





**Samariumdiodid-induzierte Cyclisierungen von  
 $\gamma$ -Arylketonen**

-

**Einfluß geminaler Disubstitution und Darstellung  
neuer bi- und tricyclischer Systeme**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde  
des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

Eingereicht von  
M.Sc. Andre Niermann  
aus Nordhorn

Juli 2012

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig
2. Gutachter: Jun.-Prof. Dr. Carl Christoph Tzschucke

Datum der Disputation: 17.08.2012

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig in der Zeit von Januar 2009 bis Juli 2012 am Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Bei Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig möchte ich mich herzlich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie für die interessante Aufgabenstellung und die gute Betreuung bedanken.

Herrn Jun.-Prof. Dr. Carl Christoph Tzschucke danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Außerdem möchte ich mich bei sämtlichen Mitarbeitern der Serviceabteilungen bedanken, die stets für eine zügige Bearbeitung sorgten. Bei Problemstellungen außerhalb der Routine konnte ich mich jederzeit auf eine engagierte Zusammenarbeit verlassen. Carin Kietzmann danke ich für ihre Hilfe bei administrativen Angelegenheiten.

Bei Herrn Dr. Reinhold Zimmer bedanke ich mich für zahlreiche Anregungen und seine Unterstützung bei „chemischen Problemen“.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Reißig für die angenehme Atmosphäre, besonders bei der Lerntruppe bestehend aus Léa Bouché und Daniel Trawny und natürlich beim Innovationslabor 24.02.

Ich danke allen meinen Bachelorstudenten und Forschungspraktikanten für ihre treuen Dienste.

Bei Prof. Dr. Beate Paulus und bei Andreas Achazi bedanke ich mich herzlich für die quantenmechanischen Berechnungen.

Christian, Hendrik und Florian danke ich für die nötige Ablenkung von der Arbeit.

Schließlich möchte ich mich noch ganz besonders bei meinen Eltern und bei Nelly bedanken, die mir stets bedingungslose Unterstützung und Vertrauen entgegenbrachten.

## Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Die Nummern von Verbindungen sind fett gedruckt. Auf Versuche, die im Experimententeil aufgeführt sind, wird am Seitenrand mit den Abkürzungen V1-V116 verwiesen. Im Experimententeil entsprechen AN... sowie ANJH..., ANJU..., ANJG... und ANSB... den jeweiligen Versuchsnummern im Laborjournal bzw. dem Praktikanten-Laborjournal.

Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

Ac	Acetyl
acac	acetylacetonato
Äq.	Äquivalente
ATR	attenuated total reflection
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Brsm	based on recovered starting material
COSY	correlated spectroscopy
$\delta$	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	<i>N,N</i> -Dimethylimidazolidinon
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et	Ethyl
ESI	elektrospray ionization
gef.	gefunden
GP	general procedure
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation

HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilizan
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m	multipllett
Me	Methyl
M.p.	Schmelzpunkt
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
m/z	Masse/Ladungszahl
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
q	Quartett
R	organischer Rest
RT	Raumtemperatur
Piv	Pivaloyl
quant.	quantitativ
quint.	Quintett
s	Singulett
sek.	sekundär

SOMO	single occupied molecular orbital
<i>tert</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
ToF	Time of Flight
Tol	Toluol



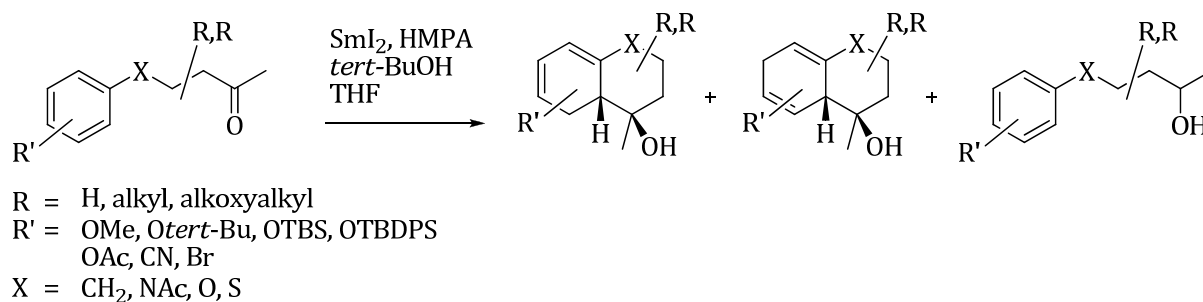
# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>2</b>
<b>ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>7</b>
<b>1</b> <b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 <i>Allgemeine Aspekte zu Samariumdiiodid</i> .....	7
1.2 <i>Samariumdiiodid in der organischen Chemie</i> .....	10
1.3 <i>Der geminale Dialkyleffekt</i> .....	22
<b>2</b> <b>SYNTHESE DER EDUKTE</b> .....	<b>29</b>
2.1 <i>Synthese diverser <math>\gamma</math>-Arylketone mit Substituenten am Aromaten</i> .....	29
2.2 <i>Synthese von Phenylketonen zur Untersuchung des geminalen Dialkyleffekts</i> .....	33
2.3 <i>Synthese von Substraten mit geminalen Dialkylgruppen und Substituenten am Aromaten</i> .....	38
2.4 <i>Synthese von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit</i> .....	40
2.5 <i>Synthese von Carbonsäurederivaten als Cyclisierungsvorläufer</i> .....	42
2.6 <i>Synthese eines Pyridin-N-Oxids</i> .....	44
<b>3</b> <b>SAMARIUMDIODID-INDUZIERTE CYCLISIERUNGEN</b> .....	<b>45</b>
3.1 <i>Zur Darstellung der <math>SmI_2</math>-Stammlösung</i> .....	45
3.2 <i>Cyclisierung diverser <math>\gamma</math>-Arylketone mit Substituenten am Aromaten</i> .....	46
3.2.1 <i>Optimierungsversuche</i> .....	50
3.3 <i>Cyclisierungen von Phenylketonen mit geminalen Dialkylgruppen</i> .....	52
3.3.1 <i>Deuterierungsexperiment zur Aufklärung der Bildung von Diengemischen</i> .....	57
3.3.2 <i>Versuche zur selektiven Isomerisierung von Cyclohexadiengemischen</i> .....	59
3.4 <i>Cyclisierungen von Substraten mit geminalen Dialkoxygruppen und Substituenten am Aromaten</i> .....	63
3.5 <i>Cyclisierungen von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit</i> .....	66
3.6 <i>Cyclisierungsversuche an Carbonsäurederivaten</i> .....	70
3.7 <i>Cyclisierungsversuche an einem Pyridin-N-Oxid</i> .....	75
3.8 <i>Cyclisierungen unter Verwendung von HMPA-Ersatzstoffen</i> .....	77
<b>4</b> <b>FOLGEREAKTIONEN</b> .....	<b>80</b>
4.1 <i>Zur Synthese von naturstoffähnlichen Verbindungen</i> .....	80
4.1.1 <i>Versuche zur Einführung einer angulären Methylgruppe</i> .....	81
4.1.2 <i>Versuche zur Einführung einer Hydroxylschutzgruppe</i> .....	83
4.2 <i>Folgereaktionen eines bicyclischen Silylenolethers</i> .....	84
4.3 <i>Folgereaktionen eines bicyclischen Vinylthioethers</i> .....	86
<b>5</b> <b>DISKUSSION UND AUSBLICK</b> .....	<b>88</b>

<b>EXPERIMENTAL PART .....</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>GENERAL REMARKS .....</b>
	<b>96</b>
6.1	<i>Analytical methods .....</i>
	96
6.2	<i>Chromatographic methods.....</i>
	96
6.3	<i>Preparative methods, solvents and reagents .....</i>
	97
<b>7</b>	<b>SYNTHESIS OF SUBSTRATES.....</b>
	<b>100</b>
7.1	<i>Synthesis of <math>\gamma</math>-aryl ketones with substituents on the aromatic ring .....</i>
	100
7.2	<i>Synthesis of <math>\gamma</math>-phenyl ketones for studies on the geminal dialkyl effect.....</i>
	112
7.3	<i>Synthesis of substrates with geminal dialkyl groups and substituents at the aromatic ring.....</i>
	131
7.4	<i>Synthesis of substrates with heteroatoms in the linker unit.....</i>
	140
7.5	<i>Synthesis of carboxylic acid derivatives as cyclization precursors .....</i>
	146
7.6	<i>Synthesis of a pyridin-N-oxide .....</i>
	155
<b>8</b>	<b>SAMARIUMDIIODIDE-INDUCED CYCLIZATIONS.....</b>
	<b>156</b>
8.1	<i>Cyclizations of <math>\gamma</math>-aryl ketones with substituents at the aromatic ring .....</i>
	156
8.1.1	<i>Optimization of the reaction protocol .....</i>
	165
8.2	<i>Cyclizations of phenyl ketones with geminal dialkyl groups .....</i>
	166
8.2.1	<i>Studies on the generation of diene-mixtures.....</i>
	182
8.3	<i>Cyclizations of substrates with geminal dialkoxy groups and substituents at the aromatic ring .....</i>
	184
8.4	<i>Cyclizations of substrates with heteroatoms in the linker unit .....</i>
	191
8.5	<i>Cyclization attempts on carboxylic acid derivatives .....</i>
	202
8.6	<i>Cyclizations using HMPA-substitutes.....</i>
	210
<b>9</b>	<b>SUBSEQUENT REACTIONS OF CYCLIZATION PRODUCTS .....</b>
	<b>212</b>
<b>LITERATUR.....</b>	<b>229</b>

## Abstract

In this thesis samarium diiodide was used for reductive ketyl-aryl couplings of  $\gamma$ -arylketones furnishing hexahydronaphthalene derivatives with excellent diastereoselectivities (Scheme I). In particular, the influence of geminal disubstitution in the linker unit on the cyclization was investigated.



**Scheme I:** Cyclizations of  $\gamma$ -aryl ketones under variation of the substitution pattern.

It was discovered that geminal dialkylsubstitution at the  $\beta$ - or  $\gamma$ -position significantly increased cyclization yields. When geminal dialkyl groups were located at the  $\alpha$ -carbon only substrate was reisolated along with small amounts of secondary alcohol as reduction product.

Investigations towards the generation of isomeric mixtures applying deuterated reagents for trapping of intermediates was conducted. Thus, strong evidence for an unselective protonation of the anionic species rather than isomerization of products after selective protonation was obtained. Attempts to isomerize the diene mixtures lead in some cases under harsh conditions to an increase of the portion of unconjugated dienes. Quantum mechanical calculations confirmed a higher thermodynamic stability of the unconjugated bicyclic dienes.

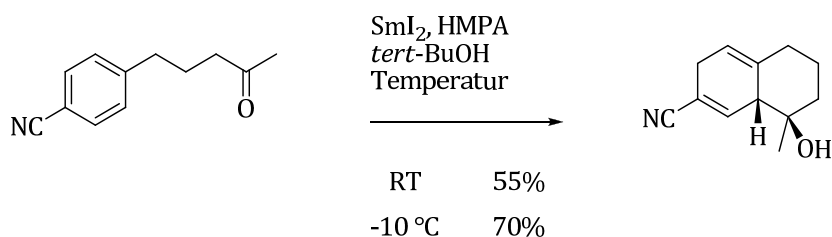
The substrate spectrum was also extended to precursors containing heteroatoms in the linker chain. Thus, by treating a sulfur containing *para*-bromo-substituted  $\gamma$ -aryl ketone with  $\text{SmI}_2$  a bicyclic alkenyl halide was produced in good yield for the first time. The alkenyl bromide unit was then used for Pd-catalyzed cross couplings. The cyclization of a *para*-OTBS-substituted precursor furnished a bicyclic silyl enol ether, which was subsequently functionalized by typical transformations.

The HMPA-substitute tripyrrolidinophosphoric acid triamid (TPPA) was tested. The corresponding cyclization products were obtained in slightly lower yields compared to the reactions using HMPA.

## Zusammenfassung

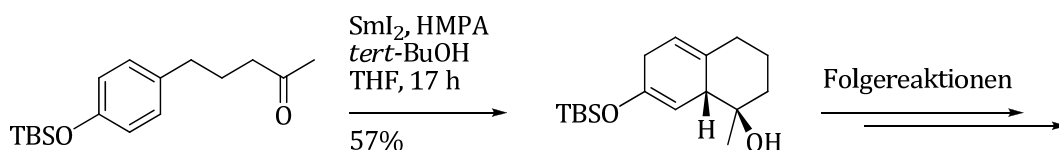
In der vorliegenden Arbeit wurden  $\text{SmI}_2$ -induzierte reduktive Ketyl-Arylkupplungen zum stereoselektiven Aufbau neuartiger bi- und tricyclischer Verbindungen studiert. Im Mittelpunkt stand hierbei die Untersuchung und gezielte Verwendung des geminalen Dialkyleffekts. Weitere Parameter, die die Cyclisierung beeinflussen, wurden ebenfalls untersucht.

1. In Optimierungsversuchen wurde unter den getesteten Reaktionsparametern ein Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Cyclisierung ermittelt, wobei eine deutlich erhöhte Ausbeute bei einer Temperatur von  $-10\text{ °C}$  erhalten wurde (Schema I).



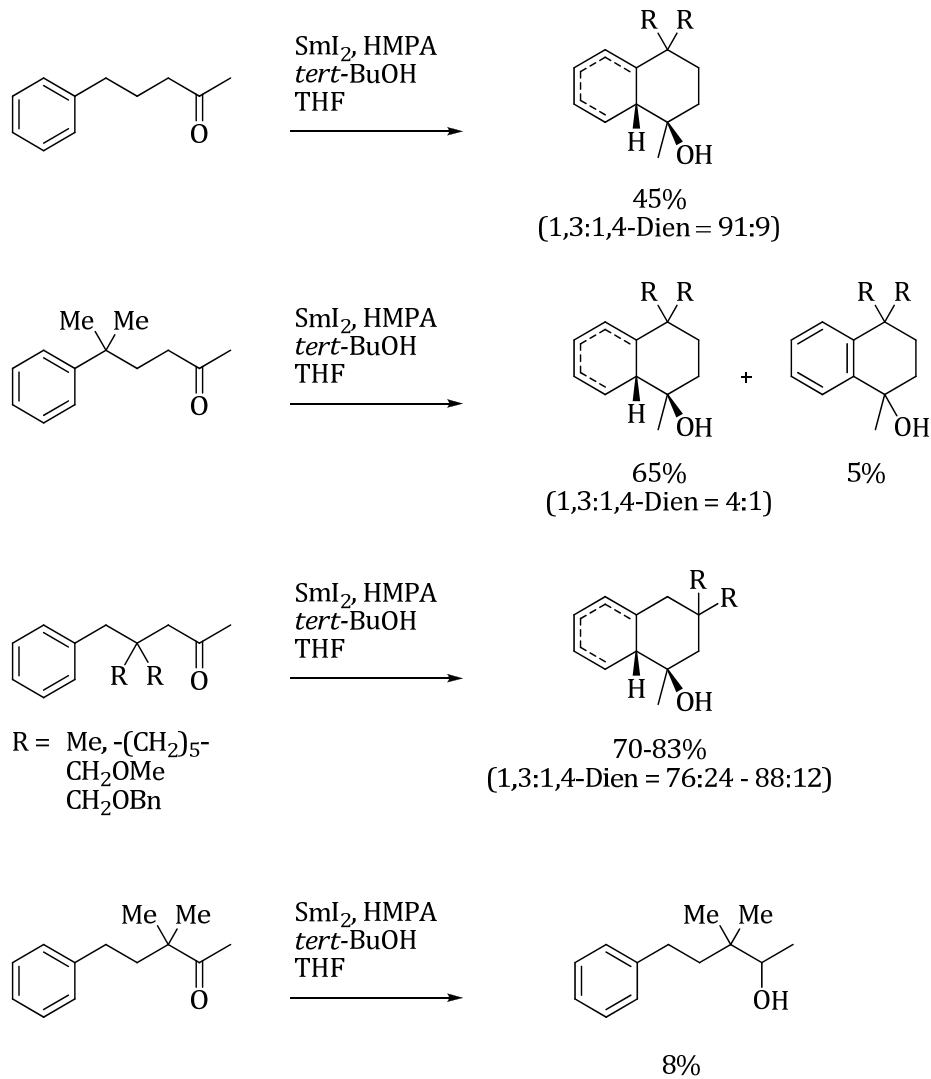
**Schema I:** Optimierung der Cyclisierungsausbeute durch Variation der Temperatur.

2. Die Umsetzung eines OTBS-substituierten  $\gamma$ -Arylketons ergab einen bicyclischen Silylenolether in zufriedenstellender Ausbeute (Schema II). Dieser wurde zur Untersuchung der Anwendungsbreite in typischen Folgereaktionen weiter funktionalisiert.



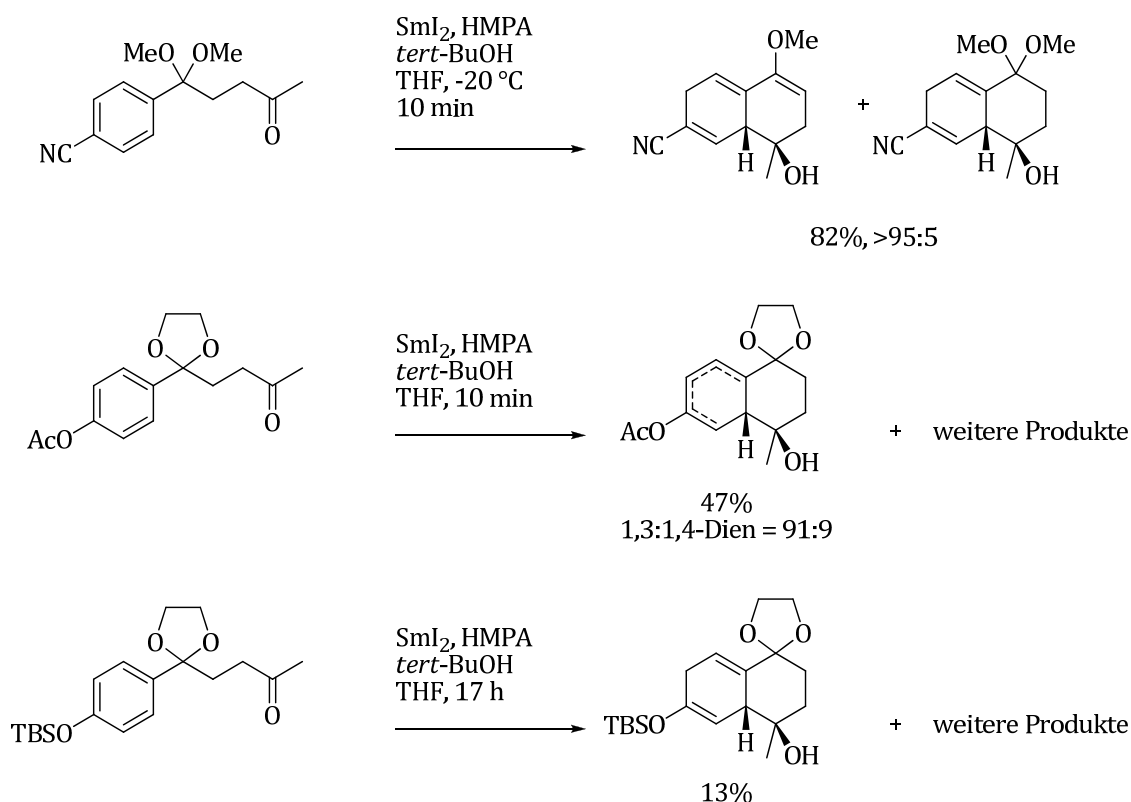
**Schema II:** Cyclisierung eines OTBS-substituierten  $\gamma$ -Arylketons und Folgereaktionen.

3. Geminal dialkylsubstituierte Cyclisierungsvorläufer lieferten im Vergleich zu den entsprechenden unsubstituierten Analoga deutlich bessere Ausbeuten. Voraussetzung war allerdings, dass sich die Position der Disubstitution nicht in  $\alpha$ -Position zur Carbonyleinheit befand, da in diesem Fall lediglich Edukt neben geringen Mengen des sekundären Alkohols isoliert wurde.



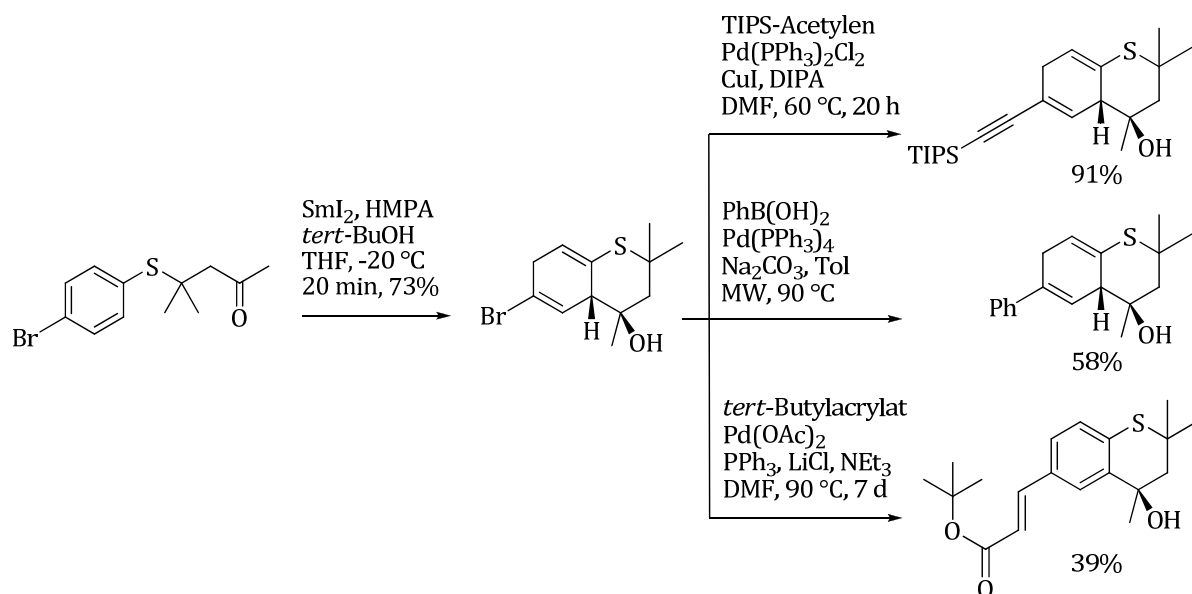
**Schema III:** Cyclisierungen unsubstituierter und geminal dialkylsubstituierter  $\gamma$ -Phenylketone.

4. Ein Substrat mit einer Dimethylketaleinheit konnte gut in das entsprechende Cyclisierungsprodukt übergeführt werden, hierbei schloß sich aber eine Eliminierung von Methanol an (Schema IV). Vorläufer mit cyclischen Dialkoxygruppen ergaben nur vergleichbare oder schlechtere Ausbeuten im Vergleich zu entsprechenden Substraten ohne geminale Disubstitution.



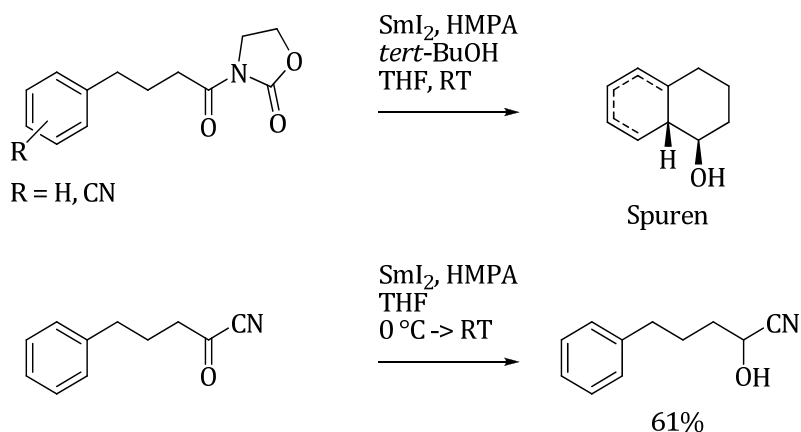
**Schema IV:** Cyclisierungen von Substraten mit Ketaleinheiten.

- Bei den Umsetzungen von Cyclisierungsvorläufern ohne Substituenten am aromatischen Ring wurden stets Gemische von konjugierten und unkonjugierten bicyclischen Dienen erhalten. In einem Deuterierungsexperiment wurden deutliche Hinweise gefunden, dass die Gemische durch eine unselektive Protonierung der anionischen Zwischenstufen gebildet werden. Zur Vereinheitlichung der Gemische wurden Isomerisierungsversuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Bei erfolgreichen Experimenten unter relativ drastischen Bedingungen wurde unerwartet stets der Anteil unkonjugierter Diene größer. Quantenmechanische Berechnungen bestätigten, dass diese gegenüber den konjugierten bicyclischen Dienen thermodynamisch stabiler sind.
- Es wurden Substrate mit Heteroatomen in der Linkereinheit getestet. Mit der Darstellung eines schwefelhaltigen Alkenylbromids gelang erstmals die Umsetzung eines halogensubstituierten Arylketons in relativ hoher Ausbeute (Schema V). Dieser Bicyclus wurde erfolgreich in typischen Kreuzkupplungsreaktionen weiter funktionalisiert.



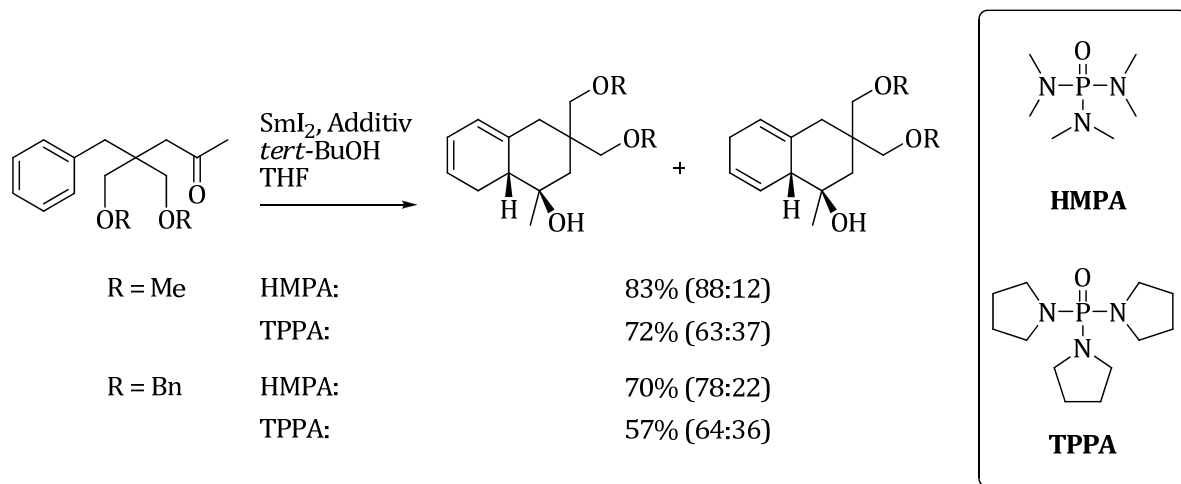
**Schema V:** Cyclisierung eines Brom-substituierten schwefelhaltigen Substrats und Folgereaktionen.

7. Umsetzungen von Carbonsäurederivaten mit  $\text{SmI}_2$  zur Darstellung neuartiger bicyclischer Verbindungen blieben weitestgehend erfolglos. In einigen Fällen konnten entsprechende Produkte in niedriger Ausbeute erhalten werden (Schema VI). Die Reduktion eines Acylcyanids mit  $\text{SmI}_2$  zu einem Cyanhydrin war bisher in der Literatur nicht beschrieben.



**Schema VI:** Cyclisierungs eines *N*-Acylloxazolidinons sowie Reduktion eines Acylcyanids.

8. Der potentielle HMPA-Ersatzstoff TPPA wurde bei einigen Cyclisierungen geminal dialkylierter  $\gamma$ -Arylketone getestet und lieferte etwas geringere Ausbeuten der entsprechende Produkte im Vergleich zu HMPA und einen etwas höheren Anteil der unkonjugierten bicyclischen Diene.



**Schema VII:** Cyclisierungen unter Verwendung des HMPA-Ersatzstoffs TPPA.

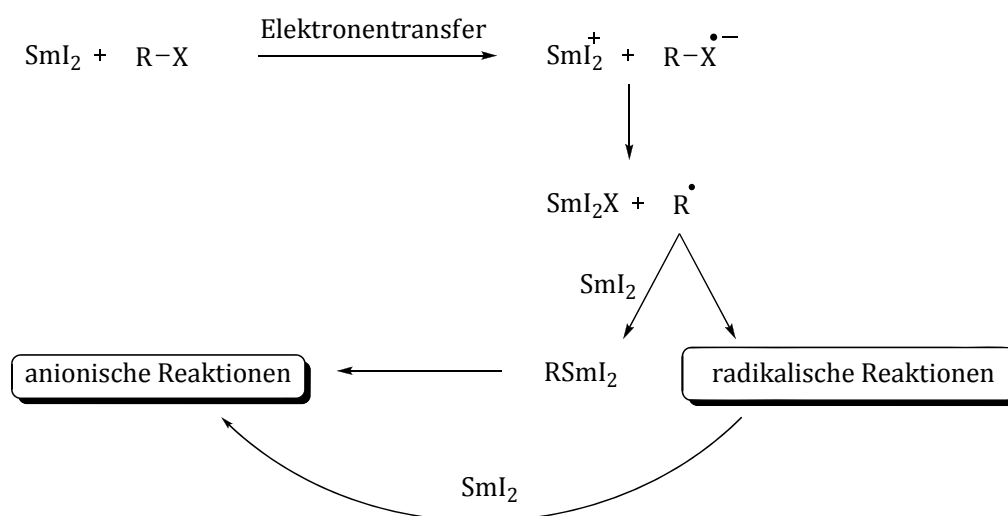


# Allgemeiner Teil

## 1 Einleitung und Problemstellung

### 1.1 Allgemeine Aspekte zu Samariumdiodid

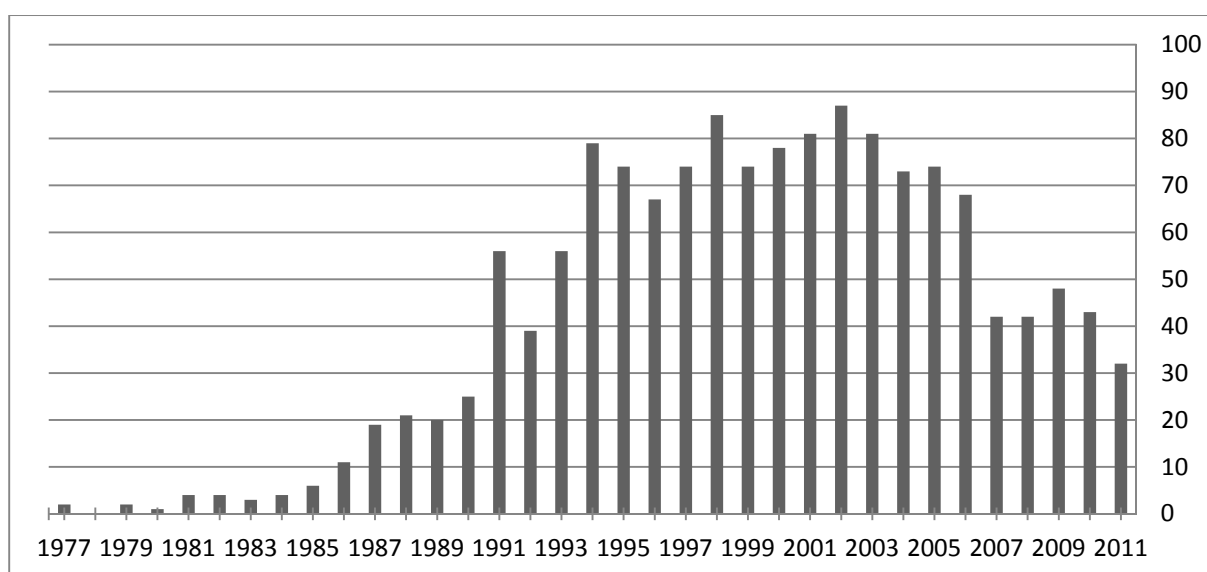
Samariumdiodid ( $\text{SmI}_2$ ) ist heute eines der wichtigsten Reduktionsmittel in der organischen Chemie. Es kann in einer Vielzahl von Reduktionen sowie C-C-Kupplungsreaktionen eingesetzt werden und gilt dabei wegen seiner Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen als mildes Reduktionsmittel.<sup>[1]</sup> Aufgrund der hohen Oxophilie von Samarium und der Möglichkeit, an mehreren Lewis-basischen Zentren gleichzeitig zu koordinieren, laufen  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Reaktionen häufig über hochgeordnete Übergangszustände ab und ergeben die Produkte in hoher Stereoselektivität. Da  $\text{SmI}_2$  als Ein-Elektronen-Überträger agiert, können radikalische oder anionische Reaktionsmechanismen zum Tragen kommen (Schema 1).



**Schema 1:** Mögliche Reaktionswege  $\text{SmI}_2$ -induzierter Umsetzungen.

1906 wurde  $\text{SmI}_2$  erstmals von Matignon durch Disproportionierung von  $\text{SmI}_3$  bei 800 °C dargestellt.<sup>[2]</sup> In der organischen Chemie fand es allerdings erst in den 1970er Jahren Anwendung. Kagan machte Untersuchungen an divalenten Lanthanoiden mit dem Hintergrund, diese für neuartige Reduktionen organischer Verbindungen einzusetzen. 1977 veröffentlichte er erstmals einen Artikel, in dem er von Reduktionen von Ketonen und Aldehyden durch  $\text{SmI}_2$  zu den entsprechenden Alkoholen berichtete.<sup>[3]</sup> In den darauf

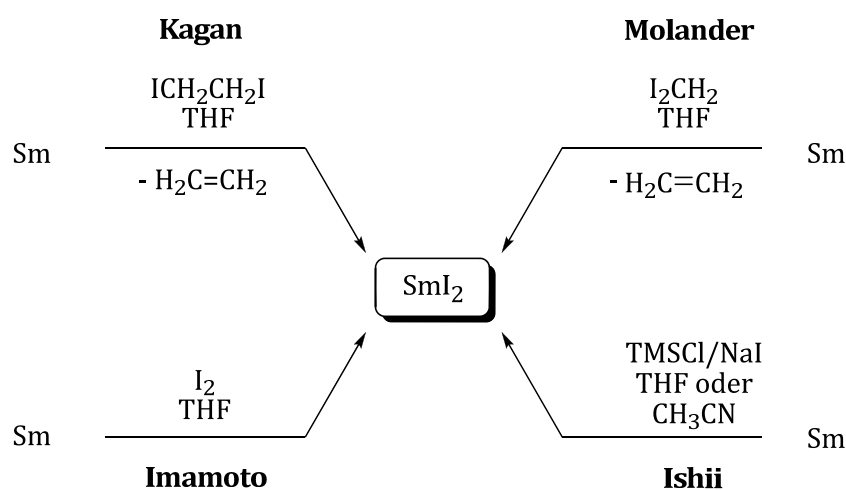
folgenden Jahren wurde das Potential von  $\text{SmI}_2$  zunehmend untersucht und es folgten zahlreiche weitere Artikel, in denen über den erfolgreichen Einsatz dieses „Kagan-Reagenz“ in Barbier-, Reformatsky- und Aldolreaktionen sowie Pinakol- und Olefin-Ketylkupplungen berichtet wurde.<sup>[1e, 1h, 1i, 1m, 1n]</sup> Diese Entwicklung wird in Schema 2 veranschaulicht, bei dem die jährliche Anzahl der Publikationen, in denen  $\text{SmI}_2$  Verwendung findet, von 1977-2011 aufgetragen ist. Neben den zahlreichen Reviews zu Umsetzungen mit  $\text{SmI}_2$  ist kürzlich ein Handbuch erschienen, welches als Nachschlagewerk einen guten Überblick über sämtliche Aspekte des Ein-Elektronen-Donors gibt.<sup>[1c]</sup>



**Schema 2:** Publikationen zur Anwendung von  $\text{SmI}_2$  von 1939 bis 2011; die Literaturrecherche umfasst Treffer bei der Suche der  $\text{SmI}_2$ -CAS-Nummer.

Samarium gehört zu der Gruppe der Lanthanoide und seine Salze kommen in den Oxidationsstufen +2 und +3 vor. Um die stabilste Oxidationsstufe +3 zu erreichen, geben  $\text{Sm}^{2+}$  Verbindungen in einem thermodynamisch getriebenen Prozess ein Elektron ab.  $\text{SmI}_2$  gilt daher als Ein-Elektronen-Überträger und Reduktionsmittel mit einem Reduktionspotential von -1.33 V in THF (gegen  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$ ).<sup>[4]</sup> Die divalenten Samariumsalze  $\text{SmCl}_2$  und  $\text{SmBr}_2$  spielen eine untergeordnete Rolle in der organischen Chemie, da die Herstellung aufwendiger und die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln begrenzt ist.<sup>[1c, 5]</sup> Andere  $\text{Sm}^{2+}$  Verbindungen wie  $\text{Sm}(\text{OTf})_2$  oder  $\text{SmCp}_2$  sind deutlich weniger erforscht als  $\text{SmI}_2$ , ihr Einsatz führte aber in einigen Reaktionen zu vergleichbaren oder besseren Ergebnissen.<sup>[1c]</sup>

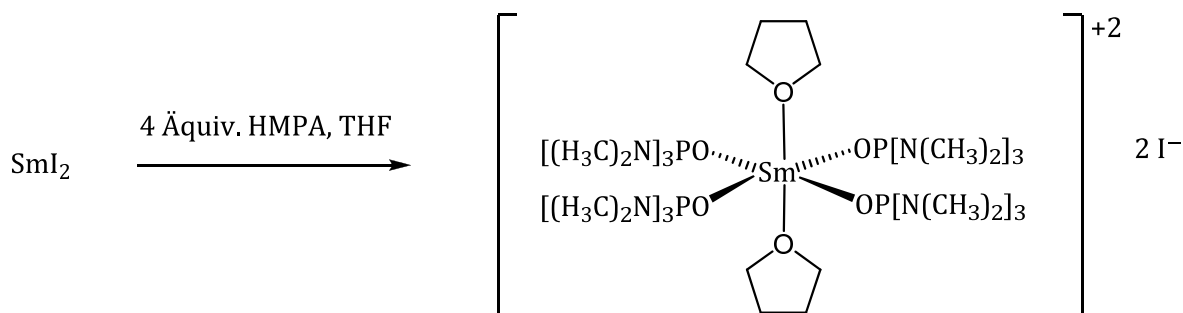
Standardmäßig werden  $\text{SmI}_2$ -Lösungen in THF durch Oxidation von elementarem Samarium mit einer Iodquelle hergestellt. Da  $\text{SmI}_2$  sauerstoffempfindlich ist, muß die Lösung unter Schutzgasatmosphäre erzeugt und aufbewahrt werden. Kagan setzte Diiodethan als Iodquelle ein.<sup>[6]</sup> Mehrstündiges Rühren dieser Mischung ergibt die dunkelblaue  $\text{SmI}_2$ -Lösung mit Ethylen als Nebenprodukt. Einige Jahre später stellte Imamoto eine atomeffizientere Methode zur Darstellung der  $\text{SmI}_2$ -Lösung vor, indem er elementares Iod verwendete.<sup>[7]</sup> Diese Methode generiert keine gasförmigen Nebenprodukte wie Ethylen oder Acetylen und wurde auch in der vorliegenden Arbeit zur Synthese der  $\text{SmI}_2$ -Lösungen eingesetzt. Es folgten weitere Protokolle unter Verwendung alternativer Iodquellen wie Diiodmethan (Molander) oder eine Kombination aus  $\text{TMSCl}$  und  $\text{NaI}$  (Ishii),<sup>[8]</sup> sowie Methoden zur schnelleren Umsetzung unter Zuhilfenahme von Mikrowellenstrahlung oder Ultraschall.<sup>[9]</sup>



**Schema 3:** Verschiedene Möglichkeiten zur Synthese von  $\text{SmI}_2$ .

Eine besonders vorteilhafte Eigenschaft von  $\text{SmI}_2$  ist die Möglichkeit, das Reduktionspotential durch Zugabe von Additiven wie Lewis-Basen oder anorganischen Salzen zu manipulieren. Das gebräuchlichste Additiv ist Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA), das erstmals von Inanaga bei  $\text{SmI}_2$ -induzierten Reduktionen von Alkyl- und Arylhalogeniden eingesetzt wurde.<sup>[10]</sup> Durch Zugabe von vier Äquivalenten HMPA erhöht sich das Reduktionspotential deutlich auf  $-2.05\text{ V}$  (gegen  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$ ).<sup>[4]</sup> Für den Komplex  $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$  ermittelten Hou und Wakatsuki die Kristallstruktur.<sup>[11]</sup> Weitere Untersuchungen durch Flowers und Skrydstrup deuten darauf hin, dass in einer THF-Lösung die Iodatome leicht durch zwei THF Moleküle in die äussere Ligandensphäre verdrängt werden.<sup>[12]</sup> Somit wird der in THF gebildete

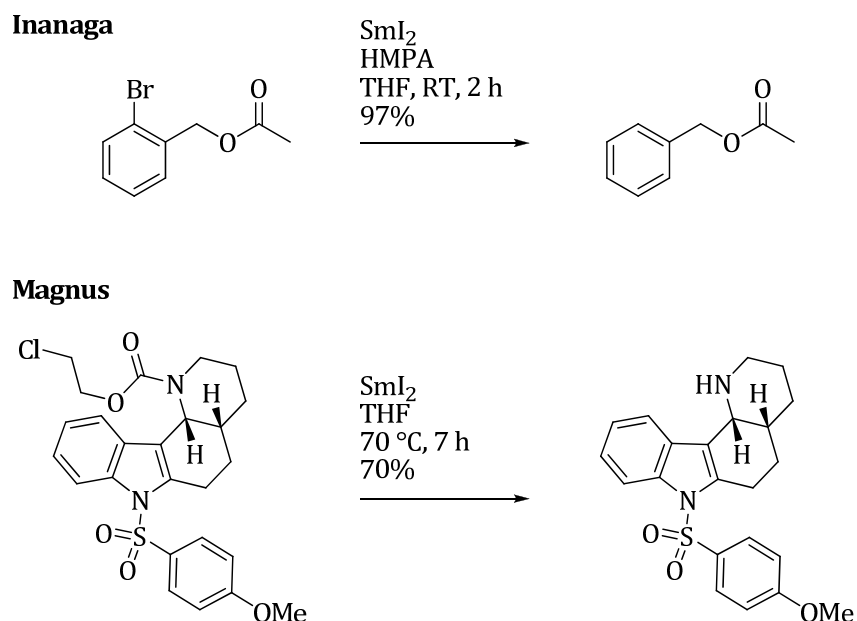
Komplex am besten mit der Formel  $[\text{Sm}(\text{THF})_2(\text{HMPA})_2]^{2+} 2\text{I}^-$  beschrieben. Der postulierte Komplex ist ein verzerrter Oktaeder, in dem die vier HMPA-Liganden quadratisch planar um das Metallzentrum koordiniert sind (Schema 4). Da HMPA carcinogene, antispermatogene und mutagene Wirkungen zeigt, ist die Suche nach effizienten und nicht toxischen Ersatzstoffen Gegenstand aktueller Forschung und wird in einem späteren Kapitel dieser Arbeit behandelt.<sup>[13]</sup>



**Schema 4:** Postulierte Struktur des Komplexes  $[\text{Sm}(\text{THF})_2(\text{HMPA})_2]^{2+} 2\text{I}^-$ .<sup>[12]</sup>

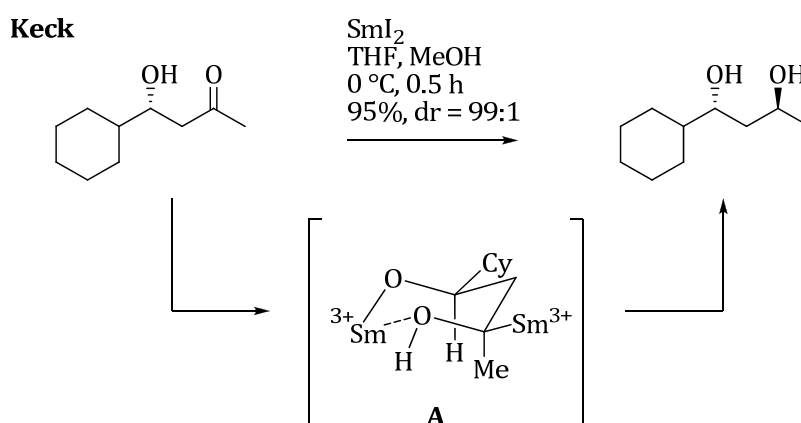
## 1.2 Samariumdiiodid in der organischen Chemie

Um einen Überblick zu den möglichen Reaktionen von  $\text{SmI}_2$  zu geben, sollen diese in zwei Kategorien eingeteilt werden: die Reduktion von funktionellen Gruppen und C-C-Bindungsknüpfungen. Als Beispiele für die erste Kategorie sind zunächst die Reduktionen von Alkyl- und Arylhalogeniden zu erwähnen. Die Umsetzungen verlaufen gewöhnlich in hohen Ausbeuten in Anwesenheit anderer funktioneller Gruppen (Schema 5).<sup>[10]</sup> Magnus entfernte z.B. eine Carbamatschutzgruppe durch Reduktion und anschließende Fragmentierung.<sup>[14]</sup>



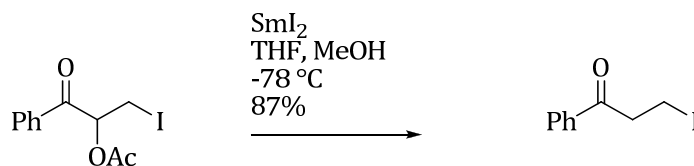
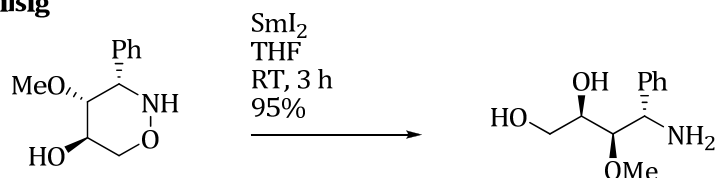
**Schema 5:** Reduktionen von Aryl- und Alkylhalogeniden mit  $\text{SmI}_2$ .<sup>[10,14]</sup>

Keck stellte fest, dass  $\text{SmI}_2$  ein exzellentes Reduktionsmittel für die Darstellung von *anti*-1,3-Diolen aus  $\beta$ -Hydroxyketonen ist.<sup>[15]</sup> Dieses ist ein gutes Beispiel für die Stereoselektivität, die häufig bei  $\text{SmI}_2$ -induzierten Reaktionen beobachtet wird. Indem Samarium an die Sauerstoffzentren koordiniert, wird ein hochgeordneter Übergangszustand **A** durchlaufen. Bei der C-Sm-Bindung befindet sich der Sm-Rest aufgrund des sterischen Anspruchs des Metalls und seinen Liganden in pseudoäquatorialer Position. Die Protonierung liefert schließlich das *anti*-1,3-Diol.



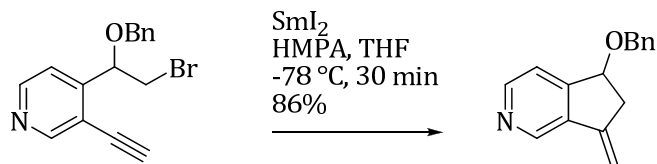
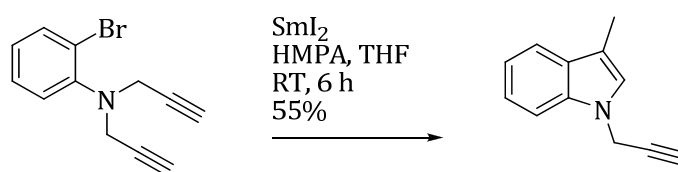
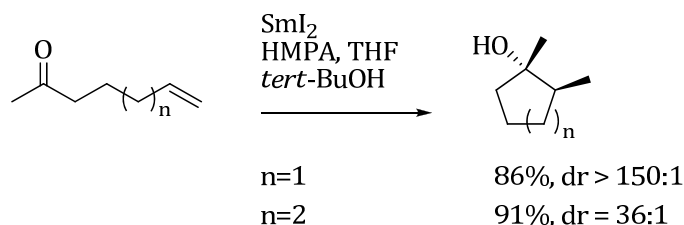
**Schema 6:** Reduktion eines  $\beta$ -Hydroxyketons zu einem *anti*-1,3-Diol nach Keck.<sup>[15]</sup>

Als Beispiele für weitere  $\text{SmI}_2$ -induzierte Reduktionen sei an dieser Stelle noch auf die Reduktion  $\alpha$ -Heteroatom-substituierter Carbonyleinheiten sowie auf die N-O-Bindungsspaltung hingewiesen.<sup>[16]</sup>

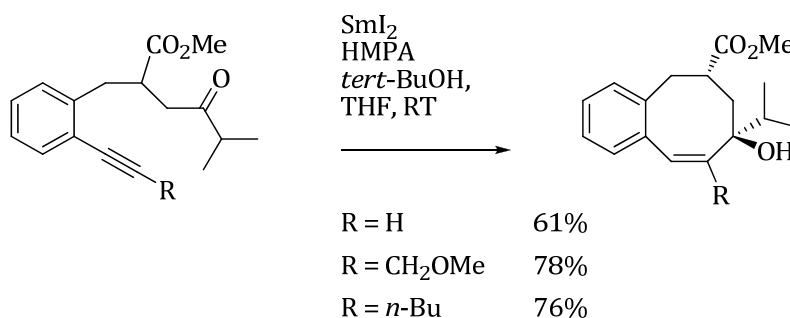
**Molander****Reißig**

**Schema 7:** Reduktion eines  $\alpha$ -Heteroatom-substituierten Ketons und reduktive N-O-Bindungsspaltung.<sup>[16]</sup>

$\text{SmI}_2$  kann in einer Vielzahl von C-C-Kupplungsreaktionen eingesetzt werden, wie etwa der Barbier-, Reformatsky- und Aldolreaktion oder in Pinakolkupplungen.<sup>[1]</sup> Im Zusammenhang mit dieser Arbeit sind die Additionen von Radikalen und Ketylen an  $\pi$ -Systeme hervorzuheben. Zum Beispiel setzte Ohta ein Alkylbromid mit  $\text{SmI}_2$  um und isolierte einen Bicyclus mit *exo*-Methyleneinheit in guter Ausbeute.<sup>[17]</sup> Inanaga gelang die Synthese eines Indolderivats durch intramolekulare Radikal-Alkinkupplung eines Arylbromids.<sup>[18]</sup> Für intramolekulare Ketyl-Olefinkupplungen leistete Molander Pionierarbeit. In Abhängigkeit der Kohlenstoffkette konnte er in *exo*-trig-Cyclisierungen Carbocyclen unterschiedlicher Größe in sehr hoher Diastereoselektivität gewinnen.<sup>[19]</sup>

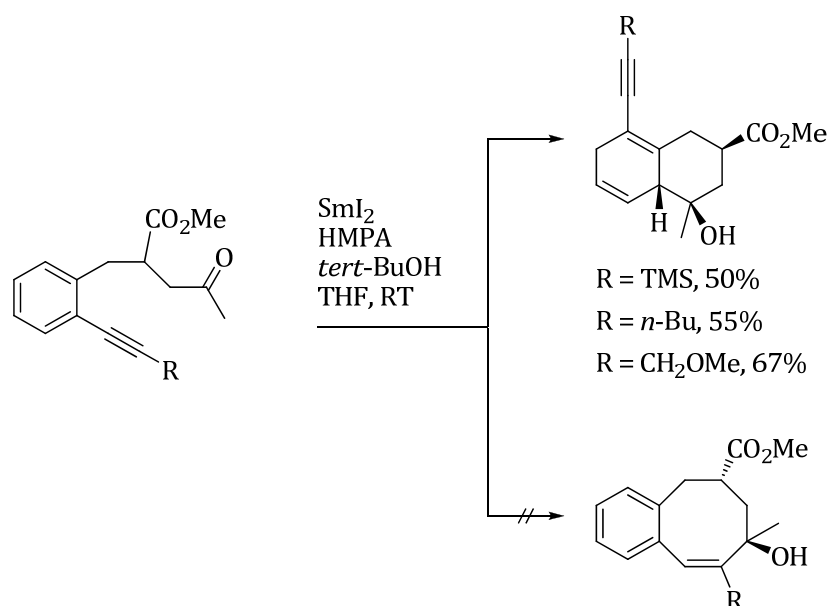
**Ohta****Inanaga****Molander****Schema 8:** Intramolekulare Kupplungen von Radikalen und Ketylen an  $\pi$ -Systeme.<sup>[17-19]</sup>

Auch in der Arbeitsgruppe Reißig wurden Ketyl-Alkinkupplungen untersucht. Ausgehend von entsprechenden Isopropylketonen konnten in guter Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität benzannulierte Cyclooctenderivate hergestellt werden.<sup>[1f, 20]</sup>

**Schema 9:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Ketyl-Alkinkupplungen nach Reißig.<sup>[1f, 20]</sup>

Dinesh setzte auch Methylketone für analoge Ketyl-Alkinkupplungen ein. Bei Cyclisierungsvorläufern mit Substituenten an der Alkineinheit stellte er allerdings fest, dass es nicht zur erwarteten Ketyl-Alkinkupplung kommt, sondern zu einer reduktiven

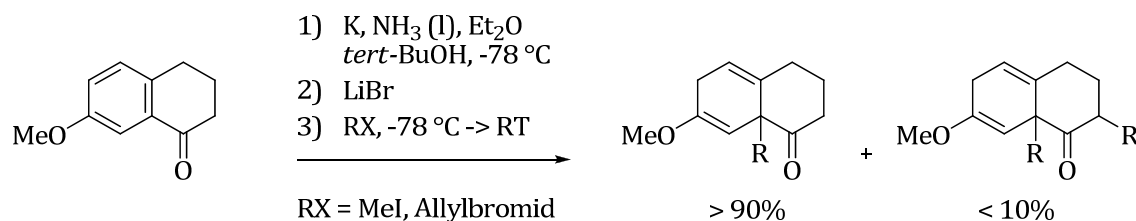
Ketyl-Arylkupplung unter Aufhebung des aromatischen Systems (Schema 10). Es werden Hexahydronaphtholderivate in sehr guten Diastereoselektivitäten gebildet.<sup>[1f, 20]</sup>



**Schema 10:** Ketyl-Arylkupplungen von Alkynyl-substituierten Ketonen.<sup>[1f, 20]</sup>

Es zeigte sich anschließend in systematischen Untersuchungen, dass diese Methode der  $\text{SmI}_2$ -induzierten reduktiven Cyclisierung ein hohes synthetisches Potential bietet. Arylgruppen lassen sich durch eine Vielzahl präparativer Methoden installieren und modifizieren und sie bleiben zumeist auch unter harschen Reaktionsbedingungen unverändert. Nach Aufhebung der Aromatizität entstehen Diene, die durch typische Reaktionen olefinischer Gruppen weiter funktionalisiert werden können. Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Dearomatisierung sind überschaubar.<sup>[21]</sup> Die wohl bekannteste reduktive Methode ist die Birch-Reduktion, die einen Zugang zu 1,4-Cyclohexadienen ermöglicht.<sup>[21]</sup> Gonzalez-Sierra *et al.* nutzten die Birch-Reduktion zur Darstellung von Cyclohexadienen ausgehend von Tetralonderivaten. Hierbei wurden die anionischen Zwischenstufen mit Elektrophilen abgefangen, wobei die isolierten Verbindungen Ähnlichkeiten zu den bicyclischen Produkten unserer  $\text{SmI}_2$ -induzierten Ketyl-Arylkupplungen aufweisen.<sup>[22]</sup>

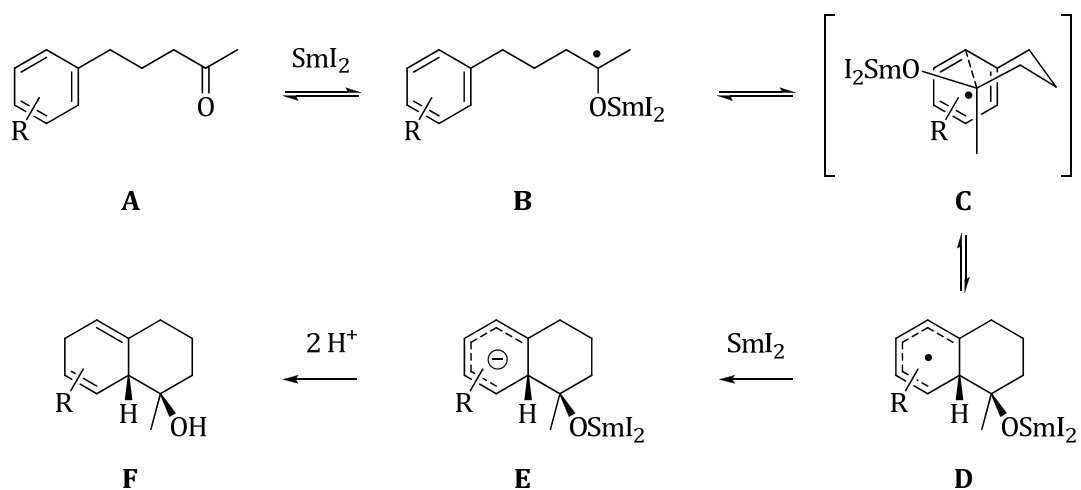




**Schema 11:** Birch-Reduktion mit anschließender Alkylierung nach Gonzalez-Sierra.<sup>[22]</sup>

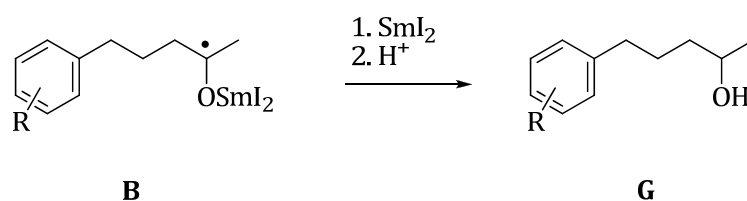
Die SmI<sub>2</sub>-induzierte Ketyl-Arylkupplung wurde seit ihrer zufälligen Entdeckung in der Arbeitsgruppe Reißig intensiv untersucht und auf viele weitere (Hetero-)Aromaten übertragen. Auf diese Weise konnten Ketone mit (substituierten) Phenyl-,<sup>[20, 23]</sup> Naphthyl-,<sup>[24]</sup> Anilin-,<sup>[25]</sup> Indol-, Pyrrol-<sup>[1b, 26]</sup> und Chinolineinheiten<sup>[27]</sup> als Substrate für intramolekulare Cyclisierungsreaktionen eingesetzt werden. An dieser Stelle sei insbesondere die formale Totalsynthese von Strychnin erwähnt, bei der eine SmI<sub>2</sub>-induzierte Kaskadenreaktion als Schlüsselschritt eingesetzt wurde.<sup>[26c, 26d]</sup>

Es wird vermutet, dass Ketyl-Arylkupplungen von Benzolderivaten über den in Schema 12 abgebildeten Reaktionsmechanismus verlaufen.<sup>[23a]</sup> Durch einen Ein-Elektronen-Transfer von SmI<sub>2</sub> auf das Keton **A** wird im Gleichgewicht das Ketyl **B** gebildet. Dieses greift über einen hochgeordneten sechsgliedrigen Übergangszustand **C** den aromatischen Ring an. Hierbei wird eine äquatoriale Orientierung der raumerfüllenden Samariumalkoxygruppe mit ihren Liganden angenommen, während die Methylgruppe axial steht. Auf diese Weise kann die *cis*-Konfiguration des Brückenkopfprotons und der Hydroxylfunktion im Produkt erklärt werden. Auch die Beschränkung auf Ketone mit begrenzter Größe des Alkylsubstituenten ist in Einklang mit diesem Übergangszustand. Eine Reduktion des Radikals **D** liefert das Anion **E**, welches schließlich analog zur Birch-Reduktion am zentralen Kohlenstoffatom protoniert wird und das 1,4-Dien **F** generiert.



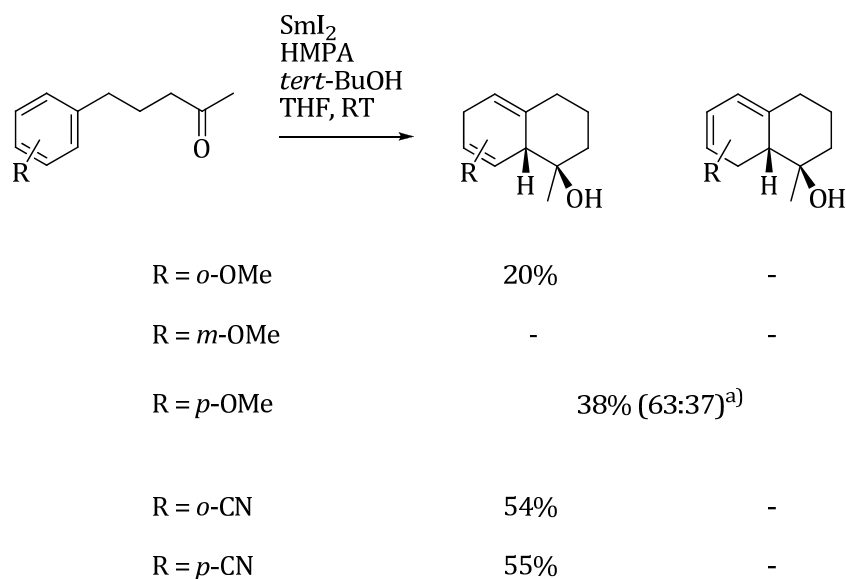
**Schema 12:** Vermuteter Mechanismus zur SmI<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierung von  $\gamma$ -Arylketonen. Die real vorliegende Sm-Spezies wird vereinfachend ohne Liganden mit SmI<sub>2</sub> bezeichnet.

Als Nebenprodukte werden häufig sekundäre Alkohole als Produkt einer Reduktion des Ketyls **B** durch ein weiteres Äquivalent SmI<sub>2</sub> und anschließende Protonierung isoliert (Schema 13).



**Schema 13:** Bildung sekundärer Alkohole **G** aus dem Ketyl **B**.

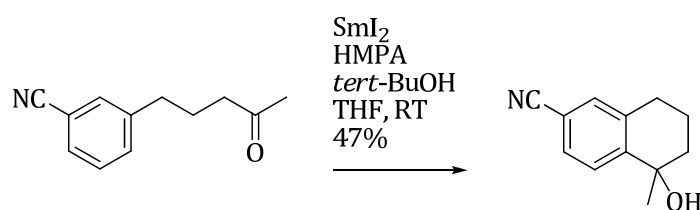
Der Einfluss von Substituenten am aromatischen Ring sowie von Variationen an der Linkereinheit wurden von Berndt und Wefelscheid systematisch erforscht. Ihre Ergebnisse belegen, dass das Substitutionsmuster am aromatischen Ring erwartungsgemäß einen großen Einfluß auf das Cyclisierungsergebnis ausübt.<sup>[23a, 28]</sup> Einige exemplarische Ergebnisse sind in Schema 14 zusammengestellt.



a) stark schwankende Cyclisierungsergebnisse

**Schema 14:** Ergebnisse zu Untersuchungen des Einflusses von Substituenten am Aromaten auf die SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierung. Die als Nebenprodukte gebildeten sekundären Alkohole (Schema 13) werden nicht gezeigt.<sup>[23a, 28]</sup>

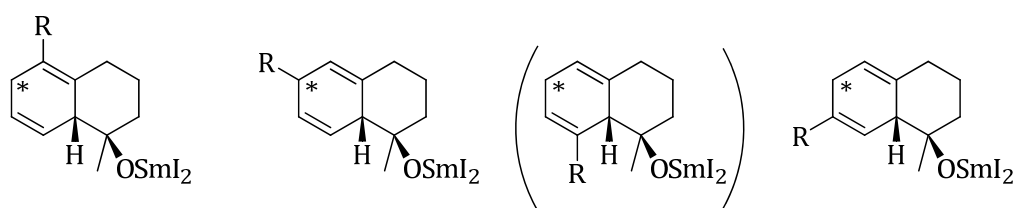
Cyclisierungen von Substraten mit einer Methoxygruppe sind lediglich bei den Substraten mit Substitution in *ortho*- und *para*-Substitution in niedrigen Ausbeuten möglich, wobei anzumerken ist, dass die Cyclisierung des *para*-Methoxy-substituierten Arylketons schlecht reproduzierbar ist und mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten verläuft. *meta*-Methoxy-substituierte Arylketone führen reproduzierbar zu keinerlei Umsetzung. Ein Cyanosubstituent in *ortho*- oder *para*-Position führt zur Bildung der Hexahydronaphthalenderivate in relativ guten Ausbeuten. Befindet sich ein Cyano-substituent in *meta*-Position, so wird ein rearomatisierter Bicyclus isoliert (Schema 15).



**Schema 15:** Cyclisierung eines *meta*-Cyano-substituierten  $\gamma$ -Arylketons.

Prinzipiell führen elektronenanziehende Substituenten zu besseren Ergebnissen als Elektronendonoren. Zur Erklärung muß man sich die elektronischen Eigenschaften der Reaktionspartner vor Augen führen. Das Ketylradikal ist ein elektronenreiches Radikal und es wechselwirkt dadurch bevorzugt mit dem LUMO der Aryleinheit. Ein

elektronenziehender Substituent führt zu einer Absenkung des LUMOs und damit zu einer besseren SOMO-LUMO Wechselwirkung.<sup>[23a]</sup> Desweiteren müssen die Stabilitäten der bicyclischen Zwischenstufen **D** und **E** (Schema 12) betrachtet werden. In Schema 16 werden diese Zwischenstufen mit Substituenten in *ortho*-, *meta*- bzw. *para*-Position illustriert. Die Bildung der in Klammern aufgeführten ebenfalls denkbaren Zwischenstufe für ein *meta*-substituiertes  $\gamma$ -Arylketon ist sterisch ungünstig und wird deshalb nicht erzeugt.



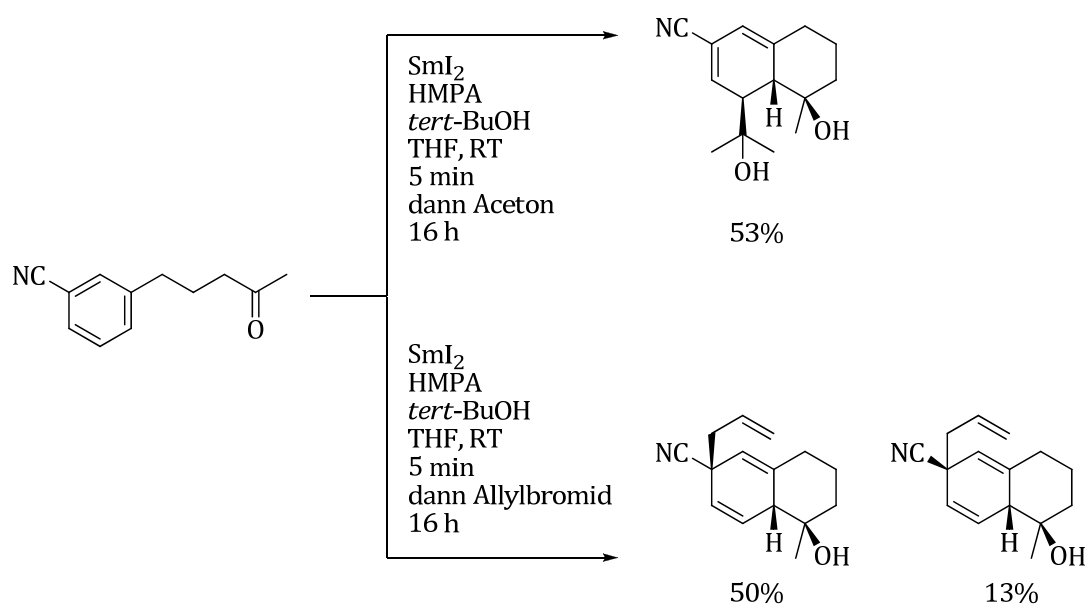
\* steht für ein einzelnes Elektron (Radikal) oder eine negative Ladung (Carbanion)

**Schema 16:** Zwischenstufen **D** und **E** für *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte  $\gamma$ -Arylketone.

Aus dem Schema wird ersichtlich, dass Substituenten in *meta*-Position den größten Einfluß auf die Stabilität ausüben sollten. Entsprechend lassen sich die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen aus Schema 14 und erklären. Der Methoxysubstituent übt einen starken +M-Effekt aus. Er erhöht also die Elektronendichte im Ring und destabilisiert hierdurch die anionische Zwischenstufe **E**. Befindet sich der Substituent in *meta*-Position wirkt sich dieser Effekt besonders stark aus. Wir gehen übereinstimmend mit der Literatur davon aus, dass die Bildung der Zwischenstufen **B** und **D** (Schema 12) reversibel ist<sup>[29]</sup> und es durch den starken Anion-destabilisierenden Effekt der *meta*-Methoxygruppe nicht zu einem zweiten Elektronentransfer auf **D** und zur Bildung des Anions **E** kommt.

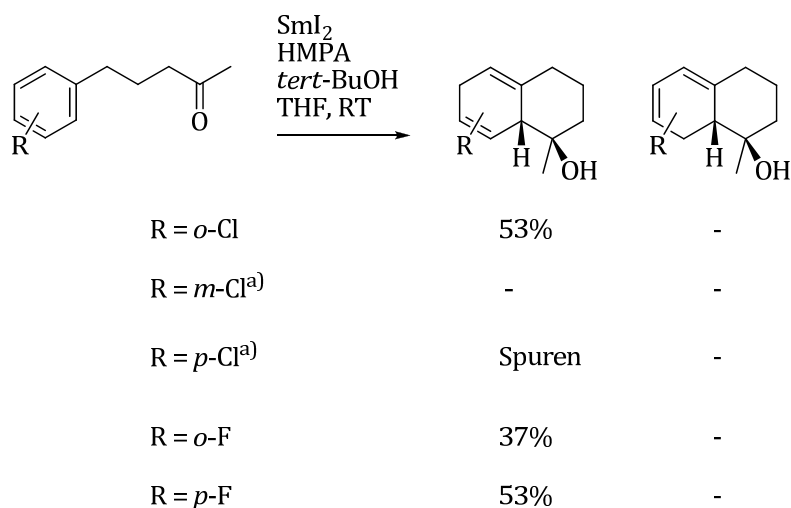
Cyanosubstituenten in *ortho*- oder *para*-Position stabilisieren das Anion **E** induktiv und führen zu deutlich besseren Ausbeuten. Bezüglich des rearomatisierten Bicyclus als Produkt der Cyclisierung in Schema 15 nimmt man an, dass hier die Protonierung aufgrund der höheren Stabilität des Anions **E** reversibel ist. Eine Reaktion mit Luftsauerstoff während der Aufarbeitung führt zur Oxidation unter formaler Abspaltung von Wasserstoffperoxid. Solche rearomatisierten Cyclisierungsprodukte werden gelegentlich bei Umsetzungen von  $\gamma$ -Arylketonen mit  $\text{SmI}_2$  isoliert. Berndt nutzte die höhere Anionstabilität bei diesem Substrat für Abfangreaktionen mit Elektrophilen aus. Er erhielt die alkylierten Produkte in relativ guten Ausbeuten und im Fall von Aceton als

Elektrophil in exzellenter Regio- und Stereoselektivität.<sup>[23a]</sup> In diesem Beispiel konnten also drei benachbarte Stereozentren kontrolliert in einem Schritt generiert werden.



