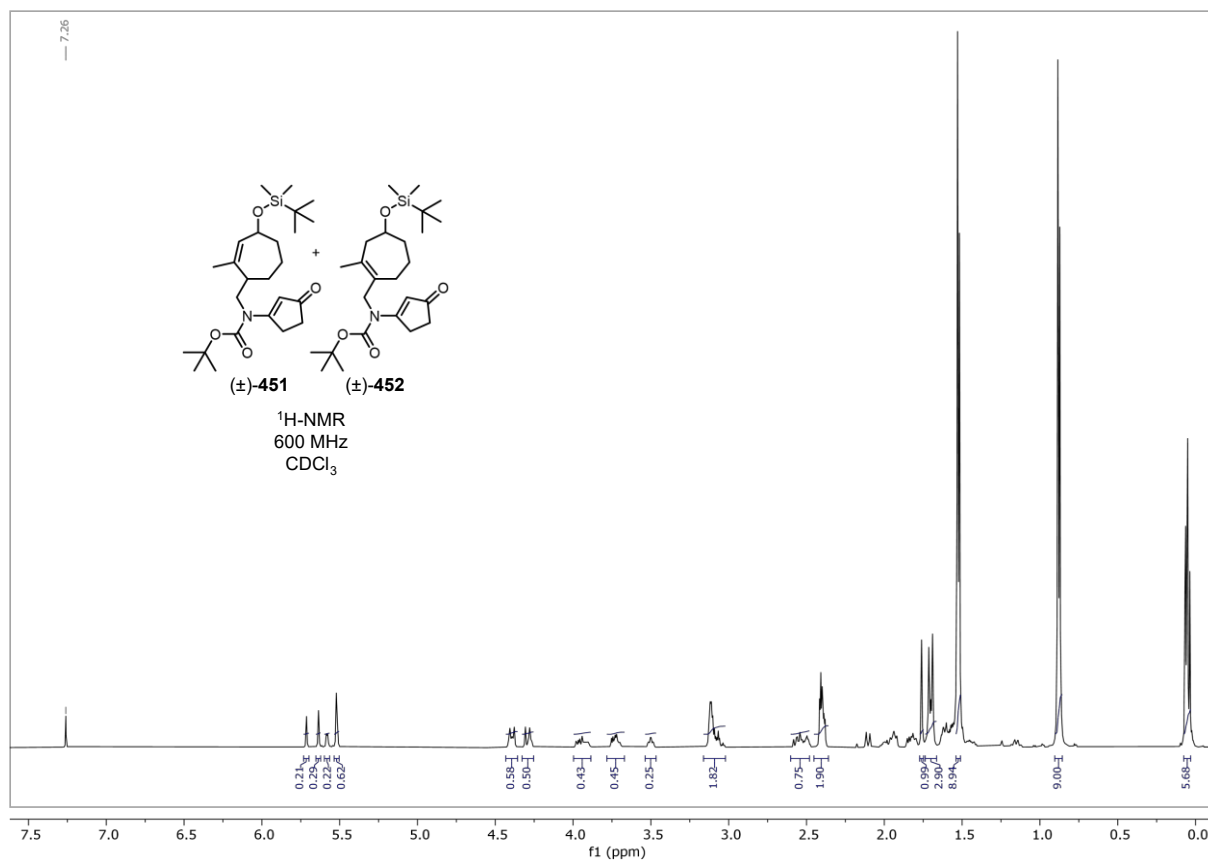


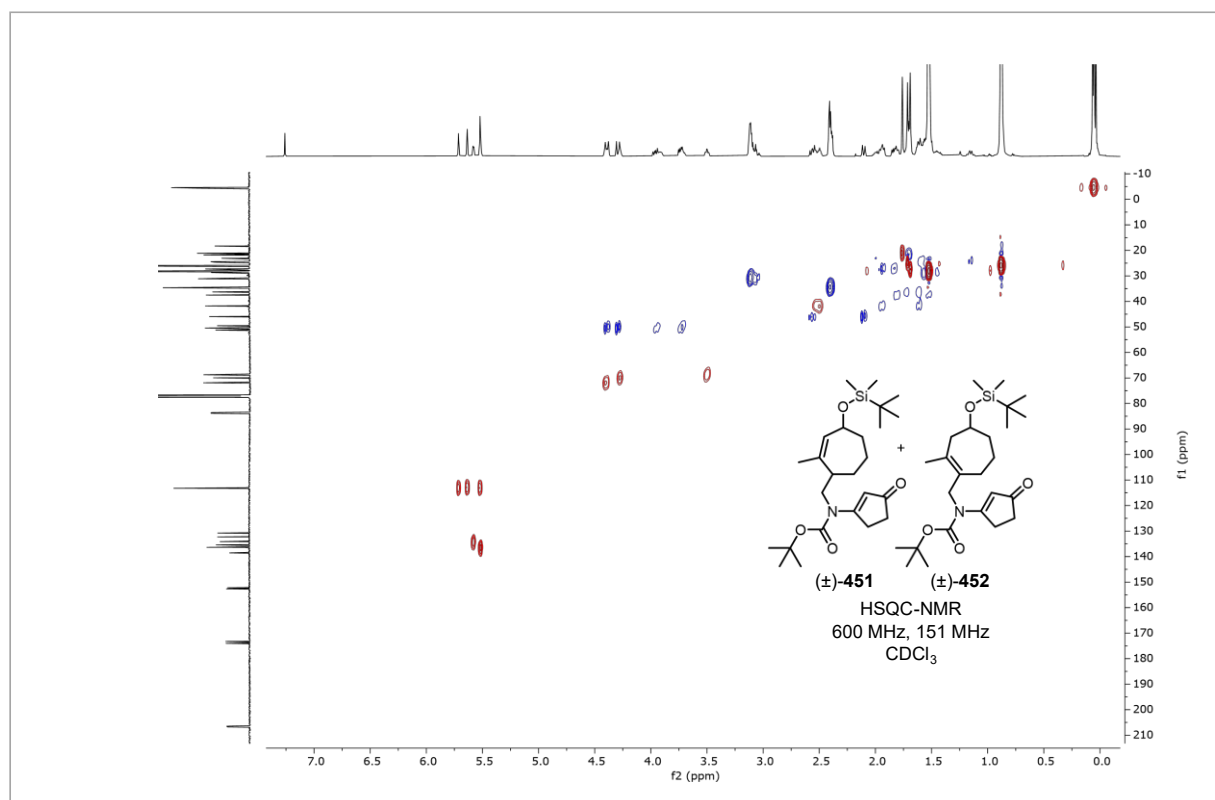
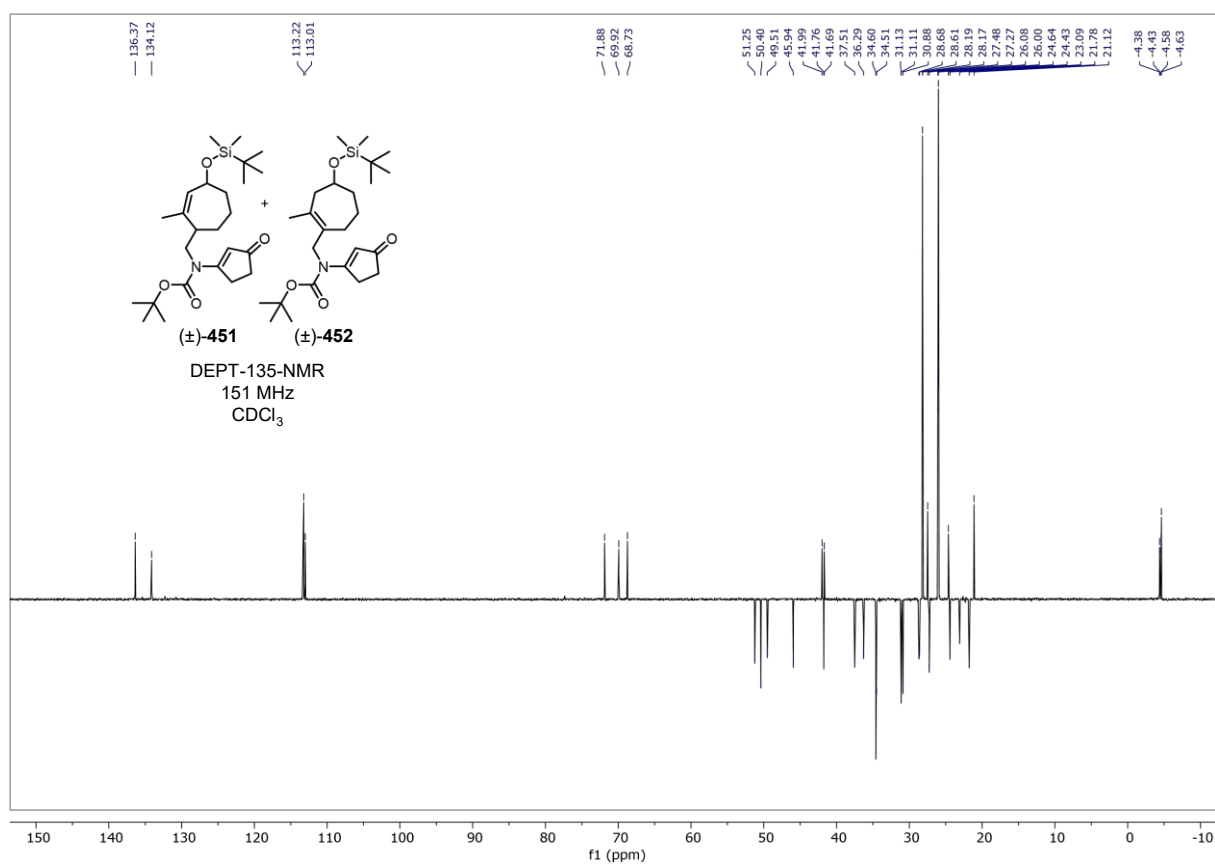


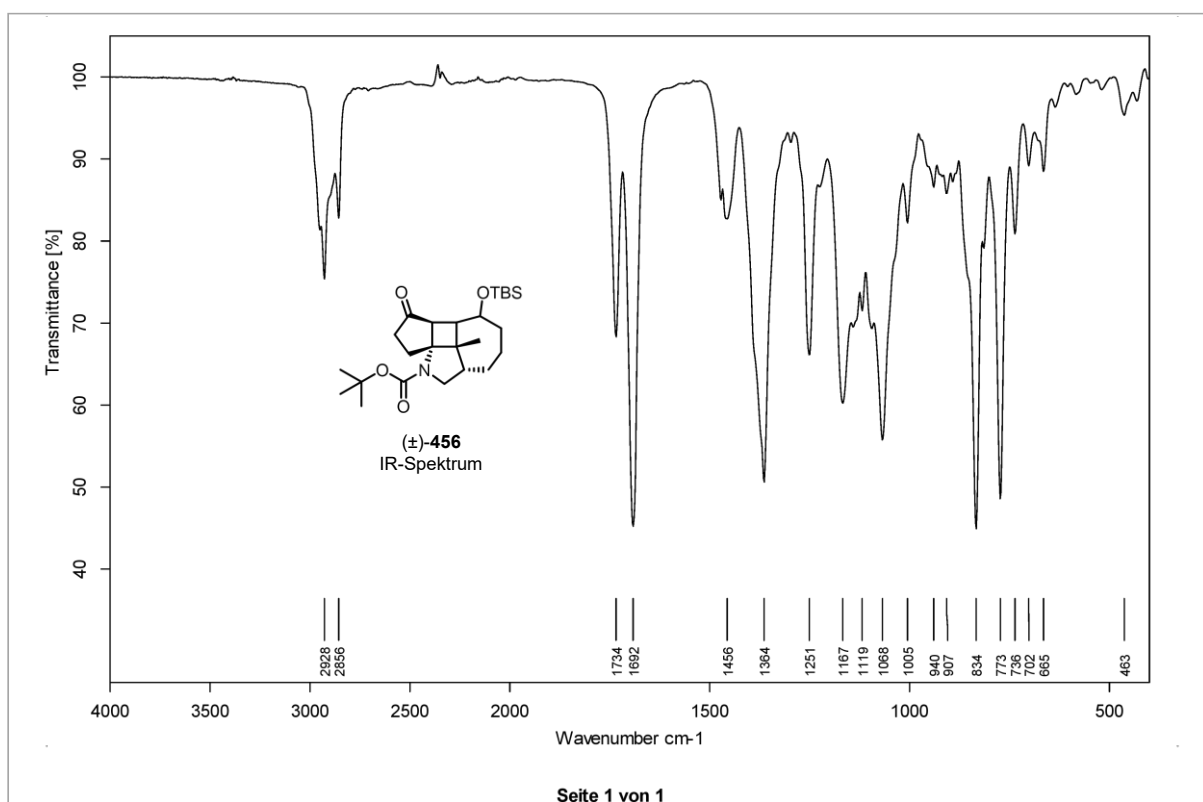
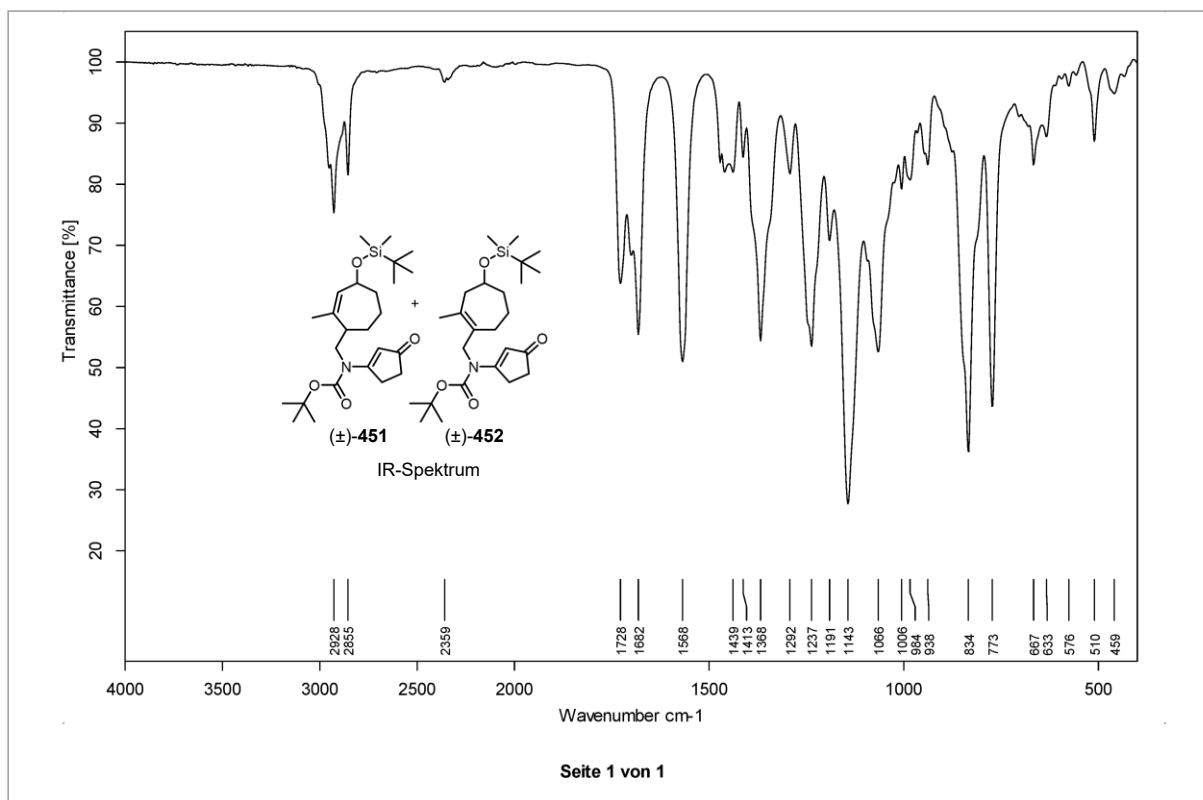


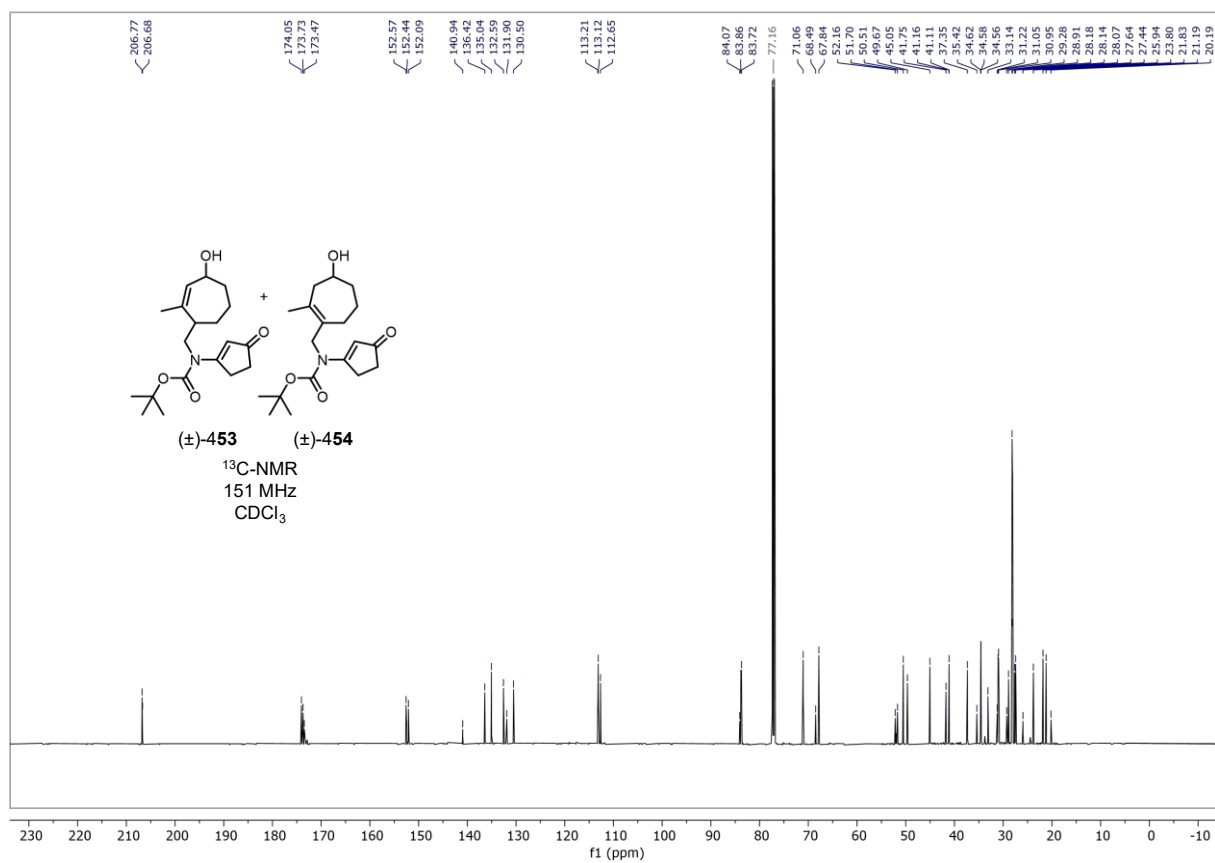
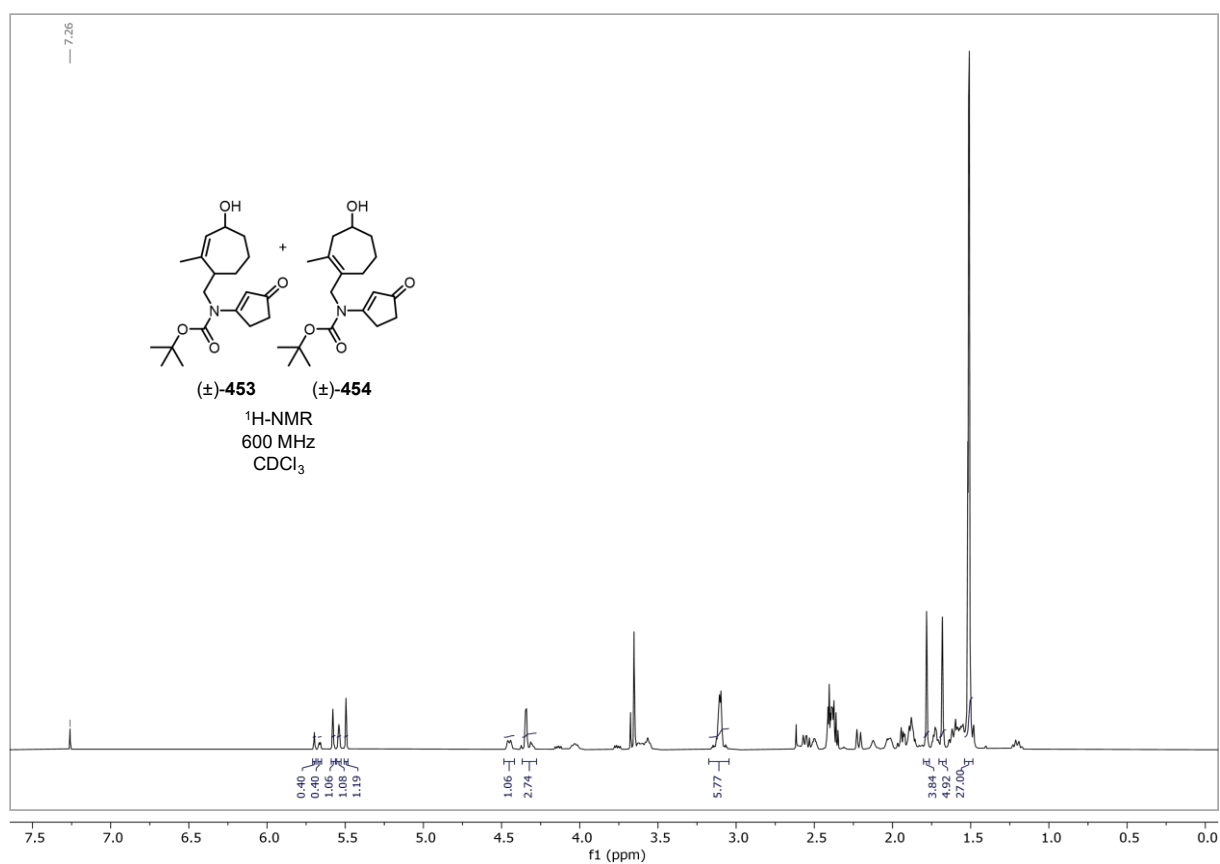


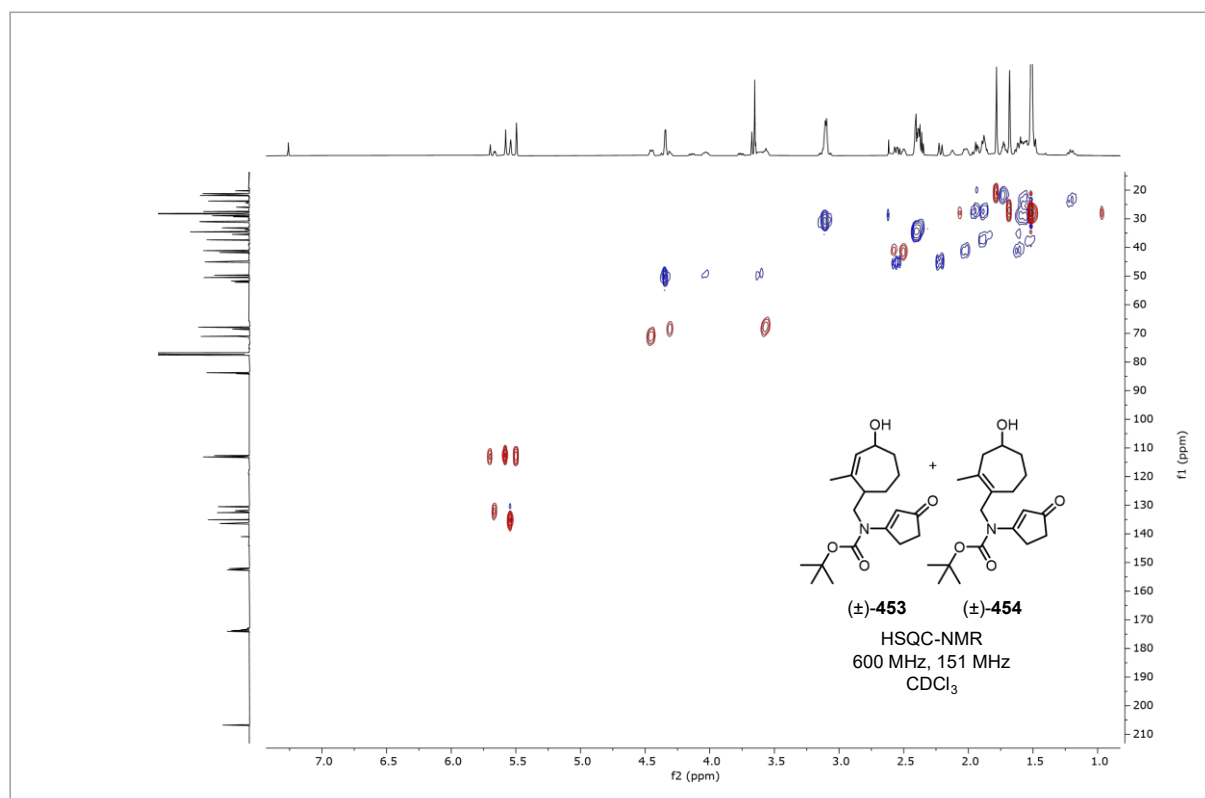
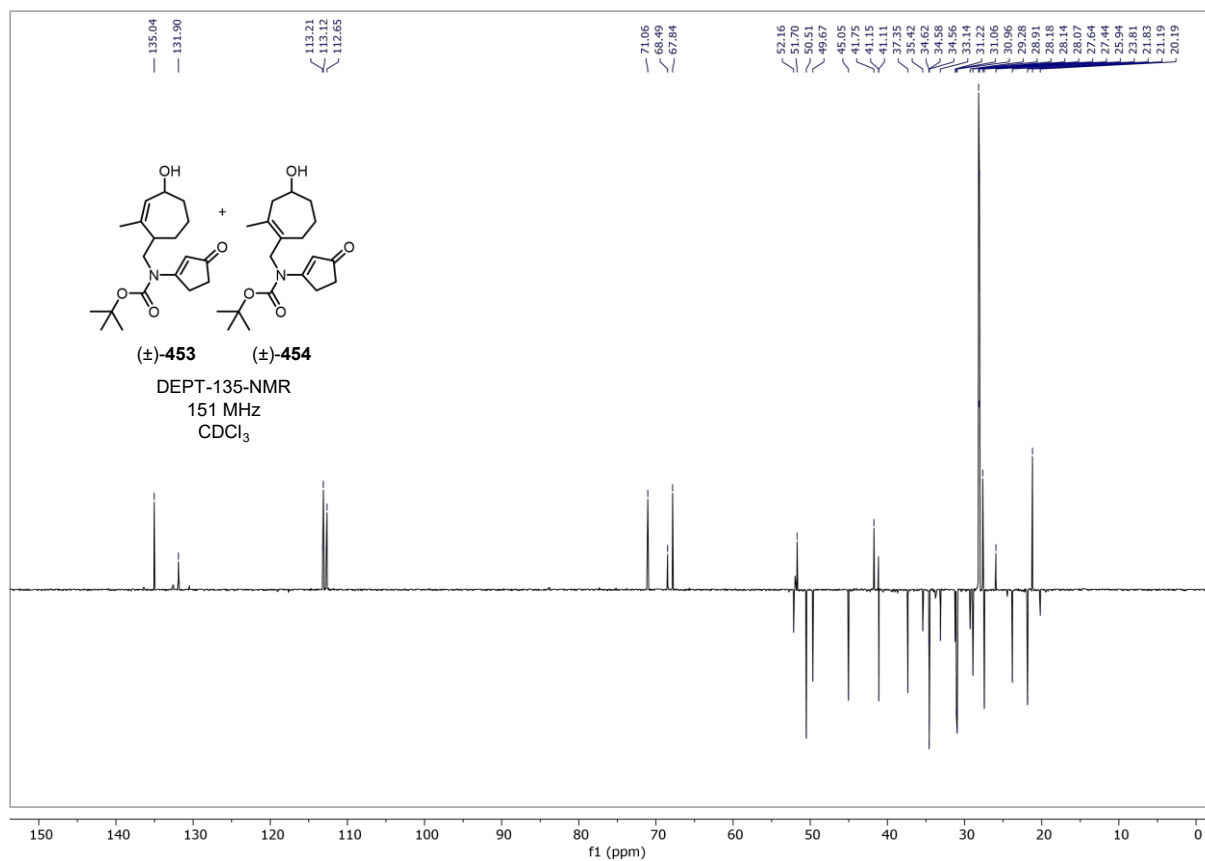


