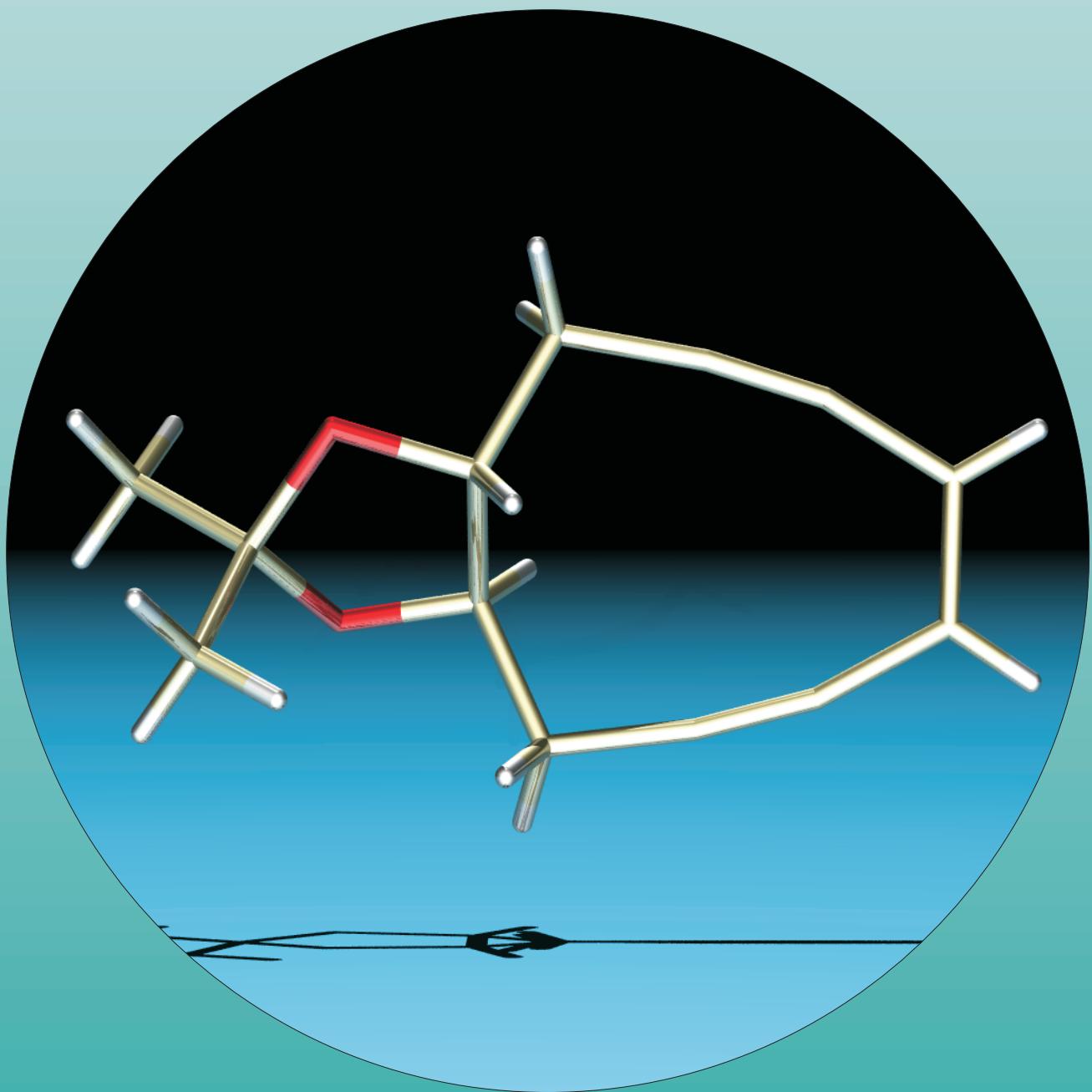


Wolfgang Pitsch

# *Synthese, Struktur und Eigenschaften funktionalisierter, cyclischer Endiine*

*Dissertation*





# Synthese, Struktur und Eigenschaften funktionalisierter, cyclischer Endiine



**Dissertation**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV  
– Chemie und Pharmazie –  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Wolfgang Pitsch**

aus Salzgitter

**2001**

Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. A. Geyer  
1. Prüfer: Prof. Dr. B. König  
2. Prüfer: Prof. Dr. O. Reiser  
3. Prüfer: Prof. Dr. N. Korber  
eingereicht am: 28.05.2001  
Prüfung am: 06.07.2001

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Betreuer der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

**Publikationen:**

- W. Pitsch, A. Russel, M. Zabel, B. König, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2345 – 2347.
- B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1742 – 1746.
- B. König, W. Pitsch, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 81 - 85.
- B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *New J. Chem.* **2001**, *7*, 912 - 916.
- B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *Acta Cryst.* **1998**, *C54*, 1471.

**Tagungsbeiträge:**

- W. Pitsch, B. König: Synthesis, Structure and Reactivity of Enediynes. (Poster) 26. GDCh-Hauptversammlung und 100-Jahrfeier der GÖCH, Wien, Österreich, 07.09. – 11.09.1997.
- W. Pitsch, B. König: Synthesis and Investigation of Properties of Cyclic Enediynes. (Lecture) 1<sup>st</sup> Graduiertenkolleg Workshop, Graduiertenkolleg „Methoden in der Asymmetrischen Synthese“, RWTH Aachen, Aachen, 24.06. – 26.06.1999.
- W. Pitsch, B. König, M. Klein: Acceptor-Substituted Enediynes – Increased Reactivity and New Cyclization Pathways. (Poster) 27<sup>th</sup> GDCh-General Meeting and 37<sup>th</sup> IUPAC Congress, Berlin, 14.08. – 19.08.1999.
- W. Pitsch, B. König: Wege zu einer Trisendiin-Käfigstruktur mit interessanten elektronischen und strukturellen Eigenschaften. (Poster) 12. Vortragstagung ORCHEM 2000, Bad Nauheim, 14.09. – 16.09.2000.



Die vorliegende Arbeit wurde von August 1996 bis September 1999 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität „Carolo-Wilhelmina“ zu Braunschweig und von Oktober 1999 bis Dezember 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Prof. Dr. Burkhard König angefertigt.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Burkhard König für die Überlassung des Themas, die Betreuung, die zahlreichen Anregungen und die stete Förderung dieser Arbeit bedanken. Prof. Dr. H. Hopf danke ich für seine Diskussionsbereitschaft und die vielen interessanten Gespräche.

Für das angenehme Arbeitsklima danke ich Dr. M. Pelka, Dr. M. Rödel, Dr. F. Sieber, sowie den Dipl.-Chem. T. Fricke, M. Klein, M. Subat, M. Kercher, H.-Ch. Gallmeier, R. Reichenbach-Klinke, Ch. Mandl, Ch. Bonauer, B. Lerche, S. Miltschitzky, M. Sax und M. T. Hechavarria Fonseca.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen und analytischen Einrichtungen der Anorganischen, Organischen und Pharmazeutischen Chemie der Technischen Universität Braunschweig, sowie den Mitarbeitern der zentralen analytischen Abteilung der Universität Regensburg danke ich für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit, die Durchführung der Messungen und die Ermittlung der analytischen Daten.

Für die Zusammenarbeit möchte ich mich bedanken bei:

Prof. Dr. L. Jimenez, Rutgers University, New Jersey, USA

Prof. Dr. P. R. Schreiner, University of Georgia, Athens, USA

Prof. Dr. L. Ernst, Institut für Anorganische Chemie, TU Braunschweig

Dr. J. Grunenberg, Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig

Dr. N. Goldberg, Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig

Dr. B. Winter, Institut für Biochemie, TU Braunschweig

Dr. J. Kröner, Institut für Physikalische Chemie, Universität Regensburg

Dr. R. Vasold, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg

Finanziert wurde die Arbeit durch:

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG),  
die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh),  
sowie den Förderverein der Freunde des Instituts für Organische Chemie an der Techni-  
schen Universität Braunschweig.

*meiner Familie*



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1            Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1        Natürliche Endiin-Cytostatika und ihre Wirkungsweise</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1    Neocarzinostatin</b>	3
<b>1.1.2    Esperamicine</b>	4
<b>1.1.3    Calicheamicine</b>	5
<b>1.1.4    Dynemicine</b>	6
<b>1.1.5    Kedarcidin</b>	7
<b>1.1.6    C-1027 Chromophor</b>	7
<b>1.1.7    Maduropeptin</b>	8
<b>1.1.8    N1999A2</b>	9
<b>1.2        Triggermechanismus und Wirkungsweise</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1    Wirkungsweise des Calicheamicin <math>\gamma_1^I</math></b>	9
<b>1.2.2    Wirkungsweise des Dynemicin A</b>	10
<b>1.3        Alternative Triggermechanismen synthetischer Endiine</b>	<b>12</b>
<b>2            Theoretischer Teil</b>	<b>17</b>
<b>2.1        Synthesewege zu einfach überbrückten Endiincyclen</b>	<b>17</b>
<b>2.1.1    Asymmetrischer Ansatz</b>	17
<b>2.1.1.1   Vorüberlegungen</b>	17
<b>2.1.1.2   Synthese des funktionalisierten Endiins 28, ausgehend vom Lacton 31</b>	19
<b>2.1.1.3   Syntheseweg über 1-(Triisopropyl-silanyl)-hex-3-en-1,5-diin (39)</b>	23
<b>2.1.2    Symmetrischer Ansatz</b>	24
<b>2.1.2.1   Vorüberlegungen</b>	24
<b>2.1.2.2   Synthese einer Vorstufe für die Cyclisierung zum zehngliedrigen Endiin 56</b>	27

---

2.1.2.3	<i>Synthese einer vororientierten Vorstufe für die Cyclisierung zum zehngliedrigen Endiin 60</i>	29
2.1.2.4	<i>Alternative Route ausgehend vom Isopropylidendiformylketon 64</i>	33
2.1.2.5	<i>Alternative Route ausgehend von cis-Diacetylethen 71</i>	34
2.1.2.6	<i>Synthese eines funktionalisierten, zehngliedrigen und hochgespannten Endiins (60)</i>	35
<b>2.2</b>	<b>Synthesen von Bicylen mit zwei Endiinbrücken</b>	39
2.2.1	<i>Vorüberlegungen</i>	39
2.2.2	<i>Syntheseweg zum funktionalisierten Bicyclus 78 mit zwei Endiineinheiten</i>	40
2.2.3	<i>Synthese von unfunktionalisierten Bicylen mit zwei Endiineinheiten</i>	41
2.2.3.1	<i>Synthese zum [6.6.4]-bicyclischen Dientetraen 87a</i>	43
2.2.3.2	<i>Synthese zum [6.6.3]-bicyclischen Dientetraen 87b</i>	45
2.2.3.3	<i>Syntheseweg zum [6.6.2]-bicyclischen Dientetraen 87c</i>	46
2.2.3.4	<i>Theoretische Untersuchungen zu den Verbindungen 87a-c</i>	46
<b>2.3</b>	<b>Synthesen von Bicylen mit drei Endiinbrücken</b>	48
2.3.1	<i>Vorüberlegungen</i>	48
2.3.2	<i>Synthese des tricyclischen Endiinsystems 88 analog zu 2.2.3</i>	49
2.3.2.1	<i>Synthese des Endiindiesters 89</i>	49
2.3.2.2	<i>Reaktion des Endiindiesters 89 mit verschiedenen Acetylenderivaten</i>	52
2.3.3	<i>Synthesewege mit Aufbau der Brückenköpfe</i>	54
2.3.3.1	<i>Reaktion von TMS-Propiolsäureethylester 103 mit 42</i>	54
2.3.3.2	<i>Reaktion von TMS-Propiolsäureethylester 103 mit TIPS-Acetylen 108</i>	56
2.3.3.3	<i>Syntheseweg zum dreifach Endiin-überbrückten Bicyclus durch sukzessiven Aufbau der Brückenköpfe</i>	58
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung</b>	61
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	63
4.1	<b>Allgemeines</b>	63

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>4.2</b>	<b>Röntgenstrukturanalysen</b>	64
<b>4.3</b>	<b>Darstellung der Verbindungen</b>	67
<b>4.3.1</b>	<i>Synthese der monocyclischen Endiinsysteme</i>	67
<b>4.3.2</b>	<i>Synthese der bicyclischen Endiinsysteme</i>	77
<b>4.3.3</b>	<i>Synthesen zu bicyclischen Systemen mit drei Endiineinheiten</i>	85
<b>5</b>	<b>Anhang</b>	91
<b>5.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	91
<b>5.2</b>	<b>Spektrenanhang</b>	93
<b>6</b>	<b>Literatur und Anmerkungen</b>	97



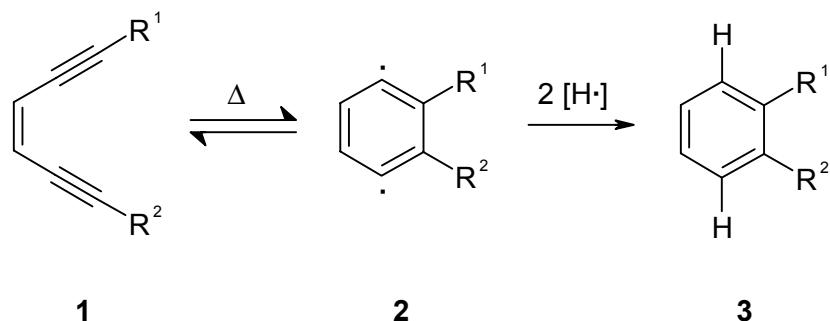
## 1 Einleitung

Der schwedische Chemiker *T. Bergman* nahm 1780 erstmals eine Unterscheidung von anorganischer und organischer Chemie vor<sup>[1]</sup> und *F. Wöhler* konnte 1828<sup>[2]</sup> durch seine *in vitro*-Synthese von Harnstoff aus Bleicyanat, Wasser und Ammoniak zeigen, daß sich organische Moleküle auch ganz ohne biologische Prozesse synthetisieren lassen.<sup>[3]</sup> Niemand hätte nach dieser grundlegenden Unterscheidung der naturwissenschaftlichen Disziplinen in Anorganik, Organik und Biologie gedacht, daß heute, ca. 200 Jahre später, die Grenzen der einzelnen Fächer wieder fast unkenntlich würden. In der anorganischen Chemie werden ebenso wie in der organischen Chemie metallorganische Reagenzien verwandt. Biologische Prozesse kennen keinen Unterschied zwischen Anorganik und Organik. Und in der organischen Synthese werden heute völlig selbstverständlich Enzyme als enantioselektive Katalysatoren herangezogen. So ist es nur konsequent, daß eine steigende Interdisziplinarität eine Grundvoraussetzung für erfolgreiche Forschung ist.