**Schema 17:** Abfangreaktionen mit einem *meta*-Cyano-substituierten  $\gamma$ -Arylketon und Elektrophilen.

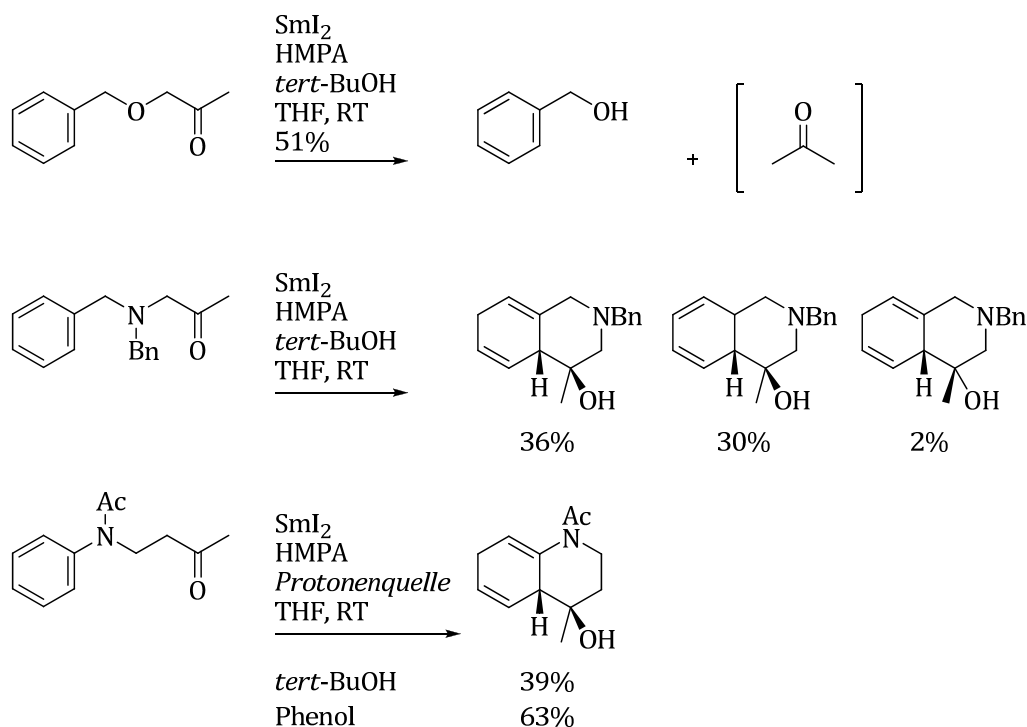
Cyclisierungen von Substraten mit Halogensubstituenten sind auf einige wenige Beispiele beschränkt. So ergeben lediglich *ortho*-Chlor-substituierte sowie *para*- und *ortho*-Fluor-substituierte Cyclisierungsvorläufer die entsprechenden Hexahydronaphtholderivate.<sup>[23a, 28, 30]</sup> Im Allgemeinen tritt bei Umsetzungen halogensubstituierter Substrate die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Dehalogenierung als rasche Nebenreaktion auf und limitiert so die Anwendungsbreite der reduktiven Ketyl-Arylkupplung.



a) überwiegend Dehalogenierung

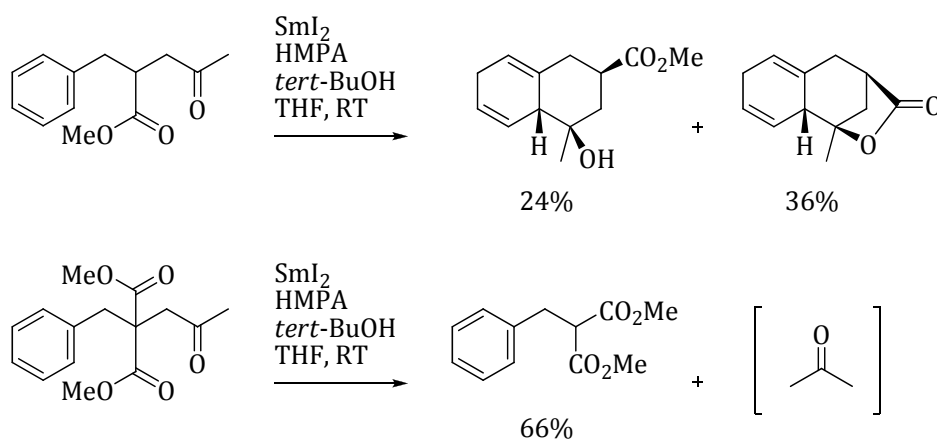
**Schema 18:** Cyclisierungen von halogensubstituierten  $\gamma$ -Arylketonen. Die sekundären Alkohole als Reduktionsprodukte sind nicht aufgeführt.<sup>[23a, 28, 30]</sup>

Cyclisierungen von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit wurden ebenfalls untersucht (Schema 19). Die Umsetzung eines Arylketons mit einer Etherbrücke in  $\beta$ -Position führte lediglich zur Abspaltung von Aceton.<sup>[1f]</sup> Wird das Ether-Sauerstoffatom durch ein benzyliertes Stickstoffatom ersetzt, so gelingt die Cyclisierung und es werden drei isomere Isochinolinderivate erhalten.<sup>[1f, 31]</sup> Anilinderivate als Cyclisierungsvorläufer ergeben Hexahydrochinolinderivate. Groß stellte hier einen deutlichen Einfluß der Protonenquelle auf die Cyclisierungsausbeute fest.



**Schema 19:** Cyclisierungsversuche mit Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit.<sup>[1f, 31]</sup>

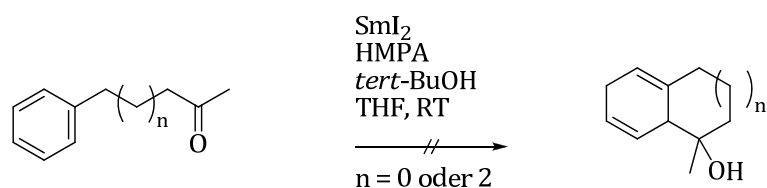
Des Weiteren wurden einige Cyclisierungsvorläufer mit Substituenten in der Linkereinheit getestet (Schema 20). Ein Methoxycarbonyl-substituiertes Substrat lieferte das entsprechende Hexahydronaphtholderivat zusammen mit einem Lacton in guter Cyclisierungsausbeute.<sup>[23b, 23c]</sup> Ein geminal Dimethoxycarbonyl-substituiertes Keton führte allerdings nicht zu einer Cyclisierung, sondern lediglich zur reduktiven Fragmentierung unter Eliminierung von Aceton.<sup>[28]</sup>



**Schema 20:** Cyclisierungsversuche mit in der Linkereinheit substituierten Ketonen.

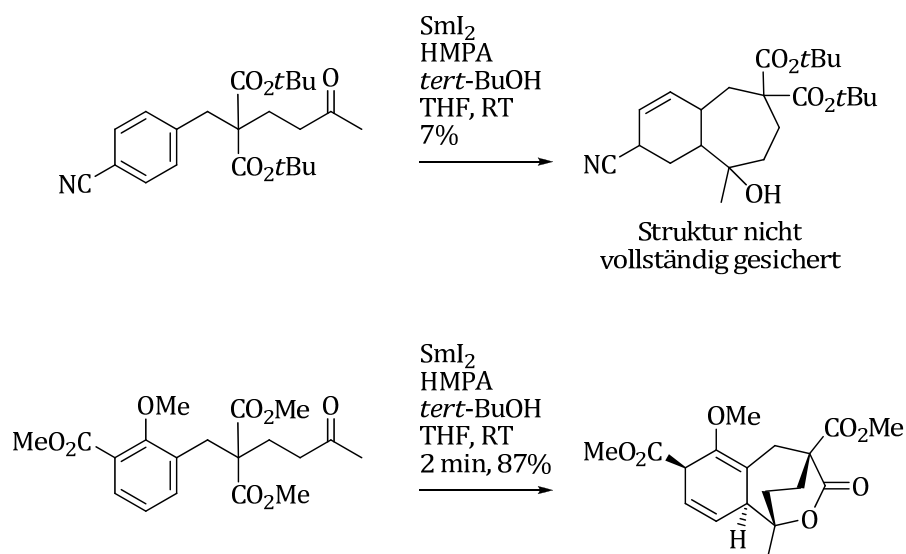
Die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung von  $\gamma$ -Phenyl-substituierten Ketonen lässt sich nur sehr begrenzt auf die Darstellung von fünf- bzw. siebengliedrigen Ringsystemen

übertragen. Bei Substraten ohne Substituenten am aromatischen Ring gelang keine Cyclisierung.<sup>[32]</sup>



**Schema 21:** Versuche zur Darstellung füng- bzw. siebengliedriger Ringsysteme.<sup>[32]</sup>

Ullrich versuchte kürzlich die Darstellung von Siebenringen ausgehend von geminal disubstituierten Vorläufern. Die Versuche blieben jedoch weitestgehend erfolglos. Lediglich in einem Fall konnte möglicherweise ein Bicyclus in geringer Ausbeute erhalten werden, wobei die Struktur noch nicht vollständig gesichert ist (Schema 22).<sup>[33]</sup> In Anlehnung an Arbeiten von Tanaka<sup>[29a]</sup> konnte allerdings ein Substrat mit Methoxy- und Methoxycarbonylsubstitution am aromatischen Ring in hoher Ausbeute in ein lactonisiertes Produkt übergeführt werden.



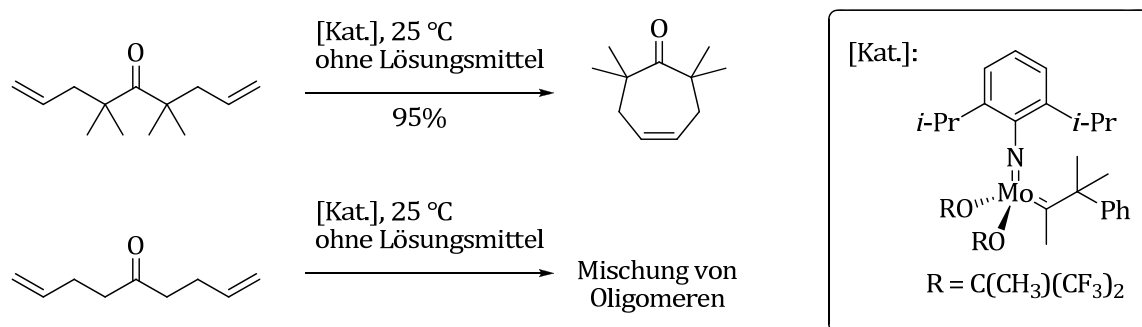
**Schema 22:** Versuche zur Darstellung von substituierten Siebenringen nach Ullrich.<sup>[33]</sup>

### 1.3 Der geminale Dialkyleffekt

Der geminale Dialkyleffekt ist der Name für die Beschleunigung einer Cyclisierung durch die Substitution der Wasserstoffatome einer zwischen den Reaktionszentren positionierten Methylengruppe durch Alkylgruppen.<sup>[34]</sup> Dieser Effekt ist seit Jahrzehnten

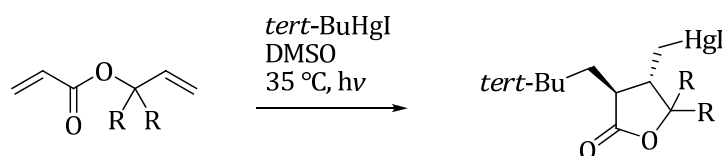


bekannt und wird häufig ausgenutzt, um die Effizienz und Ausbeuten von Cyclisierungen zu verbessern. So gelang Forbes eine Ringschlußmetathese eines an den  $\alpha$ -Positionen geminal dimethylierten Dialkenons zu einem Cycloheptenon, während das analoge Substrat ohne geminale Dialkylsubstitution lediglich eine Mischung von Oligomeren lieferte (Schema 23).<sup>[35]</sup>



**Schema 23:** Ringschlußmetathese unter Ausnutzung des geminalen Dialkyleffekts.<sup>[35]</sup>

Russell *et al.* stellten bei Arbeiten zu photochemisch induzierten radikalischen Cyclisierungen fest, dass durch die Einführung geminaler Dimethylgruppen die Ausbeute deutlich verbessert wird, während die Reaktionszeit verkürzt wird (Schema 24).<sup>[36]</sup>

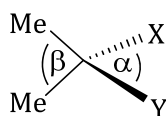


	Reaktionszeit	Ausbeute
R = H	lange	~10%
R = Me	12 min	65%

**Schema 24:** Photochemisch induzierte radikalische Cyclisierungen nach Russell.<sup>[36]</sup>

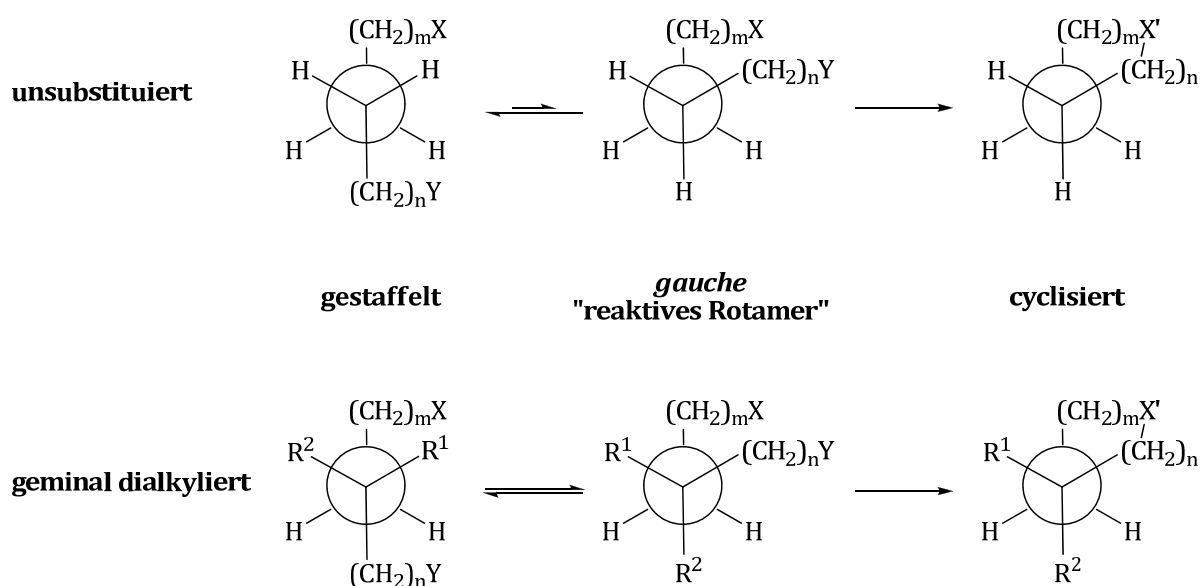
Über die Gründe für die vorteilhaften Auswirkungen einer geminalen Dialkylsubstitution wird bis heute diskutiert.<sup>[34, 37]</sup> Thorpe und Ingold postulierten 1915, dass durch die gegenseitige Abstoßung zweier geminaler Dialkylgruppen der zwischen ihnen liegende Winkel  $\beta$  vergrößert wird, wobei der gegenüber liegende Winkel  $\alpha$  kleiner wird (Schema 25). Durch diese Stauchung des Winkels  $\alpha$  kommen sich die reaktiven Zentren X und Y etwas näher und eine Cyclisierung wird somit

wahrscheinlicher. Eine beschleunigte Cyclisierung aufgrund einer Winkelkompression wird demnach als „Thorpe-Ingold-Effekt“ bezeichnet.<sup>[38]</sup>



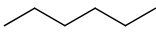

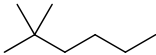
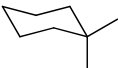
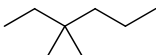
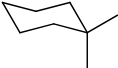
**Schema 25:** Winkelstauchung durch geminale Dimethylsubstitution.

1960 lieferte Bruice eine alternative Erklärung, indem er eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Rotameren der offenkettigen Struktur verantwortlich machte.<sup>[39]</sup> Dieser sogenannte Effekt des „reaktiven Rotamers“ wird in Schema 26 veranschaulicht. Als Bedingungen einer Cyclisierung müssen die reaktiven Zentren in relativer Nähe zueinander stehen, was eine synklinale Konformation (*gauche*) erfordert. Bei einer offenkettigen Struktur ohne geminale Dialkylsubstitution liegt das Gleichgewicht jedoch auf der Seite der thermodynamisch günstigeren gestaffelten Anordnung. Die *gauche*-Konformation ist weniger populiert, so dass die Cyclisierung hier langsam ist. Werden geminale Dialkylgruppen eingeführt, wird der Energieunterschied zwischen dem gestaffelten Rotamer und dem reaktiven *gauche*-Rotamer im Vergleich zum unsubstituierten Derivat geringer. Folglich wird das reaktive Rotamer stärker populiert und die Cyclisierung auf diese Weise beschleunigt. Der Effekt des „reaktiven Rotamers“ ist somit ein kinetischer Effekt.



**Schema 26:** Der Effekt des „reaktiven Rotamers“ unter Modifikation der Darstellung in Lit.<sup>[34]</sup>

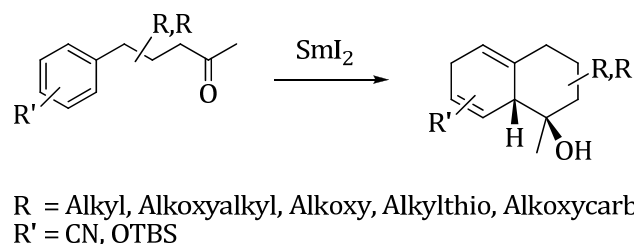
Ein thermodynamischer Effekt wurde ebenfalls 1960 von Allinger und Zalkow beschrieben. Sie gaben eine erste quantitative Analyse thermodynamischer Faktoren, indem sie Enthalpie- und Entropieunterschiede zwischen unsubstituierten und geminal disubstituierten Hexanen mit denen von (entsprechend disubstituierten) Cyclohexanderivaten verglichen.<sup>[40]</sup> Hierbei stellten sie fest, dass der Übergang von der offenen Kette zur cyclischen Struktur bei einer geminalen Dimethylsubstitution im Vergleich zu *n*-Hexan sowohl enthalpisch als auch entropisch begünstigt sein kann. Dies hängt von der Substitutionsposition ab. Allinger und Zalkow verglichen die Anzahl der *gauche*-Wechselwirkungen der stabilsten offenkettigen und der stabilsten cyclischen Konformation (Schema 27). Bei dem Übergang von *n*-Hexan zu Cyclohexan werden sechs neue *gauche*-Wechselwirkungen erzeugt, genau wie beim Übergang von 2,2-Dimethylhexan zur cyclischen Struktur (daher ein vergleichbarer Wert für  $\Delta H^0$ ). Im Falle von 3,3-Dimethylhexan entstehen jedoch nur vier neue *gauche*-Wechselwirkungen, da in der offenkettigen Struktur bereits vier *gauche*-Wechselwirkungen unvermeidlich sind. Entsprechend ist ein Übergang von 3,3-Dimethylhexan zur cyclischen Struktur gegenüber *n*-Hexan enthalpisch begünstigt. Zudem sind die Übergänge beider geminal disubstituierter Hexane zu den entsprechenden Cyclen entropisch günstiger, da die freie Drehbarkeit in den offenen Ketten aufgrund der Substitution eingeschränkt ist. Daher geht durch den Ringschluss weniger Entropie verloren als bei dem flexiblen *n*-Hexan. Für Reaktionen, in denen die Cyclisierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und der Übergangszustand produktähnlich ist, lassen sich diese Begünstigungen auf die Aktivierungsenthalpie ( $\Delta H^\ddagger$ ) sowie Aktivierungsentropie ( $\Delta S^\ddagger$ ) übertragen, wodurch die höhere Cyclisierungsgeschwindigkeit erklärt werden kann.

			$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$\Delta S^0$
			kcal/mol	kcal/mol	cal/°K
	$\longrightarrow$	 + H <sub>2</sub>	7.65	10.53	9.66
0 gauche		6 gauche			
	$\longrightarrow$	 + H <sub>2</sub>	5.86	10.45	15.39
2 gauche		8 gauche			
	$\longrightarrow$	 + H <sub>2</sub>	5.23	9.35	13.85
4 gauche		8 gauche			

**Schema 27:** Einfluß geminaler Dimethylgruppen auf die Thermodynamik beim Übergang von Hexan- zu Cyclohexanderivaten. Übernommen aus Lit.<sup>[34]</sup>

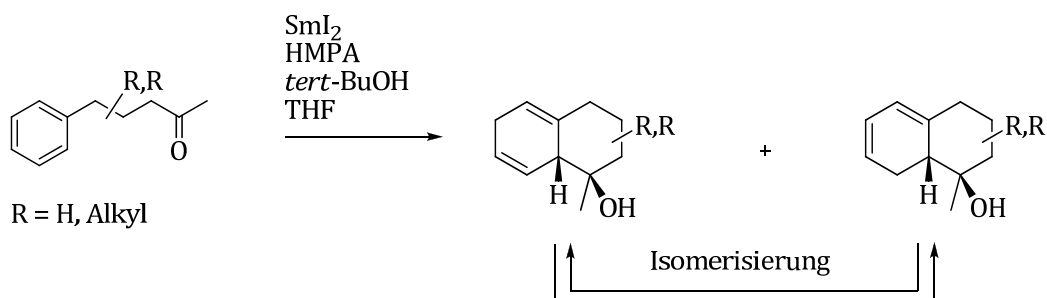
### Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aufbauend auf den bisher erbrachten Ergebnissen weitere Beiträge zu SmI<sub>2</sub>-induzierten Ketyl-Arylkupplung zu erbringen. Hierbei sollte ergänzend zu den Untersuchungen über den Substituenteneinfluß durch Berndt Variationen am Substitutionsmuster der Linkereinheit der Cyclisierungsvorläufer durchgeführt werden. Insbesondere sollte der Einfluß einer geminalen Disubstitution ermittelt und gegebenenfalls für den Aufbau komplexerer polycyclischer Systeme ausgenutzt werden.



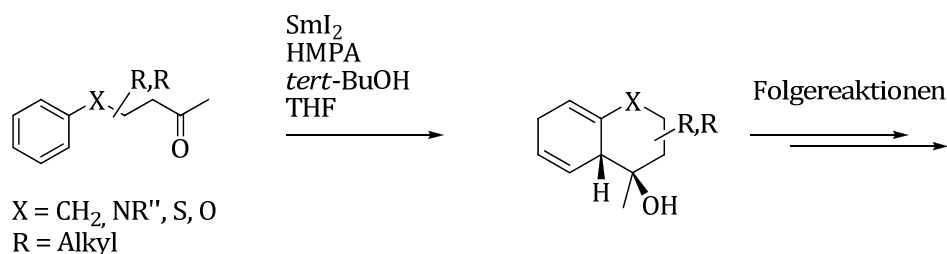
**Schema 28:** Cyclisierungen von Substraten mit geminaler Disubstitution in der Linkereinheit.

Cyclisierungen von unsubstituierten  $\gamma$ -Phenylketonen liefern meistens Gemische von bicyclischen konjugierten und unkonjugierten Dienen. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Untersuchungen zur Aufklärung der Bildung der Gemische durchgeführt werden. Zudem sollte durch Isomerisierungsreaktionen versucht werden, aus den Gemischen ein einzelnes Produkt zu erhalten.



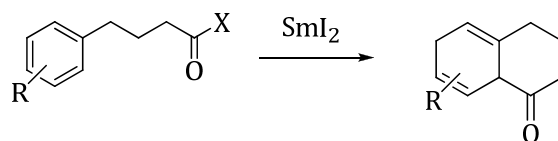
**Schema 29:** Bildung isomerer Hexahydronaphtholderivate und mögliche Isomerisierung.

Desweiteren standen die Synthese neuer alicyclischer sowie heteroatomtragender Ringsysteme und deren Funktionalisierung im Fokus.



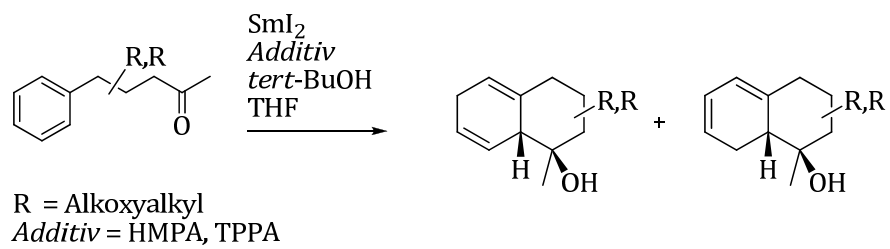
**Schema 30:** Cyclisierungen zur Darstellung neuartiger Heterocyclen.

Um das Spektrum der Cyclisierungsvorläufer von den  $\gamma$ -Arylketonen auf andere Systeme zu erweitern, sollten  $\gamma$ -Arylcarbonsäurederivate in  $\text{SmI}_2$ -induzierten Reaktionen getestet werden. Auf diese Weise können möglicherweise neuartige Cyclisierungsprodukte erhalten werden, wie etwa Dihydrötetralonderivate.



**Schema 31:** Cyclisierungen mit  $\gamma$ -Arylcarbonsäurederivaten.

Zusätzlich sollte die Anwendungsbreite des HMPA-Ersatzstoffes TPPA ergänzend zu Arbeiten von Berndt<sup>[28]</sup> mit einigen Cyclisierungsvorläufern getestet und mit HMPA verglichen werden.

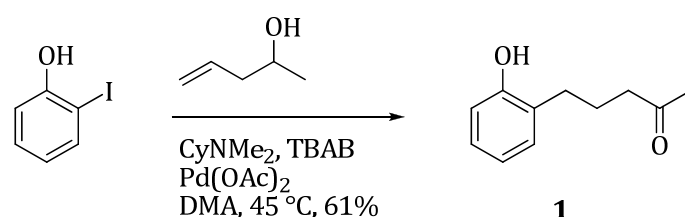


**Schema 32:** Tests des HMPA-Ersatzstoffs TPPA in Cyclisierungsreaktionen.

## 2 Synthese der Edukte

### 2.1 Synthese diverser $\gamma$ -Arylketone mit Substituenten am Aromaten

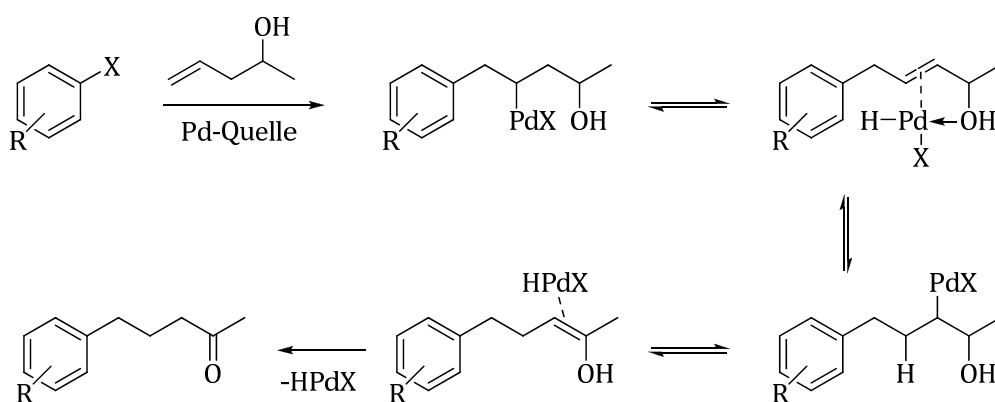
Eine Möglichkeit zur Synthese von substituierten  $\gamma$ -Arylketonen stellt die Palladium-katalysierte Heck-Kupplung von Arylhalogeniden mit Homoallylalkoholen und nachgeschalteter Isomerisierung dar. Auf diese Weise wurde das Phenolderivat **1** in zufriedenstellender Ausbeute dargestellt (Schema 33).



V 1

**Schema 33:** Tandem Heck-Kupplung und Isomerisierung zur Darstellung von Keton **1**.

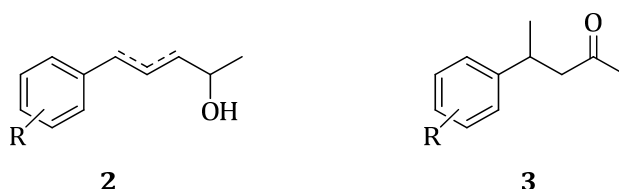
Bei dieser besonderen Version der Heck-Kupplung erfolgt nach der C-C-Bindungsknüpfung eine  $\beta$ -H-Eliminierung, bei der die H-Pd-X-Spezies durch die Hydroxylfunktion koordiniert in der Nähe der gebildeten Doppelbindung bleibt (Schema 34). Durch Readditions- und Eliminierungsprozesse wandert die Doppelbindung entlang der Kohlenstoffkette. Das Produkt wird gebildet, sobald durch  $\beta$ -H-Eliminierung und Dekomplexierung ein Enol entsteht. Dieses tautomerisiert zum Keton und entzieht sich so dem Gleichgewicht.<sup>[41]</sup>



**Schema 34:** Angenommener Mechanismus der Heck-Kupplung mit anschließender Isomerisierung.

Diese Methode wurde bereits von Berndt und Wefelscheid zur Synthese von  $\gamma$ -Arylketonen eingesetzt.<sup>[23a, 28, 30]</sup> Problematisch bei dem Protokoll war stets die Bildung

von isomeren Nebenprodukten. So wurden neben unvollständig isomerisierten Kupplungsprodukten **2** auch  $\beta$ -arylierte Kupplungsprodukte **3** gebildet, welche nur durch aufwendige HPLC-Trennungen vom gewünschten Substrat getrennt werden konnten (Schema 35).<sup>[42]</sup>



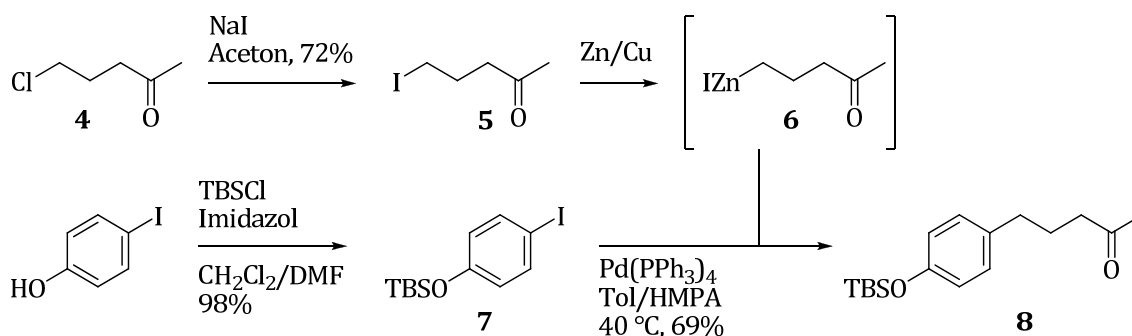
**Schema 35:** Isomere Nebenprodukte der Heck-Kupplung mit nachgeschalteter Isomerisierung.

Da auch nach einiger Optimierungsarbeit während meiner Masterarbeit<sup>[42]</sup> dieses Problem nicht vollständig gelöst werden konnte, wurde nach alternativen Herstellungsrouten gesucht.

Eine Möglichkeit ist die übergangsmetallkatalysierte Kupplung von  $\gamma$ -Zinkketonen (**6**, Schema 36) mit Arylhalogeniden (**7**). Diese Metallorganyle und deren niedrigeren Homologe, die  $\beta$ -Zinkketone und Zinkester, wurden insbesondere von Tamaru untersucht und sind aufgrund ihrer Stabilität synthetisch wertvoll, da sie weder intramolekular zum Enolat umprotonieren noch die Carbonylgruppe vom C-Nukleophil angegriffen wird.<sup>[43]</sup> Weil die Möglichkeit zur Bildung neuer C-C-Bindungen an der  $\gamma$ -Position besteht, können sie als Zink-Bishomoenolate angesehen werden. So können durch Palladiumkatalyse Alkyl-Arylkupplungen bewerkstelligt werden.

V 2

V 3

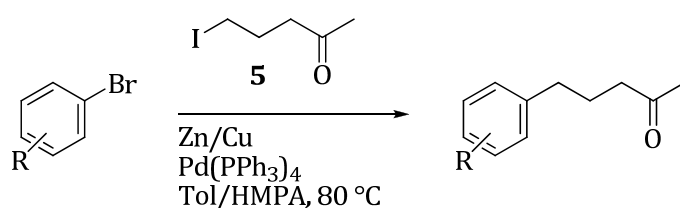


**Schema 36:** Kreuzkupplung mit einem  $\gamma$ -Zinkketon zur Darstellung eines  $\gamma$ -Arylketons.

So wurde nach Einführung einer TBS-Schutzgruppe das Aryliodid **7** in zufriedenstellender Ausbeute zum  $\gamma$ -Arylketon **8** umgesetzt. Iodpentanon **5** ist durch eine Finkelstein-Reaktion am Chlorpentanon **4** zugänglich.<sup>[44]</sup> Analog konnten die



Substrate **9-11** aus den entsprechenden Arylhalogeniden dargestellt werden (Schema 37). Da in der Arbeit von Tamaru lediglich ein Aryliodid alkyliert wurde,<sup>[43a, 43b]</sup> erforderte der Einsatz der Arylbromide einige Feinabstimmung im Reaktionsprotokoll für eine erfolgreiche Umsetzung, so dass die Temperatur auf 80 °C erhöht werden musste, um die Kupplungsprodukte **9-11** darzustellen.



R	Produkt	Ausbeute
<i>m</i> -OTBS	<b>9</b>	21%
<i>p</i> -OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>10</b>	22%
<i>p</i> -CN	<b>11</b>	51%

V 4

V 5

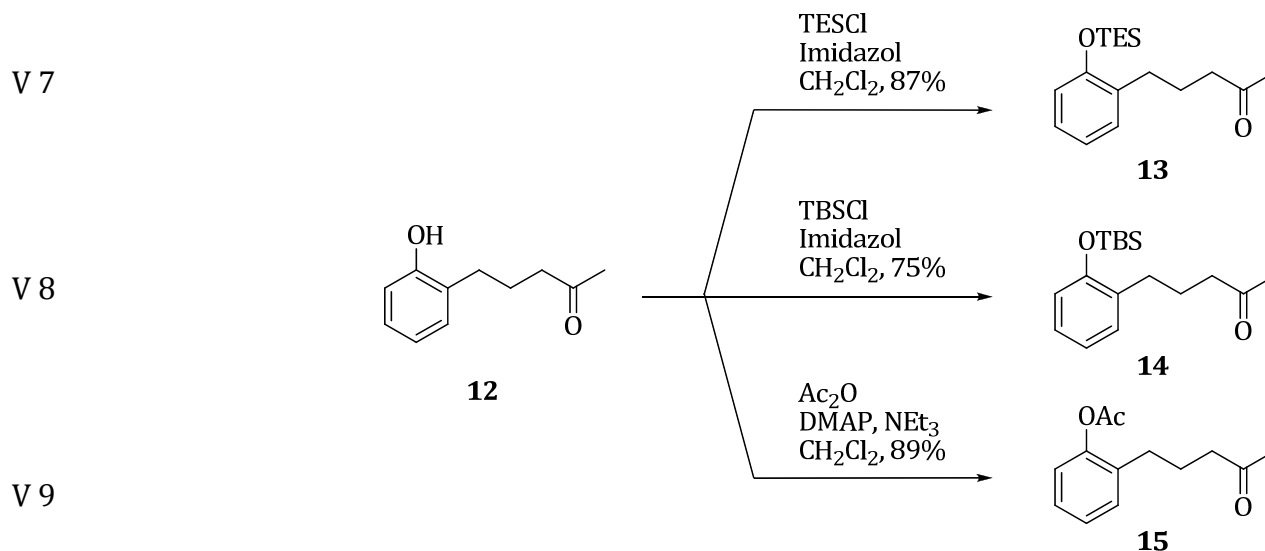
V 6

**Schema 37:** Darstellung weiterer  $\gamma$ -Arylketone nach Tamaru.

Obwohl die Ausbeuten nur mäßig bis zufriedenstellend sind, stellt die Tamaru-Methode einen raschen Zugang zu den gewünschten Cyclisierungsvorläufern dar, ohne dass isomere Nebenprodukte vom Typ **2** oder **3** gebildet werden. Somit ist die Aufreinigung im Vergleich zur Heck-Methode deutlich einfacher.

### Darstellung von geschützten *ortho*-substituierten Phenolderivaten

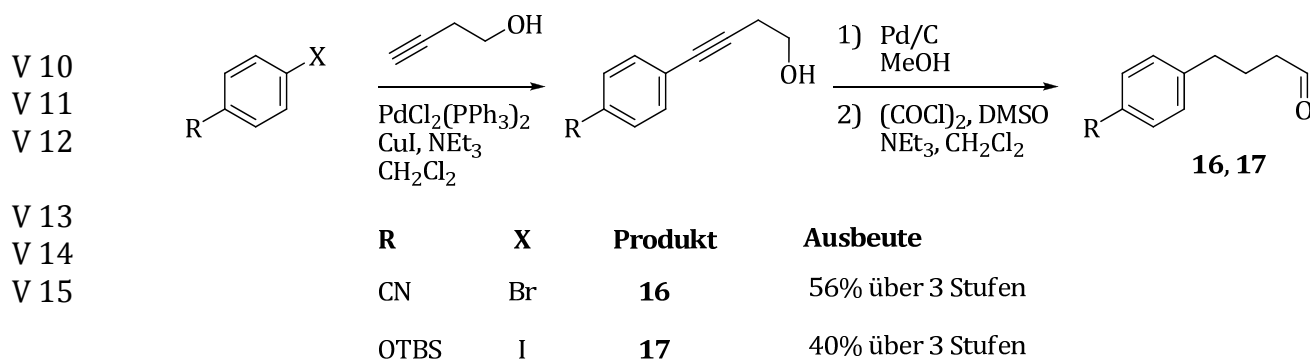
Die *ortho*-substituierten Cyclisierungsvorläufer **13-15** wurden durch Einführung der jeweiligen Schutzgruppe am Phenolderivat **12** in guten Ausbeuten dargestellt (Schema 38).



**Schema 38:** Darstellung der Substrate **13-15** durch Einführung verschiedener Hydroxylschutzgruppen.

### Darstellung von $\gamma$ -Arylaldehyden

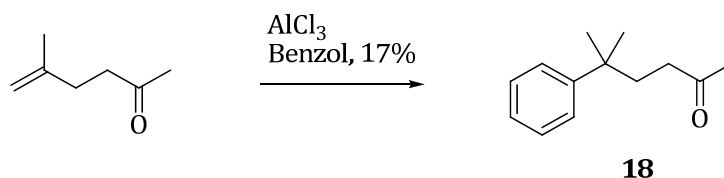
Die Synthese der Aldehyde **16** und **17** gelang über eine alternative Route,<sup>[45]</sup> welche auch von Groß zur Darstellung eines  $\gamma$ -Pyridinylketons verwendet wurde.<sup>[31]</sup> In einer dreistufigen Synthese ausgehend von substituierten Arylhalogeniden wurde zunächst jeweils über eine Sonogashira-Kupplung eine Alkinolgruppe eingeführt. Anschließende Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle und Oxidation der Alkohole lieferte die  $\gamma$ -Arylaldehyde **16** bzw. **17**.



**Schema 39:** Darstellung der Aldehyde **16** und **17**

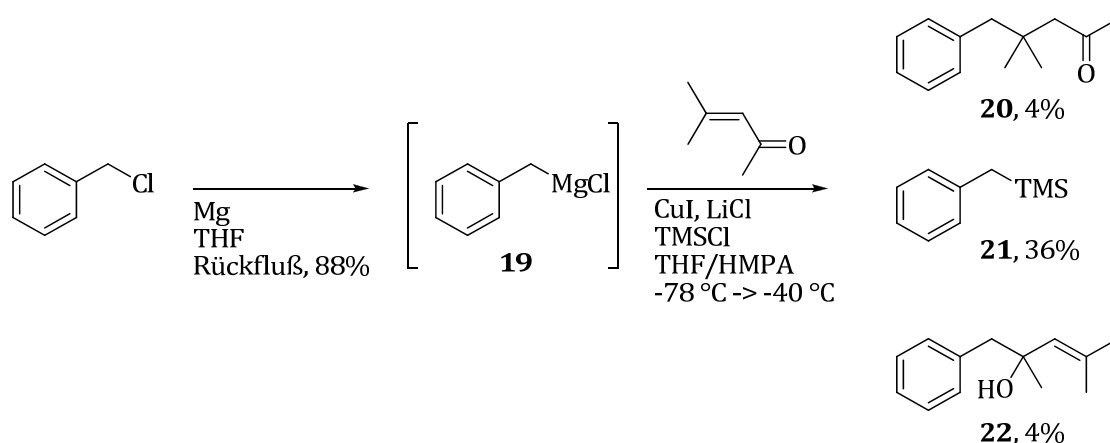
## 2.2 Synthese von Phenylketonen zur Untersuchung des geminalen Dialkyleffekts

Das in benzylicher Position geminal dimethylierte  $\gamma$ -Arylketon **18** wurde nach Literaturvorschrift durch eine Friedel-Crafts-Alkylierung in niedriger Ausbeute dargestellt (Schema 40).<sup>[46]</sup>



**Schema 40:** Friedel-Crafts-Alkylierung zur Synthese von Keton **18**.

Die Darstellung des in  $\beta,\beta$ -dimethylierten Arylketons **20** gelang in niedriger Ausbeute über eine Kupfer-katalysierte 1,4-Addition der Benzyl-Grignard-Spezies **19** an Mesityloxid (Schema 41). BnCl wurde als Substrat für die Darstellung der Grignard-Spezies gewählt, da es im Gegensatz zu BnBr nicht über eine Wurtz-Kupplung zur Darstellung von Bibenzyl neigt.<sup>[47]</sup> Neben dem gewünschten Keton **20** wurden große Mengen von Benzyltrimethylsilan (**21**) isoliert sowie zudem das 1,2-Additionsprodukt **22**. Verschiedene Versuche zur Optimierung der Reaktion, wie etwa ein Wechsel des Kupferkatalysators, der Lewis-Säure oder des Lösungsmittels sowie eine Durchführung in Abwesenheit von Lithiumchlorid und HMPA blieben erfolglos.



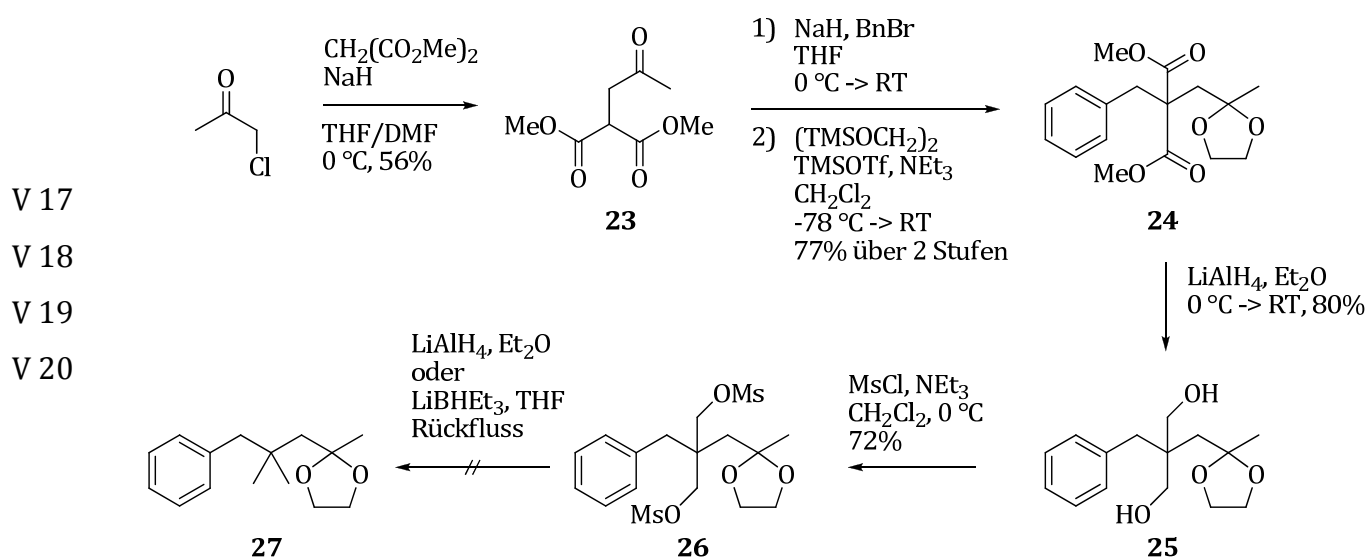
V 16

**Schema 41:** Darstellung des  $\beta,\beta$ -dimethylierten Phenylketons **20** über eine 1,4-Addition.

Literaturbeispiele sowie die Darstellung einiger heteroatomtragender Cyclisierungsvorläufer (s. Schema 53) zeigen, dass eine 1,4-Addition an Mesityloxid

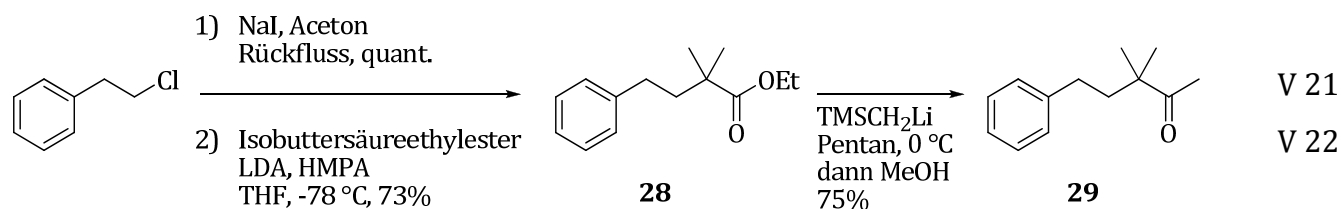
unter teilweise drastischen Bedingungen möglich ist.<sup>[48]</sup> Dennoch gilt Mesityloxid als reaktionsträger Akzeptor,<sup>[48c, 49]</sup> da 1,4-Additionen gegenüber sterischer Hinderung in  $\beta$ -Position sehr empfindlich sind. Erschwerend kommt hinzu, dass der Transfer einer Benzylgruppe an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enone auf bestimmte Substitutionsmuster am Aromaten beschränkt zu sein scheint.<sup>[47]</sup>

Die Darstellung des Ketons **20** wurde auch über eine alternative Strategie versucht, bei der zuerst das Diol **25** synthetisiert werden musste (Schema 42). Dieses Substrat wurde auch für die Herstellung weiterer Cyclisierungsvorläufer (s. Schema 45) benötigt. Hierzu wurde Malonsäuredimethylester zunächst mit Chloraceton zum Diester **23** umgesetzt. Benzilylierung und anschließende Ketalisierung<sup>[50]</sup> lieferte das Ketal **24**, welches mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Diol **25** reduziert wurde. Die Reaktion mit einem Überschuss Mesitylchlorid lieferte das Dimesylat **26**. In Anlehnung an ähnliche Problemstellungen aus der Literatur wurde versucht, eine nukleophile Substitution der Mesitylgruppen mit den Hydridquellen  $\text{LiAlH}_4$ <sup>[51]</sup> bzw.  $\text{LiBHET}_3$ <sup>[52]</sup> zu bewerkstelligen, jedoch kam es nicht zur Bildung des 1,3-Dioxolanderivats **27**. Ein Grund für das Scheitern könnte der hohe sterische Anspruch am benachbarten Kohlenstoffatom sein. Es ist bekannt, dass  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen an Neopentylzentren schwierig sind, da der benachbarte raumgreifende Rest eine Annäherung des Nucleophils erschwert.<sup>[53]</sup>



**Schema 42:** Darstellung des Diols **25** und Versuche zur Darstellung von **27**.

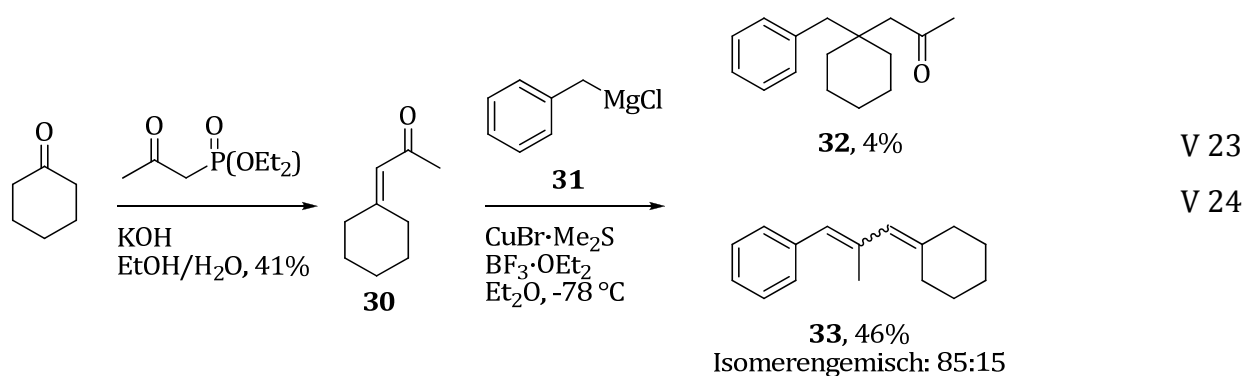
Das  $\alpha,\alpha$ -dimethylierte Phenylketon **29** wurde in einer dreistufigen Synthese dargestellt (Schema 43). Ausgehend von Phenethylchlorid gelang nach Finkelstein-Reaktion und Alkylierung die Synthese des Esters **28**. Dieser wurde mit  $\text{TMSCH}_2\text{Li}$  und anschließender Methanolyse zum Keton **29** umgesetzt.<sup>[54]</sup>



**Schema 43:** Synthese des  $\alpha,\alpha$ -dimethylierten Phenylketons **29**.

Diese Reaktion stellt eine Alternative zum Weinreb-Protokoll oder der Synthese von Methylketonen aus einer Carbonsäure und  $\text{MeLi}$ <sup>[55]</sup> dar und gelingt besonders gut bei sterisch abgeschirmten Estern, wie etwa dem hier vorliegenden Ester **28**. Vermutlich ist nach dem Angriff des ersten Äquivalents  $\text{TMSMeLi}$  das resultierende Keton vor einem weiteren nukleophilen Angriff geschützt, indem recht schnell das Enolat gebildet wird.

Das Phenylketon **32** mit einem cyclischen Substituenten in  $\beta$ -Position wurde analog zur Darstellung von Keton **20** durch eine 1,4-Addition synthetisiert (Schema 44). Zunächst wurde das Cyclohexylidenketon **30** über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung aus Cyclohexanon generiert, welches dann unter Kupferkatalyse mit der Benzyl-Grignard-Spezies **31** in niedriger Ausbeute das Keton **32** ergab. Hauptprodukt dieser Reaktion war das konjugierte Produkt **33**, als Resultat einer 1,2-Addition an **30** mit anschließender Dehydratisierung.



**Schema 44:** 1,4-Addition der Benzyl-Grignard-Spezies **31** an Enon **30** zur Synthese von **32**.

Die Bismethoxymethylen- bzw. Bisbenzyloxymethylen-substituierten  $\gamma$ -Phenylketone **34** und **35** konnten durch Alkylierung und anschließende saure Hydrolyse mit dem *para*-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz (PPTS) in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 45). Zudem wurde versucht, die Ketalfunktion am Diol **25** durch saure Hydrolyse zu entfernen, um das entsprechende Dihydroxyketon **37** zu erhalten. Jedoch kam es lediglich zur Bildung des Dimers **36**, welches auch durch Erwärmen in einem Essigsäure-Wasser-Gemisch nicht in das Keton **37** übergeführt werden konnte. Vermutlich findet nach der Hydrolyse der ersten Ketalenheit von **36** sofort eine Reketalisierung statt. Die zunächst gebildeten Carbonyl- und Alkoholfunktionen befinden sich aufgrund der strukturellen Fixierung in relativer Nähe zueinander, so dass die Reketalisierung schneller erfolgt als die Hydrolyse der zweiten Ketalenheit. Da **36** über ein Inversionszentrum, eine  $C_2$ -Achse sowie über eine Spiegelebene verfügt und somit hochsymmetrisch ist, gibt es keine weiteren Stereoisomere.

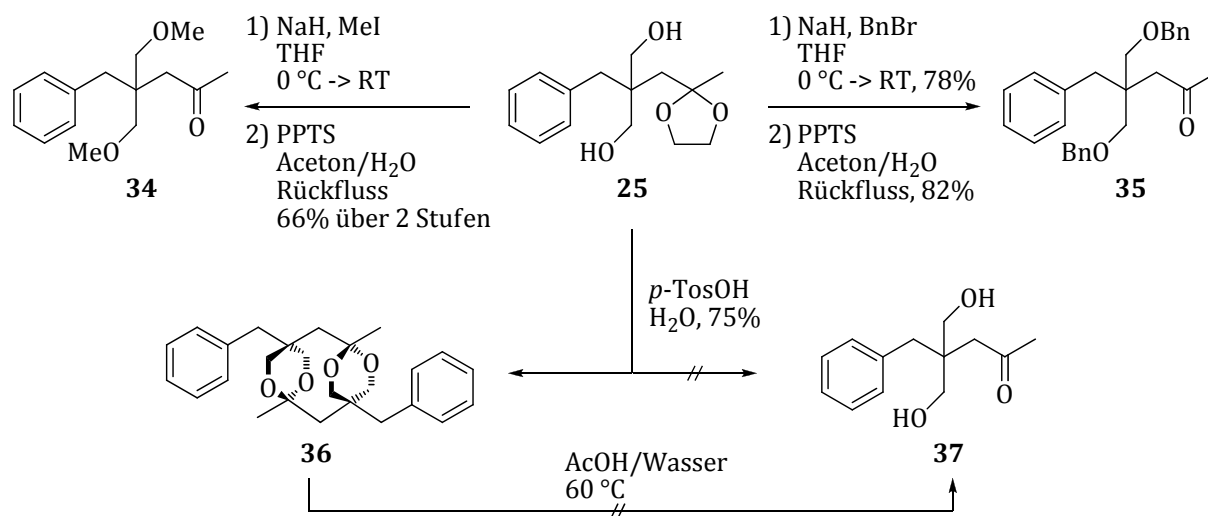
V 25

V 26

V 27

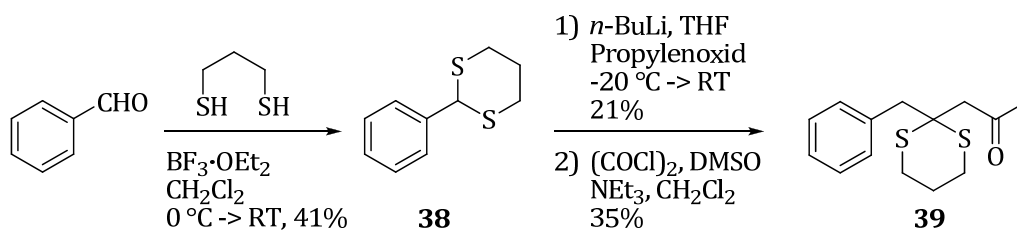
V 28

V 29



**Schema 45:** Umsetzungen des Diols **25** zu den Cyclisierungsvorläufern **34** und **35** sowie zum Dimer **36**.

Als Startmaterial für die dreistufige Synthese des 1,3-Dithianderivats **39** diente Benzaldehyd, das mit 1,3-Propanedithiol zum 1,3-Dithian **38** umgesetzt wurde (Schema 46).<sup>[56]</sup> Anschließende Deprotonierung und Alkylierung mit Propylenoxid und Swern-Oxidation lieferten das Produkt.

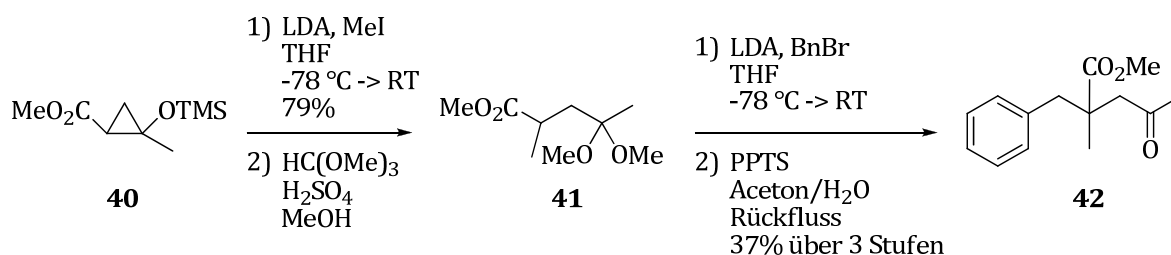


V 30

V 31

**Schema 46:** Darstellung des Dithianderivats **39**.

Zur Darstellung des β-Methyl-β-methoxycarbonyl-substituierten Phenylketons **42** wurde zunächst das Cyclopropanderivat **40**, welches durch eine [2+1]-Cycloaddition von Diazoessigsäuremethylester und dem entsprechenden Silylenolether zugänglich ist,<sup>[57]</sup> literaturgemäß methyliert (Schema 47).<sup>[58]</sup> Durch Rühren in Orthoameisensäuremethylester im sauren Milieu wird der Cyclopropanring geöffnet und zugleich eine Ketalfunktion eingeführt (**41**).<sup>[57]</sup> Schließlich wurde nach Alkylierung<sup>[58a]</sup> und Hydrolyse das Keton **42** erhalten.



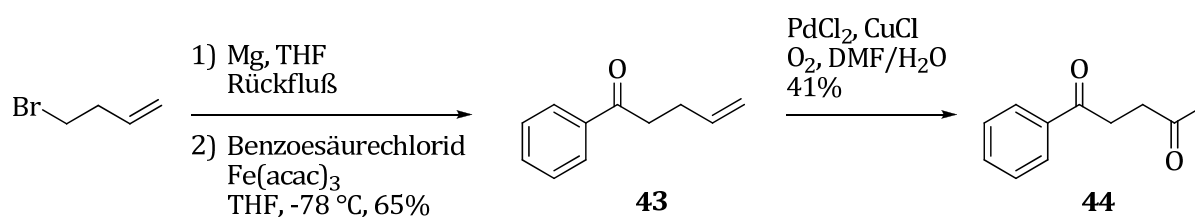
V 32

V 33

V 34

**Schema 47:** Darstellung des β-Methyl-β-methoxycarbonyl-substituierten Phenylketons **42**.

Das 1,4-Diketon **44** wurde in zwei Stufen durch eine Alkylierung von 4-Brombuten an Benzoesäurechlorid unter Fe<sup>III</sup>-Katalyse hergestellt. Dieses Ein-Topf-Verfahren wurde von Fürstner<sup>[59]</sup> entwickelt und wurde in der vorliegenden Arbeit auch zur Synthese von γ-Arylketonen mit Substituenten am Aromaten herangezogen. Eine Wacker-Oxidation des Olefins **43** lieferte das gewünschte Methylketon **44**.

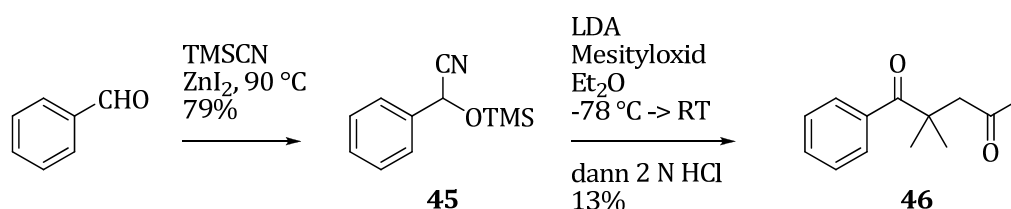


V 35

V 36

**Schema 48:** Alkylierung an Benzoesäurechlorid und Wacker-Oxidation zum 1,4-Diketon **44**.

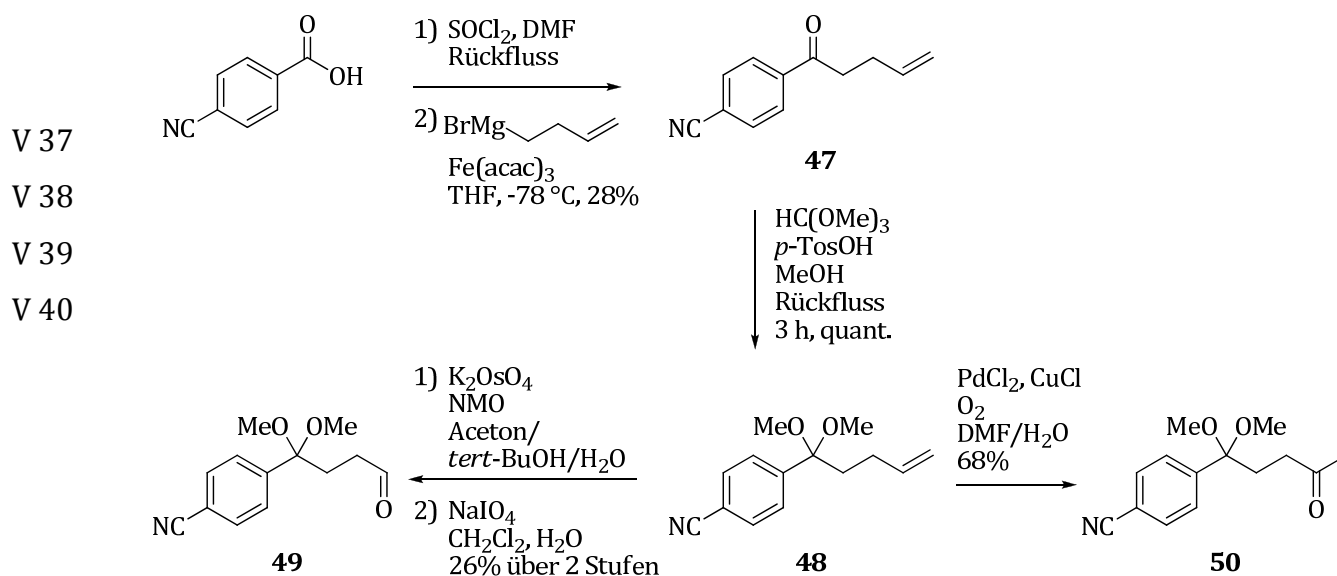
Die Synthese des dimethylierten 1,4-Diketons **46** ist literaturbekannt (Schema 49).<sup>[60]</sup> Die Umsetzung von Benzaldehyd mit TMS-CN und einem Zn<sup>II</sup>-Katalysator lieferte das TMS-geschützte Cyanhydrin **45**. Hierdurch wurde die Reaktivität des benzyliischen Protons umgepolt, so dass durch Deprotonierung und 1,4-Addition an Mesityloxid mit anschließender Hydrolyse das Diketon **46** erhalten werden konnte.



**Schema 49:** Darstellung eines 1,4-Diketons nach Hünig.<sup>[60]</sup>

### 2.3 Synthese von Substraten mit geminalen Dialkylgruppen und Substituenten am Aromaten

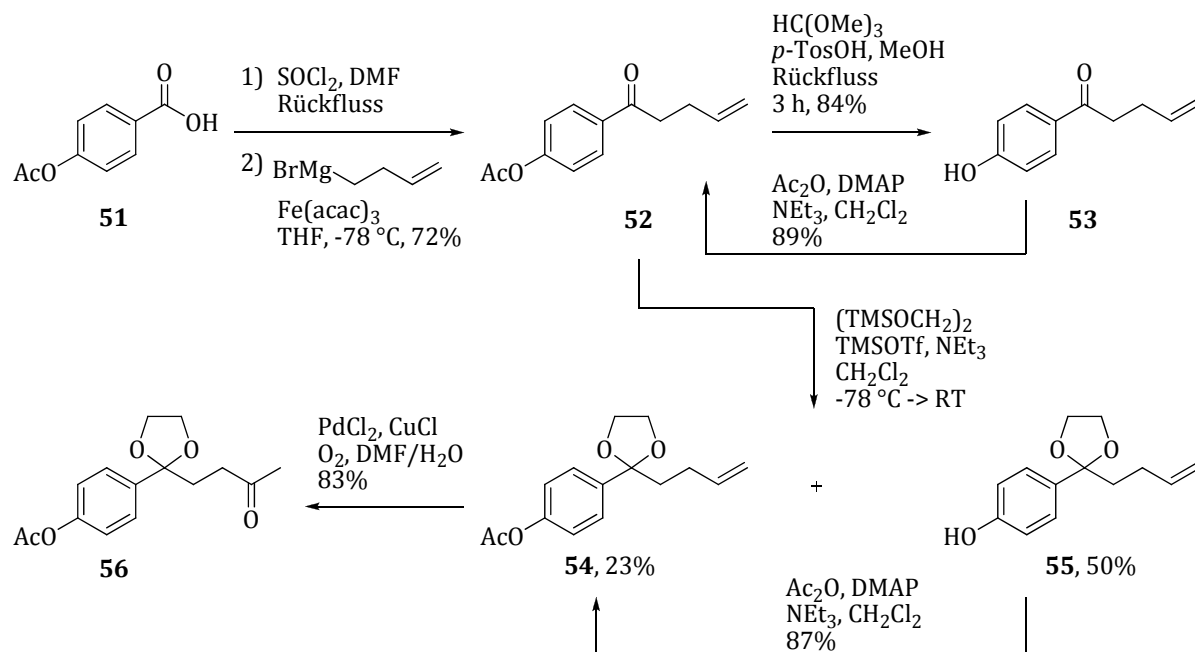
Durch die Alkylierung von Säurechloriden nach Fürstner konnten  $\gamma$ -Arylketone mit Substituenten am Aromaten und geminaler Disubstitution in der Linkereinheit dargestellt werden (Schema 50). Das primäre Alkylierungsprodukt **47** ergab nach Umsetzung mit Orthoameisensäuremethylester unter sauren Bedingungen das Ketal **48**, welches durch Wacker-Oxidation zum Produkt **50** umgesetzt wurde, bzw. nach Dihydroxylierung und oxidativer Diolsplaltung den Aldehyd **49** lieferte.



**Schema 50:** Darstellung des *para*-Cyano-substituierten  $\gamma$ -Arylketons **50** mit Dimethylketalinheit.



Analog sollte auch die Acetoxybenzoesäure **51** in das entsprechende Keton **56** übergeführt werden, jedoch sorgte die labile Acetylgruppe für Komplikationen (Schema 51). So wurde nach einem Versuch zur Einführung der Dimethylacetalereinheit lediglich das Phenolderivat **53** in hoher Ausbeute isoliert.



V 41

V 42

V 43

V 44

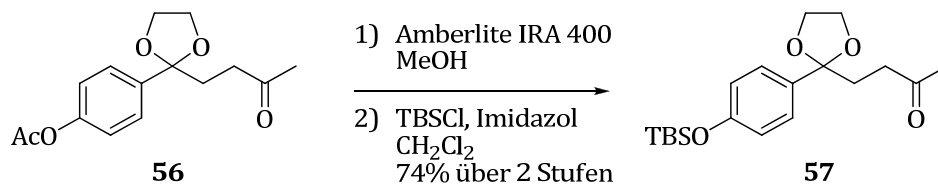
**Schema 51:** Darstellung des Acetoxy-substituierten  $\gamma$ -Arylketons **56** mit 1,3-Dioxolaneinheit.

Nach Wiedereinführung der Acetylgruppe wurde die Ketalisierung auf einem alternativen Weg unter mildereren Bedingungen und in Gegenwart von Base bewerkstelligt.<sup>[50]</sup> Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ausschließlich das Ketal **54**, neben geringfügigen Verunreinigungen. Nach der Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid wurde jedoch neben dem Ketal **54** das Phenolderivat **55** als Hauptfraktion isoliert, so dass eine erneute Acetylierung notwendig war. Die anschließende Wacker-Oxidation ergab das gewünschte Keton **56** ohne erneute Hydrolyse des Acetats.

Durch den Elektronenzug der Ketonfunktion sollte man erwarten, dass die Anfälligkeit der Esterfunktion zur Hydrolyse erhöht ist. So könnte die Bildung des Phenols unter den sauren Bedingungen in Methanol erklärt werden. Überraschend war jedoch die Esterspaltung während der Säulenchromatographie auf neutralem Aluminiumoxid hinsichtlich der Tatsache, dass die Wacker-Oxidation unter sauren Bedingungen mit anschließender Säulenchromatographie auf ebenfalls leicht saurem Silicagel nicht zur Zersetzung führte.

Das Siloxy-substituierte 1,3-Dioxolan **57** konnte ausgehend vom Acetat **56** durch basische Esterspaltung und anschließende Einführung der Silylschutzgruppe erhalten werden (Schema 52).

V 45



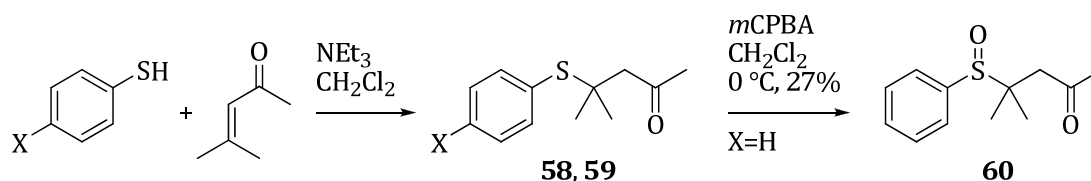
**Schema 52:** Darstellung des Siloxy-substituierten  $\gamma$ -Arylketons **57** mit 1,3-Dioxolaneinheit

## 2.4 Synthese von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit

Die Thioether **58** und **59** wurden mit einer literaturbekannten Methode dargestellt (Schema 53).<sup>[61]</sup> Der Phenylalkylthioether **59** wurde anschließend mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) zum Sulfoxid **60** oxidiert, auf dessen vollständige Charakterisierung jedoch verzichtet wurde, da sich die Verbindung rasch zersetzt.<sup>[62]</sup>

V 46

V 47

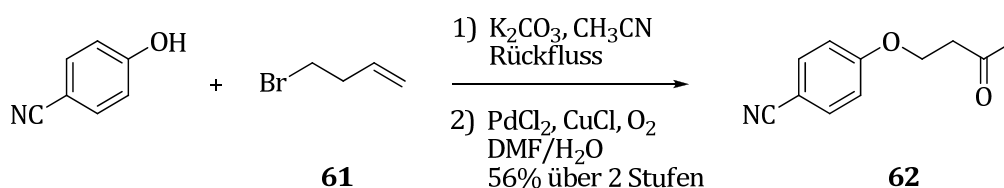


Substrat	Produkt	Ausbeute
X = H	<b>58</b>	90%
X = Br	<b>59</b>	73%

**Schema 53:** 1,4-Addition von Thiophenolen an Mesityloxid.

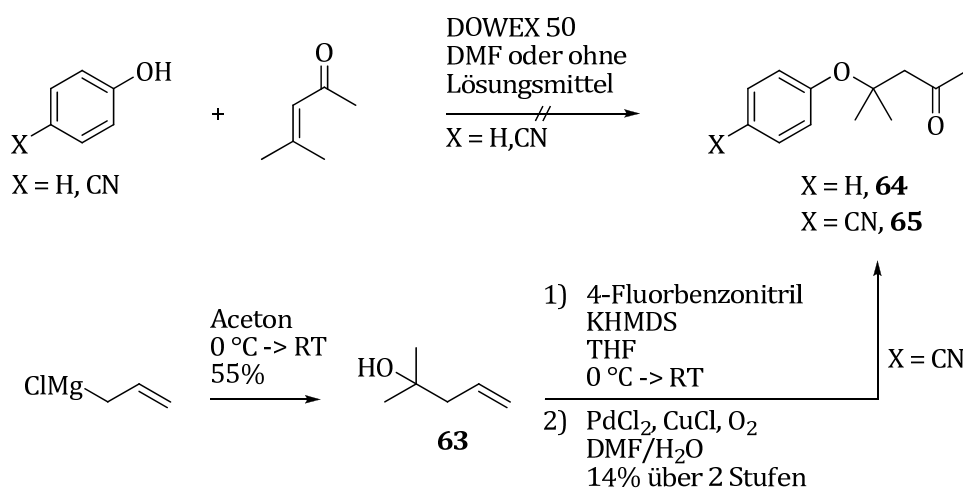
Der Alkylarylether **62** wurde durch Alkylierung<sup>[63]</sup> von *para*-Hydroxybenzonnitril mit dem Olefin **61** und anschließende Wacker-Oxidation synthetisiert (Schema 54).

V 48



**Schema 54:** *O*-Alkylierung und Oxidation zur Synthese von Ether **62**.

In der Literatur wurde eine effiziente Methode zur 1,4-Addition von Methanol und Ethanol an Mesityloxid durch Aktivierung mit einem sauren Ionenaustauscherharz beschrieben.<sup>[64]</sup> Die analoge Umsetzung mit Phenol bzw. *para*-Hydroxybenzonnitril zu den Ethern **64** und **65** blieb allerdings erfolglos, unabhängig davon, ob Lösungsmittel eingesetzt wurde oder die Reaktion unverdünnt durchgeführt wurde (Schema 55). In einer alternativen Herangehensweise wurde der dimethylierte Alkylarylether **65** über eine nukleophile aromatische Substitution von Homoallylalkohol **63**<sup>[65]</sup> an 4-Fluorbenzonnitril gefolgt von Wacker-Oxidation dargestellt.

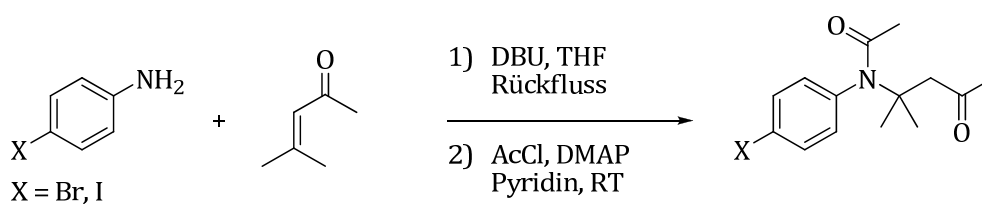


V 49

V 50

**Schema 55:** Darstellung des Alkylarylethers **65** über eine nukleophile aromatische Substitution.

Die Anilinderivate **66** und **67** wurden analog zum Protokoll von Groß<sup>[31]</sup> in jeweils zwei Stufen durch 1,4-Addition an Mesityloxid und anschließende Acetylierung dargestellt.



