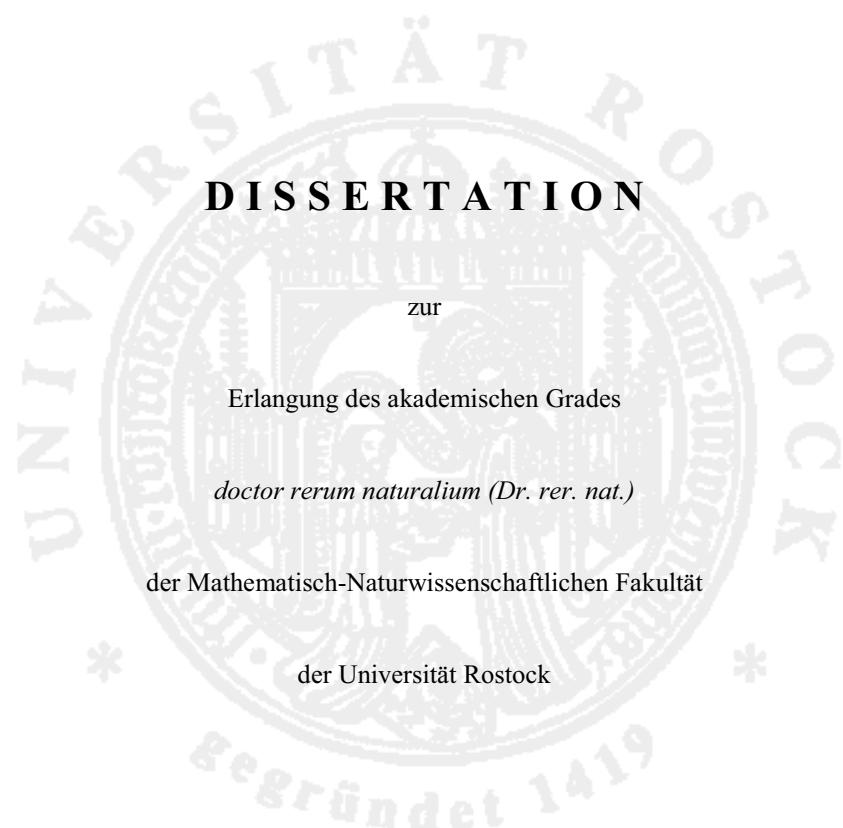


**Synthese von Fluorenonen, Phthalaten, 3,5-Dioxopimelaten,  
halogensubstituierten Phenolen und Butenoliden durch  
Lewis-Säure-vermittelte Reaktionen von  
1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen**



vorgelegt von  
Dipl.-Biochem. Stefanie Reim  
geboren am 05.05.1981  
in Stralsund / Vorpommern

URN: <urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0140-9>

Rostock, 29.08.2008

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Langer, Institut für Chemie,  
Universität Rostock

2. Gutachter: PD Dr. Michael Lalk, Institut für Pharmazie,  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Tag der Verteidigung: 09.12.2008

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Chemie der Universität Rostock von April 2005 bis August 2008 angefertigt.

## **Danksagung**

Ich möchte mich insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Peter Langer für die interessante Themenstellung, die stete Förderung und die intensive Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Dr. Dirk Michalik für die Aufnahme und Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren und die hilfreiche Unterstützung aussprechen.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Langer möchte ich für das überaus angenehme Arbeitsklima, für ihre Hilfsbereitschaft und Diskussionsfreudigkeit danken. Die Zusammenarbeit hat mir sehr viel Freude bereitet.

Ein besonderer Dank geht in diesem Zusammenhang an Mathias Lubbe, Matthias Lau, Verena Wolf und Anne Hallmann für die gemeinsame Arbeit an verschiedenen Projekten sowie an Renske Klassen, Martin Hein, Mathias Lubbe und vor allem an Andreas Schmidt für die Korrekturen und Ratschläge beim Fertigstellen dieser Dissertation.

Den technischen Mitarbeitern des Servicebereichs des Instituts für Chemie danke ich für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit.

Für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen danke ich Herrn Prof. Dr. Reinke und Frau Dr. Spannenberg.

Dem Land Mecklenburg-Vorpommern danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Meiner Familie danke ich für ihren immerwährenden Rückhalt.

**DANKE!**

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite |
|--|-------|
| 1. EINLEITUNG.....   | 1     |
| 2. THEORETISCHER TEIL.....   | 4     |
| 2.1 Synthese von Fluorenonen basierend auf einer '[3+3]-.....                          | 4     |
| Cyclokondensations-Suzuki-Acylierungs'- Strategie                                      |       |
| 2.1.1 Eigenschaften und Verwendung.....  | 4     |
| 2.1.2 Literaturbekannte Fluorenonsynthesen.....  | 5     |
| 2.1.3 Synthese von Fluorenonen.....  | 6     |
| 2.1.4 Produktübersicht.....  | 7     |
| 2.1.5 Strukturaufklärung.....  | 9     |
| 2.1.6 Zusammenfassung.....   | 10    |
| 2.2 Synthese von Phenanthren- und Cyclopenta[def]phenanthren-4-on-.....                | 11    |
| Analoga  |       |
| 2.2.1 Eigenschaften und Verwendung.....  | 11    |
| 2.2.2 Literaturbekannte Reaktionen.....  | 13    |
| 2.2.3 Synthese von Phenanthren- und Cyclopenta[def]phenanthren.....                    | 13    |
| 2.2.4 Zusammenfassung und Ausblick.....  | 15    |
| 2.3 Synthese von Phthalsäure- und Isophthalsäureestern durch [3+3]-.....               | 15    |
| Cyclokondensation von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten |       |
| 2.3.1 Eigenschaften und Verwendung von Phthalsäureestern.....                          | 15    |
| 2.3.2 Literaturbekannte Reaktionen.....  | 16    |
| 2.3.3 Synthese der 3-Hydroxy-5-methyl-phthalsäureester und.....                        | 16    |
| 3-Hydroxy-2-acylbenzoate   |       |
| 2.3.3.1 Produktübersicht.....  | 17    |
| 2.3.3.2 Reaktionsmechanismus.....  | 18    |
| 2.3.3.3 Strukturaufklärung.....  | 19    |
| 2.3.4 Synthese der 4-Hydroxy-2,6-dimethyl-isophthalsäureester.....                     | 20    |
| und 4-Hydroxy-3-acylbenzoate   |       |
| 2.3.4.1 Produktübersicht.....  | 20    |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 2.3.4.2   | Reaktionsmechanismus.....   | 21 |
| 2.3.4.3   | Strukturaufklärung.....   | 22 |
| 2.3.5     | Folgechemie.....  | 23 |
| 2.3.6     | Zusammenfassung und Ausblick.....                                     | 23 |
| 2.4       | Synthese von funktionalisierten Chlorarenen.....                      | 24 |
| 2.4.1     | Eigenschaften und Verwendung.....                                     | 24 |
| 2.4.2     | Literaturbekannte Reaktionen.....                                     | 27 |
| 2.4.3     | Darstellung von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien..... | 28 |
| 2.4.4     | Synthesen mit 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien.....   | 29 |
| 2.4.4.1   | [3+3]-Cyclokondensation mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-.....           | 29 |
|           | Derivaten   |    |
| 2.4.4.1.1 | Produktübersicht.....   | 29 |
| 2.4.4.2   | [3+3]-Cyclokondensation mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan und.....       | 30 |
|           | 1,1,3,3-Tetraethoxypropanen   |    |
| 2.4.4.2.1 | Produktübersicht.....   | 31 |
| 2.4.4.2.2 | Optimierung der Reaktion.....   | 32 |
| 2.4.4.2.3 | Reaktionsmechanismus.....   | 32 |
| 2.4.4.3   | [3+3]-Cyclokondensation mit 1,1-Diacetylcyclopropan.....              | 33 |
| 2.4.4.3.1 | Reaktionsmechanismus.....   | 34 |
| 2.4.4.4   | Reaktion mit Formylchromonen.....                                     | 35 |
| 2.4.4.4.1 | Produktübersicht.....   | 36 |
| 2.4.4.4.2 | Reaktionsmechanismus.....   | 37 |
| 2.4.4.5   | [3+3]-Cyclokondensation mit 1-Methoxybut-1-en-3-on.....               | 39 |
| 2.4.4.6   | Reaktion mit Oxalylchlorid.....                                       | 39 |
| 2.4.4.6.1 | Reaktionsmechanismus.....   | 40 |
| 2.4.4.7   | Zusammenfassung.....  | 42 |
| 2.5       | Synthese von 4-Chlorphenolen.....                                     | 44 |
| 2.5.1     | Eigenschaften und Verwendung.....                                     | 44 |
| 2.5.2     | Literaturbekannte Reaktionen.....                                     | 46 |
| 2.5.3     | [3+3]-Cyclokondensation mit 3-Chlor-4-(silyloxy)pent-3-en-2-on.....   | 47 |
| 2.5.4     | Produktübersicht.....   | 47 |
| 2.5.5     | Zusammenfassung und Ausblick.....                                     | 48 |
| 2.6       | Synthese von halogenierten Butenoliden.....                           | 49 |
| 2.6.1     | Eigenschaften und Verwendung von $\gamma$ -Alkylidienbutenoliden..... | 50 |

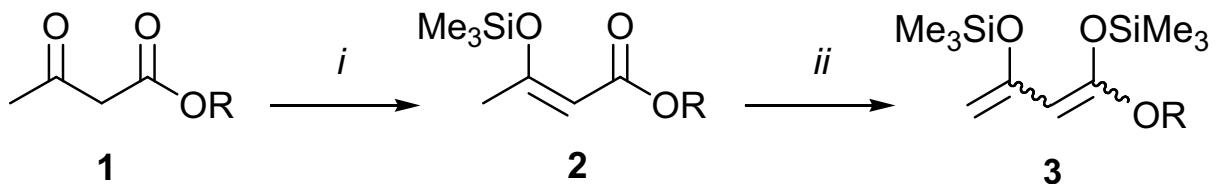
|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 2.6.2     | Literaturbekannte Reaktionen.....  | 53         |
| 2.6.3     | Synthese der $\gamma$ -Alkylidenbutenolide .....                                     | 55         |
| 2.6.4     | Produktübersicht.....  | 55         |
| 2.6.5     | Zusammenfassung und Ausblick.....  | 55         |
| 2.7       | Suzuki-Kreuzkupplungs-Reaktionen mit halogenierten<br>$\gamma$ -Alkylidenbutenoliden | 56         |
| 2.7.1     | Synthese.....  | 56         |
| 2.7.2     | Optimierung der Reaktionsbedingungen.....  | 57         |
| 2.7.3     | Zusammenfassung und Ausblick.....  | 58         |
| 2.8       | Synthese und Strukturaufklärung von 3,5-Dioxopimelaten.....                          | 58         |
| 2.8.1     | Eigenschaften und Verwendung.....  | 59         |
| 2.8.2     | Literaturbekannte Reaktionen.....  | 62         |
| 2.8.3     | Synthese von 3,5-Dioxopimelaten.....   | 63         |
| 2.8.4     | Produktübersicht.....  | 65         |
| 2.8.5     | NMR-Auswertung.....  | 66         |
| 2.8.6     | Zusammenfassung und Ausblick.....  | 70         |
| <b>3.</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>4.</b> | <b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>   | <b>76</b>  |
| 4.1       | Allgemeines.....   | 76         |
| 4.2       | Spezielle Synthesemethoden.....  | 78         |
| 4.2.1     | Synthese von Fluorenonen.....  | 78         |
| 4.2.2     | Reaktionen mit 2-Acetyl-1-tetralon.....  | 90         |
| 4.2.3     | Synthese von Phthalsäure- und Isophthalsäureestern.....                              | 93         |
| 4.2.4     | Synthese von funktionalisierten Chlorarenen.....                                     | 95         |
| 4.2.5     | Synthese von 4-Chlorphenolen.....  | 107        |
| 4.2.6     | Synthese von halogenierten $\gamma$ -Alkylidenbutenolide.....                        | 111        |
| 4.2.7     | Synthese von 3,5-Dioxopimelaten.....   | 114        |
| <b>5.</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>   | <b>124</b> |
| <b>6.</b> | <b>ANHANG.....</b>   | <b>131</b> |
| 6.1       | Abkürzungsverzeichnis.....   | 131        |
| 6.2       | Kristalldaten der Röntgenstrukturanalysen.....                                       | 133        |
| 6.2.1     | Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von <b>8e</b> .....                         | 133        |
| 6.2.2     | Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von <b>9b</b> .....                         | 134        |
| 6.2.3     | Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von <b>9g</b> .....                         | 135        |

|     |                    |     |
|-----|--------------------|-----|
| 6.3 | Zusammenfassung... | 136 |
| 6.4 | Erklärung.....     | 137 |
| 6.5 | Lebenslauf.....    | 138 |

## 1. EINLEITUNG

Schwerwiegende Krankheiten wie beispielsweise Aids oder Krebs stellen nach wie vor ein weitgehend ungelöstes Problem dar. Daher bleibt es zwingend erforderlich, nach neuen Synthesewegen zu forschen, welche eine möglichst effiziente, ökonomische, aber auch ökologisch verlaufende Herstellung hoch wirksamer Pharmaka ermöglichen. Wie das Beispiel des Contergan-Vorfalls 1960<sup>[1]</sup> zeigt, spielt dabei nicht nur die Chemo- und Regioselektivität, sondern auch die Stereoselektivität der Reaktionen eine enorm wichtige Rolle.

In diesem Kontext offenbaren Synthesen mit 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen, die vereinfachend auch als 1,3-Bis(silylenolether) bezeichnet werden, ein erhebliches Potenzial. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um elektroneutrale 1,3-Dicarbonyl-Dianionen-Äquivalente, die auch maskierte Dianionen genannt werden. In der Literatur sind für diese überaus interessanten Substrate zwei verschiedene Herstellungswege zu finden. Eine Möglichkeit zur Darstellung von 1,3-Bis(silylenolethern) **3** ausgehend von  $\beta$ -Ketoestern **1** bietet die Methode von CHAN und MOLANDER<sup>[2]</sup>, welche in zwei Stufen über die monosilylierte Verbindung **2** verläuft (**Schema 1**).



**Schema 1:** Synthese der Verbindungen vom Typ **3**: *i*, 1)  $\text{NEt}_3$  (1.3 Äquivalente); 2)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.5 Äquivalente), Benzol,  $20^\circ\text{C}$ , 12 - 48 h; *ii*, 1) LDA (1.3 Äquivalente), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; 2)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.5 Äquivalente),  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 6 - 12 h

Die alternative Syntheseroute, welche von KRÄGELOH et al.<sup>[3]</sup> entwickelt wurde, wird vorwiegend für die Synthese der  $\beta$ -Diketon-abgeleiteten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene angewendet und erfolgt einstufig in Gegenwart von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat ( $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ).

Die Untersuchung des synthetischen Potenzials von 1,3-Bis(silylenolethern) für die Synthese pharmakologisch relevanter Verbindungen stellt einen wichtigen Forschungsschwerpunkt im Arbeitskreis LANGER dar. Es kann in diesem Zusammenhang

auf ein breites Spektrum von bereits untersuchten chemischen Reaktionen mit 1,3-Bis(silylenolethern) verwiesen werden<sup>[4]</sup>. So wurden die maskierten Dianionen beispielsweise mit 1,3-Dielektophilen wie 1,1-Diacylcyclopropanen oder 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten erfolgreich zur Reaktion gebracht.

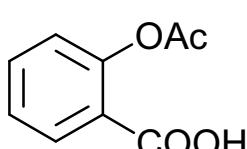
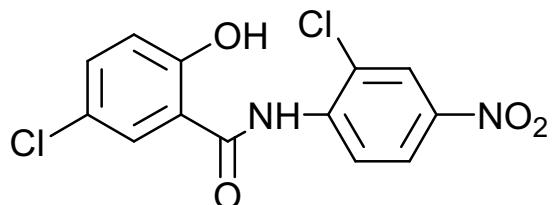
Ein großer Vorteil dieser Synthesen liegt in der Tatsache begründet, dass die Reaktionen mit 1,3-Bis(silylenolethern) meist unter milden Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Lewis-Säuren, durchgeführt werden können. Infolge dessen wird kaum ein Auftreten von Nebenreaktionen beobachtet. Außerdem sind die Synthesen mit 1,3-Bis(silylenolethern) durch eine hohe Regioselektivität gekennzeichnet. Ein weiterer Vorteil dieser Verbindungen besteht in der unkomplizierten Durchführbarkeit der Reaktionen, welche oftmals als Ein-Topf-Synthesen stattfinden.

Als Ziel der vorliegenden Arbeit sollte das synthetische Potenzial der 1,3-Bis(silylenolether) durch diversitäts- und Zielmolekül-orientierte Synthesen unter Einbeziehung intensiver Strukturanalytik weiter erschlossen werden.

Die ersten Abschnitte dieser Arbeit beschäftigen sich überwiegend mit der Darstellung und Folgechemie von Salicylsäure-Derivaten.

Der Name Salicylsäure leitet sich von dem lateinischen *Salix* (Weide) ab. Allerdings ist anzumerken, dass die Weidenrinde lediglich Salicylalkohol-Derivate beinhaltet<sup>[5]</sup>. Das Pflanzenhormon Salicylsäure ist frei in allen Teilen der Spierstaude (*Filipendula ulmaria*), in Sennesblättern und in den Blüten der echten Kamille (*Chamomilla recutita*) enthalten. Die Ester und Glycoside der Salicylsäure sind häufig in Baumrinden und ätherischen Ölen anzutreffen. Den Hauptbestandteil des Wintergrünöls, welches in der Rheumatherapie eingesetzt wird, bildet zum Beispiel der Salicylsäuremethylester<sup>[5],[6]</sup>. Salicylsäure zeichnet sich durch ihre antifungale und in höheren Konzentrationen auch antibakterielle Wirkung aus. Weiterhin wirken Salicylsäure und ihre Derivate als Analgetika, Antiphlogistika, Antipyretika und Antirheumatika, was auf die Hemmung der Prostaglandin-Synthese zurückzuführen ist<sup>[5]</sup>. Aus diesem Grunde gestaltet sich die Anwendung von Salicylsäure sehr vielseitig. Sie dient beispielsweise zur Herstellung von Pimelinsäure, welche als Antiseptikum in der Medizin eingesetzt wird<sup>[6]</sup>. In der Vergangenheit wurde Salicylsäure auch als Konservierungsmittel eingesetzt, heute beschränkt sich diese Anwendung jedoch nur noch auf den Hausgebrauch<sup>[5]</sup>. Die Ester der Salicylsäure dienen zur Produktion von Farb- und Riechstoffen. Ein wichtiges Beispiel für die fiebersenkende und antineuralgische Wirkung stellt die Acetylverbindung der Salicylsäure, Acetylsalicylsäure (**I**) (**Abb. 1**) dar, welche auch als Aspirin bekannt ist. Als Antiseptikum in Mundwässern wird der

Salicylsäurephenylester (Salol) verwendet. Hervorzuheben sind auch die p-Aminosalicylsäure, welche in der Chemotherapie bei Tuberkulose eingesetzt wird, und die 5-Aminosalicylsäure, welche zu den wenigen Medikamenten gehört, die Linderung bei Morbus Crohn, einer chronischen Darmentzündung, verschaffen können. Niclosamin (**II**) (**Abb. 1**) wird als Anthelminthikum zur Behandlung von Bandwurmbefall verwendet<sup>[6]</sup>.

Acetylsalicylsäure **I**Niclosamin **II****Abb. 1:** Acetylsalicylsäure und Niclosamin

Zu den klassischen Darstellungsmethoden von Salicylsäure gehören die Oxidationen von Salicylalkohol und Salicylaldehyd<sup>[6]</sup>. Die wichtigste Methode zur Generierung von Salicylsäure stellt die KOLBE-SCHMIDT-Synthese dar<sup>[6]</sup>. Über alternative Synthesen von Salicylsäure wurde u. a. auch vom Arbeitskreis LANGER berichtet<sup>[7]</sup>.

In der vorliegenden Arbeit werden überwiegend [3+3]-Cyclo kondensationsreaktionen zur Synthese von Salicylsäure-Derivaten angewendet, wobei der Einsatz von chlorierten und fluorierten 1,3-Bis(silylenolethern) auf Grund des oftmals größeren pharmakologischen Potentials halogenierter Verbindungen besonders interessant erschien.

Ferner werden im Rahmen dieser Arbeit Synthesen von funktionalisierten Benzophenonen und  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden entwickelt.

Der letzte Abschnitt der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und intensiven NMR-spektroskopischen Analyse von 3,5-Dioxopimelaten, welche bislang auf anderem Wege nicht zugänglich sind.

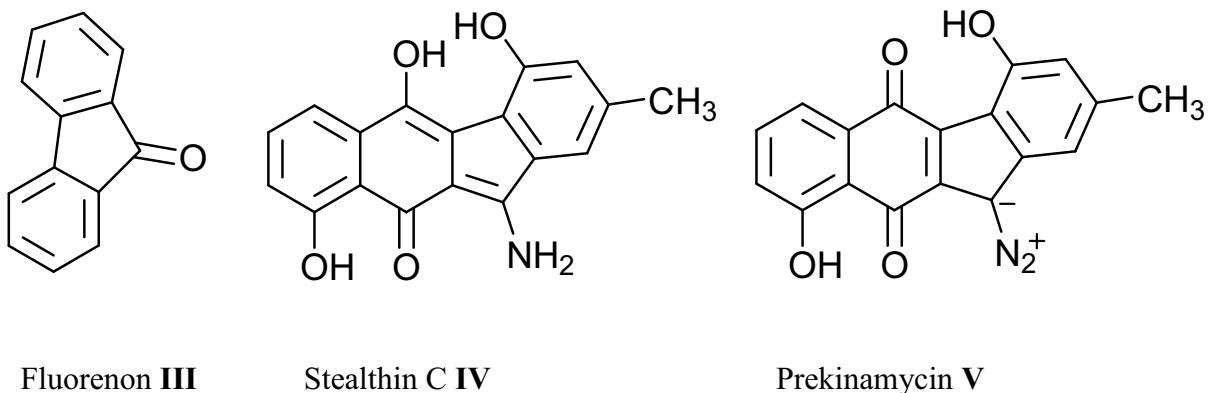
## 2. THEORETISCHER TEIL

### 2.1 Synthese von Fluorenonen basierend auf einer '[3+3]-Cyclokondensations-Suzuki-Acylierungs'-Strategie

Den Gegenstand des ersten Kapitels bildet die Darstellung diverser Fluorenone ausgehend von einer  $TiCl_4$ -vermittelten [3+3]-Cyclokondensation von 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen mit 1,3-Bis(silylenolethern).

#### 2.1.1 Eigenschaften und Verwendung

Fluorenone sind meist durch eine intensive Gelbfärbung gekennzeichnet, welche durch das gekreuzt konjugierte System von Doppelbindungen verursacht wird<sup>[8]</sup>. Ihr Name leitet sich von den fluoreszierenden Eigenschaften dieser Verbindungen bei der Bestrahlung mit UV-Licht ab<sup>[9]</sup>. Angesichts der Vielzahl ihrer biologischen Aktivitäten finden Fluorenon-Derivate eine breite Anwendung im biomedizinischen Sektor<sup>[10]</sup>. Beispielsweise fungieren 2,7-disubstituierte Amidofluorenon-Derivate als Inhibitoren der Telomerase. Dieses Enzym stellt einen wichtigen Ausgangspunkt für die Entwicklung neuartiger Medikamente gegen Krebserkrankungen dar<sup>[11]</sup>. Bedingt durch die antivirale Aktivität einiger Fluorenon-Derivate gegenüber dem Encephalomyocarditis-Virus bei Mäusen leisten sie einen wichtigen Beitrag zur Erforschung neuer Präparate gegen Herzmuskelkrankungen<sup>[10e]</sup>. Auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften werden Fluorenone außerdem als Sonden eingesetzt, um die Redoxchemie der DNA zu untersuchen<sup>[12]</sup>. Weiterhin ist bekannt, dass Fluorenone als Photoinitiatoren in diversen photochemischen Reaktionen verwendet werden<sup>[13]</sup>. Die Bedeutung von Fluorenon-Derivaten als Synthesebausteine in der Naturstoffchemie nimmt stetig zu. Ausgehend von Fluorenon **III** sind die beiden Naturstoffe Stealthin C (**IV**) und Prekinamycin (**V**) (**Abb. 2**) zugänglich.

**Abb. 2:** Fluorenon, Stealthin C und Prekinamycin

Prekinamycin dient als Intermediat bei der Biosynthese von Antibiotika aus der Kinamycin-Familie, welche durch *Streptomyces murayamaensis* produziert werden. Diese Naturstoffe zeichnen sich durch antibakterielle und antitumorale Eigenschaften aus<sup>[14]</sup>. In der Natur ist das Fluorenongrundgerüst häufig anzutreffen. Als Beispiel kann die indische Orchidee *Dendrobium gibsonii Lindl.* herangezogen werden. TALAPATRA et al. ist es gelungen, aus diesem epiphytischen Kraut die ersten natürlichen Fluorenon-Derivate Dengibsin und Dengibsinin zu isolieren<sup>[15]</sup>. In der traditionellen chinesischen Medizin werden die Stängel von diversen *Dendrobium*-Arten wegen ihrer verdauungsanregenden und fiebersenkenden Wirkung verwendet<sup>[16]</sup>. Ein weiteres Beispiel für das natürliche Auftreten von Fluorenongrundgerüsten stellt *Tripterygium wilfordii* dar. Dieses in Südchina weitverbreitete Spindelbaumgewächs beinhaltet 1-Hydroxy-2,5,8-trimethyl-9-fluorenon. WU et al. konnten dieses Fluorenon-Derivat aus der Wurzelrinde der Pflanze isolieren. Wegen ihrer hohen Giftigkeit fand diese Liane lange Zeit nur als Pflanzenschutzmittel Anwendung. In biologischen Tests wurde jedoch später erkannt, dass diese Art eine antiinflamatorische, antitumorale und immunsuppressive Wirkung besitzt. Mittlerweile werden die Wurzeln zur Behandlung verschiedener Krankheiten wie rheumatischer Arthritis und Nephritis verwendet<sup>[17]</sup>.

## 2.1.2 Literaturbekannte Fluorenonsynthesen

Fluorenon kann auf klassischem Wege durch die Oxidation von Fluoren, welches aus Steinkohleteer gewonnen wird, mit Chromsäure in Gegenwart von Eisessig dargestellt werden<sup>[18]</sup>. Diesen Syntheseweg machten sich auch LIPPERT et al. zu nutze, um Fluorenon-Derivate wie zum Beispiel 2-Methylfluorenon zu synthetisieren. Hierfür wurden die

entsprechenden Fluorene mit  $\text{SeO}_2$  umgesetzt<sup>[19]</sup>. Allerdings fanden POSTOVSKI und LUGOVKIN heraus, dass sich die Oxidation von Fluoren mit  $\text{SeO}_2$  nicht für die Synthese von unsubstituiertem Fluorenon eignet, da auf diesem Wege nur eine Ausbeute von 5% erreicht werden kann<sup>[20]</sup>. MURAHASHI et al. nutzten für die Oxidation von Fluorenen erfolgreich  $t\text{-BuOOH}$  in Gegenwart von  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  gelöst in Benzol<sup>[21]</sup>. Ein weiteres Verfahren für die Synthese von Fluorenonen stellt die intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Biarylen dar<sup>[22]</sup>. OLAH et al. nutzten für diese Methode Nafion-H als Katalysator<sup>[23]</sup>, welcher jedoch den Nachteil aufweist, dass er relativ teuer in der Anschaffung ist. YU et al. nutzten verschiedene Säuren für die intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung<sup>[24]</sup>. Als Nachteil erwiesen sich allerdings die starken Schwankungen in den Ausbeuten von 0% bis 68%.

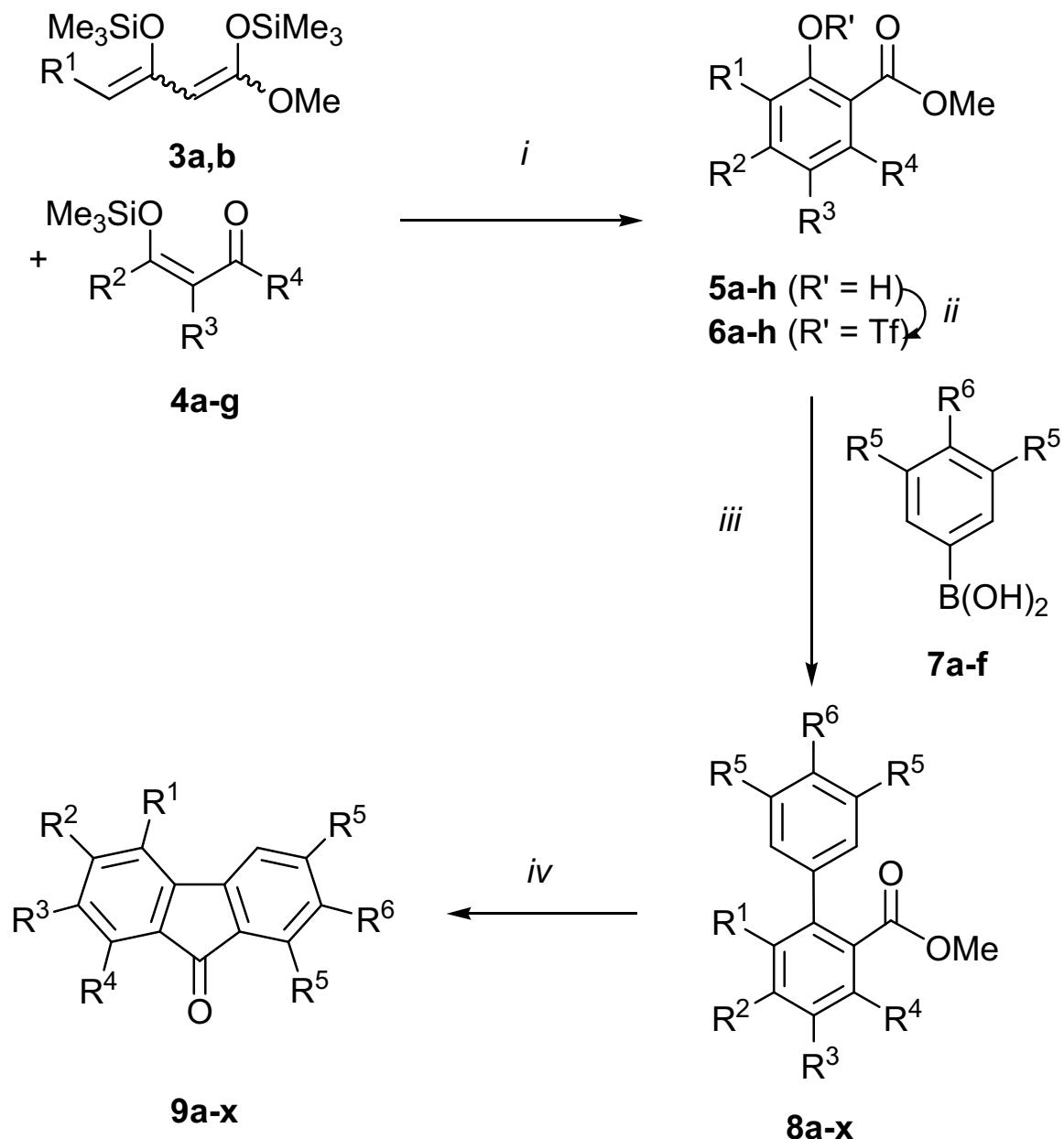
Fluorenone können aber auch durch die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition von konjugierten Eninen dargestellt werden<sup>[25]</sup>. SNIECKUS et al. hingegen nutzen eine Synthese basierend auf „*remote aromatic metalation*“<sup>[26]</sup>. Gute bis sehr gute Ausbeuten liefert die ‘SUZUKI-Kupplung / intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungs’- Strategie von CISKE et al. und SCHMIDT et al.<sup>[27]</sup>. Als nachteilig erweist sich jedoch die Tatsache, dass bei dieser Methode nur ein Ring substituiert werden kann. Als Palladium-katalysierte Synthesen von entsprechenden Fluorenonen sind die Cyclocarbonylierung von Halobiarylen<sup>[10b]</sup> und die Cyclisierung mit 2-Iodbenzophenon bekannt<sup>[14]</sup>. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Synthese der Fluorenone an den Arbeiten von CHAN et al. orientiert<sup>[2b], [28]</sup>.

### 2.1.3 Synthese von Fluorenonen

In einem ersten Experiment ergab die  $\text{TiCl}_4$ -vermittelte [3+3]-Cyclokondensation von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) mit 4-Silyloxy-3-methylpent-3-en-2-on (**4a**) das gewünschte Salicylat **5a**, welches anschließend in das entsprechende Triflat **6a** überführt werden konnte. Es folgte eine SUZUKI-Kupplung mit der Boronsäure **7a**, wodurch die Biarylverbindung **8a** gewonnen wurde. Die Behandlung von **8a** mit konzentrierter Schwefelsäure ergab das Fluorenon **9a** in sehr guter Ausbeute.

## 2.1.4 Produktübersicht

Die präparativen Möglichkeiten dieser Syntheseroute wurden gemeinsam mit MATTHIAS LAU im Rahmen seiner Diplomarbeit durch systematische Variation der Substituenten an den 1,3-Bis(silylenolethern), sowie an den 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen und der Boronsäuren untersucht (**Schema 2, Tabelle 1**).



**Schema 2:** Synthese von Fluorenonen **9a-x**: *i*, TiCl<sub>4</sub> (1.0 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → 20 °C, 20 h; *ii*, Tf<sub>2</sub>O (1.2 Äquivalente), Pyridin (2.0 Äquivalente), –78 → 10 °C, 4 h; *iii*, **7a-f** (1.3 Äquivalente), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.6 Äquivalente), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mol-%), 1,4-Dioxan, Rückfluss, 4–20 h; *iv*, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12 mL/mmol), 1 h

**Tabelle 1:** Produkte und Ausbeuten

| <b>5,6</b> | <b>8,9</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                     | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  | % (5) <sup>a</sup> | % (6) <sup>a</sup> | % (8) <sup>a</sup> | % (9) <sup>a</sup> |
|------------|------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>a</b>   | <b>a</b>   | H              | Me             | Me                                 | Me             | H              | OMe             | 51 <sup>b</sup>    | 96 <sup>b</sup>    | 79                 | 85                 |
|            | <b>b</b>   | H              | Me             | Me                                 | Me             | H              | H               |                    |                    | 87                 | 94                 |
|            | <b>c</b>   | H              | Me             | Me                                 | Me             | H              | Me              |                    |                    | 87                 | 90                 |
| <b>b</b>   | <b>d</b>   | H              | Me             | H                                  | Ph             | H              | OMe             | 52 <sup>b</sup>    | 90 <sup>b</sup>    | 84                 | -                  |
|            | <b>e</b>   | H              | Me             | H                                  | Ph             | H              | H               |                    |                    | 79                 | 92                 |
|            | <b>f</b>   | H              | Me             | H                                  | Ph             | H              | Me              |                    |                    | 75                 | 80                 |
| <b>c</b>   | <b>g</b>   | H              | Me             | H                                  | Me             | H              | OMe             | 46 <sup>b</sup>    | 97 <sup>b</sup>    | 95                 | 91                 |
|            | <b>h</b>   | H              | Me             | H                                  | Me             | H              | H               |                    |                    | 91                 | 85                 |
|            | <b>i</b>   | H              | Me             | H                                  | Me             | H              | Me              |                    |                    | 44                 | 91                 |
| <b>d</b>   | <b>j</b>   | H              | Me             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                | H              | OMe             | 32 <sup>b</sup>    | 97 <sup>b</sup>    | 58 <sup>c</sup>    | 61 <sup>c</sup>    |
|            | <b>k</b>   | H              | Me             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                | H              | H               |                    |                    | 89 <sup>c</sup>    | 91 <sup>c</sup>    |
|            | <b>l</b>   | H              | Me             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                | H              | Me              |                    |                    | 83 <sup>c</sup>    | 89 <sup>c</sup>    |
| <b>e</b>   | <b>m</b>   | H              | Me             | Et                                 | Me             | H              | OMe             | 45 <sup>b</sup>    | 89 <sup>b</sup>    | 71 <sup>c</sup>    | 92 <sup>c</sup>    |
|            | <b>n</b>   | H              | Me             | Et                                 | Me             | H              | H               |                    |                    | 46 <sup>c</sup>    | 91 <sup>c</sup>    |
|            | <b>o</b>   | H              | Me             | Et                                 | Me             | H              | Me              |                    |                    | 75 <sup>c</sup>    | 89 <sup>c</sup>    |
| <b>f</b>   | <b>p</b>   | H              | Et             | H                                  | Et             | H              | H               | 44 <sup>c</sup>    | 89 <sup>c</sup>    | 88 <sup>c</sup>    | 92 <sup>c</sup>    |
|            | <b>q</b>   | H              | Et             | H                                  | Et             | H              | Me              |                    |                    | 76 <sup>c</sup>    | 93 <sup>c</sup>    |
|            | <b>r</b>   | H              | Et             | H                                  | Et             | H              | OMe             |                    |                    | 86 <sup>c</sup>    | 80 <sup>c</sup>    |
|            | <b>s</b>   | H              | Et             | H                                  | Et             | OMe            | OMe             |                    |                    | 59 <sup>c</sup>    | 91 <sup>c</sup>    |
| <b>g</b>   | <b>t</b>   | Et             | Me             | Me                                 | Me             | H              | OMe             | 13 <sup>c</sup>    | 94 <sup>c</sup>    | 44 <sup>c</sup>    | 92 <sup>c</sup>    |
| <b>h</b>   | <b>u</b>   | H              | Me             | Cl                                 | Me             | H              | OMe             | 62 <sup>b</sup>    | 98 <sup>c</sup>    | 82 <sup>c</sup>    | 90 <sup>c</sup>    |
|            | <b>v</b>   | H              | Me             | Cl                                 | Me             | H              | Cl              |                    |                    | 90 <sup>c</sup>    | 89 <sup>c</sup>    |
|            | <b>w</b>   | H              | Me             | Cl                                 | Me             | H              | CF <sub>3</sub> |                    |                    | 88 <sup>c</sup>    | 99 <sup>c</sup>    |
| <b>x</b>   |            | H              | Me             | Cl                                 | Me             | H              | H               |                    |                    | 59 <sup>d</sup>    | 99 <sup>d</sup>    |

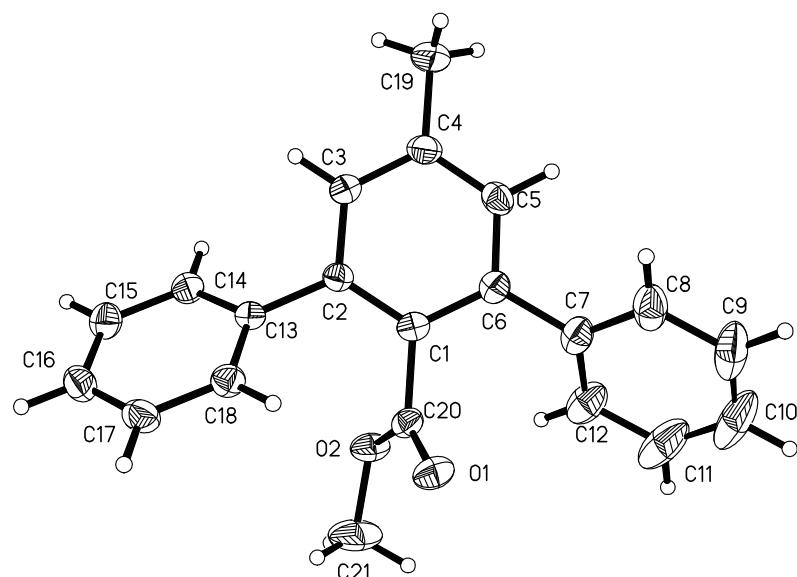
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte<sup>b</sup> Bekannte Verbindungen<sup>[2a], [29]</sup><sup>c</sup> Hergestellt von Dipl.-Chem. MATTHIAS LAU<sup>[9]</sup><sup>d</sup> Hergestellt von Dr. ZAFAR AHMED<sup>[30]</sup>

Ausgehend von **5a** konnten die beiden Biarylverbindungen **8b,c** durch die Umsetzung mit den Boronsäuren **7b,c** erhalten werden, welche in einer anschließenden Reaktion mit

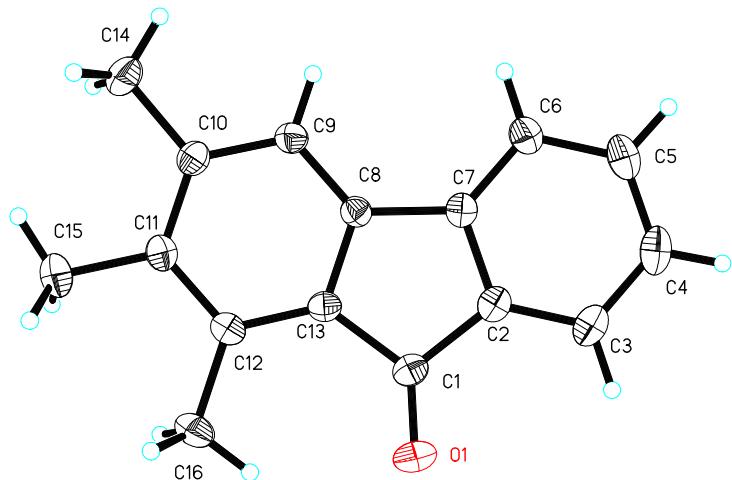
konzentrierter Schwefelsäure die entsprechenden Fluorenone **9b,c** ergaben. Basierend auf der [3+3]-Cyclokkondensation von **3a** mit 1-Phenyl-1-(silyloxy)but-1-en-3-on (**4b**) wurden die Fluorenone **9e-f** hergestellt. Die Umsetzung von **3a** mit 4-(Silyloxy)pent-3-en-2-on (**4c**) lieferte schließlich die Fluorenone **9g-i**. Die tetracyclischen Fluorenone **9j-l** wurden ausgehend von 2-Acetyl-1-(silyloxy)cyclohex-1-en (**4d**) synthetisiert. Grundlage für die Darstellung der Fluorenone **9m-o** bildete die Reaktion von **3a** mit 4-Silyloxy-3-ethylpent-3-en-2-on (**4e**). Die Fluorenone **9p-s** waren durch die Synthese von **3a** mit 5-(Silyloxy)hept-4-en-3-on (**4f**) zugänglich. Für die Gewinnung des Fluorenons **9t** lag die Reaktion von **4a** mit dem 1,3-Bis(silylenolether) **3b**, welcher aus Methyl-3-oxohexanoat präpariert wurde, zu Grunde. Ausgangspunkt für die Bildung der chlorierten Fluorenone **9u-x** war die Cyclisierung von **3a** mit 4-Silyloxy-3-(chlor)pent-3-en-2-on (**4g**).

## 2.1.5 Strukturaufklärung

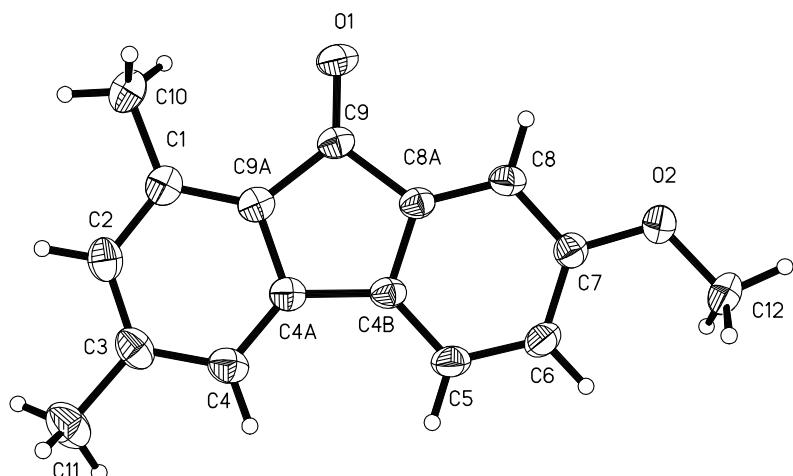
Die Struktur der Verbindungen **8e**, **9b** und **9g** konnte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (**Figur 1, 2 und 3**). Das Arylmotiv und die Estergruppe von **8e** liegen aus der Ebene gedreht vor. Die Ursache für diesen Effekt ist in sterischen oder Kristallpackungs- Effekten zu suchen. Grundsätzlich handelt es sich bei den Fluorenonen um flache Moleküle<sup>[31]</sup>.



**Figur 1:** ORTEP-Darstellung von **8e** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide



**Figur 2:** ORTEP-Darstellung von **9b** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide



**Figur 3:** ORTEP-Darstellung von **9g** mit 50%iger Wahrscheinlichkeit der Ellipsoide

### 2.1.6 Zusammenfassung

Es wurde eine hervorragende Methode für die Synthese von substituierten Fluorenonen entwickelt, welche einige Vorteile gegenüber den bereits bekannten Darstellungsmöglichkeiten bietet. So konnte beispielsweise bedingt durch eine sehr hohe Auswahl an verschiedenen 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen und 1,3-Bis(silylenolethern) sowie

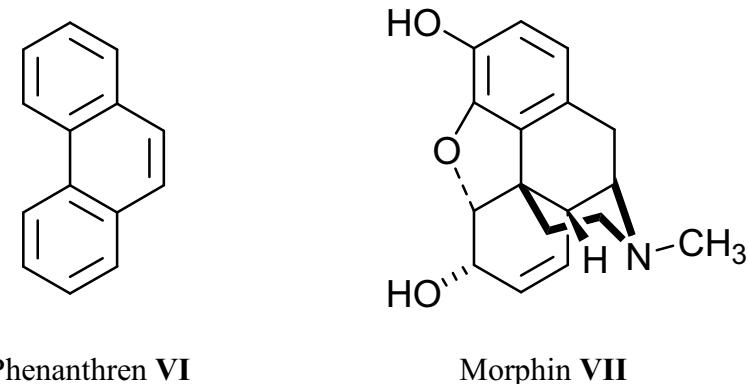
durch Variation der Boronsäuren nahezu jeder einzelne Substituent am jeweiligen Ring gezielt einfügt werden. Weiterhin ist dieser Syntheseweg durch vergleichsweise hohe Ausbeuten und 100%ige Regioselektivität gekennzeichnet. Hervorzuheben ist ferner die einfache und schnelle Zugänglichkeit der Edukte. Außerdem weisen die Produkte eine hohe Reinheit auf, was durch die vielen korrekten Elementaranalysen bestätigt wurde. Ein weiterer Ausbau dieser Syntheseroute zur Gewinnung von Fluorenonen ist vor kurzem im Arbeitskreis LANGER gelungen. Hierbei erfolgte eine Cyclisierung von 3-Aryl-3-silyloxy-2-en-1-onen mit 1,3-Bis(silylenolethern). Die dabei erhaltenen 6-Arylsalicylate wurden in einem weiteren Schritt durch eine intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung erfolgreich zu den entsprechenden Fluorenonen umgesetzt<sup>[31]</sup>.