Inzwischen ist man in der Pharmaforschung zu der Erkenntnis gekommen, daß die Natur für viele pharmakologische Probleme bereits Lösungen gefunden hat, so wird z.B. aus Schlangengift das entsprechende Gegenserum hergestellt.<sup>[4]</sup> Natürliche Substanzen werden heute aus den verschiedensten Quellen, wie z.B. Baumrinde, Schwämmen, Blüten und Pilzen extrahiert, isoliert, charakterisiert und in biologischen Tests auf ihre Wirksamkeit untersucht. Wird auf diese Weise ein geeigneter Naturstoff mit der gewünschten pharmakologischen Wirkung identifiziert, kann er nach Strukturaufklärung als Leitstruktur für die Synthese eines potentiellen Pharmakons dienen. Durch schrittweise Modifikation wird versucht, die Funktionsweise und die reaktiven Zentren zu erkennen, die gewünschten Eigenschaften zu optimieren und das Molekül auf die wesentlichen Bestandteile zu reduzieren, um dadurch die Synthese zu vereinfachen und mögliche Nebenwirkungen zu begrenzen.

Die Entwicklung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Krebserkrankungen ist weltweit eines der vorrangigen Ziele der Forschung in den pharmazeutischen Laboratorien. Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 1997 über 310 000 Menschen neu an Krebs, etwa 215.000 starben daran.<sup>[5]</sup> Pro Jahr nimmt die Zahl der Neuerkrankungen um

ca. 6000 zu. Krebs liegt damit nach Herzkreislauf- und Herzgefäßerkrankungen an zweiter Stelle der am häufigsten vorkommenden Todesursachen. Eine erfolgversprechende Strategie zur Bekämpfung der cancerogenen Erkrankungen liegt in der Chemotherapie.<sup>[6]</sup> Dabei wird ein Arzneimittel über den Blutkreislauf im gesamten Körper verteilt. Die meisten bei dieser Behandlung eingesetzten Medikamente wirken cytotoxisch, indem sie Replikationsmechanismen in der Zelle stören, was dann zum Tod der Zelle führt. So wird eine Vermehrung der Krebszellen verhindert. Besonders bei der Behandlung von Patienten mit inneren Krebserkrankungen ist allerdings die zum Teil geringe Selektivität der eingesetzten Chemotherapeutika gegenüber den erkrankten Krebszellen ein großes Problem. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Zellen ist häufig nicht vollständig möglich, so daß auch gesunde Zellen geschädigt werden.<sup>[7]</sup> Typische Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall oder der Verlust sensorischer Nervenzellen, sind die Folge der Chemotherapie.<sup>[8]</sup> Es ist also von großem Interesse, Substanzen zu entwickeln, welche eine weitaus höhere Selektivität gegenüber den erkrankten Zellen zeigen, so daß im günstigsten Fall die gesunden Zellen unbeschädigt bleiben.



**Schema 1:** Mechanismus der *Bergman*-Cyclisierung

Auf der Suche nach neuen cytostatischen Verbindungen zur Behandlung von cancerogenen Erkrankungen stieß man Mitte der achtziger Jahre auf eine Gruppe von Verbindungen, die in biologischen Tests hohe Cytotoxizität zeigten und über ein gemeinsames, bis dahin in Naturstoffen unbekanntes, Strukturelement verfügten. Diese *cis*-Endiineinheit, die bereits 1972 Gegenstand einer detaillierten Untersuchung durch *R. G. Bergman* gewesen ist, reagierte in einer Cycloaromatisierungsreaktion zu 1,4-benzoiden Diradikalen, die sich durch H-Abstraktion zu aromatischen Produkten stabilisieren (**Schema**

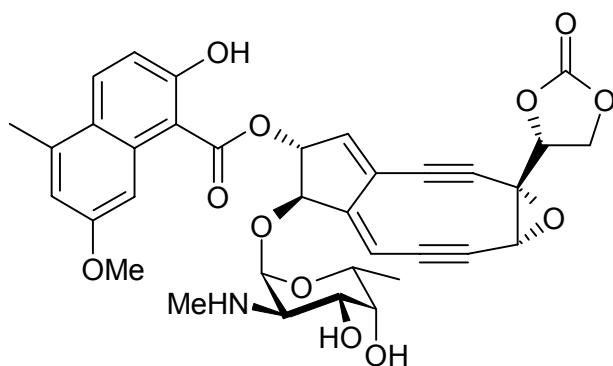
1).<sup>[9]</sup> Ein Jahr zuvor ist diese Reaktion schon von *Masamune* beobachtet worden.<sup>[10]</sup> Genau diese, heute als *Bergman-Cyclisierung* bekannte, Reaktion bewirkt in Zellen die Zerstörung des DNA-Strangs, was wiederum den Tod der Zelle nach sich zieht. Die natürlich vorkommenden Endiine haben aber noch eine weitere wichtige Eigenschaft, welche sie in den Blickpunkt des Interesses gebracht hat. Sie stellen sogenannte Prodrugs dar, d.h. im optimalen Fall sind die Substanzen physiologisch unbedenklich und die DNA-schädigende Wirkung der Endiineinheit wird erst freigesetzt, wenn sie durch einen molekularen Schalter aktiviert wurden.

## 1.1 Natürliche Endiin-Cytostatika und ihre Wirkungsweise

Im Folgenden soll auf einige der natürlichen Endiine eingegangen und ihre Wirkungsweise exemplarisch anhand des Calicheamicin  $\gamma_1'$  (**Abbildung 3**) und des Dynemicin A (**Abbildung 4**) erläutert werden.<sup>[11]</sup>

### 1.1.1 Neocarzinostatin

Die Substanz wurde schon 1957 aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces cariocystaticus* var. F-41 isoliert. Die Ergebnisse wurden vier Jahre später publiziert.<sup>[12]</sup> *Ishida* beschrieb zwar schon 1965 die Konstitution der Verbindung,<sup>[13]</sup> aber erst 1985 wurde die Struktur veröffentlicht.<sup>[14]</sup>



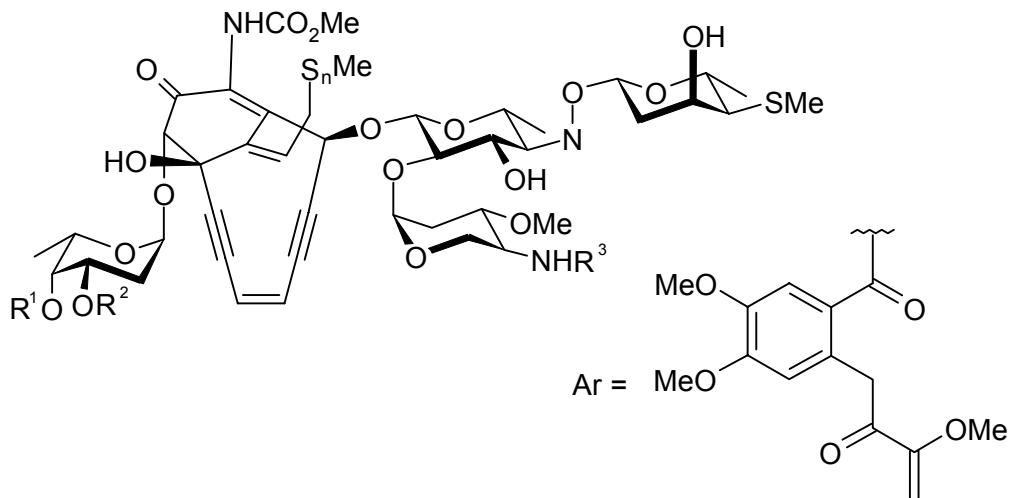
**Abbildung 1:** Neocarzinostatin-Chromophor

Das Molekül (**Abbildung 1**) besteht aus einem 1:1 Komplex eines chromophoren Teils, der die biologische Aktivität trägt, sowie einer Proteinkomponente, einem sogenannten

Apoprotein,<sup>[15]</sup> welches für die Transporteigenschaften und die Stabilisierung des Wirkstoffs verantwortlich ist, der in freier Form eine nur geringe Stabilität aufweist.<sup>[16]</sup>

### 1.1.2 Esperamicine

Im Gegensatz zum Neocarzinostatin tragen die Esperamicine (**Abbildung 2**) eine Endiineinheit als Teil eines Bicyclo-[7.3.1]-trideca-diin-en Ringsystems. Sie wurden 1985 aus Kulturen von *Actinomadura verrucosospora* isoliert<sup>[17]</sup> und ihre Strukturen 1987 aufgeklärt (**Tabelle 1**).<sup>[18]</sup> Sie enthalten neben der Endiineinheit eine Allyltri- oder -tetrasulfidgruppe und eine Enonfunktion mit einer am Brückenkopf positionierten Doppelbindung.



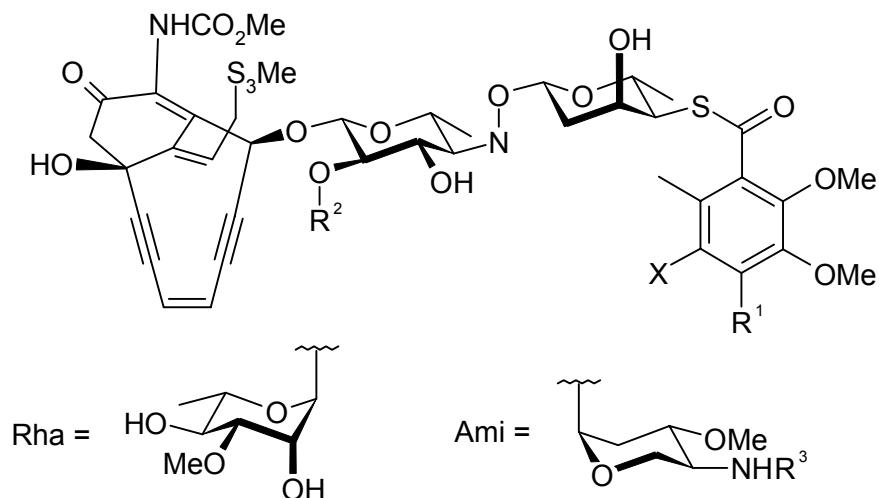
**Abbildung 2:** Esperamicine

**Tabelle 1:** Familie der Esperamicine<sup>[18]</sup>

Name	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Esperamicin A <sub>1</sub>	3	H	Ar	CHMe <sub>2</sub>
Esperamicin A <sub>1b</sub>	3	H	Ar	Et
Esperamicin A <sub>1c</sub>	3	H	Ar	Me
Esperamicin P	4	H	Ar	CHMe <sub>2</sub>
Esperamicin A <sub>2</sub>	3	Ar	H	CHMe <sub>2</sub>
Esperamicin A <sub>2b</sub>	3	Ar	H	Et
Esperamicin A <sub>2c</sub>	3	Ar	H	Me

### 1.1.3 Calicheamicine

Die Calicheamicine (**Abbildung 3**) sind strukturell, in ihrer biologischen Wirkung und auch ihrem Wirkmechanismus den Esperamicinen sehr ähnlich. Sie enthalten ebenfalls neben dem Endiin eine Allyltrysulfideeinheit und die am Brückenkopf sitzende Enonfunktion. Die Verbindungen wurden aus dem Mikroorganismus *Micromonospora echiniospora* ssp. *calichensis* isoliert, von dem sie auch ihren Namen erhalten haben. Ihre Strukturen wurden 1987,<sup>[19]</sup> bzw. 1989 von Lee publiziert.<sup>[20]</sup>



**Abbildung 3:** Calicheamicine

**Tabelle 2:** Familie der Calicheamicine<sup>[20c]</sup>

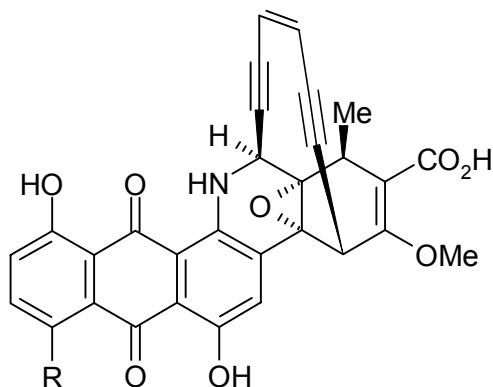
Name	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Calicheamicin $\beta_1^{Br}$	Br	Rha	Ami	CHMe <sub>2</sub>
Calicheamicin $\gamma_1^{Br}$	Br	Rha	Ami	Et
Calicheamicin $\alpha_2^I$	I	H	Ami	Et
Calicheamicin $\alpha_3^I$	I	Rha	H	-
Calicheamicin $\beta_1^I$	I	Rha	Ami	CHMe <sub>2</sub>
Calicheamicin $\gamma_1^I$	I	Rha	Ami	Et
Calicheamicin $\delta_1^I$	I	Rha	Ami	Me

Die iodhaltigen Calicheamicine wurden hierbei durch Zugabe von NaI zu der Nährlösung der Fermentationsbrühe erhalten. Dabei erhielt man nicht nur neue Vertreter dieser Verbindungsklasse, sondern es konnte auch eine deutlich erhöhte Ausbeute der Iod-substituierten Derivate im Vergleich zu den Brom-substituierten beobachtet werden.<sup>[20]</sup>

Der bekannteste Vertreter dieser Familie dürfte wohl das Calicheamicin  $\gamma_1^I$  sein, dessen Totalsynthese zu einem regelrechten Wettkampf führte, der 1993 durch *Nicolaou* mit der Erreichung der Zielverbindung erfolgreich endete.<sup>[21]</sup>

### 1.1.4 Dynemicine

Bei der Fermentation von *Micromonospora chersina* konnte das Dynemicin A isoliert und seine Struktur 1989 aufgeklärt werden.<sup>[22]</sup> Es handelt sich dabei um einen violettfarbenen Feststoff, der ebenso wie die Esperamicine und die Calicheamicine in einem zehngliedrigen Ring eine 1,5-diin-3-en-Einheit trägt. Der grundlegende Unterschied offenbart sich in der Struktur (**Abbildung 4**). An das cyclische Endiin ist beim Dynemicin A der Anthrachinonchromophor der Anthracyclin-Cytostatika geknüpft. Die Verbindung zeigt eine hohe Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Tumorzellen.<sup>[22b]</sup> Ein zweiter Vertreter (**Tabelle 3**) dieser Familie wurde 1990 aus *Micromonospora globosa* MG331-hF6 isoliert. Das Desoxydynemicin A zeigt in den biologischen Tests ein ähnliches Profil wie das Dynemicin A.<sup>[23]</sup>



