

Bachelor-Arbeit

WS11/12

zum Thema

Untersuchung der stereoselektiven Torgov- Cyclisierung zum 13-Ethyl-Gonan-Gerüst

Verfasser: Sylvester Größl

Email: sylvester@groessler.net

Matrikelnummer: 3863671

Betreuer: Denis Sartakov

Arbeitskreis: Prof. Dr. Michael Göbel

am Institut für organische Chemie und chemische Biologie
in der Zeit vom 23. Januar bis zum 23. März 2012



Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Göbel zum einen für die Bereitstellung des interessanten wie auch spannenden Themas und zum anderen für die zahlreichen fachlichen Anregungen und chemischen Anekdoten.

Zudem möchte ich mich insbesondere bei meinem Betreuer Herrn Denis Sartakov für viele nützliche und wegweisende Hilfestellungen praktischer wie auch theoretischer Natur bedanken.

Auch Frau Daniela Wirth und Frau Madeleine Anzmann möchte ich meinen Dank insbesondere für ihre umfassende Hilfe bei der HPLC-Analytik aussprechen.

Fürderhin möchte ich meinen Laborkollegen Christiano Pinto Gomes und Frauke Jacob für die gemeinsame unterhaltsame Zeit im Labor danken.

Überdies noch möchte ich einen Dank an den gesamten Arbeitskreis richten, der mich sehr freundlich aufgenommen hat.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Sylvester Größl, geb. am 09.04.1989 in Wiesbaden, an Eides statt und durch meine Unterschrift, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt worden ist.

Inhalte und Passagen, die aus fremden Quellen stammen und direkt oder indirekt übernommen worden sind, wurden als solche kenntlich gemacht.

Ferner versichere ich, dass ich keine andere, außer der im Literaturverzeichnis angegebenen Literatur verwendet habe.

Diese Versicherung bezieht sich sowohl auf Textinhalte sowie alle enthaltenen Abbildungen, Skizzen und Tabellen.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Sylvester Größl
Frankfurt am Main, den

Abkürzungsverzeichnis

Im Folgenden eine Auflistung aller verwendeten Abkürzungen.

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
d.h.	das heißt
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	<i>enantiomeric excess</i>
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
e.g.	lat. <i>exempli gratia</i> für „zum Beispiel“
et al.	von lat. <i>et alli</i> (Maskulinum), <i>et allae</i> (Femininum), <i>et alla</i> (Neutrum) für „und andere“
etc.	lat. <i>et cetera</i> für „und im übrigen“
griech.	griechisch
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
IR	Infrarotspektroskopie
lat.	lateinisch
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MS	Massenspektrometrie
n.f.	nicht feststellbar
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
RT	Raumtemperatur
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBS	tert-Butyl-dimethylsilyl-
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
Triton B	Trimethylbenzylammoniumhydroxid
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Titel	Seitenzahl
1 Theoretischer Teil	7-20
1.1 Im Allgemeinen – Erste Einblicke	7-9
1.2 Im Besonderen – Torgovs Synthesemethode	10-12
1.3 Mechanistische Bekundungen	13-20
1.3.1 Die Kondensation	13-15
1.3.2 Die Isomerisierung & Cyclisierung	16-20
2 Aufgabenstellung & Zielsetzung	21
3 Eigene Arbeit	22-38
3.1 Darstellung von 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol	22
3.2 Darstellung von 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat	23
3.3 Darstellung von 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion	24-25
3.4 Exo-endo-Isomerisierungen	25
3.4.1 Zeitaufgelöstes ¹ H-NMR-Experiment	25
3.5 Darstellung von 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on	26-28
3.6 Darstellung einer Referenz des 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dions	29-35
3.7 Darstellung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthylacetat	36-37
3.7.1 Tsuji-Trost-Kupplung	37
4 Betrachtungen	38-42
4.1 Retrospektive	38-39
4.2 Perspektiven	40-42
4.3 Analytisches Ad-on	42
5 Experimenteller Teil	43-69
5.1 Verwendete Geräte	43-44
5.2 Präparativer Teil	45-69
5.2.1 Präparat 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol	45-46
5.2.2 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat	47-48
5.2.3 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-	

methylcyclopentan-1,3-dion	49-50
5.2.4 Präparat 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion	51-54
5.2.4.1 Darstellung in Wasser mit Benzen & Diethylether als Co-Solventien	51-52
5.2.4.2 Darstellung in Wasser mit Ethanol als Co-Solvens	53
5.2.4.3 Darstellung in Xylol unter Verwendung von DABCO	54
5.2.5 Präparat 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on	55-61
5.2.5.1 Darstellung des Racemats mit para-Toluolsulfonsäure	55-56
5.2.5.2 Darstellung mit chiralen Phosphorsäuren	57-59
5.2.5.2.1 Darstellung unter Katalyse von (R)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat	57
5.2.5.2.2 Darstellung unter Katalyse von (R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat	58
5.2.5.2.3 Darstellung unter Katalyse von (R)-(-)-VAPOL-hydrogenphosphat	59
5.2.5.3 Darstellung mit chiralen Bis-Amidinium-Salzen	60-61
5.2.5.3.1 Darstellung unter Katalyse eines 1,6-Pyridinium-Derivats	60
5.2.5.3.2 Darstellung unter Katalyse eines 1,2-Diaryl-Derivats	61
5.2.6 Präparat Ethyl-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-acetat	62
5.2.7 Präparat 2-(6-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalen-1-yl)-ethan-1-ol	63
5.2.8 Präparat 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthylacetat	64-65
5.2.9 Präparat 6-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalen-1-yltrifluormethansulfonat	66-67
5.2.10 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-diol	68
5.2.11 Präparat 2-Ethyl-2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-diol	69
6 Sicherheitsdaten	70-71
7 Literaturverzeichnis	72-74

1. Theoretischer Teil

1.1 Im Allgemeinen – Erste Einblicke

Die Naturstoffklasse der Steroide (griech. *steros* für „starr, fest“ und *eides* für „gestaltet“) spielt in der medizinischen Chemie als Klasse hormoneller Wirkstoffe traditionell eine sehr große Rolle, da sie einem breiten Anwendungsspektrum unterliegen. Die Steroide leiten sich in ihrer Grundstruktur zunächst vom Gonan ab (Abb. 01) und tragen je nach Wirkstoffklasse verschiedene Seitenketten, mannigfaltig variierende funktionelle Gruppen sowie eine unterschiedliche Verteilung an Doppelbindungen in den einzelnen Ringen.

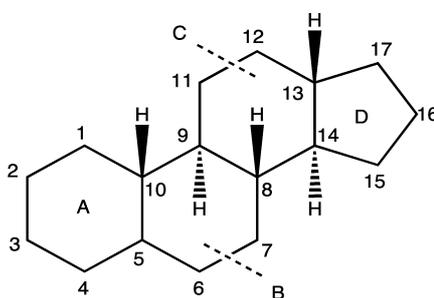


Abb. 01: Gonan-Grundgerüst und Nomenklatur

Trotz zahlreicher linearer wie auch konvergenter Semi- oder Totalsynthesen auf diesem etablierten Gebiet der organischen Chemie sind doch auch hier immer „noch einige Nuggets vergraben“^[1], sodass weiterhin eine intensive Forschung auf dem Gebiet der Steroidchemie betrieben wird. -Nicht zuletzt durch den Wunsch vorangetrieben, mit Hilfe bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen immer wieder vollkommen neuartige Wirkstoffe entwickeln zu wollen.

Die Synthesemethoden, die den Weg zu den Steroiden ebnen, stellen zur Gänze vielstufige, dabei einem möglichst stereoselektivem Reaktionsverlauf folgende Prozesse dar. Und auch wenn dies selten erwünscht ist, so verlaufen Naturstoffsynthesen zunächst leider sehr häufig unter Racematbildung, obwohl oft nur eines der Stereoisomere überhaupt biologische Aktivität zeigt.^[5] Doch damit nicht genug – denn allein durch ihre Vielstufigkeit weisen diese Synthesen zudem gemeinhin ganz grundsätzlich viele anfällige Punkte auf, da es in jedem einzelnen Reaktionsschritt immer zu spezifischen Problemen kommen kann.

Im Grundsatz gibt es zwei verschiedene Ansätze, eine stereoselektive Reaktion durchzuführen: Auf der einen Seite steht die Reagenzkontrolle, die der Substratkontrolle auf der anderen gegenübersteht. -Bei der Reagenzkontrolle verfügt ein eingesetztes Reagenz über die Stereochemie des Substrats. Bei der Substratkontrolle hingegen enthält die Ausgangsverbindung selbst bereits ein stereogenes Zentrum, das dann die Bildung eines weiteren steuert bzw. das, obwohl nicht zwingend in unmittelbarer Nähe zum Reaktionszentrum gelegen, über die absolute Konfiguration des Produkts bestimmt.

Zu den gängigen Synthesemethoden gehören in neuester Zeit Poly-Olefin-Ringschlusskaskaden (hierzu: Arbeiten zum stereochemischen Verlauf von der Arbeitsgruppe um Stork et al.^[2, 3]) ebenso wie so genannte Reißverschluss- oder Dominoreaktionen. -Letztere sind Prozesse, bei denen innerhalb eines einzelnen Reaktionsschrittes zwei oder mehr Bindungsbildungen stattfinden, wobei die folgende Bindungsbildung immer an die im vorherigen Schritt gebildete Funktionalität anknüpft.

Des weiteren gibt es beispielsweise Sequenzen aus aneinander gereihten Michael- oder Mukaiyama-Reaktionen, die über 1,6-ringschließende Aldol-Reaktionen ebenso zu polycyclischen Verbindungen führen^[4] oder andere Synthesewege, die, wie bei der Biosynthese des Cholesterols über Squalen, zum gleichzeitigen Aufbau aller vier Ringe des Steroid-Grundgerüsts führen. Hierzu zählen aus Sicht des synthetischen Chemikers im Allgemeinen die biomimetischen Steroidsynthesen.

Andere, Semi- oder Partialsynthesen hingegen gehen von natürlichen Vorläufern oder Naturstoffen aus, in deren Verlauf es zur Hauptsache um die gezielte Derivatisierung und Umgestaltung des Gonan-Grundgerüsts geht. Sie bezeichnen also grob gesagt Synthesen, bei der es um die Modifizierung von Naturstoffen geht. Auch die Anellierung (lat. *anellus* für „kleiner Ring“) ist ein Prinzip, dem man in der Steroidsynthese immer wieder begegnet.

Überdies haben sich in einer Vielzahl von Fällen auch Verfahren durchgesetzt, die sich mikrobieller Methodiken bedienen – letztthin mit dem Ziel verbunden, die überaus lästige Racematspaltung, bei der immer 50% der theoretischen Ausbeute

verlustig gehen, gänzlich zu vermeiden.

Einige dieser Synthesemethoden (die Biosynthese, De-novo-Synthesen sowie biomimetische Synthesen) sind in einer kurzen Übersicht in Abb. 02 angedeutet.

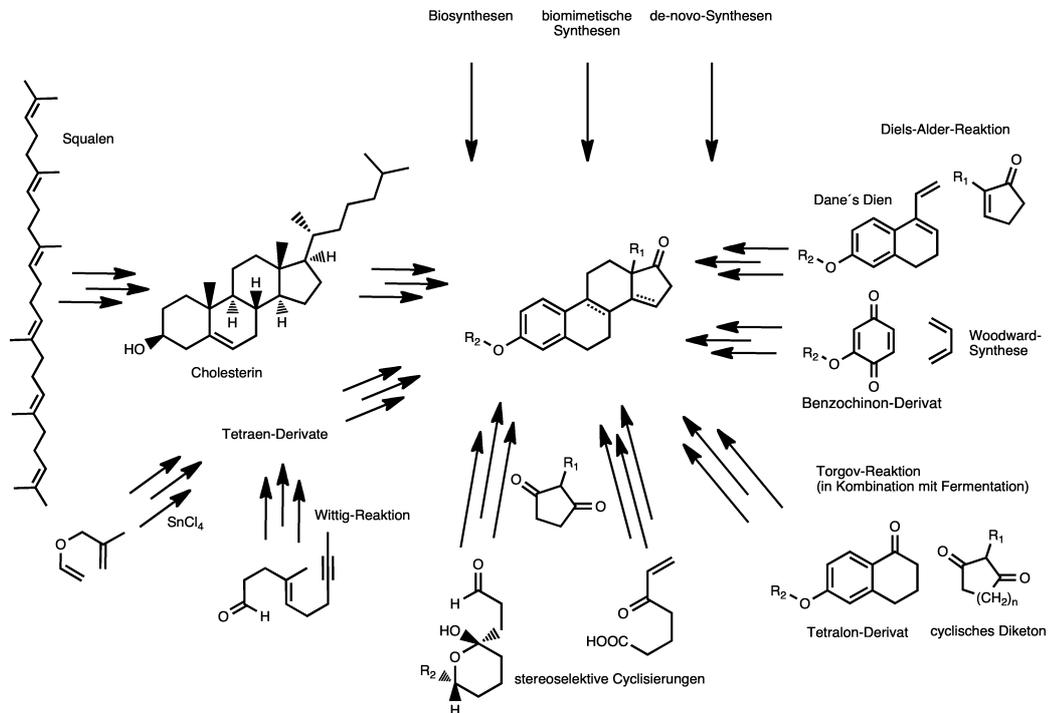


Abb. 02: Übersicht über unterschiedliche Synthesemethoden von Steroiden

Die erwähnten Verfahren führen meist zu Strukturen, die sich zunächst vom Gonan ableiten. Eines der wenigen, an dieser Stelle zu nennenden Gegenbeispiele ist das marine Steroidalkaloid Cortistatin A (Abb. 03) mit einem B-7- anstatt eines B-6-Rings.^[1]

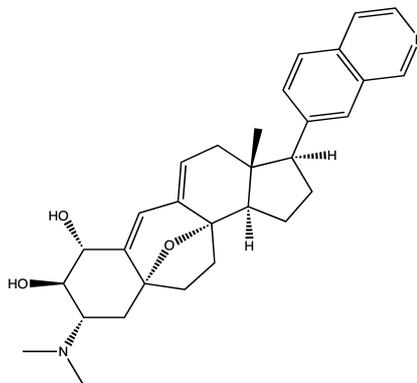


Abb. 03: Struktur des Cortistatin A

Zuletzt sei an dieser Stelle noch auf die erste Steroidtotalsynthese überhaupt verwiesen – jene des Equilenins von Bachmann, Cole und Wilds^[7, 8, 9].

1.2 Im Besonderen – Torgovs Synthesemethode

Igor V. Torgov (1912-2007) war ein russischer Chemiker, der einige bedeutsame Leistungen auf dem Gebiet der Steroid-Totalsynthese erbrachte. Schon früh entdeckte Torgov eine einfache Reaktion zum Aufbau des Steroid-Kerns und entwickelte daraus in den Folgejahren eine höchst effiziente Reaktionssequenz für deren totalsynthetischen Zugang^[10], sodass selbst der Nobel-Laureat Elias J. Corey (Nobel-Preis 1990) zu Torgovs ebenso genialer wie einfacher Totalsynthese in dessen Angedenken 2009 einen Nachruf verfasste.^[11]

Die Grundidee von Torgovs Synthesemethode war dabei eine später u.a. von Velluz et al. prägnant dargelegte Synthesestrategie: Der C-Ring des Steroid-Grundgerüsts wird in zwei Schritten aufgebaut, von denen der erste der Einführung einer Kohlenstoffkette an C-13 dient und von denen der zweite zum Ringschluss mit C-14 führt (Abb. 04).^[5]

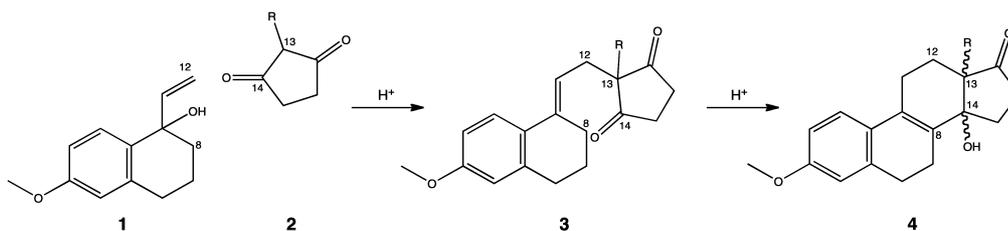


Abb. 04: Betrachtung der Torgov-Synthese nach Velluz et al.

Torgov selbst umriss in einer Publikation aus dem Jahr 1963 die wichtigsten Durchbrüche in der Chemie der Steroide und führte auf, dass die bisherigen 25- bis 30-stufigen Totalsynthesen des Steroidgerüsts in mannigfaltigem Substitutionsmuster mit extrem niedrigen Gesamtausbeuten von noch deutlich unter 1% verliefen.^[9]

Doch die Jahre intensiver Forschung auf diesem Gebiet (insbesondere auch Torgovs eigene Arbeiten) führten zu Methoden mit Gesamtausbeuten von schon deutlich über 1%, sodass eine industrielle Nutzung bereits damals in greifbare Nähe zu rücken schien.^[9]

Den Anfang machten hier: Johnson und Walker durch die Synthese von Estron und dem entsprechenden Methylether über das leicht verfügbare Ausgangsmaterial 6-Methoxy-1-tetralon **10** mit rund 3,2% bzw. 3,8% Ausbeute, es folgten schließlich Torgov und Ananchenko mit der Synthese derselben

Derivate ebenfalls auf Basis des 6-Methoxy-1-tetralons **10** mit Ausbeuten von zunächst 6% und 7,8% über zehn Stufen und einem weiteren vergleichbaren Weg zum Estron und dem Methylether mit bereits 10% und 12% über nur sieben Stufen.^[9, 12]

Wichtigstes Ziel war hierbei jedoch weniger die Synthese des Estrons selbst, sondern jene des Gerüsts der 19-Norsteroide und homologer Verbindungen^[9] (Abb. 05), da dies den direkten Zugang zu dieser so wichtigen Stoffgruppe erschloss. -Die Vorsilbe „Nor-“ bedeutet hierbei, dass an entsprechend gekennzeichneter Stelle ein C-Atom mit zugehörigen H-Atomen entfernt wurde.

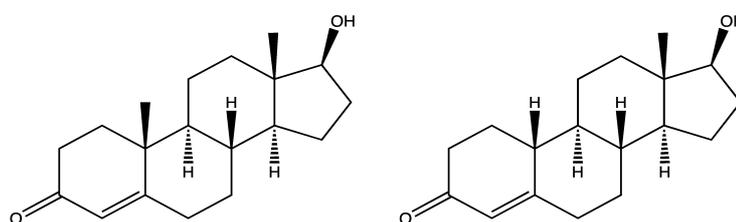


Abb. 05: Testosteron (links), Nortestosteron (rechts)

Die Schering AG in Berlin nutzt die Torgov-Synthese einhergehend mit einer mikrobiologischen Umsetzung auch heute noch zur großtechnischen Estronsynthese.^[13] Dabei reduziert *Saccharomyces uvarum*^[6] regio- und enantioselektiv am C-17 das Keton **3** zum Alkohol **5** (Monohydroxyketon). Anschließend wird Brønsted-sauer cyclisiert (Abb. 06).

In Analogie hierzu ist ein weiteres Verfahren durch einleitende Reduktion mit Hilfe von *Bacillus thuringiensis* bekannt.^[14]

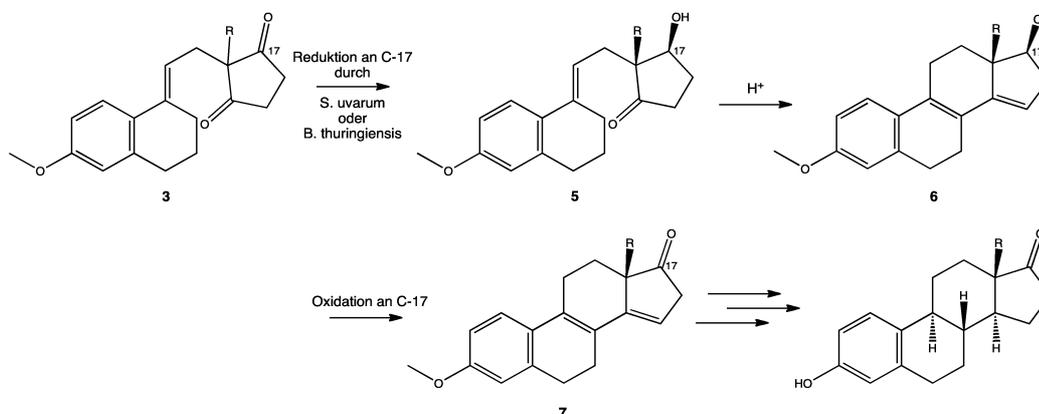


Abb. 06: Mikrobielles Verfahren der Schering AG Berlin zur Estronsynthese (Estron befindet sich unten rechts)

Ausgehend von Tetralon-Derivaten **10** und substituierten cyclischen Ketonen **2** wird dabei in rascher Reaktionsabfolge das Steroid-Gerüst aufgebaut. Jedoch führt diese Synthesemethode nach Torgov gemeinhin zu Steroiden, die zunächst noch einen aromatischem Ring A tragen. Allerdings sind inzwischen durchaus auch Torgov-Reaktionen über cyclische 1,3-Diketone **2** mit einem Allylalkohol **1** unter basischen Bedingungen (z.B. Triton B) zu Steroiden mit nicht-aromatischem Ring A aufgezeigt worden.^[15, 16, 17]

1.3 Mechanistische Bekundungen

1.3.1 Die Kondensation

Für den Reaktionstypus der Kondensation eines Vinylcarbinols **1** mit dem Enolat eines cyclischen 1,3-Diketons **2** unter basischen Bedingungen wurden lange Zeit zwei Mechanismen vermutet, da ein passendes Analogon schlicht nicht aufzufinden war^[18]: Zum einen wurde eine S_N2' -Reaktion^[19] (Abb. 07) vermutet sowie andererseits ein, von den Autoren als „*simulated Michael process*“^[20] bezeichneter Mechanismus.