## 2.2 Synthese von Phenanthren- und Cyclopenta[def]phenanthren-4-on-Analoga

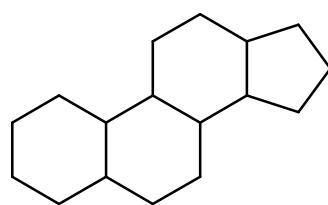
In Anlehnung an die erfolgreiche Synthese von Fluorenonen (**Kapitel 2.1**) soll im folgenden Abschnitt untersucht werden, ob 3-Hydroxy-1-methyl-9,10-dihydrophenanthren-4-carboxylsäuremethylester (**11**) durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und anschließende Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ) zum Zielmolekül Cyclopenta[def]phenanthren-4-on **14** umgesetzt werden kann.

### 2.2.1 Eigenschaften und Verwendung

Phenanthren (**VI**) wurde 1872 von FITTIG und OSTERMAYER entdeckt. Mit Hilfe dieser Verbindung, welche im selben Jahr auch von GRAEBE entdeckt wurde, konnte die Struktur von Fluoren aufgeklärt werden<sup>[20]</sup>. Der Name Phenanthren soll die Verwandtschaft zu Biphenyl und die Isomerie mit *Anthracen* verdeutlichen<sup>[5]</sup>. Phenanthren ist aus dem Anthracenöl isolierbar, welches bei der technischen Aufarbeitung des Steinkohleteers anfällt<sup>[32]</sup>. Das Phenanthren-Skelett ist in einigen bedeutenden Naturstoffen wie den Opiumalkaloiden zugegen. Als Beispiel kann hier das Morphin (**VII**) (**Abb. 3**) angeführt werden<sup>[32]</sup>.

**Abb. 3:** Phenanthren, Morphin

Die Stoffklasse der Steroide weist als Grundgerüst das Perhydro-cyclopenta[*a*]phenanthren auf, welches auch als Gonan (**VIII**) (**Abb. 4**) bezeichnet wird<sup>[32]</sup>.

**Gonan VIII****Abb. 4:** Gonan

Zu den Steroiden zählen beispielsweise die Sterole, die Gallensäuren und die herzwirksamen Steroide<sup>[5],[33]</sup>. Weiterhin ist der Grundkörper des Phenanthrens in Perylenchinonen anzutreffen. Es handelt sich hierbei um eine kleine, aber biologisch aktive Gruppe. Perylenchinone werden überwiegend aus Pilzen isoliert und sind durch eine photodynamische Aktivität gekennzeichnet. Ihre Anti-Krebs- und Anti-HIV-I-Wirkung wird derzeit genauer untersucht<sup>[34]</sup>. Phenanthren selbst wird für die Herstellung vieler Farbstoffe, Herbizide und Arzneimittel verwendet<sup>[5]</sup>. Als Ausgangspunkt für die Synthese der folgenden Phenanthren- und Cyclopenta[*def*]phenanthren-Analoga diente 2-Acetyl-1-tetralon. Es handelt sich dabei um einen wichtigen Synthesebaustein, der beispielsweise für die Darstellung von Benzopyranen<sup>[35]</sup>, Benzo[*c*]phenanthrenen<sup>[36]</sup> oder Cyclopenta[*c*]phenanthronen<sup>[37]</sup> benutzt wurde.

## 2.2.2 Literaturbekannte Reaktionen

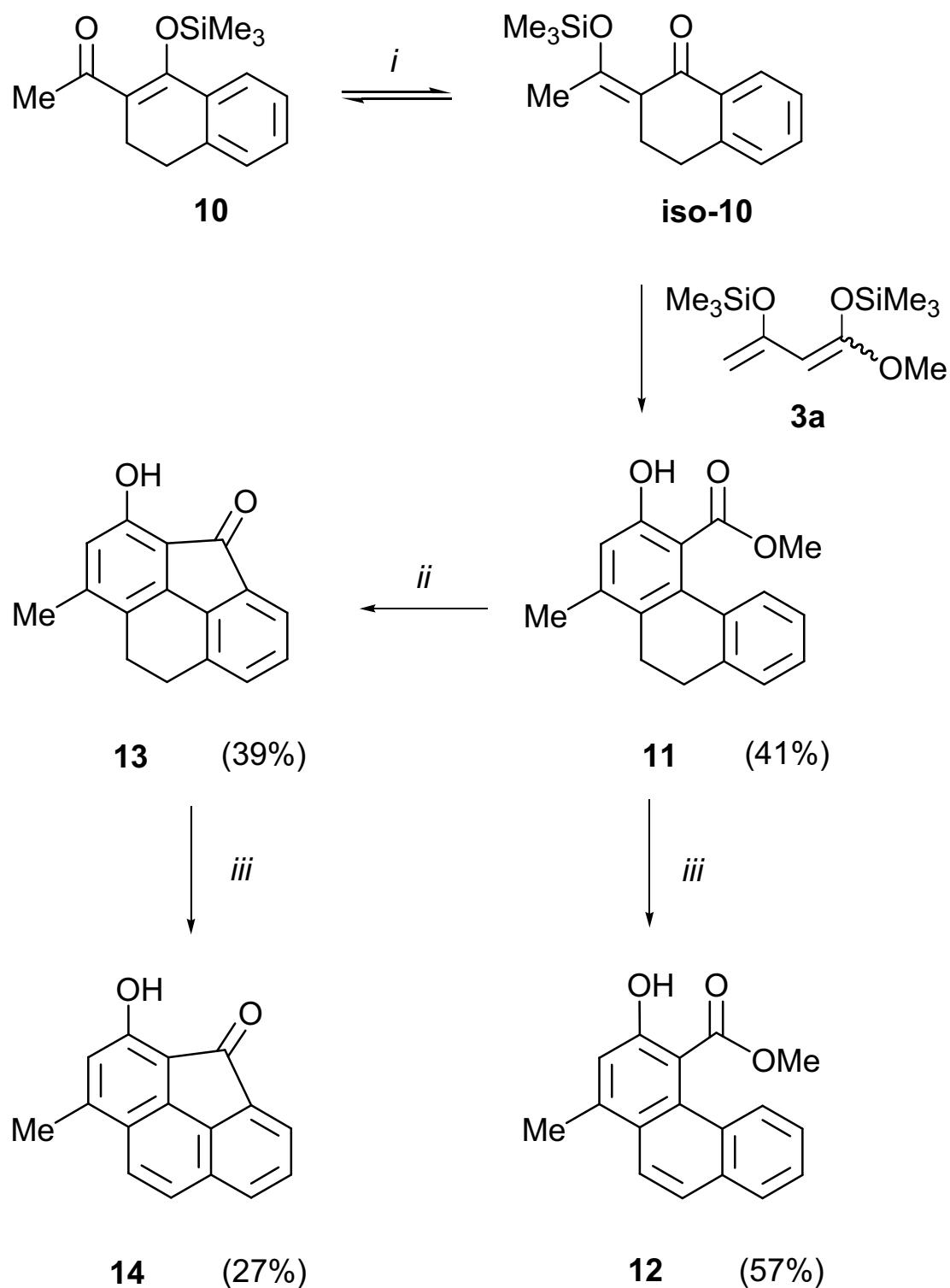
Zu den klassischen Darstellungsmöglichkeiten von Phenanthren gehören die PSCHORR-Synthese und die HAWORTH-Synthese<sup>[32]</sup>. Gegenwärtig werden Phenanthren und seine Analoga bevorzugt photochemisch durch Deiodierung geeigneter Derivate und durch Dehydrocyclisierung hergestellt<sup>[5]</sup>. In der Literatur ist bislang nur wenig über die Synthese von Phenanthren- und Cyclopenta[def]phenanthren-Derivaten bekannt. Für die Darstellung von Cyclopenta[def]phenanthren-4-on ist eine Reaktion ausgehend von 4-Phenanthrencarboxylsäure in Gegenwart von Polyphosphorsäure publiziert worden<sup>[38]</sup>. Weiterhin wurde über eine erfolgreiche Oxidation von 4H-Cyclopenta[def]phenanthren mit *n*-BuLi und O<sub>2</sub> sowie mit einer 70%-igen wässrigen *t*-BuOOH-Lösung und CrO<sub>3</sub> nach der Methode von MUZART zu 4H-Cyclopenta[def]phenanthren-4-on berichtet<sup>[39]</sup>.

## 2.2.3 Synthese von Phenanthren und Cyclopenta[def]phenanthren

Grundlage für die Ergebnisse im folgenden Abschnitt bildeten die Arbeiten von CHAN et al.<sup>[2b]</sup>, in denen ausgehend von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetralon über eine [3+3]-Cyclokondensation erfolgreich Phenanthren-Derivate synthetisiert wurden.

Analog zu den bereits von Dr. VAN THI HONG NGUYEN publizierten Ergebnissen<sup>[35]</sup> wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Acetyl-1-tetralon unter den bekannten Standardbedingungen<sup>[2]</sup> 1-(1-Trimethylsilyloxy-3,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-ethanon (**10**) synthetisiert, welches in einem weiteren Schritt mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) zum gewünschten Dihydrophenanthren **11** umgesetzt wurde.

Die auftretende Regioselektivität kann durch die TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Isomerisierung von **10** zu *iso*-**10** erklärt werden. Die Oxidation von **11** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) ergab das Phenanthren **12**, während die Umsetzung von **11** mit konzentrierter Schwefelsäure die Verbindung **13** lieferte, welche anschließend mit DDQ zur Reaktion gebracht wurde, um das gewünschte Cyclopenta[def]phenanthren-4-on **14** zu erhalten (**Schema 3**)<sup>[40]</sup>.



**Schema 3:** Synthese von Phenanthren **12** und Cyclopenta[def]phenanthren-4-on **14**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.0 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h; *ii*,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (12 mL/mmol), 1 h; *iii*, DDQ (2.0 Äquivalente), 1,4-Dioxan, Rückfluss, 48 h

## **2.2.4 Zusammenfassung und Ausblick**

Methylenverbrückte polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe stehen im Verdacht, ein mutagenes und carcinogenes Potenzial zu besitzen. Auf Grund ihrer synthetisch schweren Zugänglichkeit ist aber bislang wenig über die chemischen und biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen bekannt<sup>[39a]</sup>.

Infolgedessen erscheint es sinnvoll, auf diesem Gebiet weitere Anstrengungen zu unternehmen. Mit Hilfe unserer Methode konnte das neuartige Cyclopenta[def]phenanthren-4-on erhalten werden. Weitere Aufgaben liegen in der Verbesserung der Ausbeute, der genaueren Untersuchung des synthetischen Potenzials dieser Reaktion und in der biologischen Testung dieser Verbindungen.

## **2.3 Synthese von Phthalsäure- und Isophthalsäureestern durch [3+3]-Cyclokondensation von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten**

Die außergewöhnlichen synthetischen Möglichkeiten, welche die formale [3+3]-Cyclisierung bietet, sollen im 3. Kapitel erneut unter Beweis gestellt werden. Ziel ist es, regioselektiv Phthalsäure- und Isophthalsäureester zu produzieren.

### **2.3.1 Eigenschaften und Verwendung von Phthalsäureestern**

Phthalsäureester zeichnen sich durch ein breites Anwendungsspektrum aus. So finden sie Einsatz als Schmiermittel, Lösungsmittel oder Carrier in technischen Prozessen, als Textilhilfsmittel und als Entschäumer in der Papierherstellung. Darüber hinaus werden Phthalsäureester als Wirkstoff in Insekten-Repellants und in der Kosmetikindustrie wie z.B. in Nagellacken und Haarsprays eingesetzt<sup>[5]</sup>.

Eine besondere Bedeutung fällt den Phthalsäureestern höherer Alkohole zu. Sie dienen als Weichmacher für Kunststoffe, vor allem für Polyvinylchlorid. Die entsprechenden Ester mehrwertiger Alkohole stellen wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung von Lackrohstoffen (Alkydharze) dar<sup>[5],[41]</sup>.

Weiterhin fungieren Phthalsäureester als Building Blocks in der organischen Synthese und sind in zahlreichen pharmakologisch relevanten Verbindungen zugegen<sup>[42],[43]</sup>.

### **2.3.2 Literaturbekannte Reaktionen**

Die Darstellung von Phthalsäureestern erfolgt vorwiegend durch Oxidation an Aromaten, wobei diese Reaktionen meist nur eine geringe Regioselektivität aufweisen<sup>[42],[43]</sup>.

CHAN et al. ist es gelungen, einen Syntheseweg zu finden, mit dessen Hilfe Salicylate regioselektiv aus 1,3-Bis(silylenolethern) gewonnen werden können<sup>[2]</sup>. Diese Methode wurde im Arbeitskreis LANGER erfolgreich für weitere [3+3]-Cyclo kondensationen angewendet. Beispielsweise konnte Dr. RÜDIGER DEDE auf diesem Wege Acetophenone, ausgehend von 2-Acetyl-1-(silyloxy)buten-1-en-3on, synthetisieren<sup>[44]</sup>.

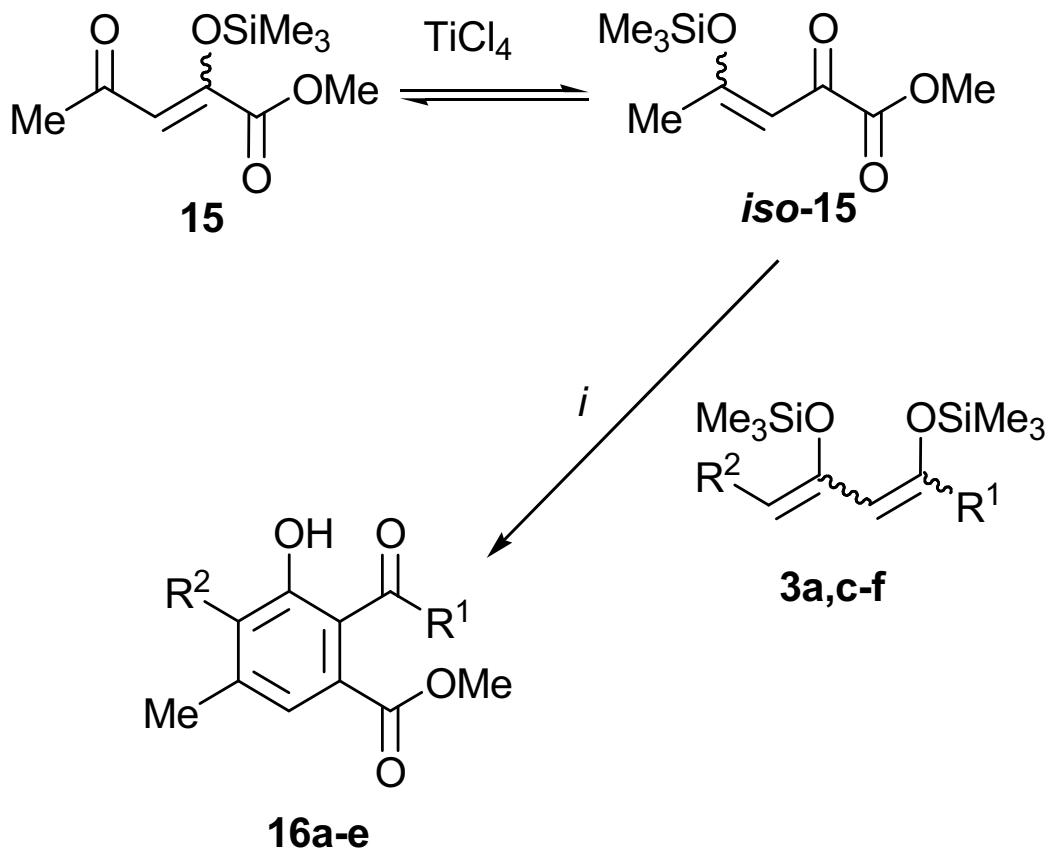
In Zusammenarbeit mit Dipl. Chem. MATHIAS LUBBE wurde diese Methode benutzt, um funktionalisierte 3-Hydroxy-5-methyl-phthalsäureester **16a-c** und 3-Hydroxy-2-acylbenzoate **16d,e** sowie 4-Hydroxy-2,6-dimethyl-isophthalsäureester **18a-d** und 4-Hydroxy-3-acylbenzoate **18e,f** mit exzellenter Regioselektivität zu erhalten. Es wurden diverse 1,3-Bis(silylenolether) mit 4-Oxo-2-trimethylsilyloxy-pent-2-ensäuremethylester (**15**) bzw. 2-Acetyl-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäureethylester (**17**) unter stöchiometrischem Zusatz von Titanetrachlorid zu den entsprechenden Produkten umgesetzt. Ein großer Vorteil dieser Synthese besteht darin, dass hier Produkte erhalten werden, die auf klassischem Wege schwer zugänglich sind<sup>[45]</sup>.

### **2.3.3 Synthese der 3-Hydroxy-5-methyl-phthalsäureester und 3-Hydroxy-2-acylbenzoate**

Als Ausgangsstoff für die Bildung der Phthalsäureester fungierte das kommerziell erhältliche Methyl-acetopyruvat, welches nach der Standardmethode von CHAN<sup>[2]</sup> mit Triethylamin und Chlortrimethylsilan zum 4-Oxo-2-trimethylsilyloxy-pent-2-ensäuremethylester (**15**) umgesetzt wurde. In einem weiteren Schritt konnte aus **15** erfolgreich mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) das gewünschte Produkt **16a** generiert werden.

### 2.3.3.1 Produktübersicht

Zur Untersuchung der präparativen Möglichkeiten dieser  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten [3+3]-Cyclo kondensation wurden von MATHIAS LUBBE im Rahmen seiner Diplomarbeit diverse 1,3-Bis(silylenolether) mit **15** umgesetzt (**Schema 4, Tabelle 2**).



**Schema 4:** Synthese der Phthalate und 2-Acylbenzoate **16a-e**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.0 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h<sup>[8]</sup>

**Tabelle 2:** Produkte und Ausbeuten

| <b>16</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | % (16) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------|----------------|---------------------|
| <b>a</b>  | OMe            | H              | 23                  |
| <b>b</b>  | OMe            | OMe            | 45 <sup>b</sup>     |
| <b>c</b>  | OEt            | Et             | 22 <sup>b</sup>     |
| <b>d</b>  | Me             | H              | 34 <sup>b</sup>     |
| <b>e</b>  | Ph             | H              | 41 <sup>b</sup>     |

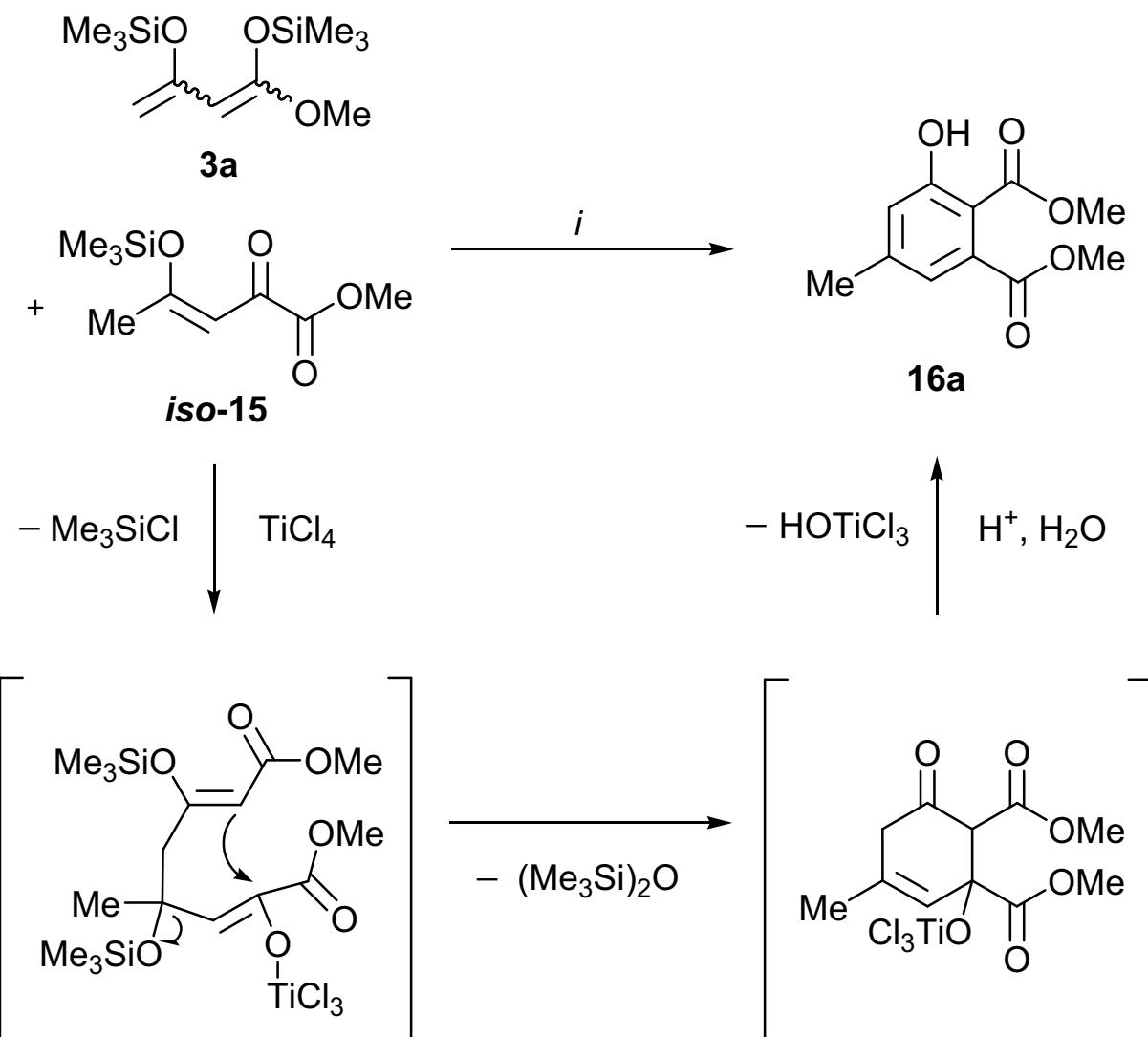
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

<sup>b</sup> Hergestellt von Dipl. Chem. MATHIAS LUBBE<sup>[45]</sup>

Ausgehend von der Reaktion von **15** mit den 1,3-Bis(silylenolethern) **3a,c,d** konnten die funktionalisierten Phthalate **16a-c** erhalten werden. Die 3-Hydroxy-2-acylbenzoate **16d,e** wurden durch die Umsetzung von **3e,f** mit **15** gewonnen<sup>[46]</sup>.

### 2.3.3.2 Reaktionsmechanismus

Die hohe Regioselektivität dieser Reaktion kann mit Hilfe der Beobachtungen von CHAN et al.<sup>[2]</sup> erklärt werden, wobei der eher unerwartete Verlauf der Regioselektivität von **16a-e** durch die TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Isomerisierung von **15** zu *iso*-**15** bedingt wird. Es erfolgt im ersten Schritt eine konjugierte Addition des reaktiveren, terminalen Kohlenstoffatoms von **3a** an *iso*-**15** (**Schema 5**), in deren Verlauf ein offenkettiges Intermediat entsteht. Dieses Zwischenprodukt cyclisiert durch einen weiteren Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms von **3a** an *iso*-**15** und aromatisiert anschließend<sup>[45]</sup>.



**Schema 5:** Mechanismus für die Synthese des Phthalsäureesters **16a**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.0 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h<sup>[8]</sup>

### 2.3.3.3 Strukturaufklärung

Es kann hervorgehoben werden, dass bei allen angeführten [3+3]-Cyclokondensationen die gleiche Regioselektivität zu verzeichnen ist, obwohl unterschiedliche Substituenteneigenschaften getestet wurden. Dieses Phänomen, welches durch die Lewis-Säure-katalysierte Isomerisierung von **15** zu **iso-15** verursacht wird, konnte mittels NOESY-Messungen bestätigt werden<sup>[45]</sup>.

Weiterhin kann angeführt werden, dass die Verbindungen **16a-e** intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der jeweiligen OH-Gruppe und der benachbarten Carbonylgruppe aufweisen. Deutliche Hinweise hierfür finden sich sowohl in den  $^1\text{H}$

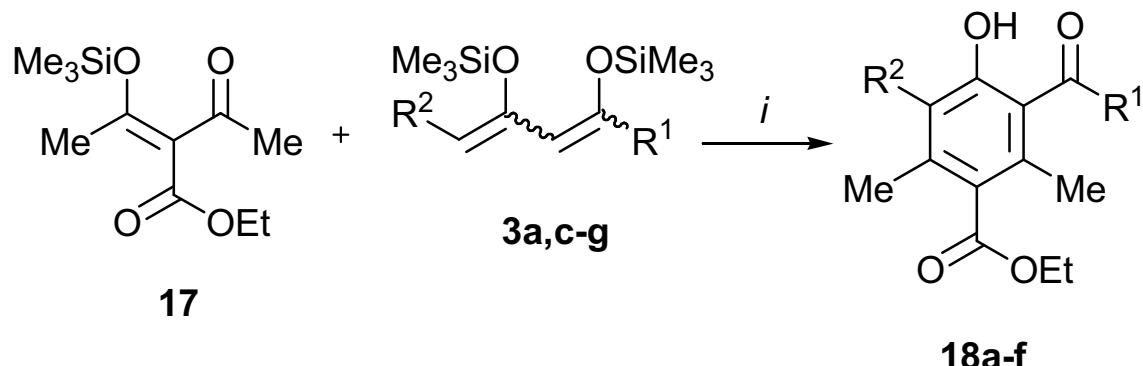
Spektren, hier liegen die OH-Signale zwischen 9.50 und 10.62 ppm, als auch in den IR-Spektren, wo die OH-Banden zwischen 3083 und 3410 cm<sup>-1</sup> liegen<sup>[45]</sup>.

### 2.3.4 Synthese der 4-Hydroxy-2,6-dimethyl-isophthalsäureester und 4-Hydroxy-3-acylbenzoate

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Acetyl-3-oxo-buttersäureethylester wurde unter den bekannten Standardbedingungen<sup>[2]</sup> 2-Acetyl-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäureethylester (**17**) synthetisiert, welcher in einem weiteren Schritt mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) zum gewünschten Isophthalat **18a** umgesetzt wurde.

#### 2.3.4.1 Produktübersicht

Das präparative Potenzial dieser TiCl<sub>4</sub>-vermittelten [3+3]-Cyclokondensation wurde von MATHIAS LUBBE im Rahmen seiner Diplomarbeit durch systematische Variation der Substituenten am 1,3-Bis(silylenolether) untersucht (**Schema 6, Tabelle 3**).



**Schema 6:** Synthese der Isophthalate und 3-Acylbenzoate **18a-f:** *i*, TiCl<sub>4</sub> (1.0 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 20 °C, 20 h

**Tabelle 3:** Produkte und Ausbeuten

| <b>18</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | % (18) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------|----------------|---------------------|
| <b>a</b>  | OMe            | H              | 30                  |
| <b>b</b>  | OMe            | OMe            | 65 <sup>b</sup>     |
| <b>c</b>  | OEt            | Me             | 48 <sup>b</sup>     |
| <b>d</b>  | OEt            | Et             | 50 <sup>b</sup>     |
| <b>e</b>  | Me             | H              | 40 <sup>b</sup>     |
| <b>f</b>  | Ph             | H              | 36 <sup>b</sup>     |

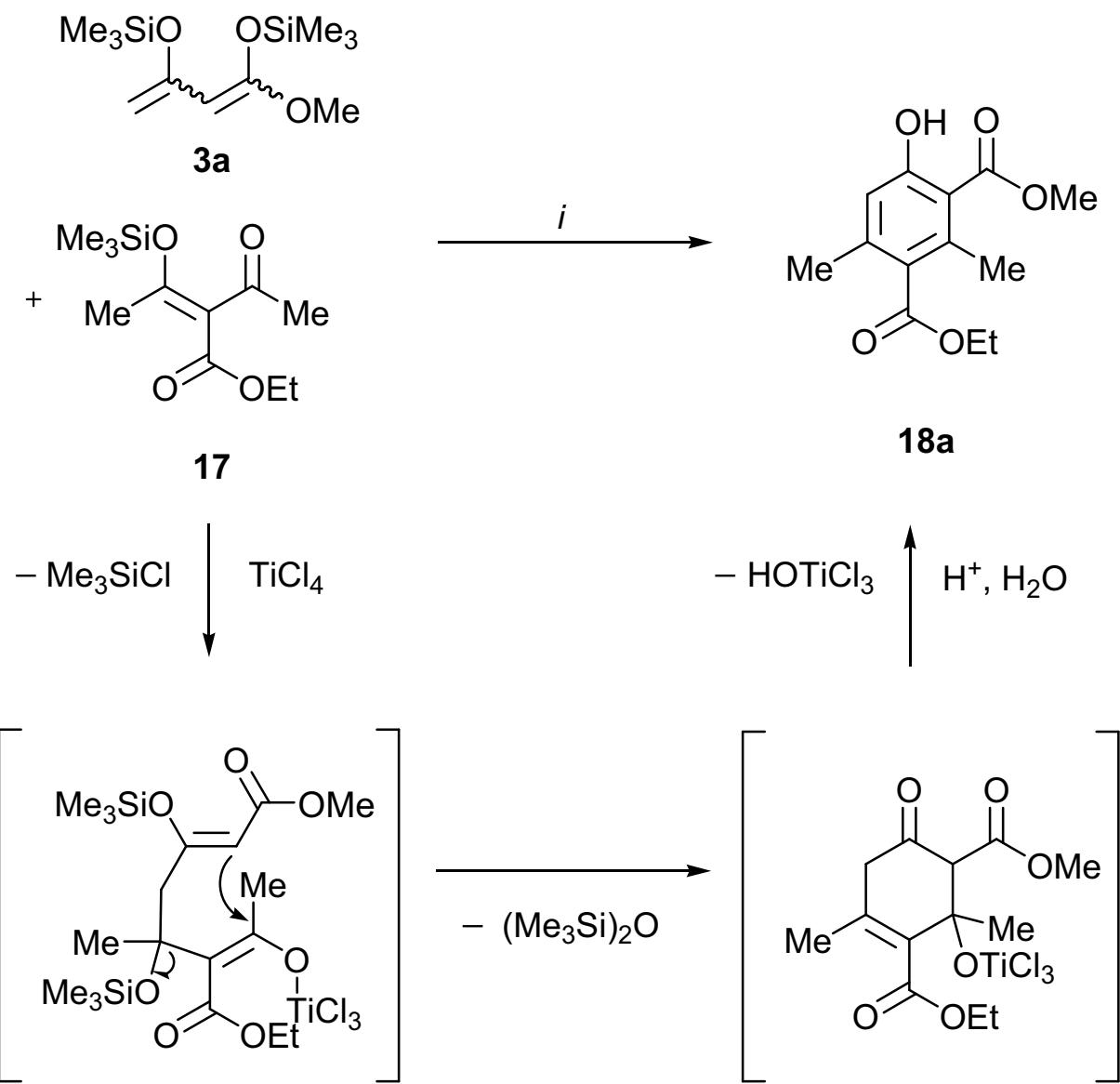
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

<sup>b</sup> Hergestellt von Dipl. Chem. MATHIAS LUBBE<sup>[45]</sup>

Die Umsetzung von **17** mit den 1,3-Bis(silylenolethern) **3a,c,d,g** ergab die entsprechenden Isophthalate **18a-d** in moderaten bis guten Ausbeuten. Ausgehend von den Verbindungen **3e** und **f** konnten die jeweiligen 4-Hydroxy-3-acylbenzoate **18e** und **f** erhalten werden<sup>[46]</sup>.

### 2.3.4.2 Reaktionsmechanismus

Im ersten Schritt erfolgt, ähnlich wie bei der Synthese der 3-Hydroxy-5-methylphthalsäureester und 3-Hydroxy-2-acylbenzoate, eine regioselektive, konjugierte Addition des terminalen Kohlenstoffatoms von **3a** an **17** (**Schema 7**). Es entsteht ein offenkettiges Intermediat, welches im zweiten Schritt cyclisiert und im Anschluß aromatisiert<sup>[45]</sup>.



**Schema 7:** Mechanismus für die Synthese des Isophthalates **18a**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.0 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h

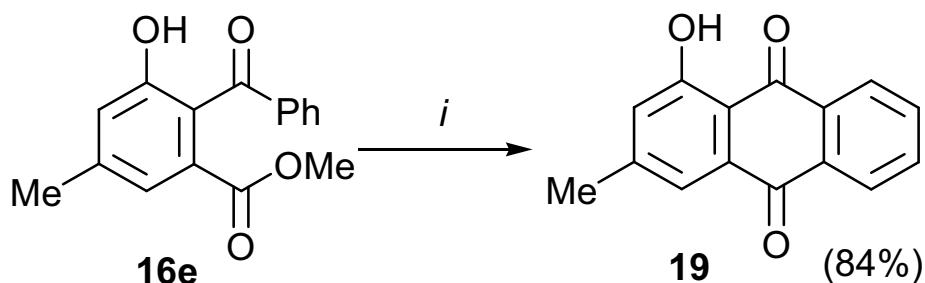
### 2.3.4.3 Strukturaufklärung

Anhand der Lage des Protonensignals der OH-Gruppe im Bereich von 11.23 bis 11.83 ppm in den Verbindungen **18a-e** kann auf das Vorhandensein von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der OH-Gruppe und der benachbarten Carbonylgruppe im Molekül geschlossen werden. Die entsprechenden IR-Spektren bestätigen diese Vermutung<sup>[45]</sup>. Eine Ausnahmestellung nimmt das Benzophenonderivat **18f** ein. Das entsprechende  $^1\text{H}$  NMR weist für das Signal der OH-Gruppe eine

Verschiebung von 8.66 ppm auf, was auf das Vorliegen einer freien OH-Gruppe schließen lässt<sup>[45]</sup>.

### 2.3.5 Folgechemie

Auf Grund der gesammelten Erfahrungen mit FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen (**Kapitel 1 und 2**) wurde in einem weiterführenden Experiment das Benzophenon **16e** zum entsprechenden Anthrachinon **19** (**Schema 8**) mit einer sehr guten Ausbeute von 84% umgesetzt.



**Schema 8:** Darstellung des Anthrachinons **19**: *i*, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(12 mL/mmol), 1 h

### 2.3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen funktionalisierte Phthalsäure- und Isophthalsäureester bzw. 2-Acyl- und 3-Acyl-benzoësäureester in moderaten bis guten Ausbeuten zugänglich sind. Die zum Teil nur moderaten Ausbeuten können unter anderem auf die Qualität der 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-one zurückgeführt werden, welche sich nicht vollständig von den eingesetzten Edukten isolieren ließen und somit nur in mäßiger Reinheit eingesetzt werden konnten. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer partiellen Zersetzung oder Hydrolyse der eingesetzten 1,3-Bis(silylenolether) während der Reaktion.

Wie interessant dieses Thema ist, wird durch die Ergebnisse einer weiteren im Arbeitskreis LANGER auf diesem Gebiet durchgeföhrten Arbeit verdeutlicht, in welcher sich Dr. IBRAR HUSSAIN aufbauend auf den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit ebenfalls der Synthese von Phthalsäure- und Isophthalsäureestern gewidmet hat und durch seinen Beitrag das synthetische Potenzial dieser Reaktion untermauern konnte.

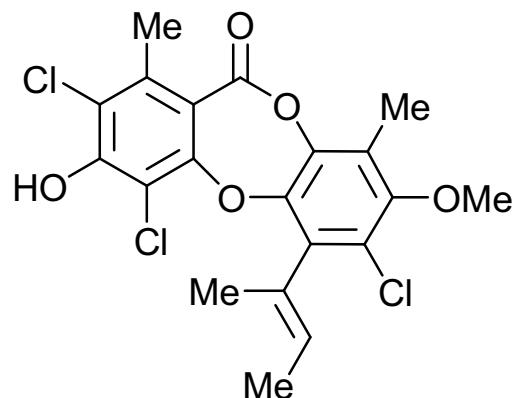
Basierend auf der dargestellten vielversprechenden Folgechemie mit konzentrierter Schwefelsäure zum Anthrachinon **19**, erscheint es erstrebenswert, weiter auf diesem Gebiet zu forschen. Beispielsweise könnte, ebenfalls in Anlehnung an die positiven Erfahrungen aus dem Fluorenon-Projekt, eine weiterführende Umsetzung der Phthalsäure- und Isophthalsäureester zu den entsprechenden Triflaten erfolgen, welche interessante Ausgangsverbindungen für SUZUKI- Kupplungs- Reaktionen bieten würden.

## 2.4 Synthese von funktionalisierten Chlorarenen

Im folgenden Abschnitt soll die Darstellung funktionalisierter Chlorarene präsentiert werden. Diese Verbindungsklasse ist durch eine hohe pharmazeutische Signifikanz gekennzeichnet<sup>[5]</sup> und beinhaltet wichtige Bausteine für Übergangsmetall-katalysierte Kreuz-Kupplungsreaktionen<sup>[47]</sup>.

### 2.4.1 Eigenschaften und Verwendung

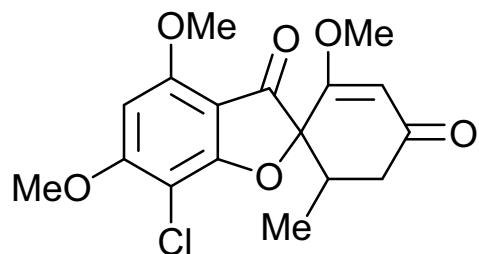
Chlorsubstiuierte Salicylate sind Bestandteil einer Reihe von pharmakologisch relevanten Naturstoffen, wie zum Beispiel des Pilz-Depsiodons Nidulin (**IX**) (Abb. 5)<sup>[48]</sup>.



Nidulin **IX**

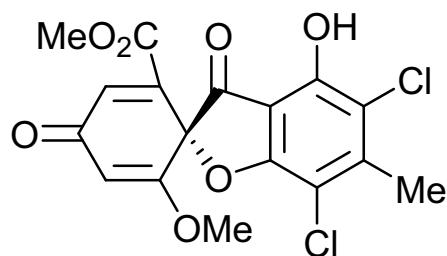
**Abb. 5:** Nidulin

Das aus *Penicillium raistrickii* gewonnene Griseofulvin (**X**) (Abb. 6) verfügt über insektizide Eigenschaften vor allem gegenüber dem Baumwollkapselbohrer (*Helicoverpa zea*)<sup>[49]</sup>.

Griseofulvin **X****Abb. 6:** Griseofulvin

Weiterhin verfügt Griseofulvin über antimykotische und cytotoxische Aktivitäten<sup>[50]</sup>.

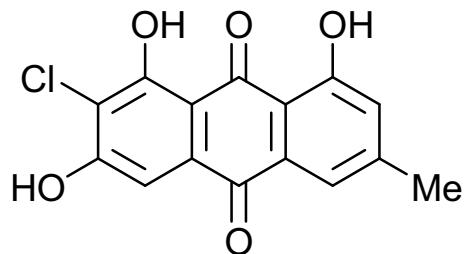
Antimykotisch und antibiotisch wirkt auch das aus *Aspergillus terreus* isolierbare (+)-Geodin (**XI**) (**Abb. 7**).

(+)-Geodin **XI****Abb. 7:** (+)-Geodin

Dieses Polyketid-abgeleitete sekundäre Antrachinon scheint für die Behandlung von atherosklerotisch cardiovaskulären Erkrankungen geeignet zu sein<sup>[51]</sup>.

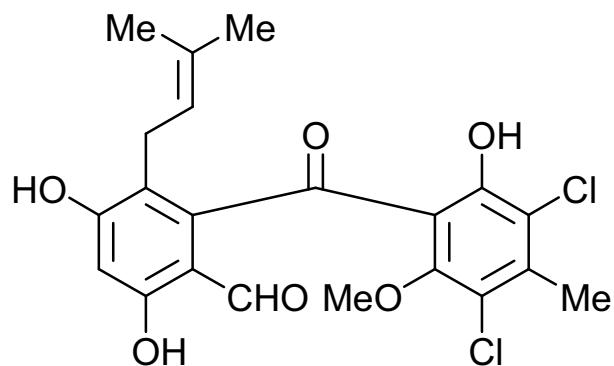
Chlorierte Biphenylether sind weit verbreitet in Flechten und marinen Schwämmen. Relativ selten treten sie in Pilzen auf. Ihre Biosynthese geht vom Anthrachinon Emodin aus<sup>[52]</sup>.

Die Flechte *Nephroma laevigatum*, welche in den Küstengebieten von Europa, Canada und den USA anzutreffen ist, beinhaltet beispielsweise 7-Chloremodin (**XII**) (**Abb. 8**) und 7-Chlor-1-*O*-methylemodin, welche eine hohe inhibitorische Aktivität gegenüber dem Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV-1) aufweisen<sup>[53]</sup>.

7-Chloremodin **XII****Abb. 8:** 7-Chloremodin

3-Chlorsalicylate und verwandte Verbindungen sind außerdem in natürlichen Chromonen<sup>[54]</sup>, Falconensin B<sup>[55]</sup> und in 7-Chlor-8-hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on<sup>[56]</sup>, aber auch in einfachen Arenen, Acetophenonen (Longissiminon B), Biarylethern (Methyl chlorasterrat) und Benzophenonen (Chlorisosulochrin)<sup>[57]</sup> gegenwärtig<sup>[58]</sup>.

Als ein neues chloriertes Benzophenon-Antibiotikum wurde Pestalon (**XIII**) (Abb. 9) entdeckt, welches von einem Pilz produziert wird, der an der Oberfläche der Braunalge *Rosenvingea sp.* wächst. Für die Bildung von Pestalon ist es notwendig, dass die Fermentation des Pilzes in Gegenwart eines unizellulären Marinebakteriums, Stamm CNJ-328, erfolgt.

Pestalon **XIII****Abb. 9:** Pestalon

Pestalon zeichnet sich durch seine in vitro cytotoxische Aktivität aus, die an menschlichen Krebszelllinien erfolgreich getestet wurde. Außerdem wirkt es antibiotisch gegenüber dem

Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* und dem Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium*, was für einen Einsatz von Pestalon im Kampf gegen Infektionskrankheiten spricht<sup>[59]</sup>. Die Totalsynthese von Pestalon gelang 2004 IIJIMA<sup>[60]</sup>.

## 2.4.2 Literaturbekannte Reaktionen

Über die Darstellung von chlorsubstituierten Mono(silylenolethern) kann in der Literatur eine Vielzahl von Beiträgen gefunden werden<sup>[61]</sup>. Anders sieht es für die Synthese der entsprechenden 1,3-Bis(silylenolether) aus. BRASSARD berichtete 1979 über die erfolgreiche Darstellung von 2-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Chlormethylacetat<sup>[62]</sup>.

In dieser Veröffentlichung wurde auch erstmals und bislang einmalig über eine Reaktion von chlorsubstituierten 1,3-Bis(silylenolethern) berichtet, wobei 2-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien mit 2-Chlornaphthochinon in einer [4+2]-Cycloaddition zum chlorierten Anthrachinon umgesetzt wurde.

In unserem Arbeitskreis ist es Dr. VAN THI HONG NGUYEN vor ein paar Jahren gelungen, ausgehend von Ethylacetacetat durch Kettenverlängerung mit Brom- bzw. Iodchloralkanen die entsprechenden chlorsubstituierten  $\beta$ -Ketoester zu erhalten, welche nach den bereits bekannten Standardbedingungen<sup>[2]</sup> in weiteren Schritten zu den jeweiligen 1,3-Bis(silylenolethern) umgesetzt wurden<sup>[35],[63]</sup>.

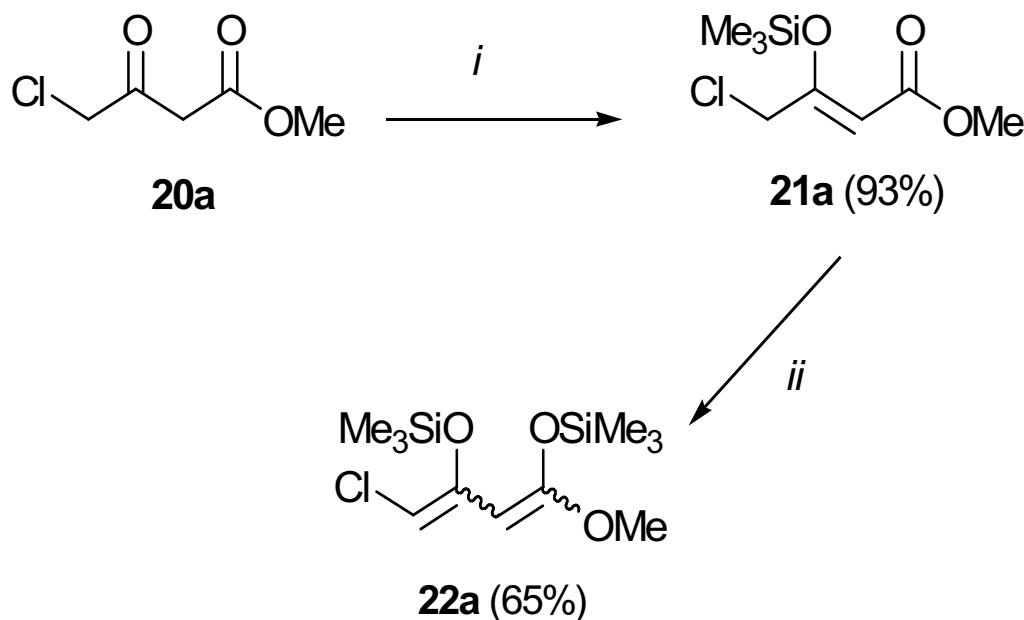
Die klassischen Synthesen von Chlorarenen, welche auf einer direkten Chlorierung basieren, weisen einige Schwachpunkte, wie zum Beispiel niedrige Ausbeuten, geringe Regioselektivität oder Mehrfachchlorierungen, auf<sup>[58]</sup>.

Daher wurde im Arbeitskreis LANGER nach einem neuen Zugang zu Chlorarenen gesucht. Das Fundament der vorliegenden Ergebnisse bildete das kommerziell erhältliche 4-Chlormethylacetacetat (**20a**), welches erstmals erfolgreich unter den bekannten Reaktionsbedingungen<sup>[2]</sup> zum gewünschten 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) umgesetzt werden konnte. Die besondere Relevanz von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen als Synthesebaustein konnte bereits durch einige formale [3+2]-, [3+3]-, [4+2]- und [4+3]-Cyclisierungen und verschiedene andere Transformationen im Arbeitskreis LANGER belegt werden<sup>[4],[58]</sup>.

Die im Folgenden präsentierten Reaktionen stellen eine regioselektive Methode dar, um eine Vielzahl von substituierten Chlorverbindungen zu erhalten, welche auf anderem Wege kaum zugänglich sind<sup>[58]</sup>.