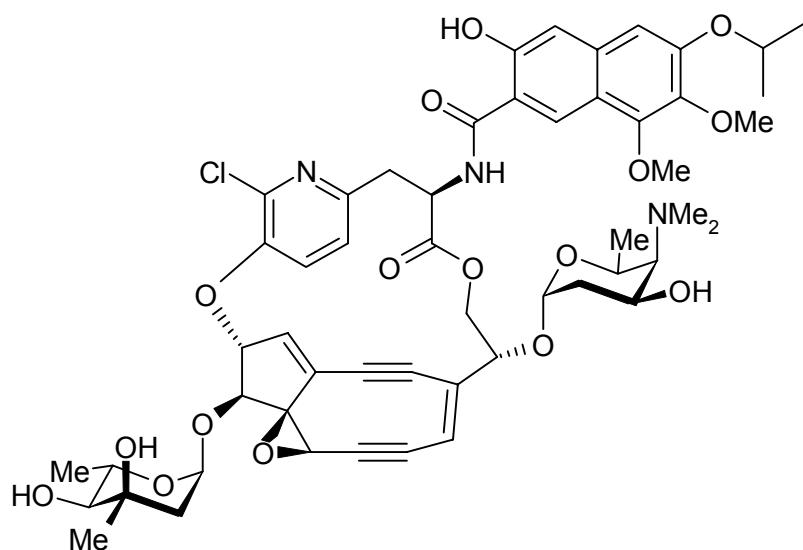
**Abbildung 4:** Dynemicine

**Tabelle 3:** Familie der Dynemicine<sup>[21, 22]</sup>

Name	R
Dynemicin A	OH
Desoxydynemicin A	H

### 1.1.5 Kedarcidin

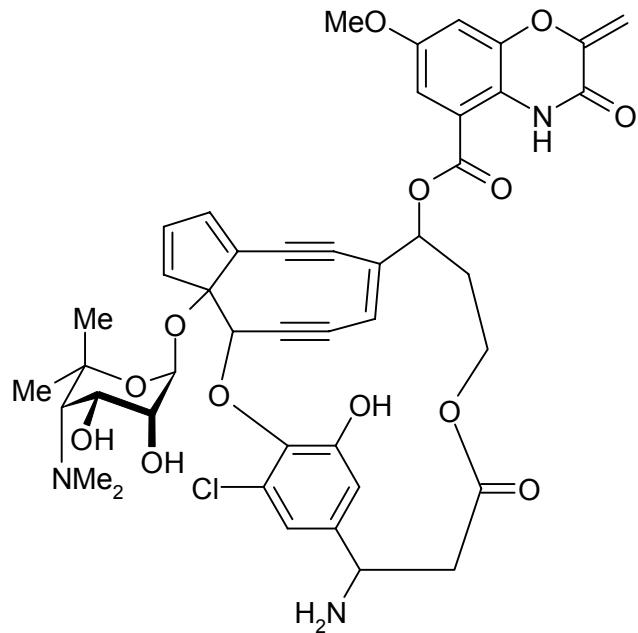
Das Kedarcidin, das 1991 aus *Actinomycete* L585-6 isoliert wurde,<sup>[24]</sup> besitzt eine ungewöhnlich hohe Aktivität gegenüber Tumorzellen.<sup>[25]</sup> Es besteht zwar, ähnlich wie das Neocarzinostatin, aus einem Apoprotein und einem Chromophor mit einem neungliedrigen, cyclischen Endiin,<sup>[26]</sup> aber anders als bei diesem zeigen sich bei den verschiedenen Kedarcidinen Verhältnisse von 1:1 bis 18:1. Bei der häufigsten Variante (**Abbildung 5**) besteht das Apoprotein aus 114 Aminosäuren. Die Verbindung ist in Lösung sehr instabil. Auffällig im Vergleich zu den bisher genannten Endiinen ist der neungliedrige Endiinring, der durch einen allylischen Epoxid „gesperrt“ ist (**Abbildung 1**).



**Abbildung 5:** Kedarcidin

### 1.1.6 C-1027 Chromophor

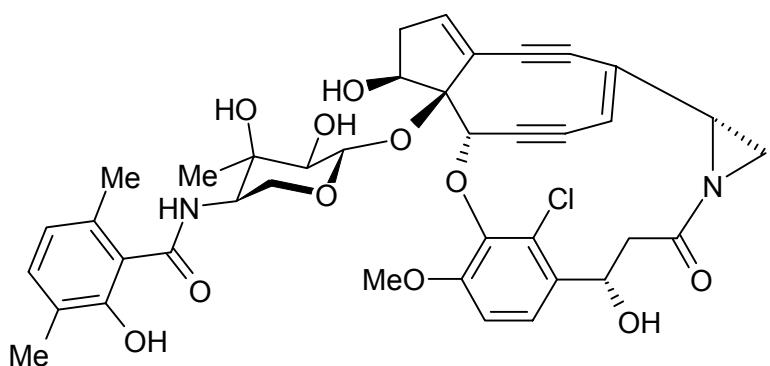
Der 1988 aus *Streptomyces globisporus* C-1027 isolierte<sup>[27]</sup> und 1993 aufgeklärte<sup>[28]</sup> C-1027 Chromophor (**Abbildung 6**) weist aufgrund des neungliedrigen Endiinrings eine große Ähnlichkeit zu dem vorher genannten Kedarcidin und Neocarzinostatin auf. Er besteht aus dem Chromophor und ist mit einer 1:1 Stöchiometrie fest an ein Apoprotein aus 110 Aminosäuren gebunden. Die Verbindung zeigt sogar eine höhere Aktivität gegenüber einer Reihe von Tumorarten als Neocarzinostatin.<sup>[28e]</sup>



**Abbildung 6:** C-1027 Chromophor

### 1.1.7 *Maduropeptin*

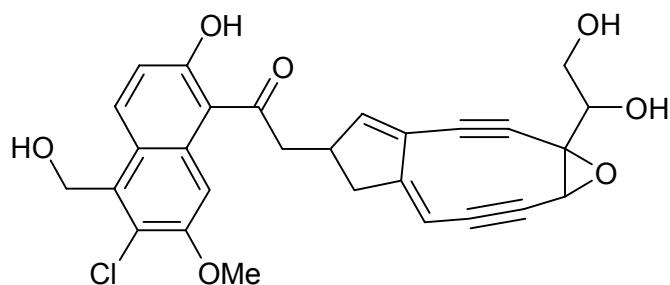
Das Maduropeptin (**Abbildung 7**) hat seinen Namen vom *Actinomadura madurae*, aus dessen Kulturbrühe es 1990 isoliert werden konnte.<sup>[29]</sup> Es besteht aus einem 1:1 Komplex eines sauren, wasserlöslichen Trägerproteins (32 kDa) und einem daran fest gebundenen, neungliedrigen Endiinchromophor.<sup>[30]</sup> Es weist somit eine strukturelle Ähnlichkeit zum C-1027 auf, wobei das Apoprotein aber keine Sequenzhomologie zu denen des C-1027 und des Kedarcidins zeigt.



**Abbildung 7:** Maduropeptin

### 1.1.8 N1999A2

Das Endiin N1999A2 wurde erst vor kurzem aus dem Filtrat der Kulturbrühe von *Streptomyces* sp. AJ9493 isoliert. Die Struktur der Verbindung ist mit seinem neungliedrigen Endiinring sehr ähnlich zu den vorher genannten Endiinen, wie dem Neocarzinostatin, dem Kedarcidin, dem C-1027 Chromophor und dem Maduropeptin.<sup>[31]</sup> Im Gegensatz zu diesen ist N1999A2 aber nicht an ein makromolekulares Peptid gebunden, welches die Substanz stabilisiert. Damit ist es das einzige der neungliedrigen Endiinchromophore, das ähnlich wie Dynemicin A, Esperamicin A<sub>1</sub> und Calicheamicin  $\gamma'_1$  auch ohne Apoprotein stabil ist.

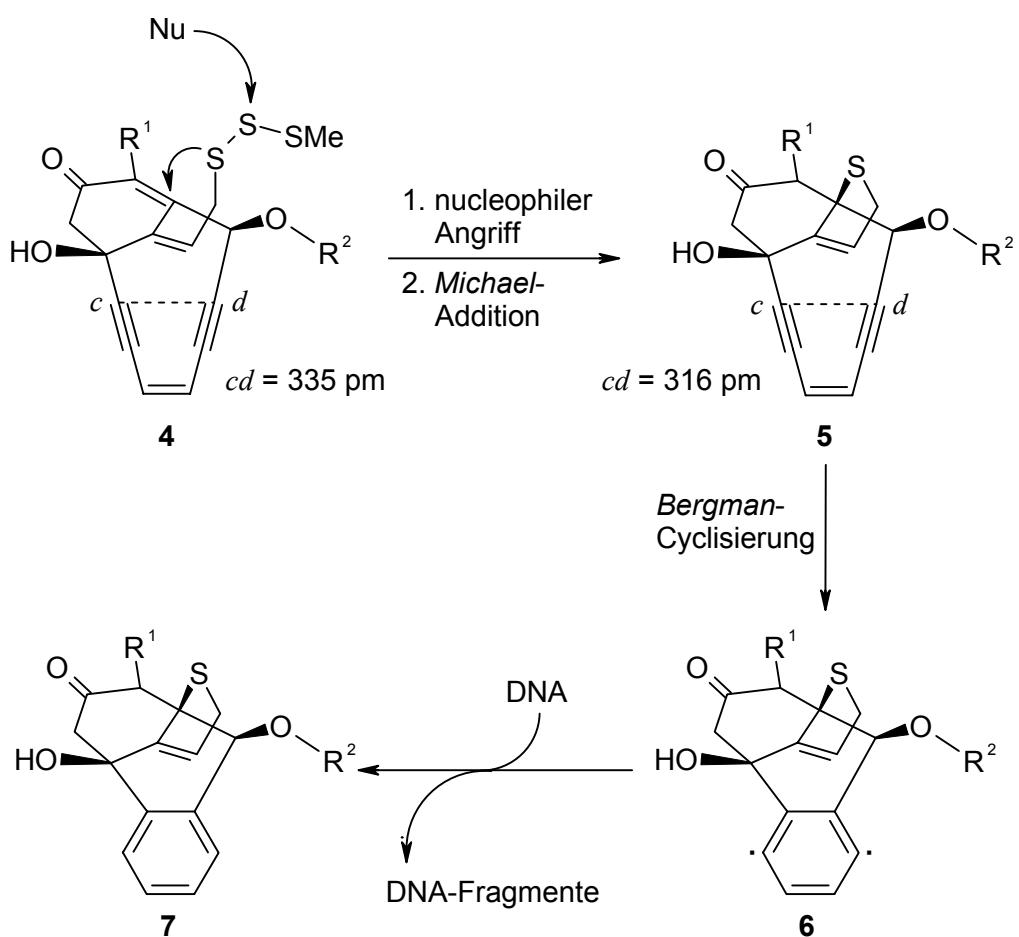


**Abbildung 8:** N1999A2

## 1.2 Triggermechanismus und Wirkungsweise

### 1.2.1 Wirkungsweise des Calicheamicin $\gamma'_1$

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse lassen für die Wirkungsweise des Calicheamicin  $\gamma'_1$  den folgenden Mechanismus für gesichert gelten: Die Bildung des zellschädigenden, benzoiden Diradikals ist beim Calicheamicin  $\gamma'_1$  durch die Doppelbindung am Brückenkopf des Bicyclus gehindert (**Abbildung 3**). Zuerst lagert sich das Calicheamicin  $\gamma'_1$  (**4**), dirigiert durch den Oligosaccharidteil, spezifisch in eine TCCT-Spalte der DNA-Doppelhelix an.<sup>[32]</sup> Erst durch einen nucleophilen Angriff (z.B. durch Glutathiol) am zentralen Schwefelatom des Trisulfids und der Reduktion zum Thiolat wird das System aktiviert (**Schema 2**).<sup>[19, 33]</sup> Das gebildete Thiol addiert nun in einer *Michael*-Addition intramolekular an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte System des Enons.



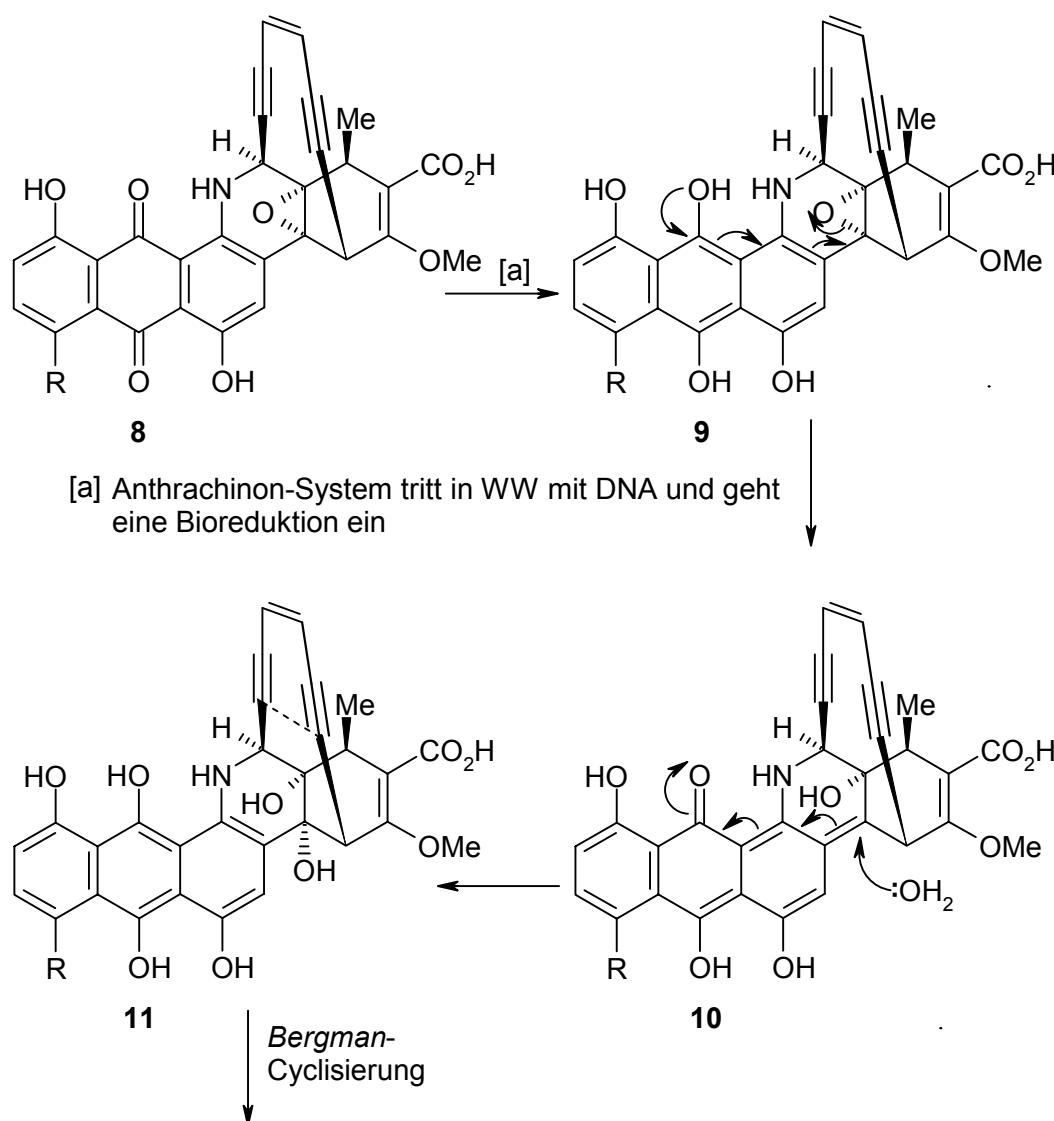
**Schema 2:** Postulierter Mechanismus der Spaltung von DNA durch Calicheamicin (4)

