

**Synthese fluorierter Naturstoffanaloge, polyketidartiger
Phenole und Methylthiophenole durch Reaktionen von
1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit
Dielektrophilen**

DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.- Chem. Mathias Lubbe

geboren am 08.01.1982

in Schwerin / Mecklenburg-Vorpommern

Rostock, Juni 2009

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0191-0

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Chemie der Universität Rostock von Oktober 2006 bis Juni 2009 angefertigt.

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

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
Institut für Makromolekulare Chemie und Organische Chemie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

3. Gutachter: Prof. Dr. Peter Metz
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie
Technische Universität Dresden

Tag der Verteidigung: 27.10.2009

Danksagung

Ich möchte mich besonders bei Prof. Dr. Peter Langer für die interessante Themenstellung sowie die gewährte Freiheit bei der Bearbeitung des Themas und das für Fragen stetig offene Ohr bedanken.

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

Für die Messung und Auswertung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen danke ich Prof. Dr. Helmut Reinke und Dr. Alexander Villinger.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Langer möchte ich für das überaus angenehme Arbeitsklima und die Hilfsbereitschaft danken. Ein besonderer Dank geht dabei an Anne-Kathrin Hallmann für ihr organisatorisches Talent, an Stefan Büttner und Dr. Stefanie Reim für das Korrekturlesen der Arbeit, sowie an Alina Bunescu und Franziska Bendrath für den Fleiß während ihrer Diplomandenzeit.

Frau Schimanski, Frau Goronzi und Frau Borgwaldt danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren. Frau Niemann, Frau Roßmeisl, Frau Dr. Fischer und Frau Pries danke ich für die Anfertigung von IR- und Massenspektren sowie der Elementaranalysen.

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

Für die stete Unterstützung während des Studiums und der Promotion danke ich besonders herzlich meinen Eltern Detlef und Elke Lubbe, sowie Enrico Barsch dafür, dass er immer für mich da ist.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	7
1.1	Übersicht der eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene	12
2.	Synthese fluorierter Naturstoffanaloge	13
2.1	Regioselektive Synthese von schwer zugänglichen 3-Halomethylphenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-onen	13
2.1.1	Einleitung	13
2.1.2	Synthese der 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-one	14
2.1.3	Synthese der 3-Halomethyl-phenole	14
2.2	Regioselektive Synthese von 4-Alkoxy-6-trifluormethyl-salicylsäureestern und 4-Methoxy-6-(chlordifluormethyl)-salicylsäureestern durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,1-Dialkoxy-4,4,4-trifluorbut-1-en-3-onen und 4-Chlor-4,4-difluor-1,1-dimethoxy-but-1-en-3-on mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen	19
2.2.1	Einleitung	19
2.2.2	Synthese der 1,1-Dialkoxy-4,4,4-trifluorbut-1-en-3-one und des 4-Chlor-4,4-difluor-1,1-dimethoxy-but-1-en-3-ons	20
2.2.3	Synthese von 4-Alkoxy-6-trifluormethylsalicylsäureestern und 4-Methoxy-6-(chlordifluormethyl)-salicylsäureestern	21
2.3	Diversitätsorientierte Synthese von 2-Trifluormethyl-isophthalsäureestern und 3-Trifluormethyl-2,4-diacetylphenolen durch regioselektive [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 2-Acetyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-onen bzw. 2-Alkoxycarbonyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-onen	26
2.3.1	Einleitung	26
2.3.2	Synthese der 2-Acetyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one und 2-Alkoxycarbonyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one	27
2.3.3	Synthese von 2-Trifluormethylisophthalsäureestern und 3-Trifluormethyl-2,4-diacetylphenolen	28
2.4	Vergleich und Ausblick	33

Inhaltsverzeichnis

3.	Synthese polyketidartiger Phenole	34
3.1	Regioselektive Synthese polyketidartiger Phenole durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-orthoestern	34
3.1.1	Einleitung	34
3.1.2	Synthese der 3-Oxo-orthoester	35
3.1.3	Synthese von 4-Methoxy-salicylsäureestern durch Umsetzungen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-orthoestern	36
3.2	Umsetzung des 4-Methoxy-6-phenyl-salicylsäureethylesters zum 1-Hydroxy-3-methoxy-fluoren-9-on	41
3.3	Vergleich und Ausblick	43
4.	Gezielte regioselektive Synthese von funktionalisierten 3- und 5-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen und 1,3-Dicarbonyldianionen	44
4.1	Einleitung	44
4.2	Synthese der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale	46
4.3	Synthese von 3-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen	48
4.3.1	Mechanismus	48
4.3.2	Produkte und Ausbeuten	50
4.4	Synthese von 5-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Dicarbonyldianionen	55
4.4.1	Mechanismus	56
4.4.2	Produkte und Ausbeuten	58
4.5	Vergleich und Ausblick	59
5.	Synthese polyketidartiger Homophthalate durch formale Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit Tetraalkoxymethanen	61
5.1	Einleitung	61
5.2	Mechanismus	62
5.3	Produkte und Ausbeuten	63

Inhaltsverzeichnis

5.4	Transformation in die Biaryle durch Suzuki-Kreuzkupplung	64
5.5	Vergleich und Ausblick	65
6.	Zusammenfassung	67
7.	Experimenteller Teil	72
7.1	Allgemeines	72
7.2	Spezielle Synthesemethoden	74
7.2.1	Synthese fluorierter Naturstoffanaloga	74
7.2.2	Synthese polyketidartiger Phenole	88
7.2.3	Synthese von 3- und 5-(Methylthio)phenolen	107
7.2.4	Synthese von Homophthalsäurediestern	132
7.2.5	Weitere Synthesen	140
8.	Literaturverzeichnis	142
9.	Abkürzungsverzeichnis	149
10.	Anhang	151
10.1	Kurze Zusammenfassung	151
10.2	Lebenslauf und Wissenschaftlicher Werdegang	152
10.3	Erklärung	158

1. Einleitung

In der modernen organischen Syntheseforschung steht häufig die Bereitstellung von möglichst effektiven Syntheserouten zu komplexen Molekülen im Mittelpunkt, die eine Vielzahl stereogener Zentren besitzen und unterschiedlichste funktionelle Gruppen tragen. Geht man retrosynthetisch vor und zerlegt Naturstoff-Grundgerüste in einfache und leicht zugängliche Synthone, so wird bei der folgenden Syntheseplanung deutlich, welche wichtige Rolle dabei vor allem Kohlenstoff-Kohlenstoff- bzw. Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsknüpfungen als Schlüsselschritte spielen^[1].

Im Unterschied zu monofunktionalen Bausteinen, die nur zu linearen Produkten durch Ausbildung einer neuen Bindung führen, können durch Verwendung von zwei bifunktionalen Molekülen gleich zwei Bindungen unter Formierung eines Ringes geknüpft werden. Wobei sich die Ringgröße durch Auswahl von Reaktanden, deren funktionelle Gruppen einen bestimmten Abstand besitzen, steuern lassen oder überhaupt erst ermöglichen (Abbildung 1).

Monofunktional:



Bifunktional:

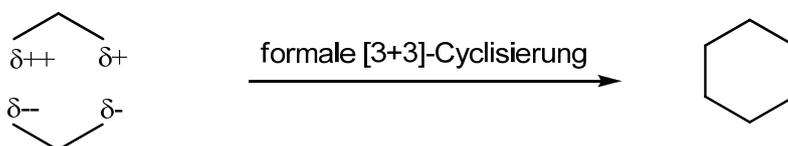
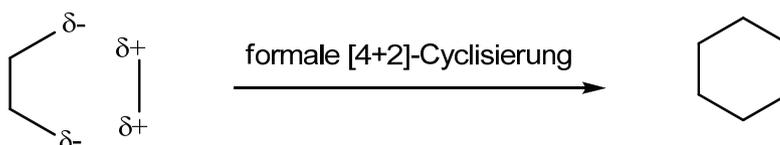


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Fragmente für die Bindungsknüpfung.

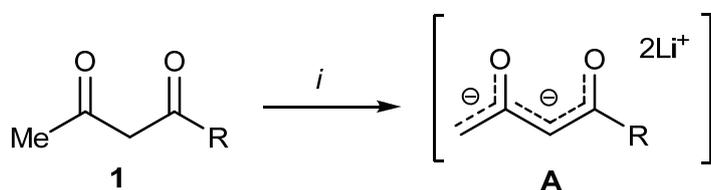
Die entwickelte Methodik lässt sich auf ein breites Feld von verschiedenen Edukten anwenden, denen jedoch gemein ist, dass es sich in der Regel beim ersten Reaktanden um ein Dielektrophil und beim zweiten um ein Dinucleophil mit unterschiedlich reaktiven Zentren handelt. Setzt man bifunktionale Verbindungen mit einem elektrophilen und einem

1. Einleitung

nucleophilen Zentrum innerhalb eines Moleküls ein, so müsste man mit intramolekularen Cyclisierungen als unerwünschte Nebenreaktionen rechnen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit der regioselektiven Konstruktion von sechsgliedrigen Aromaten ausgehend von zwei C₃-Einheiten, bei denen eine zwei nucleophile und die andere zwei elektrophile Zentren besitzt. Des Weiteren wird die Regioselektivität der jeweiligen Reaktionen durch die unterschiedliche Reaktivität der einzelnen Zentren bestimmt und kontrolliert.

Als solche Dinucleophile finden 1,3-Dicarbonyldianionen Verwendung, diese sind leicht aus 2,4-Diketonen bzw. β-Ketoestern unter Zusatz von Lithium-diisopropylamid, kurz LDA, in THF bei 0 °C zugänglich^[2].



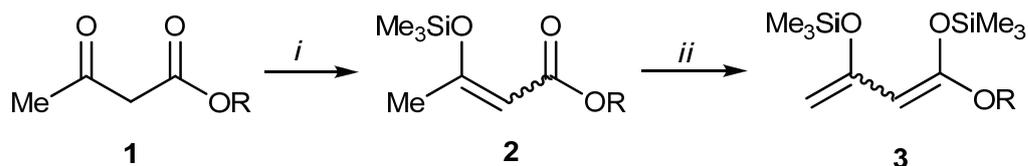
Schema 1. *i*: LDA (2.5 eq.), THF, -78 → 20 °C.

Trotz der leichten Verfügbarkeit, ist der Einsatz der 1,3-Dicarbonyldianionen beschränkt, da ihre eigene starke Basizität und Nucleophilie mit einer hohen Reaktivität einhergeht. Häufig laufen neben den gewünschten Reaktionen weitere Prozesse wie Polymerisation^[3], Bildung offenkettiger Produkte^[4], Eliminierungen^[5], Deprotonierungen, Zersetzungsreaktionen oder SET-Reaktionen (SET = Single-Electron-Transfer)^[6] ab.

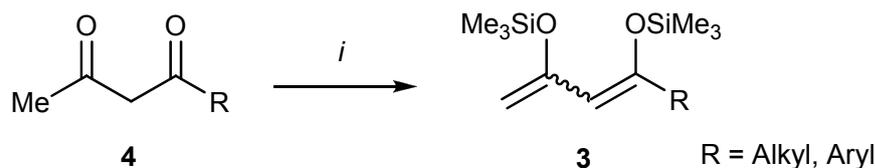
Um diese unerwünschten Reaktionen zu umgehen, können elektroneutrale Dianionenäquivalente, so genannte maskierte Dianionen, eingesetzt werden^[7]. Ausgehend von 2,4-Diketonen bzw. β-Ketoestern haben sich 1,3-Bis(silylenolether) als für eine Vielzahl von Cyclisierungsreaktionen einsetzbare maskierte Dianionen herausgestellt^[8]. In Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen ermöglichen sie den Einsatz von Substraten, die sterisch anspruchsvoller, basenlabil und hoch funktionalisiert sind. Bei der Umsetzung mit einem Elektrophil erfolgt chemo- und regioselektiv ein Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms des Diens.

Die Darstellung der eingesetzten 1,3-Bis(silylenolether) **3** erfolgt auf zwei Wegen.

1. Einleitung



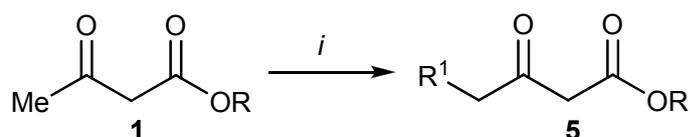
Schema 2. Zweistufige Synthese von 1,3-Bis(silylenolethern); *i*: 1) NEt_3 (1.2 eq.); 2) Me_3SiCl (1.3 eq.), Pentan, 20 °C, 12 - 48 h; *ii*: 1) LDA (1.3 eq.), THF, 0 °C, 2 h; 2) Me_3SiCl (1.5 eq.), $-78 \rightarrow 20$ °C, 6 - 12 h.



Schema 3. Einstufige Synthese von 1,3-Bis(silylenolethern); *i*: 1) NEt_3 (2.1 eq.); 2) Me_3SiOTf (2.1 eq.), Et_2O , 0 °C.

Die Herstellung von β -Ketoestern **1** abgeleiteten Verbindungen erfolgt zweistufig über die monosilylierte Verbindung **2** nach Molander und Chan^[9], während die Synthese an β -Diketo-Verbindungen vom Typ **4** nach Krägeloh *et al.*^[10] einstufig durch den Einsatz von Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat (Me_3SiOTf) erfolgt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige endständig alkylsubstituierte 1,3-Bis-(silylenolether) eingesetzt. Als Ausgangsmaterial zur Synthese dieser Verbindungen dienten 3-Oxobutansäureester **1**.



Schema 4. Synthese von 4-Alkyl-3-oxobutansäure-Derivaten; *i*: 1) LDA (2.3 eq.), THF, 0 °C, 2 h; 2) R-Br oder R-I (1.2 eq.), THF, $-78 \rightarrow 20$ °C; R = *n*Pr, *n*Bu, *n*Hex, *n*Hept, *n*Oct, *n*Non, *n*Dec.

Die verwendeten Dielektrophile leiten sich strukturell formal von 2,4-Diketonen bzw. β -Ketoestern oder eines ihrer Derivate ab und sind funktionalisierte α,β -ungesättigte Ketone, die zur Gruppe der „Push-Pull“-Alkene gehören^[11]. Allgemein sind „Push-Pull“-Alkene Verbindungen, die an einem Ende der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ein oder zwei Elektronendonorsubstituenten (D) und am anderen Ende ein oder zwei

1. Einleitung

Elektronenakzeptorsubstituenten (A) besitzen. Dies führt zur Delokalisierung der π -Elektronendichte der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, verbunden mit einer erhöhten Polarisierung und mit zunehmendem „Push-Pull“-Charakter zu einer Verringerung der π -Bindungsordnung. Hingegen nimmt der π -Charakter der Kohlenstoff-Donor und der Kohlenstoff-Akzeptor-Bindungen zu (Abbildung 2).

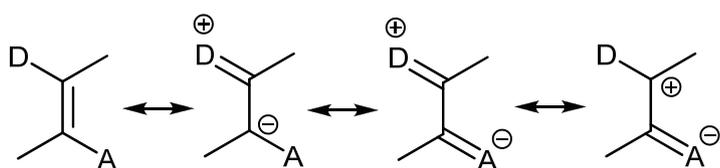


Abbildung 2. Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen im „Push-Pull“-Alken.

Basierend auf ihren elektronischen Eigenschaften weisen „Push-Pull“-Alkene eine erhöhte Stabilität auf und können sich je nach Reaktionspartner sowohl nucleophil als auch elektrophil verhalten. Sie sind in der Lage 1,2-Additionen als auch 1,4-Additionen einzugehen^[11a].

Auffallend ist bei allen Dielektrophilen, das sie freie oder maskierte Monoanionen bzw. eine Vorstufe davon sind. Die Umsetzung freier 1,3-Dicarbonyl-dianionen mit freien 1,3-Dicarbonyl-monoanionen ist von Harris *et al.* durchgeführt worden und liefert zunächst 3,5,7-Triketosäuren, die als kürzeste Form von so genannten Polyketiden unter intramolekularem Ringschluss aromatisieren (Abbildung 3)^[12].

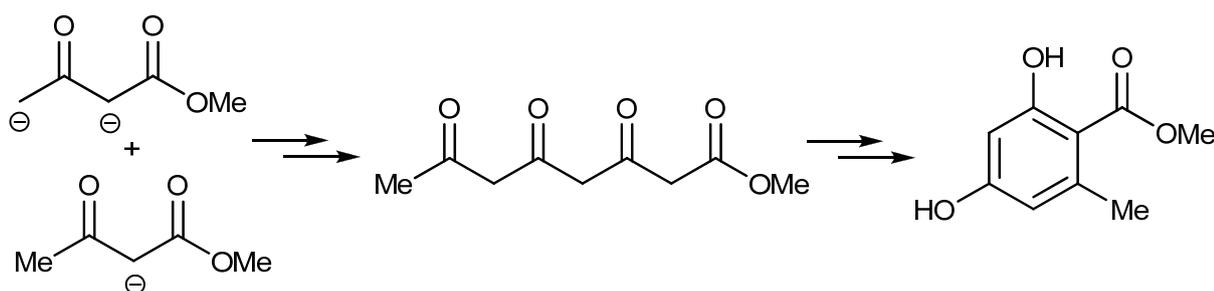


Abbildung 3. Umsetzung freier 1,3-Dicarbonyl-dianionen mit freien 1,3-Dicarbonyl-monoanionen nach Harris *et al.*

Erstmalig haben Chan und Brownbridge die Umsetzung von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen als maskierte Dianionen mit maskierten 1,3-Dicarbonyl-monoanionen in einer Lewisäure-vermittelten Reaktion beschrieben^[9b]. Das eingesetzte 4-Trimethylsilyloxy-pent-3-en-2-on, welches sich durch Umsetzung von Acetylaceton mit Triethylamin und

1. Einleitung

Chlortrimethylsilan erhalten lässt und käufliches 1-Methoxy-but-1-en-2-on haben die resultierenden Salicylate direkt ohne eine acyclische Zwischenstufe ergeben (Abbildung 4).

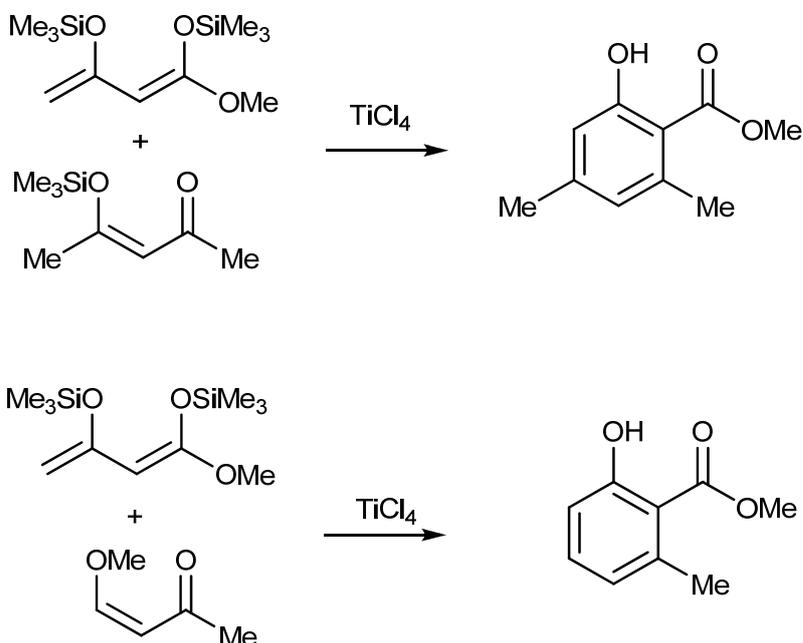


Abbildung 4. Titan-tetrachlorid-vermittelte Umsetzung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit maskierten 1,3-Dicarbonyl-monoanionen nach Chan und Molander.

Besonders vorteilhaft ist dabei die hohe Regioselektivität der bei der Reaktion entstehenden Phenole, wobei die Regiochemie in erster Linie von den Reaktivitäten der eingesetzten 1,3-Dielektrophile abhängt.

Ziel dieser Arbeit ist es nun gewesen, systematisch die maskierten 1,3-Dicarbonyl-monoanionen zu variieren um neuartige Phenole mit unterschiedlichsten funktionellen Gruppen regioselektiv zu erhalten und deren präparatives Potential bei der formalen [3+3]-Cyclocondensation mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen zu überprüfen.

1.1 Übersicht der eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene

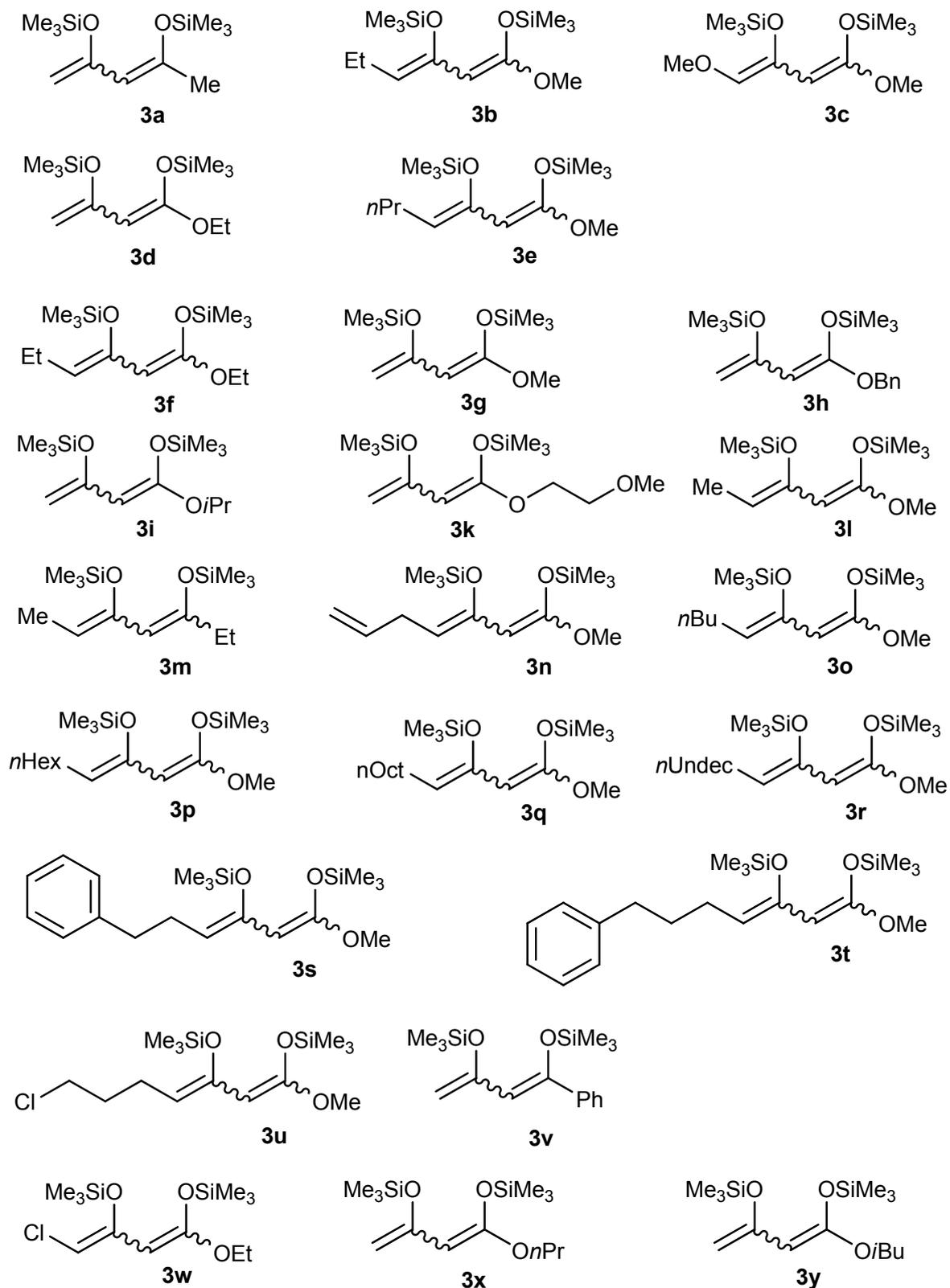


Abbildung 5. Überblick über die eingesetzten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene 3a-y.

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

2.1. Regioselektive Synthese von schwer zugänglichen 3-Halomethyl-phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-onen

2.1.1. Einleitung

Gemischte Di- und Trihalomethylaromaten bilden eine kleine, aber sehr wichtige Gruppe von fluorierten und chlorierten Aromaten mit ansehnlicher Bedeutung in der medizinischen Chemie^[13]. Zum Beispiel hat sich gezeigt, dass *Chlordifluormethylaromaten* als Tyrosinkinaseinhibitoren wirken^[14]. Solche Chlordifluorsubstituierten Benzolderivate sind durch Umsetzungen von aromatischen Verbindungen mit Bis(chlordifluoracetyl)peroxid hergestellt worden^[15] oder können durch UV-Licht-vermittelte Reaktionen von Difluormethylaromaten mit Chlorgas erhalten werden^[16], eine weitere Möglichkeit besteht durch direkte Fluorierung von Trichlormethylaromaten. *Bromdifluormethylaromaten* gibt es hingegen in der Literatur bisher nur wenig. Sie können zum Beispiel durch Umsetzung von Tribrommethylaromaten mit SbF₃^[17] oder durch UV-Licht-Vermittelte Reaktionen von Difluormethylaromaten mit elementarem Brom^[18] oder *N*-Bromsuccinimid^[19] erhalten werden. In der Literatur ist bekannt, dass *Dichlormethylsubstituierte Aromaten* anthiastmatische Aktivität^[20], irreversible Inhibierung von α -Glucosidase^[21] der Hefe sowie antibiotische Aktivität^[22] zeigen. Die häufigste Darstellungsform von Dichlormethylaromaten ist die Chlorierung von Benzaldehyden mit einer Cl₂/PPh₃-Mischung^[23], PCI₅^[24], SOCl₂^[25] oder Ni/Cu/CCl₄^[26]. Auch die Reaktionen von Aromaten mit Dichlorcarben ist beschrieben worden^[27]. Alle bekannten Synthesewege sind trotz ihrer Brauchbarkeit durch verschiedene Nachteile wie extreme Reaktionsbedingungen, sehr lange Reaktionszeiten (bis zu 42 Tage)^[18] oder geringe Chemo-^{[24][25]} und Regioselektivität^{[15][27]} limitiert.

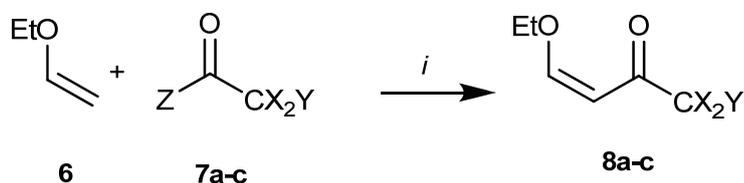
Mit der Kenntnis, dass sich 1-Methoxy-but-1-en-2-on mit 1,3-Bis(silylenolethern) nach Chan *et al.* zu Salicylsäureesterderivaten umsetzen lassen^[9b] und die 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-one (**8**) strukturell sehr ähnlich sind und sich leicht durch Acylierung von Ethylvinylether erhalten lassen^{[28][29]}, ist es gelungen mit der formalen [3+3]-Cyclokondensation als Synthesebausteinprinzip neuartige Difluorchlormethyl-,

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Difluorbrommethyl- und Dichlormethyl-substituierte Aromaten selektiv darzustellen^[30]. Auf die gleiche Art und Weise sind zuvor auch schon Trifluormethyl^[31] und längerkettige Perfluoralkyl-substituierte Aromaten^[32] synthetisiert worden.

2.1.2 Synthese der 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-one

Die Reaktion von Chlordifluoressigsäureanhydrid (**7a**) mit Ethylvinylether (**6**) hat das literaturbekannte Enon **8a** ergeben^[28]. Ausgehend von den Säurechloriden **2b,c** und Ethylvinylether (**6**) sind die Bromdifluormethyl- und Dichlormethyl-substituierten Enone **8b,c** entstanden (Schema 5). Die Synthese von **8c** ist in der Literatur bekannt^[29].



Schema 5. Synthese von **8a-c**: *i*: Pyridin, CH₂Cl₂, 0 → 20 °C, 12 h.

Tabelle 1. Synthese von **8a-c**

7	8	Z	R	X	Y	% (8) ^a
a	a	ClF ₂ CCO ₂	H	F	Cl	91
b	b	Cl	H	F	Br	71
c	c	Cl	H	Cl	H	67

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

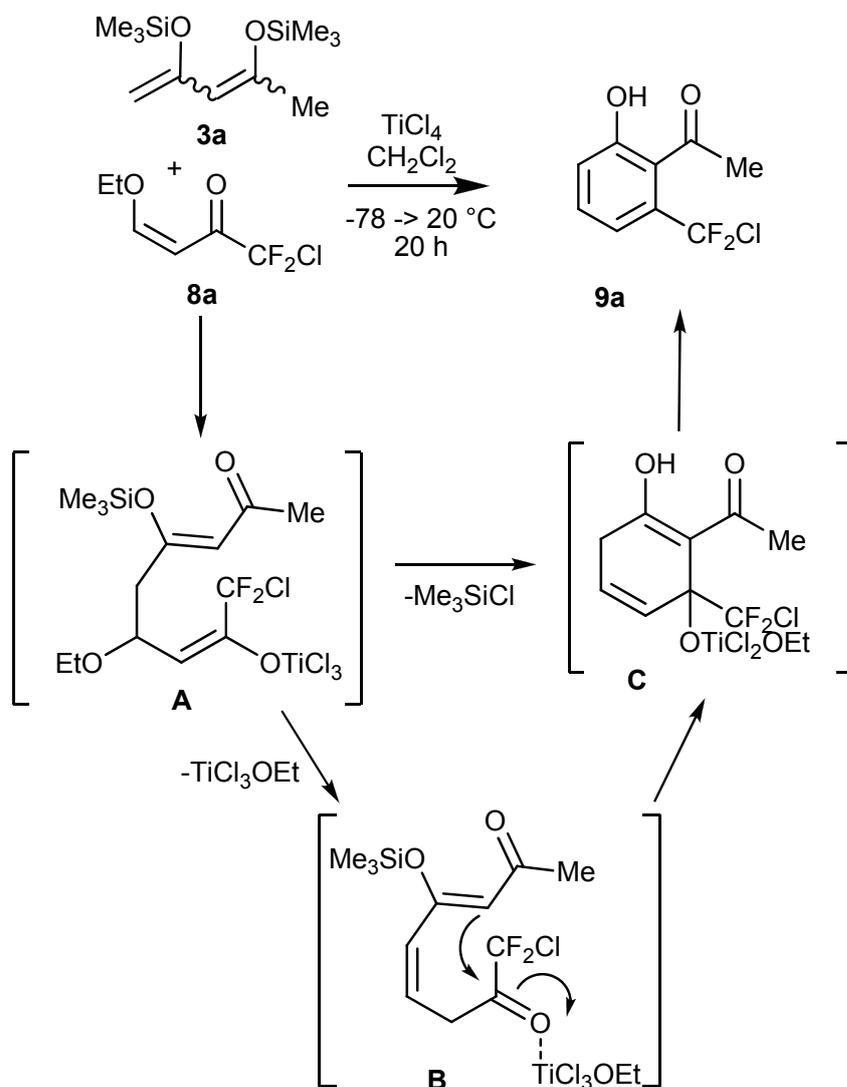
2.1.3 Synthese der 3-Halomethyl-phenole

2.1.3.1 Mechanismus

Die Titanatetrachlorid-vermittelte Reaktion von **8a** mit 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien (**3a**), hergestellt aus Acetylaceton nach der Methode von Chan *et al.*, hat das 6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-acetophenon (**9a**) in 43% Ausbeute ergeben (Schema 6). Es hat sich gezeigt, dass es notwendig ist die Reaktion in einer konzentrierten Lösung

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

durchzuführen. Die regioselektive Bildung von **9a** kann man erklären durch die konjugierte Addition des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenoethers) an das Enon (Zwischenstufe **A**, Schema 6) und anschließender Cyclisierung über das zentrale Kohlenstoffatom an die Carbonylgruppe (Zwischenstufe **B**, Schema 6) und nachfolgender Aromatisierung.



Schema 6. Postulierter Mechanismus für die Bildung von **9a**.

Mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ lässt sich die regioselektive Bildung von **9a** nachvollziehen. Man kann für zwei Protonen am Aromaten Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von 8 Hz (H-5, H-3) und für das dritte (H-4) ein scheinbares Triplet mit ebenfalls einer Kopplungskonstanten von 8 Hz erkennen. Würde sich das entsprechende andere Regioisomer **9a'** bilden, wären im $^1\text{H-NMR}$ für die Protonen am Aromaten nur zwei Dubletts (H-5, H-6) und ein Singulett für H-3 zu erwarten. Noch besser sind die Regioisomere im $^{13}\text{C-NMR}$ zu

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

unterscheiden, da man hier die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zur Strukturaufklärung nutzen kann. Denn im vorliegenden Regioisomer bilden sowohl das quartäre Kohlenstoffatom an dem die Acetylgruppe sitzt (C-1) mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz und das tertiäre Kohlenstoffatom C-3 mit einer Kopplungskonstanten von 6 Hz im ^{13}C -NMR Triplets, im anderen Isomer **9a'** würde C-1 ein Singulett ergeben und zwei tertiäre Kohlenstoffatome (C-3, C-5) ein zusätzliches Triplett mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz zeigen (Abbildung 6)^[33].

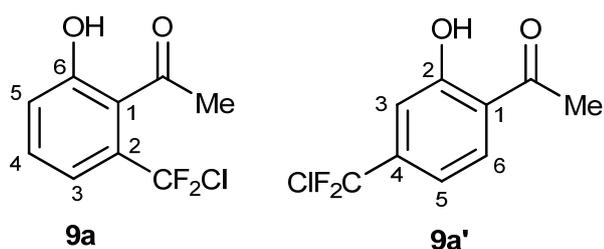
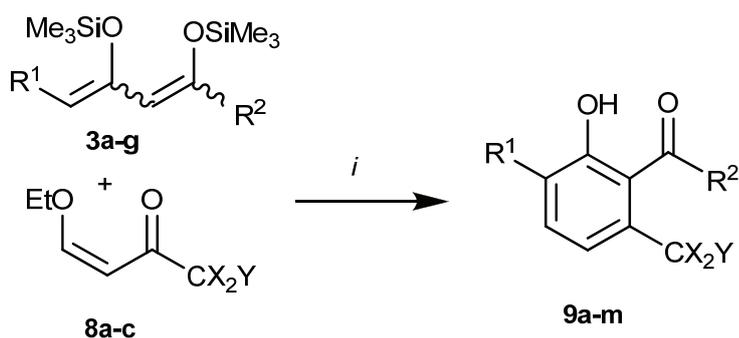


Abbildung 6. Mögliche Isomere **9a** und **9a'**.

2.1.3.2 Produkte und Ausbeuten

Die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **8a-c** mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-g** haben die Chlordifluormethyl-, Bromdifluormethyl-, Dichlormethylaromaten **9a-m** (Schema 7, Tabelle 2) ergeben^[30]. Alle Strukturen sind mit gängigen spektroskopischen Methoden aufgeklärt worden.



Schema 7. Synthese von **9a-m**: *i*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C.

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Tabelle 2. Synthese von **9a-m**

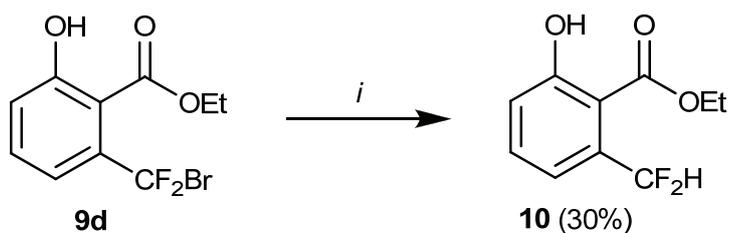
8	3	9	X	Y	R ¹	R ²	% (9) ^a
a	a	a	F	Cl	H	Me	43
a	b	b	F	Cl	Et	OMe	36
a	c	c	F	Cl	OMe	OMe	49
b	d	d	F	Br	H	OEt	55
b	e	e	F	Br	<i>n</i> Pr	OMe	53
b	a	f	F	Br	H	Me	64
b	c	g	F	Br	OMe	OMe	67
b	f	h	F	Br	Et	OEt	47
b	g	i	F	Br	H	OMe	75
c	g	k	Cl	H	H	OMe	48
c	b	l	Cl	H	Et	OMe	50
c	c	m	Cl	H	OMe	OMe	36 ^b

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen; ^b Hydrolyse der CHCl₂ Gruppe zu CHO

Typisch für die Verbindungen mit einer Chlordifluormethylgruppe **9a-c** ist ein Triplett mit einer Verschiebung von etwa 125 ppm und einer Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten von 290 - 291 Hz für die CF₂Cl-Gruppe im ¹³C-NMR und einer Verschiebung von etwa -44 ppm im ¹⁹F-NMR. Die CF₂Br-Gruppe der Verbindungen **9d-i** hat hingegen im ¹³C-NMR eine Verschiebung von etwa 116 ppm und eine Kopplungskonstante von 303 - 304 Hz, im ¹⁹F-NMR ist sie bei etwa -40 ppm zu finden. Lokalisieren lässt sich die CHCl₂-Gruppe von **9g,b** im ¹H-NMR bei etwa 7.70 ppm und im ¹³C-NMR von 69 - 70 ppm. Die Verbindung **9m**, bei der die CHCl₂-Gruppe während der Reaktion zum Aldehyd hydrolysiert ist, kann leicht unterschieden werden durch die Verschiebung des aldehydischen Protons von 11.27 ppm und des aldehydischen Kohlenstoffs von 190.7 ppm.

Da die direkte Synthese vom Difluormethyl-substituierten Salicylat **10** ausgehend von dem literaturbekannten Difluor-substituierten Enon und 1,3-Bis(silylenolether) **3d** gescheitert ist, hat es sich angeboten das Bromdifluormethylsalicylat **9d** nach der Methode von Dolbier *et al.*^[34] in Verbindung **10** zu überführen (Schema 8). Dabei dient Na₂S₂O₄ in einer SET-Reaktion als Reduktionsmittel.

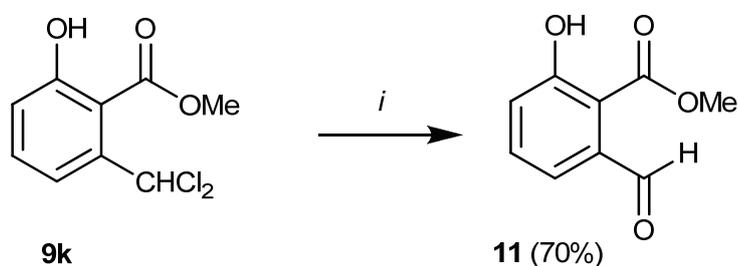
2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga



Schema 8. Synthese von **10**: *i*: Na₂S₂O₄, NaHCO₃, DMF/H₂O (4:1), 65 °C, 4 h.

Im ¹H-NMR erscheint das Signal der CF₂H-Gruppe bei 7.31 ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstanten für die Wasserstoff-Fluor-Kopplung von 55.5 Hz. Das ¹³C-NMR weist das entsprechende Signal bei 112.2 ppm und eine Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstante von 238 Hz auf, während die Verschiebung im ¹⁹F-NMR bei -113.0 ppm liegt.

Wichtige Synthesebausteine stellen auch Dichlormethyl-phenole dar. Beispielsweise ist es möglich gewesen den 2-Dichlormethyl-6-hydroxy-benzoesäuremethylester (**9k**) mit NaOMe/MeOH und anschließender Aufarbeitung mit Salzsäure (10%-ig) zu 2-Formyl-6-hydroxy-benzoesäuremethylester (**11**) umzusetzen (Schema 9). Diese Transformation hat sich als sehr nützlich erwiesen um funktionalisierte 3-Formyl-phenole zu erhalten^[35a], die sonst nur schwer zugänglich sind.



Schema 9. Synthese von **11**: *i*: 1) NaOMe (3.0 eq.), MeOH, 48 h, 20 °C, 2) HCl (10%).

Die Verbindung **11** ist bereits in der Literatur bekannt^[35b] und lässt sich im ¹H-NMR leicht von **9k** unterscheiden, da das Proton der CHCl₂-Gruppe eine Verschiebung von 7.72 ppm und das Proton der Aldehydfunktion von 10.40 ppm aufweist.

2.2 Regioselektive Synthese von 4-Alkoxy-6-trifluormethyl-salicylsäureestern und 4-Methoxy-6-(chlordifluormethyl)-salicylsäureestern durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,1-Dialkoxy-4,4,4-trifluorbut-1-en-3-onen und 4-Chlor-4,4-difluor-1,1-dimethoxy-but-1-en-3-on mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen

2.2.1 Einleitung

Aromatische und heteroaromatische Verbindungen mit einer Trifluormethylgruppe als Substituent spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung neuer Wirkstoffe^[36]. Auf der einen Seite ist die Größe der CF₃-Gruppe ähnlich der einer Methylgruppe, aber auf der anderen Seite führt ihre hohe Elektonegativität zu großen Änderungen in der Reaktivität, dies kann einen wichtigen Einfluss auf Molekül-Rezeptor-Wechselwirkungen haben. Durch die erhöhte Lipophilie der CF₃-substituierten Moleküle gegenüber ihren nichtfluorhaltigen Analoga, kommt es häufig zu einem besseren *in vivo* Transport der Wirkstoffe durch Biomembranen. Aufgrund der hohen chemischen und biologischen Stabilität der CF₃-Gruppe, werden unerwünschte Metabolisierungen unterdrückt. Darüber hinaus spielen CF₃-substituierte Moleküle eine Rolle als Liganden für katalytische Reaktionen^[37], als Organokatalysatoren^[38] und als Flüssigkristalle^[39]. Trifluormethylsubstituierte Aromaten und Heteroaromaten sind hergestellt worden durch die Reaktion von Halogenaromaten mit Trifluormethylkupfer^{[40][41]}, welches ziemlich instabil ist und sich leicht bei der Reaktion mit „schwierigen“ Substraten zersetzt. Eine andere Möglichkeit besteht in der Umwandlung von Carbonsäuren oder CX₃-Gruppen in CF₃-Gruppen. Alternativ ergibt sich die Möglichkeit Trifluormethylhaltige Synthesebausteine (so genannte „Building Blocks“) einzusetzen^[42]. Dadurch sind andere Reaktionstypen, wie Cyclokondensationen^{[43][44]}, Reaktionen an metallierten Trifluormethylaromaten^[45], Diels-Alder-Reaktionen^[46] oder Cyclisierungen von Enaminen mit 1,1,1,5,5,5-Hexafluoracetylaceton^[47] möglich. Des Weiteren ist die Synthese von CF₃-substituierten Salicylaten durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-alk-3-en-2-onen bekannt^[31]. Trotz ihres präparativen Potentials ist diese Synthese beschränkt, da es nicht möglich ist Produkte mit funktionellen Gruppen in der Position C-3 oder C-5 zu erhalten. Dabei muss man berücksichtigen, dass die meisten biologisch aktiven Salicylate und 2-Acylphenole eine funktionelle Gruppe an einer dieser beiden Positionen tragen, da sie biochemisch von natürlich vorkommenden Polyketiden abstammen. Auch die in **Kapitel 2.1** beschriebene

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Synthese der halomethylsubstituierten Salicylate und 2-Acylphenole **9**, ausgehend von 3-Ethoxy-1-halomethyl-prop-2-en-1-onen **8** und 1,3-Bis(silylenolethern), hat als Limitierung das Fehlen von funktionellen Gruppen an eben diesen Positionen.

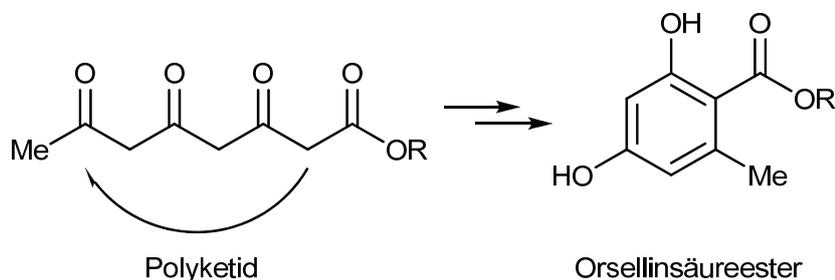
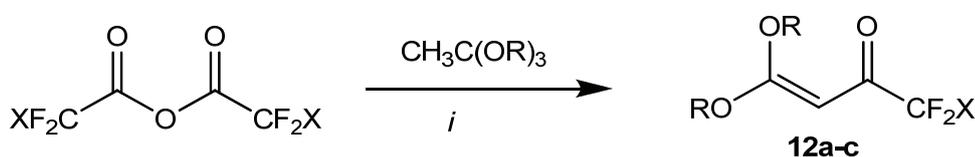


Abbildung 7. Schematische Darstellung der intramolekularen Cyclokondensation vom Polyketid zum Orsellinsäureester.

Setzt man nun anstelle der fluorierten β-Keto-enone fluorierte β-Keto-ketenacetale mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen um, so erhält man 4-Alkoxy-6-(trifluormethyl)salicylsäureester^[48] und 4-Alkoxy-6-(chlordifluormethyl)salicylsäureester, die sich strukturell von den natürlich vorkommenden Orsellinsäureestern (Abbildung 7) ableiten.

2.2.2 Synthese der 1,1-Dialkoxy-4,4,4-trifluorbut-1-en-3-one und des 4-Chlor-4,4-difluor-1,1-dimethoxy-but-1-en-3-ons

Die Reaktion von Trifluoressigsäureanhydrid oder Chlordinfluoressigsäureanhydrid mit Trimethyl- oder Triethylorthoacetat in Gegenwart von Pyridin haben die β-Keto-ketenacetale **12a-c** ergeben. Die Synthesen von **12b**^[49] und **12c**^[50] sind bereits in der Literatur bekannt.



Schema 10. Synthese von **12a-c**: *i*: Pyridin, CH_2Cl_2 , 20 °C, 12 h.

Tabelle 3. Synthese von **12a-c**

12	R	X	% (12) ^a
a	Me	F	75
b	Et	F	74
c	Me	Cl	35

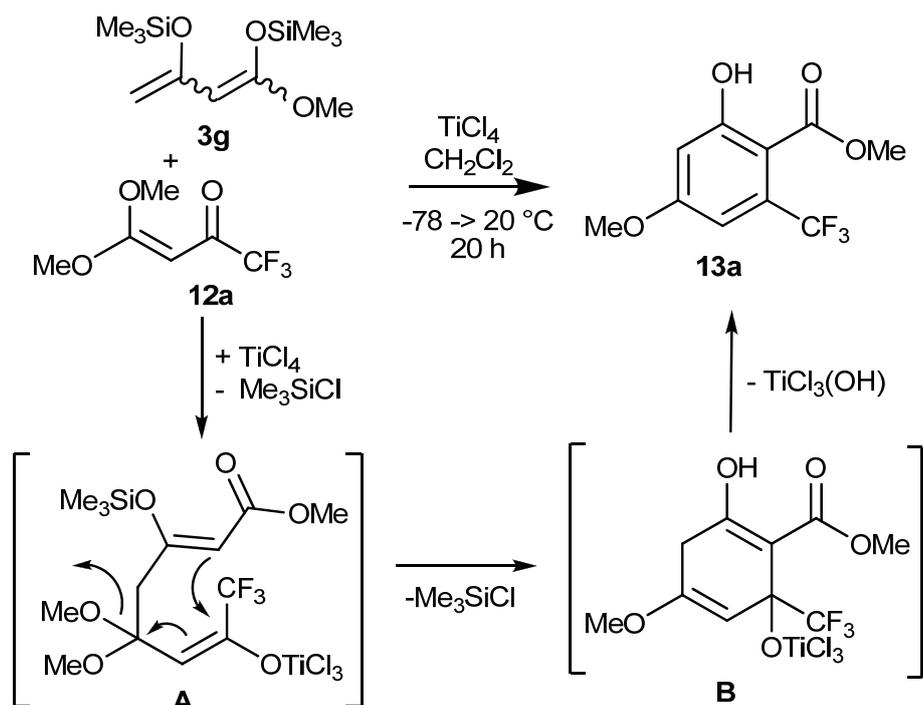
^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

2.2.3 Synthese von 4-Alkoxy-6-trifluormethylsalicylsäureestern und 4-Methoxy-6-(chlordifluormethyl)-salicylsäureestern

2.2.3.1 Mechanismus

Die Titantetrachlorid-vermittelte Reaktion von **12a** mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3g**), hergestellt aus Methylacetoacetat nach der Methode von Chan *et al.*, hat den 4-Methoxy-6-(trifluormethyl)-salicylsäuremethylester (**13a**) in 47% Ausbeute ergeben (Schema 11). Es hat sich gezeigt, dass es notwendig ist die Reaktion in einer konzentrierten Lösung durchzuführen. Die regioselektive Bildung von **13a** kann man erklären durch die konjugierte Addition des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des 1,3-Bis(silylenolethers) an das Ketenacetal (Zwischenstufe **A**, Schema 11) und anschließende Cyclisierung über das zentrale Kohlenstoffatom an die Carbonylgruppe (Zwischenstufe **B**, Schema 11) und nachfolgende Aromatisierung.

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga



Schema 11. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **13a**.

Mit Hilfe von ^{13}C -NMR lässt sich die regioselektive Bildung von **13a** nachvollziehen, da man hier die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zur Strukturaufklärung nutzen kann. Denn im vorliegenden Regioisomer bilden sowohl das quartäre Kohlenstoffatom an dem die Carbonsäureestergruppe sitzt (C-1) mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz und das tertiäre Kohlenstoffatom C-5 mit einer Kopplungskonstanten von 7 Hz im ^{13}C -NMR Quartetts. Im anderen Isomer **9a'** würde C-1 ein Singulett ergeben und für zwei tertiäre Kohlenstoffatome (C-3, C-5) je ein zusätzliches Quartett mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz zu erwarten sein (Abbildung 8)^[33].

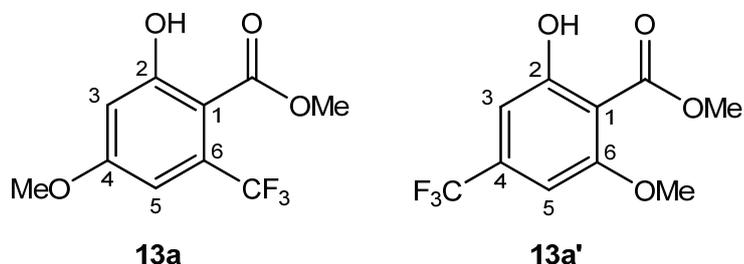


Abbildung 8. Mögliche Isomere **13a** und **13a'**.

Ausgehend von **12c** und 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3g**) lässt sich in analogem Reaktionsverlauf zur Trifluormethylverbindung 6-(Chlordifluormethyl)-4-methoxy-salicylsäuremethylester (**13v**) in 86% Ausbeute erhalten. Auch hier ist es möglich mit Hilfe

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

von ^{13}C -NMR die regioselektive Bildung von **13v** nachzuvollziehen, da man genauso die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zur Strukturaufklärung nutzen kann. Denn im vorliegenden Regioisomer bilden sowohl das quartäre Kohlenstoffatom an dem die Carbonsäureestergruppe sitzt (C-1) mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz und das tertiäre Kohlenstoffatom C-5 mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz im ^{13}C -NMR Triplets. Im anderen Isomer **13v'** würde C-1 ein Singulett ergeben und für zwei tertiäre Kohlenstoffatome (C-3, C-5) je ein zusätzliches Triplett mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz zu finden sein (Abbildung 9)^[33].