### 2.4.3 Darstellung von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien

Mittels Silylierung des kommerziell erhältlichen 4-Chlormethylacetooacetats (**20a**) wird im ersten Schritt durch Umsetzung mit Triethylamin und Chlortrimethylsilan nach der Standardmethode von CHAN die entsprechende monosilylierte Verbindung **21a** erhalten. Im zweiten Schritt erfolgt eine Deprotonierung von **21a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und nach Zugabe von Chlortrimethylsilan die Bildung des gewünschten neuen 1,3-Bis(silylenolethers) **22a** (**Schema 9**)<sup>[2]</sup>. Es kann hervorgehoben werden, dass der Chlor-Substituent unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht abgespalten wird. Das erhaltene Dien **22a** ist relativ stabil und kann unter Argonatmosphäre bei -20 °C einige Wochen aufbewahrt werden<sup>[58]</sup>.



**Schema 9:** Synthese des Dien **22a**: *i*, 1) NEt<sub>3</sub> (1.3 Äquivalente); 2) Me<sub>3</sub>SiCl (1.5 Äquivalente), Benzol, 20 °C, 12 - 48 h; *ii*, 1) LDA (1.3 Äquivalente), THF, 0 °C, 2 h; 2) Me<sub>3</sub>SiCl (1.5 Äquivalente), -78 → 20 °C, 6 - 12 h

## 2.4.4 Synthesen mit 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien

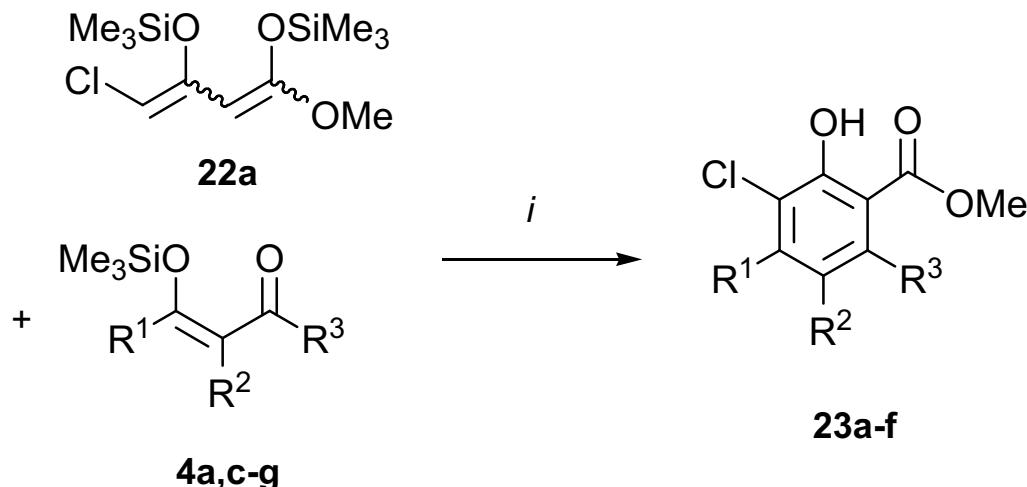
Das synthetische Potenzial des bislang unbekannten 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadiens (**22a**) wurde anhand einer großen Bandbreite von Reaktionen untersucht.

### 2.4.4.1 [3+3]-Cyclokondensation mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten

In einem ersten Versuch wurde 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) nach der Vorschrift von CHAN et al.<sup>[2]</sup> erfolgreich mit 3-Methyl-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**4a**) in Gegenwart von Titanpentachlorid zum gewünschten 3-Chlorsalicylsäureester **23a** umgesetzt (**Schema 10, Tabelle 4**).

#### 2.4.4.1.1 Produktübersicht

Zur Untersuchung der präparativen Möglichkeiten dieser  $\text{TiCl}_4$ -vermittelten [3+3]-Cyclokondensation wurden diverse 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-one **4a,c-g**, welche durch Silylierung der entsprechenden 1,3-Diketone gewonnen wurden, mit **22a** zur Reaktion gebracht (**Schema 10, Tabelle 4**). Die erhaltenen 3-Chlorsalicylate **23a-f** wurden in moderaten Ausbeuten erhalten. Während der Optimierung dieser Reaktion konnte festgestellt werden, dass die Reaktionen in hoch konzentrierten Lösungen die besten Ausbeuten lieferten<sup>[58]</sup>.



**Schema 10:** Synthese der Salicylate **23a-f**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.0 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –78 → 20 °C, 20 h

**Tabelle 4:** Produkte und Ausbeuten

| 23       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                     | %( <b>23</b> ) <sup>a</sup> |
|----------|----------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>a</b> | Me             | Me             | Me                                 | 38                          |
| <b>b</b> | Me             | H              | Me                                 | 36                          |
| <b>c</b> | Me             |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | 42 <sup>b</sup>             |
| <b>d</b> | Me             | Et             | Me                                 | 44                          |
| <b>e</b> | Et             | H              | Et                                 | 38                          |
| <b>f</b> | Me             | Cl             | Me                                 | 36                          |

<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

<sup>b</sup> Regioisomere (Verhältnis 1:1)

#### 2.4.4.2 [3+3]-Cyclokondensation mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan und 1,1,3,3-Tetraethoxypropanen

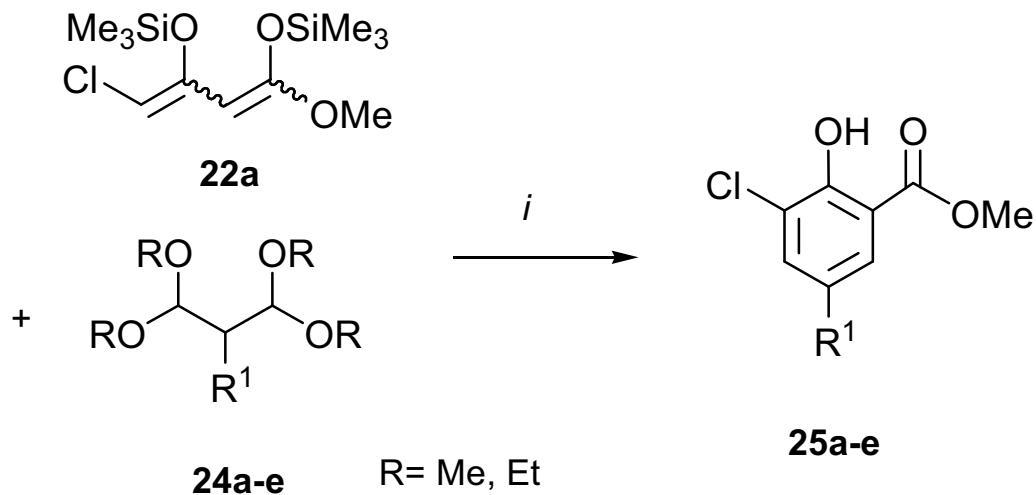
Über die Umsetzung von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan zum entsprechenden Salicylat wurde bereits von BROWNBRIDGE<sup>[28]</sup> und CHAN<sup>[2]</sup> berichtet. In den Arbeiten von MAMAT<sup>[64]</sup> und SHER<sup>[7]</sup> wurde diese Reaktion erweitert und ein möglicher Reaktionsmechanismus postuliert.

Diese Ergebnisse dienten als Vorlage für die Reaktion von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan (**24a**) zum erwarteten 3-Chlorsalicylat **25a** (**Schema 11**).

#### 2.4.4.2.1 Produktübersicht

Der Ausbau dieses Ergebnisses erfolgte durch die Umsetzung von **22a** mit diversen 1,1,3,3-Tetraethoxypropanen **24b–e** unter Bildung der entsprechenden 3-Chlorsalicylsäureester **25b–e** (**Schema 11, Tabelle 5**).

Die 1,1,3,3-Tetraethoxypropane **24b–e** wurden von Dipl.-Biochem. STEFAN BÜTTNER unter den bekannten Reaktionsbedingungen synthetisiert<sup>[65]</sup>.



**Schema 11:** Synthese der Salicylate **25a–e**: *i*, TiCl<sub>4</sub> (2.0 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → 20 °C, 20 h

**Tabelle 5:** Produkte und Ausbeuten

| <b>25</b> | R <sup>1</sup> | %( <b>25</b> ) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------|-----------------------------|
| <b>a</b>  | H              | 26                          |
| <b>b</b>  | Me             | 35                          |
| <b>c</b>  | <i>i</i> -Pr   | 36                          |
| <b>d</b>  | <i>n</i> -Pent | 52                          |
| <b>e</b>  | <i>n</i> -Hept | 29                          |

<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

#### 2.4.4.2.2 Optimierung der Reaktion

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte eine Variation der Lewis-Säure. Anhand der Ergebnisse in **Tabelle 6** konnte geschlussfolgert werden, dass TiCl<sub>4</sub> als Katalysator am besten geeignet ist.

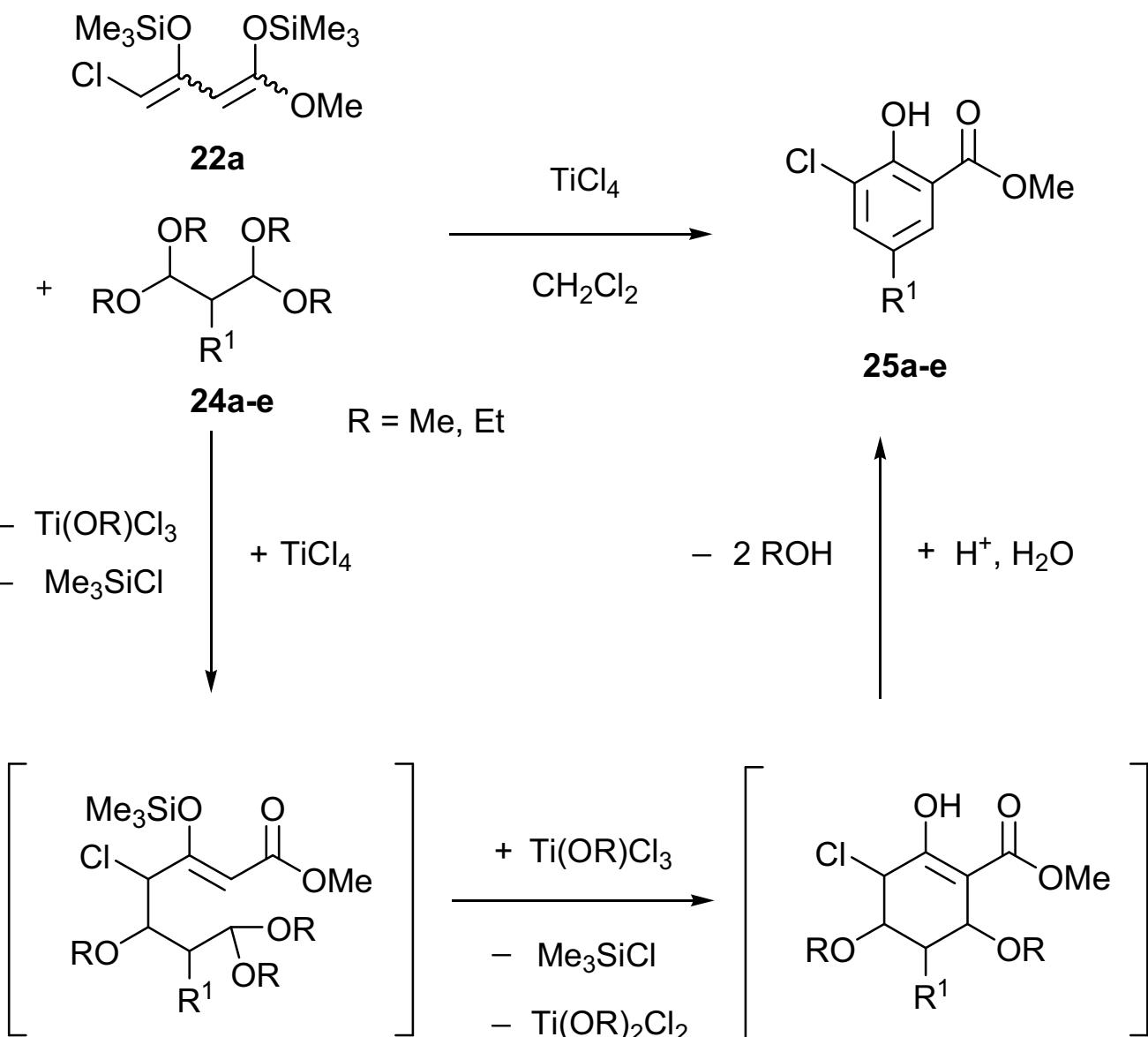
**Tabelle 6:** Produkte und Ausbeuten

| Eintrag   | Stöchiometrie       | %( <b>25a</b> ) <sup>a</sup> |
|---|---------------------|------------------------------|
| <b>22a / 24a / Me<sub>3</sub>SiOTf / TiCl<sub>4</sub></b> |                     |                              |
| 1   | 1.0 / 1.1 / 0.1 / 0 | 19                           |
| 2   | 1.0 / 1.1 / 0 / 1.0 | 25                           |
| 3   | 2.0 / 1.0 / 0 / 2.0 | 26                           |

<sup>a</sup> Ausbeute der isolierten Produkte

#### 2.4.4.2.3 Reaktionsmechanismus

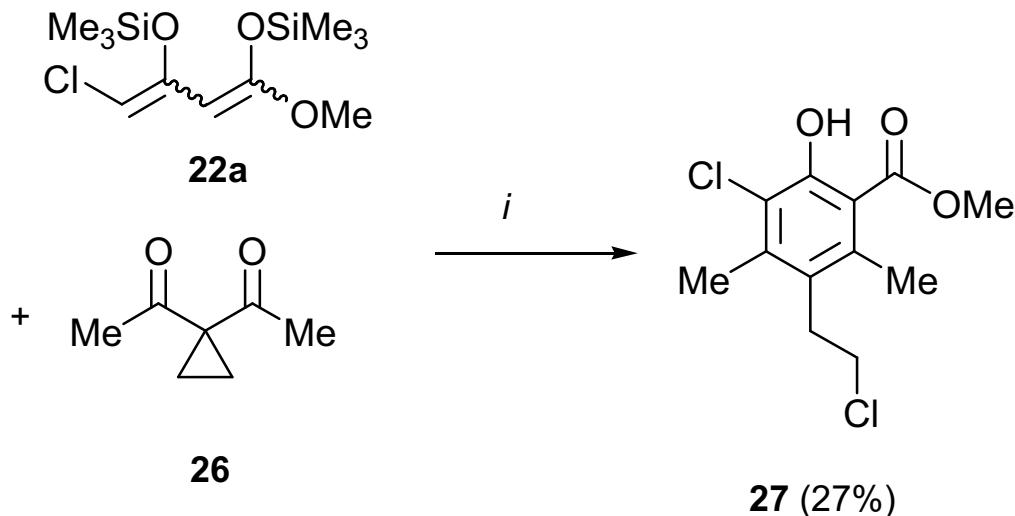
Anhand der Arbeiten von MAMAT et al. kann der in **Schema 12** gezeigte Mechanismus postuliert werden.



**Schema 12:** Mechanismus für die Bildung der Salicylate **25a-e**

#### 2.4.4.3 [3+3]-Cyclokondensation mit 1,1-Diacetylcyclopropan

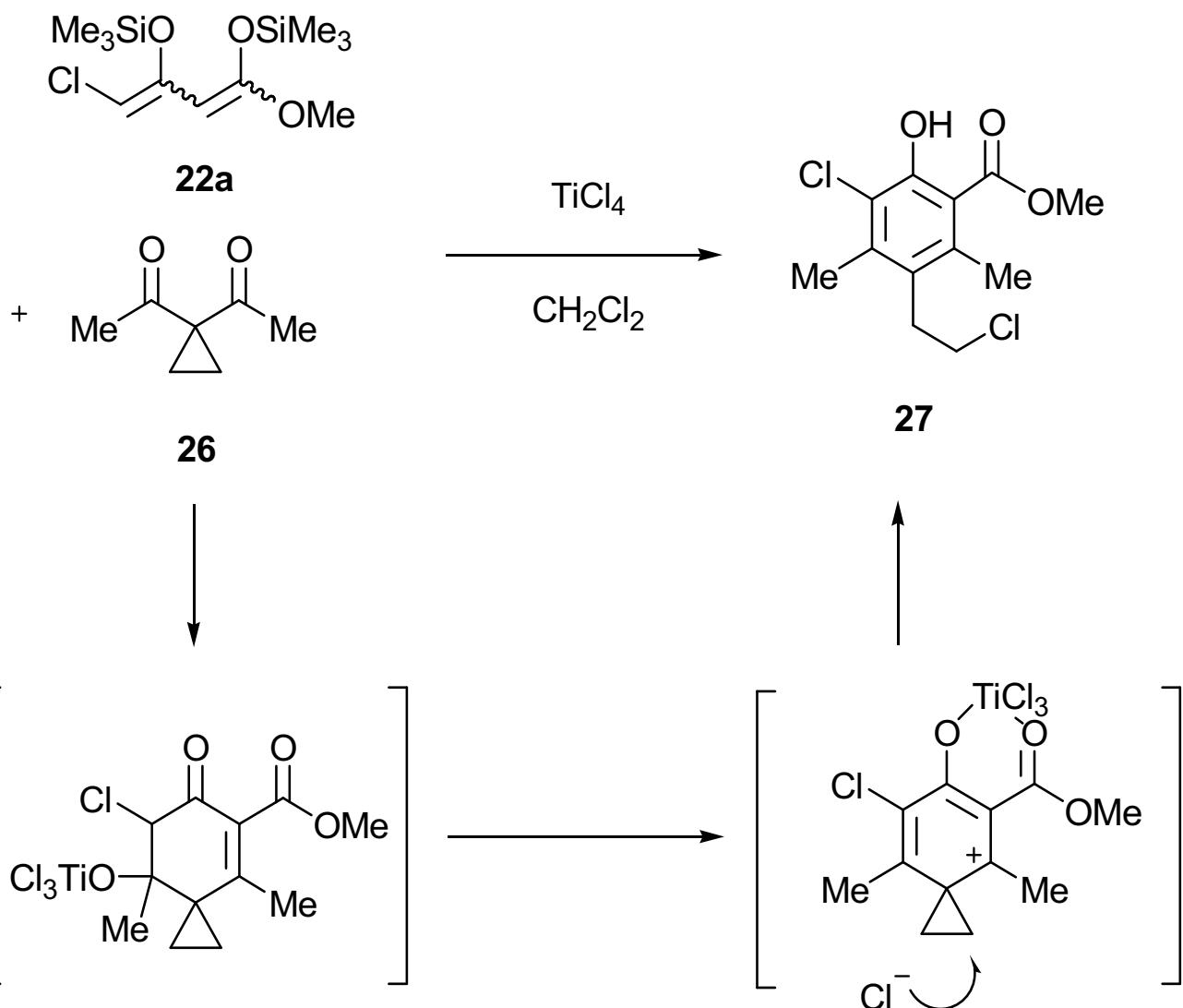
Basierend auf den Arbeiten von Dr. GOPAL BOSE<sup>[66]</sup> im Arbeitskreis LANGER wurde 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) mit 1,1-Diacetylcyclopropan (**26**) zur Reaktion gebracht, um 3-Chlor-5-(2-chlor-ethyl)-2-hydroxy-4,6-dimethylbenzoesäuremethylester (**27**) zu generieren (**Schema 13**). Diese **TiCl<sub>4</sub>**-vermittelte Reaktion bietet eine vielversprechende Möglichkeit, um funktionalisierte Salicylate mit halogenierter Seitenkette zu synthetisieren.



**Schema 13:** Synthese des Salicylsäureesters **27**: *i*,  $\text{TiCl}_4$  (1.8 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 20 h

#### 2.4.4.3.1 Reaktionsmechanismus

Abgeleitet von den Arbeiten von BOSE et al. kann der im **Schema 14** dargestellte Reaktionsmechanismus vermutet werden. Bei der Bildung von **27** handelt es sich um eine Domino-[3+3]-Cyclisierungs-Homo-MICHAEL-Reaktion<sup>[66b]</sup>.



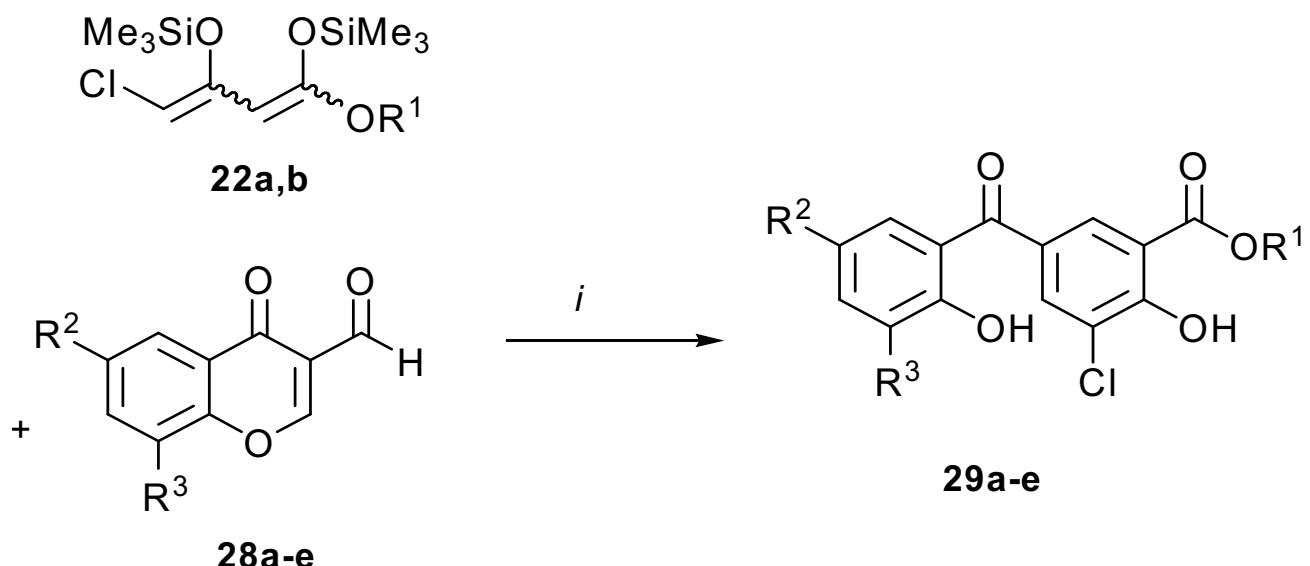
**Schema 14:** Mechanismus für die Synthese des Salicylsäureesters **27**

#### 2.4.4.4 Reaktion mit Formylchromonen

In einem weiterführenden Versuch wurde, ausgehend von den Arbeiten von Dr. BETTINA APPEL<sup>[67]</sup>, die Reaktion von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) mit 6-Chlor-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd (**28a**) untersucht (Schema 15, Tabelle 7). Das dabei erhaltene chlorierte 2,4'-Dihydroxybenzophenon **29a** wurde mit 33% in moderater Ausbeute erhalten<sup>[58]</sup>.

#### 2.4.4.4.1 Produktübersicht

Zur Ermittlung des präparativen Potenzials dieser  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ -katalysierten Reaktion wurden von VERENA WOLF im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums unterschiedlich substituierte Formylchromone mit **22a,b** zur Reaktion gebracht. Die dabei erzielten Produkte sind in **Tabelle 7** dargestellt.



**Schema 15:** Synthese von **29a-e**: *i*, 1) **28a-e** (1.0 Äquivalente),  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.3 Äquivalente), 20 °C, 10 min; 2) **22a,b** (1.3 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 → 20 °C, 12 h

**Tabelle 7:** Produkte und Ausbeuten

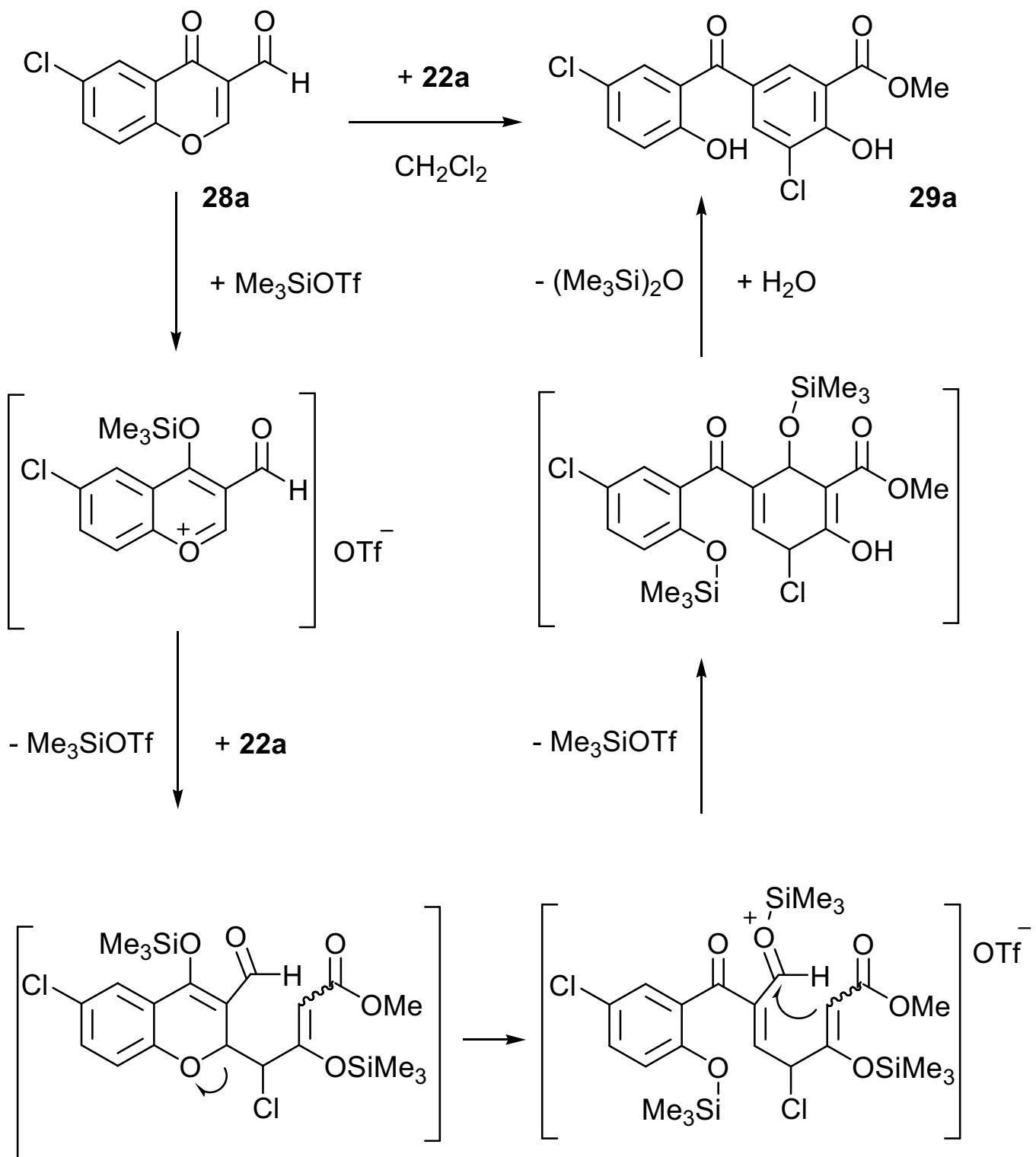
| <b>29</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | %( <b>29</b> ) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| <b>a</b>  | Me             | Cl             | H              | 33                          |
| <b>b</b>  | Et             | Br             | H              | 21 <sup>b</sup>             |
| <b>c</b>  | Et             | Br             | Br             | 75 <sup>b</sup>             |
| <b>d</b>  | Et             | H              | H              | 16 <sup>b</sup>             |
| <b>e</b>  | Et             | Et             | H              | 20 <sup>b</sup>             |

<sup>a</sup> Ausbeute der isolierten Produkte

<sup>b</sup> Hergestellt von VERENA WOLF

#### 2.4.4.2 Reaktionsmechanismus

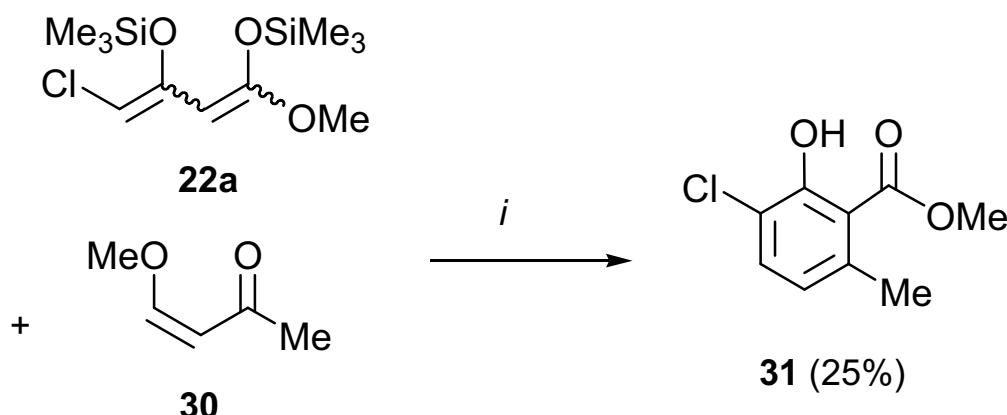
Die Produktbildung kann als eine Domino-MICHAEL-Retro-MICHAEL-MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion aufgefasst werden, welche im **Schema 16** detailliert dargestellt wird<sup>[58]</sup>. Als Orientierung für den Ablauf dieser Reaktion fungierten die Arbeiten von APPEL et al.<sup>[67]</sup>.



**Schema 16:** Mechanismus für die Synthese des Benzophenons **29a**

### 2.4.4.5 [3+3]-Cyclokondensation mit 1-Methoxybut-1-en-3-on

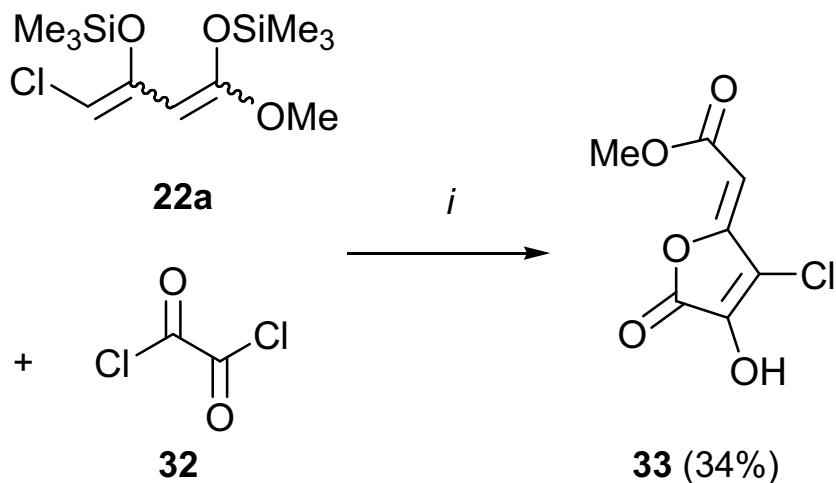
Auf der Suche nach neuen funktionellen Chlorarenen wurde 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) außerdem mit 1-Methoxybut-1-en-3-on (**30**) umgesetzt. Diese  $TiCl_4$ -vermittelte Cyclisierungsreaktion lieferte 3-Chlor-2-hydroxy-6-methylbenzoësäuremethylester (**31**) in Folge einer konjuguierten Addition des Kohlenstoffatoms C-4 von **22a** auf **30** und anschließender MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (**Schema 17**)<sup>[58]</sup>.



**Schema 17:** Synthese des Salicylsäureesters **31**: *i*,  $TiCl_4$  (1.0 Äquivalente),  $CH_2Cl_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ C$ , 20 h

### 2.4.4.6 Reaktion mit Oxalylchlorid

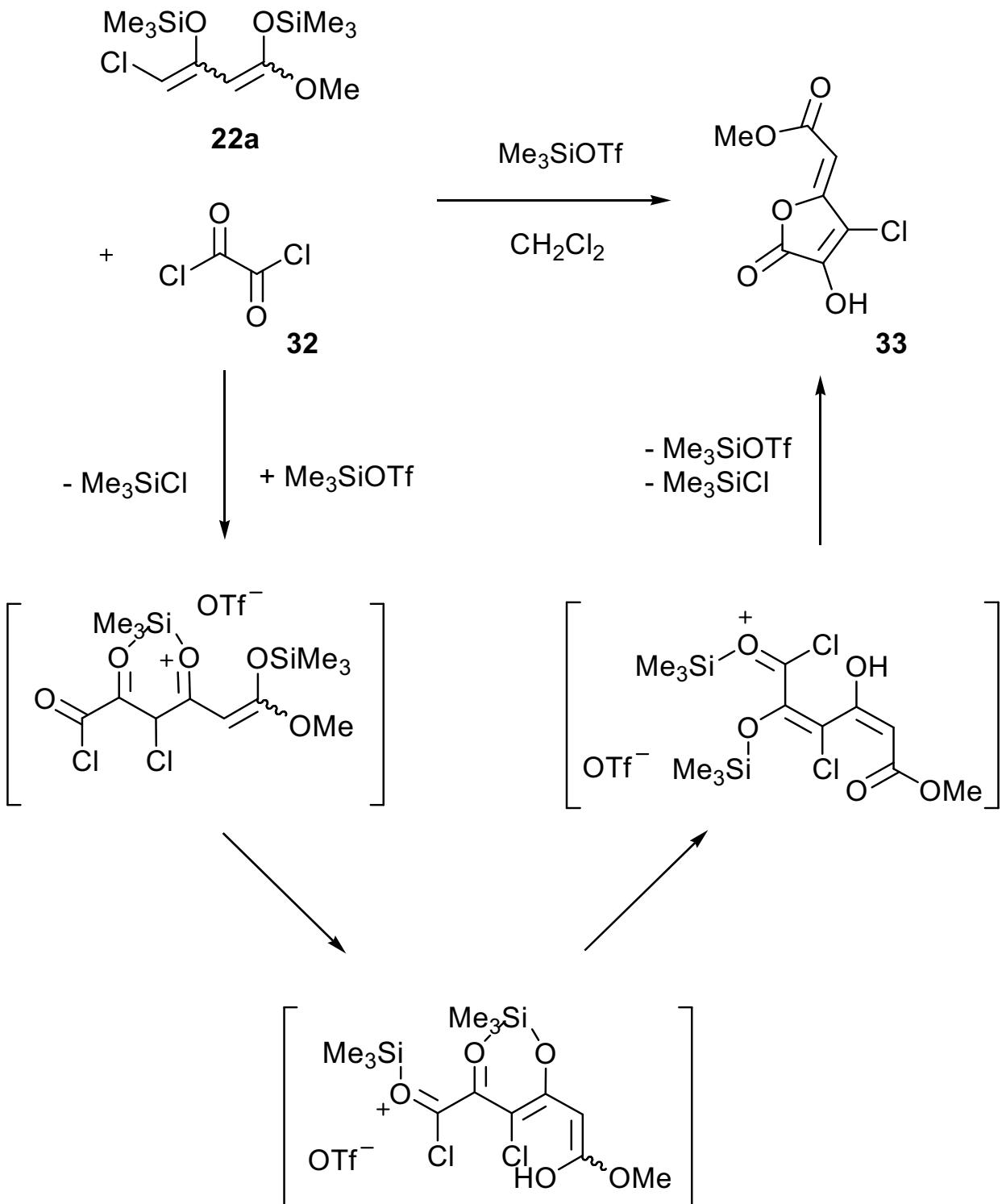
Abschließend wurde die Reaktivität von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) mit Oxalylchlorid (**32**) untersucht. Als Ergebnis dieser  $Me_3SiOTf$ -katalysierten Cyclisierung wurde das chlorierte  $\gamma$ -Alkylidenbutenolid **33** erhalten (**Schema 18**)<sup>[58]</sup>.



**Schema 18:** Synthese von 33: *i*, Me<sub>3</sub>SiOTf (0.3 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 20 °C, 20 h

#### **2.4.4.6.1 Reaktionsmechanismus**

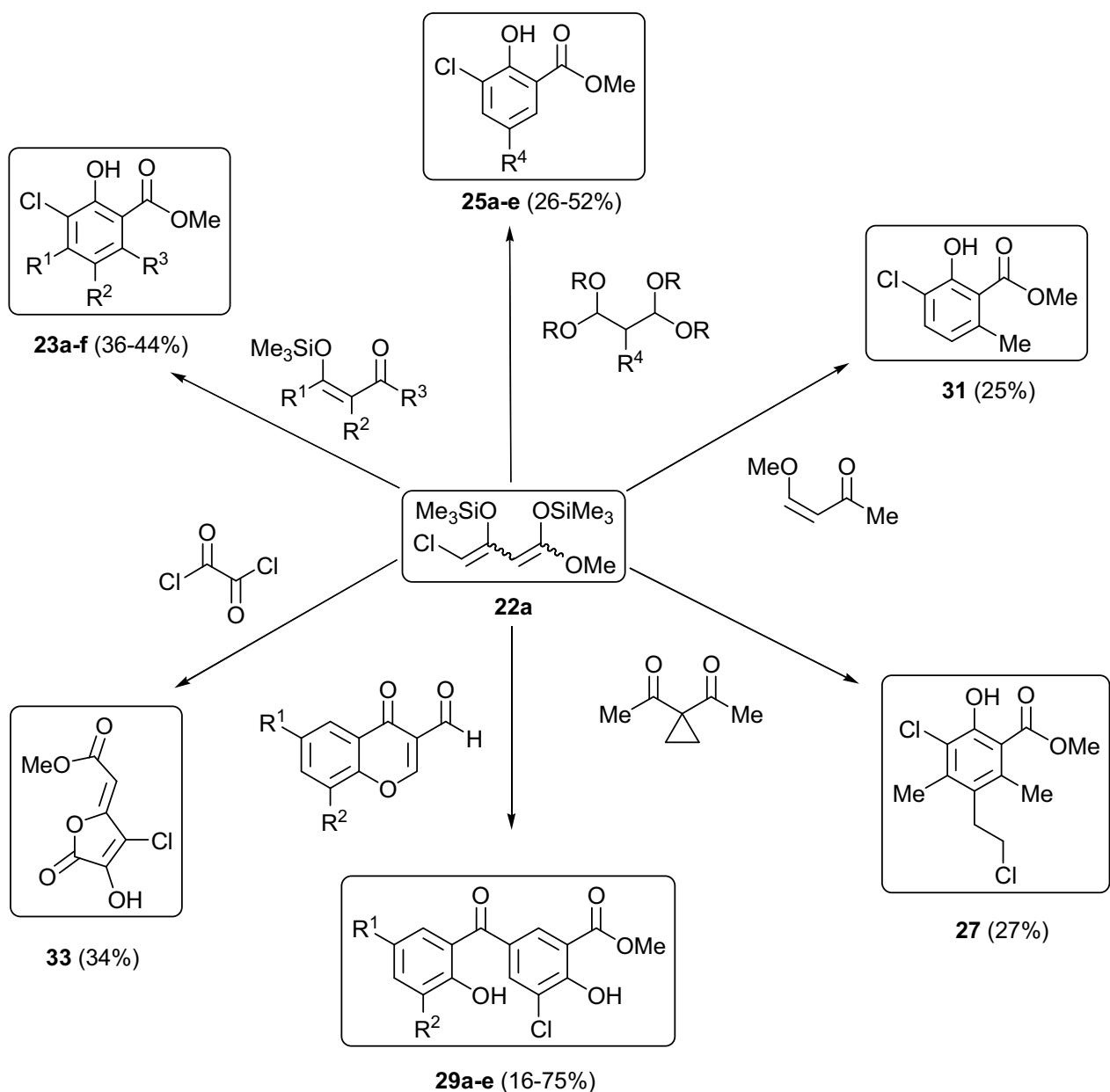
Eine Erklärung für die Bildung des Butenolids **33** liefert der Angriff des Kohlenstoffatoms C-4 von **22a** auf **32** und die unmittelbar folgende regioselektive Cyclisierung durch das benachbarte Sauerstoffatom des 1,3-Bis(silylenolethers) **22a** (**Schema 19**). Es wird vermutet, dass das Produkt eine hohe Z-Diastereoselektivität aufweist, was auf den sterischen Einfluß des Chloratoms zurückzuführen wäre<sup>[58]</sup>. Allerdings konnte die auftretende Regioselektivität bislang nicht eindeutig geklärt werden.

**Schema 19:** Mechanismus für die Synthese des Butenolids **33**

#### **2.4.4.7 Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es mit 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) gelungen ist, einen neuartigen chlorsubstituierten 1,3-Bis(silylenolether) darzustellen, welcher ausführlich auf sein synthetisches Potenzial überprüft werden konnte. Einen Überblick über die erfolgten Reaktionen liefert **Schema 20**. Basierend auf der Reaktion von **22a** mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten **4a,c-g** sowie mit 1,1,3,3-Tetraalkoxypropanen **24a-e**, konnte eine Vielzahl von chlorsubstituierten Salicylaten erhalten werden. Mit Hilfe der Reaktion von **22a** mit 1,1-Diacetylcylopropan (**26**) ist es gelungen, einen chlorierten Salicylsäureester mit halogenierter Seitenkette zu generieren. Weiterhin erfolgte die Umsetzung mit diversen Formylchromonen, welche die entsprechenden chlorierten Benzophenone lieferte. Dieses Projekt wird von VERENA WOLF ausgebaut und ist Gegenstand ihrer Diplomarbeit. Ein weiteres chlorsubstituiertes Salicylat ist bei der Umsetzung mit 1-Methoxybut-1-en-3-on (**30**) entstanden. Abschließend konnte 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien außerdem zum chlorierten Butenolid **33** umgesetzt werden.

Auf Grund dieser positiven Ergebnisse wurde die Synthese von 4-Fluor-ethylacetacetat angestrebt, was in Zusammenarbeit mit VERENA WOLF bereits erfolgreich realisiert werden konnte. Eine neue Herausforderung stellt nun die bislang unbekannte Synthese von 4-Fluor-1-ethoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien dar. Dieser interessante Synthesebaustein könnte Ausgangspunkt für diverse fluorierte Salicylate, Benzophenone oder Butenolide werden.



**Schema 20:** Überblick über alle Reaktionen mit 4-Chloro-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (22a)

## 2.5 Synthese von 4-Chlorphenolen

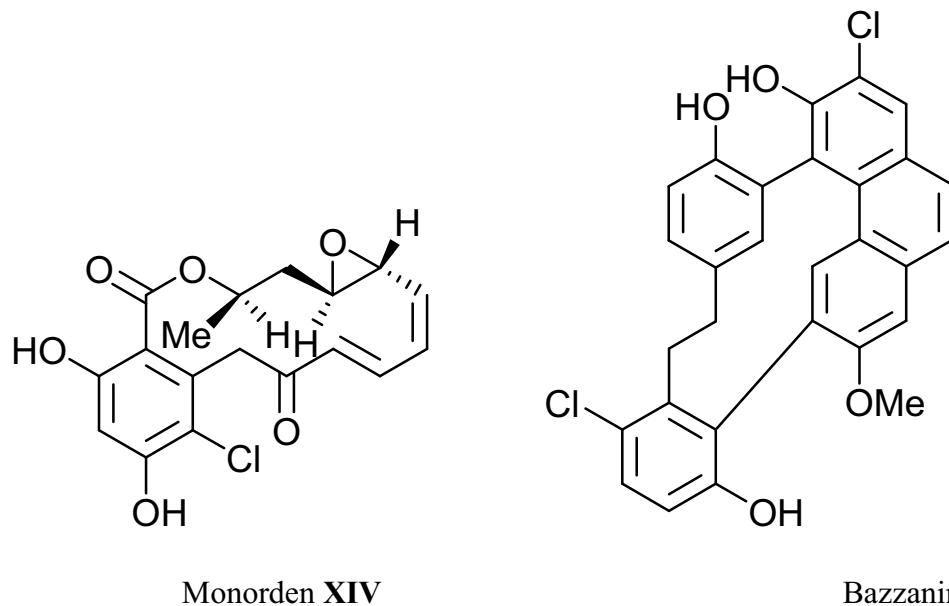
Angesichts der Tatsache, dass halogenierte Arene und Heteroarene in der Regel eine höhere pharmazeutische Aktivität aufweisen als ihre nicht-halogenierten Analoga<sup>[68],[69]</sup>, ist die Forschung auf diesem Gebiet von großem aktuellen Interesse. Es soll daher im folgenden Abschnitt in Anlehnung an die Arbeiten von Dr. ZAFAR AHMED<sup>[30]</sup> untersucht werden, ob auch längerkettige 1,3-Bis(silylenolether) für die Synthese von 4-Chlorphenolen geeignet sind.

### 2.5.1 Eigenschaften und Verwendung

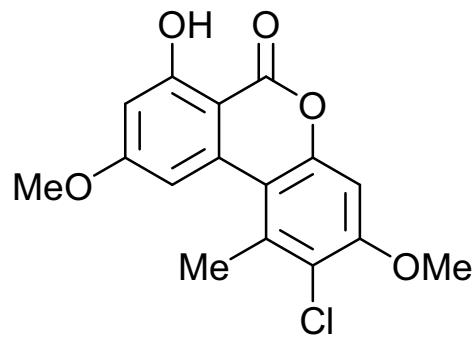
4-Chlorphenole sind in einer Reihe von pharmakologisch relevanten Naturstoffen enthalten. Hierzu zählen beispielsweise die Polyketidantibiotika<sup>[70]</sup>, wie die Tetracycline<sup>[71]</sup> und die Spirocyclen<sup>[72]</sup>, zu denen das bereits in **Kapitel 4** erwähnte Griseofulvin gehört.

Außerdem ist das Grundskelett der 4-Chlorphenole in verschiedenen biologisch relevanten Dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepin-11-onen<sup>[73]</sup>, Isochromanonen (Ochratoxin A)<sup>[74]</sup>, Terpenen (Ascofuranol, Ascochlorin)<sup>[75]</sup>, Oligosacchariden (Flambamycin)<sup>[76]</sup> und in Benzophenonen<sup>[77]</sup> präsent<sup>[78]</sup>.

Angeführt werden können an dieser Stelle zwei Macrocylen - zum einen das antimykotisch wirkende Monorden (**XIV**)<sup>[79]</sup> (auch Radicicol genannt) und zum anderen das aus dem Lebermoos *Bazzania trilobata* isolierbare Bazzanin K (**XV**) (**Abb. 10**)<sup>[80]</sup>.