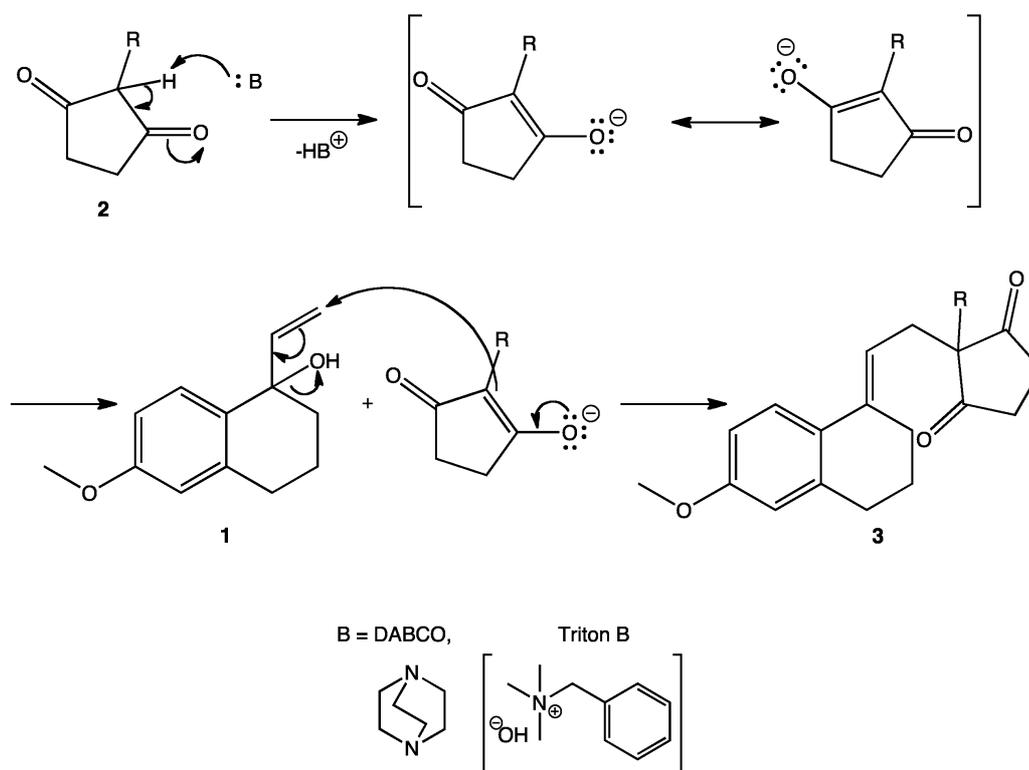


Abb. 07: Bisher zugrunde gelegter S_N2' -Mechanismus der Kondensations-Reaktion der Torgov-Synthese

Überdies wurde eine starke formale Analogie zwischen der genannten Torgov-Kondensation und der Carroll-Reaktion erkannt^[21], konnte aber von der Gruppe um Kuo et al. schließlich über ^{18}O -Markierung als Mechanismus definitiv ausgeschlossen werden, da kein ^{18}O -Transfer vom Carbinol **1** auf eine dem 1,3-Cyclopentandion **2** zugehörige Carbonyl-Funktion zu beobachten war.^[18]

Des weiteren wurden im Laufe der Zeit Zweifel daran laut, dass die Kondensation

überhaupt basisch katalysiert sei, sodass die Gruppe um Kuo et al. die Reaktion schließlich daraufhin untersuchte, ob sie denn auch noch unter Anwesenheit äquimolarer Mengen an Alkali-Basen stattfindet (zuvor: Zusatz nur in katalytischen Mengen).^[18]

Die Untersuchung dieses Sachverhalts ergab, dass die Kondensation der Torgov-Reaktion tatsächlich eine säure- und eben keine basenkatalysierte ist. -Dem ebenfalls als Säure wirkenden β -Diketon (mit einem pK_A für beispielsweise das freie 2-Methyl-1,3-cyclopentandion **2a** von 4,5) kommt darin zudem sogar eine autokatalytische Funktion zu. Die bisherige Annahme einer basenkatalysierten Kondensation beruhte mitunter wohl auf dem Irrtum, dass zugesetzte Alkali-Basen zur teilweisen Überführung in das entsprechende Enolat führen und so die Katalyse betreiben würden^[18] – ganz so, wie dies der für die Reaktion angenommene S_N2' -Mechanismus vermuten ließ.

Die Kondensations-Reaktion verläuft stattdessen über das Enol der Derivate des cyclischen 1,3-Diketons **2** (Abb. 08) unter Steigerung der Elektrophilie des Vinylcarbinols **1** nach Eliminierung von Wasser und unter Bildung eines tertiären Carbokations, das durch den angrenzenden Methoxy-substituierten Aromaten (positiver mesomerer Effekt) noch deutlich stabilisiert wird.

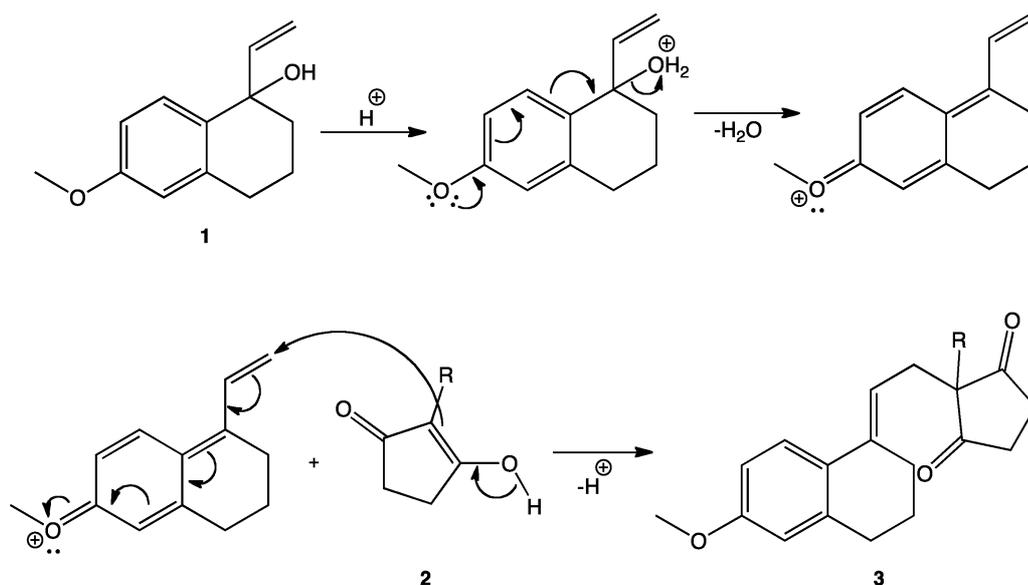


Abb. 08: Säurekatalysierte Kondensation von Enol und Vinylcarbinol

Die Reaktion kann gemäß der Gruppe um Kuo et al. überdies auch als eine Säure-Base-Reaktion über ein Ionenpaar-Intermediat interpretiert werden (Abb. 09).^[18]

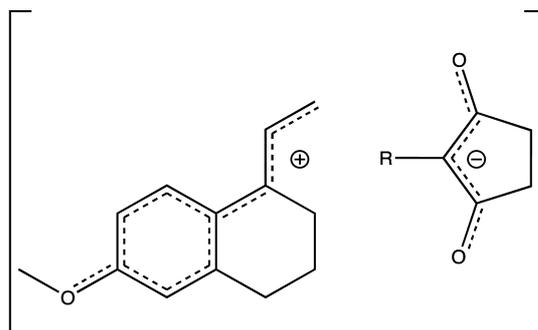


Abb. 09: Ionenpaar-Intermediat

Dieses Ionenpaar-Intermediat scheint im Reaktionsverlauf wohl in assoziierter Form vorzuliegen und ist gegenüber externen Nucleophilen laut Kuo et al. nicht mehr gangbar.^[18]

1.3.2 Die Isomerisierung & Cyclisierung

Bei der Cyclisierungs-Reaktion stößt man auf folgende, ganz grundsätzliche Problematik: das polycyclische Diketon **3** trägt als Schlüsselsubstanz der Synthese an C-14 und C-17 jeweils ein prochirales Zentrum und führt so theoretisch bei einfacher Brønsted-Katalyse immer zum Racemat des Torgov-Diens **7**. Will man dies umgehen, so bleiben nicht viele Möglichkeiten – deshalb zunächst eine eingehende Betrachtung des hierbei ablaufenden Mechanismus.

Zunächst kommt es im Zuge der abschließenden Ringschluss-Reaktion des C-Rings wohl zu einer Brønsted-Säure-katalysierten exo-endo-Isomerisierung der Doppelbindung des polycyclischen Diketons. -Von seinen beiden Isomeren (Abb. 10) sollte jenes mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung aus thermodynamischer Sicht theoretisch das stabilere sein und deshalb bevorzugt gebildet werden.

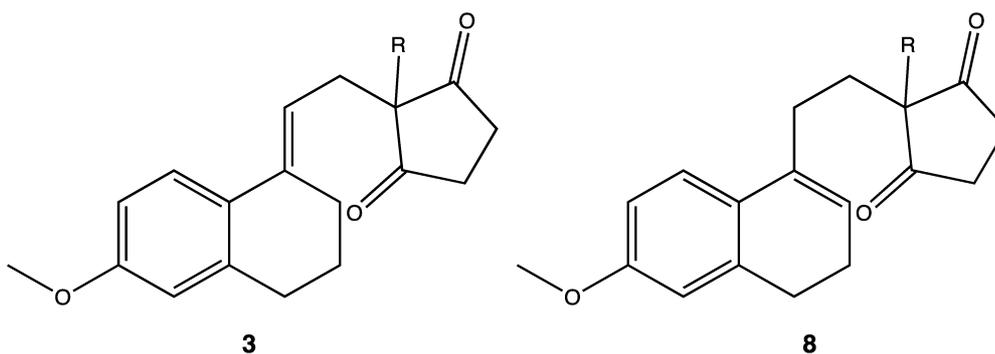


Abb. 10: Isomere des polycyclischen Diketons (links: exo-cyclische Doppelbindung, rechts: endo-cyclische Doppelbindung)

An die Isomerisierung schließen sich dann der eigentliche Ringschluss (des C-Rings) sowie eine Eliminierungs-Reaktion an (Abb. 11).

Allerdings, so die bisherigen Beobachtungen, bewirkt eine Brønsted-Säure-Katalyse (beispielsweise mit *para*-Toluolsulfonsäure durchgeführt) alle drei Reaktionsschritte in einem einzigen Durchgang^[12], was unweigerlich die Racematbildung zur Folge hat.

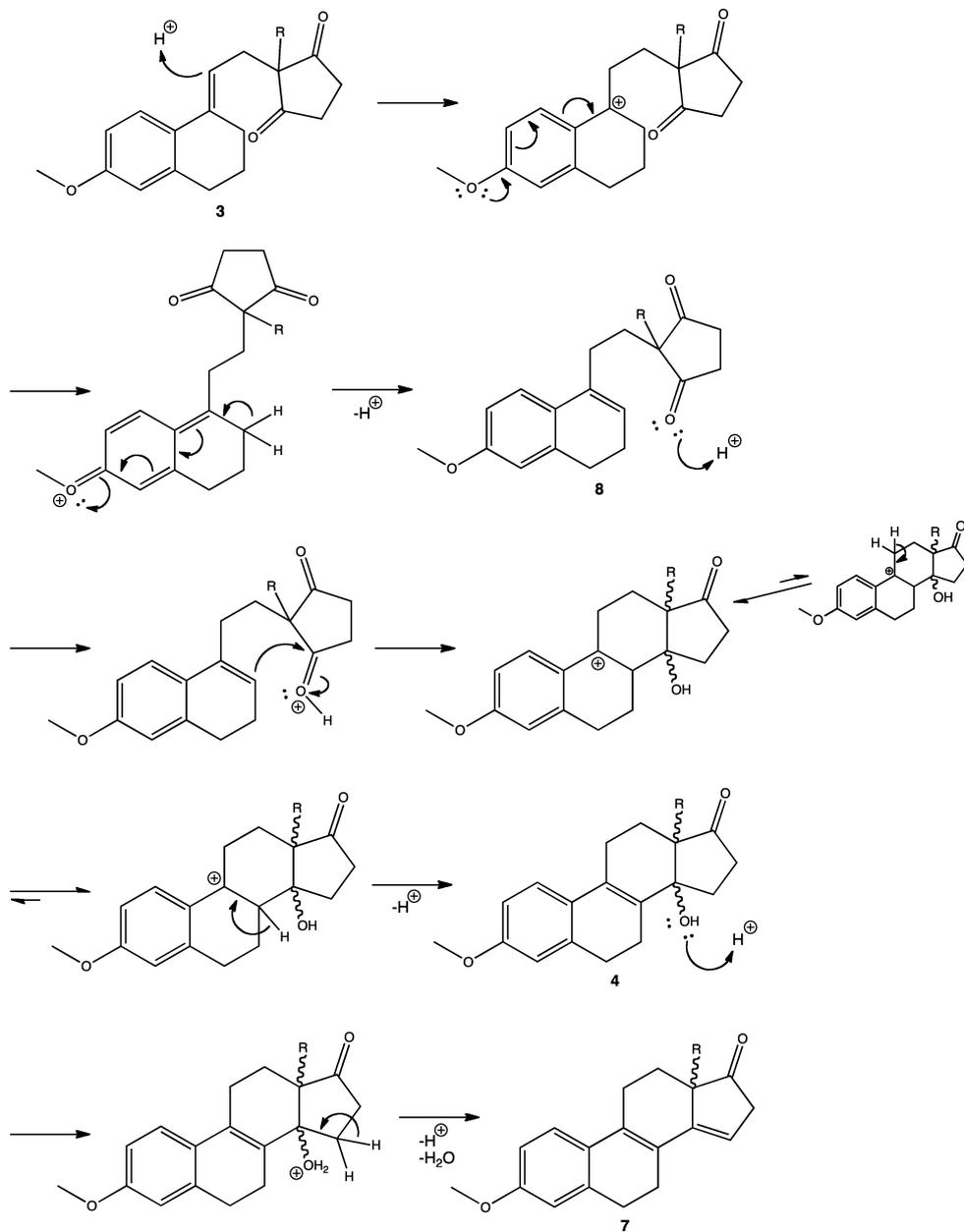


Abb. 11: Vollständiger Mechanismus der Torgov-Reaktion nach Kondensation
(Isomerisierung, Cyclisierung, Eliminierung)

Daraus ergibt sich eine hoch interessante, weil entscheidende Fragestellung: Kann die Isomerisierung separat von der Cyclisierung betrachtet werden – und wenn ja, ist womöglich nach Isolierung des Isomers **8** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung eine stereoselektive Reaktionsführung zum cyclisierten Produkt **7** (Torgov-Dien) möglich?

Eine der bisherigen Annahmen ist die, dass bereits eine Lewis-Säure für die

Katalyse der Torgov-Cyclisierung ausreichen sollte, da sie ebenso zu einer Erhöhung der Elektrophilie des β -Diketons und damit zu einem begünstigten Angriff seitens der nucleophilen Doppelbindung führen sollte, wie dies den Beobachtungen zufolge auch eine Brønsted-Säure zu leisten vermag.

Die Cyclisierung ist letztlich das Resultat einer Alkylierung, welche zur Bildung einer 8,14- oder 14,15-Doppelbindung führt (Abb. 12).^[5]

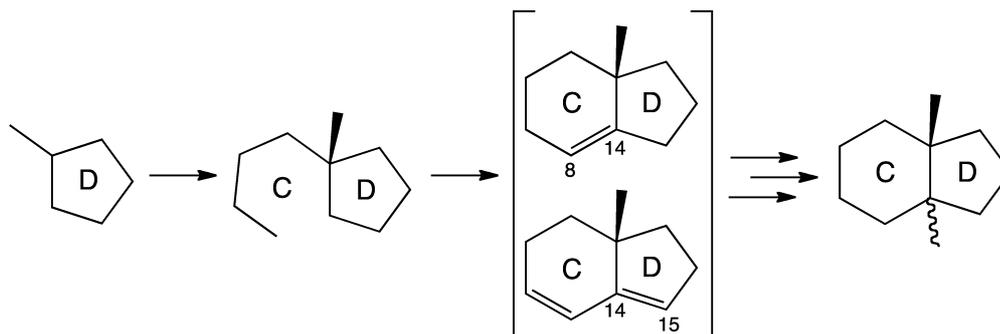


Abb. 12: Alkylierung mit infolge unterschiedlich gelegener Doppelbindung

Die überaus leicht verlaufende Cyclisierung kann anhand zweier Effekte erklärt werden: Die große räumliche Nähe der Keto-Funktionen zum B-Ring sowie die Aktivierung der Wasserstoff-Atome einer Methylen-Gruppe des B-Ringes durch die exocyclisch gelegene Doppelbindung.^[22]

Die klassische Torgov-Reaktion verläuft demgemäß insgesamt über zwei (tertiäre) kationische Intermediate, von denen eines zur Bildung der C-12-C-13-Bindung beiträgt und von denen das andere aus der Bildung der C-8-C-14-Bindung hervorgeht. Die Bildung beider Intermediate wird durch den angrenzenden *para*-Anisyl-Ring mit einem +M-Effekt stark begünstigt.^[17]

Betrachtet man sich den aufgezeigten Mechanismus (Abb. 11) eingehender, so wird rasch deutlich, dass sich der weitere Reaktionsverlauf möglicherweise bereits an der Stelle der protonenkatalysierten Isomerisierung entscheidet, da es nicht nur zu einer externen Steigerung der Elektrophilie der beiden Keto-Gruppen durch einen Brønsted- oder Lewis-sauren Katalysator (also bimolekular) kommen kann, sondern ebenso durch einen intramolekularen (also unimolekularen) Protonentransfer (Abb. 13).

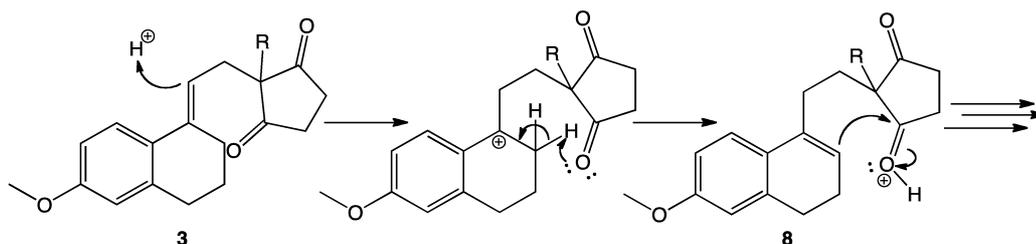


Abb. 13: Intramolekularer Protonentransfer

Da intramolekulare Prozesse deutlich schneller ablaufen als intermolekulare (bis zu 10^7 -mal so schnell), könnte dies bedeuten, dass eine Isomerisierung unter Brønsted-sauren Bedingungen ohne einhergehende Weiterreaktion zum Cyclisierungsprodukt **4** gar nicht möglich ist. Wenn aber für den eigentlichen Cyclisierungsschritt gar kein Katalysator mehr vonnöten ist, der von außen auf die Reaktion einwirkt, so kann an dieser Stelle auch keine chirale Information seitens eines solchen Katalysators mehr übertragen werden (e.g. bei Verwendung von chiralen Brønsted-Säuren).