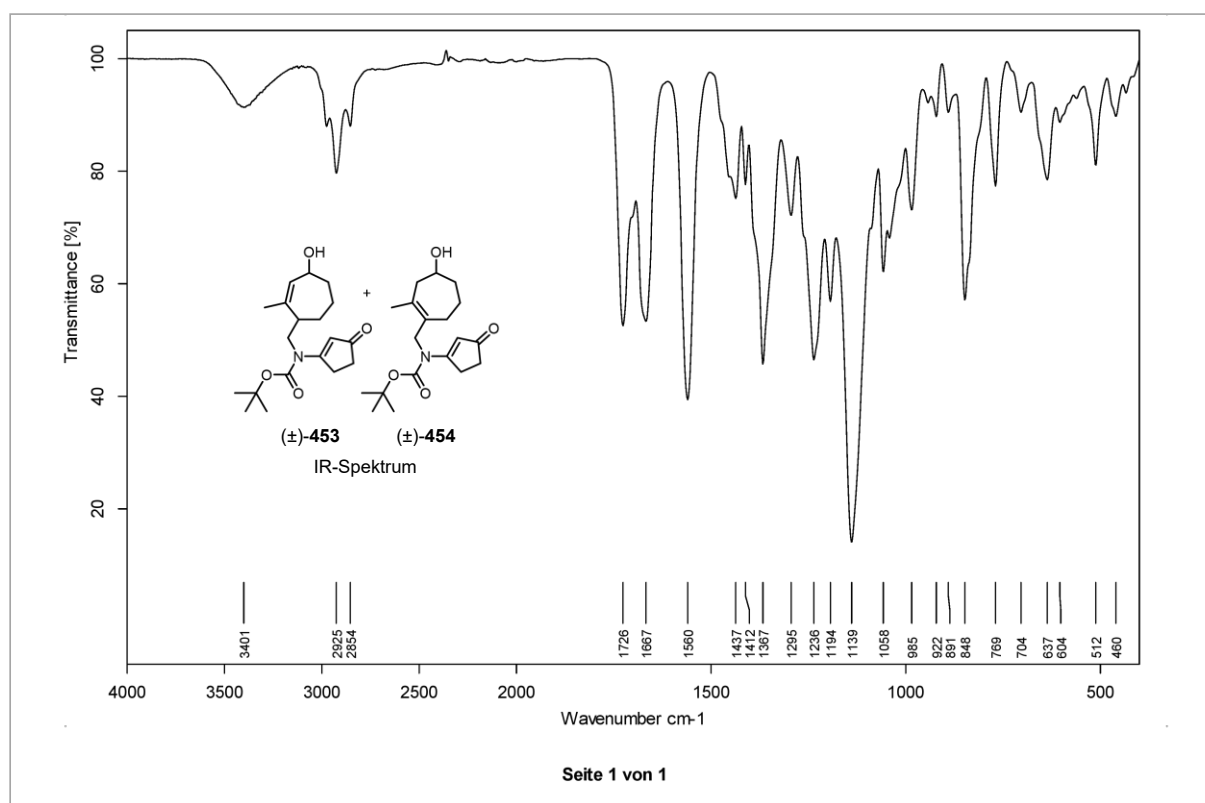


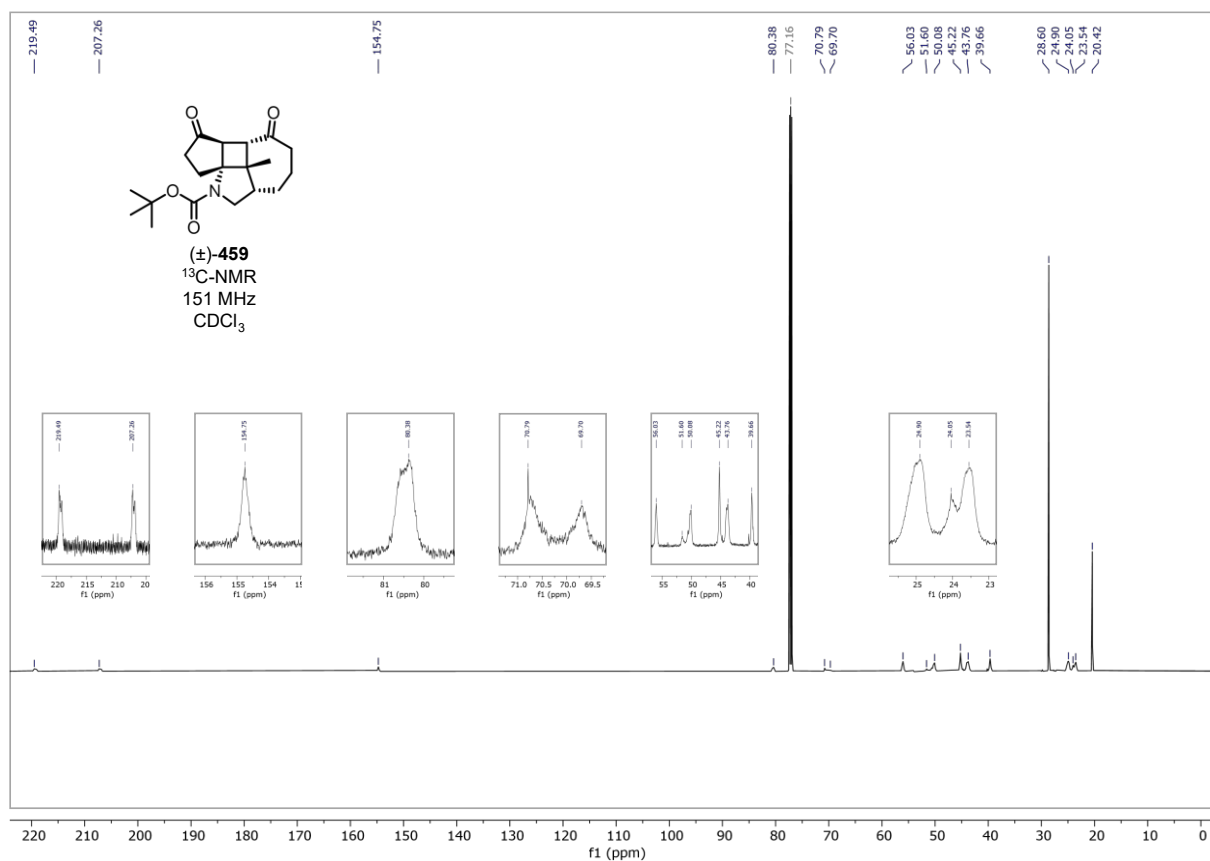
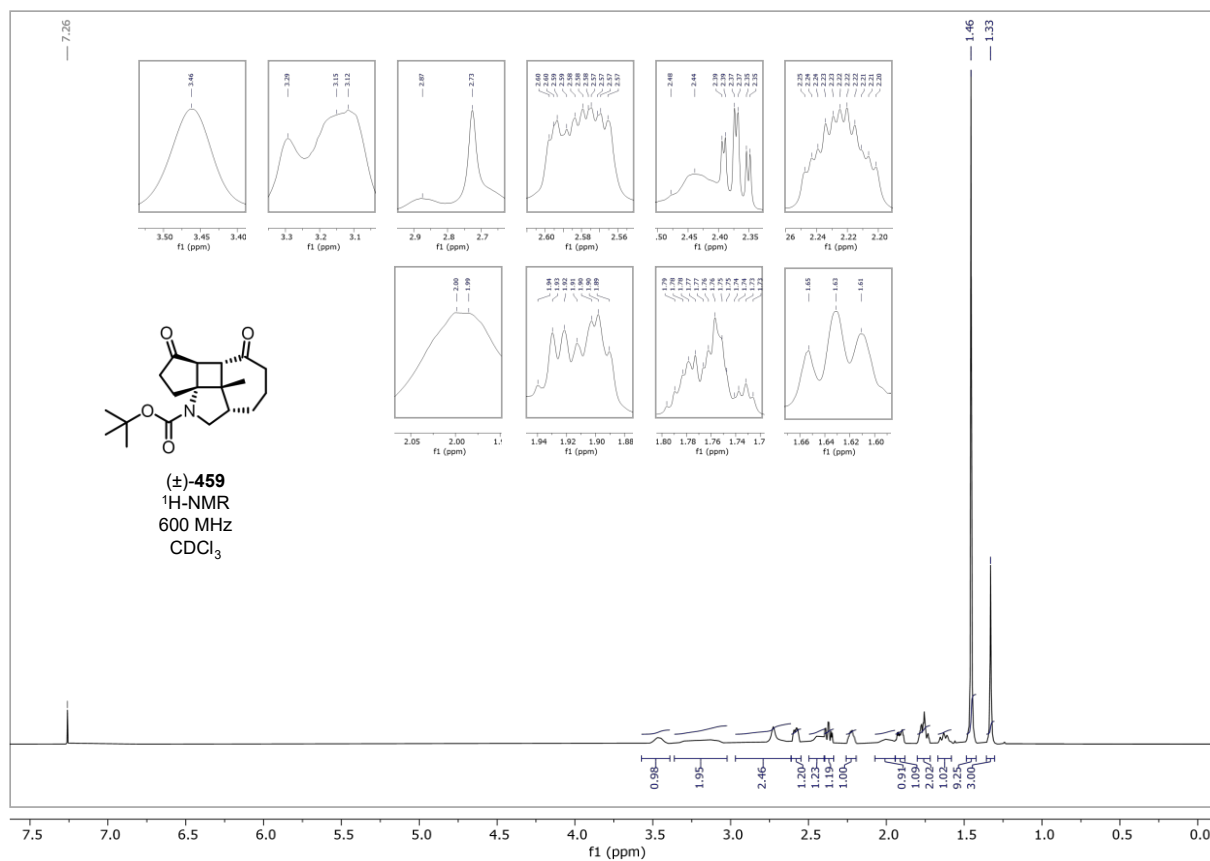


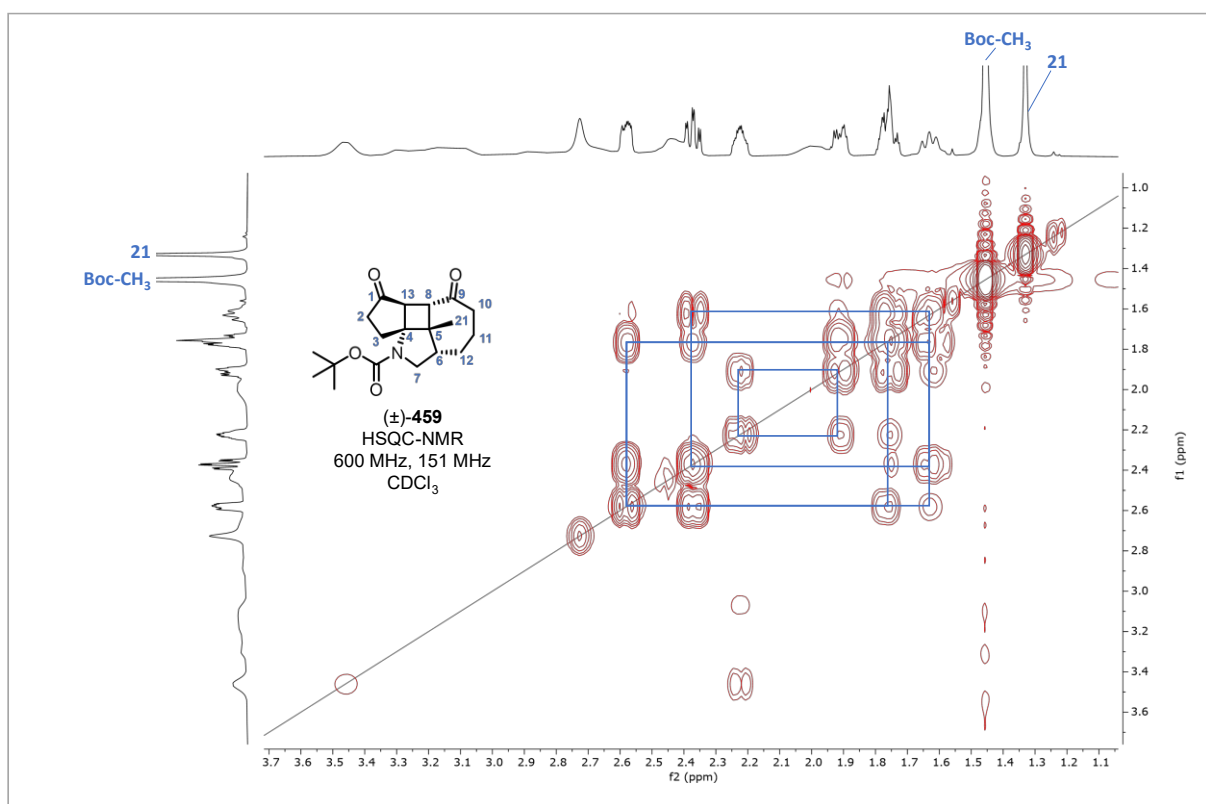
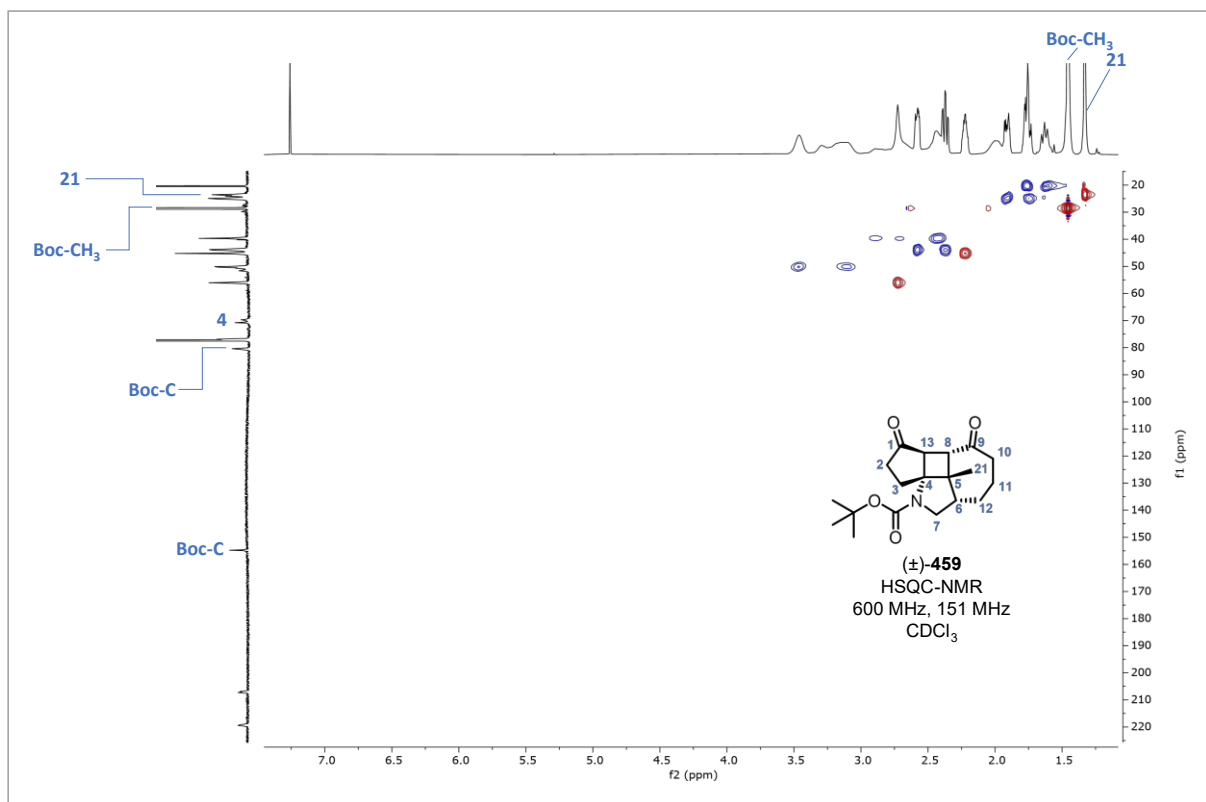


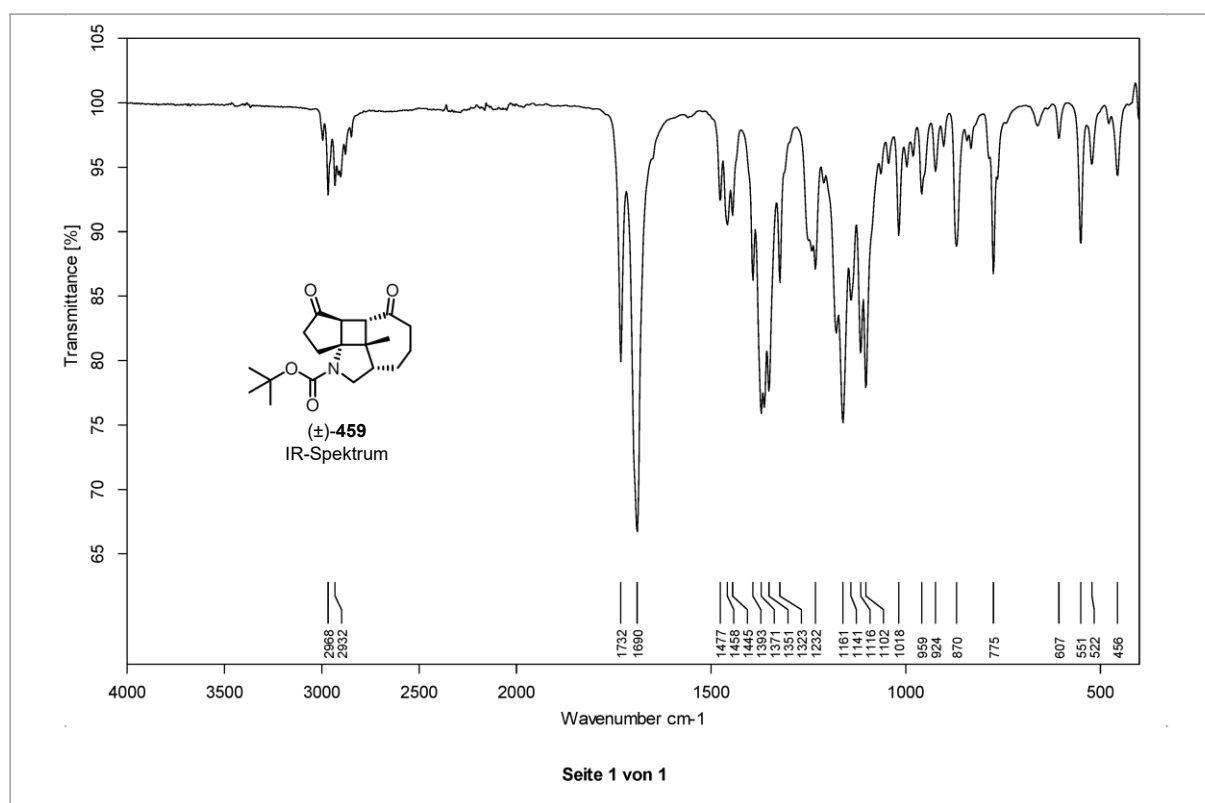


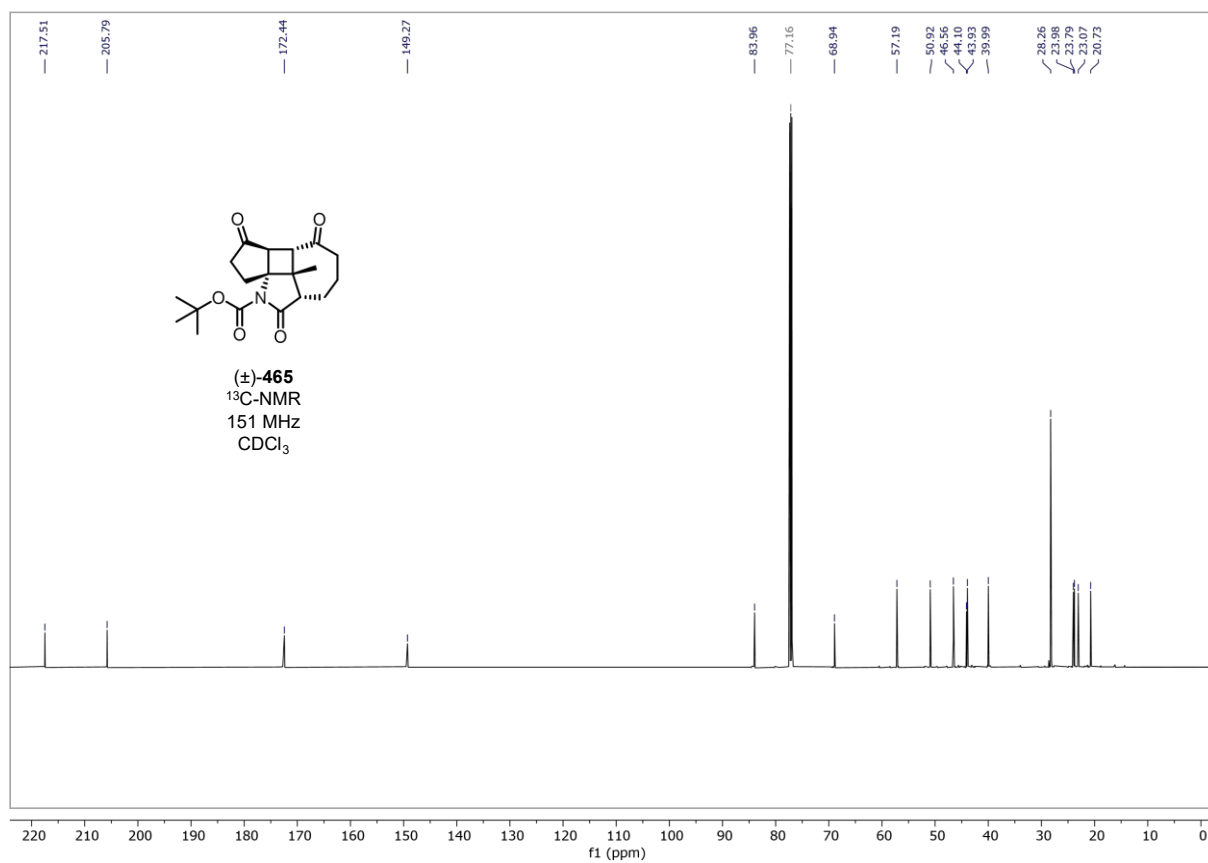
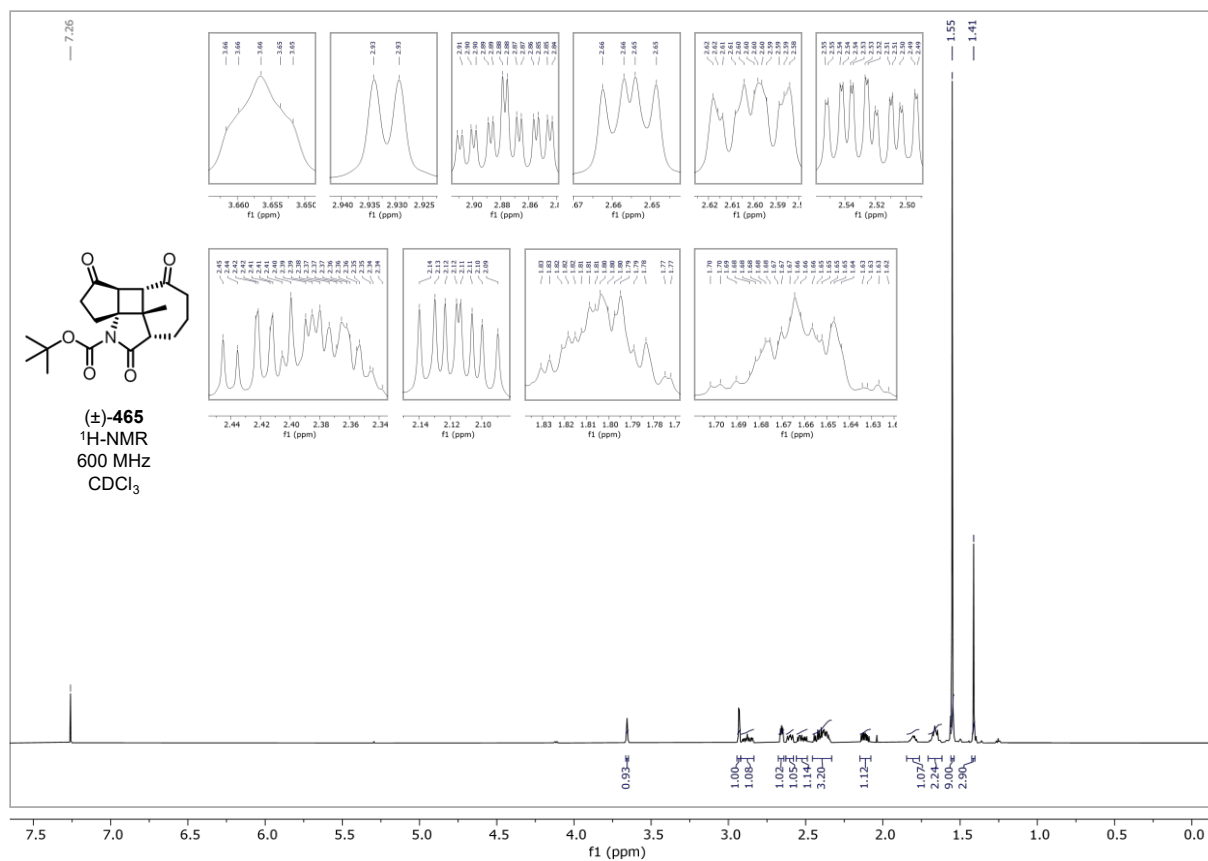


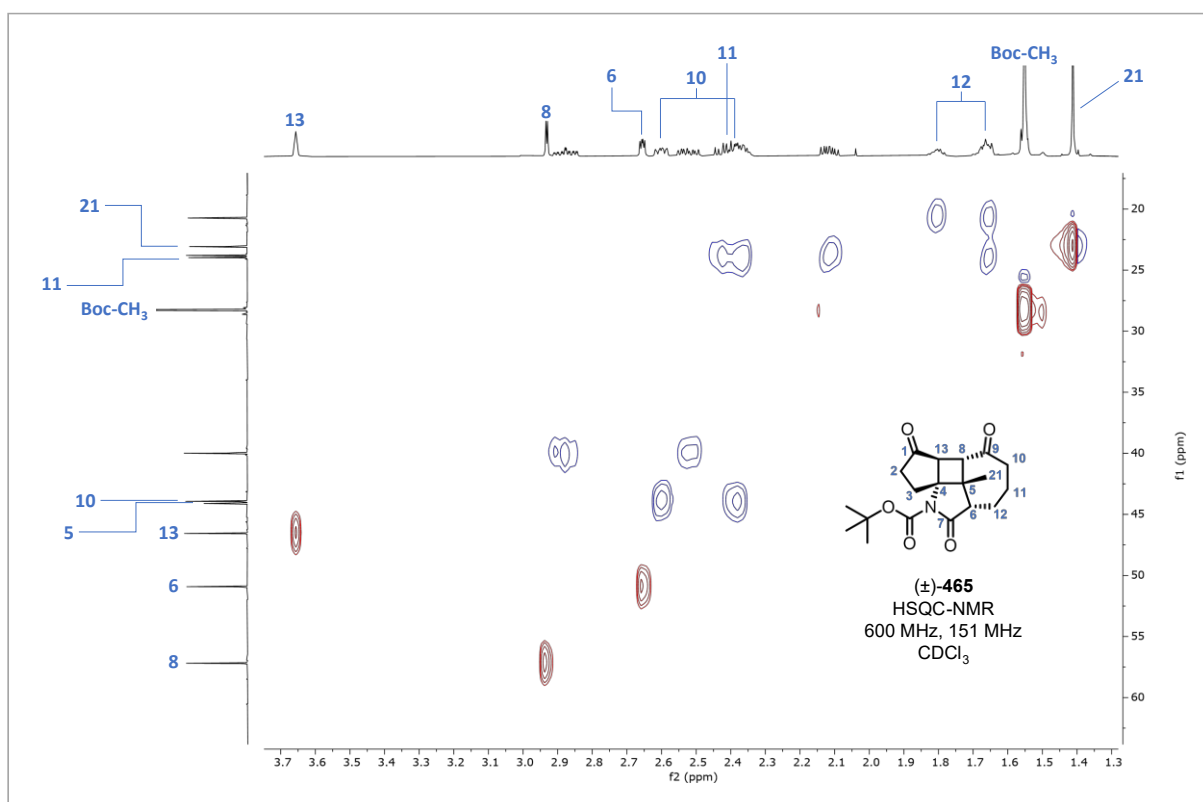
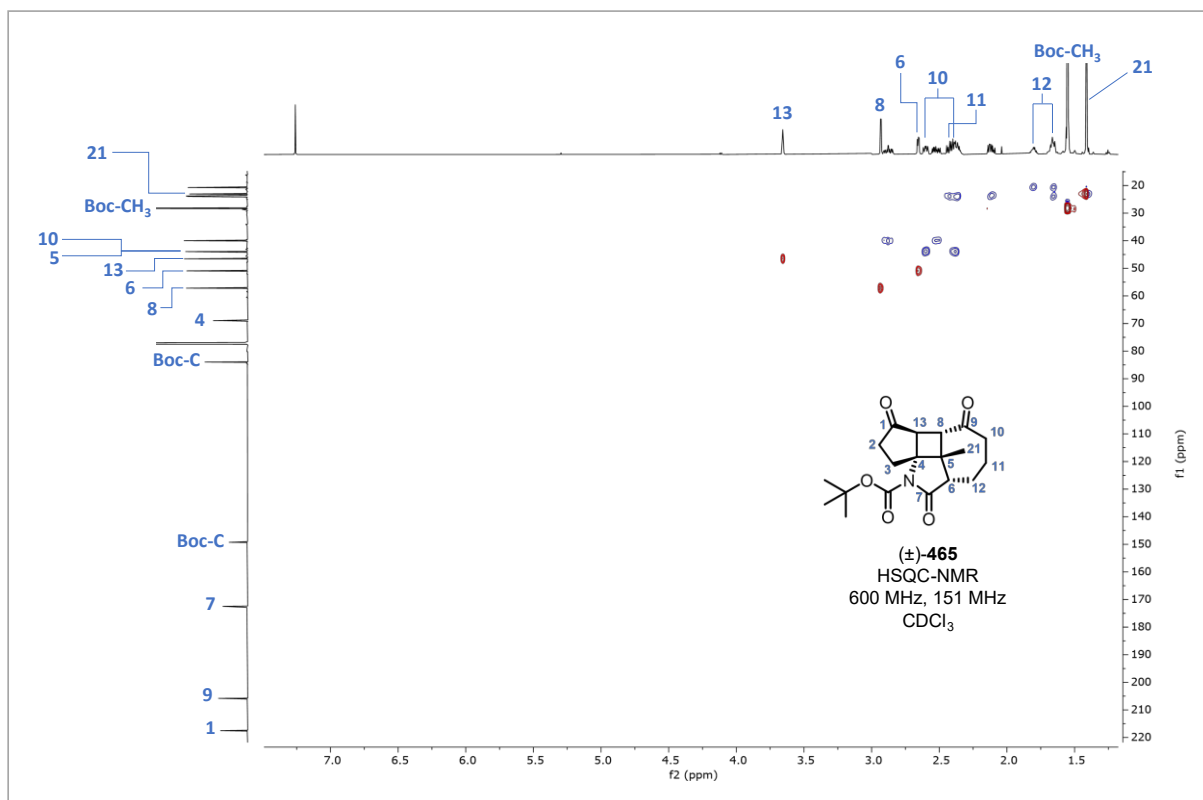


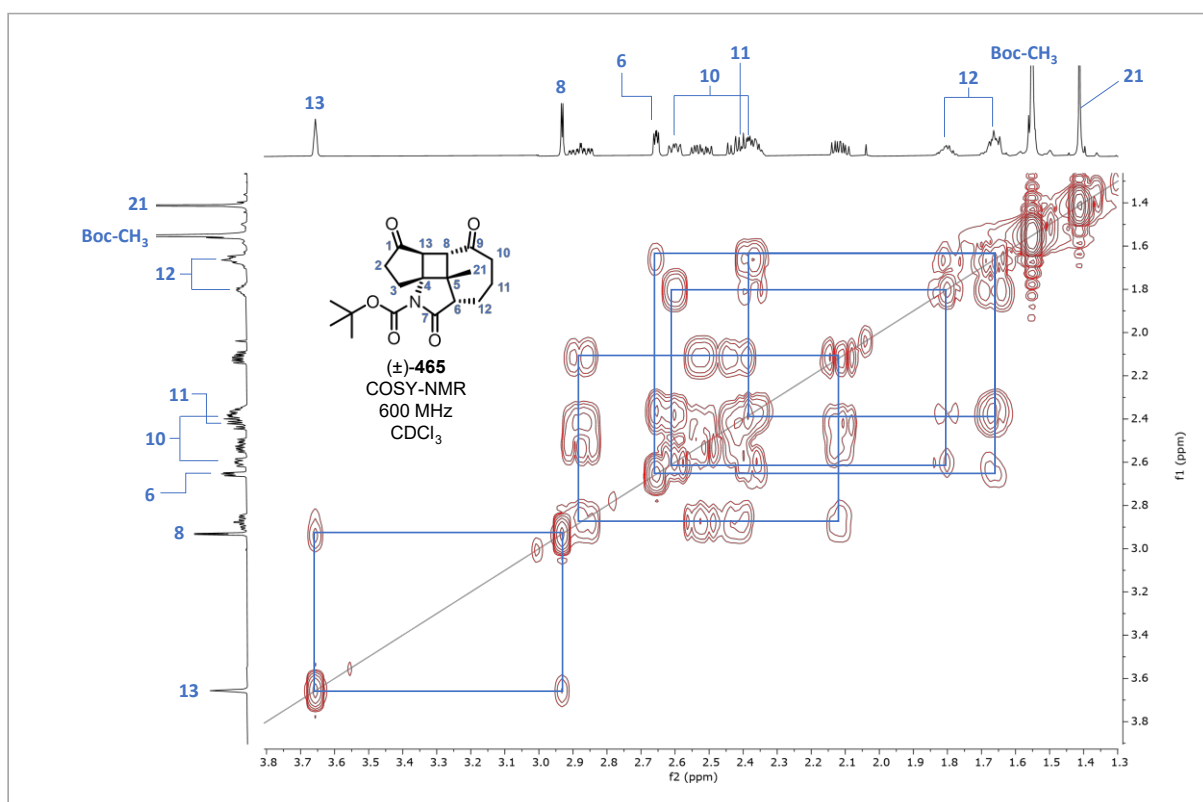
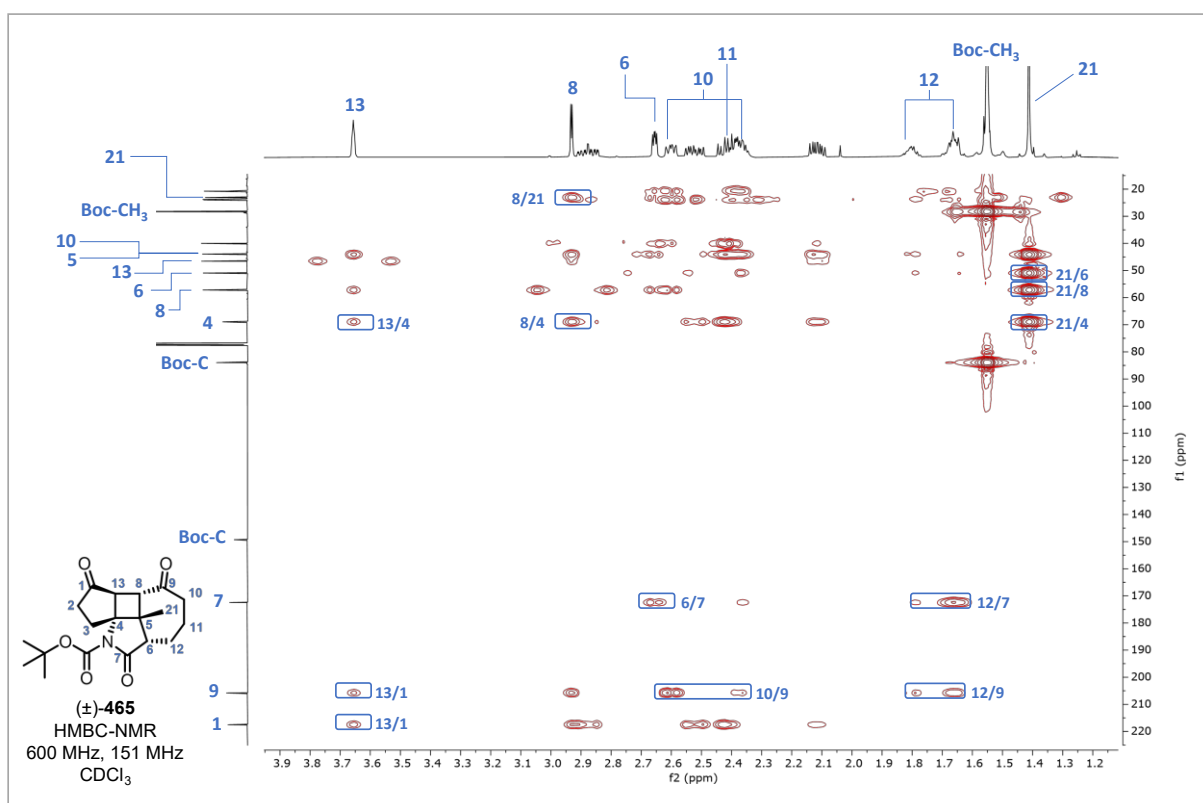