**Abb. 10:** Monorden und Bazzanin K

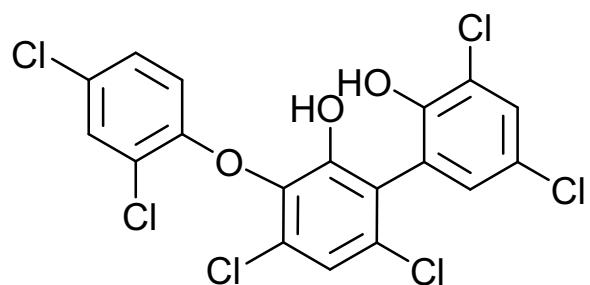
Hervorgehoben werden kann weiterhin das Dibenzo[*b,d*]pyran-6-on, Graphislacton G (**XVI**) (**Abb. 11**), welches aus dem endophytischen Pilz *Cephalosporium acremonium* IFB-E007 im Sternjasmin *Trachelospermum jasminoides* isoliert werden kann. Diese Verbindung ergab bereits positive Testresultate in der Antikrebsforschung<sup>[81]</sup>.

**Abb. 11:** Graphislacton G

Das 4-Chlorphenol-Motiv ist ebenfalls in Polycyclen wie 4-*O*-Methylarmillarin zu finden. Dieser Sesquiterpenarylester ist im Gemeinen Hallimasch *Armillaria mellea* zugegen und durch seine Aktivität gegenüber *Phytophthora cinnamomi* gekennzeichnet<sup>[82]</sup>.

Diese Phytophthora-Art ist für die Wurzelfäule bei Azaleen und Schäden an Rhododendron und verschiedenen Nadelbaumarten verantwortlich<sup>[83]</sup>.

Auf Grund seiner antibakteriellen, antimykotischen und molluscicidalen Eigenschaften ist das Biaryl Ambigol A (**XVII**) (**Abb. 12**) von besonderem Interesse. Außerdem inhibiert diese mehrfach chlorierte aromatische Verbindung die beiden Enzyme Cyclooxygenase und die HIV Reverse Transkriptase. Isoliert werden kann Ambigol A aus dem Cyanobakterium *Fischerella ambigua*<sup>[84]</sup>.



Ambigol A **XVII**

**Abb. 12:** Ambigol A

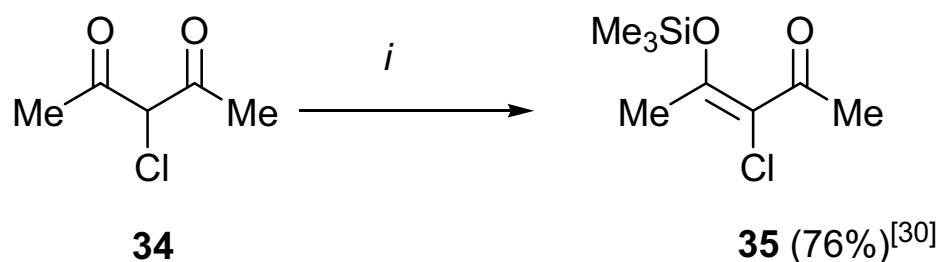
### 2.5.2 Literaturbekannte Reaktionen

Grundlage für unsere Synthesemethode lieferten die Arbeiten von CHAN et al.<sup>[2]</sup>, welche in unserem Arbeitskreis bereits erfolgreich für die Generierung von 4-Chlorphenolen eingesetzt wurden<sup>[30]</sup>. Durch die Verwendung von längerkettigen 1,3-Bis(silylenolethern) soll diese Arbeit fortgesetzt und ausgebaut werden.

Hervorzuheben ist, dass die erhaltenen chlorierten Arene bisher nicht auf anderem Wege zugänglich sind.

### **2.5.3 [3+3]-Cyclokondensation mit 3-Chlor-4-(silyloxy)pent-3-en-2-on**

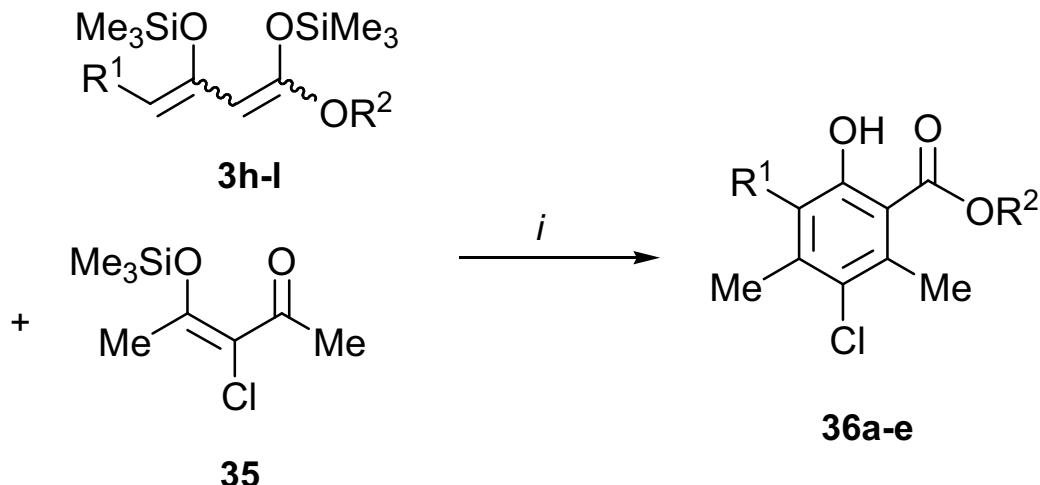
Als Grundbaustein für die kommenden Reaktionen fungierte 3-Chlor-4-(silyloxy)pent-3-en-2-on (**35**), welches nach der allgemeinen Vorschrift von CHAN<sup>[2]</sup> aus dem kommerziell erhältlichen 3-Chlor-pantan-2,4-dion (**34**) hergestellt wurde (**Schema 21**).



**Schema 21:** Synthese von Verbindung 35: *i*, 1) NEt<sub>3</sub> (1.3 Äquivalente); 2) Me<sub>3</sub>SiCl (1.5 Äquivalente), Benzol, 20 °C, 12 - 48 h

## **2.5.4 Produktübersicht**

Die eingesetzten 1,3-Bis(silylenolether) **3h-l** wurden ausgehend von den entsprechenden  $\beta$ -Ketoestern nach der bekannten Methode<sup>[2]</sup> hergestellt und anschließend mit 3-Chlor-4-(silyloxy)pent-3-en-2-on (**35**) zur Reaktion gebracht. Diese  $TiCl_4$ -vermittelte formale [3+3]-Cyclisierung lieferte die gewünschten 4-Chlorphenole **36a-e** in moderaten bis guten Ausbeuten (**Schema 22, Tabelle 8**).



**Schema 22:** Synthese der Salicylate **36a-e**: *i*, TiCl<sub>4</sub> (1.0 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 → 20 °C, 20 h

**Tabelle 8:** Produkte und Ausbeuten

| <b>36</b> | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup>                      | %( <b>36</b> ) <sup>a</sup> |
|-----------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| <b>a</b>  | OMe                                | Me                                  | 67                          |
| <b>b</b>  | <i>n</i> -Bu                       | Me                                  | 53                          |
| <b>c</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph | Me                                  | 36                          |
| <b>d</b>  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Cl | Me                                  | 26                          |
| <b>e</b>  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe | 35                          |

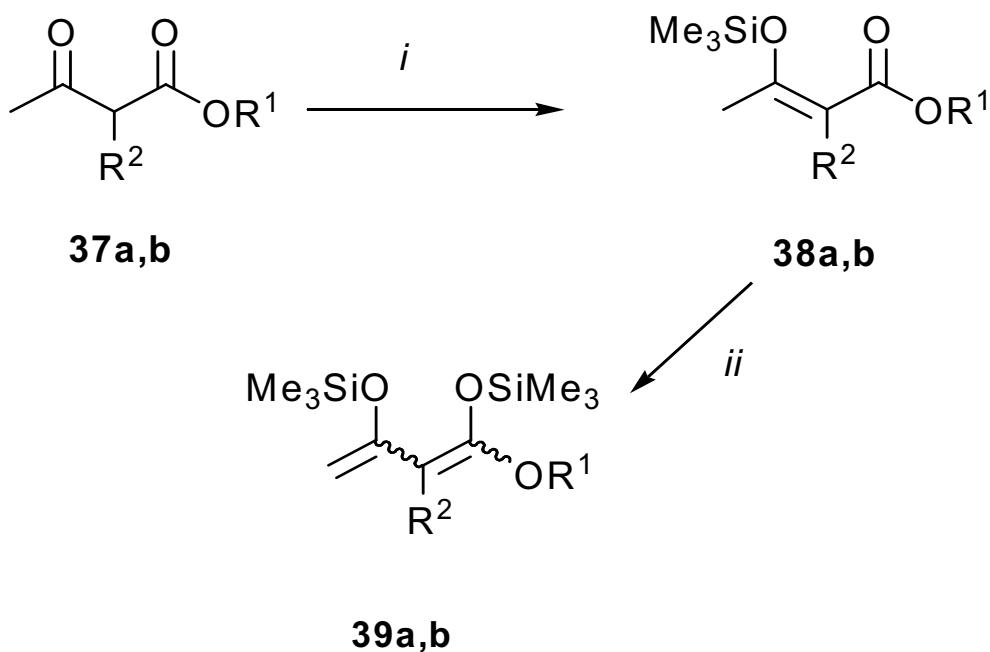
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

### 2.5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das hervorragende synthetische Potenzial von 3-Chlor-4-(silyloxy)pent-3-en-2-on (**35**) konnte in Analogie zu den Arbeiten von Dr. ZAFAR AHMED weiter untermauert werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass auch längerkettige 1,3-Bis(silylenolether) für die Synthese von 4-Chlorphenolen geeignet sind.

## 2.6 Synthese von halogenierten Butenoliden

Für den vorliegenden Abschnitt wurden zunächst ausgehend von Methyl-2-chloracetoacetat **37a** und Ethyl-2-fluoracetoacetat **37b**, welche kommerziell erhältlich sind, die entsprechenden 1,3-Bis(silylenolether) **39a,b** nach der Standardmethode von CHAN<sup>[2]</sup> hergestellt (**Schema 23, Tabelle 9**)<sup>[68],[85]</sup>.



**Schema 23:** Synthese der Diene **39a,b**: *i*, 1)  $\text{NEt}_3$  (1.3 Äquivalente); 2)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.5 Äquivalente), Benzol,  $20^\circ\text{C}$ , 12 - 48 h; *ii*, 1) LDA (1.3 Äquivalente), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; 2)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.5 Äquivalente),  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 6 - 12 h

**Tabelle 9:** Produkte und Ausbeuten

| <b>38, 39</b> | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$ | % (38) <sup>a</sup> | % (39) <sup>a</sup> |
|---------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| <b>a</b>      | Me           | Cl           | 69                  | 82                  |
| <b>b</b>      | Et           | F            | 81                  | 94                  |

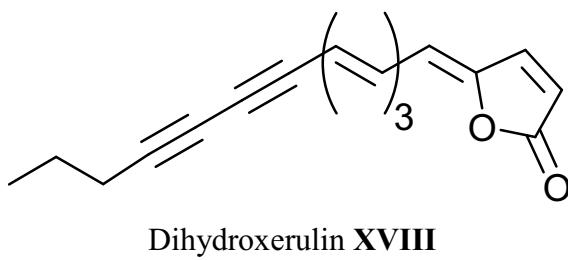
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

Im **Kapitel 4** wurde bereits über die erfolgreiche Umsetzung von 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) mit Oxalylchlorid (**32**) berichtet. Ausgehend von diesem

Ansatz sollen im Folgenden die präparativen Möglichkeiten von 2-Chlor- und 2-Fluor-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit Oxalylchlorid untersucht werden.

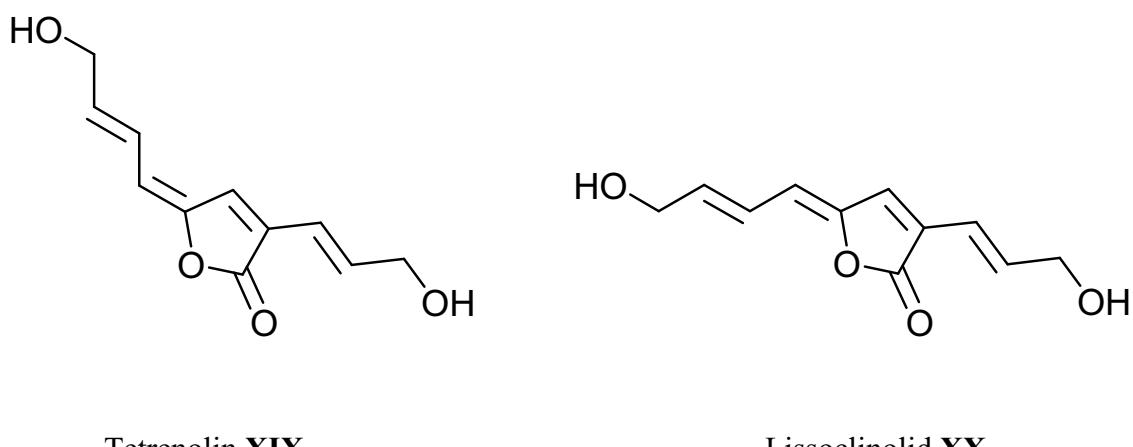
## 2.6.1 Eigenschaften und Verwendung von $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden

Die Gruppe der  $\gamma$ -Alkylidenbutenolate ist von großem pharmazeutischen und biologischen Interesse und in einer Vielzahl von relevanten Naturstoffen zugegen. Als Beispiel kann das Dihydroxerulin (**XVIII**) (Abb. 13) angeführt werden, welches aus dem schwarzhaarigen Wurzelrübling *Xerula melanotricha* isoliert werden kann<sup>[86]</sup>. Es handelt sich hierbei wie bei Xerulin<sup>[87]</sup> um einen nichttoxischen Inhibitor in der Cholesterin-Biosynthese<sup>[88],[89]</sup>.



**Abb. 13:** Dihydroxerulin

Die Totalsynthese von Dihydroxerulin gelang 1998 SIEGEL und BRÜCKNER<sup>[86]</sup>. Cytotoxische Aktivitäten weisen Goniobutenolid A und B sowie Nostoclide auf<sup>[87]</sup>. Inwieweit die Konfiguration der  $C=C_{\gamma}$ -Bindung für die biologische Aktivität der Butenolate verantwortlich ist, konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden<sup>[90]</sup>. Aber die Signifikanz dieser Problemstellung wird am Beispiel der E-Z-Isomere Tetrenolin (**XIX**) und Lissoclinolid (**XX**) deutlich. Tetrenolin zeigt antibiotische Eigenschaften gegenüber Gram-positiven Bakterien, während Lissoclinolid gegen Gram-negative Bakterien aktiv ist<sup>[88],[90]</sup>.



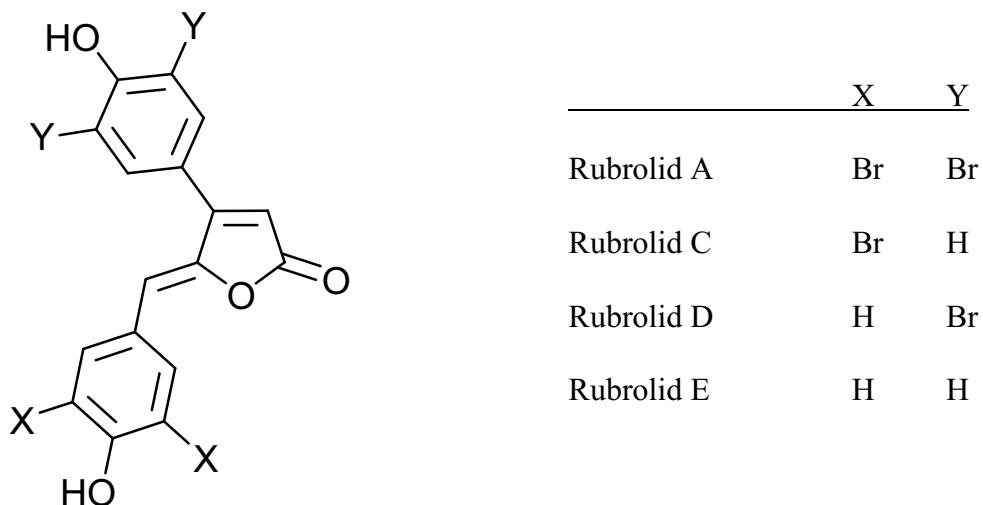
**Abb. 14:** Tetrenolin und Lissoclinolid

Weitere polyungesättigte  $\gamma$ -Alkylidenbutenolide stellen Freeelingyn und Dihydrofreeelingyn dar, welche ebenfalls ein hohes pharmazeutisches Potenzial aufweisen<sup>[91]</sup>. Die  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -alkylidenbutenolide und die verwandten Isotetronsäuren wie Sotolon (XXI) (Abb. 15) und Serpenon (XXII) (Abb. 15) sind von aktuellem Interesse auf Grund ihrer Stellung als Schlüsselintermediate in der Synthese von diversen Naturstoffen<sup>[92]</sup>. Bei Sotolon handelt es sich um eine sehr bedeutende flüchtige Aromakomponente, welche aus Zuckerrohr und einer Vielzahl anderer Lebensmittel isoliert wird<sup>[93]</sup>. Serpenon kann als Metabolit des höheren Pilzes *Hypoxylon serpens* isoliert werden. Anwendung finden Serpenon und seine synthetischen Analoga in der Behandlung von Diabetes-bedingten Nervenkrankheiten<sup>[93]</sup>.



Zu den  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden, welche synthetisch durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen zugänglich sind, gehören die Rubrolide A, C, D und E (XXIII) (Abb. 16) sowie die Pulvinsäure (XXIV) (Abb. 17). Rubrolide sind marine tunicate

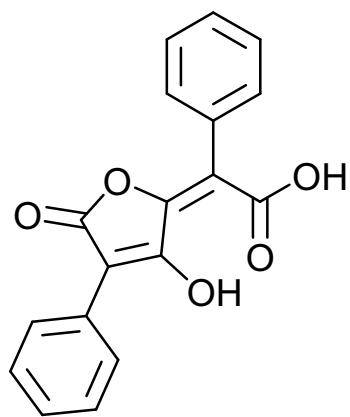
Metabolite, die eine in vitro antibiotische Aktivität und eine moderate, aber dafür selektive Inhibierung der Proteinphosphatasen aufweisen<sup>[94]</sup>.



**Rubrolide XXIII**

**Abb. 16:** Rubrolide A, C, D und E

Pulvinsäuren können aus diversen Flechten und höheren Pilzen isoliert werden. Es handelt sich hierbei um gelbe und orange Pigmente<sup>[95]</sup>.



**Pulvinsäure XXIV**

**Abb. 17:** Pulvinsäure

Im Arbeitskreis LANGER ist es gelungen, ausgehend von einer ‘[3+2]-Cyclisierungs-SUZUKI-Kreuzkupplungs’ Strategie diverse Pulvinsäuren erfolgreich zu synthetisieren<sup>[95]</sup>.

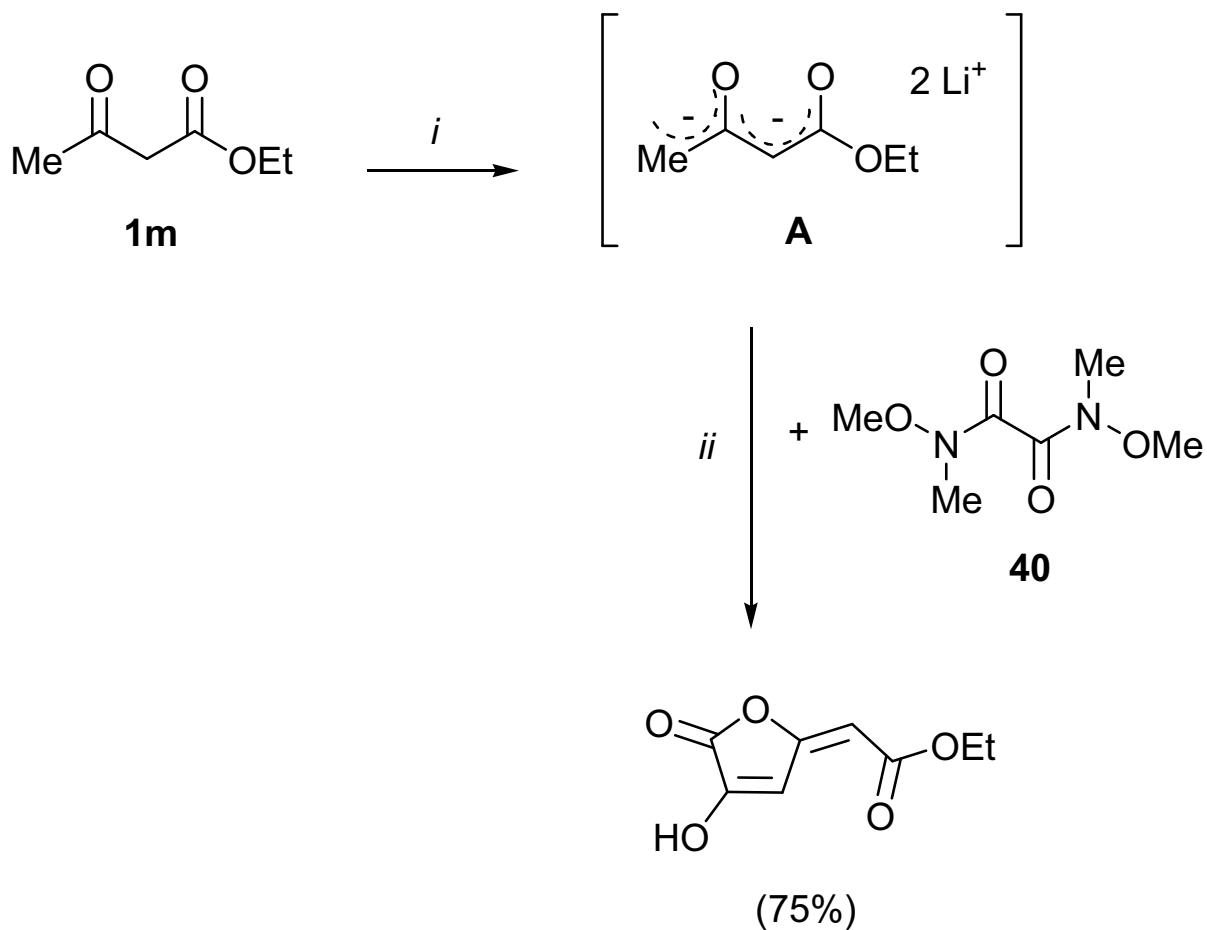
## 2.6.2 Literaturbekannte Reaktionen

Einen Überblick über die bekannten Darstellungsmethoden von Butenoliden und deren chemische und physikalische Eigenschaften bis 1976 liefert der Review-Artikel von RAO<sup>[96]</sup>. In der aktuellen Literatur werden  $\gamma$ -Alkyldienbutenolide vorwiegend über WITTIG- Reaktionen, stereospezifische  $\beta$ -Eliminierungen oder durch Lactonisierung der 2-En-4-insäuren oder über verwandte Methoden synthetisiert<sup>[91]</sup>.

Allerdings sind diese Darstellungsmethoden durch eine Reihe von Nachteilen gekennzeichnet. Es treten beispielsweise nur geringe oder keine Stereoselektivitäten auf, oder aber eine unerwünschte Regiochemie und es gibt kaum Möglichkeiten, unterschiedlich substituierte Butenolide direkt zu synthetisieren<sup>[88],[92]</sup>.

Aus diesem Grunde wurde im Arbeitskreis LANGER intensiv nach neuartigen Syntheserouten für  $\gamma$ -Alkyldienbutenolide geforscht.

MARTIN STOLL hat zunächst 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Ethylacetooacetat (**1m**) in Form ihres Dianions (**A**) mit dem 1995 beschriebenen Dielektrophil N,N'-Dimethoxy-N,N'-dimethylethandiamid (**40**) (Weinreb-Amid) erfolgreich zu  $\gamma$ -Alkyldienbutenoliden umgesetzt (**Schema 24**)<sup>[88]</sup>. Hervorzuheben ist, dass Polymerisation und Überaddition bei dieser Reaktion nicht beobachtet werden<sup>[97]</sup>.



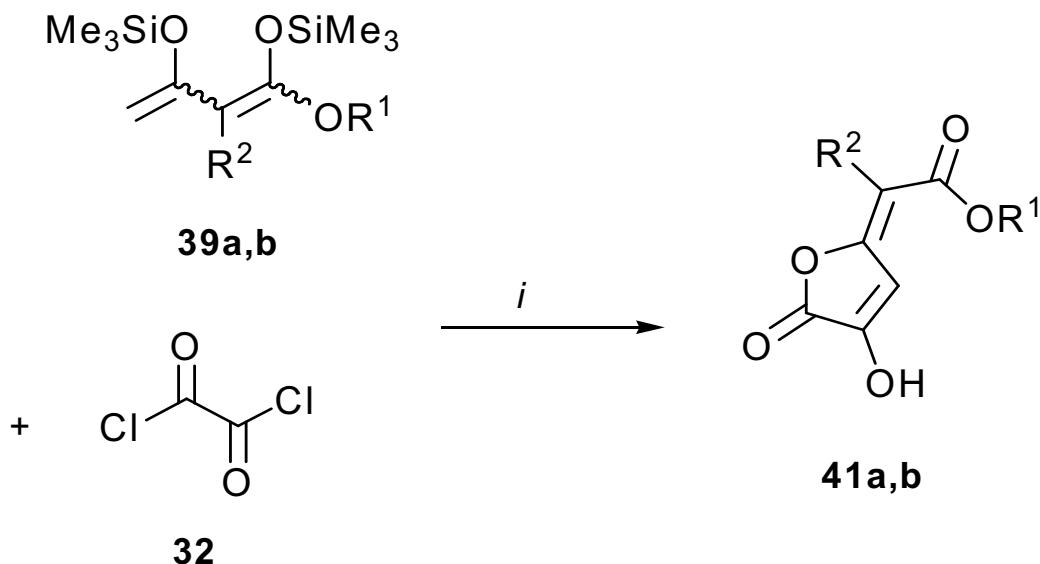
**Schema 24:** Synthese von  $\gamma$ -Alkylenobutenoliden über Dianionen: *i*, LDA (2.5 Äquivalente), THF,  $-78 \rightarrow 20$  °C; *ii*, **40** (0.8 Äquivalente)

In Folge weiterer Untersuchungen konnten durch die Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit dem hoch reaktiven Dielektrophil Oxalylchlorid höher substituierte  $\gamma$ -Alkylenobutenolide erhalten werden. Dieser Lewis-Säure-katalysierten Cyclisierung liegt die MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion zu Grunde<sup>[92]</sup>.

Ausgehend von diesen neuen Erkenntnissen wurden im Arbeitskreis LANGER weitere Naturstoffe synthetisiert. So gelang beispielsweise Dr. GOPAL BOSE die Synthese von Linderon und Lucidon<sup>[98]</sup>. Weitere Ergebnisse sind in den Review-Artikeln von Prof. Dr. PETER LANGER zusammengefasst worden<sup>[4]</sup>.

### 2.6.3 Synthese der $\gamma$ -Alkylidenbutenolide

Zunächst wurden die Diene **39a,b** in  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ -katalysierten Cyclisierungen mit Oxalylchlorid (**32**) zu den neuen halogenierten  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden **41a,b** umgesetzt (Schema 25, Tabelle 10)<sup>[68],[85]</sup>.



**Schema 25:** Synthese der Butenolide **41a,b**: *i*,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.3 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h

### 2.6.4 Produktübersicht

**Tabelle 10:** Produkte und Ausbeuten

| <b>41</b> | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$ | $\%(\mathbf{41})^{\text{a}}$ |
|-----------|--------------|--------------|------------------------------|
| <b>a</b>  | Me           | Cl           | 47                           |
| <b>b</b>  | Et           | F            | 35                           |

<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

### 2.6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass mit unserer Synthesemethode funktionalisierte Butenolide ausgehend von mittelständig Chlor- bzw. Fluor-substituierten  $\beta$ -Ketoestern zugänglich

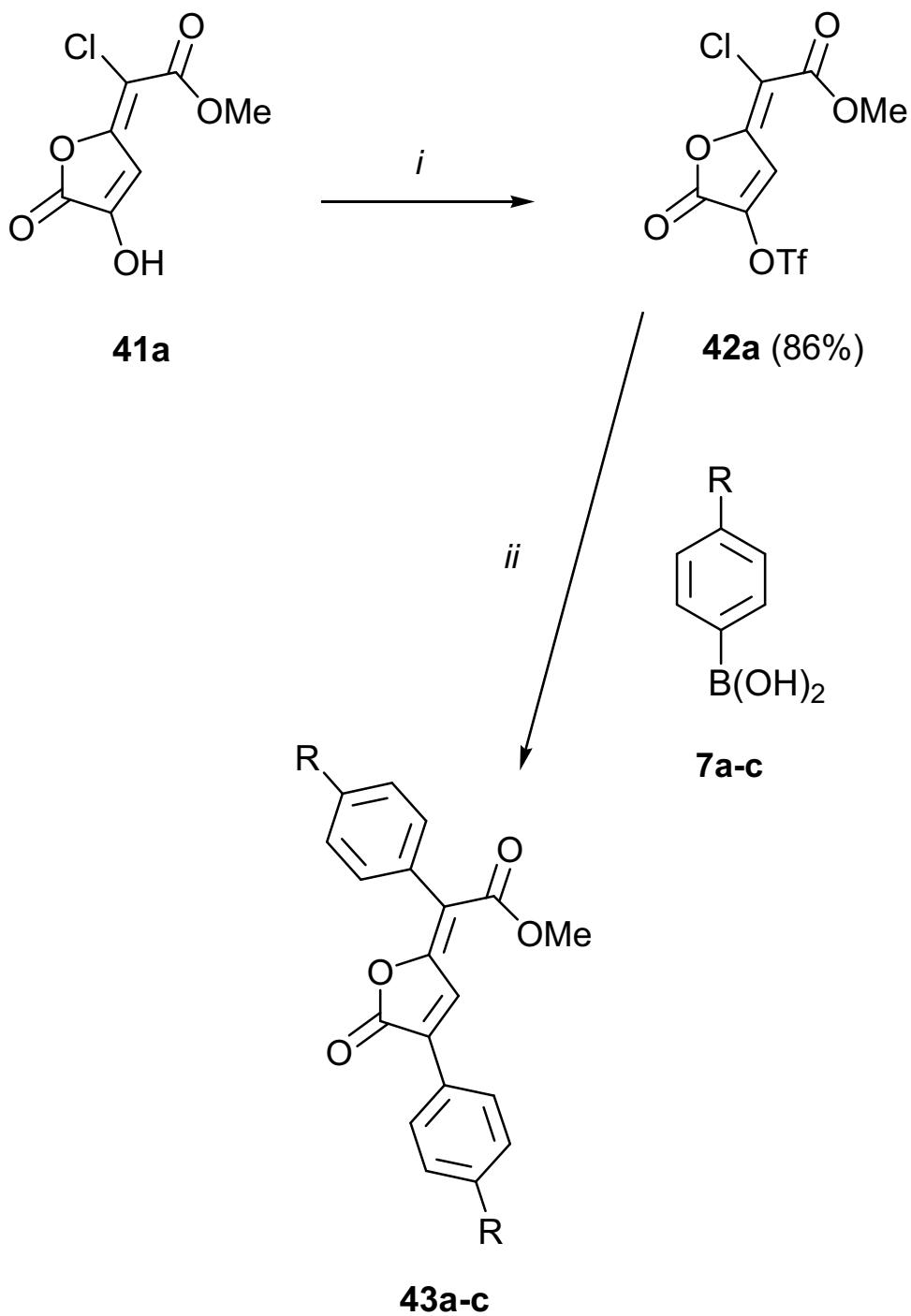
sind. Um das präparative Potenzial dieser Methode weiter untersuchen zu können, wird dieses Projekt von VERENA WOLF im Rahmen ihrer Diplomarbeit weiterverfolgt. Aus diesem Anlass wurden während des Vertiefungspraktikums von Frau WOLF durch Kettenverlängerung des kommerziell zugänglichen Ethyl-2-chloracetoacetates und von Ethyl-2-fluoracetoacetat bereits weitere halogenierte 1,3-Dicarbonylverbindungen produziert, welche anschließend unter den bekannten Bedingungen<sup>[2]</sup> ebenfalls zu den entsprechenden 1,3-Bis(silylenolethern) umgesetzt wurden. Die Kettenverlängerung erfolgte nach der Vorschrift von ESEN BELLUR<sup>[99]</sup>, indem das Dianion der eingesetzten 2-Chlor- bzw- 2-Fluor-Ester mit entsprechenden Iod- oder Bromalkanen zur Reaktion gebracht wurde. Die auf diesem Wege leicht zugänglichen Diene werden von Frau WOLF in naher Zukunft mit Oxalylchlorid zu den gewünschten  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden weiter umgesetzt. Es soll in diesem Zusammenhang auch versucht werden, die Regioselektivität der synthetisierten  $\gamma$ -Alkylidenbutenolide zu klären.

## 2.7 Suzuki-Kreuzkupplungs-Reaktionen mit halogenierten $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden

Angetrieben durch die erfolgreiche Darstellung des Butenolids **41a** sollte im Folgenden die Anwendbarkeit einer SUZUKI-Kreuzkupplungs-Reaktion überprüft werden.

### 2.7.1 Synthese

In einem ersten Versuch wurde eine direkte Umsetzung von **41a** mit 4-Methylphenylboronsäure (**7c**) (1.3 Äquivalente) in Gegenwart von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mol-%) und K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.6 Äquivalente) in 1,4-Dioxan unter den bereits in **Kapitel 1** angeführten Reaktionsbedingungen angestrebt. Es konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Auch eine Variation des Katalysators mit [Ad<sub>2</sub>P<sup>+</sup>HBu][BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> (3 mol-%) in Gegenwart von Palladiumacetat (3 mol-%) führte ebenfalls nicht zum erhofften Produkt. Aus diesem Grunde wurde **41a** in das entsprechende Triflat **42a** überführt und anschließend erneut einer Suzuki-Kreuzkupplungs-Reaktion unterzogen. In diesem Falle konnte ein doppelt substituiertes Butenolid **43a** in einer Ausbeute von 30% erhalten werden (**Schema 25, Tabelle 1**).



**Schema 25:** Synthese von **43a-c**: *i*:  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.2 Äquivalente), Pyridin (2.0 Äquivalente),  $-78 \rightarrow 10^\circ\text{C}$ , 4 h; *ii*: **7a-f** (1.3 Äquivalente),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1.6 Äquivalente),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol-%), 1,4-Dioxan, Rückfluss, 4-20 h

## 2.7.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

In der Hoffnung, die nur moderate Ausbeute verbessern zu können, wurden die eingesetzten Mengen an Boronsäure,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  erhöht. Die Ausbeute konnte

jedoch nur auf 37% gesteigert werden. Der Einsatz weiterer Boronsäuren lieferte die entsprechenden Suzuki-Produkte in nur mäßigen Ausbeuten (**Schema 25, Tabelle 1**).

**Tabelle 11:** Produkte und Ausbeuten

| <b>43</b> | R   | Boronsäure<br>(Äquivalente) | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub><br>(Äquivalente) | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub><br>(mol-%) | %( <b>43</b> ) <sup>a</sup> |
|-----------|-----|-----------------------------|---|---|-----------------------------|
| <b>a</b>  | Me  | 1.3                         | 1.6   | 3   | 30                          |
| <b>a</b>  | Me  | 2.2                         | 2.6   | 5   | 37                          |
| <b>b</b>  | OMe | 1.3                         | 1.6   | 3   | 6                           |
| <b>b</b>  | OMe | 2.2                         | 2.6   | 5   | 17                          |
| <b>c</b>  | H   | 1.3                         | 1.6   | 3   | 4                           |
| <b>c</b>  | H   | 2.2                         | 2.6   | 5   | 13                          |

<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte

### 2.7.3 Zusammenfassung und Ausblick

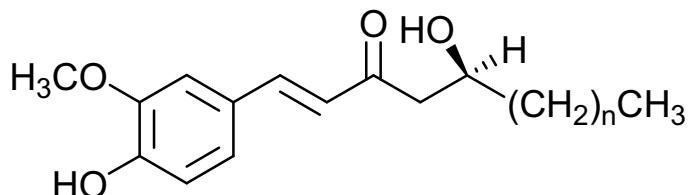
Es konnte gezeigt werden, dass das chlorsubstituierte Butenolid **41a** für SUZUKI-Kreuzkupplungs-Reaktionen geeignet ist. Allerdings sollte ein zukünftiges Ziel in der Erhöhung der Ausbeuten liegen. Daher hat TUNG THANH DANG vom Arbeitskreis LANGER die Arbeit an diesem Projekt übernommen. Gegenwärtig wird vorwiegend der Einsatz neuer Katalysatoren untersucht.

## 2.8 Synthese und Strukturaufklärung von 3,5-Dioxopimelaten

Das abschließende Kapitel befasst sich mit der Synthese von 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen. Dieses Thema, welches bereits Gegenstand meiner Diplomarbeit war, wurde erneut aufgegriffen, da sich bei der Wiederholung einiger Experimente neue Erkenntnisse ergeben haben. Insbesondere konnten die Ausbeuten erheblich verbessert werden<sup>[100],[101],[102]</sup>.

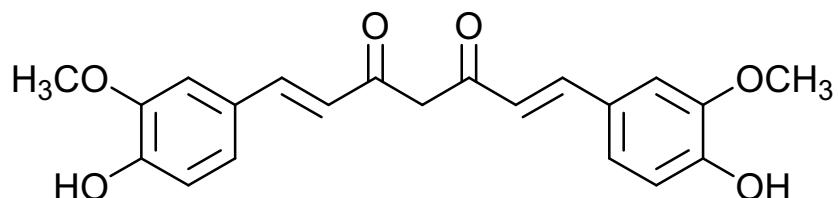
## 2.8.1 Eigenschaften und Verwendung

1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen gehören zu den Vertretern der Polyketide, welche in der Natur eine weitverbreitete Substanzgruppe darstellen. Polyketide sind sowohl in Mikroorganismen und Pilzen, als auch bei Pflanzen und Tieren anzutreffen. Bedingt durch ihre strukturelle Vielseitigkeit weisen sie eine hohe Bandbreite von pharmakologischen Wirkungen auf, wie z.B. antibakterielle, antitumorale, antivirale und immunsuppressive Eigenschaften. Pharmazeutisch besonders signifikant sind die Polyacetate, wie z.B. die Flechtersäuren und die gemischten Polyketide, zu denen beispielsweise die Tetracyclinantibiotika sowie die Gingerole **XXV** und Curcumin (**XXVI**) gehören (Abb. 18). Letztere sind in Ingwergewächsen anzutreffen<sup>[100],[103]</sup>.



Gingerole **XXV**

(n = 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16)



Curcumin **XXVI**

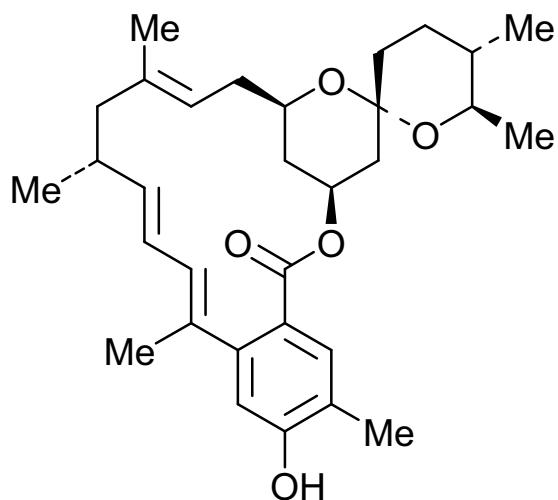
**Abb. 18:** Gingerole und Curcumin

Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Polyketide leistete COLLI bereits Anfang des 20. Jahrhunderts<sup>[104]</sup>. Er entschied sich für die entsprechende Namensgebung auf Grund der Annahme, „dass in der Natur Substanzen durch Vervielfachung des Ketens (H<sub>2</sub>C=C=O) entstehen können“<sup>[5]</sup>. Die Forschungsergebnisse von COLLI wurden 1948 von ROBINSON und einige Jahre später von BIRCH erneut aufgegriffen und aktualisiert<sup>[104]</sup>. Gegenwärtig ist

eine Vielzahl von pharmakologisch relevanten Naturstoffen bekannt, deren Biosynthese sich von Poly( $\beta$ -oxocarbonsäuren) ableitet<sup>[5],[105]</sup>.

Polyketide fungieren außerdem als nützliche Synthesebausteine<sup>[106]</sup>, wie zum Beispiel für die

Darstellung von Milbemycin (**XXVII**) (**Abb. 19**), welches durch seine insektiziden und anthelmintischen Eigenschaften gekennzeichnet ist. Die Totalsynthese von Milbemycin wurde von SMITH, WILLIAMS, BAKER, KOCIENSKI und von BARRETT beschrieben<sup>[106a]</sup>.

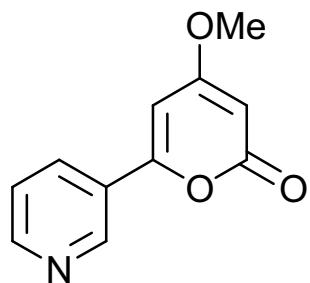


Milbemycin **XXVII**

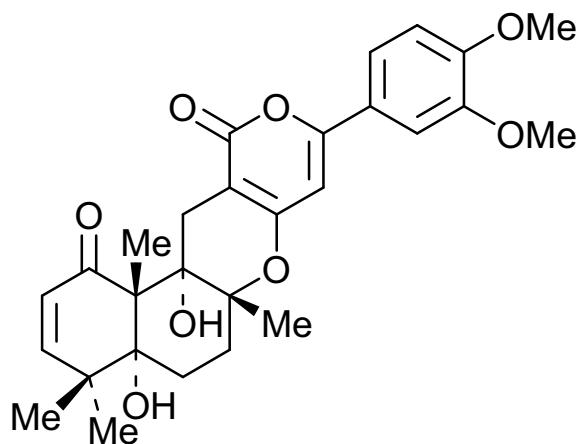
**Abb. 19:** Milbemycin

BIRCH und DONOVAN sind bereits 1963 auf die Rolle von Polyketiden als Intermediate bei der Biosynthese von Resorcinol- und Phloroglucinol-Naturstoffen eingegangen<sup>[107]</sup>.

Weiterhin finden Polyketide Einsatz in der Synthese von Alkaloiden, wie z.B. Anibin (**XXVIII**) (**Abb. 20**), welches aus den südamerikanischen Rosenholzbäumen *Aniba duekei* und *Aniba rosaeodora* gewonnen werden kann. Diese Verbindung findet angesichts ihrer krampflösenden Eigenschaften Anwendung bei der Behandlung von Herz- und Atmungserkrankungen. Die Synthese von Anibin wurde durch ZIEGLER und NOLKEN beschrieben<sup>[106c]</sup>.

Anibin **XXVIII****Abb. 20:** Anibin

Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten von DOUGLAS et al., welche sich mit der Synthese von 4-Hydroxypyronen ausgehend von Polyketiden beschäftigt haben. Beim Auftreten verschiedener Substituenten in C-6-Position der 4-Hydroxypyronen wird eine Anti-HIV- oder antivirale Aktivität vermutet. Die Signifikanz der 4-Hydroxypyronen wird außerdem am Beispiel von Arisugacin (**XXIX**) (**Abb. 21**) verdeutlicht, welches in der Behandlung von Alzheimer und anderen Demenz-Erkrankungen zum Einsatz kommt<sup>[106d]</sup>.

Arisugacin **XXIX****Abb. 21:** Arisugacin

Es kann allgemein festgehalten werden, dass Polyketide wichtige Intermediate in der Biosynthese von natürlich auftretenden aromatischen Verbindungen darstellen<sup>[106e]</sup>.

## 2.8.2 Literaturbekannte Reaktionen

Bislang diente die Reaktion von 1,3-Dicarbonyl-Dianionen mit Carbonsäure-Derivaten als attraktive Syntheseroute, um zu Polyketiden zu gelangen. So wurde beispielsweise die Kondensation von  $\beta$ -Ketoester-Dianionen mit Estern, Nitrilen, N-Acyl-2-methylaziridinen und Weinreb-Amiden beschrieben<sup>[102]</sup>.

HARRIS et al. haben intensive Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Polyketide geleistet. Angeführt werden können an dieser Stelle die biomimetischen Synthesen einer Reihe von 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen und deren Homologa, welche auf der Kondensation von 1,3-Dicarbonyl-Dianionen oder 1,3,5-Tricarbonyl-Trianionen mit diversen Estern und Diestern, Weinreb-Amiden und Salzen von  $\beta$ -Ketoestern beruhen<sup>[108]</sup>. Zu beachten ist allerdings, dass diese Produkte im Allgemeinen instabil sind und relativ schnell einer intramolekularen Aldol-Kondensation unterliegen, welche die entsprechenden polyhydroxylierten Arene liefert.

3,5-Dioxopimelinsäure-Derivate bilden eine interessante Gruppe der 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen, welche bislang kaum untersucht wurde<sup>[102]</sup>.

Es wurde von KIEGEL et al. über einen Syntheseweg für Dimethyl-3,5-dioxopimelat berichtet, welcher auf der Reaktion von Malonylchlorid mit Keten und Aceton basiert, wobei ein Bis(dioxinon) entsteht. In einer anschließenden Methanolysen wird dieses Bis(dioxinon) in das gewünschte Produkt überführt<sup>[102],[109]</sup>.

Die gegenwärtig bekannten Synthesemöglichkeiten für Tetracarbonyle werden von einigen Nachteilen begleitet, so treten beispielsweise unerwünschte Nebenreaktionen auf. Außerdem können nur wenige funktionelle Gruppen toleriert werden, auf Grund der z.T. drastischen Reaktionsbedingungen wie z.B. dem Einsatz starker Basen<sup>[107]</sup>.

Im Folgenden wird eine neuartige Synthese von Tetracarbonylverbindungen präsentiert, welche auf dem Einsatz von 1,3-Bis(silylenolethern) beruht.

Die Umsetzung von Carbonsäure-Derivaten mit 1,3-Bis(silylenolethern) wurde teilweise schon untersucht. CHAN et al. haben beispielsweise die Reaktion von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien mit Acetylchlorid<sup>[4d]</sup> sowie mit geschützten  $\beta$ -Ketosäurechloriden<sup>[2a]</sup> beschrieben.

Mittels einer [5+1]-Cyclisierung von 1-Methoxy-1,3,5-tris(trimethylsilyloxy)-1,3,5-hexatrien mit Säurechloriden und Imidazolidinen<sup>[110]</sup> ist es CHAN et al. außerdem gelungen, die entsprechenden Salicylate zu generieren.