Eine andere, durchaus interessante Beobachtung lässt sich machen, wenn man das durch Pd/ H₂ reduzierte *seco*-Diketon **9** (siehe Abb. 14) cyclisieren will. Dieses lässt sich z.B. nicht mehr ohne weiteres unter milden aciden Bedingungen nach Torgov cyclisieren und führt nur noch unter wesentlich verschärfteren Bedingungen ebenfalls zu einem Cyclisierungsprodukt, das jedoch schlicht nicht mehr dem gewünschten Substitutionsmuster entspricht.^[22]

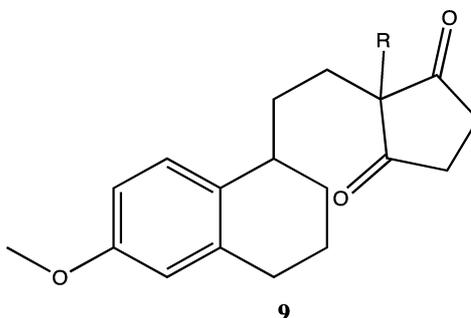


Abb. 14: reduziertes polycyclisches *seco*-Diketon

Eine einfache enantioselektive Torgov-Cyclisierung bleibt auch nach eingehender Betrachtung zunächst problematisch, wenn sie auch nicht als unmöglich erscheint.

So sollte z.B. die Racematbildung an C-13 schon von vornherein verhindert werden können, indem eine der beiden Keto-Funktionen des polycyclischen Diketons **3** stereospezifisch zur Hydroxy-Gruppe reduziert wird.

Gemäß der Gruppe um Makk et al. ist nämlich die Bildung eines überdies auch isolierbaren Monohydroxy-Intermediats des polycyclischen Diketons **8** mit endocyclisch gelegener Doppelbindung bei vorliegender O-Substitution^[23] bereits gelungen, was den gewünschten Zugang ermöglichen sollte. Hierzu hatte die erwähnte Gruppe zudem eingehende Untersuchungen der Reaktionskinetik unternommen.^[22]

Im Zuge der Methode der Schering AG wird die polycyclische Diketon-Vorstufe **3** ja gerade deshalb zunächst mikrobiell zum optisch aktiven polycyclischen β -Monohydroxyketon **5** reduziert. Das Reduktionsprodukt mit β -ständiger 13-Ethyl- sowie 17-Hydroxy-Funktion entsteht aus seinem Vorläufer **3** in 53%iger Ausbeute durch Fermentation (also mikrobiell) und wird anschließend cyclisiert.^[13] Das Verfahren ist damit weiterhin allen anderen bisherigen überlegen.

2. Aufgabenstellung & Zielsetzung

Da die Serie der 13-Ethyl-Gonan-Derivate ganz ausgezeichnete pharmakologische Eigenschaften aufweist^[13], sollte es im Zuge dieser Arbeit grundsätzlich um deren synthetischen Zugang über Torgovs Synthesemethode gehen. Schlüsselsubstanz der Synthese des so genannten Torgov-Diens **7b** ist dabei das 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl-cyclopentan-1,3-dion **3b**, das noch keine Stereozentren enthält.^[13]

Ein Ziel dieser Arbeit war der Versuch, die exo-endo-Isomerisierung der Doppelbindung des polycyclischen Diketons **3** unter Brønsted-Säure-Katalyse zu bewerkstelligen und zunächst das entsprechende Isomer **8** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung zu isolieren. Nachfolgend sollte dann die gezielte Umsetzung desselbigen mit chiralen Phosphorsäuren sowie Brønsted-sauren, innerhalb der Gruppe um Göbel et al. entwickelten und ebenfalls chiralen Bis-Amidinium-Salzen zur enantioselektiven Torgov-Cyclisierung getestet werden. Nach Isolierung der Produkte sollten dann die Enantiomerenüberschüsse bestimmt werden. -Für den Fall, dass die Isolierung des Isomers **8** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung fehlschlagen sollte, war angedacht, die fünf Katalysatoren stattdessen unmittelbar am Isomer **3** mit exo-cyclischer gelegener Doppelbindung zu testen.

Des weiteren wurden parallel dazu verschiedene Versuche für die Darstellung einer Referenz für das Isomer **8b** des polycyclischen Diketons mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung unternommen, so u.a. über die Negishi-Kupplung eines Enoltriflats **18**^[24] mit einem Organozink-Reagenz **19** (Methode der Wahl für einfache C-C-Verknüpfungen^[25, 26]), über die Reformatsky-Reaktion von Bromethylacetat **24** mit 6-Methoxy-1-tetralon **10** und Folgereaktionen sowie über eine Synthese bestehend aus Reduktion, Isomerisierung und Oxidation.

Letztthin rückte dann schließlich die Isolierung des racemischen, ethyl-substituierten Torgov-Diens **7b** zur grundsätzlich notwendigen Bestimmung der Retentionszeiten bei der HPLC sowie nach Möglichkeit des reinen biologisch aktiven S-Enantiomers (13 β -Ethylgonan)^[27] in den Mittelpunkt. Auch um eine mögliche Übertragung des Syntheseschemas auf das Methyl-Derivat des Torgov-Diens **7a** wurde sich bemüht.

3. Eigene Arbeit

3.1 Darstellung von 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol

Zunächst sollte es um die Darstellung des Ausgangsmaterials durch einfache Grignardierung des 6-Methoxy-1-tetralons **10** zum 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol **1** [4, 28, 29, 30] mit Vinylmagnesiumbromid unter Normant-Bedingungen^[31] gehen (Abb. 15).

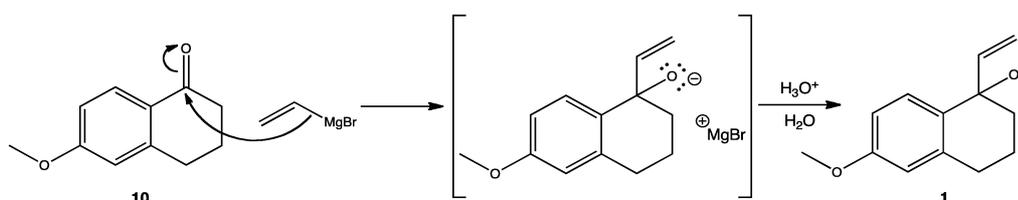


Abb. 15: Grignardierung zum 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-naphthol

Um die säulenchromatographische Aufreinigung des Vinylcarbinols **1** deutlich zu erleichtern (Edukt und Produkt zeigen nämlich ein sehr ähnliches Laufverhalten, trotz deutlich unterschiedlicher Funktionalität), wurde überschüssiges, weil im Zuge der Reaktion noch nicht vollständig umgesetztes Edukt **10** (6-Methoxy-1-tetralon) durch Zugabe von Natriumborhydrid in methanolischer Lösung zum erheblich polareren Alkohol **11** reduziert (Abb. 16) und konnte erfolgreich abgetrennt werden.

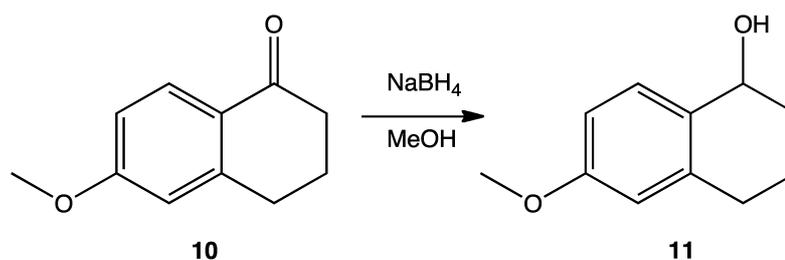


Abb. 16: Nachreduktion

3.2 Darstellung von 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat

Das Hauptaugenmerk war in dieser Arbeit auf die einfache Syntheseroute für das ethylsubstituierte Torgov-Dien **7b** über ein Thiuronium-Salz **12** (e.g. Acetat) des 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-naphthols **1** gerichtet, das aus einer S_N1-Reaktion mit Thioharnstoff in Eisessig bei RT hervorging (Abb. 17).^[32]

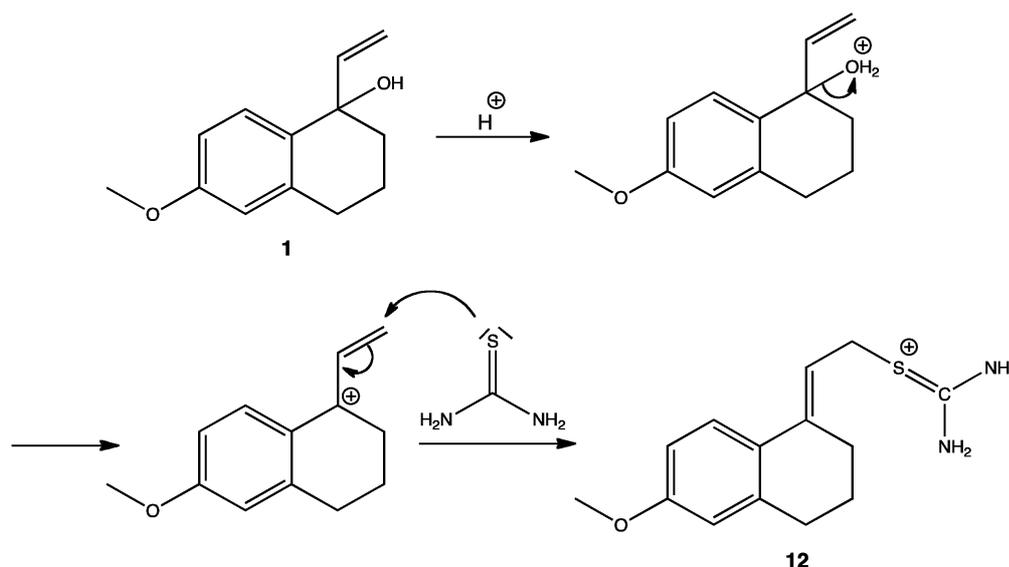


Abb. 17: S_N1-Mechanismus der Reaktion des 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthols mit Thioharnstoff unter saurer Katalyse

Thioharnstoff dient dabei in der Modellvorstellung als Carbokationen-Fänger – andere Salze hingegen (e.g. Phosphoniumsalze, Thioacetat, Azid) versagen zwar nicht bei ihrer Synthese, aber aufgrund inhärenter Stabilität schließlich bei dem Versuch die so wichtige Folgereaktion zur Vorstufe **3** des Torgov-Diens (polycyclisches Diketon) einzugehen.^[18]

Die allgemeine Anwendbarkeit der Thiuronium-Salze **12** ist allerdings aufgrund ihrer geringen Löslichkeit in vielen organischen Solventien nebst Torgov-Synthese doch recht begrenzt^[17], gereicht ihnen aber bei ihrer eigenen Synthese zum Vorteil, da sie durch bloße Zugabe von Diethylether in dem Maße gefällt werden können, in dem sie zuvor in der Reaktion entstanden sind.^[32]

3.3 Darstellung von 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion

Bei der zweiten Synthesestufe, d.h. der Kondensations-Reaktion können dann wiederum verschiedene Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische zur Anwendung kommen (wie z.B. neraliphatische Alkohole, Acetonitril, THF, DMSO, DMF, Dioxan sowie Wasser und Emulsionen aus Wasser und apolaren, organischen Co-Solventien wie Benzen etc.).^[32]

Es handelt sich dabei um einen Reaktionspfad mit mitunter extrem milden, weil zudem neutralen Bedingungen. -Basische Bedingungen, wie bei der klassischen, bereits von Torgov beschriebenen Kondensations-Reaktion sind hier nicht notwendig.^[17, 18, 29, 32]

Mechanistisch betrachtet, handelt es sich bei dem beschrifteten Reaktionspfad um eine einfache nucleophile Substitution nach S_N2 (Abb. 18).

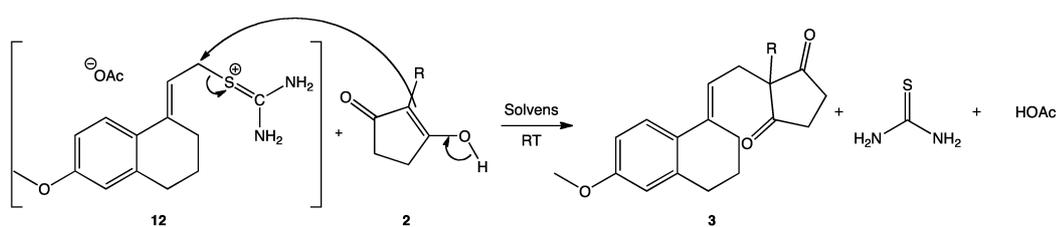


Abb. 18: S_N2 -Reaktion des Thiuronium-Acetats mit cyclischen 1,3-Diketonen

Zum Einsatz können verschiedene cyclische, in Position 2 substituierte 1,3-Diketone **2** kommen. Die Reaktion verläuft dabei unter hohen Ausbeuten. Eine direkte Kondensation des unsubstituierten 1,3-Cyclopentandions mit Vinylcarbinol **1** gelang nicht^[18], wie in der einschlägigen Literatur jedoch beschrieben. Über das Thiuroniumsalz **12** gelingt die Kondensation bei diesem und anderen Derivaten laut Kuo et al. unter guten bis befriedigenden Ausbeuten. -Dies konnte so nicht bestätigt werden (Tab. 01).

Reaktionspartner des Thiuroniumacetats	Ausbeute (nach 72h Reaktionszeit)
Cyclopentan-1,3-dion	n.f.
2-Methyl-1,3-cyclopentandion	68.4%
2-Ethyl-1,3-cyclopentandion	72.3%

Tab. 01: Ausbeuten mit unterschiedlich substituierten cyclischen 1,3-Diketonen

Das Thiouroniumsalz **12** bietet gegenüber dem Vinylcarbinol **1** zudem einige Vorteile: So zeigt es eine höhere Stabilität als dieses und ist als kristalliner Feststoff nach einfacher Aufarbeitung leicht handhabbar. Hinzu kommt, dass auch eine Durchführung als Eintopfreaktion an dieser Stelle leicht möglich ist – d.h. dass das gebildete Thiouroniumacetat **12** nicht aufgereinigt, sondern nur vom Lösungsmittel befreit und in einem zweiten Schritt unmittelbar mit cyclischen 1,3-Diketon-Derivaten **2** umgesetzt werden kann.^[32]

3.4 Exo-endo-Isomerisierungen

Im weiteren Verlauf folgten dann Versuche zur exo-endo-Isomerisierung der Doppelbindung am polycyclischen Diketon **3** mit verschiedenen schwachen Brønsted-Säuren. -Im Speziellen waren dies Essigsäure ($pK_A = 4.76$), 2,2,2-Trifluorethanol ($pK_A = 12.37$) und Phenol ($pK_A = 9.99$).

-Allerdings konnte in keinem der drei Fälle das endo-Isomer **8** tatsächlich erhalten werden. Einzig war das Auftreten eines neuerlichen t(1H)-Signals im ¹H-NMR zu beobachten, das auf ein Vinyl-Proton mit anderer chemischer Umgebung schließen lässt – wie dies für das endo-Isomer **8** durchaus zuträfe. Die beobachtete Verschiebung stimmt weder mit dem Signal des Edukts **3** noch mit jenem des Produkts **7** der abschließenden Cyclisierung überein.

3.4.1 Zeitaufgelöstes ¹H-NMR-Experiment

Außerdem wurde – wie bereits in der Literatur zu einem einfach O-substituierten Derivat des polycyclischen Diketons **3** beschrieben – ein zeitaufgelöstes ¹H-NMR-Experiment zur Isomerisierung mit deuterio-Essigsäure-d₄ durch Reaktionsverfolgung anhand der chemischen Verschiebung der t(1H)-Signale der Vinylprotonen mit unterscheidbarer chemischer Umgebung.^[23]

Das Experiment ergab leider, dass bereits der Austausch von Essigsäure durch deuterierte Essigsäure wohl aufgrund des kinetischen Isotopeneffekts dazu geführt haben musste, dass die Reaktion nicht mehr oder nur noch extrem langsam stattfand und deshalb nicht über die Veränderung im ¹H-NMR-Spektrum verfolgt werden konnte.

3.5 Darstellung von 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on

Hernach erfolgten Versuche zur Cyclisierung zum racemischen 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on **7b** mit *para*-Toluolsulfonsäure in Abhängigkeit von den Bedingungen wie der Temperatur und dem verwandten Lösungsmittel. Dabei wurde beobachtet, dass die Umsetzung bei Raumtemperatur in Benzen deutlich erfolgreicher verlief, als diejenige in Toluol unter Rückfluss, bei der es zur Bildung diverser Nebenprodukte kam.

Laut Literatur ist die Cyclisierung ebenso mit einer methanolischen Salzsäurelösung^[27, 33] oder Phosphorpentoxid möglich.

Es folgten Versuche zur Cyclisierung des Isomers **3** mit exo-cyclisch gelegener Doppelbindung mit chiralen Phosphorsäuren **13-15** sowie chiralen ebenfalls Brønstedt-sauren Bis-Amidinium-Salzen **16-17** (Abb. 19) unter Verwendung von aktiviertem Molekularsieb.

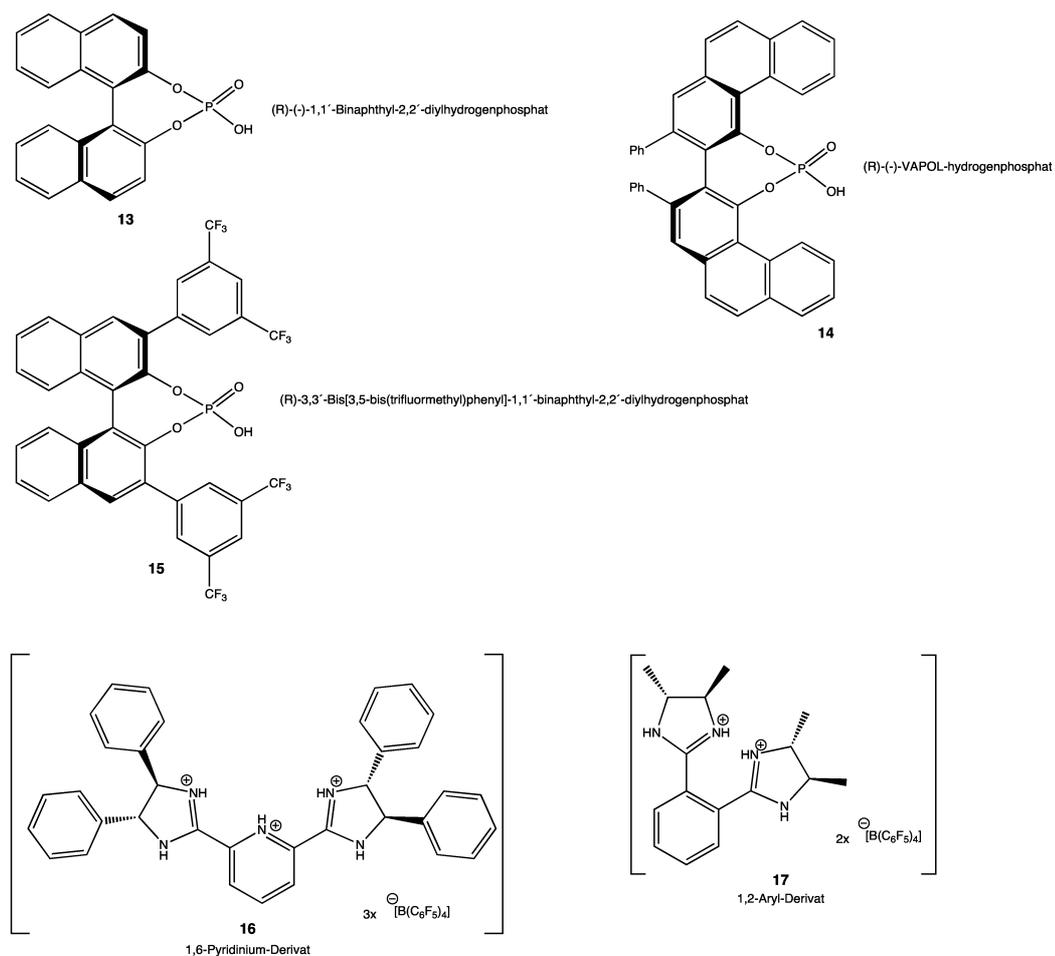


Abb. 19: oben: Chirale Phosphorsäuren, unten: Chirale Bis-Amidinium-Salze

Versuche mit dem endo-Isomer **8** konnten hierzu leider nicht durchgeführt werden, da dessen Isolierung zuvor im Experiment gescheitert war.

Die verwendeten Bis-Amidinium-Salze **16-17** erwiesen sich hierbei als im Sinne der Kinetik effizientere Katalysatoren, wohingegen die chiralen Phosphorsäuren **13-15** in höherem Maße der erfolgreichen Übertragung der chiralen Information dienten. In Tab. 02 sind die Umsatzraten sowie die Enantiomerenüberschüsse in Abhängigkeit von den Reaktionszeiten in Benzen bei RT aufgelistet.