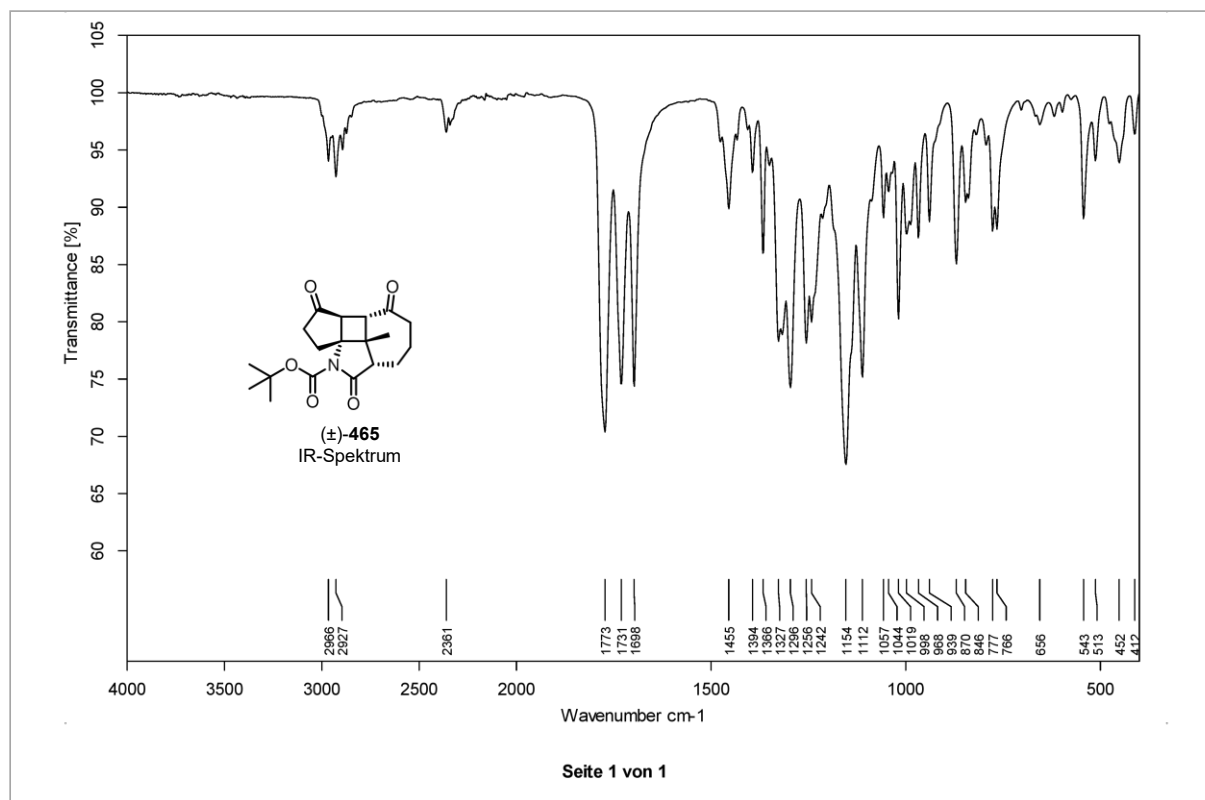


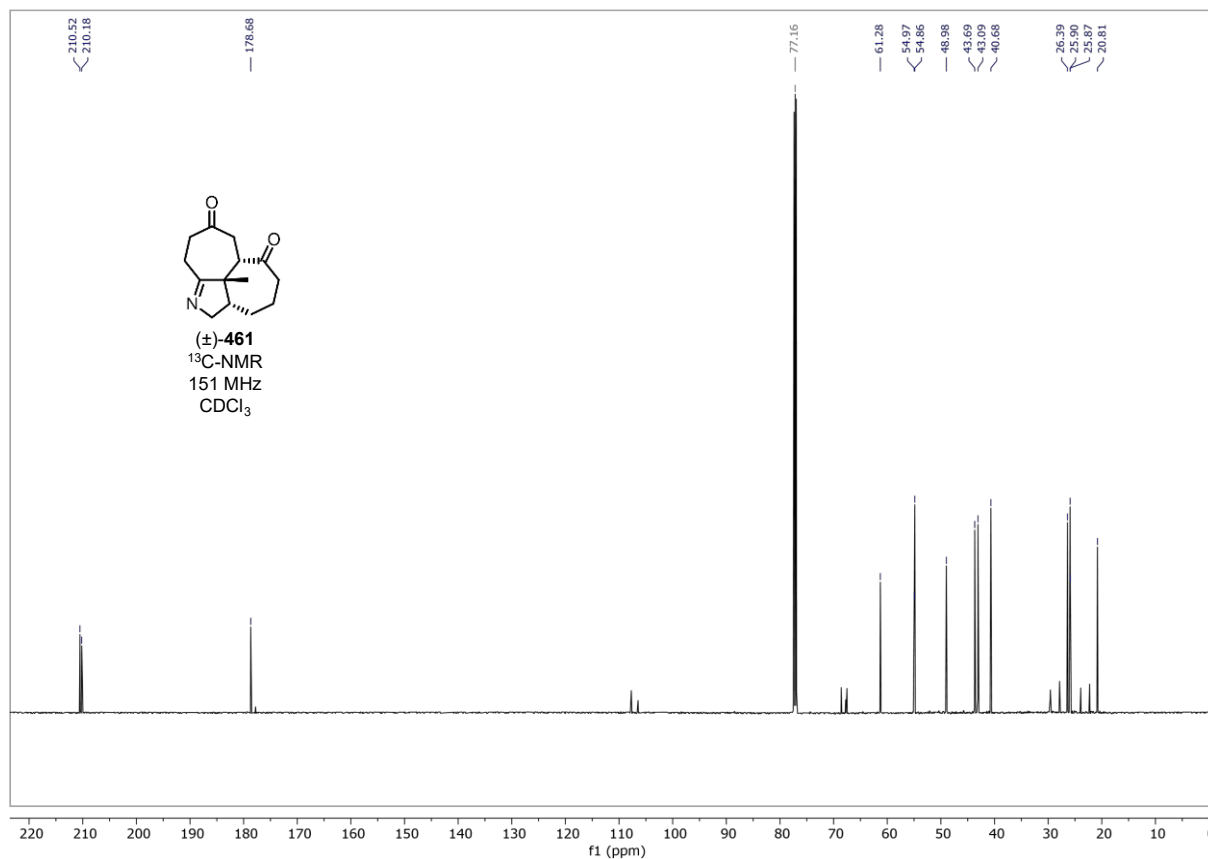


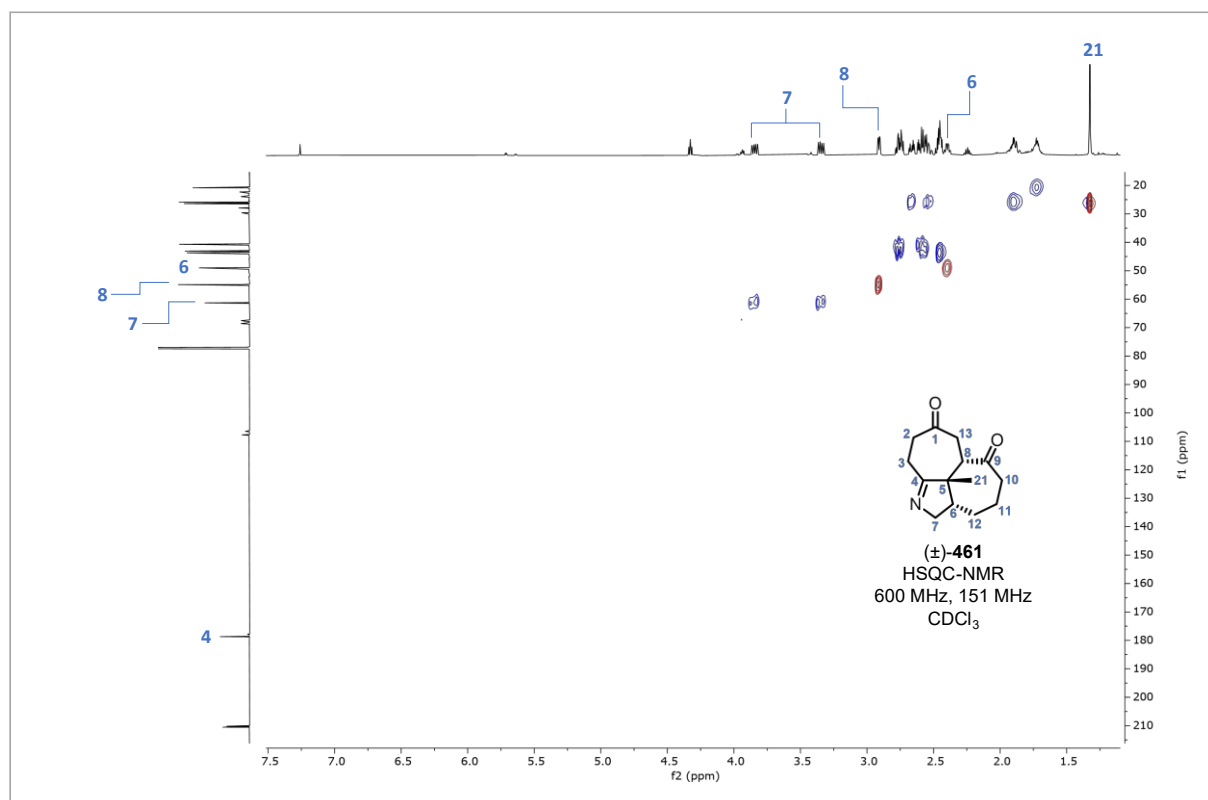
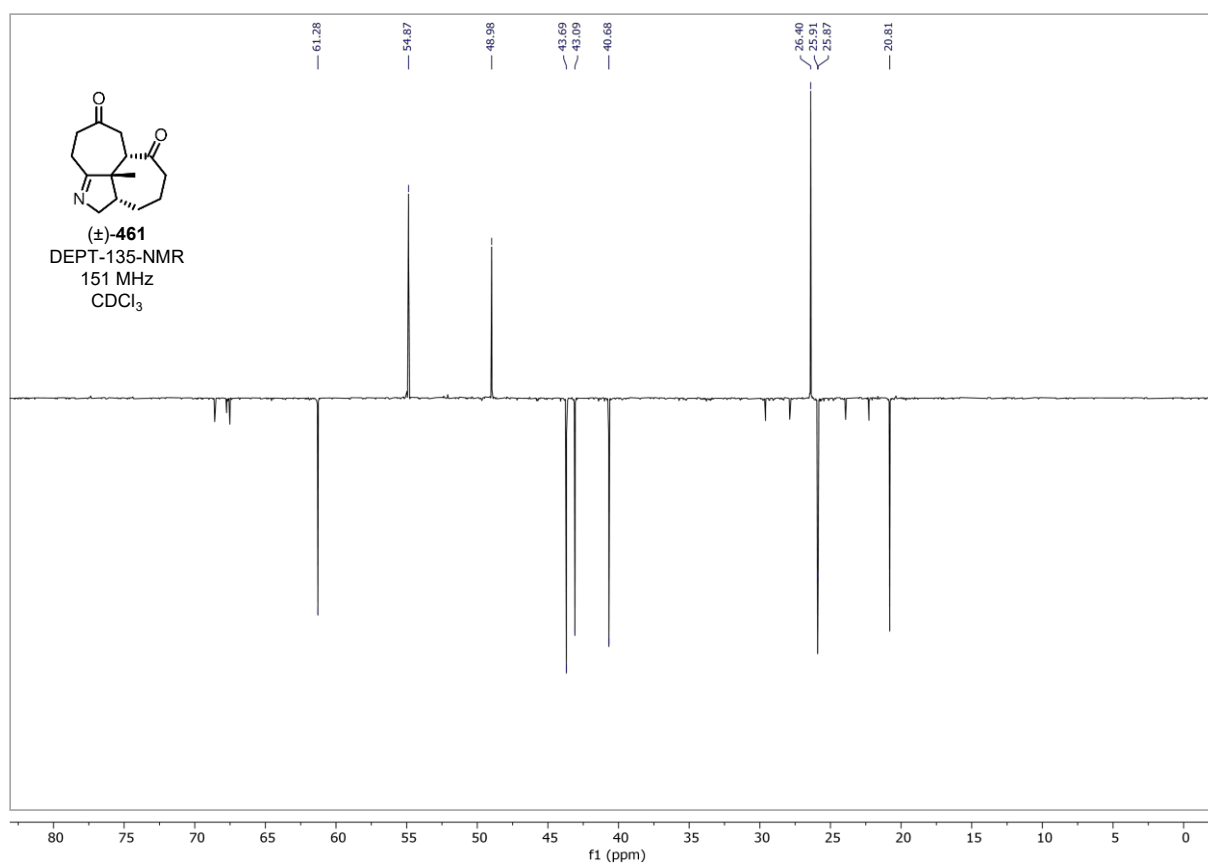


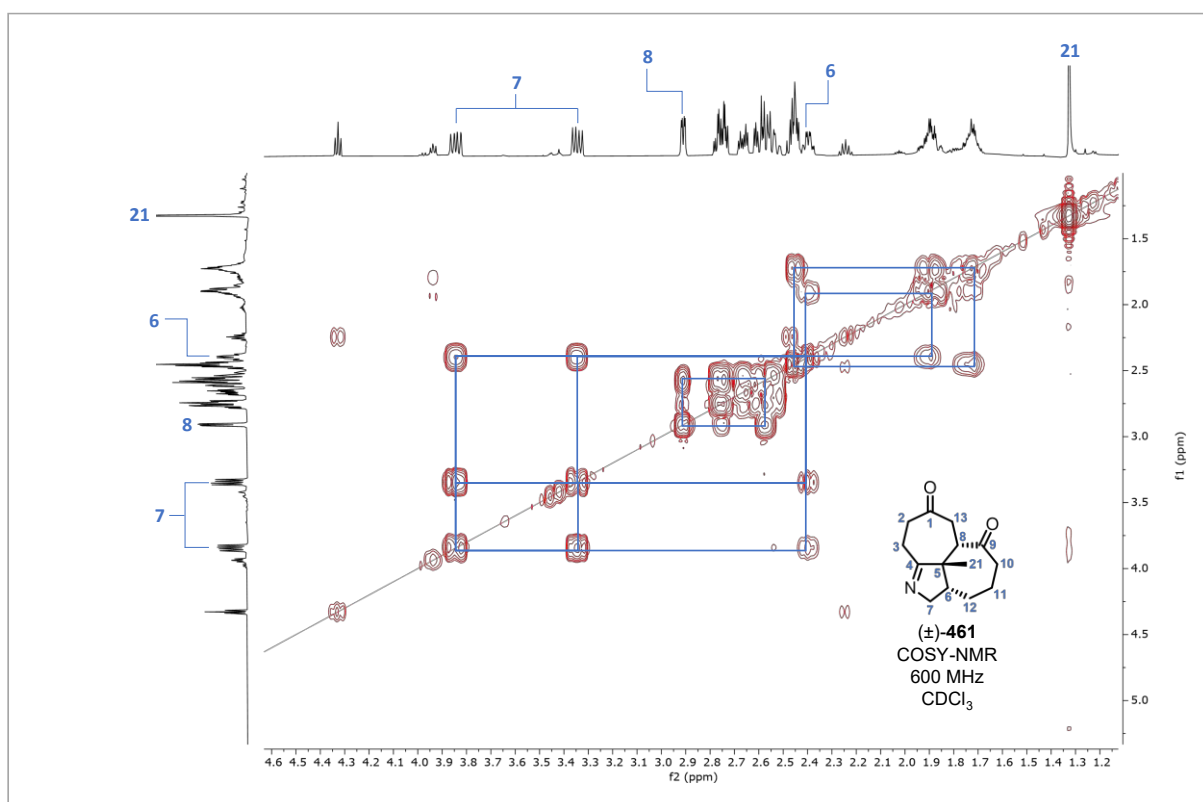
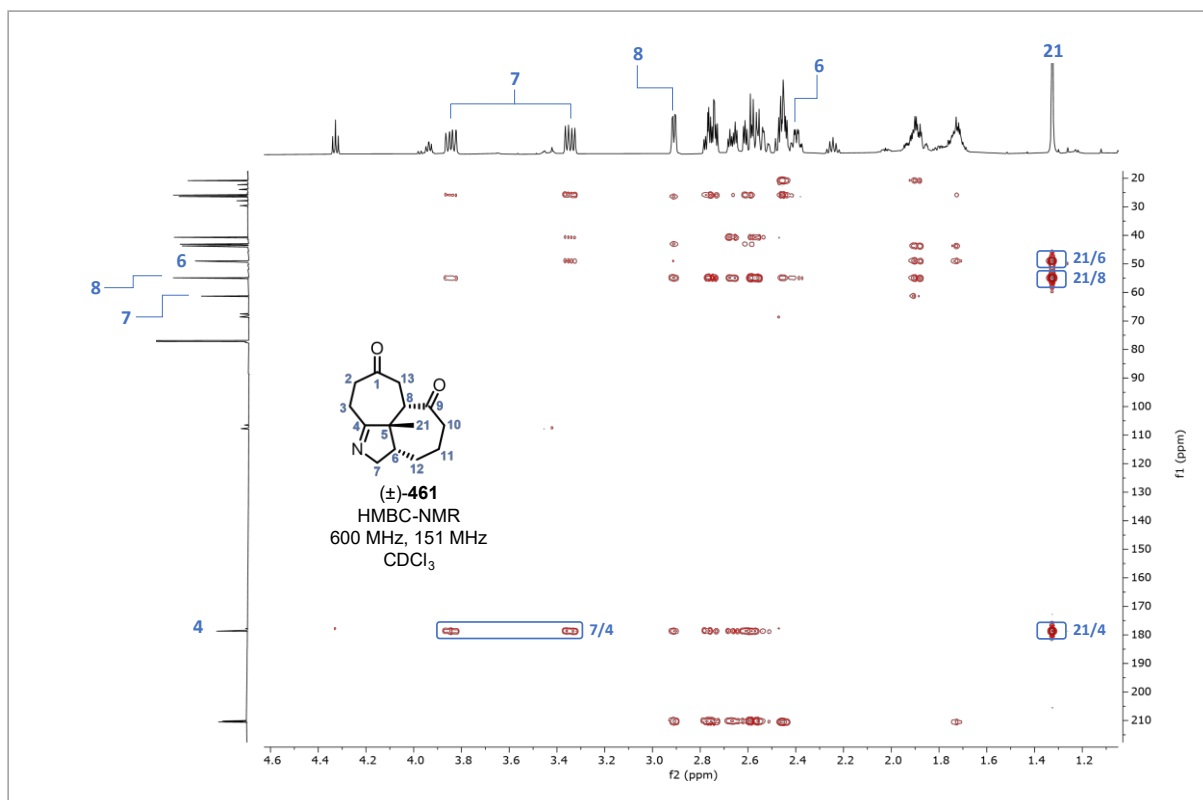


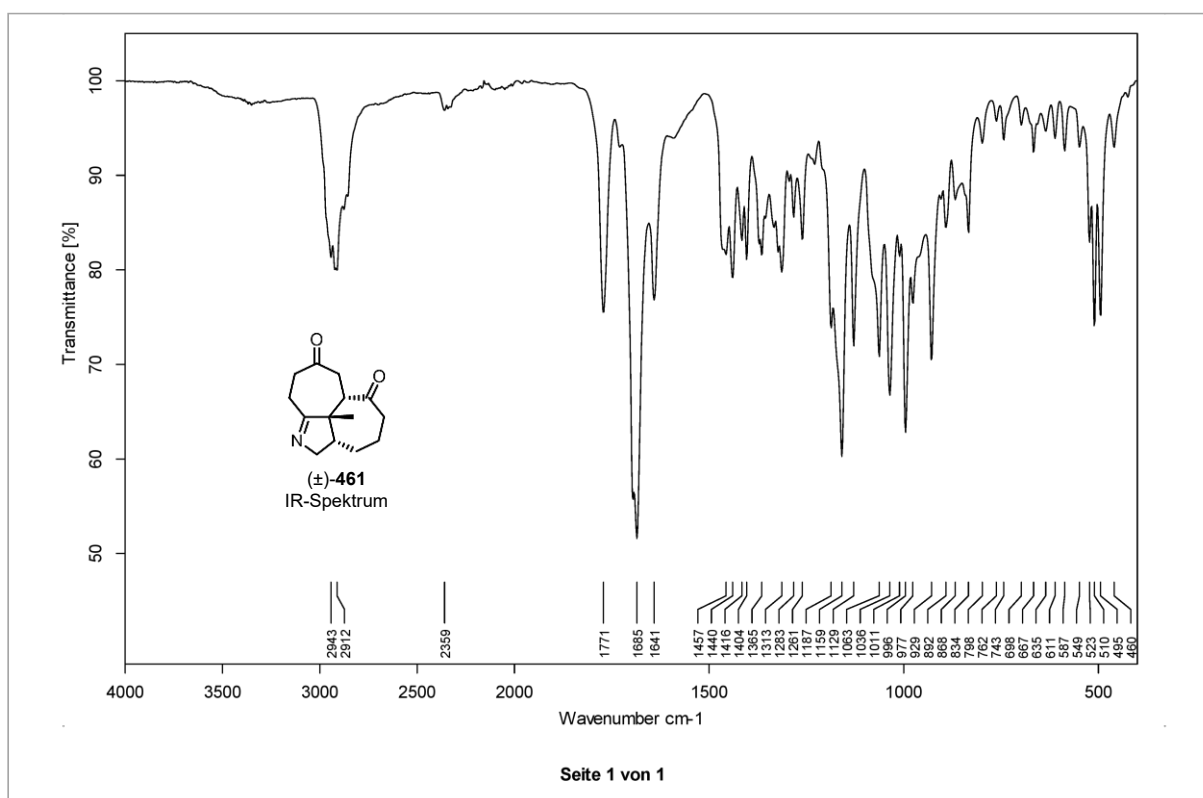
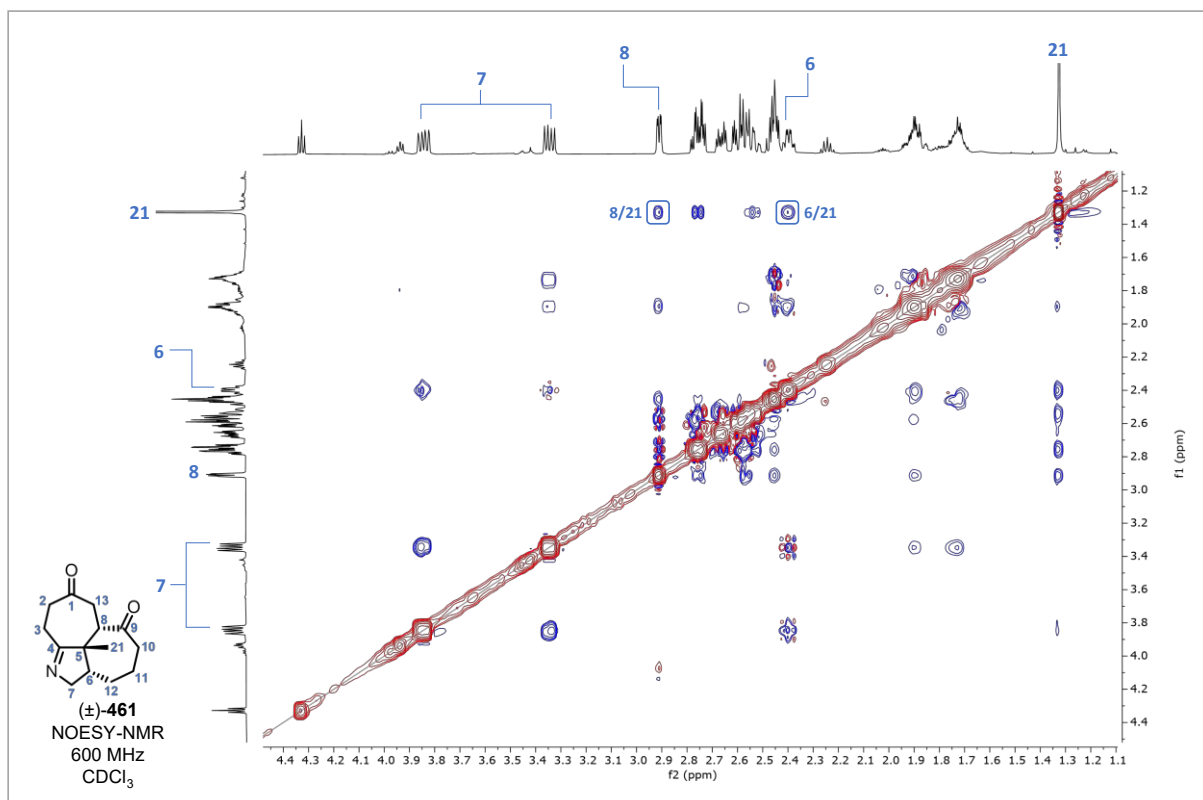


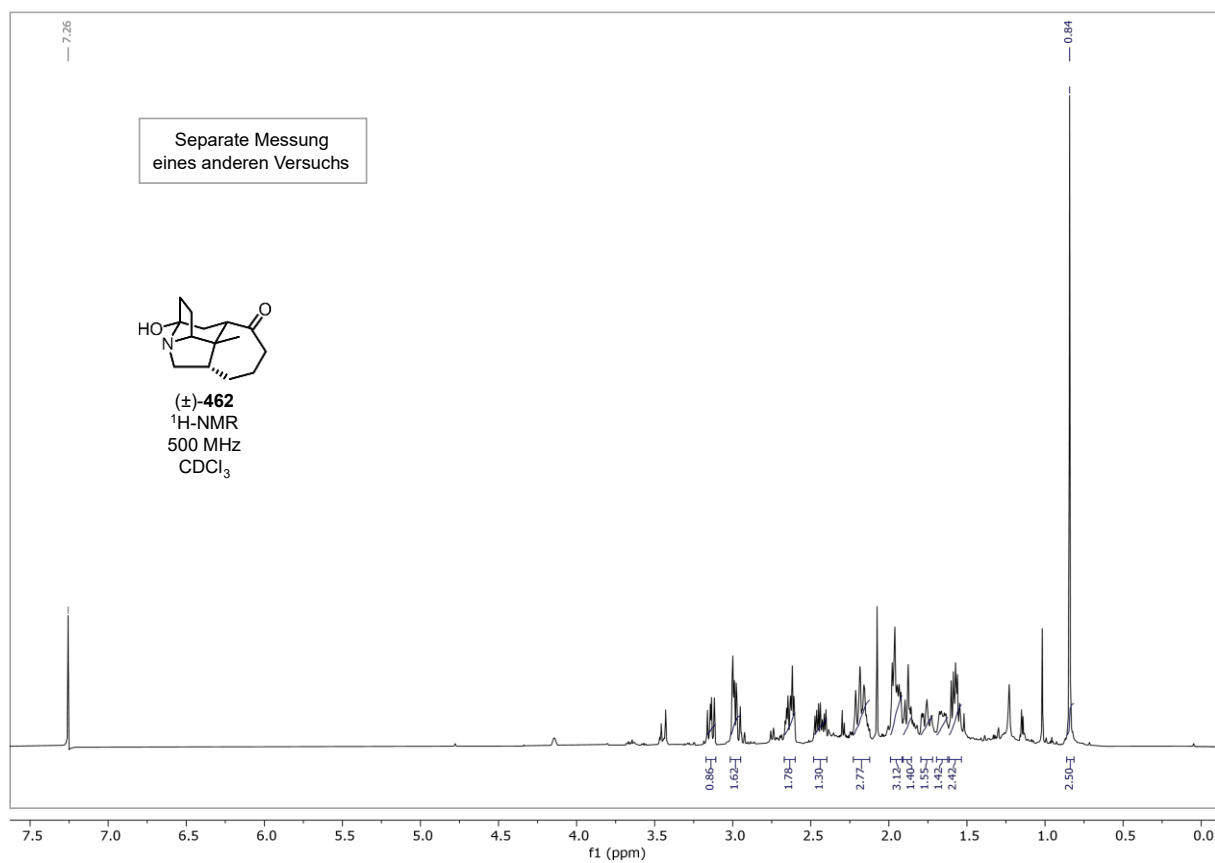
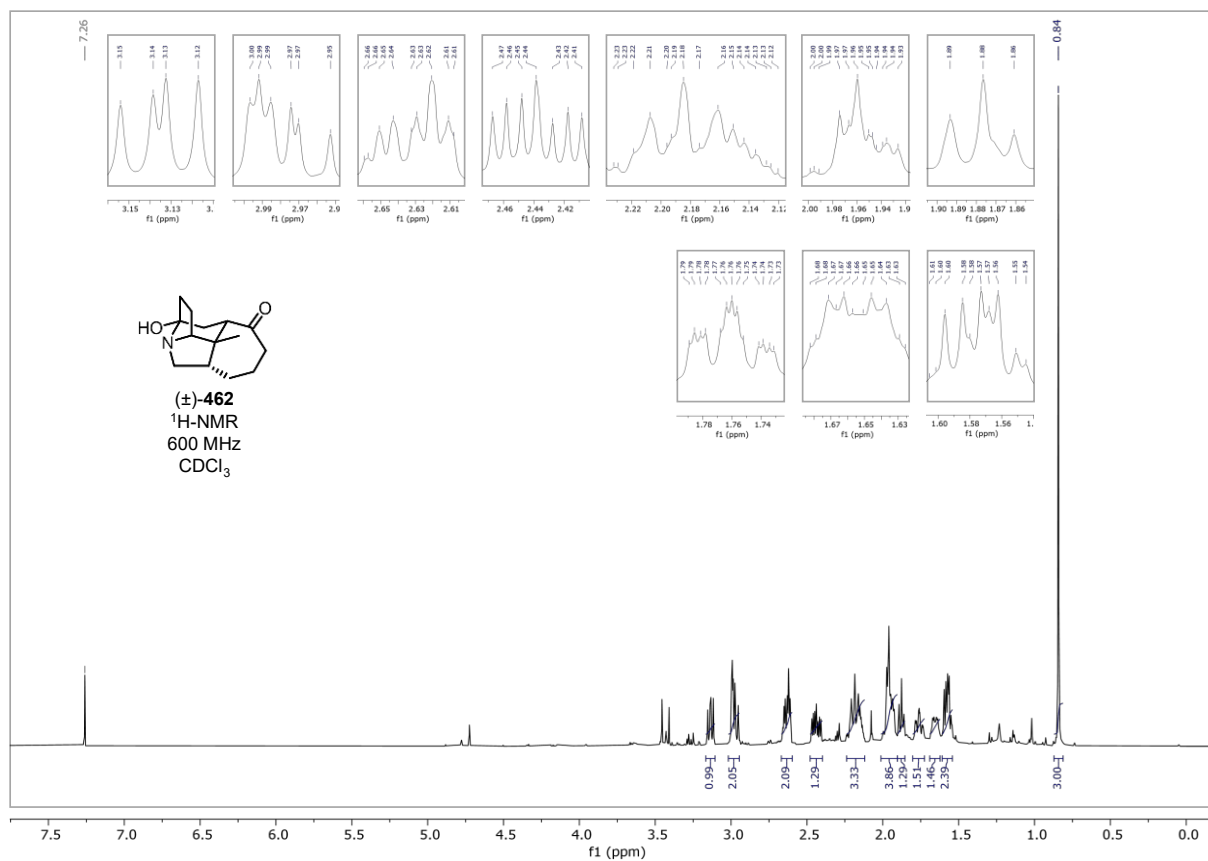