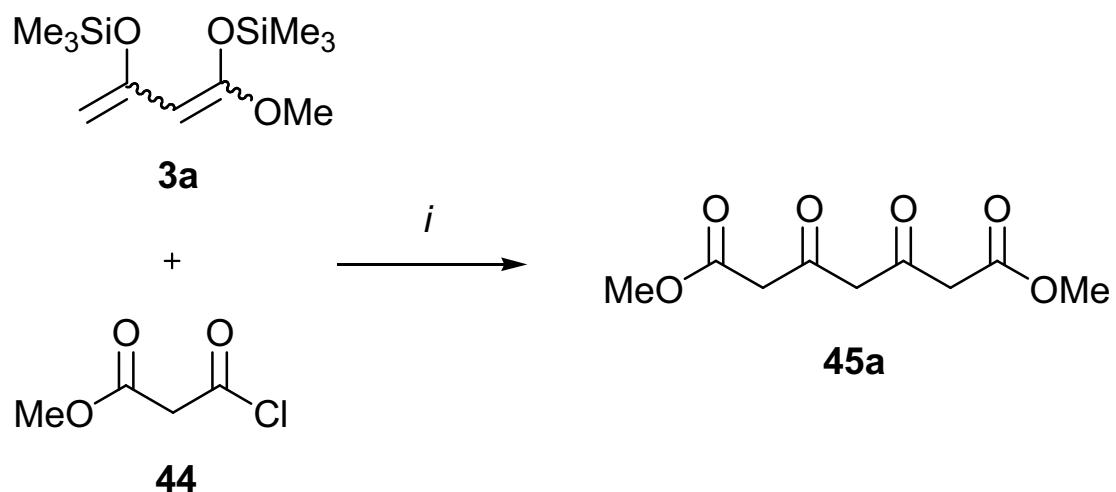
Im Arbeitskreis LANGER wurde ebenfalls das Potenzial der Reaktion von 1,3-Bis(silylenolethern) mit diversen Säurechloriden untersucht<sup>[111],[112]</sup>. So konnten beispielsweise  $\gamma$ -Alkylidenbutenolide durch Reaktion von Oxalylchlorid<sup>[4c]</sup> oder Phthaloylchlorid<sup>[113]</sup> mit 1,3-Bis(silylenolethern) erhalten werden.

Ausgangspunkt für die folgende Synthese von 3,5-Dioxopimelinsäurediestern bildeten die bereits 2004 erlangten Ergebnisse<sup>[100],[101]</sup>, in deren Verlauf 1,3-Bis(silylenolether) erfolgreich mit Methyl-2-chlorformylacetat zur Reaktion gebracht wurden.

### **2.8.3 Synthese von 3,5-Dioxopimelaten**

Zunächst lag das Augenmerk auf der Reaktion von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) mit Methyl-2-chlorformylacetat (**44**) (**Schema 27**). Es wurden diverse Reaktionsbedingungen für eine Optimierung dieser Synthese untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Umsetzung von **3a** (1.0 Äquivalente) mit **44** (1.1 Äquivalente) in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat (1.1 Äquivalente) das gewünschte 3,5-Dioxopimelat **45a** in nur 19% Ausbeute lieferte (**Tabelle 12**, Eintrag 1). Lediglich ein Gemisch von **45a** und ca. 50% Malonsäuremonomethylester wurden erhalten, wenn analog zum 1. Versuch nur 0.4 Äquivalente Me<sub>3</sub>SiOTf eingesetzt wurden (**Tabelle 12**, Eintrag 2 und 3). Auf Grund der Tatsache, dass auch ein Überschuss von **44** nur das bereits erwähnte Gemisch lieferte (**Tabelle 12**, Eintrag 4), wurde anschließend untersucht, ob mit einem Überschuß an 1,3-Bis(silylenolether) bessere Ergebnisse erzielt werden können. Durch den Einsatz von 2.0 Äquivalenten **3a** und 0.4 Äquivalenten der Lewis-Säure wurde das gewünschte Produkt in 30% Ausbeute generiert (**Tabelle 12**, Eintrag 5). **45a** konnte unter diesen Bedingungen auch in einer Ausbeute von 68% erhalten werden, allerdings wies das entsprechende <sup>1</sup>H NMR Spuren von Malonsäuremonomethylester auf, welcher durch die Hydrolyse von Methyl-2-chlorformylacetat entsteht (Eintrag 6). Analytisch reiner 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**45a**) konnte mit Hilfe von 3.0 Äquivalenten **3a** und 0.2 Äquivalenten Me<sub>3</sub>SiOTf in einer sehr guten Ausbeute von 86% isoliert werden (**Tabelle 12**, Eintrag 7). Anzumerken ist, dass das reine Produkt **45a** bereits in einer Ausbeute von 60% generiert werden konnte, wenn kein Me<sub>3</sub>SiOTf verwendet wurde (Eintrag 8). Eine Erklärung für die sehr gute Ausbeute von **45a** durch den Einsatz von 3.0 Äquivalenten von **3a** liefert die Tatsache, dass Methylacetooacetat, welches durch die Hydrolyse von **3a**

gebildet wird, leichter als Malonsäuremonomethylester aus dem Rohprodukt entfernt werden kann.



**Schema 27:** Synthese von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**45a**): *i*,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h

**Tabelle 12:** Optimierung der Synthese von **45a**

| Eintrag | Stöchiometrie<br><b>3a</b> / <b>44</b> / $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ | n ( <b>44</b> ) [mmol] | c ( <b>44</b> ) [M] | % ( <b>45a</b> ) <sup>a</sup> |
|---------|--|------------------------|---------------------|-------------------------------|
| 1       | 1.0 / 1.1 / 1.1  | 2.2                    | 0.11                | 19 <sup>b</sup>               |
| 2       | 1.0 / 1.1 / 0.4  | 3.3                    | 0.11                | 0 <sup>c</sup>                |
| 3       | 1.0 / 1.1 / 0.4  | 11.0                   | 0.11                | 0 <sup>c</sup>                |
| 4       | 1.0 / 2.0 / 0.8  | 4.0                    | 0.20                | 0 <sup>c</sup>                |
| 5       | 2.0 / 1.0 / 0.4  | 1.7                    | 0.09                | 30                            |
| 6       | 2.0 / 1.0 / 0.4  | 6.6                    | 0.07                | 68 <sup>b</sup>               |
| 7       | 3.0 / 1.0 / 0.2  | 6.0                    | 0.09                | 86                            |
| 8       | 3.0 / 1.0 / 0  | 6.0                    | 0.09                | 60                            |

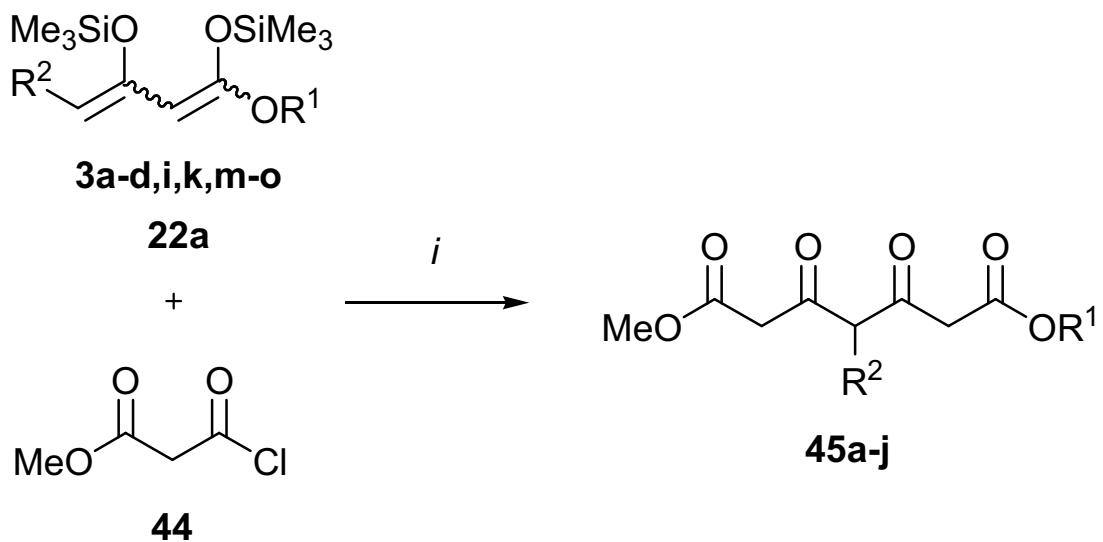
<sup>a</sup> Ausbeuten des isolierten Produktes

<sup>b</sup> Produkt beinhaltet einen kleinen Anteil von hydrolysiertem **44**

<sup>c</sup> Produkt beinhaltet ca. 50% vom hydrolysierten **44**

## 2.8.4 Produktübersicht

Um das präparative Potenzial dieser optimierten Synthese zu ermitteln, wurden weitere 1,3-Bis(silylenolether) mit **44** zur Reaktion gebracht. Die entsprechenden 3,5-Dioxopimelate **45b-j** wurden in analytisch reiner Form in moderaten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt (**Schema 28, Tabelle 13**). Hervorzuheben ist, dass die erhaltenen Produkte nicht auf anderem Wege zugänglich sind und als Keto-Enol-Tautomere (**Schema 29**) vorliegen. Die synthetisierten 3,5-Dioxopimelate sind stabil und zeigen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Dieckmann-Cyclisierung auf<sup>[102]</sup>.



**Schema 28:** Synthese der 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen **45a-j**: *i*, Me<sub>3</sub>SiOTf (0.2 Äquivalente), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 20 °C, 20 h

**Tabelle 13:** Produkte, Ausbeuten und Tautomerenverteilung

| <b>45</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                    | Keto / Enol-I / Enol-II / Enol-III / Enol-IV <sup>b</sup> | % ( <b>45</b> ) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------|-----------------------------------|---|------------------------------|
| <b>a</b>  | Me             | H                                 | 25 / 70 / 4 <sup>c</sup> / 1                              | 86                           |
| <b>b</b>  | Me             | Me                                | 42 / 35 / 22 <sup>c</sup> / 1                             | 84                           |
| <b>c</b>  | Me             | Et                                | 49 / 16 / 33 <sup>c</sup> / 2                             | 54                           |
| <b>d</b>  | Me             | <i>n</i> -Bu                      | 48 / 18 / 31 <sup>c</sup> / 2                             | 63                           |
| <b>e</b>  | Me             | <i>i</i> -Bu                      | 52 / 15 / 31 <sup>c</sup> / 2                             | 90                           |
| <b>f</b>  | Me             | Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> | 52 / 16 / 30 <sup>c</sup> / 2                             | 62                           |
| <b>g</b>  | Me             | Cl                                | 0 / 95 / 5 <sup>c</sup> / 0                               | 96                           |
| <b>h</b>  | Me             | OMe                               | 30 / 58 / 11 <sup>c</sup> / 1                             | 49                           |
| <b>i</b>  | Et             | H                                 | 12 / 83 / 2 / 2 / 1                                       | 77                           |
| <b>j</b>  | Et             | Et                                | 48 / 14 / 18 / 18 / 2                                     | 46                           |

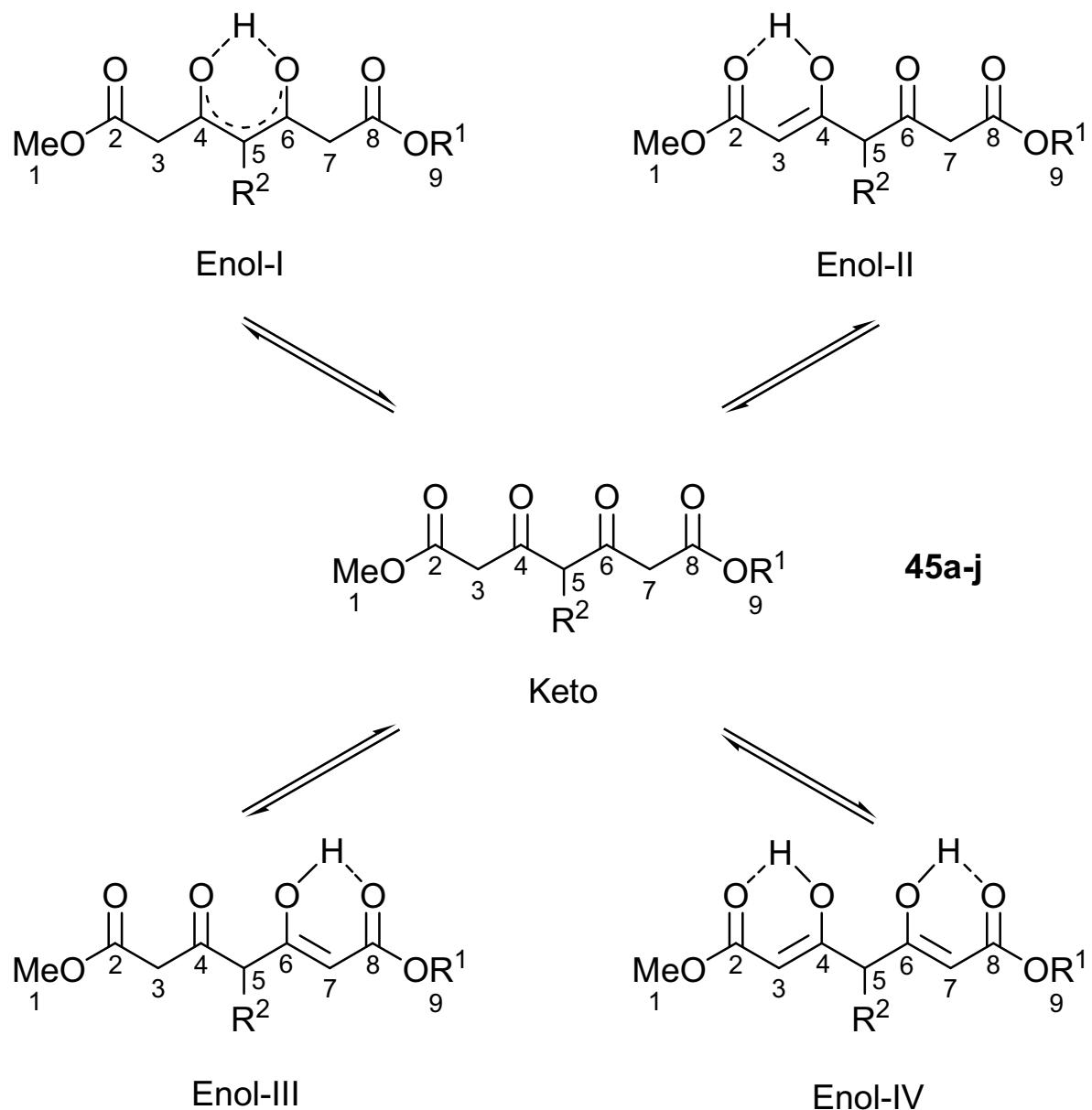
<sup>a</sup> Ausbeuten der isolierten Produkte<sup>b</sup> Tautomeren-Verhältnis (CDCl<sub>3</sub>, 300 K)<sup>c</sup> Enol-II und Enol-III sind identisch

## 2.8.5 NMR-Auswertung

In Lösung wurden für die 3,5-Dioxopimelate **45a-j** NMR-spektroskopisch alle tautomeren Formen nachgewiesen (**Schema 29**). Zu den angesprochenen tautomeren Formen gehören die vier Enol-Formen (Enol-I bis Enol-IV) sowie die Keto-Form. Im Falle des Tautomers Enol-I ist das zentrale Diketon-Motiv enolisiert, während für die beiden tautomeren Formen Enol-II und Enol-III das  $\beta$ -Ketoester-Motiv enolisiert vorliegt. Für die symmetrischen 3,5-Dioxopimelate **45a-h** sind diese tautomeren Formen identisch. Beim Tautomer Enol-IV sind beide  $\beta$ -Ketoester-Motive enolisiert<sup>[102]</sup>.

Anhand der NMR-Ergebnisse wurde erkannt, dass die Verteilung der Keto- und Enol-Tautomere (in Chloroform-Lösung) überwiegend von dem Substituenten am Kohlenstoffatom C-5 abhängt (**Schema 29**). Ähnlich wie bei der Tautomerie im Falle

von Acetylaceton<sup>[115]</sup>, wird auch bei den unsubstituierten 3,5-Dioxopimelaten **45a** und **45i** das Tautomer Enol-I bevorzugt. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Anwesenheit von Alkyl-Substituenten oder einer Methoxygruppe in 5-Position einen prozentualen Anstieg der Keto-Form zur Folge hat. Diese Beobachtung kann durch die elektronenabstoßende Wirkung dieser Substituenten erklärt werden. Im Gegensatz dazu führt die elektronenziehende Wirkung des Chloratoms in 5-Position in Verbindung **45g** zum höchsten Anteil von Enol-I (95%). Der Anteil der Enol-II-Fraktion (und der Enol-III-Fraktion für das unsymmetrische Derivat **45j**) steigt genauso wie im Falle der alkylsubstituierten 3,5-Dioxopimelate an. Das Auftreten von Tautomer Enol-IV hängt anscheinend nicht vom Substituenten ab. Außerdem ist festzuhalten, dass diese tautomere Form meist nur in geringen Mengen (< 2%) gefunden werden konnte<sup>[102]</sup>.

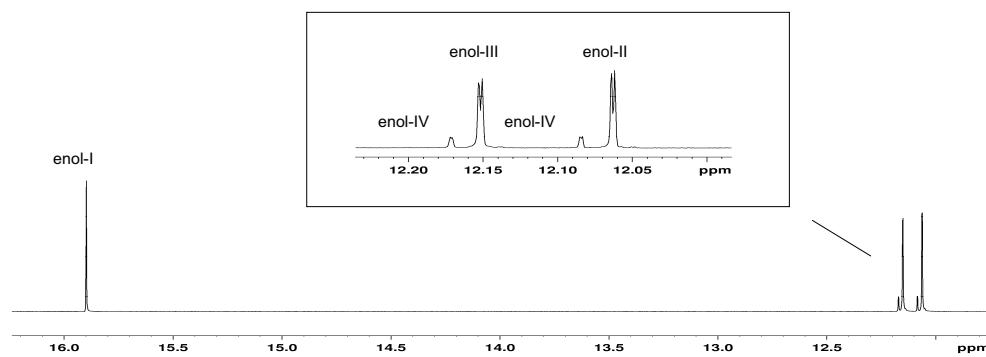


**Schema 29:** tautomere Formen der Verbindungen **45a-j**

Allgemein kann festgehalten werden, dass abhängig von der Position des Protons in der intramolekularen Wasserstoffbrücke jeweils zwei enolische Formen für die Tautomere Enol-I, Enol-II und Enol-III vorliegen, während das doppelt enolisierte Tautomer Enol-IV vier verschiedene enolische Formen aufweist (**Schema 29**). Die thermodynamische Stabilität der beiden enolischen Formen für Enol-I sollte ähnlich bzw. gleich sein. Hingegen ist anzunehmen, dass bei den Tautomeren Enol-II bis Enol-IV die enolisierten Formen bevorzugt werden, die eine enolisierte Ketofunktion am C-4- und / oder C-6-Atom aufweisen. Allerdings wird die NMR-spektroskopische Untersuchung dieser Tautomere durch die schnelle Einstellung eines dynamischen Gleichgewichtes erschwert<sup>[114]</sup>.

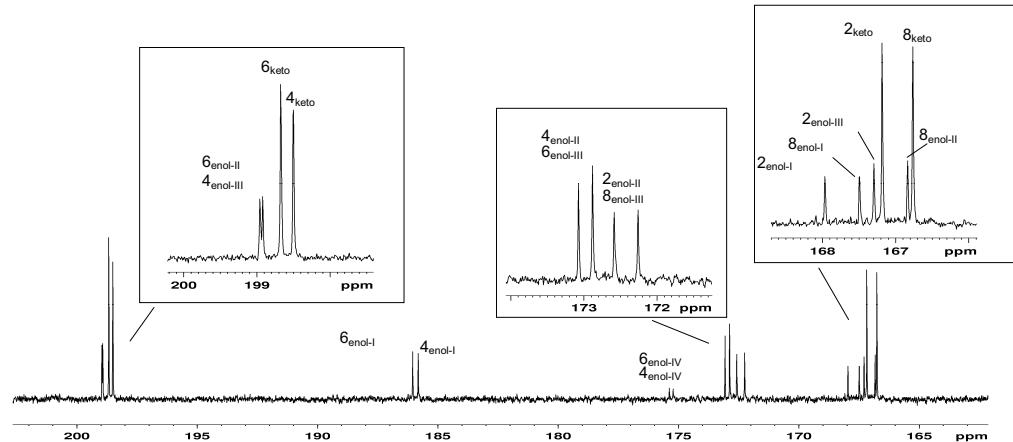
An der Universität Greifswald wurde von ZHOU XIAO aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. KLAUS WEISZ aus diesem Grunde eine  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Untersuchung von **45b** in einer tiefschmelzenden Freon-Lösung bei einer Temperatur von 173 K durchgeführt. Als Ergebnis wurde ausschließlich ein Satz von Signalen für jedes der gebildeten Tautomere gefunden. Es handelt sich hierbei um einen Signalmittelwert, welcher dadurch hervorgerufen wird, dass der Protonenaustausch auch bei diesen tiefen Temperaturen immer noch zu schnell erfolgt<sup>[102]</sup>.

Bei den NMR-spektroskopischen Auswertungen ist es gelungen, einige typische Charakteristika zu erkennen. Beispielsweise sind die OH-Signale vom Enol-I-Tautomer im Allgemeinen sehr viel weiter Tieffeld verschoben als die OH-Signale der anderen Enol-Formen (**Figur 4**)<sup>[102]</sup>. Bei den unsymmetrischen 3,5-Dioxopimelaten **45i** und **45j** sind die tautomeren Formen Enol-II und Enol-III nicht mehr identisch, wodurch das Auftreten von separaten OH-Signalen verursacht wird. Für Enol-IV wurden ebenfalls zwei verschiedene OH-Signale gefunden. Bei einigen 3,5-Dioxopimelaten wurden Dubletts für die OH-Signale von Enol-II bis Enol-IV beobachtet, welche durch die Kopplung mit dem Proton H-5 über vier Bindungen hervorgerufen werden ( $^4J_{\text{OH},\text{CH}} \leq 1\text{Hz}$ ). In den HMBC-Spektren konnten außerdem charakteristische Korrelationen der OH-Protonen mit den Kohlenstoff-Atomen C-3, C-4 und C-5 beobachtet werden<sup>[102]</sup>.



**Figur 4:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (500 MHz) von **45j** (Bereich der enolischen OH-Gruppen in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 K)

Weiterhin konnten die Keto-Enol-Tautomere anhand Grund von charakteristischen Signalen im  $\text{C=O}$  und  $\text{C-OH}$  Bereich in den  $^{13}\text{C}$  NMR Spektren (**Figur 5**) erkannt werden<sup>[102]</sup>.



**Figur 5:**  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum (125.8 MHz) von **45j** (Bereich der  $\text{C=O}$  und  $\text{C-OH}$  Region in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 K)

## 2.8.6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Gegensatz zu früheren Arbeiten konnten die Ausbeuten der 3,5-Dioxopimelate durch diverse Optimierungsversuche deutlich gesteigert werden. Angeregt durch diese positiven Erkenntnisse wurden die synthetischen Möglichkeiten intensiver untersucht und durch eine Reihe von weiteren Produkten bestätigt, welche als Keto-Enol-Tautomere vorliegen. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden detailliert dargestellt, wobei die Tautomeren-Gleichgewichte eindeutig erfasst wurden. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass die präsentierten 3,5-Dioxopimelinsäurediester zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auf anderem Wege zugänglich sind<sup>[102]</sup>.

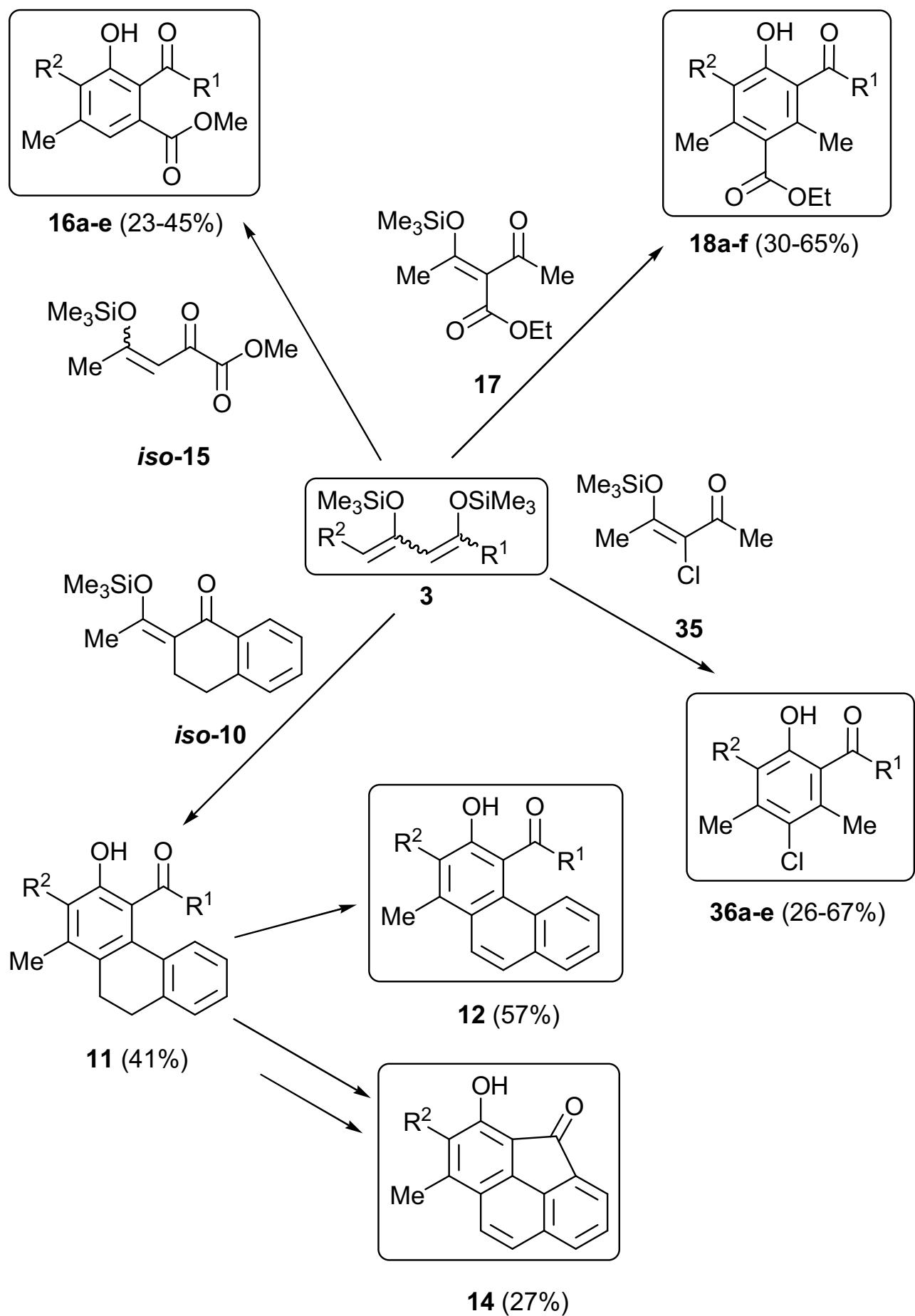
Aktuell wird an der Ermittlung des synthetischen Potenzials von 3,5-Dioxopimelaten im Arbeitskreis LANGER geforscht.

Eine Folgechemie dieser interessanten Verbindungen ist Dipl. Chem. JENNIFER HEFNER durch die Umsetzung von 3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (**45a**) zur entsprechenden monosilylierten Verbindung gelungen, welche mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**) in einer TiCl<sub>4</sub>-vermittelten [3+3]-Cyclokondensation zur Reaktion gebracht wurde. Auf diese Weise konnte erstmals ein Salicylat ausgehend von 3,5-Dioxopimelaten generiert werden. Allerdings steht eine Verbesserung der Ausbeute von bislang lediglich 11% noch aus.

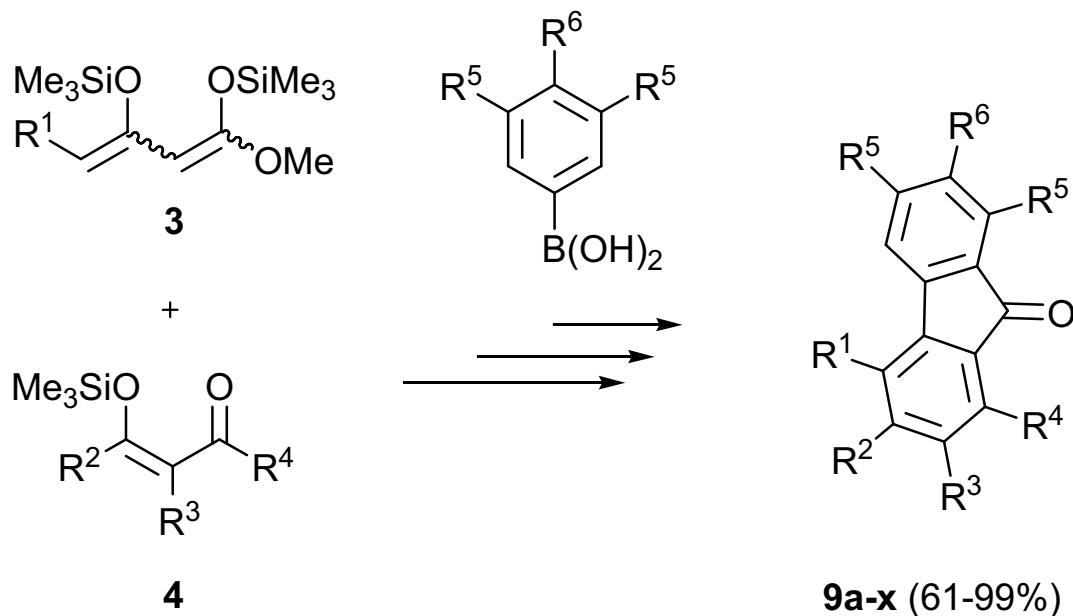
Geplant ist außerdem die Synthese von unsymmetrischen 3,5-Dioxopimelinsäurediestern, ausgehend von mittelständig-substituierten 1,3-Bis(silylenolethern). Für die Zukunft wären aber beispielsweise auch enantio- und diastereoselektive Hydrierungen der 3,5-Dioxopimelate denkbar<sup>[109]</sup>. Aus analytischer Sicht könnte noch eine Lösungsmittel-abhängige NMR- spektroskopische Untersuchung der 3,5-Dioxopimelate erfolgen.

### 3. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte das umfangreiche synthetische Potential der 1,3-Bis(silylenolether) erneut bestätigt werden. So wurden ausgehend von diversen 1,3-Bis(silylenolethern) durch Anwendung von [3+3]-Cyclokkondensationen mit 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-on-Derivaten funktionalisierte Phthalate **16a-c** und 2-Acylbenzoate **16d,e** sowie Isophthalate **18a-d** und 3-Acylbenzoate **18e,f** mit exzellerter Regioselektivität erhalten. Es folgten chlorsubstituierte Salicylsäureester **36a-e** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Ausgehend von 2-Acetyl-1-tetralon konnten in mehreren Schritten Dihydrophenanthren **11** und Cyclopenta[*def*]phenanthren-4-on **14** generiert werden (**Schema 30**).

**Schema 30:** Reaktionen mit 1,3-Bis(silylenolethern)

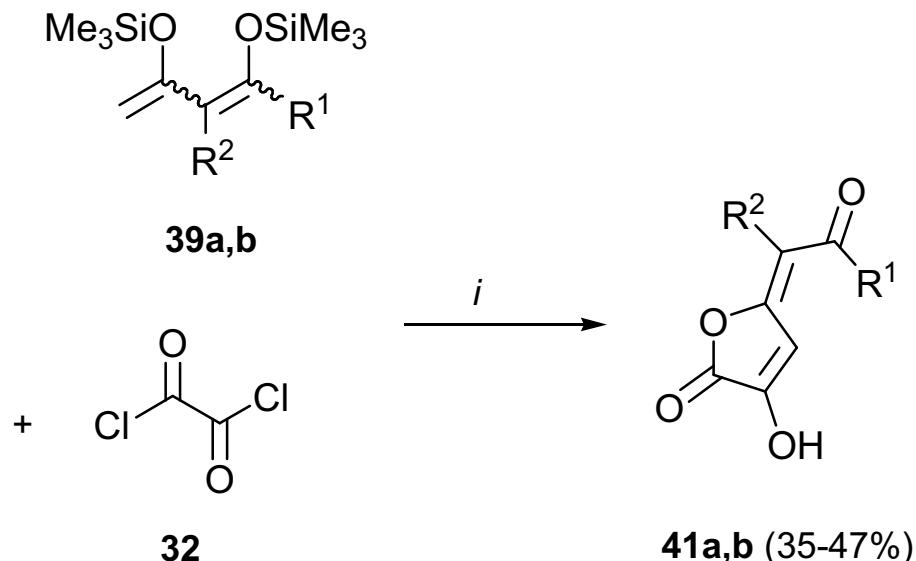
Mit Hilfe der '[3+3]- Cyclokondensations-Suzuki-Acylierungs'- Strategie wurde ein breites Spektrum von Fluorenonen dargestellt (**Schema 31**).



**Schema 31:** Synthese der Fluorenone **9a-x**

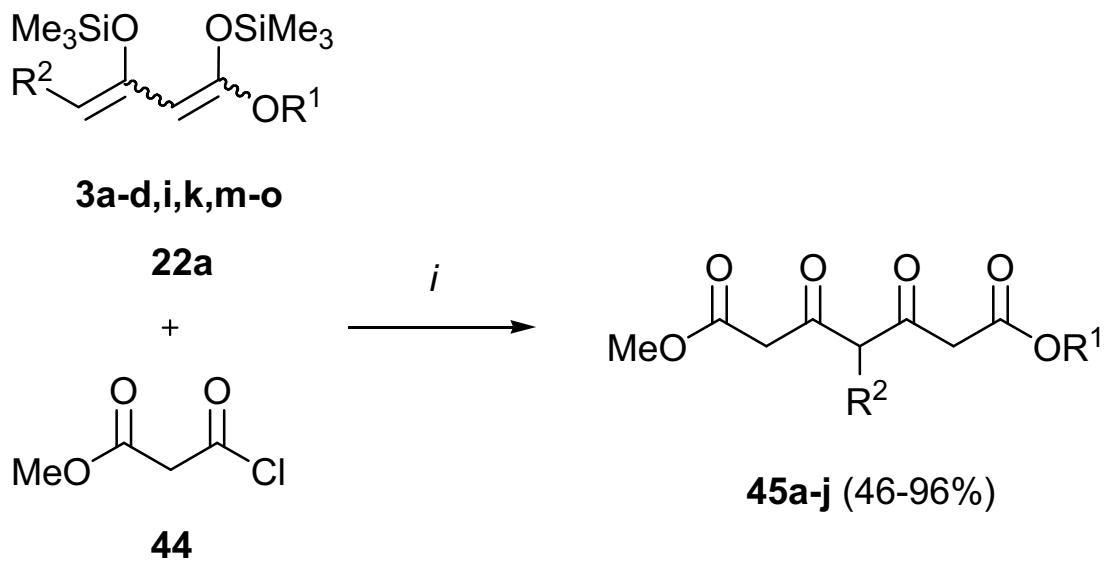
Im weiteren Verlauf dieser Arbeit ist es mit 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadien (**22a**) gelungen, einen bislang unbekannten chlorsubstituierten 1,3-Bis(silylenolether) herzustellen. Die Untersuchung des synthetischen Potentials dieses interessanten Synthesebausteines lieferte eine Vielzahl von chlorsubstituierten Phenolen und  $\gamma$ -Alkylidenbutenoliden (**Schema 20, Kapitel 2.4**).

Weitere halogensubstituierte Butenolide waren ausgehend von den 1,3-Bis(silylenolethern) **39a,b**, welche aus mittelständig Chlor- bzw. Fluor-substituierten  $\beta$ -Ketoestern generiert wurden, zugänglich (**Schema 32**).



**Schema 32:** Synthese der Butenolide **41a,b**: *i*,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.3 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h

Ein interessanter Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Synthese diverser 3,5-Dioxopimelate **45a-j**, welche in guten bis sehr guten Ausbeuten gewonnen werden konnten und gegenwärtig nur auf diesem Wege zugänglich sind (**Schema 33**).



**Schema 33:** Synthese der 1,3,5,7-Tetracarbonylverbindungen **45a-j**: *i*,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.2 Äquivalente),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 20 h

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Hervorzuheben ist an dieser Stelle außerdem die erstmalig publizierte detaillierte Strukturaufklärung von 3,5-Dioxopimelaten mittels NMR-spektroskopischer Methoden. So konnten die Tautomeren-Gleichgewichte eindeutig erfasst und alle Signale den einzelnen Keto-Enol-Tautomeren zugeordnet werden.

## 4. EXPERIMENTELLER TEIL

### 4.1 Allgemeines

**<sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie:** Geräte der Firma Bruker: AC 250, ARX 300, ARX 500. Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Referenzen:  $\delta = 0.00$  ppm für Tetramethylsilan,  $\delta = 2.50$  ppm für  $d_6$ -DMSO,  $\delta = 3.31$  ppm für  $[D_4]$  Methanol,  $\delta = 7.25$  ppm für Deuterochloroform. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit. Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Bei nicht eindeutiger Zuordnung wurden jeweils alle möglichen Wasserstoffatome angegeben.

**<sup>13</sup>C NMR-Spektroskopie:** Geräte der Firma Bruker: AC 250, ARX 300, ARX 500. Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren:  $\delta = 39.70$  ppm für  $d_6$ -DMSO,  $\delta = 49.1$  für  $[D_4]$  Methanol,  $\delta = 77.00$  ppm für Deuterochloroform. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: q = Quartett. Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT- Aufnahmetechnik bestimmt (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer). Bei nicht eindeutiger Zuordnung wurden jeweils alle möglichen Kohlenstoffatome angegeben.

Für die Zuordnung der Signale der 3,5-Dioxopimelate wurden HSQC, HETCOR und HMBC Spektren aufgenommen und ausgewertet. Aufgrund von Signalüberlappungen oder zu geringen Signalintensitäten war es nicht möglich alle Signale eindeutig zuzuordnen.

**<sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie:** Gerät der Firma Bruker: AC 250. Referenz: Trichlorfluormethan.

**Massenspektrometrie:** AMD 402 (AMD Intectra).

**Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS):** Bruker FT CIR; korrekte HMRS = vorgewählter Ionenpeak stimmt mit einer Genauigkeit von  $\pm 2$  mDa mit der exakten Masse ( $+1H$ ) überein.

**Infrarot-Spektroskopie:** Nicolet 205 FT IR, Nicolet 360 Smart Orbit (ATR); KBr, Nujol, Kapillar und ATR. Abkürzungen für Signalzuordnungen: w (weak) = schwach, m (middle) = mittel, s (strong) = stark, br (broad) = breit.

**Elementaranalysen:** LECO CHNS-932, Thermoquest Flash EA 1112.

**Röntgenkristallstrukturanalyse:** Bruker X8Apex Diffraktometer mit CCD-Kamera (Mo-K<sub>a</sub> und Graphit Monochromator,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Die Bestimmung der Raumzelle erfolgt mit Hilfe des Bruker Programms XPREP und die Lösung der Struktur erfolgte über die Routine des SHELX-97 Programmpaketes. Verfeinerungen von Strukturen erfolgten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Bruker SHELX Programms (Vers. 5.10, Bruker analytical X-ray systems, 1997).

**Schmelzpunkte:** Mikroheiztisch HMK 67/1825 Küstner; Leitz Laborlux 12 POL S mit Heiztisch Mettler FP 90, Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

**Säulenchromatographie:** Chromatographische Trennung erfolgte an Merck Kieselgel 60 (0.063 - 0.200 mm, 70 – 230 mesh) als Normal- bzw. Flash-Chromatographie. Alle Laufmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

**Dünnschichtchromatographie:** Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> auf Aluminiumfolie und Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram® Sil G/UV<sub>254</sub>. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und/oder 366 nm ohne Tauchreagenz, sowie mit Anisaldehyd-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 ml Anisaldehyd in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) bzw. mit Vanillin-Schwefelsäure-Tauchreagenz (1 g Vanillin in 100 ml Stammlösung bestehend aus 85% Methanol, 14% Essigsäure und 1% Schwefelsäure) und anschließender Wärmebehandlung.

**Chemikalien und Arbeitstechniken:** Wasserfreie Lösungsmittel wurden, soweit nicht kommerziell erworben, nach üblichen Laboratoriumsmethoden gewonnen. Alle

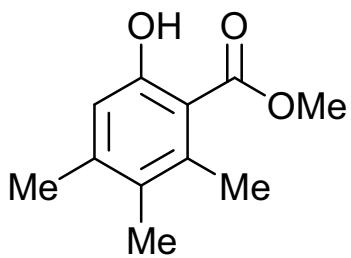
Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß (Argonatmosphäre) in Schlenk-Kolben durchgeführt, die vorher evakuiert, ausgeheizt und mit trockenem Argon gespült wurden.

Die Reihenfolge der charakterisierten Verbindungen entspricht der Reihenfolge im Hauptteil.

## 4.2 Spezielle Synthesemethoden

### 4.2.1 Synthese von Fluorenonen

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die [3+3]-Cyclokondensation (AAV 1):** Zu einer Lösung von 3-Silyloxy-2-en-1-on **4a-g** (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **3a,b** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2.5 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) gegeben. Man lies die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluß wurde zur Reaktionsmischung wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).



**6-Hydroxy-2,3,4-trimethyl-benzoic acid methyl ester (5a):**

Ausgehend von 1,3-Bis(silylenolether) **3a** (1.042 g, 4.00 mmol), 4-Silyloxy-3-(methyl)pent-3-en-2-on (**4a**) (0.745 g, 4.00 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.4 mL, 4.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL), wurde **5a** nach säulenchromatographischer Reinigung als weißer Feststoff erhalten (0.395 g, 51%); mp 54-55 °C.

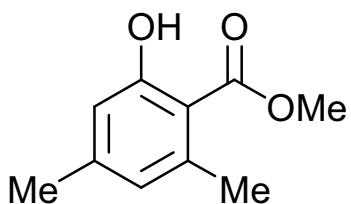
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.68 (s, 1H, CH), 10.48 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.3, 19.0, 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.4 (C), 116.2 (CH), 127.3, 138.2, 143.9 (C), 159.1 (COH), 172.0 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 1665$  (s), 1598 (w), 1577 (w), 1346 (m), 1313 (s), 1234 (s), 1207 (s), 1155 (m), 1065 (w), 1006 (w).

MS (CI, Isobutan):  $m/z$  (%) = 195 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (194.23): C, 68.02; H, 7.27. Gefunden: C, 67.95; H, 7.27.



**2-Hydroxy-4,6-dimethyl-benzoic acid methyl ester (5c):**

Beginnend mit 1,3-Bis(silylenolether) **3a** (2.605 g, 10.00 mmol), 4-(Silyloxy)pent-3-en-2-one **4c** (1.723 g, 10.00 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (1.1 mL, 10.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung **5c** als weißer Feststoff erhalten (0.825 g, 46%); mp 41–43 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.53 (s, 1H, CH), 6.65 (s, 1H, CH), 11.32 (s, 1H, OH).

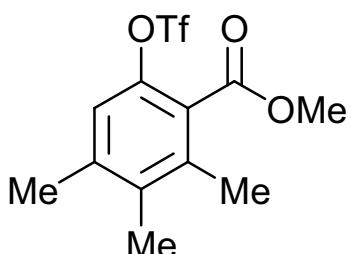
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.5$ , 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 109.6 (C), 115.8, 124.2 (CH), 141.0, 145.3 (C), 163.0 (COH), 172.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 1664$  (s), 1625 (w), 1573 (w), 1316 (m), 1262 (s), 1212 (s), 1165 (w), 1100 (m), 1062 (w), 1035 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 180 ( $\text{M}^+$ , 36), 149 (34), 148 (100), 120 (35), 91 (36).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (180.20): C, 66.65; H, 6.71. Gefunden: C, 66.49; H, 6.72.

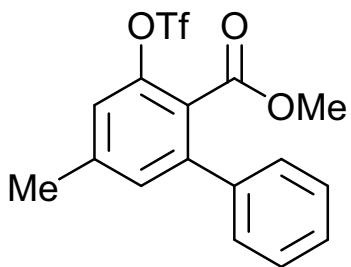
**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Triflate 6 (AAV 2):** Eine Lösung von **5** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C mit Pyridin (2.0 Äquivalente) versetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde bei -78 °C Trifluormethansulfonsäure (1.2 Äquivalente) zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach langsamem Erwärmen auf 0 °C wurde weitere 4 h gerührt. Es folgte eine unmittelbare säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**2,3,4-Trimethyl-6-trifluormethanesulfonyloxybenzoic acid methyl ester (6a):** Ausgehend von **5a** (0.833 g, 4.29 mmol), Pyridin (0.7 mL, 8.58 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0.9 mL, 5.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (43 mL), wurde **6a** als farbloses Öl erhalten (1.342 g, 96%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (s, 1H, CH).

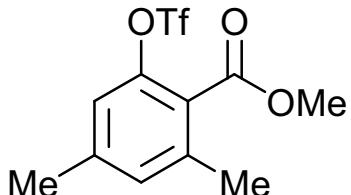
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.5, 17.6, 21.0 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 118.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.0 (CH), 125.3, 136.4, 136.8, 140.4, 143.8 (C), 166.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



**5-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-biphenyl-2-carboxylsäuremethylester (6b):** Die Ausgangsmaterialien **5b** (0.700 g, 2.89 mmol), Pyridin (0.5 mL, 5.78 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0.6 mL, 3.47 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 mL) ergaben **6b** als weißen Feststoff (0.749 g, 69%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.13 (s, 1H, CH), 7.23 (m, 1H, CH), 7.31-7.36 (m, 2H, CH), 7.36-7.39 (m, 2H, CH), 7.40-7.44 (m, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 118.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.7 (CH), 124.0 (C), 128.1, 128.2, 128.5, 130.6 (CH), 139.0, 142.3, 143.1, 146.4 (C), 165.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



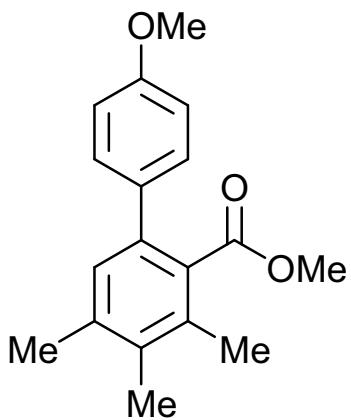
**2,4-Dimethyl-6-trifluormethansulfonyloxybenzoësäuremethylester (6c):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 2) wurde **5c** (0.773 g, 4.29 mmol) mit Pyridin (0.7 mL, 8.58 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0.9 mL, 5.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 mL) zur Reaktion gebracht, um **6c** als farbloses Öl zu erhalten (1.302 g, 97%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (s, 1H, CH), 7.06 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.1, 21.2 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 118.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.6 (CH), 123.7 (C), 131.3 (CH), 139.7, 142.4, 146.9 (C), 165.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Biaryle 8 (AAV 3):** Das Triflat **6** wurde in 1,4-Dioxan (2.5 mL/mmol) gelöst und mit der Boronsäure **7** (1.3 Äquivalente), Kaliumphosphat (1.6 Äquivalente) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mol-%) unter Rückfluss bei 110 °C

für 4 h zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben. Die organische und die wäßrige Phase wurden getrennt, wobei letztere mit Diethylether extrahiert wurde. Anschließend wurden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) wurde **8** erhalten.