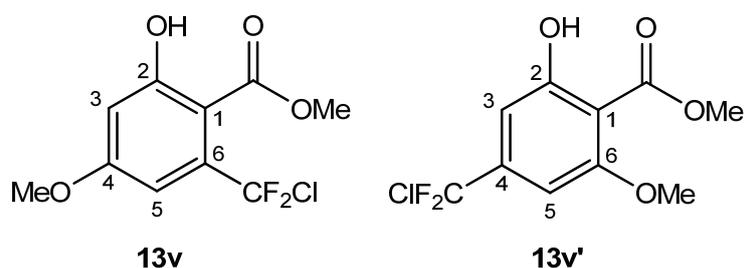


Abbildung 9. Mögliche Isomere **13v** und **13v'**.

Weiterhin sind ^1H , ^{13}C -Shift-Korrelationen mittels HMBC (heteronuclear multiple-bond-correlation) -Messungen für Verbindung **13v** vorgenommen worden. H-5 korreliert über 3J -Kopplungen mit C-1, C-3 und dem Kohlenstoff der Chlordifluormethylgruppe. Für H-3 sind Korrelationen über 3 Bindungen zu C-1 und C-5 ersichtlich.

2.1.3.2 Produkte und Ausbeuten

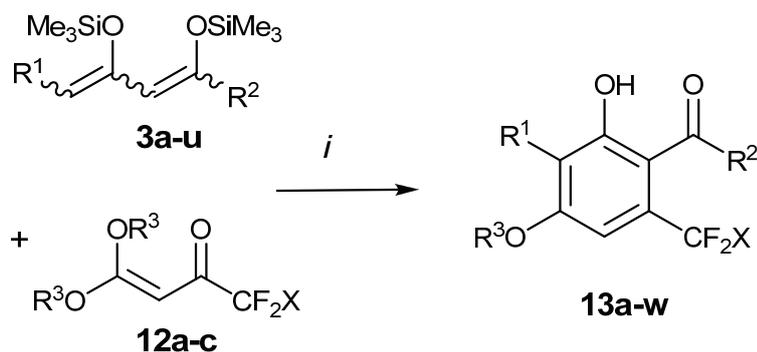
Während der Optimierung der Synthese von **13a** hat es sich auch gezeigt, dass es günstig ist mit der doppelten Menge an 1,3-Bis(silylenolether) als in der Theorie notwendig zu arbeiten.

Tabelle 4. Optimierung der Synthese von **13a**

n (12a) / mmol	n (3g) / mmol	V (CH ₂ Cl ₂) / mL	% (13a) ^a
1	1	1	34
1	1	2	38
1	1	5	26
1	1	10	19
1	1.5	2	40
1	2	2	47

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **12a-c** mit 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen **3a-u** haben die Chlordifluormethyl-, Trifluormethylaromaten **13a-w** ergeben (Schema 12, Tabelle 5). Alle Strukturen sind mit gängigen spektroskopischen Methoden aufgeklärt worden.



Schema 12. Synthese von **13a-w**: *i*: $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C.

Tabelle 5. Synthese von **13a-w**

12	3	13	X	R ¹	R ²	R ³	% (13) ^a
a	g	a	F	H	OMe	Me	47
b	g	b	F	H	OMe	Et	31
a	d	c	F	H	OEt	Me	34
a	h	d	F	H	OBn	Me	32
a	i	e	F	H	O <i>i</i> Pr	Me	36
a	k	f	F	H	O(CH ₂) ₂ OMe	Me	35
a	l	g	F	Me	OMe	Me	34

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

a	m	h	F	Me	Et	Me	31
a	f	i	F	Et	OEt	Me	44
a	n	k	F	Allyl	OMe	Me	42
a	e	l	F	<i>n</i> Pr	OMe	Me	41
a	o	m	F	<i>n</i> Bu	OMe	Me	40
a	p	n	F	<i>n</i> Hex	OMe	Me	30
a	q	o	F	<i>n</i> Oct	OMe	Me	30
a	r	p	F	<i>n</i> Undec	OMe	Me	30
a	s	q	F	(CH ₂) ₂ Ph	OMe	Me	38
a	t	r	F	(CH ₂) ₃ Ph	OMe	Me	43
a	c	s	F	OMe	OMe	Me	50
b	c	t	F	OMe	OMe	Et	33
a	u	u	F	(CH ₂) ₃ Cl	OMe	Me	57
c	g	v	Cl	H	OMe	Me	86
c	b	w	Cl	Et	OMe	Me	89

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Typisch für die Verbindungen mit einer Trifluormethylgruppe **13a-u** ist ein Quartett mit einer Verschiebung von etwa 123 ppm und einer Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten von 273 Hz für die CF₃-Gruppe im ¹³C-NMR und einer Verschiebung von etwa -59 ppm im ¹⁹F-NMR. Die CF₂Cl-Gruppe der Verbindungen **13v,w** hat hingegen im ¹³C-NMR ein Triplett mit einer Verschiebung von etwa 124 ppm und einer Kopplungskonstante von 290 - 291 Hz, im ¹⁹F-NMR ist sie bei etwa -46 ppm zu finden.

Für Verbindung **13f** ist es unabhängig gelungen die Struktur mittels Röntgeneinkristallstrukturanalyse zu bestätigen (Abbildung 10)^[48a].

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

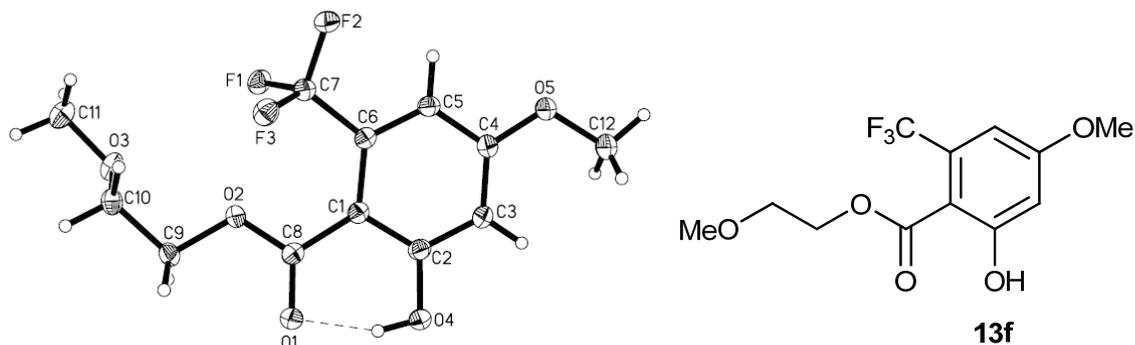


Abbildung 10. ORTEP-Darstellung und Struktur von **13f** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

2.3 Diversitätsorientierte Synthese von 2-Trifluormethylisophthalsäureestern und 3-Trifluormethyl-2,4-diacetylphenolen durch regioselektive formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 2-Acetyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-onen bzw. 2-Alkoxy-carbonyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-onen

2.3.1 Einleitung

Funktionalisierte Benzolderivate, wie zum Beispiel hydroxylierte Benzoesäuren, sind von hohem Interesse in der medizinischen und landwirtschaftlichen Chemie, sowie als Bausteine in der Synthese (so genannte „Building Blocks“)^[51]. Solche funktionalisierten Benzoesäuren werden häufig auf Synthesewegen hergestellt, die auf elektrophile Substitutionen, Oxidationen oder Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen beruhen^[52]. Diese Synthesewege sind trotz ihrer Brauchbarkeit durch verschiedene Nachteile limitiert. Klassische elektrophile Substitutionen haben eine geringe *o/p*-Regioselektivität, Oxidationen von Toluolderivaten zu Benzoesäuren benötigen harsche Reaktionsbedingungen, dabei ist die Zerstörung von komplexeren, polyfunktionalen Substraten möglich. Dagegen können Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Trotz der großen Fortschritte, die auf diesem Gebiet erzielt worden sind, können sterisch anspruchsvolle Substrate häufig nur in geringen Ausbeuten oder gar nicht zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden und auch der Zugang zu komplexeren, hochfunktionalisierten bzw. -substituierten Arylhalogeniden oder Triflaten kann eine schwierige Aufgabe sein. Ein anderer Weg um funktionalisierte Phenole und Benzoesäuren zu erhalten ist der Einsatz von Synthesebausteinen. Dieser Weg ist zum Beispiel bei der

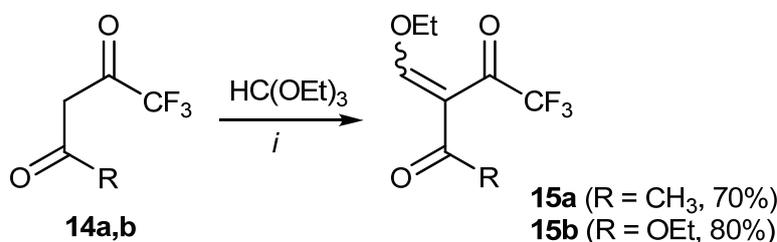
2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Basenvermittelten Reaktion von aktivierten, symmetrischen 1,3,5-Tricarbonylverbindungen, wie Diethyl-aceton-1,3-dicarboxylat, mit enolisierbaren 1,3-Dicarbonylderivaten, Ynonen oder Enonen gewählt worden^[53]. Ein anderer Syntheseweg ist die [4+2]-Cycloaddition von elektronenreichen Dienen mit elektronenarmen Alkinen^[54].

Mit der Kenntnis, dass sich 1-Methoxy-but-1-en-2-on mit 1,3-Bis(silylenolethern) nach Chan *et al.* zu Salicylsäurederivaten umsetzen lässt und die strukturell sehr ähnlichen 2-Acetyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one bzw. 2-Alkoxy-carbonyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one leicht zugänglich sind, ist es gelungen mit der formalen [3+3]-Cyclokondensation als Synthesebausteinprinzip neuartige 2-Trifluormethylisophthalsäureester und 3-Trifluormethyl-2,4-diacetylphenole selektiv darzustellen.

2.3.2 Synthese der 2-Acetyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one und 2-Alkoxy-carbonyl-3-ethoxy-1-trifluormethyl-prop-2-en-1-one

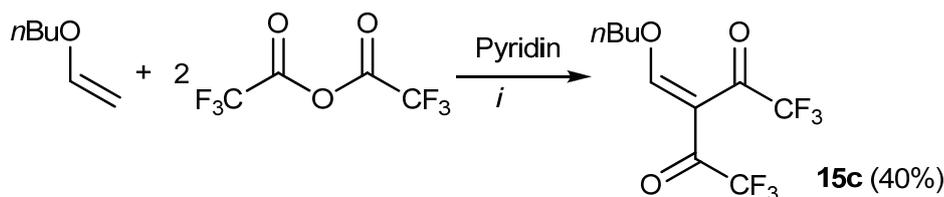
Ausgehend von 1,1,1-Trifluorpentan-2,4-dion **14a** und Ethyl-4,4,4-trifluoracetoacetat **14b** lassen sich in einer Claisen-Kondensation mit Triethylorthoformiat in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid die unsymmetrischen Endione **15a**^[55] und **15b**^[56] als *E/Z*-Gemisch erhalten (Schema 13).



Schema 13. Synthese von **15a,b**: *i*: **14a,b** (1.0 eq.), HC(OEt)₃ (1.2 eq.), Ac₂O (1.5 eq.), Rückfluss, 2 h.

Das symmetrische Endion **15c** kann nicht auf die gleiche Weise aus 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpentan-2,4-dion erhalten werden, sondern wird aus *n*-Butylvinylether mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin dargestellt (Schema 14)^[57].

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga



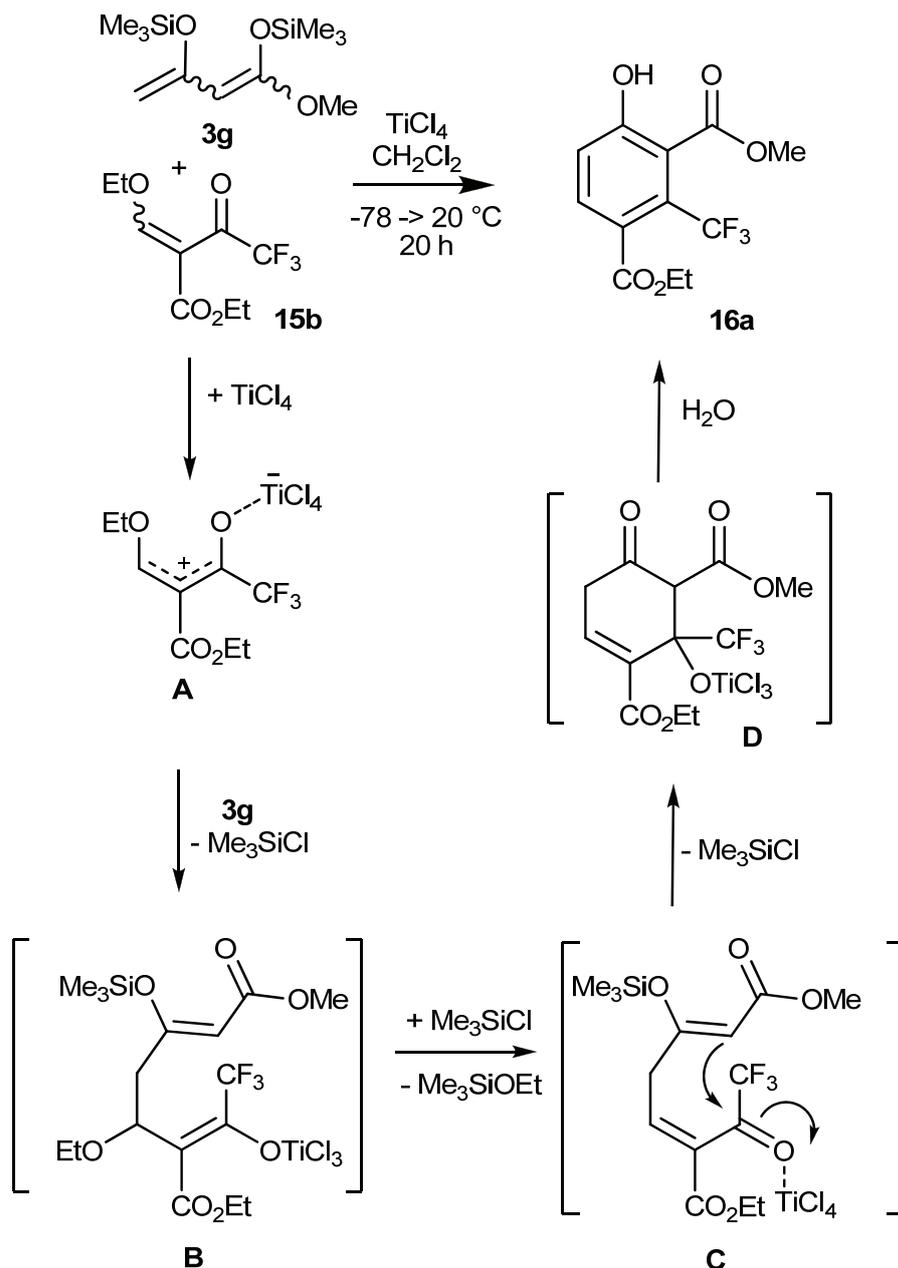
Schema 14. Synthese von **15c**: *i*: *n*-Butylvinylether (1.0 eq.), Pyridin (2.0 eq.), Trifluoressigsäureanhydrid (2.2 eq.), 50 °C, 20 h.

2.3.3 Synthese von 2-Trifluormethylisophthalsäureestern und 3-Trifluormethyl-2,4-diacetylphenolen

2.3.3.1 Mechanismus

Die Titantetrachlorid-vermittelte Reaktion von **15a** mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3g**), hergestellt aus Methylacetoacetat nach der Methode von Chan *et al.*, hat den 4-Hydroxy-2-trifluormethyl-isophthalsäure-1-ethyl-3-methylester (**16a**) in 65% Ausbeute ergeben (Schema 15). Es hat sich gezeigt, dass es notwendig ist die Reaktion in einer konzentrierten Lösung durchzuführen. Die regioselektive Bildung von **16a** kann man erklären durch die Reaktion von **15a** mit TiCl_4 zum Intermediat **A** und anschließendem Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms von **3g** zum Intermediat **B**. Durch Eliminierung von TMS-siloxan erhält man die Zwischenstufe **C** die dann zu **D** cyclisiert und anschließend das Produkt **16a** durch Aromatisierung bildet (Schema 15).

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga



Schema 15. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **16a**.

Mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ lässt sich die regioselektive Bildung von **16a** nachvollziehen, man kann für die zwei Protonen am Aromaten ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 8.7 Hz erkennen. Würde sich das entsprechende andere Regioisomer **16a'** bilden, wären im $^1\text{H-NMR}$ für die Protonen am Aromaten nur zwei Singulets zu erwarten. Noch besser sind die Regioisomere im $^{13}\text{C-NMR}$ zu unterscheiden, da man hier die Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zur Strukturaufklärung nutzen kann. Denn im vorliegenden Regioisomer bilden sowohl beide quartäre Kohlenstoffatome an denen die Carbonsäureestergruppen sitzen (C-1, C-3) mit einer Kopplungskonstanten von 2 bzw. 3 Hz im $^{13}\text{C-NMR}$ Triplets. Im anderen Isomer **9a'** würde C-1 ein Singulett ergeben und für das tertiäre Kohlenstoffatom (C-3) ein

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

zusätzliches Triplett mit einer Kopplungskonstanten von etwa 6 - 10 Hz zu finden sein (Abbildung 11).

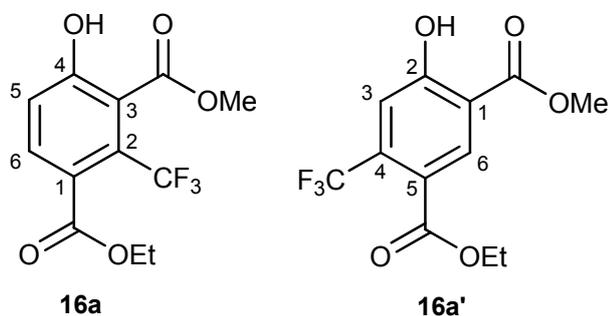
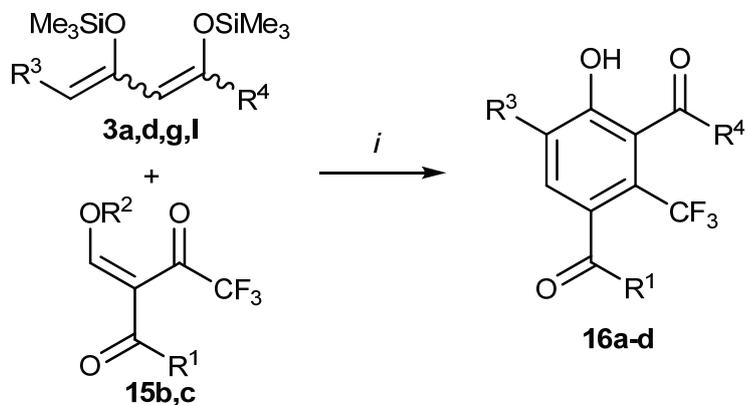


Abbildung 11. Mögliche Isomere **16a** und **16a'**.

2.3.3.2 Produkte und Ausbeuten

Die Titantetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **15b,c** mit 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen **3a-l** haben die 2-Trifluormethyl-isophthalsäureester **16a,b** und 4-Trifluoracetyl-3-trifluormethyl-phenole **16c,d** ergeben (Schema 16, Tabelle 6).



Schema 16. Synthese von **16a-d**: *i*: TiCl₄, CH₂Cl₂, -78 → 20 °C, 14 h.

Tabelle 6. Synthese von **16a-d**

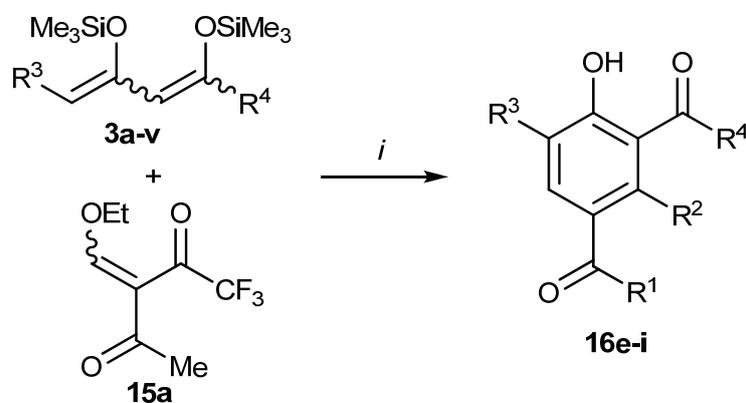
15	3	16	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% (16) ^a
b	g	a	OEt	Et	H	OMe	65
b	l	b	OEt	Et	Me	OMe	79
c	a	c	CF ₃	<i>n</i> Bu	H	Me	60
c	d	d	CF ₃	<i>n</i> Bu	H	OEt	40

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Die Isophthalsäurediester **16a,b** zeigen beide das typische Quartett mit einer Verschiebung für die CF_3 -Gruppe am Aromaten im ^{13}C -NMR von etwa 123 ppm und einer Kopplungskonstanten von 275 Hz, sowie ein Singulett mit einer Verschiebung von -54 ppm im ^{19}F -NMR. Für die 4-Trifluoracetyl-3-trifluormethyl-phenole **16c,d** sind sowohl die typischen Quartetts im ^{13}C -NMR für die CF_3 -Gruppe am Aromaten mit einer Verschiebung von 118.8 bzw. 122.4 ppm und einer Kopplungskonstanten von 275 Hz, als auch für die CF_3 -Gruppe an der Carbonylgruppe mit einer Verschiebung von 115.5 bzw. 119.5 ppm und einer Kopplungskonstanten von 290 Hz zu finden. Auch hier findet man im ^{19}F -NMR das Singulett der CF_3 -Gruppe am Aromaten bei etwa -52 ppm und das der Carbonylgruppe bei etwa -75 ppm.

Dagegen haben die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **15a** mit 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen **3a-v** sowohl die 4-Acetyl-3-trifluormethyl-phenole **16e,f,h** als auch die 4-Trifluoracetyl-3-methyl-phenole **16g,i** (Schema 17, Tabelle 7) ergeben, da die Reaktivitäten der Trifluoracetyl- und der Acetylgruppe von **15a** nicht sehr unterschiedlich zu sein scheinen. Es sind aber keine Regioisomere gemischt, sondern es ist immer nur ein mögliches Regioisomer isoliert worden.



Schema 17. Synthese von **16e-i**: *i*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C, 14 h.

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

Tabelle 7. Synthese von **16e-i**

15	3	16	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% (16) ^a
a	a	e	CH ₃	CF ₃	H	Me	55
a	c	f	CH ₃	CF ₃	OMe	OMe	47
a	g	g	CF ₃	CH ₃	H	OMe	56
a	v	h	CH ₃	CF ₃	H	Ph	48
a	b	i	CF ₃	CH ₃	Et	OEt	40

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Die Verbindungen **16e,f,h** zeigen im ¹³C-NMR das für eine CF₃-Gruppe am Aromaten typische Quartett mit einer Verschiebung von etwa 123 ppm und einer Kopplungskonstanten von ungefähr 275 Hz. Als weiterer Beweis dafür, dass die CF₃-Gruppe direkt am Aromaten lokalisiert ist, finden sich sowohl für die Kohlenstoffatome des gebildeten Aromaten, an denen die Acetyl- bzw. Carbonsäureestergruppen sitzen, im ¹³C-NMR jeweils ein Quartett mit einer Kopplungskonstanten von 2 - 3 Hz, als auch für das Kohlenstoffatom an dem die CF₃-Gruppe sitzt ein Quartett mit einer Verschiebung von 125 - 126 ppm und einer Kopplungskonstanten von rund 32 Hz. Ein weiterer Hinweis ist im ¹⁹F-NMR zu finden, dort ist ein Singulett bei etwa -52 ppm zu finden, was auch dafür spricht, dass sich die CF₃-Gruppe direkt am Aromaten und nicht an einer Ketofunktion sitzt. Dagegen zeigen die Verbindungen **16g** und **16h** jeweils ein Quartett im ¹³C-NMR bei 116.3 und 116.5 ppm und eine Kopplungskonstante von 293 Hz für die CF₃-Gruppe und ein Quartett für die Carbonylgruppe an der die CF₃-Gruppe sitzt bei etwa 182 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 34 Hz. Im ¹⁹F-NMR ist für diese Verbindungen ein Singulett bei etwa -71 ppm zu finden, dies zeigt deutlich, dass die CF₃-Gruppe in diesem Fall an der Ketofunktion und nicht am neugebildeten Aromaten lokalisiert ist. Anscheinend hat die Wahl des 1,3-Bis(silylenolethers) Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktion, von 1,3-Diketonen abgeleitete 1,3-Bis(silylenolether) cyclisieren nach dem Angriff auf das Enon über die Trifluoracetylgruppe von **15a** und tragen somit die CF₃-Gruppe direkt am Aromaten, bei von β-Keto-estern abgeleiteten 1,3-Bis(silylenolethern) ist solch ein direkter Zusammenhang nicht zu beobachten.

2.4 Vergleich und Ausblick

Ausgehend von den Titanetetrachlorid-vermittelten Cyclokondensationen von 1,1-Dimethoxy-4,4,4-trifluorbut-1-en-3-onen **12a** mit den 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-u** zu den 4-Methoxy-6-trifluormethylsalicylsäureestern **13a-u**, ist der Einfluss der Lewisäure auf diese Reaktion untersucht worden. Bei der Verwendung von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat als Lewisäure erhält man bei den gleichen Ausgangsstoffen, entweder die Pyran-4-one **A**, wenn man von terminal unsubstituierten 1,3-Bis(silylenolethern) ausgeht oder die Cyclohexenone **B**, wenn man von terminal substituierten 1,3-Bis(silylenolethern) ausgeht (Abbildung 12)^[48b].

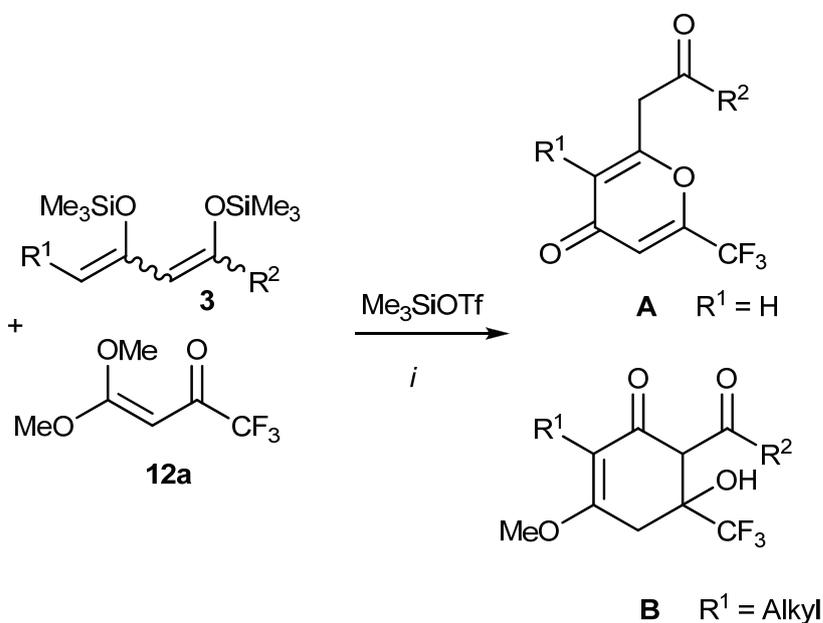


Abbildung 12. Lewisäure-Einfluss auf die Cyclokondensationen von **12a** mit **3**; *i*: Me_3SiOTf , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C, 14 h.

Das präparative Potential der Umsetzungen von 1,1-Dichlor-4-ethoxy-but-3-en-2-on **8c** mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3** zu den 3-Dichlormethyl-phenolen **9** und anschließender Hydrolyse zu den 3-Formyl-phenolen **11** ist ausgiebig untersucht worden und hat eine Vielzahl von auch an C-4 und C-6 substituierten 3-Formyl-phenolen ergeben^[35].

Zur Zeit wird noch das Synthesepotential der Umsetzungen von 4-Chlor-4,4-difluor-1,1-dimethoxy-but-1-en-3-onen **12c** mit 1,3-Bis(silylenolethern) zu den 4-Methoxy-6-(chlordifluormethyl)salicylsäureestern **13**, sowie von 2-[1-Ethoxy-methyliden]-4,4,4-trifluor-

2. Synthese fluorierter Naturstoffanaloga

3-oxo-buttersäureethylester **15b** und 3-Butoxymethylen-1,1,1,5,5,5-hexafluor-pentan-2,4-dion **15c** zu den jeweiligen 3-Trifluormethyl-phenolen **16** untersucht.

3. Synthese polyketidartiger Phenole

3.1 Regioselektive Synthese polyketidartiger Phenole durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-orthoestern

3.1.1 Einleitung

Viele der in der Natur vorkommenden, pharmakologisch wichtigen Phenole entstehen ausgehend von Acetat über den Weg von Poly- β -carbonyl-Intermediaten so genannten Polyketiden^[58] (Abbildung 13). Harris *et al.* haben diesen biosynthetischen Weg nachgestellt durch die Synthese verschiedener 1,3,5,7-Tetracarboxyl-verbindungen und ihrer höheren Homologen basierend auf Kondensationsreaktionen von 1,3-Dicarbonyldianionen oder 1,3,5-Tricarbonyltrianionen mit Carbonsäureesterderivaten. Die dabei entstehenden offenkettigen Produkte sind instabil und unterlaufen schnell einer intramolekularen Aldolkondensation zu polyhydroxylierten Aromaten^[59].

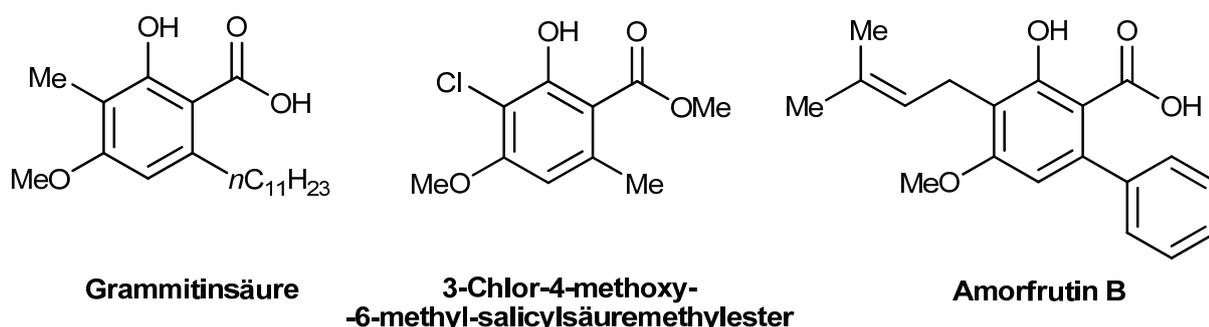


Abbildung 13. Einige natürlich vorkommende polyketidartige Phenole.

Die von Chan und Brownbridge entwickelte Methode zur Synthese von Salicylsäureestern durch Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-buta-1,3-dienen mit 3-Silyloxy-2-en-1-onen hat als Limitierung das Fehlen von funktionellen Gruppen entweder an C-4 und C-

3. Synthese polyketidartiger Phenole

6 der entsprechenden Produkte. Von Polyketiden abgeleitete natürliche Phenole zeichnen sich allerdings durch Substituenten an eben diesen Positionen aus.

Als ein erster Zugang zu solchen 4-Hydroxysalicylsäureestern haben Chan und Stössel eine Lewisäure-vermittelte formale [5+1]-Cyclisierung von 1-Methoxy-1,3,5-tris(trimethylsilyloxy)-1,3,5-hexatrienen mit Säurechloriden oder -imidazolen entwickelt (Abbildung 14)^[60].

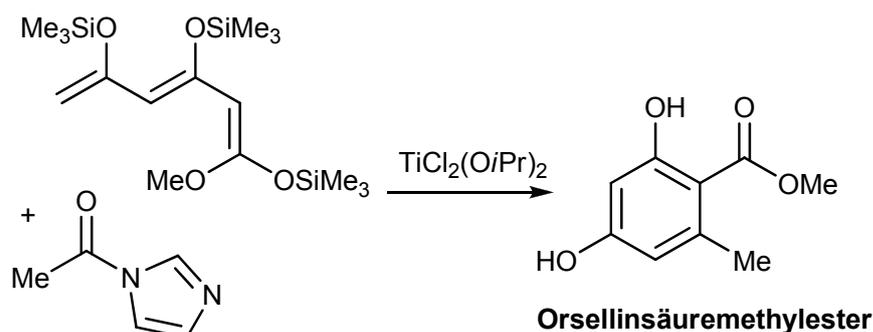


Abbildung 14. Synthese von Orsellinsäuremethylester nach Chan und Stössel.

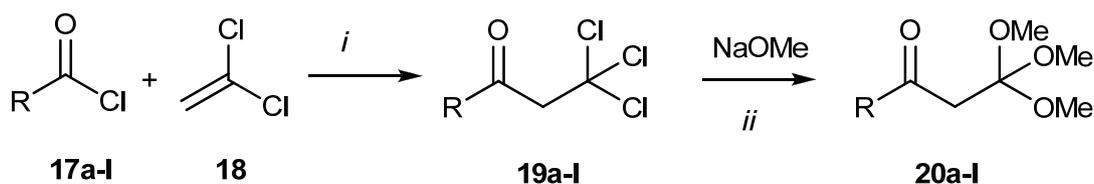
Diese Synthese ist in ihrem präparativen Potential allerdings durch die Zugänglichkeit solcher Tris(silylenoether) beschränkt. Tatsächlich ist es sogar so, dass sich Triene, die sich von *substituierten* 3,5-Oxo-alkansäureestern oder 1,3,5-Triketonen ableiten, als instabil erwiesen haben und sich nicht erfolgreich umsetzen lassen. Deshalb sind auf diese Art und Weise nur Salicylsäuremethylester zugänglich, die Wasserstoffe an C-3 und C-5 tragen.

Eine modifizierte Methode für die [3+3]-Cyclocondensation nach Chan und Brownbridge um 4-Methoxy-salicylsäureester und ähnliche polyketidartige Phenole zu erhalten, ist die Umsetzung von 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-orthoestern. Diese Methode stellt einen generellen Zugang zu einer großen Gruppe substituierter Salicylate dar, die auf anderen Wegen nur schwer zugänglich sind^[61].

3.1.2 Synthese der 3-Oxo-orthoester

Die 3-Oxo-orthoester **20a-l** lassen sich nach einer bekannten Vorschrift^[62] in zwei Stufen darstellen (Schema 18, Tabelle 8). Ausgehend von 1,1-Dichlorethylen **18** und diversen Säurechloriden **17a-l** ergeben sich in AlCl_3 -vermittelten Reaktionen die 3,3,3-Trichlorketone **19a-l**. Diese wiederum lassen sich in einer guten Gesamtausbeute mit Natriummethanolat in Methanol zu den entsprechenden 3-Oxo-orthoestern umsetzen.

3. Synthese polyketidartiger Phenole



Schema 18. Synthese von **20a-l**: *i*: AlCl₃, CH₂Cl₂, 20 °C, 2 - 14 h; *ii*: MeOH, 20 °C, 2 - 14 h.

Tabelle 8. Synthese von **20a-l**

17, 19, 20	R	% (19)^a	% (20)^a
a	Me	75	88
b	Et	92	94
c	<i>n</i> Pr	77	62
d	<i>n</i> Pent	77	79
e	<i>n</i> Nonyl	86	73
f	<i>n</i> Tridecyl	82	87
g	Ph	97	66
h	4-ClC ₆ H ₄	92	53
i	4-MeOC ₆ H ₄	49	80
k	2-Furyl	86	67
l	2-FC ₆ H ₄	98	84

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Für die Bildung der 3-Oxo-orthoester eignen sich sowohl Alkyl-, Aryl- als auch Hetarylcarbonsäurechloride.

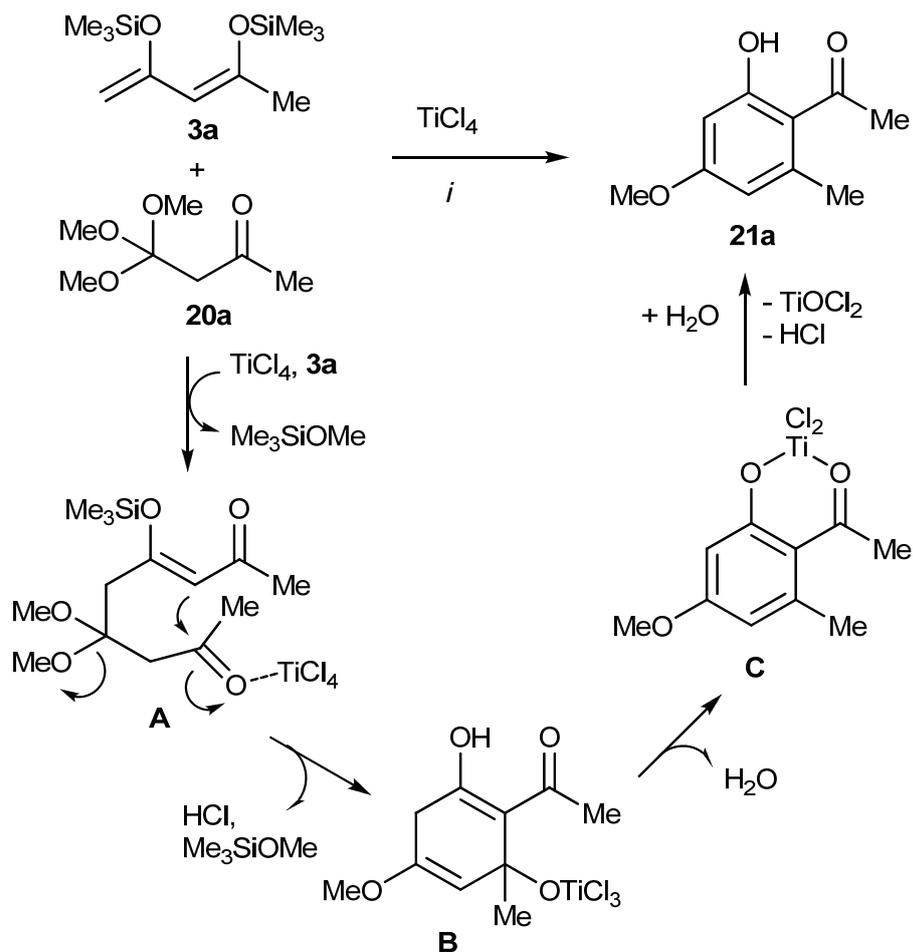
3.1.3 Synthese von 4-Methoxy-salicylsäureestern durch Umsetzungen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-orthoestern

3.1.3.1 Mechanismus

Die Titan-tetrachlorid-vermittelte Reaktion von **20a** mit 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien (**3a**), hergestellt aus Acetylaceton nach der Methode von Chan *et al.*, hat das 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methyl-acetophenon (**21a**) in 59% Ausbeute ergeben (Schema 19). Es hat sich gezeigt, dass es notwendig ist die Reaktion in einer konzentrierten Lösung

3. Synthese polyketidartiger Phenole

durchzuführen. Die regioselective Bildung von **21a** kann man erklären durch den TiCl_4 -vermittelten Angriff des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms von **3a** an den Orthoester, wodurch Intermediat **A** gebildet wird und anschließende Cyclisierung durch Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms von **3a** an die Carbonylgruppe des Orthoesters zum Intermediat **B**. Durch nachfolgende Aromatisierung bildet sich die Zwischenstufe **C**, die bei der wässrig sauren Aufarbeitung zum Produkt **21a** hydrolysiert (Schema 19).



Schema 19. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **21a**; *i*: 1) TiCl_4 (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20 \text{ }^\circ\text{C}$, 14 h; 2) HCl (10%).

Es ist ebenfalls möglich, dass zunächst **20a** durch die Zugabe von TiCl_4 Methanol eliminiert und sich 4,4-Dimethoxy-3-buten-2-on bildet, welches in analoger Weise zu den vorher besprochenen Enonen dann die Cyclokondensation mit dem 1,3-Bis(silylenolether) eingeht.

Zur Aufklärung des Substitutionsmusters von **21a** ist es notwendig $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experimente (NOESY = nuclear overhauser enhancement spectroscopy) durchzuführen, bei denen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Korrelationen über der Raum beobachtet werden. Im vorliegenden Isomer **21a** zeigen sich Kopplungen von den Protonen der Methoxygruppe zu beiden Protonen am

3. Synthese polyketidartiger Phenole

Aromaten und nur eine Kopplung für die Methylgruppe am Aromaten zu H-5. Für das nicht gebildete Isomer **21a'** wären hingegen Kopplungen der Protonen der Methylgruppe am Aromaten zu H-3 als auch H-5 und für die Methoxygruppe nur zu H-5 zu beobachten (Abbildung 15).

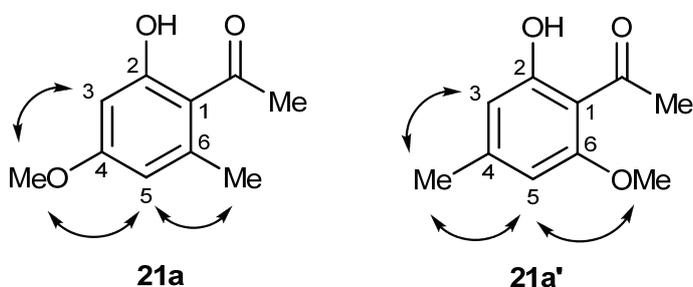
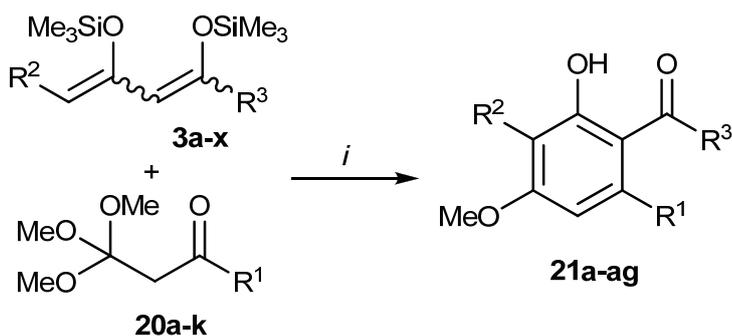


Abbildung 15. Mögliche Isomere **21a** und **21a'** und ihre entscheidenden Korrelationen im NOESY-Experiment.

3.1.3.2 Produkte und Ausbeuten

Die TiCl_4 -vermittelten Cyclisierungen der 3-Oxo-orthoester **20a-k** mit den 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-x** haben die 4-Methoxysalicylsäureester **21a-ag** mit sehr guten Regioselektivitäten in moderaten bis guten Ausbeuten ergeben (Schema 20, Tabelle 9).



Schema 20. Synthese von **21a-ag**: *i*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C.

Tabelle 9. Synthese von **21a-ag**

20	3	21	R ¹	R ²	R ³	% (21) ^a
a	a	a	Me	H	Me	59
a	b	b	Me	Et	OMe	47
a	w	c	Me	Cl	OEt	33

3. Synthese polyketidartiger Phenole

a	h	d	Me	H	OBn	44
b	a	e	Et	H	Me	30
c	a	f	<i>n</i> Pr	H	Me	49
c	g	g	<i>n</i> Pr	H	OMe	42
c	w	h	<i>n</i> Pr	Cl	OEt	73
c	c	i	<i>n</i> Pr	OMe	OMe	53
c	v	k	<i>n</i> Pr	H	Ph	48
c	k	l	<i>n</i> Pr	H	O(CH ₂) ₂ OMe	63
d	a	m	<i>n</i> Pent	H	Me	46
d	g	n	<i>n</i> Pent	H	OMe	82
d	b	o	<i>n</i> Pent	Et	OMe	65
d	c	p	<i>n</i> Pent	OMe	OMe	75
d	x	q	<i>n</i> Pent	H	OnPr	60
d	k	r	<i>n</i> Pent	H	O(CH ₂) ₂ OMe	67
e	a	s	<i>n</i> Nonyl	H	Me	54
e	g	t	<i>n</i> Nonyl	H	OMe	77
e	c	u	<i>n</i> Nonyl	OMe	OMe	69
e	k	v	<i>n</i> Nonyl	H	O(CH ₂) ₂ OMe	71
f	a	w	<i>n</i> Tridecyl	H	Me	58
f	g	x	<i>n</i> Tridecyl	H	OMe	77
f	c	y	<i>n</i> Tridecyl	OMe	OMe	79
g	a	z	Ph	H	Me	58
g	g	aa	Ph	H	OMe	31
g	d	ab	Ph	H	OEt	47
h	g	ac	4-ClC ₆ H ₄	H	OMe	34
h	d	ad	4-ClC ₆ H ₄	H	OEt	39
i	g	ae	4-MeOC ₆ H ₄	H	OMe	51
k	a	af	2-Furyl	H	Me	46
k	g	ag	2-Furyl	H	OMe	55

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Es ist möglich nach dieser Methode eine große Bandbreite an Produkten zu generieren. Zum einen ist es möglich gewesen ausgehend von den 3-Alkyl-3-oxo-propansäureorthoestern **20a-f** die 6-Alkyl-4-methoxy-salicylsäureester mit einer Alkylkettenlänge von Methyl bis *n*-Tridecyl,

3. Synthese polyketidartiger Phenole

sowie 6-Alkyl-2-hydroxy-4-methoxy-acetophenone mit ebenfalls einer Kettenlänge von Methyl bis *n*-Tridecyl und das Benzophenon **21k** zu erhalten. Des Weiteren ist es gelungen zusätzliche funktionelle Gruppen durch Auswahl des entsprechenden 1,3-Bis(silylenoethers) an C-3 des Salicylsäureesters einzuführen, wie z.B. ein Chlorsubstituent bei **21c,h** oder eine weitere Methoxygruppe bei **21i,p,u,y**. Ausgehend von den 3-Aryl-3-oxo-propansäureorthoestern **20g,h,i** lassen sich die 6-Aryl-4-methoxy-salicylsäureester **21aa,ab,ac,ad,ae** und das 2-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-acetophenon **21z**, sowie von 3-(2-Furyl)-3-oxo-propansäureorthoester **20k** beginnend der 6-(2-Furyl)-4-methoxy-salicylsäuremethylester **21af** und das 6-(2-Furyl)-2-hydroxy-4-methoxy-acetophenon **21ag** gewinnen.

Die Salicylsäureester zeigen im ¹H-NMR ein Singulett im Bereich von 11 - 13 ppm für das Proton der OH-Gruppe, was darauf schließen lässt, dass das Proton in eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zu der benachbarten Estergruppe eingebunden ist. Bei den Acetophenonen liegt das Signal zwischen 13 und 14 ppm, das zeigt, dass hier die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung noch stärker ausgebildet ist als bei den Salicylaten. Bei dem Benzophenon **21k** liegt das Signal bei 10.23 ppm, was darauf schließen lässt, dass hier die Wasserstoffbrückenbindung am schwächsten ausgebildet ist. Für die Verbindungen die an C-3 ein Wasserstoff tragen sind im ¹H-NMR für H-3 und H-5 ¹H,¹H-long-range-Kopplungen mit einer Kopplungskonstanten von 2.5 - 2.7 Hz zu beobachten.

Die Konfiguration der Produkte ist mit Hilfe von ¹H,¹H-NOESY-Experimenten für die alkylsubstituierten Verbindungen **21a-c,e-h** und **21m,q,t,w** und für die arylsubstituierten Verbindungen **21z,aa,ac,af,ag** bestätigt worden (Abbildung 16). Eine korrekte Auswertung der NOESY-Experimente für die Verbindungen **21i,p,u,y** hat sich als nicht möglich herausgestellt, da zum einen die Verschiebungen der Protonen der Methoxy-gruppe zu gleich sind, um sie eindeutig unterscheiden zu können. Zum anderen würden beide möglichen Isomere die gleiche Anzahl an Kopplungen zwischen den Methoxy-Gruppen untereinander und zum Alkyl-substituenten zeigen. Für die anderen Verbindungen kann aufgrund der identischen Reaktionsbedingungen und der Ähnlichkeit der Substituenten, die analoge Anordnung der Substituenten am Aromaten angenommen werden.

3. Synthese polyketidartiger Phenole

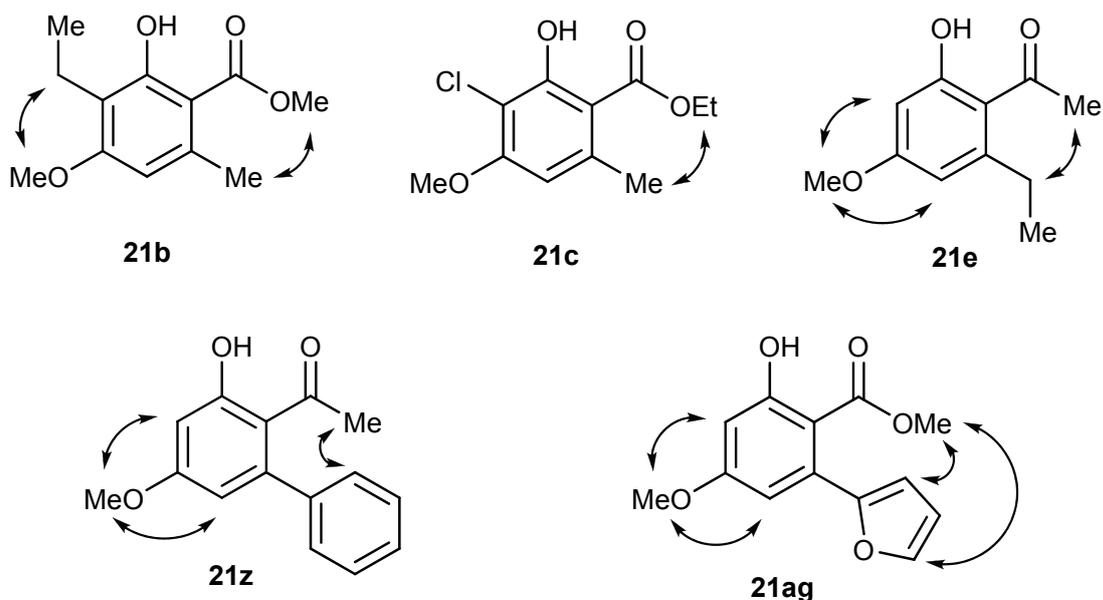


Abbildung 16. Sichtbare Korrelationen ausgewählter Verbindungen im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment.

Durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse ist es unabhängig gelungen für **21aa** die Struktur zu bestätigen (Abbildung 17)^[61].

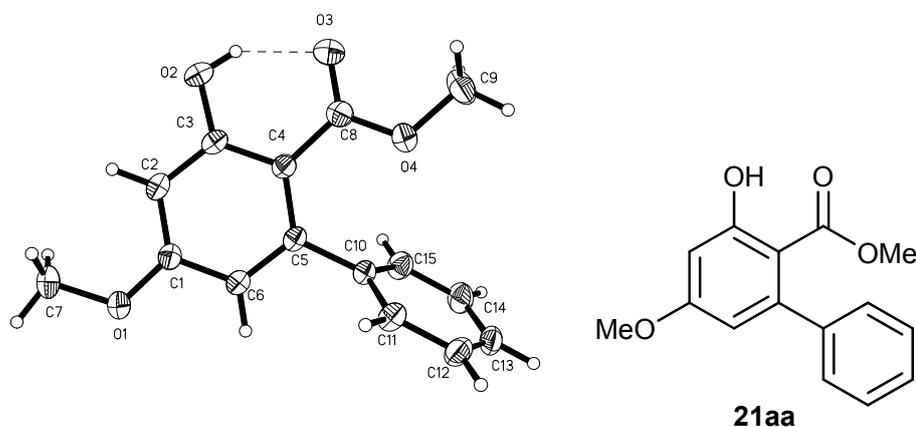


Abbildung 17. ORTEP-Darstellung und Struktur von **21aa** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

3.2 Umsetzung des 4-Methoxy-6-phenyl-salicylsäureethylesters zum 1-Hydroxy-3-methoxy-fluoren-9-on

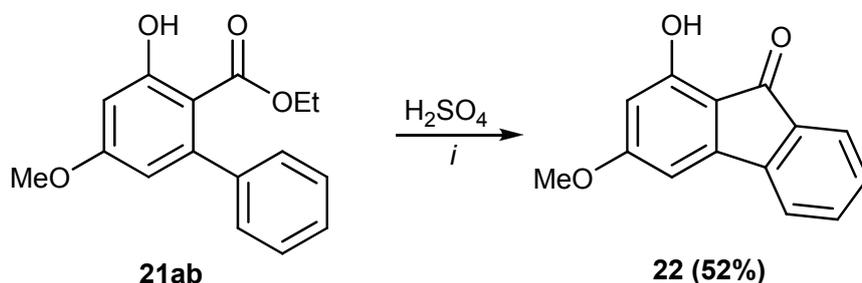
Fluorenone sind meist durch eine intensive Gelbfärbung gekennzeichnet, welche durch das gekreuzt konjugierte System von Doppelbindungen verursacht wird^[63]. Ihr Name leitet sich

3. Synthese polyketidartiger Phenole

von den fluoreszierenden Eigenschaften dieser Verbindungen bei der Bestrahlung mit UV-Licht ab^[64]. Aufgrund ihrer Vielzahl von biologischen Aktivitäten finden Fluorenon-Derivate eine breite Anwendung im biomedizinischen Sektor^[65]. 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^[66]. Bedingt durch ihre antivirale Aktivität gegenüber dem Encephalomyocarditis-Virus bei Mäusen, leisten Fluorenone einen wichtigen Beitrag zur Erforschung neuer Präparate gegen Herzmuskelerkrankungen^[65e]. Auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften werden Fluorenone außerdem als Sonden eingesetzt, um die Redoxchemie der DNA zu untersuchen^[67]. Weiterhin ist bekannt, dass Fluorenone als Photoinitiatoren in diversen photochemischen Reaktionen verwendet werden^[68].