V 51

V 52

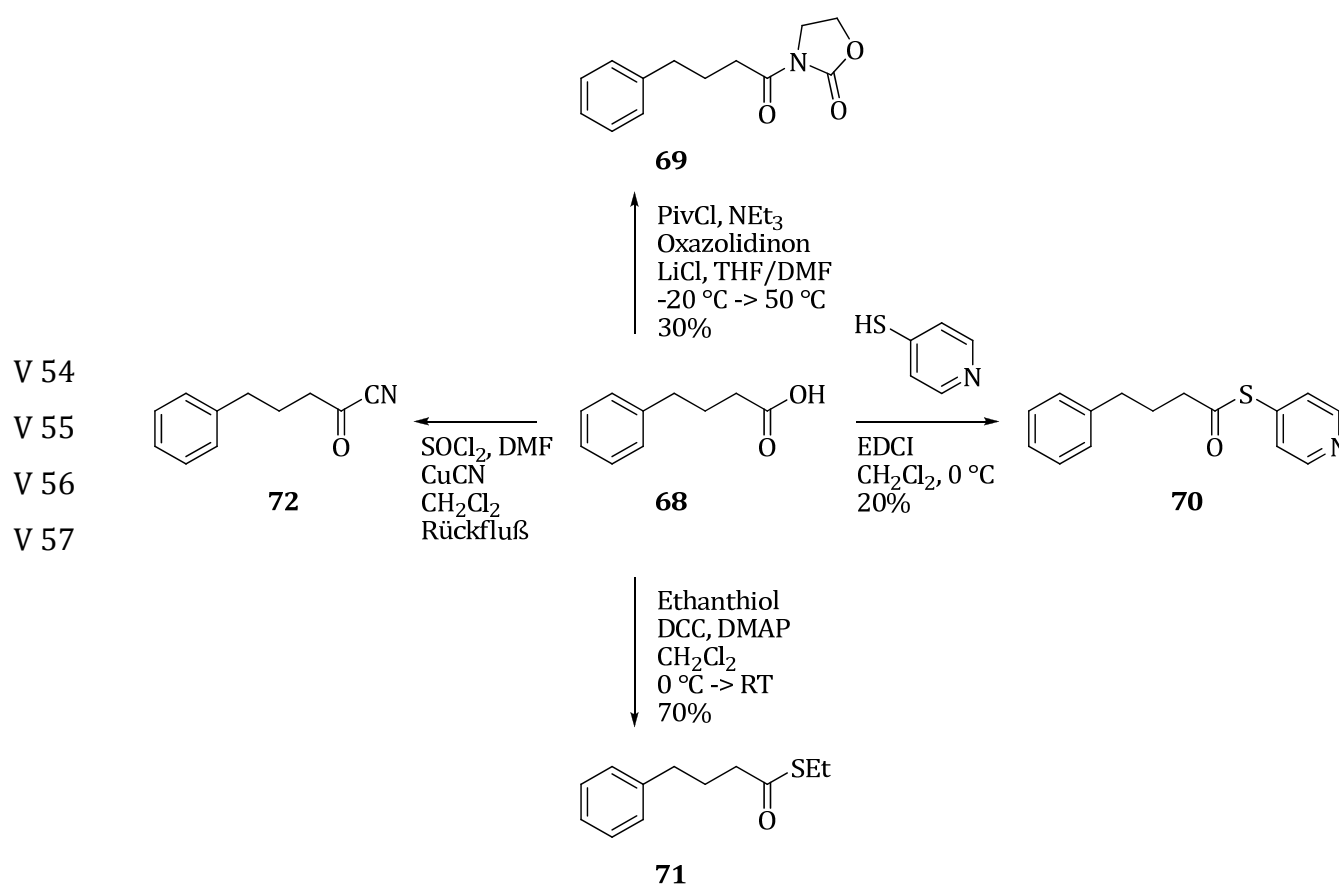
V 53

X	Produkt	Ausbeute
Br	<b>66</b>	6% (2 Stufen)
I	<b>67</b>	30% (2 Stufen)

**Schema 56:** Darstellung der Anilinderivate **66** und **67**.

## 2.5 Synthese von Carbonsäurederivaten als Cyclisierungsvorläufer

Ausgehend von 4-Phenylbuttersäure (**68**) wurden einige Carbonsäurederivate dargestellt. So wurde *N*-Acyloxazolidinon **69** nach einer Literaturvorschrift synthetisiert (Schema 57),<sup>[66]</sup> indem zunächst die Carbonsäure **68** mit Pivaloylchlorid und  $\text{NEt}_3$  in einen Aktivester übergeführt und anschließend mit Oxazolidinon zum Produkt **69** umgesetzt wurde.  $\text{LiCl}$  wird für die Reaktion benötigt, da das  $\text{Li}$ -Kation nach Annahme der Autoren das gemischte Anhydrid aktiviert. Da mit zunehmender Reaktionsdauer eine Verdickung der Suspension eintrat, wurde DMF zugegeben und die Reaktionstemperatur erhöht.

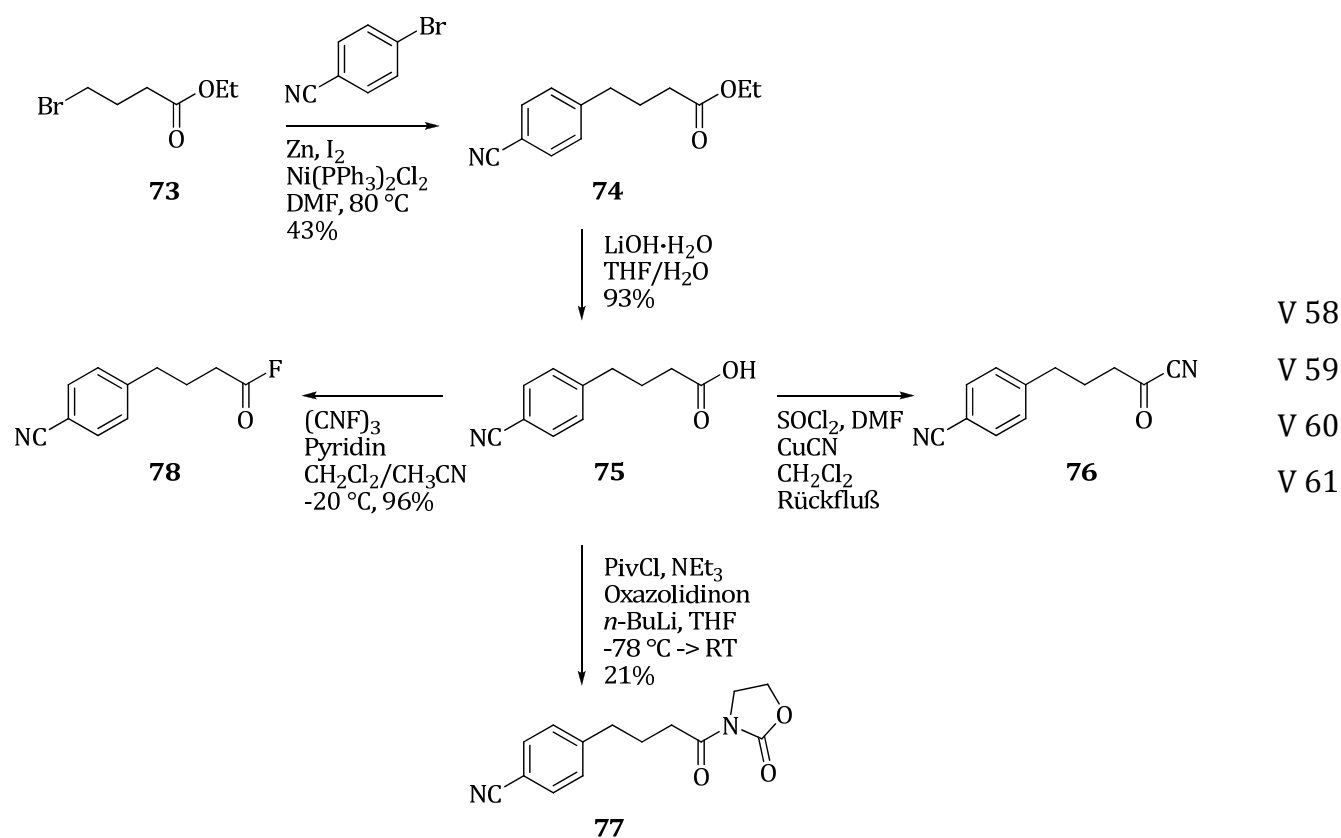


**Schema 57:** Synthese verschiedener Carbonsäurederivate ausgehend von 4-Phenylbuttesäure (**68**).

Analog zur Literaturvorschrift von Skrydstrup<sup>[67]</sup> wurde der Pyridylthioester **70** über die Synthese eines Aktivesters mit EDCI und darauf folgende Umesterung mit 4-Thiopyridin dargestellt. Auf ähnlichem Wege gelang die Synthese von Thioester **71**. Auch hier wurde zunächst mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) ein Aktivester generiert, der mit Ethanthiol umgesetzt das Produkt in guter Ausbeute lieferte. Zur Darstellung des

Acylcyanids **72** wurde zunächst 4-Phenylbuttersäure (**68**) mit  $\text{SOCl}_2$  und einer katalytischen Menge DMF zum Säurechlorid umgesetzt. Dieses reagiert mit  $\text{CuCN}$  zum Acylcyanid **72**. Da Acylcyanide hydrolyseempfindlich sind, wurde auf eine vollständige Charakterisierung sowie auf die Bestimmung der Ausbeute verzichtet.<sup>[68]</sup>

Ausgehend vom Bromid **73** wurde in einer Nickel-katalysierten Alkyl-Arylkupplung nach einem Protokoll von Huo der Ester **73** dargestellt (Schema 58).<sup>[69]</sup> Bei dieser Reaktion wird eine katalytische Menge Iod eingesetzt, um zum einen die Zinkoberfläche zu aktivieren und zum anderen durch nukleophile Substitution ein reaktiveres Alkyliodid zu generieren. Allerdings war die erhaltene Ausbeute im Vergleich zur Literatur (97%)<sup>[69]</sup> deutlich geringer.

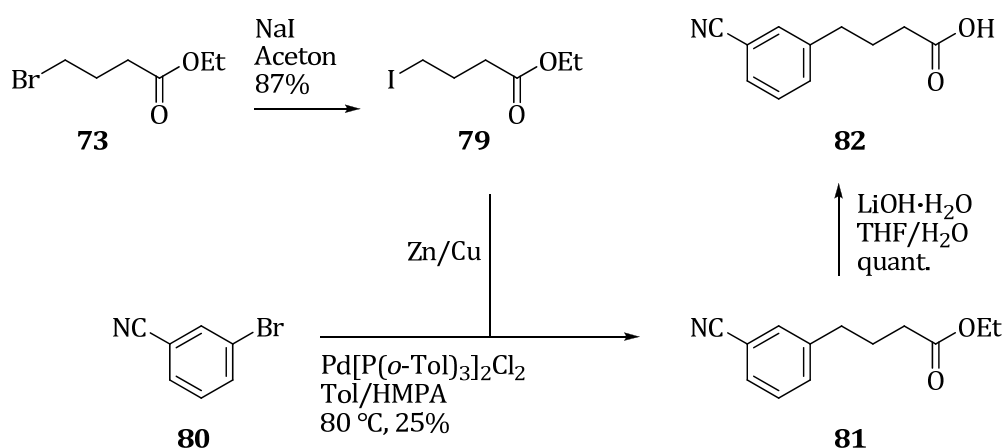


**Schema 58:** Synthese verschiedener Cyano-substituierter Carbonsäurederivate.

Basische Hydrolyse des Esters **74** lieferte die Carbonsäure **75**, welche das Ausgangsmaterial für die Synthese weiterer Cyano-substituierter Carbonsäurederivate war. Die Synthese des Acylcyanids **76** gelang analog zum Phenyl-substituierten Substrat **72**. Das Cyano-substituierte *N*-Acyloxazolidinon **77** wurde auf ähnlichem Wege dargestellt wie das Analogon mit Phenyleinheit (vgl. Schema 57), allerdings ohne den Einsatz von  $\text{LiCl}$ . Die Deprotonierung von Oxazolidinon wurde mit *n*- $\text{BuLi}$  bewerkstelligt,

jedoch war die Ausbeute bei dieser Methode ebenfalls mäßig. Schließlich wurde das Säurefluorid **78** mit Cyanurfluorid im basischen Milieu in sehr guter Ausbeute dargestellt.<sup>[70]</sup>

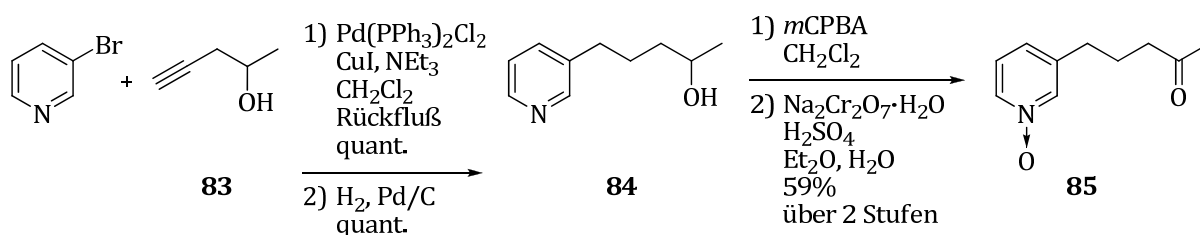
Die Synthese der *meta*-Cyano-substituierten Säure **82** erfolgte über eine Alkyl-Arylkupplung des Iodids **79** mit dem Bromid **80** nach dem Tamaru-Protokoll. In niedriger Ausbeute entstand so der Ester **81**, welcher im Anschluß hydrolysiert wurde. Das für die Kreuzkupplung benötigte Iodid **79** wurde durch eine Finkelstein-Reaktion des kommerziell erhältlichen Bromids **73** hergestellt.



**Schema 59:** Synthese der *meta*-Cyano-substituierten Säure **82**.

## 2.6 Synthese eines Pyridin-*N*-Oxids

Zur Synthese des Pyridin-*N*-Oxids **85** wurde zunächst der Alkohol **83** dargestellt. Dies geschah literaturgemäß und analog zur Darstellung der Aldehyde **16** und **17** durch eine Sonogashira-Kupplung von 3-Brompyridin mit dem Alkin **83** (Schema 60) und anschließender Hydrierung.<sup>[45]</sup> Schließlich wurde zunächst die Pyridineinheit zum *N*-Oxid und danach der sekundäre Alkohol zum Keton oxidiert.



V 64

**Schema 60:** Darstellung des Pyridin-*N*-Oxids **85**.

### 3 Samariumdiodid-induzierte Cyclisierungen

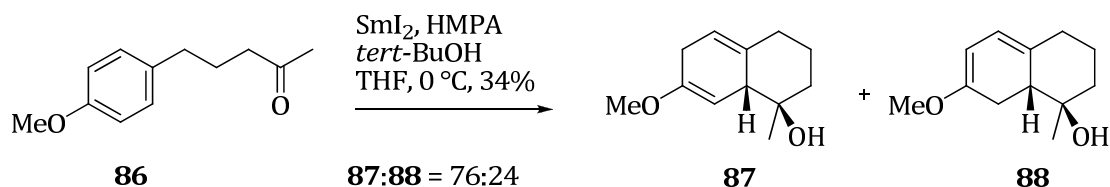
#### 3.1 Zur Darstellung der $\text{SmI}_2$ -Stammlösung

Die für die Cyclisierungsreaktionen verwendete  $\text{SmI}_2$ -Lösung wurde in der Regel nach dem Protokoll von Imamoto hergestellt, bei der Iod und ein kleiner Überschuss Sm unter trockenen und sauerstofffreien Bedingungen zu THF gegeben wird.<sup>[7]</sup> Im Gegensatz zur Literaturvorschrift wurde die Synthese jedoch bei RT durchgeführt, anstatt unter Rückfluß zu erhitzen. Die Reaktion ist leicht exotherm und die Farbe der Suspension ändert sich von braun über orange und grün, bis nach ca 2-5 h die dunkelblaue  $\text{SmI}_2$ -Lösung vorliegt. Durch Titration gegen eine Iodlösung bekannter Konzentration lässt sich die Konzentration der  $\text{SmI}_2$ -Lösung feststellen.<sup>[9a]</sup> Bei einigen wenigen hergestellten Stammlösung war die Konzentration jedoch deutlich geringer als die üblichen 0.1 M, obwohl die Synthesebedingungen nicht variiert wurden. Dabei lässt sich auch bei Lösungen mit so geringen Konzentrationen wie 0.01 M optisch kaum ein Unterschied feststellen, da die dunkelblaue Farbe bereits bei sehr geringer Konzentration vorherrscht.<sup>[71]</sup> Sobald dieses Problem erkannt wurde, sind nach der Darstellung der Stammlösung stets Titrations zur Überprüfung der Qualität durchgeführt worden. Procter veröffentlichte kürzlich einen aufschlußreichen Artikel, in dem er aufgrund ähnlicher literaturbekannter Probleme bei der Herstellung von  $\text{SmI}_2$  systematisch Parameter wie Wassergehalt, Sauerstoffgehalt, THF-Qualität und Peroxidgehalt variierte, um deren Einfluß auf die Synthese von  $\text{SmI}_2$  zu untersuchen.<sup>[71]</sup> Er stellte fest, dass diese Variablen auch bei überraschend fahrlässigen Bedingungen keinen signifikanten Einfluß auf das Synthesergebnis haben und schlußfolgerte, dass die **Qualität des Samariummetalls entscheidend** ist. In der vorliegenden Doktorarbeit

wurde bei Sm-Chargen, bei denen sich eine offenbar geringere Qualität herausstellte, eine neue Stammlösung mit 2 Äq. Sm bezüglich der Iodmenge hergestellt. Es sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, dass in der Arbeit von Procter auch eine Methode zur Aktivierung von inaktivem Samariummetall durch Rühren unter Inertgas ohne Lösungsmittel vorgestellt wurde.<sup>[71]</sup>

### 3.2 Cyclisierung diverser $\gamma$ -Arylketone mit Substituenten am Aromaten

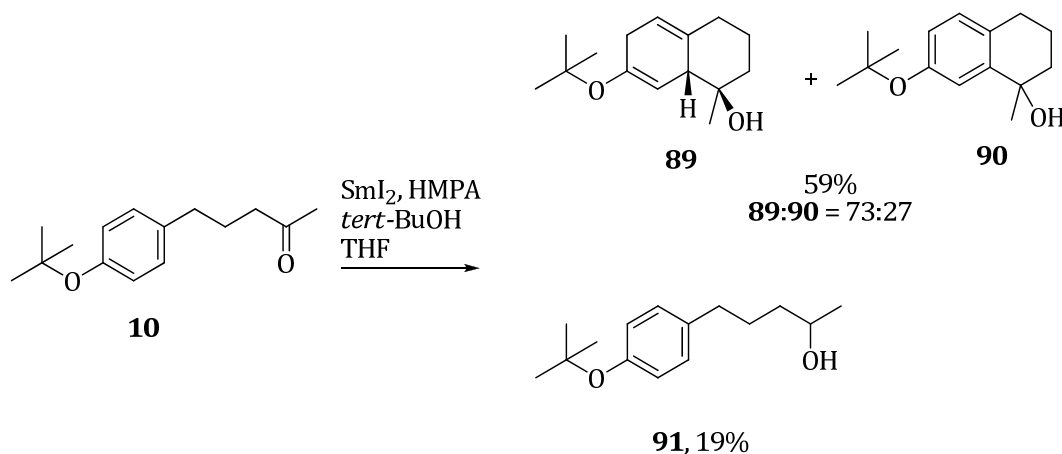
SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen gelingen gewöhnlich nicht oder nur sehr schlecht sobald die Aromaten mit Elektronendonoren substituiert sind (siehe Schema 14 der Einleitung). Unter den getesteten Substraten mit Donorsubstituenten in *para*-Position ließ sich bis vor kurzem noch am besten das *para*-Methoxy-substituierte Arylketon **86** cyclisieren. Die Umsetzungen waren zwar schlecht reproduzierbar und verliefen mit unterschiedlichen Produktverhältnissen und Ausbeuten,<sup>[23a, 28, 30, 42, 72]</sup> jedoch lagen die Cyclisierungsausbeuten meistens um 35% (Schema 61).<sup>[42]</sup>



**Schema 61:** Cyclisierung des *para*-Methoxy-substituierten Arylketons **86**.<sup>[42]</sup>

Im Gegensatz zur niedrigen Ausbeute bei der Umsetzung des Methoxy-substituierten Substrats **86** verlief die Cyclisierung des *tert*-Butoxyanalogons **10** mit überraschend hohem Umsatz zu den Bicyclen **89** und **90**, welche als untrennbares Gemisch anfielen (Schema 62). Zusätzlich wurde der sekundäre Alkohol **91** isoliert.

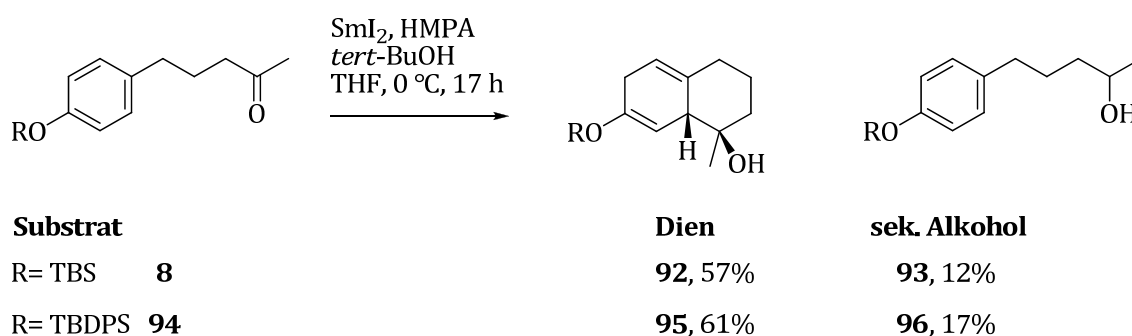




V 65

**Schema 62:** Cyclisierung des *para*-*tert*-Butoxy-substituierten Arylketons **10**.

Die Umsetzung des *para*-Siloxy-substituierten  $\gamma$ -Arylketons **8** mit  $\text{SmI}_2$  ergab den Silylenolether **92** in 57% Ausbeute neben 12% des sekundären Alkohols **93** (Schema 63). Somit ist die Cyclisierungsausbeute vergleichbar mit den Umsetzungen von **10** und von dem sterisch anspruchsvolleren Analogon **94**.<sup>[42]</sup>



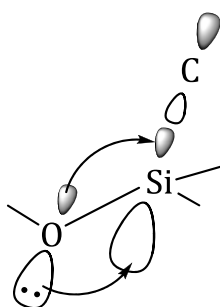
V 66

**Schema 63:** Cyclisierung der OTBS- und OTBDPS<sup>[42]</sup>-substituierten Arylketone **10** und **94**.

Da die elektronischen Eigenschaften der *tert*-Butoxygruppe in etwa denen der Methoxygruppe entsprechen sollten, ist die relativ hohe Ausbeute der Bicyclen in Schema 62 überraschend. Möglicherweise müssen sterische Effekte verantwortlich gemacht werden, da die Umsetzung von **10** mit vergleichbaren Cyclisierungsausbeuten verläuft wie die Cyclisierungen der Siloxy-substituierten Substrate **8** und **94**. Allerdings wurde die Cyclisierung von **10** nicht wiederholt, daher kann keine Aussage über die Reproduzierbarkeit gemacht werden.

Zudem könnte als Erklärung für die relativ gute Cyclisierungsausbeute bei der Umsetzung von **8** und **94** eine reduzierte Elektronendichte am Sauerstoffatom der OSiR<sub>3</sub>-Gruppe im Vergleich zur OMe-Gruppe dienen. Diese kommt durch negative

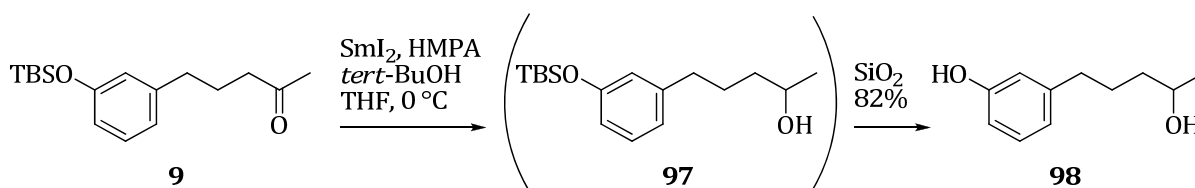
Hyperkonjugation zustande, indem Elektronendichte der freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms in ein antibindendes Si-C-Orbital verschoben wird (Schema 64).<sup>[73]</sup>



**Schema 64:** Negative Hyperkonjugation bei einer OSiR<sub>3</sub>-Gruppe (nach Lit.<sup>[73a, 73b]</sup>).

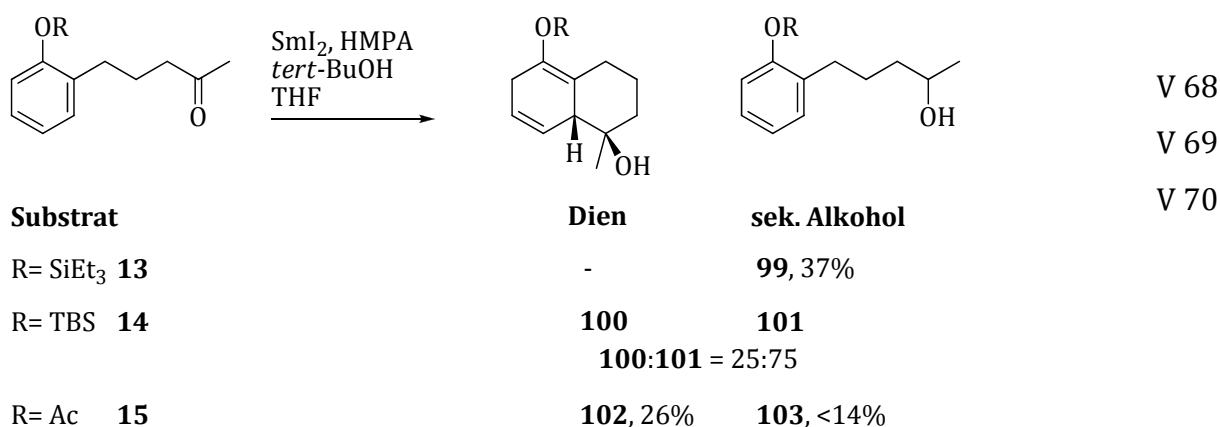
Die Umsetzung des *meta*-Siloxy-substituierten Isomers **9** mit SmI<sub>2</sub> ergab lediglich das Reduktionsprodukt **97** (Schema 65). Während der Säulenchromatographie auf Kieselgel kam es jedoch zur Abspaltung der Silylschutzgruppe, so dass in guter Ausbeute das Phenolderivat **98** isoliert wurde.

V 67



**Schema 65:** Cyclisierung des *meta*-OTBS-substituierten Arylketons **9** und anschließende Hydrolyse.

Auch die *ortho*-Siloxy-substituierten Arylketone **13** und **14** ergaben nach Cyclisierungsversuchen hauptsächlich die sekundären Alkohole, **13** lieferte den Alkohol **99** sogar ausschließlich (Schema 66). Das OTBS-substituierte Substrat **14** ergab ein 25:75-Gemisch aus dem Dien **100** und dem sekundären Alkohol **101**. Aufgrund von Glasbruch kann bei dieser Reaktion keine Ausbeute angegeben werden. Die Umsetzung des *ortho*-Acetoxy-substituierten Arylketons **15** mit SmI<sub>2</sub> lieferte das 1,4-Dien **102** in niedriger Ausbeute. Zusätzlich wurde der sekundäre Alkohol **103** in einer Mischfraktion isoliert. Während meiner Masterarbeit führte ich bereits eine Cyclisierung an dem *para*-substituierten Isomer von **15** durch, die das entsprechende 1,4-Dien in einer deutlich höheren Ausbeute von 44% lieferte.<sup>[42]</sup>



V 68

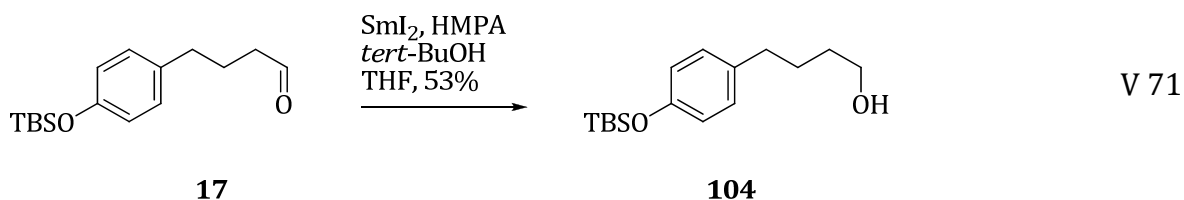
V 69

V 70

**Schema 66:** Cyclisierungsversuche an den *ortho*-substituierten Arylketonen **13**, **14** und **15**.

Das Ergebnis der Umsetzung des *meta*-Siloxy-substituierten Substrats **9** (Schema 65) lässt sich gut mit den bisherigen theoretischen Betrachtungen zum Mechanismus vereinbaren.<sup>[23a, 28]</sup> Da ein Donorsubstituent in *meta*-Position die anionische Zwischenstufe (**E**, Schema 12) besonders stark destabilisieren sollte, kommt es nicht zur Bildung der Cyclisierungsprodukte, sondern hauptsächlich zur Reduktion der Carbonylfunktion. Die Cyclisierungsversuche an den Substraten aus Schema 66 mit Sauerstofffunktion in *ortho*-Position verlaufen deutlich schlechter als bei den entsprechenden *para*-substituierten Isomeren. Andere *ortho*-Donorsubstituenten führen ebenfalls zu geringen Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten.<sup>[23a, 28]</sup> Sterische Effekte könnten eine Cyclisierung erschweren. Es ist jedoch auch denkbar, dass eine Koordination des Samariumketyls an ein Lewis-basisches Zentrum des *ortho*-Substituenten eine effiziente Cyclisierung verhindert, da das Ketyl nicht in die Nähe des Aromaten gelangt.

Die Reaktion von Aldehyd **17** mit SmI<sub>2</sub> führte lediglich zur Reduktion der Carbonylfunktion, so dass der primäre Alkohol **104** in 53% Ausbeute isoliert wurde.

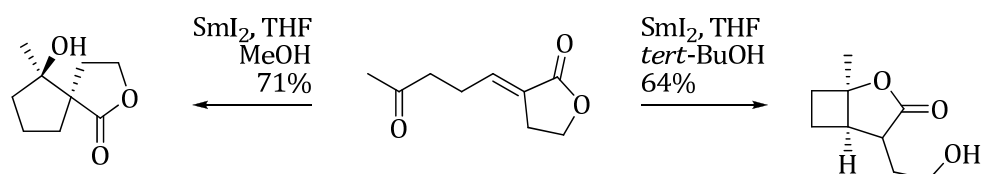


V 71

**Schema 67:** Reduktion von Aldehyd **17** mit SmI<sub>2</sub>.

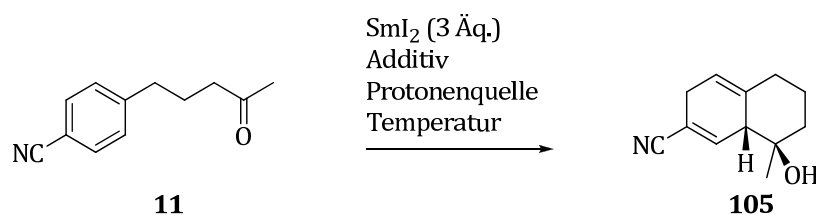
### 3.2.1 Optimierungsversuche

Bisher wurden die  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierungen von (substituierten)  $\gamma$ -Phenylketonen nach einem Standardprotokoll durchgeführt, welches auf Arbeiten von Molander<sup>[74]</sup> beruht und schon seit der Entdeckung dieser reduktiven Ketyl-Arylkupplung durch Dinesh<sup>[23b, 23c]</sup> verwendet wird (siehe auch Lit. [1f, 23a, 24c, 72, 75]). Jedoch ist eine bekannte und vorteilhafte Eigenschaft von  $\text{SmI}_2$ , dass seine chemische Verhaltensweise durch Modifikation von Reaktionsbedingungen, wie etwa die Veränderung der Protonenquellen oder Zugabe von Additiven signifikant verändert werden kann.<sup>[1c]</sup> In Anbetracht der Tatsache, dass die Ausbeuten nach den Cyclisierungsreaktionen häufig nur mäßig sind und die Massenbilanz nur unzureichend erfüllt wird, könnte eine Optimierung der Reaktionsbedingungen für diesen Reaktionstyp Abhilfe schaffen. Beispielsweise ist bekannt, dass die Wahl der Protonenquelle einen deutlichen Einfluß hinsichtlich Regioselektivität und Stereoselektivität haben kann. Procter konnte abhängig vom eingesetzten Alkohol selektiv eines von zwei bicyclischen Produkten darstellen, ohne signifikante Mengen des jeweils Anderen zu generieren.<sup>[76]</sup>



**Schema 68:** Literaturbeispiel zur Reaktionskontrolle durch Änderung der Protonenquelle.<sup>[76]</sup>

Zur Optimierung der  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierung von  $\gamma$ -Arylketonen wurden Variationen am bestehenden Reaktionsprotokoll (Eintrag 1, Tabelle 1)<sup>[28]</sup> durchgeführt. Als Modellsubstrat wurde die Verbindung **11** gewählt, welche durch die Cyanofunktion aktiviert ist (Schema 69). Als veränderbare Parameter wurden die Reaktionstemperatur, die Protonenquelle und der Einsatz von HMPA gewählt.



**Schema 69:** Optimierungsversuche am Modellsubstrat **11**.

Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 0 °C führte zu einem vergleichbaren Ergebnis (Tabelle 1, Eintrag 2). Auch eine verringerte Zugabegeschwindigkeit (Eintrag 3), eine höhere Menge *tert*-BuOH (Eintrag 4) oder der Einsatz von *i*-PrOH oder MeOH als Protonenquelle (Einträge 5-8) bewirkte keine Ausbeutensteigerung im Vergleich zur Reaktion mit 2 Äq. *tert*-BuOH. Es konnte jedoch ein deutlicher Einfluß der Temperatur auf das Reaktionsergebnis festgestellt werden, wenn sie auf unter 0 °C erniedrigt wird. Die Ausbeute konnte um 10-15% erhöht werden, wenn bei -10 °C bis -30 °C gerührt wurde (Einträge 9-11), bei -40 °C jedoch verläuft die Reaktion nicht oder nur sehr langsam ab (Eintrag 12).

**Tabelle 1:** Variation der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von Modellsubstrat **11**.

Eintrag	Additiv (Äq.)	Protonenquelle (Äq.)	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>a)</sup>	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	RT	55
2	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	0 °C	52
3 <sup>b)</sup>	HMPA (24)	<i>tert</i> -BuOH (2)	0 °C	57
4	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (4)	0 °C	51
5	HMPA (18)	<i>i</i> -PrOH (2)	0 °C	45
6	HMPA (18)	<i>i</i> -PrOH (4)	0 °C	58
7	kein	MeOH (3)	0 °C	kein Umsatz
8	HMPA (18)	MeOH (3)	0 °C	50
9	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	-10 °C	70
10	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	-20 °C	67
11	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	-30 °C	66
12 <sup>c)</sup>	HMPA (18)	<i>tert</i> -BuOH (2)	-40 °C -> RT	65

a) Ergebnis aus Lit.<sup>[28]</sup>; b) Zugabe der Substratlsg. in 3 h; c) keine Umsetzung bei -40°C nach 5 h, daraufhin langsame Erwärmung bis auf RT.

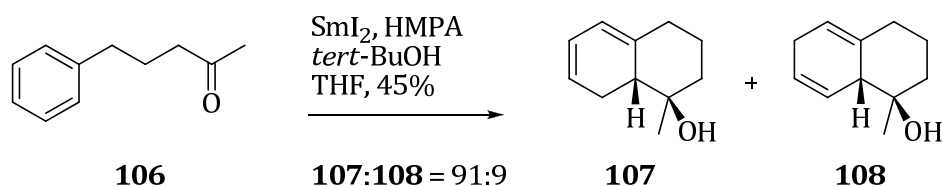
V 72

Somit konnten leicht optimierte Bedingungen gefunden werden, die bei einigen Cyclisierungsversuchen Anwendung fanden. Da eine Reaktionsführung bei -10 °C bis -30

°C über einen längeren Zeitraum hinweg jedoch experimentell aufwendiger ist, blieb die Optimierung zumeist den Ansätzen vorbehalten, in denen aktivierte Substrate in kurzen Reaktionszeiten umgesetzt werden konnten.

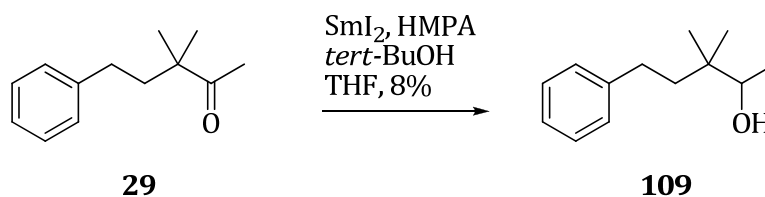
### 3.3 Cyclisierungen von Phenylketonen mit geminalen Dialkylgruppen

Die Umsetzung des Arylketons **106** ergab das konjugierte Dien **107** und das 1,4-Dien **108** als Isomerengemisch in 45% Ausbeute (Isomerenverhältnis typischerweise 91 : 9 zu Gunsten des 1,3-Diens).<sup>[23a]</sup>



**Schema 70:** Cyclisierung des Arylketons **106** als Referenzsystem zur Untersuchung des geminalen Dialkyleffekts.<sup>[23a]</sup>

Eine Cyclisierung des  $\alpha,\alpha$ -dimethylierten Arylketons **29** gelang nicht. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurden nach 17 Stunden Rühren neben 77% reisolierbarem Edukt lediglich 8% (35% brsm) des sekundären Alkohols **109** isoliert (Schema 71).

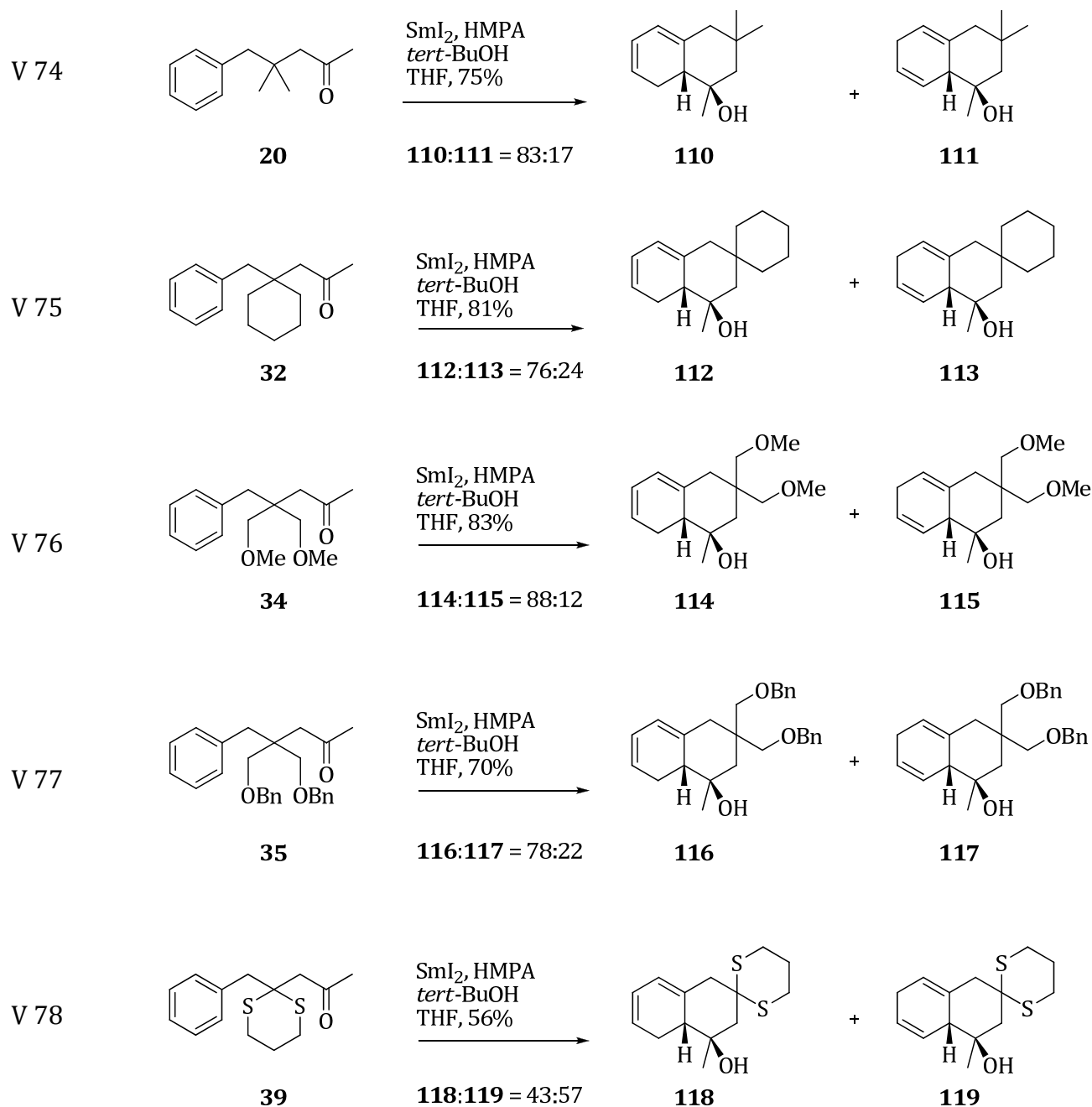


**Schema 71:** Versuch zur Cyclisierung des  $\alpha,\alpha$ -dimethylierten Phenylketons **29**.

Vermutlich erschwert die sterische Hinderung in Nachbarschaft des Reaktionszentrums nach dem ersten Elektronentransfer die Annäherung des Ketylradikals an den Aromaten. Als Folge könnte die Rückreaktion, also ein Elektronentransfer vom Ketyl auf das  $\text{Sm}^{\text{III}}$ -Ion unter Rückbildung des Ketons stattfinden, oder das Ketyl wird durch ein weiteres Äquivalent  $\text{SmI}_2$  reduziert und anschließend zum Alkohol **109** protoniert. In diesem Zusammenhang ist vermutlich auch die geringe Ausbeute von **109** mit dem

sterischen Anspruch am Ketyl zu erklären, der die Annäherung eines weiteren Äquivalents  $\text{SmI}_2$  erschwert, so dass das Substrat **29** zurückgebildet wird.

Die Umsetzung der  $\beta,\beta$ -dimethylierten Arylketons **20** gelang mit 75% (Schema 72) in einer signifikant besseren Ausbeute zu den entsprechenden Dienen **110** und **111** im Vergleich zum Referenzsystem aus Schema 70. Aus diesem Grund wurde der Einfluß anderer Substituenten in  $\beta$ -Position untersucht. Sämtliche Substrate **32**, **34**, **35** und **39** ergaben die erwarteten Cyclisierungsprodukte in guten Ausbeuten unter den Standardreaktionsbedingungen. Die Cyclisierungsprodukte fielen dabei stets als Isomerengemische an, zumeist in einem 4:1-Verhältnis zu Gunsten der konjugierten Diene. Sterisch anspruchsvolle Systeme, wie das Cyclohexanderivat **32** erlaubten eine glatte Umsetzung in die Spirocyclen **112** und **113**. Auch die sauerstofftragenden Substrate **34** und **35** waren kompatibel mit der Cyclisierungsmethode, wobei der Bismethoxymethylen-substituierte Cyclisierungsvorläufer **34** die höchste Ausbeute ergab. Das 1,3-Dithianderivat **39** konnte in durchschnittlicher Ausbeute in die entsprechenden tricyclischen Systeme **118** und **119** übergeführt werden. Die Produkte fielen in diesem Fall als ~2:3-Gemisch zu Gunsten des 1,4-Diens **119** an.

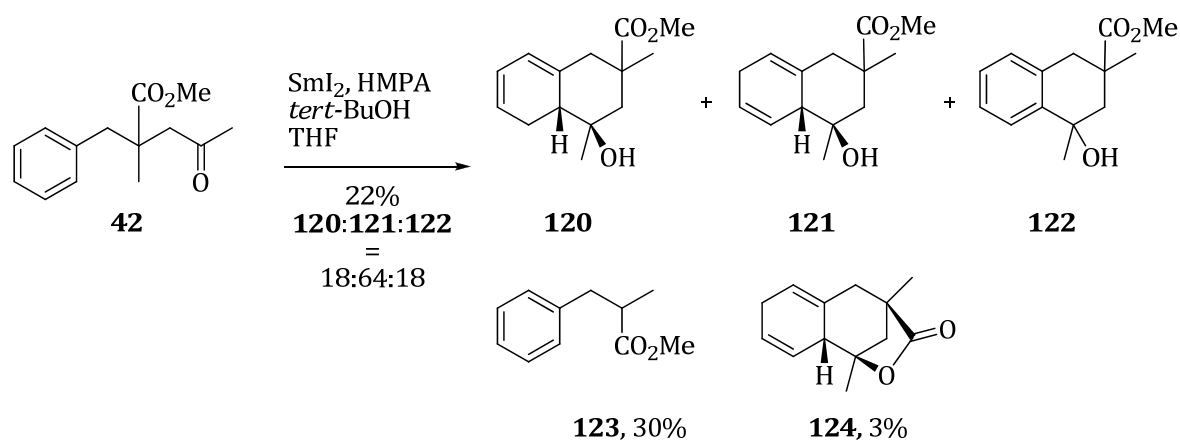


**Schema 72:** Cyclisierung von  $\beta,\beta$ -dialkylierten Arylketonen sowie des 1,3-Dithianderivats **39**.

Die Umsetzung des  $\beta$ -Methoxycarbonyl- $\beta$ -methyl-substituierten Substrats **42** mit  $\text{SmI}_2$  resultierte in einem komplexeren Produktspektrum (Schema 73). So konnten die bicyclischen Cyclisierungsprodukte **120**, **121** und **122** in niedriger Ausbeute als Gemisch isoliert werden. Zusätzlich wurden kleinere Mengen des  $\gamma$ -Lactons **124** erhalten. Hauptprodukt der Reaktion war mit 30% der Ester **123** als Produkt einer reduktiven Fragmentierung nach Eliminierung von Aceton, die auch schon von Berndt

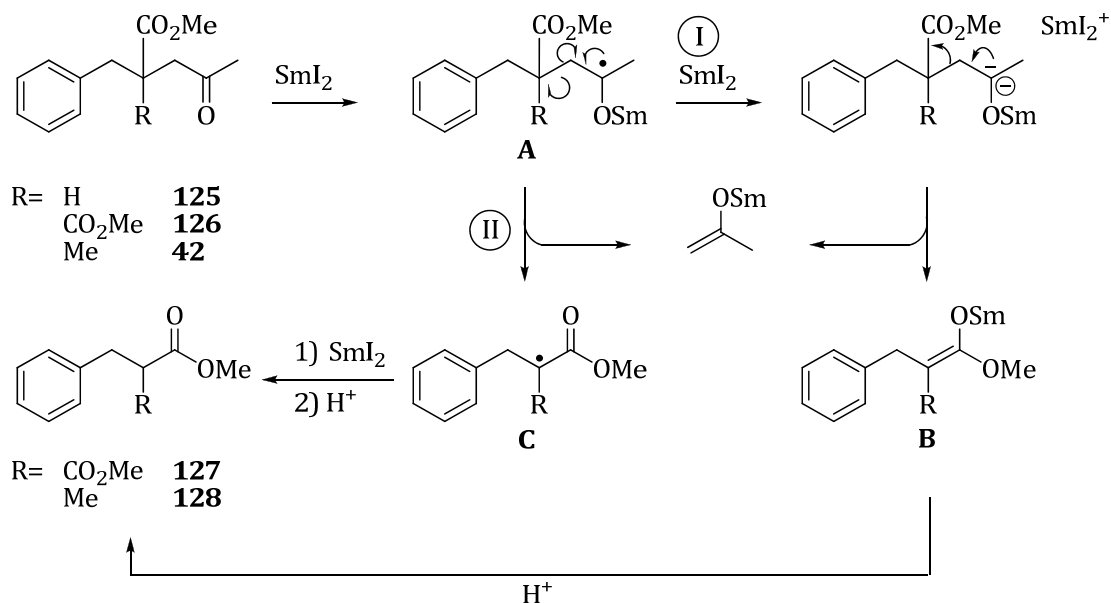


an einem Malonsäurederivat (Schema 20) festgestellt wurde.<sup>[28, 77]</sup> Die relative Konfiguration der Stereozentren in  $\alpha$ -Position zur Estereinheit wurde nicht bestimmt.



**Schema 73:** Cyclisierung des  $\beta$ -Methoxycarbonyl-, $\beta$ -methyl-substituierten Substrats **42**.

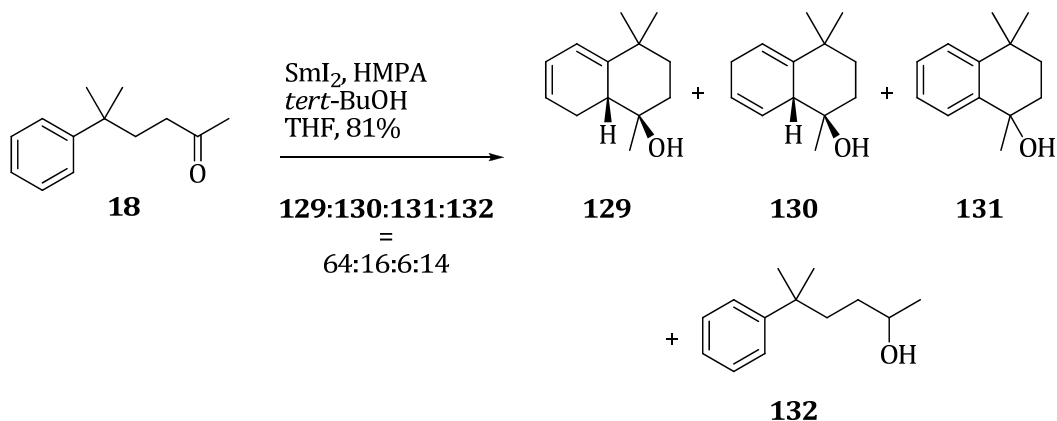
Da keine Fragmentierung bei der Umsetzung von **42** erwartet wurde, war das Ergebnis zunächst überraschend. Die Umsetzung des Malonsäureesterderivats **126** ( $R=CO_2Me$ ) mit  $SmI_2$  führte zur Fragmentierung (Schema 20, Schema 74),<sup>[28, 77]</sup> während das Substrat **125** ( $R=H$ ) in guten Ausbeuten in die erwarteten Cyclisierungsprodukte übergeführt werden konnte (Schema 20).<sup>[23b, 23c]</sup> Es wurde vermutet, dass hierbei der anionische Mechanismus **I** durchlaufen wird, bei dem die negative Ladung durch die Methoxycarbonylgruppen in der Abgangsgruppe **B** resonanzstabilisiert ist. Demzufolge sollte bei dem Substrat **42** mit  $R=Me$  die Qualität der Abgangsgruppe **B** durch den elektronenschiebenden Effekt mehr noch als beim Substrat **125** herabgesetzt sein, so dass eine Fragmentierung ungünstiger ist. Die erhaltenen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass bei der Umsetzung von Substrat **42** der Reaktionsweg **II** durchlaufen wird. Hierbei fragmentiert bereits das Ketyl **A**, wobei das Radikal **C** entsteht. Dieses Radikal wird durch die Methylgruppe bei  $R=Me$  zusätzlich stabilisiert. Nach einer weiteren Reduktion und anschließender Protonierung wird der Ester **128** generiert.



**Schema 74:** Mögliche Mechanismen zur Fragmentierung von Substrat **42**.

Bei geminaler Dimethylierung in  $\gamma$ -Position ergibt die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung mehrere Produkte. Nach Umsetzung des Arylketons **18** wurden die Cyclisierungsprodukte **129** und **130** sowie der rearomatisierte Bicyclus **130** und der sekundäre Alkohol **132** als Produktgemisch (64:16:6:14) in einer Ausbeute von 81% isoliert.

V 80



**Schema 75:** Cyclisierung des  $\gamma,\gamma$ -dimethylierten Arylketons **18**.

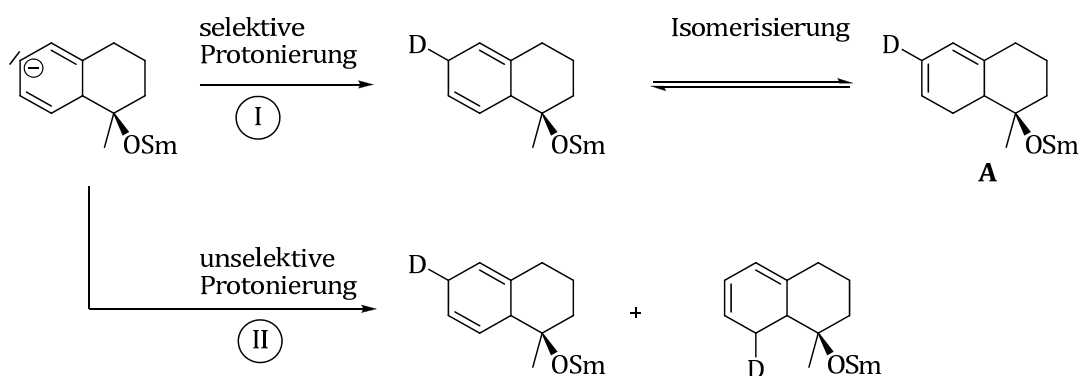
Somit ergibt sich eine Cyclisierungsausbeute von 70%, welche ebenfalls deutlich höher ist im Vergleich zum Referenzsystem (Schema 70).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine geminale Dialkylsubstitution in der Alkylkette die Ausbeute der  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierung signifikant verbessert, vorausgesetzt, die Disubstitution befindet sich nicht in  $\alpha$ -Position. In diesem Fall findet

keine Cyclisierung statt, da vermutlich die sterisch anspruchsvolle Umgebung am Ketyl eine Annäherung an den aromatischen Ring erschwert. Eine Kombination von Methoxycarbonylgruppe und Methylgruppe führt hauptsächlich zur Abspaltung von Aceton. Weiterhin bleibt festzustellen, dass bei keiner der Umsetzungen  $\beta,\beta$ -disubstituierter Arylketone aus Schema 72 der sekundäre Alkohol als einfaches Reduktionsprodukt gebildet wurde. Dies ist vermutlich ebenso auf den geminalen Dialkyleffekt zurückzuführen. Die Cyclisierung wird beschleunigt und man erhält höhere Ausbeuten der Bicyclen und geringere bis keine Ausbeuten des sekundären Alkohols im Vergleich zu Linkersystemen ohne Substituenten. Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden bereits in einer Kurzmitteilung publiziert.<sup>[75]</sup>

### 3.3.1 Deuterierungsexperiment zur Aufklärung der Bildung von Diengemischen

Bei Cyclisierungen von  $\gamma$ -Phenylketonen fällt auf, dass stets ein Isomerengemisch der konjugierten und der 1,4-Diene anfällt, während bei Umsetzungen von  $\gamma$ -Arylketonen mit Substituenten am Aromaten zumeist nur die 1,4-Diene erhalten werden, analog zur Birch-Reduktion. Um Erkenntnisse über den Protonierungsprozess während der Cyclisierungsreaktion zu erhalten, wurde ein Markierungsversuch mit einer Deuteriumquelle durchgeführt (Schema 76).



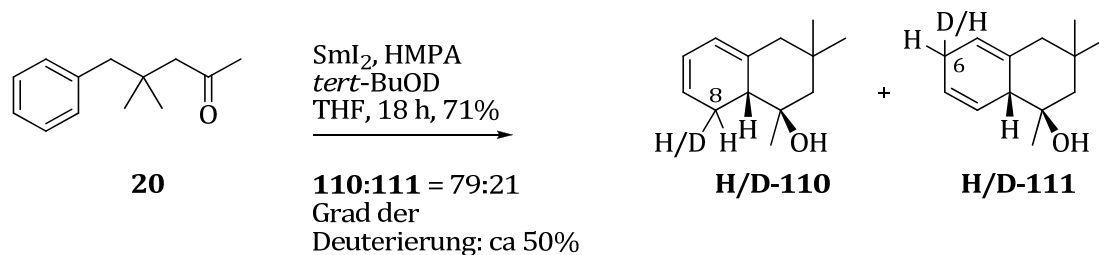
**Schema 76:** Mögliche Protonierungswege zur Darstellung von Diengemischen.

Ein Szenario zur Bildung des konjugierten Diens sieht so aus, das zuerst durch eine selektive Protonierung das 1,4-Dien generiert wird, welches anschließend isomerisiert (Reaktionsweg I). Andererseits könnte die Protonierung von vornherein unselektiv stattfinden, so dass schon in diesem Schritt beide Isomere gebildet werden (Reaktionsweg II). Setzt man eine Deuterierungsquelle zum Abfangen der anionischen Spezies ein, so sollte der eingeschlagene Reaktionsweg identifiziert werden können.

Der kinetische Isotopeneffekt bewirkt, dass C-H-Bindungen acider sind als C-D-Bindungen, entsprechend also Wasserstoffatome schneller ihre Position im Ring ändern als Deuteriumatome.<sup>[78]</sup> Im Falle von Reaktionsweg **I** sollte daher eine Spezies **A** erhalten werden, die ein Deuteriumatom an einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatom trägt. Bei der unselektiven Protonierung (Reaktionsweg **II**) wird keine Spezies mit einem Deuterium an einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatom erwartet.

Das entsprechende Experiment mit *tert*-BuOD als Abfangreagenz ist in Schema 77 aufgeführt. Es wurden die bicyclischen Produkte **110** und **111** in guter Ausbeute als 4:1 Gemisch erhalten. Der Deuterierungsgrad betrug jeweils 50% für die angegebenen Positionen C-8 und C-6 bzw. 25% bezogen auf die jeweilige Methylengruppe. Anzeichen für die Bildung einer Verbindung mit Deuterium an einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatom wurden nicht gefunden (NMR-Analyse).

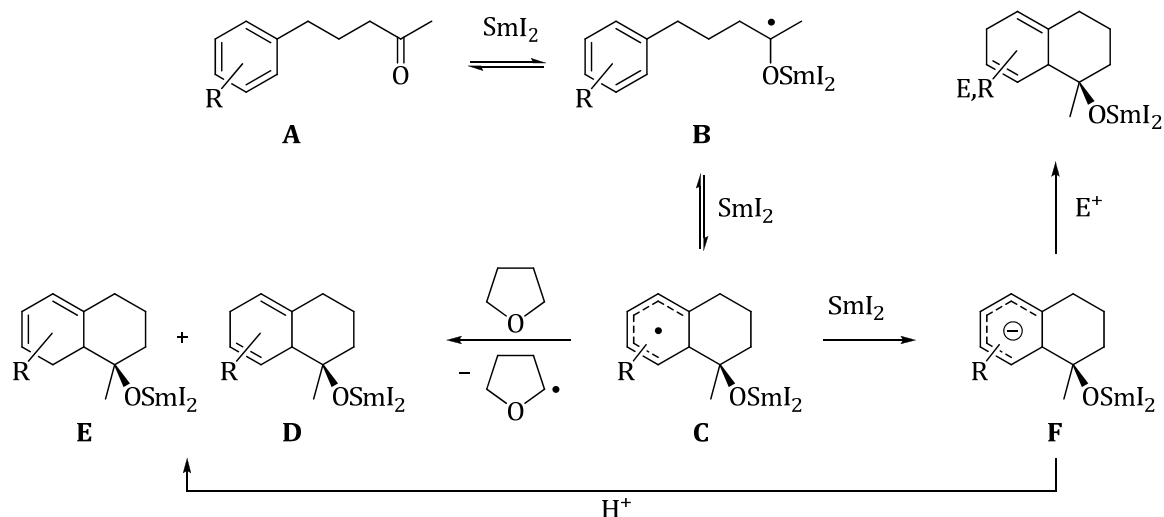
V 81



**Schema 77:** Deuterierungsexperiment zur Aufklärung der Bildung von Diengemischen

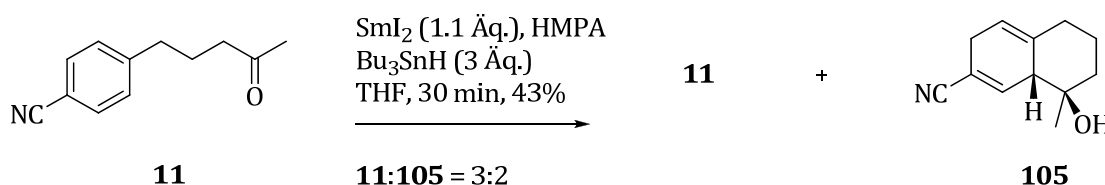
Auch wenn durch den unvollständigen Deuterierungsgrad und der nicht quantitativen Ausbeute kein zwingender Beweis erbracht wurde, so deutet die Abwesenheit einer Verbindung mit Deuterium an einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatom dennoch auf eine unselektive Protonierung hin. Überraschend war der hohe Anteil an protonierten Produkten, da keine Protonenquelle zugefügt wurde. Eine Protonierung erst nach der wässrigen Aufarbeitung ist zwar denkbar, erscheint jedoch unwahrscheinlich angesichts der langen Reaktionszeit von 18 h und der Abwesenheit von Substituenten, welche die bicyclische anionische Vorstufe stabilisieren könnten. Hier muss in Betracht gezogen werden, dass auf der Stufe des bicyclischen Radikals **C** (Schema 78) als konkurrierende Reaktion zur Reduktion von **C** zum Anion **F** ein Wasserstoffatom vom Lösungsmittel THF abstrahiert werden kann. Berndt versuchte in gezielten Abfangreaktionen, die anionische bicyclische Zwischenstufe **F** mit Elektrophilen umzusetzen.<sup>[23a, 28]</sup> Dies gelang gut bei Substraten mit elektronenanziehenden Substituenten (CN, CO<sub>2</sub>Et) in *meta*-Position. Bei Substraten ohne Anionen-stabilisierende Substituenten wurden jedoch die protonierten Bicyclen **D** und **E** erhalten, so dass auch Berndt eine Wasserstoff-

abstraktion vom Lösungsmittel durch die radikalische Zwischenstufe **C** vermutete.<sup>[28]</sup> Entsprechende Wasserstoffabstraktion vom Lösungsmittel THF sind auch in der Literatur für Arylradikale in SmI<sub>2</sub>-vermittelten Kupplungsreaktionen bekannt.<sup>[79]</sup>



**Scheme 78:** Wasserstoffabstraktion und Protonierung als Möglichkeiten zur Bildung der Diene **D** und **E**.

In diesem Zusammenhang wurden von mir Experimente durchgeführt, in denen nur ein Äquivalent SmI<sub>2</sub> verwendet und anstatt einer Protonenquelle Bu<sub>3</sub>SnH als Wasserstoffatomquelle eingesetzt wurde. An dem Substrat **11** konnte mit mäßigem Erfolg eine Cyclisierung bewerkstelligt werden, so dass in Anwesenheit von HMPA und einer größeren Menge Hydridreagenz in 43% Ausbeute ein 3:2 Gemisch aus dem Substrat **11** und dem 1,4-Dien **105** erhalten wurde (Schema 79). Aufgrund der niedrigen Cyclisierungsausbeute kann hier jedoch auch eine Protonierung der anionischen bicyclischen Zwischenstufe (**F** in Schema 78) nach wässriger Aufarbeitung nicht ausgeschlossen werden.



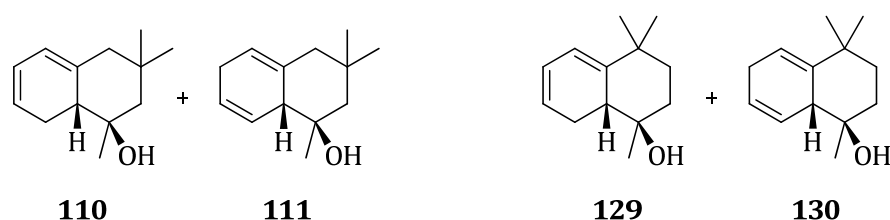
V 82

**Scheme 79:** Cyclisierungsversuche mit äquimolarer Menge SmI<sub>2</sub> in Anwesenheit von Bu<sub>3</sub>SnH.

### 3.3.2 Versuche zur selektiven Isomerisierung von Cyclohexadiengemischen

Die erbrachten Ergebnisse deuten auf eine unselektive Protonierung als Grund für die Bildung der Diengemische hin (Reaktionsweg 2, Schema 76). Um dennoch Hinweise auf

eine Isomerisierung von selektiv protonierten 1,4-Dienen zu erhalten (Reaktionsweg 1, Schema 76), wurden Gemische der Cyclisierungsprodukte **110** und **111** sowie **129** und **130** (Schema 80) verschiedenen Reaktionsbedingungen unterworfen. Die Gemische entstammen Mischfraktionen, welche bei Säulenchromatographien nach Cyclisierungsreaktionen erhalten wurden. Die Ergebnisse dieser qualitativen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Längeres Rühren mit Kieselgel sowie Erhitzen mit einer katalytischen Menge DBU<sup>[80]</sup> führten zu keiner Veränderung der Diengemische (Einträge 1 und 2). Aufgrund der Ähnlichkeit zum Samarium-*tert*-Butylatsalz (*tert*-BuOSmI<sub>2</sub>), welches in den Cyclisierungsreaktionen gebildet wird, wurde in Eintrag 3 *tert*-BuOK als Base gewählt. Der Versuch führte zur vollständigen Umsetzung des konjugierten Diens **110**. Zusätzlich zum unkonjugierten Produkt **111** wurde im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein neues Signal bei 5.56 ppm erhalten (50% Intensität bezogen auf **111**), was auf eine weitere olefinische Verbindung hindeutet. Es folgten Versuche mit substöchiometrischen Mengen an Base bei verschiedenen Temperaturen (Einträge 4, 5) oder mit einem Kronenether als Zusatz (Eintrag 6), jedoch fand in diesen Fällen keine Umsetzung statt. Auch der Einfluß der Basenkonzentration wurde untersucht. Während das Substrat bei einer 1 M Basen- und Kronenetherkonzentration zersetzt wurde (Eintrag 7), konnte bei einer niedrigeren Konzentration von 0.06 M eine Erhöhung des 1,4-Dien-Anteils festgestellt werden (Eintrag 8). Diese Konzentration entspricht in etwa der Alkoholkonzentration in den Cyclisierungsreaktionen. Zudem wurde eine weitere, noch unbekannte olefinische Verbindung gebildet, welche nicht der neuen Verbindung aus Eintrag 3 entspricht. Schließlich wurden in einem Versuch die Reaktionsbedingungen der SmI<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierungen weitestgehend simuliert (Eintrag 9). Jedoch konnte auch hier keine Umsetzung des Substrats festgestellt werden. Somit konnte eine Isomerisierung der 1,4-Diene auch unter Reaktionsbedingungen,



**Schema 80:** Cyclisierungsprodukte, die als Gemische in Isomerisierungsversuchen eingesetzt wurden.

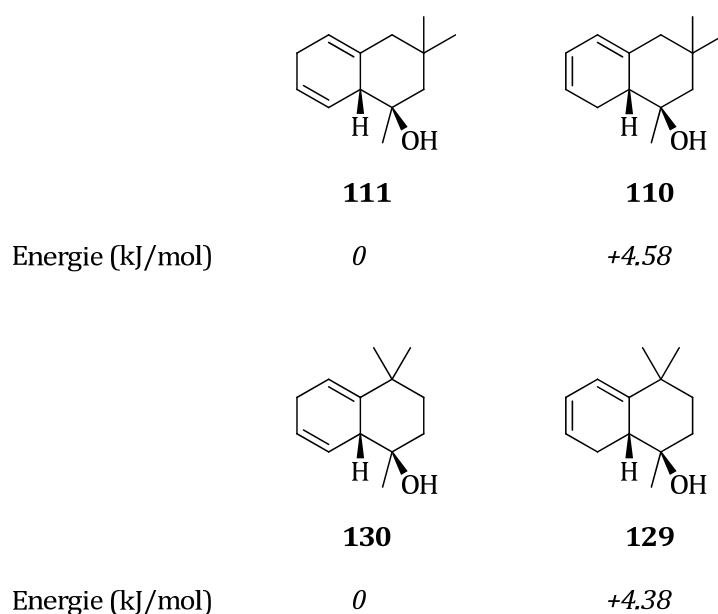
**Tabelle 2:** Isomerisierungsversuche an Gemischen der Bicyclen **110** und **111** sowie **129** und **130**

Eintrag	Substratgemisch	Reaktionsbedingungen	Befund
1	<b>110:111</b> = 9:1	SiO <sub>2</sub> , EtOAc, RT, 17 h	keine Änderung
2	<b>110:111</b> = 1:1	DBU (20 mol%), Tol, 80 °C, 5 h <sup>[80]</sup>	keine Änderung
3	<b>110:111</b> = 2:3	<i>tert</i> -BuOK (1 Äq.), THF, RT, 3 d	<b>110:111</b> = 0:100. zusätzlich neuartiges nicht identifiziertes Dien isoliert.
4	<b>129:130</b> = 1:9	<i>tert</i> -BuOK (20 mol%) THF, RT, 15 h	keine Umsetzung
5	<b>129:130</b> = 1:9	<i>tert</i> -BuOK (24 mol%) THF, Rückfluss, 17 h	keine Umsetzung
6	<b>129:130</b> = 1:9	<i>tert</i> -BuOK (24 mol%) 18-Krone-6 (50 mol%) THF, RT, 17 h	keine Umsetzung
7	<b>129:130</b> = 1:9	<i>tert</i> -BuOK, 18-Krone-6 (je 1 M) THF, RT, 17 h	Zersetzung
8	<b>129:130</b> = 3:7	<i>tert</i> -BuOK, 18-Krone-6 (je 0.06 M), THF, RT, 17 h	<b>129:130</b> = 9:91. zusätzlich neuartiges nicht identifiziertes Dien isoliert.
9	<b>129:130</b> = 3:7	SmI <sub>3</sub> (3 Äq.) <i>tert</i> -BuOH (2 Äq.) <i>tert</i> -BuOK (1 Äq.) HMPA (18 Äq.) THF, RT, 18 h	keine Umsetzung

welche den SmI<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierungen ähneln nicht bewerkstelligt werden. Hinweise zur Stützung der Hypothese einer Isomerisierung nach selektiver Protonierung (Reaktionsweg 1, Schema 76) konnten demnach nicht erbracht werden. Die Ergebnisse aus den Einträgen 3 und 8 sind zunächst überraschend, da aufgrund einer angenommenen höheren Stabilität der konjugierten Diene **110** und **129** eine entsprechende Erhöhung der 1,3-Dien-Anteile erwartet wurde. Stattdessen ist der Anteil

der unkonjugierten Diene gestiegen. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass es sich bei den Isomerisierungsversuchen um qualitative Studien handelt, so dass keine Aussagen über die erhaltenen Ausbeuten getroffen werden können.

Um zu prüfen, welches Isomer der jeweiligen Bicyclen das thermodynamisch stabilere ist, wurden von Paulus *et al.* an den geometrieoptimierten Strukturen DFT-Berechnungen mit dem B3LYP-Hybridverfahren und dem cc-pVTZ-Basissatz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Schema 81 aufgeführt. Demnach sind die 1,4-Diene **111** und **130** um 4.4-4.6 kJ/mol stabiler als die konjugierten Diene, was im Gleichgewicht einem Verhältnis von ungefähr 85:15 zu Gunsten der 1,4-Diene entspricht. Offenbar sind die Ringsysteme der konjugierten Diene gespannter als die der 1,4-Diene, wobei die Konjugation den Energieverlust durch die Ringspannung nicht kompensieren kann. Die berechneten Werte erklären zwar nicht die in den Einträgen 3 und 8 aufgeführten Verhältnisse nach der Isomerisierung, dennoch wird die Lage des Gleichgewichts durch die DFT-Berechnungen bestätigt.



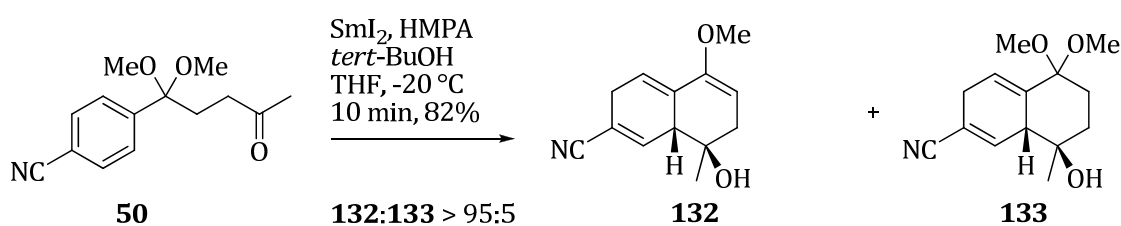
**Schema 81:** Relative Energien isomerer Bicyclen nach DFT-Berechnungen.<sup>[81]</sup>



### 3.4 Cyclisierungen von Substraten mit geminalen Dialkoxygruppen und Substituenten am Aromaten

Da die Cyclisierungen von geminal dialkylsubstituierten  $\gamma$ -Phenylketonen in relativ hohen Ausbeuten gelangen, wurde das Konzept auf komplexere Substrate mit Substituenten am aromatischen Ring übertragen. Dadurch sollte zum einen das Cyclisierungsverhalten modifiziert werden und zum anderen sollten höher funktionalisierte Cyclisierungsprodukte generiert werden, die interessant für Folgereaktionen sein könnten.