**4'-Methoxy-3,4,5-trimethyl-biphenyl-2-carboxylsäuremethylester (8a):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 3) wurde das Triflat **6a** (0.228 g, 0.70 mmol) mit 4-Methoxyphenylboronsäure (0.138 g, 0.91 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.238 g, 1.12 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.024 g, 0.021 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (1.8 mL) umgesetzt, um **8a** als farbloses Öl zu liefern (0.158 g, 79%).

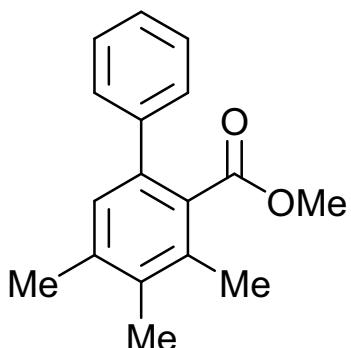
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.88-6.94 (m, 2H, CH), 7.02 (s, 1H, CH), 7.26-7.32 (m, 2H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.4, 17.3, 20.7 (CH<sub>3</sub>), 51.7, 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.6, 128.8, 129.3 (CH), 131.7, 133.1, 133.5, 134.2, 136.5, 137.7, 158.8 (C), 171.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3031 (w), 2997 (m), 2948 (m), 2865 (w), 2837 (m), 1725 (br s), 1610 (s), 1578 (w), 1516 (s), 1462 (s), 1435 (s), 1394 (m), 1321 (w), 1290 (s), 1260 (s), 1248 (s), 1180 (s), 1164 (s), 1129 (s), 1080 (m), 1043 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (M<sup>+</sup>, 100), 253 (69), 252 (26), 238 (27).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 284.14070, gefunden: 284.13999.



**3,4,5-Trimethyl-biphenyl-2-carboxylsäuremethylester (8b):** Eine Lösung von **6a** (0.228 g, 0.70 mmol), Phenylboronsäure (0.111 g, 0.91 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.238 g, 1.12 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.024 g, 0.021 mmol, 3 mol%) in 1,4-Dioxan (1.8 mL), ergab **8b** als weißen Feststoff (0.154 g, 87%); mp 63-64 °C.

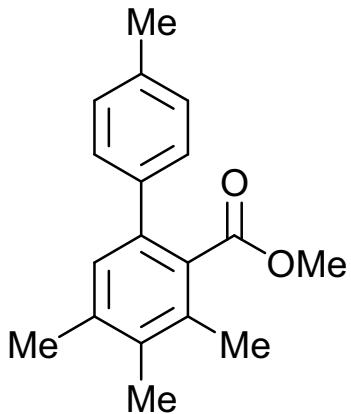
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.04 (s, 1H, CH), 7.26-7.40 (m, 5H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.4, 17.3, 20.8 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 127.0, 128.1, 128.2, 128.8 (CH), 131.6, 133.2, 134.7, 136.9, 137.8, 141.0 (C), 171.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3452 (br m), 3411 (m), 3065 (w), 3036 (w), 2995 (w), 2946 (m), 2925 (w), 1714 (s), 1598 (w), 1558 (w), 1502 (w), 1458 (m), 1433 (s), 1395 (w), 1382 (w), 1319 (w), 1272 (s), 1262 (s), 1188 (s), 1166 (s), 1134 (m), 1078 (w), 1047 (s), 1009 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 254 (M<sup>+</sup>, 100), 223 (100), 222 (83), 180 (77), 179 (76), 165 (82).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 254.1301, gefunden: 254.1295.



### 3,4,5,4'-Tetramethyl-biphenyl-2-

**carboxylsäuremethylester (8c):** Ausgehend von **6a** (0.300 g, 0.92 mmol), 4-Methylphenylboronsäure (0.163 g, 1.20 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.312 g, 1.47 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.032 g, 0.028 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (2.3 mL), wurde **8c** als weißer Feststoff isoliert (0.215 g, 87%); mp 67-68 °C.

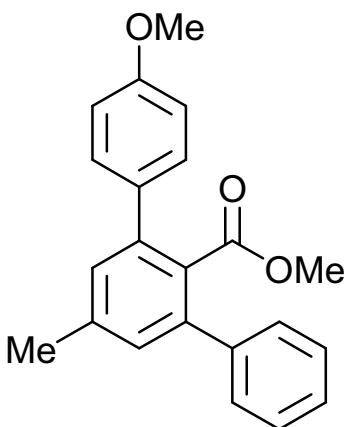
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.12 (s, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, CH), 7.32 (s, 1H, CH), 7.36 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.2, 17.2, 20.6, 20.9 (CH<sub>3</sub>), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 127.9, 128.7, 128.8 (CH), 131.5, 133.0, 134.3, 136.5, 136.7, 137.6, 138.0 (C), 171.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

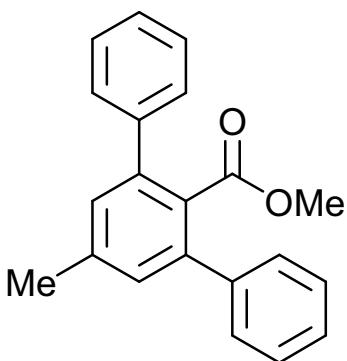
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3438 (w), 3026 (w), 2953 (m), 2922 (w), 2862 (w), 1734 (s), 1515 (w), 1460 (w), 1425 (m), 1383 (w), 1274 (s), 1260 (s), 1213 (w), 1184 (m), 1162 (m), 1126 (m), 1081 (w), 1043 (m), 1019 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (M<sup>+</sup>, 96), 237 (100), 236 (29), 221 (29), 194 (31), 179 (39).

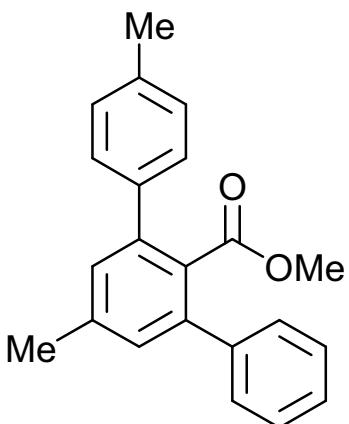
HRMS (EI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 268.1458, gefunden: 268.1457.



**4-Methoxy-5'-methyl-[1,1';3',1'']terphenyl-2'-carboxylsäuremethylester (8d):** Die Ausgangsmaterialien **6b** (0.101 g, 0.27 mmol), 4-Methoxyphenylboronsäure (0.053 g, 0.35 mmol),  $K_3PO_4$  (0.091 g, 0.43 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (0.009 g, 0.008 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (0.7 mL), ergaben **8d** als weißen Feststoff (0.075 g, 84%); mp 82-83 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.38 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.89-6.95 (m, 2H,  $CH$ ), 7.16-7.17 (m, 2H,  $CH$ ), 7.29-7.31 (m, 1H,  $CH$ ), 7.32-7.35 (m, 2H,  $CH$ ), 7.36-7.38 (m, 3H,  $CH$ ), 7.39-7.40 (m, 1H,  $CH$ ).  
 $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.3 ( $CH_3$ ), 51.7, 55.2 ( $OCH_3$ ), 113.7, 127.3, 128.2, 128.3, 129.2, 129.4, 129.6 ( $CH$ ), 130.0, 133.0, 139.2, 139.9, 140.3, 140.7, 159.0 (C), 170.2 ( $CO_2CH_3$ ).  
IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (br m), 3034 (w), 3002 (w), 2953 (w), 2837 (w), 1729 (s), 1611 (m), 1599 (w), 1514 (s), 1457 (w), 1441 (w), 1271 (s), 1247 (s), 1177 (m), 1103 (m), 1053 (m), 1030 (m).  
MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 332 ( $M^+$ , 85), 302 (22), 301 (100), 258 (14), 215 (25). HRMS (EI): berechnet für  $C_{22}H_{20}O_3$  ( $M^+$ ): 332.14070, gefunden: 332.14079.



**5'-Methyl-[1,1';3',1'']terphenyl-2'-carboxylsäuremethylester (8e):** Zu einer Lösung von **6b** (0.097 g, 0.26 mmol) in 1,4-Dioxan (0.7 mL) wurde Phenylboronsäure (0.041 g, 0.34 mmol),  $K_3PO_4$  (0.089 g, 0.42 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (0.009 g, 0.008 mmol, 3 mol%) gegeben, um **8e** als weißen Feststoff zu erhalten (0.062 g, 79%); mp 120-122 °C.  
 $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.44 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.36 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.19 (m, 2H,  $CH$ ), 7.30-7.40 (m, 10H,  $CH$ ).  
 $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.3 ( $CH_3$ ), 51.6 ( $OCH_3$ ), 127.4, 128.2, 128.3, 129.5, 130.1 ( $CH$ ), 139.3, 140.4, 140.6 (C), 170.0 ( $CO_2CH_3$ ).  
IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (m), 3064 (w), 3028 (w), 2946 (w), 2918 (w), 1731 (s), 1600 (m), 1497 (w), 1450 (w), 1436 (w), 1259 (s), 1189 (m), 1104 (s), 1055 (m).  
MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 302 ( $M^+$ , 53), 272 (20), 271 (100), 228 (20), 165 (12).  
HRMS (EI): berechnet für  $C_{21}H_{18}O_2$  ( $M^+$ ): 302.13013, gefunden: 302.13015.

**4,5'-Dimethyl-[1,1';3',1'']terphenyl-2'-carboxylsäuremethylester (8f):**

Das Triflat **6b** (0.101 g, 0.27 mol) wurde mit 4-Methylphenylboronsäure (0.048 g, 0.35 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.091 g, 0.43 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.009 g, 0.008 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (0.7 mL) zur Reaktion gebacht, um **8f** als farbloses Öl zu isolieren (0.064 g, 75%).

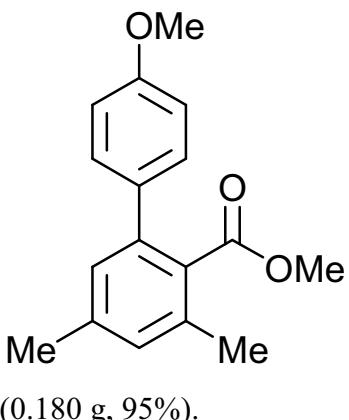
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.19 (m, 2H, CH), 7.22 (s, 1H, CH), 7.29 (s, 1H, CH), 7.32 (s, 1H, CH), 7.34-7.43 (m, 6H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2, 21.3 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 127.4, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 128.5, 129.0, 129.4, 129.6, 130.0 (CH), 137.1, 137.7, 139.0, 139.3, 140.4, 140.7, 142.3 (C), 170.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>): ν̄ = 3027 (m), 2947 (m), 2921 (m), 2865 (w), 1729 (br s), 1600 (s), 1574 (m), 1515 (s), 1441 (s), 1427 (s), 1262 (br s), 1190 (s), 1100 (s), 1052 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 (M<sup>+</sup>, 46), 286 (23), 285 (100), 242 (22), 241 (23), 239 (20).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 316.14578, gefunden: 316.14543.

**4'-Methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2'-carboxylsäuremethylester (8g):**

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 3) folgend wurde **6c** (0.219 g, 0.70 mmol) mit 4-Methoxyphenylboronsäure (0.138 g, 0.91 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.238 g, 1.12 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.024 g, 0.021 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (1.8 mL) umgesetzt, um **8g** als farbloses Öl zu erhalten (0.180 g, 95%).

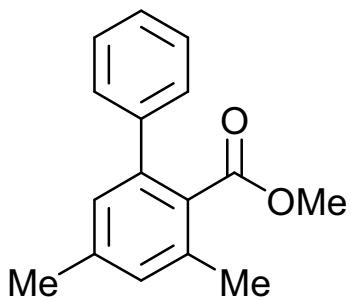
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.87-6.89 (m, 1H, CH), 6.91-6.93 (m, 1H, CH), 6.99-7.00 (m, 2H, CH), 7.24-7.26 (m, 1H, CH), 7.28-7.30 (m, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.6, 21.2 (CH<sub>3</sub>), 51.8, 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.7, 127.9, 129.2, 129.5 (CH), 130.3, 133.5, 135.4, 139.3, 139.8, 158.9 (C), 170.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>): ν̄ = 3033 (w), 2997 (w), 2950 (s), 2925 (s), 2854 (m), 1727 (br s), 1609 (s), 1576 (w), 1514 (s), 1457 (m), 1442 (m), 1379 (w), 1263 (s), 1250 (s), 1180 (s), 1128 (m), 1082 (s), 1035 (s).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270 ( $M^+$ , 100), 239 (97), 238 (45), 223 (12), 196 (17).

HRMS (EI): berechnet für  $C_{17}H_{18}O_3$  ( $M^+$ ): 270.12505, gefunden: 270.12425.



**3,5-Dimethyl-biphenyl-2-carboxylic acid methylester (8h):**

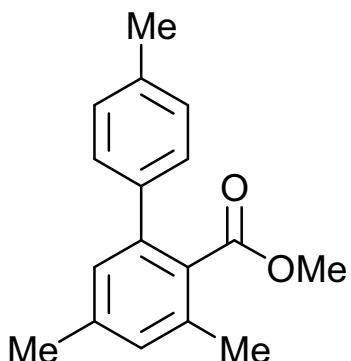
Ausgehend von **6c** (0.153 g, 0.49 mmol), Phenylboronsäure (0.078 g, 0.64 mmol),  $K_3PO_4$  (0.166 g, 0.78 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (0.017 g, 0.015 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (1.2 mL), wurde **8h** als farbloses Öl synthetisiert (0.107 g, 91%).  $^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.36 (s, 6H,  $CH_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.03 (br s, 2H,  $CH$ ), 7.27-7.41 (m, 5H,  $CH$ ).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 19.6, 21.2 ( $CH_3$ ), 51.7 ( $OCH_3$ ), 127.2, 127.9, 128.1, 128.2, 129.9 ( $CH$ ), 130.3, 135.5, 139.4, 140.3, 141.1 (C), 170.4 ( $CO_2CH_3$ ).

IR (Kapillaraufnahme,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3058 (w), 3030 (w), 2949 (m), 2924 (m), 2857 (w), 1727 (br s), 1606 (m), 1577 (w), 1497 (w), 1436 (m), 1380 (w), 1269 (s), 1189 (m), 1128 (m), 1084 (s), 1032 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 240 ( $M^+$ , 60), 210 (16), 209 (100), 208 (26), 166 (24), 165 (42).

HRMS (EI): berechnet für  $C_{16}H_{16}O_2$  ( $M^+$ ): 240.11448, gefunden: 240.11519.



**3,5,4'-Trimethyl-biphenyl-2-carboxylic acid methylester (8i):**

Eine Lösung von **6c** (0.500 g, 1.60 mmol) in 1,4-Dioxan (4.0 mL) wurde mit 4-Methylphenylboronsäure (0.283 g, 2.08 mmol),  $K_3PO_4$  (0.543 g, 2.56 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (0.055 g, 0.048 mmol, 3 mol%) umgesetzt, um **8i** als farbloses Öl zu ergeben (0.181 g, 44%).

$^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.36 (s, 6H,  $CH_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.59 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.01 (m, 2H,  $CH$ ), 7.16-7.19 (m, 2H,  $CH$ ), 7.22-7.27 (m, 2H,  $CH$ ).

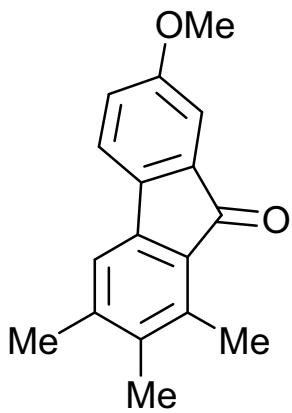
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 19.6, 21.1, 21.2 ( $CH_3$ ), 51.7 ( $OCH_3$ ), 128.0, 129.0, 129.7 ( $CH$ ), 130.3, 135.4, 136.9, 138.1, 139.3, 140.2 (C), 170.6 ( $CO_2CH_3$ ).

IR (Kapillaraufnahme,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3024 (m), 2993 (m), 2948 (m), 2923 (m), 2865 (m), 1726 (br s), 1605 (m), 1576 (w), 1515 (m), 1437 (m), 1269 (s), 1188 (m), 1181 (m), 1127 (m), 1082 (s).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 254 ( $M^+$ , 68), 223 (100), 222 (36), 179 (27), 165 (42).

HRMS (EI): berechnet für  $C_{17}H_{18}O_2$  ( $M^+$ ): 254.13013, gefunden: 254.12981.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Fluorenone 9 (AAV 4):** Verbindung **8** (1.0 Äquivalente) wurde in konzentrierter Schwefelsäure (12 mL/mmol) gelöst und 1 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung in Eiswasser gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden säulenchromatographisch an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt.



**7-Methoxy-1,2,3-trimethyl-fluoren-9-on (9a):** Ausgehend von **8a** (0.097 g, 0.34 mmol) und konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4.1 mL), wurde **9a** als gelber Feststoff isoliert (0.073 g, 85%); mp 135-136 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.91 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, CH), 7.03 (s, 1H, CH), 7.12 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, CH), 7.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, CH).

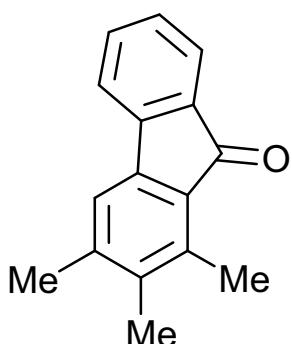
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.8, 14.6, 15.4 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 108.9, 119.1, 119.7, 120.4 (CH), 129.3, 135.9, 136.3, 136.6, 138.7, 142.7, 143.2, 160.5 (C), 195.2 (C=O).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (br, m), 2952 (w), 2937 (w), 2833 (w), 1696 (s), 1601 (s), 1482 (m), 1462 (s), 1433 (s), 1372 (w), 1289 (s), 1259 (m), 1222 (s), 1200 (w), 1192 (w), 1069 (w), 1031 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (M<sup>+</sup>, 100), 237 (67), 165 (48).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 252.1145, gefunden: 252.1143.

Elementaranalyse berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (252.31): C, 80.93; H, 6.39. Gefunden: C, 80.90; H, 6.51.



**1,2,3-Tri-methyl-fluoren-9-on (9b):** Eine Lösung von **8b** (0.028 g, 0.11 mmol) in konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.3 mL) ergab **9b** als gelben Feststoff (0.023 g, 94%); mp 167-168 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.17 (br s, 1H, CH), 7.20-7.24 (m, 1H, CH), 7.40-7.43 (m, 2H, CH), 7.56-7.60 (m, 1H, CH).

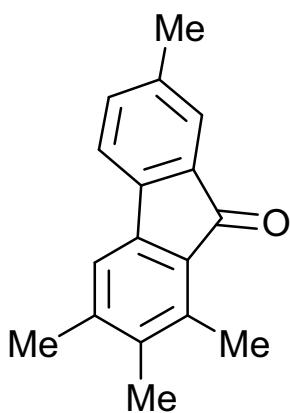
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.8, 14.8, 21.7 (CH<sub>3</sub>), 119.4, 119.7, 123.7, 128.2 (CH), 129.1 (C), 134.0 (CH), 134.8, 137.3, 138.6, 142.3, 143.1, 143.7 (C) 195.4 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3439$  (br, m), 3382 (m), 3058 (w), 3050 (w), 2977 (w), 2919 (m), 2856 (w), 1701 (s), 1612 (s), 1598 (s), 1468 (w), 1452 (m), 1416 (w), 1372 (m), 1297 (w), 1257 (w), 1199 (w), 1177 (m), 1132 (w), 1087 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 222 ( $\text{M}^+$ , 100), 207 (66), 179 (52), 178 (58), 165 (23), 152 (22).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 222.1039, gefunden: 222.1036.

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$  (222.28): C, 86.45; H, 6.35. Gefunden: C, 86.19; H, 6.54.



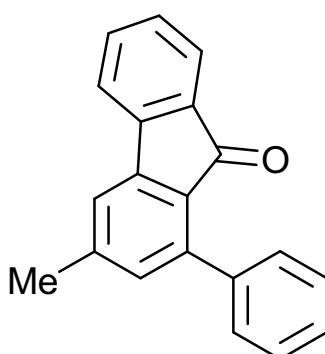
**1,2,3,7-Tetramethyl-fluoren-9-on (9c):**

Die Ausgangsmaterialien **8c** (0.043 g, 0.16 mmol) und konzentrierte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.9 mL) wurden zum gelben Feststoff **9c** umgesetzt (0.034 g, 90%); mp 151-152 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.16$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.11 (s, 1H, CH), 7.21 (br d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 7.30 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 7.38 (br s, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.8$ , 14.7, 21.3, 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 119.2, 119.4, 124.4 (CH), 129.3 (C), 134.5 (CH), 135.2, 136.7, 138.4, 138.5, 141.1, 142.5, 143.0 (C), 195.7 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3456$  (br, m), 3384 (m), 3034 (m), 2921 (m), 2861 (m), 1703 (s), 1604 (s), 1591 (m), 1486 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1374 (m), 1277 (m), 1221 (m), 1200 (m), 1144 (m), 1099 (w), 1069 (w), 1007 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 236 ( $\text{M}^+$ , 100), 221 (88), 193 (47), 178 (34).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 236.1196, gefunden: 236.1191.



**3-Methyl-1-phenyl-fluoren-9-on (9e):**

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 4) folgend wurde **8e** (0.036 g, 0.12 mmol) mit konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.5 mL) umgesetzt, um **9e** als gelben Feststoff zu erhalten (0.030 g, 92%); mp 83-85 °C.

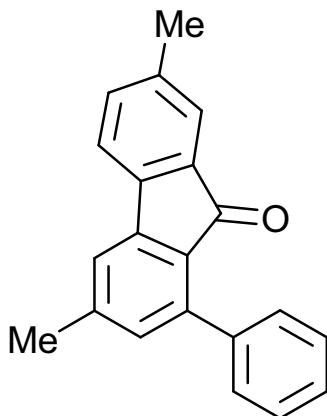
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.46$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.02 (br s, 1H, CH), 7.28-7.31 (m, 1H, CH), 7.35 (br s, 1H, CH), 7.39-7.60 (m, 8H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.0 (CH<sub>3</sub>), 119.8, 120.1, 123.9, 127.8, 128.1, 128.2, 128.3, 129.0, 132.0, 134.2, 134.8 (CH), 137.5, 139.3, 140.6, 142.2, 143.4, 145.2, 145.9 (C), 192.7 (C=O).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (br, m), 3395 (m), 3056 (m), 3029 (m), 2921 (m), 1709 (s), 1613 (s), 1604 (s), 1573 (m), 1467 (m), 1456 (w), 1290 (w), 1275 (w), 1183 (m), 1127 (m), 1076 (w), 1030 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 270 (M<sup>+</sup>, 56), 269 (100), 239 (18), 134 (12), 120 (10).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O (M<sup>+</sup>): 270.10392, gefunden: 270.10329.



**3,7-Dimethyl-1-phenyl-fluoren-9-on (9f):** Eine Lösung von **8f** (0.035 g, 0.11 mmol) in konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.3 mL) resultierte in **9f**, als orangefarbenes Öl (0.025 g, 80%).

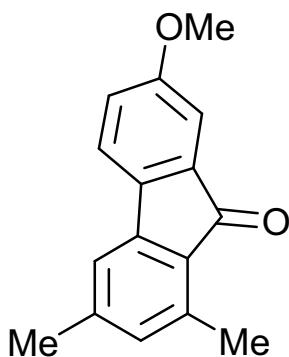
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.97 (br s, 1H, CH), 7.28 (br s, 1H, CH), 7.37 (br s, 1H, CH), 7.39-7.45 (m, 5H, CH), 7.50-7.54 (m, 2H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz):  $\delta$  = 21.4, 22.0 (CH<sub>3</sub>), 119.6, 119.9, 124.6, 127.8, 128.1, 129.1, 131.6, 134.7 (CH), 134.8, 137.6, 140.8, 142.1, 143.7, 145.2, 146.1, 148.2 (C), 195.5 (C=O).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (br, s), 3433 (s), 2923 (w), 1706 (s), 1607 (m), 1468 (w), 1428 (w), 1279 (w), 1219 (m), 1143 (m), 1091 (w), 1035 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (M<sup>+</sup>, 63), 283 (100), 239 (18), 141 (13), 134 (19).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>O (M-1): 283.11174, gefunden: 283.11180.



**7-Methoxy-1,3-dimethyl-fluoren-9-on (9g):** Ausgehend von **8g** (0.049 g, 0.18 mmol) und konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.2 mL) wurde der gelbe Feststoff **9g** erhalten (0.039 g, 91%); mp 113-114 °C.

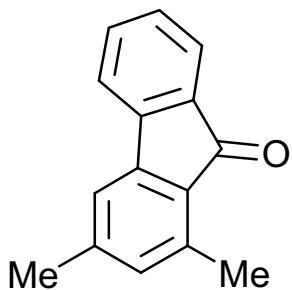
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75-6.76 (m, 1H, CH), 6.94 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, CH), 7.05-7.06 (m, 1H, CH), 7.15 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, CH), 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.7, 21.9 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 108.8, 118.2, 119.6, 120.8, 131.1 (CH), 136.3, 139.4, 145.2, 148.0, 160.7, 183.2 (C), 194.5 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3439$  (br, m), 3391 (m), 2923 (m), 2853 (m), 1728 (w), 1703 (s), 1606 (m), 1590 (m), 1491 (m), 1471 (m), 1434 (m), 1373 (w), 1293 (s), 1268 (m), 1225 (m), 1199 (m), 1145 (w), 1091 (w), 1021 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 238 ( $\text{M}^+$ , 100), 223 (48), 195 (11), 167 (12).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 238.0988, gefunden: 238.0993.



**1,3-Dimethyl-fluoren-9-one (9h):** Die Umsetzung von **8h** (0.031 g, 0.13 mmol) mit konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.6 mL) führte zum gelben Feststoff **9h** (0.023 g, 85%); mp 108-109 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.36$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.83-6.84 (m, 1H, CH), 7.16 (m, 1H, CH), 7.22-7.29 (m, 1H, CH), 7.40-7.49 (m, 2H, CH), 7.60 (dt,  $^3J = 7.3$  Hz,

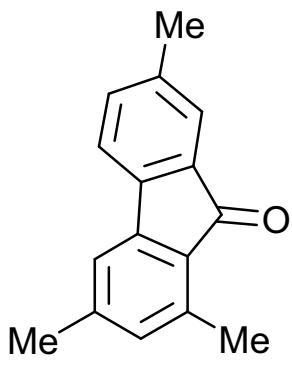
$^4J = 1.1$  Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7$ , 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 118.9, 119.8, 123.7, 128.8, 132.3, 134.0 (CH), 134.9, 139.4, 143.7, 145.0, 145.2, 181.3 (C), 194.7 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3440$  (br, m), 2918 (w), 1699 (s), 1616 (m), 1602 (m), 1592 (m), 1458 (w), 1375 (w), 1293 (w), 1173 (w), 1134 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 208 ( $\text{M}^+$ , 100), 193 (14), 179 (10), 178 (13), 165 (30).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 208.0883, gefunden: 208.0879.



**1,3,7-Trimethyl-fluoren-9-one (9i):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 4) wurde **8i** (0.086 g, 0.34 mmol) mit konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.1 mL) versetzt, um **9i** als gelben Feststoff zu erhalten (0.069 g, 91%); mp 121-122 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.34$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.79 (br s, 1H, CH), 7.10 (br s, 1H, CH), 7.22 (br d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 7.33 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 7.40 (br s, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7$ , 21.3, 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 118.6, 119.6, 124.3 (CH), 128.8 (C), 131.8, 134.4 (CH), 135.2, 138.9, 139.2, 141.1, 144.9, 145.4 (C), 194.9 (C=O).

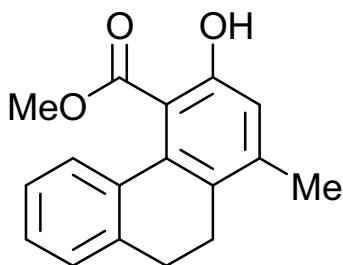
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3439$  (br, w), 3383 (w), 3022 (w), 2919 (m), 2856 (w), 1699 (s), 1608 (s), 1592 (m), 1491 (w), 1456 (w), 1373 (w), 1283 (m), 1219 (w), 1187 (w), 1155 (m), 1115 (w), 1090 (w), 1035 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 222 ( $\text{M}^+$ , 100), 179 (34).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O (M<sup>+</sup>): 222.1039, gefunden: 222.1035.

#### 4.2.2 Reaktionen mit 2-Acetyl-1-tetralon

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Dihydrophenanthren 11 (AAV 5):** 3-Silyloxy-2-en-1-on **10** (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **3a** (2.0 Äquivalente) wurden in Dichlormethan (2 mL/mmol) gelöst und unter Argonatmosphäre bei -78 °C mit Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) umgesetzt. Die Reaktionsmischung ließ man langsam auf 20 °C erwärmen und anschließend für 12 h weiterröhren. Es folgte eine Zugabe von wässriger Salzsäure-Lösung (10%-ig) zur Reaktionsmischung. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend wurde eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) durchgeführt.



**3-Hydroxy-1-methyl-9,10-dihydro-phenanthren-4-carboxylsäuremethylester (11):** Ausgehend von 1,3-Bis(silylenolether) **3a** (2.605 g, 10.00 mmol), 1-(1-Trimethylsilyloxy-3,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-ethanon **10** (1.302 g, 5.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.6 mL, 5.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), wurde **11** nach säulenchromatographischer Reinigung als gelbes Öl erhalten (0.549 g, 41%).

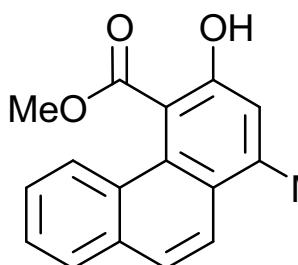
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57-2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78-2.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.79 (s, 1H, CH), 7.04-7.08 (m, 1H, CH), 7.16-7.24 (m, 2H, CH), 7.26-7.28 (m, 1H, CH), 9.53 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.3 (CH<sub>3</sub>), 24.8, 29.1 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 109.2 (C), 117.5, 125.4, 127.1, 127.3, 129.0 (CH), 130.6, 134.4, 136.6, 137.9, 141.9 (C), 158.1 (COH), 172.0 (C=O).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3330 (w), 3278 (w), 3067 (w), 3021 (w), 2949 (m), 2896 (w), 2840 (w), 1731 (w), 1666 (s), 1605 (m), 1572 (s), 1492 (m), 1435 (s), 1317 (s), 1236 (s), 1209 (s), 1128 (m), 1066 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (M<sup>+</sup>, 35), 237 (21), 236 (100), 208 (19), 165 (32). Elementaranalyse berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (268.31): C, 76.10; H, 6.01. Gefunden: C, 76.36; H, 6.05.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die DDQ-vermittelte Dehydrierung (AAV 6):** Zu einer Lösung des Substrates (1.0 Äquivalente) in 1,4-Dioxan (7 mL/mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) (2.0 Äquivalente) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether versetzt und der dabei entstehende Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).



**3-Hydroxy-1-methyl-phenanthren-4-carboxylsäuremethylester (12):** Eine Lösung von **11** (0.140 g, 0.52 mmol) und DDQ (0.308 g, 1.04 mmol) in 1,4-Dioxan (3.6 mL), ergab **12** nach säulenchromatographischer Reinigung als gelbes Öl (0.078 g, 57%).

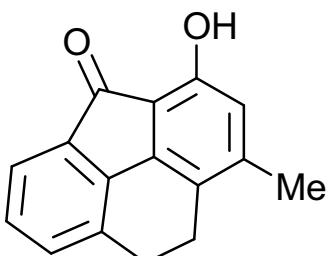
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.12 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.42-7.49 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.52-7.58 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.68-7.71 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.81-7.94 (m, 3H,  $\text{CH}$ ), 9.76 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 106.7 (C), 118.8, 121.9, 124.4, 125.3 (CH), 126.2 (C), 126.7, 127.9, 128.7 (CH), 129.1, 130.5, 133.1, 142.4 (C), 159.0 (COH), 172.5 (C=O).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 266 ( $\text{M}^+$ , 40), 235 (24), 234 (100), 206 (27), 178 (61).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 266.09375, gefunden: 266.09411.

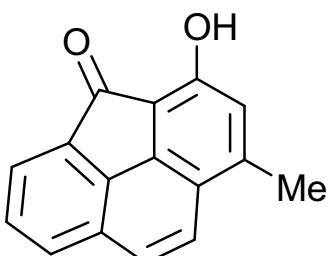
**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung mit Schwefelsäure (AAV 7):** Der Ausgangsstoff (1.0 Äquivalente) wurde mit konzentrierter Schwefelsäure (12 mL/mmol) umgesetzt und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) gereinigt.

**3-Hydroxy-1-methyl-8,9-dihydro-**

**cyclopenta[def]phenanthren-4-on (13):** Die Umsetzung von **11** (0.164 g, 0.61 mmol) mit konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7.5 mL), ergab **13** als braunen Feststoff (0.056 g, 39%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83-2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.01-3.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.43 (s, 1H, CH), 6.92 (s, 1H, OH), 7.08-7.19 (m, 2H, CH), 7.30-7.33 (m, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.6 (CH<sub>3</sub>), 22.3, 25.0 (CH<sub>2</sub>) 113.3 (C), 118.6 (CH), 121.3 (C), 122.0, 129.4 (CH), 130.3, 132.2 (C), 132.3 (CH), 140.6, 141.6, 147.2 (C), 154.2 (COH), 195.0 (C=O).

**3-Hydroxy-1-methyl-cyclopenta[def]phenanthren-4-on**

**(14):** Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 6) folgend wurde **13** (0.015 g, 0.064 mmol) mit DDQ (0.029 g, 0.128 mmol) in 1,4-Dioxan (0.5 mL) zur Reaktion gebracht, um **14** nach säulenchromatographischer Reinigung als gelben

Feststoff zu erhalten (0.004 g, 27%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.82 (s, 1H, CH), 7.49-7.61 (m, 2H, CH), 7.68-7.74 (m, 2H, CH), 7.85 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.4 (CH<sub>3</sub>), 112.5 (C), 120.3 (CH), 121.7 (C), 122.6, 122.7, 122.8 (CH), 127.7 (C), 129.0, 130.9 (CH), 133.9, 137.3, 139.4, 145.0 (C), 153.7 (COH), 194.0 (C=O).

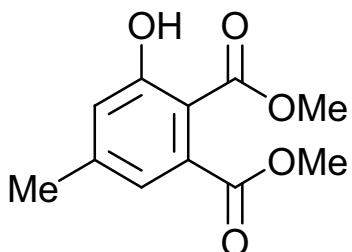
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (M<sup>+</sup>, 100), 233 (11), 205 (12), 178 (11).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 234.06753, gefunden: 234.06716.

### 4.2.3 Synthese von Phthalsäure- und Isophthalsäureestern

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Phthalate und 2-Acylbenzoate 16a-e (AAV 8):** Eine Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **3** (1.0 Äquivalente) und 4-Oxo-2-trimethylsilyloxy-pent-2-ensäuremethylester (**15**) (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C mit Titanpentachlorid (1.0 Äquivalente) zur Reaktion gebracht. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte dann für weitere 12 h. Anschließend wurde eine wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) erhalten.

#### 3-Hydroxy-5-methyl-phthalsäuredimethylester (**16a**)



Die Ausgangsmaterialien 4-Oxo-2-trimethylsilyloxy-pent-2-ensäuremethylester (**15**) (216 mg, 1.00 mmol), 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-buta-1,3-dien (**3a**) (260 mg, 1.00 mmol) und Titanpentachlorid (190 mg, 1.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) ergaben nach säulenchromatographischer

Reinigung **16a** als braunen Feststoff (51 mg, 23%); mp 88-91 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74-6.75 (m, 1H, CH), 6.86-6.87 (m, 1H, CH), 10.62 (s, 1H, OH).

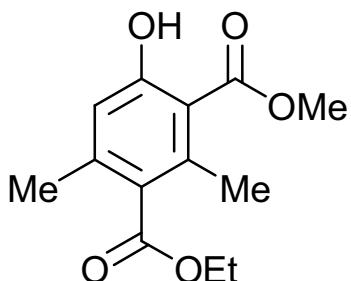
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6 (CH<sub>3</sub>), 52.5, 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 107.2 (C), 119.7, 120.2 (CH), 135.3, 146.2 (C), 161.3 (COH), 169.3, 169.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): ν = 3163 (w), 1725 (s), 1686 (s), 1618 (w), 1574 (w), 1339 (s), 1303 (m), 1270 (s), 1201 (s), 1160 (s), 1096 (m), 1035 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (M<sup>+</sup>, 18), 192 (38), 134 (100).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 224.0679, gefunden: 224.0676.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Isophthalate und 3-Acylbenzoate 18a-f (AAV 9):** Zu einer Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **3** (1.0 Äquivalente) und 2-Acetyl-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäuremethylester (**17**) (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) gegeben. Man lies die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte dann für weitere 12 h. Anschließend wurde wässrige Salzsäure-Lösung (10%ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).



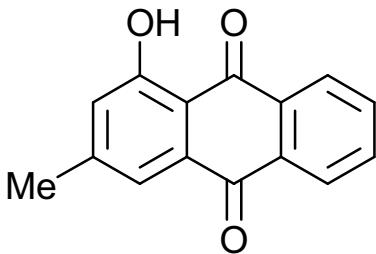
**4-Hydroxy-2,6-dimethyl-isophthalsäure-1-ethylester-3-methylester (18a):** Die Ausgangsmaterialien 2-Acetyl-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäureethylester (**17**) (489 mg, 2.00 mmol), 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-buta-1,3-dien (**3a**) (521 mg, 2.00 mmol) und Titanetrachlorid (379 mg, 2.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) ergaben nach säulenchromatographischer Reinigung **18a** als oranges Öl (149 mg, 30%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.69 (s, 1H, CH), 11.23 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.0, 20.2 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 110.4 (C), 116.9 (CH), 128.6, 137.8, 141.8 (C), 162.6 (COH), 169.7, 171.7 (C=O).

IR (Kapillar, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3421 (br, w), 2983 (m), 2956 (m), 1725 (s), 1666 (s), 1606 (m), 1579 (m), 1444 (s), 1360 (s), 1324 (s), 1259 (s), 1232 (s), 1185 (s), 1115 (s), 1053 (m), 1036 (m). MS (GC/MS, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (M<sup>+</sup>, 27), 220 (100), 207 (28), 175 (61).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (252.26): C, 61.90; H, 6.39. Gefunden: C, 61.69; H, 6.51.



**1-Hydroxy-3-methyl-anthrachinon (19):** Die Ausgangsmaterialien 4-Benzoyl-3-hydroxy-5-methylbenzoësäuremethylester (**16e**) (17 mg, 0.06 mmol) und konzentrierte Schwefelsäure (0.75 mL) ergaben nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 7) **19** als gelben Feststoff (12 mg, 84%); mp 234-237 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.95 (br s, 1H, OH), 7.39-7.42 (m, 2H, CH), 7.45 (m, 1H, CH), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, CH), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH).

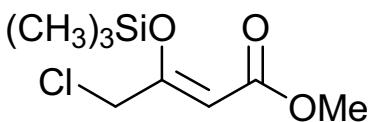
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 21.7 (CH<sub>3</sub>), 122.0, 123.5, 129.8, 130.4 (CH), 132.1 (C), 134.3 (CH), 139.8, 142.2 (C), 156.5 (COH), 169.3(C=O).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 238 (M<sup>+</sup>, 57), 237 (100), 179 (36).

#### 4.2.4 Synthese von funktionalisierten Chlorarenen

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von monosylierten Verbindungen (AAV 10):

Der  $\beta$ -Ketoester (1.0 Äquivalente) wurde in Benzol (2 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre mit Triethylamin (1.3 Äquivalente) umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurde tropfenweise Chlortrimethylsilan (1.5 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Es folgte die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum. Der Rückstand wurde in Hexan (50 mL) aufgenommen und unter Argonatmosphäre filtriert. Anschließend wurde der Rückstand erneut mit Hexan (50 mL) gewaschen und das erhaltene Filtrat im Vakuum eingeengt.

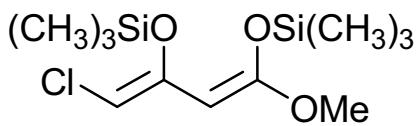


**4-Chlor-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäuremethylester (21a):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 10) ergab die Umsetzung von 4-Chlormethylacetooacetat (**20a**) (5.1 mL, 43.00 mmol) mit Triethylamin (7.7 mL, 55.90 mmol) und Chlortrimethylsilan (8.1 mL, 64.50 mmol) in Benzol (86 mL) **21a** als braune Flüssigkeit (8.925 g, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.20 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.002 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 51.2 (OCH<sub>3</sub>), 101.2 (CH), 147.5 (COOCH<sub>3</sub>), 166.9 (COSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 1,3-Bis(silylenolethern) (AAV 11):** Zu einer Lösung von LDA, welche ausgehend von trockenem Diisopropylamin (1.3 Äquivalente) und *n*-BuLi (1.3 Äquivalente) in THF (1.5 mL/mmol) unter Argonatmosphäre bei 0 °C innerhalb von 30 Minuten generiert wurde, erfolgte bei -78 °C die Zugabe der monosylierten Verbindung (1.0 Äquivalente). Nach 1 Stunde Rühren bei -78 °C wurde Chlortrimethylsilan (1.5 Äquivalente) bei -78 °C zum Reaktionsgemisch gegeben. Innerhalb von 20 h ließ man die Reaktionstemperatur langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Hexan (50 mL) aufgenommen und das ausgefallene Lithiumchlorid unter Argonatmosphäre abfiltriert. Der anfallende Rückstand wurde erneut mit Hexan (50 mL) gewaschen und das erhaltene Filtrat im Vakuum eingeengt.



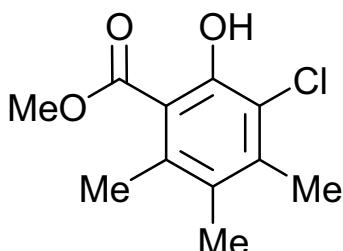
**4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)buta-1,3-dien (22a):** Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 11) folgend wurde zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.8 mL, 13.00 mmol) und *n*-BuLi (5.1 mL, 13.00 mmol) in THF (15 mL) 4-Chlor-3-trimethylsilyloxy-but-2-ensäuremethylester (**21a**) (2.227 g, 10.00 mmol) und Chlortrimethylsilan (1.9 mL, 15.00 mmol) gegeben, um **22a** als braune Flüssigkeit zu erhalten (1.910 g, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.24 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.40 (s, 1H, CH), 5.61 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.9 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 75.8, 97.2 (CH), 147.4, 158.4 (COSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Chlor-2-hydroxybenzoësäuremethylester 23 (AAV 12):** Eine Lösung von 3-Silyloxy-2-en-1-on **4** (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2.5 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C mit Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine

Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).



**3-Chlor-2-hydroxy-4,5,6-trimethyl-**

**benzoësäuremethylester (23a):** Beginnend mit 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.442 g, 1.50 mmol), 3-Methyl-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**4a**) (0.279 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.16 mL, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), wurde **23a** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl isoliert (0.129 g, 38%).

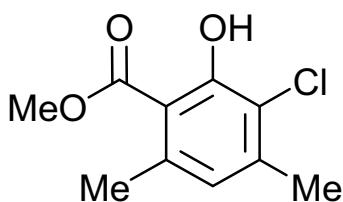
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 10.58 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.4, 18.0, 18.9 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 113.0, 119.9, 128.0, 135.8, 140.7 (C), 153.9 (COH), 171.5 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1732 (m), 1660 (m), 1593 (w), 1496 (w), 1439 (m), 1333 (m), 1314 (m), 1257 (s), 1232 (s), 1198 (s), 1160 (s), 1077 (s), 1010 (s).

MS (GC-MS, 70 eV): *m/z* (%) = 230 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 8), 228 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 24), 198 (35), 197 (28), 196 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 228.05477, gefunden: 228.054628.



**3-Chlor-2-hydroxy-4,6-dimethyl-benzoësäuremethylester**

**(23b):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 12) wurde 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.295 g, 1.00 mmol) mit 4-Trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**4c**) (0.172 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.11 mL, 1.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) zur Reaktion gebracht, um **23b** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelben Feststoff zu erhalten (0.077 g, 36%); mp 89–91 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.62 (s, 1H, CH), 11.99 (s, 1H, OH).

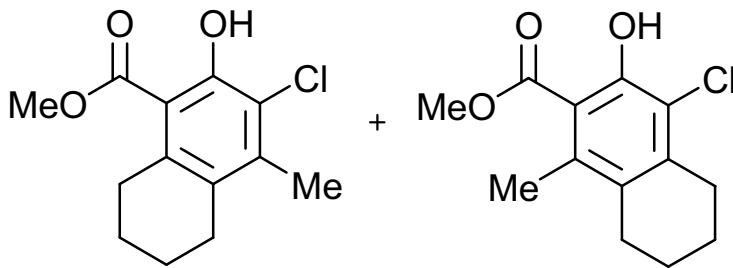
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.5, 23.6 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 110.8 (C), 119.9 (CH), 124.6, 138.7, 142.9 (C), 158.3 (COH), 172.0 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2976 (w), 2955 (m), 2937 (w), 2854 (w), 1662 (s), 1608 (m), 1556 (w), 1452 (s), 1430 (s), 1394 (s), 1366 (s), 1294 (s), 1266 (s), 1219 (s), 1117 (w), 1075 (w), 1008 (s).

MS (GC/MS, 70 eV): *m/z* (%) = 216 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 9), 214 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 25), 184 (34), 183 (21), 182 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 214.03912, gefunden: 214.039137.

Elementaranalyse berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (214.65): C, 55.96; H, 5.17. Gefunden: C, 55.81; H, 5.27.



**3-Chlor-2-hydroxy-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-carboxylsäuremethylester und 4-Chlor-3-hydroxy-1-methyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalen-2-carboxylsäuremethylester (23c):**

Eine Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.442 g, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) wurde mit 1-(2-Trimethylsilyloxy-cyclohex-1-enyl)-ethanon (**4d**) (0.319 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.16 mL, 1.50 mmol) umgesetzt, um **23c** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelben Feststoff (in Form eines Regioisomeren-Gemisches im Verhältnis 1:1) zu generieren (0.160 g, 42%); mp 50-52 °C.