Fluoren-9-on kann auf klassischem Wege durch die Oxidation von Fluoren, welches aus Steinkohleer gewonnen wird, als Oxidationsmittel dienen z.B. Chromsäure in Gegenwart von Eisessig, Selendioxid oder *t*BuOOH in Gegenwart von $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ gelöst in Benzol^[69]. Ein weiteres Verfahren für die Synthese von Fluorenonen stellt die intramolekulare [4+2] Cycloaddition von konjugierten Eninen, oder die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung von Biarylen dar^[70].

In diesem Fall wird für die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung 4-Methoxy-6-phenylsalicylsäureethylester **21ab** als Biaryl verwendet und die Reaktion durch konzentrierte Schwefelsäure vermittelt und das entstehende 1-Hydroxy-3-methoxyfluoren-9-on **22** kann mit 52% Ausbeute isoliert werden (Schema 21).



Schema 21. Synthese von **22**: *i*: H_2SO_4 , 20 °C, 1 h.

Im $^1\text{H-NMR}$ erscheint das Signal für das Proton der OH-Gruppe als sehr breites Signal mit einer Verschiebung von 8.48 ppm, das zeigt, dass das Proton nur noch sehr schwach in einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung gebunden ist.

3. Synthese polyketidartiger Phenole

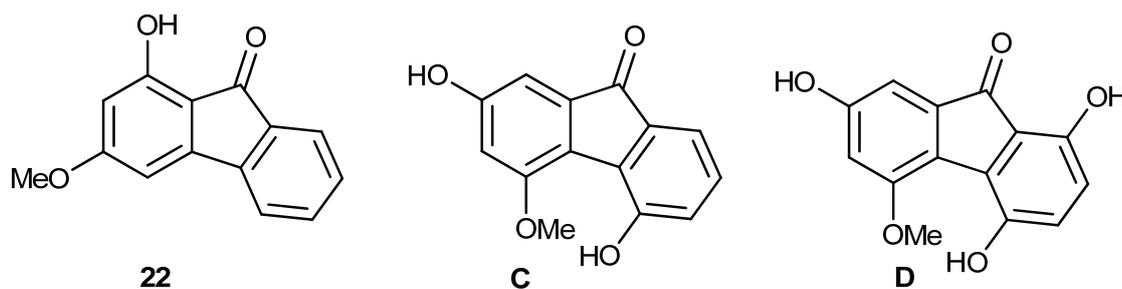


Abbildung 20. Verbindung 22 im Vergleich mit natürlich vorkommenden Fluorenonen.

4. Gezielte regioselektive Synthese von funktionalisierten 3- und 5-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen und 1,3-Dicarbonyldianionen

4.1 Einleitung

Funktionalisierte Methylthio-substituierte Aromaten wie z.B. 2-Acyl-3-(methylthio)phenole sind von erheblichem Interesse als Synthesebausteine für die Bereitstellung von Pharmaka und anderen Feinchemikalien. Die Methylthiogruppe dieser Verbindungen ist zu Sulfoxiden^[75] oder Sulfonen^[76] oxidiert worden. Andere synthetisch wichtige Transformationen sind Grignard-Reaktionen^[77] und Reduktionen mit LiAlH_4 ^[78]. Man kann 2-(Methylthio)benzoesäureester in Thioindoxyle, 2-Alkylidenbenzo[*b*]thiophene (Thioaurone) und Benzo[*b*]thiophene überführen. Diese Transformationen beruhen auf der Möglichkeit die Methylthiogruppe zu deprotonieren; das dabei entstehende Carbanion kann dann anschließend mit einer benachbarten Ester- oder Amidgruppe zu heterocyclischen Systemen reagieren^{[79][80]}. Als Startmaterialien für die Synthese von Benzo[*d*]isothiazolen^[81], 3*H*-Benzothiazol-2-onen^[82] und 2-(*tert*-Butyl)-1,2-benzothiazol-3(2*H*)-onen^[83] sind 2-(Methylthio)benzoesäureester ebenfalls eingesetzt worden. Ein 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat lässt sich durch intramolekularen nucleophilen Austausch einer Thiomethylgruppe am Aromaten gegen eine Aminogruppe herstellen^[84]. Thiochromen-4-one sind erfolgreich durch die Spaltung der Methylthiogruppe und anschließendem Angriff des Schwefelatoms an ein Ynon dargestellt worden^[85]. Durch die Reformatzky-Reaktion nach Junjappa *et al.* von Bromessigsäureethylester mit 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen lassen sich 2-Acyl-3-(methylthio)phenole erhalten (Abbildung 21)^[86], oder basierend auf der „Directed ortho

4. Synthese von Methylthiophenolen

metallation“ (DoM) unter Verwendung von $n\text{-BuLi}$ ^[87], durch $n\text{-BuLi}$ -vermittelte Reaktion von Kohlenstoffdioxid mit 1-Methoxy-3-(methylthio)benzen^[88] und durch [5+1]-Cyclisierung von Nitro-Verbindungen^[89].

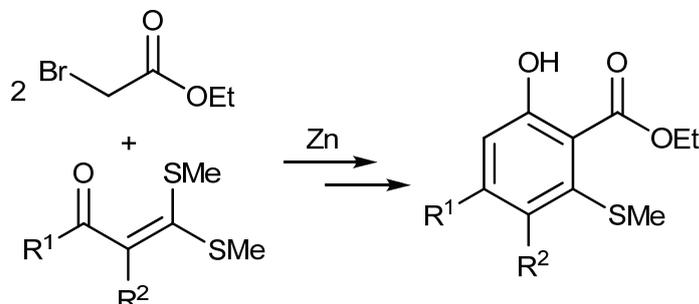


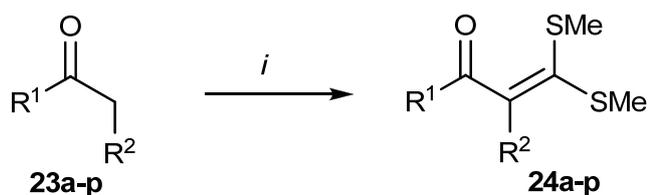
Abbildung 21. Synthese von 2-Acyl-3-(methylthio)phenolen nach Junjappa *et al.*

Die von Chan und Brownbridge entwickelte Methode zur Synthese von funktionalisierten Phenolen durch Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Silyloxy-2-en-1-onen hat als Limitierung das Fehlen von funktionellen Gruppen entweder an C-3 oder C-5 der entsprechenden Produkte. Natürlich vorkommende Phenole zeichnen sich allerdings durch Substituenten an eben diesen Positionen aus, da sie biosynthetisch von Polyketiden abstammen.

Eine modifizierte Methode für die [3+3]-Cyclokondensation nach Chan und Brownbridge um die polyketidartigen 3-(Methylthio)phenole zu erhalten, ist die Umsetzung von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen^[90]. Diese Methode stellt einen generellen Zugang dar, um Lewisäure-vermittelt solche 3-(Methylthio)phenole gezielt darzustellen, die auf anderen Wegen nur schwer zugänglich sind. Um gezielt polyketidartige 5-(Methylthio)phenole zu erhalten ist die basenvermittelte Reaktion von 1,3-Diketonen mit den gleichen 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen entwickelt worden.

4.2 Synthese der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale

Eine gängige allgemeine Variante um 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale zu erhalten^[91], ist die Umsetzung von Ketonen in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat mit Schwefelkohlenstoff und Iodmethan (Schema 22, Tabelle 10).



Schema 22. Synthese von **24a-p**: *i*: 1) THF, KO*t*Bu, 15 min, 20 °C; 2) THF, CS₂, MeI, 20 °C, 10 h.

Tabelle 10. Synthese von **24a-p**

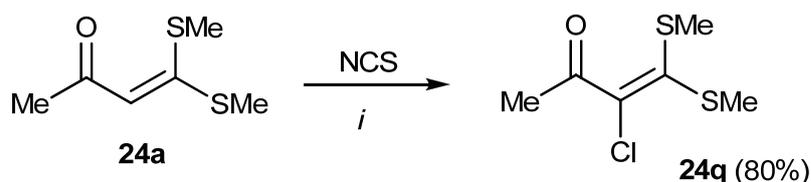
22, 24	R ¹	R ²	% (24) ^a
a	Me	H	70
b	Me	Me	70
c	Et	Me	46
d	Me	Et	50
e	Me	<i>n</i> -Pr	50
f	<i>t</i> -Bu	H	61
g	<i>c</i> -Hex	H	43
h	-(CH ₂) ₃ -		47
i	-(CH ₂) ₄ -		62
k	-(CH ₂) ₅ -		76
l	-(CH ₂) ₆ -		87
m	2-Naphtyl	H	94
n	4-FC ₆ H ₄	Cl	70
o	Ferrocenyl	H	51
p	Ph	H	61

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

4. Synthese von Methylthiophenolen

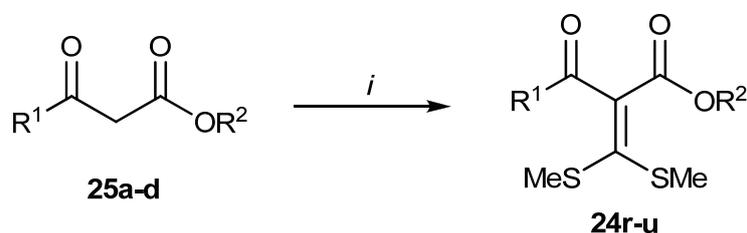
Auf diese Weise lassen sich die verschieden alkylsubstituierten 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetale **24a-l** erhalten, wobei als Edukt auch die cyclischen Ketone **23h-l** mit einer Ringgröße von Cyclopentyl bis Cyclooctyl toleriert werden. Als Ausgangsstoffe sind auch Acetophenon **23p**, 2-Acetonaphthon **23m** und ω -Chlor-(4-fluoracetophenon) **23n** möglich, die die arylsubstituierten 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale **24m,n,p** liefern. Zur Synthese des ebenfalls literaturbekannten Ferrocen-substituierten 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetals **24o** ist es notwendig anstelle von Iodmethan Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel einzusetzen^[92].

Im Gegensatz zum ω -Chlor-(4-fluoracetophenon) **23n** ist es nicht durchführbar gewesen Chloraceton zum 4,4-Bis(methylthio)-3-chlor-but-3-en-2-on **24q** umzusetzen. Stattdessen ist es gelungen **24q** aus **24a** und *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in guter Ausbeute zu erhalten (Schema 23).



Schema 23. Synthese von **24q**: *i*: CH₂Cl₂, NCS, 20 °C, 2 h.

Die Umsetzung der β -Keto-Ester **25a-d** mit Kalium-*tert*-butanolat, Schwefelkohlenstoff und Iodmethan hat nicht die gewünschten 2-Acyl-3,3-bis(methylthio)-acrylsäureester **24r-u** ergeben. Es hat sich gezeigt, dass es erforderlich ist Natriumhydrid als Base einzusetzen um die 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale **24r-u** zu erhalten (Schema 24, Tabelle 11).



Schema 24. Synthese von **24r-u**: *i*: 1) THF, NaH (60%-ig), 15 min, 20 °C; 2) THF, CS₂, MeI, 20 °C, 10 h.

Tabelle 11. Synthese von **24r-u**

25	24	R ¹	R ²	% (24) ^a
a	r	Me	Me	60
b	s	Me	Et	60
c	t	Me	Bn	62
d	u	<i>n</i> Pr	Et	53

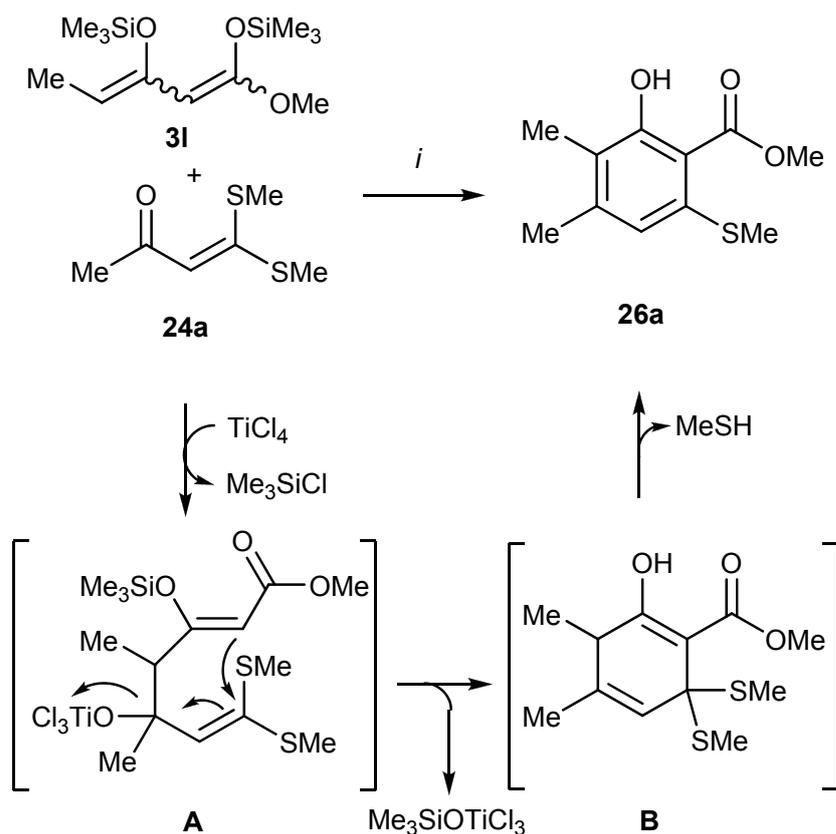
^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

4.3 Synthese von 3-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen

4.3.1 Mechanismus

Die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **24a** mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien (**31**), hergestellt aus Methylpropionylacetat nach der Methode von Chan *et al.*, hat den 3,4-Dimethyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoesäuremethylester (**26a**) in 65% Ausbeute ergeben (Schema 25). Es hat sich gezeigt, dass es wichtig ist die Reaktion in einer konzentrierten Lösung durchzuführen. Die regioselektive Bildung von **26a** kann man erklären durch den TiCl₄-vermittelten Angriff des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms von **31** an die Carbonylgruppe von **24a**, wodurch Intermediat **A** gebildet wird und anschließender Cyclisierung durch Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms von **31** in einer S_N'-Reaktion an die Bis(methylthio)-funktion des Ketenacetals infolge dessen sich Intermediat **B** ergibt. Die nachfolgende Aromatisierung erfolgt durch Eliminierung von Thiomethanol und das Produkt **21a** entsteht (Schema 25). Bemerkenswert ist die entgegengesetzte Regioselektivität durch die 1,2-Addition zu Beginn im Bezug auf die beobachteten Regioselektivitäten bei den Cyclokondensationsreaktionen von 1,3-Bis(silylenolethern) mit z.B. 3-Alkoxy- und 3-Silyloxy-2-en-1-onen, bei denen eine anfängliche 1,4-Addition stattfindet.

4. Synthese von Methylthiophenolen



Schema 25. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **26a**; *i*: 1) TiCl_4 (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , -78 \rightarrow 20 $^\circ\text{C}$, 14 h; 2) HCl (10%).

Zur Aufklärung des Substitutionsmusters an **26a** sind ^1H , ^{13}C -Shift-Korrelationen mittels HMBC-Messungen vorgenommen worden. Es sind Korrelationen von C-3 mit den Protonen der Methylgruppe an C-4 und ebenfalls von C-4 mit den Protonen der Methylgruppe an C-3 zu beobachten. Für die nicht erhaltene Verbindung **26a'** wären Korrelationen von C-1 mit der Methylgruppe an C-6 und von C-5 mit der Methylgruppe an C-3 anzunehmen (Abbildung 22).

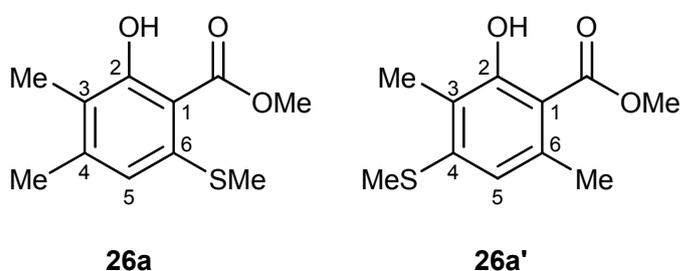
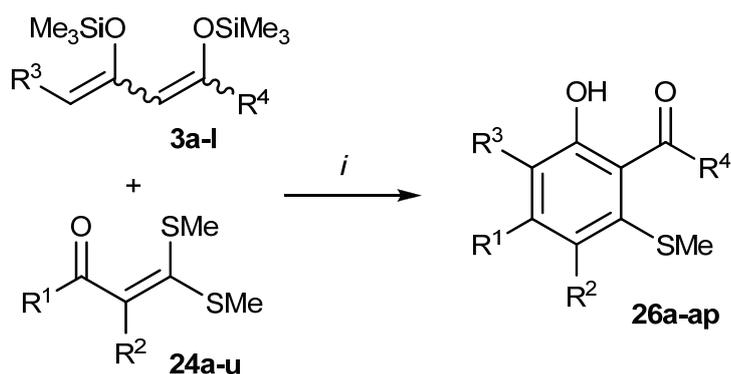


Abbildung 22. Mögliche Isomere **26a** und **26a'**.

4.3.2 Produkte und Ausbeuten

Die TiCl_4 -vermittelte Cyclisierung der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale **24a-u** mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-l** hat die 3-(Methylthio)phenole **26a-ap** mit sehr guten Regioselektivitäten in moderaten bis guten Ausbeuten ergeben (Schema 26, Tabelle 12).



Schema 26. Synthese von **26a-ap**: *i*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20$ °C, 14 h.

Tabelle 12. Synthese von **26a-ap**

24	3	26	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% (26) ^a
a	l	a	Me	H	Me	OMe	65
b	a	b	Me	Me	H	Me	70
b	g	c	Me	Me	H	OMe	82
c	g	d	Et	Me	H	OMe	90
c	d	e	Et	Me	H	OEt	89
d	d	f	Me	Et	H	OEt	89
d	k	g	Me	Et	H	O(CH ₂) ₂ OMe	76
e	g	h	Me	<i>n</i> Pr	H	OMe	79
e	k	i	Me	<i>n</i> Pr	H	O(CH ₂) ₂ OMe	80
f	a	k	<i>t</i> Bu	H	H	Me	50
g	g	l	<i>c</i> Hex	H	H	OMe	14
g	c	m	<i>c</i> Hex	H	OMe	OMe	15
h	d	n	-(CH ₂) ₃ -		H	OEt	50
i	d	o	-(CH ₂) ₄ -		H	OEt	55
i	k	p	-(CH ₂) ₄ -		H	O(CH ₂)OMe	40

4. Synthese von Methylthiophenolen

k	g	q	-(CH ₂) ₅ -		H	OMe	62
k	d	r	-(CH ₂) ₅ -		H	OEt	69
l	g	s	-(CH ₂) ₆ -		H	OMe	66
l	d	t	-(CH ₂) ₆ -		H	OEt	58
m	a	u	2-Naphtyl	H	H	Me	44
m	d	v	2-Naphtyl	H	H	OEt	37
m	l	w	2-Naphtyl	H	Me	OMe	43
m	b	x	2-Naphtyl	H	Et	OMe	37
m	c	y	2-Naphtyl	H	OMe	OMe	35
n	g	z	4-FC ₆ H ₄	Cl	H	OMe	88
n	l	aa	4-FC ₆ H ₄	Cl	Me	OMe	62
n	f	ab	4-FC ₆ H ₄	Cl	Et	OEt	63
o	g	ac	Ferrocenyl	H	H	OMe	40
o	d	ad	Ferrocenyl	H	H	OEt	35
o	b	ae	Ferrocenyl	H	Et	OMe	44
o	c	af	Ferrocenyl	H	OMe	OMe	27
q	a	ag	Me	Cl	H	Me	43
q	g	ah	Me	Cl	H	OMe	82
q	d	ai	Me	Cl	H	OEt	75
q	l	ak	Me	Cl	Me	OMe	51
q	e	al	Me	Cl	<i>n</i> Pr	OMe	73
r	g	am	Me	COOMe	H	OMe	48
s	g	an	Me	COOEt	H	OMe	70
t	g	ao	Me	COOBn	H	OMe	58
u	g	ap	<i>n</i> -Pr	COOEt	H	OMe	50

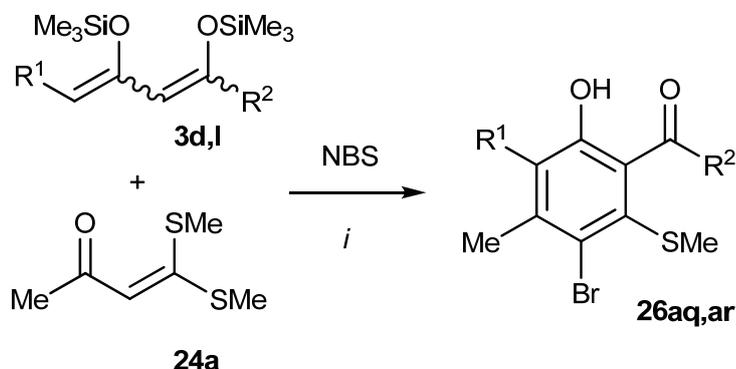
^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Es ist gelungen eine sehr große Vielfalt an Produkten zu erhalten. Für die diversen Alkyl-substituierten Verbindungen **26a-i** bzw. den zusätzlich Chlor-substituierten Verbindungen **26ag-al** sind die besten Ausbeuten erzielt worden. Auffallend ist der starke Ausbeuteeinbruch bei der Umsetzung zu den cyclohexylsubstituierten Derivaten **26l,m**. Ebenfalls sind die Salicylate **26n-t** mit annelierten Cycloalkylringen mit einer Ringgröße von Cyclopentyl bis Cyclooctyl, sowie die Isophthalsäurederivate **26am-ap** zugänglich. Auf diesem Syntheseweg können auch verschiedene Biaryle erhalten werden, zum einen bestehend aus einem

4. Synthese von Methylthiophenolen

Naphthylrest bei den Verbindungen **26u-y** und aus einem p-Fluorphenyl-Rest wobei gleichzeitig ein zusätzliches Chloratom in die Cyclisierungsprodukte **26z-ab** eingeführt werden konnte. Besonders interessant ist, dass auch der Ferrocen-substituent des 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetals **24o** die Reaktionsbedingungen der [3+3]-Cyclokondensation toleriert und man die metallorganischen Verbindungen **26ac-af** erhalten kann.

Im Gegensatz zum 4,4-Bis(methylthio)-3-chlor-but-3-en-2-on **24q** ist es nicht gelungen, die analoge Bromverbindung in Substanz zu erhalten, aber sie lässt sich *in situ* aus dem 4,4-Bis(methylthio)-but-3-en-2-on **24a** und *N*-Bromsuccinimid (NBS) herstellen und mit 1,3-Bis(silylenolethern) unter Titan-tetrachloridvermittlung zu den entsprechenden Bromsubstituierten 3-Methylthiophenolen **26aq,ar** umsetzen (Schema 27, Tabelle 13).



Schema 27. Synthese von **26aq,ar**: *i*: 1) CH₂Cl₂, **24a**, NBS, 0 °C, 2 h; 2) **3d,l**, TiCl₄, CH₂Cl₂, -78 → 20 °C, 14 h.

Tabelle 13. Synthese von **26aq,ar**

24	3	26	R ¹	R ²	% (26) ^a
a	d	aq	H	OEt	73
a	l	ar	Me	OMe	62

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Die Konstitution der erhaltenen Verbindungen ist mit Hilfe von ¹H, ¹H-NOESY-Experimenten aufgeklärt und bestätigt worden. In der Regel ist dabei die Kopplung des Substituenten, der vom 1,3-Bis(silylenolether), mit dem Substituenten der vom 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetal stammt, für die Strukturaufklärung genutzt worden, da diese meist besser zu erkennen sind als die zwischen der Methylthiogruppe und der Ester- bzw. Acetylgruppe (Abbildung 23).

4. Synthese von Methylthiophenolen

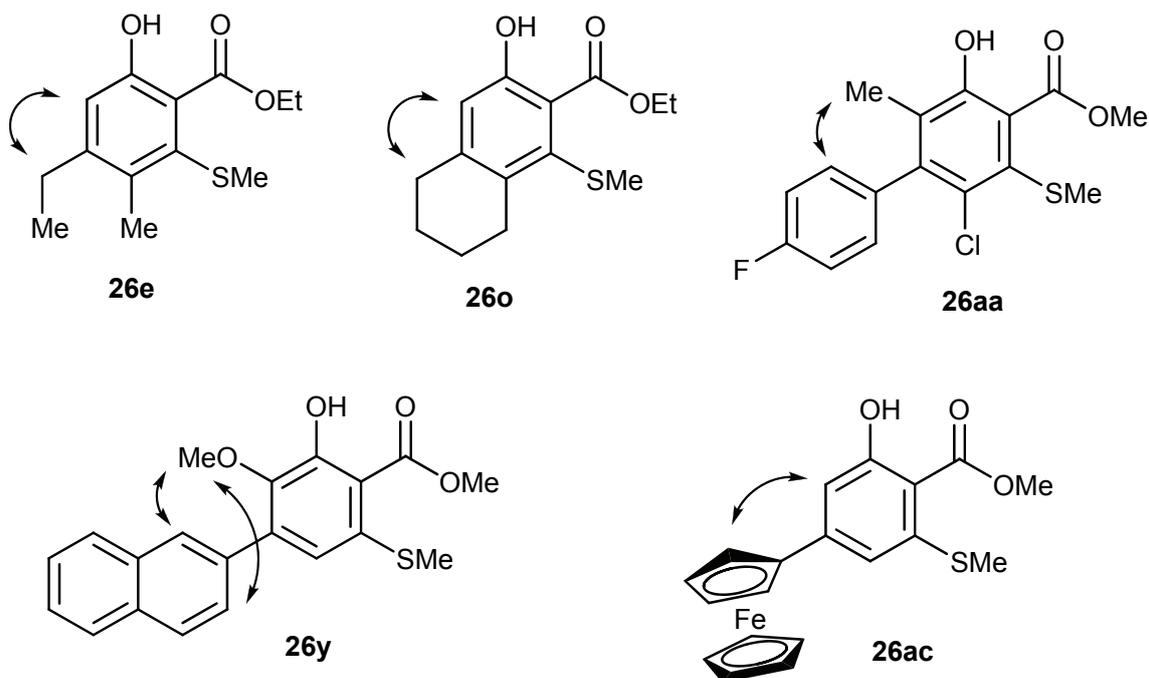


Abbildung 23. Sichtbare Korrelationen ausgewählter Verbindungen im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment.

Durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse ist es unabhängig gelungen für die Verbindungen **26a** (Abbildung 24), **26h** (Abbildung 25), **26k** (Abbildung 26), **26o** (Abbildung 27), **26ae** (Abbildung 28), **26an** (Abbildung 29) die Struktur zu bestätigen.

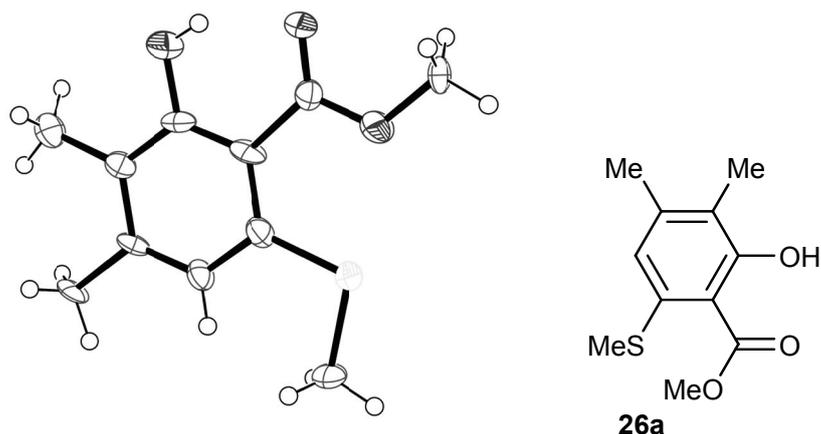


Abbildung 24. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26a** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

4. Synthese von Methylthiophenolen

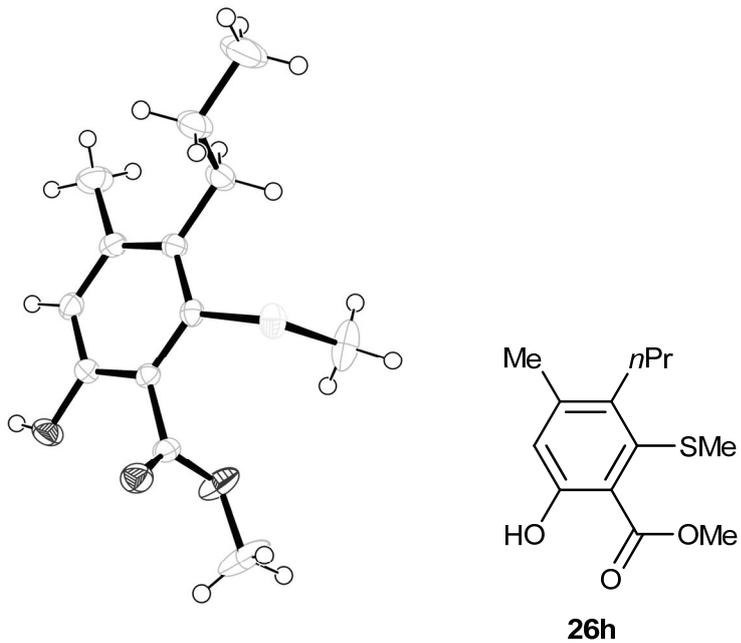


Abbildung 25. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26h** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

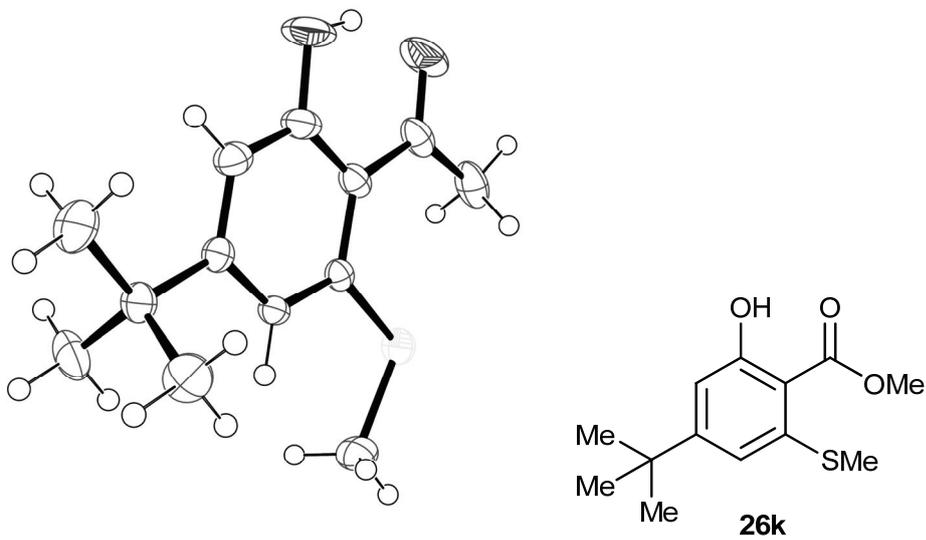


Abbildung 26. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26k** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

4. Synthese von Methylthiophenolen

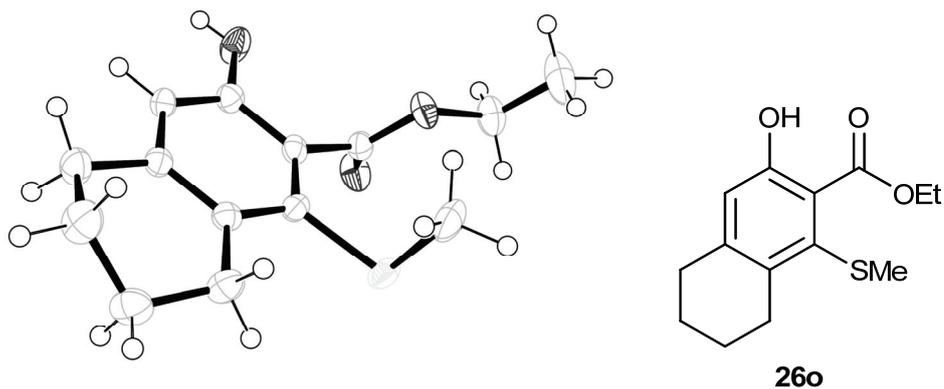


Abbildung 27. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26o** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

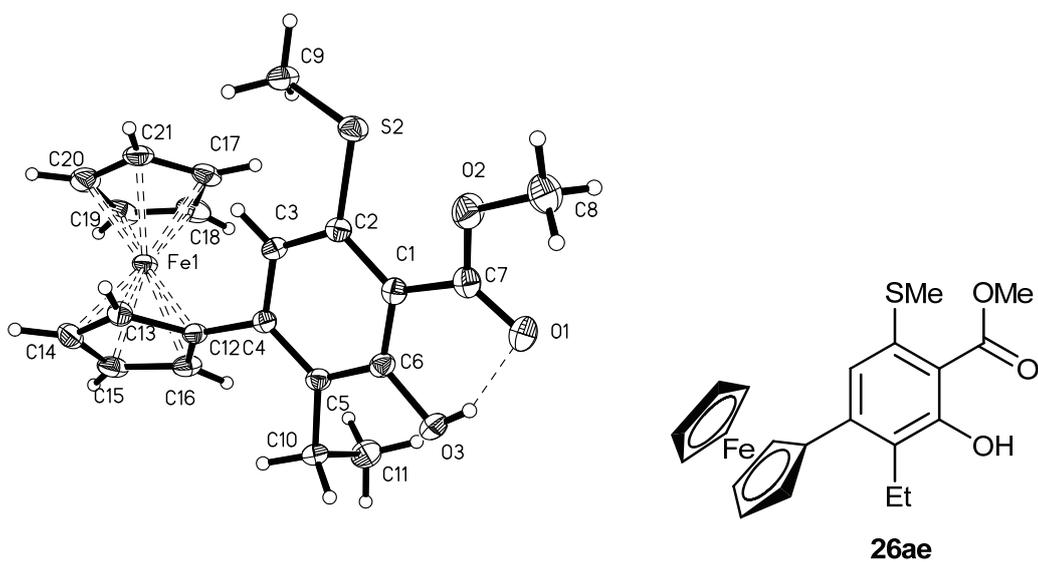


Abbildung 28. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26ae** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

4. Synthese von Methylthiophenolen

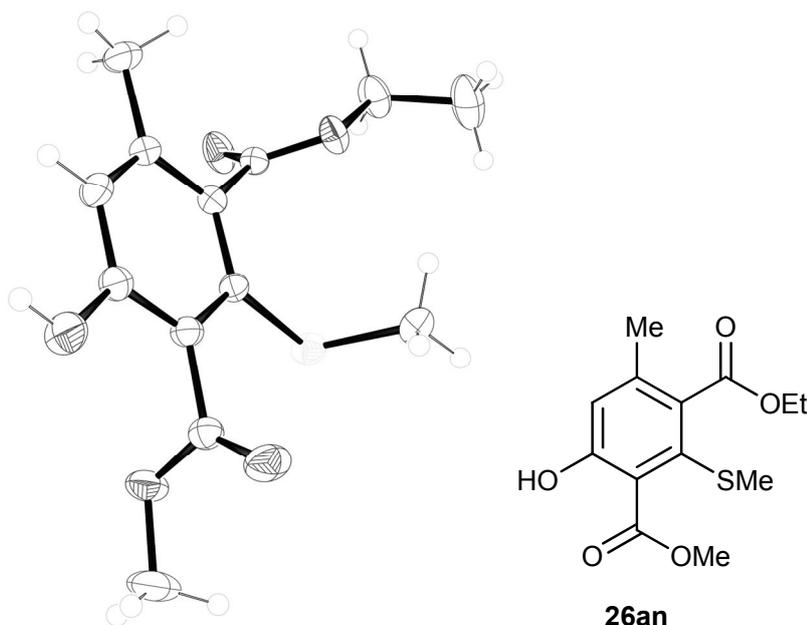


Abbildung 29. ORTEP-Darstellung und Struktur von **26an** mit 50% Wahrscheinlichkeit für die thermischen Ellipsoide.

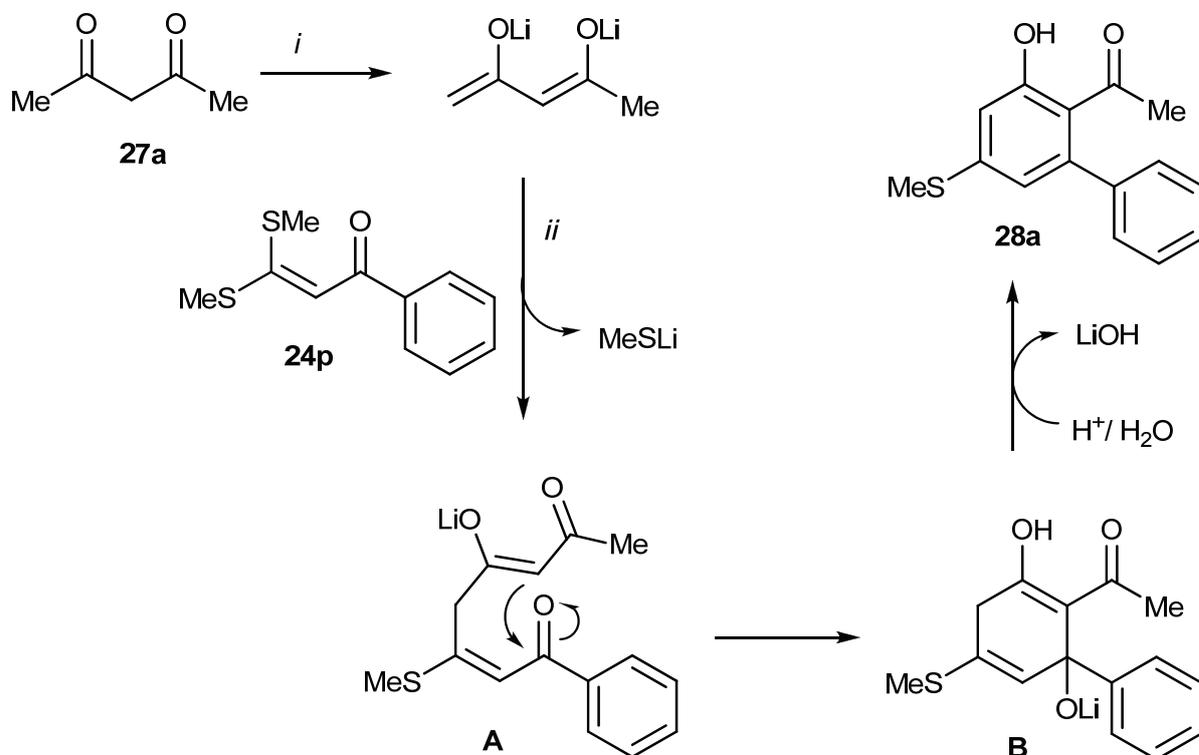
4.4 Synthese von 5-(Methylthio)phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationen von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen mit 1,3-Dicarbonyldianionen

4.4.1 Mechanismus

Die Reaktion von **24p** mit Acetylacetonlithium-Salz, *in situ* hergestellt aus frisch bereitetem Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Acetylaceton **27a** in THF, hat das 2-Hydroxy-4-methylthio-6-phenyl-acetophenon (**28a**) in 70% Ausbeute ergeben (Schema 28). Die regioselektive Bildung von **28a** kann man erklären durch Angriff des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des Dicarbonyldianions an die Bis(methylthio)-gruppe von **24p**, wodurch Intermediat **A** gebildet wird und anschließender Cyclisierung durch Angriff des zentralen Kohlenstoffatoms des Dicarbonyldianions an die Carbonylgruppe des Ketenacetals infolge dessen Intermediat **B** entsteht. Die nachstehende Aromatisierung läuft bei der sauren Aufarbeitung ab und ergibt das Produkt **28a** (Schema 28). Bemerkenswert ist die entgegengesetzte Regioselektivität zu den Cyclokondensationsreaktionen von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen bei denen initial eine 1,2-Addition stattfindet. Hier findet wie bei den Cyclokondensationsreaktionen von 1,3-

4. Synthese von Methylthiophenolen

Bis(silylenolethern) mit z.B. 3-Alkoxy- und 3-Silyloxy-2-en-1-onen eine initiale 1,4-Addition statt.



Schema 28. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **28a**; *i*: 1) *n*BuLi, Diisopropylamin, THF, 30 min, 0 °C; 2) **27a**, 1 h, 0 °C; *ii*: 1) **24p**, 0 → 20 °C, 14 h; 2) HCl (10%).

Die Konstitution von **28a** ist mit Hilfe von $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experimenten aufgeklärt und bestätigt worden. Es sind Kopplungen über den Raum zum einen von den Protonen der Methylthiogruppe zu beiden Protonen am entstandenen Aromaten und andererseits von der Methylgruppe der Acetylgruppe zu den sich in ortho-Position befindenden Protonen des Phenylrings zu finden (Abbildung 30).

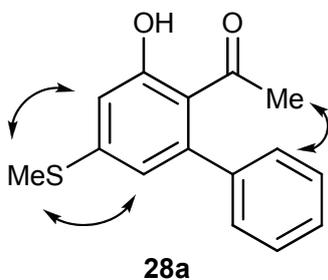
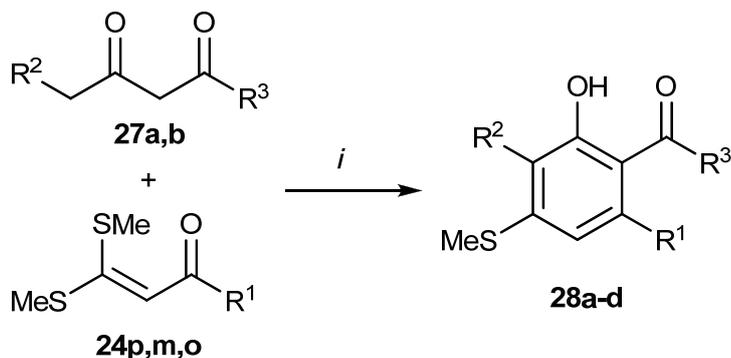


Abbildung 30. Sichtbare Korrelationen von **28a** im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment.

4.4.2 Produkte und Ausbeuten

Die basenvermittelten Cyclisierungen der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale **24p,m,o** mit 1,3-Diketonen **27a,b** hat die 5-(Methylthio)phenole **28a-d** mit sehr guten Regioselektivitäten in guten Ausbeuten ergeben (Schema 29, Tabelle 14).



Schema 29. Synthese von **28a-d**: *i*: 1) THF, LDA (6.9 eq.), **27a,b** (3.0 eq.), 0 °C, 1 h; 2) THF, **24** (1.0 eq.), 0 → 20 °C, 14 h.

Tabelle 14. Synthese von **28a-d**

24	27	28	R^1	R^2	R^3	% (28) ^a
p	a	a	Ph	H	Me	70
m	a	b	2-Naphtyl	H	Me	90
m	b	c	2-Naphtyl	Me	Et	74
o	b	d	Ferrocenyl	Me	Et	74

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Auf diesem Syntheseweg sind verschiedene Biaryle erhalten worden, zum einen bestehend aus einem Naphthylrest bei den Verbindungen **28b,c** und zum anderen aus einem Phenylrest beim Cyclisierungsprodukt **28a**. Besonders interessant ist, dass auch der Ferrocen-substituent des 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetals **24o** die Reaktionsbedingungen der basenvermittelten [3+3]-Cyclocondensation toleriert und die metallorganische Verbindung **28d** zugänglich ist. Eine eindeutige Identifizierung der Verbindungen ist mit Hilfe der gängigen spektroskopischen und spektrometrischen Methoden erfolgt und das Substitutionsmuster der Aromaten ist mit Hilfe von 1H , 1H -NOESY-Messungen aufgeklärt worden.

4. Synthese von Methylthiophenolen

Von besonderer Bedeutung ist, dass die beiden möglichen Konstitutionsisomere mit der formalen [3+3]-Cyclokondensation von 3,3-Bis(methylthio)-1-(2-naphthyl)-propenon **24m** sowohl mit 2,4-Bis(silyloxy)-penta-2,4-dien **3a** und als auch mit Acetylacetonanion **27a** erhalten werden konnten. Es ist nun möglich die spektroskopischen Daten der daraus entstanden 3- oder 5-Methylthio-2-acyl-phenole **26u** und **28b** zum Vergleich heranzuziehen. Im besonderen Maße ist es nun von Vorteil die im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-NMR gefundenen Kopplungen der beiden Verbindungen direkt zu vergleichen und den jeweiligen Konstitutionsisomeren zuzuordnen zu können. Bei Verbindung **26u** sind Kopplungen der beiden Protonen an C-4 und C-6 mit den beiden orthoständigen Protonen des Naphthylrestes zu beobachten, sowie von der Methylthiogruppe zum Proton am C-4. Für die Verbindung **28b** hingegen sind Kopplungen der Methylthiogruppe zu den beiden Protonen an C-4 und C-6, sowie von der Methylgruppe der Acetylgruppe zu den beiden orthoständigen Protonen des Naphthylrestes zu beobachten (Abbildung 31).

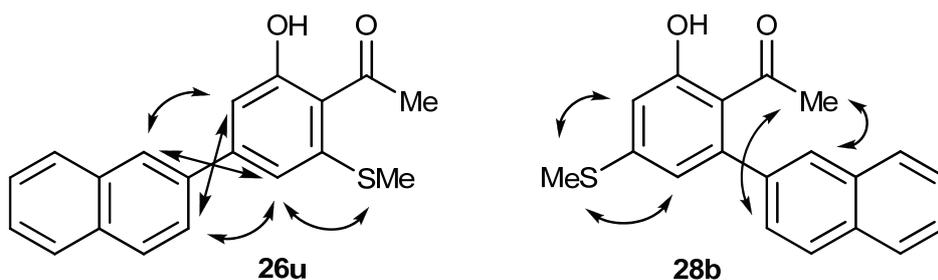


Abbildung 31. Sichtbare Korrelationen von **26u** im Vergleich mit **28b** im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experiment.

4.5 Vergleich und Ausblick

Dass die Reaktionen der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale mit 1,3-Bis(silylenolethern) im Vergleich zu den Umsetzungen von 3-Alkoxy- und 3-Silyloxy-2-en-1-onen mit 1,3-Bis(silylenolethern) mit entgegengesetzter Regioselektivität verläuft, könnte sich auch präparativ nutzen lassen, da im Zusammenhang mit der Darstellung von 2-Acyl-3-(methylthio)phenolen nach Junjappa *et al.* auch eine elegante Variante bekannt geworden ist, um die Methylthiogruppe als funktionelle Gruppe mit Raney-Nickel zu entfernen^[86]. Zum Beispiel sind im Arbeitskreis Langer 1-Aryl-3-ethoxy-prop-2-en-1-one mit 1,3-Bis(silylenolethern) selektiv zu 6-Aryl-salicylsäureester umgesetzt worden^[93] (Abbildung 32). Nun bietet sich die Möglichkeit auch gezielt 4-Aryl-salicylsäureester durch eine [3+3]-

4. Synthese von Methylthiophenolen

Cyclokondensations-Reduktionsstrategie mit 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen und 1,3-Bis(silylenolethern) an (Abbildung 32). Die in Abbildung 32 gezeigten Cyclisierungsprodukte **30** und **26aq** sind in Zusammenhang mit anderen Arbeiten im Arbeitskreis Langer erhalten und publiziert worden^{[90][93]}, eine Reduktion von Verbindung **26aq** zur entschwefelten Verbindung **31** steht aber noch aus.

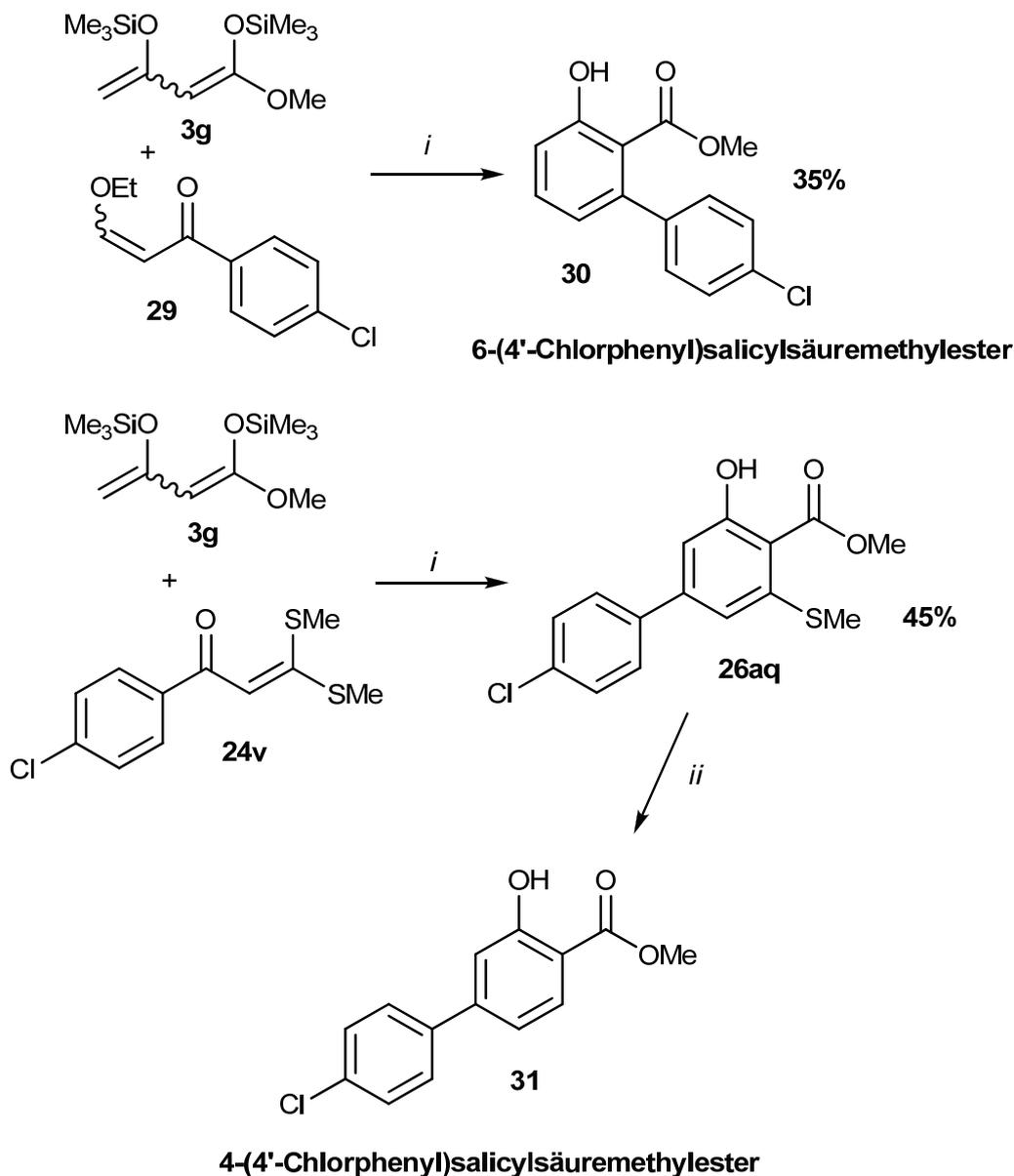


Abbildung 32. Gezielte Synthese von 4-Aryl- bzw. 6-Arylsalicylsäureester; *i*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20 \text{ }^\circ\text{C}$, 14 h.; *ii*: Raney-Nickel, EtOH, Rückfluss^[86].