Die Umsetzung des ketalisierten Benzonitrilderivats **50** mit  $\text{SmI}_2$  gelang innerhalb weniger Minuten bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (Schema 82). Dem NMR-Rohproduktspektrum zufolge wurde zunächst sauber der Bicyclus **133** gebildet, allerdings kam es sowohl bei einer Säulenchromatographie mit neutralem Aluminiumoxid oder Kieselgel als auch lediglich bei einer Trocknung im Hochvakuum ohne Säulenchromatographie schnell zur Abspaltung von Methanol unter Bildung des Enolethers **132**. Solche  $\beta$ -Eliminierungen von Methanol bei Dimethylacetalen erfordern gewöhnlich höhere Temperaturen und den Einsatz saurer Bedingungen.<sup>[82]</sup> **132** wurde in einer hohen Ausbeute von 82% isoliert, neben Spuren des Ketals **133**. Die Cyclisierungsausbeute nach Umsetzung des Substrats **50** mit Ketalfunktion in der Linkereinheit ist auch in diesem Fall signifikant höher im Vergleich zur Ausbeute des analogen Substrats ohne Ketalfunktion (Tabelle 1, Eintrag 10).

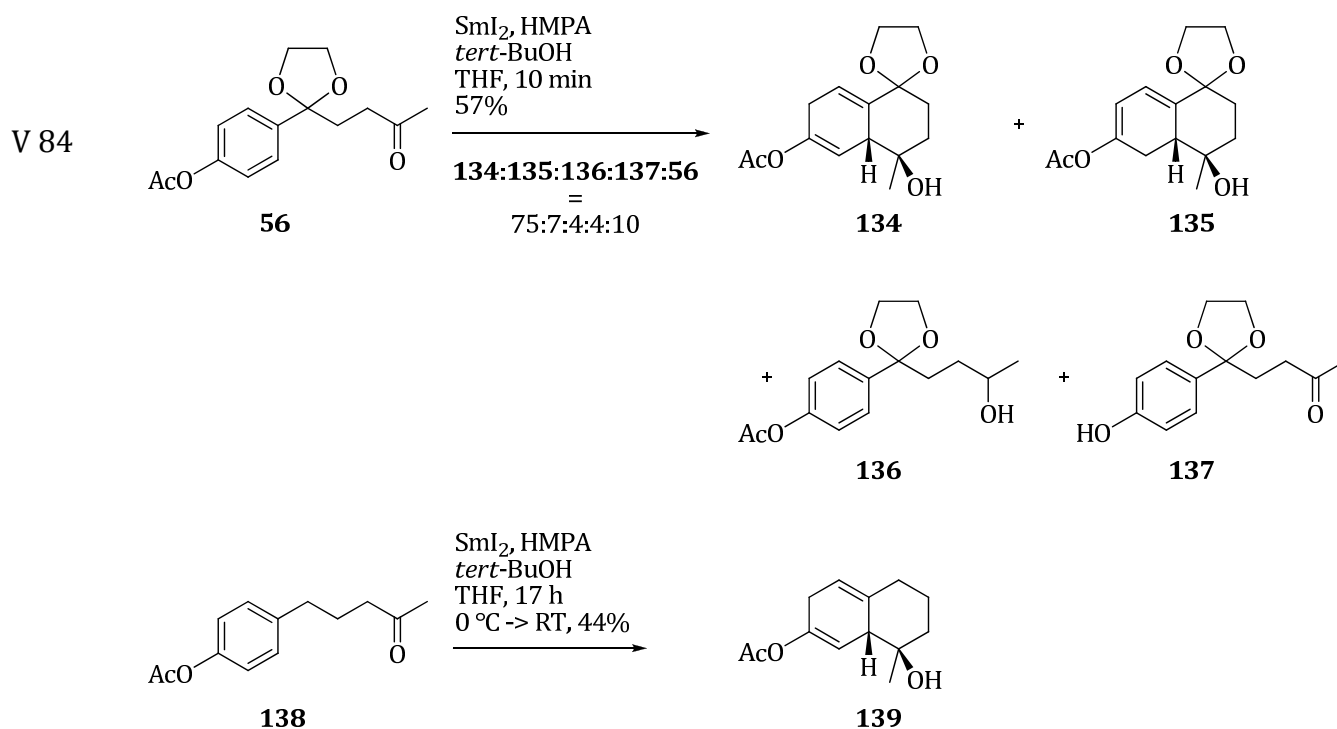


V 83

**Schema 82:** Cyclisierung des Cyano-substituierten Dimethylketals **50**.

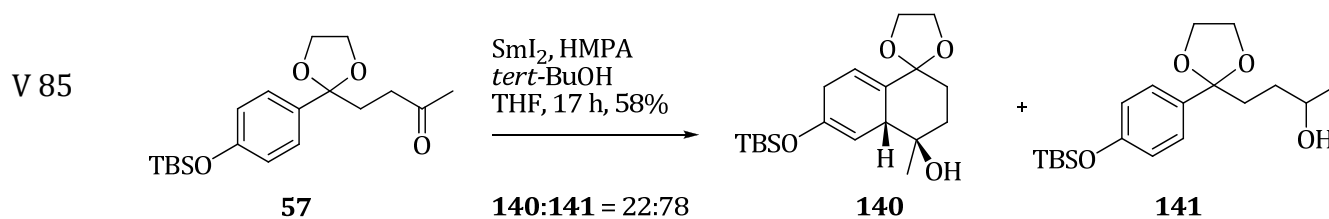
Die Cyclisierung des Acetoxy-substituierten Arylketons **56** erfolgte ebenfalls innerhalb weniger Minuten und ergab mehrere Produkte. So wurden in Mischfraktionen die bicyclischen Diene **134** und **135** zusammen mit kleineren Mengen des einfachen Reduktionsprodukts **136** und des freien Phenolketons **137** sowie reisoliertes Edukt **56** erhalten. Die Cyclisierungsausbeute betrug 47% und entsprach damit dem Ergebnis der Cyclisierung des analogen Substrats **138** ohne Ketalfunktion in der Linkereinheit.<sup>[42]</sup> An

dieser Stelle muss jedoch auf die unterschiedlichen Temperaturen zu Beginn der Umsetzungen hingewiesen werden.



**Schema 83:** Cyclisierung des Acetoxy-substituierten Ketals **56** und des Substrats **138** als Vergleich.<sup>[42]</sup>

Das Siloxy-substituierte Arylketon **57** ergab nach Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  nur eine geringe Cyclisierungsausbeute. Es wurde ein Produktgemisch in 58% Ausbeute erhalten, welches hauptsächlich aus dem einfachen Reduktionsprodukt **141** bestand. Im Vergleich zur Reaktion des Substrates **8** (Schema 63) ohne Ketalfunktion in der Linkereinheit war die Cyclisierungsausbeute hier deutlich geringer. Zwar wurde die Cyclisierung von **8** anfangs bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt, jedoch führten Umsetzungen dieses Substrats bei RT zu vergleichbaren Ergebnissen. Ein Einfluß der Reaktionstemperatur kann in diesem Fall also ausgeschlossen werden.

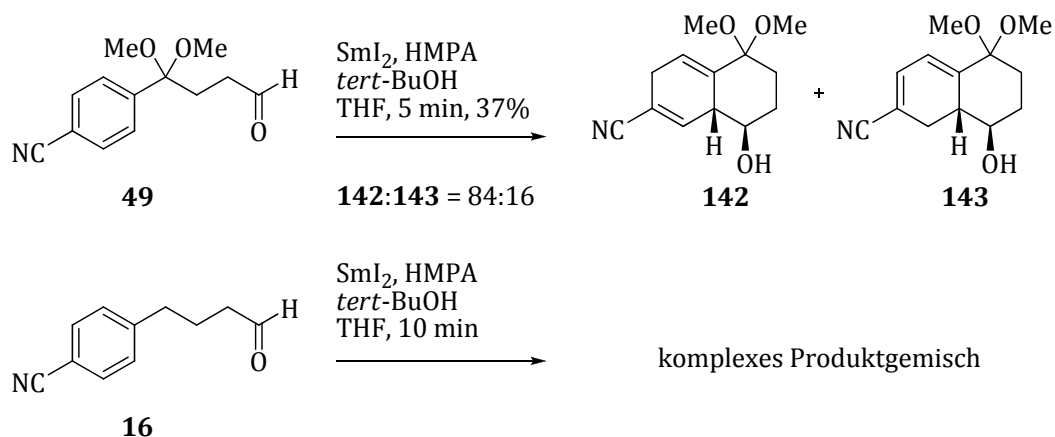


**Schema 84:** Cyclisierung des Siloxy-substituierten Ketals **57**.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass nach Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  lediglich das Cyano-substituierte Dimethylacetal **50** höhere Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten im Vergleich zum Analogon **11** ohne Ketalfunktion lieferte. Die cyclischen Acetale **56** und **57** mit Acetoxy- bzw. Siloxysubstitution ergaben eine vergleichbare bzw. deutlich niedrigere Cyclisierungsausbeute. Möglicherweise hat die Art der Ketalfunktion einen Einfluß auf die Cyclisierung, da es sich im Falle der guten Umsetzung des Nitrils **50** um ein offenes Dimethylketal handelte, während bei den Reaktion von **56** und **57** cyclische Ketale vorlagen. Sternbach stellte in Untersuchungen zum Einfluß geminaler Dialkylsubstitution auf intramolekulare Diels-Alder-Reaktion fest, dass eine acyclische Substitution höhere Reaktionsgeschwindigkeiten ergab und bessere Ausbeuten lieferte als eine cyclische Substitution.<sup>[83]</sup> Allerdings führten in seiner Arbeit auch die Substrate mit cyclischer Acetaleinheit insgesamt zu besseren Ergebnissen als Substrate ohne geminale Dialkylsubstitution. Andere durch die cyclische Disubstitution hervorgerufene Effekte könnten ebenfalls eine Rolle spielen. Durch den Ringschluss sind die konformativen Freiheitsgrade im Dioxolanring im Gegensatz zum acyclischen Dimethylketal eingeschränkt. Dadurch sind die Sauerstoffatome im Dioxolanring exponierter. So wäre eine Koordination des Samariumketyls an ein Sauerstoffatom des Dioxolanrings denkbar, die dazu führen könnte, dass die Ketylfunktion nicht in ausreichender Nähe des aromatischen Rings gelangen kann. Hierbei handelte es sich natürlich lediglich um Spekulationen, die einer Prüfung unterzogen werden müssen. Zum Beispiel könnte ein analoges Substrat in Cyclisierungsversuchen eingesetzt werden, bei dem der 1,3-Dioxolanring durch einen fünfgliedrigen Carbocyclus ersetzt ist. Die Ergebnisse aus einem solchen Versuch könnten Informationen über den Einfluß der Sauerstoffatome im 1,3-Dioxolanring geben.

Aufgrund der hohen Ausbeute bei der Cyclisierung von Nitril **50** wurde eine Umsetzung des Aldehyds **49** mit  $\text{SmI}_2$  versucht (Schema 85). Die Reaktion ergab die bicyclischen sekundären Alkohole **142** und **143** als Isomerengemisch von ungefähr 4:1. Somit konnten die bicyclischen Produkte in immerhin 37% Ausbeute erhalten werden, während ein Cyclisierungsversuch des Nitrils **16** ohne Acetalgruppe zu komplexen Produktgemischen führte. Die relative Konfiguration der Stereozentren wurde nicht überprüft, allerdings wird aufgrund des postulierten Reaktionsmechanismus (Schema 12) dieselbe Stereochemie angenommen, wie sie nach den Cyclisierungen der  $\gamma$ -Arylketone entsteht.

V 86

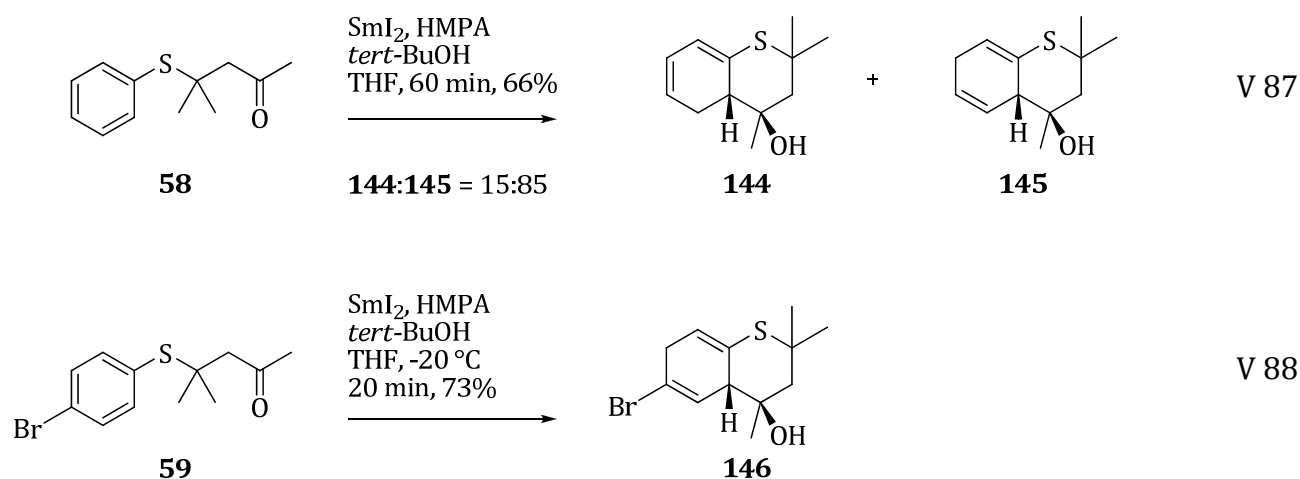


**Schema 85:** Cyclisierung des Cyano-substituierten  $\gamma$ -Arylaldehyds **49**.

### 3.5 Cyclisierungen von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit

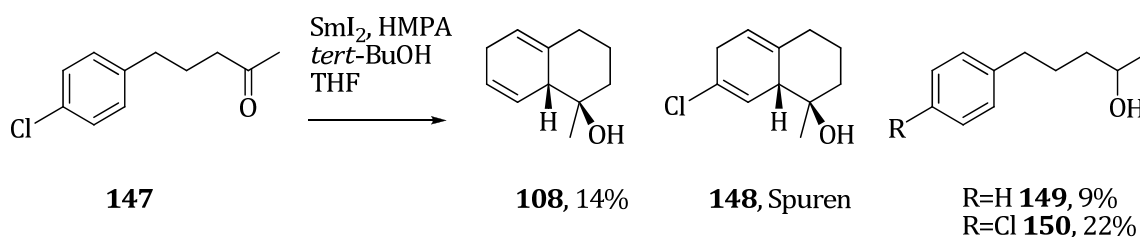
Durch die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung von Substraten mit Heteroatomen in der Linkereinheit sollten sich Heterocyclen darstellen lassen.<sup>[1f, 25b, 31]</sup> Tatsächlich ergaben die Thioether **58** und **59** die entsprechenden Bicyclen in zufriedenstellenden Ausbeuten (Schema 86). Die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung des Thiophenolderivats **58** lieferte erwartungsgemäß ein Isomerengemisch der bicyclischen Diene **144** und **145**, allerdings in einem untypischen Verhältnis mit dem 1,4-Dien **145** als Hauptprodukt.

Hervorzuheben ist die Umsetzung des Brom-substituierten Ketons **59**, welche innerhalb einer kurzen Reaktionszeit abgeschlossen war und das Alkenylbromid **146** als einziges Produkt ergab. Es konnte somit erstmalig eine Verbindung mit einem Alkenylbromid als Strukturelement durch eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung von Arylketonen dargestellt werden.



**Schema 86:** Umsetzung schwefelhaltiger  $\gamma$ -Arylketone.

Berndt konnte erfolgreich ein Alkenylchlorid aus einem *ortho*-chlorierten Phenylketon darstellen, das *para*-chlorierte Isomer **147** ergab allerdings das entsprechende Cyclisierungsprodukt **148** nur in Spuren (Schema 87).

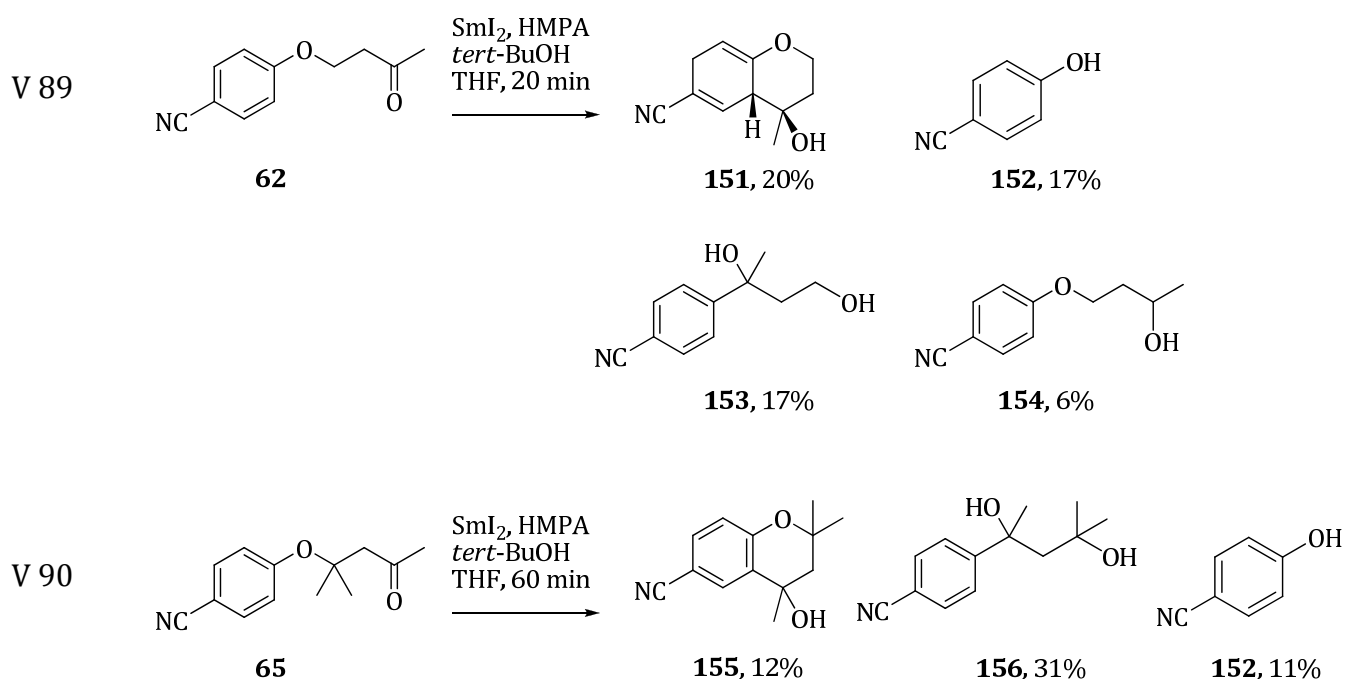


**Schema 87:** Cyclisierung des *para*-Chlor-substituierten Arylketons **147**.<sup>[28]</sup>

Hauptprodukte waren der dechlorierte Bicyclus **108** und die sekundären Alkohole **149** und **150**.<sup>[28]</sup> Ausschlaggebend für die erfolgreiche Darstellung des Bicyclus **146** ist vermutlich der geminale Dialkyleffekt. Dieser beschleunigt die Cyclisierung beträchtlich, so dass die Cyclisierung wesentlich schneller abläuft als die konkurrierende Dehalogenierung.

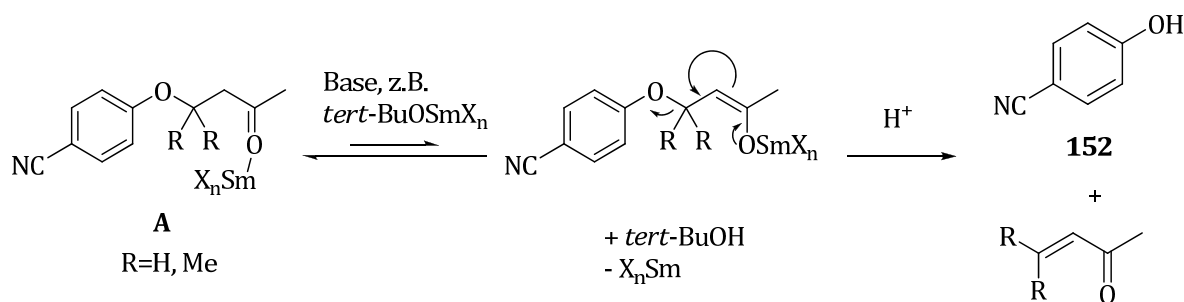
Die Cyclisierungsreaktionen wurden auch auf Substrate mit sauerstoff- und stickstoffhaltigen Linkereinheiten übertragen. Die Umsetzung des Phenolderivats **62** mit  $\text{SmI}_2$  lieferte den erwarteten Bicyclus **151** in 20% Ausbeute (Schema 88). Zudem wurde *para*-Cyanophenol (**152**) in relativ hoher Ausbeute isoliert, neben dem Benzylalkohol **153** und kleineren Mengen des sekundären Alkohols **154**. Der Cyclisierungsversuch des sterisch anspruchsvolleren Arylalkylethers **65** lieferte ebenfalls *para*-Cyanophenol

(**152**) und den Benzylalkohol **156** und zudem den aromatischen Bicyclus **155** in niedriger Ausbeute.



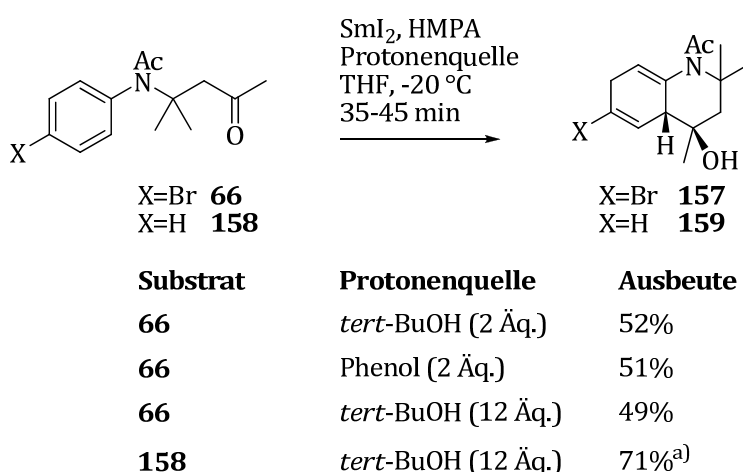
**Schema 88:** Cyclisierungsversuche an den Arylalkylethern **62** und **65**.

*para*-Cyanophenol (**152**) wurde vermutlich durch eine Retro-Oxa-Michael-Addition des aktivierten Substrats **A** unter den basischen Bedingungen unter Bildung eines Phenoxids und eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons gebildet (Schema 89). Groß isolierte nach Cyclisierungsversuchen an Anilinderivaten mit  $\text{SmI}_2$  ähnliche Fragmentierungsprodukte.<sup>[31]</sup> Die Benzylalkohole **153** und **155** sind vermutlich Umlagerungsprodukte, entstanden durch einen Angriff des Ketyls in *ipso*-Position unter Aufhebung des aromatischen Systems und anschließender Eliminierung des Alkoholats unter Wiederherstellung des aromatischen Systems. Groß beobachtete diese Umlagerung bereits bei seinen Arbeiten zur Cyclisierung von Anilinderivaten.<sup>[31]</sup>



**Schema 89:** Möglicher Mechanismus zur Bildung von *para*-Cyanophenol (**152**).

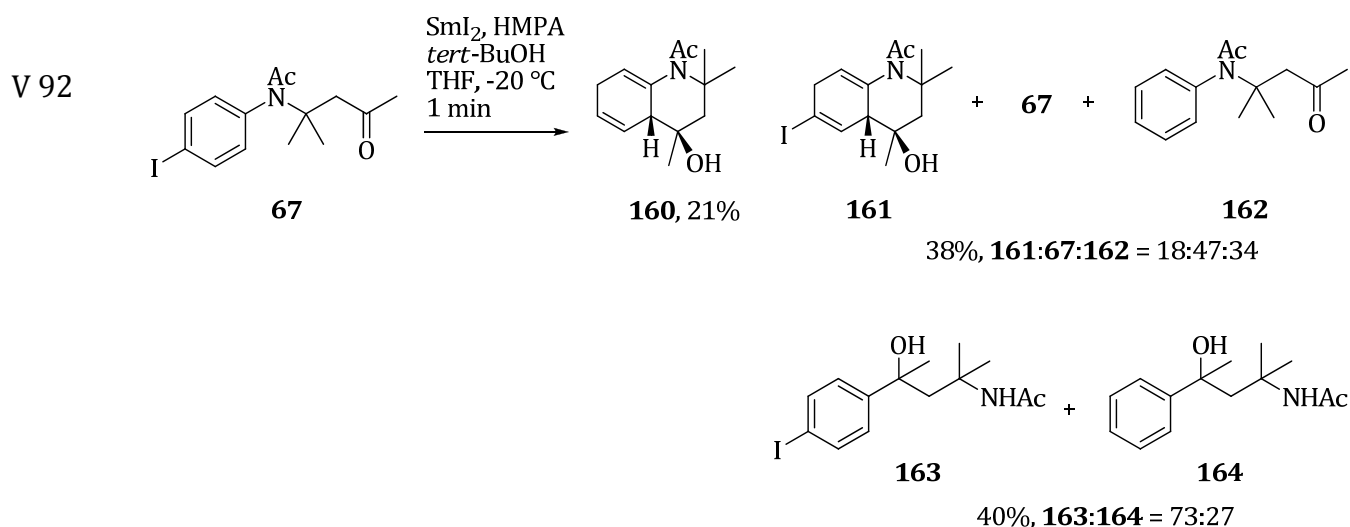
Die Cyclisierung des Brom-substituierten Anilinderivats **66** zum Alkenylbromid **157** gelang in durchschnittlicher Ausbeute. Groß stellte bei Cyclisierungen von verwandten Anilinderivaten eine deutliche Ausbeutensteigerung durch den Einsatz von Phenol anstatt *tert*-BuOH als Protonenquelle fest<sup>[25b, 31]</sup> und Beemelmans konnte durch den Einsatz von 12 Äq. *tert*-BuOH das Substrat **158** in hoher Ausbeute in den Bicyclus **159** überführen.<sup>[84]</sup> Daher wurden diese Reaktionsbedingungen bei der Cyclisierung von **66** getestet, allerdings blieben die Ergebnisse vergleichbar.



V 91

**Schema 90:** Cyclisierungen des Brom-substituierten Anilinderivats **66** sowie von **158** durch Beemelmans.<sup>[84]</sup> a) Reaktion wurde bei RT durchgeführt.<sup>[84]</sup>

Anhand des Anilinderivats **67** sollte geprüft werden, ob auch mit einem Aryliodid eine Cyclisierung möglich ist. Die Umsetzung von **67** mit 2.05 Äq.  $\text{SmI}_2$  war unmittelbar nach Substratzugabe vollständig abgelaufen und führte zu einem komplexeren Produktgemisch (Schema 91). Das gewünschte Alkenyliodid **161** konnte lediglich in geringer Ausbeute als Gemisch mit dem reisolierem Edukt **67** und dem dehalogenierten Edukt **162** erhalten werden. Hauptprodukt war der dehalogenierte Bicyclus **160**, welcher in 21% Ausbeute und rein isoliert wurde. In einer weiteren Mischfraktion wurden die Benzylalkohole **163** und **164** erhalten.



**Schema 91:** Cyclisierung des Iod-substituierten Anilinderivats **67**.

Entsprechende Produkte wurden bei der Cyclisierung von **66** nicht beobachtet. Dehalogenierungen von Iodiden laufen mit  $\text{SmI}_2$  aufgrund der schwächeren Kohlenstoff-Halogenbindung schneller ab als die Reduktion von Bromiden.<sup>[6, 85]</sup> Dadurch tritt diese unerwünschte Nebenreaktion verstärkt mit der Cyclisierung in Konkurrenz und es werden bei der Umsetzung von **67** große Mengen an dehalogenierten Produkten isoliert. Zusätzlich werden erhebliche Mengen von nicht umgesetzten Substrat **67** reisoliert, da ein großer Anteil des zur Verfügung stehenden  $\text{SmI}_2$  für die Dehalogenierung verbraucht wird.

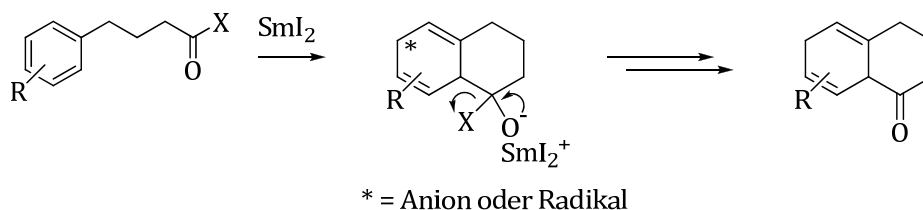
### 3.6 Cyclisierungsversuche an Carbonsäurederivaten

Soweit die Aryleinheit der  $\gamma$ -Arylketone aus einem (substituierten) Phenylrest besteht, ist deren  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung mehr oder weniger auf sterisch wenig gehinderte Ketone beschränkt. Die Umsetzung von entsprechenden  $\gamma$ -Arylaldehyden verläuft nur schlecht<sup>[28]</sup> bis mäßig (vgl. die Umsetzungen in Schema 85). Auch Ethylketone lassen sich schlecht und Isopropylketone gar nicht cyclisieren.<sup>[28]</sup> Während bei den Aldehyden die verringerte Stabilität des Ketyls zu Problemen führen könnte, verhindert bei den Ethyl- und Isopropylketonen vermutlich der größere sterische Anspruch die Cyclisierung.

Um das Spektrum zu erweitern und möglicherweise neuartige Cyclisierungsprodukte zu erhalten, wurde versucht,  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierungen an  $\gamma$ -Arylcarbonsäurederivaten durchzuführen. Das Konzept ist in Schema 92 dargestellt. Hierbei

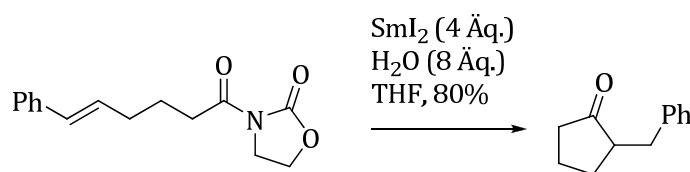


repräsentiert die Gruppe X eine potentielle Abgangsgruppe, welche im Verlauf der Reaktion unter Bildung der Carbonyleinheit eliminiert werden kann, ähnlich dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus an Carbonsäurederivaten. Als Produkt wären Dihydrotetralonderivate denkbar.



**Schema 92:** Konzept zur Cyclisierung von  $\gamma$ -Arylcarbonsäurederivaten.

Inspiriert wurde das Konzept durch die Arbeiten von Skrydstrup, der erfolgreich *exotrig*-Cyclisierungen an olefinischen *N*-Acyloxazolidinonen durchführte (Schema 93).<sup>[86]</sup> Somit konnte gezeigt werden, dass die Generierung eines Ketyls aus dem *N*-Acyloxazolidinon möglich ist und dieses Ketyl an  $\pi$ -Systeme angreifen kann.



**Schema 93:** Cyclisierung eines olefinischen *N*-Acyloxazolidinons nach Skrydstrup.<sup>[86]</sup>

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse meiner Cyclisierungsversuche aufgeführt. Die meisten Versuche führten zu komplexen Produktgemischen, welche nicht charakterisiert werden konnten. In diesen Fällen wurde anhand des NMR-Spektrums des Rohprodukts entschieden, ob eine Säulenchromatographie durchgeführt wird. Die Reaktionsbedingungen analog der oben genannten Arbeit von Skrydstrup<sup>[86]</sup> sind in Eintrag 1 aufgeführt. Anstelle von Cyclisierungsprodukten wurden jedoch lediglich die Carbonsäure als Hydrolyseprodukt sowie ein Amid als Produkt einer Decarboxylierung und einer Reduktion isoliert. Unter den Standardbedingungen der Cyclisierung von Arylketonen konnten Spuren von Cyclisierungsprodukten festgestellt werden (Eintrag 2). Jedoch handelte es sich nicht um ein Tetralonderivat, wie in Schema 92 aufgeführt, sondern um die reduzierten sekundären Alkohole als Gemisch der 1,3- und 1,4-Diene, was den Verbrauch von 4 Äq.  $\text{SmI}_2$  vermuten lässt.

**Tabelle 3:** Cyclisierungsversuche mit Carbonsäurederivaten.

Eintrag	X	R'	Bedingungen		Produkte
			Reagenzien	Temp.	
V 93		H	SmI <sub>2</sub> (4) H <sub>2</sub> O (8)	RT	 ~30% + ~25%
V 94		H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (18) <i>tert</i> -BuOH (2)	RT	Spuren
V 95		H	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (10) <i>tert</i> -BuOH (4)	RT	 9% + Edukt 58%
4		H	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (10)	RT	 ~9%
5		H	SmI <sub>2</sub> (5) HMPA (22) <i>tert</i> -BuOH (4)	RT	 Spuren + Edukt 11%
6		<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (10) <i>tert</i> -BuOH (4)	RT	 Spuren
7		H	SmI <sub>2</sub> (2)	-78 °C	kompl. Gemisch
8		H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (18) <i>tert</i> -BuOH (2)	-78 °C	kompl. Gemisch
V 96		H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (15)	-78 °C	 20% 21%
10		H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (18) <i>tert</i> -BuOH (2)	-78 °C	entspricht Eintrag 5
11	OMe	H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (13)	-78 °C -> RT	kein Umsatz
12	OMe	H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (18) <i>tert</i> -BuOH (2)	-78 °C -> RT	kein Umsatz
13	Cl	H	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (15)	-78 °C -> RT	

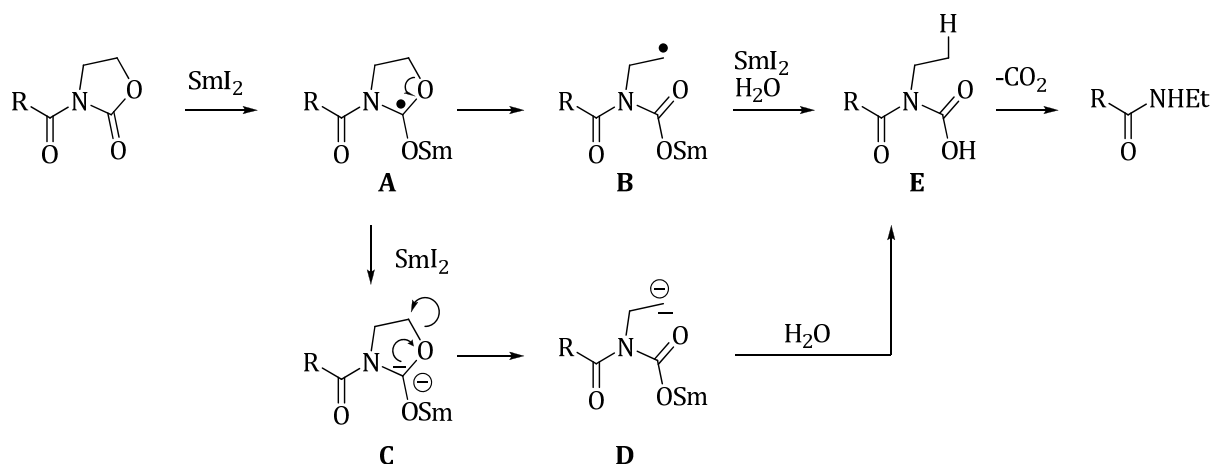
Eintrag	X	R'	Bedingungen		Produkte	
			Reagenzien	Temp.		
14	Cl	H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (15) <i>tert</i> -BuOH (2)	-78 °C -> RT		
15	Cl	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (15)	RT		
16	Cl	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (5) HMPA (30)	RT		
17	Cl	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (5) HMPA (30)	RT		
18	Cl	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (4) HMPA (28)	RT	 	
V 97	19	Cl	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.2)	RT	 
20	Cl	<i>m</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.2)	RT		
21	Cl	<i>m</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (15)	RT	NMR-Spektrum vom Rohprodukt zeigt keine olefinischen Signale	
V 98	22	CN	H	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (13)	-78 °C -> RT	
23	CN	H	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (13)	0 °C -> RT		
24	CN	H	SmI <sub>2</sub> (3) HMPA (18) <i>tert</i> -BuOH (2)	RT	 	

	Eintrag	X	R'	Bedingungen		Produkte
				Reagenzien	Temp.	
V 99	25	CN	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (15)	RT	
V 100	26	F	<i>p</i> -CN	SmI <sub>2</sub> (2.5) HMPA (15)	RT	

Im Folgenden wurden Optimierungsversuche zur Cyclisierung des *N*-Acyloxazolidinons durchgeführt. Doch sowohl eine erhöhte Menge (Eintrag 3) als auch die Abwesenheit einer Protonenquelle (Eintrag 4) oder der Einsatz von 5 Äq. SmI<sub>2</sub> (Eintrag 5) lieferten die Cyclisierungsprodukte nur in sehr niedrigen Ausbeuten. Die Einführung einer Cyanofunktion am Aromaten als aktivierendes Element lieferte ebenfalls keine bessere Ausbeute (Eintrag 6). Skrydstrup setzte in einer anderen Arbeit Thioester für SmI<sub>2</sub>-induzierte intermolekulare C-C-Bindungsknüpfungen ein.<sup>[87]</sup> Unter den entsprechenden Bedingungen wurde jedoch nur ein komplexes Produktgemisch isoliert (Eintrag 7), ebenso unter den Standard-Cyclisierungsbedingungen (Eintrag 8). Auch sterisch weniger anspruchsvolle Thioester lieferten nicht die gewünschten Cyclisierungsprodukte, sondern lediglich Aldehyde und Alkohole (Einträge 9, 10). Mit der Umsetzung eines Methylesters (Einträge 11, 12) sollte ein nucleophileres Radikal generiert werden, welches möglicherweise besser mit dem LUMO des aromatischen Systems wechselwirken kann. Jedoch kam es hier zu keiner Umsetzung. Die Umsetzung von Säurechloriden ergab hauptsächlich die Carbonsäure als Hydrolyseprodukt (Einträge 13, 14). Unter den in Eintrag 14 aufgeführten Reaktionsbedingungen konnten Spuren eines  $\alpha$ -Ketols beobachtet werden. Umsetzungen dieser Art wurden bereits von Kagan untersucht.<sup>[88]</sup> Durch die Einführung einer Cyanofunktion konnten Spuren eines Cyclisierungsprodukts gewonnen werden (Eintrag 15). Optimierungsversuche zur Umsetzung des Säurechlorids (Einträge 16-19) blieben erfolglos. Hier wurden unter anderem  $\alpha$ -Diketone erhalten. Umsetzungen dieser Art wurden ebenfalls von Kagan untersucht.<sup>[88-89]</sup> Die Alkyljodide in den Einträgen 18 und 19 wurden vermutlich gebildet, indem ein Lewis-Säure katalysierter nukleophiler Angriff eines Iodids an THF das offenkettige Alkoholat generiert, welches dann das Säurechlorid angreift.<sup>[89a, 90]</sup>

Säurechloride mit der Cyanofunktion in *meta*-Position ergaben keine cyclisierten Produkte (Einträge 20, 21). Acylcyanide werden in Abwesenheit einer Protonenquelle in zufriedenstellenden Ausbeuten zu Cyanhydrinen reduziert (Einträge 22, 23). Derartige Reduktionen mit  $\text{SmI}_2$  wurden in der Literatur bisher nicht publiziert. In Anwesenheit einer Protonenquelle wird das Produktgemisch komplexer, es können jedoch in kleinen Mengen die bicyclischen Alkohole in Mischfraktionen isoliert werden (Eintrag 24). Auch ein *para*-Cyano-substituiertes Acylcyanid ergab nur Spuren der Cyclisierungsprodukte (Eintrag 25). Schließlich wurde ein Säurefluorid (Eintrag 26) als Substrat getestet. Auch hier konnten lediglich Spuren der Cyclisierungsprodukte erhalten werden.

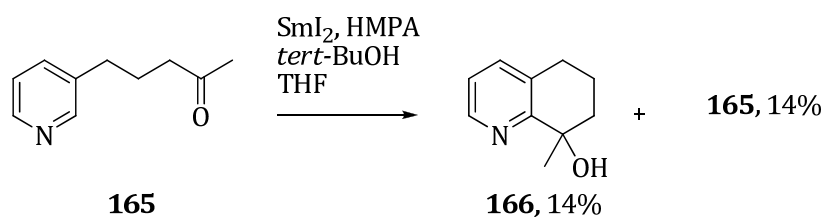
Ein mechanistischer Vorschlag für die Bildung des Amids (Eintrag 1) ist in Schema 94 aufgeführt. Ein-Elektronen-Transfer auf die Oxazolidinoneinheit durch  $\text{SmI}_2$  führt zu einem stabilisierten Ketyl **A**, welches entweder direkt unter C-O-Bindungsbruch zu einem Alkylradikal **B** reagiert, oder zunächst weiter zum Carbanion **C** reduziert wird und anschließend zu einem primären Carbanion **D** umlagert. Nach Reduktion von **B** und anschließender Protonierung (bzw. nach Protonierung von **D**) entsteht die Carbaminsäure **E**, welche nach Decarboxylierung das Ethylamid ergibt



**Schema 94:** Mögliche Bildung des Amids (Eintrag 1, Tabelle 3).

### 3.7 Cyclisierungsversuche an einem Pyridin-*N*-Oxid

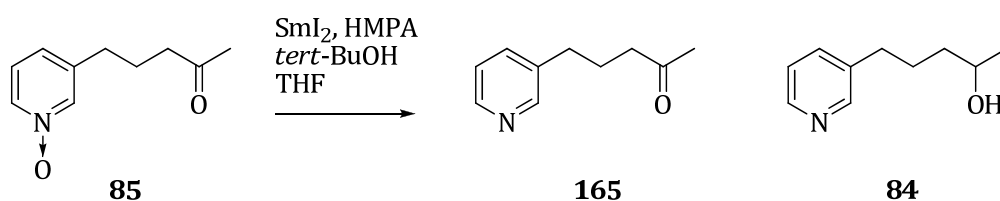
Groß versuchte bereits eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung vom 3-Pyridyl-substituierten Keton **165**. Er erhielt das rearomatisierte Pyridinderivat **166** in niedriger Ausbeute.<sup>[31]</sup>



**Schema 95:** Cyclisierung des Pyridinderivats **165** nach Groß.<sup>[31]</sup>

Ergänzend wurden in dieser Arbeit Versuche zur Cyclisierung des Pyridin-*N*-Oxids **85** unternommen (Schema 96). Durch das Sauerstoffatom wird der Pyridinring elektronenreicher, was sich nachteilig auf die SOMO-LUMO-Wechselwirkung auswirken könnte. Jedoch zeigen Pyridin-*N*-Oxide gegenüber deren Pyridinanaloga unterschiedliche Eigenschaften bezüglich Reaktivität und Regioselektivität und können trotz der erhöhten Elektronendichte durchaus von Nucleophilen angegriffen werden.<sup>[91]</sup> Eine rasche Cyclisierung ist für eine erfolgreich Umsetzung essentiell, da die SmI<sub>2</sub>-induzierte Reduktion von Pyridin-*N*-Oxid und Picolin-*N*-Oxiden unter Rückfluss bzw. bei RT literaturbekannt ist.<sup>[92]</sup>

Die Umsetzung von **85** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Die Auswertungen wurden in allen Fällen anhand des NMR-Spektrums des Rohproduktes durchgeführt. Nach Reaktion unter Standardbedingungen wurde ein Rohprodukt isoliert, bei dem charakteristische NMR-Signale dem 3-Pyridyl-substituierten Keton **165** (2.07 ppm, s, 3H; 2.40 ppm, t,  $J = 7.2$  Hz, 2H)<sup>[93]</sup> und dem sekundären Alkohol **84** (1.18 ppm, d,  $J = 6.2$  Hz) zugeordnet wurden.



Eintrag	Temperatur	Reaktionszeit	Ergebnis
1	RT	< 1 min	<b>165:84 = 3:2</b>
2 <sup>a)</sup>	RT	< 1 min	<b>165, 15%</b>
3 <sup>a)</sup>	-78 °C -> -15 °C	17 h	hauptsächlich <b>165</b>

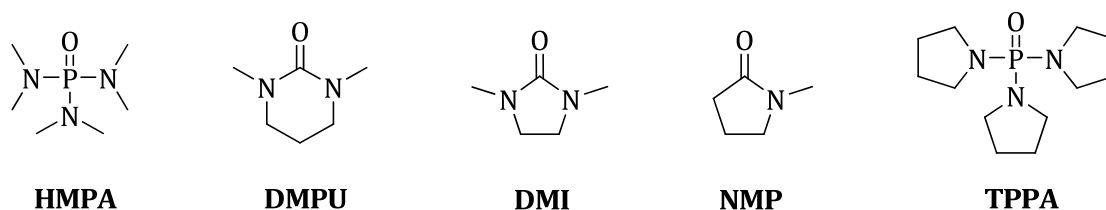
a) Reaktion ohne Einsatz von HMPA.

**Schema 96:** Cyclisierungsversuche mit Pyridin-*N*-Oxid **85**.

Diese Reaktionsbedingungen führten demnach erwartungsgemäß hauptsächlich zur Reduktion der *N*-Oxideinheit. Hinweise auf die Bildung von Cyclisierungsprodukten wie den reduzierten Bicyclus **166** wurden nicht gefunden. Im Folgenden wurde auf den Zusatz von HMPA verzichtet, um das Reduktionspotential von  $\text{SmI}_2$  zu verringern. Jedoch kam es auch in diesen Experimenten sowohl bei RT als auch bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und allmählicher Erwärmung nicht zur Bildung bicyclischer Verbindungen, sondern lediglich zur Deoxygenierung.

### 3.8 Cyclisierungen unter Verwendung von HMPA-Ersatzstoffen

In sämtlichen bisher durchgeführten  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierungen war der Einsatz von HMPA essentiell. Auch bei Reaktionen lithiumorganischer Verbindungen wird häufig auf HMPA als Additiv zurückgegriffen.<sup>[94]</sup> Die Lewis-Base ist ein exzellenter Komplexbildner für das Lithiumkation und steigert so die Reaktivität von Carbanionen.<sup>[13c]</sup> Unglücklicherweise ist HMPA als carcinogene, antispermatogene und mutagene Verbindung bekannt, so dass die Verwendung in vielen Laboratorien stark eingeschränkt oder ganz untersagt ist.<sup>[13d-f, 95]</sup> Die Entwicklung eines geeigneten Ersatzstoffes ist daher seit längerer Zeit Gegenstand aktueller Forschung. Es konnte gezeigt werden, dass die Toxizität durch die Methylgruppen hervorgerufen wird. Sie werden metabolisiert und es entsteht intrazellulär Formaldehyd, der die schädlichen Effekte verursacht.<sup>[96]</sup> Berndt führte in seiner Diplomarbeit sowie in seiner Dissertation bereits Untersuchungen von potentiellen Ersatzstoffen durch, von denen einige in Schema 97 aufgeführt sind.



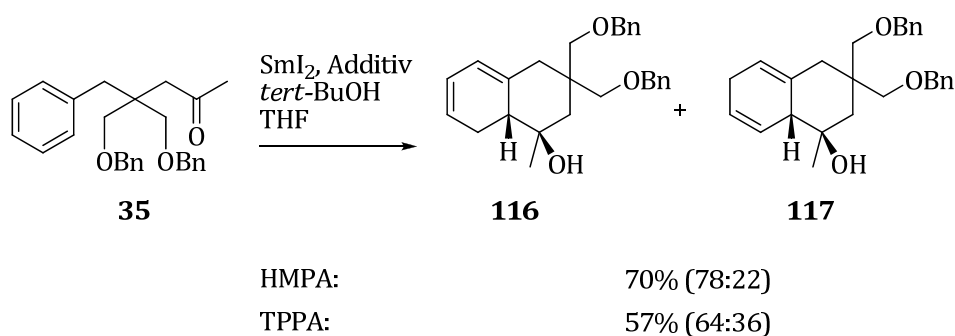
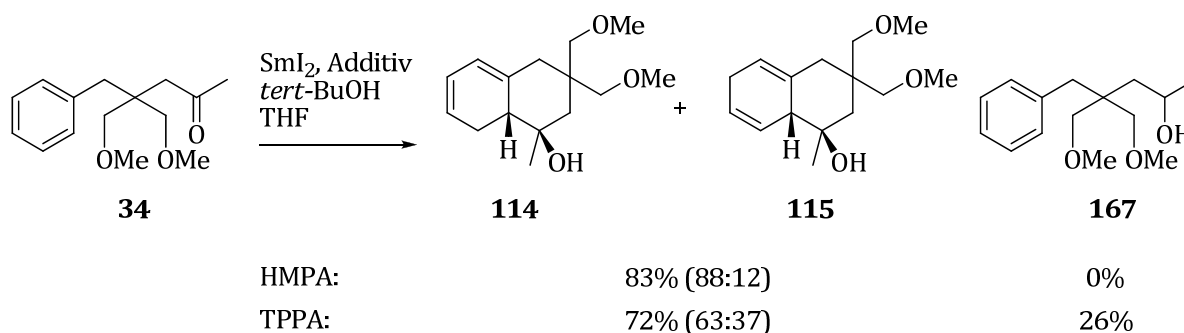
**Schema 97:** HMPA und einige mögliche Ersatzstoffe.

Das Harnstoffderivat DMPU konnte in vielen Beispielen von Reaktionen lithiumorganischer Verbindungen erfolgreich als HMPA-Ersatzstoff eingesetzt werden,<sup>[97]</sup> jedoch kommt es bei der Zugabe von DMPU und auch von DMI zu einer Lösung von  $\text{SmI}_2$  in THF zu einem unlöslichen, wenig reaktiven Niederschlag, so dass

diese Additive nicht weiter untersucht wurden.<sup>[77]</sup> Curran konnte DMPU allerdings erfolgreich in einer SmI<sub>2</sub>-induzierten intramolukalaren Kupplungsreaktion mit Acetonitril als Lösungsmittel einsetzen.<sup>[98]</sup> Eine alternative Möglichkeit das Reduktionspotential von SmI<sub>2</sub> zu erhöhen ist die Zugabe von Lithiumsalzen. Flowers setzte einer Lösung von SmI<sub>2</sub> in THF LiCl oder LiBr zu und erhielt so ein System mit signifikant erhöhtem Reduktionspotential, wodurch die Pinacolkupplung von Ketonen beschleunigt werden konnte.<sup>[99]</sup> In der AG Reißig wurde eine Kombination von LiBr mit DMI in einigen speziellen Cyclisierungsreaktionen erfolgreich eingesetzt, jedoch versagte diese Methode bei vielen anderen Versuchen.<sup>[24b, 25a]</sup> NMP erlaubte die Cyclisierung von einigen  $\gamma$ -Arylketonen, die erreicht Ausbeuten waren allerdings geringer als bei Umsetzungen mit HMPA als Additiv.<sup>[28, 77]</sup> Schließlich setzte Berndt in mehreren Versuchen Tripyrrolidinphosphorsäuretriamid (TPPA) als HMPA Ersatzstoff ein und stellte fest, dass die erhaltenen Ausbeuten stets mit den Ergebnissen von Cyclisierungen mit HMPA vergleichbar waren und teilweise weniger Nebenprodukte gebildet wurden.<sup>[13a, 28]</sup> Später untersuchte McDonald den Einfluß von TPPA als Additiv in SmI<sub>2</sub>-induzierten Reaktionen. Nach spektroskopischen und cyclovoltammetrischen Messungen vermutete er, dass der Komplex aus SmI<sub>2</sub> und 4 Äq. TPPA strukturelle Ähnlichkeiten zum Komplex [Sm(HMPA)<sub>4</sub>(THF)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>2I<sup>-</sup> aufweisen sollte. Zudem stellte er höhere Reaktionsgeschwindigkeiten in Reduktionen von Halogenalkanen und Ketonen im Vergleich zum SmI<sub>2</sub>-HMPA Komplex fest.<sup>[13b]</sup> Die Ausbeuten blieben dabei vergleichbar.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurden die Substrate **34** und **35** mit SmI<sub>2</sub> in Anwesenheit von TPPA umgesetzt (Schema 98). In beiden Fällen wurden die Cyclisierungsprodukte bei Verwendung von TPPA in etwas niedrigeren Ausbeuten und schlechteren Regioselektivitäten isoliert. Bei der Umsetzung von **34** wurde zudem der sekundäre Alkohol **167** als Nebenprodukt erhalten.





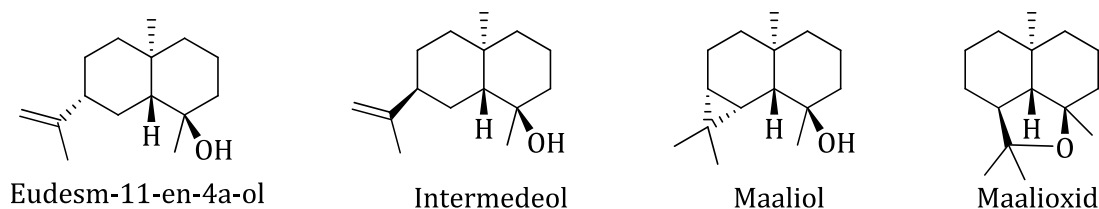
**Schema 98:** Cyclisierungen der Substrate **34** und **35** zum Vergleich der Effizienz von HMPA und TPPA.

Es scheint, als sei TPPA in vielen Umsetzungen ein geeigneter Ersatzstoff für HMPA, jedoch gibt es Ausnahmen. Bei den in Schema 98 gezeigten Beispiele ist HMPA als Additiv gegenüber TPPA überlegen. Die Aufreinigung von Reaktionen mit TPPA ist aufgrund der höheren Lipophilie im Vergleich zu HMPA schwieriger. Während HMPA bereits größtenteils durch mehrmaliges Waschen entfernt werden kann, muß TPPA vor der eigentlichen Säulenchromatographie durch Filtration über eine kurze Kieselsäule vom Rohprodukt entfernt werden. In einem kürzlich erschienenen Artikel führen wir weitere Vergleiche von HMPA und TPPA in SmI<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierungsreaktionen sowie Umsetzungen lithiumorganischer Verbindungen auf.<sup>[13a]</sup>

## 4 Folgereaktionen

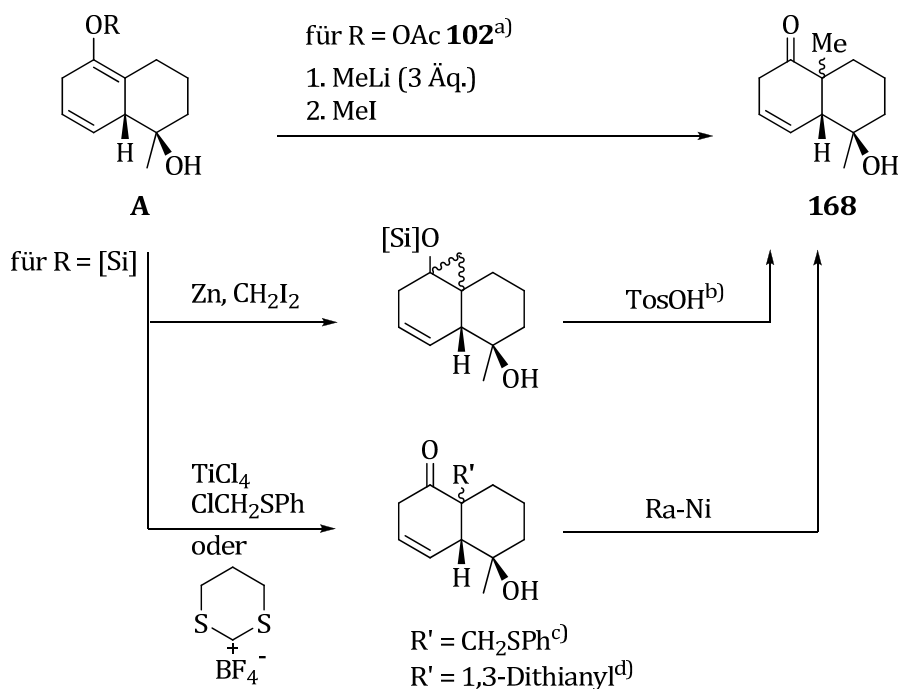
### 4.1 Zur Synthese von naturstoffähnlichen Verbindungen

Verschiedene Naturstoffe aus der Klasse der Sesquiterpene ähneln den Cyclisierungsprodukten aus  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierungen in der Struktur sowie in der relativen Konfiguration des tertiären Alkohols und des benachbarten Brückenkopfwasserstoffatoms. Als Beispiele sollen hier die in Schema 99 aufgeführten Verbindungen Eudesm-11-en-4 $\alpha$ -ol,<sup>[100]</sup> Intermedeol,<sup>[101]</sup> Maaliol<sup>[102]</sup> und Maalioxid<sup>[103]</sup> stehen, die durch Extraktion aus Pflanzen gewonnen werden können und teilweise anticarcinogene Eigenschaften aufweisen.<sup>[101a]</sup>



**Schema 99:** Beispiele für Sesquiterpene mit tertiären Alkoholen als Strukturelement.

Allen diesen Verbindungen ist jedoch die anguläre Methylgruppe gemein, die durchweg *trans* zum Brückenkopfproton steht. Zur Darstellung von Naturstoffen aus der Klasse der Sesquiterpene sollte eine Methode zur stereoselektiven Einführung dieser Methylgruppe entwickelt werden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Möglichkeiten einer Methylierung ausgehend von Enolethern **A** in Betracht gezogen (Schema 100). Demnach sollte ausgehend vom Acetylenolether **102** durch einen Angriff von MeLi das Enolat gebildet werden, welches anschließend mit MeI zum Keton **168** alkyliert wird.<sup>[104]</sup> Silylenolether könnten entweder durch Simmons-Smith-Reaktion und anschließender Cyclopropanringöffnung zum Keton **168** umgesetzt werden<sup>[105]</sup> oder alternativ durch Reaktion mit schwefelhaltigen Elektrophilen unter Bildung der Carbonyleinheit und anschließender reduktiver Spaltung der C-S-Bindungen.<sup>[106]</sup>

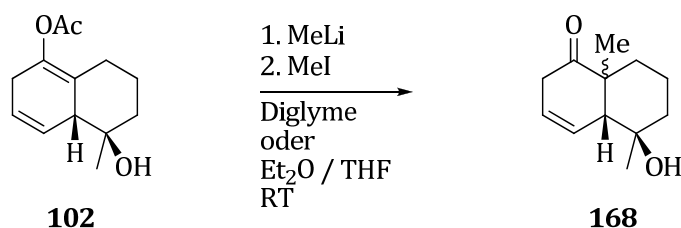


a) bezugnehmend auf Quelle<sup>[104]</sup>; b) bezugnehmend auf Quelle<sup>[105]</sup>; c) bezugnehmend auf Quelle<sup>[106b]</sup>;  
 d) bezugnehmend auf Quelle<sup>[106a]</sup>

**Schema 100:** Mögliche Einführungen einer angulären Methylgruppe.

#### 4.1.1 Versuche zur Einführung einer angulären Methylgruppe

Da die Ausbeuten aus den Cyclisierungen von Arylketonen mit Siloxysubstituenten in *ortho*-Position sehr niedrig waren (Schema 66), wurden die Versuche zur Einführung einer angulären Methylgruppe lediglich am Acetylenolether **102** durchgeführt (Schema 101). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

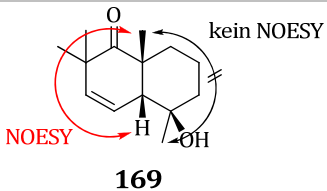


**Schema 101:** Methylierung von Acetylenolether **102**.

Zunächst wurde ein Protokoll von House angewandt,<sup>[104]</sup> jedoch wurde in dem Fall lediglich Edukt reisoliert (Eintrag 1). Da hier ein Lösungsmittelwechsel von Et<sub>2</sub>O auf Diglyme erforderlich war, könnte feuchtes Diglyme eine Zerstörung von MeLi eingeleitet haben. In Eintrag 2 wurde kein Lösungsmittelwechsel durchgeführt und es kam ein Überschuss an Methyllithium und Elektrophil zum Einsatz. Allerdings wurde nicht der gewünschte Bicyclus **168**, sondern das dreifach alkylierte Produkt **169** isoliert. Dieses

wurde vermutlich durch nachfolgende Deprotonierung und Alkylierung an dem Bicyclus **168** dargestellt. NOESY Untersuchungen zeigten eine Wechselwirkung zwischen dem Brückenkopfwasserstoffatom und der angulären Methylgruppe, zudem fehlte eine Wechselwirkung dieser Methylgruppe mit der Methylgruppe am tertiären Alkohol. Somit wurde ein *cis*-Decalinsystem erzeugt und kein *trans*-System, wie es die in Schema 99 aufgeführten Naturstoffe zeigen. In Eintrag 3 wurde die Menge an Methyllithium reduziert, um zu verhindern, dass nach der Alkylierung eine weitere Deprotonierung und anschließend eine Überalkylierung stattfindet. Jedoch wurde auch in diesem Fall das trimethylierte Keton **169** als 30:70 Gemisch mit dem Edukt **102** dargestellt. Demnach scheint die erschöpfende  $\alpha$ -Deprotonierung und Alkylierung des zunächst gebildeten Produkts **168** schneller zu verlaufen als der gewünschte Reaktionsverlauf eines nukleophilen Angriffs von MeLi und anschließender Methylierung des Enolats. Auch der Einsatz von nur einem Äquivalent MeI führte nicht zu einer sauberen, einfachen Methylierung, sondern zu einem Gemisch aus dem Produkt **169** und dem Edukt (Eintrag 4). Hervorzuheben ist die Persistenz der Hydroxylgruppe. In keiner der durchgeführten Reaktionen wurde eine Etherbildung beobachtet.

**Tabelle 4:** Einführung einer Methylgruppe unter verschiedenen Bedingungen

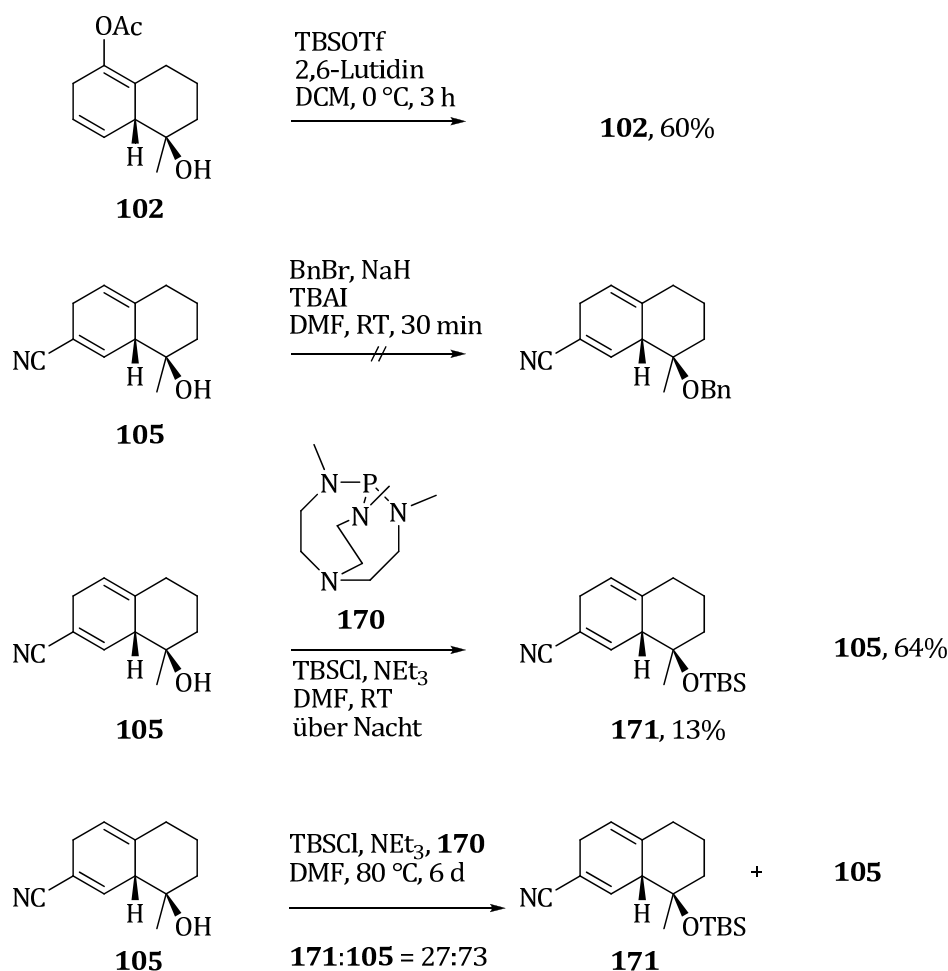
Eintrag	MeLi (Äq.)	MeI (Äq.)	Lösungsmittel	Ergebnis
<b>1<sup>a)</sup></b>	3.3	4	Diglyme	Edukt reisoliert
V 103 <b>2<sup>b)</sup></b>	5	10	Et <sub>2</sub> O / THF	 <b>169</b>
<b>3</b>	1	5	Et <sub>2</sub> O / THF	<b>102:169 = 70:30</b>
<b>4</b>	3.3	1	Et <sub>2</sub> O / THF	<b>102:169 = 20:80</b>

a) Protokoll aus Quelle<sup>[104]</sup>; b) mit Resten Diglyme verunreinigtes Substrat eingesetzt

#### 4.1.2 Versuche zur Einführung einer Hydroxylschutzgruppe

Bei den in Tabelle 4 gezeigten Reaktionen konnte neben reisolierem Edukt ausschließlich ein *cis*-Decalinsystem isoliert werden. Demnach fand die Methylierung von der Vorderseite *cis* zum Brückenkopfproton statt. Eine Möglichkeit zur selektiven Darstellung des *trans*-Isomers könnte die sterische Abschirmung der Vorderseite sein. Zu diesem Zweck wurden Versuche zur Einführung einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe an der Hydroxylfunktion unternommen (Schema 102). Eine häufig verwendete Methode zur Einführung einer TBS-Gruppe besteht in der Verwendung von TBS-Triflat und Lutidin als Base.<sup>[107]</sup> Nach einem Versuch zur Umsetzung von **102** bei 0 °C konnte lediglich 60% des Edukts reisoliert werden. Weitere Anstrengungen zur Einführungen einer Hydroxylschutzgruppe wurden aufgrund der besseren Verfügbarkeit mit dem Nitril **105** durchgeführt. Die Einführung einer Benzylschutzgruppe unter Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI)<sup>[108]</sup> scheiterte jedoch mit diesem Substrat. Es konnten im NMR-Spektrum des Rohprodukts keine olefinischen Signale beobachtet werden, so dass es zu einer unerwünschten Reaktion der olefinischen Zentren gekommen sein muß. Das Rohmaterial wurde nicht weiter aufgereinigt. Durch den Einsatz des Katalysators **170**<sup>[109]</sup> gelang die Einführung einer Silylschutzgruppe an dem Nitril **105**, so dass in niedriger Ausbeute der geschützte Bicyclus **171** erhalten wurde. Eine Erhöhung des Umsatzes wurde versucht, indem die Temperatur auf 80°C erhöht und die Reaktionszeit auf 6 d verlängert wurde. Jedoch war aus dem NMR-Spektrum des Rohprodukts ein maximaler Umsatz von 27% ersichtlich. Auf eine Aufreinigung wurde in diesem Fall verzichtet. Die Entwicklung einer effizienten Methode zur Einführung einer sterisch anspruchsvollen Hydroxylschutzgruppe blieb somit erfolglos. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der Beobachtung bei den Umsetzungen aus Tabelle 4, bei denen keine Etherbildung beobachtet wurde. Die sterische Umgebung des tertiären Alkoholats erschwert offenbar eine Annäherung des Elektrophils.

V 104



**Schema 102:** Versuche zur Einführung einer Hydroxylschutzgruppe.

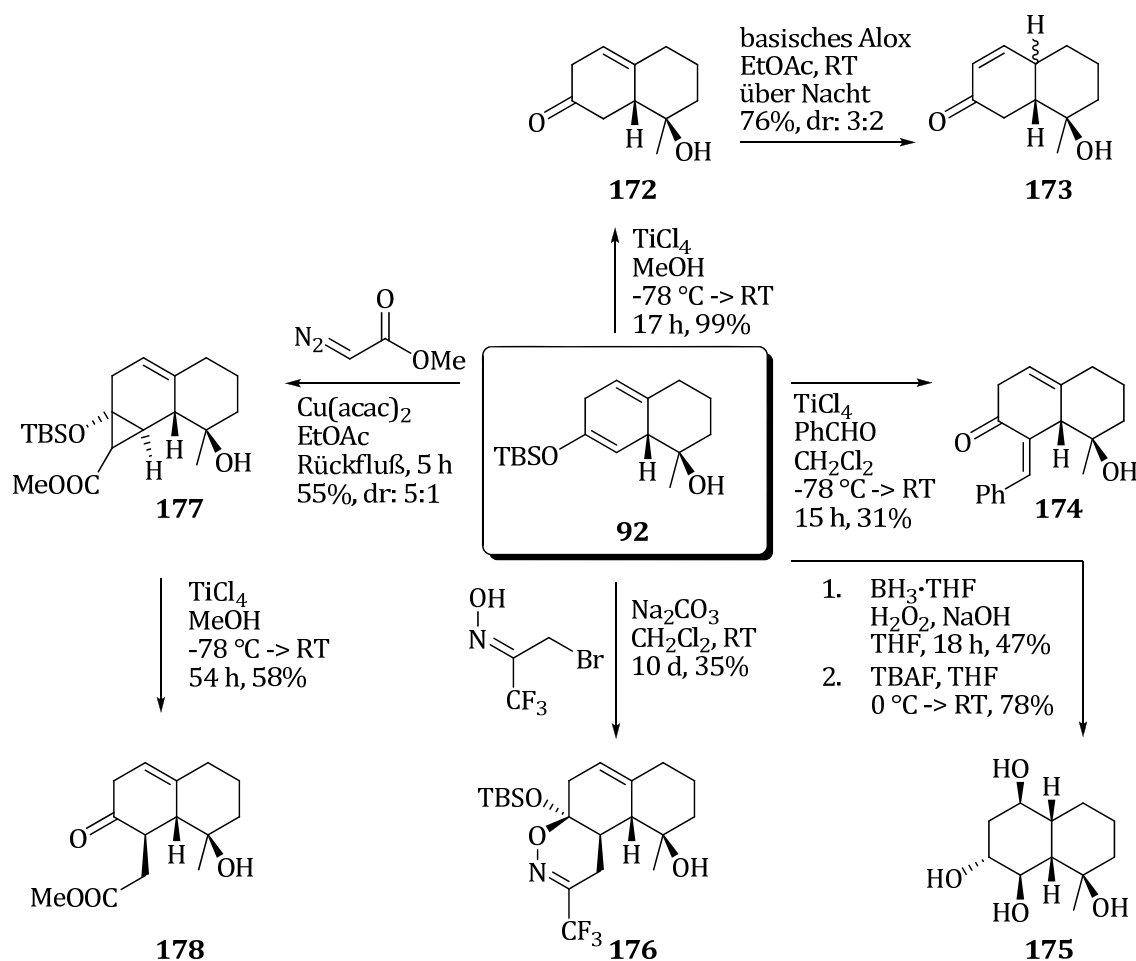
## 4.2 Folgereaktionen eines bicyclischen Silylenolethers

Durch die  $\text{SmI}_2$ -induzierte reduktive Cyclisierung des *para*-Siloxy-substituierten Ketons **8** (Schema 63) wird der Silylenolether **92** gebildet. Als geeignetes Substrat für einige typische Umsetzungen von Silylenolethern wurde der Bicyclus **92** in Folgereaktionen eingesetzt (Schema 103).

**92** konnte durch eine Desilylierung mit  $\text{TiCl}_4$  und MeOH nahezu quantitativ in das Keton **172** übergeführt werden. Überraschenderweise versagten hier gängige Methoden wie etwa der Einsatz von TBAF oder  $\text{NEt}_3/3\text{HF}$ . **172** konnte dann durch Rühren mit basischem Alox bei RT in das konjugierte Enon **173** isomerisiert werden, wobei ein 3:2 Gemisch aus dem *cis*- und *trans*-Decalin entstand, auf deren Zuordnung aber verzichtet wurde. Mit  $\text{TiCl}_4$  erfolgte nach mehrstündigem Rühren bei  $-78\text{ °C}$  keine Umsetzung von **92**. In diesem Fall wurde Benzaldehyd zugegeben, wodurch eine Mukaiyama-Reaktion

zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **174** erfolgte. Durch NOESY-Messungen konnte eine (*Z*)-Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung ermittelt werden.