<i>Katalysator/ Reaktionszeit</i>	<i>Ausbeute</i>	<i>ee-Wert</i>
<i>para-Toluolsulfonsäure/ vier Tage</i>	59.8%	3.2%
(R)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat/ eine Woche	5.1%	11.6%
(R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat/ eine Woche	11.4%	20.6%
(R)-(-)-VAPOL-hydrogenphosphat/ drei Tage	4.9%	1.0%
1,6-Pyridinium-Derivat (Bis-Amidinium-Salz)/ drei Tage	17.9%	0.8%
1,2-Aryl-Derivat (Bis-Amidinium-Salz)/ drei Tage	27.1%	4.5%

Tab. 02: Vergleich der Ausbeuten, Enantiomerenüberschüsse und Reaktionsbedingungen

Dabei fällt bei den verwandten Bis-Amidinium-Salzen **16-17** ein höherer Umsatz bei Verwendung des 1,2-substituierten Aryl-Derivats **17** im Vergleich zum 1,6-substituierten Pyridinium-Derivat **16** auf. Zum anderen überrascht die, ersten Erwartungen widersprechende Beobachtung, dass die chiralen Phosphorsäuren **13-15**, die ansonsten als effiziente chirale Brønsted-saure Katalysatoren gelten und dienen, in höheren Reaktionszeiten zu geringeren Ausbeuten führten.

Die Reaktionen wurden unter Verwendung von aktiviertem Molekularsieb (absolut wasserfrei) durchgeführt, um zu verhindern, dass die Katalysatoren ihre Effektivität als Träger der stereochemischen Information einbüßen, indem das Oxidanium-Ion (H_3O^+) als achirale Brønsted-Säure selbst zum Katalysator gereicht und die Reaktion so vorantreibt.

Laut Literatur führt bereits die Umkristallisation des isolierten polycyclischen

Monohydroxyketons **5** (nach dem mikrobiellen Verfahren synthetisiert) bei Vorliegen eines Enantiomerenüberschusses (92% ee) zur fast enantiomerenreinen Substanz (99% ee)^[33], sodass man die begründete Hoffnung haben darf, dass dies bei ähnlichen Bedingungen auch auf das Torgov-Dien **7** selbst zutrifft.

Dabei sollte dringend darauf verwiesen werden, dass es bei der Kristallisation des isolierten ethyl-substituierten Torgov-Diens **7b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu einer deutlichen Anreicherung der Enantiomere in den verschiedenen Phasen kam (ungefähres Verhältnis: 70:30) – was unweigerlich bereits für ein eben solches Verhalten spricht.

3.6 Darstellung einer Referenz des 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dions

Parallel wurden des weiteren insgesamt drei Syntheseveruche einer Referenz des Ethyl-Derivats **8b** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung unternommen.

Einerseits sollte zunächst in einer Palladium-katalysierten Negishi-Kupplung zwischen einem Organozink-Reagenz **19** und dem Enoltriflat **18** des 6-Methoxy-1-tetralons **10** ein TBS-geschütztes Derivat **20** des endo-Isomers **8** dargestellt werden (Abb. 20).

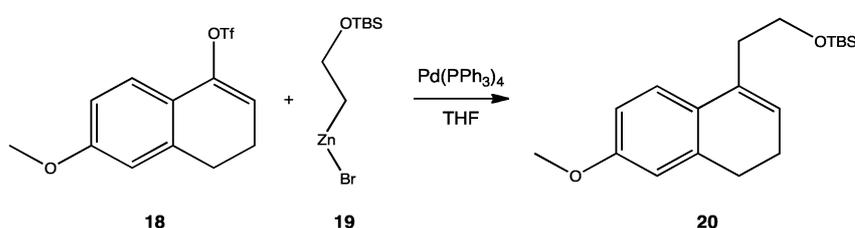


Abb. 20: Negishi-Kupplung

Hierzu wurden zunächst das benötigte Organozink-Reagenz **19** sowie das Enoltriflat **18** dargestellt. Nach deren Kupplung sollte dann die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit TBAF erfolgen, sowie durch Iodierung und eine sich anschließende, erneut Palladium-katalysierte Kupplung mit 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion **2b** im letzten Schritt das gewünschte Isomer **8b** mit endo-cyclischer Doppelbindung erzeugt werden (Abb. 21).

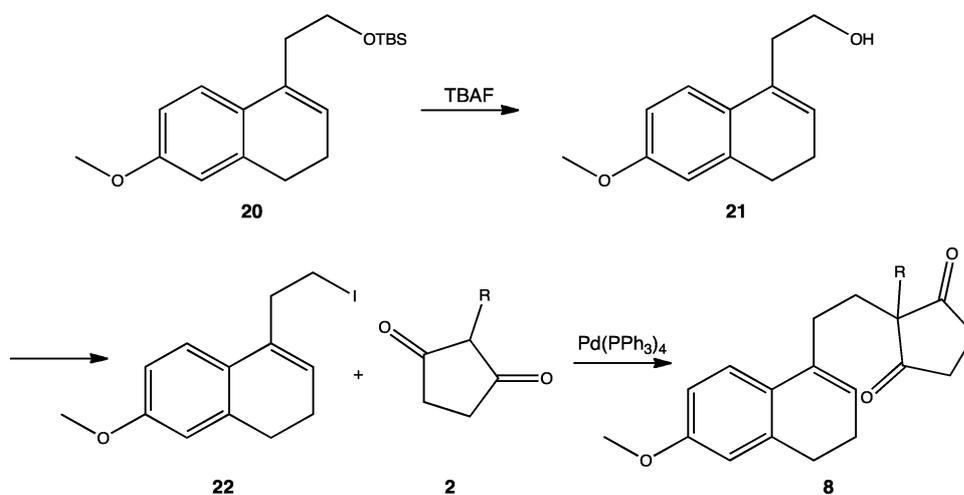


Abb. 21: Entschützung mit TBAF, Iodierung, Palladium-katalysierte Kupplung

Literaturbekannt war hierzu bereits die Nutzung des Enoltriflats **18** des 6-Methoxy-1-tetralons **10** zur Synthese des Diens **31** (das Edukt für Diels-Alder-Reaktionen) über eine Palladium-katalysierte Kupplung mit Vinyltributylzinn^[24] aus der Gruppe um Pal et al. Als Modellsystem dienten hier funktionalisierte 1-Tetralon-Derivate.

Die von Pal et al. sogar besonders hervorgehobene Stabilität des Enoltriflats **18** konnte im Experiment allerdings nicht bestätigt werden, stattdessen trat innerhalb einer Woche rasche und vollständige Zersetzung zurück zum 6-Methoxy-1-tetralon **10** ein, weshalb in einem zweiten Anlauf selbiges wiederholt dargestellt (Abb. 22) und direkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung eingesetzt wurde.

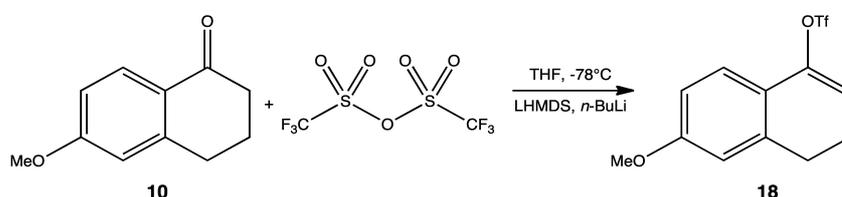


Abb. 22: Bildung des Enoltriflats

Im Allgemeinen sind die Enoltriflate der 1-Tetralon-Derivate präparativ leicht und in hohen Regioselektivitäten aus den entsprechenden Ketonen zugänglich.^[25]

Bei der Bildung des Organozink-Reagenz **19** durch Insertion von Zink (Abb. 23) spielt TMEDA eine entscheidende Rolle, da es als Chelat-Bildner den Übergangszustand sowie das Produkt zu stabilisieren vermag.^[26] Ebenso wichtig ist die Aktivierung der Oberfläche des eingesetzten Zinks durch Zutropfen von Iod in THF. Dieses entfernt die Oxidschicht des Zinks durch Reaktion zum Zinkiodid, das in THF löslich ist.

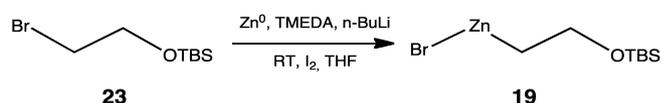


Abb. 23: Darstellung des Organozink-Reagenz durch Insertion von Zink

Die Gruppe um Shi et al. beschreibt zudem Palladium-katalysierte Kreuz-Kupplungen von Organozink-Verbindungen mit funktionalisierten Aryl- und Alkenylsubstraten wie beispielsweise dem Cyclohexenyltriflat^[26], das in seiner Struktur dem hier verwendeten Triflat stark ähnelt. Auch die Gruppe um Orsini et

al. beschreibt Palladium-katalysierte Kreuz-Kupplungen, jedoch solche von Reformatsky-Reagenzien mit Vinyl- oder Aryltriflaten – insbesondere wird hier der Einfluss des Palladium-Katalysators auf Ausbeuten und Selektivität erwähnt. -So führt der Einsatz von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator unter verschärften Bedingungen bereits zu wüsten Produktgemischen.^[25]

Der Syntheseversuch scheiterte wohl jedoch schon auf der Stufe der Erzeugung des Organozink-Reagenz **19**. -Analytisch konnte nicht überprüft werden, ob es sich in der Insertionsreaktion überhaupt gebildet hatte. Die im folgenden unternommene Negishi-Kupplung führte nachweislich nämlich nicht zum gewünschten Produkt, weshalb diese Vermutung durchaus nahe liegt.

Die zweite Synthesestrategie zur Darstellung einer Referenz des Ethyl-Derivats **8b** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung umfasste folgende Reaktionen: Eingeleitet wurde die Reaktionsabfolge mit einer Reformatsky-Reaktion des 6-Methoxy-1-tetralons **10** mit Bromethylacetat **24** zum entsprechenden Hydroxyester **25** (Abb. 24).^[43]

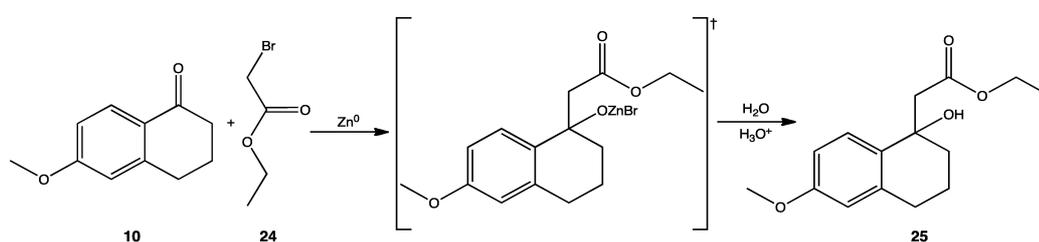


Abb. 24: Reformatsky-Reaktion

Daran sollte sich die gezielte Eliminierung von Wasser mit Hilfe von Phosphorpentoxid zur Erzeugung der endo-cyclisch gelegenen Doppelbindung anschließen^[43], die unmittelbar von einer Reduktion des Ethylesters **26** zum Alkohol **21** mittels Lithiumaluminiumhydrid (Abb. 25) gefolgt sein sollte.^[44]

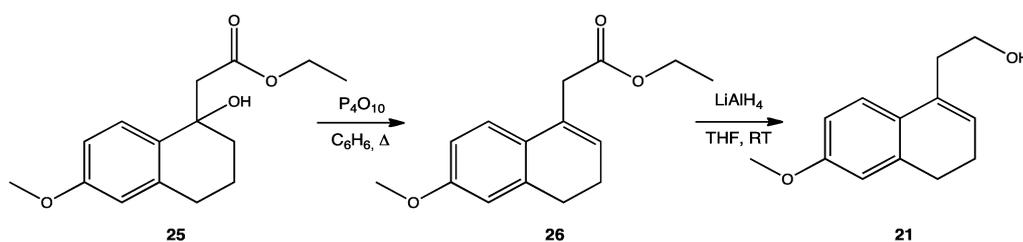


Abb. 25: Eliminierung und Reduktion

Daraufhin wurde in einer modifizierten Appel-Reaktion mit Imidazol, Iod und Triphenylphosphin in Acetonitril bei RT das Iodalkan **22** gebildet (Abb. 26).^[45]

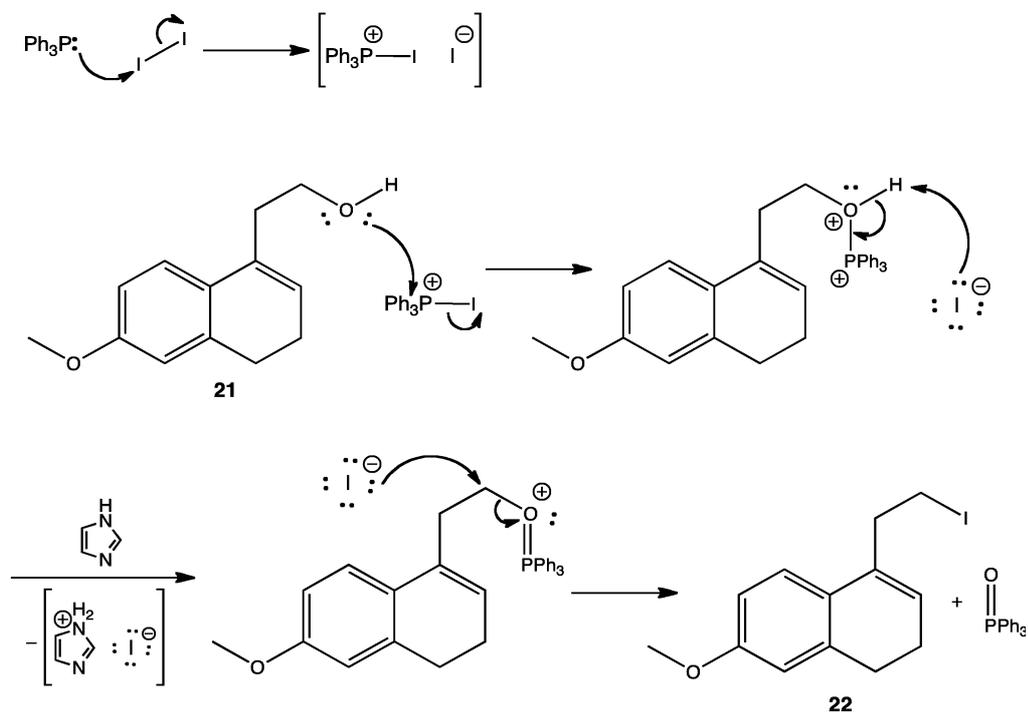


Abb. 26: Modifizierte Appel-Reaktion

In einer abschließenden basischen Kondensations-Reaktion sollte dann das Enolat des 2-Ethyl-1,3-cyclopentandions **2b** mit dem zuvor isolierten Iodalkan **22** zur Referenz des endo-Isomers **8b** umgesetzt werden (Abb. 27).^[46]

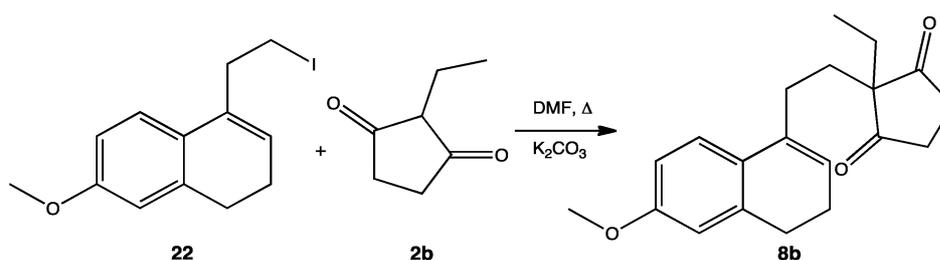


Abb. 27: Abschließende, in basischen Milieu ablaufende Kondensation

Dabei traten folgende Problemstellungen auf, die unter anderem dazu führten, dass auch auf diesem Wege letztlich keine Referenzprobe erhalten werden konnte: Bereits in der einleitenden Reformatsky-Reaktion kam es in erster Linie nicht zur Bildung des angestrebten Hydroxyesters **25**, sondern zur unmittelbaren Bildung seines Eliminierungsprodukts **26**. -Hätte die Ausbeute an diesem Punkt nicht 1.9%

betragen, so wäre diese Tatsache allein zunächst natürlich zum Vorteil dieser Synthesemethode gereicht.

Überdies wäre aber auch die angedachte Eliminierung zunächst mit einer gewissen Unsicherheit behaftet gewesen, da es bei der Eliminierung auch zur Bildung einer exo-cyclisch gelegenen Doppelbindung hätte kommen können. -Dieses allerdings wurde anhand des tatsächlich erhaltenen Eliminierungsprodukts **26** über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie noch eindeutig zugunsten des endo-Isomers aufgeklärt und entschieden.

Die nachfolgende Reduktion des Ethylesters **26** verlief ohne Probleme und führte laut $^1\text{H-NMR}$ zum erwarteten Alkohol **21**. Selbst die Anwendung der modifizierten Appel-Reaktion hatte laut DC noch zum erhofften Produkt geführt, konnte aber nicht mehr über spektroskopische Methoden bestätigt werden, sodass es in der Folge auch zu keiner nachweislichen Bildung des endo-Isomers **8b** mehr kam.

Weitere Anmerkungen zur Reaktionsfolge sind unterdessen: Das Produkt der Reduktion erscheint zumindest in der Theorie als intrinsisch instabil und sollte unter Eliminierung von Wasser leicht zum Dien **31** (Dane's Dien) führen können. Außerdem ist es wahrscheinlich, dass auch das angestrebte Iodalkan **22** grundsätzlich zur Eliminierung (von Iodwasserstoff) neigt. Zudem kann es bei der abschließenden Kondensations-Reaktion über das Enolat trotz Einflussnahme durch ein polares aprotisches Solvens wie DMF und einer Base wie Kaliumcarbonat neben einer C-Alkylierung auch zur Bildung des Produkts **27** einer O-Alkylierung kommen (Abb. 28).^[46]

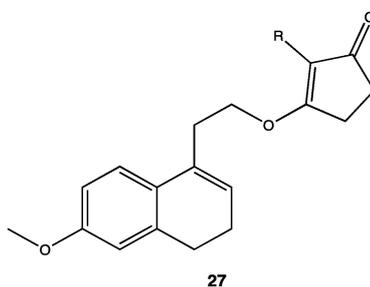


Abb. 28: Mögliches Produkt einer O-Alkylierung

-Bei letzterem wurde jedoch weder die eine noch die andere Form der Alkylierung beobachtet, sodass die Reaktionsbedingungen entscheidender Teilreaktionen (im Speziellen die der Reformatsky-Reaktion) grundlegend überdacht werden müssen.

In einer dritten Serie von Experimenten kam es zu einer abgewandelten Wiederholung eines bereits von G. Hanspach versuchsweise beschrittenen Synthesewegs zur Darstellung eines Referenz-Isomers **8** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung.

Hierzu wurde sowohl das methyl- als auch das ethyl-substituierte polycyclische Diketon **3** zunächst mittels Natriumborhydrid reduziert (Abb. 29). Dabei wurde die erfolgreiche Entstehung der vier Diastereoisomere beider polycyclischer Diole **28** beobachtet.

Nach deren erfolgreicher Isolierung folgte dann jeweils ein Isomerisierungsversuch (Abb. 29) mit *para*-Toluolsulfonsäure in Benzen (G. Hanspach hatte dies zuvor mit Essigsäure in Methanol versucht), welcher jedoch im Ergebnis ebenso wenig die angestrebte exo-endo-Isomerisierung, sondern vielmehr eine andere Reaktion bewirkte, wie später im ¹H-NMR anhand des fehlenden t(1H)-Signals des Vinylprotons zu ersehen war. Laut DC jedoch handelte es sich in beiden Fällen um das Produkt einer wohl recht selektiv verlaufenden Reaktion, was auch über die massenspektrometrische Analyse weitestgehend bestätigt werden konnte, allerdings auf keinen konkreten Strukturvorschlag hinauslief.

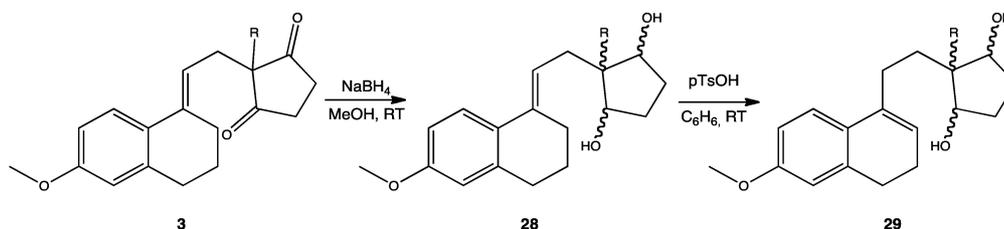


Abb. 29: Reduktion & exo-endo-Isomerisierung

Um schließlich zum isomerisierten polycyclischen Diketon **8** zu gelangen, war eine Oxidation nach Parikh-Döring mit DMSO als Oxidans angedacht (Abb. 30), die zwar durchgeführt wurde, aber aufgrund des bis dahin vorliegenden Befunds über ¹H-NMR-Spektren gar nicht mehr zum angestrebten Ziel führen konnte.