5. Synthese polyketidartiger Homophthalate durch formale Cyclokondensationen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit Tetraalkoxymethanen

5.1 Einleitung

Kondensationsreaktionen von Poly- β -carbonyl-Verbindungen, so genannten Polyketiden, stellen die Hauptsyntheseroute für in der Natur vorkommende, pharmakologisch wichtige Phenole dar^{[12a][94]}. 3-Hydroxy-homophthalate stammen dabei von Triketodicarbonsäuren ab, die Pentacarbonyleinheiten darstellen. Harris *et al.* ist es gelungen 3,5-Dihydroxy-homophthalsäure **C** ausgehend vom Trianion des Hepta-2,4,6-trions **A** und Kohlendioxid über die als Intermediat gebildete Nona-3,5,7-triketo-1,3-dicarbonsäure **B** mit nur 5% Ausbeute zu erhalten (Abbildung 33)^[95].

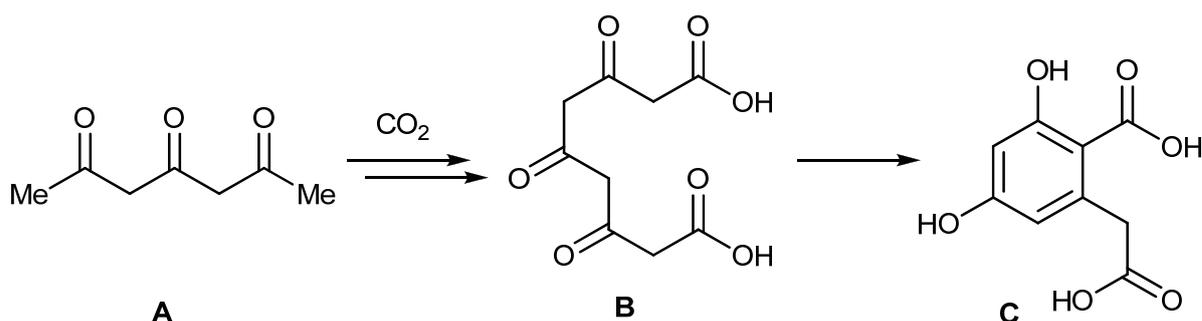


Abbildung 33. Synthese von 3,5-Dihydroxy-homophthalsäure nach Harris *et al.*

Eine andere Möglichkeit 3,5-Dihydroxyhomophthalate zu erhalten ist die Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit Allendicarbonsäuremethylester^[96]. Die resultierenden 3,5-Dihydroxyhomophthalate sind von Interesse als Synthesebausteine in der Darstellung von Naturstoffen, wie z.B. Olivin (**D**)^[97], dort in der Darstellung des Naphthoat-precursors und Premithramycinon H (**E**)^[98] (Abbildung 34).

5. Synthese von polyketidartigen Homophthalaten

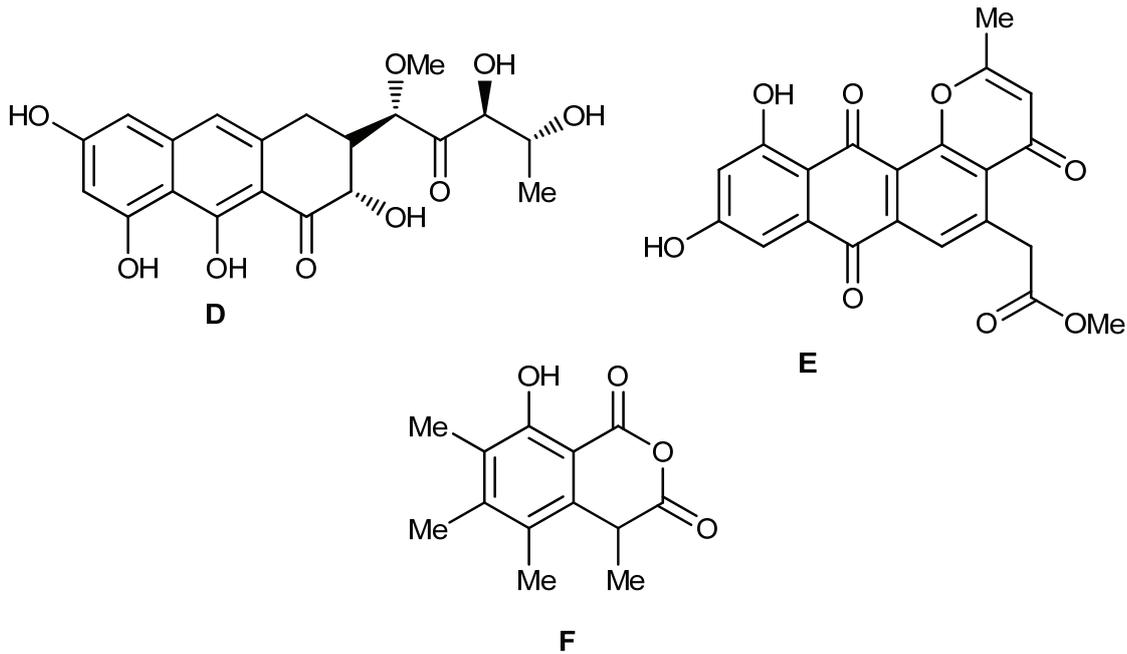


Abbildung 34. Olivin (D), Premithramycinon H (E), Sclerin (F).

Chan *et al.* haben eine Totalsynthese von Sclerin (F) (Abbildung 34), welches in *Sclerotinia* Pilzen vorkommt, beschrieben^[99], bei der der Schlüsselschritt eine Titan-tetrachlorid-vermittelte Cyclokondensation von Trimethylorthoacetat mit zwei Molekülen 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien ist.

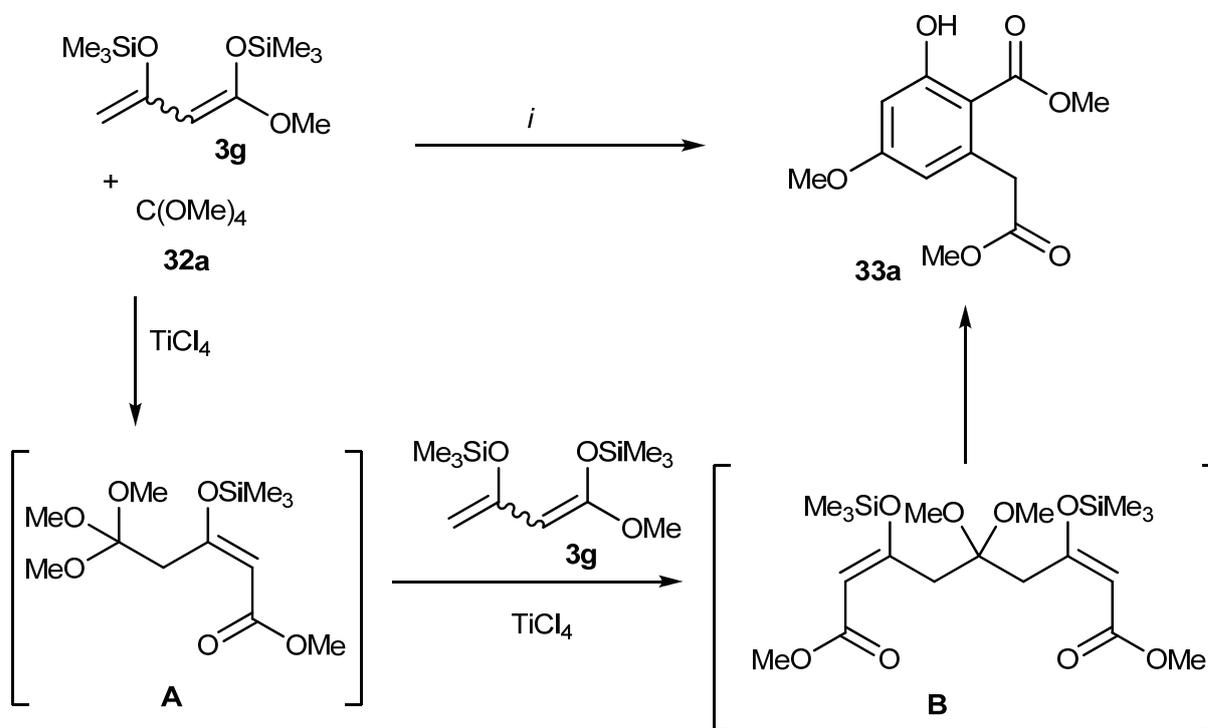
Durch die Umsetzung von kommerziell erhältlichen Tetraalkoxymethanen mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien lassen sich nun 5-Alkoxy-3-hydroxy-homophthalsäurediester erhalten, deren Vorteil es ist, dass eine Hydroxygruppe frei und die andere geschützt vorliegt und somit Funktionalisierungen bzw. Transformationen sich gezielt durchführen lassen.

5.2 Mechanismus

Die Titan-tetrachlorid-vermittelten Reaktionen von **32a** mit 1-Methoxy-1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**3g**), hergestellt aus Methylacetoacetat nach der Methode von Chan *et al.*, hat den 3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäuredimethylester (**33a**) in 67% Ausbeute ergeben (Schema 30). Die regioselektive Bildung von **33a** kann man erklären durch den TiCl_4 -vermittelten Angriff des reaktiveren terminalen Kohlenstoffatoms des ersten Moleküls von **3g** an das Orthocarbonat **32a** unter Bildung von Intermediat **A**, anschließend greift erneut Titan-tetrachlorid-vermittelt ein zweites Molekül von **3g** mit dem reaktiveren

5. Synthese von polyketidartigen Homophthalaten

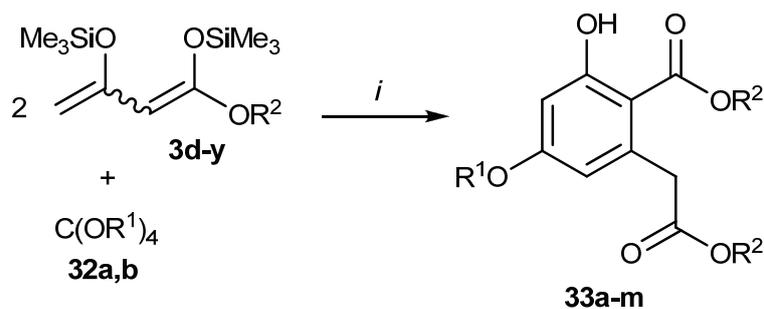
terminalen Kohlenstoffatom an den Orthoester **A** an und das sich dabei bildende Triketodicarbonsäure-derivat **B** cyclisiert dann zum Produkt **33a**.



Schema 30. Möglicher Mechanismus für die Bildung von **33a**; *i*: 1) **32a** (1.0 eq.), **3g** (2.0 eq.), TiCl_4 (2.0 eq.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 14 h; 2) HCl (10%).

5.3 Produkte und Ausbeuten

Die TiCl_4 -vermittelte Cyclisierung der Tetraalkylorthocarbonate **32a,b** mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)buta-1,3-dienen **3d-y** hat die 5-Alkoxy-3-hydroxy-homophthalsäurediesterester **33a-m** in moderaten bis guten Ausbeuten ergeben (Schema 31, Tabelle 15).



Schema 31. Synthese von **33a-m**: *i*, TiCl_4 (2.0 eq.), CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 14 h.

Tabelle 15. Synthese von **33a-m**

32	3	33	R ¹	R ²	% (33) ^a
a	g	a	Me	Me	67
a	d	b	Me	Et	43
a	x	c	Me	<i>n</i> -Pr	47
a	i	d	Me	<i>i</i> -Pr	47
a	y	e	Me	<i>i</i> -Bu	61
a	k	f	Me	(CH ₂) ₂ OMe	63
a	h	g	Me	Bn	56
b	d	h	Et	Et	47
b	x	i	Et	<i>n</i> -Pr	66
b	i	k	Et	<i>i</i> -Pr	47
b	y	l	Et	<i>i</i> -Bu	40
b	k	m	Et	(CH ₂) ₂ OMe	41

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

Auf diesem Weg sind die unterschiedlichen Isophthalsäureester **33a-g** erhalten worden, die an C-5 eine Methoxygruppe und die Verbindungen **33h-m**, die eine Ethoxygruppe an C-5 tragen. Limitiert ist diese Reaktion durch die Zugänglichkeit der Tetraalkylorthocarbonate und dadurch, dass keine terminalen Substituenten am 1,3-Bis(silylenolether) toleriert werden.

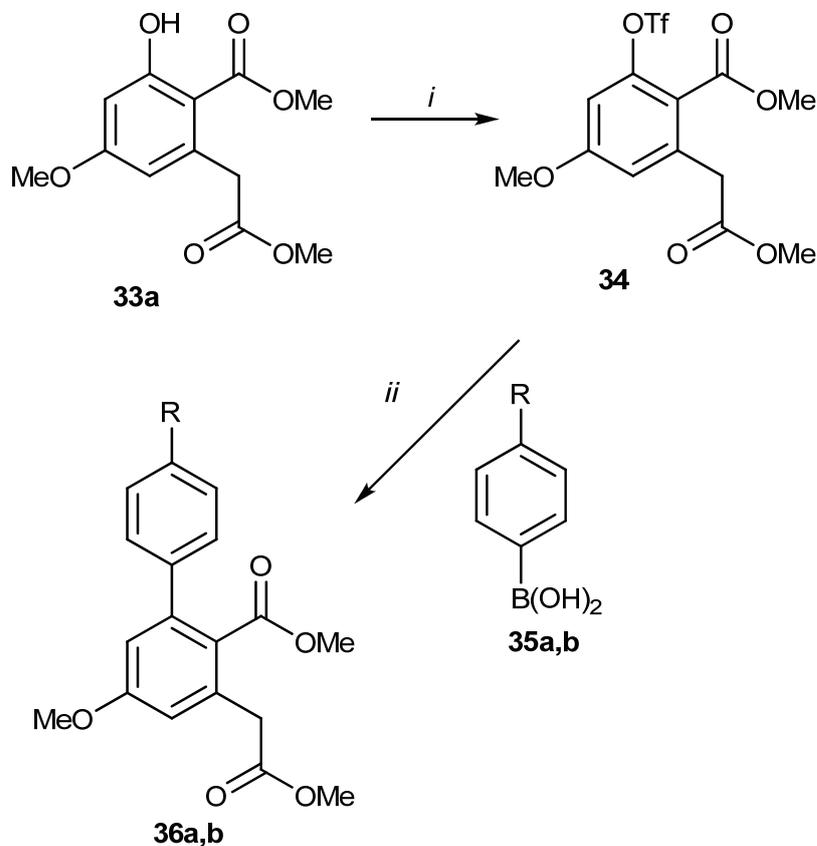
Für alle Verbindungen ist im ¹H-NMR für das Proton der OH-Gruppe eine Verschiebung von 11.54 - 11.90 ppm zu finden, was dafür spricht, dass sich das Proton dieser OH-Gruppe mit der benachbarten Esterfunktion in einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung befindet. Typisch für die beiden Protonen am Aromaten ist die Long-range-Kopplung von 2.7 Hz und eine Verschiebung von etwa 6.40 und 6.30 ppm, sowie ein Singulett mit einer Verschiebung für die CH₂-Gruppe am Aromaten von 3.80 - 3.90 ppm.

5.4 Transformation in die Biaryle durch Suzuki-Kreuzkupplung

Um den 3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäuredimethylester **33a** in die 3-Aryl-5-methoxy-homophthalsäuredimethylester überführen zu können, ist es notwendig gewesen zunächst die freie OH-Gruppe in eine Trifluormethylsulfonatgruppe kurz Triflatgruppe zu überführen^{[74][100]}. Dies geschieht mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin und man erhält das Triflat **34** in 94% Ausbeute. Die anschließende Suzuki-

5. Synthese von polyketidartigen Homophthalaten

Kreuzkupplung wird mit den Arylboronsäuren **35a,b** und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator durchgeführt^{[74][100]}. Man erhält die 3-Aryl-5-methoxyhomophthalsäuredimethylester **36a,b** in sehr guten Ausbeuten (Schema 32, Tabelle 16).



Schema 32. Synthese von **36a,b**: *i*, Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, -78 → 20 °C, 4 h; *ii*: **35a,b**, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-Dioxan, Rückfluss, 4 h.

Tabelle 16. Synthese von **36a,b**

33, 34	% (34)^a	R	35	36	% (36)^a
a	94	H	a	a	98
a	94	Me	b	b	92

^a Ausbeuten der isolierten Verbindungen

5.5 Vergleich und Ausblick

Im Gegensatz zu der Darstellung der 3,5-Dihydroxy-homophthalate durch die Diels-Alder-Reaktionen aus Allendicarbonsäuredimethylester und 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen ist es nicht gelungen für die hier vorgestellte Synthese erfolgreich terminal

5. Synthese von polyketidartigen Homophthalaten

substituierte 1,3-Bis(silylenolether) umzusetzen. Von Vorteil ist aber das Wegfallen der Allensynthese, da die eingesetzten Tetramethyl- und Tetraethylorthocarbonate kommerziell erhältlich sind. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Sauerstofffunktionen am Aromaten an C-3 frei und die an C-5 durch eine Methyl- bzw. Ethylgruppe geschützt ist. Das ermöglicht es, wie auch erfolgreich gezeigt werden konnte, direkt die freie OH-Gruppe an C-3 zu funktionalisieren bzw. zu transformieren. Von Bedeutung ist dies bei der Synthese von Olivin (Abbildung 34, Verbindung **D**), da dort ausgehend vom 3,5-Dihydroxyhomophthalsäuredimethylester zunächst selektiv die OH-Gruppe in 5-Position geschützt werden muss.

Die durch die Suzuki-Kupplung erhaltenen *ortho*-Carbonsäure-biphenyle **36a,b** stellen Vorstufen zu Fluorenonen dar, die nach Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure in Analogie zur der im Arbeitskreis Langer verfolgten „[3+3]-Cyclokondensations-Suzuki-Acylierungs-Strategie“^[74] erhalten werden könnten.

6. Zusammenfassung

Durch die formale [3+3]-Cyclokondensation ist es erfolgreich gelungen mit der Vielfalt an 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-y** als elektroneutrale Dianionenäquivalente und den fluorhaltigen funktionalisierten Enonen **8a-c**, **12a,b**, und **15a-c** mit sehr hohen Regioselektivitäten die im **Kapitel 2.1** besprochenen 3-Di- und 3-Trihalomethylphenole **9a-m**, 3-Trifluormethyl- und 3-(Chlordifluormethyl)-phenole **13a-w** (**Kapitel 2.2**), die 4-Acyl-3-trifluormethyl-phenole **16a-f,h** sowie die 3-Methyl-4-trifluoracetyl-phenole **16g,i** (beide **Kapitel 2.3**) zu erhalten (Abbildung 35).

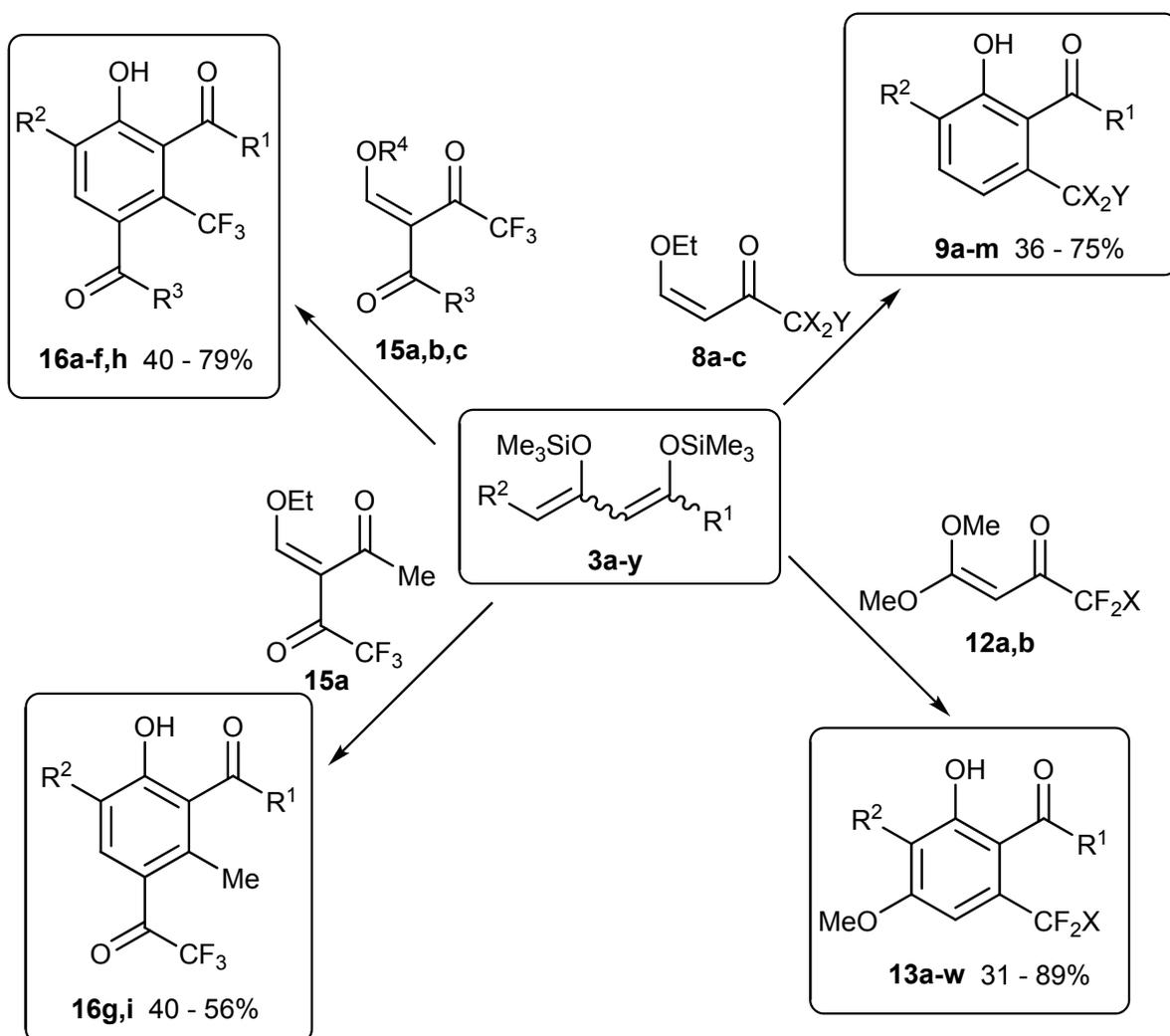


Abbildung 35. Synthese von fluorhaltigen Phenolen durch formale [3+3]-Cyclokondensationsreaktionen von 1,3-Bis(silylenolethern) mit verschiedenen fluorierten Enonen.

6. Zusammenfassung

Durch Reduktion der Bromdifluormethylgruppe von **9d** mit Natriumdithionit ist es möglich gewesen zusätzlich den 6-Difluormethyl-salicylsäuremethylester **10** zu erhalten, der auf direktem Weg nicht zugänglich gewesen ist (Abbildung 36).

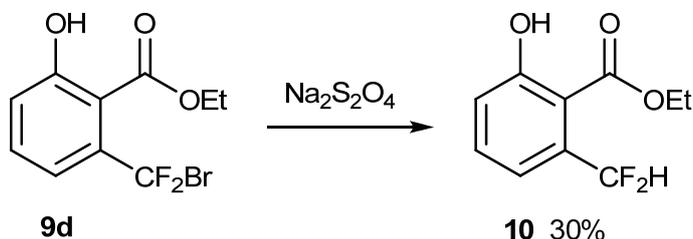


Abbildung 36. Umsetzung von **9d** zu **10**.

Als nützlicher Synthesebaustein hat sich das Dichlormethyl-phenol **9k** herausgestellt. Die Hydrolyse der Dichlormethylgruppe mit Natriummethanolat zum Aldehyd hat sich als sehr zweckmäßig erwiesen um funktionalisierte 3-Formyl-phenole wie Verbindung **11** zu erhalten, die sonst nur schwer zugänglich sind (Abbildung 37).

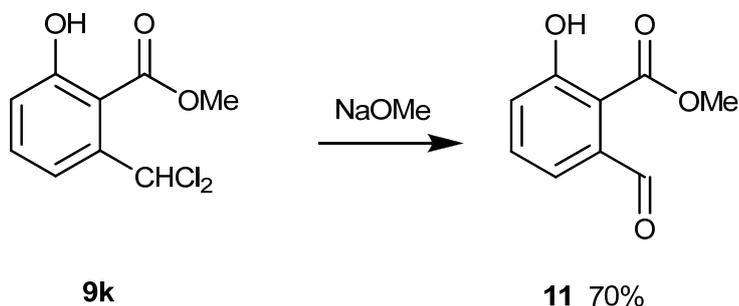


Abbildung 37. Transformation der Dichlormethylgruppe zur Aldehydfunktion.

Weiterhin sind die 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene **3a-y** in formalen [3+3]-Cyclokondensationsreaktionen mit 3-Oxo-orthoestern **20a-l** zu im **Kapitel 3** vorgestellten natürlich vorkommenden und anderen polyketidartigen Phenolen **21a-ag** umgesetzt worden (Abbildung 38). Außerdem haben sie bei der Umsetzung mit 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetalen **24a-u** gezielt eine Vielzahl an unterschiedlich substituierten und funktionalisierten 3-(Methylthio)phenolen **26a-ar** (siehe **Kapitel 4**) ergeben (Abbildung 38). Im **Kapitel 5** wird der Einsatz von 1,3-Bis(silylenolethern) **3** mit Tetraalkylorthocarbonaten **32a,b** zur Darstellung von 5-Alkoxy-3-hydroxy-homophthalsäurediestern **33a-m** beschrieben (Abbildung 38).

6. Zusammenfassung

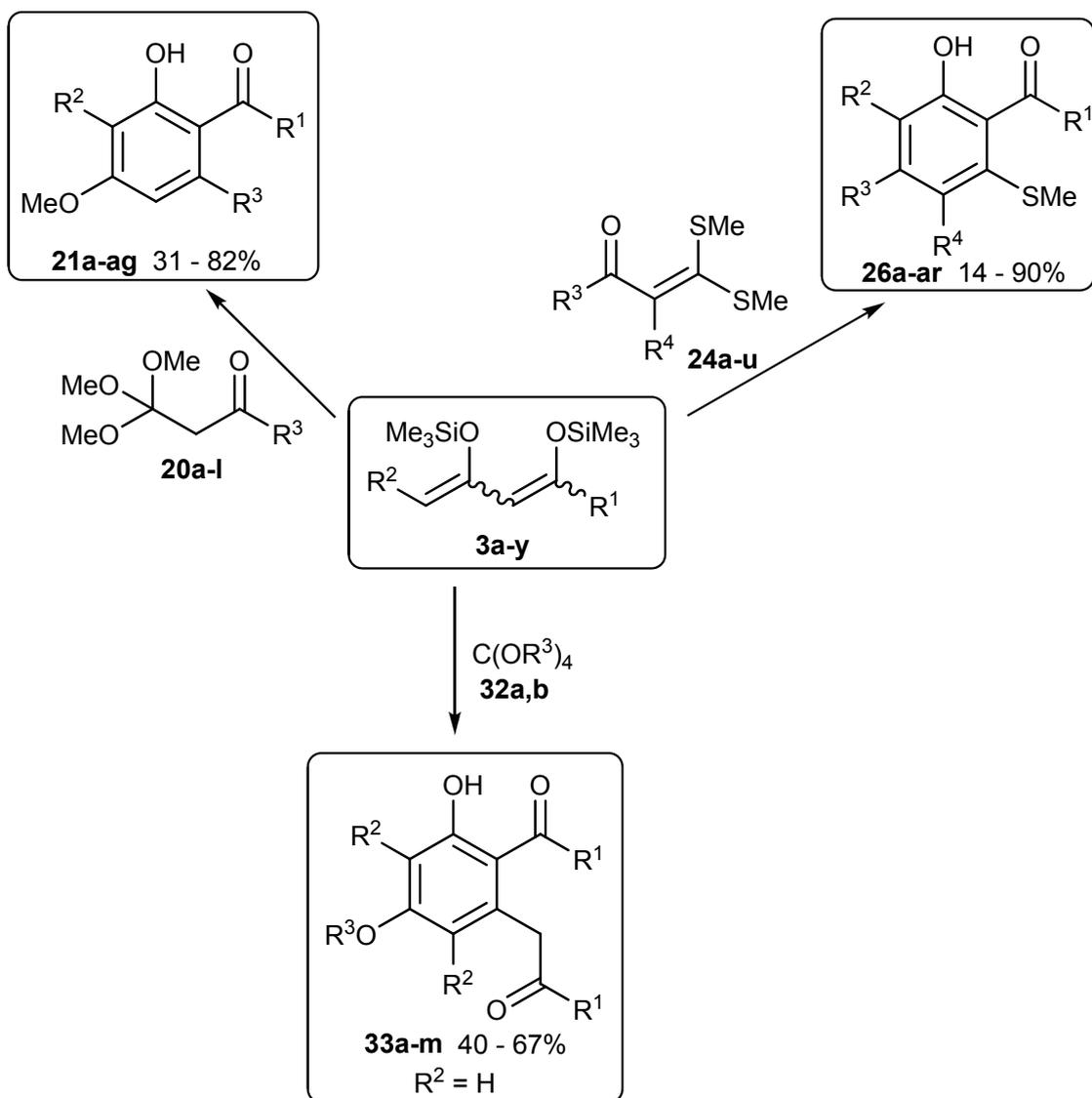


Abbildung 38. Einsatz von 1,3-Bis(silyleno)ethern zur Synthese polyketidartiger Phenole mit 3-Oxo-orthoestern und Tetraalkoxymethanen und von 3-(Methylthio)phenolen mit 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen.

Das Fluorenon **22** hat sich in 52% Ausbeute aus dem 4-Methoxy-6-phenylsalicylsäureethylester **21ab** und konzentrierter Schwefelsäure erhalten lassen (Abbildung 39).

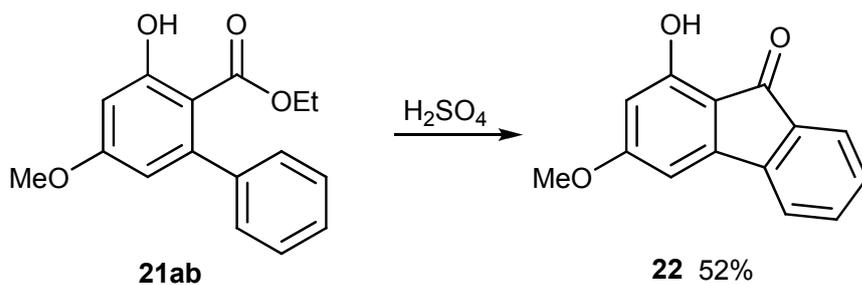


Abbildung 39. Umsetzung von **21ab** zum Fluorenon **22**.

6. Zusammenfassung

Bei der Umsetzung von 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetalen **24a-u** mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen **3a-y** sind in einer formalen [3+3]-Cyclokondensationsreaktion gezielt 3-(Methylthio)phenole **26a-ar** entstanden (**Kapitel 4.3**). Durch die im **Kapitel 4.4** beschriebene Umsetzung der 3-Oxo-bis(methylthio)ketenacetale **24p-o** mit den freien Dicarboxyldianionen der β -Keto-ester **27a,b** ist es gelungen gezielt die anderen Konstitutionsisomere 5-(Methylthio)phenole **28a-d** zu erhalten (Abbildung 40).

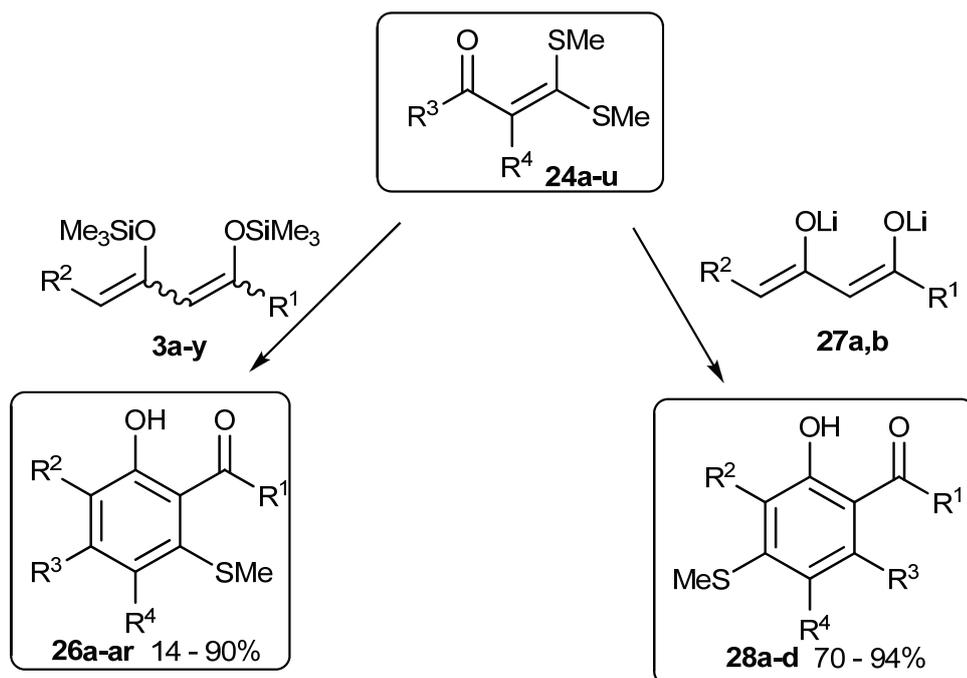


Abbildung 40. Gezielte Darstellung von 3-Methylthio- und 5-Methylthio-phenolen.

Der durch Kondensation von 1,3-Bis(silylenolether) **3g** mit Tetramethoxymethan **32a** erhaltene 3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäuredimethylester **33a** hat sich in einer Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion nach Überführung ins Triflat **34** mit Arylboronsäuren **35a,b** und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) als Katalysator zu den 3-Aryl-5-methoxy-homophthalsäuredimethylestern **36a,b** überführen lassen (siehe **Kapitel 5** und Abbildung 41).

6. Zusammenfassung

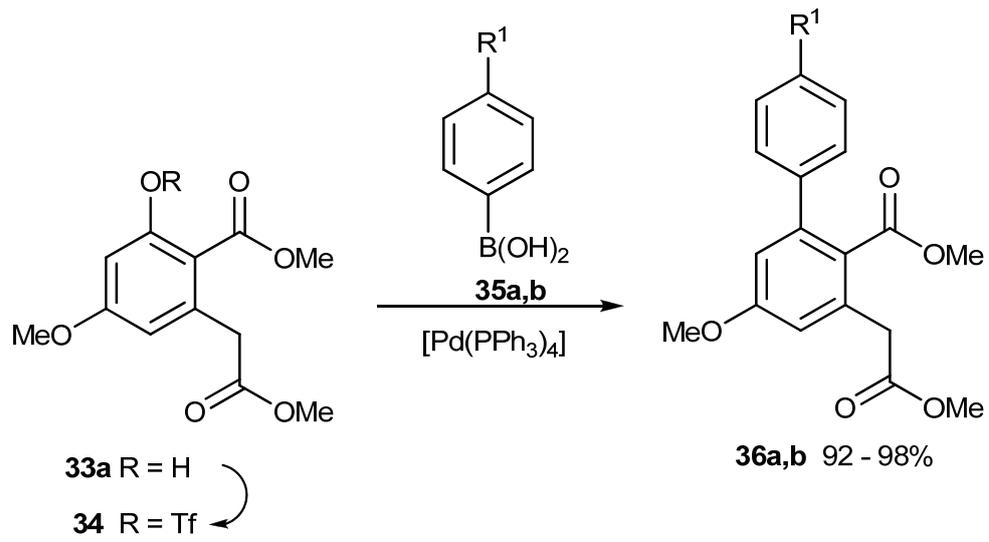


Abbildung 41. Suzuki-Kupplung von **34** mit Arylboronsäuren **35a,b**.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

¹H NMR-Spektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz); ARX 300, Avance 300 (300 MHz); Varian VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 0.00$ ppm für Tetramethylsilan, $\delta = 7.26$ ppm für Deuteriochloroform, 2.50 ppm für d₆-DMSO, 3.31 ppm für CD₃OD. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, t = Triplet, „t“ = Pseudotriplett (dd mit zwei gleich großen Kopplungskonstanten), q = Quartett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breit. Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Abkürzungen für Signalzuordnungen: Ph = Phenyl, Ar = Aromat, Hetar = Heteroaromat.

¹³C NMR-Spektroskopie: Geräte der Firma Bruker: AM 250, Avance 250, AC 250 (250 MHz); ARX 300, Avance 300 (300 MHz); Varian VXR 500 S, Avance 500 (500 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm. Kalibrierung der Spektren: $\delta = 77.00$ ppm für Deuteriochloroform, 39.70 ppm für d₆-DMSO. Charakterisierung der Signalaufspaltungen: q = Quartett. Abkürzungen für Signalzuordnungen: Ar = Aromat, Ph = Phenyl, Hetar = Heteroaromat.

Massenspektrometrie: AMD MS40, AMD 402 (AMD Intectra), Varian MAT CH 7, MAT 731.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS): Finnigan MAT 95 oder Varian MAT 311; Bruker FT CIR, AMD 402 (AMD Intectra).

Infrarot-Spektroskopie: Bruker IFS 66 (FT IR), Nicolet 205 FT IR; Nicolet Protege 460, 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.

7. Experimenteller Teil

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

Röntgenkristallstrukturanalyse: Bruker X8Apex Diffraktometer mit CCD-Kamera (Mo-K_a 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 destilliert verwendet.

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie und Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄. 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.

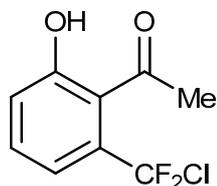
7.2 Spezielle Synthesemethoden

7.2.1 Synthese fluorhaltiger Naturstoffanaloga

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 6-Halomethyl-salicylsäureester (AAV 1):

Zu einer Lösung des 1-Ethoxy-but-1-en-3-ons **8a-c** (1.0 eq.) und 1,3-Bis-trimethylsilanyloxy-1,3-butadiens **3a-g** (2.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titantetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

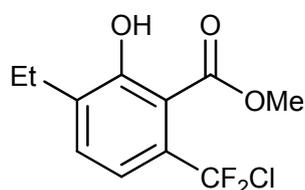
2-(Chlordifluormethyl)-6-hydroxy-acetophenon (**9a**).



Die Ausgangsmaterialien **8a** (185 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 g, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9a** als farblosen Feststoff (94 mg, 43 %); mp = 72 - 73 °C; *R_f* = 0.49 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.78 (s, 1H, OH), 7.40 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, C-4), 7.25 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.08 (d,

³*J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 2.65 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 204.9 (C=O), 154.2 (C-O), 133.9 (t, *J*_{C,F} = 26 Hz, C-6), 131.3 (CH), 125.6 (t, *J*_{C,F} = 291 Hz, CF₂Cl), 124.6 (t, *J*_{C,F} = 2 Hz, C-1), 120.2 (CH), 118.0 (t, *J*_{C,F} = 6 Hz, C-3), 32.2 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -43.7 (CF₂Cl). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3233 (br, s), 1692 (s), 1601 (s), 1469 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 222 (M⁺ ³⁷Cl, 10), 220 (M⁺ ³⁵Cl, 26), 207 (26), 205 (78), 211 (64), 185 (100), 157 (37), 141 (30). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₉H₇ClF₂O₂ (M⁺ ³⁵Cl) 220.00972, gefunden 220.00914.

6-(Chlordifluormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (**9b**).

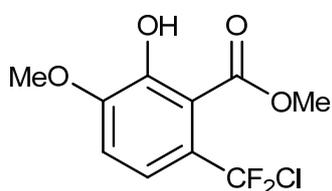


Die Ausgangsmaterialien **8a** (185 mg, 1.0 mmol), **3b** (577 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9b** als farbloses Öl (94 mg, 36 %); *R_f* = 0.64 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.29 (s,

7. Experimenteller Teil

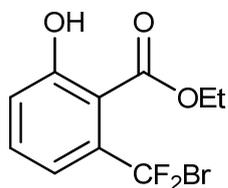
1H, OH), 7.34 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 7.21 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 2.72 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.23 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 170.1$ (C=O), 158.5 (C-O), 136.8 (C), 133.5 (t, $J_{C,F} = 26$ Hz, C-6), 133.2 (C-4), 125.3 (t, $J_{C,F} = 290$ Hz, CF₂Cl), 117.4 (t, $J_{C,F} = 9$ Hz, C-5), 110.5 (t, $J_{C,F} = 2$ Hz, C-1), 52.6 (OCH₃), 23.2 (CH₂), 13.2 (CH₂CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -44.5$ (CF₂Cl). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3466$ (br, m), 2969 (w), 2843 (w), 1735 (s), 1616 (m), 1590 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (M⁺ ³⁷Cl, 21), 264 (M⁺ ³⁵Cl, 62), 235 (9), 234 (22), 233 (25), 232 (58), 229 (12), 214 (34), 213 (19), 212 (100), 209 (23). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₁F₂ClO₃ (M⁺ ³⁵Cl) 264.03593, gefunden 264.036255.

6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester (9c).



Die Ausgangsmaterialien **8a** (370 mg, 2.0 mmol), **3c** (1.162 g, 4.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben **9c** als farblosen Feststoff (261 mg, 49 %); mp = 50 - 51 °C; $R_f = 0.79$ (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 8.01$ (s, 1H, OH), 7.23 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 6.94 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 167.4$ (C=O), 149.7, 146.6 (C-O), 126.5 (t, $J_{C,F} = 27$ Hz, C-6), 125.3 (t, $J_{C,F} = 290$ Hz, CF₂Cl), 117.9 (t, $J_{C,F} = 8$ Hz, C-5), 115.2 (t, $J_{C,F} = 3$ Hz, C-1), 111.5 (C-4), 56.3, 52.7 (OCH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -45.0$ (CF₂Cl). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3466$ (br, m), 2969 (w), 2843 (w), 1735 (s), 1616 (m), 1590 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (M⁺ ³⁷Cl, 21), 266 (M⁺ ³⁵Cl, 62), 236 (37), 234 (100), 211 (64), 198 (90). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₉F₂ClO₄ (M⁺ ³⁵Cl) 266.01519, gefunden 266.015398.

6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxy-benzoesäureethylester (9d).

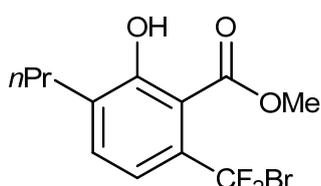


Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9d** als hellgelbes Öl (162 mg, 55 %); $R_f = 0.45$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 10.61$ (s, 1H, OH), 7.49 - 7.43 (m, 1H, CH), 7.24 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 7.15 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, CH), 4.49 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 1.47 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 169.1$ (C=O), 160.5 (C-O), 137.7 (t, $J_{C,F} = 23$ Hz, C-6), 133.2, 121.2 (CH), 117.5 (t, $J_{C,F} = 9$ Hz, C-5), 116.0 (t, $J_{C,F} = 304$ Hz, CF₂Br), 111.3 (t, $J_{C,F} = 2$ Hz, C-1), 62.7 (CH₂), 13.7 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -40.0$ (CF₂Br). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3368$ (br, m),

7. Experimenteller Teil

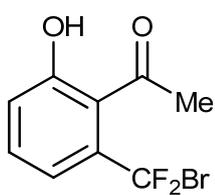
2984 (m), 2940 (w), 2873 (w), 1737 (m), 1673 (s), 1604 (m), 1468 (m), 1451 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 396 (M^+ ^{81}Br , 16), 394 (M^+ ^{79}Br , 16), 251 (13), 250 (28), 249 (13), 248 (28), 215 (15), 187 (48), 169 (56), 167 (100), 147 (54), 141 (73). HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{79}Br) 294.97759, gefunden 294.97752.

6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxy-3-(*n*-propyl)-benzoesäuremethylester (**9e**).

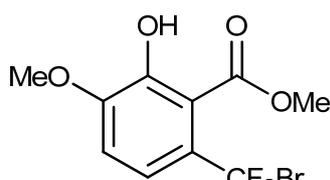


Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3e** (606 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **9e** als hellgelbes Öl (169 mg, 53%); $R_f = 0.80$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 10.28$ (s, 1H, OH), 7.32 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, CH), 7.17 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, CH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 2.66 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.72 - 1.57 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.97 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 170.0$ (C=O), 158.5 (C-O), 135.3 (C), 135.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 23$ Hz, C-6), 133.2 (C-4), 116.9 (t, $J_{\text{C,F}} = 9$ Hz, C-5), 116.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 303$ Hz, CF_2Br), 110.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 2$ Hz, C-1), 52.4 (OCH_3), 32.1, 22.1 (CH_2), 13.9 (CH_3). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -39.7$ (CF_2Br). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2959$ (m), 2933 (w), 2872 (w), 1675 (s), 1604 (w), 1586 (m), 1439 (s), 1415 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ ^{81}Br , 16), 322 (M^+ ^{79}Br , 16), 293 (6), 292 (3), 291 (6), 290 (3), 244 (14), 243 (83), 224 (13), 223 (100), 211 (65), 210 (15), 208 (29). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}_3$ (M^+ , ^{81}Br) 323.99902, gefunden 323.998587.

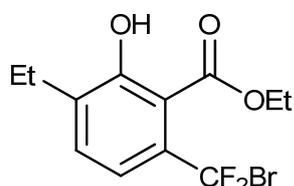
6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxy-acetophenon (**9f**).



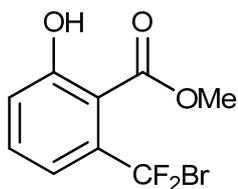
Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 g, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **9f** als farblosen Feststoff (168 mg, 64 %); mp = 100 - 102°C; $R_f = 0.17$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.68$ (s, 1H, OH), 7.23 - 7.19 (m, 1H, CH), 7.09 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 6.93 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, CH), 2.55 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 205.6$ (C=O), 153.6 (C-O), 135.2 (t, $J_{\text{C,F}} = 23$ Hz, C-6), 131.0 (CH), 124.5 (t, $J_{\text{C,F}} = 3$ Hz, C-1), 119.8 (CH), 117.6 (t, $J_{\text{C,F}} = 7$ Hz, C-5), 116.7 (t, $J_{\text{C,F}} = 304$ Hz, CF_2Br), 32.3 (t, $J_{\text{C,F}} = 3$ Hz, CH_3). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -39.4$ (CF_2Br). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3212$ (br, m), 2964 (w), 2930 (w), 1712 (m), 1687 (s), 1599 (m), 1586 (m), 1466 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (M^+ ^{81}Br , 5), 264 (M^+ ^{79}Br , 5), 251 (8), 249 (8), 185 (100), 184 (31), 170 (11). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{BrO}_3$ (M^+ , ^{79}Br) 263.95920, gefunden 263.959657.

6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxy-3-methoxy-benzoessäuremethylester (9g).

Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3c** (583 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **9g** als hellgelben Feststoff (208 mg, 67%); mp = 60 - 61 °C; R_f = 0.78 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 8.03 (s, 1H, OH), 7.23 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, CH), 6.94 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.5 (C=O), 149.8, 146.9 (C-O), 126.6 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 27 Hz, C-6), 116.4 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 304 Hz, CF_2Br), 117.9 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 8 Hz, C-5), 115.1 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 2 Hz, C-1), 56.3, 52.8 (OCH_3). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): δ = -39.9 (CF_2Br). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3460 (m), 2969 (w), 2842 (w), 1732 (s), 1690 (m), 1613 (m), 1585 (m), 1434 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^+ ^{81}Br , 16), 310 (M^+ ^{79}Br , 16), 267 (6), 266 (13), 265 (6), 264 (13), 221 (31), 203 (20), 183 (100), 175 (64). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}_4$ (311.08): C, 38.61; H, 2.92; gefunden: C, 38.91; H, 3.10.

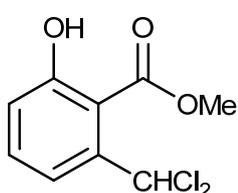
6-(Bromdifluormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-benzoessäureethylester (9h).

Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3f** (606 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **9h** als hellgelbes Öl (150 mg, 47%); R_f = 0.72 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 10.42 (s, 1H, OH), 7.33 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.17 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, CH), 4.48 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, OCH_2), 2.71 (q, 3J = 7.6 Hz, 2H, ArCH_2), 1.47 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.23 (t, 3J = 7.6 Hz, 3H, ArCH_2CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.7 (C=O), 158.5 (C-O), 136.7 (C), 135.2 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 23 Hz, C-6), 132.1 (C-4), 117.0 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 9 Hz, C-5), 116.4 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 303 Hz, CF_2Br), 110.4 (t, $J_{\text{C,F}}$ = 2 Hz, C-1), 62.6 (OCH_2), 23.2 (ArCH_2), 13.7, 13.2 (CH_3). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): δ = -39.1 (CF_2Br). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2969 (m), 2936 (w), 2876 (w), 1738 (m), 1668 (s), 1605 (m), 1587 (m), 1417 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ ^{81}Br , 14), 322 (M^+ ^{79}Br , 14), 279 (7), 278 (10), 277 (7), 276 (10), 243 (20), 215 (22), 197 (70), 196 (24), 195 (100), 175 (62). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{BrO}_3$ (M^+ , ^{79}Br) 322.00106, gefunden 322.000980.

6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (9i).

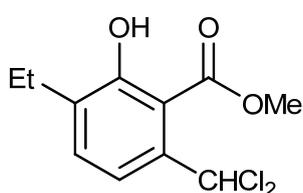
Die Ausgangsmaterialien **8b** (230 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 g, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9i** als farblosen Feststoff (209 mg, 75 %); mp = 58 - 59 °C; $R_f = 0.41$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 10.06$

(s, 1H, OH), 7.47 (t, ³J = 8.2 Hz, 1H, CH), 7.26 - 7.23 (m, 1H, CH), 7.15 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, CH), 3.99 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 169.4$ (C=O), 160.4 (C-O), 137.7 (t, $J_{C,F} = 23$ Hz, C-6), 133.4, 121.3 (CH), 117.5 (t, $J_{C,F} = 9$ Hz, C-5), 116.0 (t, $J_{C,F} = 304$ Hz, CF₂Br), 111.0 (t, $J_{C,F} = 2$ Hz, C-1), 52.5 (OCH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -40.5$ (CF₂Br). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3369$ (br, m), 3041 (w), 3006 (w), 2954 (m), 2984 (w), 1738 (m), 1687 (s), 1603 (m), 1581 (m), 1435 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (M⁺ ⁸¹Br, 20), 280 (M⁺ ⁷⁹Br, 20), 251 (11), 250 (25), 249 (12), 248 (25), 201 (100), 181 (99), 169 (39), 166 (36), 141 (75). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₉H₇F₂BrO₃ (M⁺, ⁷⁹Br) 279.95411, gefunden 279.954755.