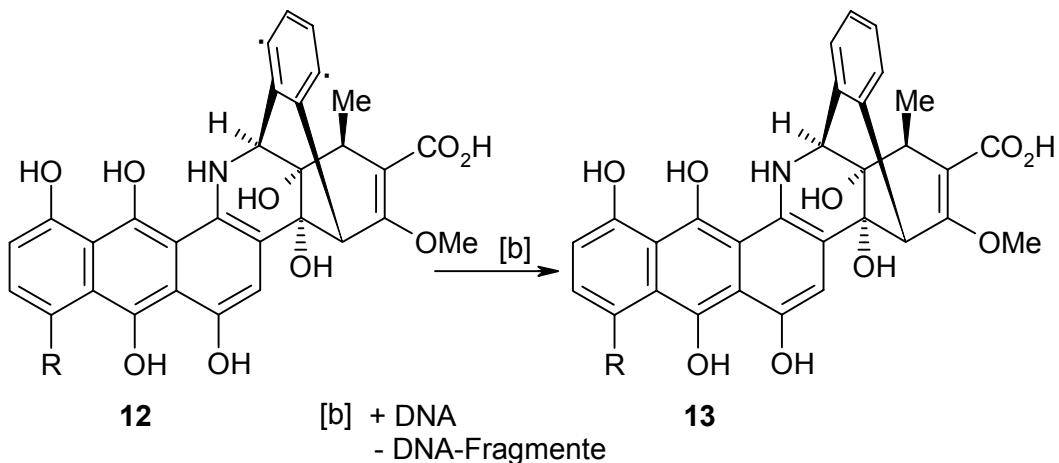
Durch die Umhybridisierung des  $sp^2$ - $\beta$ -Kohlenstoffs des Enons zum  $sp^3$ -Zentrum wird eine starke Konformationsänderung im zehngliedrigen Endiinsystem bewirkt. Der *c-d*-Abstand der Dreifachbindungen im Endiingerüst verringert sich so von 335 pm auf 316 pm,<sup>[34]</sup> was eine *Bergman*-Cyclisierung ermöglicht.<sup>[35]</sup> Das benzoide Diradikal als eigentlich aktive Form abstrahiert nun je ein H-Atom aus der 5'-Position von Desoxy-cytidin und aus einer Riboseeinheit des gegenüberliegenden DNA-Strangs.<sup>[32]</sup> Als Endprodukte erhält man den Aromaten 7 und die Fragmente der DNA.<sup>[36]</sup>

### 1.2.2 Wirkungsweise des Dynemicin A

Es wird vorgeschlagen, daß der erste Schritt der Reaktionskaskade (**Schema 3**), die letztendlich den Bruch der DNA durch das Dynemicin A (8) zur Folge hat, die Einlagerung des Anthrachinon-Systems in die kleine Furche der Ziel-DNA ist, gefolgt von

einer Bioreduktion, die zum Anthrachinolderivat **9** führt.<sup>[37]</sup> Dies kann nun unter Öffnung des Epoxids zum Chinonmethid **10** umlagern. Greift ein Nucleophil, wie z.B. H<sub>2</sub>O an, führt dies zu dem insgesamt *cis*-geöffneten Epoxid **11**. Die resultierende Konformationsänderung ermöglicht wie auch im Calicheamicin  $\gamma_1'$  die Annäherung der beiden Dreifachbindungen im Endiencyclus, was schließlich die Cycloaromatisierungsreaktion auslöst. Im Gegensatz zum Calicheamicin  $\gamma_1'$  bewirkt das Dynemicin A sowohl Einzel- als auch Doppelstrangbrüche in der DNA.<sup>[37,38,39]</sup> Die Aktivität von Dynemicin A kann durch den Einfluß von Thiolen<sup>[37]</sup> und von sichtbarem Licht<sup>[39]</sup> signifikant gesteigert werden.

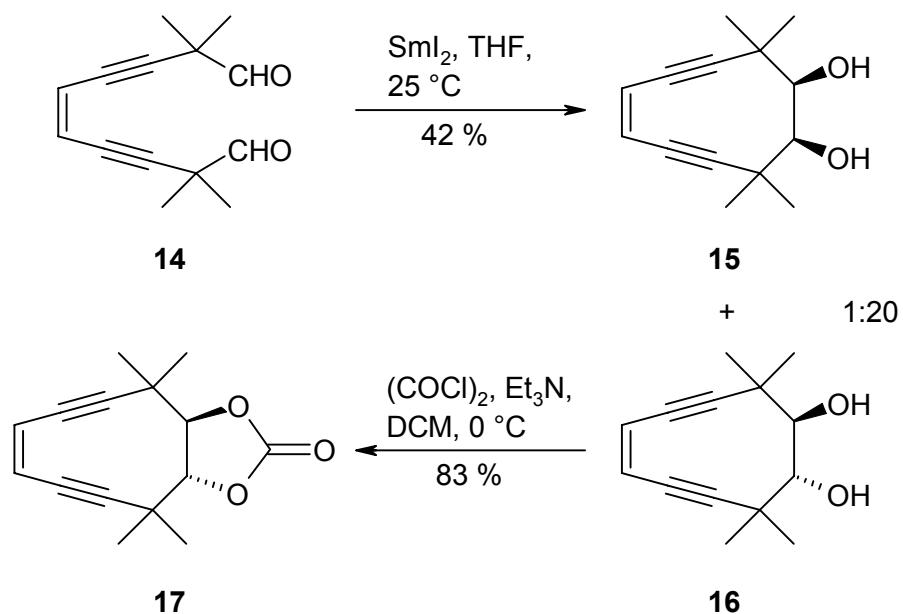




**Schema 3:** Mechanismus der DNA-Spaltung durch Dynemicin A (8)

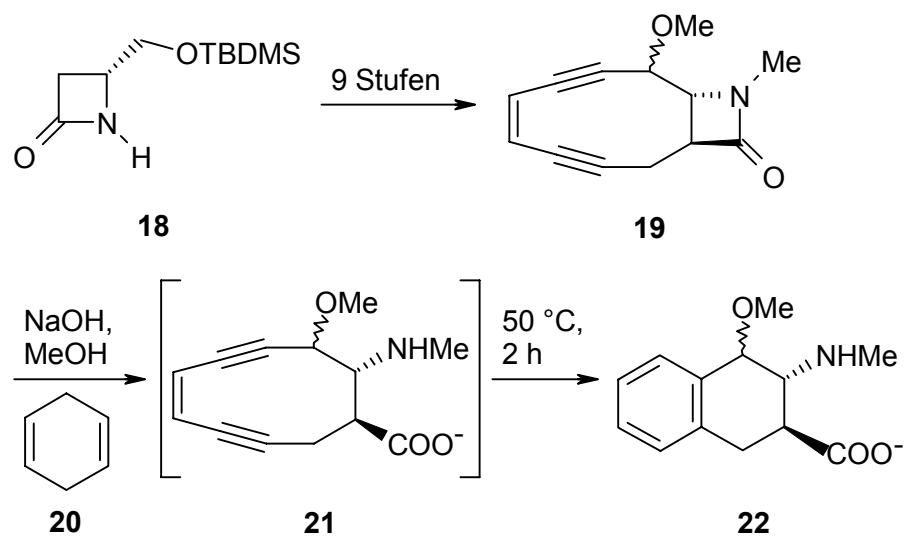
### 1.3 Alternative Triggermechanismen synthetischer Endiine

Die oben genannten natürlichen Endiine können leider nur in relativ geringer Ausbeute aus den entsprechenden Kulturen isoliert werden. Ihre Totalsynthese ist schwierig und nur über lange Syntheserouten möglich.<sup>[21,40,41,42]</sup> Zudem sind sie nur schlecht verträglich und zeigen bei ihrer Anwendung starke, toxische Nebenwirkungen. Daher wird versucht, strukturell einfachere Endiin-Systeme zu entwickeln, die mit alternativen Triggermechanismen ausgestattet und leichter zu kontrollieren sind. Wie Untersuchungen von *Nicolaou* gezeigt haben, hängt bei monocyclischen Endiinen die Reaktivität von der Größe des Rings und dem Abstand der Alkineinheiten zueinander ab.<sup>[43]</sup> Aufgrund dieser Fakten sind bereits einige Modellsysteme hergestellt worden. Neben anderen Möglichkeiten zur Aktivierung von Endiin-Systemen<sup>[44]</sup> werden bei vielen dieser Verbindungen zehngliedrige, cyclische Endiineinheiten, wie auch in den genannten Naturstoffen, durch eine starke konformative Änderung im Molekül aktiviert. So konnte *Nicolaou* demonstrieren,<sup>[45]</sup> daß die mit einer Carbonatgruppe geschützte Verbindung **17** bei 100 °C über mehrere Stunden stabil ist, während das entschützte Diol **16** bei 50 °C lediglich eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 22$  h aufweist. Die entsprechende *cis*-Komponente **15** hat bei 50 °C sogar nur eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 4$  h (**Schema 4**).



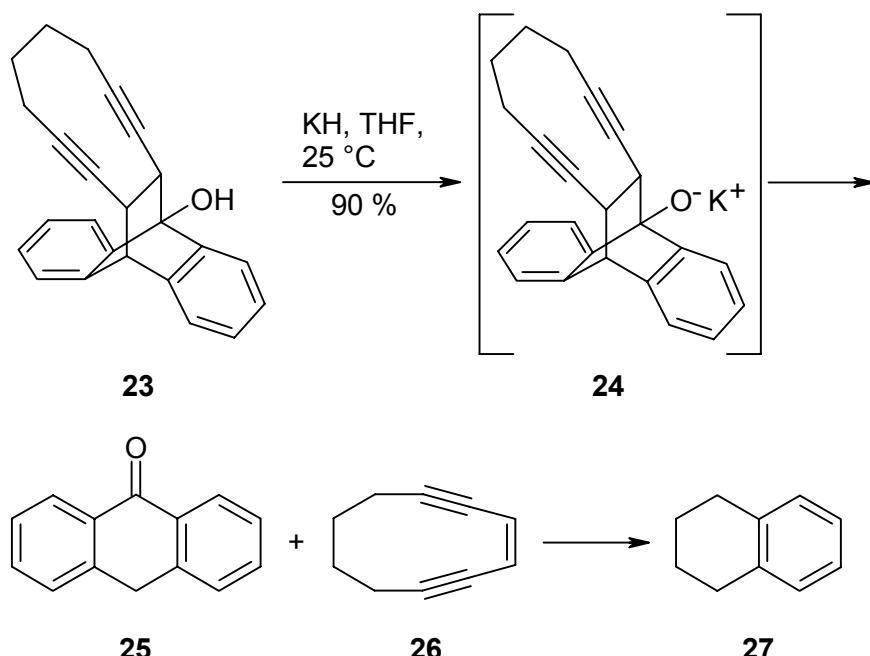
**Schema 4:** Stabilisierung des Endiins **17** mit einer Carbonat-Schutzgruppe

Ein anderes Beispiel stammt von der Arbeitsgruppe Banfi (**Schema 5**).<sup>[46]</sup> Hier wird das zehngliedrige Endiin über einen *trans*-annelierten, viergliedrigen  $\beta$ -Lactamring an der Cyclisierung gehindert. So ist das Lactendiin **19** bei 100 °C in Gegenwart von 1,4-Cyclohexadien (**20**) völlig stabil, wogegen es sich mit NaOH (1 mol/l) in MeOH bei 50 °C, ebenfalls in Gegenwart von **20**, nach zwei Stunden vollständig zum cycloaromatisierten Produkt **22** umsetzt.



**Schema 5:** Stabilisierung des Lactendiins **19** mittels eines annelierten  $\beta$ -Lactams

Bei beiden Systemen (**17**, **19**) handelt es sich um hoch gespannte, cyclische Endiine, die aufgrund einer „Sperrvorrichtung“ konformativ so festgelegt sind, daß die Cycloaromatisierungsreaktion nicht ablaufen kann. Wird die „Sperre“ entfernt, so hat dies eine *Bergman-Cyclisierung* bei annähernd physiologischer Temperatur zur Folge.



**Schema 6:** Aktivierung durch Retro-*Diels-Alder*-Reaktion

Eine weitere interessante Methode zur Aktivierung mittels baseninduzierter Retro-*Diels-Alder*-Reaktion hat Nicolaou 1996 vorgestellt.<sup>[47]</sup> Unter neutralen und sauren Bedingungen ist die Verbindung **23** sehr stabil (**Schema 6**). Erst nach der Reaktion mit Kaliumhydrid wird aus dem Alkoholat **24**, neben dem Anthron **25**, das reaktive Endiin **26** freigesetzt, welches bei  $37^\circ\text{C}$  zum Tetralin (**27**) cyclisiert.

Aus eigenen Arbeiten war bekannt, daß zwar eine Aktivierung mittels Metallkomplexierung an Endiin-Systeme mit koordinationsfähiger Einheit möglich ist, aber es leider mit dieser Methode nicht gelingt, in den Bereich physiologischer Temperatur zu kommen.<sup>[48]</sup>

In der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Aufgabenstellungen untersucht werden:

- die Entwicklung kurzer, effektiver Synthesewege zu hoch gespannten, cyclischen Endiinen
- die Synthese von neuen, cyclischen Endiinsystemen mit funktionellen Einheiten
- die Untersuchung der Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen hinsichtlich ihrer Reaktivität



## 2 Theoretischer Teil

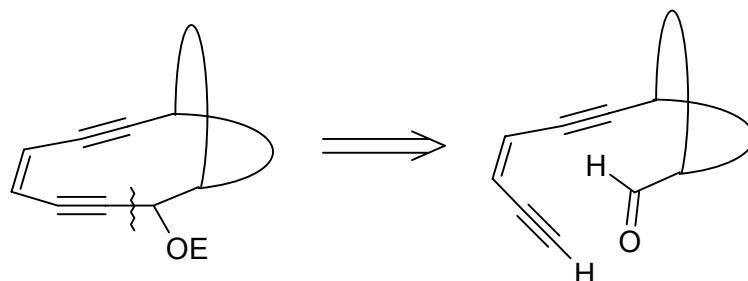
### 2.1 Synthesewege zu einfach überbrückten Endiincyclen

#### 2.1.1 Asymmetrischer Ansatz

##### 2.1.1.1 Vorüberlegungen

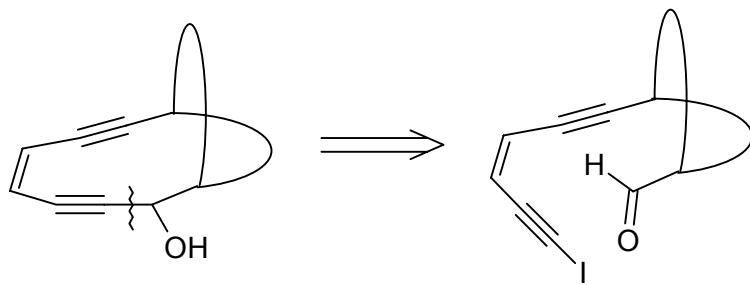
Ein Blick in die Literatur offenbart eine Vielzahl von möglichen Synthesewegen zu gespannten zehngliedrigen Endiinen. Dabei bot es sich an, erst das acyclische Endiin aufzubauen, bevor der Ringschluß durchgeführt wird. Einige der gängigen Ringschlußreaktionen sind im Folgenden dargestellt.

Häufig wird das freie Acetylen mit einer starken Base, wie z.B. LiHMDS oder LDA, deprotoniert und intramolekular an einen Aldehyd addiert (**Schema 7**).<sup>[49]</sup> Der entstehende Alkohol kann anschließend mit einem Elektrophil abgefangen werden. Die Methode eröffnet allerdings Probleme, wenn enolisierbare Aldehyde vorliegen.