Nach einer Reaktionssequenz aus Hydroborierung mit anschließender Oxidation und Entfernung der Silylschutzgruppe wurde das Tetraol **175** erhalten. Die Konfiguration wurde spektroskopisch nicht überprüft, es wird allerdings angenommen, dass die Hydroborierung von der sterisch zugänglicheren, konvexen Seite erfolgte. Die Umsetzung von **92** mit einem *in situ* erzeugten Nitrosoalken lieferte in mäßiger Ausbeute das 1,2-Oxazin **176**. Zudem wurde eine Cyclopropanierung des Silylenolethers **92** durchgeführt. Unter optimierten Bedingungen ergab die Umsetzung mit Diazoessigsäuremethylester unter Kupferkatalyse den Tricyclus **177** in 55% Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 zu Gunsten des Isomers mit *trans*-Konfiguration der Methoxycarbonyleinheit und der OTBS-Gruppe. Eine Ringöffnung zum Bicyclus **178** gelang nach Optimierung mit  $\text{TiCl}_4$  in MeOH in einer Ausbeute von 58%.

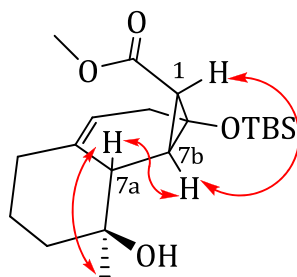


V 105-

V 112

**Schema 103:** Folgereaktionen am Silylenolether **92**.

Die relative Konfiguration des Tricyclus **177** konnte durch NOESY-Messungen ermittelt werden (Schema 104). Da beim Hauptisomer im NOESY-Spektrum eine dipolare Wechselwirkung zwischen 7a-H und 7b-H zu beobachten ist, eine skalare Kopplung jedoch fehlt, wird eine *trans*-Stellung dieser Protonen angenommen. Der aus dem Modell ersichtliche Diederwinkel von ungefähr  $90^\circ$  erklärt diese Beobachtung unter Berücksichtigung der Karplus-Gleichung.<sup>[110]</sup> Demnach erfolgte der Angriff des Carbenoids erwartungsgemäß von der konvexen Seite des Bicyclus und *syn* zur Hydroxylgruppe. Des Weiteren konnte im NOESY-Spektrum eine Wechselwirkung zwischen 7b-H und 1-H festgestellt werden, welche auf eine *cis*-Stellung dieser Protonen schließen lässt. Gestützt wird die Annahme durch eine Kopplungskonstante von 11 Hz, ebenfalls unter Bezugnahme der Karplus-Gleichung.



**Schema 104:** Dipolare Protonenkopplungen des *cis*-Tricyclus **177** (Hauptisomer).

Beim anderen Diastereomer besteht ebenfalls keine skalare Kopplung zwischen 7a-H und 7b-H, allerdings muß erwähnt werden, dass hier auch keine dipolare Wechselwirkung festgestellt werden konnte. Eine  $^3J$ -Kopplung von 6 Hz zwischen 7b-H und 1-H führt zu der Vermutung, dass es sich hierbei um das C1-Epimer handelt, bei dem 7b-H und 1-H *trans* zueinander orientiert sind.<sup>[110]</sup> Die gewöhnlich niedrige *cis/trans*-Selektivität der Cyclopropanierung ist literaturbekannt.<sup>[111]</sup>

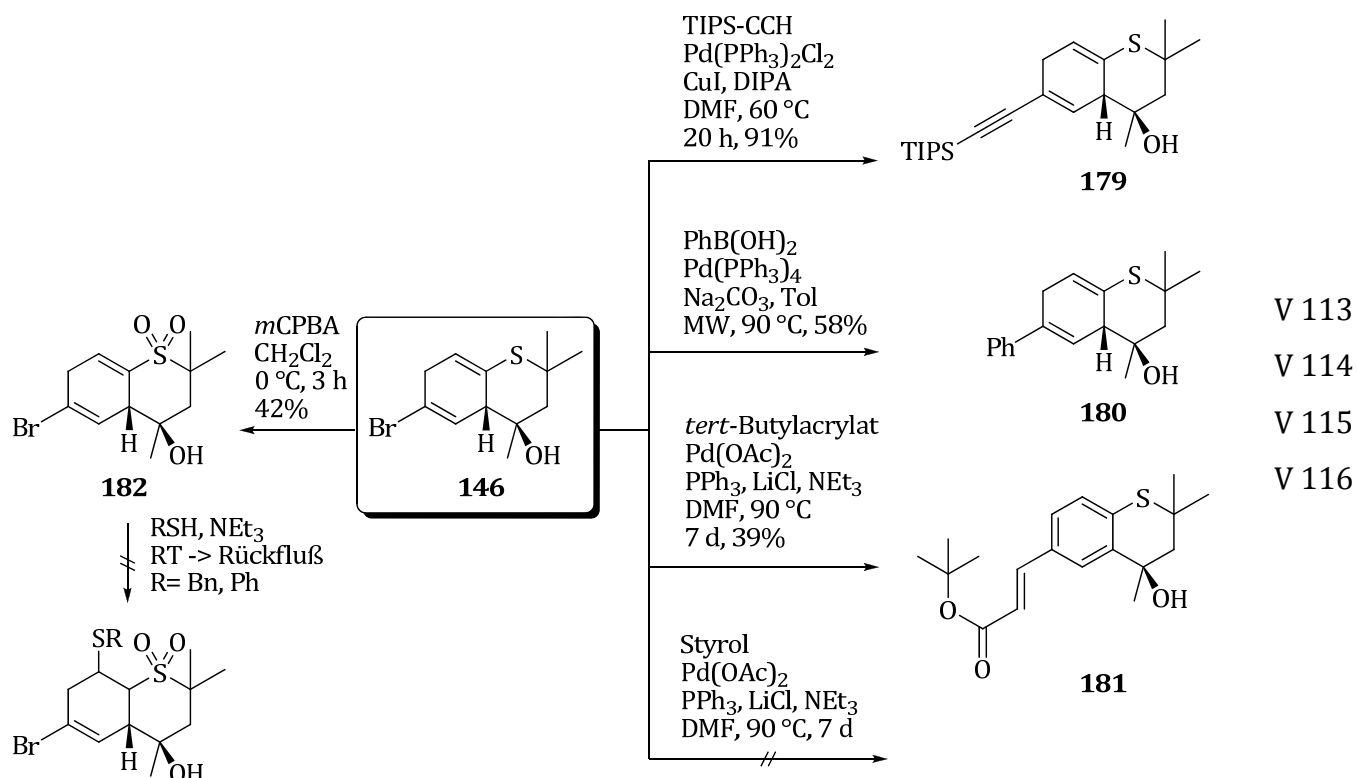
### 4.3 Folgereaktionen eines bicyclischen Vinylthioethers

Es konnte in dieser Arbeit erstmals ein bicyclisches System mit einem Alkenylbromid als Strukturelement durch eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte reduktive Cyclisierung dargestellt werden (Schema 86). Aufgrund der guten Zugänglichkeit und der Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung wurde der Bicyclus **146** in Folgereaktionen umgesetzt. So führte die Sonogashira-Kupplung mit TIPS-Acetylen in sehr guter Ausbeute zum Alkin **179** und eine Suzuki-Kupplung mit Phenylboronsäure lieferte in mäßiger Ausbeute das Produkt



**180.** Die Heck-Reaktion mit Acrylsäure-*tert*-butylester erforderte eine höhere Temperatur und längere Reaktionszeit. Nach 7 d wurde in niedriger Ausbeute das rearomatisierte Produkt **181** isoliert. Eine analoge Umsetzung mit Styrol als Reaktionspartner gelang nicht. Hier fand unter ansonsten gleichen Bedingungen auch keine Rearomatisierung statt.

Der Thioether **146** konnte zudem mit *m*CPBA in das Sulfon **182** übergeführt werden. Es wurden keine Anzeichen für eine Epoxidierung gefunden, allerdings wurde das Produkt nur in mäßiger Ausbeute isoliert. Eine konjugierte Addition von Benzylmercaptan in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß führte zu keiner Umsetzung. Daraufhin wurde durch Zugabe von Thiophenol ein alternatives Nukleophil angeboten, jedoch gelang auch hier die Umsetzung nicht. Offenbar ist das Sulfon **182** durch seine Struktur und sein Substitutionsmuster zu unreaktiv. Posner stellte bei konjugierten Additionen von Benzylmercaptan an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Sulfone fest, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Größe des Alkylsubstituenten am Schwefel deutlich abnimmt.<sup>[112]</sup> Auch eine Substitution in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position führt zu einer drastischen Verlangsamung der Reaktion.<sup>[113]</sup>



**Schema 105:** Folgereaktionen des Alkenylbromids **146**.

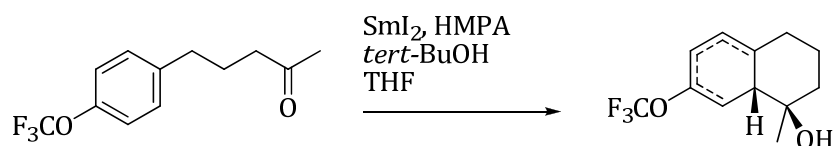
## 5 Diskussion und Ausblick

Abschließend werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammenfassend diskutiert, um die Kernpunkte herauszustellen und Anknüpfungspunkte für zukünftige Studien vorzuschlagen.

Zur Cyclisierung von  $\gamma$ -Arylketonen mit einer Sauerstofffunktion in *para*-Position können Alkoxy-, Siloxy-, oder Acetoxy-substituierte Vorläufer eingesetzt werden. Von diesen Substraten ließen sich am effektivsten die Siloxy-substituierten  $\gamma$ -Arylketone **8** und **94** cyclisieren (Schema 63). Die Cyclisierungsausbeuten lagen bei beiden Substraten bei etwa 60%. **8** wurde wiederholt mit  $\text{SmI}_2$  umgesetzt und lieferte reproduzierbare Ergebnisse.

Bei Substraten mit Donorsubstituenten ist die Cyclisierung erschwert, da durch die erhöhte Elektronendichte die Bildung des Anions **E** (Schema 12) ungünstiger wird. Die zufriedenstellende Ausbeute bei den Cyclisierungen der Siloxy-substituierten Vorläufern **8** und **94** könnte mit einer reduzierten Elektronendichte am Sauerstoffatom durch negative Hyperkonjugation mit einem antibindenden Si-C-Orbital erklärt werden.

Um die Donoreigenschaften des Sauerstoffatoms in der Methoxygruppe abzuschwächen, könnte diese durch eine Trifluormethoxygruppe ersetzt werden (Schema 106). Die veränderten elektronischen Eigenschaften sollten das Cyclisierungsergebnis positiv beeinflussen. Auch die Reproduzierbarkeit dieser Umsetzung sollte untersucht werden. Als denkbare Nebenreaktion könnte allerdings eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte Defluorierung auftreten, wie sie Wefelscheid an Trifluormethyl-substituierten  $\gamma$ -Arylketonen beobachtete.<sup>[30]</sup>

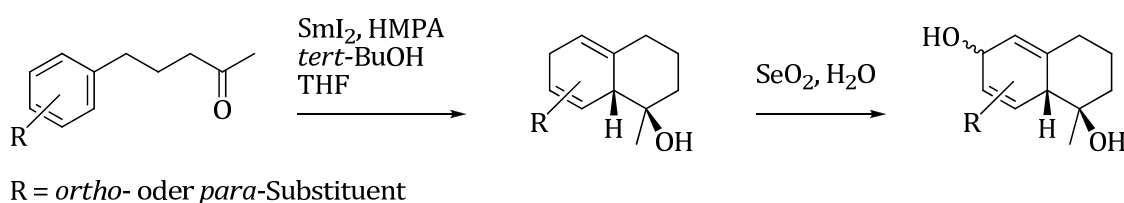


**Schema 106:** Cyclisierung eines Trifluormethoxy-substituierten Vorläufers.

Eine Möglichkeit zur Cyclisierung von  $\gamma$ -Arylketonen mit einer Sauerstofffunktion in *meta*-Position wurde in dieser Arbeit nicht gefunden. Bei dem *meta*-Siloxy-substituierten Substrat **9** wurde lediglich die Carbonylgruppe reduziert (Schema 65). Auch Berndt gelang keine Cyclisierung eines *meta*-Methoxy-substituierten Vorläufers.<sup>[28]</sup>

Da Substituenten in *meta*-Position den größten Einfluss auf die Stabilität der Zwischenstufen **D** und **E** (Schema 12) haben, ist die Bildung des Anions **E** bei einem Methoxysubstituenten besonders ungünstig und eine Cyclisierung findet nicht statt.

Um dennoch bicyclische Produkte mit einem Sauerstoffsubstituenten in entsprechender Position zu erhalten, könnte eine Cyclisierung eines unsubstituierten oder in *ortho*- oder *para*-Position substituierten Vorläufers erfolgen und anschließend eine allylische Oxidation versucht werden (Schema 107).



**Schema 107:** Cyclisierung und allylische Oxidation.

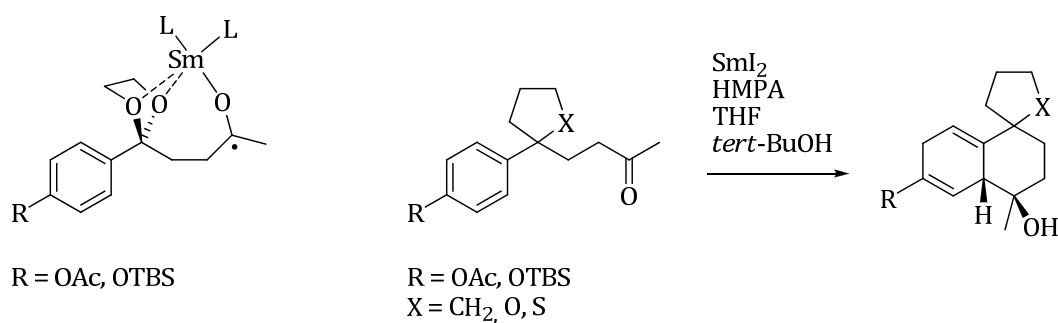
Unter den Substraten mit einer Sauerstofffunktion in *ortho*-Position ließ sich am besten das Acetoxy-substituierte  $\gamma$ -Arylketon **15** cyclisieren, allerdings war die Ausbeute mit 26% gering (Schema 66). Im allgemeinen liefen die Cyclisierungen von Substraten schlechter, wenn Substituenten mit einem Sauerstoffatom in der *ortho*-Position anstatt der *para*-Position gebunden waren. Sterische Gründe können hier eine Rolle spielen. Allerdings könnte auch eine ungünstige Koordination des Samariummetalls an die Sauerstofffunktion die Cyclisierung erschweren. Diese Möglichkeiten getrennt voneinander zu untersuchen, gestaltet sich allerdings schwierig, da eine verbesserte Abschirmung des Sauerstoffatoms zur Unterbindung einer möglichen Koordination automatisch mit einem größeren sterischen Anspruch des Substituenten einhergeht.

In Optimierungsversuchen wurde festgestellt, dass die Reaktionstemperatur einen deutlichen Einfluß auf die Cyclisierung hat (Tabelle 1). Die besten Ergebnisse wurden bei einer Temperatur von  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhalten, entsprechend sollten auch zukünftige Umsetzungen bei dieser Temperatur getestet werden. Die Menge und Wahl der Protonenquelle hatte zumindest bei dem getesteten Substrat nur einen geringeren Einfluß.

Durch die Einführung geminaler Dialkylgruppen in die Linkereinheit von  $\gamma$ -Phenylketonen wurden die Ausbeuten der Hexahydronaphtholderivate deutlich

verbessert. Dies traf zu für  $\beta,\beta$ - und  $\gamma,\gamma$ -dialkylierte Cyclisierungsvorläufer (Schema 72, Schema 75). Bei  $\beta,\beta$ -dialkylierten Substraten wurden zudem keine sekundären Alkohole als einfache Reduktionsprodukte gebildet. Offenbar wird die Cyclisierung durch den geminalen Dialkyleffekt beschleunigt, so dass die konkurrierende Reduktion der Carbonylgruppe wesentlich langsamer verläuft und keine entsprechenden Reduktionsprodukte gebildet werden. Eine geminale Dimethylsubstitution  $\alpha$  zur Carbonylgruppe verhindert die Cyclisierung (Schema 71). Dies ist auf den großen sterischen Anspruch in der Nähe des reaktiven Zentrums zurückzuführen und deckt sich mit Ergebnissen von Berndt bei Cyclisierungsversuchen von sterisch anspruchsvollen  $\gamma$ -Arylketonen.<sup>[28]</sup>

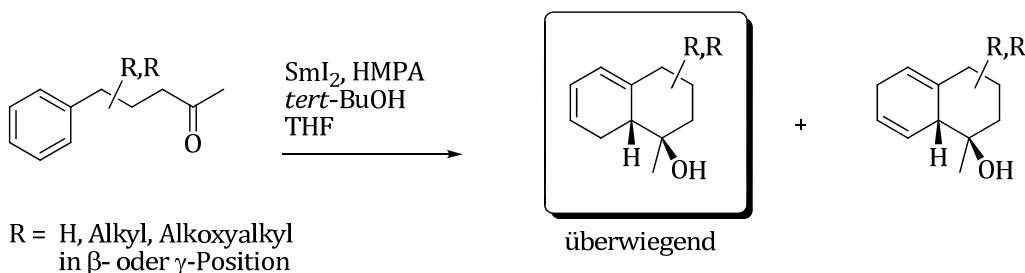
Es wurde erwartet, dass sich die Substrate **56** und **57** mit 1,3-Dioxolaneinheiten in den Linkereinheiten glatt umsetzen lassen würden, jedoch waren die Ausbeuten enttäuschend (Schema 83, Schema 84). Es wurden vergleichbare oder schlechtere Ausbeuten erhalten im Vergleich zu Cyclisierungen von entsprechenden Substraten ohne geminale Disubstitution. Dagegen gelang die Umsetzung des Substrats **50** mit Dimethylketaleinheit in der gleichen Linkerposition in besserer Ausbeute im Vergleich zum Substrat ohne Ketalenheit (Schema 82). Möglicherweise findet eine Koordination von Samarium an die exponierten Sauerstoffatome des 1,3-Dioxolanrings statt, die die Cyclisierung beeinträchtigt (Schema 108). Um dies zu prüfen, könnte ein analoges Substrat getestet werden, bei dem der 1,3-Dioxolanring durch einen 5-gliedrigen Carbocyclus oder einen Furan- bzw. Thiophenring ersetzt wird. Wenn die Cyclisierung in dem Fall besser verläuft, scheinen die beiden Sauerstoffatome in einem 1,3-Dioxolanring einen negativen Effekt auf die Cyclisierung auszuüben.



**Schema 108:** Hypothetische Koordination eines 1,3-Dioxolanrings am Sm (links); Umsetzung eines analogen Substrats mit einem Carbocyclus (rechts).

Erklärungsbedarf besteht bei der Bildung von Diengemischen, die ganz überwiegend bei Substraten ohne Substituenten am Aromaten entstehen. In diesen Fällen wurden überwiegend die 1,3-Diene gebildet (Schema 109).

#### Diengemische mit überwiegendem Anteil von 1,3-Dienen

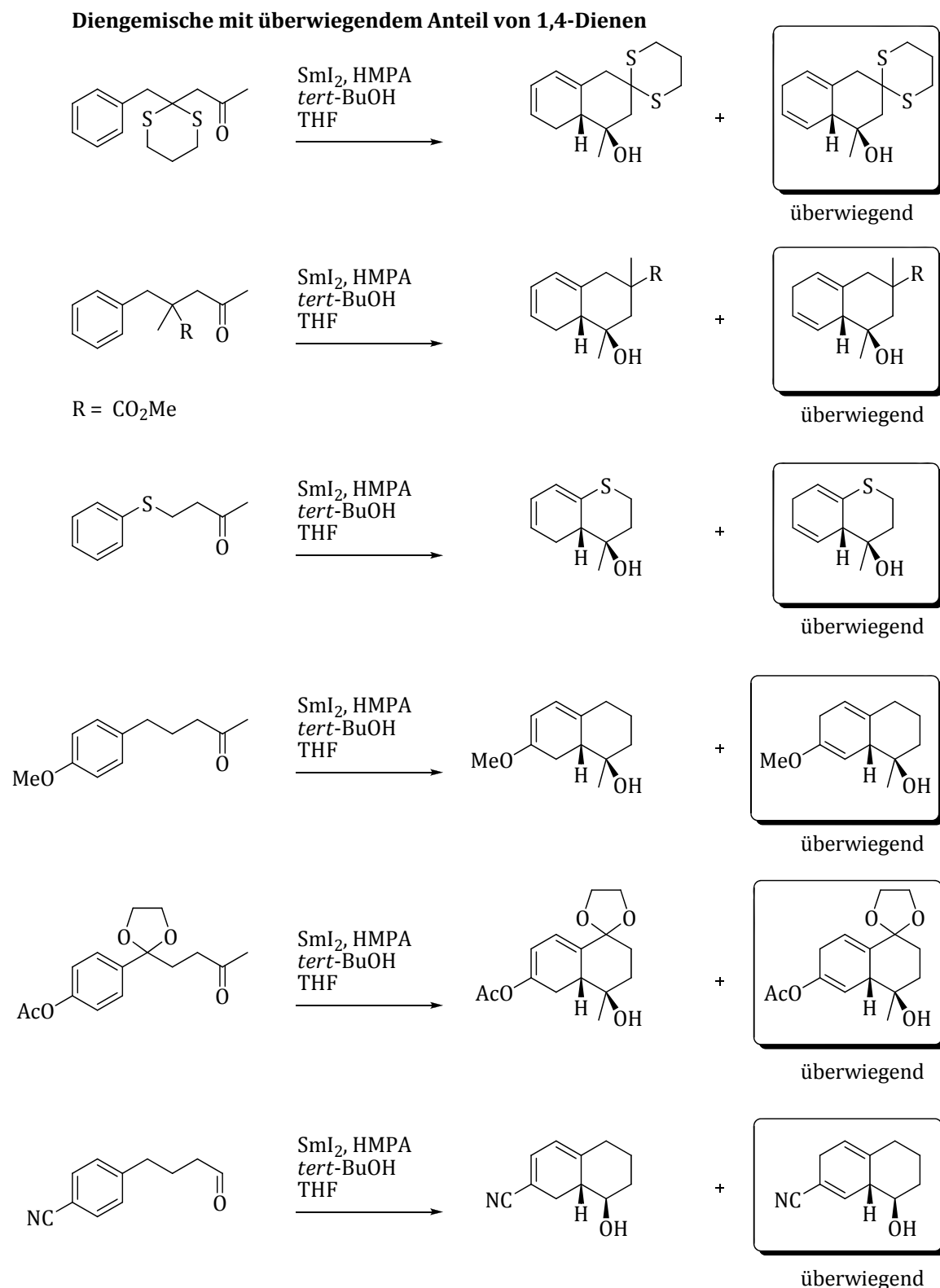


**Schema 109:** Cyclisierungen zu Diengemischen mit überwiegendem Anteil von 1,3-Dienen.

Vereinzelte Beispiele ergaben jedoch auch Gemische zu Gunsten der 1,4-Diene (Schema 110).  $\gamma$ -Arylketone mit Elektronendonoren (OMe, OAc) in *para*-Position liefern isomere Gemische nur in einigen Fällen. Bei der Umsetzung eines *para*-Cyano-substituierten Aldehyds wurde ebenfalls ein Isomerengemisch isoliert. In sämtlichen Fällen, in denen Diengemische bei Umsetzungen von Vorläufern mit einem Substituenten am Aromaten entstehen, wurden überwiegend die 1,4-Diene gebildet.

Um Information über die Bildung von Diengemischen zu erhalten, muss zunächst festgestellt werden, auf welcher Stufe die C-H-Bindung geknüpft wird. Entsprechend des angenommenen Reaktionsmechanismus (Schema 12) findet eine Protonierung des anionischen Bicyclus **E** statt. Des Weiteren wurden bei einem Deuterierungsexperiment Hinweise erhalten, dass bereits auf der Stufe des Radikals **D** eine Wasserstoffabstraktion vom Lösungsmittel THF stattfinden kann. Die beiden Möglichkeiten zur C-H-Bindungsbildung müssen nun quantifiziert werden. Bei dem Deuterierungsexperiment wurden die relevanten Kohlenstoffzentren zu 25% deuteriert. Demnach fand zu 50% eine Protonierung der anionischen Zwischenstufe **E** statt und zu 50% eine Wasserstoffabstraktion des Radikals **D** vom Lösungsmittel. Zumindest bei dem getesteten Substrat scheint die radikalische Wasserstoffabstraktion in gleichem Maße für die C-H-Bindungsbildung verantwortlich zu sein.

Aus diesem Grund muß nun für beide Reaktionswege ermittelt werden, nach welchen Kriterien die relativen Anteile der Diene erzeugt werden. Denkbar wäre, dass sowohl bei der Protonierung von **E** als auch bei der Wasserstoffabstraktion durch **D** bevorzugt das gleiche Dien gebildet wird, was zu einem einheitlichen Reaktionsergebnis führt. Wird



**Schema 110:** Cyclisierungen zu Diengemischen mit überwiegendem Anteil von 1,4-Dienen.

bei den Reaktionswegen jeweils das andere Dien bevorzugt oder sollte es keine Präferenz für ein Dien geben, so sollten Gemische entstehen. Bei dem Deuterierungsexperiment wurde ein Gemisch von 4:1 zu Gunsten des konjugierten Diens erhalten, wobei der Deuterierungsgrad bei beiden Isomeren 25% an dem

jeweiligen Kohlenstoffatom betrug. In diesem Fall war die Bildung des 1,3-Diens offenbar bei beiden Reaktionswegen bevorzugt.

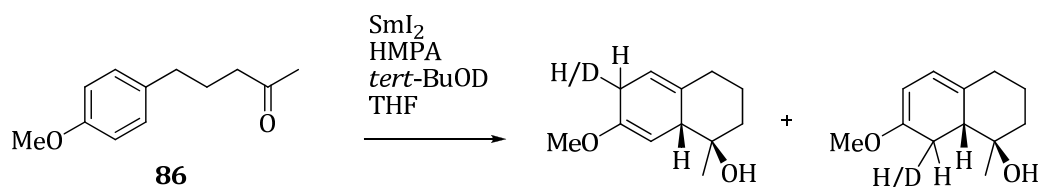
Durch Berechnungen der relativen Spindichten könnten weitere Informationen über die bevorzugte Bildung eines Diens durch radikalische Wasserstoffabstraktion erhalten werden.

Für Protonierungen der anionischen Zwischenstufe **E** wurden durch dasselbe Deuterierungsexperiment deutliche Hinweise gefunden, dass die Generierung von Diengemischen auf eine kinetisch kontrollierte, unselektive Protonierung zurückzuführen ist (Schema 77). Diese Annahme wird durch Isomerisierungsversuche (Tabelle 2) und quantenmechanischen Berechnungen zur Bestimmung der relativen Dienstabilitäten (Schema 81) gestützt.

Der Grund für die unselektive Protonierung ist nicht bekannt. Vor dem Hintergrund des angenommenen Reaktionsmechanismus (Schema 12) ist vorstellbar, dass sich die Ladungsdichten an den relevanten Kohlenstoffatomen auf der Stufe des Anions **E** für eine kinetisch kontrollierte selektive Protonierung zu wenig unterscheiden. Hier könnten quantenmechanische Berechnungen zu den Elektronendichten an den protonierten Kohlenstoffatomen weitere Informationen liefern.

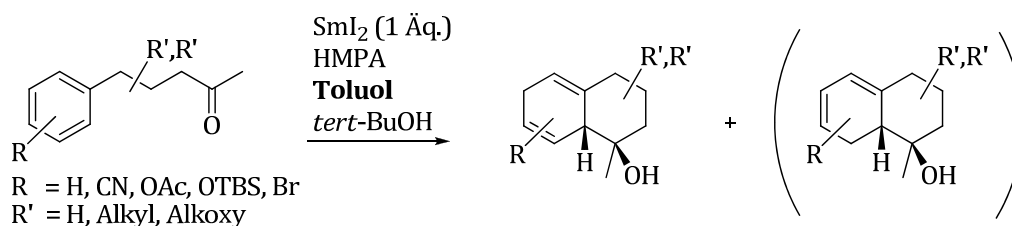
Auch bei Cyclisierungen von Substraten mit einem Substituenten am Aromaten sollten entsprechende Berechnungen durchgeführt werden und zwar für solche Substrate, die glatt in die 1,4-Diene übergeführt werden und für Substrate, die zu Diengemischen führen. Vergleicht man die relativen Elektronendichten an den relevanten Kohlenstoffzentren, können möglicherweise Unterschiede zwischen Substraten, die lediglich 1,4-Diene liefern und den Substraten aus Schema 109 und Schema 110 festgestellt werden, wodurch die erhaltenen Ergebnisse erklärt werden könnten.

Interessant wäre ein Deuterierungsversuch zur Cyclisierung des *para*-Methoxy-substituierten  $\gamma$ -Arylketons **86** (Schema 61). Durch die elektronischen Eigenschaften dieses Substrats ist die Bildung der anionischen Zwischenstufe **E** (Schema 12) erschwert. Möglicherweise werden die Cyclisierungsprodukte in diesem Fall hauptsächlich durch eine Wasserstoffabstraktion auf der Stufe des Radikals **D** generiert.



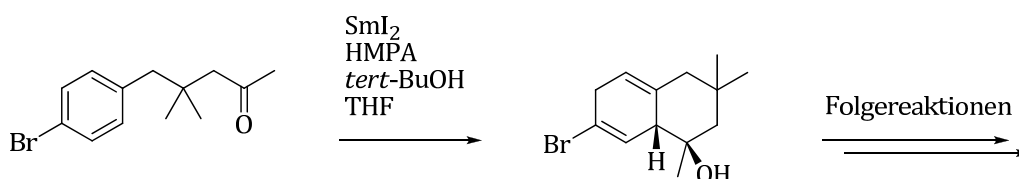
**Schema 111:** Deuterierungsversuch mit dem *para*-Methoxy-substituierten Arylketon **86**.

Aufgrund der relativ hohen Stabilität des Benzylradikals ist Toluol gegenüber THF zumindest aus thermodynamischer Sicht besser zur Abstraktion eines Wasserstoffatoms geeignet.<sup>[114]</sup> Indem Toluol anstatt THF als Lösungsmittel eingesetzt wird, könnte zum einen der Einfluß des Lösungsmittel auf die Abstraktion von Wasserstoffatomen durch radikalische Zwischenstufen weiter untersucht werden und zum anderen sind Cyclisierungen mit nur einem Äquivalent  $\text{SmI}_2$  denkbar, da im Falle einer effektiven Abstraktion keine anionische Zwischenstufe generiert werden muss (Schema 112). Selbstverständlich muss zuvor der Einfluss des Lösungsmittelwechsels auf die  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung getestet werden.



**Schema 112:** Cyclisierung mit einem Äquivalent  $\text{SmI}_2$  und Toluol als Lösungsmittel.

Cyclisierungen heteroatomtragender Substrate waren weitestgehend erfolgreich, wobei die Ausbeuten besonders bei Phenolderivaten erwartungsgemäß niedrig waren (Schema 88). Die Cyclisierung eines Brom-substituierten Thioethers gelang in relativ guter Ausbeute (Schema 86). Der geminale Dialkyleffekt beschleunigt die Cyclisierung offenbar derart, dass keine konkurrierende Dehalogenierung auftritt. Die Umsetzung Brom-substituierter Arylketone unter Ausnutzung des geminalen Dialkyleffekts sollte auch auf die Darstellung alicyclischer Bicyclen übertragbar sein (Schema 113).

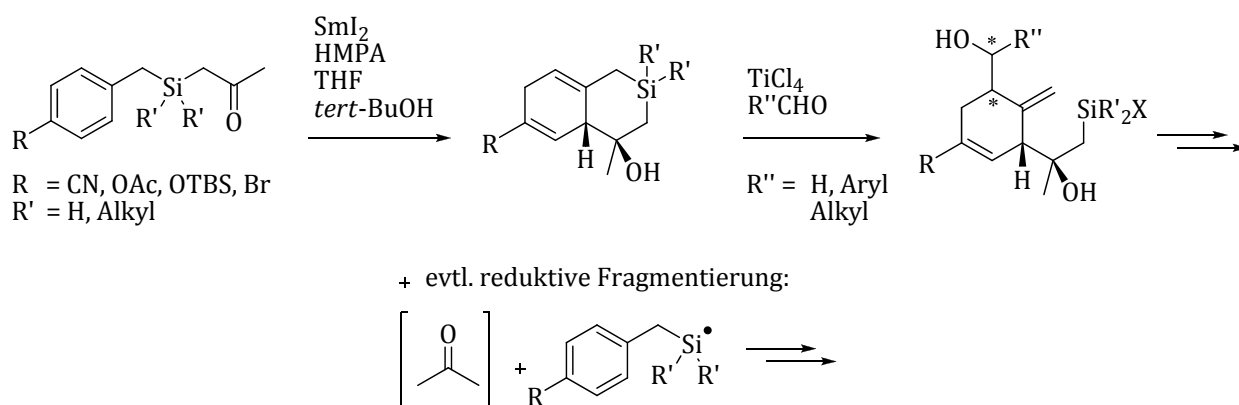


**Schema 113:** Darstellung eines alicyclischen Brom-substituierten Bicyclus.



Desweiteren scheint die Cyclisierung halogensubstituierter Vorläufer nicht auf iodierte Substrate übertragbar zu sein, da bei Versuchen zur Umsetzung des Iod-substituierten Cyclisierungsvorläufers **67** hauptsächlich Dehalogenierungen auftraten (Schema 91).

Durch den Einsatz von Cyclisierungsvorläufern mit einem Siliciumatom in  $\beta$ -Position der Linkereinheit könnten Bicyclen dargestellt werden, die eine Allylsilaneinheit enthalten (Schema 114). Diese Bicyclen könnten dann durch Allylierungsreaktionen weiter funktionalisiert werden. Eine Überlappung des  $\sigma$ -Orbitals der relevanten endocyclischen Si-C-Bindung mit dem p-Orbital des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms ist geometrisch möglich, wenn auch nicht optimal. Vorzugsweise ist  $R' = \text{Alkyl}$ , so dass der geminale Dialkyleffekt ausgenutzt werden kann und die Cyclisierung gegenüber einer eventuell in Konkurrenz auftretenden reduktiven Fragmentierung begünstigt wird.



**Schema 114:** Cyclisierung von Substraten mit einem Siliciumatom in der Linkereinheit und Folgereaktion.

Cyclisierungen unter Verwendung von TPPA anstatt HMPA ergaben die bicyclischen Produkte in etwas geringerer Ausbeute. Vor dem Hintergrund, dass TPPA bei einigen Beispielen auch vergleichbare und sogar besserer Ausbeuten erlaubte,<sup>[13a]</sup> sollte dennoch bei zukünftigen Umsetzungen mit  $\text{SmI}_2$  stets zunächst TPPA als Additiv getestet werden.

## Experimental Part

### 6 General remarks

In the experimental part, experiments are indicated as AN..., as it appears in the laboratory journal. In the schemes of racemic mixtures, only one enantiomer is shown for simplicity.

#### 6.1 Analytical methods

**NMR spectra** were recorded using either the Bruker (AC 250 / AC 500 / AVANCE III) or JOEL (ECX 400 / Eclipse 500) instruments at 300 K.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra are proton-decoupled. For detailed peak assignments 2D-spectra were measured (COSY, HMQC, HMBC and NOESY). For  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy, the singlets of chloroform ( $\delta = 7.26$  ppm) or methanol ( $\delta = 3.31$  ppm) were used as internal standards and for  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy either the triplet of deuteriochloroform ( $\delta = 77.0$  ppm) or the septuplet of deuteromethanol ( $\delta = 49.05$  ppm) were used. **IR-spectra** were recorded using the JASCO FT/IR-4100 type A instrument with TGS-detector. **Mass spectra** were recorded using an Agilent 6210 ESI-TOF or a Finnigan MAT 711 (EI, 80 eV, 8 kV) instrument. **Elemental analyses** were performed using the Perkin-Elmer CHN-Analyzer 2400, Vario EL or Vario ELIII instruments. **Melting points** were measured with a Reichert apparatus ThermoVar and are uncorrected.

#### 6.2 Chromatographic methods

**Thin layer chromatography (TLC)** analysis was performed on TLC plates purchased from Merck (silica gel 60, fluorescence indicator F254, 0.25 mm layer thickness) or on aluminium oxide TLC plates from Macherey-Nagel (Polygram Alox N/UV254, 0.2 mm layer thickness). **Preparative column chromatography** was performed on silica gel (230-400 mesh, Merck or Fluka) or on neutral aluminium oxide (100-250 mesh, Fluka, activity grade I; deactivation to obtain activity grade III was performed by addition of 6 % water). **HPLC** separations were performed on a Nucleosil 50-5 column with a Rheodyne injection system. The compounds were detected with a Knauer Variable UV-Detector and Knauer Refractometer.

### 6.3 Preparative methods, solvents and reagents

Reactions were generally performed under argon in flame-dried flasks. Solvents and reagents were added by syringes (polypropylene or Hamilton-microliter syringes) through a septum or a three-way valve under positive argon pressure. Solids were added as a solution or as powder or chunks under positive argon pressure.

#### Solvents

Dry THF, dichloromethane, Et<sub>2</sub>O and CH<sub>3</sub>CN were taken from the Braun Solvent Purification System 800. HMPA, diisopropyl amine and NEt<sub>3</sub> were distilled before used (CaH<sub>2</sub>) and stored with activated 4 Å molecular sieves or KOH. Acetone was distilled from CaCl<sub>2</sub> and stored with activated 4 Å molecular sieves. Methanol, *tert*-BuOH and DMF were purchased in p.A. quality and stored under argon with activated 4 Å molecular sieves. Hexane was distilled from CaH<sub>2</sub>. EtOAc was distilled from K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and CaCl<sub>2</sub>. If necessary, other solvents or liquid reagents were degassed using the **freeze-pump-thaw** method: The solvent or liquid was placed in a sealed Schlenk flask and frozen by immersion of the flask in liquid N<sub>2</sub>. When the solvent was completely frozen, the flask was evacuated by opening to a high vacuum pump. Evacuation was conducted for 2-3 min, with the flask still immersed in liquid N<sub>2</sub>. The flask was then closed and warmed until the solvent or liquid was completely melted. This process was repeated until no gas bubbles could be observed in the warming phase of the process and after the last cycle the flask is backfilled with argon.

#### Reagents

The following reagents were available in the group or were synthesized according to literature procedures:

Tris(*N,N*-tetramethylen)phosphorsäuretriamid (TPPA),<sup>[28]</sup> 5-iodopentan-2-one (**5**),<sup>[44]</sup> 5-methyl-5-phenylhexan-2-one (**18**),<sup>[46]</sup> 2-benzyl-1,3-dithiane (**38**),<sup>[56]</sup> 2,2-dimethyl-1-phenylpentane-1,4-dione (**46**),<sup>[60a]</sup> methyl 1,2-dimethyl-2-(trimethylsiloxy)-cyclopropanecarboxylate,<sup>[58a]</sup> 4-methyl-4-(phenylthio)-pentan-2-one (**58**),<sup>[61]</sup> 4-(but-3-enyloxy)benzotrile,<sup>[63]</sup> 2-methylpent-4-en-2-ol (**63**),<sup>[65]</sup> ethyl 4-(4-cyanophenyl)-butanoate (**74**),<sup>[69]</sup> methyl 4-phenylbutanoate,<sup>[115]</sup> ethyl 4-iodobutanoate (**79**),<sup>[116]</sup> 5-(pyridin-3-yl)pentan-2-ol (**84**),<sup>[45]</sup> (3-bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane,<sup>[117]</sup> tetra-*n*-butylammonium dimethyl phosphate,<sup>[118]</sup> 2-(iodoethyl)benzene.<sup>[119]</sup>

**Preparation of a 0.1 M SmI<sub>2</sub>-stock solution:**

THF (320 mL) was placed in a flame-dried and argon-filled flask with a three-way valve attached to it. Argon was bubbled through the solvent for 40 min. Samarium (5.54 g, 36.8 mmol) and iodine (8.13 g, 32.0 mmol) are subsequently added. The suspension is stirred at rt until the colour turns to dark blue (2-18 h). The flask was then wrapped in aluminium foil to exclude light and stored at rt. The concentration was determined by titration of the SmI<sub>2</sub>-solution against a 0.1 M I<sub>2</sub>-solution in THF.<sup>[9a]</sup> In the case of incomplete conversion of Sm-metal, a new synthesis of stock solution was performed, using 2 equiv. of Sm.

Other reagents were purchased and used without further purification unless otherwise stated.

**General procedure 1 (GP1) for Swern-oxidation**

Oxalyl chloride (1.1 equiv.) is dissolved in dichloromethane (2-3 mL/mmol alcohol) and the solution is cooled to -78 °C. At this temperature, a solution of DMSO (1.8-2.2 equiv.) in dichloromethane (0.2 mL/mmol DMSO) is added, followed by a solution of the alcohol (1 equiv.) in dichloromethane (0.5 mL/mmol alcohol) 10 min later. Stirring is continued for 15 min at -78 °C. Then, NEt<sub>3</sub> (4-5 equiv.) is added and after 10 min, the mixture is allowed to warm to rt. Water (2-3 mL/mmol alcohol) is added and the mixture is extracted with dichloromethane (3 X 30 mL). The combined organic extracts are washed with brine, sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution and sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (40 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification is done by column chromatography or kugelrohr distillation.

**General procedure 2 (GP2) for Tamaru-coupling**

Analogous to the literature procedure,<sup>[43c]</sup> Zn-Cu couple (1.7 equiv.) and the alkyl iodide (1.0-1.3 equiv.) are suspended in toluene (1.70 mL/mmol alkyl halide) and HMPA (2.8 equiv.) is added. The mixture is stirred for 1 h at 40 °C. To this suspension is added a solution of aryl halide (1 equiv.) and the Pd-catalyst (2-4 mol%) in toluene (0.70 mL/mmol aryl halide). The mixture is stirred for 20 h at 40 °C (80 °C in case of aryl bromides). After cooling to rt, Et<sub>2</sub>O (1.70 mL/mmol alkyl halide) is added and the mixture is washed with 1 N aq. HCl-solution and sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (50 ml each). The organic phase is dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

**General procedure 3 (GP3) for the introduction of a silyl protecting group**

The alcohol (1 equiv.), trialkylsilylchloride (1.2-2.5 equiv.) and imidazole (2.2-4.4 equiv.) are dissolved in dichloromethane (7-9 mL/mmol alcohol). After stirring for several hours at rt, water (7-9 mL/mmol alcohol) is added and the mixture is extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The combined organic extracts are dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification is done by column chromatography or kugelrohr distillation.

**General procedure 4 (GP4) for Wacker-oxidation**

In a Schlenk tube, PdCl<sub>2</sub> (10 mol%) and CuCl (1 equiv.) are suspended in aqueous DMF (DMF/water = 8:1, 1.3 mL/mmol substrate). A balloon filled with oxygen is attached to the flask and the suspension is stirred for 1 h to allow oxygen uptake. The olefin is added within 10 min and the mixture was vigorously stirred for 24 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (10 mL) is added and the mixture is extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 30 mL). The combined organic extracts are washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (50 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography gives the desired products.

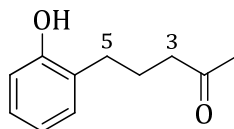
## 7 Synthesis of substrates

### 7.1 Synthesis of $\gamma$ -aryl ketones with substituents on the aromatic ring

#### 5-(2-Hydroxyphenyl)pentan-2-one (**1**)

V 1

AN313



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-Iodophenol		4.18	19.0	1.0
4-Penten-2-ol	2.94	2.45	28.5	1.5
<i>N,N</i> -Dimethylcyclohexanamine	6.11	5.57	28.5	1.5
TBAB		6.13	19.0	1.0
Pd(OAc) <sub>2</sub>		0.213	0.95	0.05

Similar to the literature procedure,<sup>[120]</sup> 4-penten-2-ol, TBAB and the base were suspended in DMA (60 mL). After stirring for 15 min, the Pd-catalyst and 2-iodophenol were added and the mixture was stirred over night at 45 °C. After cooling to rt, the solution was acidified by the addition of conc. HCl. Et<sub>2</sub>O (50 mL) was added and the mixture was washed with sat. NH<sub>4</sub>Cl- solution and brine (50 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), ketone **1** was isolated as colourless solid (2.06 g, 61%).

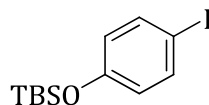
**M.p.:** 35-37 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.82 (m, 2H, 4-H), 2.20 (s, 3H, 1-H), 2.52-2.58 (m, 4H, 3-H, 5-H), 6.75-6.88 (m, 3H, OH, Ar), 7.05 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.10 (dt, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H, Ar) ppm.

The observed analytical data agree with the literature data.<sup>[121]</sup>

***tert*-Butyl(4-iodophenoxy)dimethylsilane (7)**

AN57 V 2



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Iodophenol	7.00	31.8	1.0
TBSCl	10.5	70.0	2.2
Imidazole	9.52	140	4.4

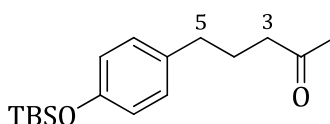
According to **GP3**, the reaction afforded after stirring for 5 h in a dichloromethane/DMF mixture (17:1, 250 mL) and purification by column chromatography on silica gel (hexane) ketone **7** as colourless oil (10.5 g, 98%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.19 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.98 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6.62, 7.51 (2d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H each, Ar) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[122]</sup>

**5-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one (8)**

ANJG2 V 3



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<i>tert</i> -Butyl(4-iodophenoxy)dimethylsilane (7)		4.73	14.2	1.0
Zn-Cu couple <sup>[123]</sup>		1.57	24.1	1.7
5-Iodopentan-2-one (5) <sup>[44]</sup>		3.15	14.9	1.05
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		0.65	0.57	0.04
HMPA	6.89	7.35	41.0	2.9

According to **GP2** using freshly prepared Zn-Cu couple<sup>[123]</sup>, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1) ketone **8** as colourless oil (2.84 g, 69%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.18 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.97 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.86 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 2.11 (s, 3H, 1-H), 2.41 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.54 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 6.75, 7.01 (2d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.5 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.4 (t, C-4), 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.9 (q, C-1), 34.2 (t, C-5), 42.8 (t, C-3), 119.9, 129.3 (2d, Ar), 134.2, 153.7 (2s, Ar), 208. (s, C-2) ppm.

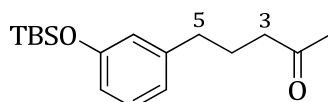
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3025-2860 (=C-H, C-H), 1715 (C=O), 1510 (C=C), 1250 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (292.5):  
 calcd. C 69.81, H 9.65  
 found C 69.38, H 9.66.

### 5-[3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one (9)

V 4

AN202



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
(3-Bromophenoxy)( <i>tert</i> -butyl)dimethylsilane <sup>[117]</sup>		2.59	9.02	1.0
Zn-Cu couple		1.00	15.3	1.7
5-Iodopentan-2-one (5) <sup>[44]</sup>		2.10	9.92	1.1
Pd(OAc) <sub>2</sub>		0.081	0.36	0.04
PPh <sub>3</sub>		0.473	1.80	0.2
HMPA	4.42	4.52	25.2	2.8

According to **GP2** using activated Zn-Cu couple (previously treated with 20 mL 10% HCl, then subsequently washed with 50 mL water, acetone and Et<sub>2</sub>O each and dried under reduced pressure), the reaction afforded after twofold column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1 -> 9 : 1) ketone **9** as a brownish oil (544 mg, 21%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.19 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.98 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.88 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 2.10 (s, 3H, 1-H), 2.41 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.56 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 6.64-6.68



(m, 2H, Ar), 6.73-6.78 (m, 1H, Ar), 7.10-7.15 (m, 1H, Ar) ppm.

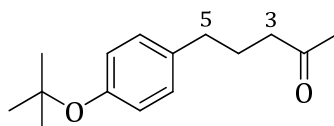
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.5 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.0 (t, C-4), 25.6 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.8 (q, C-1), 34.8 (t, C-5), 42.7 (t, C-3), 117.5, 120.2, 121.4, 129.1 (4d, Ar), 143.0, 155.6 (2s, Ar), 208.6 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3025-2860 (=C-H, C-H), 1715 (C=O), 1600, 1580 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (292.5): calcd. C 69.81, H 9.65  
found C 69.90, H 9.86.

### 5-(4-*tert*-Butoxyphenyl)pentan-2-one (10)

AN55 V 5



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-Iodopentan-2-one <sup>[44]</sup>		4.81	22.7	1.3
Zn-Cu couple		1.92	29.7	1.7
1-Bromo-4- <i>tert</i> -butoxybenzene		4.00	17.5	1.0
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		0.404	0.35	0.02
HMPA	8.70	8.91	49.7	2.8

According to **GP2** using activated Zn-Cu couple (previously treated with 20 mL 10% HCl, then subsequently washed with 50 mL water, acetone and Et<sub>2</sub>O each and dried under reduced pressure), the reaction afforded after twofold column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) ketone **10** as colourless oil (1.17 g, 22%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.31 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.87 (quint., *J* = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 2.10 (s, 3H, 1-H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 6.89, 7.04 (2d, *J* = 8.4 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.3 (t, C-4), 28.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.9 (q, C-1), 34.3, 42.8 (2t, C-5, C-3), 78.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 124.1, 128.7 (2d, Ar), 136.3, 153.3 (2s, Ar), 208.8 (s, C-2) ppm.

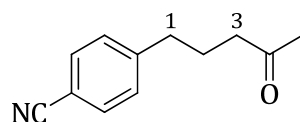
<b>IR (ATR):</b>	$\nu = 3055\text{-}2870$ (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1505 (C=C), 1160 (C-O) $\text{cm}^{-1}$ .
<b>MS (EI, 80 eV):</b>	$m/z$ (%) = 234 (9) [ $\text{M}^+$ ], 178 (83) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ], 120 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}^+$ ].
<b>HRMS (EI, 30 °C, 80 eV):</b>	calcd. 234.1620 for [ $\text{M}^+$ ]: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ found 234.1617.
<b>EA: <math>\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2</math> (234.2):</b>	calcd. C 76.88, H 9.46 found C 75.97, H 9.43.

A better elemental analysis could not be obtained.

#### 4-(4-Oxopentyl)benzonitrile (**11**)

AN61

V 6



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-Iodopentan-2-one ( <b>5</b> ) <sup>[44]</sup>		2.45	11.5	1.05
Zn-Cu couple		1.22	18.7	1.7
4-Bromobenzonitrile		2.00	10.9	1.0
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		0.508	0.440	0.04
HMPA	5.35	5.52	30.8	2.8

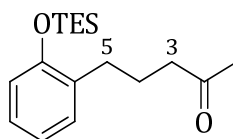
According to **GP2** using activated Zn-Cu couple (previously treated with 20 mL 10% HCl, then subsequently washed with 50 mL water, acetone and  $\text{Et}_2\text{O}$  each and dried under reduced pressure), the reaction afforded after twofold column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) ketone **11** as colourless oil (1.04 g, 51%).

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.87$  ( $\text{m}_\text{c}$ , 2H, 2-H), 2.10 (s, 3H, 5-H), 2.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.25, 7.54 (2d,  $J = 8.3$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[28, 124]</sup>

5-[2-(Triethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one (**13**)

AN314.1 V 7



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
5-(2-Hydroxyphenyl)pentan-2-one ( <b>12</b> )	100	0.45	1.0
TESCl	82	0.55	1.2
Imidazole	37	0.55	1.2

According to **GP3**, the reaction afforded after stirring for 4 h ketone **13** as colourless oil (116 mg, 87%). The crude material was sufficiently pure and used without further purification.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.76 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H, SiCH<sub>2</sub>), 0.99 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 2.11 (s, 3H, 1-H), 2.42 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.60 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 6.76 (dd,  $J$  = 1.1, 8.0 Hz, 1H, Ar), 6.86 (dt,  $J$  = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.03-7.11 (m, 2H, Ar) ppm.

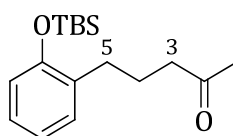
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 5.3 (t, SiCH<sub>2</sub>), 6.7 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.9 (t, C-4), 29.7 (t, C-5), 29.8 (q, C-1), 43.2 (t, C-3), 118.2, 121.0, 127.0, 130.2 (4d, Ar), 131.9, 153.7 (2s, Ar), 208.9 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3020-2880 (=C-H, C-H), 1715 (C=O), 1600, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (292.5):  
 calcd. C 69.81, H 9.65  
 found C 69.92, H 9.68.

5-[2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one (**14**)

AN317 V 8



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-(2-Hydroxyphenyl)pentan-2-one (12)	0.300	1.68	1.0
TBSCl	0.253	1.68	1.0
Imidazole	0.252	3.71	2.2

According to **GP3**, the reaction afforded after stirring for 4 h ketone **14** as colourless oil. The crude product was sufficiently pure for further transformations (382 mg, 75%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.23 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.01 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.87 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 2.11 (s, 3H, 1-H), 2.43 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 5-H), 6.78 (dd,  $J$  = 0.7, 8.0 Hz, 1H, Ar), 6.88 (dt,  $J$  = 1.0, 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.05-7.13 (m, 2H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.2 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.0 (t, C-4), 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.7 (q, C-1), 29.8 (t, C-5), 43.2 (t, C-3), 118.4, 120.9, 126.9, 130.2 (4d, Ar), 132.0, 153.6 (2s, Ar), 209.0 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3020-2825 (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1600, 1580 (C=C), 1250 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

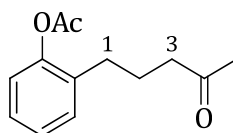
**ESI-ToF:** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si·Na<sup>+</sup>: calcd. 317.1756  
found 317.1753.

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (292.5): calcd. C 69.81, H 9.65  
found C 67.42, H 9.00.

A better elemental analysis could not be obtained.

## 2-(4-Oxopentyl)phenyl acetate (15)

AN319



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-(2-Hydroxyphenyl)pentan-2-one ( <b>12</b> )		0.500	2.81	1.0
NEt <sub>3</sub>	1.09	0.795	7.86	2.8
Ac <sub>2</sub> O	0.74	0.803	7.86	2.8
DMAP		0.024	0.20	0.07

NEt<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O and DMAP were added to a solution of ketone **12** in dichloromethane (7 mL). After stirring over night, the solution was washed with sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution and brine (20 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product (553 mg, 89%) was sufficiently pure for further transformations.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.85 (quint.,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, 2-H), 2.12, 2.34 [2s, 3H each, C(O)CH<sub>3</sub>, 5-H], 2.42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, 3-H), 2.54 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 7.00-7.03 (m, 1H, Ar), 7.15-7.25 (m, 3H, Ar) ppm.

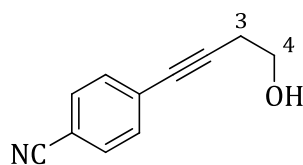
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.9 (q, CH<sub>3</sub>), 23.7 (t, C-2), 29.2 (t, C-1), 30.0 (q, CH<sub>3</sub>), 42.5 (t, C-3), 122.4, 126.1, 127.2, 130.2 (4d, Ar), 133.4, 149.0 (2s, Ar), 169.6 [s, OC(O)CH<sub>3</sub>], 208.4 (s, C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3060-2870 (=C-H, C-H), 1755, 1715 (C=O), 1585 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (220.3):  
 calcd. C 70.89, H 7.32  
 found C 70.78, H 7.23.

#### 4-(4-Hydroxybut-1-ynyl)benzonitrile

AN333 V 10



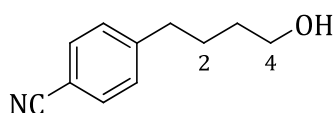
Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Bromobenzonitrile	2.00	10.9	1.0
But-3-yn-1-ol	1.00	14.3	1.3
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.185	0.26	0.024
CuI	0.100	0.53	0.048

The aryl bromide was dissolved in a mixture of dichloromethane and  $\text{NEt}_3$  (3:2, 15 mL). Argon was bubbled through the solution and after 15 min, the Pd-catalyst was added at 0 °C. Then the solution was heated to reflux. A solution of but-3-yn-1-ol in dichloromethane (4.5 mL) was added to the refluxing mixture within 8 h. Stirring was continued for 8 h and then sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (100 mL), dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material (1.90 g) was used without purification.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 2.20 (br. s, 1H, OH), 2.71, 3.83 (2t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H each, 3-H, 4-H), 7.46, 7.57 (2d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H each, Ar) ppm.

#### 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitrile

V 11 AN335



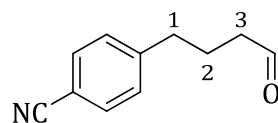
Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Hydroxybut-1-ynyl)benzonitrile	1.90	11.1	1.0
Pd/C (10%)	1.150	10.8	0.99

Pd on charcoal (350 mg, 3.29 mmol) was added to a solution of alkyne (crude material) in methanol (35 mL). After 1 d and 5 d, a suspension of Pd/C (400 mg, 3.76 mmol) in methanol (3 mL) was added at a time. After 10 d the reaction was complete and the suspension was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was directly used for further transformations.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.50-1.76 (m, 5H, 2-H, 3-H, OH), 2.69 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 1-H), 3.65 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, 4-H), 7.26, 7.55 (2d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H each, Ar) ppm.

4-(4-Oxobutyl)benzonitrile (**16**)

AN338 V 12



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Hydroxybutyl)benzonitrile		1.93	11.0	1.0
Oxalyl chloride	1.06	1.54	12.1	1.1
DMSO	1.72	1.89	24.2	2.2
NEt <sub>3</sub>	7.62	5.56	55.0	5.0

According to **GP1**, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / 22% EtOAc) aldehyde **16** as colourless solid (1.07 g, 56% after three steps).

**M.p.:** 112-115 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.93 (m<sub>c</sub>, 2H, 2-H), 2.47 (dt, *J* = 1.3, 7.2 Hz, 2H, 3-H), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 1-H), 7.27, 7.56 (2d, *J* = 8.5 Hz, 2H each, Ar), 9.76 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, 4-H) ppm.

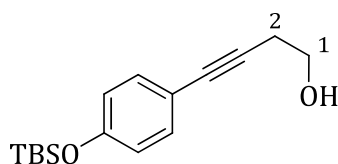
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.0 (t, C-2), 35.0 (t, C-1), 42.8 (t, C-3), 109.9 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 129.1, 132.2 (2d, Ar), 146.9 (s, Ar), 201.1 (d, C-4) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3065-2860 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1725 (C=O), 1605, 1510 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.2):  
 calcd. C 76.28, H 6.40, N 8.09  
 found C 76.21, H 6.39, N 8.01.

4-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]but-3-yn-1-ol

AN334 V 13



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
<i>tert</i> -Butyl(4-iodophenoxy)dimethylsilane (7)	3.00	8.98	1.0
But-3-yn-1-ol	0.818	11.7	1.3
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.151	0.22	0.024
CuI	0.082	0.43	0.048

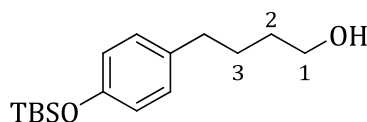
The aryl iodide was dissolved in a mixture of dichloromethane and NEt<sub>3</sub> (8:5, 13 mL). Argon was bubbled through the solution and after 15 min, the Pd-catalyst was added at 0 °C. Then the solution was heated to reflux. A solution of but-3-yn-1-ol in dichloromethane (4.5 mL) was added to the refluxing mixture within 8 h. Stirring was continued for 8 h and then sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (120 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude material (2.20 g) was used without purification.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.19 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.97 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.41 (br. s, 1H, OH), 2.67, 3.80 (2t, *J* = 6.2 Hz, 2H each, 1-H, 2-H), 6.75, 7.28 (2d, *J* = 8.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

#### 4-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]butan-1-ol

V 14

AN336



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-[4-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]but-3-yn-1-ol	2.20	7.97	1.0
Pd/C (10%)	0.840	7.90	0.99

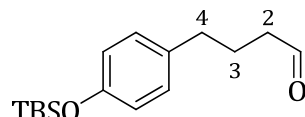
Pd on charcoal (440 mg, 4.14 mmol) was added to a solution of alkyne (crude material) in methanol (30 mL). After 5 d, a suspension of Pd/C (400 mg, 3.76 mmol) in methanol (3 mL) was added. After 10 d the reaction was complete and the suspension was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was directly used for further transformations.



**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.18 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.97 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.50-1.74 (m, 5H, 2-H, 3-H, OH), 2.57 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, 4-H), 3.65 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, 1-H), 6.74, 7.02 (2d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H each, Ar) ppm.

#### 4-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]butanal (**17**)

AN339 V 15



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-[4-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]butan-1-ol		2.52	9.00	1.0
Oxalyl chloride	0.86	1.26	9.90	1.1
DMSO	1.41	1.55	19.8	2.2
NEt <sub>3</sub>	6.24	4.55	45.0	5.0

According to **GP1**, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18:1) aldehyde **17** as colourless oil (990 mg, 40% after three steps).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.17 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.97 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.92 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.42 (dt,  $J$  = 1.6, 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.58 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 6.75, 7.00 (2d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H each, Ar), 9.74 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, 1-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.5 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.8 (t, C-3), 25.6 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 34.1 (t, C-4), 43.1 (t, C-2), 119.9, 129.2 (2d, Ar), 133.8, 153.9 (2s, Ar), 202.3 (d, C-1) ppm.

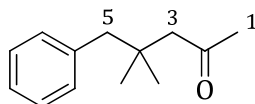
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3030-2855 (=C-H, C-H), 2710 (CHO), 1715 (C=O), 1610 (C=C), 1260 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si (278.5):  
 calcd. C 69.01, H 9.41  
 found C 68.93, H 9.47.

## 7.2 Synthesis of $\gamma$ -phenyl ketones for studies on the geminal dialkyl effect

### 4,4-Dimethyl-5-phenylpentan-2-one (**20**)

V 16 AN472



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
BnCl	11.5	12.7	100	1.0
Mg		2.67	110	1.1
Mesityl oxide	11.5	9.81	100	1.0
CuI		1.14	6.00	0.06
LiCl		0.55	13.0	0.13
TMSCl	35.5	30.4	280	2.8
HMPA	52.5	53.8	300	3.0

Mg and a crystal of iodine were placed in a Schlenk flask and gently heated under a positive pressure of argon. The flask was allowed to cool to rt and THF (100 mL) was added. A solution of BnCl in THF (40 mL) was added dropwise at 0 °C within 2 h. Stirring was continued for 2 h at 0 °C. Titration using phenanthroline as indicator<sup>[125]</sup> indicated a yield of 88% for the Grignard intermediate. The solution was cooled to -78 °C and a solution of LiCl and CuI in THF (5 mL) was added. Subsequently, HMPA and a solution of mesityl oxide and TMSCl in THF (70 mL) was added within 20 min. Stirring was continued at -78 °C for 1 h and then the solution was warmed to -40 °C. After stirring for 30 min at this temperature, sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (100 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 100 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine (100 ml each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After vacuum distillation (72 °C, 3·10<sup>-2</sup> mbar) and column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1), ketone **20** was isolated as colourless oil (784 mg, 4%). Benzyltrimethylsilane (**21**, 5.86 g, 36%) and 2,4-dimethyl-1-phenylpent-3-en-2-ol (**22**, 758 mg, 4%) were also isolated.

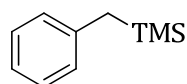
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.94 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.04 (s, 3H, 1-H), 2.22, 2.60 (2s, 2H each, 3-H, 5-H), 7.02-7.22 (m, 5H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 27.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.4 (q, C-1), 34.4 (s, C-4), 47.7, 53.1 (2d, C-5, C-3), 126.0, 127.8, 130.6 (3d, Ph), 138.7 (s, Ph), 209.0 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3080-2870 (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1600, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O (190.3):  
 calcd. C 82.06, H 9.53  
 found C 82.00, H 9.14.

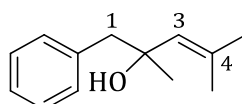
Analytical data for Benzyltrimethylsilane (**21**):



**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.01 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98-7.28 (m, 5H, Ph) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[126]</sup>

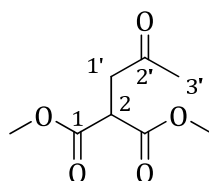
Analytical data for 2,4-dimethyl-1-phenylpent-3-en-2-ol (**22**):



**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.31 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.51 (br. s, 1H, OH), 1.70 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.79 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 2.82, 2.90 (AB-system,  $J_{AB}$  = 13.1 Hz, 1H each, 1-H), 5.29 (m, 1H, 3-H), 7.19-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

**Dimethyl 2-(2'-oxopropyl)malonate (23)**

AN86.2 V 17



Name	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Chloroacetone	4.98	5.73	60.0	1.0
Dimethyl malonate	11.7	13.5	102.0	1.7
NaH (60 weight%)		3.35	83.9	1.4

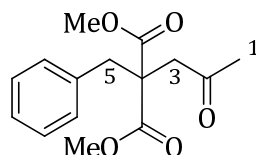
Analogously to the literature procedure,<sup>[127]</sup> dimethyl malonate was added to a suspension of NaH in a mixture of THF and DMF (300 mL, 2:1) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at rt. Chloroacetone was added at 0 °C and the solution was stirred over night at rt. Sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (100 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (50 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After kugelrohr distillation (165 °C, 0.1 mbar), compound **23** was isolated as colourless oil (6.37 g, 56%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.19 (s, 3H, 3'-H), 3.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 [s, 6H, C(O)OCH<sub>3</sub>], 3.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[128]</sup>

### Dimethyl 2-benzyl-2-(2-oxopropyl)malonate

V 18 AN87.2



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Dimethyl 2-(2-oxopropyl)malonate ( <b>23</b> )		6.37	33.8	1.0
BnBr	4.86	6.94	40.6	1.2
NaH (60 weight%)		1.35	33.8	0.6

Analogously to the literature procedure,<sup>[127]</sup> a solution of dimethyl 2-(2-oxopropyl)malonate (**23**) in THF (10 mL) was added to a suspension of NaH in THF (40 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at rt. BnBr was added at rt and stirring was continued over night. Sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (50 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under

reduced pressure. The crude product was used in subsequent transformations without purification.

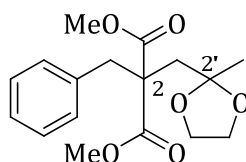
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.11 (s, 3H, 1-H), 2.97 (s, 2H, 3-H), 3.41 (s, 2H, 5-H), 3.75 [s, 6H, C(O)OCH<sub>3</sub>], 6.94-6.98 (m, 2H, Ph), 7.34-7.29 (m, 3H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 30.1 (q, C-1), 38.6 (t, C-5), 45.3 (t, C-3), 52.8 [q, C(O)OCH<sub>3</sub>], 56.2 (s, C-4), 127.2, 128.5, 129.7 (3d, Ph), 136.1 (s, Ph), 170.7 (s, COOCH<sub>3</sub>), 205.5 (s, C-2) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[77]</sup>

### Dimethyl 2-benzyl-2-[(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)methyl]malonate (**24**)

AN95.2 V 19



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Dimethyl 2-benzyl-2-(2-oxopropyl)malonate		1.00	3.59	1.0
1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethane	1.41	1.19	5.75	1.6
TMSOTf	0.05	0.058	0.26	0.07

According to the literature procedure,<sup>[50]</sup> TMSOTf was dissolved in dichloromethane (1 mL). Subsequently, 1,2-bis(trimethylsiloxy)ethane and a solution of dimethyl 2-benzyl-2-(2-oxopropyl)malonate in dichloromethane (1.5 mL) were added slowly at -78 °C. The reaction was stirred over night while the mixture was allowed to warm to rt and then quenched with NEt<sub>3</sub> (0.5 mL). Sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (2 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 10 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1), 1,3-dioxolane **24** was isolated as colourless oil (895 mg, 77% after two steps).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.30 (s, 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 2H, 2'- $\text{CH}_2$ ), 3.41 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.66 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.16-7.26 (m, 5H, Ph) ppm.

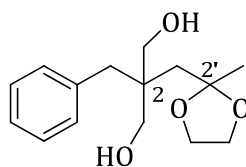
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 25.6 (q, 2'- $\text{CH}_3$ ), 38.0 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 38.7 (t, 2'- $\text{CH}_2$ ), 52.1 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 56.4 (s, C-2), 64.0 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 109.2 (s, C-2'), 126.7, 128.1, 130.3 (3d, Ph), 136.8 (s, Ph), 171.5 [s,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ] ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3030-2890 (=C-H, C-H), 1730 (C=O), 1500 (C=C), 1212 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (322.4):  
 calcd. C 63.34, H 6.88  
 found C 63.00, H 6.93.

## 2-Benzyl-2-[(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)methyl]propane-1,3-diol (**25**)

V 20 AN96.2



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
Dimethyl 2-benzyl-2-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]-malonate ( <b>24</b> )	777	2.41	1.0
$\text{LiAlH}_4$	640	16.9	7.0

$\text{LiAlH}_4$  was suspended in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). A solution of 1,3-dioxolane (**24**) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added dropwise at 0 °C. Stirring was continued for 10 min at 0 °C and then for 3 h at rt. The reaction was quenched by the addition of  $\text{EtOAc}$  (5 mL). Subsequently, water (0.6 mL),  $\text{NaOH}$  (10% aq. solution, 1.2 mL) and again water (1.8 mL) were added at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h. The suspension was diluted with  $\text{EtOAc}$  (20 mL) and filtered. The organic phase was washed with brine (50 mL), dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane /  $\text{EtOAc}$ , 3 : 2), diol **25** was isolated as colourless solid (513 mg, 80%).

**M.p.:** 105-109 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.86 (s, 2H, 2'- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.34-3.39 (m, 2H, OH), 3.48-3.53 (m, 4H,

$\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.05-4.09 [m, 4H,  $(\text{OCH}_2)_2$ ], 7.18-7.29 (m, 5H, Ph) ppm.

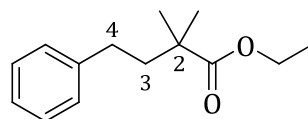
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 25.2 (q,  $\text{CH}_3$ ), 37.0 (t, 2'- $\text{CH}_2$ ), 38.9 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 43.3 (s, C-2), 63.4 [t,  $(\text{OCH}_2)_2$ ], 67.0 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 110.9 (s, C-2'), 126.1, 127.9, 130.9 (3d, Ph), 137.6 (s, Ph) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3375 (O-H), 3055-2850 (=C-H, C-H), 1495 (C=C), 1255 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (266.3):  
 calcd. C 67.64, H 8.33  
 found C 67.54, H 8.42.

### Ethyl 2,2-dimethyl-4-phenylbutanoate (**28**)

AN139.1 V 21



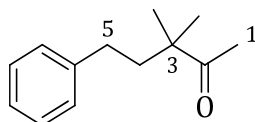
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Ethyl isobutyrate	1.40	1.21	10.4	1.0
Diisopropylamine	1.76	1.26	12.5	1.2
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in hexane)	4.57		11.4	1.1
2-(Iodoethyl)benzene		2.65	11.4	1.1
HMPA	2.50		14.3	1.4

Diisopropylamine was dissolved in THF (10 mL) and *n*-BuLi was added dropwise at -40 °C. Upon addition, stirring was continued for 30 min. A solution of ethyl isobutyrate in THF (5 mL) was added slowly at -78 °C and the solution was stirred for 20 min. The resulting solution was treated with a solution of 2-(iodoethyl)benzene in HMPA and stirred at -78 °C for 12 h. Then, 2 M HCl (10 mL) was added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with water and sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution (40 mL each), dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9:1), ester **28** was isolated as colourless oil (1.66 g, 73%).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.24 [s, 6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.83, 2.53 (2m<sub>c</sub>, 2H each, 3-H, 4-H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.13-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

### 3,3-Dimethyl-5-phenylpentan-2-one (29)

V 22 AN158.1



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Ethyl 2,2-dimethyl-4-phenylbutanoate (28)		1.66	7.53	1.0
TMSCH <sub>2</sub> Li (1 M in pentane)	18.8		18.8	2.5

According to the literature procedure,<sup>[54]</sup> ethyl ester **28** was dissolved in pentane (6 mL). TMSCH<sub>2</sub>Li-solution was added at 0 °C and the solution was stirred for 2 h at this temperature. Then, methanol was added and the resulting solution was stirred for 1 h at rt. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18:1), methyl ketone **29** was isolated as colourless oil (1.07 g, 75%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.19 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.78-1.85 (m, 2H, 4-H), 2.15 (s, 3H, 1-H), 2.43-2.50 (m, 2H, 5-H), 7.14-7.20 (m, 3H, Ph), 7.25-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.7 (q, C-1), 31.2 (t, C-5), 42.0 (t, C-4), 47.8 (s, C-3), 125.9, 128.2, 128.4 (3d, Ph), 142.1 (s, Ph), 213.5 (s, C-2) ppm.