2-(Dichlormethyl)-6-hydroxy-benzoesäuremethylester (9k).

Die Ausgangsmaterialien **8c** (366 mg, 2.0 mmol), **3g** (1.042 g, 4.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.22 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben **9k** als farblosen Feststoff (225 mg, 48 %); mp = 45 - 46 °C; $R_f = 0.80$ (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta = 10.98$ (s, 1H, OH), 7.72 (s, 1H, CHCl₂), 7.66 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.52 (t, ³J = 7.8 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.06 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, CH), 4.06 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 169.9$ (C=O), 161.7 (C-O), 141.5 (C), 134.8, 120.4, 119.7 (CH), 109.0 (C), 69.0 (CHCl₂), 53.1 (OCH₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3420$ (br, m), 2953 (w), 1695 (s), 1607 (s), 1578 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (M⁺ ³⁷Cl ³⁷Cl, 4), 236 (M⁺ ³⁵Cl ³⁷Cl, 22), 234 (M⁺ ³⁵Cl ³⁵Cl, 33), 206 (11), 204 (66), 202 (100), 163 (18), 139 (45). Elementaranalyse berechnet für C₉H₈Cl₂O₃ (235.06): C, 45.99; H, 3.43. Gefunden: C, 46.22; H, 3.55.

6-(Dichlormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (9l).

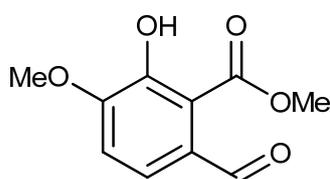
Die Ausgangsmaterialien **8c** (184 mg, 1.0 mmol), **3b** (577 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9l** als farbloses Öl (129 mg, 50%); $R_f = 0.60$ (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 11.28$ (s,

1H, OH), 7.69 (s, 1H, CHCl₂), 7.59 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.40 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, CH),

7. Experimenteller Teil

4.05 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 1.23 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.5 (C=O), 159.7 (C-O), 136.7 (C), 134.8 (CH), 133.8 (C), 119.8 (CH), 108.3 (C), 69.4 (CHCl₂), 53.0 (OCH₃), 23.1 (ArCH₂), 13.3 (CH₂CH₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3043 (br, m), 2967 (s), 2936 (m), 2877 (m), 1725 (m), 1671 (s), 1607 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (M⁺ ³⁷Cl, 22), 262 (M⁺ ³⁵Cl, 33), 232 (29), 230 (45), 229 (11), 227 (28), 196 (37), 195 (21), 194 (100), 191 (18). Elementaranalyse berechnet für C₉H₈Cl₂O₃ (263.12): C, 50.21; H, 4.60. Gefunden: C, 50.24; H, 4.59.

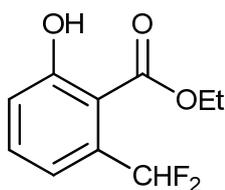
6-Formyl-2-hydroxy-3-methyl-benzoessäuremethylester (**9m**).



Die Ausgangsmaterialien **8c** (184 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und Titantrichlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **9m** als weißen Feststoff (91 mg, 44 %); mp = 101 - 102 °C; *R_f* = 0.22 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.27 (s, 1H, CHO), 10.22 (br s, 1H, OH), 7.42 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, CH), 7.03 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, CH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 190.7 (CHO), 169.7 (O-C=O), 152.6, 150.7 (C-O), 129.4 (C), 122.02, 113.4 (CH), 113.3 (C), 56.3, 53.0 (OCH₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3415 (br, m), 3087 (m), 2959 (w), 2917 (w), 2851 (w), 1669 (s), 1581 (s), 1444 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (M⁺, 47), 195 (15), 178 (31), 149 (42), 122 (100), 79 (25). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₁₀O₅ (M⁺) 210.05227, gefunden 210.051845.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Bromdifluormethyl-salicylsäureestern zu Difluormethyl-salicylsäureestern (AAV 2):

Zu einer Lösung von 6-Bromdifluormethyl-salicylsäureethylester **9d** (1.0 eq.) in einer DMF/Wasser-Mischung (DMF/H₂O = 4:1, 6 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei 20 °C Na₂S₂O₄ (1.2 eq.) und NaHCO₃ (1.2 eq.) gegeben und die gesamte Mischung 4 h bei 65 °C erhitzt. Anschließend wird Wasser hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

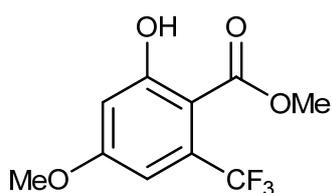
6-(Difluormethyl)-2-hydroxy-benzoesäureethylester (10).

Die Ausgangsmaterialien 6-(Bromdifluormethyl)-2-hydroxybenzoesäureethylester (**9d**) (619 mg, 2.1 mmol), Na₂S₂O₄ (439 mg, 2.5 mmol) und NaHCO₃ (212 mg, 2.5 mmol) gelöst in einer DMF/Wasser-Mischung (DMF/H₂O = 4:1, 12.5 mL) ergaben **10** als hellgelbes Öl (209 mg, 46%); *R_f* = 0.75 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.24 (s, 1H, OH), 7.54 - 7.19 (m, 4H, *J_{H-F}* = 55.5 Hz, 3xArH, CHF₂), 4.49 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.46 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.7 (C=O), 162.6 (C-O), 135.4 (t, *J_{C,F}* = 22 Hz, C-6), 134.6, 120.7 (CH), 117.2 (t, *J_{C,F}* = 10 Hz, C-5), 112.2 (t, *J_{C,F}* = 238 Hz, CHF₂), 110.4 (t, *J_{C,F}* = 4 Hz, C-1), 62.5 (CH₂), 13.9 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -113.0 (CHF₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3053 (br, m), 2986 (m), 2940 (w), 2875 (w), 1832 (w), 1730 (m), 1670 (s), 1610 (m), 1582 (m), 1454 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (M⁺ 29), 171 (20), 170 (100), 142 (25), 123 (16), 114 (19). HRMS (ES, 70 eV): berechnet für C₁₀H₁₀F₂O₃ (M⁺) 216.05925, gefunden 216.059593.

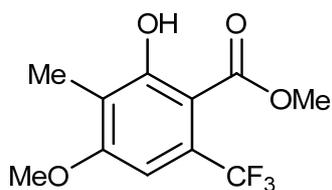
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Alkoxy-6-halomethyl-salicylsäureester (AAV3):

Zu einer Lösung des 1,1-Dialkoxy-but-1-en-3-ons **12a-x** (1.0 eq.) und 1,3-Bis-trimethylsilanyloxy-buta-1,3-diens **3a-u** (2.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titan-tetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

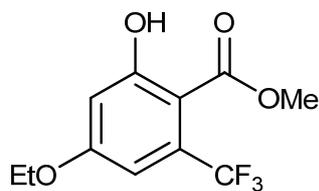
Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen **13a-u** sind bereits in *J. Org. Chem.* **2009** zur Publikation angenommen^[48b].

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester (13a).

Die Ausgangsmaterialien **12a** (185 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL), ergaben **13a** als hellgelben Feststoff (117 mg, 47%); mp = 66 - 67°C; $R_f = 0.73$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.41$ (s, 1H, OH), 6.89 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.61 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.7$ (C=O), 165.1, 163.6 (C-O), 131.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, C-6), 123.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz, CF_3), 109.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C-5), 103.6 (C-3), 103.0 (C-1), 55.8, 52.5 (OCH_3). ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -59.3$ (CF_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2985$ (w), 2960 (w), 2923 (w), 2856 (w), 1662 (s), 1615 (s), 1593 (s), 1440 (s). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 250 (M^+ , 40), 219 (39), 218 (100), 190 (42), 175 (36), 147 (13). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ (250.17): C, 48.01; H, 3.63. Gefunden: C, 48.28; H, 3.62.

2-Hydroxy-4-methoxy-3-methyl-6-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester (13g).

Die Startmaterialien **12a** (185 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL), ergaben **13g** als hellgelben Feststoff (87 mg, 33%); mp = 66 - 68°C; $R_f = 0.75$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.26$ (s, 1H, OH), 6.87 (s, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.1$ (C=O), 160.7, 161.3 (C-O), 128.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-6), 123.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz, CF_3), 117.7 (C-3), 104.0 (C-1), 102.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C-5), 55.8, 52.6 (OCH_3), 8.3 (CH_3). ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -58.6$ (CF_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2958$ (w), 2934 (w), 2865 (w), 1658 (s), 1607 (s), 1586 (s), 1438 (s), 1401 (m). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 264 (M^+ , 71), 233 (43), 232 (100), 212 (56), 204 (64), 202 (25). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ (264.20): C, 50.01; H, 4.20. Gefunden: C, 50.15; H, 4.28.

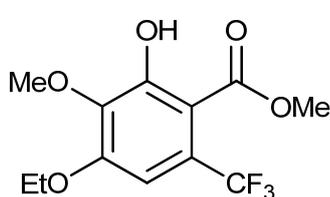
2-Hydroxy-4-ethoxy-6-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester (13b).

Die Startmaterialien **12b** (213 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL), ergaben **13b** als farblosen Feststoff (82 mg, 31%); mp = 62 - 63°C; $R_f = 0.78$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.45$ (s, 1H, OH), 6.89 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.59 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 4.07 (q,

7. Experimenteller Teil

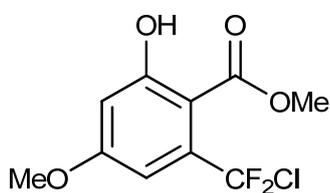
$^3J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 1.44 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.8$ (CO), 165.1, 162.9 (C), 131.8 (q, $J_{C-F} = 32$ Hz, C-6), 123.1 (q, $J_{C-F} = 273$ Hz, CF₃), 109.7 (q, $J_{C-F} = 7$ Hz, C-5), 104.0 (C-3), 102.8 (C-1), 64.2 (OCH₂), 52.5 (OCH₃), 14.4 (CH₃). ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): $\delta = -59.3$ (CF₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2986$ (w), 2957 (w), 2902 (w), 2857 (w), 1664 (s), 1618 (s), 1585 (s), 1438 (s). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 264 (M⁺, 58), 233 (27), 232 (100), 205 (31), 204 (99), 176 (67). Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₁F₃O₄ (264.20): C, 50.01; H, 4.20. Gefunden: C, 50.33; H, 4.20.

2-Hydroxy-4-ethoxy-3-methoxy-6-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester (13t).



Die Startmaterialien **12b** (213 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL), ergaben **13t** als farblosen Feststoff (97 mg, 33%); mp = 61 - 62°C; R_F = 0.68 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.11$ (s, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, CH), 4.17 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.8$ (CO), 154.9, 154.2, 139.1 (C), 125.2 (q, $J_{C-F} = 33$ Hz, C-6), 123.3 (q, $J_{C-F} = 273$ Hz, CF₃), 107.0 (C-1), 104.8 (q, $J_{C-F} = 7$ Hz, C-5), 64.9 (OCH₂), 60.7, 52.7 (OCH₃), 14.7 (CH₃). ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): $\delta = -58.7$ (CF₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2986$ (w), 2947 (w), 2899 (w), 2852 (w), 1665 (s), 1600 (s), 1573 (m), 1436 (s). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 294 (M⁺, 63), 263 (45), 262 (100), 247 (16), 234 (67), 233 (63), 206 (74), 205 (83). Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₃F₃O₅ (294.22): C, 48.99; H, 4.45. Gefunden: C, 49.32; H, 4.77.

6-(Chlordifluormethyl)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (13v).

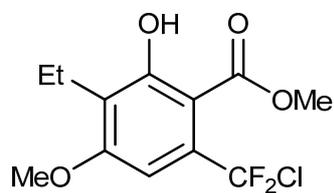


Die Startmaterialien **12c** (200 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL), ergaben **13v** als hellgelben Feststoff (228 mg, 86%); mp = 50 - 51 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.13$ (s, 1H, OH), 6.85 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.59 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.8$ (C=O), 164.4, 163.4 (C-O), 137.7 (t, $J_{C-F} = 26$ Hz, C-6), 124.8 (t, $J_{C-F} = 291$ Hz, CF₂Cl), 107.9 (t, $J_{C-F} = 10$ Hz, C-5), 103.3 (C-3), 103.1 (C-1), 55.8, 52.3 (OCH₃). ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): $\delta = -45.8$ (CF₂Cl). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3120$ (w), 3032 (w), 3015 (w), 2974 (w), 2958 (w), 2847 (w), 1674 (s), 1615 (s). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 268 (M⁺ ³⁷Cl, 11), 266 (M⁺ ³⁵Cl, 35), 236 (35), 235 (23), 234 (100),

7. Experimenteller Teil

171 (71). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{10}H_9ClF_2O_4$ ($M^+ \text{ } ^{35}Cl$) 266.01519, gefunden 266.014859.

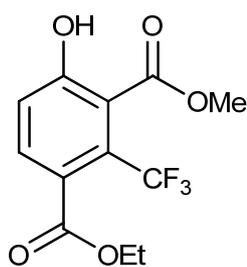
6-(Chlordifluormethyl)-3-ethyl-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (**13w**).



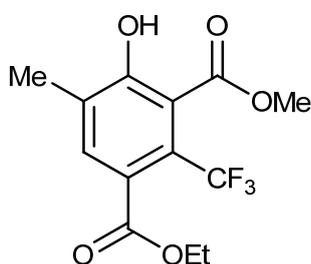
Die Startmaterialien **12c** (180 mg, 0.9 mmol), **3b** (518 mg, 1.8 mmol) und $TiCl_4$ (0.10 mL, 0.9 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (1.8 mL), ergaben **13w** als farblosen Feststoff (261 mg, 89%); mp = 39 - 40 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.77 (s, 1H, OH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3) 2.70 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, $ArCH_2$), 1.10 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.2 (C=O), 159.3, 159.2 (C-O), 133.9 (t, $J_{C-F} = 26$ Hz, C-6), 124.3 (t, $J_{C-F} = 290$ Hz, CF_2Cl), 122.2 (C), 103.2 (t, $J_{C-F} = 2$ Hz, C-1), 100.5 (t, $J_{C,F} = 10$ Hz, C-5), 54.8, 51.3 (OCH_3), 15.4 ($ArCH_2$), 11.8 (CH_2CH_3). ^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$): δ = -45.9 (CF_2Cl). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3130 (w), 3010 (w), 2988 (w), 2944 (w), 2848 (w), 1666 (s), 1602 (s), 1574 (s), 1505 (m). MS (EI, 70 eV): m/Z (%): 296 ($M^+ \text{ } ^{37}Cl$, 7), 294 ($M^+ \text{ } ^{35}Cl$, 22), 262 (20), 226 (100), 84 (25), 49 (27). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{12}H_{13}ClF_2O_4$ ($M^+ \text{ } ^{35}Cl$) 294.04649, gefunden 294.046432.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Acetyl-2-trifluormethyl-salicylsäureester und der 6-Trifluormethyl-isophthalsäureester (AAV4):

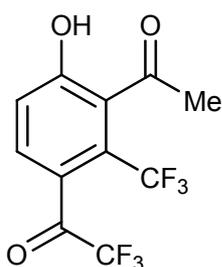
Zu einer Lösung des 1-Ethoxy-2-trifluoracetyl-but-1-en-3-ons **15a-c** (1.0 eq.) und 1,3-Bis-trimethylsilanyloxy-1,3-butadiens **3a-I** (2.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titan-tetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

4-Hydroxy-2-trifluormethyl-isophthalsäure-1-ethyl-3-methylester (16a).

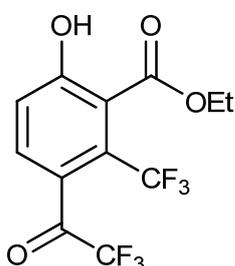
Die Ausgangsmaterialien **15b** (241 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 ml) ergaben **16a** als hellgelbes Öl (190 mg, 65%); *R_f* = 0.34 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.51 (s, 1H, OH), 7.68 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, CH), 7.19 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, CH), 4.36 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 1.37 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 168.9, 167.1 (C=O), 160.1 (C-O), 134.0 (CH), 129.5 (q, *J*_{C,F} = 33 Hz, C-2), 126.1 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz C-1), 122.7 (q, *J*_{C,F} = 275 Hz, CF₃), 120.9 (CH), 114.4 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, C-3), 62.2 (CH₂), 53.3 (OCH₃), 13.8 (CH₂CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -54.3 (CF₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3350 (br m), 2986 (m), 2958 (w), 2910 (m), 1725 (s), 1597 (s), 1446 (s), 1369 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (M⁺, 36), 260 (47), 232 (28), 227 (42), 212 (100). Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₁F₃O₅ (292.21): C, 49.32; H, 3.79. Gefunden: C, 49.48; H, 4.05.

4-Hydroxy-5-methyl-2-trifluormethyl-isophthalsäure-1-ethyl-3-methylester (16b).

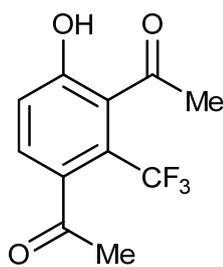
Die Ausgangsmaterialien **15b** (241 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 ml) ergaben **16b** als hellgelbes Öl (242 mg, 79%); *R_f* = 0.37 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.76 (s, 1H, OH), 7.52 (s, 1H, CH), 4.34 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.36 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.5, 167.4 (C=O), 158.5 (C-O), 134.3 (CH), 131.2 (C), 126.8 (q, *J*_{C,F} = 32 Hz, C-2), 125.4 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz C-1), 122.9 (q, *J*_{C,F} = 275 Hz, CF₃), 113.2 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, C-3), 62.1 (CH₂), 53.2 (OCH₃), 16.0, 13.8 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -54.0 (CF₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3400 (br m), 2985 (m), 2958 (w), 2909 (m), 1727 (s), 1687 (s), 1440 (s), 1369 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 306 (M⁺, 44), 274 (63), 261 (23), 241 (41), 93 (9). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₃F₃O₅ (306.23): C, 50.99; H, 4.28. Gefunden: C, 50.74; H, 4.39.

6-Hydroxy-3-trifluoracetyl-2-trifluormethyl-acetophenon (16c).

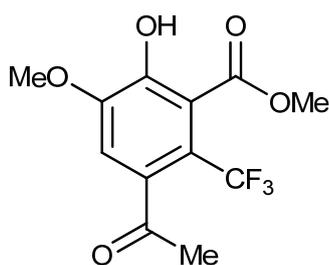
Die Ausgangsmaterialien **15c** (241 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 ml) ergaben **16c** als hellrotes Öl (179 mg, 60 %); *R_f* = 0.36 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.45 (s, 1H, OH), 7.59 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 7.22 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 2.63 (q, *J*_{H,F} = 1.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 203.7 (H₃C-C=O), 183.0 (q, *J*_{C,F} = 37 Hz, F₃C-C=O), 157.2 (C-O), 130.7 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, CH), 128.1 (q, *J*_{C,F} = 33 Hz, C-2), 128.0 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, C), 124.2 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, C), 120.0 (CH), 119.5 (q, *J*_{C,F} = 291 Hz, COCF₃), 118.8 (q, *J*_{C,F} = 275 Hz, ArCF₃), 31.8 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -51.5 (ArCF₃), -74.0 (COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3391 (w), 1699 (m), 1591 (m), 1134 (w), 1001 (s), 968 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 (M⁺, 20), 265 (58), 231 (100), 215 (22), 191 (40). Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₆F₆O₃ (300.15): C, 44.02; H, 2.01. Gefunden: C, 43.93; H, 2.36.

6-Hydroxy-3-trifluoracetyl-2-trifluormethyl-benzoesäureethylester (16d).

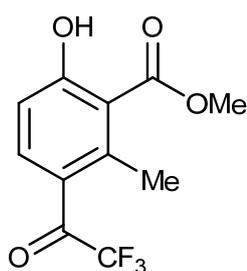
Die Ausgangsmaterialien **15c** (241 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 ml) ergaben **16d** als hellrotes Öl (130 mg, 40 %); *R_f* = 0.36 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.24 (s, 1H, OH), 7.75 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.30 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, CH), 4.48 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.42 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 184.0 (q, *J*_{C,F} = 38 Hz, F₃CC=O), 167.9 (O-C=O), 161.9 (C-O), 131.8 (CH), 130.3 (q, *J*_{C,F} = 33 Hz, C-2), 125.2 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, C-3), 122.4 (q, *J*_{C,F} = 275 Hz, ArCF₃), 120.6 (CH), 115.2 (q, *J*_{C,F} = 2 Hz, C-1), 115.5 (q, *J*_{C,F} = 290 Hz, COCF₃), 63.5 (OCH₂), 13.4 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -52.5 (ArCF₃), -74.7 (COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3391 (w), 1699 (m), 1591 (m), 1134 (w), 1001 (s), 968 (s). MS (ESI): berechnet für C₁₂H₇F₆O₄ ([M-H]⁻) 329.0254, gefunden 329.02557.

3-Acetyl-4-hydroxy-2-trifluormethyl-acetophenon (16e).

Die Ausgangsmaterialien **15a** (420 mg, 2.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (379 mg, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) ergaben **16e** als weißen Feststoff (270 mg, 55 %); *R_f* = 0.11 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.38 (s, 1H, OH), 7.36 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, CH), 7.11 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, CH), 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 204.2 (C=O), 202.3 (C=O), 155.3 (C-4), 133.2 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, C), 129.7 (CH), 127.6 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, C), 125.0 (q, *J*_{C,F} = 32 Hz, C-2), 123.1 (q, *J*_{C,F} = 276 Hz, CF₃), 119.8 (CH), 31.7, 30.6 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -51.9 (CF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3362 (s), 1709 (s), 1676 (s), 1585 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (M⁺, 39), 231 (100), 211 (73), 191 (48), 43 (55). Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₉F₃O₃ (246.18): C, 53.67; H, 3.68. Gefunden: C, 53.82; H, 3.73.

5-Acetyl-2-hydroxy-3-methoxy-6-trifluormethyl-benzoesäuremethylester (16f).

Die Ausgangsmaterialien **15a** (210 mg, 1.0 mmol), **3c** (291 mg, 1.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **16f** als weißen Feststoff (138 mg, 47 %); *R_f* = 0.11 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.78 (s, 1H, OH), 6.85 (s, 1H, CH), 3.97 (s, 6H, OCH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 201.3 (C=O), 166.8 (O-C=O), 149.7, 146.9 (C-O), 134.7 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, C-5), 123.3 (q, *J*_{C,F} = 274 Hz, CF₃), 117.3 (q, *J*_{C,F} = 33 Hz, C-2), 117.3 (C), 110.3 (CH), 56.5, 53.1 (OCH₃), 30.9 (q, *J*_{C,F} = 3 Hz, CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -52.7 (CF₃). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (M⁺, 45), 260 (59), 241 (57), 212 (100), 182 (33), 43 (47). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₁F₃O₅ (M⁺) 292.05531, gefunden 292.055705.

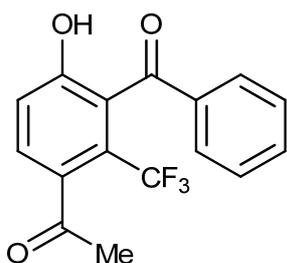
6-Hydroxy-2-methyl-3-(2,2,2-trifluoracetyl)-benzoesäuremethylester (16g).

Die Ausgangsmaterialien **15a** (400 mg, 1.9 mmol), **3g** (495 mg, 1.9 mmol) und Titan-tetrachlorid (360 mg, 1.9 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (3 mL) ergaben **16g** als weißen Feststoff (279 mg, 56 %); mp = 74 - 75 °C; *R_f* = 0.34 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.31 (s, 1H, OH), 7.81 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 6.95 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 182.0 (q, *J*_{C,F} = 34 Hz, C=O), 171.2 (O-C=O), 165.2 (C-2), 146.7 (C-

7. Experimenteller Teil

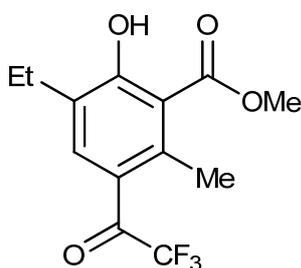
5), 135.0 (C-4), 123.7 (C-1), 116.3 (q, $J_{C,F} = 293$ Hz, CF₃), 115.7 (C-3), 115.5 (C-6), 52.9 (OCH₃), 20.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -71.6$ (CF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3225$ (m), 2961 (w), 2856 (w), 1708 (s), 1583 (s), 1442 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M⁺, 28), 231 (20), 193 (42), 161 (100), 93 (9). Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₉F₃O₄ (262.18): C, 50.39; H, 3.46. Gefunden: C, 50.03; H, 3.70.

(3-Acetyl-6-hydroxy-2-trifluormethyl)-benzophenon (16h).



Die Ausgangsmaterialien **15a** (421 mg, 2.0 mmol), **3v** (613 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (379 mg, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (3 mL) ergaben **16h** als weißen Feststoff (296 mg, 48 %); mp = 140 - 141 °C; $R_f = 0.16$ (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 7.77$ (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, *o*-Ph), 7.60 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, *p*-Ph), 7.40 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, *m*-Ph), 7.34 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 7.09 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 2.53 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 202.0$ (H₃C-C=O), 195.4 (Ph-C=O), 155.4 (C-6), 136.6 (*i*-Ph), 134.2 (CH), 133.5 (q, $J_{C,F} = 2$ Hz, C), 129.7, 129.5, 128.7 (CH), 126.2 (q, $J_{C,F} = 2$ Hz, C), 126.0 (q, $J_{C,F} = 33$ Hz, C-2), 123.0 (q, $J_{C,F} = 276$ Hz, CF₃), 119.5 (CH), 30.7 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -52.0$ (CF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3388$ (s), 2928 (w), 2804 (w), 1679 (s), 1583 (s), 1450 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (M⁺, 100), 293 (33), 245 (25), 105 (72), 77 (51). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₁F₃O₃ (308.25): C, 62.34; H, 3.60. Gefunden: C, 62.30; H, 3.60.

5-Ethyl-6-hydroxy-2-methyl-3-(2,2,2-trifluoracetyl)-benzoesäuremethylester (16i).



Die Ausgangsmaterialien **15a** (211 mg, 1.0 mmol), **3b** (289 mg, 1.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **16i** als hellgelbes Öl (178 mg, 62 %); $R_f = 0.36$ (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 11.57$ (s, 1H, OH), 7.66 (s, 1H, CH), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 2.69 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.62 (s, 3H, ArCH₃), 1.23 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 182.4$ (q, $J_{C,F} = 34$ Hz, COCF₃), 171.8 (O-C=O), 163.5 (C-O), 143.7 (C), 133.8 (q, $J_{C,F} = 2$ Hz, CH), 123.3 (C), 116.5 (q, $J_{C,F} = 293$ Hz, CF₃), 114.9 (C), 52.8 (OCH₃), 22.9 (ArCH₂), 20.1, 13.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): $\delta = -71.5$ (CF₃). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2968$ (s), 2880 (m), 1711 (s), 1668 (s), 1611 (m), 1573 (m), 1442 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (M⁺, 41), 259 (24), 258

7. Experimenteller Teil

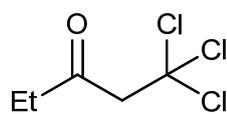
(58), 230 (91), 211 (29), 189 (100). Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{13}F_3O_4$ (290.24): C, 53.80; H, 4.51. Gefunden: C, 53.63; H, 4.44.

7.2.2 Synthese polyketidartiger Phenole

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3,3,3-Trichlorpropan-1-one (AAV 5):

Zu einer Suspension von wasserfreiem $AlCl_3$ (1.0 eq.) in trockenem Dichlormethan (1.0 mL/mmol) tropft man das Säurechlorid **17a-1** (1.0 eq.) hinzu und rührt für 10 - 20 min nach. Anschließend wird das 1,1-Dichlorethylen (1.3 eq.) hinzugegeben und bei 20 °C für 2 - 14 h weitergerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und die Dichlormethanphase mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die zurückbleibenden 3,3,3-Trichlorpropan-1-one sind ohne weitere Aufreinigung zu den 3-Keto-orthoestern umgesetzt worden.

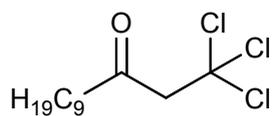
1-Ethyl-3,3,3-trichlorpropan-1-on (**19b**).



Die Ausgangsmaterialien Propionylchlorid (0.926 g, 10.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.334 g, 10.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.261 g, 13.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19b** als grünliches Öl

(1.734 g, 92%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.82 (s, 2H, CH_2CCl_3), 2.59 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.11 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 201.5 (C=O), 92.7 (CCl_3), 63.3, 37.2 (CH_2), 7.3 (CH_3). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 ($[M-HCl]^+$, $^{37}Cl^{37}Cl$, 2), 154 ($[M-HCl]^+$, $^{37}Cl^{35}Cl$, 9), 152 ($[M-HCl]^+$, $^{35}Cl^{35}Cl$, 14), 127 (11), 125 (67), 123 (100), 60 (11).

1-(n-Nonyl)-3,3,3-trichlorpropan-1-on (**19e**).



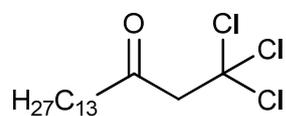
Die Ausgangsmaterialien Decanoylchlorid (1.908 g, 10.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.334 g, 10.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.261 g, 13.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19e** als

grünliches Öl (2.454 g, 86%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.80 (s, 2H, CH_2CCl_3), 2.54 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, $COCH_2$), 1.26 (br s, 14H, $7 \times CH_2$), 0.88 (t, 3J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 201.1 (C=O), 92.8 (CCl_3), 63.5, 43.9, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 23.4, 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (M^+ , $^{35}Cl^{35}Cl^{35}Cl$, 2), 253 ($[M-HCl]^+$, $^{37}Cl^{35}Cl$, 23), 251 ($[M-HCl]^+$, $^{35}Cl^{35}Cl$, 36), 215 (14), 174 (30), 155 (89), 140

7. Experimenteller Teil

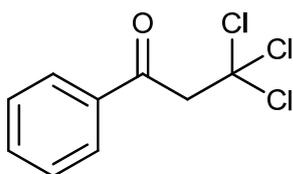
(67), 138 (100), 125 (52). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{12}H_{21}Cl_3O$ (M^+ , $3 \times {}^{35}Cl$) 286.06525, gefunden 286.065757.

1-(*n*-Tridecyl)-3,3,3-trichlor-propan-1-on (19f).



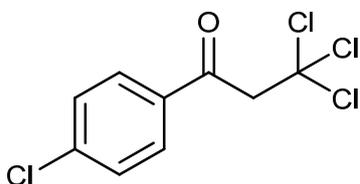
Die Ausgangsmaterialien Myristoylchlorid (2.469 g, 10.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.334 g, 10.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.261 g, 13.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19f** als grünliches Öl (2.793 g, 82%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.80 (s, 2H, CH_2CCl_3), 2.54 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, $COCH_2$), 1.25 (br s, 22H, $11 \times CH_2$), 0.88 (t, 3J = 6.7 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 63 MHz): δ = 201.1 (C=O), 92.8 (CCl_3), 63.5, 43.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.0, 23.4, 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). MS (ESI): berechnet für $C_{16}H_{30}Cl_3O$ ($[M+H]^+$, $3 \times {}^{35}Cl$) 343.13568, gefunden 343.13554.

1-Phenyl-3,3,3-trichlor-propan-1-on (19g).



Die Ausgangsmaterialien Benzoylchlorid (1.406 g, 10.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.334 g, 10.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.261 g, 13.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19g** als hellgrünes Öl (2.707 g, 97%). 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 7.99 - 7.96 (m, 2H, $2 \times CH$), 7.66 - 7.61 (m, 1H, CH), 7.54 - 7.48 (m, 2H, $2 \times CH$), 4.40 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 190.6 (C=O), 136.1 (C), 134.0, 128.9, 128.2 (CH), 93.3 (CCl_3), 59.2 (CH_2). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (M^+ , ${}^{37}Cl{}^{37}Cl{}^{35}Cl$, 3), 238 (M^+ , ${}^{37}Cl{}^{35}Cl{}^{35}Cl$, 11), 236 (M^+ , $3 \times {}^{35}Cl$, 12), 105 (100), 77 (37), 51 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_9H_7Cl_3O$ (M^+ , $3 \times {}^{35}Cl$) 235.95570, gefunden 235.955755.

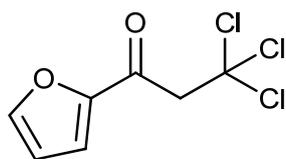
1-(4-Chlor-phenyl)-3,3,3-trichlor-propan-1-on (19h).



Die Ausgangsmaterialien 4-Chlor-benzoylchlorid (2.101 g, 12.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.601 g, 12.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.552 g, 16.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (12 mL) ergaben **19h** als hellgrünes Öl (2.997 g, 92%). 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 7.91 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H, $2 \times CH$), 7.48 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H, $2 \times CH$), 4.36 (s, 1H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 189.4 (C=O), 140.6, 134.4 (C), 129.6, 129.2 (CH), 93.0 (CCl_3), 59.1 (CH_2). MS (ESI): berechnet für $C_9H_6Cl_3O$ ($[M-HCl+H]^+$) 234.94783, gefunden 234.94787. Elementaranalyse berechnet für $C_9H_6Cl_4O$ (271.96): C, 39.75; H, 2.22; gefunden: C, 40.04; H, 2.05.

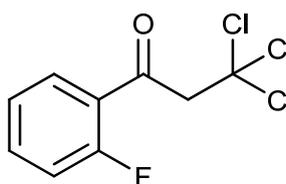
7. Experimenteller Teil

1-(2-Furyl)-3,3,3-trichlor-propan-1-on (**19k**).



Die Ausgangsmaterialien 2-Furanoylchlorid (1.306 g, 10.0 mmol), Aluminiumchlorid (1.334 g, 10.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (1.261 g, 13.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19k** als braunes Öl (1.944 g, 86%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.64 (dd, $^3J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH), 7.33 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH), 6.61 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 4.25 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 179.5 (C=O), 152.1 (C-O), 147.1 (HC-O), 118.6, 112.9 (CH), 92.9 (CCl_3), 59.1 (CH_2). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 ($[\text{M}-\text{HCl}]^+$, $^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 6), 192 ($[\text{M}-\text{HCl}]^+$, $^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 31), 190 ($[\text{M}-\text{HCl}]^+$, $^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 48), 164 (27), 162 (42), 125 (15), 123 (23), 95 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}-\text{HCl}]^+$, $2 \times ^{35}\text{Cl}$) 189.95829, gefunden 189.958570.

1-(2-Fluor-phenyl)-3,3,3-trichlor-propan-1-on (**19l**).



Die Ausgangsmaterialien 2-Fluor-benzoylchlorid (3.172 g, 20.0 mmol), Aluminiumchlorid (2.667 g, 20.0 mmol) und 1,1-Dichlorethylen (2.522 g, 26.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (10 mL) ergaben **19l** als hellbraunes Öl (5.008 g, 98%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.94 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, CH), 7.63 - 7.50 (m, 1H, CH), 7.31 - 7.28 (m, 1H, CH), 7.21 - 7.14 (m, 1H, CH), 4.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 188.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C=O), 161.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 254$ Hz, C-2'), 135.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, C-4'), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, CH), 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CH), 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 23$ Hz, C-1'), 116.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C-3'), 92.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CCl_3), 63.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, CH_2). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): δ = -108.8 (CF). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (M^+ , $^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 1), 254 (M^+ , $3 \times ^{35}\text{Cl}$, 1), 222 (2), 220 (14), 218 (23), 192 (19), 190 (28), 123 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_3\text{FO}$ (M^+ , $3 \times ^{35}\text{Cl}$) 253.94628, gefunden 253.946639.

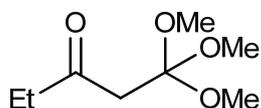
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Oxo-orthoester (AAV 6):

Natrium (3.0 eq.) wird unter Eiskühlung in trockenem Methanol (0.5 mL/mmol Natrium) aufgelöst und anschließend das 3,3,3-Trichlorpropan-1-on **19a-1** (1.0 eq.) hinzugegeben und bei 20 °C für 2 - 14 h gerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das

7. Experimenteller Teil

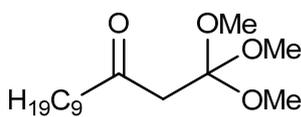
Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende 3-Keto-orthoester **20a-1** kann ohne weitere Aufreinigung für die [3+3] Cyclocondensation eingesetzt werden.

1-Ethyl-3,3,3-trimethoxy-propan-1-on (**20b**).



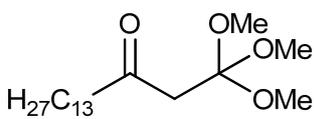
Die Ausgangsmaterialien **19b** (0.948 g, 5.0 mmol), Natrium (0.345 g, 15.0 mmol) gelöst in absolutem Methanol (8 mL) ergaben **20b** als braunes Öl (0.821 g, 94%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.30 (s, 9H, 3xOCH₃), 2.85 (s, 2H, CH₂COCH₃), 2.59 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 207.2 (C=O), 113.5 (C(OCH₃)₃), 49.9 (OCH₃), 45.5, 36.1 (CH₂), 7.5 (CH₂CH₃).

1-(*n*-Nonyl)-3,3,3-trimethoxy-propan-1-on (**20e**).



Die Ausgangsmaterialien **19e** (2.424 g, 8.4 mmol), Natrium (0.582 g, 25.3 mmol) gelöst in absolutem Methanol (13 mL) ergaben **20e** als braunes Öl (1.684 g, 73%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 3.30 (s, 9H, 3xOCH₃), 2.84 (s, 2H, CH₂C(OCH₃)₃), 2.55 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, COCH₂), 1.25 (br s, 14H, 7xCH₂), 0.87 (t, 3J = 6.5 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 206.9 (C=O), 113.6 (C(OCH₃)₃), 49.9 (OCH₃), 45.7, 42.9, 31.8, 29.4, 29.2, 29.1, 23.4, 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (M⁺, 1), 143 (8), 130 (33), 115 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₆O₃ (M⁺) 242.18765, gefunden 242.187913.

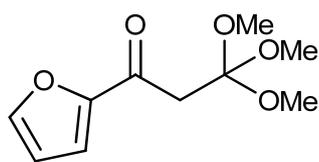
1-(*n*-Tridecyl)-3,3,3-trimethoxy-propan-1-on (**20f**).



Die Ausgangsmaterialien **19f** (2.763 g, 8.0 mmol), Natrium (0.553 g, 24.0 mmol) gelöst in absolutem Methanol (13 mL) ergaben **20f** als braunes Öl (2.295 g, 87%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 3.30 (s, 9H, 3xOCH₃), 2.83 (s, 2H, CH₂C(OCH₃)₃), 2.55 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, COCH₂), 1.24 (br s, 22H, 11xCH₂), 0.87 (t, 3J = 6.5 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 206.9 (C=O), 113.6 (C(OCH₃)₃), 49.9 (OCH₃), 45.6, 42.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 23.4, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (M⁺, 1), 143 (11), 130 (54), 115 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₃₄O₃ (M⁺) 298.25025, gefunden 298.250818.

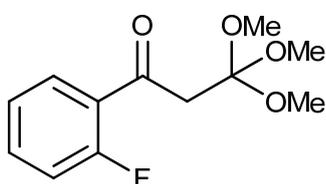
7. Experimenteller Teil

1-(2-Furyl)-3,3,3-trimethoxy-propan-1-on (20k).



Die Ausgangsmaterialien **19k** (1.138 g, 5.0 mmol), Natrium (0.345 g, 15.0 mmol) gelöst in absolutem Methanol (8 mL) ergaben **20k** als braunes Öl (0.712 g, 67%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.57$ (dd, $^3J = 1.7$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH), 7.23 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH), 6.52 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 3.33 (s, 9H, CH_3), 3.28 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 183.9$ (C=O), 154.9 (C-O), 146.3 (HC-O), 118.0, 112.4 (CH), 50.2 (CH_3), 40.0 (CH_2). MS (ESI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{MeOH} + \text{H}]^+$) 183.06519, gefunden 183.06496.

1-(2-Fluor-phenyl)-3,3,3-trimethoxy-propan-1-on (20l).

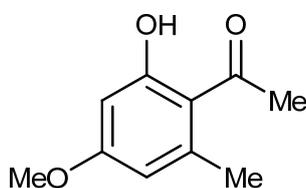


Die Ausgangsmaterialien **19l** (5.110 g, 20.0 mmol), Natrium (1.380 g, 60.0 mmol) gelöst in absolutem Methanol (30 mL) ergaben **20l** als hellbraunes Öl (4.059 g, 84%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.69$ (dt, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, CH), 7.49 - 7.42 (m, 1H, CH), 7.18 (dt, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, CH), 7.11 - 7.05 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.25 (s, 9H, OCH_3). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -112.0$ (CF). MS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNaO}_4$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) 265.08466, gefunden 265.08464.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Methoxy-salicylsäureester (AAV 7):

Zu einer Lösung des 3-Oxo-orthoesters **20a-k** (1.0 eq.) und 1,3-Bis-trimethylsilyloxy-1,3-butadiens **3a-x** (2.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78°C Titan-tetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20°C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

2-Hydroxy-4-methoxy-6-methyl-acetophenon (21a).

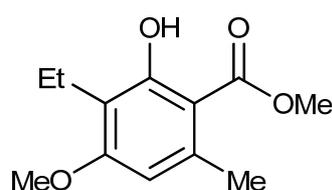


Die Ausgangsmaterialien **20a** (163 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21a** als farbloses Öl (105 mg, 59 %); $R_f = 0.79$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 13.56$ (s,

7. Experimenteller Teil

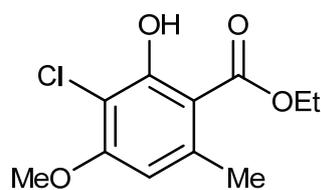
¹H, OH), 6.31 - 6.27 (m, 2H, 2xCH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.9 (C=O), 167.1, 164.3 (C-O), 141.8, 115.1 (C), 111.8, 99.0 (CH), 55.3 (OCH₃), 33.0, 25.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 2846 (m), 2727 (m), 1588 (s), 1578 (s), 1558 (s), 1494 (m), 1426 (m), 1405 (m), 1349 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 180 (M⁺, 28), 165 (100), 109 (6), 94 (4). Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₂O₃ (308.41): C, 66.65; H, 6.71; gefunden: C, 66.47; H, 6.95.

3-Ethyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzoesäuremethylester (21b).

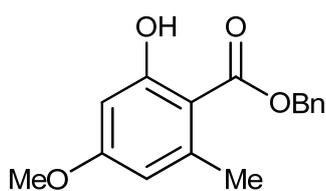


Die Ausgangsmaterialien **20a** (163 mg, 1.0 mmol), **3b** (578 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21b** als farblosen Feststoff (104 mg, 47 %); mp = 76 - 78°C; *R_f* = 0.79 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.77 (s, 1H, OH), 6.28 (s, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (q, ³*J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.52 (s, 3H, ArCH₃), 1.08 (t, ³*J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 172.5 (C=O), 161.9, 161.1 (C-O), 140.3, 117.2 (C), 106.0 (CH), 105.6 (C), 55.4, 51.7 (OCH₃), 24.6 (COCH₃), 16.0 (CH₂), 13.3 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3007 (w), 2967 (m), 2937 (m), 2973 (w), 1726 (w), 1641(s), 1608 (s), 1573 (s), 1520 (m), 1456 (m), 1439 (s), 1402 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (M⁺, 46), 193 (21), 192 (69), 177 (47), 164 (100), 149 (16), 147 (10). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₆O₄ (M⁺) 224.10431, gefunden 224.104539.

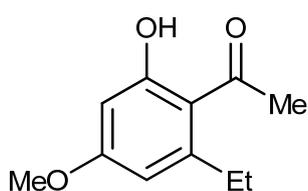
3-Chlor-2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzoesäureethylester (21c).



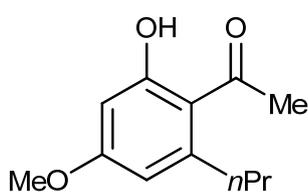
Die Ausgangsmaterialien **20a** (163 mg, 1.0 mmol), **3w** (618 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21c** als farblosen Feststoff (80 mg, 33 %); mp = 91 - 92°C; *R_f* = 0.74 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 12.32 (s, 1H, OH), 6.34 (s, 1H, CH), 4.43 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (s, 3H, ArCH₃), 1.43 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (C=O), 160.0, 158.8 (C-O), 141.3, 107.3, 106.7 (C), 106.5 (CH), 61.8 (OCH₂), 56.1 (OCH₃), 24.7 (ArCH₃), 14.1 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2985 (m), 2945 (m), 2906 (m), 2847 (m), 2747 (m), 1731 (s), 1647 (s), 1597 (s), 1557 (s), 1467 (s), 1398 (s), 1377 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (M⁺ ³⁷Cl, 3), 244 (M⁺ ³⁵Cl, 20), 200 (34), 199 (22), 198 (100), 155 (14). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₇ClO₄ (272.72): C, 54.00; H, 5.36; gefunden: C, 53.99; H, 5.50.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzoessäurebenzylester (21d).

Die Ausgangsmaterialien **20a** (163 mg, 1.0 mmol), **3h** (674 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21d** als hellgelben Feststoff (120 mg, 44 %); mp = 66 - 67°C; $R_f = 0.71$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 11.78$ (s, 1H, OH), 7.46 - 7.35 (m, 5H, Ph), 6.34 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.27 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 5.83 (s, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.49 (s, 3H, ArCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5$ (C=O), 165.7, 164.0 (C-O), 143.2, 135.4 (C), 128.6, 128.4, 111.2 (CH), 105.1 (C), 98.7 (CH), 67.0 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 24.6 (ArCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2986$ (m), 2952 (m), 2931 (w), 2901 (m), 2867 (m), 1651 (s), 1607 (s), 1586 (s), 1511 (s), 1450 (m), 1434 (s), 1422 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (M^+ , 29), 254 (9), 165 (8), 164 (25), 91 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (M^+) 272.10431, gefunden 272.104343.

3-Ethyl-2-hydroxy-4-methoxy-acetophenon (21e).

Die Ausgangsmaterialien **21b** (177 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21e** als farbloses Öl (58 mg, 30 %); $R_f = 0.88$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 13.23$ (s, 1H, OH), 6.33 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.30 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.90 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.66 (s, 3H, COCH_3), 1.27 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.9$ (C=O), 166.5, 164.5 (C-O), 148.0, 114.8 (C), 109.9, 98.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 32.3 (CH_3), 29.1 (CH_2), 16.0 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2972$ (m), 2948 (m), 2883 (w), 2851 (w), 1587 (s), 1447 (m), 1426 (m), 1406 (m), 1388 (m), 1359 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (M^+ , 26), 179 (100), 164 (4), 151 (3), 133 (6), 121 (3). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (194.23): C, 68.02; H, 7.27, gefunden: C, 68.00; H, 7.51.

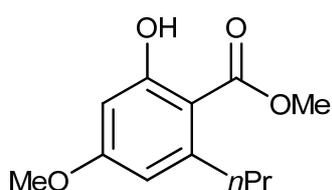
2-Hydroxy-4-methoxy-6-(n-propyl)-acetophenon (21f).

Die Ausgangsmaterialien **20c** (191 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21f** als farbloses Öl (102 mg, 49 %); $R_f = 0.66$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 13.14$ (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, 2xCH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.94 (s,

7. Experimenteller Teil

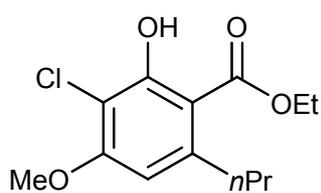
3H, COCH₃), 1.71 - 1.59 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 204.1 (C=O), 166.4, 164.3 (C-O), 146.6, 114.9 (C), 110.7, 98.9 (CH), 55.3 (OCH₃), 38.3 (CH₂), 32.1 (CH₃), 25.4 (CH₂), 14.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2960 (m), 2933 (m), 2872 (w), 2846 (w), 1605 (s), 1480 (m), 1461 (m), 1424 (m), 1378 (m), 1358 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208 (M⁺, 22), 193 (100), 190 (30), 175 (23), 165 (6), 147 (5). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₆O₃ (M⁺) 208.1094, gefunden 208.109667.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-propyl)-benzoesäuremethylester (**21g**).



Die Ausgangsmaterialien **20c** (0.191 g, 1.0 mmol), **3g** (0.521 g, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL), ergaben **21g** als farbloses Öl (92 mg, 42%); R_f = 0.88 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 11.73 (s, 1H, OH), 6.34 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, ArCH₂), 1.63 - 1.49 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C=O), 165.5, 163.9 (C-O), 147.7 (C), 110.7 (CH), 104.6 (C), 98.7 (CH), 55.3, 51.8 (OCH₃), 38.9 (ArCH₂), 24.9 (CH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (br m), 2871 (w), 2846 (w), 1649 (s), 1611 (s), 1575 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (M⁺, 33), 192 (100), 164 (34), 135 (45). Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₆O₄ (224.25): C, 64.27; H, 7.19. Gefunden: C, 64.27; H, 7.39.

3-Chlor-2-hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-propyl)-benzoesäureethylester (**21h**).

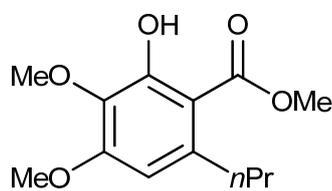


Die Ausgangsmaterialien **20c** (191 mg, 1.0 mmol), **3w** (618 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21h** als farblosen Feststoff (199 mg, 73 %); mp = 71 - 73°C; R_f = 0.78 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 12.28 (s, 1H, OH), 6.39 (s, 1H, CH), 4.43 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, ArCH₂), 1.66 - 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.43 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.98 (t, ³J = 7.3 Hz, (CH₂)₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 159.9, 158.8 (C-O), 146.0, 107.4, 106.1 (C), 106.0 (CH), 61.8 (OCH₂), 56.1 (OCH₃), 39.2, 25.2 (CH₂), 14.1, 14.0 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2979 (m), 2965 (m), 2932 (m), 2972 (m), 2868 (m), 1651 (s), 1599 (s), 1557 (s), 1466 (s), 1439 (w), 1398 (s), 1375 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274 (M⁺ ³⁷Cl, 6), 272 (M⁺ ³⁵Cl, 17), 228 (35), 226 (100), 211 (5), 198 (10),

7. Experimenteller Teil

169 (17). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₇ClO₄ (272.72): C, 57.25; H, 6.28; gefunden: C, 57.32; H, 6.31.

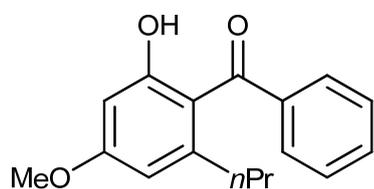
2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-(*n*-propyl)-benzoesäuremethylester (**21i**).



Die Ausgangsmaterialien **20c** (191 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21i** als farblosen Feststoff (134 mg, 53 %); mp = 53 - 54°C; R_f = 0.66 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR

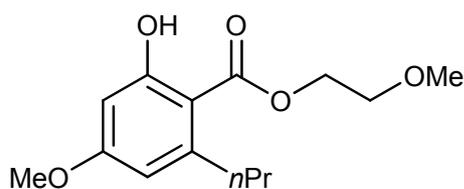
(CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.40 (s, 1H, OH), 6.31 (s, 2H, 2xCH), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, ArCH₂), 1.71 - 1.59 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.97 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C=O), 156.9, 156.2 (C-O), 142.1, 134.7 (C), 106.2 (CH), 60.6, 55.8, 52.0 (OCH₃), 38.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 14.3 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 2933 (m), 2871 (w), 1727 (m), 1651 (s), 1607 (m), 1571 (s), 1508 (m), 1434 (s), 1405 (s), 1272 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (M⁺, 44), 222 (100), 207 (14), 193 (24), 179 (57), 166 (86). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₈O₅ (M⁺) 254.11488, gefunden 254.114784.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-propyl)-benzophenon (**21k**).