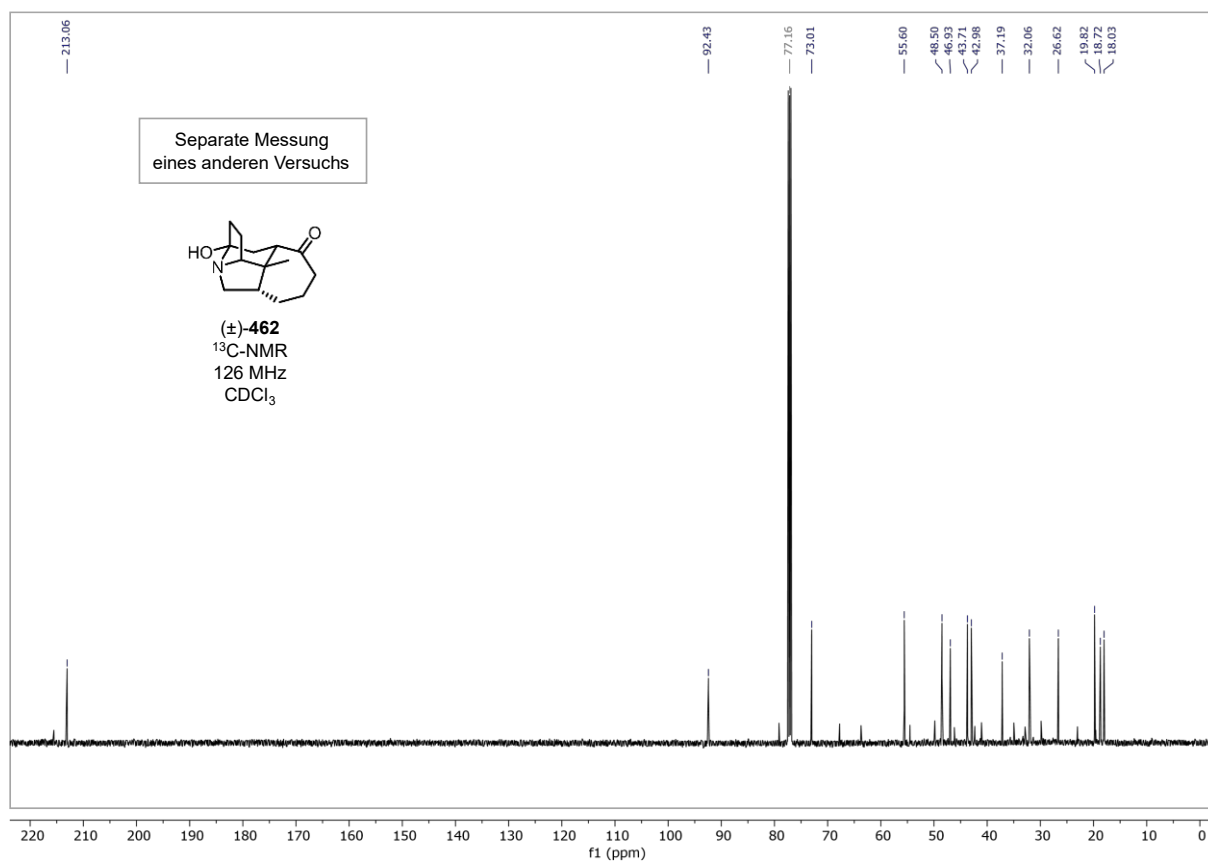
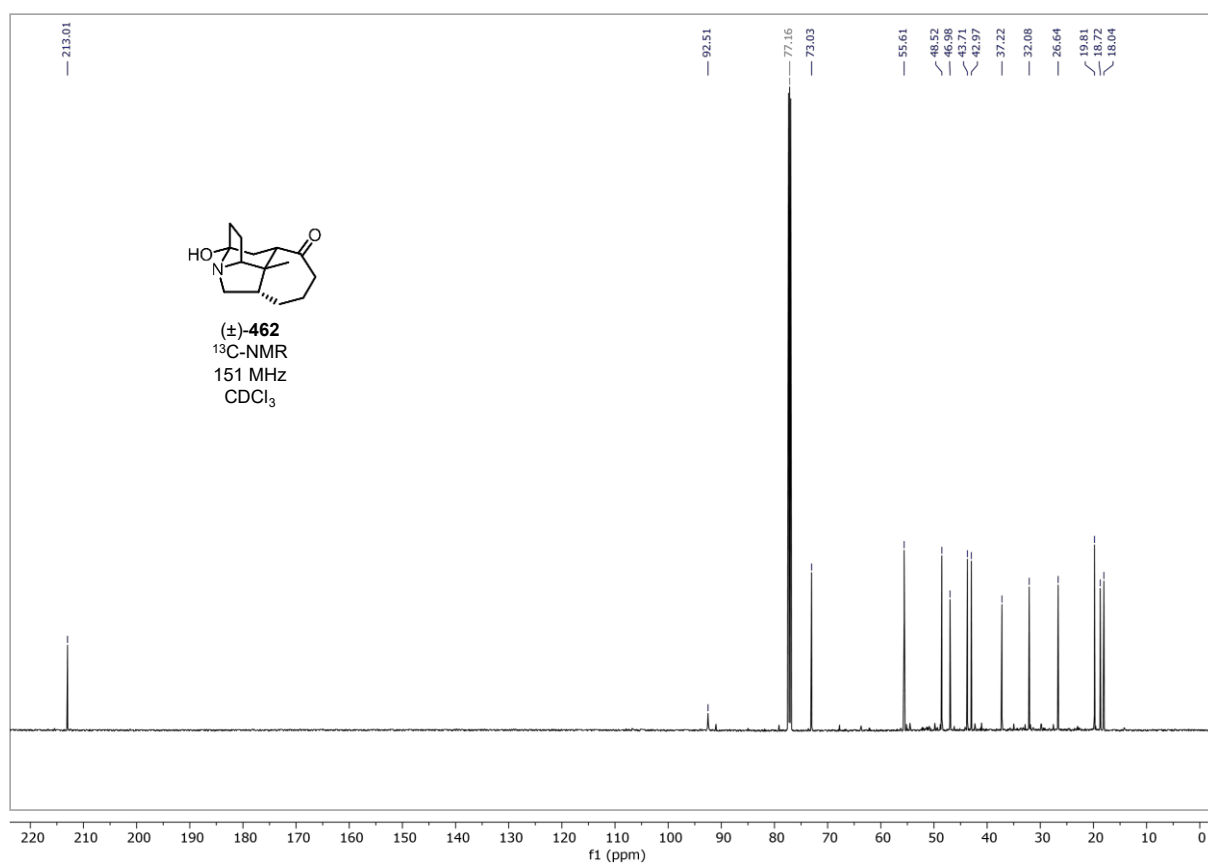


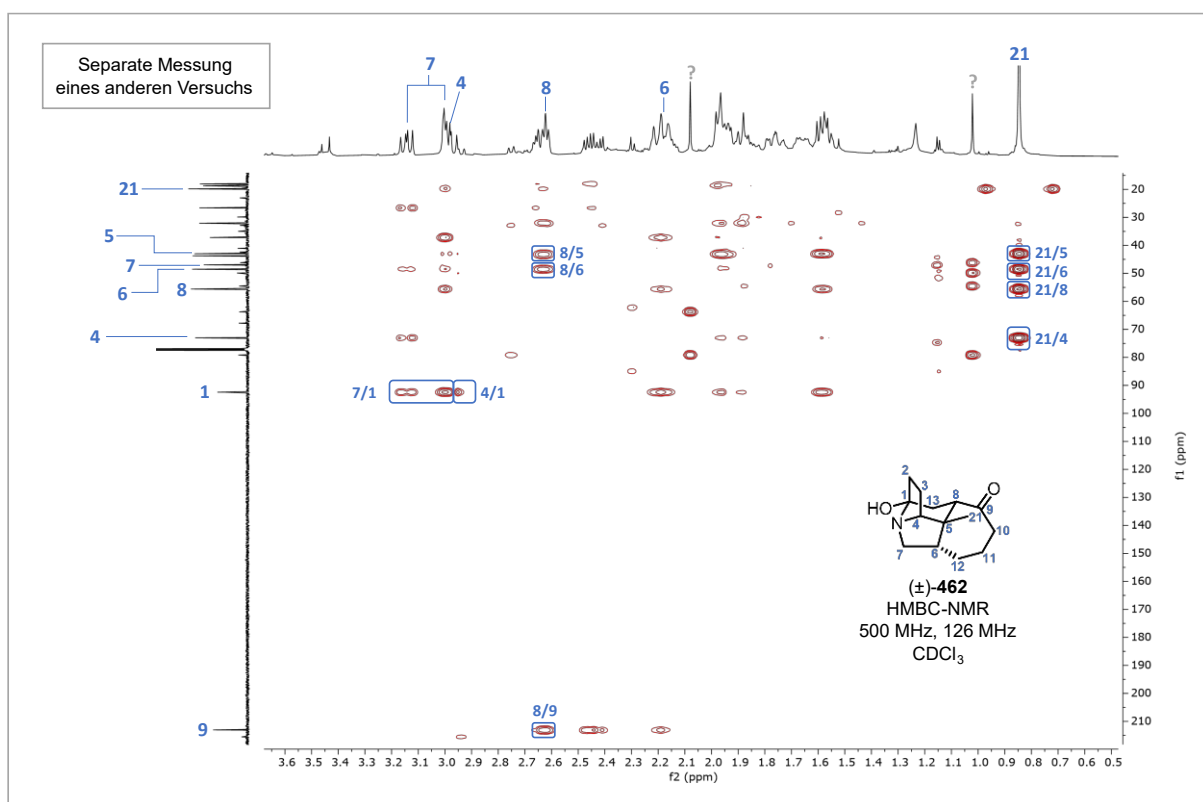
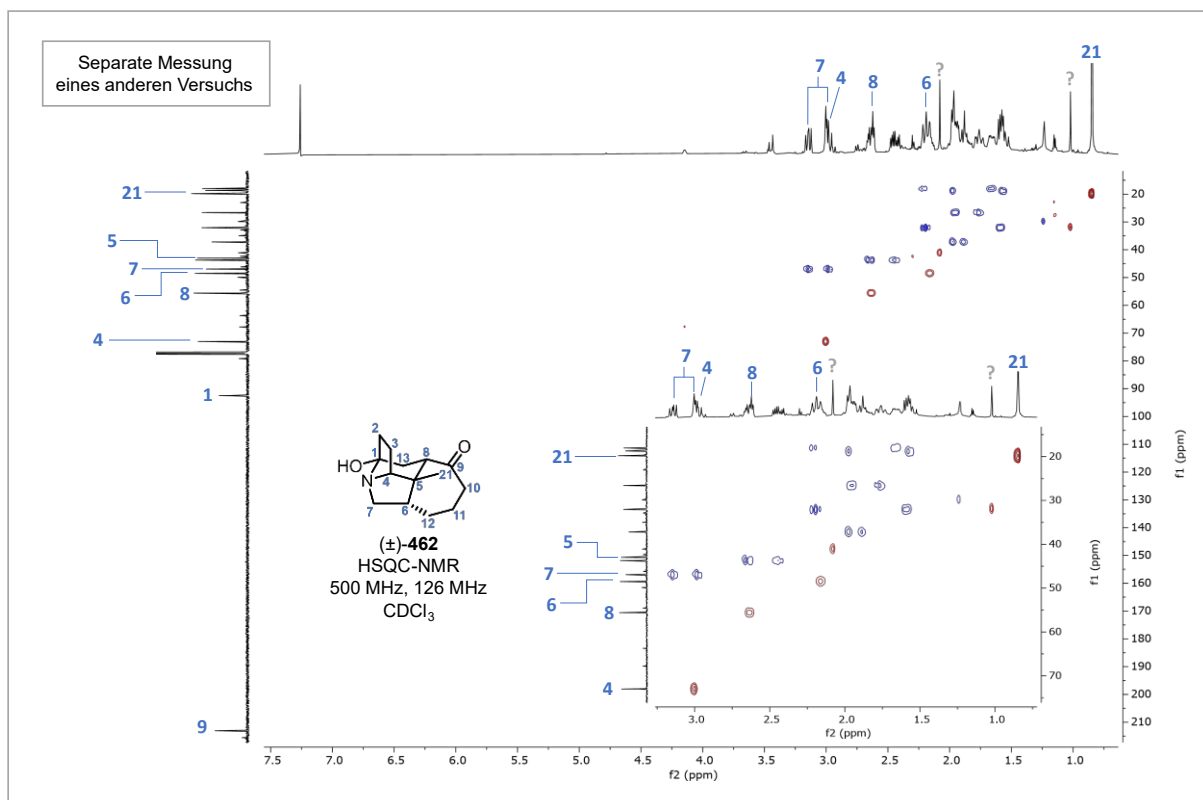


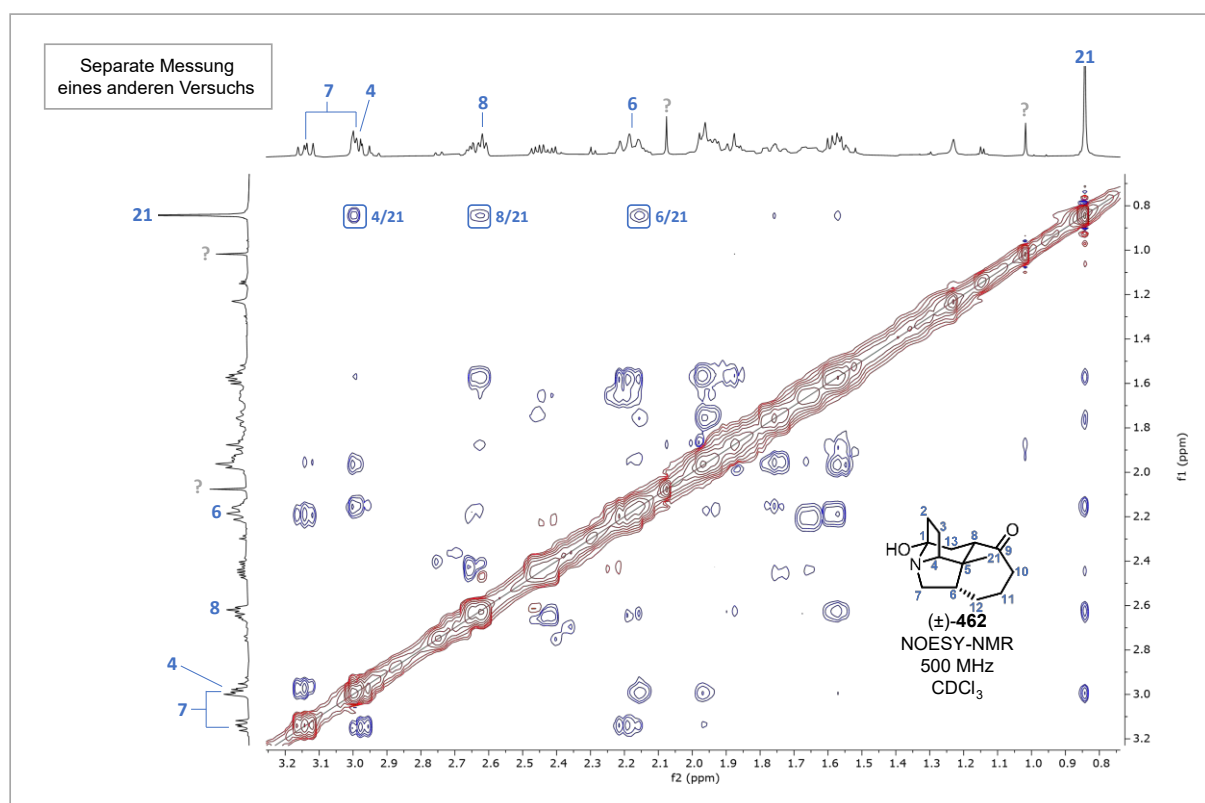


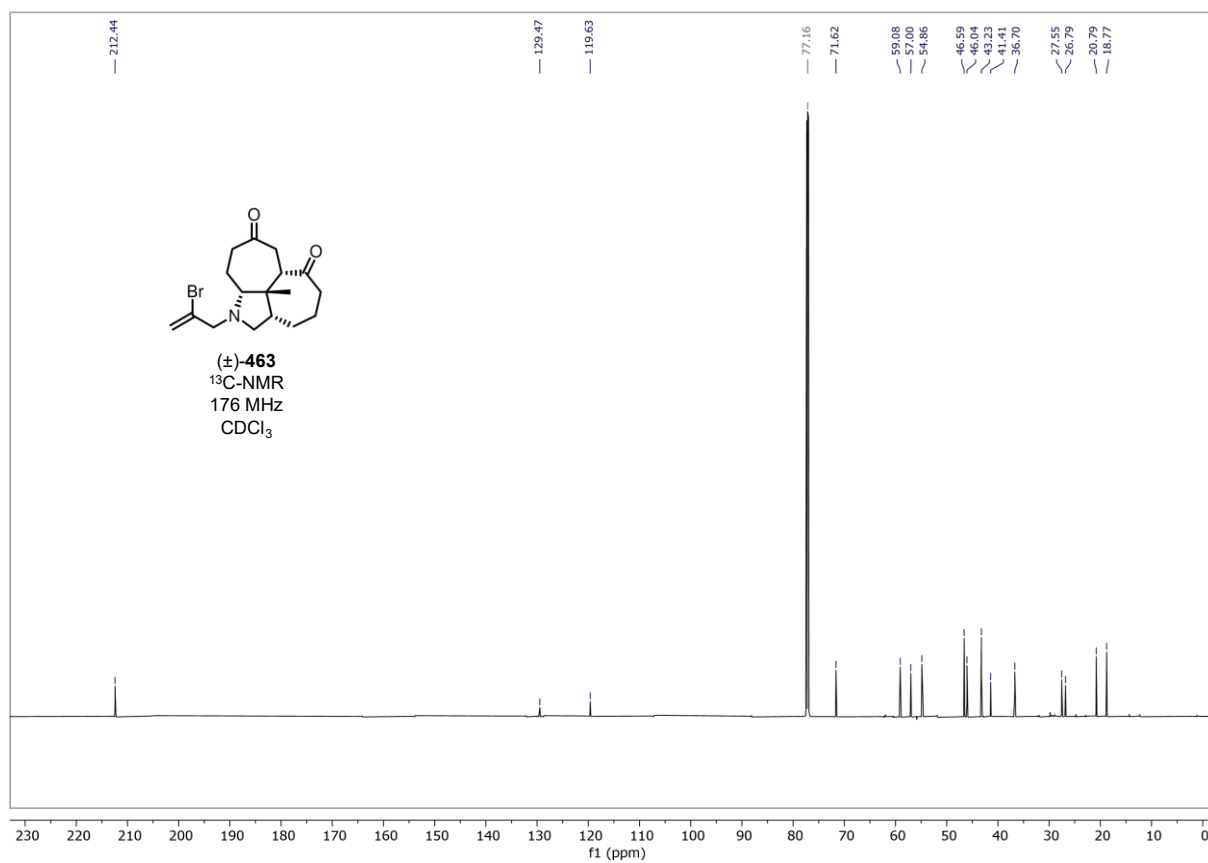
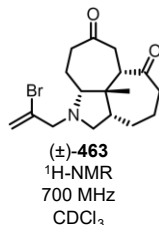


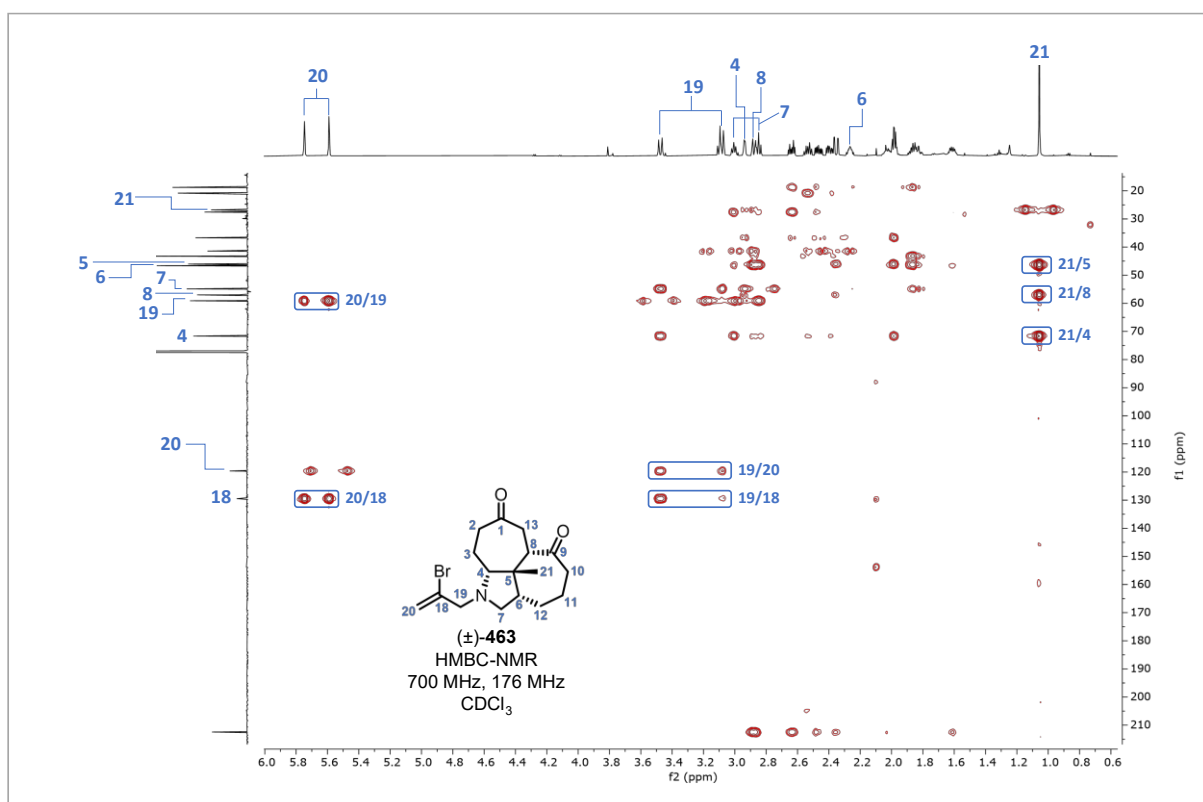
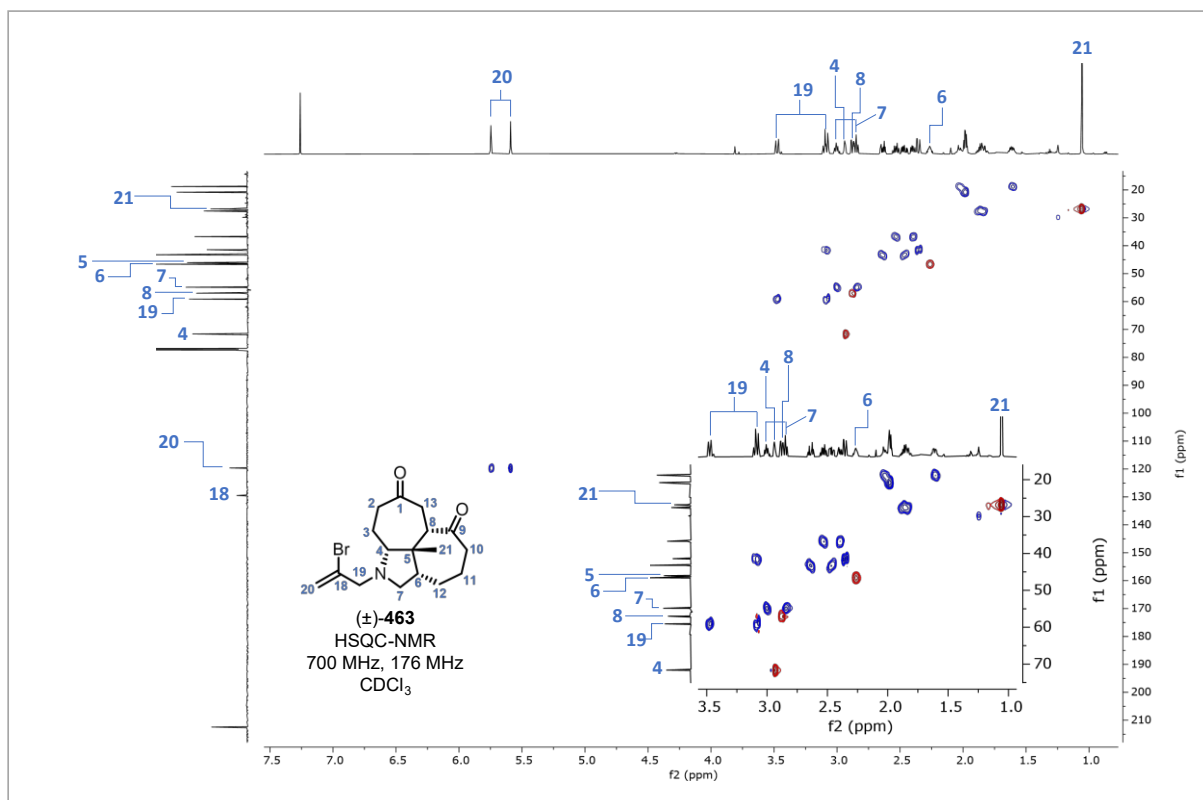


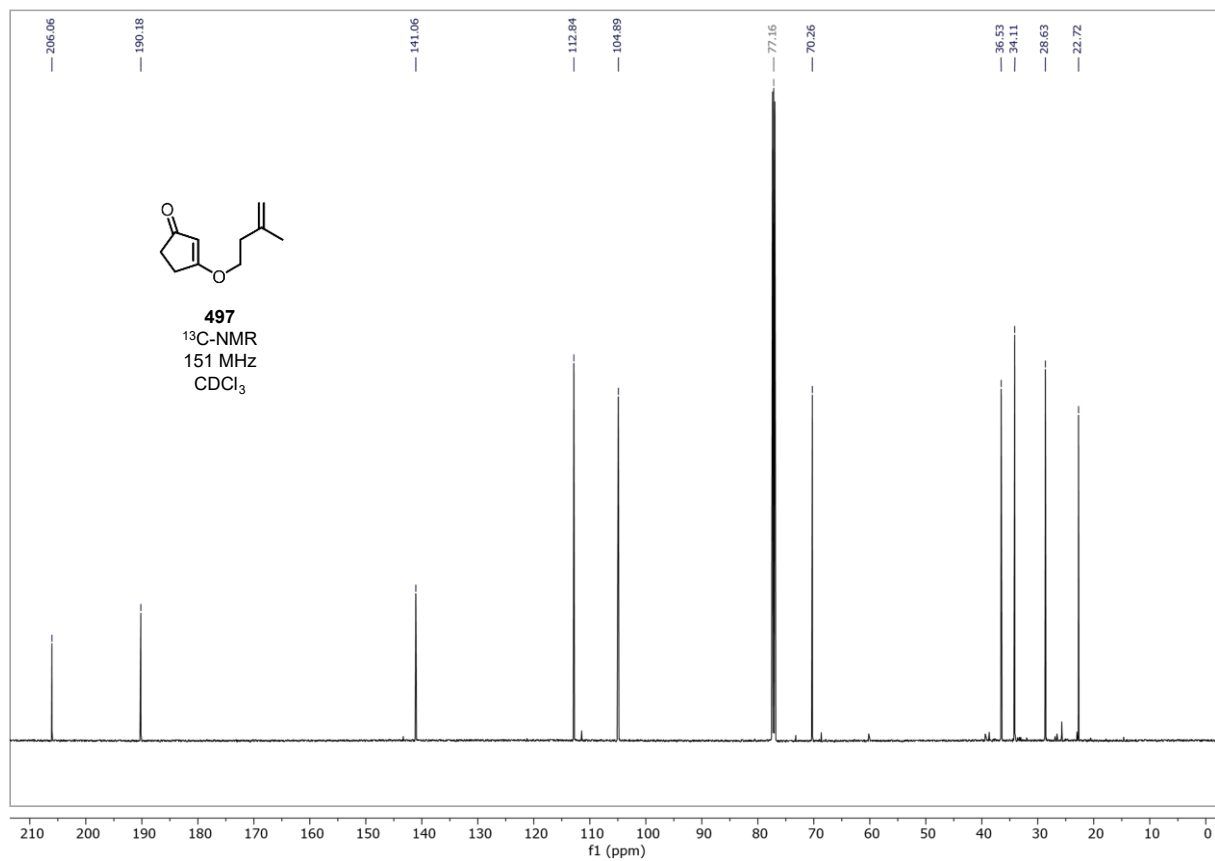
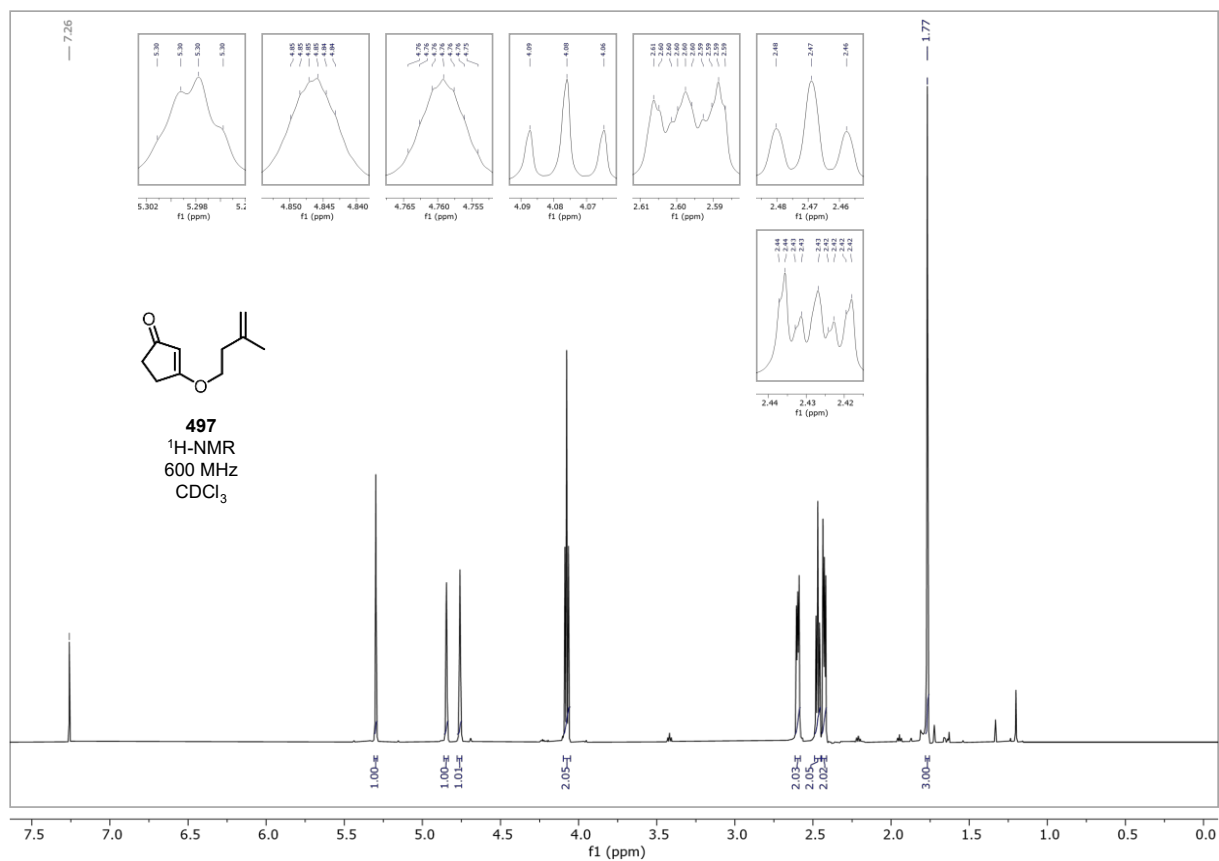