3.7 Darstellung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthylacetat

Es folgte die Acetylierung des 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthols **1** gemäß der Vorschrift von Will et al.^[34] unter Verwendung von Essigsäureanhydrid sowie einem deutlichen Überschuss an Base (TEA) bei einer Temperatur von -78°C . DMAP diente dabei als nucleophiler Katalysator (Steglich-Katalysator), der für die Übertragung des Acetyl-Restes sorgen sollte (Abb. 31). Entstehende Essigsäure sollte durch TEA abgefangen werden.

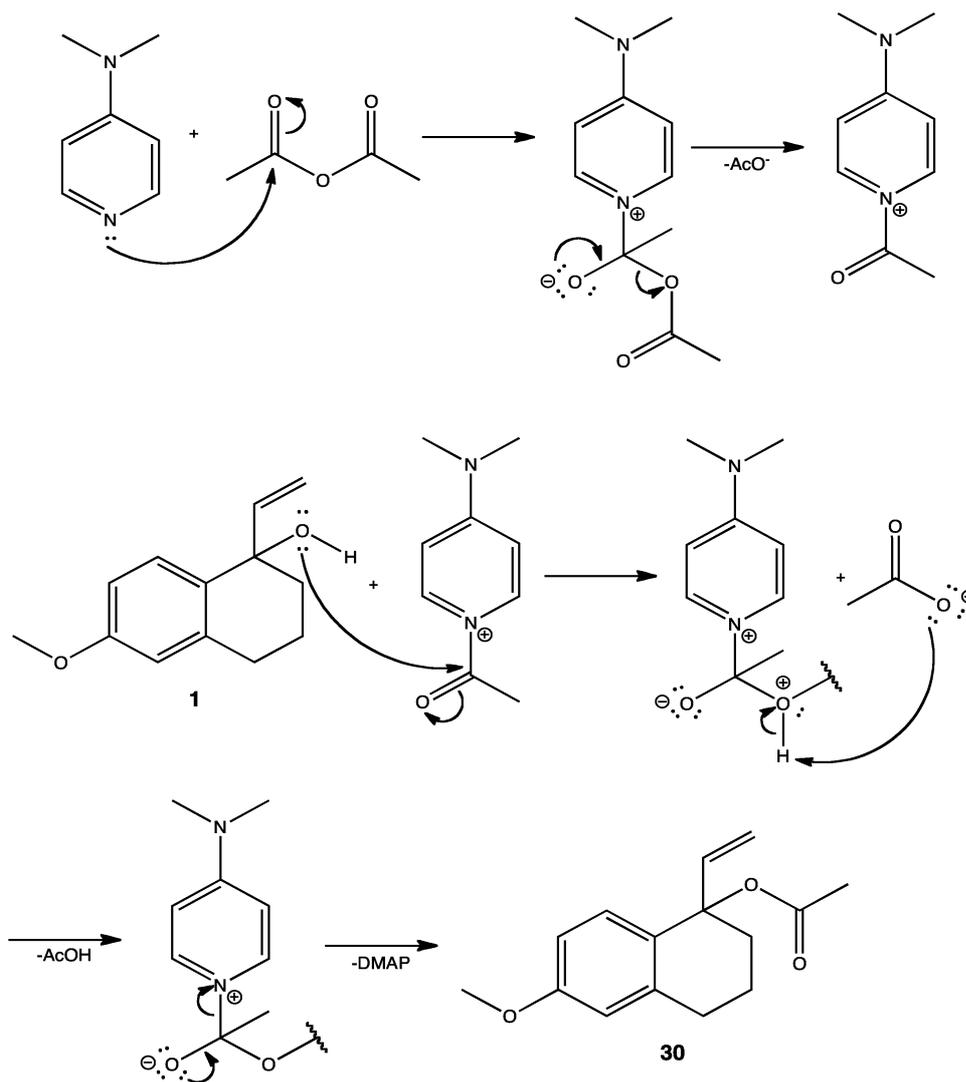


Abb. 31: Mechanismus der Acetylierung unter nucleophiler Katalyse

Da es sich bei dem Vinylcarbinol **1** um eine säurelabile Verbindung handelt, die leicht zum Dien **31** (Dane's Dien) abreagiert, wurde letzteres im Zuge dieser Acetylierung als Nebenprodukt ebenfalls in geringem Umfang isoliert und demgemäß charakterisiert.^[35] Laut Literatur unterliegt es zudem der

Dimerisierung über eine Diels-Alder-Reaktion.^[18] Gerade dieses Verhalten legt nahe, dass es ebenso der Synthese des Steroid-Grundgerüsts via Diels-Alder einen Weg ebnet, wie dies zuvor schon erwähnt unter anderem verschiedene Arbeitsgruppen^[35, 50, 51, 52] gezeigt haben.

3.7.1 Tsuji-Trost-Kupplung

Zuletzt wurde mit dem zuvor dargestellten 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthylacetat **30** eine Palladium-katalysierte Kupplung mit 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion **2b** nach Tsuji-Trost durchgeführt (Abb. 32).

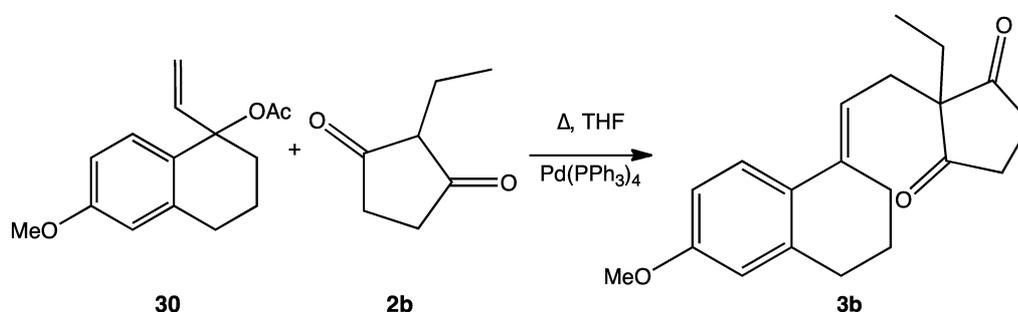


Abb. 32: Kupplung nach Tsuji-Trost

Hierfür wurde die Vorschrift von Sakakibara et al. genutzt^[36], trotzdem sich diese auf das Vinylcarbinol **1** und nicht auf das Produkt der Acetylierung bezieht, was in der Folge zu einer Komplikation führte, da ohne beigefügte Base Essigsäure freigesetzt wurde, die unter den angewandten Bedingungen (Siedehitze) umgehend die Cyclisierung zum ethyl-substituierten Torgov-Dien **7b** vorantrieb und eine Isolierung des Kupplungsprodukts **3b** damit leider unmöglich machte.

4. Betrachtungen

4.1 Retrospektive

Die stereoselektive Synthese ohne Isolierung des endo-cyclischen Isomers **8** des polycyclischen Diketons ist vermutlich wenig zielführend, wenn man die begründbare Annahme macht, dass es, wie bereits erwähnt, zu einer weit schnelleren intramolekularen Protonenübertragung auf eine der Keto-Gruppen kommen kann, als dies ein Katalysator in einer bimolekularen Reaktion überhaupt bewerkstelligen könnte. -Ist jedoch der chirale Katalysator am eigentlichen Katalyseprozess gar nicht mehr unmittelbar beteiligt, ist er auch nicht in der Lage, der Übertragung der chiralen Information zu dienen.

Im Ergebnis sind sowohl die drei chiralen Phosphorsäuren **13-15** als auch die beiden chiralen Bis-Amidinium-Salze **16-17** dennoch in unterschiedlichem Maße dazu in der Lage, die Cyclisierungsreaktion bei gleichzeitiger Übertragung der chiralen Information zu bewerkstelligen.

Im Zuge der Arbeit kam es zur Beobachtung einiger phänomenologischer Besonderheiten der Chiralität.

Darunter waren die offenbar nicht-zentrosymmetrische Kristallisation des Racemats des ethyl-substituierten Torgov-Diens **7b**, wie dies von L. Pasteur schon 1848 am Beispiel des Natriumammoniumtartrats beschrieben wurde^[37] sowie das mögliche Eintreten der Erzeugung einer chiralen Umgebung bei der chromatographischen Auftrennung an einer Säule mit achiralem Füllmaterial. Hier kann es aufgrund hoher Konzentrationen an Substrat zu einer gewissen Anreicherung jeweils eines Enantiomers in Vor- und Nachlauf (bei unveränderter Verteilung in der Hauptfraktion) des Eluenten kommen.

Des Weiteren war zu beobachten, dass das ethyl-substituierte Torgov-Dien **7b** eine gewisse Instabilität aufweist und bei RT und unter Zutritt von Luftsauerstoff wohl der Zersetzung unterliegt. Eine Lagerung über einen längeren Zeitraum ist deshalb nur unter Kühlung und Schutzgas anzuraten.

-Mögliche Begründung für dieses, im Gegensatz zum methyl-substituierten Torgov-Dien **7a** stehende Verhalten kann die Kristallisation in einem anderen Kristallgitter sein, d.h. dass letzteres möglicherweise in einem metastabilem

Zustand auskristallisiert, wohingegen ersteres dies nicht zu tun vermag.

Insgesamt kam es ganz allgemein zu einer starken, beobachtbaren Lösungsmittelabhängigkeit aller aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Eine mögliche Erklärung hierfür kann die leichte Enolisierbarkeit des polycyclischen Diketons **3** in und durch deuterio-Chloroform- d_1 sein, wodurch zusätzliche Kopplungen durch zahlreiche diastereotope Protonen (Abb. 33) auftreten – was auch bei der Gruppe um Ananchenko et al. Erwähnung fand.^[22]

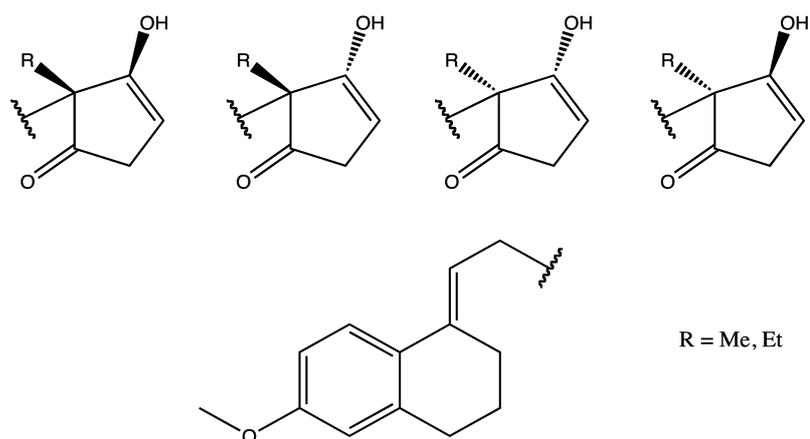


Abb. 33: Diastereoisomere nach Enolisierung des polycyclischen Diketons

-Im weiteren Verlauf der Thesis wurde deshalb zur besseren Auswertbarkeit der Spektren auf deuterio-DMSO- d_6 zurückgegriffen, in dem dieses Phänomen nicht zu beobachten war.

4.2 Perspektiven

Eine exo-endo-Isomerisierung könnte nach der Vorschrift von der Gruppe um Lim et al. über eine Palladium-Katalyse mit Hilfe eines Allylpalladiumchlorid-Komplexes unter Zusatz eines Triarylphosphins zusammen mit Silbertriflat durchgeführt werden. -Die Vorschrift bezieht sich jedoch auf die Isomerisierung von terminalen in interne, höher-substituierte Alkene, nennt aber als prototypisches Substrat das 1-Methylentetralin, das in seiner Struktur dem polycyclischen Diketon **3** nach Kondensation durchaus ähnlich ist – auch Nickel-Komplexe finden in der Publikation eingehend Erwähnung.^[38]

Die Gruppe um Burnell et al. hat eine Synthesemethode entwickelt, die selektiv über das Isomer des polycyclischen Diketons **8** mit endo-cyclischer Doppelbindung zum 13-Methyl-Gonan-Gerüst führt. Hierzu wurde aus dem 6-Methoxy-1-tetralon **10** durch Umsetzung mit 2-(2-Bromoethyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan zunächst ein Hydroxyketal gewonnen, welches dann unter Brønsted-saurer Katalyse Wasser eliminiert und somit bereits die endo-cyclisch gelegene Doppelbindung vorweist. Anschließend – so die Gruppe um Burnell et al. – gelangt man mit Bortrifluorid-Etherat und 1,2-Bis(trimethylsiloxy)-cyclobuten zum endo-Isomer **8** des polycyclischen Diketons, welches dann mit TFA cyclisiert werden kann.

Besonders zu erwähnen, ist die Schilderung, dass selbst große Überschüsse an Bortrifluorid-Etherat nicht zum Cyclisierungsprodukt **7** führten – dass also keine Lewis-Säure-katalysierte Torgov-Reaktion stattfand.^[39]

Die Gruppe um Nara et al. hat eine Methode entwickelt, um aus einer *meso*-Verbindung wie dem polycyclischen Diol **28** als einem möglichen Intermediat auf dem Weg zum 13-Methyl-Gonan-Gerüst unter Verwendung von N-Mesyl-(S)-phenylalanylchlorid enantioselektiv zum Torgov-Dien **7a** mit einer Methyl-Gruppe in β -Position zu gelangen.^[40]

Auch die Gruppe um Pappo et al. hat eine Methode publiziert, bei der es um die enantioselektive Synthese des 13-Methyl-Gonan-Gerüsts geht und die sich der Umsetzung mit einem chiralen Reagenz bedient. Sie machten die Beobachtung, dass die Umsetzung des polycyclischen Diketons **3** mit optisch aktiven

Reagenzien wie t-Butyl-2-aminooxy-4-methylvaleriansäure zur Bildung nur eines Enantiomers von Oxim-Derivaten im Überschuss führte. Nach Brønsted-Säure-katalysierter Cyclisierung konnten dann die Oxime wieder abgespalten und die angereicherten Enantiomere des 13-Methyl-Gonan-Gerüsts getrennt voneinander erhalten werden. Es handelt sich demgemäß also nicht um eine Racematspaltung, sondern um eine enantioselektiv verlaufende Reaktion, bei der die absolute Konfiguration des Produkts in direkter Weise vom Einsatz eines chiralen Valeriansäure-Derivats abhängig ist.^[41]

Alle bis hierhin erwähnten Herangehensweisen für ein erfolgreiches Verfahren zur stereoselektiven Synthese der Derivate des Torgov-Diens **7** sollten in Folgearbeiten einer erneuten Betrachtung unterzogen und auf ihre Anwendung und Praktikabilität hin geprüft werden.

Zudem sollten weitere Synthesestrategien zur Darstellung des Ethyl-Derivats **8b** mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung entwickelt bzw. bisher beschrittene Wege in abgewandelter Form weiter verfolgt werden.

Insbesondere der Weg über eine einleitende Reformatsky-Reaktion erwies sich zuletzt als recht viel versprechend. Hierzu ein Vorschlag: Veränderung der Reaktionsbedingungen der einleitenden Reformatsky-Reaktion sowie der abschließenden basischen Kondensation über Bildung eines Enolats, in der Weise, dass Lösungsmitteltauglichkeit und eingesetzte Basen überdacht werden.

Des weiteren erscheint neben der verwandten Modifikation der Appel-Reaktion auch ein Austausch der Hydroxy-Gruppe durch Iod nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton als sinnvoll und könnte zur Anwendung kommen.^[49]

Außerdem sollte ein erneuter Versuch zur Palladium-katalysierten Kupplung nach Tsuji-Trost mit dem Acetylierungsprodukt **30** des Vinylcarbinols **1** in Anwesenheit von Base (e.g. Kaliumacetat) zum Abfangen freigesetzter Essigsäure unternommen werden.^[47] Letzteres dient dazu, die Cyclisierung weitestgehend zu verhindern. Ebenso ist an eine unmittelbare Umsetzung des 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-naphthols **1** mit 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion **2b** unter basischen Bedingungen^[27] (z.B. DABCO, Triton B) wie auch gänzlich ohne Katalysator (Reaktionsführung z.B. in tert-Butanol)^[18] zu denken. Hierzu wären

Vergleiche von Bedingungen und Ausbeuten mit jenen bei einer Synthese über das Thiuronium-Acetat interessant.

4.3 Analytisches Ad-on

Die Gruppe um Gottlieb et al. findet zwar gemeinhin selten Erwähnung, trug aber in großer Fleißarbeit allseits gern verwendete und ebenso wichtige Werte für die Verschiebungen der am häufigsten auftretenden Verunreinigungen durch Lösungsmittelreste in ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zusammen.^[42]

Unter Vorbehalt erfolgt hier nun auch noch eine Identifizierung des Isomers mit endo-cyclisch gelegener Doppelbindung unter Aufführung aller beobachteten $t(1\text{H})$ -Shifts von Vinylprotonen (Tab. 03, Tab. 04).

Verbindung	$t(1\text{H})$ -Shift des Vinylprotons [ppm]
<i>2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion</i>	5.60, 5.63, 5.66
<i>2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion</i>	5.71, 5.72, 5.74 (unter Vorbehalt)
<i>3-Methoxyestra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on</i>	5.94, 5.95, 5.96; 5.97, 5.98, 5.99
<i>2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion</i>	5.56, 5.59, 5.62; 5.57, 5.59, 5.62
<i>2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion</i>	5.72, 5.74, 5.76 (unter Vorbehalt)
<i>13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on</i>	6.02, 6.03, 6.04; 6.04, 6.05, 6.06

Tab. 03: $t(1\text{H})$ -Shifts auftretender Vinylprotonen (in DMSO- d_6)

Verbindung	$t(1\text{H})$ -Shift des Vinylprotons [ppm]
<i>2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion</i>	5.62, 5.64, 5.66; 5.60, 5.63, 5.66 ^[53]
<i>2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion</i>	5.85, 5.86, 5.87; 5.87 (unter Vorbehalt)
<i>3-Methoxyestra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on</i>	5.64, 5.66, 5.68
<i>2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion</i>	5.92, 5.93, 5.94
<i>2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion</i>	n.f.
<i>13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on</i>	5.93, 5.94, 5.95

Tab. 04: $t(1\text{H})$ -Shifts auftretender Vinylprotonen (in Chloroform- d_1)

5. Experimenteller Teil

5.1 Verwendete Geräte

NMR-Spektren

Für die Aufnahme der ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektren wurden die Geräte DPX/ AV 250 und AV 300 der Firma Bruker verwendet. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Dimethylsulfoxid DMSO-d_6 , deuteriertes Chloroform- d_1 sowie deuterierte Essigsäure- d_4 verwendet. Die Kalibrierung der Lösungsmittel erfolgte dabei auf 2.50ppm (^1H) und 39.43ppm (^{13}C) für DMSO , auf 7.26ppm (^1H) für Chloroform sowie auf 11.65ppm (^1H) für Essigsäure.

Elementaranalysen

Proben zur Elementaranalyse wurden mit dem vario MICRO Cube der Elementar Analysesysteme GmbH gemessen.

Massenspektrometrie

Alle Massenspektren wurden mit der Elektronenspray-Ionisations-Methode (ESI) von einem Fisons-Spektrometer (VG Plattform II) aufgenommen.

Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Alle IR-Spektren wurden mit dem Gerät der Firma Perkin Elmer aufgenommen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Messung von Schmelzpunkten erfolgte mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät der Firma Schorpp.

HPLC (high-performance liquid chromatography)

Für die Bestimmung der ee-Werte verschiedener Enantiomergemische wurden folgende Geräte verwendet: Programmierbare Waters Pumpe 590, Differentialrefraktometer R 401, Einkanalpotentiometerschreiber BBC Metrawatt Servogor 120, Fraktionssammler Isco Foxy, Waters UV-Detektor Modell 440, Refraktometer-Detektor Waters 410, Servogor Zweikanalschreiber und Knauer Eurochrom 2000 Integration Package. Außerdem kam ein Gerät der Firma MilliPore Waters mit der Modelnummer 440 zum Einsatz.

Gewichtsbestimmungen

Für das Trieren sowie die Auswaagen wurde die Analysenwaage BP2105 des Herstellers Sartorius benutzt.