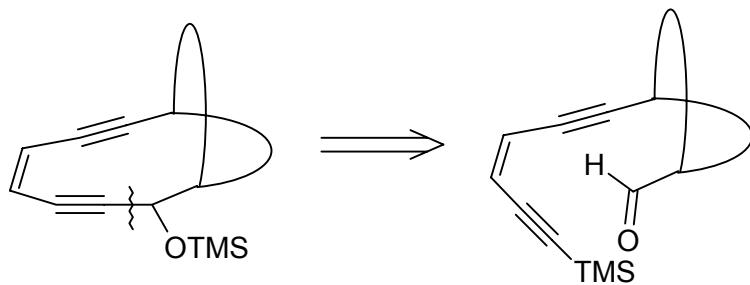
**Schema 7:** Baseninduzierte Addition

Als Alternative dazu bietet sich eine intramolekulare *Nozaki*-Reaktion an (**Schema 8**).<sup>[50]</sup> Dabei wird ein Iodacetylen mit Chrom(II)chlorid und katalytischen Mengen an Nickel(II)chlorid an einen Aldehyd gekuppelt. Die Ausbeuten der sehr aufwendigen Reaktion sind relativ gering.



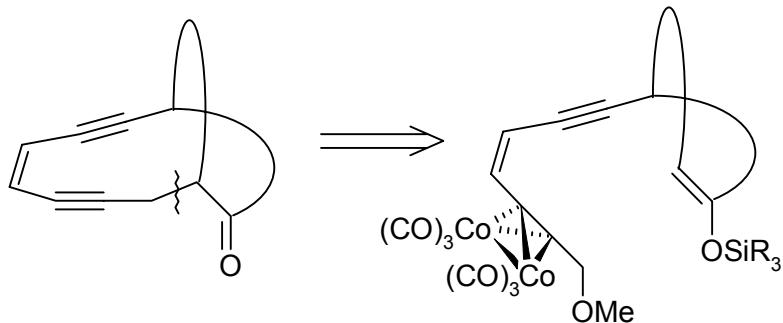
**Schema 8:** Intramolekulare *Nozaki*-Reaktion

Eine elegante Version stellt eine fluoridinduzierte Reaktion nach *Nakamura* und *Kuwajima* dar (**Schema 9**).<sup>[51]</sup> Unter Feuchtigkeitsausschluß wird mit Fluorid (z.B. TBAF) die TMS-Schutzgruppe des Acetylen-alkohols abgespalten und das intermediär entstandene Acetylid addiert intramolekular an den Aldehyd. Nach Aufarbeitung findet man die TMS-Gruppe häufig am gebildeten Alkohol wieder.<sup>[52]</sup>



**Schema 9:** Fluoridinduzierte Addition

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Cyclisierung mittels einer intramolekularen *Nicolas*-Reaktion durchzuführen (**Schema 10**).<sup>[53]</sup>

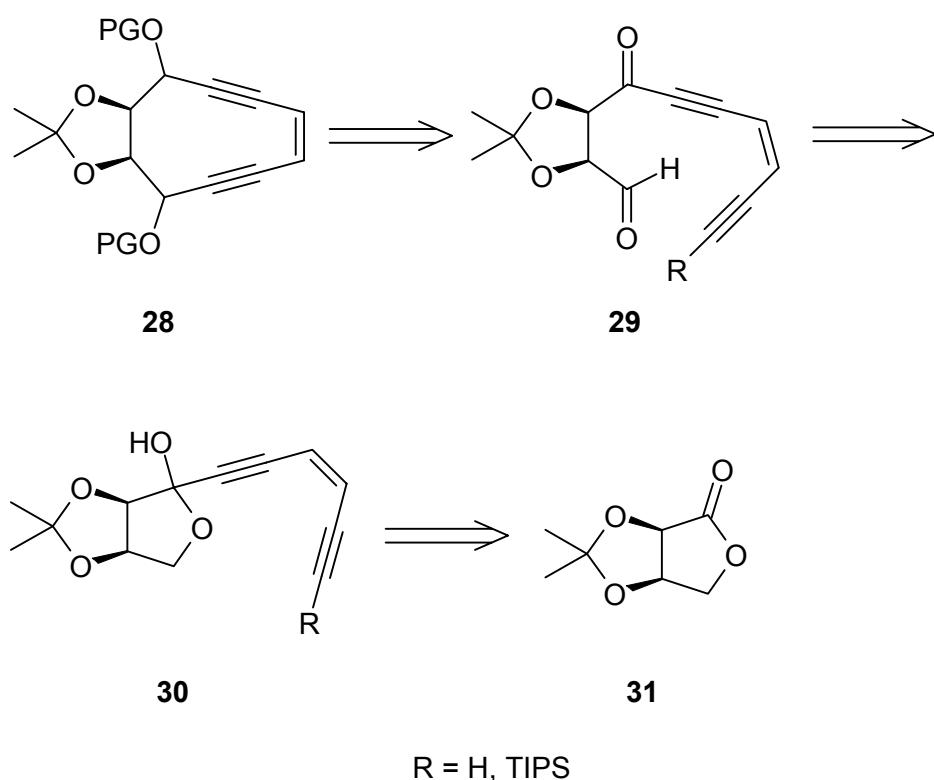


**Schema 10:** Intramolekulare *Nicolas*-Reaktion

Hier werden aus Propargylalkoholen oder -ethern mittels *Lewis*-Säuren  $\eta^2\text{-Co}_2(\text{CO})_6$ -stabilisierte Propargylkationen hergestellt, die intramolekular mit Enolaten oder Silylenolethern reagieren.<sup>[54]</sup>

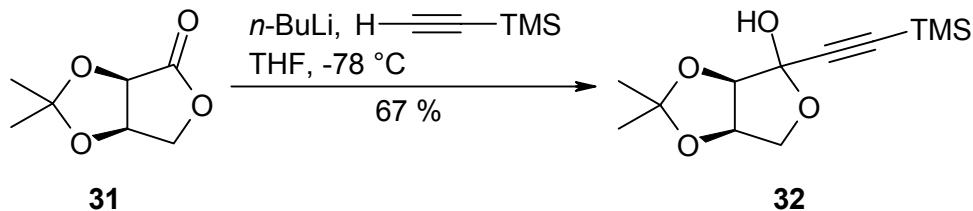
### 2.1.1.2 Synthese des funktionalisierten Endiins 28, ausgehend vom Lacton 31

Für die folgenden Synthesen kamen die baseninduzierte Addition, die intramolekulare *Nozaki*-Reaktion und die fluoridinduzierte Reaktion in Frage. Die Retrosynthese in **Schema 11** zeigt den geplanten Weg.



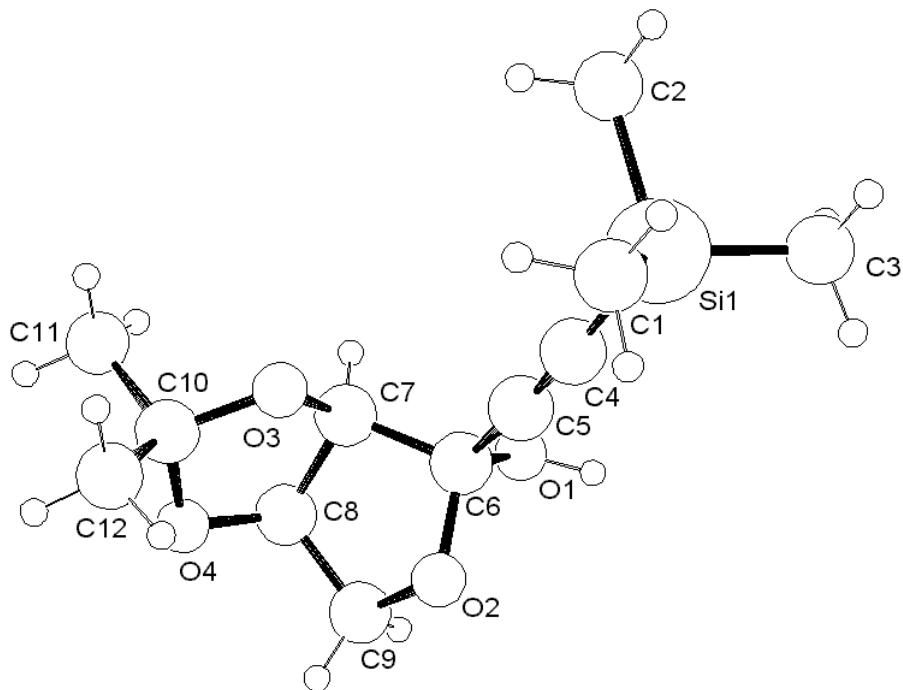
**Schema 11:** Retrosynthese des zehngliedrigen Endiins **28**

Ausgegangen wurde hier von dem käuflich erhältlichen Lacton **31**, das mit TMS-Acetylen in Gegenwart von *n*-BuLi in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  umgesetzt wurde und das Lactol **32** ergab (**Schema 12**).<sup>[55]</sup>



**Schema 12:** Synthese des Lactols **32**, ausgehend von **31**

Dieses offenbarte eine interessante Eigenschaft: Die Verbindung **32** kristallisierte nur in einem Anomer aus. Wie durch Röntgenstrukturanalyse gezeigt werden konnte (**Abbildung 9**), liegt im Kristall allein die all-*cis*-Verbindung vor. Eine frisch zubereitete NMR-Lösung in  $\text{CDCl}_3$  aus den Kristallen zeigt ebenfalls nur einen Signalsatz, während bereits nach einer halben Stunde ein zweiter Satz an Signalen im  $^1\text{H}$  NMR zu sehen ist, was auf die Epimerisierung der Verbindung am anomeren Zentrum zurückzuführen ist. Nach zwei Stunden liegen beide Anomere im Verhältnis 1:1 vor.<sup>[56]</sup>

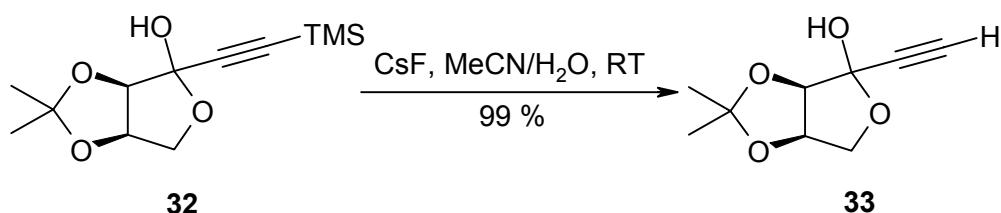


**Abbildung 9:** Röntgenstruktur des Lactols **32**

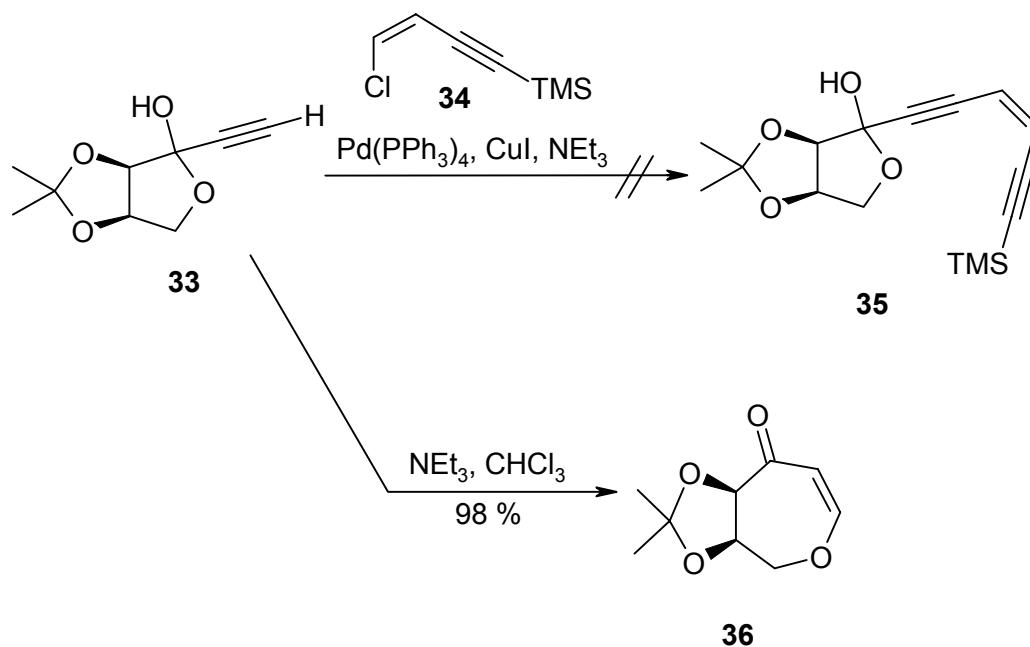
In Aceton- $d_6$  verläuft die Epimerisierung deutlich langsamer. Auch nach 36 Stunden ist nur ein sehr geringer Anteil des zweiten Anomers zu sehen. Die höhere Geschwin-

digkeit in  $\text{CDCl}_3$  ist auf die vorhandene Menge an freier HCl im Lösungsmittel zurückzuführen. *Singh* hatte bereits in einer früheren Arbeit<sup>[55]</sup> beobachtet, daß im NMR direkt nach der Umkristallisation nur ein Anomer vorlag, konnte aber damals die Struktur nicht bestimmen.

Die Reaktion von **32** mit CsF in MeCN/H<sub>2</sub>O (30:1) führte glatt zum entschützten Alkin **33** (**Schema 13**). Versuche mit TBAF, LiOH oder AgNO<sub>3</sub>/KCN zeigten hingegen keinen Erfolg.