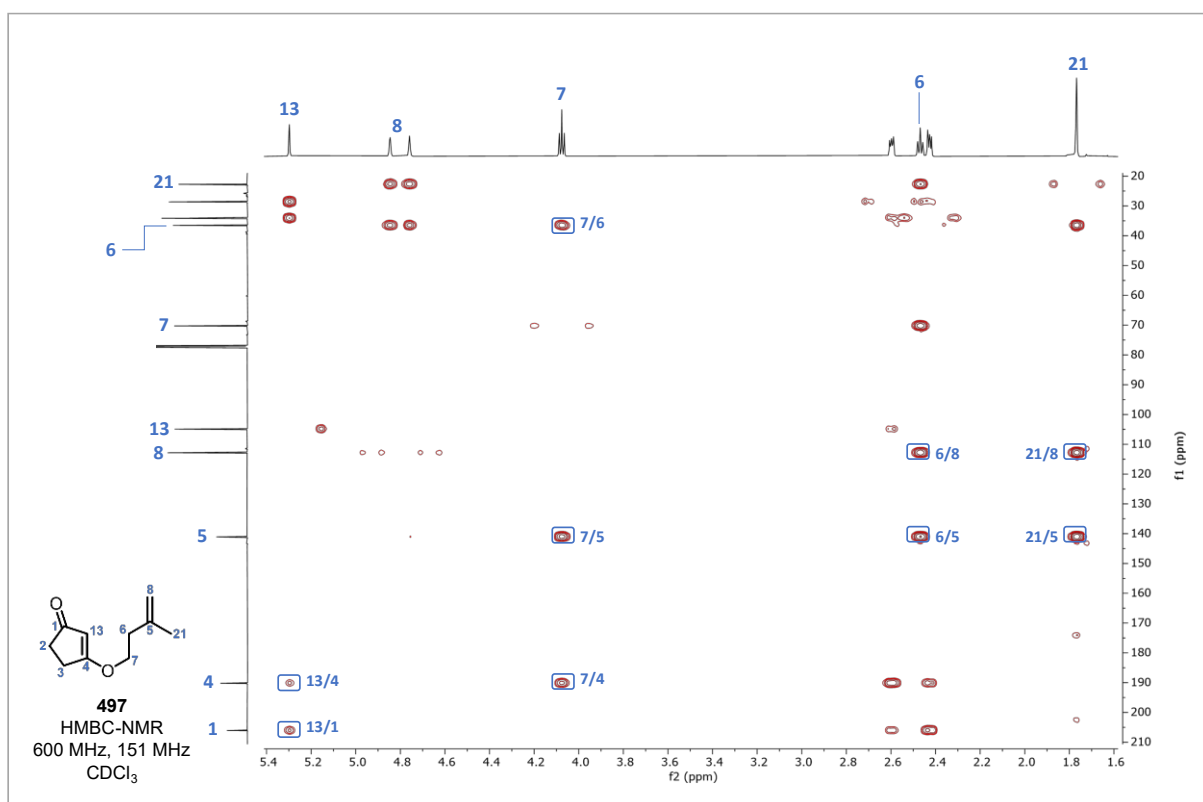
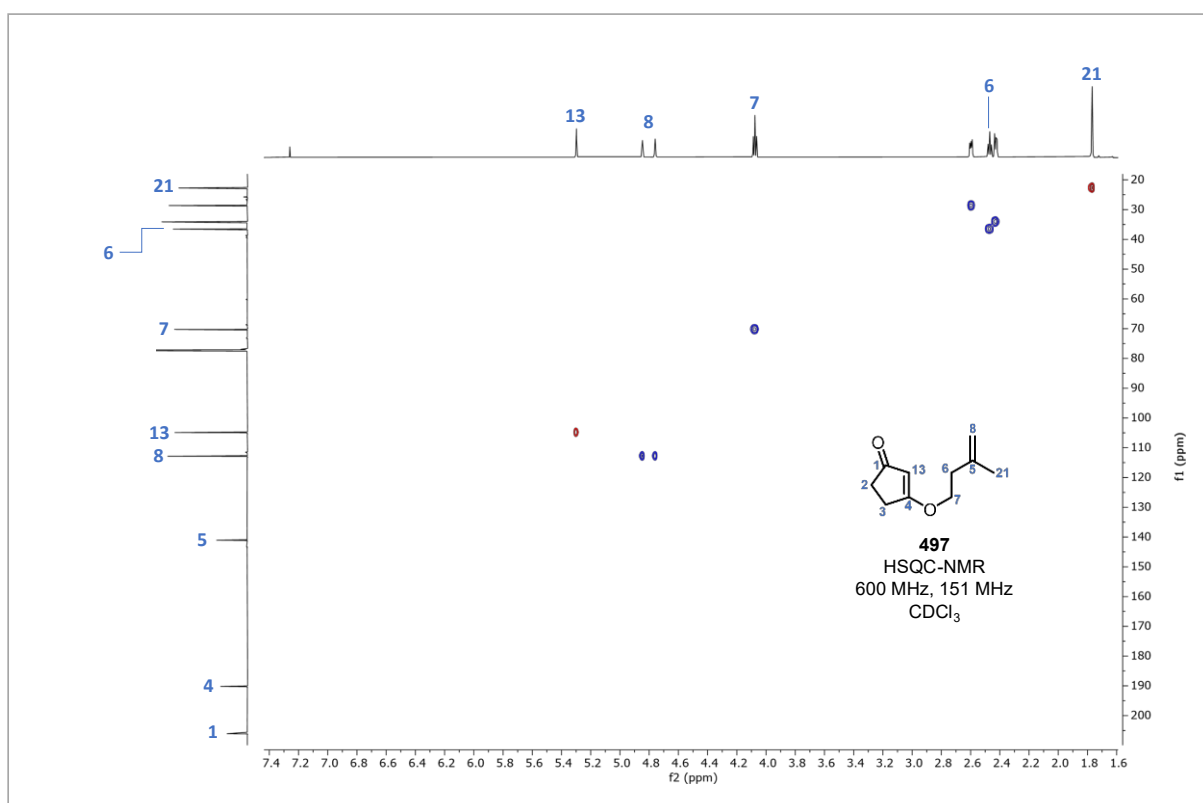


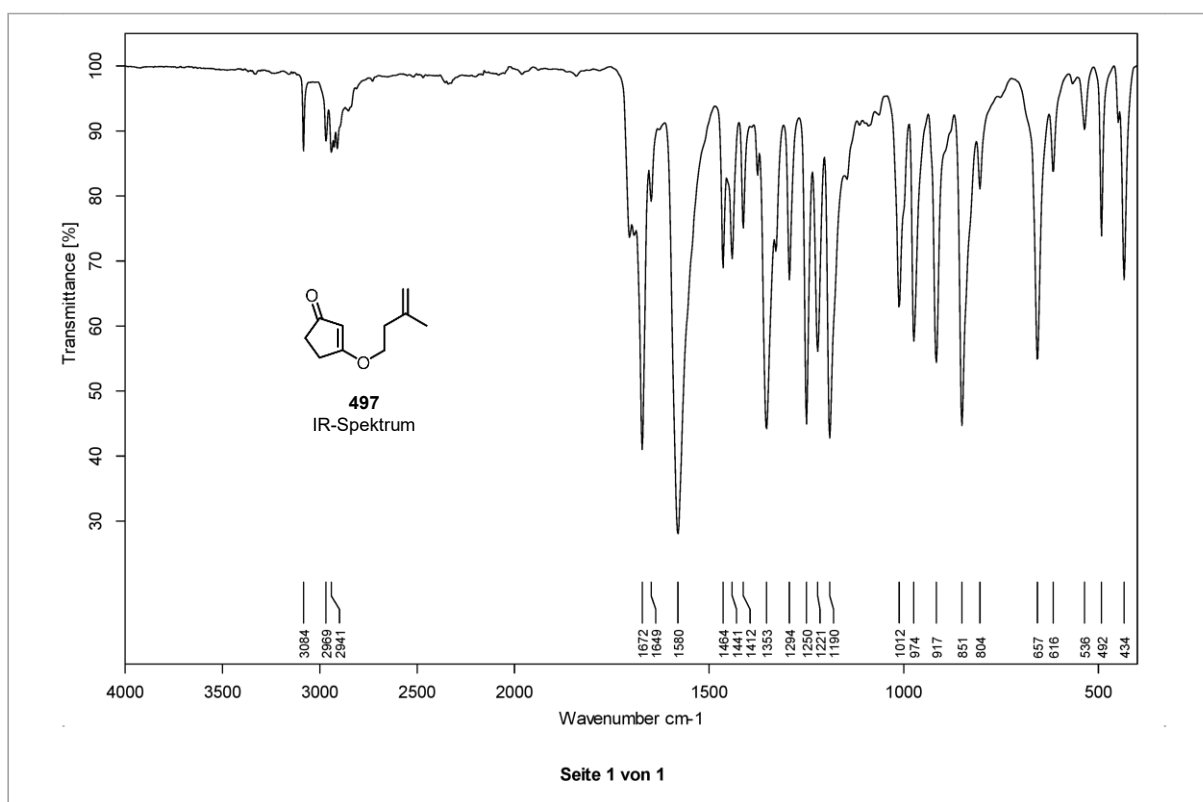
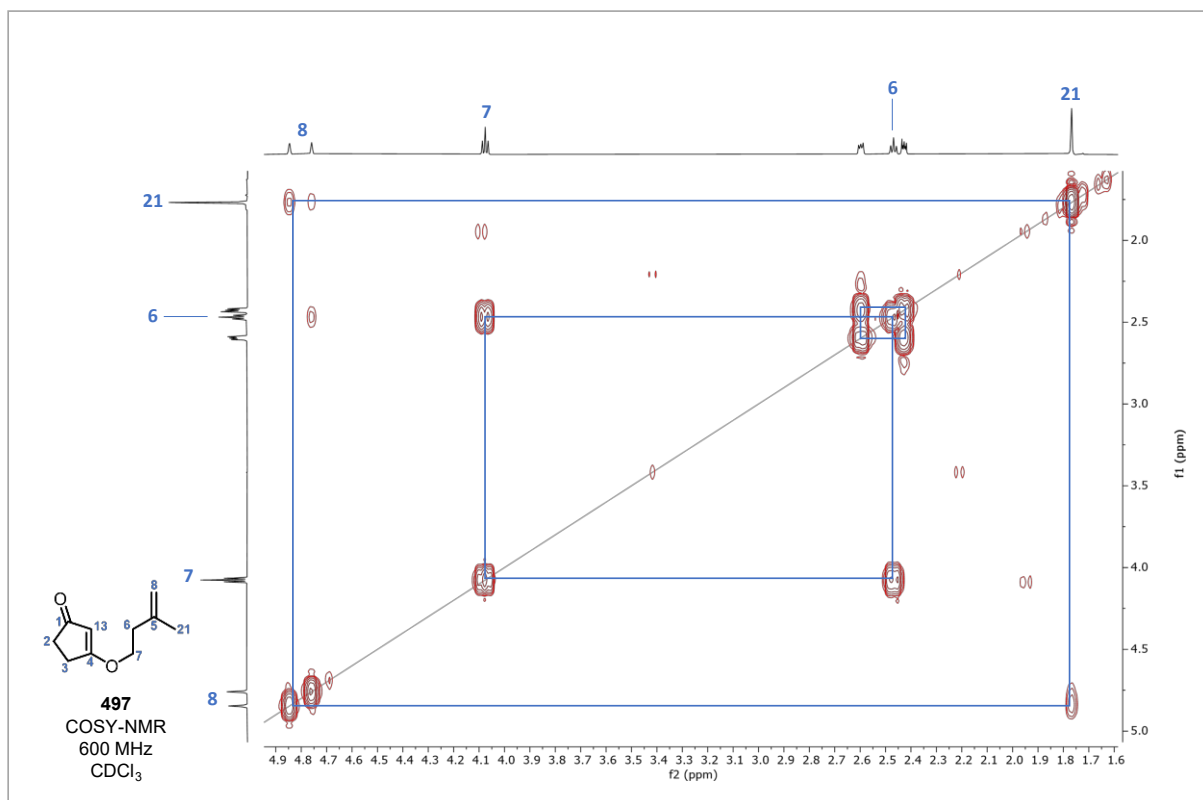


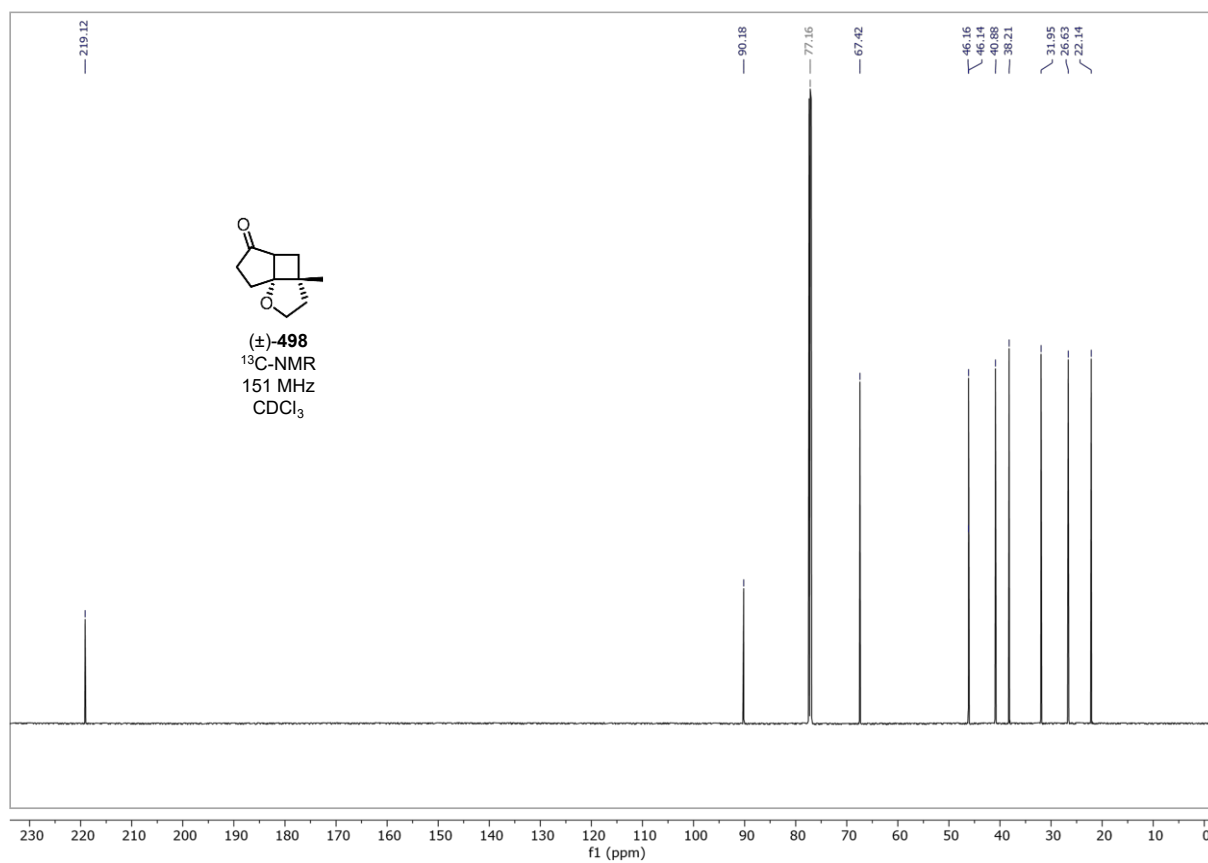
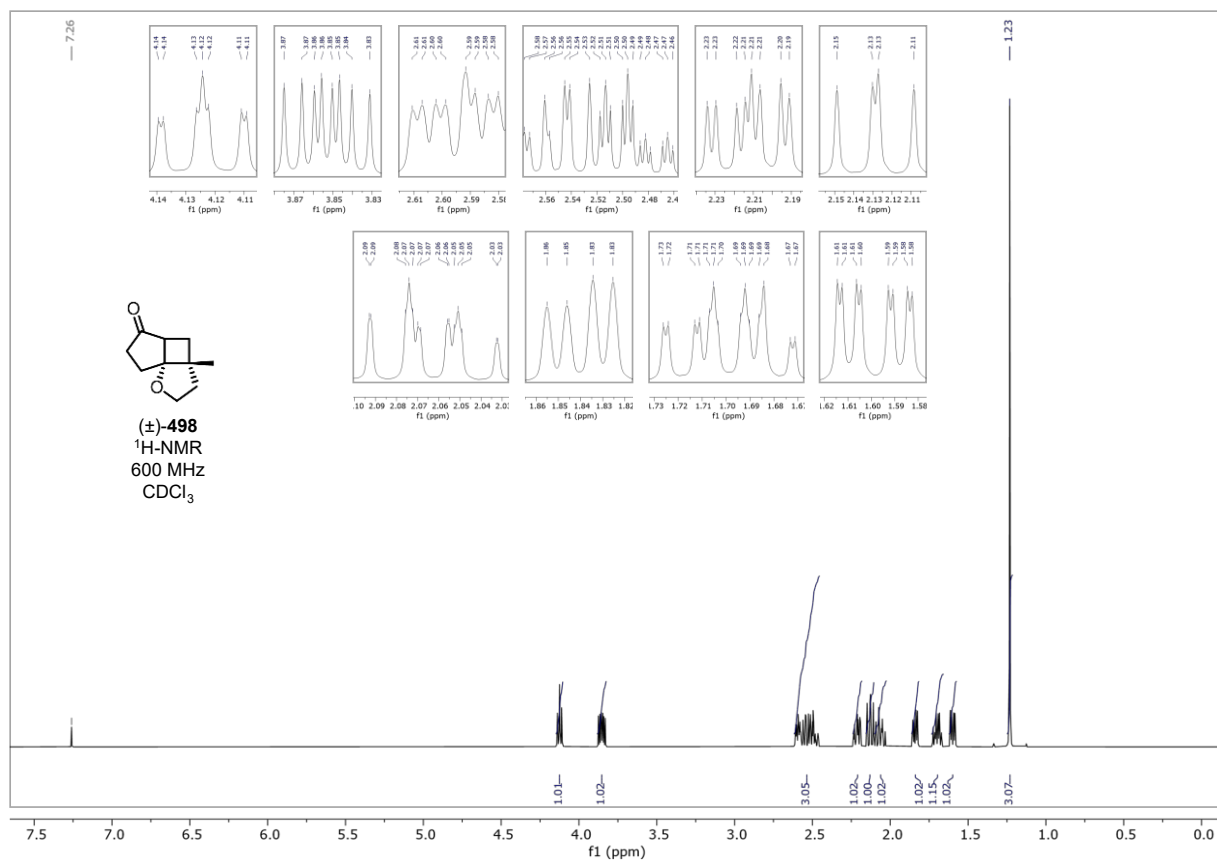


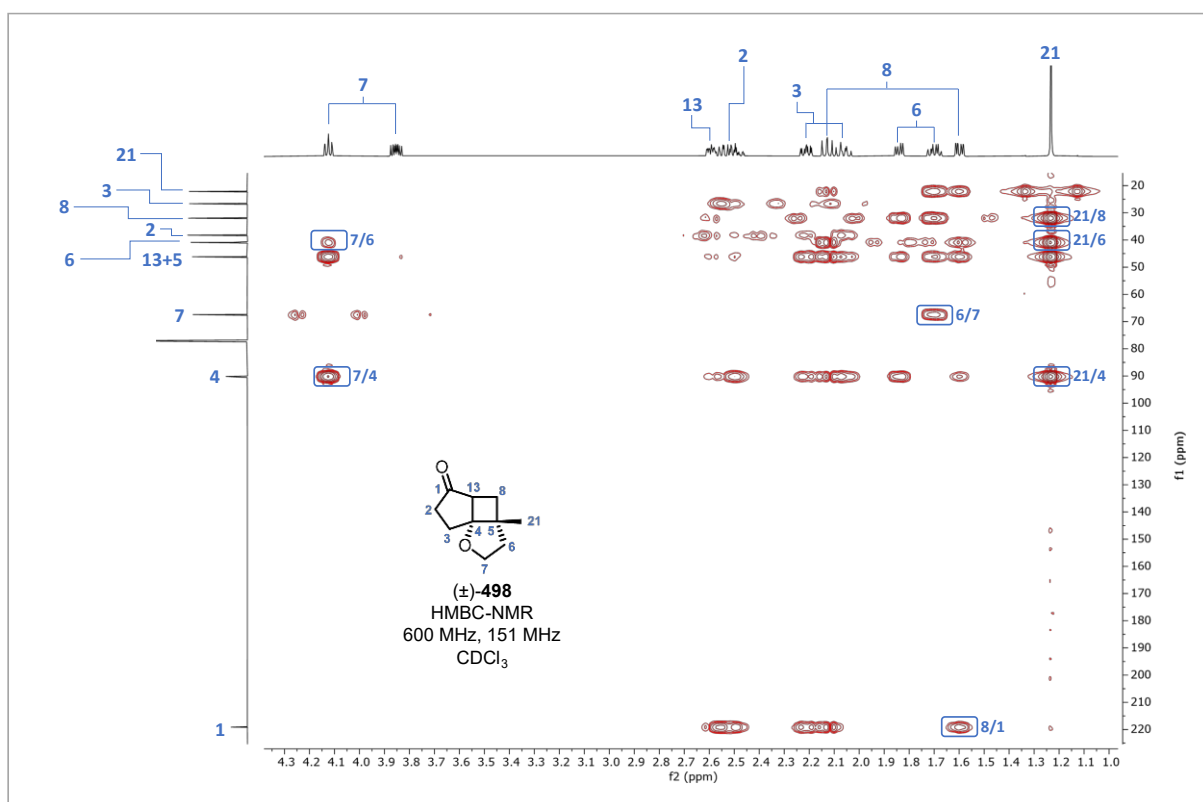
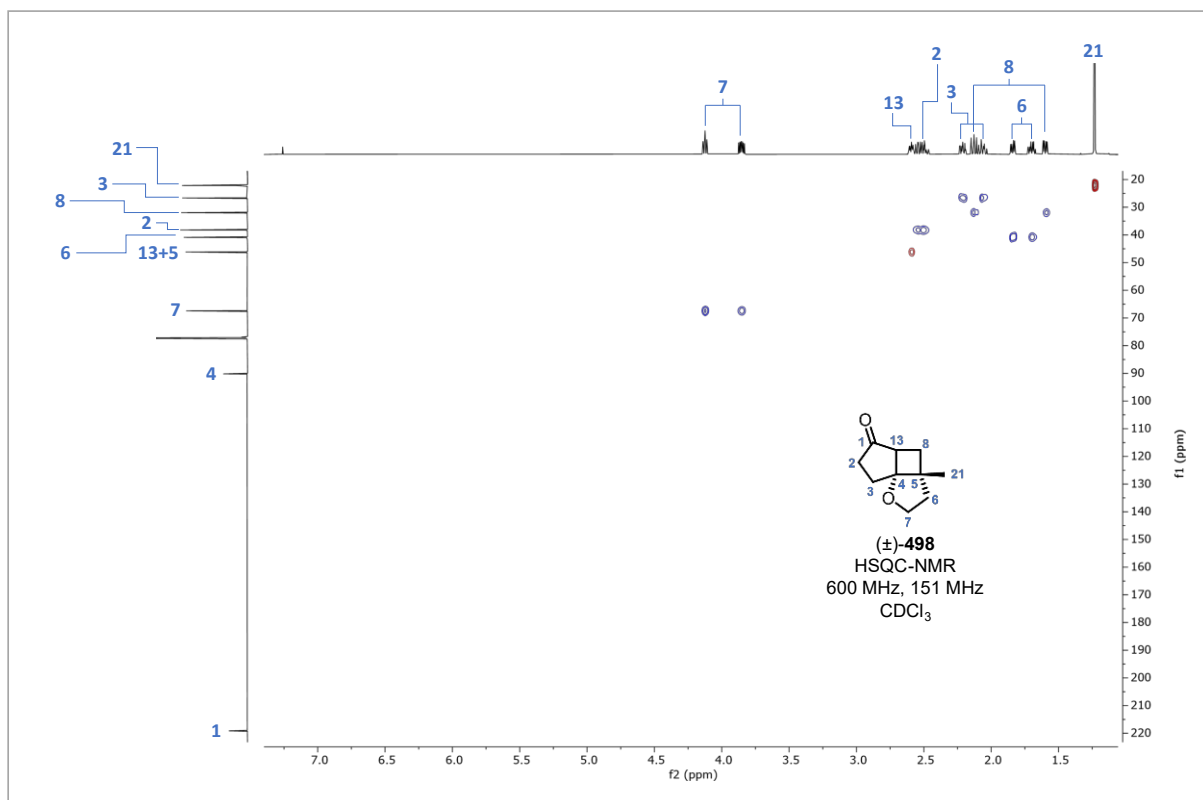


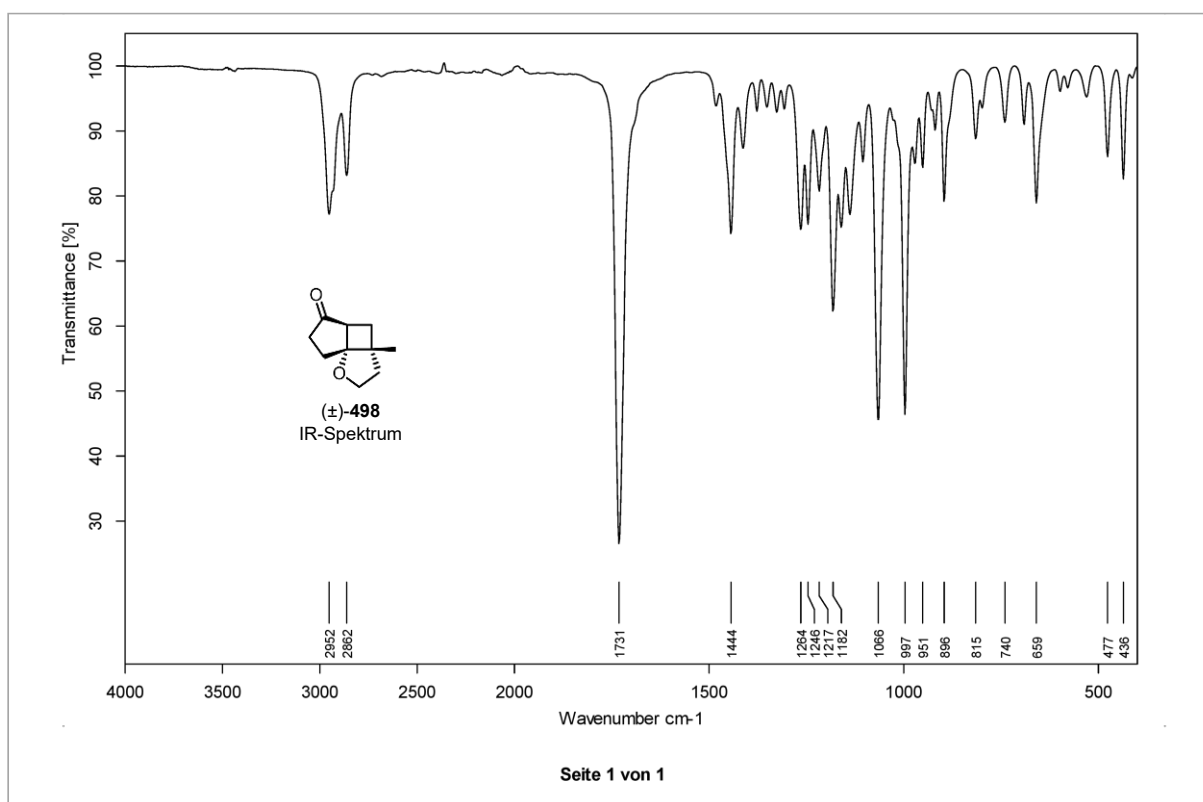
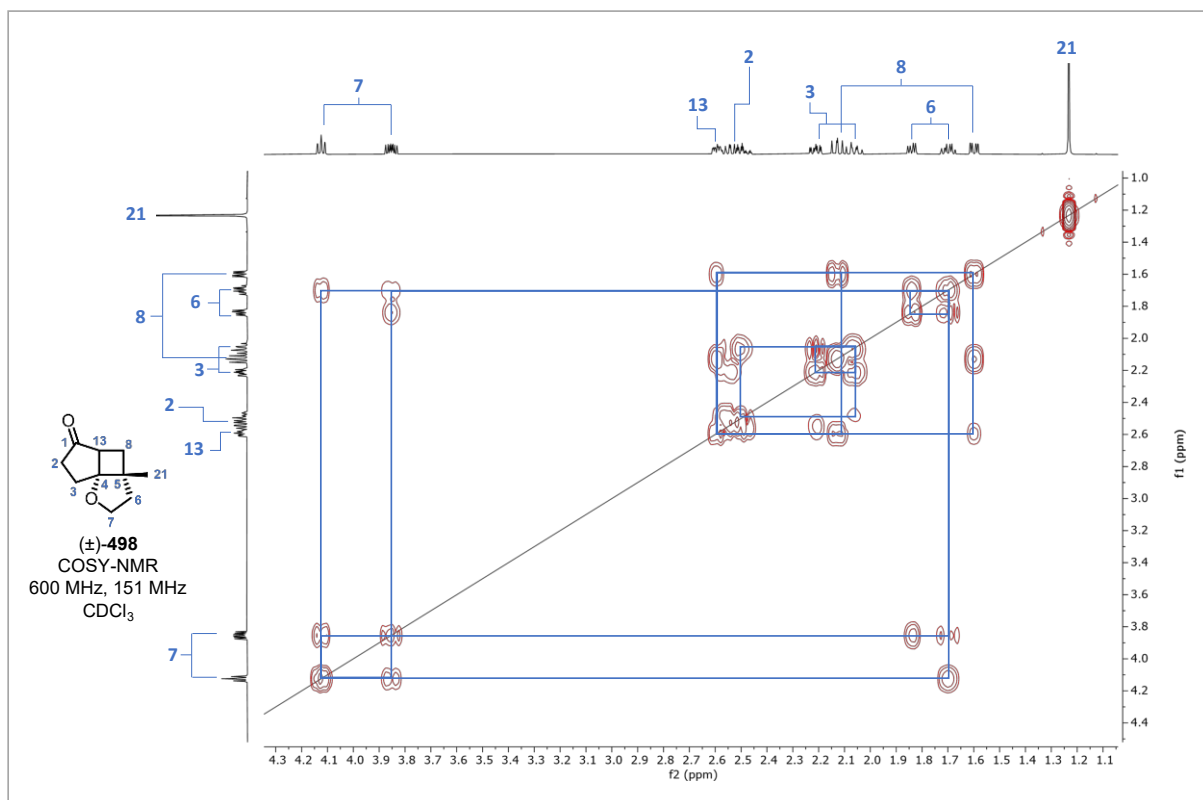