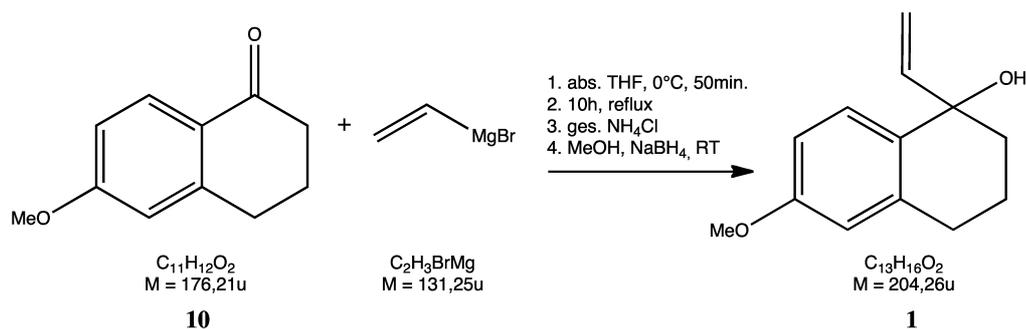
Sonstiges

Zur Säulenfüllung wurde Kieselgel 60 (40-63 μm) der Firma Merck verwendet. Ebenfalls von der Firma Merck waren die verwendeten Kieselgelplatten (60 F254), die bei der Reaktionskontrolle über DC zum Einsatz kamen.

Lösungsmittel für Versuche unter Luftausschluss und Schutzgas wurden destillativ aufgereinigt oder entstammen Lösungsmittelgebinden von Sigma-Aldrich mit zugesetztem Molekularsieb. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung in technischer Qualität eingesetzt.

5.2 Präparativer Teil

5.2.1 Präparat 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol



Unter Schutzgas werden 229.4mL einer 1M THF-Lösung von Vinylmagnesiumbromid (3.800eq., 229.4mmol) vorgelegt und über 50 Minuten wird bei $0^\circ C$ eine Lösung von 10.64g 6-Methoxy-1-tetralon (1.000eq., 60.37mmol) in 350mL absolutem THF zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für zehn Stunden bis zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT weitergerührt. Nachdem das Lösungsmittel vollständig entfernt wurde, wird das zurückbleibende Öl mit 150mL Wasser gequenchet. Zu der entstehenden Suspension werden 150mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung sowie 250mL EE gegeben. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 150mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit 150mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet sowie nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt ein braunes Öl, das in 30mL Methanol gelöst und vorsichtig mit 0.685g Natriumborhydrid (0.300eq., 18.0mmol) versetzt wird. Der Reaktionsansatz wird 30 Minuten bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel wiederum vollständig entfernt und das zurückbleibende gelbe Öl an 400g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:3 chromatographiert wird. Zurück bleiben 11.63g eines gelben Öls.

Ausbeute 11.63g (56.94mmol, 94.3%, Lit.: 92.0%)^[4]

DC EE/ *n*-Hexan 1:2 $R_f = 0,78$

¹H-NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, $J = 8.6Hz$, 1H, Ar-H), 6.71 (dd, $J_1 = 8.6Hz$, $J_2 = 2.7Hz$, 1H, Ar-H), 6.61 (d, $J = 2.6Hz$, 1H, Ar-H), 5.96 (dd, $J_1 =$

17.1Hz, $J_2 = 10.5\text{Hz}$, 1H, CH), 5.08 (dd, $J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 2.2\text{Hz}$, 1H, CH₂ trans), 5.02 (dd, $J_1 = 5.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.5\text{Hz}$, 1H, CH₂ cis), 4.96 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.81-2.57 (m, 2H, CH₂), 1.96-1.59 (m, 4H, CH₂)

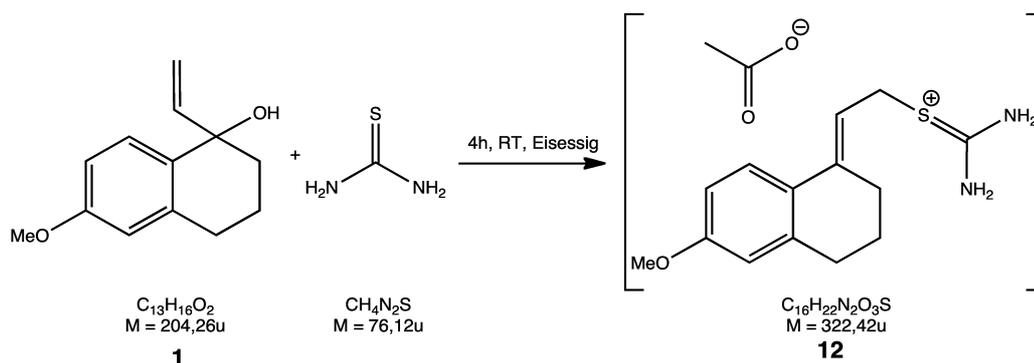
¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-d₆) δ 157.7, 146.5, 137.7, 133.0, 129.6, 112.2, 112.0, 111.7, 71.5, 54.8, 37.4, 29.5, 18.9

IR $\tilde{\nu}$, cm⁻¹ = 3434 (b), 2935 (m), 2836 (w), 1737 (w), 1607 (m), 1575 (w), 1498 (s), 1465 (w), 1320 (m), 1277 (m), 1240 (s), 1194 (w), 1157 (m), 1086 (w), 1038 (s), 994 (m), 960 (m), 920 (m), 889 (m), 874 (m), 854 (m), 836 (m), 811 (m), 720 (w), 691 (w), 664 (w), 584 (w), 493 (w)

MS (ESI+) [M – H₂O] m/z = 187.6 (100.00)

EA	berechnet (%) + 0.05EE	C 75.98; H 7.92
	gefunden (%)	C 75.90; H 7.84

5.2.2 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat



Es werden 2.68g 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (1.00eq., 13.1mmol) in 12mL 100%iger Essigsäure vorgelegt und 997mg Thioharnstoff (1.00eq. 13.1mmol) zugegeben. Es wird vier Stunden bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung werden 80mL Diethylether zugegeben, sodass ein weißer Feststoff ausfällt, der abfiltriert werden kann. Das Filtrat wird weitestgehend eingengt und in 20mL eines 1:1-Gemischs aus Benzen und Diethylether aufgenommen. Erneut wird ein weißer Feststoff erhalten, der abfiltriert werden kann. Der erhaltene Feststoff wird zuletzt getrocknet.

Ausbeute 2.8g (8.7mmol, 66.4%, Lit.: 98.0%)^[18]

DC

EE/ <i>n</i> -Hexan 1:1	$R_f = 0,06$
EE/ <i>n</i> -Hexan 2:1	$R_f = 0,14$
EE/ <i>n</i> -Hexan 5:1	$R_f = 0,19$

¹H-NMR (250MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.95 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, Vinyl-H), 3.75 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 2.71 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H, CH₂), 2.51 (t, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, Acetat-CH₃), 1.72 (p, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-*d*₆) δ 183.9, 173.9, 164.0, 158.5, 138.9, 137.8, 127.2, 125.1, 114.6, 113.0, 112.7, 55.0, 30.0, 28.4, 25.9, 22.6

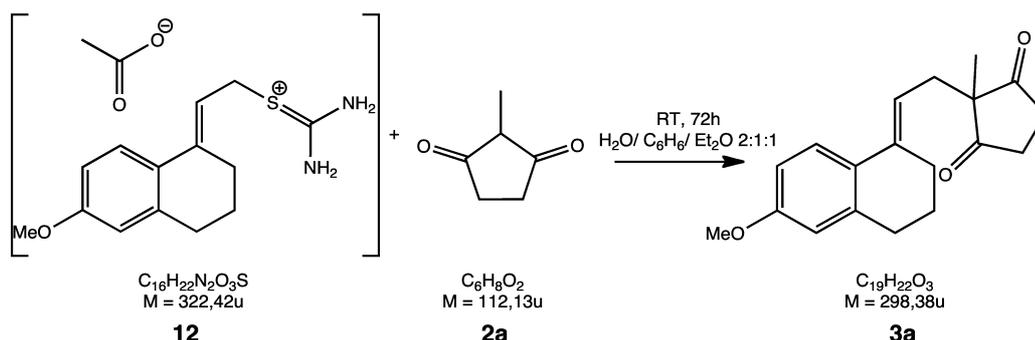
IR $\tilde{\nu}$, cm^{-1} = 3379 (b), 3271 (b), 3174 (b), 2926 (b), 2838 (b), 1667 (m), 1588 (s), 1494 (m), 1410 (s), 1364 (m), 1332 (m), 1277 (s), 1252 (s), 1234 (m), 1160 (m), 1127 (s), 1087 (m), 1038 (m), 1011 (m), 926 (w), 888 (w), 818 (m), 730 (m), 648 (m), 588 (w), 513 (m), 469 (w)

MS (ESI+) $[\text{M} - \text{H}_2\text{N-CS-NH}_2]$ m/z = 187.2 (100.00)

Smp. 125°C (Lit.: 125-127°C)^[18]

EA	berechnet (%) + 0.5 $\text{H}_2\text{N-CS-NH}_2$	C, 51.23; H, 6.58; N, 14.06; S, 16.09
	gefunden (%)	C, 51.18; H, 6.57; N, 13.71; S, 16.82

5.2.3 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion



Es werden 101.0mg 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat (1.000eq., 313.5 μmol) in 10mL eines 2:1:1-Gemischs aus Wasser, Benzen und Diethylether vorgelegt und unter Rühren 70.3mg 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (2.00eq., 627 μmol) zugegeben. Die Emulsion wird 72 Stunden bei RT gerührt. Anschließend werden 20mL Wasser sowie 10mL eines 1:1-Gemischs an Diethylether und Benzen zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10mL eines 1:1-Gemischs aus Diethylether und Benzen ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 10mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 10mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es wird ein gelbliches Öl erhalten, das an 5g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:8 chromatographiert wird. Man erhält 64.0mg eines farblosen Öls, das weiß auskristallisiert.

Ausbeute 64.0mg (215 μmol , 68.4%, Lit.: 90.0%^[18], 56.0%^[53])

DC EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.25$

¹H-NMR (250MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.71 (dd, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.65 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.63 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H, Vinyl-H), 3.72 (s, 3H, -OMe), 2.71 (s, 4H, -CH₂-CH₂-), 2.68 (t, 2H, CH₂), 2.39 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H, CH₂), 2.35 (t, 2H, CH₂), 1.67 (p, 2H, CH₂), 1.03 (s, 3H, -CH₃)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 8.8Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (dd, J₁ = 8.7Hz, J₂ = 2.8Hz, 1H, Ar-H), 6.60 (d, J = 2.7Hz, 1H, Ar-H), 5.64 (t, J = 8.0Hz, 1H, Vinyl-H), 3.78 (s, 3H, -OMe), 2.81-2.68 (m, 6H), 2.55 (d, J = 8.1Hz, 2H, CH₂), 2.43 (t, 2H, CH₂), 1.77 (p, 2H, CH₂), 1.17 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-d₆) δ 216.3, 158.3, 138.5, 136.6, 127.9, 124.9, 114.5, 112.9, 112.6, 56.3, 55.0, 35.0, 33.7, 30.0, 25.9, 22.7, 17.3

IR $\tilde{\nu}$, cm⁻¹ = 2919 (m), 1716 (s), 1605 (m), 1494 (s), 1450 (m), 1414 (m), 1371 (m), 1281 (s), 1253 (s), 1207 (m), 1126 (s), 1078 (m), 1040 (s), 1028 (s), 994 (m), 914 (m), 881 (m), 825 (s), 795 (s), 572 (m)

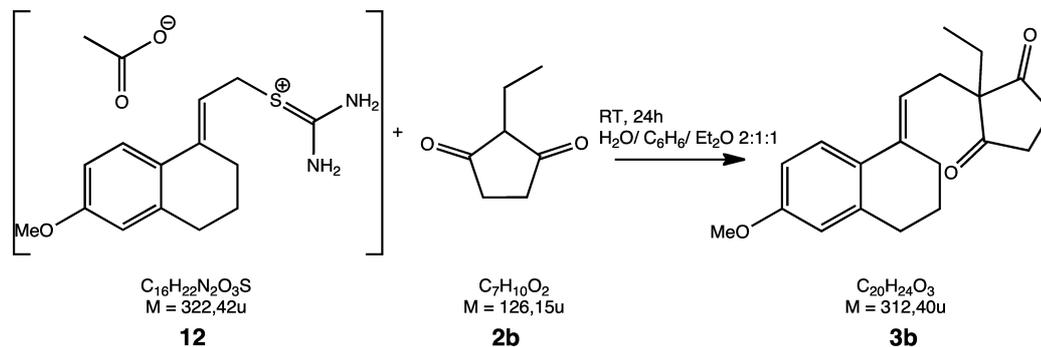
MS (ESI+) [M + H] m/z = 299.1 (100,00)

Smp. 80°C (79-80°C)^[12]

EA	berechnet (%) + 0.1EE	C 75.85; H 7.48
	gefunden (%)	C 75.90; H 7.84

5.2.4 Präparat 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion

5.2.4.1 Darstellung in Wasser mit Benzen & Diethylether als Co-Solventien



Es werden 5.000g 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiouroniumacetat (1.000eq., 15.50mmol) in 200mL eines 2:1:1-Gemischs aus Wasser, Benzen und Diethylether vorgelegt und unter Rühren 2.933g an 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion (1.500eq., 23.25mmol) zugegeben. Anschließend wird 72 Stunden bei RT gerührt. Anschließend werden 200mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung sowie 100mL eines 1:1-Gemischs an Diethylether und Benzen zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 100mL eines 1:1-Gemischs aus Diethylether und Benzen ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 100mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 100mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es werden 4.5825g eines gelben Öls erhalten, das an 250g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:4 chromatographiert wird. Wiederum wird ein gelbes Öl erhalten, das auskristallisiert.

Ausbeute 3.5006g (11.21mmol, 72.3%)

DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.50$

EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.31$

Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.85$

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Ar-H), 5.59 (t, $J = 7.7$ Hz,

1H, Vinyl-H), 3.71 (s, 3H, -OMe), 2.70 (s, 4H, -CH₂-CH₂-), 2.67 (t, 2H, J = 6.1Hz, CH₂), 2.41 (d, J = 7.8Hz, 2H, CH₂), 2.35 (t, 2H, J = 5.6Hz, CH₂), 1.67 (p, 2H, CH₂), 1.63 (q, J = 7.4Hz, 2H, CH₂), 0.70 (t, 3H, -CH₃)

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, 1H, Ar-H), 6.76 (d, J = 2.7Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (d, J = 1.9Hz, 1H, Ar-H), 5.93 (t, J = 2.5Hz, 1H, Vinyl-H), 3.81 (s, 3H, -OMe), 3.24-2.53 (m, 8H), 2.39-2.10 (m, 2H), 1.74-1.45 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-d₆) δ 216.8, 158.3, 138.5, 136.5, 127.8, 124.9, 114.5, 112.9, 112.6, 60.9, 54.9, 35.9, 32.3, 30.0, 26.5, 25.9, 22.7, 8.7

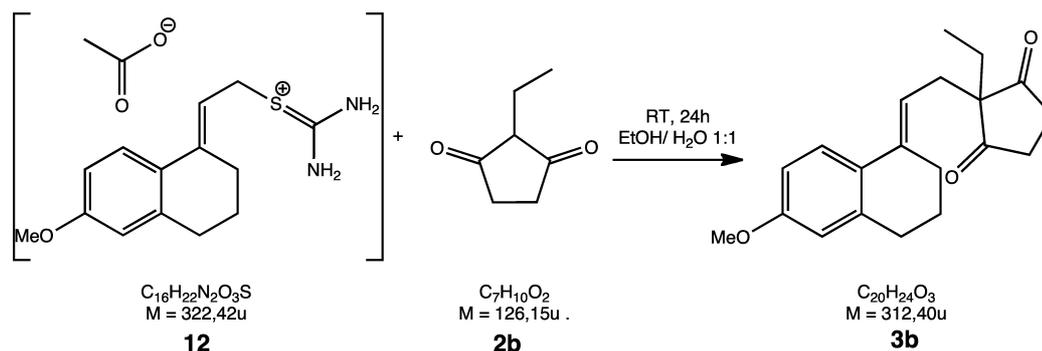
IR $\tilde{\nu}$, cm⁻¹ = 2957 (b), 1716 (s), 1605 (m), 1497 (s), 1467 (m), 1442 (m), 1412 (w), 1313 (m), 1268 (m), 1249 (m), 1234 (s), 1195 (m), 1165 (m), 1114 (m), 1036 (s), 993 (m), 933 (w), 890 (m), 837 (m), 818 (s)

MS (ESI+) [M + H] m/z = 313.2 (100,00)

Smp. 65°C (Lit.: 64-65°C)^[27]

EA	berechnet (%)	C 76.89; H 7.74
	gefunden (%)	C 76.64; H 7.58

5.2.4.2 Darstellung in Wasser mit Ethanol als Co-Solvens



Es werden 101.8mg 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-thiuroniumacetat (1.000eq., 315.7 μ mol) in 10mL eines 1:1-Gemischs aus Ethanol und Wasser vorgelegt und 79.66mg 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion (2.000eq., 631.5 μ mol) zugegeben. Es wird 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel vollständig entfernt, dann werden je 20mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und EE zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und siebenmal mit je 10mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es werden 86.8mg eines gelben Öls erhalten, das an 2g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:7 chromatographiert wird.

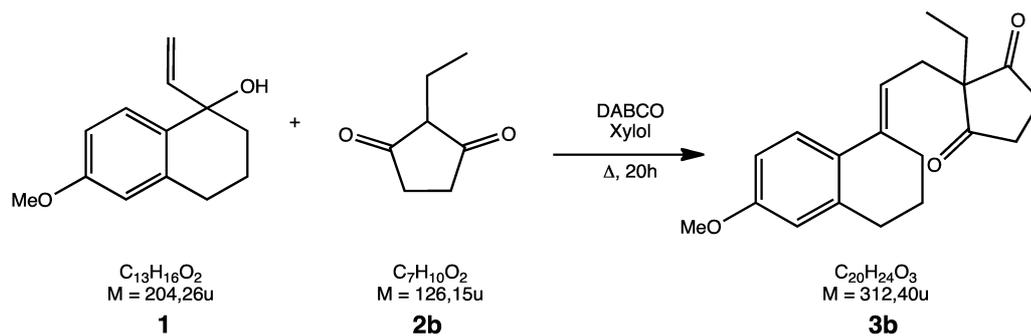
Ausbeute 47.5mg (152 μ mol, 48.2%)

DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.50$

EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.31$

Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.85$

5.2.4.3 Darstellung in Xylol unter Verwendung von DABCO



Es werden 250mg 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (1.00eq., 1.22mmol) zusammen mit 169mg 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion (1.10eq., 1.34mmol) und 137mg DABCO (1.00eq., 1.22mmol) unter Rühren in 10mL Xylol vorgelegt und für 20 Stunden bis zum Rückfluss bei 138°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30mL DCM und weiteren 15mL Wasser versetzt. Die beiden Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird dreimal mit 10mL DCM ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL Wasser, und dreimal mit 10mL 5%iger Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es werden 287.8mg eines braunen Öls erhalten, das an 5g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:8 chromatographiert wird. Als Resultat werden 158.3mg eines gelben Öls erhalten.

Ausbeute 158.3mg (506.7μmol, 41.5%, Lit.: 40.0%)^[27]

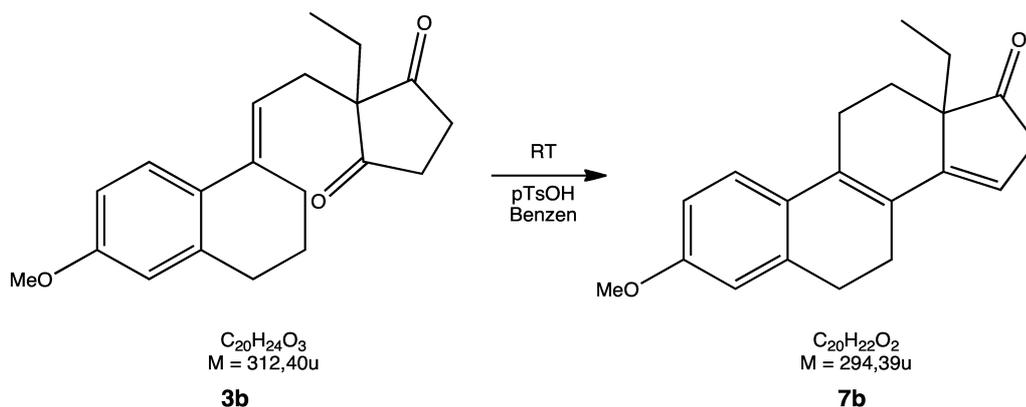
DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.50$

EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.31$

Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.85$

5.2.5 Präparat 13-Ethyl-3-methoxygona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-on

5.2.5.1 Darstellung des Racemats mit *para*-Toluolsulfonsäure



Es werden 787mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (2.52mmol, 1.00eq.) in 12.5mL Benzen gelöst und mit 47.9mg *para*-Toluolsulfonsäure (10.0mol-%, 252 μ mol) versetzt. Es wird vier Tage bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung werden dem Ansatz 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung sowie 20mL EE zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 819mg eines braunen Öls, das an 70g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 443.8mg eines farblosen Öls, das teilweise auskristallisiert.