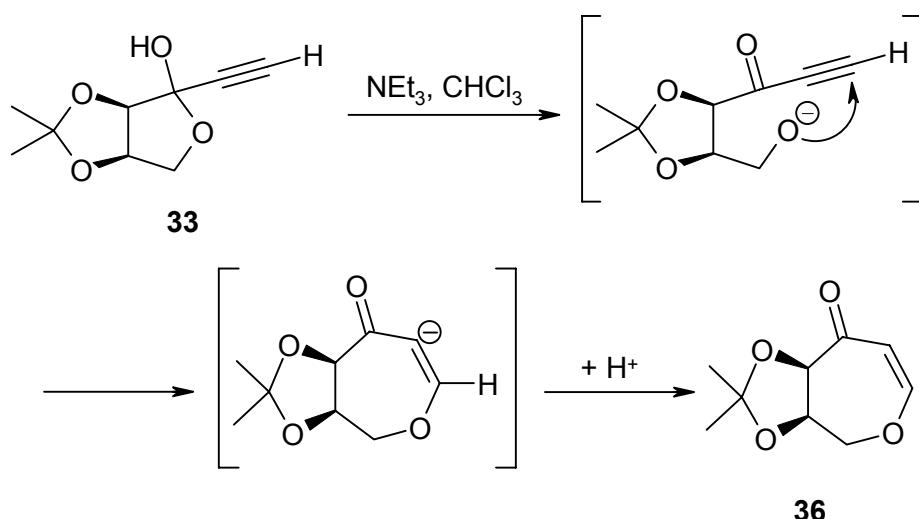
**Schema 13:** Entschützen der Verbindung **32** mit CsF zum terminalen Alkin **33**



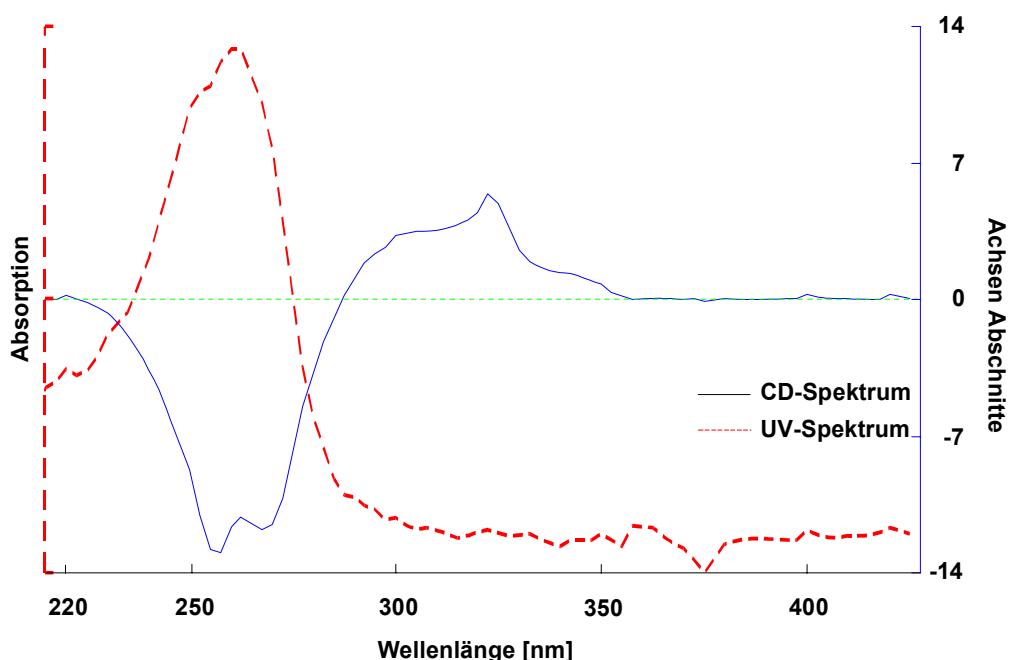
**Schema 14:** Reaktion von **33** zum cyclischen, siebengliedrigen Vinylether **36**

Die weitere Reaktion unter *Sonogashira*-Kupplungs-Bedingungen mit dem TMS-Acetylen-monosubstituierten Vinylchlorid **34** führte jedoch nicht zum erwarteten Lactol-Endiin **35**, sondern fast quantitativ zum siebengliedrigen, cyclischen Vinylether **36** (**Schema 14**). In einem Kontrollversuch konnte gezeigt werden, daß diese Reaktion

auch in alleiniger Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  in  $\text{CHCl}_3$  abläuft. Die Reaktion erfolgt dabei höchstwahrscheinlich über die offene Form des Lactol-hemiacetals, wobei die Hydroxy-Gruppe in Gegenwart der Base nucleophil am terminalen Acetylen angreift (**Schema 15**). Der Prozeß kann als favorisierte *7-endo-dig*-Cyclisierung<sup>[57]</sup> beschrieben werden. Die nachfolgende Protonierung des stabilisierten Carbanions führt zu der gezeigten siebengliedrigen Struktur von Verbindung **36**.



**Schema 15:** Mechanismus der intramolekularen *Michael*-Addition



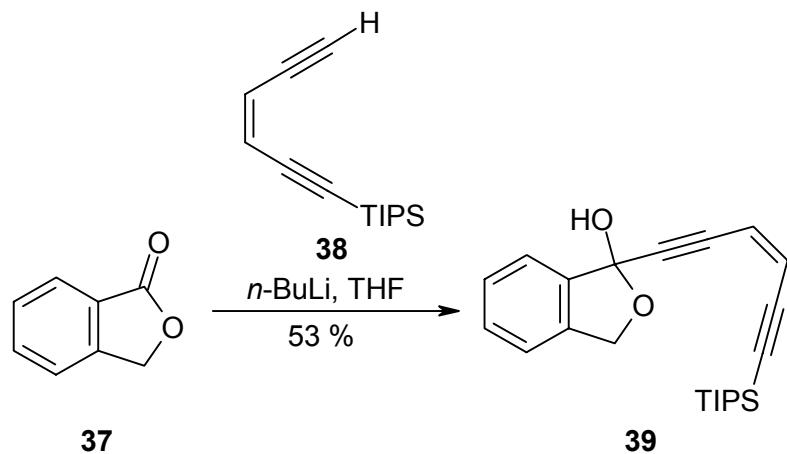
**Abbildung 10:** CD-Spektrum der Verbindung **36**

Die HPLC Analyse des Produkts zeigte eine leichte Verunreinigung von etwa 5 % eines zweiten Diastereomers, welches wahrscheinlich unter den Reaktionsbedingungen durch Racemisierung entstanden ist.<sup>[58]</sup> Optisch reines **36** wurde mittels HPLC-Trennung<sup>[59]</sup> erhalten. **Abbildung 10** zeigt das CD-Spektrum der reinen Verbindung **36**.

Auch wenn nicht das gewünschte Produkt erhalten wurde, so könnte **36** doch als gut zugängliche Ausgangsverbindung zur Synthese diverser Naturprodukte dienen. Siebengliedrige Ringsysteme dieser Art stellen Schlüsselemente in der Struktur vieler natürlicher Produkte und synthetischer, cyclischer Zuckerbausteine dar.<sup>[60]</sup>

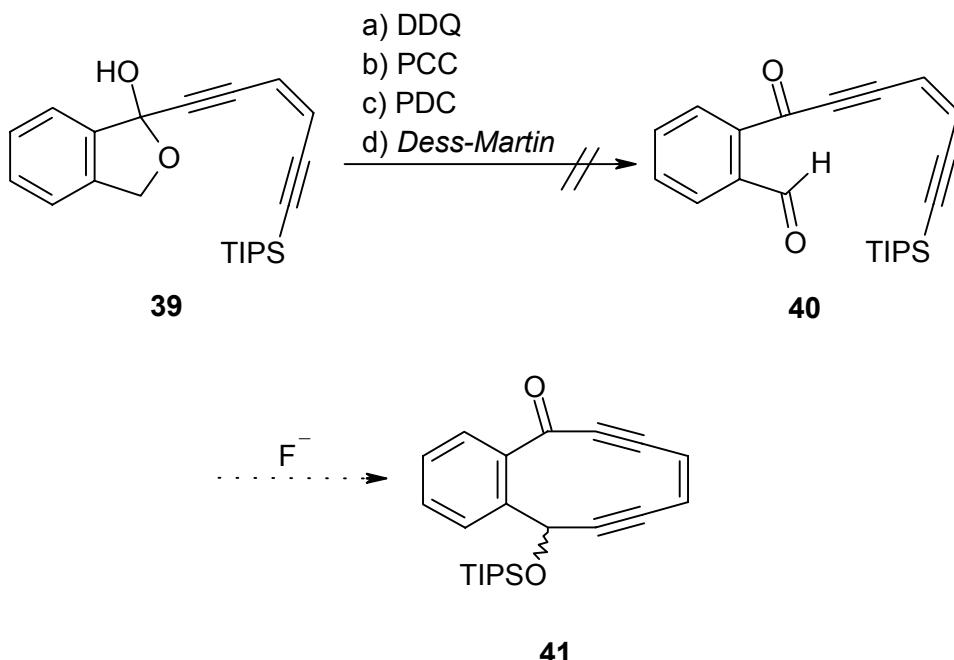
#### 2.1.1.3 Syntheseweg über 1-(Triisopropyl-silanyl)-hex-3-en-1,5-dien (**39**)

Um die intramolekulare *Michael*-Reaktion zu vermeiden, wurde in der folgenden Synthese das Endiin bereits vor der Kupplung hergestellt. Das einfach TIPS-geschützte Hex-3-en-1,5-dien **38**<sup>[61]</sup> konnte nach Deprotonierung mit *n*-BuLi in THF mit dem Lacton **37** umgesetzt werden. In diesem Fall war an Stelle des 1,3-Dioxolanrings ein Aromat an das Lacton anelliert (**Schema 16**).



**Schema 16:** Reaktion vom Lacton **37** zu Verbindung **39**

Es bildete sich wie unter 2.1.1.2 das entsprechende Lactol **39**. Obwohl ähnliche Lactole durch Oxidation in die entsprechenden Ketone umgesetzt werden konnten,<sup>[62]</sup> führten weder Versuche mit DDQ, PCC, PDC noch mit einer *Dess-Martin*-Oxidation zum gewünschten Produkt **40**, das anschließend in einer intramolekularen, fluoridinduzierten Addition des Alkins an den Aldehyd umgesetzt werden sollte (**Schema 17**).



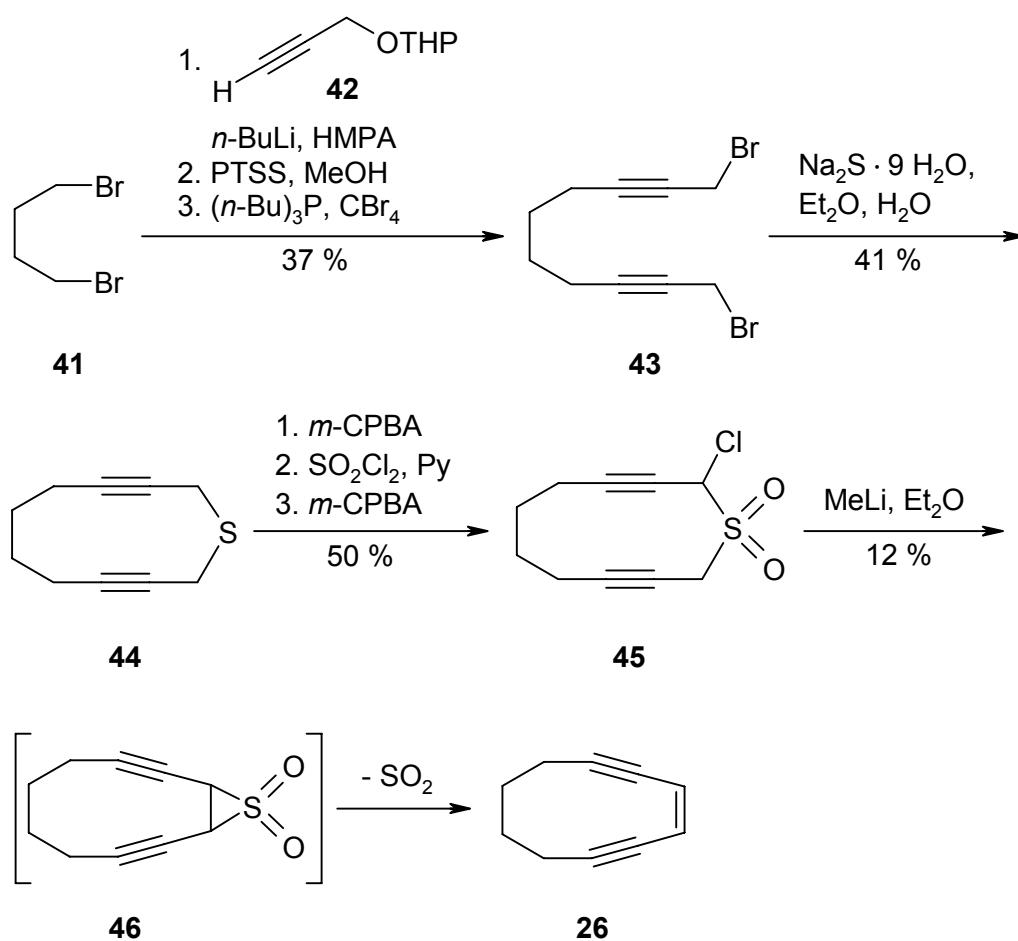
**Schema 17:** Das Lactol **39** konnte nicht zum Aldehyd **40** oxidiert werden

## 2.1.2 Symmetrischer Ansatz

### 2.1.2.1 Vorüberlegungen

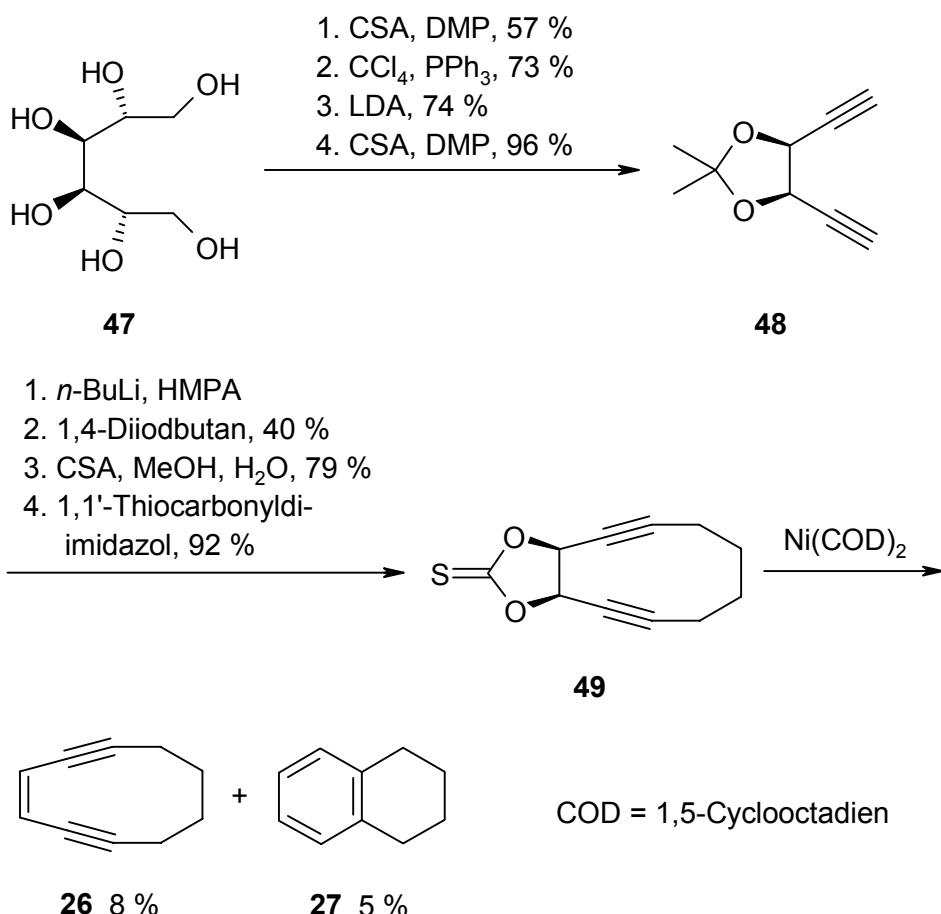
Nachdem die Versuche über die asymmetrische Route nicht zum gewünschten zehngliedrigen Endiin geführt hatten, sollte nun das Hauptaugenmerk auf Methoden gelegt werden, bei denen der Zugang zum Zielmolekül symmetrisch erfolgt. Dies sollte auch die Anzahl der benötigten Syntheseschritte minimieren. Auf einige der literaturbekannten Methoden soll im Folgenden eingegangen werden.