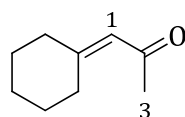
**IR (ATR):** ν = 3025-2850 (=C-H, C-H), 1705 (C=O), 1500 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O (190.3):  
 calcd. C 82.06, H 9.53  
 found C 81.80, H 9.62.



**1-Cyclohexylidenepropan-2-one (30)**

AN152 V 23



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Cyclohexanone	2.17	2.06	21.0	1.0
Diethyl (2-oxopropyl)phosphonate	4.50	4.99	25.2	1.2
KOH		1.41	25.2	1.2

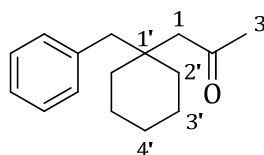
Analogously to the literature procedure,<sup>[129]</sup> cyclohexanone and diethyl (2-oxopropyl)phosphonate were suspended in ethanol (40 mL). A solution of KOH in water (10 mL) was added under vigorous stirring at 0 °C. Stirring was continued for 24 h and the temperature was allowed to warm to rt. Water (15 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 8:2), enone **30** was isolated as colourless oil (1.19 g, 41%).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.54-1.68 (m, 6H, cy-H), 2.11-2.18 (m, 2H, cy-H), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.74-2.80 (m, 2H, cy-H), 5.97 (s, 1H, 1-H) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[130]</sup>

**1-(1'-Benzylcyclohexyl)propan-2-one (32)**

AN153 V 24



Reagent	V (mL)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
BnCl	0.81	886	7	1.0
Mg		255	10.5	1.5
1-Cyclohexylidenepropan-2-one (30)	1.25	1064	7.70	1.1
CuBr·SMe <sub>2</sub>		576	2.80	0.4
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	0.88	994	7.00	1.0

Mg and a crystal of iodine were placed in a Schlenk flask and gently heated under a positive pressure of argon. The flask was allowed to cool to rt and Et<sub>2</sub>O (4 mL) was added. A solution of BnCl in Et<sub>2</sub>O (3 mL) was added dropwise at 0 °C within 2 h. Stirring was continued for 2 h at 0 °C. The mixture was cooled to -78 °C and a solution of CuBr·SMe<sub>2</sub> in Me<sub>2</sub>S (5 mL) was added. After stirring for 1 h at this temperature, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> was added dropwise. The solution was stirred for 15 min and then 1-cyclohexylidenepropan-2-one (**30**) in Et<sub>2</sub>O (6 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 1.5 h at -78 °C. After that time the solution was allowed to warm to rt. The mixture was poured into a vigorously stirred ice cold solution of sat. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1), ketone **32** was isolated as colourless oil (73 mg, 4%). Substrate **30** (186 mg, 17%) and (3-cyclohexylidene-2-methylprop-1-enyl)benzene (**33**, 680 mg, 46%, 85:15 mixture of stereoisomers) were also obtained as products.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.30-1.56 (m, 10H, cy-H), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 2H, 1-H), 2.76 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.02-7.06 (m, 2H, Ph), 7.09-7.14 (m, 1H, Ph), 7.15-7.20 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.8, 26.2 (2t, C-3', C-4'), 32.5 (q, CH<sub>3</sub>), 35.5 (t, C-2'), 37.2 (s, C-1'), 43.0, 48.5 (2t, PhCH<sub>2</sub>, C-1), 125.9, 127.7, 130.6 (3d, Ph), 138.9 (s, Ph), 209.2 [s, C(O)] ppm.

**IR (ATR):** ν = 3030-2850 (=C-H, C-H), 1715 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O·Na<sup>+</sup>: calcd. 253.1563

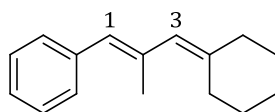
found 253.1572.

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O (230.3): calcd. C 83.43, H 9.63

found C 82.50, H 9.35.

A better elemental analysis could not be obtained.

Characterization of the major stereoisomer of (3-cyclohexylidene-2-methylprop-1-enyl)benzene (**33**):



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.58-1.70 (m, 6H, cy-H), 1.75 (s, CH<sub>3</sub>), 2.10-2.18 (m, 4H, cy-H), 5.62 (br. s, 1H, 3-H), 5.73 (s, 1H, 1-H), 7.22-7.26 (m, 3H, Ph), 7.30-7.34 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.7 (q, CH<sub>3</sub>), 22.2, 23.0, 23.1, 25.6, 29.3 (5t, cy-C), 125.9 (d, Ph), 126.2 (d, C-3), 128.2, 128.8 (2d, Ph), 129.6 (d, C-1), 134.7 (s, C-2), 135.3 (s, Ph), 140.3 (s, cy-C) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3060-2830 (=C-H, C-H), 1600, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub> (212.3):  
 calcd. C 90.51, H 9.49  
 found C 90.51, H 9.48.

The configuration of the double bond was not determined.

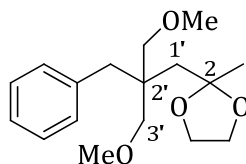
The following NMR-signals were assigned to the minor stereoisomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.66, 5.82 (2s, 1H each, =CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.9, 25.4, 29.3 (3t, cy-C), 125.7 (d, =C), 128.2, 128.5 (2d, Ph), 130.1 (d, =C), 135.3 (s, cy-C) ppm.

## 2-[2'-Benzyl-3'-methoxy-2'-(methoxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane

AN151 V 25



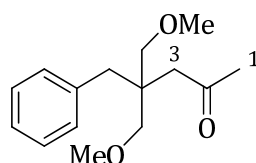
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-Benzyl-2-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]propane-1,3-diol ( <b>25</b> )		0.500	1.88	1.0
NaH (60 weight%)		0.150	3.75	2.0
MeI	0.47	1.066	7.51	4.0

NaH was added to a solution of diol **25** in THF (20 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, MeI was added and the mixture was stirred over night at rt. Sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was sufficiently pure and used without further purification.

#### 4-Benzyl-5-methoxy-4-(methoxymethyl)pentan-2-one (**34**)

V 26

AN154



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-[2-Benzyl-3-methoxy-2-(methoxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane	0.553	1.88	1.0
Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	0.142	0.56	0.3

According to the literature procedure,<sup>[131]</sup> 2-[2-benzyl-3-methoxy-2-(methoxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane and pyridinium *p*-toluenesulfonate were dissolved in acetone (19 mL). Three drops of water were added. The solution was refluxed for 3 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (40 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1 -> 9 : 1), ketone **34** was isolated as colourless oil (309 mg, 66% after two steps).

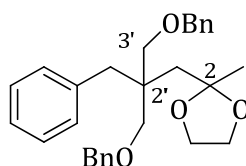
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.12 (s, 3H, 1-H), 2.34 (s, 2H, 3-H), 2.80 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.19, 3.23 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 8.9 Hz, 2H each, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.13-7.16 (m, 2H, Ph), 7.17-7.22 (m, 1H, Ph), 7.23-7.28 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 32.0 (q, C-1), 37.6 (t, PhCH<sub>2</sub>), 42.9 (s, C-4), 44.1 (t, C-3), 58.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 73.5 (t, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 126.1, 127.9, 130.6 (3d, Ph), 137.6 (s, Ph), 208.7 (s, C-2) ppm.

<b>IR (ATR):</b>	$\nu = 3030\text{-}2880$ (=C-H, C-H), 2810 (O-CH <sub>3</sub> ), 1715 (C=O), 1480, 1590 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>EA:</b> C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> (250.3):	calcd. C 71.97, H 8.86 found C 71.96, H 9.00.

**2-[2'-Benzyl-3'-(benzyloxy)-2'-(benzyloxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane**

AN150.1 V 27

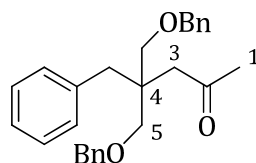


Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-Benzyl-2-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]propane-1,3-diol ( <b>25</b> )		0.770	2.89	1.0
NaH (60 weight%)		0.230	5.78	2.0
BnBr	3.46	4.94	28.9	10

NaH was added to a solution of diol **25** in THF (30 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, BnBr was added and the mixture was stirred over night at rt. Sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1), product was isolated as colourless oil (283 mg, 18%). Monobenzylated product (840 mg) was also isolated. The monobenzylated product was dissolved in THF (30 mL) and NaH (377 mg, 3.0 equiv.) and benzyl bromide (5.66 mL, 15 equiv.) were added. The mixture was refluxed for 16 h. After cooling to rt, workup as described above yielded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1) additional 722 mg of product. In total, 1.01 g of 2-[2'-benzyl-3'-(benzyloxy)-2'-(benzyloxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane was isolated (78%).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.37$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 2H, 1'-H), 2.91 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.34, 3.40 (AB-system,  $J_{AB} = 8.9$  Hz, 2H each, CH<sub>2</sub>OBN), 3.88 [m<sub>c</sub>, 4H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4.49 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.12-7.42 (m, 15H, Ph) ppm.

V 28

**4-Benzyl-5-(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)pentan-2-one (35)**  
 AN156.1


Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-[2-Benzyl-3-(benzyloxy)-2-(benzyl-oxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane	1.01	2.25	1.0
Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	0.170	0.68	0.3

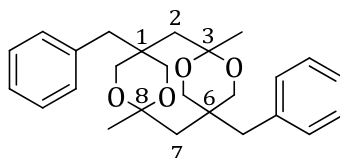
According to the literature procedure,<sup>[131]</sup> 2-[2'-benzyl-3'-(benzyloxy)-2'-(benzyloxymethyl)propyl]-2-methyl-1,3-dioxolane and pyridinium *p*-toluenesulfonate were dissolved in acetone (25 mL). Three drops of water were added. The solution was refluxed for 6 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with Et<sub>2</sub>O (40 mL), washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (70 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1), ketone **35** was isolated as colourless oil (742 mg, 82%).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.08 (s, 3H, 1-H), 2.39 (s, 2H, 3-H), 2.89 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.37, 3.41 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 2H each, CH<sub>2</sub>OBn), 4.47 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.09-7.38 (m, 15H, Ph) ppm.

**1,6-Dibenzyl-3,8-dimethyl-4,9,12,14-tetraoxatricyclo[6.2.2.2<sup>3,6</sup>]tetradecane (36)**

V 29

AN117



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
2-Benzyl-2-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]propane-1,3-diol (25)	70	0.263	1.0
<i>p</i> -TosOH	3	0.018	0.07

A solution of ketal **25** and *p*-TosOH in water (3 mL) was stirred for 3 h at rt. The mixture was extracted with EtOAc (3 X 10 mL). The separated water layer was saturated with NaCl and subjected to extraction with EtOAc again (3 X 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The oily crude product (40 mg, 75%) was not purified.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.54 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 4H, 2-H, 7-H), 2.90 (s, 4H, PhCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 8H, OCH<sub>2</sub>), 7.08-7.12 (m, 2H, Ph), 7.24-7.35 (m, 8H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.9 (q, CH<sub>3</sub>), 35.2 (t, PhCH<sub>2</sub>), 44.6 (t, C-2, C-7), 49.9 (s, C-1, C-6), 76.2 (t, OCH<sub>2</sub>), 108.3 (s, C-3, C-8), 126.6, 128.4, 129.1 (3d, Ph), 137.3 (s, Ph) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3025-2870 (=C-H, C-H), 1600, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

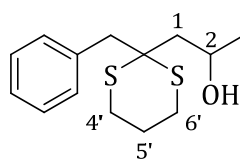
**ESI-ToF:** C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>·Na<sup>+</sup>: calcd. 431.2198  
found 431.2216.

**EA:** C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (408.5): calcd. C 76.44, H 7.90  
found C 75.29, H 8.20.

A better elemental analysis could not be obtained.

### 1-(2'-Benzyl-1',3'-dithian-2'-yl)propan-2-ol

AN110 V 30



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-Benzyl-1,3-dithiane ( <b>38</b> ) <sup>[56]</sup>		1.00	4.75	1.0
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in hexane)	2.09		5.23	1.1
Propylene oxide	0.33	0.276	4.75	1.0

Analogously to the literature procedure,<sup>[132]</sup> *n*-BuLi was added dropwise to a solution of dithiane **38** in THF (25 mL) at -20 °C. After stirring for 2.5 h, the solution was warmed to 0 °C and propylene oxide was added. Stirring was continued over night and the reaction was allowed to warm to rt. The reaction was quenched by dropwise addition of water

(10 mL) and then extracted with EtOAc (3 X 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (70 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1 -> 8 : 2), 1-(2'-benzyl-1',3'-dithian-2'-yl)propan-2-ol was isolated as colourless oil (887 mg, 70%). In a second fraction substrate **38** was reisolated (206 mg, 21%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.16 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.79 (dd,  $J$  = 0.9, 15.3 Hz, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 1.86-2.06 (m, 2H, 5'-H), 2.20 (dd,  $J$  = 9.3, 15.3 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 2.76-3.10 (m, 4H, 4'-H, 6'-H), 3.25, 3.29 (AB-system,  $J_{AB}$  = 14.0 Hz, 1H each, PhCH<sub>2</sub>), 3.58 (br. s, 1H, OH), 4.22-4.36 (m, 1H, 2-H), 7.22-7.40 (m, 5H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.4 (q, CH<sub>3</sub>), 24.6 (t, C-5'), 26.2 (t, C-4', C-6'), 45.4 (t, C-1), 45.9 (t, PhCH<sub>2</sub>), 52.4 (s, C-2'), 65.0 (d, C-2), 127.1, 127.8, 131.1 (3d, Ph), 135.1 (s, Ph) ppm.

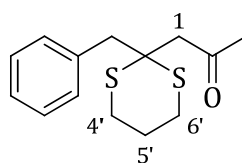
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3440 (O-H), 3060-2895 (=C-H, C-H), 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>OS<sub>2</sub> (268.4): calcd. C 62.64, H 7.51, S 23.89

found C 62.57, H 7.62, S 23.70.

### 1-(2'-Benzyl-1',3'-dithian-2'-yl)propan-2-one (**39**)

V 31 AN113.2



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
1-(2'-Benzyl-1',3'-dithian-2'-yl)propan-2-ol		0.817	3.04	1.0
Oxalyl chloride	0.28	0.425	3.35	1.1
DMSO	0.39	0.428	5.48	1.8
NEt <sub>3</sub>	1.69	1.23	12.2	4.0

According to **GP1**, the reaction afforded after column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) ketone **39** as colourless oil (280 mg, 35%).



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.94-2.08 (m, 2H, 5'-H), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.82-2.98 (m, 4H, 4'-H, 6'-H), 2.91 (s, 2H, 1-H), 3.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.24-7.35 (m, 5H, Ph) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 24.8 (t, C-5'), 26.5 (t, C-1), 32.2 (q, C-3), 43.4 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 49.0 (t, C-4', C-6'), 50.2 (s, C-2'), 127.0, 127.8, 131.0 (3d, Ph), 123.6 (s, Ph), 204.9 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3085-2850 (=C-H, C-H), 1710 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

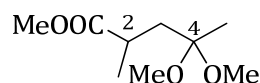
**ESI-ToF:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
calcd. 289.0691  
found 289.0701.

**EA:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OS}_2$  (266.4):  
calcd. C 63.11, H 6.81, S 24.07  
found C 63.74, H 6.68, S 22.32.

A better elemental analysis could not be obtained.

### Methyl 4,4-dimethoxy-2-methylpentanoate (41)

AN259/AN261 V 32



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Methyl 1,2-dimethyl-2-(trimethylsiloxy)cyclopropanecarboxylate <sup>[58a]</sup>		1.79	8.27	1.0
Trimethyl orthoformate	0.91	0.88	8.27	1.0
conc. $\text{H}_2\text{SO}_4$	one drop			

Analogously to the literature procedure,<sup>[133]</sup> trimethyl orthoformate and one drop of concentrated sulfuric acid were added to a solution of methyl 1,2-dimethyl-2-(trimethylsiloxy)cyclopropanecarboxylate<sup>[58a]</sup> in methanol (5 mL). The solution was stirred for 16 h at rt. A spatula tip of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added and the solution was concentrated under reduced pressure. After kugelrohr distillation (80 °C, 4 mbar), a mixture of ketal substrate and methyl 2-methyl-4-oxopentanoate as unprotected ketone was isolated (68 : 32, 1.30 g). This mixture was dissolved again in methanol (5 mL) and trimethyl orthoformate (1.00 g). One drop of concentrated sulfuric acid and molecular sieves (type 3A, 1.00 g) were added and the mixture was stirred for 72 h at rt. The suspension was filtered and a spatula tip of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added. The mixture was then

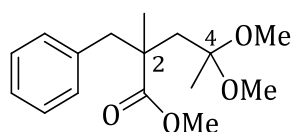
concentrated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.16 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, 5-H), 1.56 (dd,  $J$  = 3.9, 14.2 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 2.18 (dd,  $J$  = 9.4, 14.2 Hz, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 2.56 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 3.11, 3.14 (2s, 3H each, OCH<sub>3</sub>), 3.64 [s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>] ppm.

### Methyl 2-benzyl-4,4-dimethoxy-2-methylpentanoate

V 33

AN272



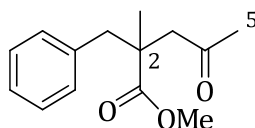
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Methyl 4,4-dimethoxy-2-methylpentanoate ( <b>41</b> )		0.943	4.96	1.0
BnBr	1.19	1.70	9.92	2.0
Diisopropylamine	1.55	1.11	6.60	1.3
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in hexane)	2.64		6.60	1.3

To a stirred solution of diisopropylamine and *n*-BuLi in THF (14 mL) at 0 °C, a solution of ketal **41** in THF (5 mL) was added at -78 °C. After stirring for 1 h at this temperature, a solution of BnBr in THF (2 mL) was added. Stirring was continued for 2 h and then the mixture was allowed to warm to rt. Sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (30 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine (70 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.17, 1.24 (2s, 3H each, 2-CH<sub>3</sub>, 5-H), 1.79, 2.39 (2d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H each, 3-H), 2.61, 3.01 (2d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H each, PhCH<sub>2</sub>), 3.13, 3.61 (2s, 3H each, OCH<sub>3</sub>), 4.49 [s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>], 7.05-7.41 (m, 5H, Ph) ppm.

**Methyl 2-benzyl-2-methyl-4-oxopentanoate (42)**

AN280 V 34



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
Methyl 2-benzyl-4,4-dimethoxy-2-methylpentanoate	1.39	4.96	1.0
Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	0.374	1.49	0.3

According to the literature procedure,<sup>[131]</sup> methyl 2-benzyl-4,4-dimethoxy-2-methylpentanoate and pyridinium *p*-toluenesulfonate were dissolved in wet acetone (50 ml). The solution was refluxed for 2.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc (40 mL). The organic phase was washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (60 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), ketone **42** was isolated as slightly yellow oil (725 mg, 37% after three steps).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.21 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, 5-H), 2.54, 2.81 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 18.0 Hz, 1H each, 3-H), 2.90, 2.93 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 13.3 Hz, 1H each, PhCH<sub>2</sub>), 3.65 [s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>], 7.03-7.06 (m, 2H, Ph), 7.20-7.29 (m, 3H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.1 (q, 2-CH<sub>3</sub>), 30.5 (q, C-5), 44.3 (t, PhCH<sub>2</sub>), 44.6 (s, C-2), 50.4 (t, C-3), 51.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 126.7, 128.1, 130.2 (3d, Ph), 136.9 (s, Ph), 176.8, [s, C(O)OCH<sub>3</sub>], 206.3 (s, C-4) ppm.

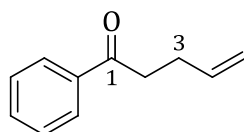
**IR (ATR):** ν = 3060-2945 (=C-H, C-H), 1720 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O (190.3):  
 calcd. C 71.77, H 7.74  
 found C 71.71, H 7.66.

**1-Phenylpent-4-en-1-one (43)**

V 35

AN361



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
Benzoyl chloride	1.50	10.7	1.0
4-Bromo-1-butene	1.87	13.9	1.3
Mg	0.415	17.1	1.6
Fe(acac) <sub>3</sub>	0.113	0.32	0.03

Analogous to the literature procedure,<sup>[59]</sup> Mg and a crystal of iodine were placed in a flask and gently heated with a heatgun under a positive pressure of argon. After cooling to rt, THF (7 mL) was added and a solution of 4-bromo-1-butene in THF (10 mL) was slowly added to keep gentle reflux. After stirring for an additional hour, the Grignard solution was cooled to -78 °C and Fe(acac)<sub>3</sub> was added. A solution of benzoyl chloride in THF (8 mL) was added and stirring was continued for 15 min. The reaction was quenched by the addition of sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (20 mL). The mixture was extracted at rt with Et<sub>2</sub>O (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After kugelrohr distillation (~80 °C, 2.6 mbar) compound **43** was isolated as slightly yellow oil (1.10 g, 65%).

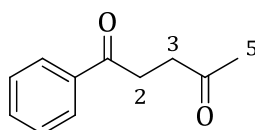
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.48 (m, 2H, 3-H), 3.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 4.97-5.14 (m, 2H, 5-H), 5.89 (tdd, *J* = 6.6, 10.2, 16.9 Hz, 1H, 4-H), 7.41-7.58 (m, 2H, Ph), 7.92-7.99 (m, 3H, Ph) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[134]</sup>

**1-Phenylpentane-1,4-dione (44)**

V 36

AN390



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
1-Phenylpent-4-en-1-one (43)	400	2.50	1.0
PdCl <sub>2</sub>	44	0.25	0.1
CuCl	247	2.50	1.0

According to **GP4**, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) diketone **44** a colourless oil (180 mg, 41%).

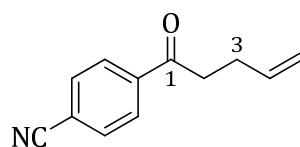
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (s, 3H, 5-H), 2.88, 3.27 (2 t, *J* = 6.3 Hz, 2H each, 2-H, 3-H), 7.42-7.77 (m, 2H, Ph), 7.56 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph), 7.95-7.99 (m, 2H, Ph) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[135]</sup>

### 7.3 Synthesis of substrates with geminal dialkyl groups and substituents at the aromatic ring

#### 4-Pent-4-enoylbenzonitrile (47)

AN346 V 37



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Cyanobenzoic acid		2.21	15.0	1.0
4-Bromo-1-butene	1.98	2.63	19.5	1.3
Mg		0.583	24.0	1.6
Fe(acac) <sub>3</sub>		0.159	0.45	0.03

Analogous to the literature procedure,<sup>[59]</sup> 4-cyanobenzoic acid was dissolved in SOCl<sub>2</sub> (10 mL) and three drops of DMF were added. After reflux for 3 h, volatile components were removed under reduced pressure and THF (80 mL) was added. Mg and a crystal of iodine were placed in a second flask and gently heated with a heatgun under a positive pressure of argon. After cooling to rt, Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added and a solution of 4-bromo-1-butene in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was slowly added to keep gentle reflux. After stirring

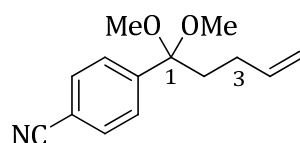
for an additional hour, the Grignard solution was transferred to a dropping funnel attached to the flask containing the acid chloride. This flask was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  was added. The Grignard solution was added and stirring was continued for 15 min. The reaction was quenched by the addition of sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (20 mL) and extracted at rt with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 X 60 mL). The combined organic extracts were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane /  $\text{EtOAc}$ , 9 : 1), ketone **47** was isolated as colourless oil (778 mg, 28%). In another fraction 4-cyanobenzoic acid (998 mg, 45%) was reisolated.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.50$  (m, 2H, 3-H), 3.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, 2-H), 5.00-5.11 (m, 2H, 5-H), 5.87 (tdd,  $J = 6.5, 10.3, 17.1$  Hz, 1H, 4-H), 7.77, 8.04 (2d,  $J = 8.7$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[136]</sup>

#### 4-(1,1-Dimethoxypent-4-enyl)benzonitrile (**48**)

V 38 AN349



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Pent-4-enoylbenzonitrile ( <b>47</b> )		0.778	4.20	1.0
Trimethyl orthoformate	7.00	6.79	64.0	15
<i>p</i> -Toluenesulfonic acid		0.145	0.84	0.2

Trimethyl orthoformate and *p*-toluenesulfonic acid were added to a stirring solution of ketone **47** in methanol (7 mL). The solution was refluxed for 3 h. After cooling to rt, sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (10 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product (972 mg, quant.) was sufficiently pure for further transformations.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.63$ -1.69 (m, 2H, 3-H), 1.97 (m, 2H, 2-H), 3.14 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.87 (dt,  $J = 1.4, 1.7, 10.2$  Hz, 1H- 5-H<sup>1</sup>), 4.89 (tdd,

$J = 1.6, 1.7, 17.0$  Hz, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 5.64 (tdd,  $J = 6.4, 10.2, 17.0$  Hz, 1H, 4-H), 7.58, 7.65 (2d,  $J = 8.6$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 27.5$  (t, C-3), 35.9 (t, C-2), 48.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 111.6 (s, Ar), 114.6 (t, C-5), 118.8 (s, CN), 127.8 (d, Ar), 129.8 (s, C-1), 131.9 (d, Ar), 137.3 (d, C-4), 146.1 (s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3075-2830$  (=C-H, C-H), 2230 (CN), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

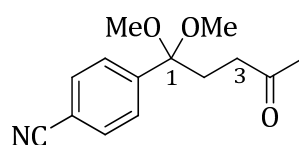
**ESI-ToF:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 254.1152  
found 254.1156.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.1):  
calcd. C 72.70, H 7.41, N 6.06  
found C 70.46, H 7.31, N 5.45.

A better elemental analysis could not be obtained.

#### 4-(1,1-Dimethoxy-4-oxopentyl)benzonitrile (50)

AN354 V 39



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
4-(1,1-Dimethoxypent-4-enyl)benzonitrile (48)	200	0.86	1.0
PdCl <sub>2</sub>	15	0.09	0.1
CuCl	86	0.86	1.0

According to **GP4**, the reaction afforded after column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) ketone **50** a colourless solid (145 mg, 68%).

**M.p.:** 44-47 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.99$  (s, 3H, 5-H), 2.05-2.11, 2.15-2.19 (2m, 2H each, 2-H, 3-H), 3.11 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.56, 7.64 (2d,  $J = 8.4$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

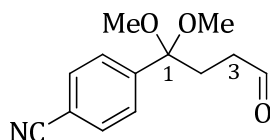
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 29.9$  (q, C-5), 30.5, 37.7 (2t, C-2, C-3), 48.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 102.5 (s, C-1), 111.9 (s, Ar), 118.6 (s, CN), 127.8, 132.0 (2d, Ar), 145.7 (s, Ar), 206.9 (s, C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3060\text{-}2905$  (=C-H, C-H), 2835 (-OCH<sub>3</sub>), 2230 (CN), 1715 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.3):  
 calcd. C 68.00, H 6.93, N 5.66  
 found C 68.19, H 6.86, N 5.65.

#### 4-(1,1-Dimethoxy-4-oxobutyl)benzotrile (**49**)

V 40 AN353



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
4-(1,1-Dimethoxypent-4-enyl)benzotrile ( <b>48</b> )	250	1.08	1.0
Potassium osmate	40	0.11	0.1
NMO	380	3.24	3.0
NaIO <sub>4</sub>	462	2.16	2.0

Ketal **48** was dissolved in a acetone/*tert*-butanol/water mixture (10:3:2, 15 mL). Potassium osmate and NMO were added and the mixture was stirred at rt over night. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (25 mg) was added and volatile components were removed under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in dichloromethane (4 mL) and NaIO<sub>4</sub> was added. One drop of water was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. MgSO<sub>4</sub> was added and the mixture was filtrated. After column chromatography on silica gel (23% EtOAc in hexane, 9 : 1), aldehyde **49** was isolated as colourless oil (66 mg, 26% after two steps).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 2.11\text{-}2.25$  (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.15 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.57, 7.66 (2d,  $J = 8.7$  Hz, 2H each, Ar), 9.57 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H, 4-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 29.1, 38.3$  (2t, C-2, C-3), 49.0 (q, OCH<sub>3</sub>), 102.5 (s, Ar), 112.1 (s, C-1), 118.6 (s, CN), 127.8, 132.1 (2d, Ar), 145.4 (s, Ar), 200.3 (d, C-4) ppm.

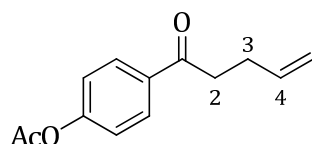


**IR (ATR):**  $\nu = 3050\text{-}2835$  (=C-H, C-H, -OCH<sub>3</sub>), 2725 (CHO), 2230 (CN), 1720 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>·Na<sup>+</sup>: calcd. 256.0950  
found 256.0972.

#### 4-Pent-4-enoylphenyl acetate (**52**)

AN362 V 41



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Acetoxybenzoic acid		5.00	27.7	1.0
4-Bromo-1-butene	3.66	4.87	36.1	1.3
Mg		1.08	44.4	1.6
Fe(acac) <sub>3</sub>		0.294	0.83	0.03

Analogous to the literature procedure,<sup>[59]</sup> 4-acetoxybenzoic acid was dissolved in SOCl<sub>2</sub> (15 mL) and three drops of DMF were added. After reflux for 7 h, volatile components were removed under reduced pressure and THF (15 mL) was added. Mg and a crystal of iodine were placed in a second flask and gently heated with a heatgun under a positive pressure of argon. After cooling to rt, Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added and a solution of 4-bromo-1-butene in Et<sub>2</sub>O (25 mL) was slowly added to keep gentle reflux. After stirring for an additional hour, the Grignard solution was cooled to -78 °C and Fe(acac)<sub>3</sub> was added. The acid chloride solution was added by syringe and stirring was continued for 15 min. The reaction was quenched by the addition of sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (20 mL). The mixture was extracted at rt with Et<sub>2</sub>O (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After kugelrohr distillation (~130 °C, 0.3 mbar) compound **52** was isolated as slightly yellow oil (4.39 g, 72%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 2.31$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (m<sub>c</sub>, 2H, 3-H), 3.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, 2-H), 5.00 (tdd,  $J = 1.3, 1.6, 10.2$  Hz, 1H, 5-H<sup>1</sup>), 5.07 (qd,  $J = 1.6, 17.1$  Hz, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 5.88 (tdd,  $J = 6.5, 10.2, 17.1$  Hz, 1H, 4-H), 7.17, 7.98 (2m<sub>c</sub>, 2H each, Ar) ppm.

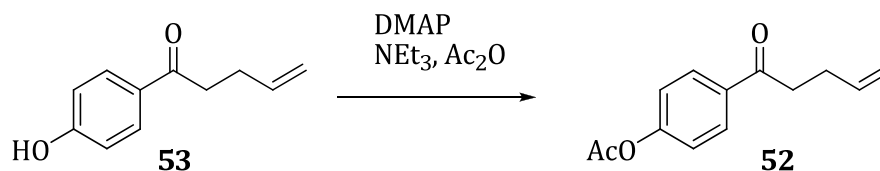
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 (t, C-3), 37.6 (t, C-2), 115.3 (t, C-5), 121.7, 129.6 (2d, Ar), 134.4 (s, Ar), 137.1 (d, C-4), 154.2 (s, Ar), 168.8 [s,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 198.1 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3075\text{-}2900$  ( $=\text{C-H}$ , C-H), 1760, 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1595, 1505 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (218.2):  
 calcd. C 71.54, H 6.47  
 found C 71.55, H 6.61.

#### 4-Pent-4-enoylphenyl acetate (**52**) by acetylation of 1-(4-hydroxyphenyl)pent-4-en-1-one (**53**)

V 42 AN367

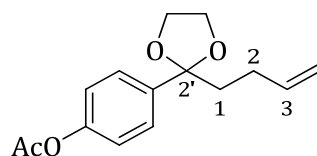


Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
1-(4-Hydroxyphenyl)pent-4-en-1-one ( <b>53</b> )		2.25	12.8	1.0
$\text{NEt}_3$	1.86	1.36	13.4	1.05
$\text{Ac}_2\text{O}$	3.63	3.92	38.4	3.0
DMAP		0.109	0.90	0.07

$\text{NEt}_3$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$  and DMAP were added to a solution of alcohol **53** in dichloromethane (25 mL). After stirring over night, the solution was washed with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (50 mL), dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude product (2.50 g, 89%) was sufficiently pure for further transformations.

#### 4-[2'-(But-3-enyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]phenyl acetate (**54**)

V 43 AN372

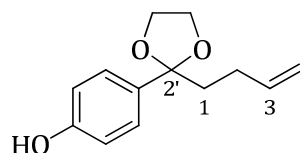


Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Pent-4-enoylphenyl acetate ( <b>52</b> )		2.49	11.4	1.0
1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethane	2.95	2.48	12.0	1.05
TMSOTf	0.15	0.178	0.80	0.07

According to the literature procedure,<sup>[50]</sup> TMSOTf was dissolved in dichloromethane (6 mL). 1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethane and then a solution of ketone **52** in dichloromethane (6 mL) were added slowly at -78 °C. The mixture was stirred over night while it was allowed to warm to rt and then quenched with NEt<sub>3</sub> (0.5 mL). Sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (2 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The NMR-spectra of the crude product showed the desired product in high purity. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1), ketal **54** was isolated as colourless oil (690 mg, 23%). In a second fraction, 4-[2'-(but-3-enyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]phenol (**55**) was isolated (1.25 g, 50%). This material was subjected to acetylation analogous to V 42, yielding ketal **54** (1.30 g, 87%).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.89-2.12 (m, 4H, 1-H, 2-H), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74, 3.98 [2m<sub>c</sub>, 2H each, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4.84-4.98 (m, 2H, 4-H), 5.75 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H), 7.02, 7.42 (2d, *J* = 8.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

NMR-signals for 4-[2'-(but-3-enyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]phenol (**55**):

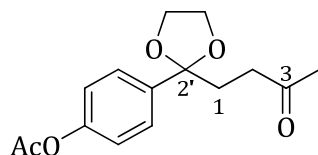


**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.94-2.13 (m, 4H, 1-H, 2-H), 3.78, 4.00 [2m<sub>c</sub>, 2H each, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4.89 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 4.95 (qd, *J* = 1.6, 17.1 Hz, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 5.78 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H), 6.03 (br. s, 1H, OH), 6.78, 7.31 (2d, *J* = 8.7 Hz, 2H each, Ar) ppm.

4-[2'-(3-Oxobutyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]phenyl acetate (**56**)

V 44

AN377



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
4-[2-(But-3-enyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl acetate ( <b>54</b> )	690	2.63	1.0
PdCl <sub>2</sub>	47	0.26	0.1
CuCl	260	2.63	1.0

According to **GP4**, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) ketone **56** as colourless oil (606 mg, 83%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.10 (s, 3H, 4-H), 2.15 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, 1-H), 2.27 [s, 3H, OC(O)CH<sub>3</sub>], 2.49 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 3.74, 3.96 [2 m<sub>c</sub>, 2H each, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 7.03, 7.42 (2d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

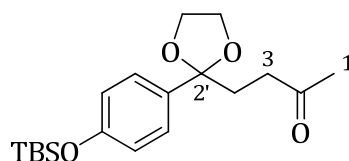
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.1 [q, OC(O)CH<sub>3</sub>], 29.7 (q, C-4), 34.3 (t, C-1), 37.9 (t, C-2), 64.5 [t, (CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], 109.3 (s, C-2'), 121.2, 126.8 (2d, Ar), 139.7, 150.3 (2s, Ar), 169.3 [s, OC(O)CH<sub>3</sub>], 208.0 (s, C-3) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3060-2895 (=C-H, C-H), 1755, 1715 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (278.3):  
 calcd. C 64.74, H 6.52  
 found C 64.82, H 6.56.

4-{2'-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]-1',3'-dioxolan-2'-yl}butan-2-one (57)

AN388 V 45



Reagent	m (mg)	n (mmol)	Äq.
4-[2-(3-Oxobutyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl acetate (56)	200	0.72	1.0
Amberlite IRA 400	spatula tip		
TBSCl	130	0.86	1.2
Imidazole	122	1.80	2.5

A spatula tip of Amberlite IRA 400 was stirred for 1 h in 1N NaOH-solution. The resin was filtered, washed with water and methanol (20 mL each) and added to a solution of acetate **56** in methanol (7 mL). Upon stirring over night, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in dichloromethane (7 mL) and TBSCl and imidazole were added. After stirring for 3 h at rt, water (10 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), ketone **57** was isolated as colourless solid (188 mg, 74% after two steps).

**M.p.:** 49-51 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.18 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.96 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.10 (s, 3H, 1-H), 2.16 (m<sub>c</sub>, 2H, 4-H), 2.49 (m<sub>c</sub>, 2H, 3-H), 3.73 – 3.77, 3.94 – 3.98 [2 m, 2H each, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 6.77, 7.26 (2d, *J* = 8.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.2 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.4 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.0 (q, C-1), 34.6 (t, C-4), 38.4 (t, C-3), 64.7 [t, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 109.9 (s, C-2'), 119.8, 127.0 (2d, Ar), 135.0, 155.6 (2s, Ar), 208.6 (s, C-2) ppm.

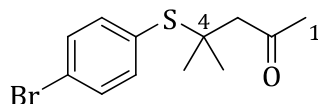
**IR (ATR):** ν = 3050-2860 (=C-H, C-H), 1680 (C=O), 1600 (C=C), 1260 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si (350.5):  
 calcd. C 65.10, H 8.63  
 found C 65.04, H 8.42.

## 7.4 Synthesis of substrates with heteroatoms in the linker unit

### 4-(4-Bromophenylthio)-4-methylpentan-2-one (59)

V 46 AN412



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Mesityl oxide	4.62	3.93	40.0	1.0
4-Bromothiophenol		7.56	40.0	1.0
NEt <sub>3</sub>	2.00	1.46	14.4	0.36

Analogous to the literature procedure,<sup>[61]</sup> mesityl oxide and 4-bromothiophenol were dissolved in dichloromethane (8 mL). At 0 °C, NEt<sub>3</sub> was added and the mixture was stirred for 15 min, then the cooling bath was removed. Stirring was continued for 72 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (20 mL) and washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (30 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After kugelrohr distillation (140 °C, 0.3 mbar), compound **59** was isolated as colourless oil (8.37 g, 73%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.34 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.13 (s, 3H, 1-H), 2.64 (s, 2H, 3-H), 7.37, 7.46 (2m<sub>c</sub>, 2H each, Ar) ppm.

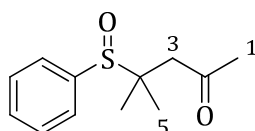
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.1 (q, C-1), 47.3 (s, C-4), 54.2 (t, C-3), 123.9, 130.5 (2s, Ar), 131.8, 139.0 (2d, Ar), 206.2 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3010-2865 (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1565 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrOS (287.2):  
 calcd. C 50.18, H 5.26, S 11.16  
 found C 50.14, H 5.06, S 12.08.

### 4-Methyl-4-(phenylsulfinyl)pentan-2-one (60)

V 47 AN370



Name	m (g)	n (mmol)	Äq.
4-Methyl-4-(phenylthio)pentan-2-one ( <b>58</b> ) <sup>[61]</sup>	0.355	1.70	1.0
<i>m</i> CPBA (70 weight%)	0.420	1.70	1.0

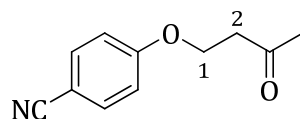
*m*CPBA was added to a solution of thioether **58** in dichloromethane (10 mL) at 0°C. The suspension was stirred for 1 h at 0 °C. The mixture was then washed with cold sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (30 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was a colourless solid (102 mg, 27%) which was only characterized by NMR spectroscopy due to its lability.<sup>[62]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.16, 1.33, 2.13 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 2.38, 2.87 (2d, *J* = 16.5 Hz, 1H each, 3-H), 7.46-7.50 (m, 3H, Ph), 7.54-7.58 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 19.3, 20.4, 32.0 (3q, CH<sub>3</sub>), 46.0 (s, C-4), 57.7 (t, C-3), 126.3, 128.5, 131.4 (3d, Ph), 138.8 (s, Ph), 205.9 (s, C-2) ppm.

#### 4-(3-Oxobutoxy)benzonitrile (**62**)

AN389 V 48



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(But-3-enyloxy)benzonitrile <sup>[63]</sup>	1.45	8.39	1.0
PdCl <sub>2</sub>	0.149	0.84	0.1
CuCl	0.831	8.39	1.0

According to **GP4**, the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) ketone **62** a colourless solid (882 mg, 56%) which melts around rt.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2-H), 4.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 1-H), 6.91, 7.54 (2d, *J* = 8.9 Hz, 2H each, Ar) ppm.

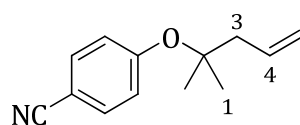
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 30.4 (q, C-4), 42.4 (t, C-2), 62.9 (t, C-1), 104.1 (s, Ar), 115.1 (d, Ar), 119.0 (s, CN), 133.8 (d, Ar), 161.7 (s, Ar), 205.4 (s, C-3) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3015-2885 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1720 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (189.2): calcd. C 69.83, H 5.86, N 7.40  
found C 69.83, H 5.73, N 7.29.

#### 4-(2-Methylpent-4-en-2-yloxy)benzonitrile

V 49 AN401

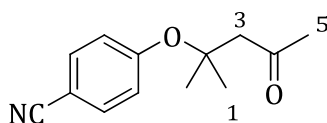


Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Fluorobenzonitrile		1.03	8.50	1.0
2-Methylpent-4-en-2-ol ( <b>63</b> ) <sup>[65]</sup>		0.936	9.35	1.1
KHMDS (0.7M)	13.4	1.87	9.35	1.1

Analogous to the literature procedure,<sup>[137]</sup> 4-fluorobenzonitrile and alcohol **63** were dissolved in THF (50 mL). KHMDS was added dropwise at 0 °C. The cooling bath was removed and after 3 h the mixture was diluted with dichloromethane (50 mL). After washing with sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (50 mL), the aqueous phase was reextracted with dichloromethane (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product contained a mixture of the aryl ether 4-(2-Methylpent-4-en-2-yloxy)benzonitrile and 4-fluorobenzonitrile (1.71 g, 35:65) and was directly subjected to Wacker oxidation conditions.

#### 4-(2-Methyl-4-oxopentan-2-yloxy)benzonitrile (**65**)

V 50 AN404





Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
Mixture from V 49 containing 4-(2-methylpent-4-en-2-yloxy)benzotrile	1.71	8.50	1.0
PdCl <sub>2</sub>	0.151	0.85	0.1
CuCl	0.841	8.50	1.0

According to **GP4**, the reaction afforded after column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) ketone **65** a colourless oil (254 mg, 14% after two steps).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.44 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.23 (s, 3H, 5-H), 2.82 (s, 2H, 3-H), 7.04, 7.56 (2d, *J* = 8.8 Hz, 2H each, Ar) ppm.

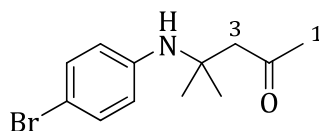
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 26.5 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32.3 (q, C-5), 54.6 (t, C-3), 80.9 (s, C-2), 106.5 (s, Ar), 118.8 (s, CN), 123.4, 133.4 (2d, Ar), 158.8 (s, Ar), 206.4 (s, C-4) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3040-2940 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1710 (C=O), 1600, 1500 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217.3):  
 calcd. C 71.87, H 6.96, N 6.45  
 found C 71.78, H 7.14, N 6.39.

#### 4-(4-Bromophenylamino)-4-methylpentan-2-one

ANDR29 V 51



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Bromoaniline		3.00	17.4	1.0
Mesityl oxide	3.00	2.57	26.2	1.5
DBU	0.26	0.265	1.74	0.1

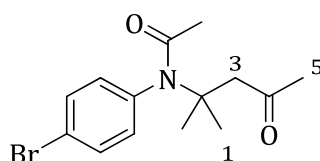
4-Bromoaniline, mesityl oxide (2 mL) and DBU were dissolved in THF (70 mL) and refluxed for 3 d. Upon control of the reaction process by TLC, mesityl oxide (1 mL) was added and reflux was continued for 3 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane /

EtOAc, 4 : 1). 4-(4-Bromophenylamino)-4-methylpentan-2-one was isolated as colourless oil containing significant amounts of impurities (2.16 g).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.35 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.08 (s, 3H, 1-H), 2.66 (s, 2H, 3-H), 4.26 (br. s, 1H, NH), 6.67, 7.22 (2d, *J* = 8.8 Hz, 2H each, Ar) ppm.

***N*-(4-Bromophenyl)-*N*-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)acetamide (66)**

V 52 ANDR5



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Bromophenylamino)-4-methylpentan-2-one		2.16	7.99	1.0
DMAP		0.049	0.40	0.05
AcCl	0.86	0.941	12.0	1.5

Analogous to the literature procedure,<sup>[31]</sup> 4-(4-bromophenylamino)-4-methylpentan-2-one and DMAP were dissolved in pyridine (16 mL). AcCl was added at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 24 h. The mixture was poured into ice cold 1 N aqueous HCl (50 mL) and extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3), amide **66** was isolated as colourless solid (310 mg, 12%).

**M.p.:** 66-69 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.22 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.62, 2.13 [2s, 3H each, C(O)CH<sub>3</sub>], 3.39 (s, 2H, 3-H), 7.23, 7.49 (2d, *J* = 8.2 Hz, 2H each, Ar) ppm.

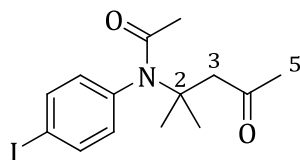
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.8 [q, NC(O)CH<sub>3</sub>], 28.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 31.3 (q, C-5), 51.8 (t, C-3), 58.3 (s, C-2), 122.0 (s, Ar), 131.8, 132.3 (2d, Ar), 141.5 (s, Ar), 170.8 [s, NC(O)], 207.3 (s, C-5) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3005-2850 (=C-H, C-H), 1710, 1650 (C=O), 1480 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> (312.2): calcd. C 53.86, H 5.81, N 4.49  
found C 53.85, H 5.87, N 4.50.

***N*-(4-Iodophenyl)-*N*-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)acetamide (67)**

AN413 V 53



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Iodoaniline		3.72	17.0	1.0
Mesityl oxide	2.94	2.50	25.5	1.5
DBU	0.25	0.259	1.70	0.1
DMAP		0.104	0.85	0.05
AcCl	1.82	2.00	25.5	1.5

4-Iodoaniline, mesityl oxide and DBU were placed neat in a roundbottom flask and stirred at rt for 3 d. Pyridine (34 mL) and DMAP were added. AcCl was added at 0 °C and the mixture was stirred for 24 h. The mixture was poured in ice cold 1 N aqueous HCl (50 mL) and extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3), amide **67** was isolated as colourless solid (1.86 g, 30% after two steps).

**M.p.:** 58-61 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.21 [s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.62, 2.13 [2s, 3H each, C(O)CH<sub>3</sub>], 3.38 (s, 2H, 3-H), 7.10, 7.70 (2d, *J* = 8.5 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.9 [q, NC(O)CH<sub>3</sub>], 28.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 31.3 (q, C-5), 51.8 (t, C-3), 58.3 (s, C-2), 93.6 (s, Ar), 132.1, 138.2 (2d, Ar), 142.2 (s, Ar), 170.7 [s, NC(O)], 207.3 (s, C-4) ppm.

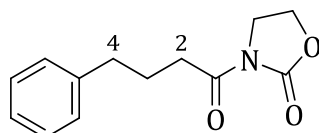
**IR (ATR):** ν = 3005-2850 (=C-H, C-H), 1715, 1650 (C=O), 1580, 1480 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub> (359.2): calcd. C 46.81, H 5.05, N 3.90  
found C 46.80, H 5.04, N 3.92.

## 7.5 Synthesis of carboxylic acid derivatives as cyclization precursors

### 3-(4-Phenylbutanoyl)oxazolidin-2-one (69)

V 54 AN168



Name	V (mL)	m (g)	n (mmol)	Äq.
4-Phenylbutyric acid (68)		3.80	20.8	1.0
Pivaloyl chloride	1.78	2.51	20.8	1.0
Oxazolidin-2-one		1.81	20.8	1.0
LiCl		0.883	20.8	1.0
NEt <sub>3</sub>	7.22	5.27	52.1	2.5

According to the literature procedure,<sup>[66]</sup> 4-phenylbutyric acid (**68**) and NEt<sub>3</sub> were dissolved in THF (120 mL). Pivaloyl chloride was added at -20 °C and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. Then, oxazolidin-2-one and LiCl were added at -20 °C, the cooling bath was removed and stirring was continued for 16 h. DMF (20 mL) was added to the mixture which gradually becomes viscous and the temperature was increased to 50 °C. After 3 h the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (100 mL) and washed with water, sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine (100 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3), oxazolidinone **69** was isolated as colourless solid (1.58 g, 30%).

**M.p.:** 75-78 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.00 (quint., *J* = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 3.96, 4.35 (2m<sub>c</sub>, 2H each, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 7.14-7.23 (m, 3H, Ph), 7.23-7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.9 (t, C-3), 34.6 (t, C-4), 35.2 (t, C-2), 42.5 (t, NCH<sub>2</sub>), 62.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 126.0, 128.4, 128.6 (3d, Ph), 141.6 (s, Ph), 153.6 (s, NCO), 173.2 (s, C-1) ppm.

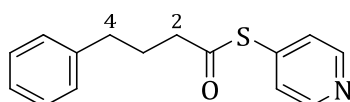
**IR (ATR):**  $\nu = 3060\text{-}2880$  (=C-H, C-H), 1760, 1695 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (233.3): calcd. C 66.49, H 6.48, N 6.00

found C 66.99, H 6.61, N 6.00.

### S-Pyridin-4-yl 4-phenylbutanethioate (**70**)

AN169 V 55



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Phenylbutyric acid ( <b>68</b> )	2.00	11.0	1.0
4-Mercaptopyridine	1.58	14.3	1.3
EDCI	3.36	17.5	1.6

Analogous to the literature procedure,<sup>[67]</sup> 4-phenylbutyric acid (**68**) was dissolved in dichloromethane (100 mL). 4-Mercaptopyridine and EDCI were added at 0 °C and the solution was stirred for 3.5 h at this temperature. The mixture was poured into water (100 mL) and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 80 mL). The combined organic extracts were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After purification by twofold column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3), thioester **70** was isolated as reddish oil (570 mg, 20%). In a second fraction 4-phenylbutyric acid (**68**) was reisolated (775 mg, 39%).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.06$  (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 3-H), 2.67-3.72 (m, 4H, 2-H, 4-H), 7.16-7.24 (m, 3H, Ph), 7.28-7.32 (m, 2H, Ph), 8.62-8.64 (m, 4H, py) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 26.9$  (t, C-3), 34.9, 43.5 (2t, C-2, C-4), 126.3 (d, Ph), 127.8 (d, py), 128.5, 128.6 (2d, Ph), 138.9, 140.9 (2s, Ar), 150.1 (d, py), 194.6 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3020\text{-}2790$  (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1605, 1580 (C=C, C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}\cdot\text{Na}^+$ : calcd. 258.0953

found 258.0953.

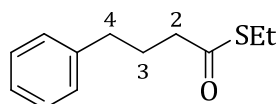
EA: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NOS (257.4): calcd. C 70.01, H 5.87  
found C 68.39, H 5.19.

A better elemental analysis could not be obtained.

### S-Ethyl 4-phenylbutanethioate (71)

V 56

AN179



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Phenylbutyric acid		2.00	12.2	1.0
DMAP		0.100	0.82	0.07
Ethanthiol	1.82	1.51	24.4	2.0
DCC		2.51	12.2	1.0

According to the literature procedure,<sup>[139]</sup> 4-phenylbutyric acid (**68**) was dissolved in dichloromethane (12 mL) and DMAP and ethanthiol were added. DCC was added at 0 °C, the solution was stirred for 5 min and then allowed to warm to rt. The mixture was stirred for 24 h. The formed precipitate was filtered and rinsed with dichloromethane (30 mL). The filtrate was dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The oily, slightly yellow crude product was sufficiently pure for further transformations (1.78 g, 70%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 2.86 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.13-7.33 (m, 5H, Ph) ppm.

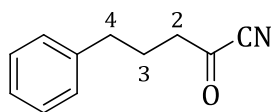
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 14.7 (q, CH<sub>3</sub>), 23.1 (t, SCH<sub>2</sub>), 27.0 (t, C-3), 34.8 (t, C-4), 43.2 (t, C-2), 125.9, 128.3, 128.4 (3d, Ph), 141.1 (s, Ph), 199.2 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3085-2865 (=C-H, C-H), 1685 (C=O), 1605, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

EA: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>OS (208.3): calcd. C 69.19, H 7.74, S 15.39  
found C 69.21, H 7.57, S 15.20.

**4-Phenylbutanoyl cyanide (72)**

AN190 V 57



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Phenylbutyric acid		1.00	6.09	1.0
SOCl <sub>2</sub>	2.00	3.28	27.6	4.5
CuCN		1.09	12.2	2.0

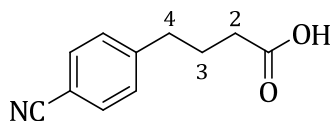
According to the literature procedure,<sup>[138]</sup> 4-phenylbutyric acid (**68**) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and SOCl<sub>2</sub> and 3 drops of DMF were added. Upon ceasing of gas development, the volatile components were removed under reduced pressure. CuCN and CH<sub>3</sub>CN (5 mL) were added. The suspension was refluxed for 40 min. The resulting clear solution was cooled to rt and volatile components were removed under reduced pressure. Et<sub>2</sub>O (80 mL) was added, the mixture was heated to reflux and then filtered while still hot. Again, volatile components of the filtrate were removed under reduced pressure. A yellow-brown oil was isolated, which crystallized at -15 °C. Due to the lability of the compound, the yield was not determined and extensive characterization was omitted.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.05 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 2.67, 2.71 (2t, *J* = 7.3 Hz, 2H each, 2-H, 4-H), 7.12-7.34 (m, 5H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.2, 34.3, 44.2 (3t, C-2, C-3, C-4), 113.2 (s, CN), 126.5, 128.4, 128.6 (3d, Ph), 139.9 (s, Ph), 176.6 (s, C-1) ppm.

**4-(4-Cyanophenyl)butanoic acid (75)**

AN218 V 58



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
Ethyl 4-(4-cyanophenyl)butanoate (74) <sup>[69]</sup>	5.46	25.2	1.0
LiOH·H <sub>2</sub> O	2.64	62.9	2.5

Ethyl ester **74**<sup>[69]</sup> and LiOH·H<sub>2</sub>O were dissolved in a THF/water mixture (3:1, 100 mL). The solution was stirred for 18 h at rt. 1 M aq. HCl (15 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The solid, colourless crude product was sufficiently pure for further transformations (4.42 g, 93%).

**M.p.:** 72-75 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.97 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2-H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 4-H), 7.29, 7.57 (2d, *J* = 8.2 Hz, 2H each, Ar), 11.3 (br. s, 1H, COOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.6, 23.1, 35.0 (3t, C-3, C-2, C-4), 109.9 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 129.2, 132.2 (2d, Ar), 146.8 (s, Ar), 179.3 (s, C-1) ppm.

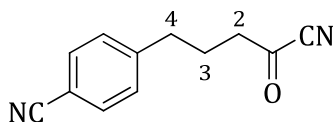
**IR (ATR):** ν = 3075-2875 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1700 (C=O), 16050 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (189.1):  
 calcd. C 69.83, H 5.86, N 7.40  
 found C 69.82, H 5.79, N 7.28.

#### 4-(4-Cyanophenyl)butanoyl cyanide (76)

V 59

AN262



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoic acid (75)		1.00	5.29	1.0
SOCl <sub>2</sub>	1.92	3.15	26.4	5.0
CuCN		0.948	10.6	2.0



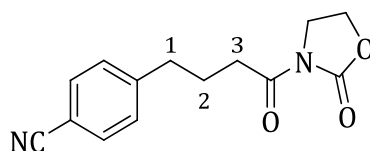
According to the literature procedure,<sup>[138]</sup> butanoic acid **75** was dissolved in dichloromethane (5 mL) and SOCl<sub>2</sub> and 3 drops of DMF were added. Upon ceasing of gas development, the volatile components were removed under reduced pressure. CuCN and CH<sub>3</sub>CN (8 mL) were added. The suspension was refluxed for 45 min. The brown suspension was cooled to rt and volatile components were removed under reduced pressure. Et<sub>2</sub>O (30 mL) was added, the mixture was heated to reflux and then filtered while still hot. Again, volatile components of the filtrate were removed under reduced pressure. A yellow-orange oil was isolated, which crystallized at -15 °C. Due to the lability of the compound, the yield was not determined and extensive characterization was omitted.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.04 (m, 2H, 3-H), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 2.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 4-H), 7.27, 7.58 (2d, *J* = 7.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.5, 34.3, 44.0 (3t, C-2, C-3, C-4), 110.3, 113.0 (2s, Ar, CN), 118.7 (s, CN), 129.1, 132.4 (2d, Ar), 145.7 (s, Ar), 176.2 (s, C-1) ppm.

#### 4-[4-Oxo-4-(2'-oxooxazolidin-3'-yl)butyl]benzonitrile (**77**)

AN219 V 60



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoic acid ( <b>75</b> )		0.400	1.90	1.00
Pivaloyl chloride	0.17	0.241	2.00	1.05
Oxazolidin-2-one		0.177	2.04	1.07
<i>n</i> -BuLi (2.5 M in hexane)	0.82		2.05	1.08
NEt <sub>3</sub>	0.28	0.202	2.00	1.05

Analogous to the literature procedure,<sup>[140]</sup> butanoic acid **75** was dissolved in THF (10 mL). NEt<sub>3</sub> and pivaloyl chloride were added at -78 °C and stirring was continued for 20 min at -78 °C and for 1 h at 0 °C. In a second flask, *n*-BuLi was added to a solution of oxazolidin-2-one in THF (10 mL) at -78 °C. After stirring for 20 min this solution was

transferred to the flask containing the butanoic acid at -78 °C. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C and over night at rt. Aq. 0.5 M KHSO<sub>4</sub>-solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After purification by twofold column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4:1- > 3:2), oxazolidinone **77** was isolated as colourless solid (104 mg, 21%).

**M.p.:** 66-68 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.01 (quint., *J* = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 1-H), 4.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.42 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.31, 7.58 (2d, *J* = 8.0 Hz, 2H each, Ar) ppm.

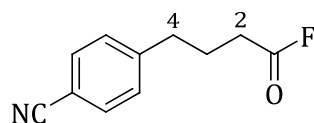
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 25.3 (t, C-2), 34.4 (t, C-3), 35.2 (t, C-1), 42.5 (t, NCH<sub>2</sub>), 62.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 110.0 (s, Ar), 119.0 (s, CN), 129.2, 132.2 (2d, Ar), 147.1 (s, Ar), 153.1 [s, OC(O)] 172.7 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3060-2850 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1775, 1695 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (258.1):  
 calcd. C 65.11, H 5.46, N 10.85  
 found C 65.30, H 5.68, N 10.43.

**4-(4-Cyanophenyl)butanoyl fluoride (78)**  
 AN273

V 61



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoic acid ( <b>75</b> )		1.00	5.29	1.0
Cyanuric fluoride	1.36	2.14	15.9	3.0
Pyridine	0.43	0.418	5.29	1.0

Analogous to the literature procedure,<sup>[70, 141]</sup> butanoic acid **75** and pyridine were dissolved in dichloromethane (20 mL). Cyanuric fluoride was added at -20 °C. Dichloromethane and CH<sub>3</sub>CN (20 mL each) were added to the gradually thickening

suspension. Stirring was continued for 90 min. Then ice and dichloromethane (30 mL) were added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with ice cold water (100 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was sufficiently pure for further transformations (970 mg, 96%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.01 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 2.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 7.29, 7.59 (2d, *J* = 8.1 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.9 (t, C-3), 31.2 (td, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 51.0 Hz, C-2), 34.5 (t, C-4), 110.3 (s, Ar), 118.8 (s, CN), 129.2, 132.4 (2d, Ar), 146.0 (s, Ar), 162.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 360.2 Hz, C-1) ppm.

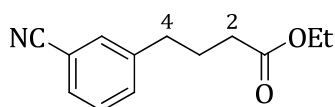
**<sup>19</sup>F-NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 46.1 (d) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3035-2875 (=C-H, C-H), 1835 (C=O), 1605 (C=C), 1085 (C-F) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNO (191.2): calcd. C 69.10, H 5.27, N 7.33  
found C 69.04, H 5.48, N 7.57.

### Ethyl 4-(3-cyanophenyl)butanoate (**81**)

AN216 V 62



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
3-Bromobenzonitrile ( <b>80</b> )		3.00	16.5	1.0
Zn-Cu		1.83	28.0	1.7
Ethyl 4-iodobutanoate ( <b>79</b> ) <sup>[116]</sup>		4.39	18.1	1.1
Pd[P( <i>o</i> -tol)] <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>		0.52	0.66	0.04
HMPA	8.08	8.27	46.2	2.8

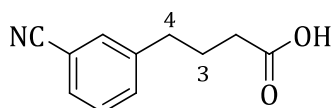
According to **GP2** using activated Zn-Cu couple (previously treated with 20 mL 10% HCl, then subsequently washed with 50 mL water, acetone and Et<sub>2</sub>O each and dried under reduced pressure), the reaction afforded after column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) ester **81** as colourless oil (890 mg, 25%).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (m, 2H, 3-H), 2.31 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.68 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, 4-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.35-7.50 (m, 4H, Ar) ppm.

#### 4-(3-Cyanophenyl)butanoic acid (**82**)

V 63

AN285



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
Ethyl 4-(3-cyanophenyl)butanoate ( <b>81</b> )	0.580	2.67	1.0
LiOH·H <sub>2</sub> O	0.281	6.68	2.5

Ethyl 4-(3-cyanophenyl)butanoate (**81**) and LiOH·H<sub>2</sub>O were dissolved in a THF/water mixture (3:1, 10 mL). The solution was stirred for 18 h at rt. 1 M aq. HCl (15 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (80 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The solid colourless crude product was sufficiently pure for further transformations (505 mg, quant.).

**M.p.:** 67-69 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.95 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.70 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 7.22-7.50 (m, 4H, Ar), 11.02 (br. s, 1H, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.7 (t, C-3), 33.0, 34.4 (2t, C-2, C-4), 112.3 (s, Ar), 118.8 (s, CN), 129.1, 129.8, 131.8, 133.0 (4d, Ar), 142.6 (s, Ar), 179.0 [s, C(O)] ppm.

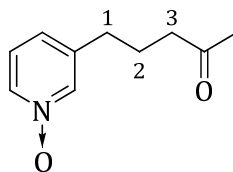
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3065 (O-H), 3050-2850 (=C-H, C-H), 2230 (CN), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (189.2):  
 calcd. C 69.83, H 5.86, N 7.40  
 found C 69.74, H 5.83, N 7.32.

## 7.6 Synthesis of a pyridin-*N*-oxide

### 3-(4-Oxopentyl)pyridine 1-oxide (**85**)

AN298 V 64



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-(Pyridin-3-yl)pentan-2-ol <sup>[45]</sup>	0.438	2.42	1.0
<i>m</i> CPBA	0.896	3.63	1.5
Sodium dichromate	0.721	2.42	1.0

5-(Pyridin-3-yl)pentan-2-ol (**84**)<sup>[45]</sup> was dissolved in dichloromethane (25 mL). *m*CPBA was added and after stirring over night the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in water and Et<sub>2</sub>O (20 mL each). A solution of sodium dichromate and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) in water (10 mL) was added dropwise within 15 min. After stirring over night, the solution was set basic with 2 N NaOH-solution and diluted with dichloromethane (40 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3 X 40 mL) and the combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1 -> 1 : 1), *N*-oxide **85** was isolated as colourless oil (255 mg, 59% after two steps).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.95 (m<sub>c</sub>, 2H, 2-H), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3-H), 2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 1-H), 7.18-7.34 (m, 2H, py), 8.09-8.27 (m, 2H, py) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.9 (t, C-2), 30.0 (q, CH<sub>3</sub>), 31.7 (t, PhCH<sub>2</sub>), 42.1 (t, C-3), 125.7, 127.0, 137.0, 139.0 (4d, py), 140.9 (s, py), 207.5 [s, C(O)] ppm.

**IR (ATR):** ν = 3100-2865 (=C-H, C-H), 1705 (C=O), 1265 (N-O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>·H<sup>+</sup>:  
 calcd. 180.1025  
 found 180.1031.

<b>EA:</b> C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (179.2):	calcd.	C 67.02, H 7.31, N 7.82
	found	C 66.34, H 7.93, N 6.93.

A better elemental analysis could not be obtained.

## 8 Samariumdiodide-induced cyclizations

### General procedure 5 (GP5) for SmI<sub>2</sub>-induced cyclizations

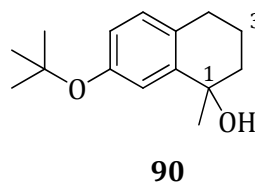
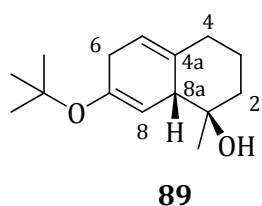
HMPA or TPPA (12-24 equiv.) is added to a previously prepared stock solution of SmI<sub>2</sub> in THF (0.1 M, 2.2-4 equiv.) under argon and the solution is stirred for 20 min. During this time the solution turns from dark blue to dark violet. In a separate flask, the substrate (1 equiv.) and (if applied) proton source (2-10 equiv.) are dissolved in THF (10 mL/mmol cyclization precursor) under argon. Argon is bubbled through the solution for 20 min. The substrate solution is then transferred with a syringe to the SmI<sub>2</sub>-solution at rt if not otherwise mentioned. The mixture is stirred until the colour changes from violet to grey. Sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>-solution or sat. aq. Na-K-tartrate-solution (20 mL) is added and the mixture is extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 30 mL). The combined organic layers are washed with water and brine (2 X 30 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and the solvent is removed under reduced pressure to give the crude product, which still contains small amounts of HMPA or TPPA. Flash-chromatography on silica gel or on aluminium oxide (activity grade III) yields the products. For removal of TPPA, the crude product is filtrated over a short silica gel plug prior to column chromatography.

### 8.1 Cyclizations of $\gamma$ -aryl ketones with substituents at the aromatic ring

**(1*R*\*,8*aR*\*)-7-*tert*-Butoxy-1-methyl-1,2,3,4,6,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (89)**  
**and 7-*tert*-butoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (90)**

V 65

AN80.1



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-(4- <i>tert</i> -Butoxyphenyl)pentan-2-one ( <b>10</b> )		0.200	0.85	1.0
<b>SmI<sub>2</sub></b> (0.1 M)	25.6		2.56	3.0
<b>HMPA</b>	2.69	2.75	15.4	18
<i>tert</i> -BuOH	0.16	0.127	1.71	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) **89** and **90** were isolated as a 73:27 mixture (120 mg, 59%). In a second fraction 5-(4-*tert*-butoxyphenyl)pentan-2-ol (**91**, 38 mg, 19%) was isolated as colourless oil.

The following signals were assigned to **89**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.63 (dt,  $J$  = 4.1, 12.9 Hz, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 2.26 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 5.31 (td,  $J$  = 1.8, 3.6 Hz, 1H, 8-H), 5.42 (tt,  $J$  = 1.5, 3.5 Hz, 1H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.4 (q, 1-CH<sub>3</sub>), 30.1 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 106.0 (d, C-8), 119.3 (d, C-5) ppm.

**ESI-ToF:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 259.1663  
found 259.1655.

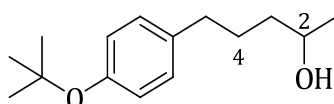
The following signals were assigned to **90**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.80 (dd,  $J$  = 2.5, 8.2 Hz, 1H, Ar), 6.99 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.27 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 30.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 33.1 (q, 1-CH<sub>3</sub>), 123.8, 124.4, 130.4 (3d, Ar) ppm.

**ESI-ToF:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 257.1512  
found 257.1510.

Data of alcohol **91**:



**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.32 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.43-1.53 (m, 3H, 3-H, OH), 1.59-1.76 (m, 2H, 4-H), 2.58 (m<sub>c</sub>, 2H, 5-H), 3.80 (sex.,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 6.88, 7.05 (2d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.5 (q, C-1), 27.6 (t, C-3), 28.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.2 (t, C-5), 38.8 (t, C-3), 68.0 (d, C-2), 78.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 124.1, 128.6 (2d, Ar), 137.2, 153.2 (2s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3370 (O-H), 3025-2855 (=C-H, C-H), 1610 (C=C), 1160 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>: calcd. 259.1663  
found 259.1645.

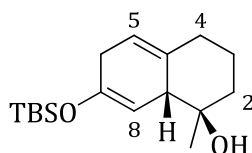
**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (236.3): calcd. C 76.23, H 10.24  
found C 75.06, H 10.21.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(1*R*\*,8*aR*\*)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (92)**

V 66

ANJH10



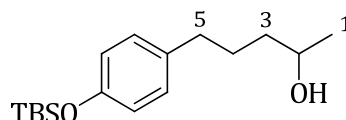
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-[4-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one ( <b>8</b> )		0.400	1.37	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	54.7		5.47	4.0
HMPA	5.71	5.88	32.8	24
<i>tert</i> -BuOH	0.26	0.203	2.74	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) product **92** (231 mg, 57%) was isolated as colourless solid. In other fractions, substrate **8** (19 mg, 5%) and 5-[4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-ol (**93**, 50 mg, 12%) were isolated.



<b>M.p.:</b>	46-48 °C.
<b><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 0.16 [s, 6H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 0.93 [s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 1.04 (s, 3H, 1-CH <sub>3</sub> ), 1.34 (tq, <i>J</i> = 4.1, 13.4 Hz, 1H, 3-H <sup>1</sup> ), 1.38 (br. s, 1H, OH), 1.58 (dt, <i>J</i> = 4.1, 13.1 Hz, 1H, 2-H <sup>1</sup> ), 1.67-1.75 (m, 1H, 3-H <sup>2</sup> ), 1.78-1.84 (m, 1H, 2-H <sup>2</sup> ), 1.90-1.99 (m, 1H, 4-H <sup>1</sup> ), 2.19 (tdd, <i>J</i> = 2.2, 4.1, 13.4 Hz, 1H, 4-H <sup>2</sup> ), 2.59-2.64 (m, 2H, 6-H), 2.78 (m <sub>c</sub> , 1H, 8a-H), 5.02 (td, <i>J</i> = 1.8, 3.6 Hz, 1H, 8-H), 5.37 (tt, <i>J</i> = 1.6, 3.4 Hz, 1H, 5-H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = -4.3 [q, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 18.0 [s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 21.9 (q, 1-CH <sub>3</sub> ), 24.2 (t, C-3), 25.7 [q, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 30.8 (t, C-6), 34.3 (t, C-4), 41.7 (t, C-2), 50.7 (d, C-8a), 74.9 (s, C-1), 101.3 (d, C-8), 117.7 (d, C-5), 136.0 (s, C-4a), 149.7 (s, C-7) ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3325 (O-H), 3030-2820 (=C-H, C-H), 1700 (C=C), 1660 (C=C), 1200 (C-O) cm <sup>-1</sup> .
<b>EA: C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si (294.5):</b>	calcd. C 69.33, H 10.27 found C 68.72, H 10.34.

Characterization of 5-[4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-ol (**93**):

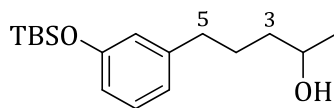


<b><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 0.19 [s, 6H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 0.99 [s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 1.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.40-1.52 (m, 2H, 3-H), 1.58-1.74 (m, 3H, 4-H, OH), 2.56 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, 5-H), 3.80 (sex., <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 6.55, 7.03 (2d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H each, Ar) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = -4.5 [q, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 18.1 [s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 23.4 (q, C-1), 25.7 [q, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], 27.7 (t, C-4), 35.0 (t, C-5), 38.8 (t, C-3), 67.9 (d, C-2), 119.7, 129.1 (2d, Ar), 135.0, 153.5 (2s, Ar) ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3355 (O-H), 3060-2855 (=C-H, C-H), 1620 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>EA: C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si (294.5):</b>	calcd. C 69.33, H 10.27 found C 69.96, H 9.73.

5-[3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-ol (**97**)

V 67

AN213



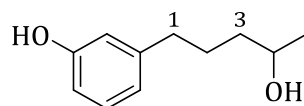
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-[3-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one ( <b>9</b> )		0.100	0.34	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	10.3		1.03	3.0
HMPA	1.08	1.10	6.16	18
<i>tert</i> -BuOH	0.06	0.051	0.68	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 24 h using sat. Na-K-tartrate-solution. Protected phenol derivative **97** was isolated. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) 3-(4-hydroxypentyl)phenol **98** was isolated as colourless oil (50 mg, 82%).

NMR-signals for **97**:

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.18 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.98 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.17 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.40-1.56 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.11 (br. s, 1H, OH), 2.57 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 5-H), 3.81 (sex.,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, 2-H), 6.62-6.69 (m, 2H, Ar), 6.76 (br. d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.12 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar) ppm.