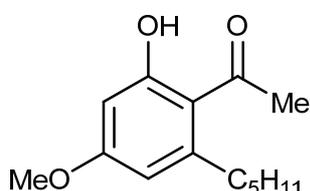


Die Ausgangsmaterialien **20c** (191 mg, 1.0 mmol), **3v** (614 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21k** als farblosen Feststoff (171 mg, 48%); mp = 112 - 113°C; R_f = 0.38 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR

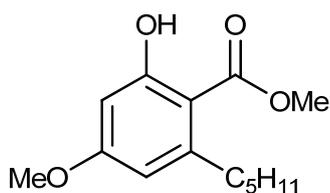
(CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.23 (s, 1H, OH), 7.63 - 7.40 (m, 5H, Phenyl), 6.40 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, CH), 6.34 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.10 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 1.40 - 1.25 (m, 2H, CH₂), 0.50 (t, ³J = 7.3 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.9 (C=O), 164.0, 162.7 (C-O), 146.5, 140.9 (C), 132.2, 128.6, 128.4 (CH), 115.3 (C), 109.7, 98.8 (CH), 55.3 (OCH₃), 37.4, 25.0 (CH₂), 13.6 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3233 (br, m), 2953 (m), 2937 (m), 2967 (w), 2842 (m), 1638 (s), 1604 (s), 1593 (s), 1577 (s), 1504 (w), 1451 (m), 1436 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (M⁺, 74), 269 (91), 251 (26), 241 (100), 240 (50), 224 (11), 223 (41). Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₈O₃ (270.32): C, 75.53; H, 6.71; gefunden: C, 75.20; H, 6.72.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-propyl)-benzoesäure-(2-methoxyethyl)-ester (21l).

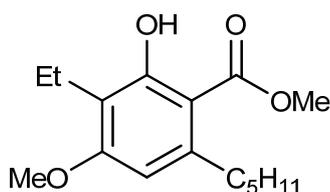
Die Ausgangsmaterialien **20c** (191 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21l** als farblosen Feststoff (167 mg, 63%); mp = 39 - 40 °C; R_f = 0.62 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 11.61 (s, 1H, OH), 6.33 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.70 (t, 3J = 4.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (t, 3J = 4.7 Hz, 2H, OCH_2), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (t, 3J = 7.8 Hz, 2H, ArCH_2), 1.65 - 1.52 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.96 (t, 3J = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 171.3 (C=O), 165.4, 163.9 (C-O), 148.0 (C), 110.7 (CH), 104.7 (C), 98.8 (CH), 70.1, 63.9 (OCH_2), 58.8, 55.2 (OCH_3), 38.9, 25.0 (CH_2), 14.2 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2949 (s), 2927 (m), 2881 (m), 2846 (m), 1637 (s), 1613 (s), 1574 (s), 1458 (m), 1438 (m), 1379 (m), 1363 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (M^+ , 22), 193 (23), 192 (100), 177 (13), 164 (23), 135 (23). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (268.31): C, 62.67; H, 7.51; gefunden: C, 62.40; H, 7.57.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-pentyl)-acetophenon (21m).

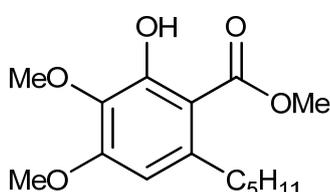
Die Ausgangsmaterialien **20d** (219 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21m** als hellgelbes Öl (197 mg, 46%); R_f = 0.53 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 13.13 (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, 2xCH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, 3J = 7.9 Hz, 2H, ArCH_2), 2.64 (s, 3H, COCH_3), 1.65 - 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.38 - 1.32 (m, 4H, CH_2), 0.90 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 204.0 (C=O), 166.4, 164.3 (C-O), 146.8, 114.9 (C), 110.7, 98.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 36.3 (CH_2), 32.1 (COCH_3), 32.0, 31.8, 22.5 (CH_2), 14.0 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2955 (s), 2927 (m), 2858 (m), 1606 (br, s), 1463 (s), 1441 (s), 1424 (s), 1379 (m), 1358 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (M^+ , 36), 222 (14), 221 (100), 203 (10), 193 (27), 190 (19), 180 (20), 176 (73), 165 (34). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.31): C, 71.16; H, 8.53; gefunden: C, 70.86; H, 8.68.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-pentyl)-benzoesäuremethylester (21n).

Die Ausgangsmaterialien **20d** (191 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21n** als hellgelbes Öl (206 mg, 82%); $R_f = 0.86$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.72$ (s, 1H, OH), 6.33 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.29 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.53 - 1.30 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 0.90 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C=O), 165.5, 163.9 (C-O), 148.0 (C), 110.6 (CH), 104.6 (C), 98.7 (C), 55.2, 51.8 (OCH_3), 36.9, 32.0, 31.5, 22.5 (CH_2), 14.0 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2953$ (m), 2930 (m), 2871 (m), 2858 (m), 1649 (s), 1612 (s), 1575 (s), 1433 (s), 1378 (w), 1324 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (M^+ , 6), 221 (11), 220 (43), 196 (67), 192 (23), 177 (20), 164 (100), 135 (25). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (M^+) 252.13561, gefunden 252.135191.

3-Ethyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-propyl)-benzoesäureethylester (21o).

Die Ausgangsmaterialien **20d** (191 mg, 1.0 mmol), **3b** (578 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21o** als farbloses Öl (131 mg, 65 %); $R_f = 0.87$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.69$ (s, 1H, OH), 6.28 (s, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.85 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, ArCH_2CH_2), 2.64 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, ArCH_2CH_3), 1.54 - 1.31 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.08 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, ArCH_2CH_3), 0.91 (t, $^3J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3$ (C=O), 161.7, 161.1 (C-O), 145.3, 117.2 (C), 105.4 (CH), 105.0 (C), 55.4, 51.8 (OCH_3), 37.4, 32.2, 31.8, 22.5, 16.1 (CH_2), 14.1, 13.3 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2932 (m), 2872 (m), 1727 (m), 1648 (s), 1609 (s), 1572 (s), 1454 (s), 1435 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (M^+ , 48), 249 (22), 248 (100), 205 (17), 192 (11), 189 (13), 187 (11), 177 (19), 165 (11), 164 (77). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280.36): C, 68.54; H, 8.63; gefunden: C, 68.45; H, 8.70.

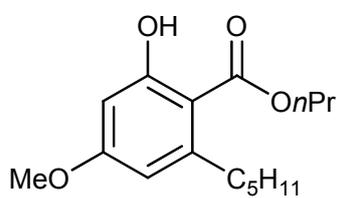
3,4-Dimethoxy-2-hydroxy-6-(*n*-pentyl)-benzoesäuremethylester (21p).

Die Ausgangsmaterialien **20d** (219 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21p** als hellgelbes Öl (210 mg, 75%); $R_f = 0.59$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 11.41$ (s,

7. Experimenteller Teil

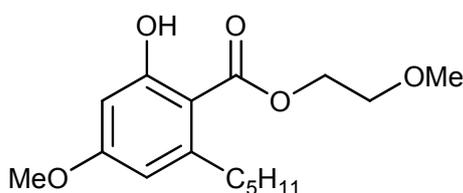
1H, OH), 6.30 (s, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, ³J = 7.9 Hz, 2H, ArCH₂), 1.56 - 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.36 - 1.31 (m, 4H, 2xCH₂), 0.91 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C=O), 156.9, 156.2 (C-O), 142.5, 134.7 (C), 106.1 (CH), 60.6, 55.8, 52.0 (OCH₃), 37.0, 32.1, 31.8, 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2931 (m), 2870 (m), 2857 (m), 1651 (s), 1608 (s), 1571 (s), 1445 (m), 1435 (m), 1406 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (M⁺, 31), 251 (23), 250 (100), 207 (24), 193 (13), 179 (20), 166 (55). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₂O₅ (M⁺) 282.14618, gefunden 282.146541.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-pentyl)-benzoesäure-(*n*-propyl)-ester (**21q**).



Die Ausgangsmaterialien **20d** (219 mg, 1.0 mmol), **3x** (578 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21q** als hellgelbes Öl (168 mg, 60%); *R_f* = 0.73 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.85 (s, 1H, OH), 6.33 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.30 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (t, ³J = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂), 1.87 - 1.75 (m, 2H, CH₂), 1.60 - 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.38 - 1.30 (m, 4H, CH₂), 1.04 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.90 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C=O), 165.6, 163.8 (C-O), 148.0 (C), 110.5 (CH), 104.8 (C), 98.7 (CH), 67.1 (OCH₂), 55.2 (OCH₃), 36.9, 32.0, 31.6, 22.6, 21.9 (CH₂), 14.0, 10.7 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (s), 2831 (m), 2872 (m), 2858 (m), 1645 (s), 1611 (s), 1575 (s), 1463 (m), 1441 (m), 1394 (m), 1319 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 (M⁺, 48), 224 (63), 221 (22), 220 (79), 192 (13), 191 (15), 178 (11), 177 (20), 164 (100). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₄O₄ (280.36): C, 68.54; H, 8.63; gefunden: C, 68.78; H, 8.63.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-pentyl)-benzoesäure-(2-methoxyethyl)-ester (**21r**).

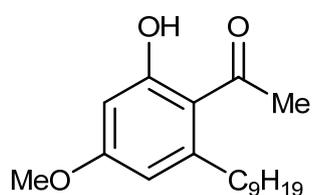


Die Ausgangsmaterialien **20d** (219 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21r** als hellgelben Feststoff (197 mg, 67%); mp = 45 - 46°C; *R_f* = 0.77 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.61 (s, 1H, OH), 6.33 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.47 (t, ³J = 4.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.37 - 3.68 (m, 2H, OCH₂), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (t, ³J = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂), 1.60 - 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.37 - 1.31 (m, 4H, CH₂), 0.90 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C

7. Experimenteller Teil

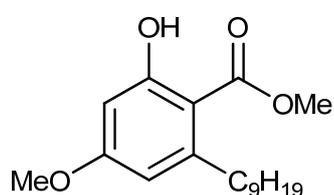
NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 165.4, 163.9 (C-O), 148.2 (C), 110.6 (CH), 104.7 (C), 98.7 (CH), 70.1, 63.9 (OCH₂), 58.8, 55.2 (OCH₃), 36.8, 32.0, 31.6, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2926 (m), 2871 (m), 2857 (m), 1641 (s), 1615 (s), 1568 (s), 1452 (m), 1438 (m), 1377 (m), 1367 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (M⁺, 44), 240 (35), 221 (28), 220 (85), 192 (30), 191 (16), 178 (16), 177 (44), 164 (100). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₄O₅ (296.36): C, 64.84; H, 8.16; gefunden: C, 64.84; H, 8.43.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-nonyl)-acetophenon (21s).



Die Ausgangsmaterialien **20e** (275 mg, 1.0 mmol), **3a** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21s** als farbloses Öl (159 mg, 54%); R_f = 0.62 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 13.15 (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, 2xCH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, ³ J = 7.7 Hz, 2H, ArCH₂), 2.64 (s, 3H, COCH₃), 1.56 - 1.26 (m, 14H, 7xCH₂), 0.88 (t, ³ J = 6.9 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 204.0 (C=O), 166.4, 164.3 (C-O), 146.9, 114.9 (C), 110.7, 98.8 (CH), 55.3 (OCH₃), 36.4, 32.3, 32.1 (CH₂), 31.8 (COCH₃), 29.7, 29.5, 29.4, 29.2, 22.6, (CH₂), 14.1 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2923 (s), 2852 (m), 1607 (s), 1463 (m), 1441 (m), 1424 (m), 1358 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292 (M⁺, 40), 278 (20), 277 (100), 274 (10), 207 (10), 193 (35), 190 (36), 180 (48), 176 (88). Elementaranalyse berechnet für C₁₈H₂₈O₃ (292.41): C, 73.93; H, 9.65; gefunden: C, 74.19; H, 9.57.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-nonyl)-benzoesäuremethylester (21t).

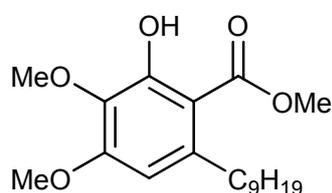


Die Ausgangsmaterialien **20e** (275 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21t** als farblosen Feststoff (279 mg, 77%); mp = 40 - 41°C; R_f = 0.91 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.73 (s, 1H, OH), 6.33 (d, ⁴ J = 2.5 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴ J = 2.5 Hz, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, ³ J = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 1.52 - 1.27 (m, 14H, 7xCH₂), 0.88 (t, ³ J = 6.9 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C=O), 165.5, 163.9 (C-O), 148.1 (C), 110.6 (CH), 104.6 (C), 98.7 (CH), 55.2, 51.8 (OCH₃), 36.9, 31.9, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 22.7, (CH₂), 14.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 2919 (m), 2848 (m), 1746 (w), 1722 (w), 1640 (s), 1613 (s), 1574 (s), 1462 (s), 1435 (s), 1382 (m), 1326 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (M⁺, 25), 206 (9), 197

7. Experimenteller Teil

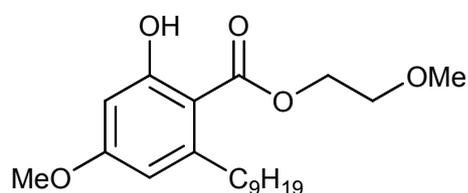
(11), 196 (100), 192 (16), 191 (18), 178 (16), 177 (35). Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{28}O_4$ (308.41): C, 70.10; H, 9.15; gefunden: C, 69.99; H, 9.42.

3,4-Dimethoxy-2-hydroxy-6-(*n*-nonyl)-benzoesäuremethylester (21u).

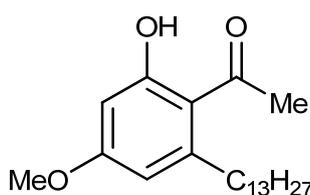


Die Ausgangsmaterialien **20e** (275 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21u** als farbloses Öl (233 mg, 69%); $R_f = 0.64$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 11.41$ (s, 1H, OH), 6.30 (s, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, $ArCH_2$), 1.51 - 1.27 (m, 14H, $7 \times CH_2$), 0.88 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.8$ (C=O), 156.9, 156.2 (C-O), 142.4, 134.7, 106.1 (C), 106.1 (CH), 60.5, 55.8, 52.0 (OCH_3), 37.0, 32.1, 31.9, 29.9, 29.6, 29.5, 29.3, 22.6, (CH_2), 14.1 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2923$ (s), 2852 (m), 1651 (s), 1608 (m), 1571 (s), 1446 (m), 1435 (m), 1406 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (M^+ , 420), 307 (26), 306 (100), 179 (11), 166 (37). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{30}O_5$ (338.44): C, 67.43; H, 8.93; gefunden: C, 67.47; H, 8.96.

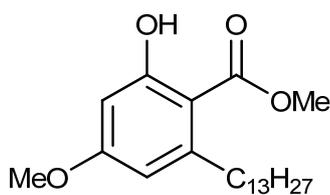
2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-nonyl)-benzoesäure-(2-methoxyethyl)-ester (21v).



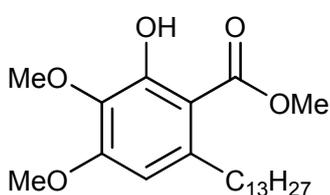
Die Ausgangsmaterialien **20e** (275 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21v** als farblosen Feststoff (250 mg, 71%); $mp = 45 - 46$ °C; $R_f = 0.67$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 11.61$ (s, 1H, OH), 6.33 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.29 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 4.47 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.88 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, $ArCH_2$), 1.39 - 1.27 (m, 14H, CH_2CH_3), 0.88 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.3$ (C=O), 165.4, 163.9 (C-O), 148.3 (C), 110.6 (CH), 104.7 (C), 98.7 (CH), 70.1, 63.9 (OCH_2), 58.8, 55.2 (OCH_3), 36.9, 32.0, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2954$ (m), 2921 (s), 2882 (m), 2848 (m), 1634 (s), 1609 (s), 1579 (s), 1461 (m), 1435 (m), 1385 (m), 1366 (s). MS (ESI): berechnet für $C_{20}H_{33}O_5$ ($[M+H]^+$) 353.23225, gefunden 353.23269. Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{32}O_5$ (352.47): C, 68.15; H, 9.15; gefunden: C, 67.98; H, 9.42.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-tridecyl)-acetophenon (21w).

Die Ausgangsmaterialien **20f** (331 mg, 1.0 mmol), **3a** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21w** als farbloses Öl (201 mg, 58%); $R_f = 0.62$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 13.15$ (s, 1H, OH), 6.30 (s, 2H, 2xCH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.64 (s, 3H, COCH_3), 1.39 - 1.25 (m, 22H, 11x CH_2), 0.88 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0$ (C=O), 166.4, 164.3 (C-O), 146.9, 114.9 (C), 110.7, 98.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 36.4, 32.3, 32.1 (CH_2), 31.9 (COCH_3), 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 22.7, (CH₂), 14.1 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2916$ (s), 2846 (m), 1605 (s), 1579 (s), 1464 (m), 1445 (m), 1426 (m), 1386 (s), 1359 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (M^+ , 34), 334 (19), 333 (100), 305 (7), 193 (25), 190 (34), 189 (36), 180 (65), 176 (80). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (348.52): C, 75.82; H, 10.41; gefunden: C, 75.94; H, 10.40.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(*n*-tridecyl)-benzoesäuremethylester (21x).

Die Ausgangsmaterialien **20f** (331 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21x** als farblosen Feststoff (279 mg, 77%); mp = 54 - 55°C; $R_f = 0.91$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.73$ (s, 1H, OH), 6.33 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 6.29 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.52 - 1.26 (m, 22H, 11x CH_2), 0.88 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C=O), 165.5, 163.9 (C-O), 148.0 (C), 110.6 (CH), 104.5 (C), 98.7 (CH), 55.2, 51.8 (OCH_3), 36.9, 31.9, 31.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 22.7, (CH_2), 14.1 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2916 (m), 2847 (m), 1746 (w), 1711 (w), 1640 (s), 1613 (s), 1574 (s), 1464 (s), 1435 (s), 1383 (m), 1327 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 (M^+ , 14), 196 (100), 177 (18), 164 (19), 138 (8). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (M^+) 364.26081, gefunden 364.260403.

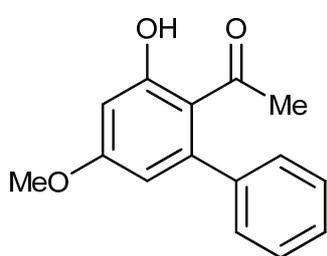
3,4-Dimethoxy-2-hydroxy-6-(*n*-tridecyl)-benzoesäuremethylester (21y).

Die Ausgangsmaterialien **20f** (331 mg, 1.0 mmol), **3c** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21y** als farbloses Öl (313 mg, 79%); $R_f = 0.54$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.41$ (s,

7. Experimenteller Teil

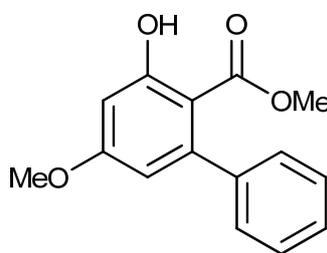
¹H, OH), 6.30 (s, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 1.31 - 1.26 (m, 22H, 11xCH₂), 0.88 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C=O), 156.9, 156.2 (C-O), 142.5, 134.7, 106.1 (C), 106.1 (CH), 60.6, 55.8, 52.0 (OCH₃), 37.0, 32.2, 31.9, 29.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 22.7, (CH₂), 14.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2922 (s), 2851 (s), 1725 (w), 1653 (s), 1609 (m), 1572 (s), 1513 (w), 1446 (s), 1435 (s), 1407 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 394 (M⁺, 27), 363 (41), 362 (100), 333 (4), 207 (7), 166 (16). Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₃₈O₅ (394.54): C, 70.02; H, 9.71; gefunden: C, 70.13; H, 9.70.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-acetophenon (**21z**).



Die Ausgangsmaterialien **20g** (225 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21z** als farblosen Feststoff (140 mg, 58 %); mp = 96 - 97°C; *R_f* = 0.76 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 12.74 (s, 1H, OH), 7.37 - 7.19 (m, 5H, Phenyl), 6.38 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.71 (s, 3H, COCH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 204.1 (C=O), 164.2, 162.7 (C-O), 146.0, 141.2 (C), 127.8, 127.6, 127.2 (CH), 113.8 (C), 110.0, 99.0 (CH), 54.5 (OCH₃), 30.4 (COCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2961 (m), 2927 (m), 2855 (w), 1731 (w), 1594 (s), 1495 (m), 1468 (m), 1422 (m), 1378 (m), 1358 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 242 (M⁺, 67), 241 (83), 227 (100), 212 (6), 195 (6), 184 (10), 139 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₄O₃ (M⁺) 242.09240, gefunden 242.092875.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-benzoesäuremethylester (**21aa**).

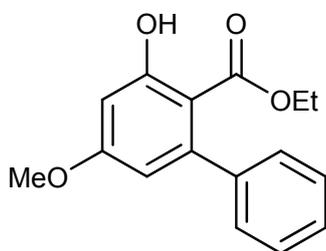


Die Ausgangsmaterialien **20g** (225 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21aa** als farblosen Feststoff (81 mg, 31 %); mp = 110 - 111°C; *R_f* = 0.83 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.27 (s, 1H, OH), 7.37 - 7.19 (m, 5H, Phenyl), 6.49 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.35 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 164.2, 163.5 (C-O), 146.7, 142.8 (C), 127.9, 127.4, 126.8, 110.9 (CH), 104.9 (C), 100.0 (CH), 55.5, 51.4 (OCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2978 (m), 2951 (m), 2925 (w), 2851 (m), 1645 (s), 1610 (s), 1599 (m), 1570 (m), 1498 (w), 1437 (m), 1437 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (M⁺, 43), 227 (21), 226

7. Experimenteller Teil

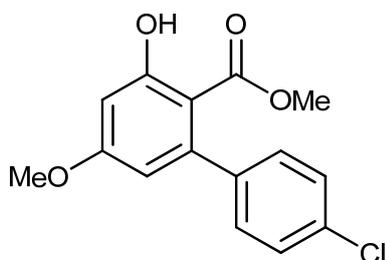
(100), 198 (32), 183 (12), 169 (9), 155 (17). Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₁₄O₄ (258.27): C, 69.67; H, 5.46; gefunden: C, 69.97; H, 5.66.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-benzoesäureethylester (**21ab**).

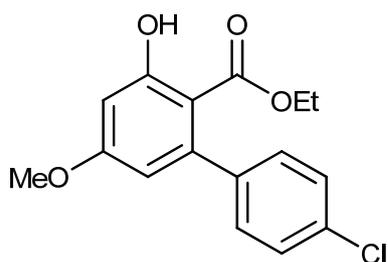


Die Ausgangsmaterialien **20g** (225 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21ab** als farblosen Feststoff (126 mg, 47%); mp = 83 - 84°C; *R_f* = 0.83 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.41 (s, 1H, OH), 7.35 - 7.19 (m, 5H, Phenyl), 6.49 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.34 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 3.94 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 0.73 (t, ³*J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (C=O), 164.3, 163.4 (C-O), 146.8, 143.1 (C), 128.0, 127.4, 126.7, 110.7 (CH), 105.0 (C), 100.0 (CH), 60.6 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 12.9 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2983 (m), 2901 (m), 2855 (w), 1644 (s), 1608 (s), 1582 (m), 1569 (m), 1497 (w), 1442 (m), 1362 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 272 (M⁺, 34), 227 (20), 226 (100), 198 (27), 183 (10), 169 (6), 155 (14). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₁₆O₄ (258.27): C, 70.57; H, 5.92; gefunden: C, 70.53; H, 6.05.

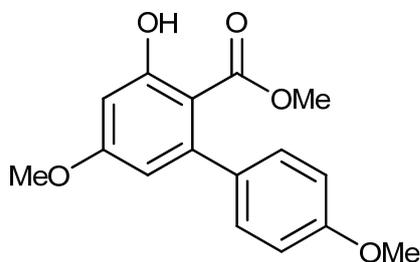
6-(4-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (**21ac**).



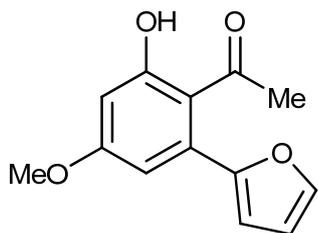
Die Ausgangsmaterialien **20h** (259 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **21ac** als farblosen Feststoff (100 mg, 34%); mp = 81 - 82°C; *R_f* = 0.70 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.34 (s, 1H, OH), 7.32 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH), 7.14 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, 2xCH), 6.49 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.30 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C=O), 164.5, 163.6 (C-O), 145.3, 141.3, 132.8 (C), 129.3, 127.6, 111.1 (CH), 104.6 (C), 100.2 (CH), 55.5, 51.5 (OCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2978 (m), 2956 (m), 2943 (w), 2847 (m), 1657 (s), 1607 (s), 1582 (m), 1567 (m), 1494 (w), 1434 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 294 (M⁺ ³⁷Cl, 13), 292 (M⁺ ³⁵Cl, 36), 263 (7), 262 (35), 261 (19), 260 (100), 232 (16). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₃ClO₃ (M⁺, ³⁵Cl) 292.04969, gefunden 292.049738.

6-(4-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesäureethylester (21ad).

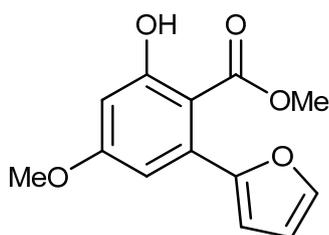
Die Ausgangsmaterialien **20h** (259 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21ad** als farblosen Feststoff (118 mg, 39%); mp = 142 - 143°C; R_f = 0.74 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 11.47 (s, 1H, OH), 7.32 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, 2xCH), 7.14 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, 2xCH), 6.49 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, CH), 3.98 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 0.80 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (C=O), 164.6, 163.5 (C-O), 145.3, 141.6, 132.8 (C), 129.4, 127.6, 110.8 (CH), 104.8 (C), 100.2 (CH), 60.8 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 13.1 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2983 (m), 2938 (m), 2899 (w), 2849 (m), 1644 (s), 1614 (s), 1568 (m), 1556 (w), 1486 (s), 1469 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (M^+ ^{37}Cl , 10), 306 (M^+ ^{35}Cl , 33), 262 (36), 261 (19), 260 (100), 232 (18), 197 (10). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ (306.74): C, 62.65; H, 4.93; gefunden: C, 62.71; H, 5.05.

2-Hydroxy-4-methoxy-6-(4-methoxy-phenyl)-benzoesäuremethylester (21ae).

Die Ausgangsmaterialien **20i** (255 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21ae** als farblosen Feststoff (146 mg, 51%); mp = 106 - 108°C; R_f = 0.70 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 11.23 (s, 1H, OH), 7.15 (d, 3J = 8.9 Hz, 2H, 2xCH), 6.89 (d, 3J = 8.9 Hz, 2H, 2xCH), 6.47 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.34 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 171.5 (C=O), 164.2, 163.5, 158.7 (C-O), 146.3, 135.2 (C), 129.1, 112.9, 111.0 (CH), 105.0 (C), 99.8 (CH), 55.4, 55.3, 51.5 (OCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2986 (m), 2952 (m), 2931 (w), 2901 (m), 2867 (m), 1651 (s), 1607 (s), 1586 (s), 1511 (s), 1450 (m), 1434 (s), 1422 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (M^+ , 42), 257 (19), 256 (100), 228 (16), 213 (13), 185 (16). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+) 288.09923, gefunden 288.099077.

6-(2-Furyl)-2-hydroxy-4-methoxy-acetophenon (21af).

Die Ausgangsmaterialien **20k** (215 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21af** als hellgelbes Öl (107 mg, 46%); $R_f = 0.84$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 12.55$ (s, 1H, OH), 7.55 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, CH-Furyl), 6.55 - 6.52 (m, 3H, 3xCH), 6.47 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 1.94 (s, 3H, COCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.5$ (C=O), 164.7, 163.9, 153.1 (C-O), 143.0 (OCH), 134.6 (C), 112.1, 110.3, 108.8 (CH), 101.8 (C), 101.1 (CH), 55.6 (OCH_3), 28.2 (COCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3118$ (w), 3011 (m), 2979 (m), 2926 (m), 2850 (m), 1604 (s), 1574 (s), 1503 (s), 1469 (s), 1429 (m), 1385 (m), 1361 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (M^+ , 100), 217 (45), 191 (12), 190 (87), 189 (24), 178 (41), 161 (38), 147 (11). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M^+) 232.07301, gefunden 232.072815.

6-(2-Furyl)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (21ag).

Die Ausgangsmaterialien **20k** (215 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **21ag** als hellgelbes Öl (135 mg, 55%); $R_f = 0.86$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 10.98$ (s, 1H, OH), 7.45 (d, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, CH-Furyl), 6.53 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.50 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.45 (dd, $^3J = 1.9$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, CH-Furyl), 6.38 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, CH-Furyl), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (C=O), 163.8, 163.7, 153.8 (C-O), 142.1 (OCH), 134.3 (C), 111.0, 110.5, 107.4 (CH), 104.7 (C), 101.1 (CH), 55.5, 55.3 (OCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3117$ (m), 3004 (m), 2950 (m), 2845 (m), 1655 (s), 1610 (s), 1567 (s), 1430 (s), 1379 (m), 1331 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (M^+ , 49), 217 (18), 216 (100), 188 (36), 173 (3), 145 (32). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (M^+) 248.06792, gefunden 248.067867.

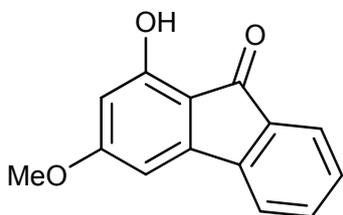
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Fluorenone (AAV 8):

Der 6-Aryl-salicylsäureester (1.0 eq.) wird mit konz. H_2SO_4 (12 mL/mmol) umgesetzt und 1 h gerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im

7. Experimenteller Teil

Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

1-Hydroxy-3-methoxy-fluoren-9-on (**22**).

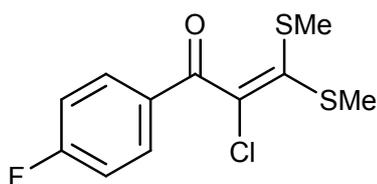


Der Ausgangsstoff **21ab** (380 mg, 1.4 mmol) gelöst in konzentrierter Schwefelsäure (17 mL) ergab **22** als farblosen Feststoff (116 mg, 52%); mp = 113 - 114°C; R_f = 0.51 (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 8.48 (br s, 1H, OH), 7.61 (d, 3J = 7.4 Hz, 2H, 2xCH), 7.48 - 7.45 (m, 1H, CH), 7.35 - 7.27 (m, 1H, CH), 6.63 (d, 4J = 1.9 Hz, 1H, CH), 6.16 (d, 4J = 1.9 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 194.5 (C=O), 168.0, 159.4 (C-O), 145.4, 143.0, 135.7 (C), 134.0, 129.3, 123.5, 120.9 (CH), 111.5 (C), 102.6, 99.9 (CH), 56.0 (OCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3340 (br, m), 2980 (m), 2951 (m), 2851 (w), 1678 (s), 1632 (s), 1601 (s), 1487 (m), 1455 (m), 1445 (m), 1434 (m), 1309 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (M^+ , 100), 197 (28), 183 (19), 168 (16), 139 (11), 127 (16). HRMS (ES, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (M^+) 226.06245, gefunden 226.062519.

7.2.3 Synthese von 3- und 5-(Methylthio)phenolen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetale (AAV 9):

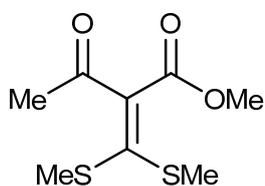
Zu einer Lösung von Kalium-tert-butanolat (2.0 eq.) in trockenem THF (1.0 mL/mmol) tropft man das Keton (1.0 eq.) hinzu und rührt für 15 min nach. Anschließend werden zunächst Schwefelkohlenstoff (1.0 eq.) und dann Iodmethan (2.0 eq.) hinzugegeben und bei 20 °C für 14 h weitergerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

3,3-Bis(methylthio)-2-chlor-1-(2-fluorphenyl)-prop-2-en-1-on (24n).

Die Ausgangsmaterialien ω -Chlor-4-fluoracetophenon (1.726 g, 10.0 mmol), Kalium-*tert*-butanolat (2.245 g, 20.0 mmol), Schwefelkohlenstoff (0.61 mL, 10.0 mmol) und Iodmethan (1.25 mL, 20.0 mmol) gelöst in THF (30 mL) ergaben **24n** als braunes Öl (1.224 mg, 45%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.96 - 7.90 (m, 2H, 2xCH), 7.20 - 7.13 (m, 2H, 2xCH), 2.48 (s, 3H, SCH₃), 2.17 (s, 3H, SCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 187.5 (C=O), 166.2 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 256 Hz, C-4'), 137.3 (C), 132.3 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 10 Hz, C-2'), 131.3 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 3 Hz, C-1'), 126.7 (C), 116.0 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 256 Hz, C-4'), 18.6, 15.8 (SCH₃). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): δ = -103.4 (ArF).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Carbonsäureester-3-oxo-bis(methylthio)-ketenacetale (AAV 10):

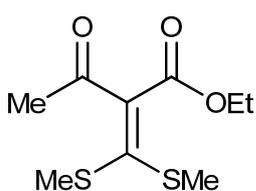
Zu einer Suspension von NaH (60%-ig in Paraffin, 2.0 eq.) in trockenem THF (1.0 mL/mmol) tropft man den β -Ketoester (1.0 eq.) hinzu und rührt für 15 min nach. Anschließend werden zunächst Schwefelkohlenstoff (1.0 eq.) und dann Iodmethan (2.0 eq.) hinzugegeben und bei 20 °C für 14 h weitergerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

2-Acetyl-3,3-bis-methylthio-acrylsäuremethylester (24r).

Die Ausgangsmaterialien Methylacetoacetat (581 mg, 5.0 mmol), Natriumhydrid (60%ig, 400 mg, 10.0 mmol), Schwefelkohlenstoff (0.31 mL, 5.0 mmol) und Iodmethan (0.63 mL, 10.0 mmol) gelöst in THF (15 mL) ergaben **24r** als gelbes Öl (661 mg, 60%); R_f = 0.82 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.79 (s, 1H, OCH₃), 2.41 (s, 2H, SCH₃), 2.32 (s, 1H, COCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 195.4 (C=O), 165.4 (O-C=O), 157.6 (S-C-S), 134.7 (C), 52.3 (OCH₃), 30.0 (COCH₃), 18.5 (SCH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2991 (w), 2922 (w), 1694 (s), 1523 (m), 1418 (m), 1356 (m), 1248 (s), 1205 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (M^+ , 18), 205 (100), 189 (8), 173 (16), 163 (12), 131 (32). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2$ (220.31): C, 43.61; H, 5.49. Gefunden: C, 43.73; H, 5.35.

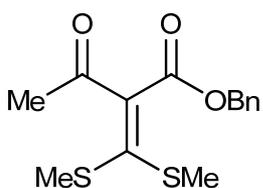
7. Experimenteller Teil

2-Acetyl-3,3-bis-methylthio-acrylsäureethylester (24s).



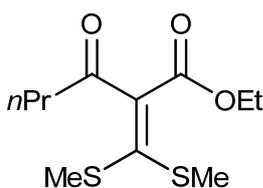
Die Ausgangsmaterialien Ethylacetoacetat (651 mg, 5.0 mmol), Natriumhydrid (60%ig, 400 mg, 10.0 mmol), Schwefelkohlenstoff (0.31 mL, 5.0 mmol) und Iodmethan (0.63 mL, 10.0 mmol) gelöst in THF (15 mL) ergaben **24s** als gelbes Öl (664 mg, 60%); $R_f = 0.82$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4.28$ (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.43 (s, 6H, SCH_3), 2.34 (s, 3H, COCH_3), 1.32 (t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 195.4$ (C=O), 165.1 (O-C=O), 157.2 (S-C-S), 135.2 (C), 61.5 (CH_2), 30.0 (COCH_3), 18.5 (SCH_3), 14.0 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2981$ (w), 2925 (w), 1698 (s), 1663 (m), 1524 (m), 1488 (m), 1419 (m), 1390 (w), 1354 (m), 1248 (s), 1199 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (M^+ , 19), 219 (100), 191 (13), 189 (14), 173 (26), 147 (23). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$ (234.34): C, 46.13; H, 6.02. Gefunden: C, 45.93; H, 6.09.

2-Acetyl-3,3-bis-methylthio-acrylsäurebenzylester (24t).



Die Ausgangsmaterialien Benzylacetoacetat (1.923 g, 10.0 mmol), Natriumhydrid (60%ig, 800 mg, 20.0 mmol), Schwefelkohlenstoff (0.62 mL, 10.0 mmol) und Iodmethan (1.25 mL, 20.0 mmol) gelöst in THF (30 mL) ergaben **24t** als gelbes Öl (1.812 g, 62%); $R_f = 0.71$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.40 - 7.31$ (m, 5H, Ph), 5.26 (s, 2H, OCH_2), 2.41 (s, 6H, $2 \times \text{SCH}_3$), 2.29 (s, 3H, COCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 195.2$ (C=O), 164.9 (O-C=O), 158.0 (S-C-S), 135.2, 134.7 (C), 128.6, 128.5, 128.4 (CH), 67.2 (OCH_2), 30.0 (COCH_3), 18.6 (SCH_3). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (M^+ , 20), 281 (100), 239 (9), 207 (8), 189 (12), 173 (24). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ (M^+) 296.05354, gefunden 296.053989.

2-(*n*-Butyryl)-3,3-bis-methylthio-acrylsäureethylester (24u).



Die Ausgangsmaterialien Ethyl-(*n*-butyryl)-acetat (1.582 g, 10.0 mmol), Natriumhydrid (60%ig, 800 mg, 20.0 mmol), Schwefelkohlenstoff (0.62 mL, 10.0 mmol) und Iodmethan (1.25 mL, 20.0 mmol) gelöst in THF (30 mL) ergaben **24u** als gelbes Öl (1.371 g, 53%); $R_f = 0.82$ (Heptan/EtOAc = 1:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4.26$ (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.58 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, COCH_2), 2.42 (s, 6H, $2 \times \text{SCH}_3$), 1.73 - 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (t, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 0.94 (t, $^3J = 7.4$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$

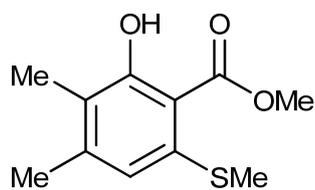
7. Experimenteller Teil

(CDCl₃, 75 MHz): δ = 198.5 (C=O), 164.7 (O-C=O), 156.0 (S-C-S), 135.7 (C), 61.4 (OCH₂), 44.3 (COCH₂), 18.5 (CH₃), 17.2 (CH₂CH₂CH₃), 14.0, 13.6 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2962 (m), 2928 (m), 2874 (w), 1698 (s), 1666 (m), 1524 (m), 1489 (m), 1463 (m), 1419 (w), 1364 (m), 1235 (s), 1173 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M⁺, 14), 247 (59), 219 (100), 201 (12), 173 (15), 147 (28). Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₈O₃S₂ (262.39): C, 50.35; H, 6.91. Gefunden: C, 50.32; H, 7.16.

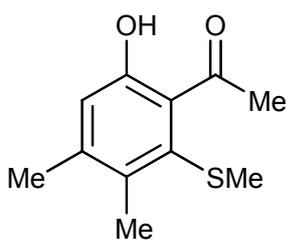
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 6-Methylthio-salicylsäureester (AAV 11):

Zu einer Lösung des 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetals **24a-u** (1.0 eq.) und 1,3-Bis-trimethylsilanyloxy-buta-1,3-diens **3a-l** (2.0 eq.) in Dichlormethan (2.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titan-tetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

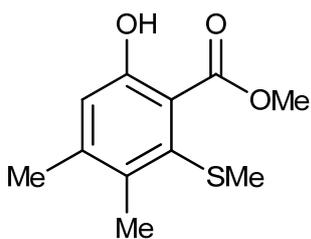
3,4-Dimethyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoesäuremethylester (**26a**).



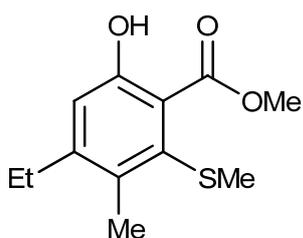
Die Ausgangsmaterialien **24a** (162 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26a** als farblosen Feststoff (147 mg, 65%); mp = 101 - 102 °C; R_f = 0.49 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.73 (s, 1H, OH), 6.47 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, SCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 171.4 (C=O), 161.5 (C-O), 143.6, 139.4, 120.6 (C), 116.6 (CH), 107.5 (C), 51.8 (OCH₃), 20.8, 16.3, 11.2 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3008 (w), 2951 (m), 2852 (w), 1649 (s), 1598 (s), 1559 (m), 1436 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (M⁺, 73), 195 (19), 194 (100), 166 (38), 151 (34), 121 (39). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₄O₃S (M⁺) 226.06582, gefunden 226.065942.

6-Hydroxy-3,4-dimethyl-2-methylthio-acetophenon (26b).

Die Ausgangsmaterialien **24b** (176 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26b** als farblosen Feststoff (148 mg, 70%); mp = 96 - 98 °C; R_f = 0.42 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 10.13 (s, 1H, OH), 6.78 (s, 1H, CH), 2.84 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 6H, 2x CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 206.7 (C=O), 156.8 (C-O), 143.8, 135.7, 133.2, 125.2 (C), 119.3 (CH), 32.5 (COCH_3), 21.7, 20.6, 16.6 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3220 (br, m), 2978 (m), 2950 (w), 2922 (w), 1670 (s), 1591 (s), 1454 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 210 (M^+ , 30), 195 (100), 192 (43), 180 (18), 177 (16), 161 (15). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (210.29): C, 62.83; H, 6.71. Gefunden: C, 62.70; H, 6.97.

6-Hydroxy-3,4-dimethyl-2-methylthio-benzoesäuremethylester (26c).

Die Ausgangsmaterialien **24b** (176 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26c** als farblosen Feststoff (185 mg, 82%); mp = 88 - 90 °C; R_f = 0.36 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 9.06 (s, 1H, OH), 6.78 (s, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (C=O), 156.7 (C-O), 143.4, 136.1, 133.3 (C), 118.6 (CH), 116.9 (C), 52.3 (OCH_3), 21.6, 20.0, 17.0 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3336 (br, m), 2978 (m), 2952 (w), 2917 (w), 1699 (s), 1580 (s), 1430 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (M^+ , 45), 195 (21), 194 (100), 179 (15), 166 (35), 151 (58). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (226.29): C, 58.38; H, 6.24. Gefunden: C, 58.49; H, 6.52.

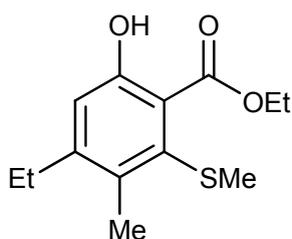
4-Ethyl-2-hydroxy-5-methyl-6-methylthio-benzoesäuremethylester (26d).

Die Ausgangsmaterialien **24c** (191 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26d** als farblosen Feststoff (216 mg, 90%); mp = 86 - 89 °C; R_f = 0.48 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 9.04 (s, 1H, OH), 6.80 (s, 1H, ArH), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (q, 3J = 7.4 Hz, 2H, ArCH_2), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, 3J = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (C=O), 157.0 (C-O),

7. Experimenteller Teil

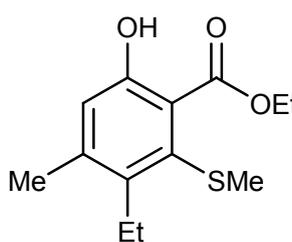
149.0, 136.4, 132.6, 116.9 (C), 116.8 (CH), 52.3 (OCH₃), 27.6 (ArCH₂), 20.0, 16.3, 13.8 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3305 (br, m), 2962 (m), 2924 (w), 2871 (w), 1704 (s), 1587 (s), 1403 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (M⁺, 48), 209 (20), 208 (100), 193 (10), 180 (28), 165 (43). Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₆O₃S (240.32): C, 59.97; H, 6.71. Gefunden: C, 59.63; H, 6.91.

4-Ethyl-6-hydroxy-3-methyl-2-methylthio-benzoesäureethylester (26e).



Die Ausgangsmaterialien **24c** (191 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26e** als farblosen Feststoff (227 mg, 89%); mp = 120 - 121 °C; R_f = 0.39 (Heptan/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.08 (s, 1H, OH), 6.80 (s, 1H, CH), 4.45 (q, ³ J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.62 (q, ³ J = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.43 (t, ³ J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.20 (t, ³ J = 7.5 Hz, 3H, ArCH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (C=O), 156.9 (C-O), 148.8, 136.2, 132.7, 117.3 (C), 116.9 (CH), 61.8 (OCH₂), 27.6 (ArCH₂), 20.0, 16.2, 14.0, 13.8 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3299 (br, m), 2963 (m), 2923 (w), 2871 (w), 1699 (s), 1587 (s), 1404 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (M⁺, 39), 209 (21), 208 (100), 193 (8), 180 (27), 165 (32). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₈O₃S (254.10): C, 61.39; H, 7.13. Gefunden: C, 61.35; H, 7.27.

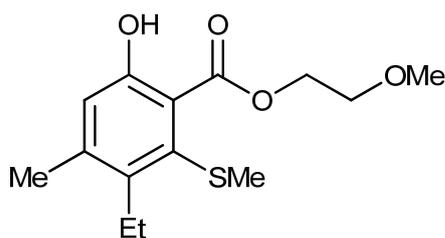
3-Ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-benzoesäureethylester (26f).



Die Ausgangsmaterialien **24d** (191 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26f** als farblosen Feststoff (227 mg, 89%); mp = 106 - 108 °C; R_f = 0.50 (Heptan/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.23 (s, 1H, OH), 6.78 (s, 1H, ArH), 4.46 (q, ³ J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.93 (q, ³ J = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.44 (t, ³ J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.13 (t, ³ J = 7.4 Hz, 3H, ArCH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (C=O), 157.3 (C-O), 142.6, 139.6, 135.6 (C), 119.4 (CH), 117.2 (C), 61.9 (OCH₂), 23.9 (ArCH₂), 21.2, 20.7, 14.7, 14.0 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3323 (br, m), 2963 (m), 2919 (w), 2868 (w), 1698 (s), 1588 (s), 1404 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (M⁺, 48), 209 (22), 208 (100), 193 (96), 180 (10), 165 (21). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₈O₃S (254.10): C, 61.39; H, 7.13. Gefunden: C, 61.36; H, 7.32.

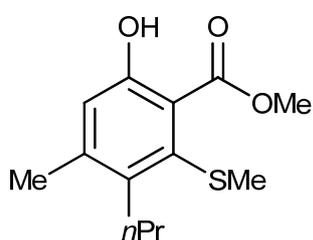
7. Experimenteller Teil

3-Ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-benzoesäure-(2-methoxyethyl)-ester (**26g**).

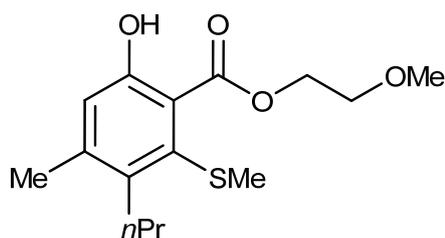


Die Ausgangsmaterialien **24d** (191 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26g** als farblosen Feststoff (215 mg, 76%); mp = 79 - 81 °C; *R_f* = 0.30 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.62 (s, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, CH), 4.55 (t, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (t, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (q, ³*J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.12 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (C=O), 155.8 (C-O), 142.1, 139.5, 134.9 (C), 119.7 (CH), 119.0 (C), 69.8, 63.9 (OCH₂), 58.8 (OCH₃), 23.8 (ArCH₂), 21.2, 20.6, 14.7 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3202 (br, m), 2967 (m), 2929 (m), 2873 (w), 1725 (s), 1587 (s), 1404 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (M⁺, 37), 209 (25), 208 (100), 193 (69), 180 (7), 165 (15). Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₂₀O₄S (284.37): C, 59.13; H, 7.09. Gefunden: C, 59.13; H, 7.26.

6-Hydroxy-4-methyl-2-methylthio-3-(*n*-propyl)-benzoesäuremethylester (**26h**).

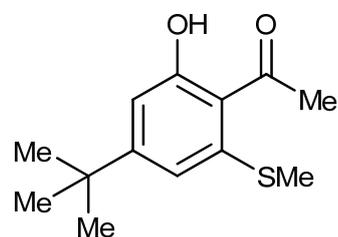


Die Ausgangsmaterialien **24e** (205 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26h** als farblosen Feststoff (201 mg, 79%); mp = 102 - 104 °C; *R_f* = 0.40 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.21 (s, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, ³*J* = 8.1 Hz, 2H, ArCH₂), 2.31 (s, 6H, 2xCH₃), 1.57 - 1.41 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C=O), 157.4 (C-O), 142.9, 138.0, 136.2 (C), 119.1 (CH), 116.4 (C), 52.4 (OCH₃), 32.9 (CH₂), 23.8 (CH₂), 21.0, 20.9, 14.4 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3279 (br, m), 2952 (m), 2924 (w), 2866 (w), 1702 (s), 1586 (s), 1433 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 254 (M⁺, 38), 223 (11), 222 (50), 207 (8), 194 (13), 193 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₈O₃S (M⁺) 254.09712, gefunden 254.097158.

6-Hydroxy-4-methyl-2-methylthio-3-(*n*-propyl)-benzoesäure-(2-methoxyethyl)ester (26i).

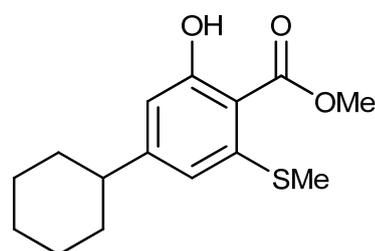
Die Ausgangsmaterialien **24e** (205 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26i** als farblosen Feststoff (237 mg, 80%); mp = 46 - 49 °C; $R_f = 0.34$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃,

250 MHz): $\delta = 8.63$ (s, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, CH), 4.55 (t, ³ $J = 4.7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (t, ³ $J = 4.7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, ³ $J = 8.1$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.55 - 1.41 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, ³ $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.8$ (C=O), 155.8 (C-O), 142.3, 138.2, 135.3 (C), 119.5 (CH), 118.8 (C), 69.8 (OCH₂), 63.9 (OCH₂), 58.8 (OCH₃), 32.9 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.2, 20.8, 14.5 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\nu = 3340$ (br, m), 2951 (m), 2922 (w), 2866 (w), 1699 (s), 1588 (s), 1407 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (M⁺, 32), 223 (18), 222 (70), 194 (13), 193 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₂O₄S (M⁺) 298.12333, gefunden 298.122574.

4-(*t*-Butyl)-2-hydroxy-6-methylthio-acetophenon (26k).

Die Ausgangsmaterialien **24f** (205 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26k** als farblosen Feststoff (119 mg, 50%); mp = 77 - 79 °C; $R_f = 0.64$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 12.73$ (s, 1H, OH), 6.81 - 6.78 (m, 2H, 2xCH), 2.84 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.9$ (C=O), 163.7 (C-O), 158.3, 141.4, 118.1 (C), 115.3, 112.5 (CH), 35.4 (C(CH₃)₃), 33.6 (CH₃), 30.6 (C(CH₃)₃), 17.6 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\nu = 2964$ (m), 2919 (m), 2867 (w), 1582 (s), 1553 (s), 1538 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (M⁺, 25), 224 (14), 223 (100), 220 (17), 208 (12), 205 (13). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₈O₂S (M⁺) 238.10220, gefunden 238.102061.