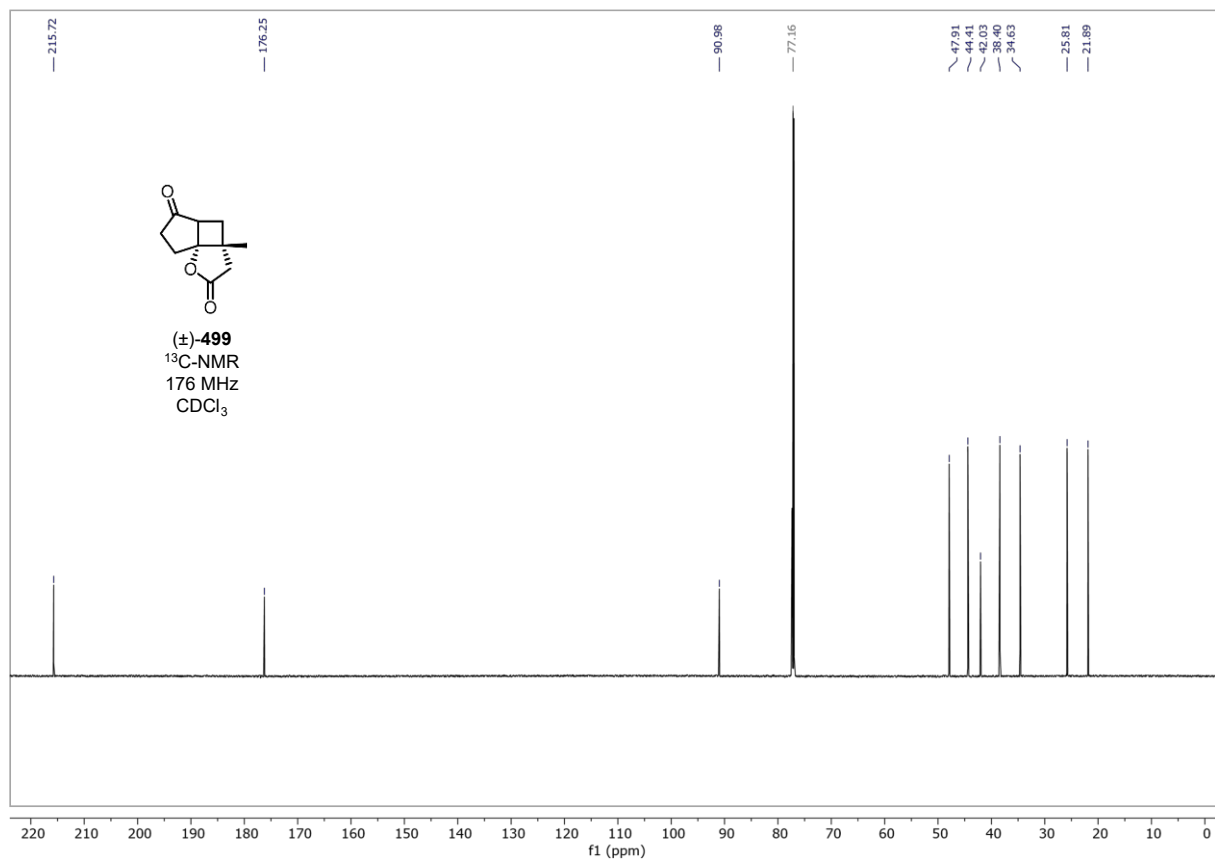
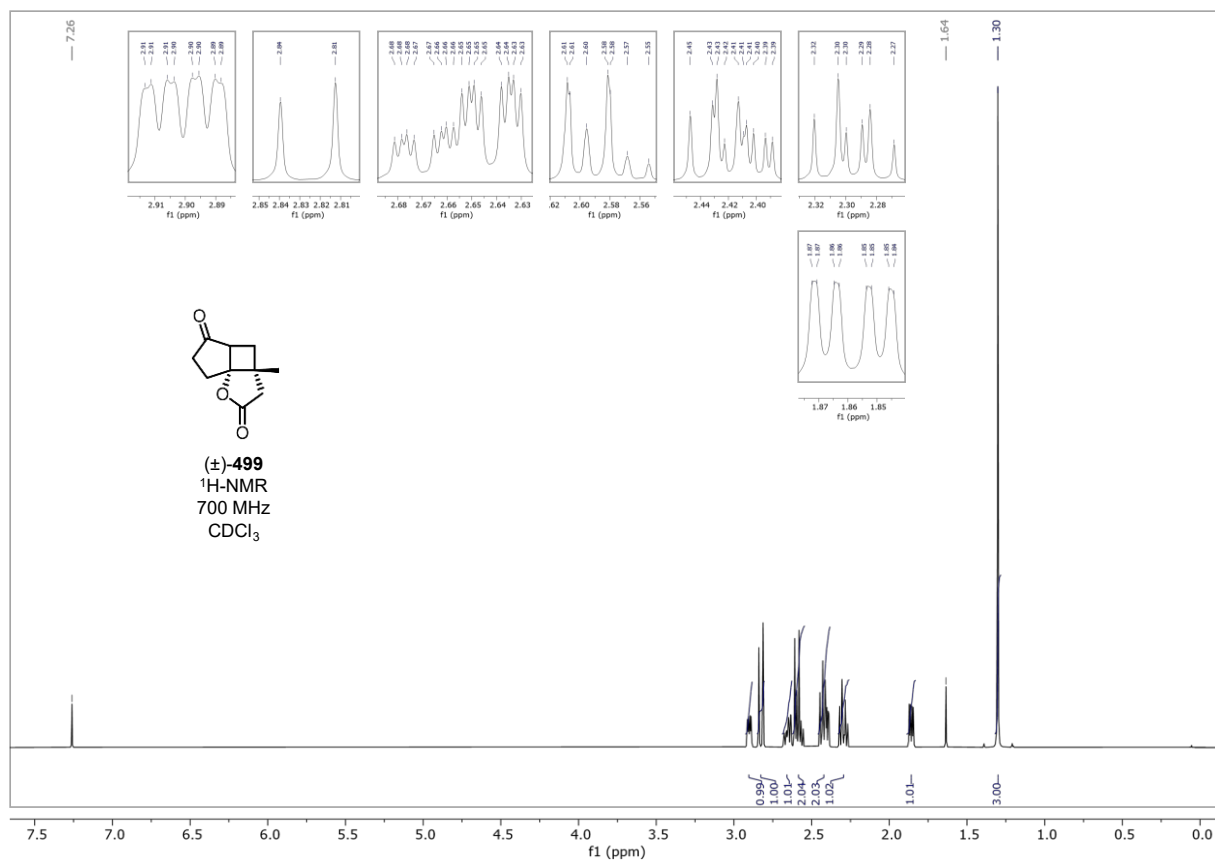


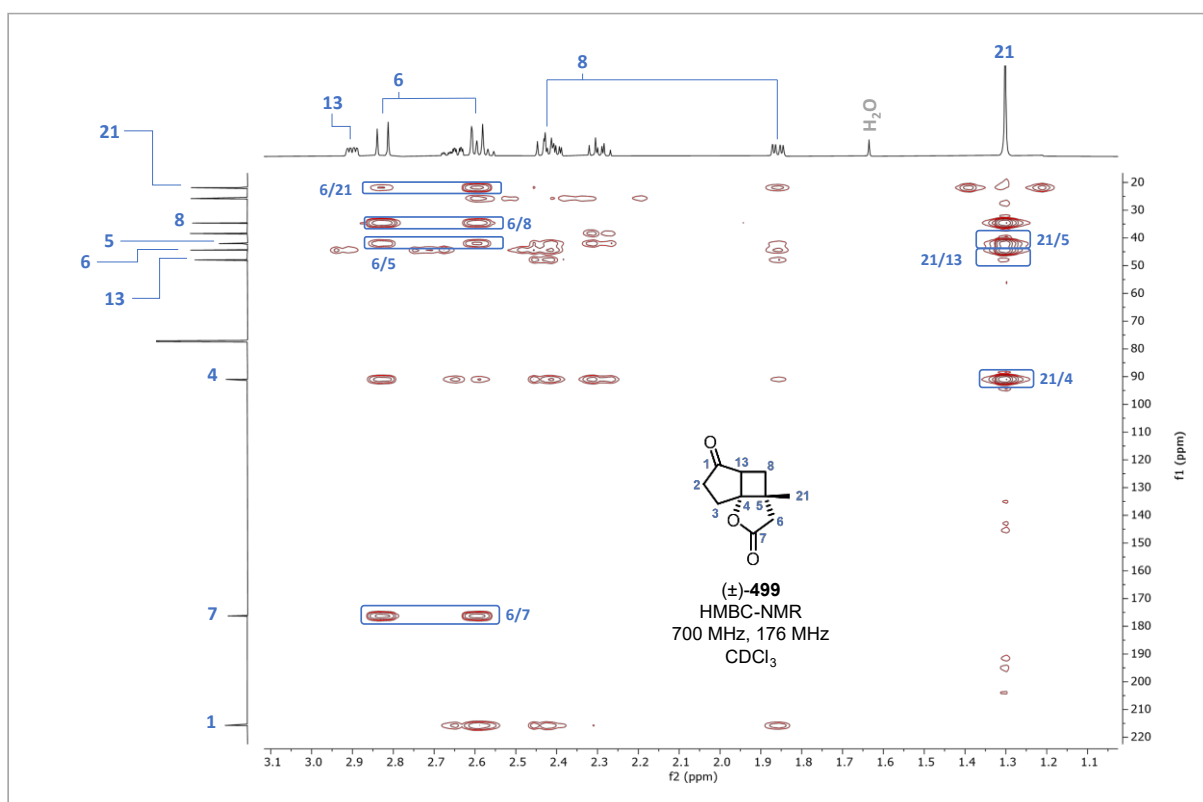
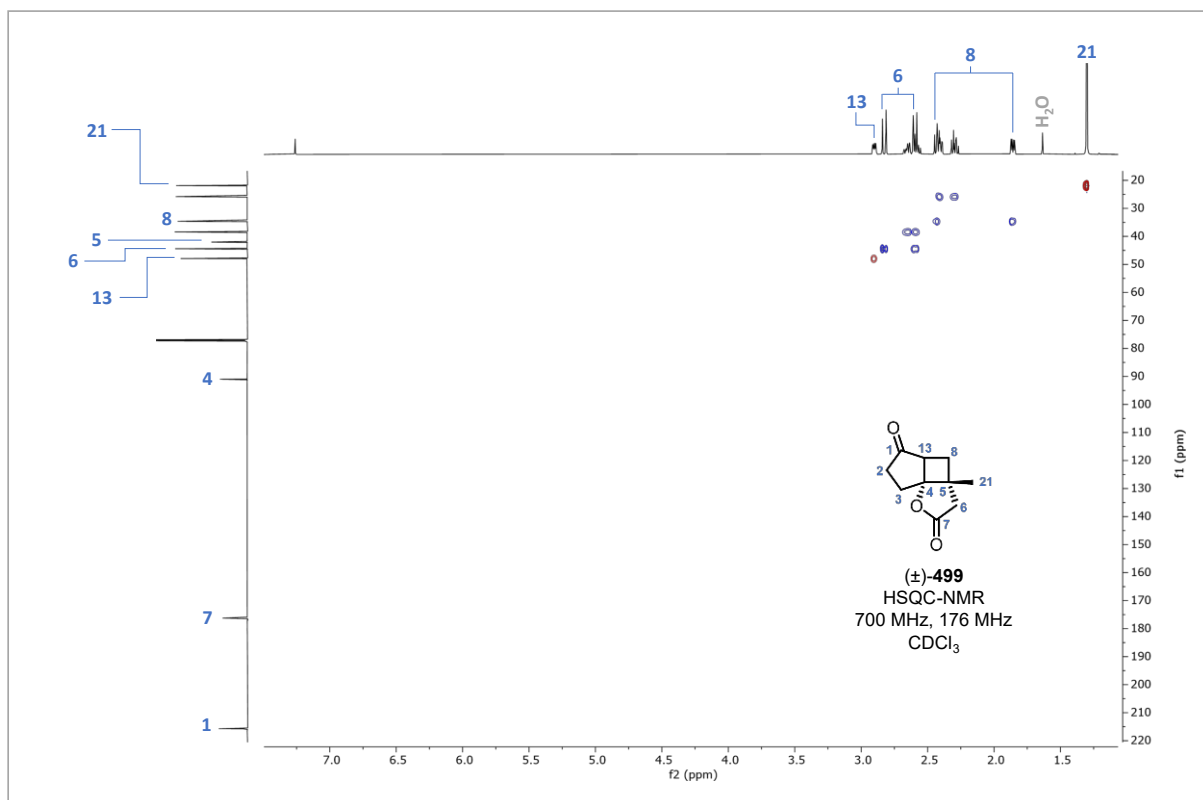


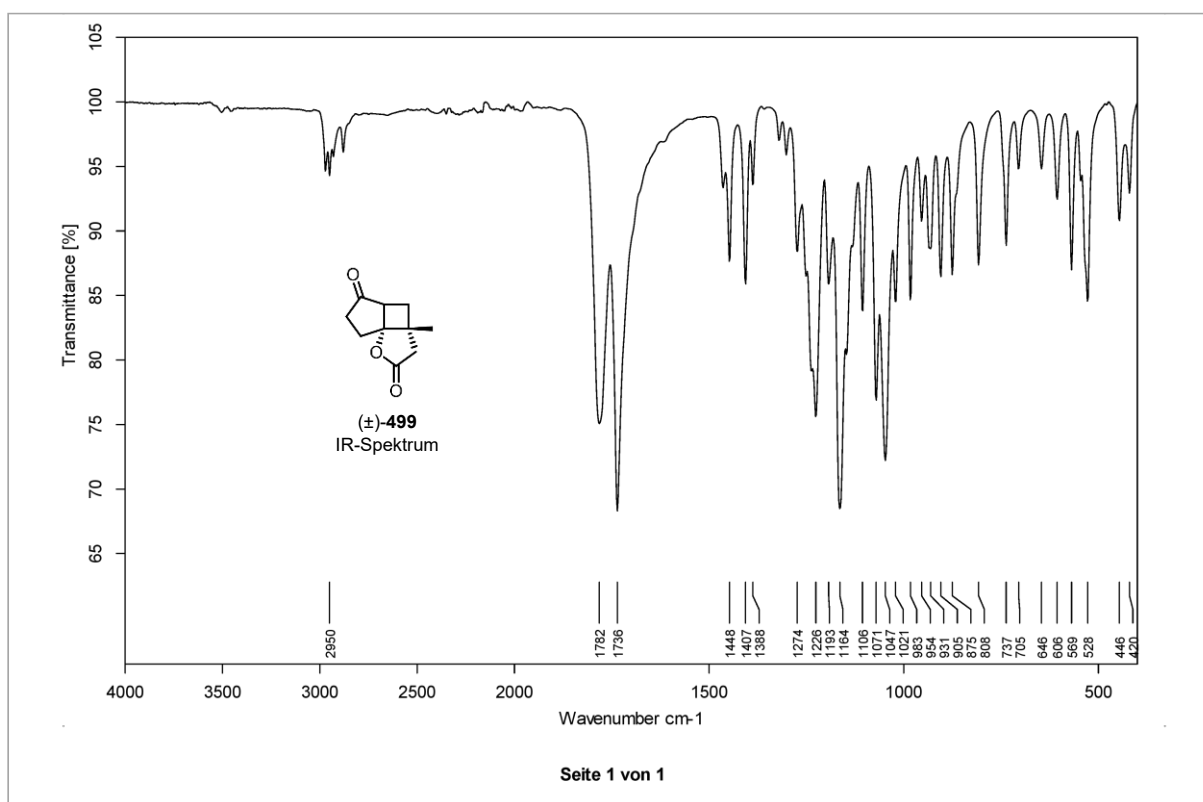
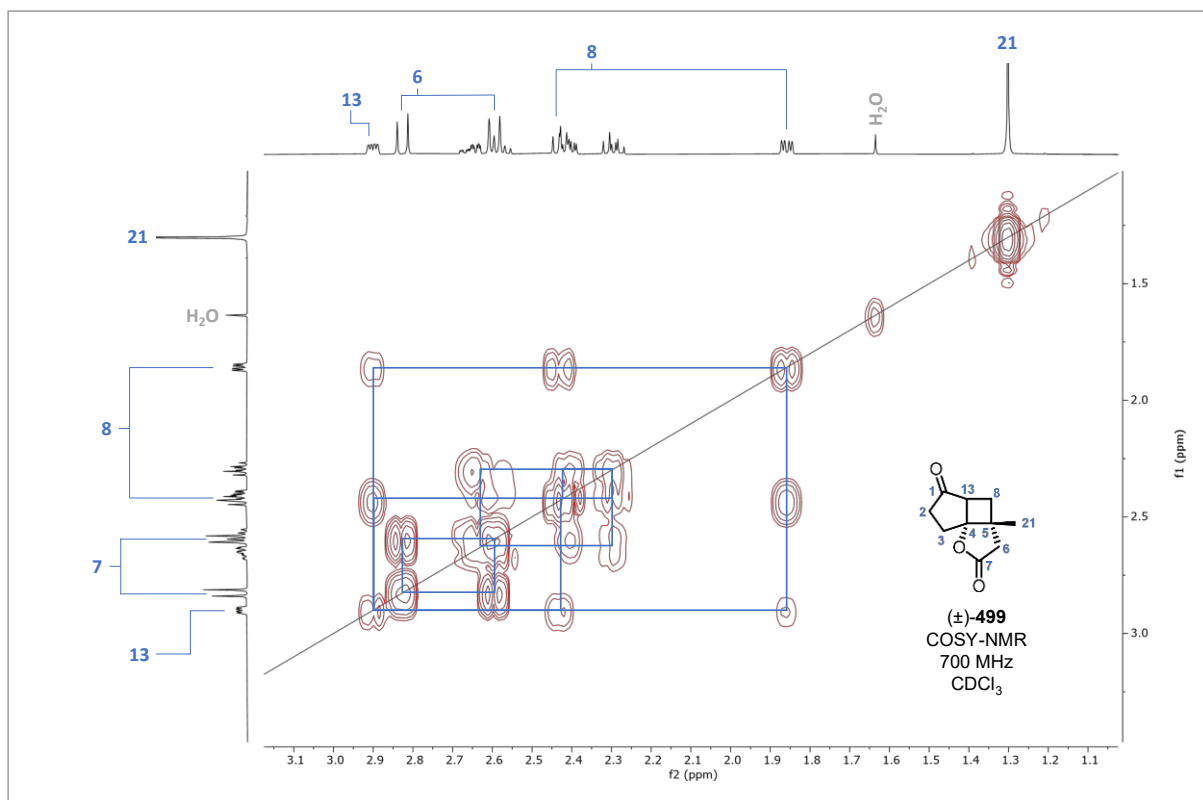












Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

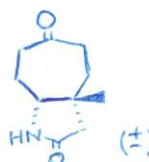
Tel.: [REDACTED]

Datum: 11.08.2023

Probenbezeichnung: J61085

Summenformel: $C_{10}H_{15}NO_2$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 66.3 2. 66.1 3. 66.1

%C: 8.3 8.3 8.3

%H: 7.7 7.8 7.8

Einwaage: 1.484 1.718

Datum, Unterschrift: 11.8.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

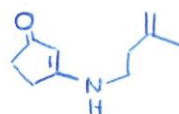
Tel.: [REDACTED]

Datum: 18.05.2023

Probenbezeichnung: J61054

Summenformel: $C_{10}H_{15}NO$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 72.7 2. 72.3 3. 72.3

%C: 9.2 9.3 9.1

%H: 8.5 8.6 8.2

Einwaage: 1.321 1.096

Datum, Unterschrift: 16.5.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

Tel.: [REDACTED] Datum: 12.02.2025

Probenbezeichnung: JG1254

Summenformel: $C_{10}H_{11}NO$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	71.8	72.0	71.9
%H:	10.3	10.3	10.2
%N:	8.4	8.5	8.5
Einwaage:	1.120	0.987	

Datum, Unterschrift: 13.2.25 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

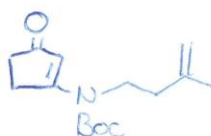
Auftraggeber: [REDACTED]

Tel.: [REDACTED] Datum: 07.06.2024

Probenbezeichnung: JG1187

Summenformel: $C_{15}H_{23}NO_3$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	62.9	67.5	67.7
%H:	8.7	9.0	9.2
%N:	5.3	5.1	5.1
Einwaage:	2.181	2.168	

Datum, Unterschrift: 7.6.24 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

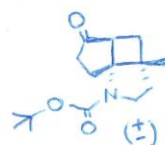
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 04.08.2023Probenbezeichnung: J61082Summenformel: C₁₅H₂₃NO₃Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 67.9 2. 67.8 3. _____%C: 67.9%H: 8.7 8.8 8.8%N: 5.3 5.4 5.2Einwaage: 1.552 1.712Datum, Unterschrift: 4.8.23 _____**Elementaranalyseauftrag**

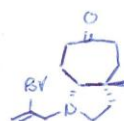
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 23.01.2025Probenbezeichnung: J61256Summenformel: C₁₃H₂₀BrNOLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 54.6 2. 54.5 3. _____%C: 54.6%H: 7.0 7.1 7.1%N: 4.9 5.6 5.6 je -0.7% Luft-N $\Rightarrow$ 4.9 4.9Einwaage: 1.804 1.653Datum, Unterschrift: 24.1.25 _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____ Datum: 12.05.2023

Probenbezeichnung: JG1014 Summenformel: C₁₅H₂₁NO₄

Luftempfindlich? ☐
 Hygroskopisch? ☐

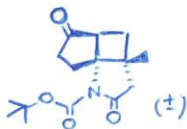
Auswertung

berechnet: gemessen:

	1.	2.	3.
%C: <u>64.5</u>	<u>64.5</u>	<u>64.3</u>	
%H: <u>7.6</u>	<u>7.7</u>	<u>7.5</u>	
%N: <u>5.0</u>	<u>5.2</u>	<u>5.0</u>	
Einwaage: <u>1.219</u>	<u>1.137</u>		

Datum, Unterschrift: 16.5.23 _____

Struktur:



Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____ Datum: 10.09.2024

Probenbezeichnung: JG1132 Summenformel: C₁₂H₁₉NO₃

Luftempfindlich? ☐
 Hygroskopisch? ☐

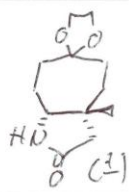
Auswertung

berechnet: gemessen:

	1.	2.	3.
%C: <u>64.0</u>	<u>64.0</u>	<u>64.0</u>	
%H: <u>8.5</u>	<u>9.0</u>	<u>8.6</u>	
%N: <u>6.2</u>	<u>6.2</u>	<u>6.1</u>	
Einwaage: <u>2.138</u>	<u>1.080</u>		

Datum, Unterschrift: 10.9.24 _____

Struktur:



Elementaranalyseauftrag

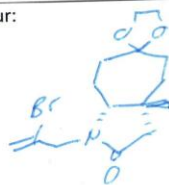
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 18.09.24Probenbezeichnung: JG1207Summenformel: C₁₃H₁₂BrNO₃Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

%C: 52.3

1.

52.8

2.

52.7

3.

%H: 6.46.76.5%N: 4.14.04.0

Einwaage:

2.0901.588Datum, Unterschrift: 18.9.24 _____**Elementaranalyseauftrag**

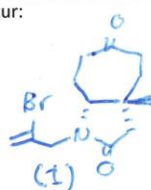
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 21.08.24Probenbezeichnung: JG1208CSummenformel: C₁₃H₁₀BrNO₂Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

%C: 52.0

1.

52.4

2.

52.4

3.

%H: 6.06.16.2%N: 4.74.94.7

Einwaage:

1.0371.666Datum, Unterschrift: 21.8.24 _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

Tel.: [REDACTED]

Datum: 21.02.2025

Probenbezeichnung: JG1220

Summenformel: $C_{19}H_{33}NO_2Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	68.0	67.9	68.1
%H:	9.9	9.8	9.9
%N:	4.2	4.0	4.3
Einwaage:	0.924	1.088	

Datum, Unterschrift: 21.2.25 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

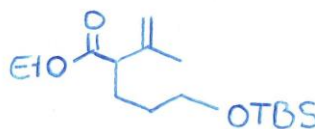
Tel.: [REDACTED]

Datum: 05.09.2023

Probenbezeichnung: JG1095

Summenformel: $C_{16}H_{32}O_3Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	63.4	63.1	63.0
%H:	10.7	11.1	11.1
%N:	/	/	/
Einwaage:	1.288	1.616	

Datum, Unterschrift: 5.9.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

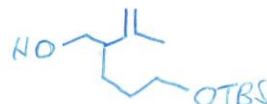
Tel.: [REDACTED]

Datum: 13.09.2023

Probenbezeichnung: JG1096C

Summenformel: $C_{14}H_{30}O_2Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☒

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 65,1 2. 65,0 3.

%C: 65,1 11,8 11,9

%H: 11,7 11,8 11,9

%N: / / /

Einwaage: 1,297 1,417

Datum, Unterschrift: 13.9.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

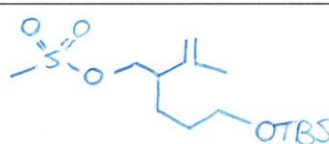
Tel.: [REDACTED]

Datum: 13.09.2023

Probenbezeichnung: JG1097C

Summenformel: $C_{15}H_{32}O_4Si$ Luftempfindlich? ☒Hygroskopisch? ☒

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 53,3 2. 53,2 3.

%C: 53,5 9,6 9,6

%H: 9,6 9,7 9,6

%N: / / /

Einwaage: 1,495 1,446

Datum, Unterschrift: 13.9.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

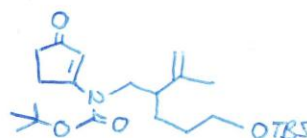
Tel.: [REDACTED]

Datum: 28.08.2023

Probenbezeichnung: JG1064

Summenformel: C₂₄H₄₃N₀₄SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

%C: 65.7 1. 65.7 2. 65.7 3. _____

%H: 9.9 10.0 10.0 _____

%N: 3.2 3.3 3.1 _____

Einwaage: 1.414 1.718 _____

Datum, Unterschrift: 28.8.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

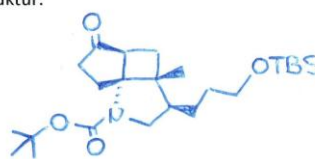
Tel.: [REDACTED]

Datum: 05.09.2023

Probenbezeichnung: JG1065B

Summenformel: C₂₄H₄₃N₀₄SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

%C: 65.9 1. 65.9 2. 65.8 3. _____

%H: 9.9 10.2 10.3 _____

%N: 3.2 3.2 3.1 _____

Einwaage: 1.904 1.762 _____

Datum, Unterschrift: 5.9.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

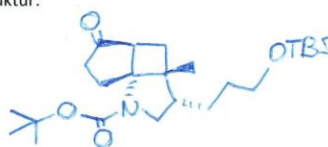
Tel.: [REDACTED]

Datum: 28.08.2023

Probenbezeichnung: JG1065A

Summenformel: $C_{24}H_{43}NO_4Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 65,9 2. 65,8 3.

%C: 65,9 10,3 10,2

%H: 8,9 3,3 3,3

%N: 3,2 1,974 2,166

Einwaage:

Datum, Unterschrift: 31.8.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

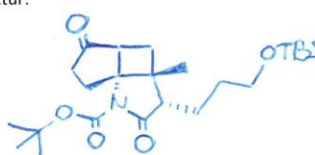
Tel.: [REDACTED]

Datum: 28.08.2023

Probenbezeichnung: JG1088

Summenformel: $C_{24}H_{41}NO_5Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 63,8 2. 63,6 3.

%C: 63,8 9,2 9,2

%H: 3,1 3,1 3,1

%N: 1,781 1,687

Einwaage:

Datum, Unterschrift: 28.8.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

Tel.: [REDACTED]

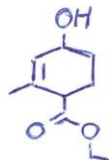
Datum:

19.01.23

Probenbezeichnung: JG-C3

Summenformel: C₁₀H₁₆O₃Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☒

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 64,9 2. 64,9 3.

%C: 65,2

%H: 8,8

%N: /

Einwaage:

1,816 1,512

Datum, Unterschrift: 20.1.23 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

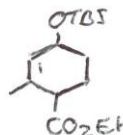
Tel.: [REDACTED]

Datum:

17.01.2022

Probenbezeichnung: OCH-JG-JH¹⁰⁸Summenformel: C₁₆H₃₀O₃SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 64,5 2. 64,2 3.

%C: 64,38

%H: 10,13

%N: /

Einwaage:

1,428 1,528

Datum, Unterschrift: 18.1.22 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

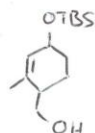
Tel.: _____

Datum: 19.10.2023

Probenbezeichnung: JM81H

Summenformel: $C_{14}H_{28}O_2Si$ Luftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 65,3 2. 65,7 3. _____
%C: 65,5711,2 11,2 _____
%H: 11,01_____
%N: _____1.193 1.005 _____
Einwaage:

Datum, Unterschrift: 20.10.23 _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

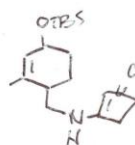
Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 31.10.2024

Probenbezeichnung: ~~389~~ J6A104CSummenformel: $C_{18}H_{33}NO_2Si$ Luftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 67,9 2. 68,0 3. _____
%C: 68,010,1 10,2 _____
%H: 9,94,0 4,0 _____
%N: 4,22.147 1.818 _____
Einwaage:

Datum, Unterschrift: 31.10.24 _____

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

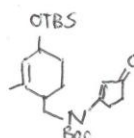
Tel.: [REDACTED]

Datum: 13.04.22 04.05.22

Probenbezeichnung: OCH-JG-JM43

Summenformel: $C_{24}H_{41}NO_4Si$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 65,7 2. 65,8 3.

%C: 66,16 10,0 9,7

%H: 9,49 3,1 3,1

%N: 3,21 1,689 1,359

Einwaage:

Datum, Unterschrift: 5.5.22 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: [REDACTED]

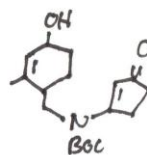
Tel.: [REDACTED]

Datum: 28.11.2024

Probenbezeichnung: JG-1248C

Summenformel: $C_{18}H_{23}NO_4$ Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

1. 67,0 2. 67,2 3.