Data of phenol derivative **98**:



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (m<sub>c</sub>, 2H, 3-H), 1.60, 1.71 (2m<sub>c</sub>, 1H each, 2-H), 2.36 (br. s, 1H, OH), 2.54 (m<sub>c</sub>, 2H, 1-H), 3.82 (sex.,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, 4-H), 6.64-6.68 (m, 2H, Ar), 6.70 (br. d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 6.85 (br. s, 1H, OH), 7.11 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.2 (q,  $\text{CH}_3$ ), 27.2 (t, C-2), 35.5 (t, C-1), 38.5 (t, C-3), 68.3 (d, C-2), 112.8, 115.3, 120.4, 129.3 (4d, Ar), 144.0, 155.9 (2s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3320 (O-H), 3025-2860 (=C-H, C-H), 1590, 1480 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

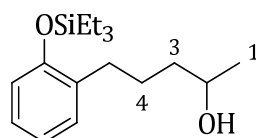
**ESI-ToF:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2 \cdot \text{Na}^+$ : calcd. 203.1043  
found 203.1040.

**EA:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (180.2): calcd. C 73.30, H 8.95  
found C 71.88, H 9.05.

A better elemental analysis could not be obtained.

### 5-[2-(Triethylsiloxy)phenyl]pentan-2-ol (**99**)

AN316 V 68



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-[2-(Triethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one ( <b>13</b> )		0.090	0.31	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	7.70		0.77	2.5
HMPA	0.81	0.828	4.62	15
<i>tert</i> -BuOH	0.06	0.046	0.62	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / 12% EtOAc) alcohol **99** was isolated as colourless oil (33 mg, 37%).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.77 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H,  $\text{SiCH}_2$ ), 1.00 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.33-1.74 (m, 5H, 3-H, 4-H, OH), 2.60 ( $m_c$ , 2H, 5-H), 3.81 (sex.,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 6.76 (dd,  $J$  = 1.0, 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.86 (dt,  $J$  = 1.0, 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.05 (dt,  $J$  = 1.8, 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.11 (dd,  $J$  = 1.8, 7.5 Hz, 1H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 5.3 (t, SiCH<sub>2</sub>), 6.7 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.4 (q, C-1), 26.1 (t, C-4), 30.5 (t, C-5), 39.2 (t, C-3), 68.1 (d, C-2), 118.2, 120.9, 126.7, 130.0 (4d, Ar), 132.7, 153.6 (2s, Ar) ppm.

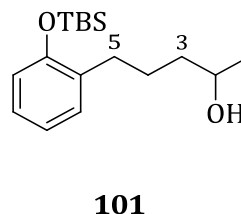
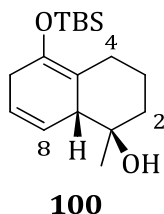
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3355 (O-H), 2960-2875 (=C-H, C-H), 1600, 1580 (C=C), 1255 (Si-CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si (294.5):  
 calcd. C 69.33, H 10.27  
 found C 69.46, H 10.32.

**(1R\*,8aR\*)-5-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (100) and 5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl]pentan-2-ol (101)**

V 69

AN318



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
5-[2-(tert-Butyldimethylsiloxy)phenyl]pentan-2-one (14)		0.100	0.34	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	8.56		0.86	2.5
HMPA	0.90	0.920	5.13	15

The reaction was conducted according to **GP5** without proton source and worked up after 18 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) a 25:75 mixture of **100** and **101** was obtained. Due to breakage of glass, yields could not be determined.

The following NMR-signals were assigned to **100**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.12, 0.13 (2s, 3H each, SiCH<sub>3</sub>), 0.95 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.05 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1.40 (br. s, 1H, OH), 1.80 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 2.66-2.70 (m, 2H, 6-H<sup>1</sup>, 8a-H), 2.72-2.77 (m, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 2.88 (tdd,  $J$  = 1.9, 4.3, 13.4 Hz, 1H, 4-H), 5.74 (dtd,  $J$  = 1.5, 3.3, 10.2 Hz, 1H, 7-H), 5.83 (tdd,  $J$  = 2.0, 3.2, 10.2 Hz, 1H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -3.9, -3.7 (2q, SiCH<sub>3</sub>), 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.7 (q, 1-CH<sub>3</sub>), 25.4 (t, C-4), 25.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 31.4 (t, C-6), 42.0 (t,

C-2), 50.9 (d, C-8a), 74.5 (s, C-1), 124.5 (d, C-7), 124.6 (d, C-8) ppm.

The following NMR-signals were assigned to **101**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.23 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.01 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 2.60 (m<sub>c</sub>, 2H, 5-H), 3.80 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 6.77 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, Ar), 6.87 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar), 7.06 (dt,  $J$  = 1.8, 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.12 (dd,  $J$  = 1.7, 7.5 Hz, 1H, Ar) ppm.

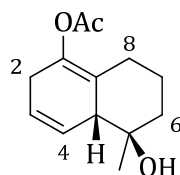
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.1 (q, SiCH<sub>3</sub>), 23.4 (q, C-1), 25.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.5 (t, C-5), 68.1 (d, C-2), 118.4, 121.0, 126.7, 130.1 (4d, Ar) ppm.

Data from mixture:

**ESI-ToF:** C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si·Na<sup>+</sup>: calcd. 317.1913  
found 317.1916.

**(4*aR*\*,5*R*\*)-5-Hydroxy-5-methyl-2,4*a*,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-1-yl acetate (102)**

AN321 V 70

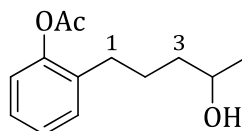


Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
2-(4-Oxopentyl)phenyl acetate (15)		0.100	0.45	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	11.4		1.14	2.5
HMPA	1.19	1.22	6.81	15
<i>tert</i> -BuOH	0.09	0.067	0.91	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3) 1,4-diene **102** was isolated as colourless oil (26 mg, 26%). In a second fraction, a mixture of **102**, 2-(4-hydroxypentyl)phenyl acetate (**103**) and another not identified olefin was isolated (14 mg).

<b><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 1.10$ (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (tq, $J = 4.0, 13.4$ Hz, 1H, 7-H), 1.52-1.60 (m, 2H, 6- $\text{H}^1$ , 8- $\text{H}^1$ ), 1.62-1.72 (m, 2H, 7- $\text{H}^2$ , OH), 1.79 (dddd, $J = 1.6, 2.8, 4.0, 12.4$ Hz, 1H, 6- $\text{H}^2$ ), 2.14 [s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 2.47 ( $m_c$ , 1H, 8- $\text{H}^2$ ), 2.71-2.76 (m, 2H, 2-H), 2.83 ( $m_c$ , 1H, 4a-H), 5.76 (dtd, $J = 1.4, 3.3, 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 5.83 (tdd, $J = 2.0, 3.1, 10.2$ Hz, 1H, 4-H) ppm.
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (126 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 20.7$ [q, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 21.7 (q, 5- $\text{CH}_3$ ), 22.9 (t, C-7), 25.7 (t, C-8), 28.3 (t, C-2), 41.5 (t, C-6), 50.4 (d, C-4a), 74.7 (s, C-5), 122.8 (s, C-8a), 124.1, 124.2 (2d, C-3, C-4), 138.9 (s, C-1), 169.1 [s, $\text{C}(\text{O})$ ] ppm.
<b>IR (ATR):</b>	$\nu = 3400$ (O-H), 3010-2860 (=C-H, C-H), 1750 (C=O), 1600 (C=C) $\text{cm}^{-1}$ .
<b>ESI-ToF:</b> $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot \text{Na}^+$ :	calcd. 245.1154 found 245.1122.

The following NMR-signals were assigned to alcohol **103**:



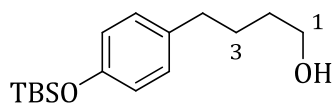
<b><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 1.21$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 5-H), 2.17 [s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 3.93 (sex., $J = 6.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.75-6.89, 7.03-7.13 (2m, 2H each, Ar) ppm.
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (176 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 20.5$ [q, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ], (23.9 (q, C-5), 68.7 (d, C-4), 115.6, 120.5, 127.2, 130.2 (4d, Ar), 153.9 [s, $\text{C}(\text{O})$ ] ppm.
<b>ESI-ToF:</b> $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot \text{Na}^+$ :	calcd. 245.1154 found 245.1142.

The following NMR-signals were assigned to the not identified olefin:

<b><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 1.28$ (s, 3H), 5.42-5.52, 5.57-5.67 (2m, 1H each, =CH) ppm.
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math> (176 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta = 20.7$ (q, $\text{CH}_3$ ), 121.4, 126.7 (2d, =C) ppm.

4-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]butan-1-ol (**104**)

AN341 V 71



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-[4-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]butanal ( <b>17</b> )		0.150	0.54	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	13.5		1.35	2.5
HMPA	1.42	1.45	8.09	15
<i>tert</i> -BuOH	0.10	0.080	1.08	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 18 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) alcohol **104** was obtained as colourless oil (80 mg, 53%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.18 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.98 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.35 (br. s, 1H, OH), 1.56-1.70 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4-H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 1-H), 6.75, 7.02 (2d, *J* = 8.4 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -4.4 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.7, 32.2 (2t, C-2, C-3), 34.8 (t, C-4), 62.9 (t, C-1), 119.8, 129.2 (2d, Ar), 134.9, 153.6 (2s, Ar) ppm.

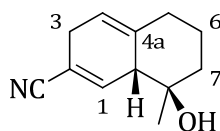
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3350 (O-H), 2950-2855 (=C-H, C-H), 1610 (C=C), 1250 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (280.5):  
calcd. C 68.52, H 10.06  
found C 68.71, H 10.14.

## 8.1.1 Optimization of the reaction protocol

(8*R*\*,8*aR*\*)-8-Hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (**105**)

AN102 V 72



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Oxopentyl)benzonitrile ( <b>11</b> )		0.100	0.53	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	16.0		1.60	3.0
HMPA	1.68	1.72	9.61	18
<i>tert</i> -BuOH	0.10	0.079	1.07	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  and worked up after 5 min using sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) compound **105** (71 mg, 70%) was obtained as colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (tq,  $J$  = 4.2, 13.4 Hz, 1H, 6- $\text{H}^1$ ), 1.51 (br. s, 1H, OH), 1.65 (dt,  $J$  = 4.2, 12.6 Hz, 1H, 7- $\text{H}^1$ ), 1.74, 1.84, 1.95 (3 $m_c$ , 1H each, 5- $\text{H}^1$ , 6- $\text{H}^2$ , 7- $\text{H}^2$ ), 2.22 (tdd,  $J$  = 2.1, 4.2, 13.6 Hz, 1H, 5- $\text{H}^2$ ), 2.78-2.87 (m, 3H, 3-H, 8a-H), 5.43-5.48 (m, 1H, 4-H), 6.79-6.82 (m, 1H, 1-H) ppm.

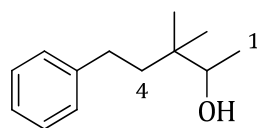
The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[23a, 28]</sup>

## 8.2 Cyclizations of phenyl ketones with geminal dialkyl groups

### 3,3-Dimethyl-5-phenylpentan-2-ol (**109**)

V 73

AN174



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
3,3-Dimethyl-5-phenylpentan-2-one ( <b>29</b> )		0.100	0.53	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	15.8		1.58	3.0
HMPA	1.66	1.70	9.47	18
<i>tert</i> -BuOH	0.10	0.078	1.05	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1)



alcohol **109** was obtained as colourless oil (8 mg, 8%). In a second fraction, substrate **29** (77 mg, 77%) was reisolated.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.94, 0.96 [2s, 3H each, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.15 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, 1-H), 1.23 (br. s, 1H, OH), 1.51, 1.63 (2dt,  $J$  = 5.1, 13.1 Hz, 1H each, 4-H), 2.59 (mc, 2H, 5-H), 3.61 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 7.18-7.34 (m, 5H, Ph) ppm.

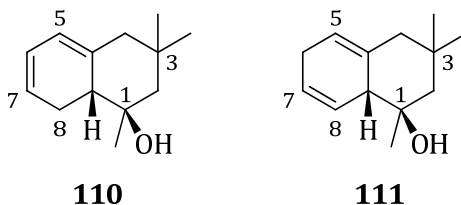
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 17.7 (q, C-1), 22.4, 22.5 [2q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 30.4, 37.5 (2t, C-5, C-4), 41.0 (s, C-3), 74.3 (d, C-2), 125.6, 128.2, 128.3 (3d, Ph), 143.3 (s, Ph) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3410 (O-H), 3025-2870 (=C-H, C-H), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.3):  
 calcd. C 81.20, H 10.48  
 found C 81.33, H 10.46.

**(1*R*\*,8*aR*\*)-1,3,3-Trimethyl-1,2,3,4,8,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (110) and (1*R*\*,8*aR*\*)-1,3,3-trimethyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (111)**

AN133 V 74



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4,4-Dimethyl-5-phenylpentan-2-one ( <b>20</b> )		0.100	0.53	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	15.8		1.58	3.0
HMPA	1.66	1.70	9.47	18
<i>tert</i> -BuOH	0.10	0.078	1.05	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 18 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) compounds **110** and **111** were obtained as a 83:17 mixture (76 mg, 75%).

NMR-signals for 1,3-diene **110**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.93, 0.96. 1.26\* (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.28\* (br. s, 1H, OH), 1.50 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 1.62 (dd,  $J$  = 2.2, 13.4 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 1.88 (dd,  $J$  = 2.2, 12.6 Hz, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 2.03 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 2.23 (dd,  $J$  = 3.5, 13.0 Hz, 1H, 8a-H), 2.49 (tdd,  $J$  = 3.1, 13.0, 19.5 Hz, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 2.57 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H<sup>2</sup>), 5.54 (tddd,  $J$  = 0.9, 3.1, 8.6, 9.5 Hz, 1H, 7-H), 5.58-5.60 (m, 1H, 5-H), 5.67 (dddd,  $J$  = 1.3, 3.1, 5.4, 9.5 Hz, 1H, 6-H) ppm.

\* overlapping signals

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.4 (t, C-8), 23.2, 26.6 (2q, CH<sub>3</sub>), 32.8 (s, C-3) 33.9 (q, CH<sub>3</sub>), 46.9 (d, C-8a), 48.7 (t, C-4), 55.9 (t, C-2), 74.9 (s, C-1), 118.9, 122.2, 123.5 (3d, C-5, C-6, C-7), 136.5 (s, C-4a) ppm.

NMR-signals for 1,4-diene **111**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90, 0.98, 1.12 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.52 (br. s, 1H, OH), 1.59 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 1.68 (dd,  $J$  = 2.2, 13.2 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 1.87, 1.92 (AB-part of an ABX-system,  $J_{AB}$  = 13.0 Hz,  $J_{AX}$   $\approx$  1.0 Hz,  $J_{BX}$  = 2.2 Hz, 1H each, 4-H), 2.62 (m<sub>c</sub>, 1H, 8a-H), 2.67-2.71 (m, 2H, 6-H), 5.47 (X-part, m<sub>c</sub>, 1H, 5-H), 5.85 (m<sub>c</sub>, 2H, 7-H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.9, 26.2 (2q, CH<sub>3</sub>), 27.0 (t, C-6), 32.2 (s, C-3), 33.9 (q, CH<sub>3</sub>), 48.7 (t, C-4), 49.0 (d, C-8a), 55.3 (t, C-2), 74.5 (s, C-1), 120.1 (d, C-5), 124.3, 125.6 (2d, C-7, C-8), 141.6 (s, C-4a) ppm.

Data from mixture:

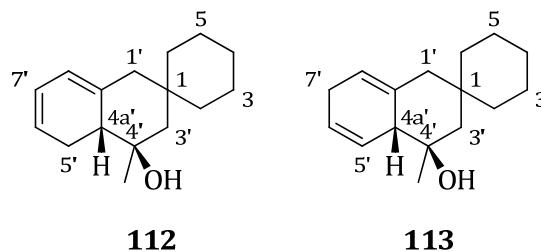
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3365 (O-H), 3035-2830 (=C-H, C-H), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.3): calcd. C 81.20, H 10.48

found C 80.93, H 10.31.

**(4'R\*,4a'R\*)-4'-Methyl-3',4',4a',5'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalen]-4'-ol (112)** and **(4'R\*,4a'R\*)-4'-methyl-3',4',4a',7'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalen]-4'-ol (113)**

AN159 V 75



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<b>1-(1'-Benzylcyclohexyl)propan-2-one (32)</b>		0.063	0.27	1.0
<b>SmI<sub>2</sub> (0.1 M)</b>	8.21		0.82	3.0
<b>HMPA</b>	0.86	0.883	4.93	18
<b>tert-BuOH</b>	0.051	0.041	0.55	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 5 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) compounds **112** and **113** were obtained as a 76:24 mixture (51 mg, 80%).

NMR-signals for 1,3-diene **112**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 1.32-1.38 (m, 3H, 1-CH<sub>2</sub>, 3'-H<sup>1</sup>), 1.40-1.48 (m, 6H, cy-CH<sub>2</sub>), 1.55 (br. s., 1H, OH), 1.82 (dd,  $J$  = 1.7, 13.6 Hz, 1H, 3'-H<sup>2</sup>), 1.87 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H, 1'-H<sup>1</sup>), 2.24 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H, 1'-H<sup>2</sup>), 2.28 (dd,  $J$  = 4.2, 12.5 Hz, 1H, 4a'-H), 2.47 (tdd,  $J$  = 3.2, 12.6, 19.5 Hz, 1H, 5'-H<sup>1</sup>), 2.54 (dtd,  $J$  = 1.3, 4.2, 19.5 Hz, 1H, 5'-H<sup>2</sup>), 5.54 (tddd,  $J$  = 0.9, 3.2, 4.2, 9.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.58 (br. d.,  $J$   $\approx$  5.4 Hz, 1H, 8'-H), 5.67 (dddd,  $J$  = 1.5, 2.9, 5.4, 9.6 Hz, 1H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.9, 22.0 (2t, cy-CH<sub>2</sub>), 22.5 (t, C-5'), 23.6 (q, CH<sub>3</sub>), 26.4, 34.2 (2t, cy-CH<sub>2</sub>), 35.5 (s, C-1), 42.6 (t, cy-CH<sub>2</sub>), 45.5 (t, C-1'), 47.6 (d, C-4a'), 53.8 (t, C-3'), 75.0 (s, C-4'), 118.8, 122.3, 123.5 (3d, C-8', C-7', C-6') 136.4 (s, C-8a') ppm.

The following NMR-signals were assigned to 1,4-diene **113**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.46 (m<sub>c</sub>, 1H, =CH), 5.83 (m<sub>c</sub>, 2H, =CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.2 (q, CH<sub>3</sub>), 119.9, 124.3, 125.6 (3d, =C) ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3380 (O-H), 3035-2850 (=C-H, C-H), 1660 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 80 eV):** m/z (%) = 232 (7) [M<sup>+</sup>], 214 (11) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 174 (93), 139 (40), 91 (51), 81 (84), 43 (100).

**HRMS (EI, 90 °C, 80 eV):** calcd. 232.1827 for [M<sup>+</sup>]: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O  
found 232.1837.

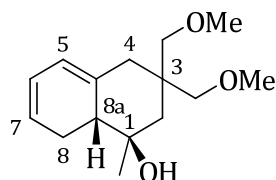
**EA: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O (232.4):** calcd. C 82.70, H 10.41  
found C 80.59, H 10.47.

A better elemental analysis could not be obtained.

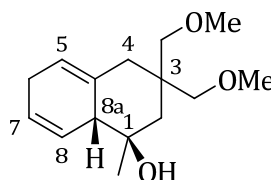
**(1*R*\*,8*aR*\*)-3,3-Bis(methoxymethyl)-1-methyl-1,2,3,4,8,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (114)** and **(1*R*\*,8*aR*\*)-3,3-bis(methoxymethyl)-1-methyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (115)**

V 76

AN180



**114**



**115**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Benzyl-5-methoxy-4-(methoxymethyl)pentan-2-one (34)		0.100	0.40	1.0
Sml <sub>2</sub> (0.1 M)	12.0		1.20	3.0
HMPA	1.26	1.29	7.20	18
<i>tert</i> -BuOH	0.08	0.059	0.80	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) compounds **114** and **115** were obtained as a 88:12 mixture (84 mg, 83%).

NMR-signals for 1,3-diene **114**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52, 1.63 (2d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H each, 2-H), 1.70 (br. s, 1H, OH), 1.98 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 2.06 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 2.26 (dddd,  $J$  = 1.3, 4.8, 9.7, 17.4 Hz, 1H, 8-H<sup>2</sup>), 2.32-2.37 (m, 1H, 8a-H), 2.54 (br. d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 3.14, 3.17 (AB-system,  $J_{AB}$  = 9.6 Hz, 1H each, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.26 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.29, 3.38 (2s, 3H each, CH<sub>3</sub>O), 5.64 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H), 5.69 (td,  $J$  = 4.8, 9.1 Hz, 1H, 7-H), 5.80 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.4 (t, C-8), 26.0 (q, CH<sub>3</sub>), 36.0 (t, C-4), 39.9 (s, C-3), 42.2 (t, C-2), 45.7 (d, C-8a), 59.1, 59.2 (2q, CH<sub>3</sub>O), 73.0 (s, C-1), 76.1, 79.1 (2t, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 120.4, 123.8, 124.4 (3d, C-5, C-6, C-7), 137.5 (s, C-4a) ppm.

NMR-signals for 1,4-diene **115**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.48 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H), 5.83-5.86 (m, 2H, 7-H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.7 (q, CH<sub>3</sub>), 120.8 (d, C-5), 124.2, 125.5 (2d, C-6, C-7) ppm.

Data from mixture:

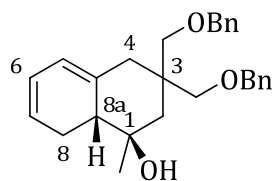
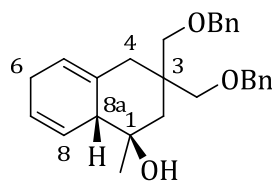
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3410 (O-H), 3035-2825 (=C-H, C-H), 1660 (C=C), 1105 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O (252.3):  
calcd. C 71.39, H 9.59  
found C 71.17, H 9.61.

**(1*R*\*,8*aR*\*)-3,3-Bis(benzyloxymethyl)-1-methyl-1,2,3,4,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (116) and (1*R*\*,8*aR*\*)-3,3-bis(benzyloxymethyl)-1-methyl-1,2,3,4,6,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (117)**

V 77

AN214

**116****117**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Benzyl-5-(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)pentan-2-one (35)		0.150	0.37	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	11.2		1.12	3.0
HMPA	1.17	1.20	6.71	18
<i>tert</i> -BuOH	0.07	0.055	0.75	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 24 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) compounds **116** and **117** were obtained as a 78:22 mixture (106 mg, 70%).

NMR-signals for 1,3-diene **116**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 1.58 (br. s, 1H, OH), 1.70 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 2.02-2.14 (m, 2H, 4-H<sup>1</sup>, 8-H<sup>1</sup>), 2.27 (dddd, *J* = 1.5, 4.5, 10.1, 17.6 Hz, 1H, 8-H<sup>2</sup>), 2.31-2.36 (m, 1H, 8*a*-H), 2.54 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 3.26, 3.33 (2d, *J* = 9.0 Hz, 1H each, BnOCH<sub>2</sub>), 3.38, 3.40 (2d, *J* = 8.6 Hz, 1H each, BnOCH<sub>2</sub>), 4.41, 4.47 (2d, *J* = 12.0 Hz, 1H each, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.52-5.60 (m, 1H, 5-H), 5.65 (td, *J* = 4.5, 9.5 Hz, 1H, 7-H), 5.73-5.76 (m, 1H, 6-H), 7.26-7.33 (m, 10H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.1 (t, C-8), 25.7 (q, CH<sub>3</sub>), 36.6 (t, C-4), 40.2 (s, C-3), 42.7 (t, C-2), 45.9 (d, C-8*a*), 73.1 (t, BnOCH<sub>2</sub>), 73.4, 73.5 (2t, PhCH<sub>2</sub>), 74.1 (t, BnOCH<sub>2</sub>), 76.7 (s, C-1), 120.3, 123.6, 124.3 (3d, C-5, C-7, C-6), 127.4, 127.6, 128.3 (3d, Ph), 137.2 (s, Ph), 138.2 (s, C-4*a*) ppm.

NMR-signals for 1,4-diene **117**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.42-5.45 (m, 1H, 5H), 5.82-5.85 (m, 2H, 7-H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.8 (q, CH<sub>3</sub>), 120.8, 124.1, 125.5 (3d, C-5, C-8, C-7) ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):** ν = 3400 (O-H), 2950-2845 (=C-H, C-H) cm<sup>-1</sup>.

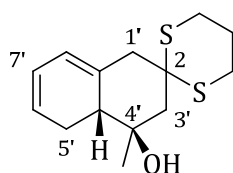
**ESI-ToF:** C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 427.2249  
found 427.2233.

**EA:** C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (404.5):  
calcd. C 80.16, H 7.97  
found C 78.54, H 7.88.

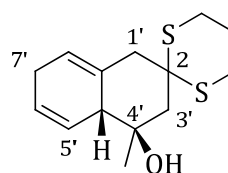
A better elemental analysis could not be obtained.

**(4'*R*\*,4*a*'*R*\*)-4'-Methyl-3',4',4*a*',5'-tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dithiane-2,2'-naphthalen]-4'-ol (118) and (4'*R*\*,4*a*'*R*\*)-4'-methyl-3',4',4*a*',7'-tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dithiane-2,2'-naphthalen]-4'-ol (119)**

AN178 V 78



**118**



**119**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
1-(2'-Benzyl-1',3'-dithian-2'-yl)propan-2-one (39)		0.076	0.29	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	8.57		0.86	3.0
HMPA	0.90	0.921	5.14	18
<i>tert</i> -BuOH	0.05	0.042	0.57	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) compounds **118** and **119** were obtained as a 43:57 mixture (43 mg, 56%).

NMR-signals for 1,3-diene **118**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (br. s, 1H, OH), 1.96-2.00 (m, 2H, 5-H), 2.06 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, 3'-H<sup>1</sup>), 2.40 (dd,  $J$  = 4.7, 12.0 Hz, 1H, 4a'-H), 2.48-2.58 (m, 3H, 3'-H<sup>2</sup>, 5'-H), 2.60 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, 1'-H<sup>1</sup>), 2.74-2.84 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.88 (dd,  $J$  = 2.0, 13.4 Hz, 1H, 1'-H<sup>2</sup>), 2.90-2.96 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.58-5.62 (m, 1H, 6'-H), 5.69-5.72 (m, 2H, 7'-H, 8'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.5 (t, C-5'), 23.5 (q, CH<sub>3</sub>), 25.3 (t, C-5), 26.7, 27.0 (2t, SCH<sub>2</sub>), 46.6 (d, C-4a'), 47.0 (t, C-1'), 48.9 (s, C-2), 52.8 (t, C-3'), 74.7 (s, C-4'), 121.1, 122.2, 124.4 (3d, C-6', C-7', C-8'), 132,3 (s, C-8a') ppm.

NMR-signals for 1,4-diene **119**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (br. s, 1H, OH), 1.95-2.00 (m, 2H, 5-H), 2.11 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, 3'-H<sup>1</sup>), 2.45 (dd,  $J$  = 1.9, 13.7 Hz, 1H, 1'-H<sup>1</sup>), 2.62 (dd,  $J$  = 2.4, 13.9 Hz, 1H, 3'-H<sup>2</sup>), 2.68-2.82 (m, 5H, 4-H, 6-H, 4a'-H), 2.86 (dd,  $J$  = 2.4, 13.7 Hz, 1H, 1'-H<sup>2</sup>), 2.92-2.95 (m, 2H, 7'-H), 5.60-5.62 (m, 1H, 8-H'), 5.80-5.87 (m, 2H, 5-H', 6-H') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 25.0 (q, CH<sub>3</sub>), 25.4 (t, C-5), 26.6 (t, SCH<sub>2</sub>), 26.9 (t, C-7'), 27.0 (t, SCH<sub>2</sub>), 47.2 (t, C-1'), 48.7 (s, C-2), 49.0 (d, C-4a'), 52.1 (t, C-3'), 74.2 (s, C-4'), 122.4 (d, C-8'), 123.6, 125.8 (2d, C-5', C-6'), 130.8 (s, C-8a') ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3395 (O-H), 3035-2825 (=C-H, C-H), 1660 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>OS<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 291.0854  
found 291.0806.

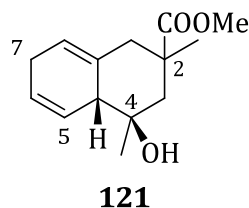
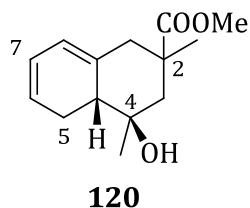
**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>OS<sub>2</sub> (268.4):  
calcd. C 62.64, H 7.51, S 23.89  
found C 59.49, H 6.52, S 18.15.

A better elemental analysis could not be obtained.



**(4*R*\*,4*aR*\*)-Methyl 4-hydroxy-2,4-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,5-hexahydronaphthalene-2-carboxylate (120) and (4*R*\*,4*aR*\*)-methyl 4-hydroxy-2,4-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,7-hexahydronaphthalene-2-carboxylate (121)**

AN284 V 79



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
Methyl 2-benzyl-2-methyl-4-oxopentanoate (42)		0.200	0.85	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	21.4		2.14	2.5
HMPA	2.24	2.30	12.8	15
<i>tert</i> -BuOH	0.16	0.127	1.71	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 15 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1 -> 6 : 4 ) 5 fractions were obtained.

Fraction 1 (45 mg): methyl 2-methyl-3-phenylpropanoate (**123**, 30%)

Fraction 2 (6 mg): (1*R*\*,2*R*\*,9*R*\*)-1,9-dimethyl-11-oxatricyclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodeca-3,6-dien-10-one (**124**, 3%)

Fraction 3 (22 mg): a 79:21 mixture of 1,4-diene **121** and methyl 4-hydroxy-2,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**122**)

Fraction 4 (9 mg): a 35:65 mixture of 1,4-diene **121** and 1,3-diene **120**

Fraction 5 (15 mg): a 58:23:19 mixture of 1,4-diene **121**, 1,3-diene **120** and compound **122**

Calcd. yields: in total, the reaction afforded the following products and yields:

- 1,3-diene **120** (9 mg, 4%)
- 1,4-diene **121** (29 mg, 14%)
- compound **122** (8 mg, 4%)
- fragmentaion product **123** (45 mg, 30%)
- lactone **124** (6 mg, 3%).

Characterization of 1,3-diene **120** and 1,4-diene **121**:

The following NMR-signals were assigned to 1,3-diene **120**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.06, 1.22 (2s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.50 (dd,  $J$  = 0.7, 13.4 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 1.84 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 2.46-2.60\* (m, 3H, 3-H<sup>2</sup>, 5-H), 2.63-2.68\* (m, 1H, 4a-H), 2.86 (dd,  $J$  = 2.4, 13.1 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.45 (tddd,  $J$  = 0.7, 1.9, 3.3, 9.6 Hz, 1H, 6-H), 5.62-5.67\*, 5.73 (m, m<sub>c</sub>, 1H each, C-7, C-8) ppm.

\* overlapping with signals of traces of 1,4-diene **121**

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.9 (q, CH<sub>3</sub>), 22.1 (t, C-5), 29.3 (q, CH<sub>3</sub>), 43.5 (t, C-1), 50.6 (t, C-3), 73.9 (s, C-4), 119.9, 121.1 (2d, =C), 122.0 (d, C-6), 176.6 [s, C(O)] ppm.

NMR-data of 1,4-diene **121**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90, 1.21 (2s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.50 (br. s, 1H, OH), 1.58 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 1.76 (m<sub>c</sub>, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 2.51 (dd,  $J$  = 2.5, 13.3 Hz, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 2.61-2.67 (m, 3H, 4a-H, 7-H), 2.82 (dd,  $J$  = 2.5, 13.6 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.62 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H), 5.78-5.85 (m, 2H, 5-H, 6-H) ppm.

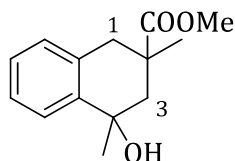
**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.4 (q, CH<sub>3</sub>), 26.9 (t, C-7), 29.3 (q, CH<sub>3</sub>), 43.3 (t, C-1), 43.7 (s, C-2), 48.5 (d, C-4a), 50.6 (t, C-3), 51.5 (q, OCH<sub>3</sub>), 73.9 (s, C-4), 121.1 (d, C-8), 123.5, 126.0 (2d, C-5, C-6), 132.5 (s, C-8a), 176.9 [s, C(O)] ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3515 (O-H), 3065-2850 (=C-H, C-H), 1730 (C=O), 1490 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 259.1310  
found 259.1309.

Characterization of compound **122**:



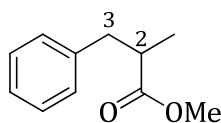
**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.33, 1.49$  (2s, 3H each,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (br. s, 1H, OH), 2.09 (dd,  $J = 1.3, 14.1$  Hz, 1H, 3- $\text{H}^1$ ), 2.38 (dd,  $J = 0.7, 14.1$  Hz, 1H, 3- $\text{H}^2$ ), 2.75 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, 1- $\text{H}^1$ ), 3.21 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, 1- $\text{H}^2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.11 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar), 7.19 (dt,  $J = 1.4, 7.5$  Hz, 1H, Ar), 7.25 (tdt,  $J = 0.7, 1.4, 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.54 (dd,  $J = 1.1, 7.8$  Hz, 1H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.9, 32.1$  (2q,  $\text{CH}_3$ ), 39.0 (t, C-1), 41.7 (s, C-2) 47.8 (t, C-3), 51.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 70.4 (s, C-4), 125.8, 126.8, 127.5, 128.9 (4d, Ar), 134.0, 141.1 (2s, Ar), 177.6 [s, C(O)] ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3435$  (O-H), 3000-2850 (=C-H, C-H), 1725 (C=O), 1600, 1490 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot \text{Na}^+$ :  
 calcd. 257.1154  
 found 257.1156.

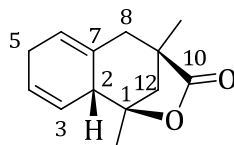
NMR-data for compound **123**:



**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.16$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.67 (dd,  $J = 7.7, 13.1$  Hz, 1H, 3- $\text{H}^1$ ), 2.74 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 3.04 (dd,  $J = 6.5, 13.1$  Hz, 1H, 3- $\text{H}^2$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.14-7.31 (m, 5H, Ph) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[142]</sup>

Characterization of lactone **124**:



**M.p.:** 97-100 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.23 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 12-H<sup>1</sup>), 2.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 12-H<sup>2</sup>), 2.20 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 2.59-2.73 (m, 3H, 8-H<sup>2</sup>, 5-H), 3.05 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H), 5.55 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H), 5.74 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H), 5.85 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 20.8 (q, 1-CH<sub>3</sub>), 23.0 (q, 9-CH<sub>3</sub>), 26.8 (t, C-5), 42.1 (t, C-8), 43.1 (t, C-12), 43.3 (s, C-9), 43.5 (d, C-2), 74.5 (s, C-1), 123.3, 123.4 (2d, C-3, C-4), 126.6 (d, C-6), 134.2 (s, C-7), 177.7 (s, C-10) ppm.

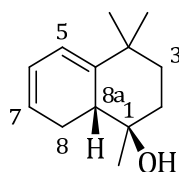
**IR (ATR):** ν = 3030-2850 (=C-H, C-H), 1770, 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (204.3):  
 calcd. C 76.44, H 7.90  
 found C 76.24, H 7.96.

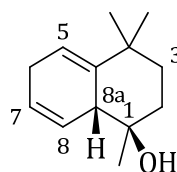
**(1*R*\*,8*aR*\*)-1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (129) and (1*R*\*,8*aR*\*)-1,4,4-trimethyl-1,2,3,4,6,8*a*-hexahydronaphthalen-1-ol (130)**

V 80

AN134



**129**



**130**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<b>5-Methyl-5-phenylhexan-2-one (18)</b> <sup>[46]</sup>		0.100	0.53	1.0
<b>SmI<sub>2</sub> (0.1 M)</b>	15.8		1.58	3.0
<b>HMPA</b>	1.66	1.70	9.47	18
<b>tert-BuOH</b>	0.10	0.078	1.05	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) 2 fractions were obtained.

Fraction 1 (65 mg): a 75:8:17 mixture of 1,3-diene **129**, 1,4-diene **130** and 5-methyl-5-phenylhexan-2-ol (**132**)

Fraction 2 (18 mg): a 22:50:28 mixture of 1,3-diene **129**, 1,4-diene **130** and 1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (**131**)

Calcd. yields: in total, the reaction afforded 1,3-diene **129** (52 mg, 53%), 1,4-diene **130** (13 mg, 13%), compound **131** (5 mg, 5%) and alcohol **132** (11 mg, 11%).

For complete characterization the fractions were subjected to purification by HPLC (hexane / 25% EtOAc, 1.5 mL/min).

Characterization of 1,3-diene **129**:

**M.p.:** 50-52 °C (colourless solid).

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.09, 1.14, 1.17 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.35 (dt, *J* = 4.5, 13.6 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 1.46\* (br. s, 1H, OH), 1.47\* (ddd, *J* = 2.9, 4.4, 13.6 Hz, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 1.60 (ddd, *J* = 2.9, 4.4, 13.6 Hz, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 1.77 (dt, *J* = 4.5, 13.6 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 2.47 (tdd, *J* = 3.2, 13.8, 20.0 Hz, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 2.61-2.67 (m, 2H, 8-H<sup>2</sup>, 8a-H), 5.52 (dddd, *J* = 0.8, 3.2, 5.0, 9.0 Hz, 1H, 7-H), 5.64 (br. d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 5-H), 5.69 (dddd, *J* = 1.4, 3.0, 5.7, 9.0 Hz, 1H, 6-H) ppm.

\* overlapping signals

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 20.4 (q, CH<sub>3</sub>), 22.7 (t, C-8), 26.2, 28.5 (2q, CH<sub>3</sub>), 35.9 (s, C-4), 38.5, 38.8 (2t, C-3, C-2), 42.4 (d, C-8a), 75.6 (s, C-1), 115.2 (d, C-5), 122.2 (d, C-6), 123.1 (d, C-7), 145.0 (s, C-4a) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3375 (O-H), 2970-2865 (=C-H, C-H), 1665 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

<b>MS (EI, 80 eV):</b>	m/z (%) = 190 (8) [M <sup>+</sup> ], 175 (100) [C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sup>+</sup> ].	
<b>HRMS (EI, 60 °C, 80 eV):</b>	calcd.	190.1358 for [M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> ]: C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O
	found	190.1355
<b>EA: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.3):</b>	calcd.	C 81.20, H 10.48
	found	C 77.23, H 10.25.

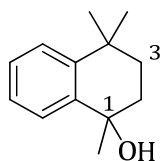
A better elemental analysis could not be obtained.

Characterization of 1,4-diene **130**:

<b>M.p.:</b>	51-53 °C (colourless solid).	
<b><sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 1.03, 1.08, 1.09 (3s, 3H each, CH <sub>3</sub> ), 1.32 (dt, <i>J</i> = 4.2, 13.8 Hz, 1H, 3-H <sup>1</sup> ), 1.43 (ddd, <i>J</i> = 2.9, 4.4, 13.8 Hz, 1H, 3-H <sup>2</sup> ), 1.55 (br. s, 1H, OH), 1.63 (ddd, <i>J</i> = 2.9, 4.2, 12.9 Hz, 1H, 2-H <sup>1</sup> ), 1.86 (ddt, <i>J</i> = 0.7, 4.4, 12.9 Hz, 1H, 2-H <sup>2</sup> ), 2.66-2.70 (m, 2H, 6-H), 2.97-3.01 (m, 1H, 8a-H), 5.47-5.51 (m, 1H, 5-H), 5.81-5.85 (m, 1H, 7-H), 5.87 (tdd, <i>J</i> = 1.8, 3.3, 10.2 Hz, 1H, 8-H) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 21.5, 25.7 (2q, CH <sub>3</sub> ), 27.1 (t, C-6), 28.7 (q, CH <sub>3</sub> ), 34.4 (s, C-4), 37.8, 38.0 (2t, C-2, C-3), 44.7 (d, C-8a), 71.0 (s, C-1), 116.2 (d, C-5), 124.5, 125.4 (2d, C-8, C-7), 142.2 (s, C-4a) ppm.	
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3410 (O-H), 2960-2810 (=C-H, C-H), 1725 (C=C) cm <sup>-1</sup> .	
<b>ESI-ToF: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O·Na<sup>+</sup>:</b>	calcd.	215.1416
	found	215.1405.
<b>EA: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O (192.3):</b>	calcd.	C 81.20, H 10.48
	found	C 80.34, H 10.62.

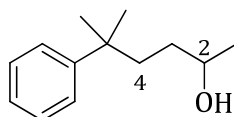
A better elemental analysis could not be obtained.

Characterization of compound **131**:



<b>M.p.:</b>	68-70 °C (colourless solid).
<b><sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 1.30, 1.31, 1.55 (3s, 3H each, CH <sub>3</sub> ), 1.68 (br. s, 1H, OH), 1.71-1.83, 1.96-1.99 (2m, 2H each, 2-H, 3-H), 7.18-7.24 (m, 2H, Ar), 7.29-7.31 (m, 1H, Ar), 7.58-7.59 (m, 1H, Ar) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 30.8, 31.5, 31.7 (3q, CH <sub>3</sub> ), 34.1 (s, C-4), 35.9, 36.1 (2t, CH <sub>2</sub> ), 71.0 (s, C-1), 126.0, 126.1, 126.4, 127.4 (4d, Ar), 142.0, 144.7 (2s, Ar) ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3385 (O-H), 2960-2860 (=C-H, C-H), 1660 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>ESI-ToF: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O·Na<sup>+</sup>:</b>	calcd. 213.1250 found 213.1250.

Characterization of alcohol **132**:



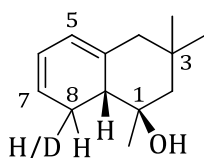
<b><sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 1.12 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.18-1.26* (m, 2H, 3-H), 1.22* (br. s, 1H, OH), 1.32 (s, 6H, 5-CH <sub>3</sub> ), 1.60 (ddd, <i>J</i> = 5.1, 11.9, 13.4 Hz, 1H, 4-H <sup>1</sup> ), 1.74 (ddd, <i>J</i> = 5.1, 11.9, 13.4 Hz, 1H, 4-H <sup>2</sup> ), 3.67 (sex., <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 7.15-7.19 (m, 1H, Ph), 7.28-7.35 (m, 4H, Ph) ppm. * overlapping signals
<b><sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 23.4 (q, C-1), 28.9, 29.0 (2q, 5-CH <sub>3</sub> ), 34.5 (t, C-3), 37.4 (s, C-5), 40.4 (t, C-4), 68.7 (d, C-2), 125.4, 125.8, 128.1 (3d, Ph), 149.7 (s, Ph) ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3365 (O-H), 3060-2865 (=C-H, C-H), 1600, 1495 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>ESI-ToF: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O·Na<sup>+</sup>:</b>	calcd. 215.1406 found 215.1403.

## 8.2.1 Studies on the generation of diene-mixtures

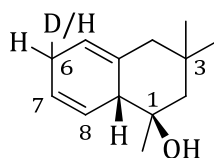
(1*R*\*,8*aR*\*)-1,3,3-Trimethyl(8-<sup>2</sup>H<sub>1</sub>)-1,2,3,4,8,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (D-110) and (1*R*\*,8*aR*\*)-1,3,3-trimethyl(6-<sup>2</sup>H<sub>1</sub>)-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (D-111)

V 81

AN473



D-110



D-111

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4,4-Dimethyl-5-phenylpentan-2-one (20)		0.200	1.05	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.09 M)	24.5		2.21	2.1
HMPA	2.32	2.38	13.3	13
<i>tert</i> -BuOD	0.20	0.158	2.10	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 18 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1) 2 fractions were obtained.

Fraction 1 (112 mg): a 89:11 mixture of 1,3-diene **D-110** and 1,4-diene **D-111**. The degree of deuteration for the indicated positions was 50% each.

Fraction 2 (39 mg): a 34:46:20 mixture of 1,3-diene **D-110**, 1,4-diene **D-111** and an unknown aromatic compound. The degree of deuteration for the indicated positions was 50% each.

Calcd. yields: in total, the reaction afforded 1,3-diene **D-110** (113 mg, 56%), 1,4-diene **D-111** (30 mg, 15%) and an unknown aromatic compound.

The NMR-signals for 1,3-diene **D-110** agree with the data shown on page 168. Only differing signals are listed here:

<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.49 (tdd, *J* = 3.1, 13.0, 19.5 Hz, 1/2H, 8-H<sup>1</sup>), 2.53-2.57 (m, 1H, 8-H<sup>2</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.0 (dt, *J*<sub>CD</sub> = 19.4 Hz, C-8) ppm.



NMR-signals for 1,4-diene **D-111**:

$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.67\text{-}2.71$  (m, 3/2H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.6$  (dt,  $J_{\text{CD}} = 19.4$  Hz, C-6) ppm.

Data from mixture:

**MS (EI, 80 eV):**  $m/z$  (%) = 193 (6)  $[\text{M}^+]$ , 192 (3)  $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}^+]$ , 175 (100)

$[\text{M}^+] = \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{DO}$   $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$ , 157 (47), 135 (57), 92 (78).

**HRMS (EI, 35 °C, 80 eV):** calcd. 193.1577 for  $[\text{M}^+]$ :  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{DO}$

found 193.1582.

**(8*R*\*,8*aR*\*)-8-Hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (105)**

AN235 V 82

Name	V (ml)	m (g)	n (mmol)	Äq.
4-(4-Oxopentyl)benzotrile (11)		0.100	0.53	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	5.87		0.59	1.1
$\text{Bu}_3\text{SnH}$	0.43	0.466	1.60	3.0
HMPA	0.56	0.574	3.20	6.0

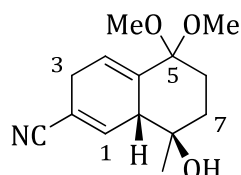
The reaction was conducted according to **GP5** without proton source.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  was added 3 min after substrate addition. The reaction was worked up after 30 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3) substrate **11** and bicyclus **105** were isolated as a 3:2 mixture (43 mg, 43 %). The NMR-data found for compound **105** are in accordance with the data shown on page 166.

### 8.3 Cyclizations of substrates with geminal dialkoxy groups and substituents at the aromatic ring

#### (8*R*\*,8*aR*\*)-8-Hydroxy-5,5-dimethoxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (**133**)

V 83

AN459



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(1,1-Dimethoxy-4-oxopentyl)benzotrile ( <b>50</b> )		0.099	0.40	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.085 M)	10.4		0.88	2.2
HMPA	1.05	1.08	6.01	15
<i>tert</i> -BuOH	0.08	0.059	0.80	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** at -20 °C and worked up after 10 min using sat. Na-K-tartrate-solution. The crude product contained the product **133** and traces of THF (92 mg, 83% **133** calculated from <sup>1</sup>H-NMR).

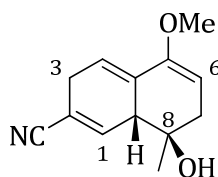
Data for crude ketal **133**:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (dt, *J* = 4.4, 13.5 Hz, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.68 (ddd, *J* = 2.9, 4.4, 13.5 Hz, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 1.89 (dt, *J* = 4.4, 13.7 Hz, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 2.00 (br. s, 1H, OH), 2.13 (ddd, *J* = 2.9, 4.4, 13.7 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 2.90-2.94 (m, 3H, 3-H, 8*a*-H), 2.95, 3.23 (2s, 3H each, OCH<sub>3</sub>), 6.02 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H), 6.78 (m<sub>c</sub>, 1H, 1-H) ppm.

**ESI-ToF:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
 calcd. 272.1257  
 found 272.1249.

After removing volatile components under high vacuum, (8*R*\*,8*aR*\*)-8-hydroxy-5-methoxy-8-methyl-3,7,8,8*a*-tetrahydronaphthalene-2-carbonitrile (**132**) was isolated almost quantitatively (76 mg, 82%, traces of ketal **133** remained).

Characterization of enol ether **132**:



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.06 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 2.14 (br. s, 1H, OH), 2.27 (A-part of an ABX-system,  $J_{AX}$  = 6.4 Hz,  $J_{AB}$  = 16.5 Hz, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 2.47 (B-part,  $J_{BX}$  = 2.3 Hz,  $J_{AB}$  = 16.5 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 2.94-3.13 (m, 3H, 3-H, 8a-H), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (X-part,  $J_{AX}$  = 6.4 Hz,  $J_{BX}$  = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.08 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H), 6.89 (dd,  $J$  = 1.8, 4.4 Hz, 1H, 1-H) ppm.

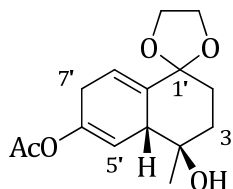
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.4 (q, 8-CH<sub>3</sub>), 27.7 (t, C-3), 40.3 (t, C-7), 45.9 (d, C-8a), 54.5 (q, OCH<sub>3</sub>), 71.4 (s, C-8), 95.2 (d, C-6), 110.7 (s, C-2), 116.8 (d, C-4), 118.9 (s, CN), 128.6 (s, C-4a), 142.0 (d, C-1), 150.5 (s, C-5) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3450 (O-H), 2970-2850 (=C-H, C-H), 2830 (OCH<sub>3</sub>), 2215 (CN), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 240.1000  
found 240.1018.

**(4'*R*\*,4*a*'*R*')-4'-Hydroxy-4'-methyl-3',4',4*a*',7'-tetrahydro-2'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,1'-naphthalene]-6'-yl acetate (**134**)**

AN382 V 84



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-[2'-(3-Oxobutyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]phenyl acetate ( <b>56</b> )		0.112	0.40	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	10.1		1.01	2.5
HMPA	1.06	1.08	6.04	15
<i>tert</i> -BuOH	0.08	0.060	0.81	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 10 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3) 4 fractions were obtained.

Fraction 1 (7 mg): substrate **56** (6%)

Fraction 2 (2 mg): 4-[2'-(4-hydroxyphenyl)-1',3'-dioxolan-2'-yl]butan-2-one (**137**, 2%)

Fraction 3 (35 mg): 1,4-diene **134** (31%)

Fraction 4 (23 mg): a 70:22:8 mixture of 1,4-diene **134**, (4'*R*\*,4*a*'*R*\*)-4'-hydroxy-4'-methyl-3',4',4*a*',5'-tetrahydro-2'*H*-spiro{[1,3]dioxolane-2,1'-naphthalene}-6'-yl acetate (**135**) and 4-[2-(3'-hydroxybutyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl acetate (**136**)

Calcd. yields: in total, the reaction afforded the following products and yields:

- substrate **56** (7 mg, 6%)
- 1,4-diene **134** (49 mg, 43%)
- 1,3-diene **135** (4 mg, 4%)
- alcohol **136** (2 mg, 2%)
- deacetylated substrate **137** (2 mg, 2%)

Characterization of 1,4-diene **134**:

**M.p.:** 117-120 °C (colourless solid).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69\* (dt, *J* = 5.0, 13.5 Hz, 1H, 2'-H<sup>1</sup>), 1.70\* (br. s, 1H, OH), 1.76-1.85 (m, 2H, 2'-H<sup>2</sup>, 3'-H<sup>1</sup>), 1.96 (m<sub>c</sub>, 1H, 3'-H<sup>2</sup>), 2.12 [s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>], 2.82 (m<sub>c</sub>, 2H, 7'-H), 3.22 (ddt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H, 4*a*'-H), 3.82 [m<sub>c</sub>, 1H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.91-4.00 [m, 3H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 5.53 (td, *J* = 1.4, 3.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.79 (dt, *J* = 1.4, 3.6 Hz, 1H, 5'-H) ppm.

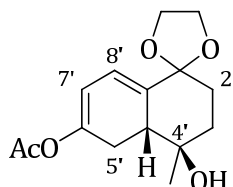
\* overlapping signals

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 21.0, 21.1 [2q, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>], 27.7 (t, C-7'), 33.8, 38.4 (2t, C-2', C-3'), 47.5 (d, C-4*a*'), 63.5, 65.4 [2t, (OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 74.0 (s, C-4'), 107.1 (s, C-1'), 112.0 (d, C-5'), 117.9 (d, C-8'), 133.9 (s, C-8*a*'), 146.8 (s, C-6'), 169.2 [s, C(O)] ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3455$  (O-H), 2975-2885 (=C-H, C-H), 1750 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

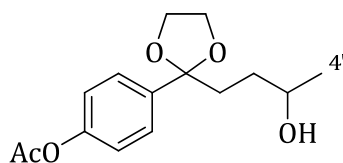
**EA:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280.3):  
 calcd. C 64.27, H 7.19  
 found C 64.12, H 7.31.

The following NMR-signals were assigned to 1,3-diene **135**:



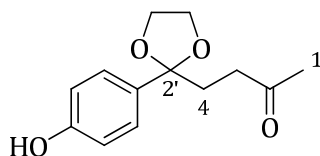
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.31$  (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 5.45, 5.93 (2 m, 1H each, 7-H, 8-H) ppm.

The following NMR-signals were assigned to alcohol **136**:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.14$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 4'-H), 7.03, 7.44 (2d,  $J = 8.8$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

Characterization of deacetylated substrate **137**:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.11$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 4-H), 2.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 3-H), 3.72, 3.94 [2 m, 2H each,  $(\text{OCH}_2)_2$ ], 6.04 (br. s, 1H, OH), 6.77, 7.23 (2d,  $J = 8.7$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 29.8 (q, C-1), 34.5 (t, C-3), 38.3 (t, C-4), 64.4 (t,  $(\text{OCH}_2)_2$ ), 109.7 (s, PhC), 115.1, 126.9 (2d, Ar), 133.4 (s, Ar), 156.2 (s, Ar), 210.3 (s, C-2) ppm.

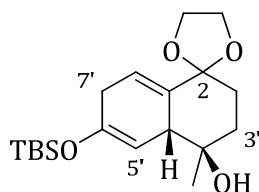
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3365 (O-H), 3065-2890 (=C-H, C-H), 1700 (C=O), 1615 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\cdot\text{Na}^+$ :  
 calcd. 259.0946  
 found 259.0936.

**(4'*R*\*,4*a*'*R*\*)-6'-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4'-methyl-3',4',4*a*',7'-tetrahydro-2'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,1'-naphthalen)-4'-ol (140)**

V 85

AN393



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-{2'-[4-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)phenyl]-1',3'-dioxolan-2'-yl}butan-2-one (57)		0.115	0.33	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	8.20		0.82	2.5
HMPA	0.86	0.882	4.92	15
<i>tert</i> -BuOH	0.06	0.049	0.66	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 17 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) product **140** was isolated as colourless oil (15 mg, 13%). In a second fraction 4-{2'-[4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)phenyl]-1',3'-dioxolan-2'-yl}butan-2-ol (**141**, 52 mg, 45%) was isolated.

**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.17 [s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.93 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.07 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (br. s, 1H, OH), 1.68 (dt,  $J$  = 4.1, 13.9 Hz, 1H, 3'- $\text{H}^1$ ), 1.77-1.84 (m, 2H, 2'- $\text{H}^1$ , 3'- $\text{H}^2$ ), 1.94 (dt,  $J$  = 4.1, 13.4 Hz, 1H, 2'- $\text{H}^2$ ), 2.62-2.74 (m, 2H, 7'-H), 3.14 (mc, 1H, 4*a*'-H), 3.80-3.84 [m, 1H,  $(\text{CH}_2\text{O})_2$ ], 3.93-4.01 [m, 3H,

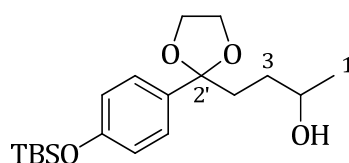
(CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], 4.99 (m<sub>c</sub>, 1H, 5'-H), 5.78 (dt, *J* = 1.5, 3.4 Hz, 1H, 8'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.3 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 17.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.1 (q, 4'-CH<sub>3</sub>), 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.7 (t, C-7'), 33.9, 38.5 (2t, C-2', C-3'), 47.9 (d, C-4a'), 63.4, 65.4 [2t, OCH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, 74.4 (s, C-4'), 101.2 (d, C-5'), 107.4 (s, C-2), 118.8 (d, C-8'), 134.1 (s, C-8a'), 149.3 (s, C-6') ppm.

**IR (ATR):** ν = 3415 (O-H), 2955-2855 (=C-H, C-H), 1700, 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si (352.5): calcd. C 64.73, H 9.15  
found C 64.70, H 9.28.

Characterization of alcohol **141**:



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.22 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.00 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.53, 2.01 (2 m<sub>c</sub>, 2H each, 3-H, 4-H), 2.20 (br. s, 1H, OH), 3.77-3.84 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, 2-H), 4.03 (m<sub>c</sub>, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.81, 7.30 (2d, *J* = 6.9 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.4 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.4 (q, C-1), 25.6 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 33.1, 36.8 (2 t, C-3, C-4), 64.4 (t, OCH<sub>2</sub>), 67.9 (d, C-2), 110.4 (s, C-2'), 119.5, 126.9 (2d, Ar), 135.0, 155.4 (2 s, Ar) ppm.

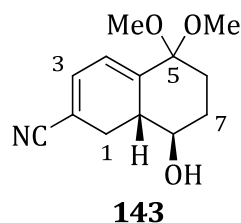
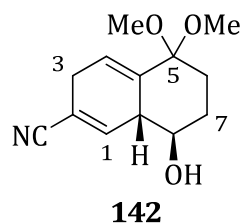
**IR (ATR):** ν = 3380 (O-H), 3055-2855(=C-H, C-H), 1630 (C=C), 1255 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si (352.5): calcd. C 64.73, H 9.15  
found C 64.85, H 9.10.

**(8*R*\*,8*aR*\*)-8-Hydroxy-5,5-dimethoxy-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (142) and (8*R*\*,8*aR*\*)-8-hydroxy-5,5-dimethoxy-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (143)**

V 86

AN355



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(1,1-Dimethoxy-4-oxobutyl)benzotrile (49)		0.060	0.26	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	6.44		0.64	2.5
HMPA	0.68	0.692	3.86	15
<i>tert</i> -BuOH	0.05	0.038	0.51	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 5 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 3 : 2) compound **142** was isolated as a 84:16 mixture with another olefinic product which was assigned as **143** (22 mg, 37%).

NMR-signals for 1,4-diene **142**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.31 (dt,  $J$  = 4.3, 13.4 Hz, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.76\* (m<sub>c</sub>, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 1.80\* (br. s, 1H, OH), 1.95 (dtd,  $J$  = 3.1, 4.3, 12.7 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 2.20 (ddd,  $J$  = 3.1, 4.0, 13.4 Hz, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 2.77 (m<sub>c</sub>, 1H, 8*a*-H), 2.93-2.97 (m, 2H, 3-H), 3.00, 3.26 (2s, 3H each, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (dt,  $J$  = 4.3, 10.8 Hz, 1H, 8-H), 6.03 (dt,  $J$  = 1.6, 3.5 Hz, 1H, 4-H), 6.89 (dt,  $J$  = 1.9, 3.7 Hz, 1H, 1-H) ppm.

\* overlapping signals

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 27.7 (t, C-3), 31.4, 31.5 (2t, C-6, C-7), 43.1 (d, C-8*a*), 48.1, 48.4 (2q, OCH<sub>3</sub>), 74.0 (d, C-8), 97.9 (s, C-5), 109.7 (s, C-2), 118.9 (s, CN), 120.2 (d, C-4), 131.9 (s, C-4*a*), 143.2 (d, C-1) ppm.



The following NMR-signals were assigned to alcohol **143**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.66, 6.98 (2m<sub>c</sub>, 1H each, =CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 131.1, 142.6 (2d, =CH) ppm.

Data from mixture:

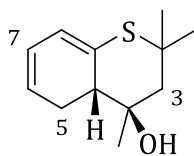
**IR (ATR):** ν = 3430 (O-H), 3050-2830 (=C-H, C-H, -OCH<sub>3</sub>), 2230 (CN), 1695 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 258.1101  
found 258.1102.

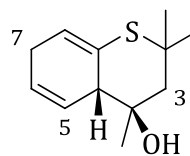
## 8.4 Cyclizations of substrates with heteroatoms in the linker unit

**(4*R*\*,4*aS*\*)-2,2,4-Trimethyl-3,4,4*a*,5-tetrahydro-2*H*-thiochromen-4-ol (144) and (4*R*\*,4*aS*\*)-2,2,4-trimethyl-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-thiochromen-4-ol (145)**

AN464 V 87



**144**



**145**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Methyl-4-(phenylthio)pentan-2-one ( <b>58</b> ) <sup>[61]</sup>		0.100	0.48	1.0
Sml <sub>2</sub> (0.088 M)	11.5		1.01	2.1
HMPA	1.26	1.29	7.21	15
<i>tert</i> -BuOH	0.09	0.071	0.96	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 60 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / 12% EtOAc) compounds **144** and **145** were isolated as a 15:85 mixture (67 mg, 66%).

The following NMR-signals were assigned to 1,3-diene **144**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.19, 1.34, 1.55 (3s, 3H each), 5.58 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.04 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.11 (dd, *J* = 5.2, 9.0 Hz, 1H) ppm.

NMR-signals of 1,4-diene **145**:

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.18 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.30, 1.38 (2s, 3H each, 2-CH<sub>3</sub>), 1.50 (br. s, 1H, OH), 1.99, 2.03 (AB-system,  $J_{AB}$  = 13.4 Hz, 1H each, 3-H), 2.73-2.79 (m, 2H, 7-H), 2.93 (m<sub>c</sub>, 1H, 4a-H), 5.83 (ttd,  $J$  = 1.6, 3.2, 10.2 Hz, 1H, 6-H), 5.91 (ddt,  $J$  = 1.9, 3.2, 10.2 Hz, 1H, 5-H), 6.07 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.4 (q, 4-CH<sub>3</sub>), 28.1 (t, C-7), 30.6, 32.8 (2q, 2-CH<sub>3</sub>), 43.5 (s, C-2), 50.5 (d, C-4a), 57.1 (t, C-3), 73.7 (s, C-4), 124.0 (d, C-5), 124.7 (d, C-6), 128.1 (d, C-8), 129.8 (s, C-8a) ppm.

Data from mixture:

**M.p.:** 95-98 °C (colourless solid).

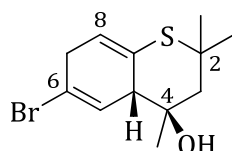
**IR (ATR):**  $\nu$  = 3315 (O-H), 3025-2960 (=C-H, C-H), 1670 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>S</sub> (210.3): calcd. C 68.52, H 8.63, S 15.24

found C 68.43, H 8.41, S 15.20.

**(4*R*\*,4*aS*\*)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-thiochromen-4-ol**  
(**146**)

V 88 AN439



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Bromophenylthio)-4-methylpentan-2-one ( <b>59</b> )		0.361	1.26	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.095 M)	27.2		2.59	2.05
HMPA	2.21	2.26	12.6	10
<i>tert</i> -BuOH	0.24	0.187	2.52	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** at -20 °C and worked up after 20 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 9 : 1) alkenyl bromide **146** (265 mg, 73%) was isolated as colourless oil.

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.21, 1.30, 1.37 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.57 (br. s, 1H, OH), 1.99, 2.02 (AB-system,  $J_{AB}$  = 13.4 Hz, 1H each, 3-H), 3.02 (m<sub>c</sub>, 1H, 4a-H), 3.07 (dddd,  $J$  = 1.2, 3.8, 7.5, 22.4 Hz, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 3.17 (dddd,  $J$  = 1.9, 3.4, 7.4, 22.4 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 5.96 (ddd,  $J$  = 1.3, 3.4, 3.8 Hz, 1H, 8-H), 6.30 (ddd,  $J$  = 1.2, 1.9, 3.5 Hz, 1H, 5-H) ppm.

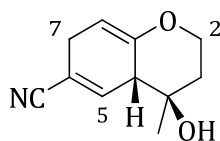
**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.6, 30.6, 32.7 (3q, CH<sub>3</sub>), 37.2 (t, C-7), 43.6 (s, C-2), 53.7 (d, C-4a), 56.8 (t, C-3), 73.6 (s, C-4), 119.6 (s, C-6), 126.2 (d, C-5), 126.9 (d, C-8), 129.3 (s, C-8a) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3400 (O-H), 3010-2850 (=C-H, C-H), 1665 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>OBrOS (289.2):  
 calcd. C 82.06, H 9.53  
 found C 81.80, H 9.62.

**(4*R*\*,4*aS*\*)-4-Hydroxy-4-methyl-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-chromene-6-carbonitrile (151)**

AN395 V 89



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(3-Oxobutoxy)benzotrile (62)		0.200	1.06	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	26.4		2.64	2.5
HMPA	2.77	2.84	15.9	15
<i>tert</i> -BuOH	0.20	0.157	2.11	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 20 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 2 : 1) 4 fractions were obtained.

Fraction 1 (22 mg): 4-hydroxybenzotrile (**152**, 17%)

Fraction 2 (26 mg): bicyclus **151** (13%, with traces of impurities)

Fraction 3 (27 mg): a 53:46 mixture of bicyclus **151** and 4-(3-hydroxy-butoxy)benzotrile (**154**)

Fraction 4 (34 mg): 4-(2,4-dihydroxybutan-2-yl)benzotrile (**153**, 17%)

Calcd. yields: in total, the reaction afforded the following products and yields:

- bicyclus **151** (40 mg, 20%)
- 4-hydroxybenzonitrile (**152**, 22 mg, 17%)
- 1,3-diol **153** (34 mg, 17%)
- alcohol **154** (13 mg, 6%)

Characterization of bicyclus **151**:

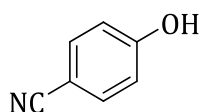
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (td,  $J$  = 2.5, 13.1 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 2.03 (ddd,  $J$  = 5.4, 12.4, 13.1 Hz, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 2.22 (br. s, 1H, OH), 2.89-3.01 (m, 3H, 4a-H, 7-H), 3.60 (ddd,  $J$  = 2.5, 11.5, 12.4, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 4.07 (ddd,  $J$  = 1.8, 5.4, 11.5 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 5.18 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H), 6.73 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 21.9 (q, CH<sub>3</sub>), 27.9 (t, C-7), 41.1 (t, C-3), 47.5 (d, C-4a), 66.5 (t, C-2), 71.0 (s, C-4), 102.1 (d, C-8), 111.3 (s, C-6), 118.7 (s, CN), 140.6 (d, C-5), 149.0 (s, C-8a) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3415 (O-H), 3015-2835(=C-H, C-H), 2220 (CN), 1695 (C=C), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (190.3): calcd. C 69.09, H 6.85, N 7.32  
(as 53:46 mixture with alcohol **154**) found C 69.16, H 6.92, N 7.11.

Analytical data for 4-hydroxybenzonitrile (**152**):

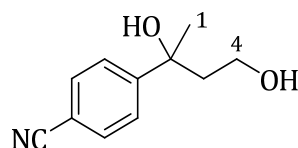


**M.p.:** 86-90 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.82 (s, 1H, OH), 6.92, 7.53 (2d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 103.3 (s, Ar), 116.4 (d, Ar), 119.2 (s, CN), 134.3 (d, Ar), 160.1 (s, Ar) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[143]</sup>

Characterization of 1,3-diol **153**:

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (ddd,  $J$  = 3.3, 5.2, 14.6 Hz, 1H, 3- $\text{H}^1$ ), 2.11 (ddd,  $J$  = 4.1, 9.2, 14.6 Hz, 1H, 3- $\text{H}^2$ ), 2.71 (br. s, 1H, OH), 3.49 (ddd,  $J$  = 3.3, 9.2, 10.8 Hz, 1H, 4- $\text{H}^1$ ), 3.78 (ddd,  $J$  = 4.1, 5.2, 10.8 Hz, 1H, 4- $\text{H}^2$ ), 4.36 (br. s, 1H, OH), 7.54, 7.61 (2d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H each, Ar) ppm.

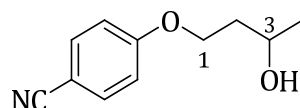
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 30.6 (q,  $\text{CH}_3$ ), 43.2 (t, C-3), 60.0 (t, C-4), 75.6 (s, C-2), 110.2 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 125.8, 132.0 (2d, Ar), 153.3 (s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3385 (O-H), 3055-2890 (=C-H, C-H), 2230 (CN), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
calcd. 214.0839  
found 214.0845.

**EA:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (191.2):  
calcd. C 69.09, H 6.86, N 7.32  
found C 67.04, H 7.28, N 6.57.

A better elemental analysis could not be obtained.

Characterization of alcohol **154**:

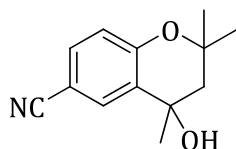
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.26 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 4-H), 1.78-1.98 (m, 3H, 2-H, OH), 4.04-4.14 (m, 2H, 1-H), 4.19 ( $m_c$ , 1H, 3-H), 6.95, 7.56 (2 d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H each, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.9 (q, C-4), 38.0 (t, C-2), 65.3 (d, C-3), 65.7 (t, C-1), 103.8 (s, Ar), 115.3 (d, Ar), 119.1 (s, CN), 134.1 (d, Ar), 162.1 (s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3430$  (O-H), 3010-2875 (=C-H, C-H), 2220 (CN), 1695 (C=C), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-Hydroxy-2,2,4-trimethylchroman-6-carbonitrile (**155**)

V 90 AN462



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(2-Methyl-4-oxopentan-2-yloxy)benzotrile ( <b>65</b> )		0.100	0.46	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.090 M)	10.7		0.97	2.1
HMPA	1.21	1.24	6.90	15
<i>tert</i> -BuOH	0.09	0.068	0.92	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 60 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 3 : 1) compound **155** was isolated as colourless oil (12 mg, 12%). In other fractions, 4-hydroxybenzotrile (**152**, 6 mg, 11%) and 4-(2,4-dihydroxy-4-methylpentan-2-yl)benzotrile (**156**, 31 mg, 31%) were isolated.

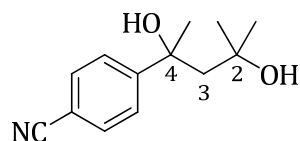
**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.41, 1.42, 1.64$  (3s, 3H each,  $\text{CH}_3$ ), 1.89, 2.54 (2d,  $J = 14.9$  Hz, 1H each, 3-H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Ar), 7.47 (dd,  $J = 2.1, 8.6$  Hz, 1H, Ar), 7.57 (br. s, 1H, OH), 7.79 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 25.7, 26.2, 29.4$  (3q,  $\text{CH}_3$ ), 41.8 (t, C-3), 76.1, 77.8 (2s, C-2, C-4), 103.4 (s, Ar), 119.1 (s, CN), 119.2 (d, Ar), 123.7 (s, Ar), 133.3, 133.5 (2d, Ar), 157.7 (s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3375$  (O-H), 3070-2850 (=C-H, C-H), 2230 (CN), 1610, 1485 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
 calcd. 240.1000  
 found 240.1007.

Characterization of 4-(2,4-dihydroxy-4-methylpentan-2-yl)benzonitrile (**156**):



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.72, 1.27, 1.48 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 2.39 (br. s, 1H, OH), 3.73 (s, 2H, 3-H), 5.21 (br. s, 1H, OH), 7.60 (s, 4H, Ar) ppm.

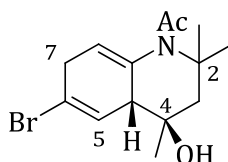
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 29.6, 33.4, 34.0 (3q, CH<sub>3</sub>), 52.0 (t, C-3), 73.2, 74.9 (2s, C-2, C-4), 109.9 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 125.8, 131.8 (2d, Ar), 154.8 (s, Ar) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3375 (O-H), 3070-2870 (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1605, 1500 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (219.3):  
 calcd. C 71.21, H 7.81, N 6.39  
 found C 71.76, H 7.84, N 6.37.

***N*-Acetyl (4*R*\*,4*aR*\*)-6-bromo-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4,4*a*,7-hexahydroquinolin-4-ol (157)**

AN456 V 91



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<i>N</i> -(4-Bromophenyl)- <i>N</i> -(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)acetamide ( <b>66</b> )		0.100	0.32	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.085 M)	7.73		0.66	2.05
HMPA	0.56	0.574	3.20	10
<i>tert</i> -BuOH	0.06	0.047	0.64	2.0

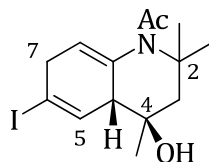
The reaction was conducted according to **GP5** at -20 °C and worked up after 20 min using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 3 : 2) alkenyl bromide **157** was isolated as colourless solid (52 mg, 52%).