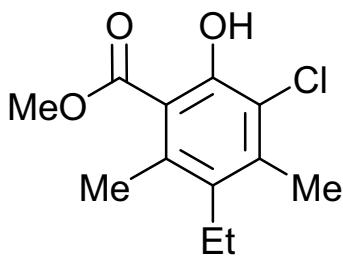
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.64-1.80 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54-2.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.78-2.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91-2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 10.52 (s, 1H, OH), 11.19 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.9, 17.7 (CH<sub>3</sub>), 22.1, 22.5, 22.8, 22.9, 27.5, 28.2, 28.8, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 52.3, 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 111.8, 113.1, 119.6, 120.4, 128.3, 129.1, 136.5, 137.3, 141.4, 141.7 (C), 153.4, 155.0 (COH), 171.6, 171.9 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3014 (w), 2928 (w), 2861 (w), 1652 (m), 1590 (w), 1558 (w), 1427 (m), 1406 (m), 1356 (m), 1315 (m) 1279 (m), 1223 (s), 1195 (m), 1165 (m), 1091 (m), 1079 (m), 1029 (m).

MS (GC/MS, 70 eV): *m/z* (%) = 256 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 7), 254 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 20), 224 (35), 223 (23), 222 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 254.07042, gefunden: 254.070276.



### 3-Chlor-5-ethyl-2-hydroxy-4,6-dimethyl-

**benzoësäuremethylester (23d):** Die Ausgangsmaterialien 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.442 g, 1.50 mmol), 3-Ethyl-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**4e**) (0.301 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.16 mL, 1.50 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), ergaben **23d** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelben Feststoff (0.161 g, 44%); mp 49–51 °C.

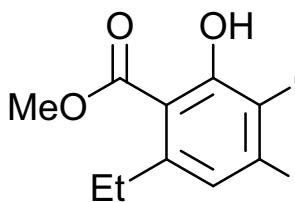
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.65 (q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 10.58 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6, 17.3, 18.0 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.4, 120.3, 133.9, 135.4, 140.4 (C), 153.9 (COH), 171.6 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3422 (br, w), 3016 (w), 2972 (m), 2956 (w), 2937 (w), 2875 (w), 1656 (s), 1592 (w), 1552 (w), 1496 (w), 1442 (s), 1406 (w), 1377 (w), 1352 (s), 1321 (m), 1310 (m), 1255 (s), 1226 (s), 1195 (m), 1165 (w), 1081 (m), 1049 (w).

MS (GC-MS, 70 eV): m/z (%) = 244 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 9), 242 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 26), 212 (35), 210 (100), 197 (29), 195 (88).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> (242.70): C, 59.39; H, 6.23. Gefunden: C, 59.09; H, 6.40.



### 3-Chlor-4,6-diethyl-2-hydroxybenzoësäuremethylester

**(23e):** Die Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.442 g, 1.50 mmol) mit 5-Trimethylsilyloxy-hept-4-en-3-on (**4f**) (0.301 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.16 mL, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), ergab **23e** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl (0.139 g, 38%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.17 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.74 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (s, 1H, CH), 11.81 (s, 1H, OH).

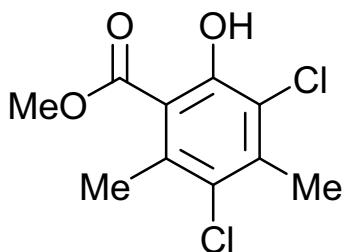
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5, 16.0 (CH<sub>3</sub>), 27.3, 29.4 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 110.5, 119.5 (C), 121.9 (CH), 145.2, 148.4 (C), 158.1 (COH), 171.8 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2968 (w), 2935 (w), 2874 (w), 1734 (w), 1658 (s), 1606 (w), 1547 (w), 1435 (m), 1398 (m), 1359 (m), 1310 (m), 1291 (m), 1254 (s), 1202 (s), 1116 (w), 1094

(w), 1068 (m), 1032 (w), 1017 (w).

MS (GC/MS, 70 eV):  $m/z$  (%) = 244 ( $[M]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 6), 242 ( $[M]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 17), 212 (33), 210 (100).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$  ( $[M]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ]): 242.07042, gefunden: 242.070864.



### 3,5-Dichloro-2-hydroxy-4,6-dimethyl-

**benzoësäuremethylester (23f):** Ausgehend von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.442 g, 1.50 mmol), 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**4g**) (0.310 g, 1.50 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.16 mL, 1.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), wurde **23f**

nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als weißer Feststoff erhalten (0.133 g, 36%); mp 67-69 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 11.16 (s, 1H, OH).

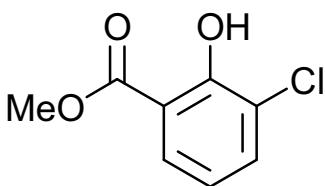
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.4, 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 112.9, 121.0, 127.1, 136.0, 141.0 (C), 155.4 (COH), 171.1 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (w), 2930 (w), 1704 (s), 1665 (s), 1591 (w), 1439 (s), 1379 (s), 1358 (m), 1283 (s), 1228 (s), 1130 (w), 1070 (w), 1010 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 250 ( $[M]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 15), 248 ( $[M]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 23), 218 (66), 216 (100). HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$  ( $[M]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ]): 248.00015, gefunden: 247.999925.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Salicylsäuremethylester **25a-e** (AAV 13):

Zu einer Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (2.0 Äquivalente) und 1,1,3,3-Tetraalkoxy-propan **24a-e** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2.0 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titan-tetrachlorid (2.0 Äquivalente) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung eine wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

**3-Chlor-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (25a):**

Ausgehend von 1,3-Bis(silylenether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol), 1,1,3,3-Tetramethoxy-propan (**24a**) (0.164 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), wurde **25a** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl isoliert (0.054 g, 26%).

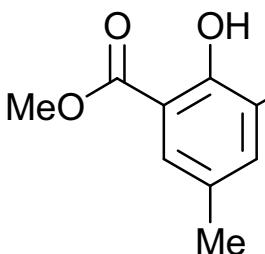
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.54 (dd, <sup>2</sup>J = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CH), 7.76 (dd, <sup>2</sup>J = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CH), 11.33 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 113.6 (C), 119.2 (CH), 122.2 (C), 128.4, 135.8 (CH), 157.3 (COH), 170.3 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): ν = 3090 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2853 (w), 1732 (w), 1675 (s), 1607 (m), 1438 (s), 1322 (s), 1282 (m), 1252 (s), 1197 (s), 1176 (s), 1151 (s), 1073 (m).

MS (GC/MS, 70 eV): m/z (%) = 188 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 11), 186 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 33), 156 (34), 154 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 186.00782, gefunden: 186.007530.

**3-Chlor-2-hydroxy-5-methyl-benzoic acid methyl ester (25b):**

1,3-Bis(silylenether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol) wurde mit 1,1,3,3-Tetraethoxy-2-methyl-propan (**24b**) (0.234 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) zur Reaktion gebracht, um **25b** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelben Feststoff zu erhalten (0.070 g, 35%); mp 104-107 °C.

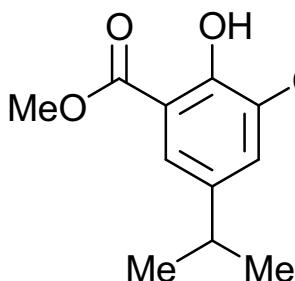
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.35-7.37 (m, 1H, CH), 7.54-7.56 (m, 1H, CH), 11.09 (d, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.2 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 121.6 (C), 128.3 (CH), 128.8 (C), 136.5 (CH), 155.1 (COH), 170.2 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): ν = 3092 (w), 3070 (w), 3013 (w), 2960 (w), 2922 (w), 2855 (w), 1659 (s), 1608 (m), 1469 (w), 1437 (s), 1396 (w), 1384 (w), 1329 (s), 1250 (s), 1216 (s), 1193 (s), 1175 (s), 1100 (s), 1047 (m), 1010 (m).

MS (GC/MS, 70 eV): m/z (%) = 202 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 10), 200 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 30), 170 (34), 169 (19), 168 (100).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub> (200.62): C, 53.88; H, 4.52. Gefunden: C, 53.87; H, 4.45.



**3-Chlor-2-hydroxy-5-isopropylbenzoic acid methyl ester (25c):**

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 13) folgend wurde 1,3-Bis(silylenether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol) mit 2-Diethoxymethyl-1,1-diethoxy-3-methyl-butan (**24c**) (0.262 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.22 mL, 2.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) umgesetzt, um **25c** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl zu synthetisieren (0.082 g, 36%).

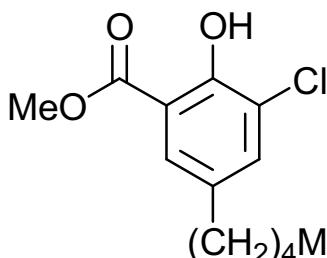
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (quin, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.42 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 7.60 (dd, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 11.13 (d, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.8 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 121.8 (C), 125.8, 134.2 (CH), 140.0 (C), 155.3 (COH), 170.3 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): ˜ = 3107 (br, w), 3006 (w), 2958 (m), 2929 (w), 2871 (w), 1676 (s), 1609 (w), 1468 (m), 1440 (s), 1384 (w), 1363 (w), 1334 (s), 1306 (m), 1278 (m), 1243 (s), 1196 (s), 1176 (s), 1150 (m), 1102 (m), 1067 (w).

MS (GC/MS, 70 eV): m/z (%) = 230 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 10), 228 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 32), 198 (28), 196 (84), 183 (33), 181 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 228.05477, gefunden: 228.054789.



**3-Chlor-2-hydroxy-5-pentylbenzoic acid methyl ester (25d):**

Beginnend mit 1,3-Bis(silylenether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol), 2-Diethoxymethyl-1,1-diethoxy-heptan (**24d**) (0.290 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), wurde **25d** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl gewonnen (0.133 g, 52%).

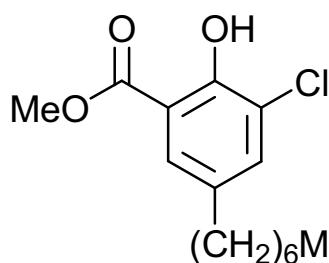
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24-1.32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.51-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.48-2.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.37 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 7.55 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 11.12 (d, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.4, 31.0, 31.2, 34.7 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 121.7 (C), 127.7 (CH), 134.0 (C), 135.9 (CH), 155.2 (COH), 170.3 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3111$  (br, w), 2955 (w), 2927 (w), 2857 (w), 1676 (s), 1610 (w), 1440 (s), 1377 (w), 1325 (m), 1279 (m), 1247 (s), 1215 (m), 1196 (s), 1172 (s), 1102 (w).

MS (GC/MS, 70 eV):  $m/z$  (%) = 258 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 9), 256 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 29), 226 (34), 224 (100), 169 (30), 167 (87).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$  ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ]): 256.08607, gefunden: 256.086570.



**3-Chlor-5-heptyl-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (25e):**

Die Ausgangsmaterialien 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol), 2-Diethoxymethyl-1,1-diethoxy-nanon (**24e**) (0.318 g, 1.00 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), ergaben **25e** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl (0.082 g, 29%).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24-1.28 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.37 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, CH), 7.55 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, CH), 11.12 (d,  $^4J = 0.5$  Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 29.0, 29.1, 31.3, 31.7, 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.2, 121.7 (C), 127.7 (CH), 134.0 (C), 135.9 (CH), 155.2 (COH), 170.3 ( $\text{COOCH}_3$ ).

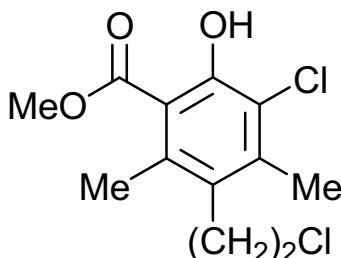
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3114$  (br, w), 2954 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1678 (s), 1610 (w), 1587 (w), 1440 (s), 1326 (m), 1280 (m), 1252 (s), 1215 (m), 1196 (s), 1172 (s), 1102 (w), 1022 (w). MS (GC/MS, 70 eV):  $m/z$  (%) = 286 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 9), 284 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 27), 254 (34), 252 (100), 169 (27), 167 (78).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$  ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ]): 284.11737, gefunden: 284.117164.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reaktion mit 1,1-Diacylcyclopropanen (AAV 14):**

Zu einer Lösung von 1,1-Diacylcyclopropan **26** (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (1.5 Äquivalente) in Dichlormethan (91 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei  $-78^\circ\text{C}$  Titanetrachlorid (1.8 Äquivalente) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgt eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).



**3-Chlor-5-(2-chlor-ethyl)-2-hydroxy-4,6-dimethyl-**

**benzoësäuremethylester (27):** Die Reaktion von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.472 g, 1.60 mmol) mit 1-(1-Acetyl-cyclopropyl)-ethanon (**26**) (0.139 g, 1.10 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.22 mL, 2.00 mmol) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) führte zur Bildung des gelben Feststoffes **27** (0.081 g, 27%) nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1); mp 80-82 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.46 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12-3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46-3.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 10.69 (s, 1H, OH).

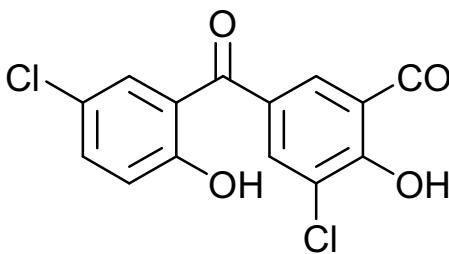
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.8, 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 33.7, 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.7, 120.9, 127.8, 136.5, 141.2 (C), 155.0 (COH), 171.3 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3017 (w), 2980 (w), 2954 (w), 2929 (w), 2873 (w), 2851 (w), 1661 (s), 1584 (w), 1548 (w), 1439 (s), 1408 (m), 1377 (m), 1337 (s), 1311 (s), 1265 (m), 1245 (m), 1200 (s), 1161 (s), 1144 (s), 1077 (s), 1041 (m), 1011 (m).

MS (GC/MS, 70 eV):  $m/z$  (%) = 278 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 12), 276 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 18), 246 (48), 244 (71), 197 (35), 195 (100).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3$  (277.14): C, 52.00; H, 5.09. Gefunden: C, 52.09; H, 4.84.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Benzophenonen 29 (AAV 15):** Das Formylchromon **28** (1.0 Äquivalente) wurde bei 0 °C mit Trimethylsilyltriflat (0.3 Äquivalente) versetzt. Nach 5 minütigem Rühren wurde Dichlormethan (15 ml) und 1,3-Bis(silylenolether) **22** (1.3 Äquivalente) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei langsamer Erwärmung auf 20 °C weitergerührt. Anschließend wurde wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) zugesetzt und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

**3-Chlor-5-(5-chlor-2-hydroxy-benzoyl)-2-****hydroxy-benzoësäuremethylester (29a):**

Ausgehend von 6-Chlor-4-oxo-4*H*-chromen-3-carbaldehyd (**28a**) (0.209 g, 1.00 mmol), Me<sub>3</sub>SiOTf (0.05 mL, 0.30 mmol) und 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.383 g, 1.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) wurde **29a** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelber Feststoff erhalten (0.112 g, 33%); mp 151–154 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>5</sup>J = 0.6 Hz, 1H, CH), 7.45–7.51 (m, 2H, CH), 7.94 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 8.15 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, CH), 11.54 (s, 1H, OH), 11.85 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 119.4 (C), 120.3 (CH), 123.3, 123.7, 128.5 (C), 130.2, 131.5, 136.2, 136.4 (CH), 160.7, 161.5 (COH), 169.7, 196.8 (C=O).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3077 (w), 2959 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1697 (m), 1629 (m), 1600 (m), 1568 (m), 1464 (m), 1436 (m), 1353 (s), 1322 (m), 1286 (m), 1258 (m), 1223 (s), 1192 (s), 1160 (s), 1104 (m).

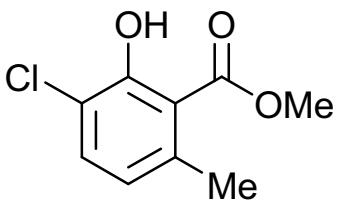
MS (GC-MS, 70 eV): *m/z* (%) = 342 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 30), 340 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 44), 308 (16), 155 (50), 154 (100).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (341.14): C, 52.81; H, 2.95. Gefunden: C, 52.66; H, 3.13.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung mit 1-Methoxybut-1-en-3-on (AAV 16):**

Zu einer Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (1.0 Äquivalente) und 1-Methoxybut-1-en-3-on **30** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2.0 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei

-78 °C Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1) isoliert.

**3-Chlor-2-hydroxy-6-methyl-benzoic acid methylester (31):**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 16) wurde eine Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.295 g, 1.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) mit 3-Methoxy-acrylsäuremethylester (**30**) (0.100 g, 1.00 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.11 mL, 1.00 mmol) umgesetzt, um **31** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als oranges Öl zu erhalten (0.050 g, 25%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (dd, <sup>2</sup>J = 0.8 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, CH), 7.36 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, CH), 11.83 (d, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, 1H, OH).

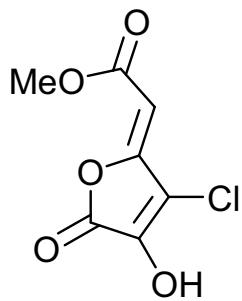
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.7 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 113.5, 120.0 (C), 122.8, 134.2 (CH), 140.0 (C), 158.1 (COH), 171.9 (COOCH<sub>3</sub>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3018 (w), 2957 (m), 2928(m), 2852 (w), 1665 (s), 1601 (m), 1567 (w), 1453 (s), 1417 (s), 1350 (s), 1299 (s), 1256 (s), 1205 (s), 1156 (m), 1122 (w).

MS (GC/MS, 70 eV): *m/z* (%) = 202 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 9), 200 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 28), 170 (34), 169 (23), 168 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub> ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl]): 200.02347, gefunden: 200.023426.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der  $\gamma$ -Alkylidenbutenolide 33 (AAV 17):** Zu einer Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (1.0 Äquivalente) und Oxalylchlorid **32** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C tropfenweise Trimethylsilyltriflat (0.3 Äquivalente) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation gereinigt.



**[3-Chlor-4-hydroxy-5-oxo-5H-furan-(2Z)-ylid]-essigsäuremethylester (33):**

Ausgehend von 1,3-Bis(silylenolether) **22a** (0.590 g, 2.00 mmol), Oxalylchlorid **32** (0.2 mL, 2.00 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.1 mL, 0.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), wurde **33** als sandfarbender Feststoff erhalten (0.138 g, 34%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.44 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 93.5 (CH), 111.4 (C-Cl), 144.7 (C), 154.4 (COH), 162.1, 163.1 (C=O).

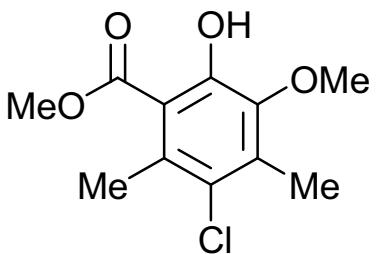
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (w), 3149 (w), 3092 (w), 3019 (w), 2964 (w), 1795 (s), 1689 (s), 1666 (s), 1441 (m), 1370 (s), 1339 (m), 1295 (s), 1248 (m), 1113 (s), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 206 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 6), 204 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 20), 175 (31), 173 (97), 169 (41).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>5</sub> (204.56): C, 41.10; H, 2.46. Gefunden: C, 41.57; H, 2.08.

#### 4.2.5 Synthese von 4-Chlorphenolen

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Chlor-6-hydroxy-2,4-dimethylbenzoësäureester 36a-e (AAV 18):** Zu einer Lösung von 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (1.0 Äquivalente) und 1,3-Bis(silylenolether) **3h-l** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (2.5 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titanetrachlorid (1.0 Äquivalente) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung wässrige Salzsäure-Lösung (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).



**3-Chlor-6-hydroxy-5-methoxy-2,4-dimethylbenzoic acid methyl ester (36a):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 18) wurde 1,3-Bis(silylenolether) **3h** (0.436 g, 1.50 mmol) mit 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (0.310 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.2 mL, 1.50 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) umgesetzt, um **36a** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als weißen Feststoff zu isolieren (0.246 g, 67%); mp 62–63 °C.

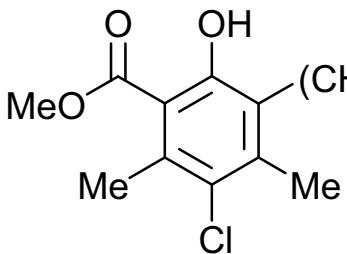
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 10.63 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.6, 19.5 (CH<sub>3</sub>), 52.5, 60.3 (OCH<sub>3</sub>), 113.0, 126.6, 132.4, 136.2, 145.1, 153.3 (C), 171.3 (C=O).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (m), 2944 (m), 2851 (w), 1740 (w), 1700 (w), 1656 (s), 1600 (w), 1560 (w), 1443 (s), 1406 (s), 1362 (s), 1308 (s), 1287 (s), 1257 (s), 1217 (s), 1166 (w), 1119 (w), 1078 (m), 1062 (m), 1037 (w), 1006 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 15), 244 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 43), 214 (35), 213 (33), 212 (100), 186 (31), 185 (25), 184 (94), 183 (48), 169 (33).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub> (244.67): C, 54.00; H, 5.36. Gefunden: C, 54.16; H, 5.60.



**3-Butyl-5-chloro-2-hydroxy-4,6-dimethylbenzoic acid methyl ester (36b):** Ausgehend von 1,3-Bis(silylenolether) **3i** (0.475 g, 1.50 mmol), 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (0.310 g, 1.50 mmol) und TiCl<sub>4</sub> (0.2 mL, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), wurde **36b** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als weißer Feststoff erhalten (0.217 g, 53%); mp 72–73 °C.

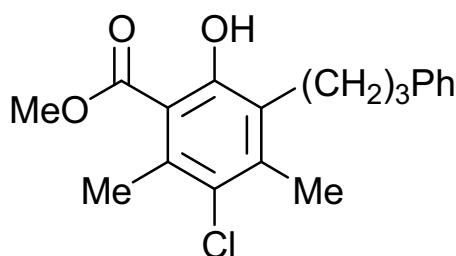
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92–0.97 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35–1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 11.05 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0, 17.9, 20.1 (CH<sub>3</sub>), 22.9, 26.8, 31.2 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 111.6, 127.3, 128.9, 134.6, 141.3, 158.0 (C), 172.0 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3421$  (br, w), 3018 (w), 2961 (s), 2929 (m), 2873 (m), 2860 (m), 1655 (s), 1599 (m), 1558 (w), 1438 (s), 1389 (s), 1363 (s), 1310 (s), 1280 (s), 1243 (s), 1194 (s), 1163 (s), 1117 (m), 1035 (m).

MS (GC/MS, 70 eV):  $m/z$  (%) = 272 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 10), 270 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 30), 225 (32), 223 (100), 196 (57), 195 (42).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$  (270.75): C, 62.10; H, 7.07. Gefunden: C, 62.10; H, 7.11.



**3-Chlor-6-hydroxy-2,4-dimethyl-5-(3-phenyl-**

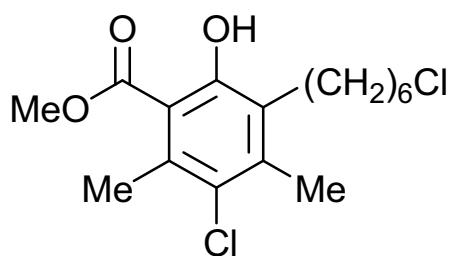
**propyl)-benzoic acid methyl ester (36c):** Die Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolether) **3j** (0.568 g, 1.50 mmol) mit 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (0.310 g, 1.50 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.2 mL, 1.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), ergab **36c** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als weißen Feststoff (0.180 g, 36%); mp 50–52 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77\text{--}1.87$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70–2.79 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.18–7.24 (m, 3H, CH), 7.27–7.32 (m, 2H, CH), 11.09 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8$ , 20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7, 30.4, 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.6 (C), 125.7 (CH), 127.3 (C), 128.2, 128.3, 128.3, 128.4 (CH), 134.8, 141.3, 142.2, 158.1 (C), 171.9 (C=O).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3421$  (br, w), 3083 (w), 3060 (w), 3027 (m), 2951 (m), 2930 (m), 2856 (w), 1659 (s), 1593 (m), 1558 (w), 1495 (w), 1439 (s), 1386 (m), 1347 (s), 1307 (s), 1263 (s), 1230 (s), 1196 (s), 1158 (s), 1142 (s), 1087 (m), 1039 (m), 1030 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 334 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{37}\text{Cl}$ ], 9), 332 ( $[\text{M}]^+$ , [ $^{35}\text{Cl}$ ], 28), 198 (31), 197 (16), 196 (100).



**3-Chlor-5-(6-chlor-hexyl)-6-hydroxy-2,4-dimethyl-**

**benzoic acid methyl ester (36d):** Eine Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **3k** (0.569 g, 1.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) wurde mit 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (0.310 g, 1.50 mmol) und  $\text{TiCl}_4$  (0.2 mL, 1.50 mmol) zur Reaktion gebracht, um **36d** nach

säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als weißen Feststoff zu erhalten (0.128 g, 26%); mp 51-53 °C.

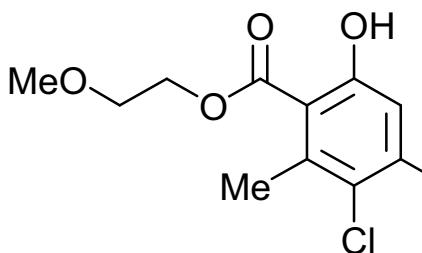
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44-1.51 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.78 (q, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 11.07 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.9, 20.1 (CH<sub>3</sub>), 26.7, 26.8, 28.8, 29.0, 32.6, 45.1 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 111.6, 127.3, 128.6, 134.8, 141.2, 158.0 (C), 172.0 (C=O).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3422 (br, w), 3015 (w), 2954 (s), 2925 (s), 2854 (m), 1654 (s), 1596 (m), 1558 (w), 1438 (s), 1388 (s), 1361 (s), 1311 (s), 1267 (s), 1251 (s), 1234 (s), 1198 (s), 1163 (s), 1131 (w), 1099 (w), 1033 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 334 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 17), 332 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 26), 287 (37), 285 (62), 265 (27), 198 (33), 197 (31), 196 (100), 195 (60).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (333.25): C, 57.67; H, 6.65. Gefunden: C, 57.57; H, 6.85.



**3-Chlor-6-hydroxy-2,4-dimethyl-benzoic acid 2-methoxy-ethyl ester (36e):** Die Ausgangsmaterialien 1,3-Bis(silylenolether) **3l** (0.457 g, 1.50 mmol), 3-Chlor-4-trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on (**35**) (0.310 g, 1.50 mmol) und

TiCl<sub>4</sub> (0.2 mL, 1.50 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), ergaben **36e** nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc = 20:1) als gelbes Öl (0.137 g, 35%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (t, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (t, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.77 (s, 1H, CH), 10.47 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.7, 21.8 (CH<sub>3</sub>), 58.9 (OCH<sub>3</sub>), 64.4, 69.9 (CH<sub>2</sub>), 112.5 (C), 117.4 (CH), 126.9, 138.1, 143.4, 159.4 (C), 170.2 (C=O).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3409 (br, w), 2985 (m), 2956 (m), 2928 (m), 2892 (m), 2821 (w), 1731 (m), 1661 (s), 1610 (s), 1565 (m), 1456 (s), 1375 (s), 1347 (s), 1306 (s), 1229 (s), 1192 (s), 1116 (s), 1065 (m), 1026 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 7), 258 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 20), 184 (35), 183 (25), 182 (100).

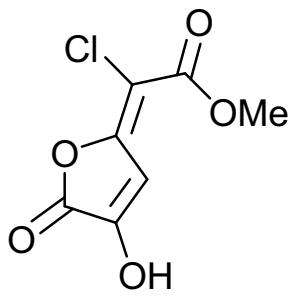
Elementaranalyse berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub> (258.70): C, 55.71; H, 5.84. Gefunden: C,

55.60; H, 5.74.

#### 4.2.6 Synthese von halogenierten $\gamma$ -Alkylidenbutenolide

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der $\gamma$ -Alkylidenbutenolide 41 (AAV 19):

Eine Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **39** (1.0 Äquivalente) und Oxalylchlorid **32** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C tropfenweise mit Trimethylsilyltriflat (0.3 Äquivalente) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührte weitere 12 h. Im Anschluss wurde zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Umkristallisation gereinigt.



**Chlor-[4-hydroxy-5-oxo-5H-furan-(2Z)-ylid]-essigsäuremethylester (**41a**):** Die Ausgangsmaterialien 1,3-Bis(silylenolether) **39a** (0.442 g, 1.50 mmol), Oxalylchlorid **32** (0.8 mL, 1.50 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.1 mL, 0.45 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), ergaben **41a** als sandfarbenden Feststoff (0.144 g, 47%); mp 154–156 °C.

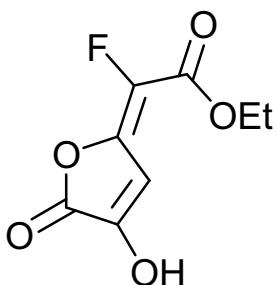
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.00 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 100.7 (CH), 108.4 (C-Cl), 150.3 (C), 156.1 (COH), 162.5, 163.0 (C=O).

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3185 (w), 3162 (w), 1814 (s), 1669 (m), 1614 (s), 1320 (s), 1280 (m), 1071 (m), 1044 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 206 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 22), 204 ([M]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 77), 173 (26), 137 (28), 135 (100).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>5</sub> (204.56): C, 41.10; H, 2.46. Gefunden: C, 41.42; H, 2.49.



**Fluor-[4-hydroxy-5-oxo-5H-furan-(2Z)-ylid]-essigsäureethylester (41b):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 19) wurde 1,3-Bis(silylenolether) **39b** (0.877 g, 3.00 mmol) mit Oxalylchlorid **32** (0.3 mL, 3.00 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.2 mL, 0.90 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) zur Reaktion gebracht, um **41b** als hellbraunen Feststoff zu erhalten (0.198 g, 35%); mp 87–91 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.36 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.13 (br s, 1H, CH).

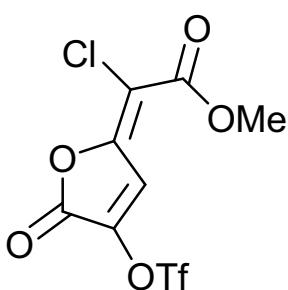
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 109.8 (CH), 130.1, 130.6, 143.2, 143.5, 146.0, 146.1, 160.6, 161.0, 163.5, 163.6 (C).

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3198 (w), 3176 (w), 3016 (w), 2971 (w), 2913 (w), 1806 (s), 1687 (w), 1657 (s), 1622 (s), 1470 (m), 1455 (m), 1400 (s), 1385 (s), 1334 (s), 1297 (s), 1249 (s), 1178 (s), 1141 (s), 1093 (s), 1047 (s), 1037 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (M<sup>+</sup>, 92), 174 (47), 157 (50), 130 (58).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Triflaten (AAV 20):

Zu einer Lösung von **41** (1.0 Äquivalente) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C Pyridin (2.0 Äquivalente) gegeben. Nach 10 minütigem Rühren wurde bei -78 °C Trifluormethansulfonsäure (2.0 Äquivalente) zum Reaktionsgemisch zugesetzt. Nach langsamem Erwärmten auf 0 °C wurde weitere 4 h gerührt. Die Isolierung des Produktes erfolgte durch eine direkte säulenchromatographische Reinigung der Reaktionsmischung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



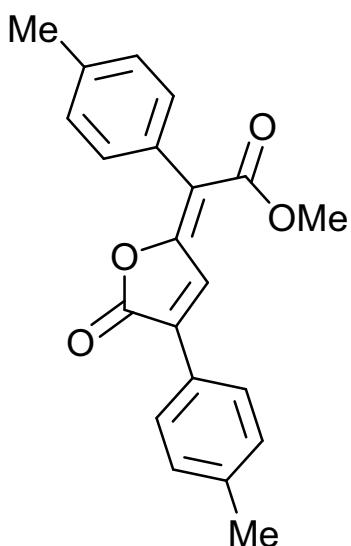
**Chlor-[5-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-5H-furan-(2Z)-ylid]-essigsäuremethylester (42a):** Die Ausgangsmaterialien **41a** (0.409 g, 2.00 mmol), Pyridin (0.3 mL, 4.00 mmol) und Trifluormethansulfonsäure (0.4 mL, 2.40 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), ergaben **42a** als weißen Feststoff (0.582 g, 86%).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 8.24 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.9 (OCH<sub>3</sub>), 118.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.5 (CH), 139.6, 150.7 (C), 158.4, 161.3 (C=O).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kreuzkupplungs-Reaktion (AAV 21):**

Eine 1,4-Dioxan-Lösung von **42** wurde mit der Boronsäure **7**, Kaliumphosphat und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  unter Rückfluss bei  $110\text{ }^\circ\text{C}$  für 4 h zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegeben. Die organische und die wässrige Phase wurden getrennt, wobei letztere mit Diethylether extrahiert wurde. Anschließend wurden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es folgte eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/EtOAc = 20:1).



**[5-Oxo-4-p-tolyl-5H-furan-(2E)-ylid]-p-tolyl-essigsäuremethylester (43a):** Die Ausgangsmaterialien **42a** (0.101 g, 0.30 mmol), 4-Methylphenylboronsäure **7c** (0.088 g, 0.65 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.170 g, 0.80 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.017 g, 0.015 mmol, 3 mol%) gelöst in 1,4-Dioxan (1.3 mL), ergaben **43a** als gelben Feststoff (0.031 g, 37%); mp 135–138 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.39, 2.40 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.24 (br s, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.27 (br s, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.89 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H,  $\text{CH}$ ), 8.39 (s, 1H,  $\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.4, 21.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 116.4 (C), 126.2, 127.5, 128.9, 129.4, 129.7, 130.3, 130.4, 132.7, 132.9 (CH), 138.8, 139.2, 141.0, 153.8 (C), 166.9, 167.5 (C=O).

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3446 (w), 3442 (w), 3028 (w), 2952 (w), 2923 (m), 2854 (w), 1772 (s), 1711 (s), 1609 (m), 1508 (w), 1434 (m), 1326 (w), 1302 (m), 1250 (s), 1199 (m), 1085 (s), 1046 (s).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 335 (48), 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 275 (29), 274 (56), 219 (17), 203 (36), 175 (26).

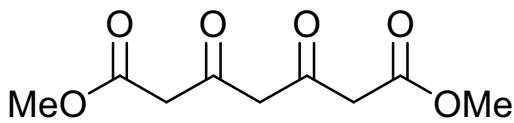
HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 334.11996, gefunden: 334.119984.

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (334.37): C, 75.43; H, 5.43. Gefunden: C, 75.41; H, 5.58.

### 4.2.7 Synthese von 3,5-Dioxopimelaten

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3,5-Dioxopimelate 45a-j (AAV 22):

Zu einer Lösung von 1,3-Bis(silylenolether) **3** (3.0 Äquivalente) in Dichlormethan (12 mL/mmol) wird bei -78 °C unter Argonatmosphäre Methylmalonylchlorid (**44**) (1.0 Äquivalente) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.2 Äquivalente) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und röhrt weitere 12 h. Im Anschluss wird zur Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 mL) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Es folgt eine Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaCl erneut extrahiert und anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 3:1).



**3,5-Dioxopimelinsäuredimethylester (45a):**

Ausgehend von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3a**)

(4.689 g, 18.00 mmol), Methylmalonylchlorid (**44**) (0.819 g, 6.00 mmol) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.22 mL, 1.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL), wurde **45a** nach säulenchromatographischer Reinigung als gelbes Öl erhalten (1.120 g, 86%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 25 / 70 / 4 / 1): **Keto:** δ = 3.56 (s, 4H, H-3,7), 3.73 (s, 6H, H-1,9), 3.88 (s, 2H, H-5).

**Enol-I:** δ = 3.36 (s, 4H, H-3,7), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 5.73 (s, 1H, H-5), 14.77 (s, 1H, OH).

**Enol-II:** δ = 3.57 (s, 2H, H-7), 3.71 (s, 3H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-1), 5.12 (s, 1H, H-3), 12.03 (s, 1H, OH).

**Enol-IV:** δ = 12.01 (s, OH).

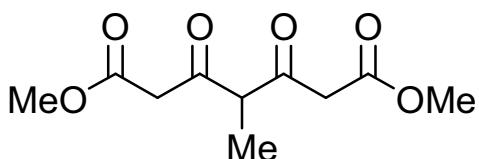
<sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **Keto:** δ = 49.0 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 56.2 (C-5), 167.2 (C-2,8), 196.3 (C-4,6).

**Enol-I:** δ = 44.3 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 101.0 (C-5), 167.6 (C-2,8), 185.8 (C-4,6).

**Enol-II:** δ = 48.4 (C-7), 51.5 (C-1), 52.5 (C-9), 92.6 (C-3), 167.1 (C-8), 196.5 (C-6).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>): ν̄ = 3004 (w), 2957 (m), 2849 (w), 1743 (br, s), 1630 (s), 1605 (s), 1438 (s), 1409 (m), 1332 (s), 1264 (br, s), 1158 (s), 1016 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 216 ( $M^+$ , 3), 184 (37), 152 (37), 143 (91), 116 (25), 101 (100). Elementaranalyse berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (216.19): C, 50.00; H, 5.59. Gefunden: C, 50.07; H, 5.65.



**4-Methyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester**

**(45b):** Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 22) wurde 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien (**3n**) (2.471 g, 9.00 mmol) mit **44** (0.410 g, 3.00 mmol, 0.32 mL) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.133 g, 0.60 mmol, 0.11 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36 mL) zur Reaktion gebracht, um **45b** als gelbes Öl zu isolieren (0.578 g, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 42 / 35 / 2 / 1): **Keto:** δ = 1.35 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, Me), 3.54, 3.57 (q<sub>AB</sub>, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, 4H, H-3,7), 3.72 (s, 6H, H-1,9), 4.04 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, H-5).

**Enol-I:** δ = 1.83 (s, 3H, Me), 3.48 (s, 4H, H-3,7), 3.73 (s, 6H, H-1,9), 15.67 (s, 1H, OH).

**Enol-II:** δ = 1.31 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, Me), 3.45 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, H-5), 3.54, 3.62 (q<sub>AB</sub>, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, 2H, H-7), 3.71 (s, 3H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-1), 5.12 (s, 1H, H-3), 12.07 (d, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 1H, OH).

**Enol-IV:** δ = 3.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.13 (br s, 2H, H-3,7), 12.05 (d, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 2H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **Keto:** δ = 12.3 (Me), 47.3 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 59.6 (C-5), 167.3 (C-2,8), 199.3 (C-4,6).

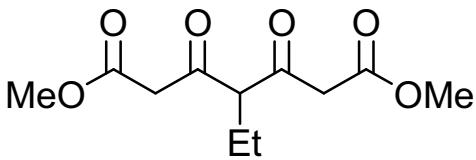
**Enol-I:** δ = 13.2 (Me), 42.7 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 106.2 (C-5), 167.8 (C-2,8), 185.4 (C-4,6). **Enol-II:** δ = 12.4 (Me), 47.3 (C-7), 51.5 (C-1), 52.3 (C-9), 52.3 (C-5), 90.8 (C-3,7), 167.3 (C-8), 172.6 (C-2), 174.3 (C-4), 199.2 (C-6).

**Enol-IV:** δ = 51.3 (C-1,9), 89.6 (C-3,7), 172.9 (C-2,8), 176.2 (C-4,6).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2994 (br, w), 2957 (m), 2849 (w), 1746 (br, s), 1627 (m), 1438 (s), 1405 (m), 1329 (s), 1258 (br, s), 1162 (s), 1043 (m), 1006 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 230 ( $M^+$ , 1), 198 (21), 167 (22), 166 (32), 157 (23), 130 (99), 115 (31), 101 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> ( $M^+$ ): 230.07849, gefunden: 230.078470. Elementaranalyse berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (230.21): C, 52.17; H, 6.13. Gefunden: C, 52.16; H, 6.14.

**4-Ethyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester**

**(45c):** Eine Lösung von 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-hexadien (**3b**) (2.597 g, 9.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 mL) wurde mit **44** (0.410 g, 3.00 mmol, 0.32 mL) und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.133 g, 0.60 mmol, 0.11 mL) umgesetzt, um **45c** als gelbes Öl zu generieren (0.395 g, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 49 / 16 / 33 / 2): **Keto:**  $\delta$  = 0.91 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.89 ('quint',  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51, 3.54 ( $q_{AB}$ ,  $^2J$  = 16.4 Hz, 4H, H-3,7), 3.71 (s, 6H, H-1,9), 3.89 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1H, H-5).

**Enol-I:**  $\delta$  = 1.04 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.24 (q,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.48 (s, 4H, H-3,7), 3.73 (s, 6H, H-1,9), 15.88 (s, 1H, OH).

**Enol-II:**  $\delta$  = 0.90 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.70-1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.21 (br t, 1H, H-5), 3.51, 3.59 ( $q_{AB}$ ,  $^2J$  = 16.0 Hz, 2H, H-7), 3.70 (s, 3H, H-9), 3.72 (s, 3H, H-1), 5.11 (s, 1H, H-3), 12.06 (d,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1H, OH).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 5.14 (s, 2H, H-3,7), 12.08 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **Keto:**  $\delta$  = 11.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 47.7 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 67.6 (C-5), 167.1 (C-2,8), 198.5 (C-4,6).

**Enol-I:**  $\delta$  = 14.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.9 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 112.8 (C-5), 167.9 (C-2,8), 185.8 (C-4,6).

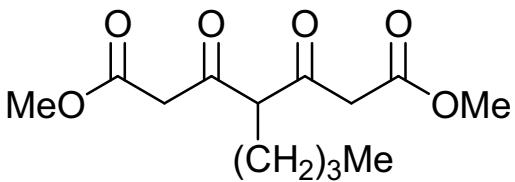
**Enol-II:**  $\delta$  = 11.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 47.4 (C-7), 51.4 (C-1), 52.3 (C-9), 60.1 (C-5), 91.8 (C-3), 167.2 (C-8), 172.5 (C-2), 173.0 (C-4), 198.8 (C-6).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 22.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 51.3 (C-1,9), 90.4 (C-3,7), 172.8 (C-2,8), 175.3 (C-4,6).

IR (Kapillaraufnahme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2958 (m), 2881 (w), 1748 (br, s), 1654 (m), 1626 (m), 1438 (s), 1404 (m), 1325 (s), 1249 (br, s), 1160 (s), 1081 (w), 1057 (w), 1011 (m).

MS (CI, Isobutan):  $m/z$  (%) = 245 ([M+1]<sup>+</sup>, 100).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6$  (244.24): C, 54.09; H, 6.60. Gefunden: C, 53.98; H, 6.63.

**4-Butyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester**

**(45d):** Beginnend mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-octadien (**3i**) (0.760 g, 2.40 mmol), **44** (0.109 g, 0.80 mmol, 0.09 mL)

und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.036 g, 0.16 mmol, 0.03 mL) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), wurde **45d** als gelbes Öl gewonnen (0.137 g, 63%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 48 / 18 / 31 / 2): **Keto:**  $\delta$  = 0.85-0.95 (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.20-1.40 (m,  $\text{CH}_2$  (keto,enol)), 1.70-1.90 (m), 3.52, 3.56 ( $\text{q}_{\text{AB}}$ ,  $^2J$  = 16.0 Hz, 4H, H-3,7), 3.72 (s, 6H, H-1,9), 3.95 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1H, H-5).

**Enol-I:**  $\delta$  = 0.85-0.95 (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.20-1.40 (m,  $\text{CH}_2$  (keto,enol)), 2.14-2.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (s, 4H, H-3,7), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 15.93 (s, 1H, OH).

**Enol-II:**  $\delta$  = 0.85-0.95 (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.20-1.40 (m,  $\text{CH}_2$  (keto,enol)), 1.70-1.90 (m), 3.29 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.53, 3.61 ( $\text{q}_{\text{AB}}$ ,  $^2J$  = 16.0 Hz, 2H, H-7), 3.71 (s, 3H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-1), 5.12 (s, 1H, H-3), 12.08 (s, 1H, OH).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 5.16 (s, 2H, H-3,7), 12.08 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **Keto:**  $\delta$  = 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4, 28.0, 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 47.7 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 66.3 (C-5), 167.2 (C-2,8), 198.5 (C-4,6).

**Enol-I:**  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.7, 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 111.6 (C-5), 167.9 (C-2,8), 185.9 (C-4,6).

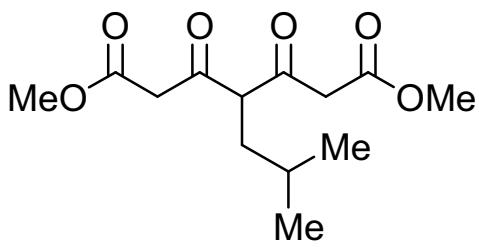
**Enol-II:**  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.4, 27.8, 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 (C-7), 51.5 (C-1), 52.3 (C-9), 58.6 (C-5), 91.7 (C-3), 167.3 (C-8), 172.6 (C-2), 173.2 (C-4), 198.9 (C-6).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 51.3 (C-1,9), 90.3 (C-3,7).

IR (Kapillaraufnahme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2958 (s), 2935 (m), 2874 (w), 1749 (br, s), 1656 (m), 1626 (m), 1438 (s), 1404 (m), 1325 (s), 1244 (br, s), 1158 (s), 1094 (w), 1016 (m).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 272 ( $\text{M}^+$ , 1), 184 (31), 165 (30), 143 (25), 129 (100), 116 (65), 101 (72).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$  (272.29): C, 57.34; H, 7.40. Gefunden: C, 57.40; H, 7.48.



**4-Isobutyl-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester (45e):** Die Umsetzung von 1-Methoxy-6-methyl-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-heptadien (**3o**) (0.950 g, 3.00 mmol) mit **44** (0.137 g, 1.00 mmol, 0.11 mL) und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.044 g, 0.20 mmol,

0.04 mL) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL), ergab **45e** als gelbes Öl (0.245 g, 90%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 52 / 15 / 31 / 2): **Keto:**  $\delta$  = 0.80-0.98 (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.45-1.75 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol),  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)),

3.52, 3.56 ( $\text{q}_{\text{AB}}$ ,  $^2J = 16.0$  Hz, 4H, H-3,7), 3.72 (s, 6H, H-1,9), 4.06 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, H-5). **Enol-I:**  $\delta = 0.80\text{-}0.98$  (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.45-1.75 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol),  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)), 2.10 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.51 (s, 4H, H-3,7), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 16.15 (s, 1H, OH).