Das erste Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**26**) wurde 1992 von Nicolaou veröffentlicht.<sup>[43]</sup> In einer siebenstufigen Synthese (**Schema 18**) wird dabei ausgehend von 1,4-Dibrombutan (**41**) das Chlorsulfon **45** in lediglich 8 % Ausbeute hergestellt. In einer *Ramberg-Bäcklund-Reaktion*<sup>[63]</sup> wird durch eine Ringverengung unter  $\text{SO}_2$ -Abspaltung das gewünschte Endiin **26** in 12 % Ausbeute erhalten. Der *c-d*-Abstand (siehe **Schema 2**) beträgt hier 325 pm und die Verbindung cyclisiert bei 37 °C mit einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 18$  h.



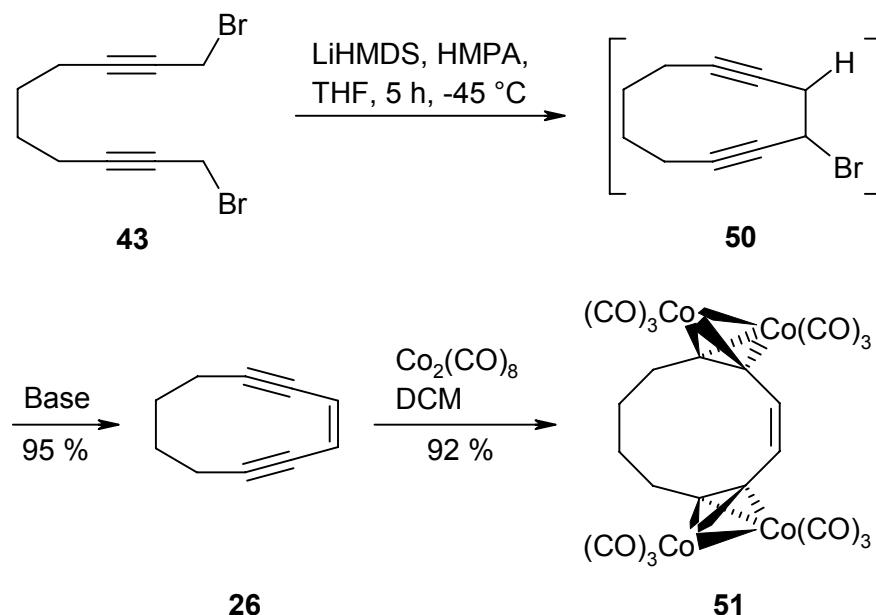
**Schema 18:** Synthese des Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**26**)  
über die *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion

Auch Semmelhack führte die Doppelbindung der Endiineinheit erst im letzten Schritt der Synthese ein.<sup>[64]</sup> Ausgehend von Dulcitol (**47**) wird in 38 % Ausbeute das 1,3-Dioxolan geschützte Diol **48** in vier Stufen erhalten (**Schema 19**). Dieses wird in weiteren vier Stufen zum Thiocarbonat **49** umgesetzt, was mit Ni(1,5-Cyclooctadien)<sub>2</sub> in nur 8 % Ausbeute in einer *Corey-Winter*-Reaktion<sup>[65]</sup> zum Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**26**), bzw. in 5 % Ausbeute zum Cyclisierungsprodukt, dem Tetralin (**27**), reagiert.



**Schema 19:** Synthese von Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**26**) nach Semmelhack

Eine weitere erfolgversprechende Methode zur Synthese von gespannten, cyclischen Endiinen, die fast ohne Schutzgruppen auskommt, stellte Jones 1995 vor (**Schema 20**).<sup>[66]</sup> Nach Aufbau des Bispropargylbromids **43**, wird dieses mit LiHMDS und HMPA über ein postulierte Carbenintermediat zum Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**26**) cyclisiert. Das Produkt wird in diesem Beispiel in einem stabilen  $\eta^2\text{-Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplex **51** abgefangen. Diese Methode ist damit der wohl kürzeste Zugang zu zehngliedrigen Endiinen. Allerdings stellte sich heraus, daß die Methode sehr stark von funktionellen Gruppen am Endiinring beeinflußt wird und das genaue HMPA/Basen-Verhältnis entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist.<sup>[67]</sup> Die Methode wurde daher bis jetzt nur von wenigen Gruppen erfolgreich eingesetzt.<sup>[68]</sup>



**Schema 20:** Synthese des Cobalthexacarbonyl-geschützten Cyclodeca-1,5-diin-3-en (**51**)

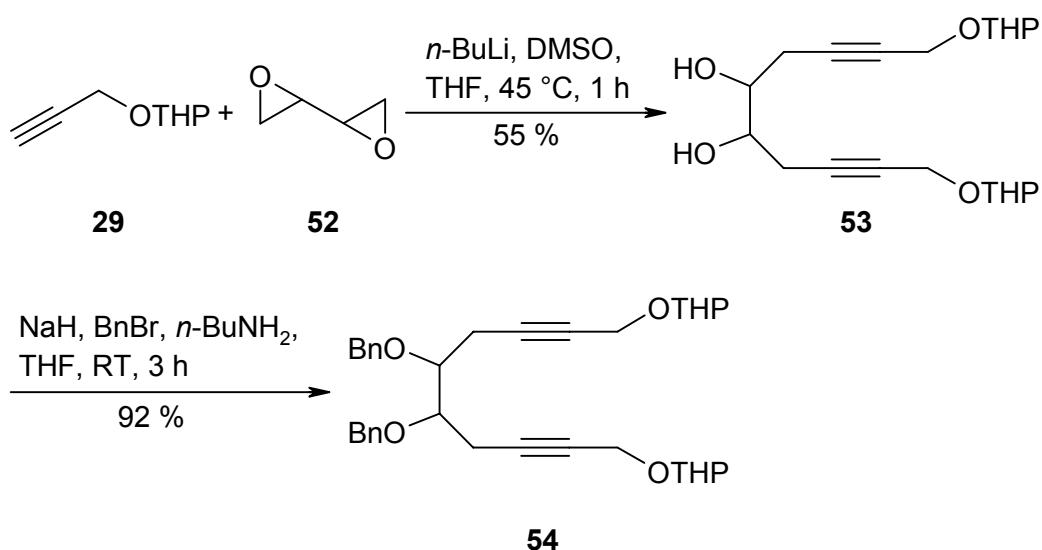
Ein entscheidender Nachteil der oben genannten Synthesen ist allerdings, daß sie zum Teil über viele Stufen oder eine aufwendige Reaktionsführung verlaufen oder nur geringe Ausbeuten des gewünschten Endiins bieten. Daher sollte ein kurzer, effizienter Syntheseweg zu einem doppelt funktionalisierten Endiin entwickelt werden.

#### 2.1.2.2 Synthese einer Vorstufe für die Cyclisierung zum zehngliedrigen Endiin **56**

Schon lange ist bekannt, daß Oxirane mit Alkali-Acetylenen zu Homo-Propargyl-Alkoholen reagieren.<sup>[69]</sup> *Brandsma* hat dazu eine ausgereifte Vorschrift entwickelt,<sup>[70]</sup> welche einen Zugang im Molmaßstab ermöglicht. Die Reaktion sollte auch mit 1,3-Butadiendiepoxid (**52**) möglich sein.

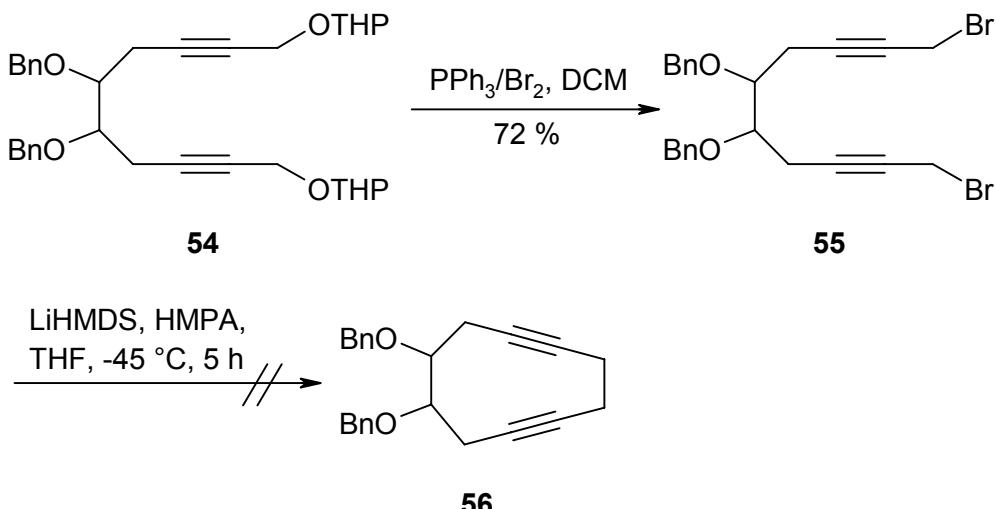
Zwar hatte *Nicolaou* bereits ein zu **56** ähnliches System (vgl. **Schema 4**) vorgestellt,<sup>[45]</sup> dabei war jedoch die Endiineinheit über die gesamte Route schon im Molekül enthalten, wodurch es sehr anfällig für Polymerisationsreaktionen wird. Daher sollte die Doppelbindung erst möglichst spät in der Synthese eingeführt werden. Für den Ringschluß wurde aufgrund der beschriebenen hohen Ausbeuten bei der Cyclisierung die bereits erwähnte Carbenoid-Route von *Jones* gewählt (**Schema 20**). Die benötigte Vorstufe, das Bispropargylbromid **55**, sollte hierbei in wenigen Stufen erhältlich sein. Dazu wurde

THP-geschützter Propargylalkohol mit *n*-BuLi deprotoniert und in Gegenwart von DMSO in THF mit Butadiendiepoxid (**52**) umgesetzt.<sup>[71]</sup> In einer für diese doppelte Reaktion mit einem Dioxiran guten Ausbeute von 55 % konnte der entsprechende Alkohol **53** isoliert werden (**Schema 21**). Um die Cyclisierungsreaktion an einem möglichst einfachen Vertreter dieser Strukturklasse zu testen, wurden die entstandenen Alkoholfunktionen nach Standardmethode mit Benzylbromid geschützt.<sup>[72]</sup>



**Schema 21:** Synthese des Benzyl-geschützten Alkohols **54**

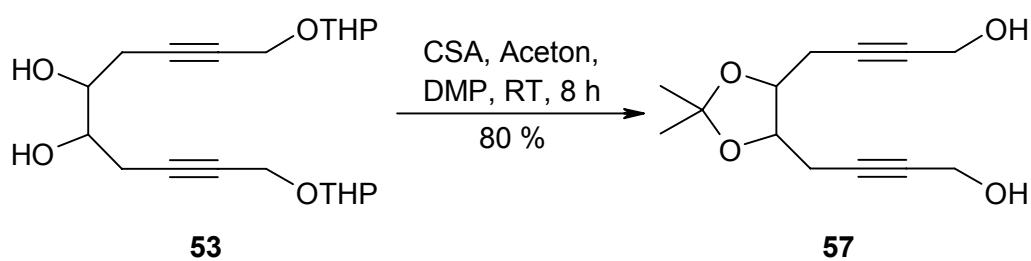
Der so geschützte Alkohol (**54**) konnte nun entweder mit PBr<sub>3</sub>/Pyridin oder PPh<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub> zum Bispropargylbromid **55** umgesetzt werden,<sup>[73]</sup> womit die gewünschte Cyclisierungsvorstufe in einer Gesamtausbeute von 36 % über die drei Stufen erhalten wurde. Bei der anschließend durchgeführten Cyclisierung mit LiHMDS in Gegenwart von HMPA konnte kein definiertes Produkt isoliert werden (**Schema 22**). Offensichtlich ist unter den genannten Bedingungen ausschließlich polymeres Produkt entstanden.



**Schema 22:** Die Cyclisierung zu **56** gelang trotz wiederholter Reaktionsführung nicht

#### 2.1.2.3 Synthese einer vororientierten Vorstufe für die Cyclisierung zum zehngliedrigen Endiin **60**

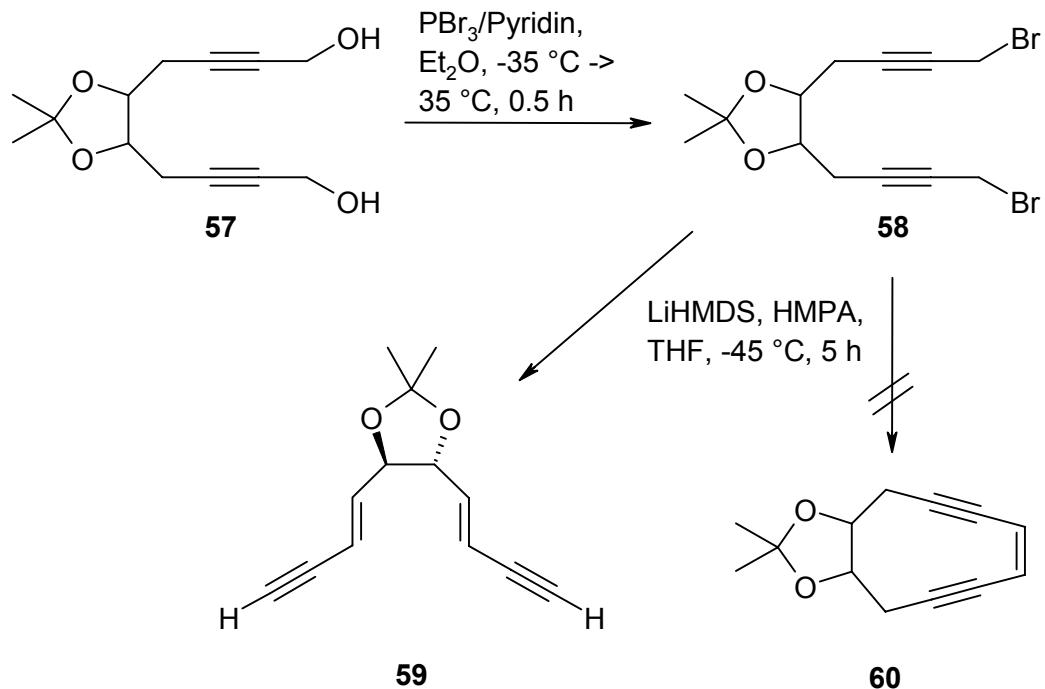
Ausgehend vom Bisalkohol **53**, sollte durch eine cyclische Isopropyliden-Schutzgruppe die Vorstufe für die Cyclisierung besser vororientiert werden. Dazu wurde **53** mit 2,2-Dimethoxypropan und CSA in Aceton umgesetzt.<sup>[72]</sup> Verbindung **57** wurde in 80 % Ausbeute erhalten, wobei im selben Reaktionsschritt auch gleich die THP-Gruppen entfernt wurden (**Schema 23**).<sup>[71]</sup>