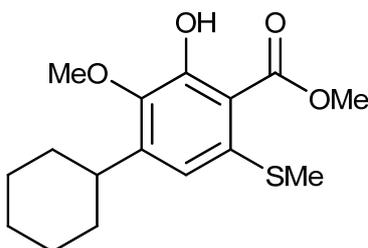
4-Cyclohexyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoesäuremethylester (26l).

Die Ausgangsmaterialien **24g** (230 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.118 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2.0 mL) ergaben **26l** als farblosen Feststoff (40 mg, 14%); mp 52 - 53 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 11.34$ (s, 1H, OH), 6.61 (d, ⁴ $J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.52 (d,

7. Experimenteller Teil

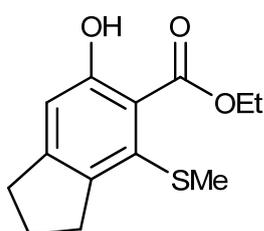
$^4J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.05 - 2.95 (m, 1H, ArCH), 2.43 (s, 3H, SCH_3) 1.87 - 1.25 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 169.8$ (C=O), 162.6 (C-O), 154.0, 142.3 (C), 113.7, 110.7 (CH_{Ar}), 107.0 (C), 50.9 (OCH_3), 44.0 (ArCH), 32.7, 25.6, 25.0 (CH_2), 15.4 (SCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2917$ (s), 1849 (s), 1655 (s), 1605 (s), 1563 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (M^+ , 64), 249 (21), 248 (100), 193 (55), 180 (57). HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_4\text{S}$ (M^+) 303.10254, gefunden 303.10182.

4-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxy-6-methylthio-benzoessäuremethylester (26m).

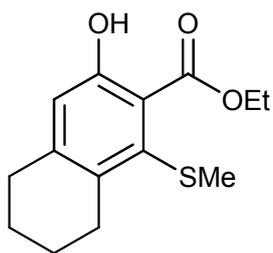


Die Ausgangsmaterialien **24g** (400 mg, 1.6 mmol), **3c** (930 mg, 3.2 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.18 mL, 1.6 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (3.5 mL) ergaben **26m** als hellgelben Feststoff (75 mg, 15%); mp 106 - 107 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.48$ (s, 1H, OH), 6.52 (s, 1H, CH_{Ar}), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.05 - 2.95 (m, 1H, ArCH), 2.43 (s, 3H, SCH_3) 1.86 - 1.28 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 170.0$ (C=O), 155.7 (C-O), 145.6, 141.6, 136.0 (C), 112.2 (CH_{Ar}), 118.1 (C), 59.8, 51.0 (OCH_3), 36.9 (ArCH), 32.4, 25.7, 25.1 (CH_2), 15.5 (SCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3000$ (m), 2923 (s), 2844 (m), 1657 (s), 1599 (m), 1553 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (M^+ , 37), 295 (100), 269 (50), 191 (85), 163 (38). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 310.12333, gefunden 310.122947.

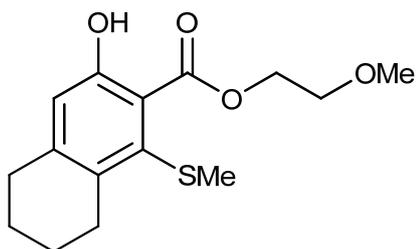
6-Hydroxy-4-methylthio-indan-5-carbonsäureethylester (26n).



Die Ausgangsmaterialien **24h** (189 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26n** als hellgelbes Öl (125 mg, 50%). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 10.16$ (s, 1H, OH), 6.80 (s, 1H, CH), 4.46 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.01 - 2.88 (m, 4H, $2 \times \text{ArCH}_2$), 2.35 (s, 3H, SCH_3), 2.10 - 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.45 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ (C=O), 160.3 (C-O), 150.9, 140.7, 133.8, 114.1 (C), 113.0 (CH), 61.8 (OCH_2), 33.9, 33.1, 24.8 (CH_2), 19.4, 14.0 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\nu = 3292$ (br, m), 2948 (m), 2922 (w), 2861 (w), 1694 (s), 1589 (s), 1424 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (M^+ , 36), 207 (19), 206 (100), 191 (9), 178 (21), 163 (14). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ (252.33): C, 61.88; H, 6.39. Gefunden: C, 61.88; H, 6.40.

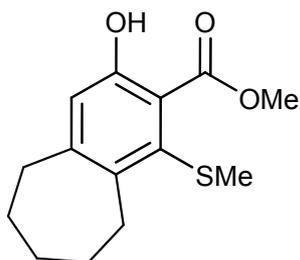
3-Hydroxy-1-methylthio-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-carbonsäureethylester (26o).

Die Ausgangsmaterialien **24i** (203 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26o** als farblosen Feststoff (146 mg, 55%); mp = 130 - 134 °C; *R_f* = 0.54 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.06 (s, 1H, OH), 6.69 (s, 1H, ArH), 4.45 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.92 (t, ³*J* = 6.1 Hz, 2H, ArCH₂), 2.74 (t, ³*J* = 6.1 Hz, 2H, ArCH₂), 2.31 (s, 3H, SCH₃), 1.84 - 1.68 (m, 4H, 2xCH₂), 1.44 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 170.1 (C=O), 156.6 (C-O), 143.9, 136.4, 133.8 (C), 117.4 (CH), 117.3 (C), 61.8 (OCH₂), 30.5, 27.7, 23.4, 22.3 (CH₂), 19.8 (SCH₃), 14.0 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3304 (br, m), 2919 (m), 2875 (m), 2853 (m), 1694 (s), 1586 (s), 1414 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 266 (M⁺, 41), 221 (21), 220 (100), 205 (26), 192 (19), 164 (24). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈O₃S (M⁺) 266.09712, gefunden 266.097639.

3-Hydroxy-1-methylthio-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-carbonsäure-(2-methoxyethyl)-ester (26p).

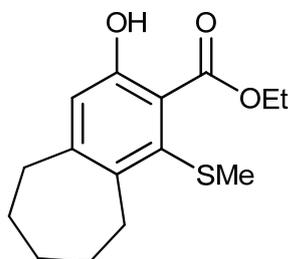
Die Ausgangsmaterialien **24i** (203 mg, 1.0 mmol), **3k** (609 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26p** als farblosen Feststoff (117 mg, 40%); mp = 71 - 73 °C; *R_f* = 0.30 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 8.53 (s, 1H, OH), 6.69 (s, 1H, CH), 4.54 (t, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (t, ³*J* = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (t, ³*J* = 6.1 Hz, 2H, ArCH₂), 2.74 (t, ³*J* = 6.1 Hz, 2H, ArCH₂), 2.33 (s, 3H, SCH₃), 1.84 - 1.70 (m, 4H, 2xCH₂). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C=O), 155.3 (C-O), 143.5, 135.7, 133.8, 118.8 (C), 117.7 (CH), 69.8, 63.9 (OCH₂), 58.8 (OCH₃), 30.4, 27.6, 23.4, 22.4 (CH₂), 19.7 (SCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3339 (br, m), 2930 (m), 2900 (m), 2853 (w), 1693 (s), 1585 (s), 1414 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296 (M⁺, 23), 221 (25), 220 (100), 207 (18), 205 (20), 192 (18). Elementaranalyse berechnet für C₁₅H₂₀O₄S (296.38): C, 60.79; H, 6.80. Gefunden: C, 60.83; H, 7.02.

3-Hydroxy-1-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-2-carbonsäure-methylester (26q).



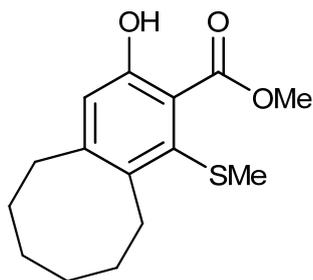
Die Ausgangsmaterialien **24k** (217 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26q** als farblosen Feststoff (165 mg, 62%); mp = 134 - 136 °C; $R_f = 0.40$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 8.88$ (s, 1H, OH), 6.75 (s, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (t, ³J = 5.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.77 (t, ³J = 5.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.28 (s, 3H, SCH₃), 1.85 - 1.76 (m, 2H, CH₂) 1.68 - 1.58 (m, 4H, 2xCH₂). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.6$ (C=O), 156.5 (C-O), 150.2, 140.3, 134.7 (C), 118.3 (CH), 117.4 (C), 52.3 (OCH₃), 37.1, 32.0, 31.2, 28.2, 27.9 (CH₂), 20.9 (SCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\nu = 3358$ (br, m), 2930 (m), 2837 (m), 1690 (s), 1589 (s), 1411 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (M⁺, 46), 235 (20), 234 (100), 219 (18), 206 (10), 205 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈O₃S (M⁺) 266.09712, gefunden 266.097242.

3-Hydroxy-1-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-2-carbonsäure-ethylester (26r).



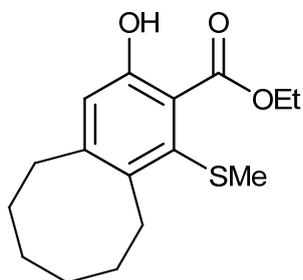
Die Ausgangsmaterialien **24k** (217 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26r** als farblosen Feststoff (149 mg, 69%); mp = 128 - 130 °C; $R_f = 0.52$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 8.93$ (s, 1H, OH), 6.75 (s, 1H, ArH), 4.45 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.21 (t, ³J = 5.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.77 (t, ³J = 5.4 Hz, 2H, ArCH₂), 2.29 (s, 3H, SCH₃), 1.86 - 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.67 - 1.59 (m, 4H, 2xCH₂), 1.43 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.3$ (C=O), 156.5 (C-O), 150.0, 140.4, 134.6 (C_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 61.8 (OCH₂), 37.1, 32.0, 31.2, 28.2, 27.9 (CH₂), 21.0 (SCH₃), 14.1 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\nu = 3353$ (br, m), 2913 (m), 2842 (m), 1696 (s), 1586 (s), 1413 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (M⁺, 41), 235 (21), 234 (100), 219 (16), 206 (10), 205 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₀O₃S (M⁺) 280.11277, gefunden 280.113342.

3-Hydroxy-1-methylthio-5,6,7,8,9,10-hexahydro-benzocycloocten-2-carbonsäure-methylester (26s).

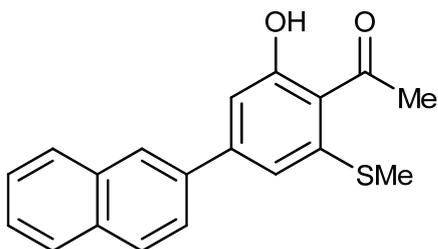


Die Ausgangsmaterialien **24l** (231 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26s** als farblosen Feststoff (262 mg, 66%); mp = 97 - 99 °C; $R_f = 0.44$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 9.16$ (s, 1H, OH), 6.75 (s, 1H, CH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.75 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.32 (s, 3H, SCH₃), 1.74 - 1.63 (m, 4H, 2xCH₂) 1.50 - 1.26 (m, 4H, 2xCH₂). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ (C=O), 157.5 (C-O), 148.8, 137.4, 135.7 (C), 118.2 (CH), 117.0 (C), 52.4 (OCH_3), 34.5, 32.2, 31.0, 28.3, 26.5, 25.7 (CH₂), 21.1 (SCH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\nu = 3290$ (br, m), 2923 (m), 2849 (m), 1703 (s), 1588 (s), 1408 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (M^+ , 50), 249 (20), 248 (100), 233 (11), 206 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 280.11277, gefunden 280.113078.

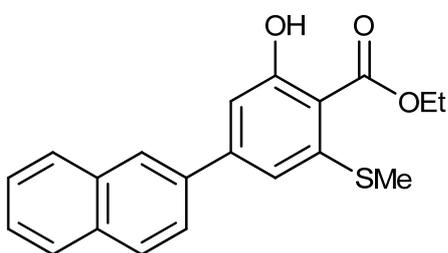
3-Hydroxy-1-methylthio-5,6,7,8,9,10-hexahydro-benzocycloocten-2-carbonsäure-ethylester (26t).



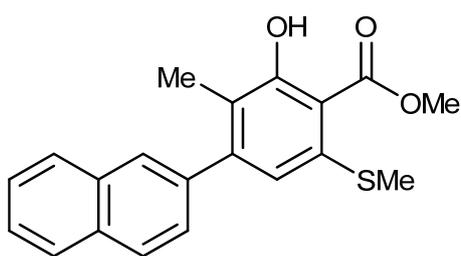
Die Ausgangsmaterialien **24l** (231 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26t** als farblosen Feststoff (170 mg, 58%); mp = 134 - 136 °C; $R_f = 0.50$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 9.21$ (s, 1H, OH), 6.76 (s, 1H, ArH), 4.46 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.09 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.75 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.34 (s, 3H, SCH₃), 1.74 - 1.63 (m, 4H, CH₂, CH₂), 1.45 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.48 - 1.22 (m, 4H, 2xCH₂). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2$ (C=O), 157.5 (C-O), 148.7, 137.6, 135.5 (C), 118.3 (CH), 117.6 (C), 61.9 (OCH_2), 36.4, 32.2, 31.0, 28.3, 26.6, 25.7 (CH₂), 21.3 (SCH₃), 14.0 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\nu = 3281$ (br, m), 2990 (m), 2920 (m), 2850 (m), 1695 (s), 1588 (s), 1408 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (M^+ , 43), 249 (21), 248 (100), 233 (11), 220 (9), 206 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 294.12842, gefunden 294.127982.

2-Hydroxy-6-methylthio-4-(β -naphthyl)-acetophenon (26u).

Die Ausgangsmaterialien **24m** (274 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26u** als gelben Feststoff (134 mg, 44%); mp = 123 - 124 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 12.79 (s, 1H, OH), 8.07 (s, 1H, CH), 7.95 - 7.87 (m, 3H, 3xCH), 7.73 - 7.71 (m, 1H, CH), 7.56 - 7.51 (m, 2H, 2xCH), 7.13 (d, 4J = 1.9 Hz, 1H, CH), 7.10 (d, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH), 2.91 (s, 3H, CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 205.1 (C=O), 164.0 (C-O), 146.9, 142.8, 136.6, 133.4, 133.3 (C), 128.8, 128.4, 127.7, 126.7, 126.6, 126.5, 124.9 (CH), 119.3 (C), 116.4, 113.9 (CH), 33.8 (COCH_3), 17.6 (SCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3055 (m), 2986 (m), 2922 (w), 2851 (w), 1609 (s), 1552 (m), 1504 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (M^+ , 40), 293 (100), 292 (28), 69 (28), 43 (27). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 308.08655, gefunden 308.085815.

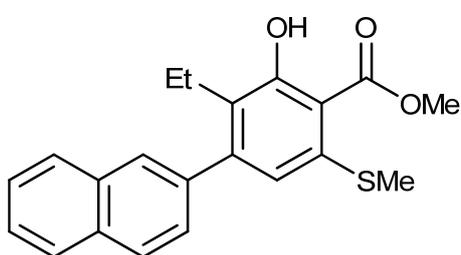
2-Hydroxy-6-methylthio-4-(β -naphthyl)-benzoesäureethylester (26v).

Die Ausgangsmaterialien **24m** (274 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26v** als hellbraunen Feststoff (124 mg, 37%); mp = 121 - 122 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 11.58 (s, 1H, OH), 8.06 (s, 1H, CH), 7.94 - 7.87 (m, 3H, 3xCH), 7.72 (m, 1H, CH), 7.55 - 7.50 (m, 2H, 2xCH), 7.01 (d, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH), 7.00 (d, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH), 4.53 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H, OCH_2), 2.53 (s, 3H, SCH_3), 1.51 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 169.5 (C=O), 162.7 (C-O), 145.6, 143.6, 136.1, 132.4, 132.2 (C), 127.7, 127.4, 126.7, 125.6, 125.4, 124.1, 113.5, 111.4 (CH), 108.2 (C), 61.2 (OCH_2), 15.6, 13.3 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3053 (m), 2985 (m), 2913 (w), 1650 (s), 1593 (m), 1553 (s), 1504 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (M^+ , 50), 293 (21), 292 (100), 264 (23), 221 (9). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 338.09712, gefunden 338.097141.

2-Hydroxy-3-methyl-6-methylthio-4-(β -naphthyl)-benzoesäuremethylester (26w).

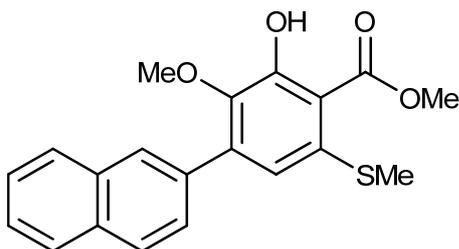
Die Ausgangsmaterialien **24m** (274 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26w** als hellgelben Feststoff (144 mg, 43%); mp = 86 - 87 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.90 (s, 1H, OH), 7.92 - 7.87 (m, 3H, 3xCH), 7.78 (s, 1H, CH), 7.56 - 7.52 (m, 2H, 2xCH), 7.45 (m, 1H, CH), 6.66 (s, 1H, CH), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 171.5 (C=O), 162.2 (C-O), 147.6, 139.8, 138.6, 133.1, 132.6 (C), 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.1, 126.4, 126.3 (CH), 120.5 (C), 116.7 (CH), 108.5 (C), 52.1 (OCH₃), 16.4, 13.0 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3050 (m), 3024 (m), 2915 (m), 2859 (w), 1722 (s) 1659 (s), 1593 (s), 1549 (s), 1503 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (M⁺, 84), 306 (100), 305 (78), 245 (41), 202 (40). Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₁₈O₃S (338.42): C, 70.98; H, 5.36; gefunden: C, 70.84; H, 5.39.

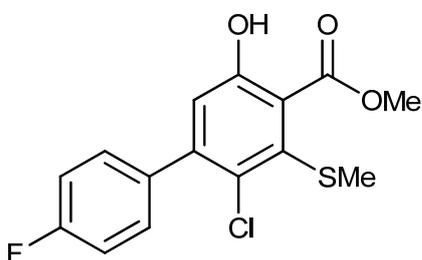
3-Ethyl-2-hydroxy-6-methylthio-4-(β -naphthyl)-benzoesäuremethylester (26x).

Die Ausgangsmaterialien **24m** (274 mg, 1.0 mmol), **3b** (577 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26x** als hellgelben Feststoff (129 mg, 37%); mp = 163 - 165 °C.

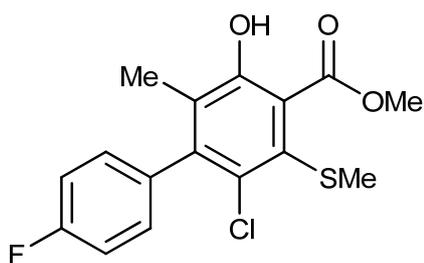
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 11.84 (s, 1H, OH), 7.91 - 7.87 (m, 3H, 3xCH), 7.77 (s, 1H, CH), 7.54 (m, 2H, 2xCH), 7.43 (m, 1H, CH), 6.60 (s, 1H, CH), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, SCH₃), 1.08 (t, ³J = 7.3 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.5 (C=O), 161.0 (C-O), 146.5, 138.8, 137.7, 132.1, 131.5 (C), 127.1, 126.7, 126.7, 126.3, 125.9 (CH), 125.7 (C), 125.4, 125.2 (CH), 115.8, 107.8 (C), 51.0 (OCH₃), 19.3 (CH₂), 15.4, 13.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3050 (m), 3024 (m), 2961 (m), 2933 (w), 2916 (s), 2873 (s), 1731 (s) 1659 (s), 1591 (s), 1548 (s), 1504 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 (M⁺, 37), 320 (100), 305 (14), 277 (21), 259 (30). Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₂₀O₃S (352.48): C, 71.56; H, 5.72; gefunden: C, 71.52; H, 5.59.

2-Hydroxy-3-methoxy-6-methylthio-4-(β -naphthyl)-benzoesäuremethylester (26y).

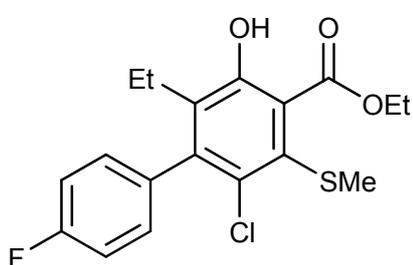
Die Ausgangsmaterialien **24m** (274 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26y** als hellgelben Feststoff (121 mg, 35%); mp = 110 - 112 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 11.51 (s, 1H, OH), 9.03 (s, 1H, CH), 7.92 - 7.88 (m, 3H, 3xCH), 7.72 (dd, ³J = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.55 - 7.51 (m, 2H, 2xCH), 6.74 (s, 1H, CH), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, SCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 170.9 (C=O), 157.2 (C-O), 142.9, 139.9, 137.5, 134.9, 133.2, 132.9 (C), 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.0, 126.5, 126.3, 116.7 (CH), 110.7 (C), 60.5, 52.2 (OCH₃), 19.3 (CH₂), 16.6 (SCH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3049 (m), 3023 (m), 2957 (m), 2930 (w), 2847 (m), 1660 (s), 1602 (m), 1553 (s), 1504 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (M⁺, 91), 322 (100), 307 (18), 279 (33), 261 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₀H₁₈O₄S (M⁺) 354.09203, gefunden 354.091884.

2-Chlor-4'-fluor-5-hydroxy-3-methylthio-biphenyl-4-carbonsäuremethylester (26z).

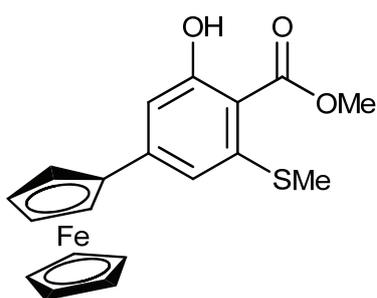
Die Ausgangsmaterialien **24n** (277 mg, 1.0 mmol), **1-3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26z** als hellgelben Feststoff (288 mg, 88 %); mp = 96 - 97 °C; R_f = 0.38 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.20 (s, 1H, OH), 7.36 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 7.12 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 6.93 (s, 1H, H-6), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (s, 3H, SCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.5 (O-C=O), 162.6 (d, J_{C,F} = 248 Hz, C-4') 156.9 (C-5), 145.2, 137.2, 135.0 (C), 130.9 (d, J_{C,F} = 8 Hz, C-2'), 129.7 (C), 119.9 (C-6), 119.6 (C), 115.1 (d, J_{C,F} = 22 Hz, C-3'), 52.8 (OCH₃), 19.6 (SCH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -113.4 (CF). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3265 (br, m), 2958 (w), 2925 (w), 2848 (w), 1703 (s), 1590 (m), 1508 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 328 (M⁺, ³⁷Cl, 18), 326 (M⁺, ³⁵Cl, 45), 296 (38), 294 (100), 266 (27), 251 (42). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₁₂O₃ClFS (M⁺, ³⁵Cl) 326.01742, gefunden 326.017066.

2-Chlor-4'-fluor-5-hydroxy-6-methyl-3-methylthio-biphenyl-4-carbonsäure-methylester**(26aa).**

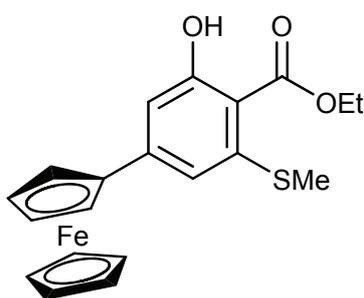
Die Ausgangsmaterialien **24n** (277 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26aa** als hellgelben Feststoff (210 mg, 62%); mp = 101 - 102 °C; *R_f* = 0.40 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.41 (s, 1H, OH), 7.19 - 7.07 (m, 4H, 4xArH), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, SCH₃), 1.96 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.2 (C=O), 162.1 (d, *J_{C,F}* = 247 Hz, C-4') 155.7 (C-5), 144.9, 134.8, 132.7, 131.0 (C), 130.5 (d, *J_{C,F}* = 8 Hz, C-2'), 127.7, 119.0 (C), 115.5 (d, *J_{C,F}* = 22 Hz, C-3'), 52.8 (OCH₃), 19.5, 14.3 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -114.1 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3307 (m), 3068 (w), 2958 (w), 1711 (s), 1601 (w), 1550 (w) 1509 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 342 (M⁺, ³⁷Cl, 20), 340 (M⁺, ³⁵Cl, 52), 296 (38), 309 (35), 307 (100), 265 (17). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₁₄O₃ClFS (M⁺, ³⁵Cl) 340.03307, gefunden 340.032738.

2-Chlor-6-ethyl-4'-fluor-5-hydroxy-3-methylthio-biphenyl-4-carbonsäureethylester**(26ab).**

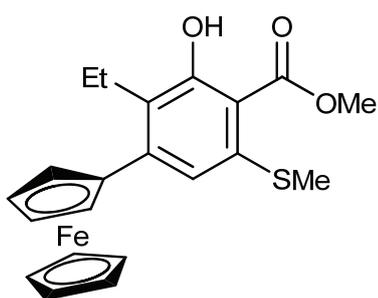
Die Ausgangsmaterialien **24n** (277 mg, 1.0 mmol), **3f** (606 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26ab** als hellgelben Feststoff (226 mg, 63 %); mp = 111 - 112 °C; *R_f* = 0.65 (*n*-Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.41 (s, 1H, OH), 7.19 - 7.08 (m, 4H, 4xCH), 4.50 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.45 (s, 3H, SCH₃), 2.39 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, ArCH₂), 1.47 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.97 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, ArCH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.8 (O-C=O), 162.3 (d, *J_{C,F}* = 247 Hz, C-4') 155.5 (C-5), 144.4, 134.6, 133.7, 132.5, 131.4 (C), 130.4 (d, *J_{C,F}* = 8 Hz, C-2'), 119.8 (C), 115.4 (d, *J_{C,F}* = 22 Hz, C-3'), 62.4 (OCH₂), 21.7 (ArCH₂), 19.5, 14.0, 13.6 (CH₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ = -114.9 (CF). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3276 (br, m), 2977 (w), 2933 (w), 2878 (w), 1703 (s), 1602 (m), 1509 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 370 (M⁺, ³⁷Cl, 22), 368 (M⁺, ³⁵Cl, 56), 323 (57), 321 (100), 259 (22), 183 (20). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₈O₃ClFS (M⁺, ³⁵Cl) 368.06437, gefunden 368.064283.

4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoessäuremethylester (26ac).

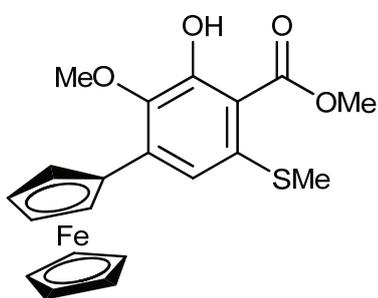
Die Ausgangsmaterialien **24o** (332 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ac** als roten Feststoff (152 mg, 40%); mp = 166 - 167 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 11.47 (s, 1H, OH), 6.87 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH), 6.77 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH), 4.67 (m, 2H, 2xCH), 4.39 (m, 2H, 2xCH), 4.07 (s, 5H, Cp), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, SCH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.9 (C=O), 163.4 (C-O), 146.8, 143.6 (C), 113.3, 110.7 (CH), 107.8, 83.0 (C), 70.0 (Cp), 67.2 (CH), 51.9 (OCH_3), 15.6 (SCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3089 (m), 2945 (m), 2919 (m), 2843 (w), 1665 (m), 1598 (s), 1544 (s), 1504 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (M^+ , 67), 351 (24), 350 (100), 285 (20), 189 (9). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FeO}_3\text{S}$ (382.25): C, 59.70; H, 4.75. Gefunden: C, 59.52; H, 4.99.

4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoessäureethylester (26ad).

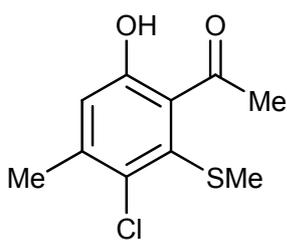
Die Ausgangsmaterialien **24o** (332 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ad** als tiefroten Feststoff (136 mg, 35%); mp = 157 - 159 °C; R_f = 0.65 (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 11.57 (s, 1H, OH), 6.86 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH), 6.77 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH), 4.77 (m, 2H, 2xCH), 4.49 (q, 3J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 4.39 (m, 2H, 2xCH), 4.06 (s, 5H, Cp), 2.49 (s, 3H, SCH_3), 1.49 (t, 3J = 7.0 Hz, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 170.5 (C=O), 163.4 (C-O), 146.6, 143.6 (C), 113.2, 110.2 (CH), 110.6, 108.0, 83.0 (C), 70.0 (Cp), 67.1 (CH), 62.0 (CH_2), 16.5, 14.3 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3092 (m), 2986 (m), 2920 (m), 1723 (m), 1669 (s), 1651 (s), 1598 (s), 1550 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 396 (M^+ , 63), 351 (21), 350 (100), 285 (10), 138 (8). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeOS}$ (M^+) 396.04771, gefunden 396.047797.

3-Ethyl-4- η^5 -ferrocenyl-2-hydroxy-6-methylthio-benzoessäuremethylester (26ae).

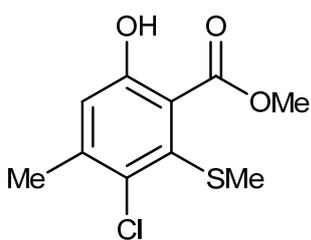
Die Ausgangsmaterialien **24o** (332 mg, 1.0 mmol), **3b** (577 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ae** als roten Feststoff (152 mg, 44%); mp = 135 - 136 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 11.80 (s, 1H, OH), 7.12 (s, 1H, CH), 4.52 (m, 2H, 2xCH), 4.35 (m, 2H, 2xCH), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 2.76 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.49 (s, 3H, SCH_3), 1.14 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 171.4 (C=O), 162.0 (C-O), 144.0, 138.6, 127.0 (C), 117.9 (CH), 107.5, 86.6 (C), 70.2 (CH), 69.6 (Cp), 68.6 (CH), 51.9 (OCH_3), 20.0 (ArCH_2), 16.4, 14.2 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3097 (m), 3083 (w), 2996 (m), 2949 (m), 2927 (w), 2869 (w), 1644 (s), 1594 (s), 1546 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 410 (M^+ , 88), 379 (22), 378 (100), 197 (14), 121 (6). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_3\text{S}$ (410.31): C, 61.47; H, 5.40. Gefunden: C, 61.28; H, 5.75.

4- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-6-methylthio-3-methoxy-benzoessäuremethylester (26af).

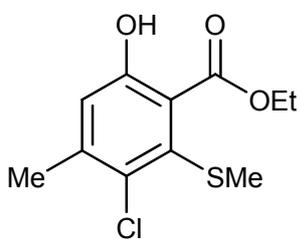
Die Ausgangsmaterialien **24o** (332 mg, 1.0 mmol), **3c** (581 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26af** als roten Feststoff (109 mg, 27%); mp = 181 - 182 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 11.62 (s, 1H, OH), 6.86 (s, 1H, CH), 4.88 (m, 2H, 2xCH), 4.41 (m, 2H, 2xCH), 4.08 (s, 5H, Cp), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.51 (s, 3H, SCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 171.0 (C=O), 157.5 (C-O), 142.6, 138.4, 136.4 (C), 114.8 (CH), 108.6, 79.9 (C), 69.9 (Cp), 69.7, 69.5 (CH), 59.9, 52.1 (OCH_3), 16.6 (SCH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3089 (m), 2950 (m), 2921 (m), 2848 (w), 2825 (w), 1732 (s), 1651 (m), 1594 (s), 1557 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (M^+ , 75), 381 (19), 380 (100), 322 (14). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeO}_4\text{S}$ (M^+) 412.04262, gefunden 412.041459.

3-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-acetophenon (26ag).

Die Ausgangsmaterialien **24q** (197 mg, 1.0 mmol), **3a** (489 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ag** als farblosen Feststoff (100 mg, 43%); mp = 85 - 87 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 10.31 (s, 1H, OH), 6.87 (s, 1H, CH), 2.85 (s, 3H, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 205.8 (C=O), 157.3 (C-O), 143.3, 135.2, 131.9, 126.0 (C), 120.4 (CH), 32.3 (COCH_3), 21.9, 19.9 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3182 (br, m), 2924 (m), 1677 (s), 1587 (s), 1379 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (M^+ ^{37}Cl , 11), 230 (M^+ ^{35}Cl , 28), 217 (38), 215 (100), 212 (39), 180 (49). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$ (M^+ , ^{35}Cl) 230.01628, gefunden 230.015977.

3-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-benzoesäuremethylester (26ah).

Die Ausgangsmaterialien **24q** (197 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ah** als farblosen Feststoff (202 mg, 82%); mp = 76 - 78 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 9.35 (s, 1H, OH), 6.86 (s, 1H, CH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.8 (C=O), 157.4 (C-O), 142.9, 136.2, 131.7 (C), 119.5 (CH), 117.7 (C), 52.6 (OCH_3), 21.9, 19.5 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3407 (br, m), 2952 (m), 2925 (w), 1709 (s), 1594 (s), 1429 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (M^+ ^{37}Cl , 17), 246 (M^+ ^{35}Cl , 45), 216 (40), 214 (100), 188 (14), 186 (37), 173 (19), 171 (47). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$ (M^+ , ^{35}Cl) 246.01119, gefunden 246.011702.

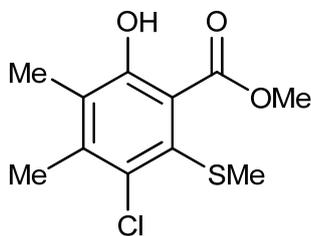
3-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-benzoesäureethylester (26ai).

Die Ausgangsmaterialien **24q** (197 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ai** als farblosen Feststoff (197 mg, 75%); mp = 90 - 92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 9.38 (s, 1H, OH), 6.86 (s, 1H, CH), 4.46 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 1.44 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.4 (C=O), 157.4 (C-O), 142.8, 136.0, 131.9 (C), 119.5 (CH), 118.1 (C), 62.2 (OCH_2), 21.9, 19.5 (CH_3), 14.0 (OCH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3271 (br, m), 2981 (m), 2924 (w), 1695 (s), 1582 (s), 1372 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M^+ ^{37}Cl , 14), 260 (M^+ ^{35}Cl , 37),

7. Experimenteller Teil

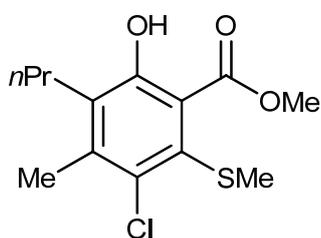
216 (40), 214 (100), 188 (14), 186 (37), 173 (13), 171 (36). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{11}H_{13}ClO_3S$ (M^+ , ^{35}Cl) 260.02684, gefunden 260.026474.

5-Chlor-2-hydroxy-3,4-dimethyl-6-methylthio-benzoessäuremethylester (26ak).

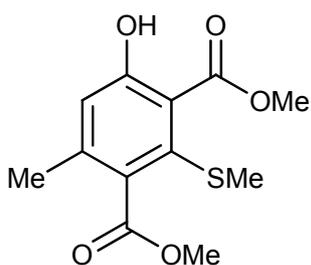


Die Ausgangsmaterialien **24q** (197 mg, 1.0 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26ak** als farblosen Feststoff (132 mg, 51%); mp = 61 - 63 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 9.50 (s, 1H, OH), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 2.40 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 2.23 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.6 (C=O), 155.5 (C-O), 141.1, 132.3, 132.1, 126.9, 117.3 (C), 52.5 (OCH_3), 19.6, 18.5, 12.9 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3153 (br, m), 2958 (m), 2918 (w), 1738 (s), 1699 (s), 1585 (m), 1553 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M^+ ^{37}Cl , 23), 260 (M^+ ^{35}Cl , 59), 230 (39), 228 (100), 187 (12), 185 (33), 165 (53). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{11}H_{13}ClO_3S$ (M^+ , ^{35}Cl) 260.02684, gefunden 260.026363.

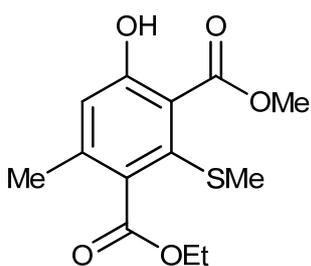
5-Chlor-2-hydroxy-4-methyl-6-methylthio-3-(*n*-propyl)-benzoessäuremethylester (26al).



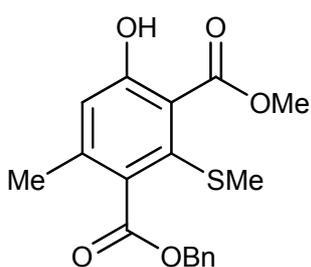
Die Ausgangsmaterialien **24q** (197 mg, 1.0 mmol), **3e** (605 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (2 mL) ergaben **26al** als farblosen Feststoff (210 mg, 73%); mp = 78 - 80 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 9.45 (s, 1H, OH), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 2.69 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.56 - 1.47 (m, 2H, CH_2), 0.99 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.6 (C=O), 155.5 (C-O), 140.8, 132.4, 132.4, 131.5, 117.3 (C_{Ar}), 52.5 (OCH_3), 29.3, 22.1 (CH_2), 19.5, 18.1, 14.2 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3306 (br, m), 2956 (m), 2925 (m), 1666 (s), 1580 (s), 1548 (m), 1438 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (M^+ ^{37}Cl , 31), 288 (M^+ ^{35}Cl , 80), 258 (27), 256 (67), 243 (32), 241 (93), 229 (41), 228 (42), 227 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{13}H_{17}ClO_3S$ (M^+ , ^{35}Cl) 288.05814, gefunden 288.058368.

2-Hydroxy-3-methyl-6-methylthio-isophthalsäuredimethylester (26am).

Die Ausgangsmaterialien **24r** (221 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26am** als hellgelben Feststoff (128 mg, 48%); mp = 103 - 105 °C; *R_f* = 0.45 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.49 (s, 1H, OH), 6.83 (s, 1H, CH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 170.2, 168.7 (C=O), 161.6 (C-O), 141.4, 135.1, 134.5 (C), 119.7 (CH), 114.6 (C), 52.6, 52.2 (OCH₃), 21.3, 19.8 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3228 (br, m), 2955 (m), 2923 (m), 2852 (w), 1734 (s), 1690 (s), 1589 (s), 1433 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 270 (M⁺, 75), 240 (15), 239 (100), 223 (12), 207 (97), 206 (86). Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₄O₅S (270.30): C, 53.32; H, 5.22; gefunden: C, 53.08; H, 5.30.

2-Hydroxy-3-methyl-6-methylthio-isophthalsäure-1-methyl-5-ethyl-ester (26an).

Die Ausgangsmaterialien **24s** (235 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26an** als hellgelben Feststoff (199 mg, 70%); mp = 112 - 114 °C; *R_f* = 0.44 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.47 (s, 1H, OH), 6.83 (s, 1H, CH), 4.40 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.39 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 170.3, 168.1 (C=O), 161.6 (C-O), 141.3, 135.4, 135.2 (C), 119.7 (CH), 114.6 (C), 61.3 (OCH₂), 52.6 (OCH₃), 21.3, 19.7, 14.1 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3225 (br, m), 2985 (w), 2953 (w), 2924 (w), 1733 (s), 1682 (s), 1589 (s), 1435 (m). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (M⁺, 66), 253 (11), 252 (32), 241 (16), 240 (12), 239 (95), 209 (16), 208 (19), 207 (100), 206 (93). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₆O₅S (M⁺) 284.07130, gefunden 284.071230.

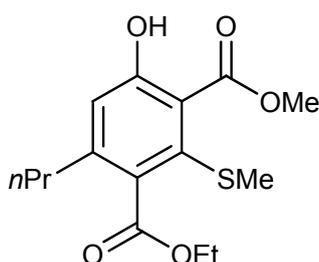
2-Hydroxy-3-methyl-6-methylthio-isophthalsäure-1-methyl-5-benzyl-ester (26ao).

Die Ausgangsmaterialien **24t** (297 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titantetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26ao** als hellgelbes Öl (201 mg, 58%); *R_f* = 0.35 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.53 (s, 1H, OH), 7.47 - 7.33 (m, 5H, Phenyl), 6.82 (s, 1H, CH), 5.36 (s, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR

7. Experimenteller Teil

(CDCl₃, 63 MHz): δ = 170.3, 168.0 (C=O), 161.8 (C-O), 141.5, 135.4, 135.1, 134.5 (C), 128.8, 128.5, 128.4, 119.7 (CH), 114.5 (C), 67.3 (OCH₂), 52.6 (OCH₃), 21.3, 19.7 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3339 (br, m), 2951 (m), 2925 (m), 1724 (s), 1664 (s), 1592 (s), 1440 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (M⁺, 25), 314 (5), 281 (5), 255 (23), 239 (33), 207 (54), 193 (28), 91 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₁₈O₅S (M⁺) 346.08695, gefunden 346.087527.

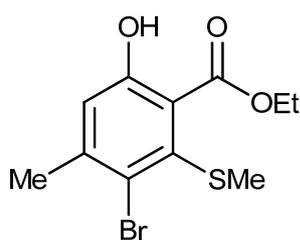
2-Hydroxy-6-methylthio-3-(*n*-propyl)-isophthalsäure-1-methyl-5-ethyl-ester (**26ap**).



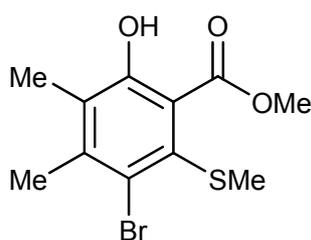
Die Ausgangsmaterialien **24u** (263 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (190 mg, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) ergaben **26ap** als hellgelbes Öl (155 mg, 50%); R_f = 0.65 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 10.41 (s, 1H, OH), 6.85 (s, 1H, CH), 4.39 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (t, ³J = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂), 2.38 (s, 3H, SCH₃), 1.71 - 1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.38 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.94 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, (CH₂)₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ = 170.2, 168.1 (C=O), 161.5 (C-O), 145.8, 135.3, 134.2 (C), 118.7 (CH), 114.9 (C), 61.3 (OCH₂), 52.6 (OCH₃), 36.7 (ArCH₂), 23.4 (CH₂CH₂CH₃), 21.4, 14.1, 13.9 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3368 (br, m), 2959 (m), 2929 (m), 2972 (m), 1723 (s), 1665 (s), 1592 (s), 1436 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M⁺, 67), 280 (25), 267 (100), 235 (75), 219 (30), 206 (23). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₀O₅S (M⁺) 312.10260, gefunden 312.102764.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Brom-5-methylthio-salicylsäureester (AAV 12):

Zu einer Lösung des 1,1-Bis(methylthio)-but-1-en-3on **24a** (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) wird bei 20 °C *N*-Bromsuccinimid (1.2 eq.) gegeben und für 1.5 h gerührt. Anschließend gibt man das 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **3** (2.0 eq.) und bei -78 °C Titan-tetrachlorid (1.0 eq.) unter Argonatmosphäre hinzu. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger Salzsäure (10%-ig) beendet und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

3-Brom-6-hydroxy-4-methyl-2-methylthio-benzoesäureethylester (26aq).

Die Ausgangsmaterialien **24a** (162 mg, 1.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (214 mg, 1.2 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **26aq** als farblosen Feststoff (222 mg, 73%); mp = 109 - 111 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.25 (s, 1H, OH), 6.87 (s, 1H, CH), 4.46 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.44 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.3 (C=O), 157.8 (C-O), 144.6, 137.8, 125.0 (C), 119.4 (CH), 118.7 (C), 62.3 (OCH₂), 25.2, 20.0 (CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3257 (br, m), 2981 (m), 2922 (w), 1694 (s), 1575 (s), 1443 (m), 1370 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 306 (M⁺ ⁸¹Br, 36), 304 (M⁺ ⁷⁹Br, 38), 260 (100), 258 (92), 232 (33), 230 (26), 217 (28), 215 (24). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₃BrO₃S (M⁺, ⁷⁹Br) 303.97633, gefunden 303.976581.

5-Brom-2-hydroxy-3,4-dimethyl-6-methylthio-benzoesäuremethylester (26ar).

Die Ausgangsmaterialien **24a** (162 mg, 1.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (214 mg, 1.2 mmol), **3l** (549 mg, 2.0 mmol) und Titan-tetrachlorid (0.11 mL, 1.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **26ar** als farblosen Feststoff (188 mg, 62%); mp = 66 - 68 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.35 (s, 1H, OH), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (C=O), 155.8 (C-O), 142.8, 134.1, 126.9, 125.8, 118.0 (C), 52.6 (OCH₃), 22.0, 20.2, 13.3 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 3152 (br, m), 2988 (m), 2917 (w), 1737 (s), 1699 (s), 1583 (m), 1546 (m), 1441 (s). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 306 (M⁺ ⁸¹Br, 54), 304 (M⁺ ⁷⁹Br, 53), 274 (94), 272 (91), 231 (23), 229 (24), 165 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₃BrO₃S (M⁺, ⁷⁹Br) 303.97633, gefunden 303.976462.

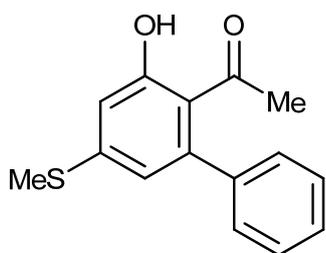
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Methylthio-salicylsäureester (AAV 13):

In einer Argonatmosphäre werden *n*-Butyllithium (6.9 eq.) und Diisopropylamin (6.9 eq.) in trockenem THF bei 0 °C vorgelegt und 30 min gerührt. Anschließend gibt man bei 0 °C das 1,3-Diketon (3.0 eq.) hinzu und lässt eine weitere Stunde bei dieser Temperatur rühren. Zu dem auf diese Weise entstandenen Dicarboxyldianion wird daraufhin das 3-Oxo-bis(methylthio)-ketenacetal **24** (1.0 eq.) bei 0 °C gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 14 h nach. Anschließend wird wässrige

7. Experimenteller Teil

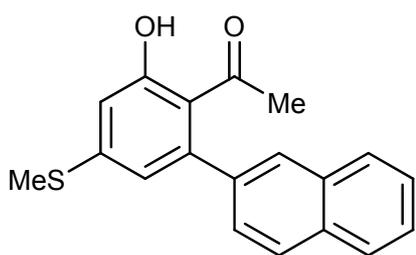
Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

2-Hydroxy-4-methylthio-6-phenyl-acetophenon (**28a**).

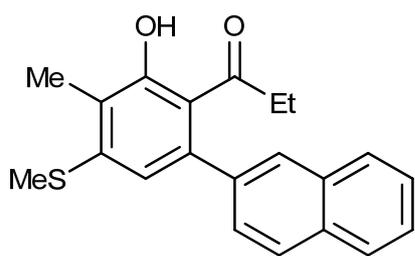


Die Ausgangsmaterialien *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 3.96 mL, 9.9 mmol), Diisopropylamin (1.002 g, 9.9 mmol), 2,4-Pentandion (0.431 g, 4.3 mmol) und **24p** (0.315 g, 1.4 mmol) gelöst in THF (25 mL) ergaben **28a** als hellgelben Feststoff (0.252 g, 70%); mp = 72 - 73 °C; $R_f = 0.13$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 12.40$ (s, 1H, OH), 7.45 - 7.39 (m, 3H, 3xCH), 7.34 - 7.30 (m, 2H, 2xCH), 6.77 (s, 1H, CH), 6.64 (s, 1H, CH), 2.50 (s, 3H, SCH₃), 1.80 (s, 3H, COCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 205.8$ (C=O), 162.4 (C-O), 147.6, 145.0, 141.8 (C), 128.8, 128.6, 128.3, 119.4 (CH), 117.5 (C), 112.0 (CH), 31.5 (SCH₃), 14.4 (COCH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3053$ (w), 3022 (w), 2973 (w), 2921 (m), 1708 (m), 1610 (s), 1587 (s), 1541 (s), 1494 (m), 1436 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (M^+ , 100), 257 (68), 244 (14), 243 (91), 228 (10), 210 (14), 197 (11), 196 (41). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 258.07090, gefunden 258.070216.

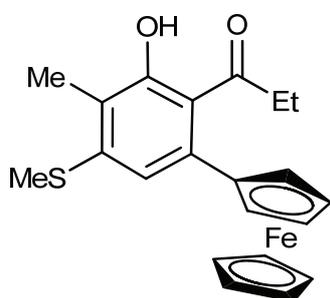
2-Hydroxy-4-methylthio-6-(β -naphthyl)-acetophenon (**28b**).



Die Ausgangsmaterialien *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 2.76 mL, 6.9 mmol), Diisopropylamin (0.97 mL, 6.9 mmol), 2,4-Pentandion (0.33 mL, 3.0 mmol) und **24m** (0.315 g, 1.4 mmol) gelöst in THF (18 mL) ergaben **28b** als farblosen Feststoff (0.278 g, 90%); mp = 126 - 127 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 12.44$ (s, 1H, OH), 7.92 - 7.86 (m, 3H, 3xCH), 7.81 (s, 1H, CH), 7.58 - 7.52 (m, 2H, 2xCH), 7.50 - 7.43 (m, 1H, CH), 6.82 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, CH), 6.74 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, CH), 2.51 (s, 3H, SCH₃), 1.80 (s, 3H, COCH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 204.8$ (C=O), 161.5 (C-O), 146.8, 143.9, 138.3, 132.2, 131.8 (C), 127.4, 127.1, 126.8, 126.7, 125.9, 125.8, 125.7, 118.8 (CH), 116.6 (C), 111.1 (CH), 30.7 (COCH₃), 13.5 (SCH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3049$ (w), 3013 (w), 2978 (w), 2912 (m), 1615 (s), 1588 (s), 1538 (s), 1502 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (M^+ , 100), 293 (65), 260 (17), 246 (25), 189 (28). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 309.09438, gefunden 309.09406.

2-Hydroxy-3-methyl-4-methylthio-6-(β -naphthyl)-propiophenon (28c).

Die Ausgangsmaterialien *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 2.76 mL, 6.9 mmol), Diisopropylamin (0.97 mL, 6.9 mmol), 3,5-Heptandion (0.40 mL, 3.0 mmol) und **24m** (0.315 g, 1.4 mmol) gelöst in THF (18 mL) ergaben **28c** als gelbes Öl (0.247 g, 74%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 12.20 (s, 1H, OH), 7.93 - 7.85 (m, 3H, 3xCH), 7.81 (s, 1H, CH), 7.60 - 7.52 (m, 2H, 2xCH), 7.48 - 7.45 (m, 1H, CH), 6.67 (s, 1H, CH), 2.50 (s, 3H, SCH_3), 2.31 (s, 3H, ArCH_3), 2.06 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, COCH_2), 0.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 209.2 (C=O), 157.5 (C-O), 144.5, 140.5, 138.9, 132.2, 131.7 (C), 127.4, 127.1, 126.8, 126.6, 126.1, 125.8, 125.5 (CH), 121.0, 116.3 (C), 116.0 (CH), 35.6 (COCH_2), 13.8, 10.8, 8.4 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3051 (w), 2975 (w), 2920 (m), 2874 (w), 1611 (s), 1581 (s), 1534 (s), 1504 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336 (M^+ , 90), 308 (31), 307 (100), 260 (27), 202 (18). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 336.11785, gefunden 336.117291.

6- η^5 -Ferrocenyl-2-hydroxy-3-methyl-4-methylthio-propiophenon (28d).

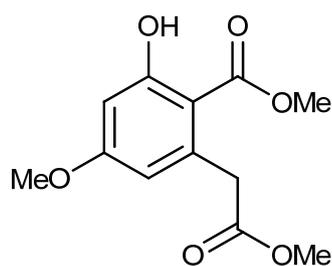
Die Ausgangsmaterialien *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 3.45 mL, 8.7 mmol), Diisopropylamin (1.21 mL, 8.7 mmol), 3,5-Heptandion (0.50 mL, 3.8 mmol) und **24o** (0.420 g, 1.3 mmol) gelöst in THF (22 mL) ergaben **28d** als rotes Öl (0.247 g, 74%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.96 (s, 1H, OH), 7.25 (s, 1H, CH), 4.43 (m, 2H, 2xCH), 4.32 (m, 2H, 2xCH), 4.10 (s, 5H, Cp), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.15 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, COCH_2), 0.87 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ = 211.0 (C=O), 156.0 (C-O), 144.0, 137.9, 120.5, 119.7 (C), 118.5 (CH), 89.7 (C), 70.4 (CH), 69.8 (Cp), 68.6 (CH), 36.6 (COCH_2), 14.9, 11.8, 9.6 (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 2974 (w), 2935 (w), 2918 (w), 2877 (w), 1614 (s), 1580 (s), 1537 (s), 1504 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (M^+ , 100), 329 (18), 301 (29), 299 (14), 182 (10). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeO}_2\text{S}$ (M^+) 394.06844, gefunden 394.068341.