**Enol-II:**  $\delta = 0.80\text{-}0.98$  (m,  $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.45-1.75 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol),  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)), 3.41 (m, 1H, H-5), 3.53, 3.62 ( $\text{q}_{\text{AB}}$ ,  $^2J = 16.0$  Hz, 2H, H-7), 3.71 (s, 3H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-1), 5.13 (s, 1H, H-3), 12.10 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, OH).

**Enol-IV:**  $\delta = 5.16$  (s, 2H, H-3,7), 12.11 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 2H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **Keto:**  $\delta = 21.9, 22.0, 22.2, 22.7$  ( $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 26.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.5, 36.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)), 47.6 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 64.7 (C-5), 167.1 (C-2,8), 198.4 (C-4,6).

**Enol-I:**  $\delta = 21.9, 22.0, 22.2, 22.7$  ( $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 29.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.5, 36.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)), 42.2 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 110.5 (C-5), 167.9 (C-2,8), 186.5 (C-4,6).

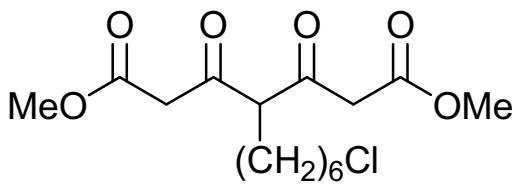
**Enol-II:**  $\delta = 21.9, 22.0, 22.2, 22.7$  ( $\text{CH}_3$  (keto,enol)), 25.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.5, 36.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (keto,enol)), 47.3 (C-7), 51.5 (C-1), 52.3 (C-9), 56.6 (C-5), 91.7 (C-3), 167.2 (C-8), 172.5 (C-2), 173.3 (C-4), 198.9 (C-6).

**Enol-IV:**  $\delta = 51.3$  (C-1,9), 90.2 (C-3,7).

IR (Kapillaraufnahme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 2957$  (s), 2872 (w), 1751 (s), 1718 (s), 1653 (w), 1629 (w), 1560 (w), 1438 (m), 1409 (w), 1368 (w), 1319 (m), 1243 (m), 1158 (m), 1093 (w), 1073 (w), 1012 (w).

MS (CI, Isobutan):  $m/z$  (%) = 273 ([M+1] $^+$ , 100).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$  (272.29): C, 57.34; H, 7.40. Gefunden: C, 57.46; H, 7.44.



**4-(6-Chlorhexyl)-3,5-dioxopimelinsäure-dimethylester (45f):** Die Ausgangsmaterialien 10-Chloro-1-methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-decadien (3k)

(0.910 g, 2.40 mmol), **44** (0.109 g, 0.80 mmol, 0.09 mL) und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.036 g, 0.16 mmol, 0.03 mL) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), ergaben **45f** als gelbes Öl (0.165 g, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 52 / 16 / 30 / 2): **Keto:** δ = 1.25-1.45 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 1.68-1.88 (m), 3.43-3.65 (m, H-3,7<sub>(keto)</sub>, H-3,7<sub>(enol-I)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>), 3.72 (s, 6H, H-1,9), 3.97 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1H, H-5).

**Enol-I:** δ = 1.25-1.45 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 1.68-1.88 (m), 2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Cl), 3.43-3.65 (m, H-3,7<sub>(keto)</sub>, H-3,7<sub>(enol-I)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 16.00 (s, 1H, OH).

**Enol-II:** δ = 1.25-1.45 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 1.68-1.88 (m), 3.30 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.43-3.65 (m, H-3,7<sub>(keto)</sub>, H-3,7<sub>(enol-I)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>), 3.71 (s, 3H, H-9), 3.74 (s, 3H, H-1), 5.12 (s, 1H, H-3), 12.09 (s, 1H, OH).

**Enol-IV:** δ = 5.15 (s, 2H, H-3,7), 12.10 (s, 2H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **Keto:** δ = 26.4, 26.5, 26.8, 27.0, 27.2, 27.9, 28.0, 28.6, 28.8, 30.6, 32.3, 32.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 44.9, 45.0 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 47.7 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 66.2 (C-5), 167.2 (C-2,8), 198.4 (C-4,6).

**Enol-I:** δ = 26.4, 26.5, 26.8, 27.0, 27.2, 27.9, 28.0, 28.6, 28.8, 30.6, 32.3, 32.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 42.1 (C-3,7), 44.9, 45.9 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 52.5 (C-1,9), 111.5 (C-5), 167.9 (C-2,8), 186.0 (C-4,6).

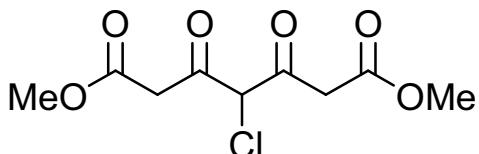
**Enol-II:** δ = 26.4, 26.5, 26.8, 27.0, 27.2, 27.9, 28.0, 28.6, 28.8, 30.6, 32.3, 32.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 44.9, 45.0 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>(keto,enol)</sub>), 47.4 (C-7), 51.5 (C-1), 52.4 (C-9), 58.5 (C-5), 91.8 (C-3), 167.3 (C-8), 172.6 (C-2), 173.0 (C-4), 198.8 (C-6).

**Enol-IV:** δ = 51.3 (C-1,9), 90.3 (C-3,7).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2999 (w), 2953 (m), 2937 (m), 2860 (w), 1749 (br, s), 1653 (m), 1625 (m), 1437 (s), 1404 (m), 1324 (s), 1243 (br, s), 1159 (m), 1064 (w), 1016 (m).

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 337 ([M+1]<sup>+</sup>, [<sup>37</sup>Cl], 37), 335 ([M+1]<sup>+</sup>, [<sup>35</sup>Cl], 100).

Elementaranalyse berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>Cl (334.79): C, 53.81; H, 6.92. Gefunden: C, 53.95; H, 7.06.



**4-Chlor-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester (45g):** 4-Chlor-1-methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**22a**) (0.885 g,

3.00 mmol) wurde mit **44** (0.137 g, 1.00 mmol, 0.11 mL) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.044 g, 0.20 mmol, 0.04 mL) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) zur Reaktion gebracht, um **45g** als gelbes Öl zu erhalten (0.240 g, 96%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, enol-I / enol-II = 95 / 5): **Enol-I:** δ = 3.66 (s, 4H, H-3,7), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 14.65 (s, 1H, OH).

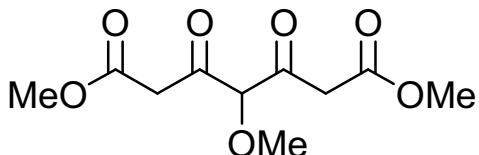
**Enol-II:** δ = 3.74 (s, 2H, H-7), 5.34 (s, 1H, H-5), 5.45 (s, 1H, H-3), 12.06 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **Enol-I:** δ = 42.7 (C-3,7), 52.6 (C-1,9), 108.7 (C-5), 166.9 (C-2,8), 183.6 (C-4,6).

**Enol-II:** δ = 45.6 (C-7), 51.9 (C-1), 67.0 (C-5), 93.3 (C-3), 166.7 (C-8), 192.3 (C-6).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3458 (br, w), 3000 (w), 2957 (m), 2850 (w), 1745 (br, s), 1621 (m), 1438 (s), 1405 (m), 1328 (s), 1259 (br, s), 1208 (s), 1173 (s), 1152 (s), 1016 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 ([M<sup>+</sup>], [<sup>37</sup>Cl], 1), 250 ([M<sup>+</sup>], [<sup>35</sup>Cl], 3), 186 (67), 177 (30), 158 (32), 150 (37), 101 (100).

HRMS (EI): berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>Cl ([M<sup>+</sup>], [<sup>35</sup>Cl]): 250.02387, gefunden: 250.023346.



**4-Methoxy-3,5-dioxopimelinsäuredimethylester**

**(45h):** Der allgemeinen Arbeitsvorschrift (**AAV 22**) folgend wurde 1,4-Dimethoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3c**) (0.401 g, 1.38 mmol) mit **44** (0.063 g, 0.46 mmol, 0.05 mL) und Me<sub>3</sub>SiOTf (0.020 g, 0.09 mmol, 0.02 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) umgesetzt, um **45h** als gelbes Öl zu synthetisieren (0.056 g, 49%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, keto / enol-I / enol-II / enol-IV = 30 / 58 / 11 / 1): **Keto:** δ = 3.48 (s, 3H, OMe), 3.60, 3.64 (q<sub>AB</sub>, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, 4H, H-3,7), 3.72 (s, 6H, H-1,9), 4.60 (s, 1H, H-5).

**Enol-I:** δ = 3.55 (s, 4H, H-3,7), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 6H, H-1,9), 13.40 (s, 1H, OH).

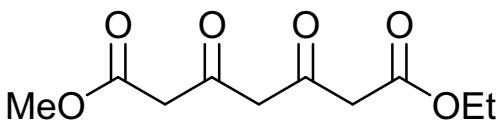
**Enol-II:** δ = 3.43 (s, 2H, H-7), 3.72 (s, 3H, H-9), 3.75 (s, 3H, H-1), 4.25 (s, 1H, H-5), 5.37 (s, 1H, H-3), 11.90 (s, 1H, OH).

**Enol-IV:** δ = 11.60 (s, OH).

<sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **Keto:** δ = 45.3 (C-3,7), 52.4 (C-1,9), 59.2 (OMe), 92.0 (C-5), 167.1 (C-2,8), 197.2 (C-4,6).

**Enol-I:** δ = 39.9 (C-3,7), 52.5 (C-1,9), 62.7 (OMe), 136.8 (C-5), 167.8 (C-2,8), 181.0 (C-4,6). **Enol-II:** δ = 51.6 (C-1), 52.4 (C-9), 58.3 (OMe), 86.0 (C-5), 96.7 (C-3), 167.2 (C-8), 198.1 (C-6).

IR (Kapillaraufnahme, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3447 (br, w), 3007 (w), 2958 (m), 2849 (w), 1732 (br, s), 1664 (m), 1640 (m), 1440 (s), 1401 (m), 1329 (s), 1268 (br, s), 1218 (s), 1178 (s), 1108 (s), 1019 (m).

**3,5-Dioxopimelinsäureethylestermethylester**

**(45i):** Ausgehend von 1-Ethoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3m**) (3.294 g, 12.00 mmol), **44** (0.546 g, 4.00 mmol, 0.43 mL) und  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.178 g, 0.80 mmol, 0.14 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48 mL), wurde **45i** als gelbes Öl isoliert (0.709 g, 77%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , keto / enol-I / enol-II / enol-III / enol-IV = 12 / 83 / 2 / 2 / 1):

**Keto:**  $\delta$  = 1.24 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.52 (s, 2H), 3.54 (s, 2H) (H-3,7), 3.70 (s, 3H, H-1), 3.86 (s, 2H, H-5), 4.15 (q,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

**Enol-I:**  $\delta$  = 1.24 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H) (H-3,7), 3.71 (s, 3H, H-1), 4.16 (q,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.71 (s, 1H, H-5), 14.75 (s, 1H, OH).

**Enol-II, III:**  $\delta$  = 1.24 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_{3(\text{enol-III})}$ ), 1.25 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_{3(\text{enol-II})}$ ), 3.53 (s, 2H), 3.55 (s, 2H) (H-7<sub>(enol-II)</sub>, H-3<sub>(enol-III)</sub>), 3.71 (s, H-1<sub>(enol-II,enol-III)</sub>), 5.08 (s, 2H), 5.09 (s, 2H) (H-3<sub>(enol-II)</sub>, H-7<sub>(enol-III)</sub>), 12.00 (s, 1H, OH<sub>(enol-III)</sub>), 12.10 (s, 1H, OH<sub>(enol-II)</sub>).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 5.08 (s, 1H), 5.12 (s, 1H) (H-3,7), 11.99 (s, 1H, OH), 12.08 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **Keto:**  $\delta$  = 13.99 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 49.0 (C-3), 49.3 (C-7), 52.4 (C-1), 56.1 (C-5), 61.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 166.8 (C-8), 167.2 (C-2), 196.3 (C-4), 196.4 (C-6).

**Enol-I:**  $\delta$  = 14.01 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 44.3 (C-3), 44.5 (C-7), 52.5 (C-1), 61.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 100.9 (C-5), 167.1 (C-8), 167.6 (C-2), 185.8 (C-4), 186.0 (C-6).

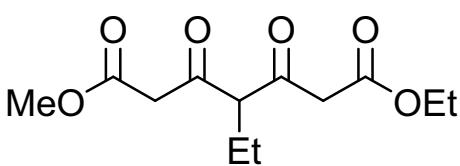
**Enol-II, III:**  $\delta$  = 48.4, 48.7 (C-3<sub>(enol-III)</sub>, C-7<sub>(enol-II)</sub>), 92.5, 92.8 (C-7<sub>(enol-III)</sub>, C-3<sub>(enol-II)</sub>), 166.6, 167.1 (C-2<sub>(enol-III)</sub>, C-8<sub>(enol-II)</sub>), 169.1, 169.3 (C-8<sub>(enol-III)</sub>, C-2<sub>(enol-II)</sub>), 172.1, 172.4 (C-6<sub>(enol-III)</sub>, C-4<sub>(enol-II)</sub>), 196.6, 196.7 (C-4<sub>(enol-III)</sub>, C-6<sub>(enol-II)</sub>).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 91.3, 91.5 (C-3,7).

IR (Kapillaraufnahme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2985 (m), 2958 (m), 1740 (br, s), 1635 (s), 1616 (s), 1438 (s), 1369 (m), 1328 (s), 1261 (br, s), 1158 (s), 1030 (s).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 230 ( $\text{M}^+$ , 4), 184 (28), 157 (57), 152 (60), 143 (87), 115 (60), 111 (35), 101 (100).

Elementaranalyse berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$  (230.21): C, 52.17; H, 6.13. Gefunden: C, 51.89; H, 6.18.

**4-Ethyl-3,5-**

**dioxopimelinsäureethylestermethylester (45j):** Die Umsetzung von 1-Ethoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-hexadien (**3d**) (2.723 g, 9.00 mmol) mit **44** (0.410 g, 3.00 mmol, 0.32 mL) und

$\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (0.133 g, 0.60 mmol, 0.11 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 mL) führte zur Isolierung von **45j** als gelbes Öl (0.356 g, 46%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , keto / enol-I / enol-II / enol-III / enol-IV = 48 / 14 / 18 / 18 / 2): **Keto:**  $\delta$  = 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23-1.30 (4t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (keto,enol)), 1.89 ('quint', 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.50-3.63 (m, H-3,<sub>(keto)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>, H-3<sub>(enol-III)</sub>), 3.71 (s, 3H, H-1), 3.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, H-5), 4.14-4.22 (m,  $\text{OCH}_2$  (keto,enol)).

**Enol-I:**  $\delta$  = 1.05 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23-1.30 (4t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (keto,enol)), 2.25 (q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.47 (s, 2H, H-7), 3.49 (s, 2H, H-3), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) (H-1<sub>(enol-I)</sub>, H-1<sub>(enol-III)</sub>), 4.14-4.22 (m,  $\text{OCH}_2$  (keto,enol)), 15.90 (s, 1H, OH).

**Enol-II:**  $\delta$  = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 6H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 1.71-1.95 (m, 4H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 3.21 (m, 2H, H-5<sub>(enol-II,enol-III)</sub>), 3.50-3.63 (m, H-3,<sub>(keto)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>, H-3<sub>(enol-III)</sub>), 3.70 (s, 3H, H-1), 4.14-4.22 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$  (keto,enol)), 5.10 (s, 1H), 5.12 (s, 1H) (H-3<sub>(enol-II)</sub>, H-7<sub>(enol-III)</sub>), 12.06 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, OH).

**Enol-III:**  $\delta$  = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 6H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 1.71-1.95 (m, 4H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 3.21 (m, 2H, H-5<sub>(enol-II,enol-III)</sub>), 3.50-3.63 (m, H-3,<sub>(keto)</sub>, H-7<sub>(enol-II)</sub>, H-3<sub>(enol-III)</sub>), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) (H-1<sub>(enol-I)</sub>, H-1<sub>(enol-III)</sub>), 4.14-4.22 (m,  $\text{OCH}_2$  (keto,enol)), 5.10 (s, 1H), 5.12 (s, 1H) (H-3<sub>(enol-II)</sub>, H-7<sub>(enol-III)</sub>), 12.15 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, OH).

**Enol-IV:**  $\delta$  = 3.72 (s, 3H, H-1), 5.13 (s, 1H), 5.15 (s, 1H) (H-3,7), 12.08 (d, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, OH), 12.17 (d, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **Keto:**  $\delta$  = 11.9 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 47.7 (C-3), 48.0 (C-7), 52.4 (C-1), 61.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.7 (C-5), 166.7 (C-8), 167.2 (C-2), 198.5 (C-4), 198.7 (C-6).

**Enol-I:**  $\delta$  = 14.0, 14.1, 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (enol-I,enol-II,enol-III)), 14.9 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 41.9 (C-3), 42.2 (C-7), 52.5 (C-1), 61.4, 61.5 ( $\text{OCH}_2$  (enol-I,enol-II)), 112.8 (C-5), 167.5 (C-8), 168.0 (C-2), 185.8 (C-4), 186.0 (C-6).

**Enol-II:**  $\delta$  = 11.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.0, 14.1, 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (enol-I,enol-II,enol-III)), 21.4, 21.5 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 47.7 (C-7), 51.5 (C-1), 60.1, 60.2 (C-5<sub>(enol-II,enol-III)</sub>), 61.4, 61.5 ( $\text{OCH}_2$  (enol-I,enol-II)), 91.8 (C-3), 166.8 (C-8), 172.3, 172.6 (C-8<sub>(enol-III)</sub>, C-2<sub>(enol-II)</sub>), 172.9, 173.1 (C-6<sub>(enol-III)</sub>, C-4<sub>(enol-II)</sub>), 198.9 (C-6).

**Enol-III:**  $\delta$  = 11.6 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.0, 14.1, 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (enol-I,enol-II,enol-III)), 21.4, 21.5 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  (enol-II,enol-III)), 47.5 (C-3), 52.3 (C-1), 60.1, 60.2 (C-5<sub>(enol-II,enol-III)</sub>), 60.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 92.1 (C-7), 167.3 (C-2), 172.3, 172.6 (C-8<sub>(enol-III)</sub>, C-2<sub>(enol-II)</sub>), 172.9, 173.1 (C-6<sub>(enol-III)</sub>, C-4<sub>(enol-II)</sub>), 198.9 (C-4).

**Enol-IV:**  $\delta = 14.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $22.6$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ),  $51.3$  (C-1),  $90.4$ ,  $90.6$  (C-3,7),  $175.2$ ,  $175.4$  (C-4,6).

IR (Kapillaraufnahme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3648$  (w),  $3630$  (w),  $3447$  (w),  $2976$  (m),  $2940$  (m),  $2880$  (w),  $1747$  (br, s),  $1655$  (m),  $1626$  (s),  $1439$  (s),  $1406$  (m),  $1369$  (m),  $1322$  (s),  $1245$  (br, s),  $1159$  (s),  $1097$  (m),  $1081$  (m),  $1028$  (s).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) =  $258$  ( $\text{M}^+$ , 3),  $212$  (33),  $180$  (85),  $165$  (71),  $158$  (73),  $144$  (100).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 258.10979, gefunden: 258.109726.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage **2000**, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 191.
- [2] a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 578-579; b) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3534-3538; c) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 830-846.
- [3] K. Krägeloh, G. Simchen, *Synthesis* **1981**, 30.
- [4] Übersicht: a) P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3858-3866; b) P. Langer, *Synthesis* **2002**, 4, 441-459; c) P. Langer, *Synlett* **2006**, 20, 3369-3381; d) H. Feist, P. Langer, *Synthesis* **2007**, 3, 327-347.
- [5] <http://www.roempp.com/prod/index1.html>
- [6] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 591 f.
- [7] M. Sher, T. H. T. Dang, Z. Ahmed, M. A. Rashid, C. Fischer, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6284-6286.
- [8] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 669.
- [9] M. Lau, *Diplomarbeit* **2006**, Universität Rostock.
- [10] a) M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5616-5620; b) M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2000**, 2, 23, 3675-3677; c) D. Sill, W. L. Albrecht, E. R. Andrews, R. W. Fleming, S. W. Horgan, E. Mc C. Roberts, F. W. Sweet, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 3, 240-245; d) F. E. Ray, G. Rieveschl, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 836-839; e) H.-L. Pan, T. L. Fletcher, *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 491-497.
- [11] P. J. Perry, M. A. Read, R. T. Davies, S. M. Gowan, A. P. Reszka, A. A. Wood, L. R. Kelland, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2679-2684.
- [12] M. T. Tierney, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5355-5359.
- [13] D. Tilly, S. S. Samanta, F. Faigl, J. Mortier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8347-8350.
- [14] G. Qabaja, G. B. Jones, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 5317-5320.
- [15] S. K. Talapatra, S. Bose, A. K. Mallik, B. Talapatra, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2765-2769.
- [16] C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2001**, 57, 1255-1258.

- [17] X. Y. Wu, G. W. Qin, D. J. Fan, R. S. Xu, *Phytochemistry* **1994**, 36, 477–479.
- [18] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 668.
- [19] E. Lippert, H. Walter, *Angew. Chem.* **1959**, 13, 429.
- [20] G. Rieveschl, F. E. Ray, *Chem. Rev.* **1938**, 23, 287-389.
- [21] S.-I. Murahashi, N. Komiya, Y. Oda, T. Kuwabara, T. Naota, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9186-9193.
- [22] a) H. W. Underwood, E.L. Kochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 2073; b) D. M. Lemal, E. P. Gosselink, S. D. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 582; c) P. R. Kym, K. L. Hummert, A. G. Nilsson, M. Lubin, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4897.
- [23] G. A. Olah, T. Mathew, M. Farnia, S. Prakash, *Synlett* **1999**, 1067-1068.
- [24] Z. Yu, D. Velasco, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3229-3232.
- [25] L. R. Danheiser, E. A. Gould, F. R. Pradilla, L. A. Helgason, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5514-5515.
- [26] W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2, 424-426.
- [27] a) F. L. Ciske, Jr. W. D. Jones, *Synthesis* **1998**, 1195-1198; b) J. M. Schmidt, G. B. Tremblay, M. Page, J. Mercure, M. Feher, R. Dunn-Dufault, M. G. Peter, P. R. Redden, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1289-1292.
- [28] P. Brownbridge, T.-H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 688.
- [29] a) V. T. H. Nguyen, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1013-1015; b) V. T. H. Nguyen, E. Bellur, B. Appel, P. Langer, *Synthesis* **2006**, 7, 1103-1110.
- [30] Z. Ahmed, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 417-419.
- [31] S. Reim, M. Lau, M. Adeel, I. Hussain, M. A. Yawer, A. Riahi, C. Fischer, H. Reinke, P. Langer, *Tetrahedron* **2008**, eingereicht.
- [32] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 685 ff.
- [33] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 5. Aufl., **1994**, 133 ff.
- [34] J. Liu, Z. Diwu, J. W. Lown, *Synthesis* **1995**, 8, 914-916.
- [35] V. T. H. Nguyen, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 815-817.
- [36] M. d. M. Real, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9111-9114.

- [37] L. Minuti, A. Taticchi, E. Gacs-Baitz, A. Marrocchi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 32, 8953-8958.
- [38] K. G. Rutherford, M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 213-214.
- [39] a) R. G. Harvey, E. Abu-shqara, C. X. Yang, *J.Org. Chem.* **1992**, 57, 23, 6313-6317; b) R. G. Harvey, E. Abu-shqara, C. X. Yang, *J.Org. Chem.* **1993**, 58, 5866; c) J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2131.
- [40] S. Reim, M. Lau, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6903-6905.
- [41] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 598.
- [42] a) A. J. Birch, J. Wright, *J. Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 2635; b) K. A. Parker, D. M. Spero, K. A. Koziski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 183; c) R. K. Hill, R. M. Carlson, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2414; d) K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, K. Paulvannan, M. H. D. Postema, R. K. Guy, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 399; e) T. Ziegler, M. Layh, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1347; f) S. Horii, H. Fukase, E. Mizuta, K. Hatano, K. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3601.
- [43] a) S. Cabiddu, C. Fattuoni, C. Floris, G. Gelli, S. Melis, F. Sotgiu, *Tetrahedron* **1990**, 46, 861; b) R. Fusco, F. Sannicolo, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 83; c) J. T. Pinhey, P. T. Xuan, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 69; d) W. A. Bonner, J. I. De Graw, *Tetrahedron* **1962**, 18, 1295; e) H. O. House, C. B. Hudson, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 647; f) S. Horii, H. Fukase, E. Mizuta, K. Hatano, K. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3601; g) J. A. Elix, D. O. Chester, K. L. Gaul, J. L. Parker, J. H. Wardlaw, *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 1191; h) J. A. Elix, C. E. Barclay, J. H. Wardlaw, A. W. Archer, S.-h. Yu, G. Kantvilas, *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 837.
- [44] R. Dede, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9177-9179.
- [45] M. Lubbe, *Diplomarbeit* **2006**, Universität Rostock.
- [46] S. Reim, M. Lubbe, Peter Langer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6751-6752.
- [47] A. d. Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **2004**, Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- [48] P. F. Finlay-Jones, T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 874.
- [49] G. N. Belofsky, K. B. Gloer, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1115.

- [50] a) R. Takano, K. Sugano, A. Higashida, Y. Hayashi, M. Machida, Y. Aso, S. Yamashita, *Pharm. Res.* **2006**, 23, 1144; b) M. Namikoshi, H. Kobayashi, T. Yoshimoto, S. Meguro, K. Akano, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1452.
- [51] a) T. Katoh, O. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 465; b) I. Fujii, H. Iijima, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 337; c) T. Katoh, O. Ohmori, K. Iwasaki, M. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1289.
- [52] J. Hargreaves, J.-o. Park, E. L. Ghisalberti, K. Sivasithamparam, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 7.
- [53] a) P. A. Cohen, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1996**, 42, 1325; b) P. A. Cohen, J. B. Hudson, G. H. N. Towers, *Experientia* **1996**, 52, 180.
- [54] N. Kawamura, R. Sawa, Y. Takahashi, K. Issiki, T. Sawa, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 435.
- [55] T. Itabashi, K. Nozawa, M. Miyaji, S.-i. Udagawa, S. Nakajima, K.-i. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3142.
- [56] U. Hoeller, G. Koenig, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 114.
- [57] a) A. M. Ahad, Y. Goto, F. Kiuchi, Y. Tsuda, K. Kondo, T. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1043; b) Y.-J. Kim, H. Nishida, C.-H. Pang, T. Saito, S. Shinichi, H. Tonai-Kachi, N. Yoshikawa, M. A. Vanvolkenburg, J. C. Parkerf, Y. Kojima, *J. Antibiot.* **2002**, 55, 121; Longissiminon B: c) M. I. Choudhary, M. Azizuddin, S. Jalil, Atta-ur-Rahman *Phytochemistry* **2005**, 66, 2346; Methyl chlorasterrat: d) J. Hargreaves, J.-O. Park, E. L. Ghisalberti, K. Sivasithamparam, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 7; e) H. J. Lee, J. H. Lee, B. Y. Hwang, H. S. Kim, J. J. Lee, *J. Antibiot.* **2002**, 55, 552; Chlorisosulochrin: f) A. Shimada, I. Takahashi, T. Kawano, Y. Kimura, *Z. Naturforsch.*, B: *Chem. Sci.* **2001**, 56, 797.
- [58] S. Reim, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2329-2332.
- [59] M. Cueto, P. R. Jensen, C. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1444.
- [60] D. Iijima, D. Tanaka, M. Hamada, T. Ogamino, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5469.
- [61] a) D. Limat, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5799; b) N. Chatani, S. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1370; c) F. F. Fleming, B. C. Shook, T. Jiang, O. W. Steward, *Tetrahedron* **2003**, 59, 737; d) G. F. Hambley, H. T. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2563; e) J. Hydrio, P. van de Weghe, J. Collin, *Synthesis* **1997**, 68; f) A. P. Masters, M. Parvez, T. S. Sorensen, F. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116,

- 2804; g) D. E. Stack, B. T. Dawson, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4672; h) N. Chatani, S. Fujii, Y. Yamasaki, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7361; i) J.-M. Poirier, L. Hennequin, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 217; j) A. G. Schultz, J. P. Dittami, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2318.
- [62] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 51, 4911-4914.
- [63] V. T. H. Nguyen, *Dissertationsarbeit* **2005**, Universität Greifswald.
- [64] C. Mamat, S. Büttner, T. Trabhardt, C. Fischer, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6273.
- [65] S. Büttner, *Diplomarbeit* **2007**, Universität Greifswald.
- [66] a) G. Bose, P. Langer, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4165-4168; b) G. Bose, V. T. H. Nguyen, E. Ullah, S. Lahiri, H. Görls, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9128.
- [67] B. Appel, S. Rotzoll, H. Reinke, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3638-3644.
- [68] S. Reim, M. Adeel, I. Hussain, M. A. Yawer, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4901-4904.
- [69] Beispiele aus dem Arbeitskreis LANGER: a) U. Albrecht, M. Lalk, P. Langer, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1531; b) V. D. Nguyen, C. Wolf, U. Mäder, M. Lalk, P. Langer, U. Lindequist, M. Hecker, H. Antelmann, *Proteomics* **2007**, 7, 1391.
- [70] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 5. Aufl., **1994**, 449 ff.
- [71] G. Olack, H. Morrison, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4969.
- [72] a) K. Sakata, H. Masago, A. Sakurai, N. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2095; b) H. Tomozane, Y. Takeuchi, T. Choshi, S. Kishida, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 925; c) T. Oda, Y. Yamaguchi, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 858; d) G. N. Belofsky, K. B. Gloer, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1115.
- [73] a) T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 849; b) A. A. Birkbeck, M. V. Sargent, J. A. Eliot, *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 419; c) M. M. Mahandru, A. Tajbakhsh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 413; d) J. A. Eliot, U. A. Jenie, L. Arvidsson, P. M. Joergensen, P. W. James, *Aust. J. Chem.* **1986**, 39, 719; e) J. Nielsen, P. H. Nielsen, J. C. Frisvad, *Phytochemistry* **1999**, 50, 263.
- [74] K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada, K.-i. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1622.

- [75] a) S. Wei, J. Chu, *Experientia* **1974**, 30, 174; b) H. Sasaki, T. Hosokawa, M. Sawada, K. Ando, *J. Antibiot.* **1973**, 26, 676; c) R. Hunter, G. Mellows, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5051.
- [76] a) W. D. Ollis, C. Smith, D. E. Wrigth, *Tetrahedron* **1979**, 35, 105.
- [77] T. Oda, Y. Yamaguchi, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 858.
- [78] M. A. Yawer, I. Hussain, S. Reim, Z. Ahmed, E. Ullah, I. Iqbal, C. Fischer, H. Reinke, H. Görts, P. Langer, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12562-12575.
- [79] M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6, 777-780.
- [80] U. Martini, J. Zapp, H. Becker, *Phytochemistry* **1998**, 47, 1, 89-96.
- [81] H.-W. Zhang, W.-Y. Huang, Y.-C. Song, J.-R. Chen, R.-X. Tan, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 2861.
- [82] D. M. X. Donnelly, R. M. Hutchinson, *Phytochemistry* **1990**, 29, 179.
- [83] <http://de.wikipedia.org>
- [84] B. S. Falch, G. M. Koenig, A. D. Wright, O. Sticher, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6570.
- [85] M. Adeel, S. Reim, V. Wolf, M. A. Yawer, I. Hussain, A. Villinger, P. Langer, *Synlett* **2008**, akzeptiert.
- [86] K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 6, 1116-1122.
- [87] E.-i. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, 53, 20, 6707-6738.
- [88] P. Langer, M. Stoll, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 12, 1919-1922.
- [89] D. Kuhnt, T. Anke, H. Besl, M. Bross, R. Herrmann, U. Mocek, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1413-1420.
- [90] F. C. Görth, A. Umland, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1055-1062.
- [91] P. Langer, I. Freifeld, *Synlett* **2001**, 4, 523–525.
- [92] P. Langer, T. Schneider, M. Stoll, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 17, 3204-3214.
- [93] D. Enders, H. Dyker, F. R. Leusink, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2, 311-320.
- [94] M. Kotora, E.-i. Negishi, *Synthesis* **1997**, 121-128.
- [95] Z. Ahmed, P. Langer, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2055-2063.
- [96] Y. S. Rao, *Chemical Reviews* **1976**, 76, 5, 625-694.
- [97] B. Appel, *Dissertationsarbeit* **2005**, Universität Greifswald.
- [98] G. Bose, P. Langer, *Synlett* **2005**, 6, 1021-1023.
- [99] E. Bellur, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9742-9746.
- [100] S. Reim, *Diplomarbeit* **2004**, Universität Greifswald.
- [101] S. Reim, V. T. H. Nguyen, U. Albrecht, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8423-8425.

- [102] S. Reim, D. Michalik, K. Weisz, Z. Xiao, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3079-3084.
- [103] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 5. Aufl., **1994**, 180 ff.
- [104] T. M. Harris, C. M. Harris, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2159.
- [105] a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 380; b) A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 677.
- [106] a) A. G. M. Barrett, R. A. E. Carr, M. A. W. Finch, J.-C. Florent, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4254; b) A. G. M. Barrett, T. M. Morris, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 2272; c) N. S. Narasimhan, R. K. Ammanamanchi, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3945; d) C. J. Douglas, H. M. Sklenicka, H. C. Shen, D. S. Mathias, S. J. Degen, G. M. Golding, C. D. Morgan, R. A. Shih, K. L. Müller, L. M. Seurer, E. W. Johnson, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13683; e) M. Yamaguchi, K. Shibato, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4767.
- [107] U. Albrecht, *Dissertationsarbeit* **2005**, Universität Greifswald.
- [108] a) T. M. Harris, C. M. Harris, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2159; b) T. P. Murray, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8253; c) C. M. Harris, J. S. Roberson, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5380; d) T. M. Harris, J. V. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1631; e) J. S. Hubbard, T. M. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 47, 4601; f) R. M. Sandifer, A. K. Bhattacharya, T. M. Harris, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2260; g) S. G. Gilbreath, C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6172.
- [109] J. Kiegiel, J. Jozwik, K. Wozniak, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4959.
- [110] T.-H. Chan, T. Chaly, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2935.
- [111] a) T.-H. Chan, D. Stössel, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4901; b) T.-H. Chan, D. Stössel, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2423.
- [112] P. Langer, T. Krummel, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1720.
- [113] U. Albrecht, V. T. H. Nguyen, P. Langer, *Synthesis* **2006**, 1111.
- [114] F. Hibbert, J. Emsley, *Hydrogen Bonding and Chemical Reactivity*; Academic Press: Amsterdam, **1990**, 26, 256-379.
- [115] a) N. S. Golubev, S. N. Smirnov, V. A. Gindin, G. S. Denisov, H. Benedict, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12055; b) A. Dunger, H.-H. Limbach, K. Weisz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10109.

## 6. ANHANG

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| Aids   | Erworbenes Immundefekt-Syndrom                      |
| Bn     | Benzyl  |
| br     | Breit   |
| Bu     | Butyl   |
| BuLi   | Butyllithium  |
| CI     | Chemische Ionisation                                |
| COSY   | Correlation Spectroscopy                            |
| d      | Dublett   |
| dd     | Doppeldublett                                       |
| DDQ    | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon      |
| DEPT   | Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer |
| DMSO   | Dimethylsulfoxid                                    |
| EI     | Elektronenstoß-Ionisation                           |
| ESI    | Electrospray-Ionisation                             |
| Et     | Ethyl   |
| EtOAc  | Ethylacetat   |
| h      | Stunde(n)   |
| hept   | Heptyl  |
| HETCOR | Heteronuclear Correlation                           |
| HMBC   | Highly Multiple Bond Correlation                    |
| HRMS   | Hochauflösendes Massenspektrum                      |
| HSQC   | Heteronuclear Single-Quantum Correlation            |
| Hz     | Hertz   |
| IR     | Infarotspektroskopie                                |
| J      | Kopplungskonstante                                  |
| LDA    | Lithium-Diisopropylamid                             |
| m      | Multiplett  |
| Me     | Methyl  |

|                       |  |
|-----------------------|--|
| MS                    | Massenspektrometrie                                |
| mp                    | Schmelzpunkt                                       |
| NMR                   | Nuclear Magnetic Resonance                         |
| NEt <sub>3</sub>      | Triethylamin                                       |
| NOESY                 | Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy |
| OTf                   | Triflat (Trifluormethansulfonat)                   |
| Pent                  | Pentyl   |
| Ph                    | Phenyl   |
| pm                    | Pikometer  |
| ppm                   | parts per million                                  |
| Pr                    | Propyl   |
| q                     | Quartett   |
| quin                  | Quintett   |
| s                     | Singulett  |
| t                     | Triplet  |
| Tf <sub>2</sub> O     | Trifluormethansulfonsäure                          |
| THF                   | Tetrahydrofuran                                    |
| TiCl <sub>4</sub>     | Titantetrachlorid                                  |
| TMS                   | Trimethylsilyl                                     |
| Me <sub>3</sub> SiCl  | Chlortrimethylsilan                                |
| Me <sub>3</sub> SiOTf | Trimethylsilyltrifluormethansulfonat               |

## 6.2 Kristalldaten der Röntgenstrukturanalysen

### 6.2.1 Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von 8e

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for **8e**.

|                                   |   |                       |  |
|-----------------------------------|---|-----------------------|--|
| Identification code               | sr158                                       |                       |  |
| Empirical formula                 | $C_{21}H_{18}O_2$                           |                       |  |
| Formula weight                    | 302.35                                      |                       |  |
| Temperature                       | 173(2) K                                    |                       |  |
| Wavelength                        | 0.71073 Å                                   |                       |  |
| Crystal system                    | Orthorhombic                                |                       |  |
| Space group (H.-M.)               | $P2_12_12_1$                                |                       |  |
| Space group (Hall)                | P 2ac 2ab                                   |                       |  |
| Unit cell dimensions              | $a = 7.5491(3)$ Å                           | $\alpha = 90^\circ$ . |  |
|                                   | $b = 10.4113(4)$ Å                          | $\beta = 90^\circ$ .  |  |
|                                   | $c = 21.2466(8)$ Å                          | $\gamma = 90^\circ$ . |  |
| Volume                            | 1669.90(11) Å <sup>3</sup>                  |                       |  |
| Z                                 | 4   |                       |  |
| Density (calculated)              | 1.203 Mg/m <sup>3</sup>                     |                       |  |
| Absorption coefficient            | 0.076 mm <sup>-1</sup>                      |                       |  |
| F(000)                            | 640   |                       |  |
| Crystal size                      | 0.33 x 0.23 x 0.17 mm <sup>3</sup>          |                       |  |
| Θ range for data collection       | 2.74 to 30.00°.                             |                       |  |
| Index ranges                      | -10 ≤ h ≤ 5, -13 ≤ k ≤ 14, -29 ≤ l ≤ 27     |                       |  |
| Reflections collected             | 14281                                       |                       |  |
| Independent reflections           | 2773 [R(int) = 0.0358]                      |                       |  |
| Completeness to Θ = 30.00°        | 99.9 %                                      |                       |  |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents             |                       |  |
| Max. and min. transmission        | 0.9872 and 0.9753                           |                       |  |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup> |                       |  |
| Data / restraints / parameters    | 2773 / 0 / 210                              |                       |  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.018                                       |                       |  |
| Final R indices [I>2σ(I)]         | R1 = 0.0420, wR2 = 0.0966                   |                       |  |
| R indices (all data)              | R1 = 0.0557, wR2 = 0.1063                   |                       |  |
| Absolute structure parameter      | 0(10)                                       |                       |  |
| Largest diff. peak and hole       | 0.214 and -0.205 e.Å <sup>-3</sup>          |                       |  |

## 6.2.2 Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von 9b

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for **9b**.

|                                   |   |                                |  |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Identification code               | sr150                                       |                                |  |
| Empirical formula                 | $C_{16} H_{14} O$                           |                                |  |
| Formula weight                    | 222.27                                      |                                |  |
| Temperature                       | 173(2) K                                    |                                |  |
| Wavelength                        | 0.71073 Å                                   |                                |  |
| Crystal system                    | Triclinic                                   |                                |  |
| Space group (H.-M.)               | P-1   |                                |  |
| Space group (Hall)                | -P 1  |                                |  |
| Unit cell dimensions              | $a = 6.9401(2)$ Å                           | $\alpha = 75.6900(10)^\circ$ . |  |
|                                   | $b = 8.0338(2)$ Å                           | $\beta = 79.2220(10)^\circ$ .  |  |
|                                   | $c = 10.9381(3)$ Å                          | $\gamma = 79.1810(10)^\circ$ . |  |
| Volume                            | $574.06(3)$ Å <sup>3</sup>                  |                                |  |
| Z                                 | 2   |                                |  |
| Density (calculated)              | 1.286 Mg/m <sup>3</sup>                     |                                |  |
| Absorption coefficient            | 0.078 mm <sup>-1</sup>                      |                                |  |
| F(000)                            | 236   |                                |  |
| Crystal size                      | 0.69 x 0.28 x 0.09 mm <sup>3</sup>          |                                |  |
| Θ range for data collection       | 2.65 to 27.50°.                             |                                |  |
| Index ranges                      | -9≤h≤9, -10≤k≤10, -13≤l≤14                  |                                |  |
| Reflections collected             | 14774                                       |                                |  |
| Independent reflections           | 2620 [R(int) = 0.0204]                      |                                |  |
| Completeness to Θ = 27.50°        | 99.3 %                                      |                                |  |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents             |                                |  |
| Max. and min. transmission        | 0.9930 and 0.9478                           |                                |  |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup> |                                |  |
| Data / restraints / parameters    | 2620 / 0 / 158                              |                                |  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.069                                       |                                |  |
| Final R indices [I>2σ(I)]         | R1 = 0.0407, wR2 = 0.1138                   |                                |  |
| R indices (all data)              | R1 = 0.0436, wR2 = 0.1175                   |                                |  |
| Extinction coefficient            | 0.054(9)                                    |                                |  |
| Largest diff. peak and hole       | 0.317 and -0.241 e.Å <sup>-3</sup>          |                                |  |

### 6.2.3 Kristalldaten der Röntgenstrukturanalyse von 9g

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for **9g**.

|                                   |   |                              |  |
|-----------------------------------|---|------------------------------|--|
| Identification code               | sr167                                       |                              |  |
| Empirical formula                 | $C_{16}H_{14}O_2$                           |                              |  |
| Formula weight                    | 238.27                                      |                              |  |
| Temperature                       | 173(2) K                                    |                              |  |
| Wavelength                        | 0.71073 Å                                   |                              |  |
| Crystal system                    | Monoclinic                                  |                              |  |
| Space group (H.-M.)               | P2 <sub>1</sub> /n                          |                              |  |
| Space group (Hall)                | -P 2yn                                      |                              |  |
| Unit cell dimensions              | $a = 8.5562(3)$ Å                           | $\alpha = 90^\circ$ .        |  |
|                                   | $b = 15.1232(6)$ Å                          | $\beta = 110.179(2)^\circ$ . |  |
|                                   | $c = 10.1962(4)$ Å                          | $\gamma = 90^\circ$ .        |  |
| Volume                            | 1238.38(8) Å <sup>3</sup>                   |                              |  |
| Z                                 | 4   |                              |  |
| Density (calculated)              | 1.278 Mg/m <sup>3</sup>                     |                              |  |
| Absorption coefficient            | 0.083 mm <sup>-1</sup>                      |                              |  |
| F(000)                            | 504   |                              |  |
| Crystal size                      | 0.49 x 0.24 x 0.13 mm <sup>3</sup>          |                              |  |
| Θ range for data collection       | 2.52 to 28.56°.                             |                              |  |
| Index ranges                      | -11 ≤ h ≤ 11, -18 ≤ k ≤ 20, -13 ≤ l ≤ 13    |                              |  |
| Reflections collected             | 13679                                       |                              |  |
| Independent reflections           | 3157 [R(int) = 0.0607]                      |                              |  |
| Completeness to Θ = 28.56°        | 99.8 %                                      |                              |  |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents             |                              |  |
| Max. and min. transmission        | 0.9893 and 0.9603                           |                              |  |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup> |                              |  |
| Data / restraints / parameters    | 3157 / 0 / 174                              |                              |  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.017                                       |                              |  |
| Final R indices [I > 2σ(I)]       | R1 = 0.0437, wR2 = 0.0986                   |                              |  |
| R indices (all data)              | R1 = 0.0751, wR2 = 0.1120                   |                              |  |
| Largest diff. peak and hole       | 0.228 and -0.171 e.Å <sup>-3</sup>          |                              |  |

## 6.3 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Erweiterung des Synthesepotenzials von 1,3-Bis(silylenolethern) angestrebt. Dabei wurde eine Vielzahl von funktionalisierten Fluorenonen ausgehend von einer '[3+3]-Cyclokondensations-Suzuki-Acylierungs'-Strategie erhalten. In diesem Zusammenhang ist außerdem die Synthese von Cyclopenta[def]phenanthren-4-on gelungen. Weiterhin konnten funktionalisierte Phthalate und Isophthalate durch [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(silylenolethern) mit neuen 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-onen dargestellt werden. Diverse Reaktionen von halogenierten 1,3-Bis(silylenolethern) lieferten halogenierte Phenole und  $\gamma$ -Alkylidenbutenolide. Verschiedene 3,5-Dioxopimelate waren durch die effiziente katalytische Kondensation von 1,3-Bis(silylenolethern) mit Methyl-2-chlorformylacetat zugänglich. Diese Produkte, welche als Keto-Enol-Tautomere vorliegen, sind gegenwärtig nicht auf anderem Wege erhältlich. Die Tautomeren-Gleichgewichte wurden mittels moderner NMR-Technik analysiert.

The goal of the present dissertation was an expansion of the synthetic potential of 1,3-bis(silyl enol ethers). Thus, a variety of functionalized fluorenones were prepared based on a '[3+3]- cyclization / SUZUKI coupling / FRIEDEL-CRAFTS acylation' strategy. In this context, the synthesis of a novel cyclopenta[def]phenanthren-4-one is reported. Furthermore functionalized phthalates and isophthalates were prepared by [3+3]-cyclizations of 1,3-bis(silyl enol ethers) with novel 3-(silyloxy)alk-2-en-1-ones. Various reactions with halogenated 1,3-bis(silyl enol ethers) resulted in the formation of halogenated phenols and butenolides. Different 3,5-dioxopimelates were obtained in good to very good yields by a new and efficient catalytic condensation of 1,3-bis(silyl enol ethers) with methyl-2-chloroformylacetate. The products are not readily available by other methods. These 3,5-dioxopimelates exist as mixtures of keto and various enol tautomers which were analyzed in detail by modern NMR-techniques.

## 6.4 Erklärung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit bisher von mir weder an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock noch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde. Ferner erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die darin angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

.....  
-Stefanie Reim-

Rostock, den  
29.08.2008