<b>M.p.:</b>	120-123 °C.
<b><sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 1.21, 1.34 (2s, 3H each, 4-CH <sub>3</sub> , 2-CH <sub>3</sub> ), 1.60 (br. s, 1H, OH), 1.62 (s, 3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 1.73, 1.79 (AB-system, <i>J</i> <sub>AB</sub> = 14.0 Hz, 1H each, 3-H), 2.08 [s, 3H, C(O)CH <sub>3</sub> ], 2.90 (m <sub>c</sub> , 1H, 4a-H), 3.15 (dddd, <i>J</i> = 1.1, 3.9, 6.9, 22.6 Hz, 1H, 7-H <sup>1</sup> ), 3.22 (dddd, <i>J</i> = 2.0, 3.2, 7.1, 22.6 Hz, 1H, 7-H <sup>2</sup> ), 5.22 (m <sub>c</sub> , 1H, 8-H), 6.21 (m <sub>c</sub> , 1H, 5-H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 24.9, 25.2, 25.4, 29.7 (4q, CH <sub>3</sub> ), 34.5 (t, C-7), 50.5 (d, C-4a), 55.2 (t, C-3), 57.7 (s, C-2), 73.0 (s, C-4), 119.4 (s, C-6), 120.1 (d, C-8), 126.1 (d, C-5), 135.4 (s, C-8a), 170.8 [s, C(O)] ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3395 (O-H), 3015-2825 (=C-H, C-H), 1630 (C=O), 1490 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>EA:</b> C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>2</sub> (314.2):	calcd. C 53.51, H 6.42, N 4.46 found C 53.66, H 6.26, N 4.57.

***N*-Acetyl (4*R*\*,4*aR*\*)-6-iodo-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4,4*a*,7-hexahydroquinolin-4-ol (161)**

V 92

AN453



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<i>N</i> -(4-Iodophenyl)- <i>N</i> -(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)acetamide (67)		0.200	0.56	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.085 M)	13.4		1.14	2.05
HMPA	0.97	0.998	5.57	10
<i>tert</i> -BuOH	0.10	0.083	1.11	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** at -20 °C and worked up immediately after substrate addition using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 3 : 2) 3 fractions were obtained:

Fraction 1 (69 mg): a 19:47:34 mixture of alkenyl iodide **161**, substrate **67** and *N*-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)-*N*-phenylacetamide (**162**)



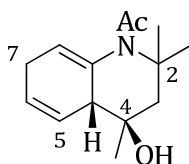
Fraction 2 (28 mg): *N*-acetyl (4*R*\*,4*aR*\*)-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4,4*a*,7-hexahydroquinolin-4-ol (**160**, 21%)

Fraction 3 (66 mg): a 73:27 mixture of *N*-[4-hydroxy-4-(4-iodophenyl)-2-methylpentan-2-yl]acetamide (**163**) and *N*-(4-hydroxy-2-methyl-4-phenylpentan-2-yl)acetamide (**164**)

Calcd. yields: in total, the reaction afforded the following products and yields:

- substrate **67** (37 mg, 18%)
- dehalogenated bicyclus **160** (28 mg, 21%)
- alkenyl iodide **161** (15 mg, 7%)
- dehalogenated substrate **162** (17 mg, 13%)
- alcohol **163** (53 mg, 27%)
- dehalogenated alcohol **164** (13 mg, 10%).

Analytical data for dehalogenated bicyclus **160**:



**M.p.:** 131-134 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.18, 1.35, 1.65\* [3s, 3H each, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>], 1.67\* (br. s, 1H OH), 1.73, 1.78 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 14.0 Hz, 1H each, 3-H), 2.08 [s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>], 2.81-2.86 (m, 3H, 4*a*-H, 7-H), 5.35 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H), 5.84-5.86 (m, 2H, 5-H, 6-H) ppm.

\* overlapping signals

The complete characterization was done in our group.<sup>[84]</sup> The observed <sup>1</sup>H-NMR-data agree with these data. The complete characterization is shown below.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 24.8, 25.0, 25.2 (3q, 2-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>), 27.1 (t, C-7), 29.4 [q, C(O)CH<sub>3</sub>], 47.1 (d, C-4*a*), 55.0 (t, C-3), 57.5 (s, C-2), 72.6 (s, C-4), 120.8 (d, C-8), 123.7, 124.5 (2d, C-5, C-6), 135.8 (s, C-8*a*), 170.7 [s, NC(O)] ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3380$  (O-H), 3010-2815 (=C-H, C-H), 1635 (C=O), 1585 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (235.3):  
 calcd. C 71.46, H 8.99, N 5.95  
 found C 71.51, H 8.72, N 5.91.

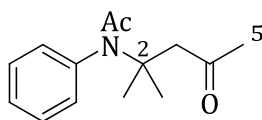
Analytical data for alkenyl iodide **161**:

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.20, 1.32, 1.60$  [3s, 3H each, 2-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>, 4- $\text{CH}_3$ ], 1.70-1.78 (AB-system,  $J_{AB} = 14.0$  Hz, 1H each, 3-H), 2.06 [s, 3H, C(O) $\text{CH}_3$ ], 2.86 (m<sub>c</sub>, 1H, 4a-H), 3.15-3.32 (m, 2H, 7-H), 5.10 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H), 6.50 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.9, 25.3, 25.5, 29.8$  (4q,  $\text{CH}_3$ ), 40.8 (t, C-7), 51.6 (d, C-4a), 55.2 (t, C-3), 73.0 (s, C-4), 121.1 (d, C-8), 134.9 (d, C-5) ppm.

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
 calcd. 384.0436  
 found 384.0491.

NMR-data for dehalogenated substrate **162**:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.20$  (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.58, 2.10 (2s, 3H each,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.24-7.35 (m, 5H, Ph) ppm.

The complete characterization was done in our group.<sup>[84]</sup> The observed  $^1\text{H-NMR}$ -data agree with these data. The complete characterization is shown below.

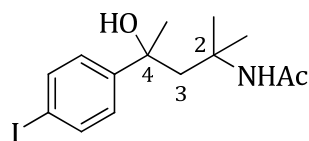
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 25.7, 28.2, 31.3$  (3q, C-5,  $\text{CH}_3$ ), 51.8 (t, C-3), 58.3 (s, C-2), 127.9, 128.9, 130.0 (3d, Ar), 142.3 (s, Ar), 171.0 [s, NC(O)], 207.2 (s, C-4) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3015$ -2815 (=C-H, C-H), 1715, 1650 (C=O), 1595 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (233.3):  
 calcd. C 72.07, H 8.21, N 6.00  
 found C 72.14, H 8.27, N 6.14.

Characterization of compounds **163** and **164**:

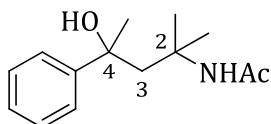
NMR-data for alcohol **163**:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.05, 1.39, 1.50, 1.66$  (4s, 3H each,  $\text{CH}_3$ ), 2.09, 2.25 (AB-system,  $J_{\text{AB}} = 15.1$  Hz, 1H each, 3-H), 3.53, 6.10 (2br. s, 1H each, NH, OH), 7.19, 7.62 (2d,  $J = 8.6$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.4, 29.1, 29.3, 34.0$  (4q,  $\text{CH}_3$ ), 52.2 (t, C-3), 53.8 (s, C-2), 74.7 (s, C-4), 91.6 (s, Ar), 127.1, 137.0 (2d, Ar), 147.9 (s, Ar), 170.1 [s, C(O)] ppm.

NMR-data for alcohol dehalogenated **164**:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.25$  (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.70, 1.79 (AB-system,  $J_{\text{AB}} = 14.8$  Hz, 1H each, 3-H), 1.82, 2.12 (2br. s, 1H each, NH, OH), 2.15 [s, 3 H, C(O) $\text{CH}_3$ ], 7.29-7.40 (m, 5H, Ph) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.9, 28.3, 31.5$  (3q,  $\text{CH}_3$ ), 55.1 (t, C-3), 58.3 (s, C-2), 72.8 (s, C-4), 128.0, 129.0, 130.1 (3d, Ph), 135.1 (s, Ph), 170.8 [s, C(O)] ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu = 3315$  (O-H, N-H), 2975-2875 (=C-H, C-H), 1655 (C=O), 1490 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
 calcd. 384.0431  
 found 384.0438.

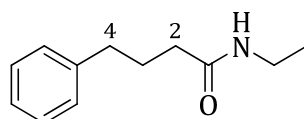
$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot Na^+$ :	calcd.	258.1470
	found	258.1469

## 8.5 Cyclization attempts on carboxylic acid derivatives

### *N*-Ethyl-4-phenylbutanamide

V 93

AN171



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
3-(4-Phenylbutanoyl)oxazolidin-2-one ( <b>69</b> )		0.100	0.43	1.0
$SmI_2$ (0.1 M)	17.2		1.72	4.0
$H_2O$	0.062	0.062	3.43	8.0

Oxazolidinone **69** was dissolved in THF (10 mL), water was added and argon was bubbled through the solution for 10 min.  $SmI_2$  was added and the mixture was stirred over night at rt. To the resulting yellow suspension sat. aq.  $NH_4Cl$ -solution and 1 N HCl-solution (4 mL each) were added and the mixture was extracted with EtOAc (3 X 30 mL). The combined organic extracts were washed with sat.  $Na_2S_2O_3$ -solution and brine (20 mL each), dried with  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3), a mixture of *N*-ethyl-4-phenylbutanamide with an unknown compound was isolated (~3:1, 24 mg). In a second fraction, 4-phenylbutyric acid (**68**) was isolated (30 mg, 42%).

Analytical data for *N*-ethyl-4-phenylbutanamide:

The following NMR-signals were assigned to amide *N*-ethyl-4-phenylbutanamide:

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.10 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.94, 2.15 (2m<sub>c</sub>, 2H each, 2-H, 3-H), 2.63 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 3.24 (dt,  $J$  = 5.6, 7.3 Hz, 2H,  $NCH_2$ ), 7.12-7.29 (m, 5H, Ph) ppm.

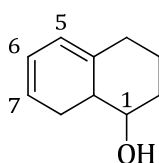
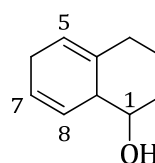
**$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 15.1 (q,  $CH_3$ ), 27.0, 29.7 (2t, C-2, C-3), 34.3 (t,  $NCH_2$ ), 35.2 (t, C-4), 125.9, 128.3, 128.5 (3d, Ph), 141.5 (s, Ph), 169.6 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3300$  (N-H), 3080-2850 (=C-H, C-H), 1645 (C=O), 1600, 1495 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}\cdot\text{Na}^+$ :  
calcd. 214.1208  
found 214.1207.

**1,2,3,4,8,8a-Hexahydronaphthalen-1-ol (183) and 1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (184)**

AN172 V 94

**183****184**

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
3-(4-Phenylbutanoyl)oxazolidin-2-one (69)		0.100	0.43	1.0
$\text{SmI}_2$ (0.1 M)	12.9		1.29	3.0
HMPA	1.35	1.38	7.72	18
<i>tert</i> -BuOH	0.08	0.064	0.86	2.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 24 h using sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 7 : 3) a complex mixture was obtained. In one fraction, signals were obtained which could be assigned to a mixture (~2:3) of dienes **183** and **184**. The yield could not be determined due to considerable amounts of impurities.

The following NMR-signals were assigned to 1,3-diene **183**:

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.42$  ( $m_c$ , 1H, 1-H), 5.58-5.67 (m, 2H, =CH), 5.70-5.76\* (m, 1H, =CH) ppm.

The following NMR-signals were assigned to 1,4-diene **184**:

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.31$  (dt,  $J = 4.2, 10.5$  Hz, 1H, 1-H), 5.45 ( $m_c$ , 1H, =C-H), 5.65-5.80\* (m, 1H, =CH), 5.99 ( $m_c$ , 1H, =CH) ppm.

\* overlapping signals

The NMR-data are in accordance with the data shown on page 205.

Data from mixture:

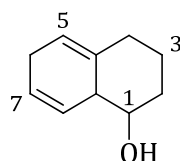
**MS (EI, 80 eV):** m/z (%) = 150.1 (3) [M<sup>+</sup>], 148 (21) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>], 130 (61), 104 (65), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**HRMS (EI, 30 °C, 80 eV):** calcd. 148.0889 for [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>]: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O  
found 148.0891.

### 1,2,3,4,6,8a-Hexahydronaphthalen-1-ol (**184**)

V 95

AN200



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
3-(4-Phenylbutanoyl)oxazolidin-2-one ( <b>69</b> )		0.200	0.86	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	21.5		2.15	2.5
HMPA	1.50	1.54	8.58	10
<i>tert</i> -BuOH	0.32	0.254	3.43	4.0

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 2 h using sat. Na-K-tartrate-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) 3 fractions were obtained.

Fraction 1 (115 mg): substrate **69** (58%)

Fraction 2 (3 mg): 1,4-diene **184** with traces of another aromatic and olefinic compound (3 mg, 2%)

Fraction 3 (18 mg): a 30:44:26 mixture of 1,4-diene **184**, 1,3-diene **183** and an unknown aromatic compound (18 mg)

Calcd. yields: in total, the reaction afforded substrate **69** (115 mg, 58%), 1,3-diene **183** (8 mg, 7%), 1,4-diene **184** (8 mg, 7%) and an unknown aromatic compound (~5 mg, 4%).

The NMR-data for the 1,3-diene **183** are in accordance with the data shown on page 203.

Analytical data for 1,4-diene **184**:

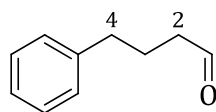
**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.30 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 1.45 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 1.58 (br. s, 1H, OH), 1.79 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 1.93 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 2.04 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 2.16 (br. d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 2.50 (m<sub>c</sub>, 1H, 8a-H), 2.65-2.69 (m, 2H, 6-H), 3.31 (dt,  $J$  = 4.2, 10.5 Hz, 1H, 1-H), 5.45 (br. s, 1H, 5-H), 5.78 (br. d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, 7-H), 5.99 (br. d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.8 (t, C-3), 26.8 (t, C-6), 34.9 (t, C-2), 35.9 (t, C-4), 45.7 (d, C-8a), 75.9 (d, C-1), 118.2 (d, C-5), 124.9 (d, C-7), 125.2 (d, C-8), 135.8 (s, C-4a) ppm.

**ESI-ToF:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 173.0942  
found 173.0880.

#### 4-Phenylbutanal

AN183 V 96



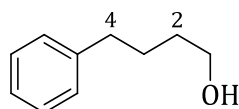
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
<b>S-Ethyl 4-phenylbutanethioate (72)</b>		0.100	0.48	1.0
<b>SmI<sub>2</sub> (0.1 M)</b>	14.4		1.44	3.0
<b>HMPA</b>	1.30	1.34	7.45	15

The reaction was conducted according to **GP5** at -78 °C. After substrate addition, the cooling bath was removed and after 4 h the reaction was worked up using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. Column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 18 : 1) yielded 4-phenylbutanal as colourless oil (14 mg, 20%). In a second fraction, 4-phenylbutan-1-ol was isolated as colourless oil (15 mg, 21%).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.93 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 2.42 (dt,  $J$  = 1.6, 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.62 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 7.11-7.28 (m, 5H, Ph), 9.72 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, 1-H) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[144]</sup>

NMR-data for 4-phenylbutan-1-ol:



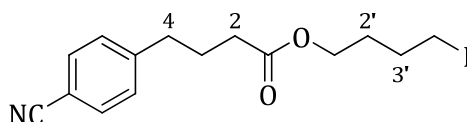
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.58-1.80 (m, 5H, OH, 2-H, 3-H), 2.70 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 3.71 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 7.20-7.36 (m, 5H, Ph) ppm.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[145]</sup>

#### 4'-Iodobutyl 4-(4-cyanophenyl)butanoate

V 97

AN271



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoic acid (75)		0.091	0.48	1.0
SOCl <sub>2</sub>	0.17	0.286	2.40	5.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	10.6		1.06	2.2

4-Phenylbutyric acid **75** was dissolved in SOCl<sub>2</sub>. DMF (2 drops) was added and the mixture was stirred at rt. When gas evolution ceased, volatile components were removed under reduced pressure. THF (10 mL) was added and argon was bubbled through the solution for 15 min. In another dry and argon-flushed flask, SmI<sub>2</sub>-solution was placed. The substrate solution was added to the SmI<sub>2</sub>-solution by syringe at rt. The colour immediately changed to orange. Sat. Na-K-tartrate solution was added. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine (70 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), 4'-iodobutyl 4-(4-cyanophenyl)butanoate was isolated as colourless oil (76 mg, 43%). In a second fraction a compound was isolated as colourless oil which was assigned as 4,4'-(4,5-dioxooctane-1,8-diyl)dibenzonitrile (20 mg, 24%, slightly contaminated).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.75 (m<sub>c</sub>, 2H, 3'-H), 1.89 (m<sub>c</sub>, 2H, 2'-H), 1.95 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.32 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 2.71 (t,  $J$  =



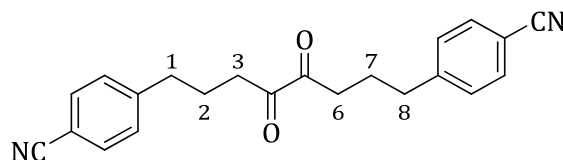
7.5 Hz, 2H, 4-H), 3.20 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, 4'-H), 4.09 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 1'-H), 7.28, 7.57 (2d,  $J = 8.1$  Hz, 2H each, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 5.7$  (t, C-4'), 25.9 (t, C-3), 29.5 (t, C-2'), 30.0 (t, C-3'), 33.3 (t, C-2), 35.1 (t, C-4), 63.2 (t, C-1'), 110.0 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 129.2, 132.2 (2d, Ar), 146.9 (s, Ar), 172.9 (s, CO) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3050\text{-}2850$  (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1730 (C=O), 1605 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EA:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{INO}_2$  (371.2): calcd. C 48.53, H 4.89, N 3.77  
found C 48.30, H 4.92, N 3.89.

Analytical data for 4,4'-(4,5-dioxooctane-1,8-diyl)dibenzonitrile:



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.06$  (m, 4H, 2-H, 7-H), 2.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4 H, 3-H, 6-H), 2.77 ( $J = 7.1$  Hz, 4H, 1-H, 8-H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H, Ar), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 26.4$  (t, C-2, C-7), 34.6, 41.7 (2t, C-1, C-3, C-6, C-8), 110.2 (s, Ar), 118.9 (s, CN), 129.3, 132.4 (2d, Ar), 146.3 (s, Ar), 192.7 [s, C(O)] ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3050\text{-}2845$  (=C-H, C-H), 2225 (CN), 1730 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 80 eV):**  $m/z$  (%) = 172 (87) [ $\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}$ ], 116 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}^+$ ].

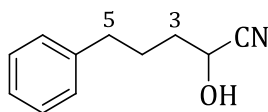
**ESI-ToF:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{Na}^+$ : calcd. 367.1422  
found 431.0877.

No matching HRMS-analysis could be obtained.

**2-Hydroxy-5-phenylpentanenitrile**

V 98

AN192



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Phenylbutanoyl cyanide (71)		0.100	0.58	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	14.4		1.44	2.5
HMPA	1.31	1.35	7.51	13

The reaction was conducted according to **GP5** at 0 °C and worked up after 17 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) 2-hydroxy-5-phenylpentanenitrile was isolated as colourless oil (62 mg, 61%, slightly contaminated).

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.81-1.87 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 5-H), 2.97 (br. s, 1H, OH), 4.44 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, 2-H), 7.16-7.22 (m, 3H, Ph), 7.27-7.30 (m, 2H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 26.1, 34.6 (2t, C-3, C-4), 36.0 (t, C-5), 61.1 (d, C-2), 119.9 (s, CN), 126.1, 128.3, 128.5 (3d, Ph), 141.1 (s, Ph) ppm.

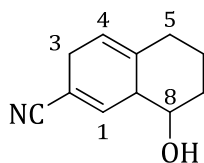
**IR (ATR):** ν = 3445 (O-H), 3065-2860 (=C-H, C-H), 2250 (CN), 1605, 1495 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 198.0889  
found 198.0901.

**8-Hydroxy-3,5,6,7,8a-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (185)**

V 99

AN263



Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoyl cyanide (76)		0.122	0.59	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	14.7		1.47	2.5
HMPA	1.55	1.58	8.84	15

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up after 24 h using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution affording a complex mixture. From the NMR-spectrum of the crude product signals were recorded which could be assigned to **185**. The crude product was not further purified.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.33 (dt, *J* = 4.4, 10.4 Hz, 1H, 8-H), 5.49 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H), 6.93 (dt, *J* = 1.6, 1.8 Hz, 1H, 1-H) ppm.

The NMR-data are in accordance with the data shown on page 210.

### Reaction of 78 leading to 185

AN281 V 100

Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-(4-Cyanophenyl)butanoyl fluoride (78)		0.100	0.52	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	13.1		1.31	2.5
HMPA	1.37	1.41	7.85	15

The reaction was conducted according to **GP5** and worked up immediately after substrate addition using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1) diene **185** (2%) and aldehyde **16** (2%) were isolated as a 1:1 mixture (4 mg, 4%).

Analytical data for 1,4-diene **185**:

The following NMR-signals were assigned to 1,4-diene **185**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.30 (tq,  $J$  = 3.8, 13.4 Hz, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.49 (m<sub>c</sub>, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 1.81 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 1.93 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H<sup>1</sup>), 2.21 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 2.85-2.89 (m, 2H, 3-H), 3.33 (dt,  $J$  = 4.4, 10.4 Hz, 1H, 8-H), 5.49 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H), 6.93 (dt,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H, 1-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.3 (t, C-6), 28.0 (t, C-3), 34.3 (t, C-5), 36.3 (t, C-7), 74.3 (d, C-8), 116.1 (d, C-4), 142.7 (d, C-1) ppm.

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3450 (O-H), 3025-2855 (C-H), 2225 (CN), 1605, 1505 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 198.0895  
found 198.0886.

The NMR-data found for aldehyde **16** are in accordance with the data shown on page 109.

## 8.6 Cyclizations using HMPA-substitutes

### Reaction of **34** leading to **114** and **115**

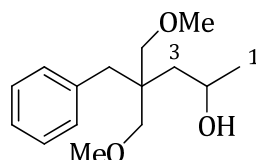
V 101 AN402

Reagent	V (mL)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
4-Benzyl-5-methoxy-4-(methoxymethyl)pentan-2-one ( <b>34</b> )		44	0.18	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	5.27		0.53	3.0
TPPA	0.73	814	3.16	18
<i>tert</i> -BuOH	0.03	26	0.35	2.0

TPPA was degassed before use by the freeze-pump-thaw method. The reaction was then carried out according to **GP5** using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution for workup after 17 h. After evaporation of the solvent, the residue was filtered through a short silica gel plug with hexane / EtOAc (1:1) for removal of TPPA. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on aluminium oxide

(activity grade III, hexane / EtOAc, 4 : 1) to afford a 63:37 mixture of 1,3-diene **114** and 1,4-diene **115** (32 mg, 72%). In addition, 4-benzyl-5-methoxy-4-(methoxymethyl)pentan-2-ol (**167**) was isolated (12 mg, 26%). The NMR-data found for compounds **114** and **115** are in accordance with the data shown on page 171.

Characterization of alcohol **167**:



**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 1.43 (dd,  $J$  = 9.9, 14.9 Hz, 1H, 3-H<sup>1</sup>), 1.60 (dd,  $J$  = 1.0, 14.9 Hz, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 1.70 (br. s, 1H, OH), 2.67, 2.77 (AB-system,  $J_{AB}$  = 13.2 Hz, 1H each, PhCH<sub>2</sub>), 3.11 (br. s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.26 (m<sub>c</sub>, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.35, 3.40 (2s, 3H each, OCH<sub>3</sub>), 4.00-4.06 (m, 1H, 2-H), 7.16-7.30 (m, 5H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.4 (q, C-1), 38.8 (t, PhC), 42.2 (s, C-4), 44.9 (t, C-3), 58.8, 58.9 (2t, OCH<sub>2</sub>), 63.2 (d, C-2), 74.7, 76.3 (2q, OCH<sub>3</sub>), 126.2, 127.2, 130.7 (3d, Ph), 137.6 (s, Ph) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3430 (O-H), 3020-2810 (=C-H, C-H), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 275.1618  
found 275.1613.

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (252.3):  
calcd. C 71.39, H 9.59  
found C 69.65, H 9.34.

A better elemental analysis could not be obtained.

### Reaction of 35 leading to 116 and 117

AN405 V 102

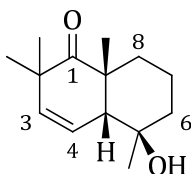
Reagent	V (mL)	m (g)	n (mmol)	equiv.
4-Benzyl-5-(benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)pentan-2-one ( <b>35</b> )		0.081	0.20	1.0
SmI <sub>2</sub> (0.1 M)	12.1		1.21	6.0
TPPA	1.11	1.24	4.83	24
<i>tert</i> -BuOH	0.04	0.030	0.40	2.0

TPPA was degassed before use by the freeze-pump-thaw method. The reaction was then carried out according to **GP5** using sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution for workup after 17 h. After evaporation of the solvent, the residue was filtered through a short silica gel plug with hexane / EtOAc (1:1) for removal of TPPA. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1) to afford a 64:36 mixture of 1,3-diene **116** and 1,4-diene **117** (46 mg, 57%). The NMR-data found for compounds **116** and **117** are in accordance with the data shown on page 172.

## 9 Subsequent reactions of cyclization products

### (4a*R*\*,5*R*\*,8a*R*\*)-5-Hydroxy-2,2,5,8a-tetramethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1(2*H*)-one (**169**)

V 103 AN325



Reagent	V (μL)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(4a <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-Hydroxy-5-methyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-1-yl acetate ( <b>102</b> )		18	0.08	1.0
MeLi (1.6 M in Et <sub>2</sub> O)	250		0.40	5.0
MeI	51	115	0.81	10

A solution of enol acetate **102** in THF (0.5 mL) was added to a stirred solution MeLi in Et<sub>2</sub>O at 0 °C. The cooling bath was removed and stirring was continued for 5 min. A solution of MeI in THF (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. Aq. 1 N HCl-solution (5 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (50 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), ketone **169** was isolated as colourless oil (5 mg, 29%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90 (dt,  $J$  = 4.4, 13.3 Hz, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 0.97, 1.18, 1.21, 1.30 (4s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.34\* (tq,  $J$  = 3.0, 13.3 Hz, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 1.39\* (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.52-1.58 (m, 2H, 7-H<sup>2</sup>, OH), 1.72 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 2.36 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, 4a-H), 2.46 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H<sup>2</sup>), 5.70 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, 3-H), 5.90 (dd,  $J$  = 5.8, 10.2 Hz, 1H, 4-H) ppm.

\* overlapping signals

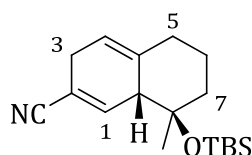
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.7 (t, C-7), 24.3, 26.9, 28.5, 30.1 (4q, CH<sub>3</sub>), 33.5 (t, C-8), 41.8 (t, C-6), 44.2, 48.8 (2s, C-2, C-8a), 57.3 (s, C-4a), 73.1 (s, C-5), 123.7 (d, C-4), 136.7 (d, C-3), 217.9 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3430 (O-H), 3025-2850 (=C-H, C-H), 1700 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
 calcd. 245.1517  
 found 245.1513.

**(8*R*\*,8*aR*\*)-8-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8-methyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (171)**

AN345 V 104



Reagent	V (μl)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(8 <i>R</i> *,8 <i>aR</i> *)-8-Hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydronaphthalene-2-carbonitrile (105)		98	0.52	1.0
TBSCl		82	0.54	1.05
NEt <sub>3</sub>	75	55	0.54	1.05
2,8,9-Trimethyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo[3.3.3]undecane (170)		39	0.21	0.4

Phosphor base **170** was dissolved in DMF (1 mL). TBSCl and NEt<sub>3</sub> were subsequently added and the solution was stirred for 5 min. After addition of diene **105**, the mixture was stirred for 20 h at 80 °C. The solution was allowed to cool to rt and water (5 mL) and EtOAc (15 mL) were subsequently added. After stirring for 5 min, the organic phase

was washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and water (10 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 4 : 1), silyl ether **171** was isolated as colourless oil in a slightly contaminated fraction, which could not be completely purified (20 mg, 13%). In another fraction substrate **105** was reisolated (63 mg, 64%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.11 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.89 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.03 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.30 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.62-1.78 (m, 2H, 6-H<sup>2</sup>, 7-H<sup>1</sup>), 1.85-1.97 (m, 2H, 5-H<sup>1</sup>, 7-H<sup>2</sup>), 2.19 (tdd, *J* = 2.5, 4.6, 13.9 Hz, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 2.77-2.86 (m, 3H, 3-H, 8a-H), 5.42 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H), 6.74 (m<sub>c</sub>, 1H, 1-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -1.8 [q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 22.9 (q, 8-CH<sub>3</sub>), 23.7 (t, C-6), 25.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.0 (t, C-3), 34.4 (t, C-5), 42.2 (t, C-7), 50.7 (d, C-8a), 76.9 (s, C-8), 116.1 (d, C-4), 119.6 (s, CN), 143.3 (d, C-1) ppm.

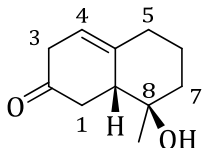
<sup>13</sup>C-NMR signals for C-2 and C-4a could not be observed.

**IR (ATR):** ν = 3005-2860 (=C-H, C-H), 2220 (CN), 1255 (Si-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NOSi·Na<sup>+</sup>: calcd. 326.1911  
found 326.1932.

**(8*R*\*,8a*R*\*)-8-Hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-one (172)**

V 105 ANSB17



Reagent	V (mL)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(1 <i>R</i> *,8a <i>R</i> *)-7-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol ( <b>92</b> )		71	0.241	1.0
TiCl <sub>4</sub>	2 drops			

TiCl<sub>4</sub> (1 drop) was added to a solution of silyl enol ether **92** in methanol (16 mL) at -78 °C. The solution was stirred at this temperature for 2 h. Due to incomplete conversion,



additional  $\text{TiCl}_4$  (1 drop) was added and the solution was stirred over night, during which time the temperature reached rt. Water and brine (10 mL each) were added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 X 30 mL). The combined organic extracts were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane /  $\text{EtOAc}$ , 4 : 1), ketone **172** was isolated as colourless oil (43 mg, 99%).

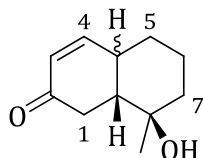
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (tq,  $J$  = 4.4, 13.2 Hz, 1H, 6- $\text{H}^1$ ), 1.54 (dt,  $J$  = 4.4, 13.2, Hz, 1H, 7- $\text{H}^1$ ), 1.67-1.78 (m, 2H, 6- $\text{H}^2$ , 7- $\text{H}^2$ ), 1.91-2.02 (m, 1H, 5- $\text{H}^1$ ), 2.22 (tdd,  $J$  = 2.1, 4.4, 13.1 Hz, 1H, 5- $\text{H}^2$ ), 2.48 (ddd,  $J$  = 1.1, 8.9, 15.1 Hz, 2H, 1- $\text{H}^1$ , OH)\*, 2.60 (d,  $J$   $\approx$  8.9 Hz, 1H, 8a-H), 2.67-2.77 (m, 2H, 3- $\text{H}^1$ , 1- $\text{H}^2$ ), 2.86-2.94 (m, 1H, 3- $\text{H}^2$ ), 5.41 (m, 1H, 4-H) ppm.

\* the OH-signal could be found as a br. s below the ddd.

The observed NMR-data agree with the literature data.<sup>[42]</sup>

**(8*R*\*,8*aR*\*)-8-Hydroxy-8-methyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-one (173)**

AN368 V 106



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(8 <i>R</i> *,8 <i>aR</i> *)-8-Hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1 <i>H</i> )-one (172)	9	0.05	1.0
Basic aluminium oxide	100		

Ketone **172** was dissolved in  $\text{EtOAc}$  (0.5 mL) and basic aluminium oxide was added. The suspension was stirred at rt over night and then filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Enone **173** was isolated as 57:43 mixture of *cis*- and *trans*-isomers (7 mg, 76%).

The following NMR-signals were assigned to the major isomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.20 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.82 (m, 7H, OH, 5-H, 6-H, 7-H), 2.11 (m<sub>c</sub>, 1H, 8a-H), 2.32 (dd, *J* = 14.3 Hz, 16.7 Hz, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 2.37 (dd, *J* = 5.0, 16.7 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 2.73-2.82 (m, 1H, 4a-H), 5.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 7.02 (dd, *J* = 5.9, 10.7 Hz, 1H, 4-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.9 (q, CH<sub>3</sub>), 33.5 (d, C-4a), 36.5 (t, C-1), 44.2 (d, C-8a), 128.3 (d, C-3), 155.4 (d, C-4), 199.4 (s, C-2) ppm.

The following NMR-signals were assigned to the minor isomer:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.23 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.82 (m, 7H, OH, 5-H, 6-H, 7-H), 2.17 (dd, *J* = 14.5, 16.5 Hz, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 2.25 (m<sub>c</sub>, 1H, 8a-H), 2.49 (dd, *J* = 1.0, 16.5 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 2.59 (m<sub>c</sub>, 1H, 4a-H), 5.90 (dd, *J* = 1.0, 10.1 Hz, 1H, 3-H), 6.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 4-H) ppm.

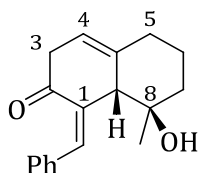
**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.8 (q, CH<sub>3</sub>), 38.2 (t, C-1), 49.9 (d, C-8a), 126.4 (d, C-3), 157.1 (d, C-4), 198.2 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3355 (O-H), 3055-2845 (=C-H, C-H), 1675 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 203.1048  
found 203.1030.

**(8*R*\*,8a*S*\*,*Z*)-1-Benzylidene-8-hydroxy-8-methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-one (174)**

V 107 ANJG7



Reagent	V (μl)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(1 <i>R</i> *,8a <i>R</i> *)-7-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydronaphthalen-1-ol (92)		100	0.34	1.0
TiCl <sub>4</sub> (1 M in dichloromethane)	370		0.37	1.1
Benzaldehyde	37	39	0.37	1.1

The  $\text{TiCl}_4$ -solution was dissolved in dichloromethane (2.7 mL). At  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a solution of silyl enol ether **92** in dichloromethane (1.2 mL) was added. After addition of benzaldehyde at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  the solution was stirred over night, during which time the temperature reached rt. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 X 30 mL). The combined organic extracts were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane /  $\text{EtOAc}$ , 3 : 1), a 9:1 mixture of enone **174** and substrate **92** was isolated (33 mg). Calcd. yields: in total, the reaction afforded enone **174** (30 mg, 31%) and precursor **92** (3 mg, 3%).

**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.04$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (tq,  $J = 4.3, 13.4$  Hz, 1H, 6- $\text{H}^1$ ), 1.65 (dt,  $J = 4.0, 13.4$  Hz, 1H, 7- $\text{H}^1$ ), 1.73 (br. s, 1H, OH), 1.81-1.83 (m, 1H, 7- $\text{H}^2$ ), 1.84-1.89 (m, 1H, 6- $\text{H}^2$ ), 2.18 (dt,  $J = 5.1, 13.0$  Hz, 1H, 5- $\text{H}^1$ ), 2.36 ( $m_c$ , 1H, 5- $\text{H}^2$ ), 2.69-2.71 (m, 2H, 3- $\text{H}^1$ , 8a-H), 3.02 ( $m_c$ , 1H, 3- $\text{H}^2$ ), 6.75 ( $m_c$ , 1H, 4-H), 7.27 (s, 1H, PhCH), 7.30-7.32 (m, 1H, Ar), 7.37-7.39, 7.42-7.43 (2m, 2H each, Ar) ppm.

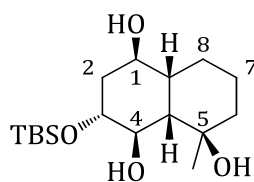
**$^{13}\text{C-NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.0$  (q,  $\text{CH}_3$ ), 25.0 (t, C-6), 35.6 (t, C-5), 37.7 (t, C-3), 42.1 (t, C-7), 50.2 (d, C-8a), 75.3 (s, C-8), 119.1 (d, C-4), 128.2, 128.4, 129.8 (3d, Ph), 129.9 (d, PhC), 130.9 (s, C-1), 135.6 (s, Ar), 143.8 (s, C-4a), 199.9 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3375$  (O-H), 3020-2855 (=C-H, C-H), 1690 (C=O), 1635, 1590 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2 \cdot \text{Na}^+$ :  
calcd. 291.1361  
found 291.1359.

**(1*R*\*,3*R*\*,4*R*\*,4a*S*\*,5*R*\*,8a*R*\*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldecahydro-naphthalene-1,4,5-triol**

ANSB7 V 108



Reagent	V (mL)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(1 <i>R</i> *,8 <i>aR</i> *)-7-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8 <i>a</i> -hexahydronaphthalen-1-ol ( <b>92</b> )		102	0.31	1.0
BH <sub>3</sub> ·THF (1 M in THF)	1.40		1.40	4.6
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30 weight%)	0.7		6.85	22

Silyl enol ether **92** was dissolved in THF (9 mL) and cooled to -30 °C. BH<sub>3</sub>·THF was added and the mixture was stirred for 3 h, during which time the temperature reached rt. The reaction was then cooled to 0 °C and subsequently 2 M aq. NaOH-solution (2 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> were added dropwise and stirring was continued for 18 h. Sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-solution (1.4 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9:1-> 4:1->pure EtOAc), the product was isolated as colourless oil (54 mg, 47%).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.09 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.89 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.10-1.80\*, 1.89-1.96, 2.05-2.60 (3m, 13H, 1-H, 4-H, CH, CH<sub>2</sub>, OH), 1.44\* (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 3.56 (dd, *J* = 8.5, 11.1 Hz, 1H, 4-H), 3.81 (m<sub>c</sub>, 1H, 1-H), 3.86 (ddd, *J* = 3.4, 4.9, 8.5 Hz, 1H, 3-H) ppm.

\* overlapping signals

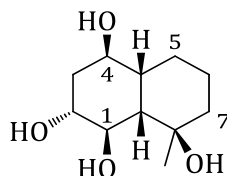
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.7, -4.0 (2q, SiCH<sub>3</sub>), 17.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.4, 25.5 (2t, CH<sub>2</sub>), 32.3 (q, 5-CH<sub>3</sub>), 34.7, 35.7 (t, CH<sub>2</sub>), 40.5, 45.8 (2d, C-4a, C-8a), 71.5, 73.1, 74.2 (3d, C-1, C-3, C-4), 72.6 (s, C-5) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3380 (O-H), 2930-2850 (C-H), 1470 (C-C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>14</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si·Na<sup>+</sup>:  
 calcd. 353.2119  
 found 353.2135.

**(1R\*,2R\*,4R\*,4aR\*,8R\*,8aS\*)-8-Methyldecahydronaphthalene-1,2,4,8-tetraol (175)**

AN465 V 109



Reagent	V (μl)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(1R*,3R*,4R*,4aS*,5R*,8aR*)-3-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-5-methyldecahydro-naphthalene-1,4,5-triol (92)		54	0.16	1.0
TBAF (1 M in THF)	207		0.21	1.3

At 0 °C TBAF was added to a solution of (1R\*,3R\*,4R\*,4aS\*,5R\*,8aR\*)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-methyldecahydro-naphthalene-1,4,5-triol in THF (4 mL). The mixture was stirred for 65 min at rt, then methanol (0.1 mL) was added, volatiles were removed in a stream of argon and the crude material was subjected to column chromatography on silica gel (dichloromethane / 20% methanol). Tetraol **175** was isolated as colourless solid (29 mg, 82%).

**M.p.:** 79-81 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 1.17-1.33 (m, 2H, 5-H), 1.34 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.58 (m, 2H, 6-H<sup>1</sup>, 7-H<sup>1</sup>), 1.59-1.69 (m, 2H, 3-H<sup>1</sup>, 7-H<sup>2</sup>), 1.77 (tq, *J* = 4.3, 12.9 Hz, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 1.88 (dd, *J* = 4.2, 11.1 Hz, 1H, 8a-H), 1.93 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H<sup>2</sup>), 2.36 (m<sub>c</sub>, 1H, 4a-H), 3.50 (dd, *J* = 8.8, 11.1 Hz, 1H, 1-H), 3.70 (ddd, *J* = 5.1, 8.8, 13.7 Hz, 1H, 2-H), 3.75 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H) ppm.

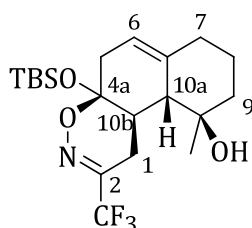
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 22.6 (t, C-5), 26.9 (t, C-6), 32.5 (q, 8-CH<sub>3</sub>), 35.9 (t, C-7), 36.3 (t, C-3), 41.4 (d, C-4a), 47.7 (d, C-8a), 72.2 (d, C-4), 73.1 (s, C-8), 73.5 (d, C-2), 74.4 (d, C-1) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3450-3250 (O-H), 2965-2830 (=C-H, C-H) cm<sup>-1</sup>.

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (216.3):  
 calcd. C 61.09, H 9.32  
 found C 61.08, H 9.31.

**(4a*R*\*,10*R*\*,10a*R*\*)-4a-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-10-methyl-2-(trifluoromethyl)-4a,5,7,8,9,10,10a,10b-octahydro-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,2]oxazin-10-ol (176)**

V 110 ANJU14



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
<b>(1<i>R</i>*,8<i>aR</i>*)-7-(<i>tert</i>-Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8<i>a</i>-hexahydronaphthalen-1-ol (92)</b>	50	0.17	1.0
<b>3-Bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-one oxime</b>	350	1.70	10
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	360	3.40	20

Silyl enol ether **92**, oxime (35 mg, 1 equiv.) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> were suspended in dichloromethane (30 mL). The mixture was stirred at rt. Additional oxime was added in 6 portions over a period of 6 d. Then, the mixture was filtered over a pad of celite and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 1), 1,2-oxazin **176** was isolated as colourless solid (25 mg, 35%).

**M.p.:** 54-56 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.08, 0.19 (2 s, 3H each, SiCH<sub>3</sub>), 0.85 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.16 (s, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.23 (br. s, 1H, OH), 1.34 (tq, *J* = 4.1, 13.4 Hz, 1H, 8-H<sup>1</sup>), 1.57 (dt, *J* = 4.1, 13.0 Hz, 1H, 9-H<sup>1</sup>), 1.63-1.68 (m, 1H, 8-H<sup>2</sup>), 1.72-1.76 (m, 1H, 9-H<sup>2</sup>), 1.83-1.87 (m, 1H, 10a-H), 1.89-1.96 (m, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 2.18 (tdd, *J* = 2.2, 4.1, 14.0 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 2.27-2.33 (m, 2H, 5-H<sup>1</sup>, 10b-H), 2.52 (dd, *J* = 17.2, 6.3 Hz, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 2.71 (ddd, *J* = 1.0, 6.8, 18.6 Hz, 1H, 1-H<sup>1</sup>), 3.07 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, 1-H<sup>2</sup>), 5.28-5.32 (m, 1H, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.1, -2.7 (2 q, SiCH<sub>3</sub>), 17.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.7 (q, 10-CH<sub>3</sub>), 22.4 (t, C-1), 23.3 (t, C-8), 25.6 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.1 (d, C-10), 32.6 (d, C-10b), 34.4 (t, C-7), 36.4 (t, C-5), 43.9 (t, C-9), 51.4 (d, C-10a), 116.8 (d, C-6), 120.7 (q, *J*<sub>CF</sub> = 274.4

Hz, CF<sub>3</sub>), 122.1 (s, C-4a), 136.8 (s, C-6a), 147.5 (q,  $J_{CF} = 33.7$  Hz, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3450$  (O-H), 3080-2860 (=C-H, C-H), 1635 (C=N), 1500 (C=C), 1190, 1140 (CF<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

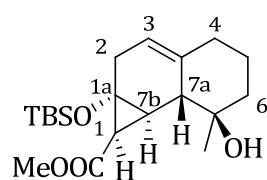
**ESI-ToF:** C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Si·Na<sup>+</sup>: calcd. 442.2001  
found 442.2009.

**EA:** C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Si (419.5): calcd. C 57.25, H 7.69, N 3.34  
found C 59.38, H 7.82, N 3.51.

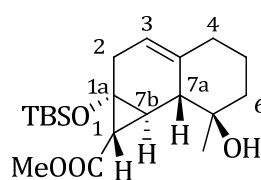
A better elemental analysis could not be obtained.

**(1*R*\*,7*R*\*,7*aR*\*,7*bS*\*)-Methyl 1*a*-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-7-hydroxy-7-methyl-1*a*,2,4,5,6,7,7*a*,7*b*-octahydro-1*H*-cyclopropa[*a*]naphthalene-1-carboxylate (**177**)**

ANJG14 V 111



*cis*-**177**



*trans*-**177**

Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
<b>(1<i>R</i>*,8<i>aR</i>*)-7-(<i>tert</i>-Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-1,2,3,4,6,8<i>a</i>-hexahydronaphthalen-1-ol (<b>92</b>)</b>	100	0.34	1.0
<b>Methyl diazoacetate</b>	510	5.10	15
<b>Cu(acac)<sub>2</sub></b>	27	0.09	0.3

Cu(acac)<sub>2</sub> (8.9 mg, 0.1 equiv.) was added to a solution of silyl enol ether **92** in EtOAc (24 mL). The mixture was heated to reflux. A solution of methyl diazoacetate (170 mg, 5 equiv.) in EtOAc (6 mL) was added over a period of 4.5 h. After 72 h and 79 h, both Cu(acac)<sub>2</sub> (8.9 mg, 0.1 equiv. at a time) and a solution of methyl 2-diazoacetate (170 mg, 5 equiv. at a time) in EtOAc (6 mL) were added. After 92 h stirring at reflux, the suspension was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / EtOAc, 9 : 2), cyclopropane **177** was isolated as a *cis-trans* mixture (5:1, 39 mg, 31%).

The following NMR-signals were assigned to **cis-177**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 0.16\*, 0.20 (2s, 3H each, SiCH<sub>3</sub>), 0.90 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (tq,  $J$  = 4.2, 13.4 Hz, 1H, 5-H<sup>1</sup>), 1.35 (dt,  $J$  = 4.5, 13.4 Hz, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.46 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H<sup>2</sup>), 1.60 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 1.72\* (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>1</sup>), 1.94 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 1.95 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, 1-H), 2.07 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, 7b-H), 2.45 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 2.58\* (m<sub>c</sub>, 1H, 7a-H), 2.89 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = -3.7, -3.0 (2q, SiCH<sub>3</sub>), 17.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 20.9 (q, CH<sub>3</sub>), 24.6 (d, C-7b), 25.6 (t, C-5), 25.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.4 (d, C-1), 31.3 (t, C-2), 35.4 (t, C-4), 42.7 (t, C-6), 48.1 (d, C-7a), 50.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 58.3 (s, C-1a), 74.5 (s, C-7), 116.9 (d, C-3), 136.5 (s, C-3a), 168.9 [s, C(O)] ppm.

The following NMR-signals were assigned to **trans-177**:

**<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 0.16\*, 0.26 (2s, 3H each, SiCH<sub>3</sub>), 1.00 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (m<sub>c</sub>, 1H, 6-H<sup>1</sup>), 1.56-1.58 (m, 1H, 6-H<sup>2</sup>), 1.70-1.74\* (m, 2H, 4-H<sup>1</sup>, 1-H), 1.94 (m<sub>c</sub>, 1H, 4-H<sup>2</sup>), 2.00 (m<sub>c</sub>, 1H, 7a-H), 2.36 (m<sub>c</sub>, 1H, 2-H<sup>1</sup>), 2.54-2.56\* (m, 1H, 2-H<sup>2</sup>), 2.73 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, 7b-H), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = -3.4, -2.6 (2q, SiCH<sub>3</sub>), 18.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.1 (q, CH<sub>3</sub>), 26.1 (t, C-5), 27.1 (d, C-7b), 30.0 (d, C-1), 33.5 (t, C-2), 35.2 (t, C-4), 51.3 (q, OCH<sub>3</sub>), 51.6 (d, C-7a), 63.6 (s, C-1a), 74.5 (s, C-7), 116.5 (d, C-3), 135.6 (s, C-3a), 171.5 [s, C(O)] ppm.

\* overlapping signals

Data from mixture:

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3430 (O-H), 2950-2860 (=C-H, C-H), 1730 (C=O), 1630 (C=C), 1170 (C-O), 1110 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 389.2119  
found 389.2123.





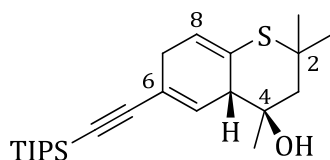
**$^{13}\text{C-NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 20.7 (q,  $\text{CH}_3$ ), 24.3 (t, C-6), 34.0 (d, C-8a), 34.8 (t, C-5), 36.3 (t, C-2'), 37.9 (t, C-3), 42.8 (t, C-7), 43.7 (d, C-1), 51.7 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 74.9 (s, C-8), 116.9 (d, C-4), 137.5 (s, C-4a), 174.2 [s, C-1'], 209.9 (s, C-2) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3375 (O-H), 3020-2870 (=C-H, C-H), 1720, 1685 (C=O), 1495 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-ToF:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot \text{Na}^+$ :  
 calcd. 275.1254  
 found 275.1256.

**(4*S*\*,4*aS*\*)-2,2,4-Trimethyl-6-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-thiochromen-4-ol (**179**)**

V 113 ANJG12



Reagent	V ( $\mu\text{l}$ )	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-3,4,4 <i>a</i> ,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -thiochromen-4-ol ( <b>146</b> )		58	0.20	1.0
CuI		4	0.02	0.1
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$		14	0.02	0.1
Diisopropylamine	490	353	3.48	17
Ethynyl(triisopropyl)silane	75	62	0.34	1.7

Alkenyl bromide **146**, CuI and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  were placed in a Schlenk tube. The tube was evacuated and refilled with argon. Then, DMF (1 mL), diisopropylamine and the alkyne were added and the mixture was stirred over night at 60 °C. Water (5 mL) was added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 X 10 mL). The combined organic extracts were washed with water and brine (30 mL each), dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on aluminium oxide (activity grade III, hexane / EtOAc, 12 : 1), alkyne **179** was isolated as pale yellow oil (72 mg, 91%).

**$^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.05-1.12 (m, 21H, *i*-Pr<sub>2</sub>), 1.20, 1.30, 1.38 (3s, 3H each,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 (br. s, 1H, OH), 1.99, 2.04 (AB-system:  $J_{AB}$

= 13.4 Hz, 1H each, 3-H), 2.88 (dddd,  $J = 1.4, 3.9, 7.7, 22.8$  Hz, 1H, 7- $H^1$ ), 2.95 (dddd,  $J = 2.0, 3.2, 7.1, 22.8$  Hz, 1H, 7- $H^2$ ), 3.04 ( $m_c$ , 1H, 4a-H), 6.07 ( $m_c$ , 1H, 8-H), 6.36 ( $m_c$ , 1H, 5-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (176 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 11.3$  (d, SiCH), 18.7 [q,  $CH(CH_3)_2$ ], 24.8, 30.6 (2q,  $CH_3$ ), 32.0 (t, C-7), 32.8 (q,  $CH_3$ ), 43.5 (s, C-2), 51.5 (d, C-4a), 57.0 (t, C-3), 74.0 (s, C-4), 89.1, 107.5 (2s,  $C\equiv C$ ), 119.2 (s, C-6), 127.2 (d, C-8), 128.8 (s, C-8a), 131.2 (d, C-5) ppm.

**IR (ATR):**  $\nu = 3410$  (O-H), 3020-2860 (=C-H, C-H), 2140 ( $C\equiv C$ ), 1625 (C=C)  $cm^{-1}$ .

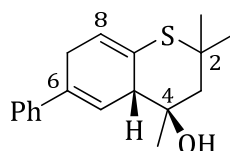
**ESI-ToF:**  $C_{23}H_{38}OSSi \cdot Na^+$ : calcd. 413.2310  
found 413.2292.

**EA:**  $C_{23}H_{38}OSSi$  (390.7): calcd. C 70.71, H 9.80  
found C 68.78, H 9.68.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(4*S*\*,4*aR*\*)-2,2,4-Trimethyl-6-phenyl-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-thiochromen-4-ol**  
**(180)**

AN446 V 114



Reagent	m (mg)	n (mmol)	equiv.
(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-3,4,4 <i>a</i> ,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -thiochromen-4-ol (146)	53	0.18	1.0
Phenylboronic acid	67	0.55	3.0
$Pd(PPh_3)_4$	11	0.01	0.05

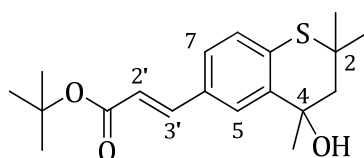
Alkenyl bromide **146**, phenylboronic acid,  $Pd(PPh_3)_4$  and aq. 2 M  $Na_2CO_3$ -solution (0.18 mL) were suspended in toluene (2 mL) and subjected to microwave irradiation at 90 °C and 200 W for 2.5 h. The mixture was diluted with  $Et_2O$  (20 mL), washed with sat.  $NH_4Cl$ - solution and brine (30 mL each) and reextracted with  $Et_2O$  (3 X 20 mL). The combined organic extracts were dried with  $MgSO_4$  and concentrated under reduced

pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / 17% EtOAc), compound **180** was isolated as colourless solid (30 mg, 58%).

<b>M.p.:</b>	113-116 °C.
<b><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 1.21, 1.34, 1.41 (3s, 3H each, CH <sub>3</sub> ), 1.55 (br. s, 1H, OH), 2.03, 2.09 (AB-system, $J_{AB}$ = 13.4 Hz, 1H each, 3-H), 3.09-3.27 (m, 3H, 7-H, 4a-H), 6.21 (m, 1H, 8-H), 6.38 (m, 1H, 5-H), 7.24-7.29 (m, 1H, Ph), 7.32-7.36 (m, 2H, Ph), 7.43-7.46 (m, 2H, Ph) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ = 26.6 (q, CH <sub>3</sub> ), 30.1 (t, C-7), 30.7, 32.8 (2q, CH <sub>3</sub> ), 43.6 (s, C-2), 51.8 (d, C-4a), 57.2 (t, C-3), 74.2 (s, C-4), 121.4 (d, C-5), 125.1, 127.3 (2d, Ph), 127.9 (d, C-8), 128.3 (d, Ph), 129.3 (s, C-6), 134.2 (s, C-8a), 140.6 (s, Ph) ppm.
<b>IR (ATR):</b>	ν = 3395 (O-H), 3080-2810 (=C-H, C-H), 1600, 1500 (C=C) cm <sup>-1</sup> .
<b>EA: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>OS (286.4):</b>	calcd. C 75.48, H 7.74, S 11.19 found C 75.52, H 7.98, S 11.14.

**(E)-tert-Butyl 3'-(4-Hydroxy-2,2,4-trimethylthiochroman-6-yl)acrylate (**181**)**

V 115 AN449



Reagent	V (μl)	m (mg)	n (mmol)	equiv.
<b>(4<i>R</i>*,4<i>aS</i>*)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-3,4,4a,7-tetrahydro-2<i>H</i>-thiochromen-4-ol (<b>146</b>)</b>		80	0.28	1.0
<b>LiCl</b>		35	0.83	3.0
<b>NEt<sub>3</sub></b>	76	56	0.56	2.0
<b>tert-Butyl acrylate</b>	200	178	1.38	5.0
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>		9	0.042	0.15
<b>PPh<sub>3</sub></b>		18	0.067	0.24

Alkenyl bromide **146**, LiCl and Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.05 equiv.) were placed in a Schlenk tube. The tube was evacuated and refilled with argon. Subsequently, DMF (1 mL), NEt<sub>3</sub> (38 μl, 1 equiv.) and *tert*-butyl acrylate (100 μl, 2.5 equiv) were added and the mixture

was stirred for 24 h at 60 °C. Due to incomplete conversion, NEt<sub>3</sub> (38 μl, 1 equiv.), *tert*-butyl acrylate (100 μl, 2.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.1 equiv.) and PPh<sub>3</sub> were added, the temperature was increased to 90 °C and the mixture was stirred for 6 d at this temperature. The mixture was then diluted with EtOAc (10 mL), washed with water and brine (10 mL each), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. After column chromatography on silica gel (hexane / 15% EtOAc), **181** was isolated as colourless oil (37 mg, 40%). In a second fraction precursor **146** (6 mg) was reisolated.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.42, 1.46 (2s, 3H each, 2-CH<sub>3</sub>), 1.51 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.59 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2.19, 2.22 (AB-system, *J*<sub>AB</sub> = 14.4 Hz, 1H each, 3-H), 2.32 (br. s, 1H, OH), 6.32 (dd, *J* = 0.8, 15.9 Hz, 1H, 2'-H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.27 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H, 7-H), 7.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.74 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.2 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.3, 31.3 (2q, 2-CH<sub>3</sub>), 31.9 (q, 4-CH<sub>3</sub>), 42.1 (s, C-2), 54.3 (t, C-3), 70.9 (s, C-4), 80.4 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 119.2 (d, C-2'), 126.6 (d, C-7), 126.9 (d, C-5), 128.3 (d, C-8), 131.8, 135.4, 140.2 (3s, Ar), 143.0 (d, C-3'), 166.4 (s, C-1) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3460 (O-H), 3015-2865 (=C-H, C-H), 1700 (C=O), 1630, 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

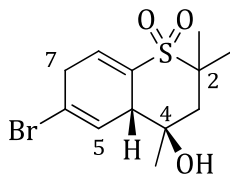
**ESI-ToF:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 357.1500  
found 357.1495.

**EA:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S (334.5):  
calcd. C 68.23, H 7.84, S 9.59  
found C 61.77, H 7.29, S 6.96.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(4*S*\*,4*aR*\*)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-1,1-dioxo-3,4,4*a*,7-tetrahydro-2*H*-benzothiopyran-4-ol (182)**

V 116 AN461



Reagent	m (g)	n (mmol)	equiv.
<b>(4<i>R</i>*,4<i>aS</i>*)-6-Bromo-2,2,4-trimethyl-3,4,4<i>a</i>,7-tetrahydro-2<i>H</i>-thiochromen-4-ol (146)</b>	0.150	0.52	1.0
<b><i>m</i>CPBA</b>	0.313	1.82	3.5

*m*CPBA was added to a solution of alkenyl bromide **146** in dichloromethane (2 mL) at 0 °C. After stirring for 3 h at 0 °C, the solvent was removed under reduced pressure and the crude material was subjected to column chromatography on silica gel (hexane / 30% EtOAc). Sulfon **182** was isolated as colourless solid (70 mg, 42%).

**M.p.:** 160-164 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.24, 1.34, 1.41 (3s, 3H each, CH<sub>3</sub>), 1.83 (br. s, 1H, OH), 1.88, 2.38 (2d, *J* = 14.4 Hz, 1H each, 3-H), 3.26 (dddd, *J* = 1.3, 3.9, 7.8, 23.6 Hz, 1H, 7-H<sup>1</sup>), 3.36 (dddd, *J* = 2.0, 3.1, 7.5, 23.6 Hz, 1H, 7-H<sup>2</sup>), 3.63 (m<sub>c</sub>, 1H, 4*a*-H), 6.29 (m<sub>c</sub>, 1H, 5-H), 6.78 (m<sub>c</sub>, 1H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 22.0, 22.8, 24.5 (3q, CH<sub>3</sub>), 36.0 (t, C-7), 49.7 (d, C-4*a*), 51.9 (t, C-3), 57.2 (s, C-2), 72.9 (s, C-4), 118.8 (s, C-6), 125.5 (d, C-5), 132.8 (s, C-8*a*), 135.2 (d, C-8) ppm.

**IR (ATR):** ν = 3480 (O-H), 2990-2855 (=C-H, C-H), 1130 (S=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-ToF:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>S·Na<sup>+</sup>:  
calcd. 342.9979  
found 342.9977.

**EA:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>OBrO<sub>3</sub>S (321.2):  
calcd. C 44.87, H 5.33, S 9.98  
found C 45.89, H 5.39, S 9.77.

A better elemental analysis could not be obtained.

---

## Literatur

- [1] a) H. Y. Harb, D. J. Procter, *Synlett* **2012**, 6; b) C. Beemelmans, H.-U. Reißig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199; c) D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide*, 1. Aufl., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010**; d) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607; e) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371; f) M. Berndt, S. Groß, A. Hölemann, H.-U. Reißig, *Synlett* **2004**, 422; g) J. M. Concellon, H. Rodriguez-Solla, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599; h) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351; i) P. G. Steel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2727; j) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745; k) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321; l) *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; m) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29; n) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236.
- [2] C. A. Matignon, E. Caze, *Ann. Chim. Phys.* **1906**, *8*, 417.
- [3] J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5.
- [4] M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137.
- [5] a) A. Dahlén, E. Prasad, R. A. Flowers II, G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3279; b) A. Lebrun, J. L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2311.
- [6] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- [7] T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 501.
- [8] a) N. Akane, T. Hatano, H. Kusui, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7902; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439.
- [9] a) J. A. Teprovich, P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, E. N. Pesciotta, R. A. Flowers II, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015; b) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020; c) José M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, E. B. M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775.
- [10] J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1485.
- [11] Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205.
- [12] a) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427; b) R. J. Enemærke, T. Hertz, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3747.
- [13] a) M. Berndt, A. Hölemann, A. Niermann, C. Bentz, R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1299; b) C. E. McDonald, J. D. Ramsey, D. G. Sampsell, J. A. Butler, M. R. Cecchini, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178; c) H. J. Reich, A. W. Sanders, A. T. Fiedler,

- M. J. Bevan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13386; d) C. P. Mihal, Jr., *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1987**, *48*, 997; e) K. P. Lee, H. J. Trochimowicz, *J. Natl. Cancer Inst.* **1982**, *68*, 157; f) J. A. Zapp, Jr., *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.* **1975**, *36*, 916.
- [14] T. P. Ananthanarayan, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 709.
- [15] G. E. Keck, C. A. Wager, T. Sell, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172.
- [16] a) M. Jasiński, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 662, und darin zitierte Literatur; b) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135.
- [17] Y. Aoyagi, T. Inariyama, Y. Arai, S. Tsuchida, Y. Matuda, H. Kobayashi, A. Ohta, T. Kurihara, S. Fujihira, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13575.
- [18] J. Inanaga, O. Ujikawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1737.
- [19] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132.
- [20] E. Nandan, C. U. Dinesh, H.-U. Reißig, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4267.
- [21] a) S. P. Roche, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4154; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068; c) F. López Ortiz, M. J. Iglesias, I. Fernández, C. M. Andújar Sánchez, G. Ruiz Gómez, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580; d) J. M. Keane, W. D. Harman, *Organometallics* **2005**, *24*, 1786; e) A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917; für oxidative Dearomatisierungen, siehe: f) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235; g) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467; h) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383; für reduktive Dearomatisierungen, siehe: i) A. J. Birch, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553.
- [22] G. R. Labadie, R. M. Cravero, M. Gonzalez-Sierra, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4065.
- [23] a) U. K. Wefelscheid, M. Berndt, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3635; b) C. U. Dinesh, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 874; c) *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 789.
- [24] a) U. K. Wefelscheid, H.-U. Reißig, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1601; b) U. K. Wefelscheid, H.-U. Reißig, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 65; c) F. Aulenta, M. Berndt, I. Brüdgam, H. Hartl, S. Sörgel, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6047; d) M. Berndt, I. Hlobilova, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 957.
- [25] a) R. S. Kumaran, I. Brüdgam, H.-U. Reißig, *Synlett* **2008**, 991; b) S. Groß, H.-U. Reißig, *Synlett* **2002**, 2027.
- [26] a) C. Beemelmans, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9720; b) C. Beemelmans, V. Blot, S. Groß, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**,



- 2716; c) C. Beemelmans, H.-U. Reißig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021; d) *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8195; e) C. Beemelmans, H.-U. Reißig, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4475; f) V. Blot, H.-U. Reißig, *Synlett* **2006**, 2763; g) *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4989; h) S. Groß, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4305.
- [27] F. Aulenta, U. K. Wefelscheid, I. Brüdgam, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2325.
- [28] M. Berndt, *Dissertation*, Freie Universität Berlin **2003**.
- [29] a) H. Ohno, R. Wakayama, S.-I. Maeda, H. Iwasaki, M. Okumura, C. Iwata, H. Mikamiyama, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5909; b) H. Ohno, S.-I. Maeda, M. Okumura, R. Wakayama, T. Tanaka, *Chem. Commun.* **2002**, 316.
- [30] U. K. Wefelscheid, *Dissertation*, Freie Universität Berlin **2007**.
- [31] S. Groß, *Dissertation*, Freie Universität Berlin **2003**.
- [32] C. U. Dinesh, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Technische Universität Dresden, **1998**
- [33] J. Ullrich, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin **2012**.
- [34] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
- [35] M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith, G. R. Schulz, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978.
- [36] G. A. Russell, C. Li, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9831.
- [37] R. Karaman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6083.
- [38] a) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc., Trans* **1921**, *119*, 305; b) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans* **1915**, *107*, 1080.
- [39] T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5858.
- [40] N. L. Allinger, V. Zalkow, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 701.
- [41] a) M. L. Crawley, K. M. Phipps, I. Goljer, J. F. Mehlmann, J. T. Lundquist, J. W. Ullrich, C. Yang, P. E. Mahaney, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1183; b) V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, V. Ferola, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596; c) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- [42] A. Niermann, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin **2008**.
- [43] a) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1157; b) *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1193; c) *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 955; d) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, K. Tsubaki, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5559.
- [44] J. Chiarello, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 41.

- [45] J. W. Tilley, P. Levitan, J. Lind, A. F. Welton, H. J. Crowley, L. D. Tobias, M. O'Donnell, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 185.
- [46] S. A. Mahmud, M. F. Ansell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2789.
- [47] P. S. Van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, J. A. Steenkamp, D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2383.
- [48] a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005; b) *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3938; c) W. G. Dauben, R. A. Bunce, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4642.
- [49] a) Y. Nishikawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8432; b) S. C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.
- [50] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.
- [51] a) D. J. Raber, R. C. Fort, E. Wiskott, C. W. Woodworth, P. v. R. Schleyer, J. Weber, H. Stetter, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3; b) H. D. Holtz, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5183.
- [52] a) B. L. Ashfeld, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4535; b) S. Yamazaki, H. Kumagai, T. Takada, S. Yamabe, K. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2968; c) G. Balme, D. Bouyssi, *Tetrahedron* **1991**, *50*, 403; d) H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1669.
- [53] B. Stephenson, G. Solladie, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4184.
- [54] M. Demuth, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3136.
- [55] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1. Aufl., Elsevier Academic Press, Burlington-San Diego-London, **2005**.
- [56] A. F. Patrocínio, P. J. S. Moran, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 220.
- [57] E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 512.
- [58] a) I. Böhm, E. Hirsch, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 593; b) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 574.
- [59] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943.
- [60] a) S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 302; b) K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2045.
- [61] L. W. Spruce, J. B. Gale, K. D. Berlin, A. K. Verma, T. R. Breitman, X. Ji, D. Van der Helm, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 430.
- [62] A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, S. Nagubandi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 237.
- [63] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2854.

- [64] N. Lorette, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 937.
- [65] C. Taillier, T. Hameury, V. Bellosta, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4472.
- [66] G.-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2271.
- [67] K. B. Lindsay, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4766.
- [68] a) S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 1; b) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 36.
- [69] S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423.
- [70] G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, 487.
- [71] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049.
- [72] M. Berndt, H.-U. Reißig, *Synlett* **2001**, 1290.
- [73] a) J. S. Ritch, T. Chivers, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4694; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4610; c) A. Decken, J. Passmore, X. Wang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2839; d) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2773.
- [74] G. A. Molander, J. A. Mckie, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186.
- [75] A. Niermann, H.-U. Reißig, *Synlett* **2011**, 525.
- [76] T. K. Hutton, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811.
- [77] M. Berndt, *Diplomarbeit*, Technische Universität Dresden **1999**.
- [78] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [79] a) M. Kunishima, K. Hioki, K. Kono, T. Sakuma, S. Tani, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2190; b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943; c) D. P. Curran, M. J. Totleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050; d) M. Matsukawa, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5877.
- [80] K. P. Kaliappan, G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1385.
- [81] A. Achazi, B. Paulus, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Freie Universität Berlin, **2012**
- [82] a) Y. Wang, H. Li, C. Wang, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2004**, 1938; b) M. Marsi, J. A. Gladysz, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 631.
- [83] D. D. Sternbach, D. M. Rossana, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 591.
- [84] C. Beemelmans, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Freie Universität Berlin, **2011**
- [85] J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485.
- [86] R. H. Taaning, L. Thim, J. Karaffa, A. G. Campaña, A.-M. Hansen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11884.
- [87] P. Blakskjær, B. Høj, D. Riber, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4030.
- [88] J. Collin, J. L. Namy, F. Dallemer, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3118.

- [89] a) J. Soupe, J. L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2869; b) P. Girard, R. Couffignal, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3959.
- [90] J. L. Namy, M. Colomb, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1723.
- [91] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. Aufl., John Wiley & Sons, New York, **2010**.
- [92] Y. Zhang, R. Lin, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 329.
- [93] F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2005**, 3589.
- [94] L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, **2008**.
- [95] J. A. Z. Jr, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1975**, 36, 916.
- [96] J. A. Zijlstra, J. Brussee, d. G. A. Van, E. W. Vogel, *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **1989**, 212, 193.
- [97] D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101.
- [98] E. Hasegawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5008.
- [99] J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8157.
- [100] Y. Shimizu, Y. Imayoshi, M. Kato, K. Maeda, H. Iwabuchi, K. Shimomura, *Flavour. Fragr. J.* **2011**, 26, 55.
- [101] a) S.-H. Jeong, S.-J. Koo, J.-H. Choi, J.-H. Park, J. Ha, H.-J. Park, K.-T. Lee, *Planta Med.* **2002**, 68, 881; b) H.-J. Park, S.-H. Kwon, K.-O. Yoo, I.-C. Sohn, K.-T. Lee, H.-K. Lee, *Planta Med.* **2000**, 66, 783.
- [102] S. K. Paknikar, V. K. Sood, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4853.
- [103] T. Hackl, W. A. König, H. Muhle, *Phytochemistry* **2004**, 65, 2261.
- [104] H. O. House, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2502.
- [105] A. Abad, C. Agulló, A. C. Cuñat, I. de Alfonso Marzal, A. Gris, I. Navarro, C. Ramírez de Arellano, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1664.
- [106] a) I. Paterson, L. G. Price, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2829; b) I. Peterson, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 995.
- [107] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., John Wiley & Sons, New York, **2006**.
- [108] S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3535.
- [109] a) B. A. D'Sa, D. McLeod, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5057; b) B. A. D'Sa, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12832.

- 
- [110] H. Friebolin, *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [111] H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
- [112] A. R. Usera, G. H. Posner, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2329.
- [113] N. S. Simpkins, *Sulfones in Organic Synthesis*, 10. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1993**.
- [114] M. L. Coote, C. Y. Lin, H. Zipse, *Wiley Ser. React. Intermed. Chem. Biol.* **2010**, *3*, 83.
- [115] L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari, G. Zanardi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3079.
- [116] C. M. Thompson, J. A. Frick, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 890.
- [117] U. E. Hille, Q. Hu, C. Vock, M. Negri, M. Bartels, U. Mueller-Vieira, T. Lauterbach, R. W. Hartmann, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2765.
- [118] R. M. Phan, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6705.
- [119] D. Breen, A. R. Kennedy, C. J. Suckling, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 178.
- [120] E. Alacid, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2572.
- [121] A. Arnone, R. Bernardi, M. Frigerio, C. Ticozzi, P. Bravo, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 87.
- [122] B. Figadere, A. W. Norman, H. L. Henry, H. P. Koeffler, J. Y. Zhou, W. H. Okamura, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2452.
- [123] R. D. Smith, H. E. Simmons, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 72.
- [124] N. Kise, T. Suzumoto, T. Shono, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1407.
- [125] H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.
- [126] M. Tobisu, Y. Kita, Y. Ano, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15982.
- [127] F. Saitoh, M. Mori, K. Okamura, T. Date, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4439.
- [128] X. P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192.
- [129] E. J. Corey, J. Gorzynski Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1038.
- [130] B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.
- [131] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724.
- [132] K. P. Shelly, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1359.
- [133] E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 802.
- [134] J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294.
- [135] H. Imagawa, T. Kurisaki, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3679.
- [136] D. M. Hodgson, P. G. Humphreys, S. M. Miles, C. A. J. Brierley, J. G. Ward, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10009.

- 
- [137] T. F. Woiwode, C. Rose, T. J. Wandless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9594.
- [138] S. Lundgren, E. Wingstrand, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 364.
- [139] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556; b) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.
- [140] Y. Fu, J. Bieschke, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15366.
- [141] L. A. Carpino, E. S. M. E. Mansour, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6371.
- [142] L. Yunkui, M. Dajie, X. Danqian, X. Zhenyuan, Z. Yongmin, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4389.
- [143] H. Yang, Y. Li, M. Jiang, J. Wang, H. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652.
- [144] A. K. Ghosh, D. R. Nicponski, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4328.
- [145] C. H. Jin, H. Y. Lee, S. H. Lee, I. S. Kim, Y. H. Jung, *Synlett* **2007**, 2695.