Ausbeute 443.8mg (1.508mmol, 59.8%, Lit.: 85.0%)^[12]

DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.72$
EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.62$
EE/ *n*-Hexan 1:8 $R_f = 0.43$
Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.88$

¹H-NMR (250MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.24 (d, J = 8.5Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (d, J = 2.7Hz, 1H, Ar-H), 6.05 (t, J = 2.3Hz, 1H, Vinyl-H), 3.74 (s, 3H, -OMe), 3.25-2.55 (m, 7H), 2.29-1.97 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 3H), 0.76 (t, 3H, J = 7.4Hz, CH₂)

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H, J = 1.8Hz, Ar-H), 6.76 (d, J = 2.7Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 5.93 (t, J = 2.5Hz, 1H, Vinyl-H), 3.81 (s, 3H, -OMe), 3.20-2.59 (m, 7H) 2.38-2.12 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.5Hz, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-d₆) δ 218.7, 158.3, 145.1, 137.6, 129.2, 128.0, 125.0, 124.1, 116.6, 113.3, 111.3, 55.0, 52.1, 43.0, 27.7, 25.7, 25.2, 22.4, 22.2, 8.0

IR $\tilde{\nu}$, cm⁻¹ = 2932 (m), 2852 (w), 1739 (s), 1603 (m), 1561 (m), 1497 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1379 (w), 1306 (m), 1284 (m), 1249 (s), 1164 (m), 1135 (m), 1076 (m), 1038 (s), 987 (w), 951 (m), 867 (w), 805 (m), 721 (w), 599 (w), 565 (w)

MS (ESI+) [M + H] m/z = 295.3 (100,00)

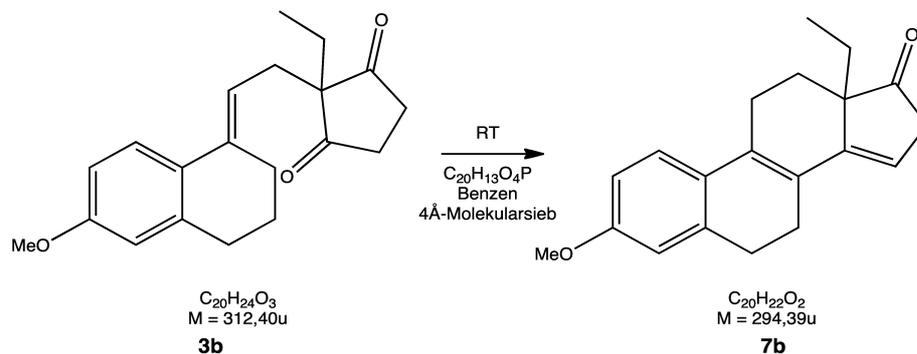
Smp. 70°C (Lit.: 70-72°C)^[27]

EA	berechnet (%)	C 81.60; H 7.53
	gefunden (%)	C 81.49; H 7.70

HPLC ee = 3.2%, t_{R1} = 11.4min, t_{R2} = 25.1min, Säule: Daicel OJ, UV-Vis: λ = 254nm, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.5.2 Darstellung mit chiralen Phosphorsäuren

5.2.5.2.1 Darstellung unter Katalyse von (R)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat



Es werden 358.8mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (1.148mmol, 1.000eq.) in 5mL Benzen gelöst und mit 40.00mg (R)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (10.00mol-%, 114.8 μ mol) sowie zwei Spateln 4Å-Molekularsieb versetzt. Es wird eine Woche bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Molekularsieb zunächst abfiltriert und dem Ansatz werden 20mL EE, 10mL Wasser und 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 376.0mg eines braunen Öls, das an 15g Kieselgel mit EE/*n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 17.3mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der HPLC zugeführt.

Ausbeute 17.3mg (58.8 μ mol, 5.1%)

DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.72$

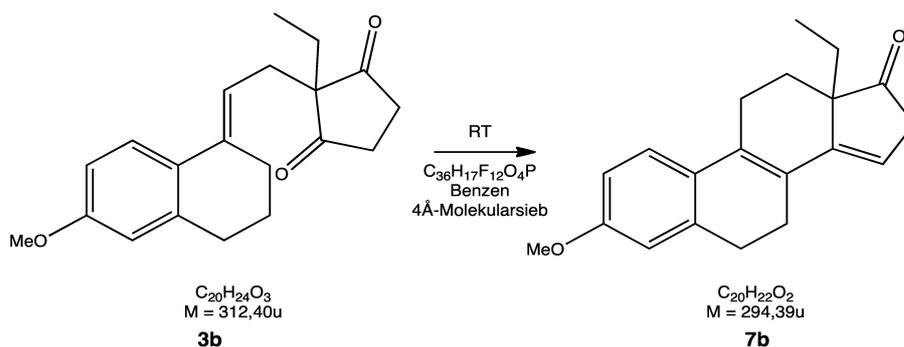
EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.62$

EE/ *n*-Hexan 1:8 $R_f = 0.43$

Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.88$

HPLC ee = 11.6%, $t_{R1} = 11.4\text{min}$, $t_{R2} = 25.1\text{min}$, Säule: Daicel OJ, UV-Vis:
 $\lambda = 254\text{nm}$, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.5.2.2 Darstellung unter Katalyse von (R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat



Es werden 202.2mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (647.3µmol, 1.000eq.) in 5mL Benzen gelöst und mit 50.0mg (R)-3,3'-Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (10.0mol-%, 64.7µmol) sowie zwei Spateln 4Å-Molekularsieb versetzt. Es wird eine Woche bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Molekularsieb zunächst abfiltriert und dem Ansatz werden 20mL EE, 10mL Wasser und 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 136.4mg eines gelben Öls, das an 8g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 21.8mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der HPLC zugeführt.

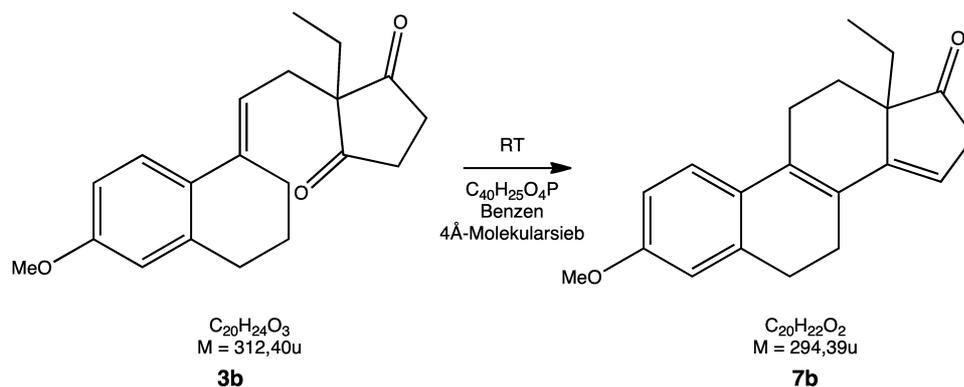
Ausbeute 21.8mg (74.1µmol, 11.4%)

DC

EE/ <i>n</i> -Hexan 1:3	$R_f = 0.72$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:5	$R_f = 0.62$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:8	$R_f = 0.43$
Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1	$R_f = 0.88$

HPLC ee = 20.6%, $t_{R1} = 11.4\text{min}$, $t_{R2} = 25.2\text{min}$, Säule: Daicel OJ, UV-Vis: $\lambda = 254\text{nm}$, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.5.2.3 Darstellung unter Katalyse von (R)-(-)-VAPOL-hydrogenphosphat



Es werden 260.1mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (832.5µmol, 1.000eq.) in 5mL Benzen gelöst und mit 50.00mg (R)-(-)-VAPOL-hydrogenphosphat (10.00mol-%, 83.25µmol) sowie zwei Spateln 4Å-Molekularsieb versetzt. Es wird drei Tage bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Molekularsieb zunächst abfiltriert und dem Ansatz werden 20mL EE, 10mL Wasser und 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 337.5mg eines braunen Öls, das an 15g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 12.0mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der HPLC zugeführt.

Ausbeute 12.0mg (40.8µmol, 4.9%)

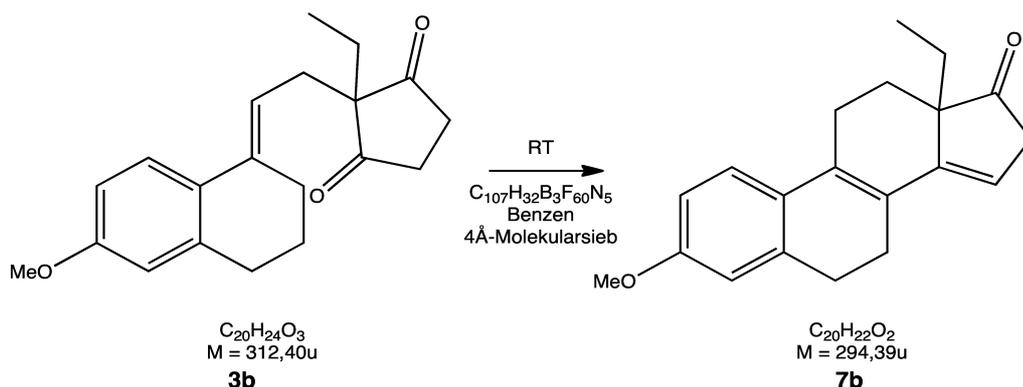
DC

EE/ <i>n</i> -Hexan 1:3	$R_f = 0.72$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:5	$R_f = 0.62$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:8	$R_f = 0.43$
Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1	$R_f = 0.88$

HPLC ee = 1.0%, $t_{R1} = 10.9\text{min}$, $t_{R2} = 24.4\text{min}$, Säule: Daicel OJ, UV-Vis: $\lambda = 254\text{nm}$, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.5.3 Darstellung mit chiralen Bis-Amidinium-Salzen

5.2.5.3.1 Darstellung unter Katalyse eines 1,6-Pyridinium-Derivats



Es werden 250.0mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (800.2 μ mol, 1.000eq.) in 5mL Benzen gelöst und mit 204.8mg des 1,6-Pyridinium-Derivats (10.00mol-%, 80.02 μ mol) sowie zwei Spateln 4Å-Molekularsieb versetzt. Es wird drei Tage bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Molekularsieb zunächst abfiltriert und dem Ansatz werden 20mL EE, 10mL Wasser und 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 379.8mg eines gelben Öls, das an 15g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 42.2mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der HPLC zugeführt.

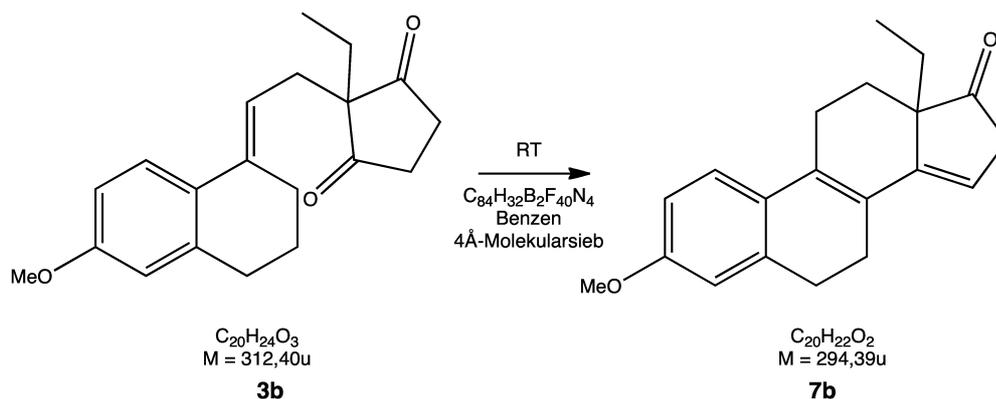
Ausbeute 42.2mg (143.3 μ mol, 17.9%)

DC

EE/ <i>n</i> -Hexan 1:3	$R_f = 0.72$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:5	$R_f = 0.62$
EE/ <i>n</i> -Hexan 1:8	$R_f = 0.43$
Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1	$R_f = 0.88$

HPLC ee = 0.8%, $t_{R1} = 11.3$ min, $t_{R2} = 25.1$ min, Säule: Daicel OJ, UV-Vis: $\lambda = 254$ nm, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.5.3.2 Darstellung unter Katalyse eines 1,2-Diaryl-Derivats



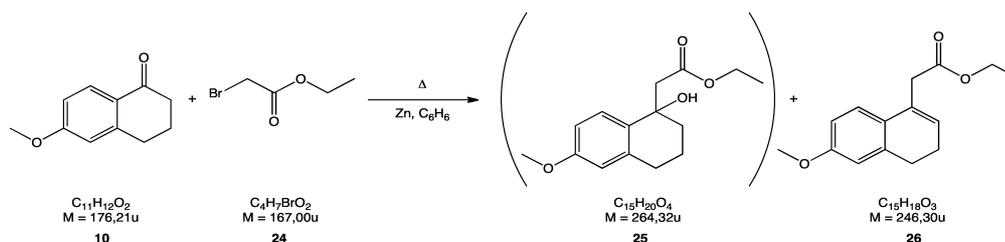
Es werden 250.0mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (800.2 μmol , 1.000eq.) in 5mL Benzen gelöst und mit 150.3mg 1,2-Diaryl-Derivats (10.00mol-%, 80.02 μmol) sowie zwei Spateln 4Å-Molekularsieb versetzt. Es wird drei Tage bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Molekularsieb zunächst abfiltriert und dem Ansatz werden 20mL EE, 10mL Wasser und 10mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 345.3mg eines gelben Öls, das an 15g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:9.5 chromatographiert wird. Zurück bleiben 63.8mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der HPLC zugeführt.

Ausbeute 63.8mg (216.7 μmol , 27.1%)

DC EE/ *n*-Hexan 1:3 $R_f = 0.72$
 EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.62$
 EE/ *n*-Hexan 1:8 $R_f = 0.43$
 Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.88$

HPLC ee = 4.5%, $t_{R1} = 11.3\text{min}$, $t_{R2} = 25.1\text{min}$, Säule: Daicel OJ, UV-Vis:
 $\lambda = 254\text{nm}$, Fluss: 0.8mL/ min, Eluent: *n*-Hexan/ Isopropanol im Verhältnis 64:36

5.2.6 Präparat Ethyl-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-acetat



Es werden 5.000g 6-Methoxy-1-tetralon (1.000eq., 28.38mmol) in 30mL Benzen vorgelegt und unter Rühren mit 2.32g Zink (1.25eq., 35.5mmol) sowie 10.46g Ethylbromacetat (2.206eq., 6.927mL, 62.61mmol) versetzt. Es wird für sechs Stunden unter Rückfluss gerührt. Im DC sind zahlreiche Spots erkennbar. Zwecks Aufarbeitung werden 60mL EE sowie 60mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 20mL EE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 20mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 6.8179g eines braunen Öls, das an 300g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:14 chromatographiert wird. Zurück bleiben 134.8mg eines farblosen Öls, bei dem es sich jedoch nicht um den gewünschten Hydroxyester (oben in Klammern gefasst, dargestellt), sondern bereits um dessen Eliminierungsprodukt (auch oben dargestellt) handelt. Es wurden noch weitere Reaktionsprodukte isoliert, die jedoch bisher nicht charakterisiert werden konnten.

Ausbeute 134.8mg (547.3 μ mol, 1.9%, Lit.: 76.0%)^[43]

DC EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.53$

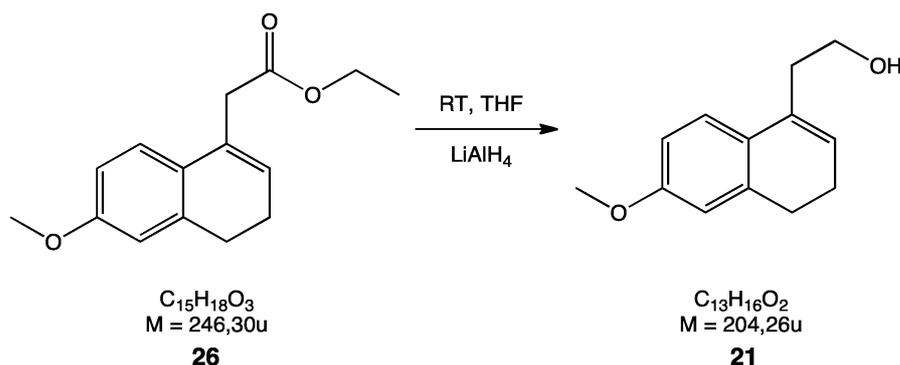
EE/ *n*-Hexan 1:8 $R_f = 0.40$

¹H-NMR (250MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.76-6.70 (m, 2H, Ar-H), 5.82 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, Vinyl-H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂ Ester), 3.73 (s, 3H, -OMe), 3.41 (s, 2H, CH₂), 2.68 (t, 2H, CH₂), 2.24-2.16 (m, 2H, CH₂), 1.15 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃ Ester)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.1, 158.2, 137.6, 129.7, 127.0, 125.9, 123.7, 113.6, 111.0, 60.0, 55.0, 38.5, 27.8, 22.5, 14.0

MS (ESI+) [M + H] $m/z = 247.5$ (100,00)

5.2.7 Präparat 2-(6-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalen-1-yl)-ethan-1-ol



Es werden 134.8mg Ethyl-2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)-acetat (1.000eq., 547.3 μmol) unter Schutzgas in 5mL absolutem THF vorgelegt und unter Rühren vorsichtig mit 20.8mg Lithiumaluminiumhydrid (1.10eq., 602 μmol) versetzt. Es wird für zehn Minuten bei RT gerührt. Im DC ist ein einziger, deutlich polarer Produktpot zu sehen. Der Eduktpot ist vollständig verschwunden. Zwecks Aufarbeitung werden 30mL EE sowie 30mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 83.1mg eines farblosen Öls.

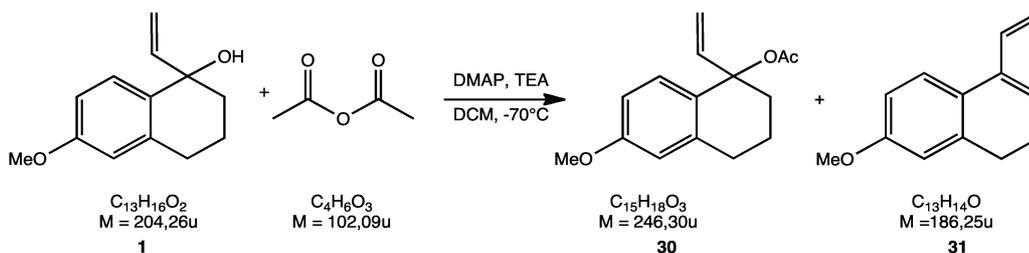
Ausbeute 83.1mg (406.8 μmol , 74.3%, Lit.: 77.0%)^[44]

DC EE/ *n*-Hexan 1:5 $R_f = 0.18$

¹H-NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.76-6.72 (m, 2H, Ar-H), 5.73 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H, Vinyl-H), 4.51 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H, -OH), 3.73 (s, 3H, -OMe), 3.52 (dt, 2H, CH₂), 2.64 (t, 2H, CH₂), 2.53 (t, 2H, CH₂), 2.18 (m, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (62,9MHz, DMSO- d_6) δ 158.0, 137.9, 132.9, 123.6, 123.2, 113.6, 111.0, 60.3, 55.0, 36.1, 28.1, 22.5, 14.1

5.2.8 Präparat 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-vinyl-1-naphthylacetat



Es werden 9.85g 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (1.00eq., 48.2mmol) in 150mL DCM vorgelegt und mit 5.89g DMAP (1.00eq., 48.2mmol) und 4.88g TEA (1eq., 48.2mmol, 6.68mL) versetzt. Die Lösung wird auf $-78^{\circ}C$ herunter gekühlt. In der Kälte wird eine Lösung von 5.01mL Essigsäureanhydrid (1,1eq., 5.41g, 53.0mmol) in 50mL DCM kontinuierlich innerhalb einer Stunde zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei $-78^{\circ}C$ gerührt, bis der Reaktionsansatz auf RT gebracht werden kann und dort 15 Stunden rührt. Zwecks Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 30mL DCM ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 30mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es bleibt ein braunes Öl zurück, das an 400g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:8 chromatographiert wird. Zurück bleiben zwei gelbe ölige Produkte.