%C: 67,3 8,6 8,7

%H: 8,5 4,1 4,2

%N: 4,4 1,007 1,268

Einwaage:

Datum, Unterschrift: 29.11.24 [REDACTED]

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann Auftraggeber: [REDACTED]
 Tel.: [REDACTED] Datum: 04.05.22

Probenbezeichnung: OCH-JG-JMA47 Summenformel: $C_{24}H_{41}NO_4Si$

Luftempfindlich? ☐
 Hygroskopisch? ☐

Auswertung

berechnet: gemessen:

	1.	2.	3.
%C: 66,16	66,4	66,2	
%H: 9,49	10,1	9,7	
%N: 3,21	3,0	3,0	
Einwaage: 1,809	1,389		

Datum, Unterschrift: 5.5.22 [REDACTED]

Struktur:

Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann Auftraggeber: [REDACTED]
 Tel.: [REDACTED] Datum: 15.10.24

Probenbezeichnung: JG1229 Summenformel: $C_{16}H_{23}NO_3$

Luftempfindlich? ☐
 Hygroskopisch? ☐

Auswertung

berechnet: gemessen:

	1.	2.	3.
%C: 69,3	69,0	68,9	
%H: 8,4	8,4	8,6	
%N: 5,1	5,0	5,0	
Einwaage: 1,14	2,158		

Datum, Unterschrift: 16.10.24 [REDACTED]

Struktur:

Elementaranalyseauftrag

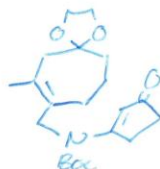
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 23.10.24Probenbezeichnung: JG1233Summenformel: C₂₁H₃₁NO₅Luftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C: <u>66.8</u>	<u>67.1</u>	<u>66.9</u>	
%H: <u>8.3</u>	<u>8.1</u>	<u>8.4</u>	
%N: <u>3.7</u>	<u>3.8</u>	<u>3.7</u>	
Einwaage: <u>0.749</u>	<u>1.611</u>		

Datum, Unterschrift: 24.10.24 _____**Elementaranalyseauftrag**

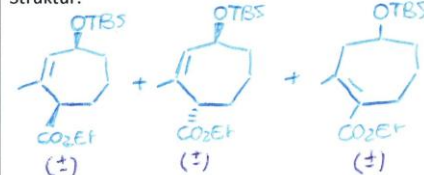
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 18.10.24Probenbezeichnung: JG1231Summenformel: C₁₃H₂₀O₃SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C: <u>65.3</u>	<u>65.5</u>	<u>64.9</u>	
%H: <u>10.3</u>	<u>10.5</u>	<u>10.5</u>	
%N: <u>/</u>	<u>/</u>	<u>/</u>	
Einwaage: <u>1.218</u>	<u>1.393</u>		

Datum, Unterschrift: 18.10.24 _____

Elementaranalyseauftrag

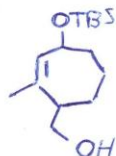
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 19.01.23Probenbezeichnung: JG-C28Summenformel: C₁₅H₃₀O₂SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☒

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	<u>66.6</u>	<u>66.6</u>	<u>66.7</u>
%H:	<u>11.2</u>	<u>11.3</u>	<u>11.4</u>
%N:	<u>/</u>	<u>/</u>	<u>/</u>
Einwaage:	<u>1.108</u>	<u>1.109</u>	

Datum, Unterschrift: 20.1.23**Elementaranalyseauftrag**

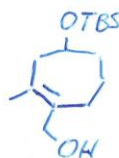
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 12.01.2023Probenbezeichnung: JG-C18Summenformel: C₁₅H₃₀O₂SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☒

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

	1.	2.	3.
%C:	<u>66.6</u>	<u>66.5</u>	<u>66.5</u>
%H:	<u>11.2</u>	<u>11.2</u>	<u>11.4</u>
%N:	<u>/</u>	<u>/</u>	<u>/</u>
Einwaage:	<u>0.812</u>	<u>1.098</u>	

Datum, Unterschrift: 12.1.23

Elementaranalyseauftrag

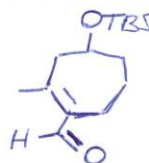
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 19.01.23Probenbezeichnung: JG-C2ASummenformel: C₁₅H₂₃O₂SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☒

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 2. 3.

%C: 67.1 66.8 66.8%H: 10.5 10.7 10.8%N: / / /Einwaage: 1.485 1.576Datum, Unterschrift: 20.1.23 _____Elementaranalyseauftrag

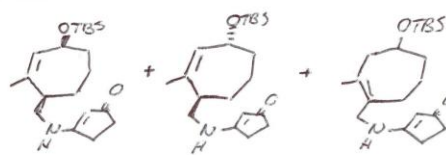
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 29.10.2024Probenbezeichnung: JG1236Summenformel: C₂₀H₃₅NO₂SiLuftempfindlich? ☐Hygroskopisch? ☐

Struktur:

Auswertung

berechnet:

gemessen:

1. 2. 3.

%C: 68.7 68.4 68.5%H: 10.1 10.2 10.4%N: 4.0 4.0 3.9Einwaage: 1.452 2.009Datum, Unterschrift: 29.10.24 _____

Elementaranalyseauftrag

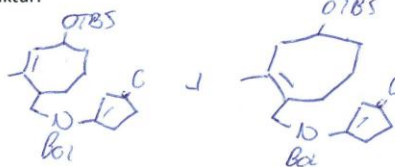
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 18.12.2014Probenbezeichnung: JG1239C1Summenformel: C₂₅H₄₃NO₄SiLuftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☒

Struktur:

**Auswertung**

berechnet: gemessen:

1. 2. 3.

%C: 66.8 67.1 66.9%H: 9.6 10.0 10.0%N: 3.1 3.1 3.0Einwaage: 1.213 1.269Datum, Unterschrift: 19.12.24 _____**Elementaranalyseauftrag**

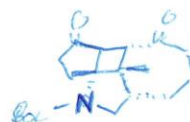
Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____

Datum: 16.01.2025Probenbezeichnung: JG1245Summenformel: C₁₀H₂₇NO₄Luftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet: gemessen:

1. 2. 3.

%C: 68.4 68.5 68.4%H: 8.2 8.3 8.1%N: 4.2 4.3 4.2Einwaage: 1.375 1.099Datum, Unterschrift: 16.1.25 _____

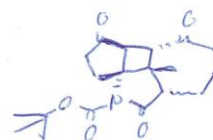
Elementaranalyseauftrag

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____ Datum: 23.01.2025Probenbezeichnung: JG947Summenformel: C₁₉H₂₅NO₃Luftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

berechnet:

gemessen:

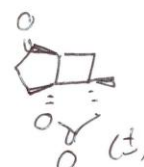
1. 65.4 2. 65.5 3. _____%C: 65.7 _____%H: 7.3 7.4 7.4 _____%N: 4.0 3.8 4.0 _____Einwaage: 16.15 1.672 _____Datum, Unterschrift: 24.1.25 _____**Elementaranalyseauftrag**

Arbeitskreis Hiersemann

Auftraggeber: _____

Tel.: _____ Datum: 10.09.2024Probenbezeichnung: JG1205Summenformel: C₁₀H₁₂O₃Luftempfindlich? ☐
Hygroskopisch? ☐

Struktur:

**Auswertung**

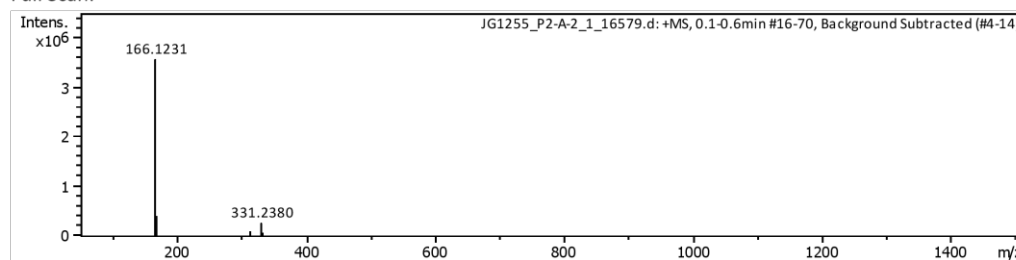
berechnet:

gemessen:

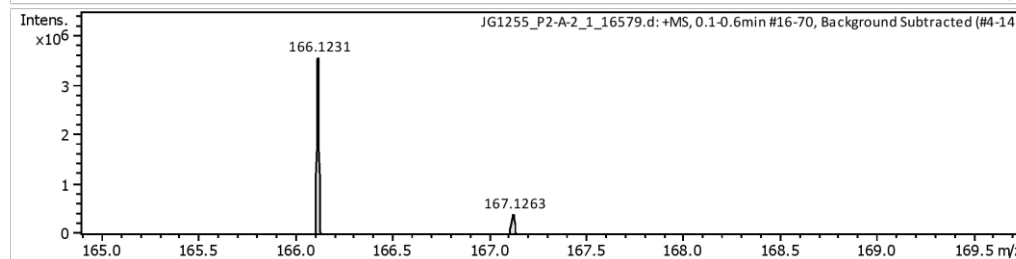
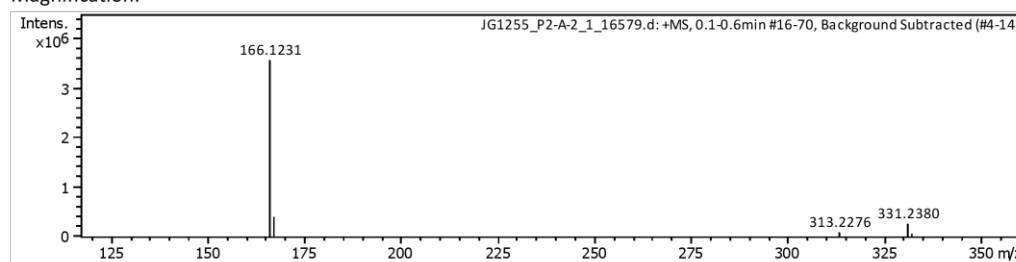
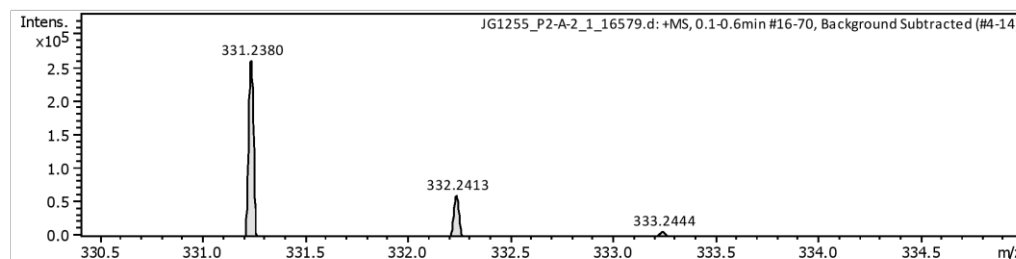
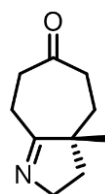
1. 66.7 2. 66.6 3. _____%C: 66.7 _____%H: 6.7 7.0 6.8 _____%N: / / / _____Einwaage: 1.787 1.313 _____Datum, Unterschrift: 10.9.24 _____

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

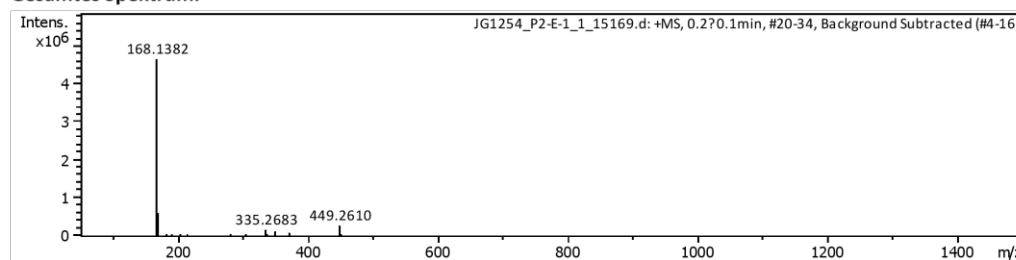
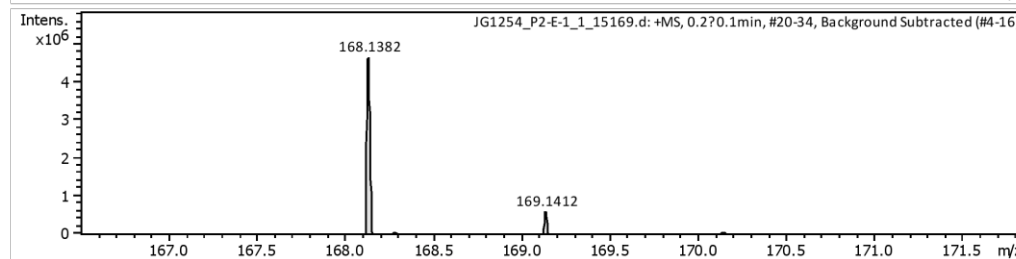
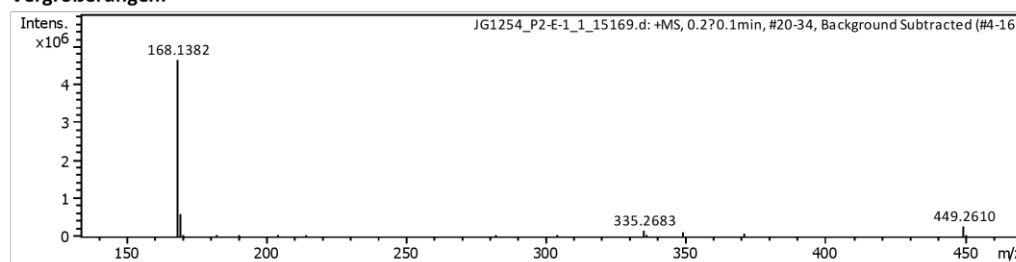
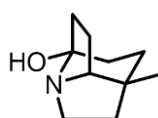
Full Scan:



Magnification:

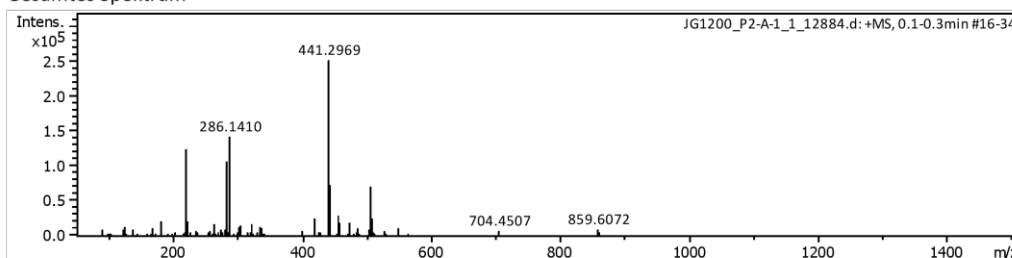
[M+H]⁺ with -2,8 ppm deviation[2M+H]⁺ with -0,0 ppm deviation

(±)-333

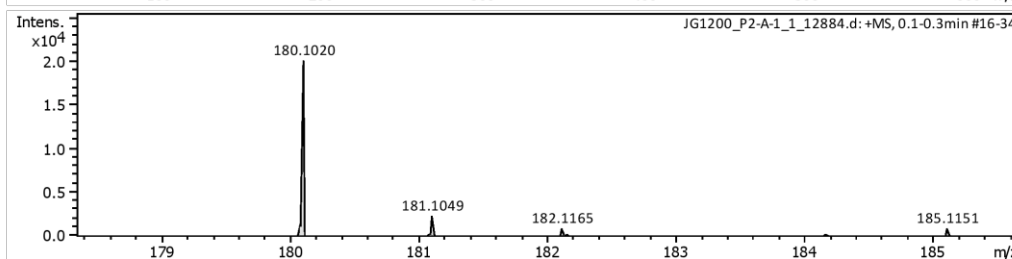
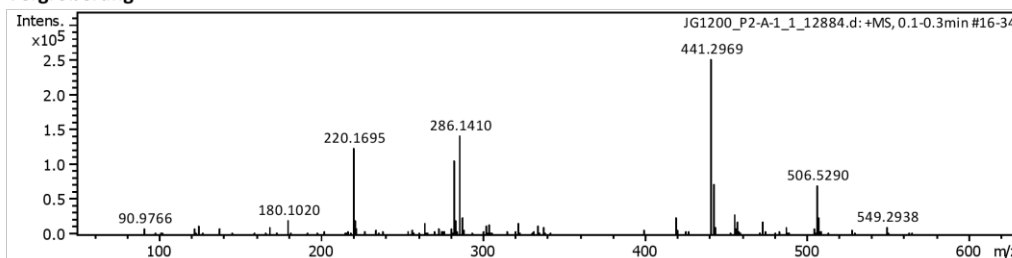
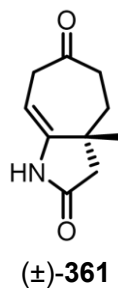
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX**Gesamtes Spektrum:****Vergößerungen:****[M+H]⁺ mit 0,6 ppm Abweichung****(±)-335**

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum

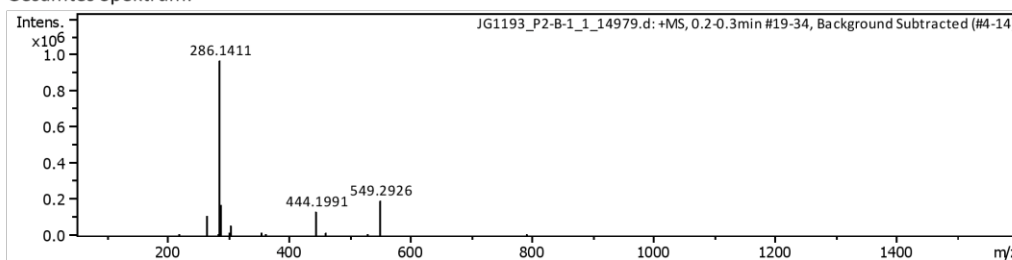


Vergrößerung

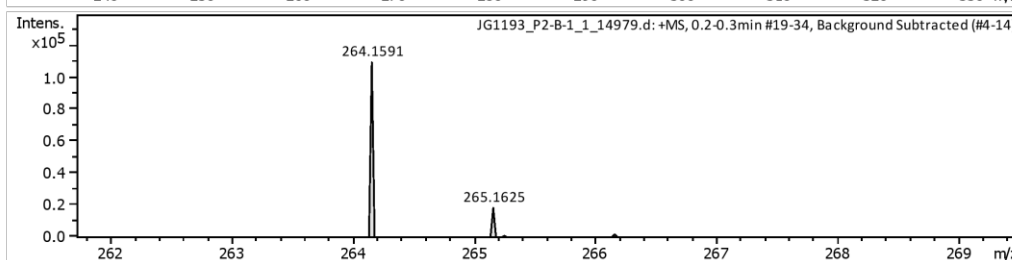
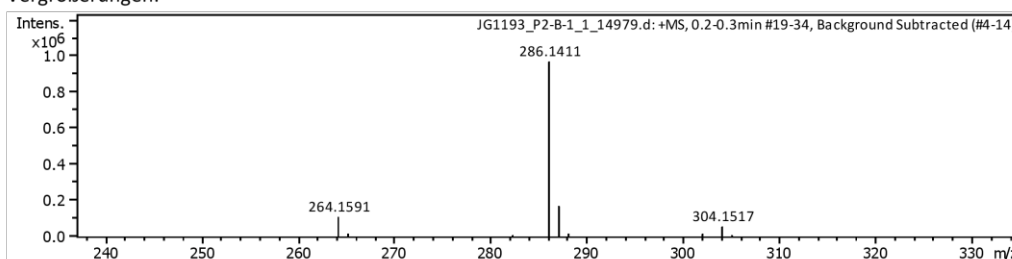
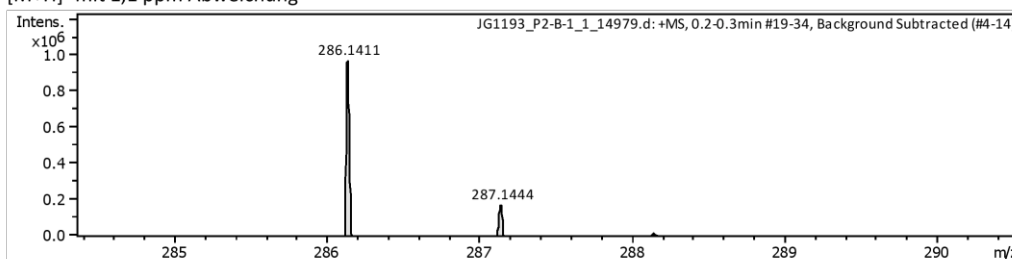
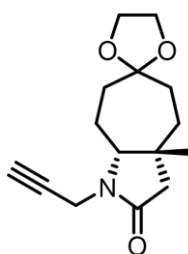
**[M+H]⁺ mit -0,8 ppm abweichung**

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum:



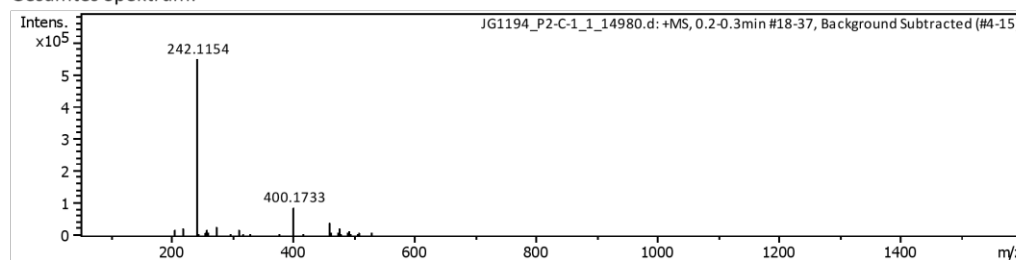
Vergrößerungen:

 $[M+H]^+$ mit 1,1 ppm Abweichung $[M+Na]^+$ mit 0,9 ppm Abweichung

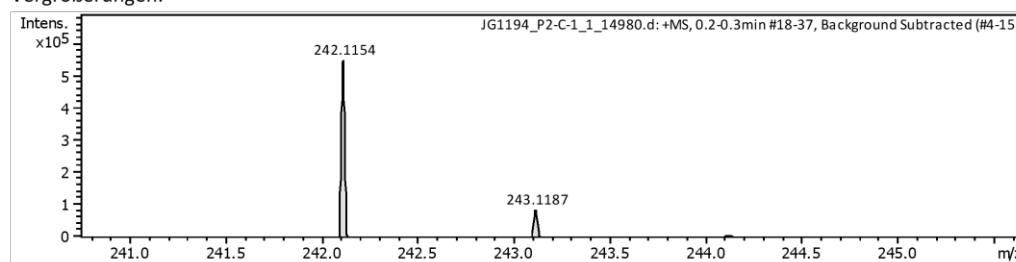
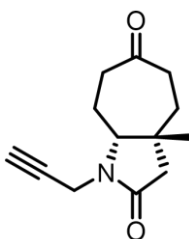
(±)-369

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum:



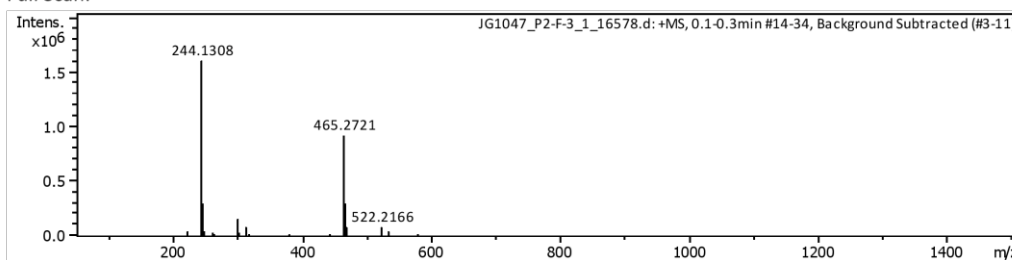
Vergrößerungen:

[M+Na]⁺ mit -1,1 ppm Abweichung

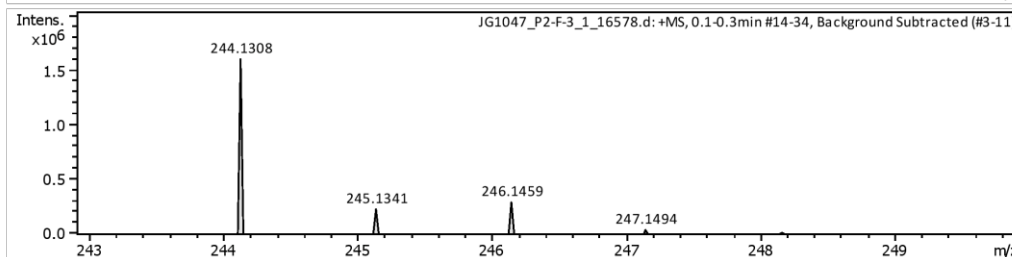
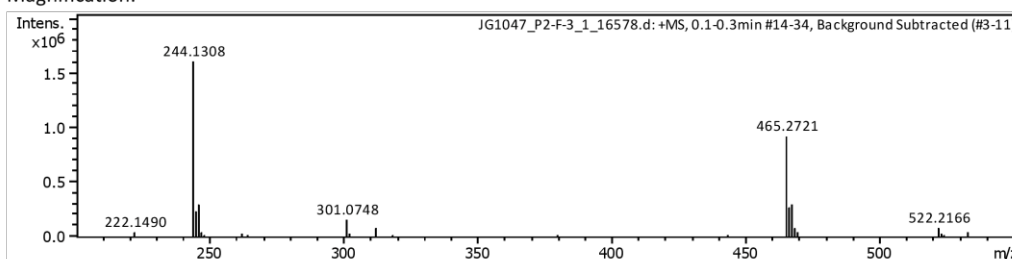
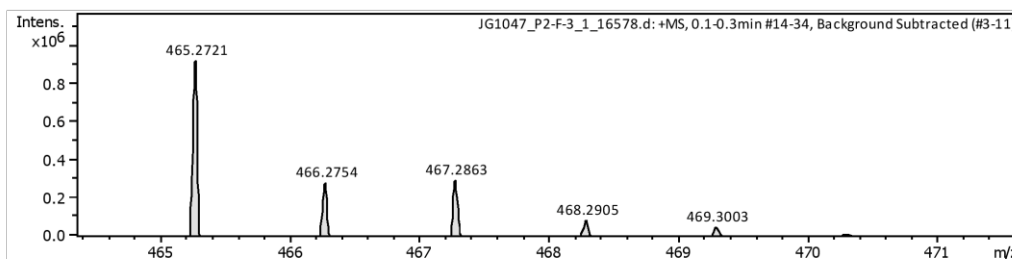
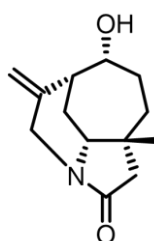
(±)-370

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



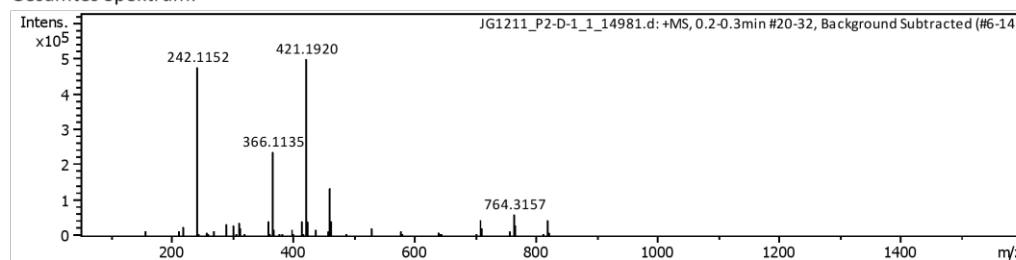
Magnification:

[M+Na]⁺ with 0,1 ppm deviation[2M+Na]⁺ with 0,6 ppm deviation

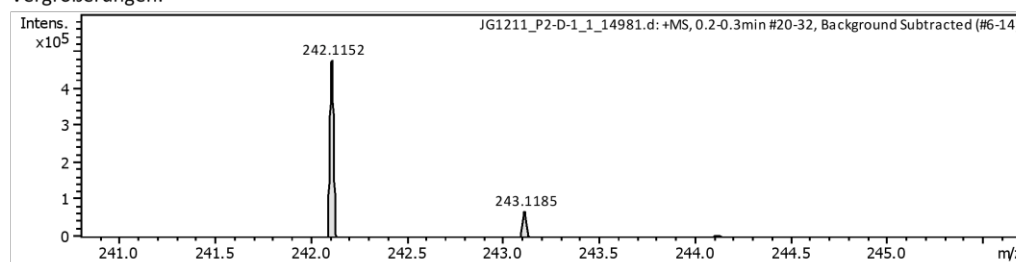
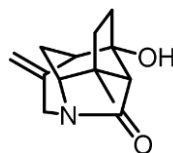
(±)-375

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum:



Vergrößerungen:

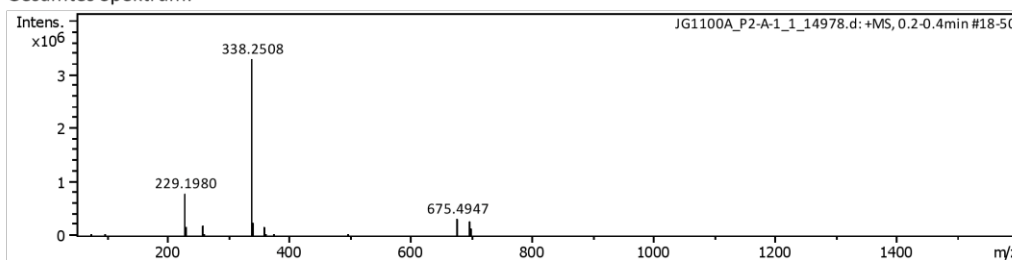
[M+H]⁺ mit -0,2 ppm Abweichung**(±)-376**

IR-Spektrum

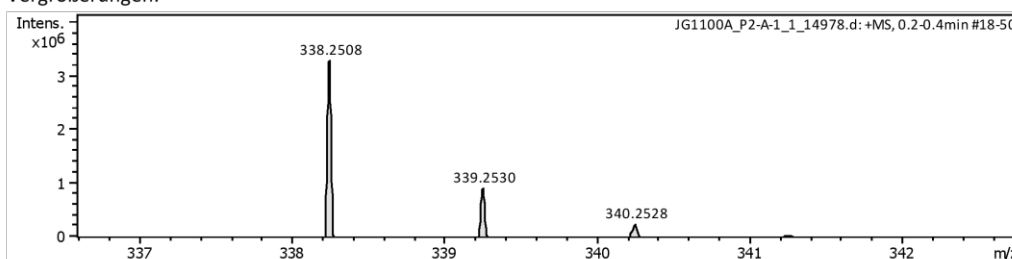
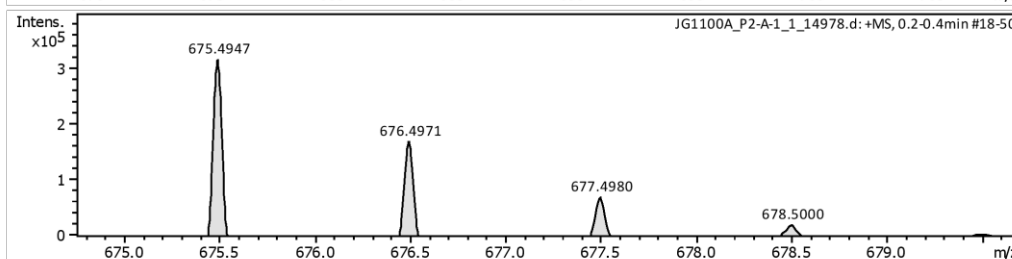
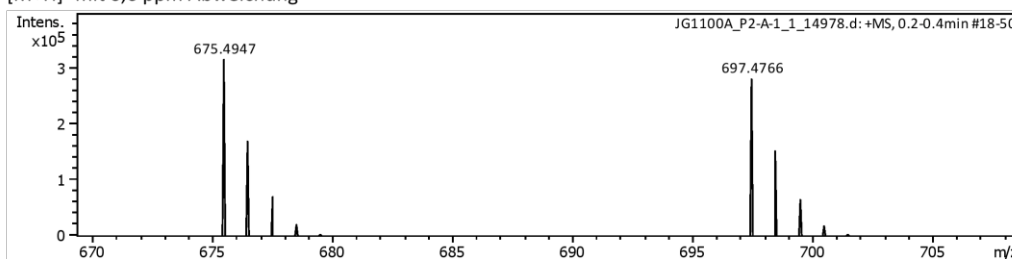
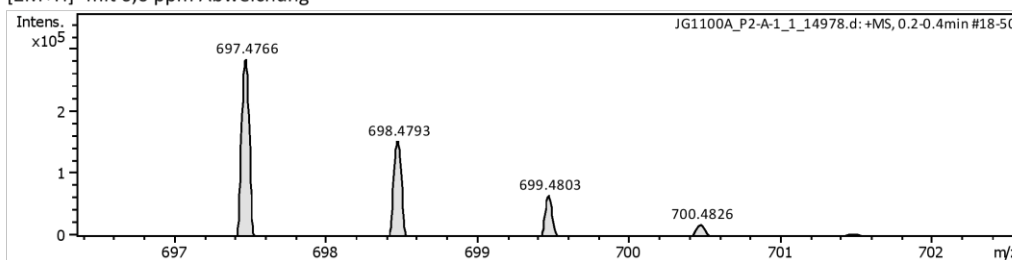
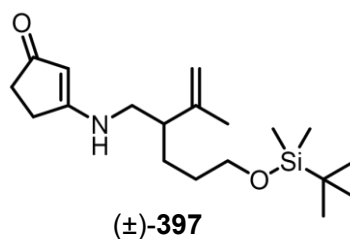
HPLC-HR-MS sample sheet