7.2.4 Synthese von Homophthalsäurediestern

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-Alkoxy-3-hydroxy-homophthalsäuredialkylester (AAV 14):

Zu einer Lösung des Tetraalkoxymethans **32** (1.0 eq.) und 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiens **3** (2.0 eq.) in Dichlormethan (5.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei -78 °C Titantetrachlorid (2.0 eq.) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf 20 °C erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Anschließend wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 20:1).

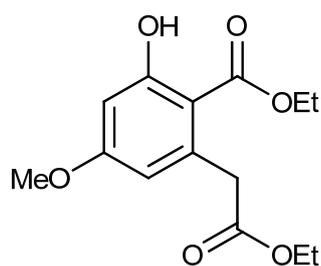
3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäuredimethylester (**33a**).



Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3g** (521 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33a** als farblosen Feststoff (170 mg, 67%); mp = 77 - 78°C; R_f = 0.70 (Heptan/EtOAc = 1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.64 (s, 1H, OH), 6.46 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH), 3.85 - 3.81 (m, 8H, 2xOCH₃, ArCH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.8, 171.0 (C=O), 165.7, 164.1 (C-O), 138.0 (C), 112.8 (CH), 104.9 (C), 100.1 (CH), 55.4, 51.9, 51.7 (OCH₃), 42.7 (ArCH₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2952 (m), 2845 (m), 1726 (s), 1650 (s), 1621 (s), 1585 (s), 1433 (s), 1386 (m), 1333 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (M⁺, 54), 223 (23), 222 (57), 195 (42), 194 (88), 190 (25), 180 (12), 179 (100), 165 (10). Elementaranalyse berechnet für C₁₃H₁₄O₆ (254.24): C, 56.69; H, 5.55; gefunden: C, 56.45; H, 5.62.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäurediethylester (**33b**).



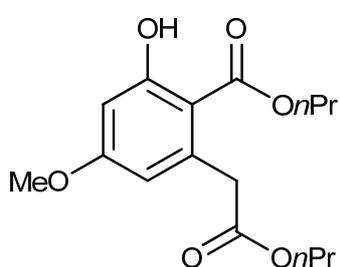
Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33b** als farblosen Feststoff (119 mg, 43%); mp = 64 - 65°C; R_f = 0.70 (Heptan/EtOAc = 1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 11.78 (s, 1H, OH), 6.42 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.28 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.35 (q, ³J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.14 (q,

7. Experimenteller Teil

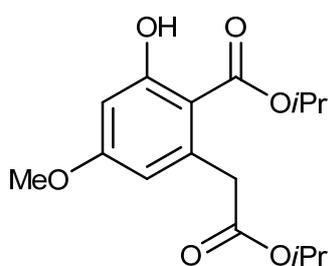
$^3J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 3.86 (s, 2H, ArCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.36 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.24 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.3, 170.8$ (C=O), 165.7, 163.9 (C-O), 138.0 (C), 112.7 (CH), 105.3 (C), 100.1 (CH), 61.4, 60.7 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 42.9 (ArCH₂), 14.2, 14.0 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2985$ (m), 2940 (m), 2908 (w), 1724 (s), 1641 (s), 1613 (s), 1588 (s), 1447 (m), 1433 (m), 1366 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (M⁺, 36), 237 (22), 236 (41), 208 (29), 190 (21), 181 (41), 180 (100), 179 (21). Elementaranalyse berechnet für C₁₄H₁₈O₆ (282.29): C, 59.57; H, 6.43; gefunden: C, 59.63; H, 6.47.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-di(*n*-propyl)-ester (**33c**).



Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3x** (578 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33c** als farbloses Öl (143 mg, 47%); $R_f = 0.74$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 11.79$ (s, 1H, OH), 6.42 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.28 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 4.25 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, OCH₂), 4.03 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, OCH₂), 3.88 (s, 2H, ArCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.82 - 1.57 (m, 4H, 2xCH₂CH₃), 0.99 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.90 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.3, 171.0$ (C=O), 165.7, 163.9 (C-O), 138.1 (C), 112.6 (CH), 105.3 (C), 100.1 (CH), 67.2, 66.4 (OCH₂), 55.4 (OCH₃), 42.7 (ArCH₂), 21.9, 21.8 (CH₂CH₃), 10.5, 10.3 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2967$ (m), 2839 (m), 2880 (w), 1734 (s), 1649 (s), 1615 (s), 1576 (s), 1462 (m), 1430 (m), 1397 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (M⁺, 27), 251 (9), 252 (19), 209 (19), 208 (47), 190 (16), 181 (38), 180 (100). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₂O₆ (310.14): C, 61.92; H, 7.15; gefunden: C, 61.84; H, 7.23.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-diisopropylester (**33d**).

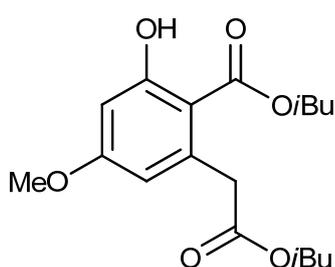


Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3i** (578 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33d** als farbloses Öl (146 mg, 47%); $R_f = 0.73$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 11.90$ (s, 1H, OH), 6.41 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 6.26 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 5.27 (septett, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, OCH), 4.99 (septett, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, OCH), 3.86 (s, 2H, ArCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.36 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.23 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8, 170.5$ (C=O),

7. Experimenteller Teil

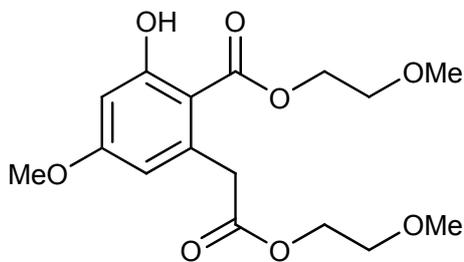
165.6, 163.7 (C-O), 138.1 (C), 112.4 (CH), 105.7 (C), 100.1 (CH), 69.6, 68.2 (OCH), 55.3 (OCH₃), 42.9 (ArCH₂), 21.8, 21.7 (CH(CH₃)₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 2838 (m), 2878 (w), 1730 (s), 1647 (s), 1614 (s), 1577 (s), 1466 (m), 1429 (m), 1374 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (M⁺, 37), 209 (42), 208 (90), 190 (14), 181 (45), 180 (100), 164 (35), 135 (15). Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₂O₆ (310.34): C, 61.92; H, 7.15; gefunden: C, 61.95; H, 7.23.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-diisobutylester (33e).



Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3y** (606 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33e** als farbloses Öl (205 mg, 61%); R_f = 0.72 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.78 (s, 1H, OH), 6.42 (d, ⁴ J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴ J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.08 (d, ³ J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.91 (s, 2H, ArCH₂), 3.84 (d, ³ J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.06 (septett, ³ J = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.90 (septett, ³ J = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, ³ J = 6.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, ³ J = 6.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 171.0 (C=O), 165.7, 163.9 (C-O), 138.0 (C), 112.5 (CH), 105.4 (C), 100.1 (CH), 71.8, 70.9 (OCH₂), 55.4 (OCH₃), 42.6 (ArCH₂), 27.6, 27.5 (CH(CH₃)₂), 19.3, 19.0 (CH(CH₃)₂). IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2961 (s), 2875 (m), 1735 (s), 1649 (s), 1616 (s), 1577 (s), 1467 (m), 1428 (m), 1371 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (M⁺, 32), 209 (38), 208 (95), 190 (12), 182 (11), 181 (45), 180 (100), 164 (20), 135 (12). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₂₆O₆ (M⁺) 338.17239, gefunden 338.172288.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-di(2-methoxyethyl)-ester (33f).

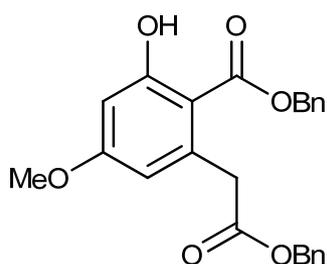


Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3k** (610 mg, 2.0 mmol) und TiCl₄ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) ergaben **33f** als farbloses Öl (214 mg, 63%); R_f = 0.23 (Heptan/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.56 (s, 1H, OH), 6.41 (d, ⁴ J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.29 (d, ⁴ J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.42 (t, ³ J = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 4.23 (t, ³ J = 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 2H, ArCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, ³ J = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.57 (t, ³ J = 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz,

7. Experimenteller Teil

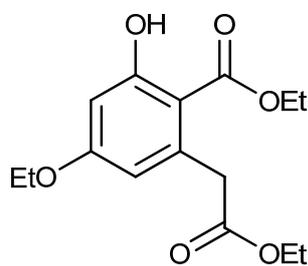
CDCl_3): $\delta = 171.4, 170.5$ (C=O), $165.5, 164.0$ (C-O), 138.1 (C), 112.6 (CH), 105.3 (C), 100.1 (CH), $70.3, 69.8, 64.0, 63.8$ (OCH_2), $58.8, 58.7, 55.4$ (OCH_3), 42.4 (ArCH_2). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2932$ (m), 2889 (m), 1735 (s), 1650 (s), 1616 (s), 1576 (s), 1434 (s), 1368 (m), 1324 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (M^+ , 22), 267 (6), 266 (20), 208 (17), 180 (24), 164 (12), 135 (10), 59 (100). Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (342.34): C, 56.13; H, 6.48; gefunden: C, 56.33; H, 6.34.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-dibenzylester (33g).



Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (137 mg, 1.0 mmol), **3h** (674 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33g** als farblosen Feststoff (227 mg, 56%); mp = 89 - 90 °C; $R_f = 0.48$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 11.62$ (s, 1H, OH), 7.28 - 7.15 (m, 10H, 2xPh), 6.34 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.19 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 5.03 (s, sH, OCH_2), 4.85 (s, sH, OCH_2), 3.78 (s, 2H, ArCH_2CO), 3.71 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.4$ (C=O), $165.8, 164.1$ (C-O), $137.9, 135.8, 135.1$ (C), $128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 112.8$ (CH), 105.1 (C), 100.2 (CH), $66.8, 66.3$ (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 42.8 (ArCH_2CO). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3008$ (m), 2972 (m), 2847 (w), 1729 (s), 1648 (s), 1614 (s), 1575 (s), 1449 (m), 1432 (m), 1380 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (M^+ , 16), 209 (10), 181 (7), 180 (100), 92 (6), 91 (100). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (M^+) 406.14109, gefunden 406.141134.

5-Ethoxy-3-hydroxy-homophthalsäurediethylester (33h).

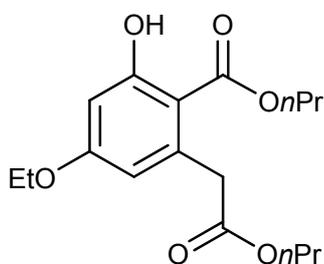


Die Ausgangsmaterialien Tetraethoxymethan (193 mg, 1.0 mmol), **3d** (549 mg, 2.0 mmol) und TiCl_4 (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33h** als farblosen Feststoff (126 mg, 47%); mp = 62 - 63 °C; $R_f = 0.54$ (Heptan/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 11.76$ (s, 1H, OH), 6.39 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.27 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 4.34 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.14 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.03 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.84 (s, 2H, ArCH_2), 1.43 - 1.33 (m, 6H, 2x CH_3), 1.24 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.4, 170.8$ (C=O), $165.6, 163.3$ (C-O), 138.0 (C), 113.0 (CH), 105.1 (C), 100.5 (CH), $63.6, 61.4, 60.6$ (OCH_2), 42.8 (ArCH_2), $14.5, 14.1, 14.0$ (CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2983$ (m), 2938 (m), 2896 (w), 1731 (s), 1645 (s), 1614 (s), 1575 (s), 1462 (m), 1445 (m), 1368 (s). MS (EI, 70 eV): m/z

7. Experimenteller Teil

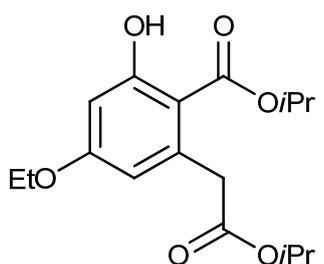
(%) = 296 (M^+ , 38), 251 (21), 250 (40), 222 (28), 195 (28), 194 (100), 193 (25), 167 (14). Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{20}O_6$ (296.32): C, 60.80; H, 6.80; gefunden: C, 60.53; H, 6.77.

5-Ethoxy-3-hydroxy-homophthalsäure-di(*n*-propyl)-ester (**33i**).



Die Ausgangsmaterialien Tetraethoxymethan (193 mg, 1.0 mmol), **3x** (578 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33i** als farblosen Feststoff (212 mg, 66%); mp = 55 - 56°C; R_f = 0.74 (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 11.78 (s, 1H, OH), 6.40 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.27 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 4.25 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, OCH_2), 4.07 - 4.00 (m, 4H, 2x OCH_2), 3.87 (s, 2H, $ArCH_2$), 1.82 - 1.56 (m, 4H, 2x CH_2CH_3), 1.40 (t, 3J = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 0.99 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.90 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.3, 171.0 (C=O), 165.7, 163.3 (C-O), 138.0 (C), 113.0 (CH), 105.1 (C), 100.5 (CH), 67.1, 66.4, 63.7 (OCH_2), 42.7 ($ArCH_2$), 21.9, 21.8 (CH_2CH_3), 14.5, 10.5, 10.3 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2967 (m), 2838 (m), 2876 (w), 1730 (s), 1651 (s), 1615 (s), 1576 (s), 1459 (m), 1433 (m), 1406 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ , 23), 265 (8), 264 (16), 223 (16), 222 (47), 195 (29), 194 (100), 167 (12). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{24}O_6$ (324.37): C, 62.95; H, 7.46; gefunden: C, 62.70; H, 7.53.

5-Ethoxy-3-hydroxy-homophthalsäure-diisopropylester (**33k**).

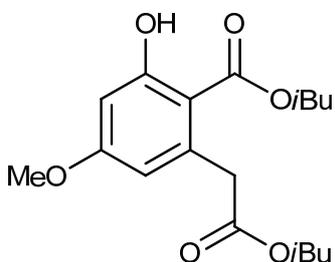


Die Ausgangsmaterialien Tetraethoxymethan (193 mg, 1.0 mmol), **3i** (578 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33k** als farbloses Öl (151 mg, 47%); R_f = 0.74 (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 11.89 (s, 1H, OH), 6.38 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 6.25 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H, CH), 5.27 (septett, 3J = 6.3 Hz, 1H, OCH), 4.99 (septett, 3J = 6.3 Hz, 1H, OCH), 4.03 (q, 3J = 7.0 Hz, OCH_2), 3.85 (s, 2H, $ArCH_2$), 1.42 - 1.34 (m, 3J = 6.3 Hz, 3J = 7.0 Hz, 9H, CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$), 1.22 (d, 3J = 6.3 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.8, 170.5 (C=O), 165.6, 163.1 (C-O), 138.1 (C), 112.8 (CH), 105.5 (C), 100.4 (CH), 69.6, 68.2 (OCH), 63.6 (OCH_2), 42.9 ($ArCH_2$), 21.8, 21.7 ($CH(CH_3)_2$), 14.5 (CH_2CH_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 2838 (m), 2878 (w), 1730 (s), 1647 (s), 1614 (s), 1577 (s), 1466 (m), 1429 (m), 1374 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ , 35), 223 (44),

7. Experimenteller Teil

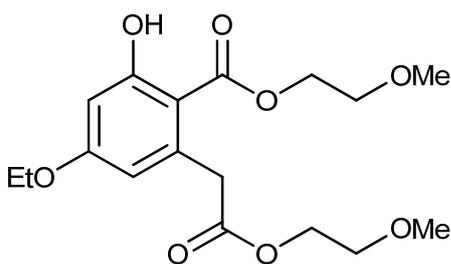
222 (94), 196 (17), 195 (34), 194 (100), 178 (28), 167 (16). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{24}O_6$ (323.37): C, 62.95; H, 7.46; gefunden: C, 63.03; H, 7.61.

3-Hydroxy-5-methoxy-homophthalsäure-diisobutylester (**33l**).



Die Ausgangsmaterialien Tetramethoxymethan (193 mg, 1.0 mmol), **3y** (606 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33l** als farbloses Öl (139 mg, 40%); $R_f = 0.76$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 11.77$ (s, 1H, OH), 6.40 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.28 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 4.09 - 4.00 (m, 4H, 2xOCH₂), 3.91 (s, 2H, ArCH₂), 3.83 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, OCH₂), 2.06 (septett, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.87 (septett, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.40 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃) 0.98 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.2$, 171.0 (C=O), 165.7, 163.9 (C-O), 138.0 (C), 112.9 (CH), 105.2 (C), 100.5 (CH), 71.8, 71.0, 63.7 (OCH₂), 42.6 (ArCH₂), 27.6, 27.6 (CH(CH₃)₂), 19.3, 19.0, 14.5 (CH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2961$ (s), 2875 (m), 1736 (s), 1650 (s), 1617 (s), 1576 (s), 1469 (m), 1422 (m), 1325 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 (M^+ , 29), 223 (34), 222 (90), 195 (35), 194 (100), 178 (16), 167 (13). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{28}O_6$ (352.42): C, 64.75; H, 8.01; gefunden: C, 64.40; H, 8.18.

5-Ethoxy-3-hydroxy-homophthalsäure-di(2-methoxyethyl)-ester (**33m**).



Die Ausgangsmaterialien Tetraethoxymethan (193 mg, 1.0 mmol), **3k** (610 mg, 2.0 mmol) und $TiCl_4$ (0.23 mL, 2.0 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) ergaben **33m** als farbloses Öl (145 mg, 41%); $R_f = 0.36$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 11.54$ (s, 1H, OH), 6.38 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 6.28 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 4.42 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.23 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 4.03 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.93 (s, 2H, ArCH₂), 3.67 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.57 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 1.39 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃). ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.4$, 170.5 (C=O), 165.5, 163.4 (C-O), 138.0 (C), 113.1 (CH), 105.1 (C), 100.5 (CH), 70.3, 69.8, 63.9, 63.8, 63.7 (OCH₂), 58.8, 58.7 (OCH₃), 42.5 (ArCH₂), 14.5 (CH₂CH₃). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2981$ (m), 2931 (m), 2886 (m), 2820 (m), 1736 (s), 1650 (s), 1616 (s), 1575 (s), 1449 (s), 1370 (m),

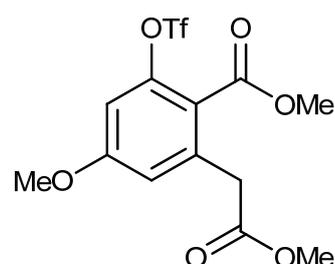
7. Experimenteller Teil

1323 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (M^+ , 29), 280 (21), 222 (22), 294 (33), 178 (11), 150 (4), 121 (8), 59 (100). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{24}O_8$ (356.37): C, 57.30; H, 6.79; gefunden: C, 57.24; H, 6.70.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-Alkoxy-3-trifluormethansulfonyloxy-homophthalsäuredialkylester (AAV 15):

Eine Lösung von **33a** (1.0 eq.) in Dichlormethan (10 mL/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Pyridin (2.0 eq.) versetzt. Nach 10 minütigem Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.2 eq.) zum Reaktionsgemisch gegeben und nach langsamen Erwärmen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ weitere 4 h gerührt. Es erfolgt eine unmittelbare säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel (CH_2Cl_2).

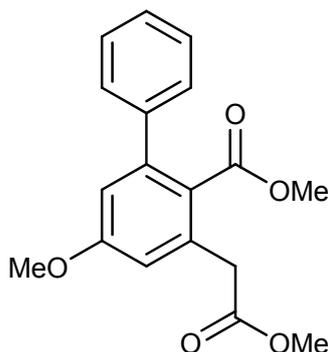
5-Methoxy-3-trifluormethansulfonyloxy-homophthalsäuredimethylester (**34**).



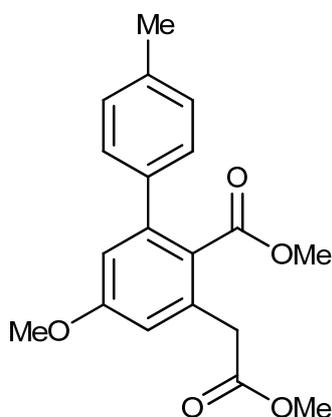
Die Ausgangsmaterialien **33a** (0.763 g, 3.0 mmol), Pyridin (0.475 g, 6.0 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.016 g, 3.6 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (30 mL) ergaben **34** als farblosen Feststoff (1.086 g, 94%); $R_f = 0.44$ (CH_2Cl_2). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.83$ (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 6.75 (d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 3.89 - 3.88 (m, 5H, OCH_3 , ArCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$, 164.7 (C=O), 161.7 (C-O), 148.9, 138.0 (C), 118.5 (q, $J_{C,F} = 320$ Hz, CF_3), 118.4 (C), 117.1, 107.3 (CH), 55.9, 52.4, 52.1 (OCH_3), 39.8 (ArCH_2). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -73.6$ (CF_3).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5-Alkoxy-3-aryl-homophthalsäuredialkylester (AAV 16):

Das Triflat **34** (1 eq.) wird in 1,4-Dioxan (2.5 mL/mmol) gelöst und mit Arylboronsäure **35** (1.3 eq.), K_3PO_4 (1.6 eq.) und $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (3 mol-%) unter Rückfluss bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ für 4 h zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung auf $20\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

5-Methoxy-3-phenyl-homophthalsäuredimethylester (36a).

Die Ausgangsmaterialien **34** (387 mg, 1.0 mmol), Phenylboronsäure (159 mg, 1.3 mmol), K_3PO_4 (340 mg, 1.6 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) gelöst in 1,4-Dioxan (5 mL) ergaben **36a** als hellgelben Feststoff (308 mg, 98%); mp = 71 - 72°C; $R_f = 0.58$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7.42 - 7.30$ (m, 5H, Phenyl), 6.83 (br s, 2H, 2xCH), 3.85 - 3.81 (m, 5H, OCH_3 , $ArCH_2$), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.3$, 169.6 (C=O), 160.1 (C-O), 143.5, 141.7, 134.7 (C), 128.2, 128.0, 127.4 (CH), 125.2 (C), 115.6, 114.3 (CH), 55.4, 51.9, 51.7 (OCH_3), 42.7 ($ArCH_2$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2947$ (m), 2848 (m), 1731 (s), 1709 (s), 1602 (s), 1574 (m), 1433 (s), 1313 (m), 1286 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^+ , 40), 283 (28), 282 (28), 255 (58), 254 (93), 240 (17), 239 (100). Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{18}O_5$ (314.33): C, 68.78; H, 5.77; gefunden: C, 68.82; H, 5.72.

5-Methoxy-3-(4-tolyl)-homophthalsäuredimethylester (36b).

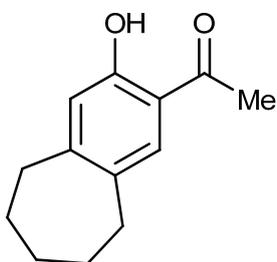
Die Ausgangsmaterialien **34** (271 mg, 0.70 mmol), 4-Tolylboronsäure (124 mg, 0.91 mmol), K_3PO_4 (238 mg, 1.6 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.02 mmol) gelöst in 1,4-Dioxan (2 mL) ergaben **36b** als hellgelben Feststoff (210 mg, 92%); mp = 69 - 70°C; $R_f = 0.60$ (Heptan/EtOAc = 1:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7.24 - 7.17$ (m, 4H, 4xCH), 6.82 - 6.80 (m, 2H, 2xCH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 2H, $ArCH_2$), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.3$, 169.7 (C=O), 160.1 (C-O), 143.4, 138.3, 137.1, 134.5 (C), 128.9, 127.9 (CH), 125.3 (C), 115.4, 114.3 (CH), 55.4, 52.0, 51.7 (OCH_3), 39.4 ($ArCH_2$), 21.1 ($ArCH_3$). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2948$ (m), 2847 (m), 1731 (s), 1708 (s), 1599 (s), 1574 (m), 1430 (s), 1314 (m), 1283 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 328 (M^+ , 53), 297 (28), 296 (20), 269 (59), 268 (93), 254 (19), 253 (100). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{20}O_5$ (328.36): C, 69.50; H, 6.14; gefunden: C, 69.53; H, 6.21.

7.2.5 Weitere Synthesen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptene (AAV 17):

Zu einer Lösung von 1-Trimethylsilyloxy-hept-1-en (1.0 eq.) und Trimethylorthoformiat (1.0 eq.) in Dichlormethan (1.0 ml/mmol) wird unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Titantetrachlorid (1.0 eq.) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird zur Reaktionsmischung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst das 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **3** (1.0 eq.) und dann erneut Titantetrachlorid (1.0 eq.) gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch langsam auf $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und rührt dann für 12 h nach. Zur Beendigung der Reaktion wird wässrige Salzsäure (10%-ig) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Heptan/EtOAc = 10:1).

3-Acetyl-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten (**37a**).

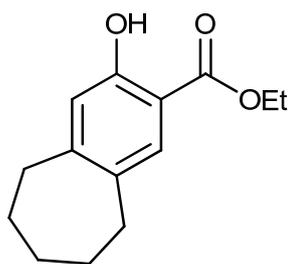


Die Ausgangsmaterialien 1-Trimethylsilyloxy-hept-1-en (0.996 g, 5.4 mmol), Trimethylorthoformiat (0.574 g, 5.4 mmol), **3a** (1.321 g, 5.4 mmol) und Titantetrachlorid (2x0.60 mL, je 5.4 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (11 mL) ergaben **37a** als farblosen Feststoff (350 mg, 32%); mp = $95 - 96\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 12.16 (s, 1H, OH),

7.41 (s, 1H, CH), 6.73 (s, 1H, CH), 2.77 - 2.73 (m, 4H, 2xArCH₂), 2.59 (s, 3H, CH₃), 1.86 - 1.78 (m, 2H, CH₂), 1.69 - 1.59 (m, 4H, 2xCH₂). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 203.8 (C=O), 160.9 (C-O), 153.6, 134.2 (C), 130.2, 118.3 (CH), 117.3 (C), 36.9, 35.8, 32.3, 28.7, 28.0 (CH₂), 26.4 (CH₃). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 2925 (s), 2853 (m), 1704 (s), 1637 (s), 1613 (s), 1565 (s), 1491 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (M^+ , 46), 190 (14), 189 (100), 161 (14). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+) 204.11448, gefunden 204.114317.

7. Experimenteller Teil

2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-3-carbonsäureethylester (**37b**).



Die Ausgangsmaterialien 1-Trimethylsilyloxy-hept-1-en (0.996 g, 5.4 mmol), Trimethylorthoformiat (0.574 g, 5.4 mmol), **3d** (1.483 g, 5.4 mmol) und Titantetrachlorid (2x0.60 mL, je 5.4 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (11 mL) ergaben **37b** als farblosen Feststoff (460 mg, 36%); mp = 61 - 63 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.63 (s, 1H, OH), 7.54 (s, 1H, CH), 6.73 (s, 1H, CH), 4.38 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.76 - 2.71 (m, 4H, 2xArCH₂), 1.85 - 1.78 (m, 2H, CH₂), 1.64 - 1.61 (m, 4H, 2xCH₂), 1.40 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 203.8 (C=O), 160.9 (C-O), 153.6, 134.2 (C), 130.2, 118.3 (CH), 117.3 (C), 36.9, 35.8, 32.3, 28.7, 28.0 (CH₂), 26.4 (CH₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν = 2922 (s), 2851 (m), 1667 (s), 1620 (m), 1580 (m), 1491 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (M⁺, 63), 189 (46), 188 (100), 160 (11). HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈O₃ (M⁺) 234.12505, gefunden 234.125156.

8. Literaturverzeichnis

- [1] (a) Shen, Y. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 584. (b) Kodama, K.; Fukuzawa, S.; Nakayama, H.; Kigawa, T.; Sakamoto, K.; Yabuki, T.; Matsuda, N.; Shirouzu, M.; Takio, K.; Tachibana, K.; Yokoyama, S. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 134.
- [2] Übersicht zu Dianionen: (a) Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702. (b) Kaiser, E. M.; Petty, J. D.; Knutson, P. L. A. *Synthesis* **1977**, 509. (c) Thompson, C. M.; Green, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223; (d) Maercker, A. in *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl) 4. Aufl., Bd. E19d *Carbanionen*, **1993**, 448; (e) Saalfrank, R. S. in *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. E19d *Carbanionen*, **1993**, 567.
- [3] (a) Iida, T.; Itaya, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10511. (b) Sibi, M. P.; Marvin, M.; Sharma, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5016.
- [4] Hampton, K. G.; Christie, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2772.
- [5] McClure, J. R.; Custer, J. H.; Schwarz, H. D.; Lill, D. A. *Synlett* **2000**, 710.
- [6] Hampton, K. G.; Light, R. J.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1413.
- [7] Übersichten zu: Danishefsky Dien: (a) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558. [4+2]-Cycloadditionen von 1,3-Bis-Silylenolethern: (b) Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 85.
- [8] Übersichten: (a) Langer, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3858; (b) Langer, P. *Synthesis* **2002**, 441 und dort zitierte Literatur; (c) Langer, P.; Freiberg, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4215. (d) Langer, P.; Feist, H. *Synthesis* **2007**, 327.
- [9] (a) Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 578. (b) Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534. (c) Molander, G. A.; Cameron, K. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830.
- [10] Krägeloh, K.; Simchen, G. *Synthesis* **1981**, 30.
- [11] (a) Lloyd, D.; McNab, H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 496. (b) Kleinpeter, E. *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 1.
- [12] (a) Harris, T. M.; Harris, C. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2159. (b) Harris, T. M.; Howarth, T. T.; Carney, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2511.
- [13] (a) Kamigata, N.; Udodaira, K.; Shimizu, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 783. (b) *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; Filler, R.; Kobayasi, Y.; Yagupolskii, L. M. (eds.), Elsevier: Amsterdam, **1993**. (c) Filler, R. *Fluorine Containing Drugs in Organofluorine Chemicals and their Industrial Application*; Pergamon: New York,

8. Literaturverzeichnis

- 1979**, Kapitel 6. (c) Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Compounds*; Ellis Horwood: Chichester, **1992**.
- [14] Piatnitski, E. L.; Duncton, M. A. J.; Kiselyov, A. S.; Katoch-Rouse, R.; Sherman, D.; Milligan, D. L.; Balagtas, C.; Wong, W. C.; Kawakami, J.; Doody, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4696.
- [15] Yoshida, M.; Morinaga, Y.; Iyoda, M. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 33.
- [16] (a) Olah, G. A.; Comisarow, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2955. (b) Sheppard, W. A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 945. (c) He, J.; Pittman, C. U. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 855.
- [17] Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2350.
- [18] (a) Fuqua, S. A.; Parkhurst, R. M.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1625. (b) Haas, A.; Spitzer, M.; Lieb, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1329.
- [19] (a) Dolbier, W. R.; Asghar, M. A.; Pan, H.-Q.; Celewicz, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1827. (b) He, J.; Pittman, C. U. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 855.
- [20] Medwid, J. B.; Paul, R.; Baker, J. S.; Brockman, J. A.; Du, M. T.; Hallett, W. A.; Hanifin, J. W.; Hardy Jr., R. A.; Tarrant, M. E.; Torley, L. W.; Wrenn, S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1230.
- [21] Briggs, J. C.; Haines, A. H.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 27.
- [22] Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; McClerren, A. L.; Raetz, C. R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1575.
- [23] Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216.
- [24] Schiess, P.; Rutschmann, S.; Toan, V. V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *36*, 3669.
- [25] Hinds, J. L.; Rajadhyaksha, S. N.; Wander, J. D. *Heterocycles* **1983**, *20*, 481.
- [26] Leonel, E.; Paugam, J.-P.; Heintz, M.; Nedelec, J.-Y. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4015.
- [27] Makosza, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5094.
- [28] Tietze, L. F.; Hartfiel, U.; Huebsch, T.; Voss, E.; Wichmann, J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 881.
- [29] Effenberger, F.; Maier, R.; Schoenwaelder, K.-H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
- [30] Lubbe, M.; Mamat, C.; Langer, P. *Synlett* **2008**, 1684.
- [31] (a) Mamat, C.; Pundt, T.; Schmidt, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2183. (b) Mamat, C.; Pundt, T.; Dang, T. H. T.; Klassen, R.; Reinke, H.; Köckerling, M.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 492.

8. Literaturverzeichnis

- [32] Lubbe, M.; Mamat, C.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 413.
- [33] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme Stuttgart, 7. Auflage **2005**.
- [34] Dolbier, W. R.; Médebielle, M.; Ait-Mohand, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4811.
- [35] (a) Karapetyan, V.; Mkrtchyan, S.; Lubbe, M.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2009**, in print. (b) Sengül, M. E.; Ceylan, Z.; Balci, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10401.
- [36] (a) *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; Filler, R.; Kobayasi, Y.; Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1993**. (b) Filler, R. *Fluorine-Containing Drugs in Organofluorine Chemicals and their Industrial Application*; Pergamon: New York, **1979**, Chap. 6. (c) Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Compounds*; Ellis Horwood: Chichester, **1992**.
- [37] (a) Schmidbaur, H.; Kumberger, O. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 3. (b) Dinger, M. B.; Henderson, W. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 233. (c) Liedtke, J.; Loss, S.; Widauer, C.; Grützmacher, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 143.
- [38] (a) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *The Chemistry of Dienes and Polyenes*, Vol. 2; John Wiley and Sons Ltd.: Chichester, **2000**. (b) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. (c) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407. (d) Kleiner, C. M.; Schreiner, P. R. *Chem. Commun.* **2006**, 4315. (e) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2007**, 779. (f) Review: Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- [39] Miethchen, R.; Hein, M. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 169.
- [40] Review: McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.
- [41] (a) Paratian, J. M.; Sibille, S.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 53. (b) Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2293.
- [42] Ding, W.; Pu, J.; Zhang, C. *Synthesis* **1992**, 635.
- [43] (a) Guan, H.-P.; Hu, C.-M. *Synthesis* **1996**, 1363. (b) Guan, H.-P.; Hu, C.-M. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 101. (c) Gambaryan, N. P.; Simonyan, L. A.; Petrovskii, P. V. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 918. (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (e) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. (f) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (g) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215. (h) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.

8. Literaturverzeichnis

- [44] Reviews: (a) Nenaidenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 437. (b) Billard, T. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 974. (c) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [45] (a) Marzi, E.; Mongin, F.; Spitaleri, A.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2911. (b) Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 59.
- [46] (a) Abubakar, A. B.; Booth, B. L.; Suliman, N. N. E.; Tipping, A. E. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 359. (b) Barlow, M. G.; Suliman, N. N. E.; Tipping, A. E. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 59.
- [47] (a) Volochnyuk, D. M.; Kostyuk, A. N.; Sibgatulin, D. A.; Chernega, A. N.; Pinchuk, A. M.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2361. (b) Volochnyuk, D. M.; Kostyuk, A. N.; Sibgatulin, D. A.; Chernega, A. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2839.
- [48] (a) Lubbe, M.; Bunescu, A.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2008**, 1862. (b) Bunescu, A.; Reimann, S.; Lubbe, M.; Spannenberg, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2009**, accepted.
- [49] Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.
- [50] Medebielle, M.; Hohn, S.; Okada, E.; Myoken, H.; Shibata, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7817.
- [51] Steglich, W.; Fugmann, B.; Lang-Fugmann, S. *Römpf Lexikon Naturstoffe*, ed. Thieme, Stuttgart, **1997**.
- [52] de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [53] (a) Prelog, V.; Würsch, J.; Königsbacher, K. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 258; (b) Beringer, M.; Kuntz, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 364; (c) Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *94*, 317; S. H. Bertz and G. Dabbagh, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 306; (d) Yamaguchi, M.; Hasebe, K.; Minabi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2401; (e) Barton, D. H. R.; Dressaire, G.; Willis, B. J.; Barrett, A. G. M.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 665.
- [54] Hussain, I.; Yawer, M. A.; Appel, B.; Sher, M.; Mahal, A.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8003.
- [55] Singh, S. P.; Kumar, D. *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, *4*, 142.
- [56] Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3684.
- [57] Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1990**, 347.

8. Literaturverzeichnis

- [58] (a) Staunton, J.; Weissman, K. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380. (b) Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677. (c) Fugmann, B. (Hrsg.) *Römpp-Lexikon Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1997**.
- [59] (a) Harris, T. M.; Harris, C. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2159. (b) Murray, T. P.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8253. (c) Harris, C. M.; Roberson, J. S.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5380. (d) Harris, T. M.; Hay, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1631. (e) Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4601. (f) Sandifer, R. M.; Bhattacharya, A. K.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2260. (g) Gilbreath, S. G.; Harris, C. M.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6172.
- [60] (a) Chan, T.-H.; Stössel, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4901. (b) Chan, T.-H.; Stössel, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2423.
- [61] Lubbe, M.; Gütlein, J.-G.; Reinke, H.; Langer, P. *Synlett* **2008**, 2671.
- [62] (a) Wilson, B. D. *Synthesis* **1992**, *3*, 283. (b) Heilbron, I.; Jones, E. R. H.; Julia, M. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1434. (c) Searles, S.; Sanchez, R. A.; Soulen, R. L.; Kundinger, D. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2655. (d) Banville, J.; Brassard, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1852. (e) Barker, D.; Brimble, M. A.; Do, P.; Turner, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2441.
- [63] Beyer/Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Aufl. **1998**, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig.
- [64] Lau, M. *Diplomarbeit* **2006**, Universität Rostock.
- [65] (a) Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616. (b) Campo, M. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 23, 3675. (c) Sill, D.; Albrecht, W. L.; Andrews, E. R.; Fleming, R. W.; Horgan, S. W.; Roberts, E. C.; Sweet, F. W. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, *3*, 240. (d) Ray, F. E.; Rieveschl, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 836. (e) Pan, H.-L.; Fletcher, T. L. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 491.
- [66] Perry, P. J.; Read, M. A.; Davies, R. T.; Gowan, S. M.; Reszka, A. P.; Wood, A. A.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2679.
- [67] Tierney, M. T.; Grinstaff, M. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5355.
- [68] Tilly, D.; Samanta, S. S.; Faigl, F.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8347.
- [69] Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Oda, Y.; Kuwabara, T.; Naota, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9186.
- [70] Yu, Z.; Velasco, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3229.
- [71] Gonzales et al. *An. Quim.* **1974**, *70*, 234.

8. Literaturverzeichnis

- [72] Maass, W. ; Hanson, A. W. *Z. Naturforsch. B Anorg. Chem. Org. Chem.* **1986**, *12*, *41*, 1589.
- [73] Babady-Byla; Herz, W. *Phytochemistry* **1996**, *2*, *42*, 501.
- [74] Reim, S.; Lau, M.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6903.
- [75] Campiani, G.; Nacci, V.; Bechelli, S.; Ciani, S. M.; Garofalo, A.; Fiorini, I.; Wikström, H.; de Boer, P.; Liao, Y.; Tepper, P. G.; Cagnotto, A.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3763.
- [76] Cabiddu, M. G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; Demontis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4529.
- [77] Ritchie, C. D.; Hofelich, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7039.
- [78] Ohkata, K.; Takee, K.; Akiba, K.-y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1946.
- [79] Cabiddu, M. G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; Demontis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S.; Usai, M. *Synthesis* **2002**, *7*, 875.
- [80] (a) Mukherjee, C.; Kamila, S.; De, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4767. (b) Mukherjee, C.; De, A. *Synlett* **2002**, 325. (c) Kamila, S.; Mukherjee, C.; De, A. *Synlett* **2003**, 1479. (d) Pradhan, T. K.; De, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1493.
- [81] Weber, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 865.
- [82] Dhareshwar, G. P.; Chhaya, P. N.; Hosangadi, B. D. *Indian J. Chem. Sect. B* **1980**, *19*, 831.
- [83] Uchida, Y.; Kozuka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1183.
- [84] Grohe, K.; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 29.
- [85] (a) Luxen, A. J.; Christiaens, L. E. E.; Renson, M. J. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 287, 81. (b) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626.
- [86] Datta, A.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5589.
- [87] Cipollina, J. A.; Ruediger, E. H.; New, J. S.; Wire, M. E.; Shepherd, T. A.; Smith, D. W.; Yevich, J. P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3316.
- [88] Cabiddu, S.; Maccioni, A.; Piras, P. P.; Plumitallo, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1981**, *111*, 123.
- [89] Bi, X.; Dong, D.; Liu, Q.; Pan, W.; Zhao, L.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4578.
- [90] Lubbe, M.; Klassen, R.; Trabhardt, T.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2008**, 2331.
- [91] Potts, K. T.; Winslow, P. A. *Synthesis* **1987**, 839.
- [92] Surya Prakash Rao, H.; Sivakumar, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8715.
- [93] Mross, G.; Langer, P. *Synlett* **2008**, *7*, 963.

8. Literaturverzeichnis

- [94] Richards, J. H.; Hendrickson, J. B. *The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins* **1964**, Benjamin, New York.
- [95] Harris, T. M.; Murphy, P. M.; Poje, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7733.
- [96] Kracke, B.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4545.
- [97] Roush, W. R.; Murphy, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6622.
- [98] Krohn, K.; Vitz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 209.
- [99] Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *Chem. Comm.* **1981**, 20.
- [100] Nguyen, V.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1013.

9. Abkürzungsverzeichnis

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Bn	Benzyl-
br	breit
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl-
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> Bu	tertiär-Butyl-
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DoM	directed ortho metalation
<i>n</i> Dec	<i>n</i> -Decyl-
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Electrospray-Ionisation
Et	Ethyl-
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
h	Stunde(n)
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl-
<i>n</i> Hept	<i>n</i> -Heptyl-
HMBC	Highly Multiple Bond Correlation
HRMS	hochauflösendes Massenspektrum
Hz	Herz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithium-Diisopropylamid
m	Multiplett
Me	Methyl-
MeOH	Methanol
mp	Schmelzpunkt
MS	Massenspektrometrie

9. Abkürzungsverzeichnis

NaOMe	Natriummethanolat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Effect Spectroscopy
<i>n</i> Non	<i>n</i> -Nonyl-
<i>n</i> Oct	<i>n</i> -Octyl-
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot
OTf	Triflat- (Trifluormethansulfonat-)
<i>n</i> Pent	<i>n</i> -Pentyl-
Ph	Phenyl-
ppm	Parts per million
<i>n</i> Pr	<i>n</i> -Propyl-
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl-
q	Quartett
R	Alkylgruppe
SET	Single electron transfer
t	Triplett
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Me ₃ SiCl	Trimethylchlorsilan
Me ₃ SiOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
<i>n</i> Undec	<i>n</i> -Undecyl-
UV	ultraviolett

10.1 Kurze Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation steht die Erweiterung des Synthesepotentials von 1,3-Bis(silylenolethern) in Cyclisierungsreaktionen im Mittelpunkt. Deshalb sind 1,3-Bis(silylenolether) in formalen [3+3]-Cyclokondensationsreaktionen mit verschiedenen Dielektrophilen zu neuartigen funktionalisierten Phenolen umgesetzt worden. Durch systematische Variation der Dielektrophile sind eine Vielzahl fluorhaltiger Aromaten, polyketidartiger Phenole und Methylthiophenole in sehr guten Chemo- und Regioselektivitäten dargestellt worden. Ein großes Augenmerk ist in die Aufklärung der Konstitution der erhaltenen Verbindungen mit Hilfe von ^{13}C -NMR und 2D-NMR gelegt worden. Desweiteren ist es gelungen 1,3-Bis(silylenolether) mit Orthokohlensäureestern zu polyketidartigen Homophthalaten umzusetzen.

The central topic of this thesis is the extension of the synthetic potential of 1,3-bis(silyl enol ethers) in cyclisation reactions. Therefore 1,3-bis(silyl enol ethers) are converted into new functionalized phenols by formal [3+3]-cyclocondensation reactions with different dielectrophils. A multiplicity of fluorinated aromatics, polyketide type phenols and methylthiophenols could be generated in very good chemo- and regioselectivities by systematic variation of the dielectrophils. A large attention is put into the clarification of the constitution of the new compounds by the usage of ^{13}C -NMR and 2D-NMR. Furthermore 1,3-bis(silyl enol ethers) could be reacted successfully with orthocarbonates to form polyketide type homophthalates.

10.2 Lebenslauf und Wissenschaftlicher Werdegang

Persönliche Informationen:

Name, Vorname: Lubbe, Mathias
Geburtsdatum, -ort: 08.01.1982, Schwerin
Familienstand: ledig

Schulbildung:

September 1988 -
Juli 1992 Besuch der Friedrich-Engels-Oberschule in Schwerin
August 1992 -
Juli 2000 Besuch des Goethe-Gymnasiums Schwerin
Juli 2000 Erhalt des Abiturs

Zivildienst:

September 2000 -
Juli 2001 Ableistung des Zivildienstes in der Kinder- und
Jugendpsychiatrie des Klinikum Schwerin
August/September 2001 Tätigkeit als Pflegehelfer in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
des Klinikum Schwerin

Wissenschaftlicher Werdegang:

Oktober 2001 Aufnahme des Chemie-Studiums an der Universität Rostock
September 2003 Vordiplom (Gesamtnote 2,2)
September 2004 Abschluss des Basisstudiums (Gesamtnote 1,5)
Oktober 2005 -
August 2006 Anfertigung der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof.
Dr. Peter Langer an der Universität Rostock, mit dem Titel:
„Synthese von Phthalaten und Perfluoralkylaromaten durch
[3+3] Cyclisierung von 1,3-Bis-silylenolethern“
August 2006 Abschluss Diplom mit der Gesamtnote „sehr gut“

10. Anhang

Seit Oktober 2006

Promotion an der Universität Rostock in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter Langer an der Universität Rostock

Weitere Tätigkeiten im Rahmen des Studiums/der Promotion

Oktober 2006 -
September 2009

Tätigkeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter Langer an der Universität Rostock

Betreuung von Grund- und Hauptpraktika der Organischen Chemie im Studiengang Chemie/Diplom

Betreuung des Seminars Chemie für Studierende der Humanmedizin und der Zahnheilkunde

10. Anhang

Anhang zum Lebenslauf

Publikationsliste:

- [1] Stefanie Reim, Mathias Lubbe, Peter Langer*, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6751-6752.

“Synthesis of Phthalates and Isophthalates by [3+3] Cyclizations of 1,3-Bis(Silyl Enol Ethers) with 3-(Silyloxy)alk-2-en-1-ones”.

- [2] Mathias Lubbe, Bettina Appel, Anke Flemming, Christine Fischer, Peter Langer*, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11755-11759.

“Synthesis of 7-Hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)benzo[c]chromen-6-ones by Sequential Application of Domino Reactions of 1,3-Bis(Silyl Enol Ethers) with Benzopyrylium Triflates”.

- [3] Mathias Lubbe, Constantin Mamat, Christine Fischer, Peter Langer*, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 413-418.

“Synthesis of 6-(Perfluoroalkyl)salicylates by [3+3] Cyclization of 1,3-Bis(Silyl Enol Ethers) with 3-Ethoxy-1-(perfluoroalkyl)prop-2-en-1-ones”.

- [4] Mathias Lubbe, Alina Bunescu, Alexander Villinger, Peter Langer*, *Synlett* **2008**, 1862-1864.

“Synthesis of 4-Methoxy-6-(trifluoromethyl)salicylates by [3+3] Cyclocondensations of 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes with 1,1-Dimethoxy-4,4,4-trifluorobut-1-en-3-one”.

- [5] Mathias Lubbe, Constantin Mamat, Peter Langer*, *Synlett* **2008**, 1684-1686.

“Regioselective Synthesis of Rare 3-(Halomethyl)phenols based on Formal [3+3] Cyclizations of 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes”.

10. Anhang

- [6] Mathias Lubbe, Renske Klassen, Tiana Trabhardt, Alexander Villinger, Peter Langer*, *Synlett* **2008**, 2331-2333.

“Regioselective Synthesis of Functionalized 3-(Methylthio)phenols by Formal [3+3] Cyclizations of 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes with 1,1-Bis(methylthio)-1-en-3-ones”.

- [7] Stefan Büttner, Mathias Lubbe, Helmut Reinke, Christine Fischer, Peter Langer*, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7968-7976.

“First Synthesis of 5-Alkyl- and 5-Aryl-3-(perfluoroalkyl)phenols by [3+3] Cyclocondensation of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-Silyloxy-1-(perfluoroalkyl)prop-2-en-1-ones”.

- [8] Mathias Lubbe, Jörg-Peter Gütlein, Helmut Reinke, Peter Langer*, *Synlett* **2008**, 2671-2673.

„Regioselective Synthesis of Polyketide-Type Phenols by the First [3+3] Cyclocondensations of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-Oxo-orthoesters“.

- [9] Abdolmajid Riahi, Mohanad Shkoor, Olumide Fatunsin, Mathias Lubbe, Helmut Reinke, Peter Langer*, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 115-117.

“First synthesis of 4-(arylsulfonyl)phenols by regioselective [3+3] cyclocondensations of 1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 2-arylsulfonyl-3-ethoxy-2-en-1-ones”.

- [10] Stefan Büttner, Abdolmajid Riahi, Ibrar Hussain, Mirza A. Yawer, Mathias Lubbe, Peter Langer*, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2124-2135.

“First Synthesis of Functionalized 5-Aryl-3-(trifluoromethyl)phenols by Regioselective [3+3] Cyclocondensations of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-Aryl-3-silyloxy-1-trifluoromethyl-2-en-1-ones”.

10. Anhang

- [11] Mohanad Shkoor, Abdolmajid Riahi, Olumide Fatunsin, Ibrar Hussain, Mirza A. Yawer, Mathias Lubbe, Stefanie Reim, Helmut Reinke, Christine Fischer, Peter Langer*, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2182-2186.

“Diversity-Oriented Synthesis of 1-Hydroxy-2,4-benzodioxanes by Regioselective [3+3] Cyclocondensations of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-Alkoxy- and 3-Silyloxy-2-alkoxycarbonyl-2-en-1-ones”.

- [12] Vahuni Karapetyan, Satenik Mkrtchyan, Mathias Lubbe, Alexander Villinger, Peter Langer*, *Tetrahedron* **2009**, accepted.

“Synthesis of 6-Formylsalicylates based on Regioselective [3+3] Cyclocondensations of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 1,1-Dichloro-4-ethoxy-3-buten-2-ones”.

- [13] Alina Bunescu, Sebastian Reimann, Mathias Lubbe, Anke Spannenberg, Peter Langer*, *J. Org. Chem.* **2009**, accepted.

“Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Arenes, Cyclohexenones and Pyran-4-ones by Cyclocondensation of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 1,1-Dimethoxy-4,4,4-trifluorobut-1-en-3-one. Influence of the Lewis Acid on the Product Distribution”.

Posterbeiträge bei Fachtagungen:

16. - 19. September 2007 Wissenschaftsforum Chemie 2007, Ulm

“Synthese von 6-Perfluoralkyl-Salicylsäuren durch [3+3] Cyclisierung von 1,3-Bis(silylenolethern) mit 3-Ethoxy-1-perfluoralkyl-prop-2-en-1-onen“

30. August - 02. September 2008 Orchem 2008, Weimar

“First cyclocondensations of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes with 1,1-dimethoxy-4,4,4-trifluorobut-1-en-3-one”

“Synthesis of 7-hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)benzo[*c*]chromen-6-ones by sequential application of domino reactions of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes with benzopyrylium triflates”

10.3 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 worden ist.

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

.....
Mathias Lubbe

Rostock, den 22.06.2009