Ausbeute Acetylierungsprodukt 2.1246g (8.626mmol, 17.9%, Lit.: 91%)^[34]

DC EE/ *n*-Hexan 1:2 $R_f = 0.83$

1H -NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J = 8.7Hz$, 1H, Ar-H), 6.74 (dd, $J_1 = 8.7Hz$, $J_2 = 2.8Hz$, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 2.6Hz$, 1H, Ar-H), 5.97 (t, $J = 7.0Hz$, 1H, Vinyl-H), 4.71 (d, $J = 7.0Hz$, 2H, CH_2), 3.73 (s, 3H, -OMe), 2.71 (t, $J = 6.1Hz$, 2H, CH_2), 2.48 (t, 2H, CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.72 (p, $J = 6.3Hz$, 2H, CH_2)

IR $\tilde{\nu}$, cm^{-1} = 3458 (sb), 2936 (b), 2837 (w), 1733 (ss), 1605 (m), 1570 (w), 1496

(m), 1455 (w), 1442 (w), 1365 (m), 1338 (w), 1320 (w), 1305 (w), 1224 (ss), 1164 (w), 1133 (m), 1064 (w), 1037 (s), 1021 (m), 949 (m), 876 (w), 839 (w), 808 (m), 722 (w), 700 (w), 646 (w), 607 (w), 541 (w)

MS (ESI+) [M – CH₃COOH + H] m/z = 187.6 (100,00)

EA	berechnet (%) + 0.1 EE	C 72.50; H 7.43
	gefunden (%)	C 72.71; H 7.63

Ausbeute Eliminierungsprodukt 583.6mg (3.133mmol, 6.5%)

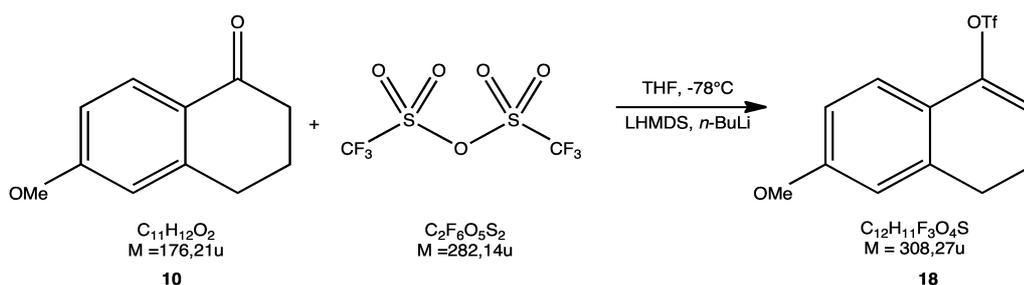
DC EE/ *n*-Hexan 1:2 R_f = 0.87

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, J = 8.4Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, J = 2.6Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (dd, J₁ = 8.4Hz, J₂ = 2.7Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (ddd, 1H, Vinyl-H Seitenkette), 6.08 (t, J = 4.8Hz, 1H, Vinyl-H Ring), 5.49 (dd, J₁ = 17.4Hz, J₂ = 1.8Hz, 1H, CH₂ trans), 5.17 (dd, J₁ = 10.9Hz, J₂ = 1.8Hz, 1H, CH₂ cis), 3.74 (s, 3H, -OMe), 2.66 (t, J = 7.9Hz, 2H, CH₂), 2.26-2.18 (m, 2H, CH₂)

IR $\tilde{\nu}$, cm⁻¹ = 2934 (m), 2833 (w), 1606 (s), 1567 (m), 1494 (s), 1465 (m), 1427 (m), 1302 (m), 1275 (m), 1249 (s), 1233 (s), 1143 (m), 1093 (w), 1042 (s), 883 (m), 825 (s), 806 (m), 720 (w), 667 (w), 613 (w)

MS (ESI+) [M + H] m/z = 187.6 (100,00)

5.2.9 Präparat 6-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalen-1-yltrifluormethansulfonat



Unter Schutzgas werden 1.715g 6-Methoxy-1-tetralon (9.733mmol, 1.000eq.) in einem Schlenkkolben in 45mL absolutem THF vorgelegt und auf $-78^{\circ}C$ heruntergekühlt. Zu dieser Lösung werden dann unter Rühren langsam, aber kontinuierlich 14.595mL einer 1M Lösung von LHMDS (14.595mmol, 1.5000eq.) in THF in der Kälte zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde gerührt. Dann werden 18.43mL einer 1M Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid in DCM (18.43mmol, 1.900eq.) zugetropft. Innerhalb einer Stunde wird das Reaktionsgemisch dann auf RT gebracht. Im DC ist zu diesem Zeitpunkt noch 6-Methoxy-1-tetralon zu sehen, sodass in einer zweiten Reaktionsführung nachdosiert wird. Hierzu wird das Reaktionsgemisch erneut auf $-78^{\circ}C$ abgekühlt und es werden nach Zugabe von weiteren 4.865mL einer 1M Lösung von LHMDS (4.865mmol, 0.5000eq.) in THF und weiteren 10mL absolutem THF langsam 6.16mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (6.16mmol, 0.630eq.) gelöst in 5mL THF zugetropft. Innerhalb einer Stunde wird das Reaktionsgemisch dann auf RT gebracht. Da im DC weiterhin keine weiterführende Veränderung zu erkennen ist, wird der Ansatz aufgearbeitet. Hierzu werden 60mL Wasser, 20ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung und 60mL EE zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 30mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit je 30mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt ein braunes Öl, das einmal an 35g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:8 und einmal an 10g Kieselgel mit EE/ *n*-Hexan im Verhältnis 1:14 chromatographiert wird. Zurück bleiben 466.3mg eines braunen Öls.

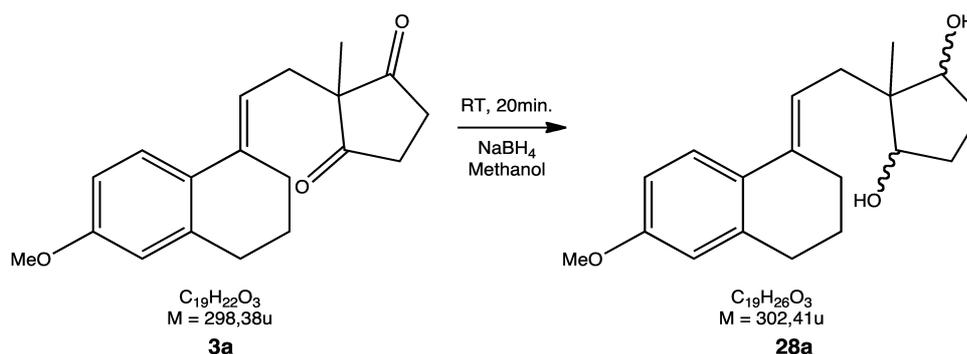
Ausbeute 466.3mg (1.513mmol, 15.5%, Lit.: 62.0%)^[48]

DC EE/ *n*-Hexan 1:8 $R_f = 0.47$

Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.89$

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.90-6.86 (m, 2H, Ar-H), 6.03 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, Vinyl-H), 3.78 (s, 3H, -OMe), 2.80 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H, CH_2), 2.47 (dt, 2H, CH_2)

5.2.10 Präparat 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-diol

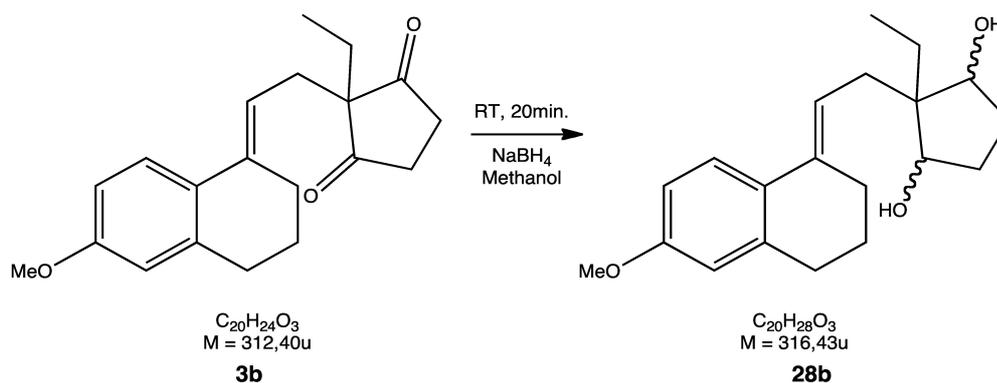


Es werden 500.0mg 2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-2-methylcyclopentan-1,3-dion (1.676mol, 1.000eq.) in 10mL Methanol gelöst und mit 253.5mg Natriumborhydrid (4.000eq., 6.704mmol) versetzt. Dabei kommt es zu einem leichten Aufschäumen. Es wird 20 Minuten bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung werden 20mL EE und 30mL Wasser zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 467.1mg eines farblosen Schaums, der ohne weitere Aufreinigung für den Folgeansatz eingesetzt wird und im DC aus drei dicht beieinander liegenden Spots besteht, die auf die sich bildenden Diastereoisomere schließen lassen, von denen zudem zwei zusammenfallen sollten.

Ausbeute 467.1mg (1.545mmol, 92.2%)

DC Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.10$; $R_f = 0.14$; $R_f = 0.21$
(der verschiedenen Diastereoisomere)

5.2.11 Präparat 2-Ethyl-2-(2-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-diol



Es werden 500.0mg 2-Ethyl-2-(2-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-ethyl)-cyclopentan-1,3-dion (1.6005mmol, 1.0000eq.) in 10mL Methanol gelöst und mit 242.1mg Natriumborhydrid (4.000eq., 6.402mmol) versetzt. Dabei kommt es zu einem leichten Aufschäumen. Es wird 20 Minuten bei RT gerührt. Zwecks Aufarbeitung werden 20mL EE und 30mL Wasser zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10mL EE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vollständig vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleiben 513.4mg eines farblosen Schaums, der ohne weitere Aufreinigung für den Folgeansatz eingesetzt wird und im DC aus drei dicht beieinander liegenden Spots besteht, die auf die sich bildenden Diastereoisomere schließen lassen, von denen zudem zwei zusammenfallen sollten.

DC Chloroform/ Aceton/ Methanol 98:1:1 $R_f = 0.12$; $R_f = 0.16$; $R_f = 0.22$
(der verschiedenen Diastereoisomere)

6. Sicherheitsdaten

<i>Substanz</i>	<i>Gefahren symbol</i>	<i>H-Sätze</i>	<i>EU-H-Sätze</i>	<i>P-Sätze</i>
1,3-Cyclopentandion	Keine	Keine	Keine	Keine
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan	GHS02+ GHS07	228-302- 315-319- 335-412	Keine	210-261-273- 305+351+338
2-Ethyl-1,3-cyclopentandion	Keine	Keine	Keine	Keine
2-Methyl-1,3-cyclopentandion	Keine	Keine	Keine	Keine
4-(Dimethylamino)-pyridin	GHS06	310-301- 315-319	Keine	302+352- 305+351+338
6-Methoxy-1-tetralon	GHS07	302	Keine	Keine
Aceton	GHS02+ GHS07	225-319- 336	EUH066	219-233- 305+351+338
Ammoniumchlorid	GHS07	302-319	Keine	P305+351+338
Benzen	GHS02+ GHS07+ GHS08	225-350- 340-372- 304-319- 315	Keine	201-210-308+313- 301+310-331- 305+351+338- 302+352
Chloroform	GHS07+ GHS08	302-315- 351-373	Keine	302+352-314
Dichlormethan	GHS08	351	Keine	281-308+313
Diethylether	GHS02+ GHS07	224-302- 336	EUH019- 066	210-240-403+235
Dimethylsulfoxid	Keine	Keine	Keine	Keine
Essigsäure	GHS02+ GHS05	226-314	Keine	280-301+330+331- 307+310- 305+351+338
Essigsäureanhydrid	GHS02+ GHS05+ GHS07	226-332- 302-314	Keine	280-301+330+331- 305+351+338- 309+310
Essigsäureethylester	GHS02+ GHS07	225-319- 336	EUH066	210-240- 305+251+338
Ethanol	GHS07	225	Keine	210
Ethylbromacetat	GHS02+ GHS06	226- 300+310+ 330	Keine	210-280-302+352- 304+340
Lithiumaluminiumhydr id	GHS02+ GHS05	260-314	Keine	223-231+232-280- 305+351+338-

				370+378-422
Lithiumhexamethyldisilazid	GHS05	314	Keine	280-305+351+338-310
Methanol	GHS02+ GHS06+ GHS08	225-331- 311-301- 370	Keine	210-233-280- 302+352
<i>n</i> -Hexan	GHS02+ GHS07+ GHS08+ GHS09	225-361f- 304-373- 315-336- 411	Keine	210-240-273- 301+310-331- 302+352-403+235
Natriumborhydrid	GHS02+ GHS05+ GHS06	260-301- 311-314	Keine	280-301+330+331- 302+352- 305+351+338- 402+404
Natriumchlorid	Keine	Keine	Keine	Keine
Natriumhydrogencarbonat	Keine	Keine	Keine	Keine
Natriumsulfat	Keine	Keine	Keine	Keine
para-Toluolsulfonsäure	GHS07	319-335- 315	Keine	305+351+338- 302+352
Salzsäure	GHS05+ GHS07	314-335	Keine	260-301+330+331- 303+361+353- 305+351+338-405- 501
Tetrahydrofuran	GHS02+ GHS07	225-319- 335	EUH019	210-233-243- 305+351+338
Thioharnstoff	GHS07+ GHS08+ GHS09	351-361d- 302-411	Keine	273-281-308+313
Triethylamin	GHS02+ GHS05+ GHS07	225-332- 312-302- 314	Keine	210-280- 303+361+353- 305+351+338-310- 312
Trifluormethansulfonsäureanhydrid	GHS05+ GHS07	302-314	Keine	280-301+330+331- 305+351+338
Vinylmagnesiumbromid	GHS02+ GHS05	225-260- 314	Keine	310
Xylol	GHS02+ GHS07	226-332- 312-315	Keine	210+302+352
Zink	GHS02+ GHS09	260-250- 410	Keine	222-223-231+232- 273-370+378-422

7. Literaturverzeichnis

Im Folgenden die für diese Arbeit zu Rate gezogene und zitierte Literatur.

- [1] Carl F. Nising, Stefan Bräse, *Angew. Chem.* **2008**, Vol.120, p.9529-9531
- [2] G. Stork, A.W. J. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, Vol.77, p.5068 – 5077
- [3] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, Vol.38, p.1890–1904
- [4] Florence C. E. Sarabèr, Alexander Baranovsky, Ben J. M. Jansen, Maarten A. Posthumus, Aede de Groot, *Tetrahedron* **2006**, Vol.62, p.1726-1742
- [5] L. Velluz, J. Valls, G. Nominé, *Angew. Chem.* **1965**, Vol.77, no.5, p.185-228
- [6] Gerhard Habermehl, Peter E. Hammann, Hans C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie – Eine Einführung*, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer **2008**, p.125-139
- [7] W. E. Bachmann, Wayne Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, Vol.62 (4), p.824-839
- [8] W. E. Bachmann, Wayne Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, Vol.61, p.974
- [9] I. V. Torgov, *Pure Appl. Chem.* **1963**, Vol.6, no.4, p.525-544
- [10] Renad I. Zhdanov, Ipek Cetinkaya, Svetlana I. Zhdanova, *J. Med. Med. Sci.* **2010**, Vol.1 (3), p.45-54
- [11] Renad I. Zhdanov, Elias J. Corey, *Steroids* **2009**, Vol.74, p.723-724
- [12] S. N. Ananchenko, I.V. Torgov, *Tetrahedron Letters* **1963**, no.23, p.1553-1558
- [13] Clemens Rufer, Horst Kosmol, Eberhard Schröder, Klaus Kieslich, Heinz Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, Bd.702, p.141-148
- [14] Jean-Francois Biellmann, *Chem. Rev.* **2003**, Vol.103, p.2019-2033
- [15] J. Ruppert, U. Eder, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **1973**, Vol.106, p.3636
- [16] A. R. Daniewski, P. S. White, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1979**, Vol.57, p.1397
- [17] Peter Yates, Stephen P. Douglas, Sushil K. Datta, Jeffrey F. Sawyer, *Can. J. Chem.* **1988**, Vol.66, p.2268-2278
- [18] C. H. Kuo, D. Taub, N. L. Wendler, *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, Vol.33, no.8, p.3126-3132
- [19] J. S. Whitehurst, *Ann. Rept. Chem. Soc.* **1963**, p.423

- [20] H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Inc. New York, N. Y. **1965**, p.209
- [21] D. P. Strike, T. Y. Jen G. A. Hughes, C. H. Douglas, H. Smith, *Steroids* **1966**, Vol.8, p.309
- [22] S. N. Ananchenko, R. N. Chigir, I. V. Torgov, *Seriya Khimicheskaya* **1973**, no.7, p.1628-1632
- [23] N. Makk, G. Tóth, E. Tömörkény, *Steroids* **1975**, Vol.25, no.5, p.611-618
- [24] Kollol Pal; *Synthesis* **1995**, p.1485-1487
- [25] F. Orsini, F. Pelizzoni, *Synthetic Communications* **1987**, Vol.17(12), p.1389-1402
- [26] Guo-qiang Shi, Xian-Hai Huang, Feng Hong, *J. Org. Chem.* **1996**, Vol.61, p.3200-3204
- [27] Kentaro Hiraga, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, Vol.13(11), p.1289-1294
- [28] I. N. Nazarov, I. V. Torgov, G. Verkhaletova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1957**, Vol.112, p.1067
- [29] Malika Ibrahim-Ouali, *Steroids* **2008**, Vol.73, p.775-797
- [30] S. N. Ananchenko, V. Ye. Limanov, V. N. Leonov, V. N. Rzheznikov, I. V. Torgov, *Tetrahedron* **1962**, Vol.18, p.1355-1367
- [31] H. Normant, *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol.2, New York, John Wiley and Sons, **1960**
- [32] Chan-Hwa Kuo, David Taub, Norman Lord Wendler, *Patentschrift* 1 593 078, *Deutsches Patentamt* **1965**
- [33] Ying-Yeung Yeung, Rong-Jie Chein, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, Vol.129, p.10346-10347
- [34] S. G. Will, P. Magriotis, E. R. Marinelli, J. Dolan, Francis Johnson, *J. Org. Chem.* **1985**, Vol.50, p.5433-5434
- [35] Stephen A. Woski, Masato Koreeda, *J. Org. Chem.* **1992**, Vol.57, p.5736-5741
- [36] Masayuki Sakakibara, Aki Ogawa, *Tetrahedron Letters* **1994**, Vol.35, no.43, p.8013-8014
- [37] M. L. Pasteur, *Ann. de Chim. et de Phys.* **1848**, Vol.24 (3), p.442-459
- [38] Hwan Jung Lim, Craig R. Smith, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2009**, Vol.74, p.4565-4572
- [39] D. Jean Burnell, Yong-Jin Wu, *Can. J. Chem.* **1989**, Vol.67, p.816-819

- [40] M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **1980**, Vol.36, p.3171-3175
- [41] R. Pappo, R. B. Garland, C. J. Jung, R. T. Nicholson, *Tetrahedron Letters* **1973**, no.21, p.1827-1830
- [42] Hugo E. Gottlieb, Vadim Kotlyar, Abraham Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, Vol.62, p.7512-7515
- [43] V. C. E. Burnop, G. H. Elliot, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1940**, p.727-735
- [44] Helena M. C. Ferraz, Luiz F. Silva Jr., *Tetrahedron* **2001**, Vol.57, p.9939-9949
- [45] Per J. Garegg, Bertil Samuelsson, *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, p.978-980
- [46] Hans Schick, Hartmut Schwarz, Angelika Finger, Sigfrid Schwarz, *Tetrahedron* **1982**, Vol.38, no.9, p.1279-1283
- [47] Xue-Long Hou, Na Sun, *Organic Letters* **2004**, Vol.6, no.24, p.4399-4401
- [48] Antonio Arcadi, Sandro Cacchi, Fabio Marinelli, *Tetrahedron* **1993**, Vol.49, no.22, p.4955-4964
- [49] Paolo Crotti, Fabrizio Badalassi, Valeria Di Bussolo, Lucilla Favero, Mauro Pineschi, *Tetrahedron* **2001**, Vol.57, p.8559-8572
- [50] Marko Weimar, Gerd Dürner, Jan. W. Bats, Michael W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, Vol.75, p.2718-2721
- [51] Gerhard Quinkert, Michael del Grosso, Astrid Bucher, Markus Bauch, Wolfgang Döring, Jan. W. Bats, Gerd Dürner, *Tetrahedron Letters* **1992**, Vol.33, no.25, p.3617-3620
- [52] Qi-Ying Hu, Pankaj D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, Vol.126, p.5984-5986
- [53] Ulrike K. Wefelscheid, Hans-Ulrich Reissig, *Tetrahedron* **2010**, Vol.21, p.1601-1610
- [54] Ya-Ping Xue, Wei-Dong Z. Li, *J. Org. Chem.* 2011, Vol.76, p.57-64