Please send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum:



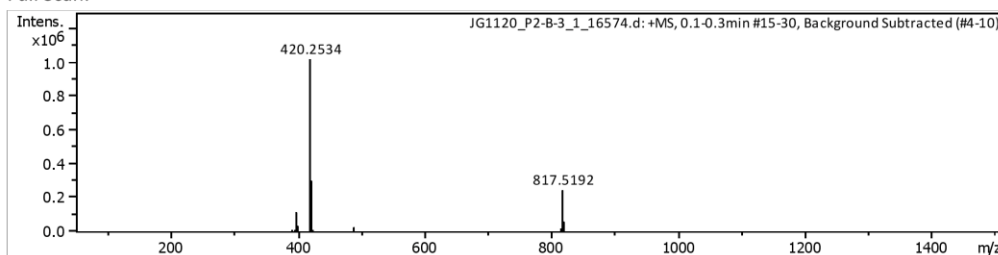
Vergrößerungen:

[M+H]⁺ mit 0,6 ppm Abweichung[2M+H]⁺ mit 0,0 ppm Abweichung[2M+Na]⁺ mit -0,0 ppm Abweichung

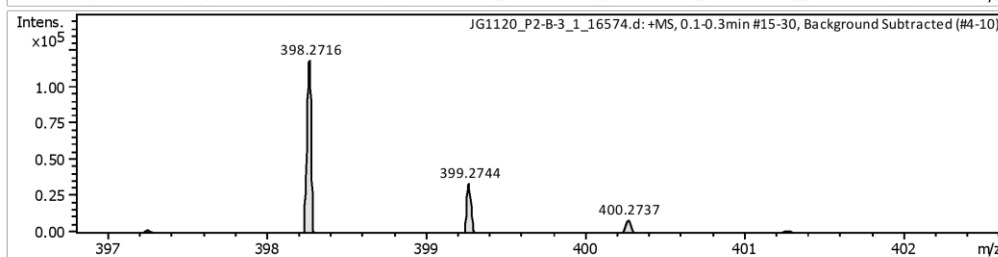
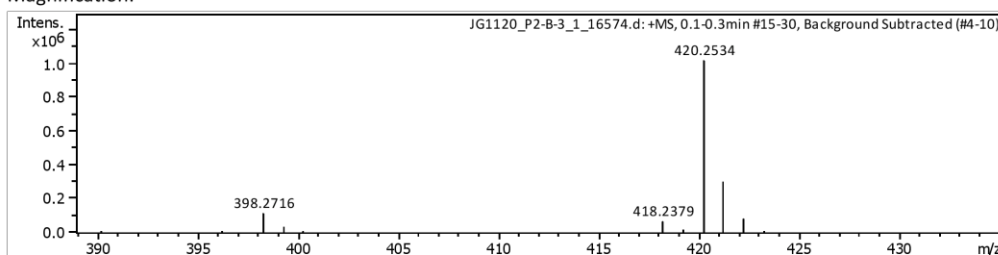
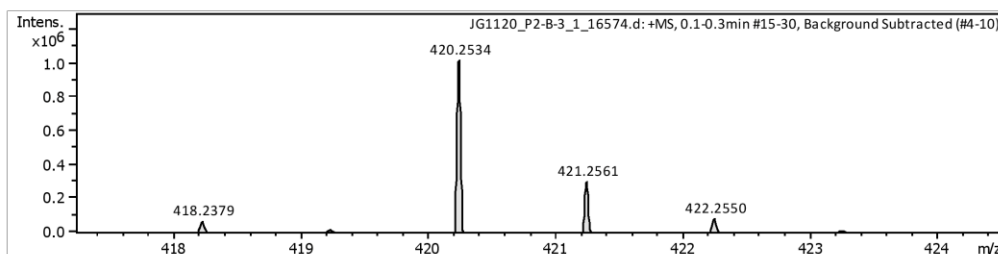
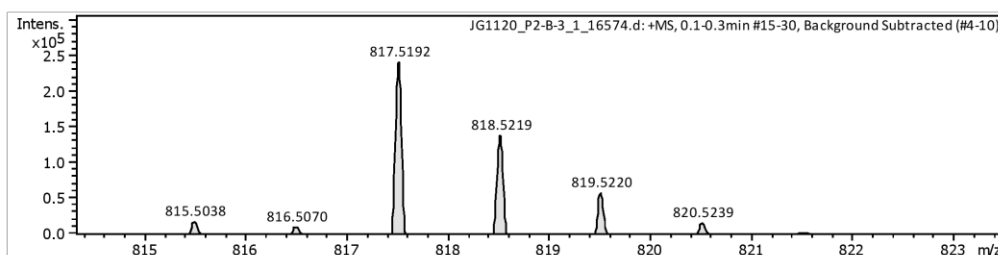
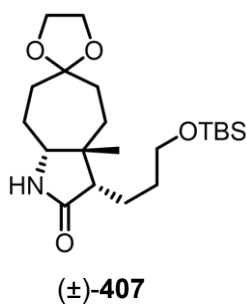
HPLC-HR-MS sample sheet

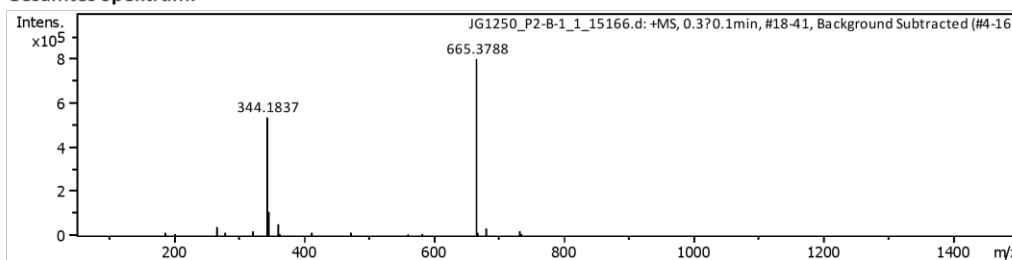
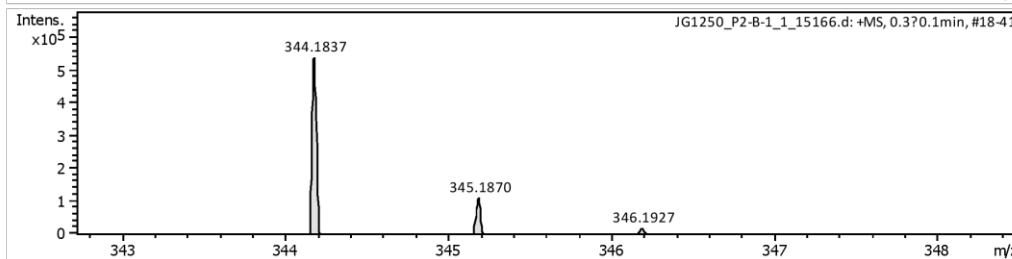
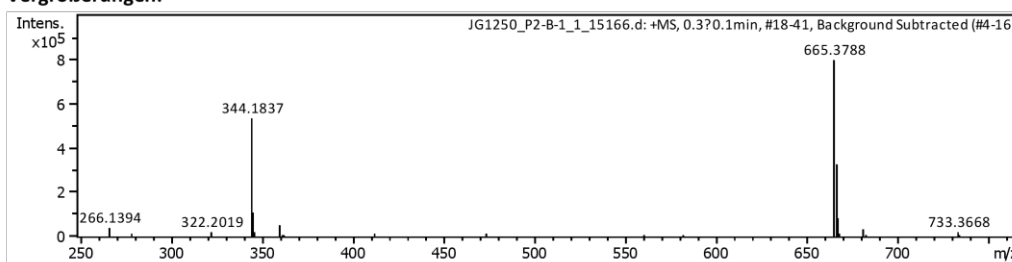
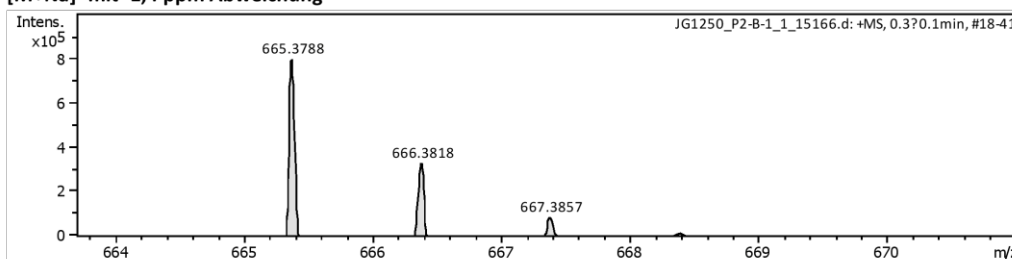
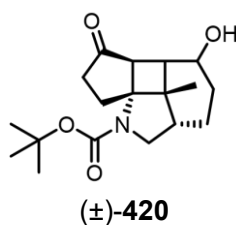
Please send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



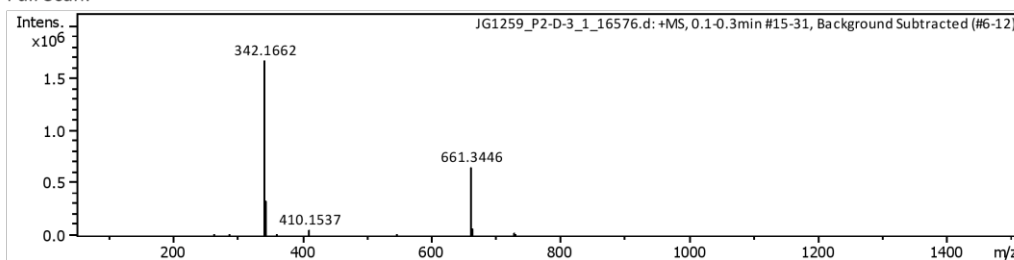
Magnification:

[M+H]⁺ with 1,4 ppm deviation[M+Na]⁺ with 1,6 ppm deviation[2M+Na]⁺ with -0,3 ppm deviation

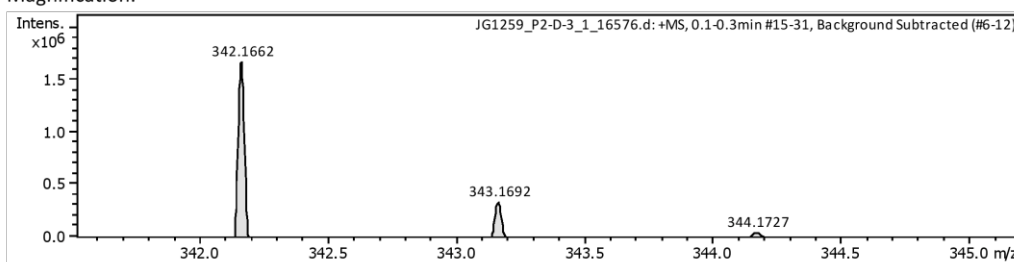
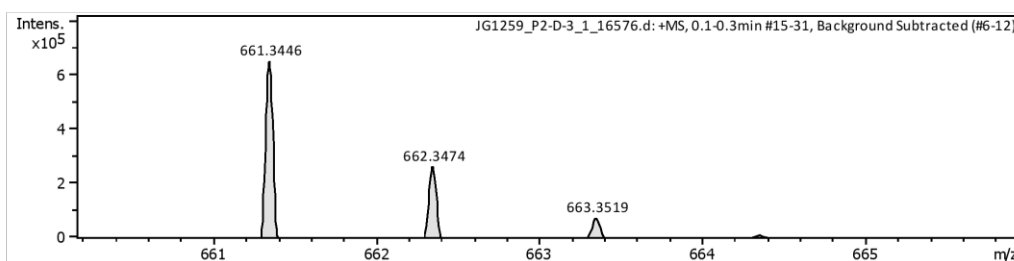
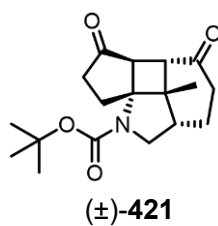
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX**Gesamtes Spektrum:****Vergößerungen:****[M+Na]⁺ mit -1,4 ppm Abweichung****[2M+Na]⁺ mit -2,3 ppm Abweichung**

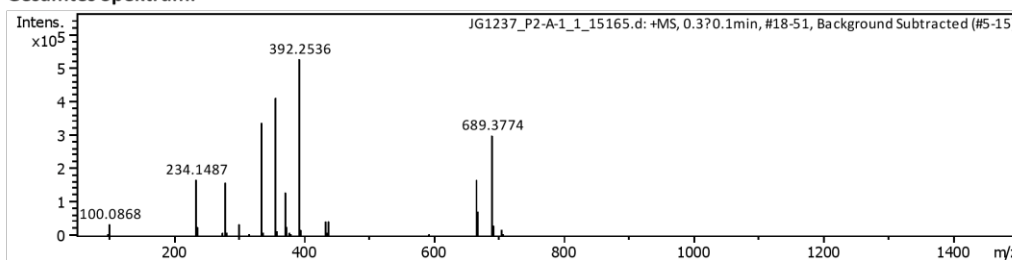
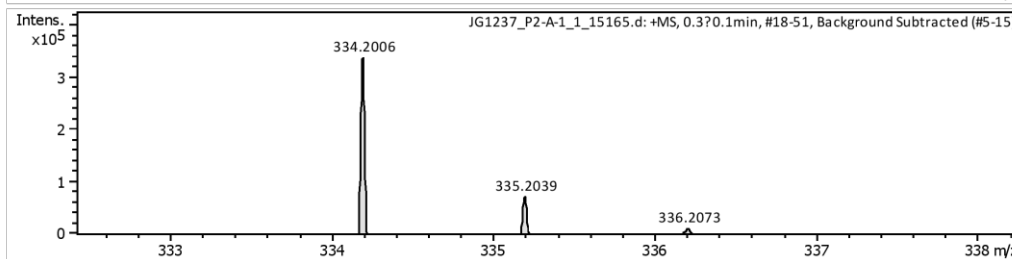
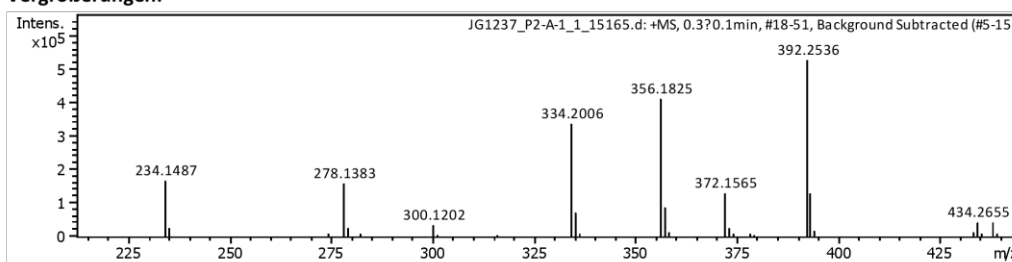
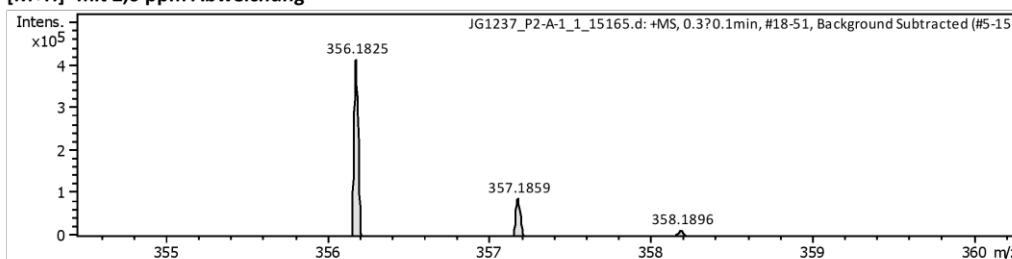
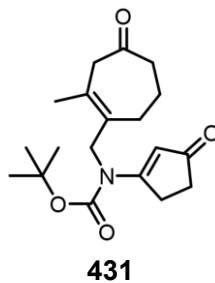
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



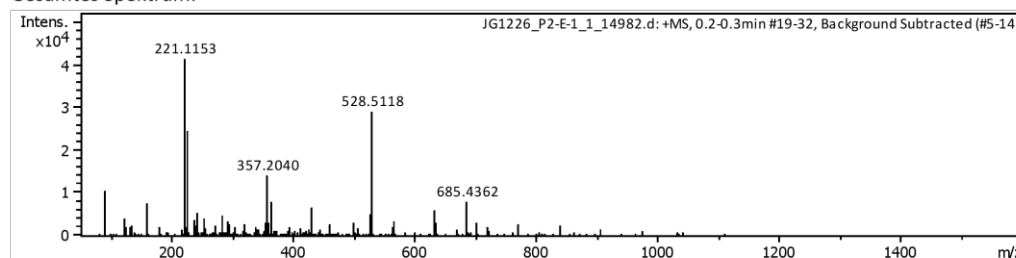
Magnification:

[M+Na]⁺ with 4,1 ppm deviation[2M+Na]⁺ with 2,1 ppm deviation

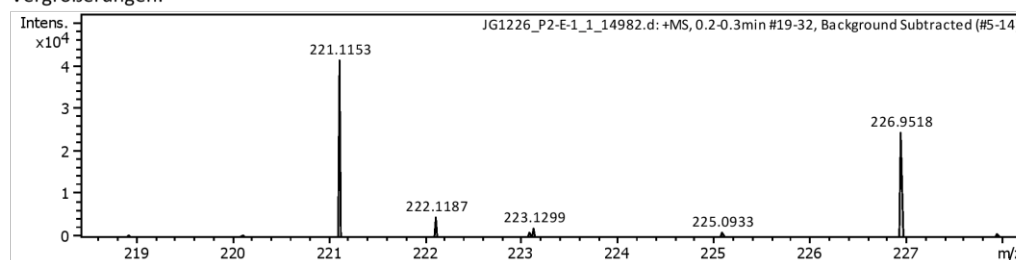
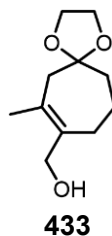
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX**Gesamtes Spektrum:****Vergrößerungen:****[M+H]⁺ mit 2,0 ppm Abweichung****[M+Na]⁺ mit 2,2 ppm Abweichung**

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Gesamtes Spektrum:

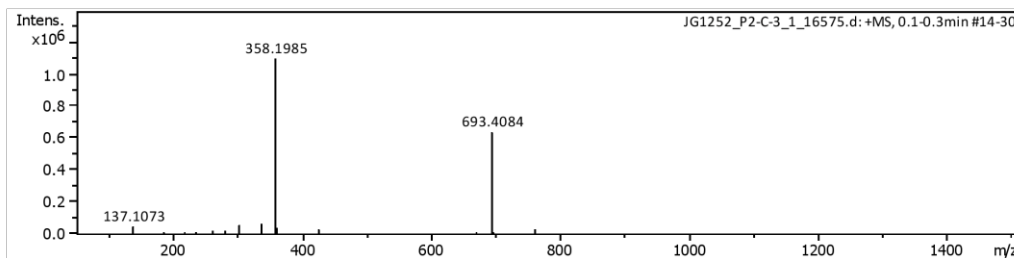


Vergrößerungen:

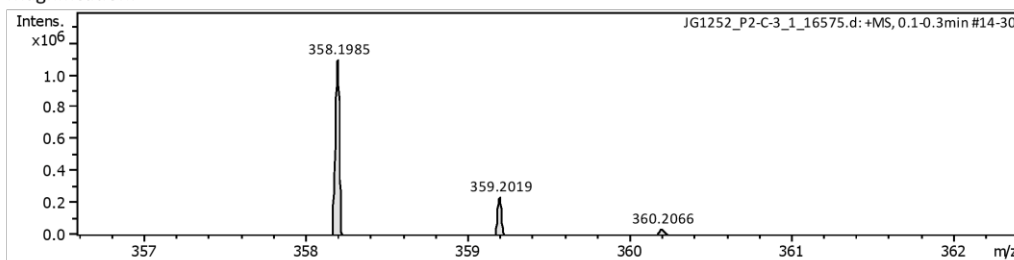
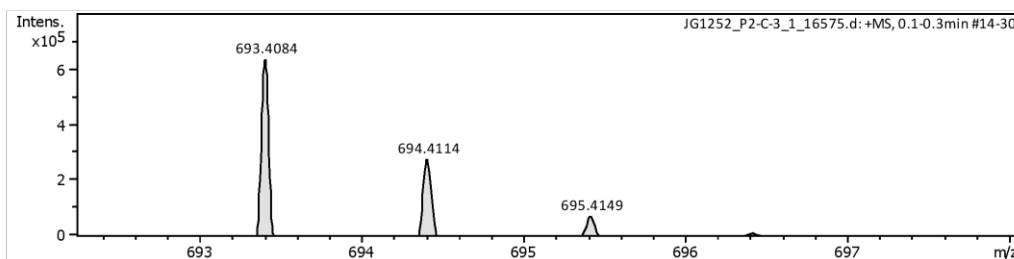
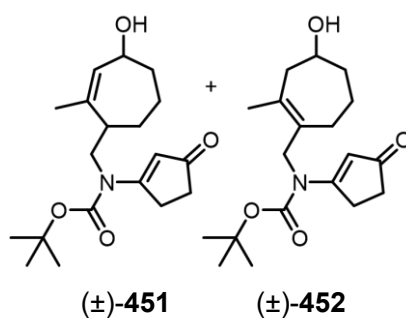
[M+Na]⁺ mit -2,3 ppm Abweichung

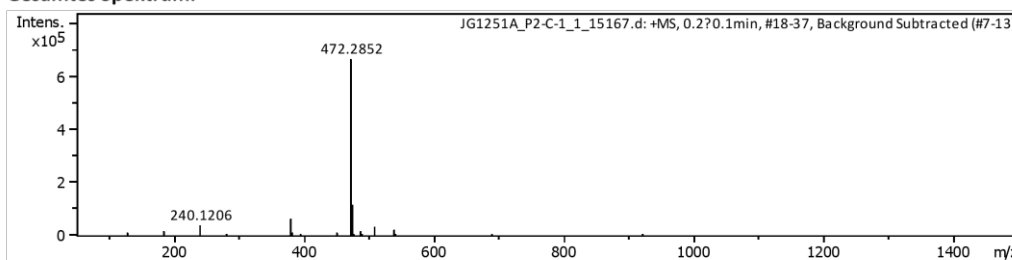
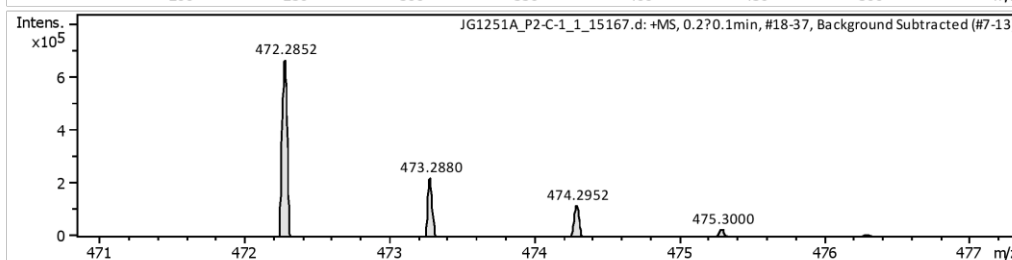
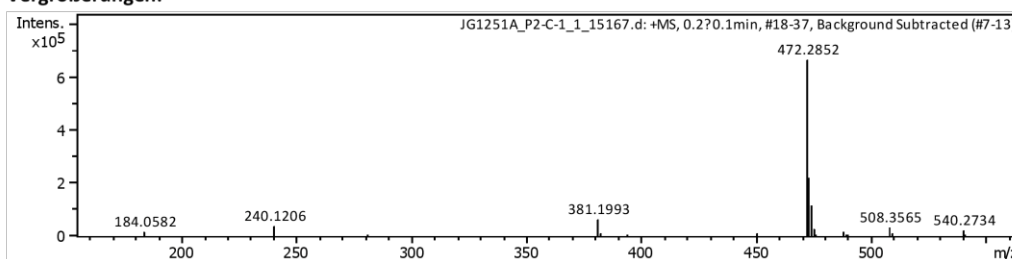
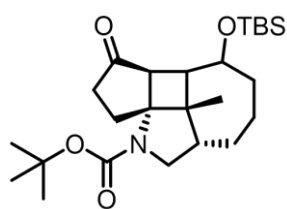
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



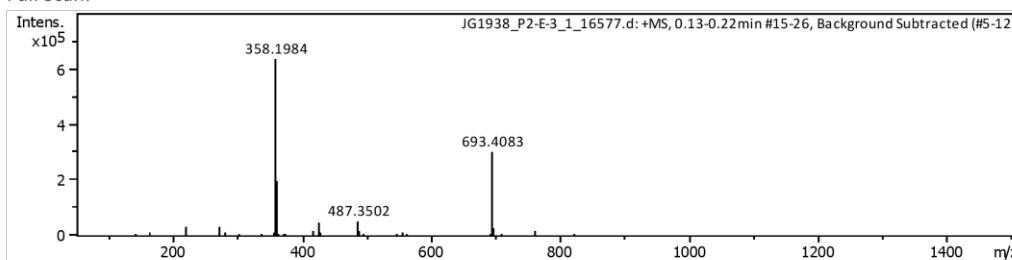
Magnification:

[M+Na]⁺ with 1,1 ppm deviation[2M+Na]⁺ with 0,2 ppm deviation

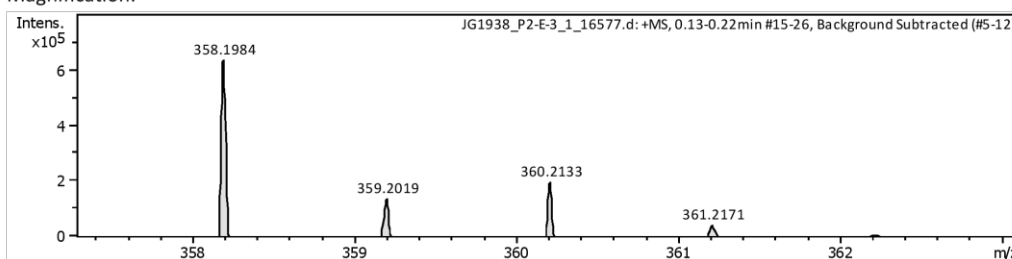
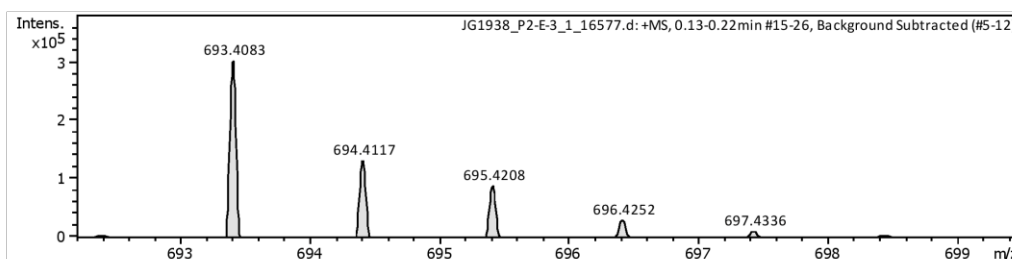
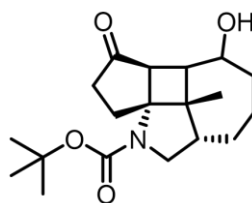
HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX**Gesamtes Spektrum:****Vergößerungen:****[M+Na]⁺ mit 0,3 ppm Abweichung****(±)-456**

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



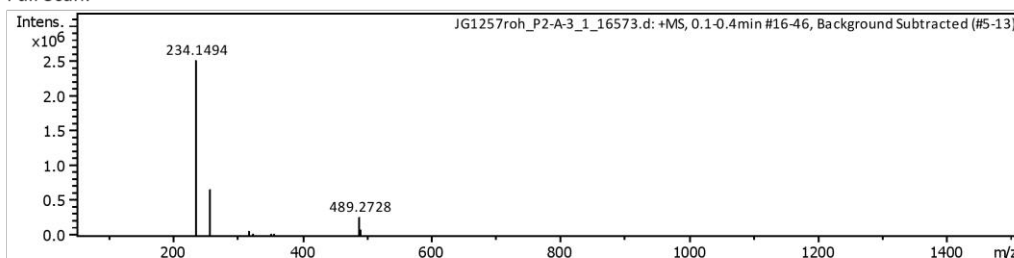
Magnification:

[M+Na]⁺ with 1,4 ppm deviation[2M+Na]⁺ with 0,4 ppm deviation

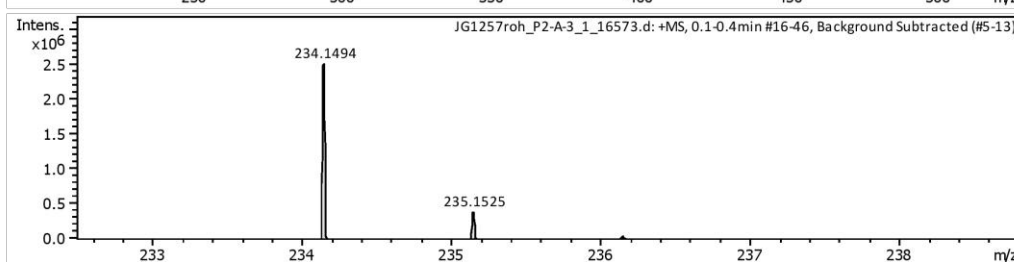
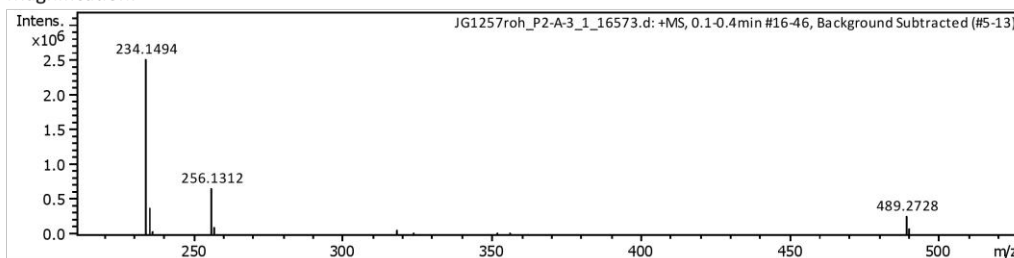
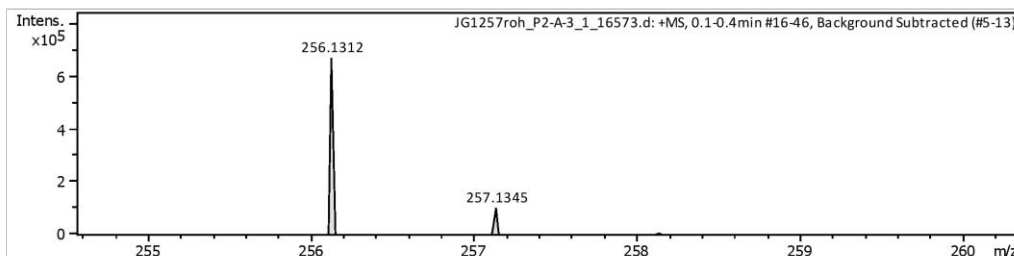
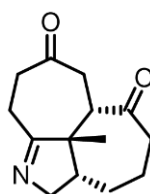
(±)-457

HPLC-HR-MS sample sheetPlease send this form to: XXXXXXXXXX

Full Scan:



Magnification:

[M+H]⁺ with -2,2 ppm deviation[M+Na]⁺ with -1,5 ppm deviation**(±)-461**