**Schema 23:** Einführung der Isopropyliden-Schutzgruppe und Entfernung der THP-Gruppen

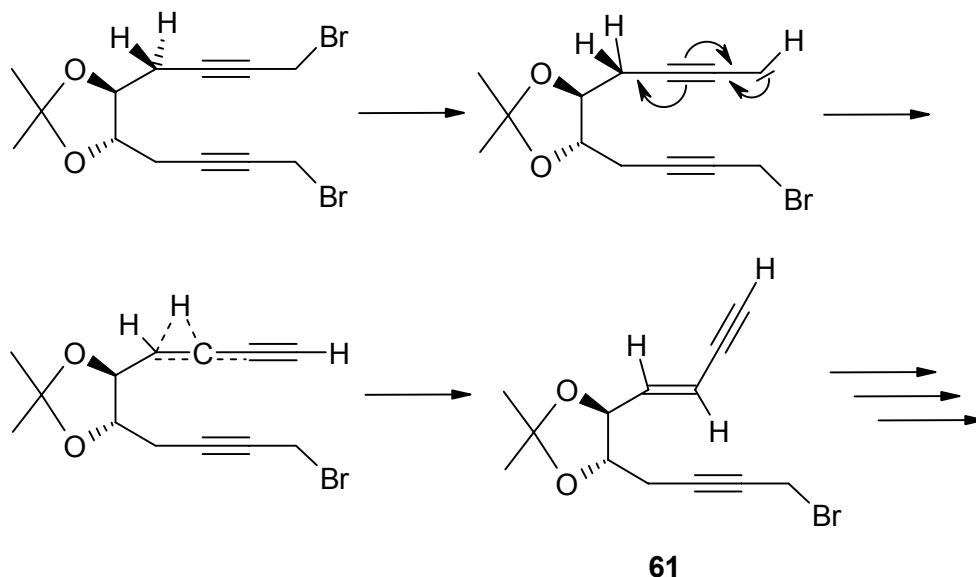
Das 1,3-Dioxolan-geschützte Bispropargylbromid **58** wurde durch Reaktion mit  $\text{PBr}_3/\text{Pyridin}$  erhalten. Nach der Reaktion mit  $\text{LiHMDS}/\text{HMPA}$  konnte nicht das gewünschte Endiin **60** isoliert werden, sondern eine Verbindung, die sich nach

ausführlicher Analyse der NMR-Spektren, einschließlich der Simulation der Spektren, sowie des Vergleichs mit bekannten Molekülen ähnlichen Typs,<sup>[74]</sup> als Struktur **59** herausstellte (**Schema 24**).<sup>[71,75]</sup>



**Schema 24:** Die Reaktion des Bispropargylbromids **58**

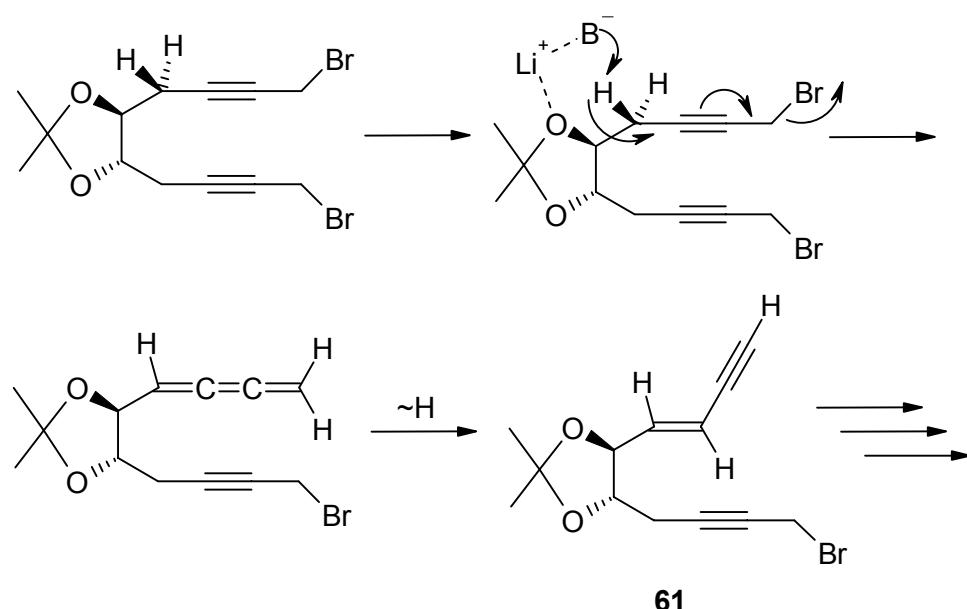
führte zum terminalen Diendiin **59**



**Schema 25:** Vorgeschlagener Mechanismus **A** zum terminalen Diendiin

Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Reaktion kann in den zwei vorgeschlagenen Mechanismen gefunden werden (**Schema 25**). Im ersten Fall (**A**) ist die  $\alpha$ -Eliminierung bereits abgelaufen, aber das gebildete Carbenoid hat sich umgelagert, bevor die Cyclisierung stattfinden konnte.

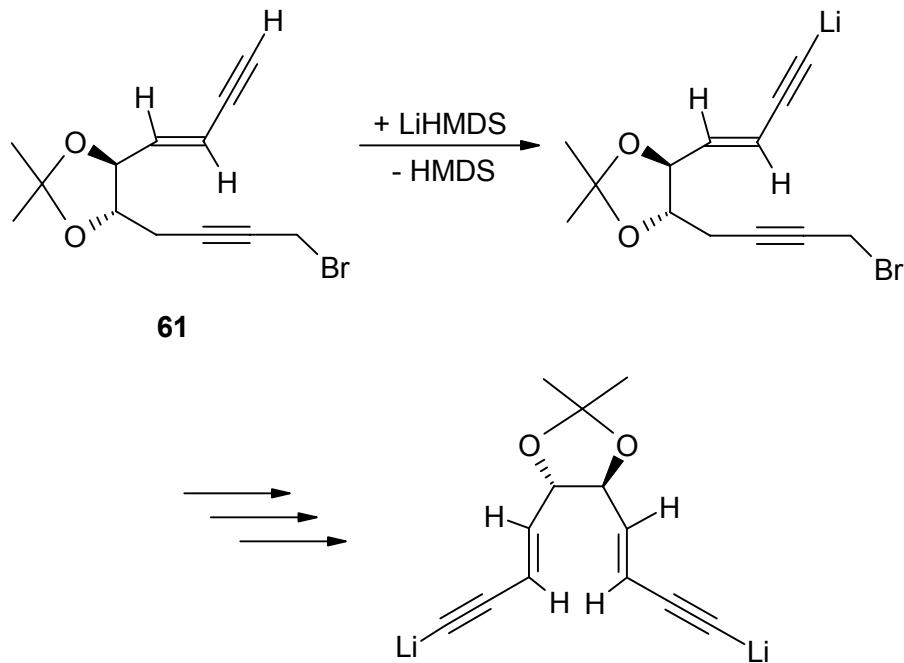
Im zweiten Fall (**B**) könnte erst eine Art „ortho-Lithiierung“ stattfinden, welche von einer 1,4-Eliminierung gefolgt wird. Aus dem gebildeten Cumulen entsteht nach Wasserstoff-Umlagerung auch hier das terminale Acetylen (**Schema 26**).



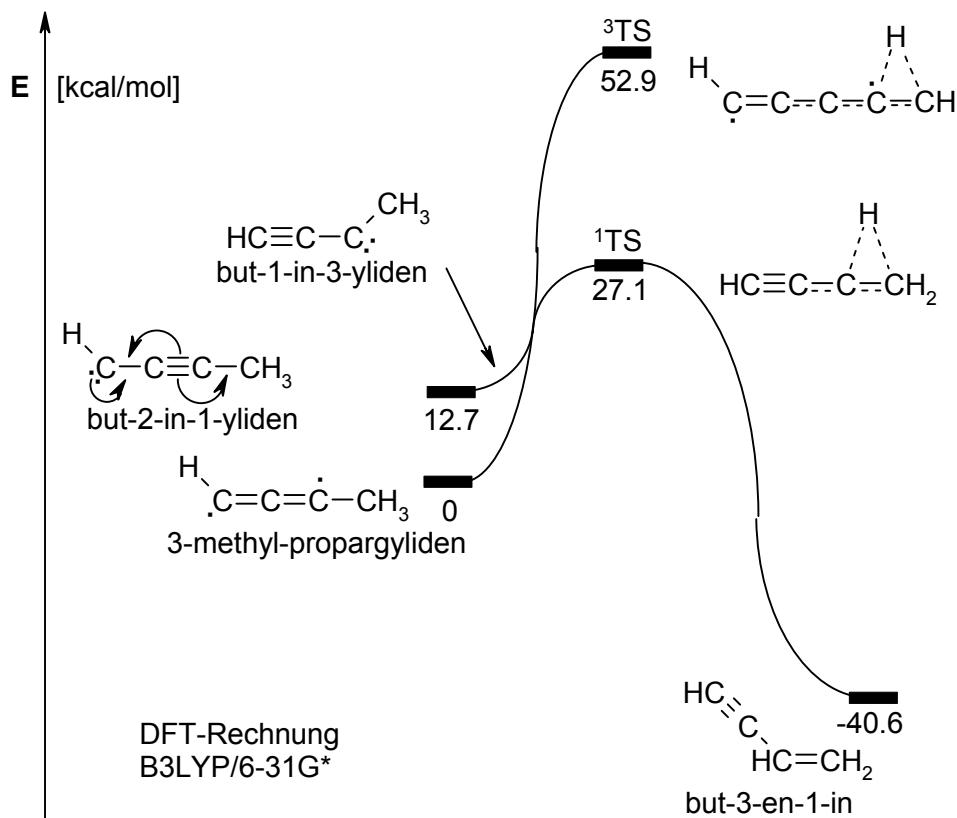
**Schema 26:** Vorgeschlagener Mechanismus **B** zum terminalen Diendiin

In beiden Fällen bewirkt die überschüssige Base LiHMDS eine Gleichgewichtsverschiebung durch Deprotonierung zu Gunsten der terminalen Acetylengruppen (**Schema 27**).

Die angeführten Mechanismen ließen sich durch Rechnungen auf B3LYP/6-31G\* - Niveau als plausibel bestätigen.<sup>[76]</sup> So lieferte die Rechnung eine Aktivierungsbarriere von 15 kcal/mol für die exotherme Umlagerung. Sie könnte also durchaus spontan ablaufen. Die Aktivierungsbarriere für die Bindungstautomerisierung verschwindet völlig, wenn auch die zweite Propargylposition deprotoniert wird (**Abbildung 11**).



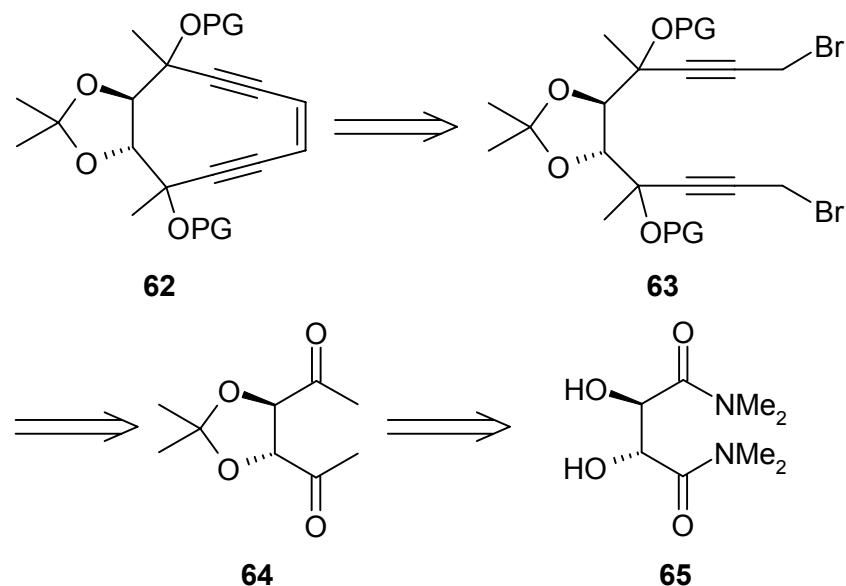
**Schema 27:** Verschiebung des Gleichgewichts zu Gunsten der lithiierten, terminalen Verbindung



**Abbildung 11:** DFT-Rechnung zur Analyse der Aktivierungsbarriere

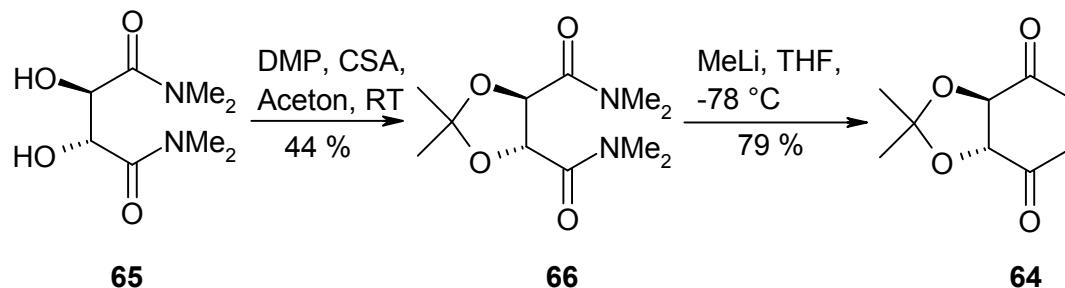
### 2.1.2.4 Alternative Route ausgehend vom Isopropylidendimethylketon 64

Es scheint naheliegend, daß die beobachtete Reaktion auf die direkt am Ring positionierten Sauerstoffe und die Wasserstoffe in  $\beta$ -Position zurückzuführen ist. Um die Umlagerung zu vermeiden, sollten die Wasserstoffe an den entsprechenden Positionen ersetzt werden. Der retrosynthetische Ansatz in **Schema 28** zeigt die geplante Synthese.



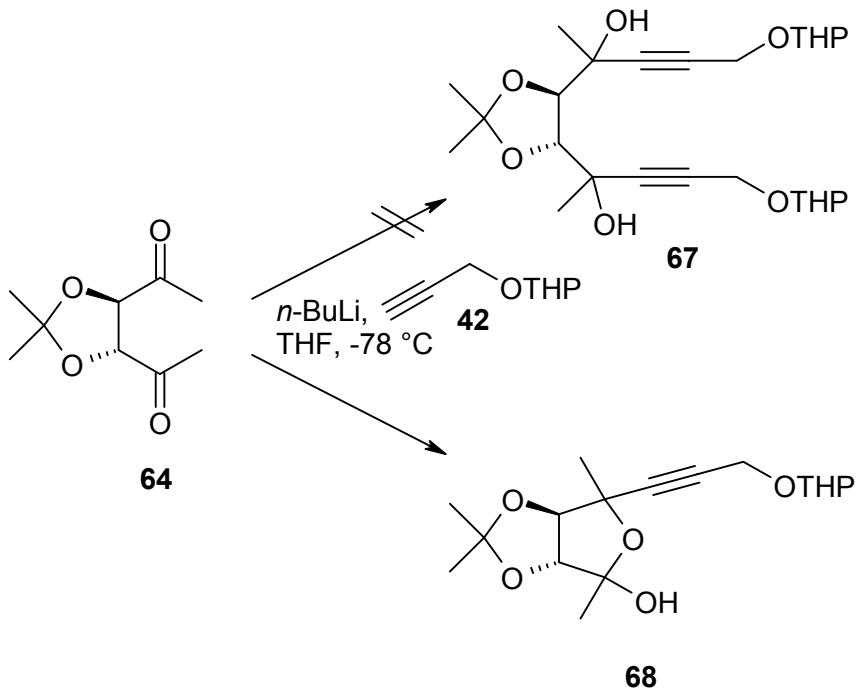
**Schema 28:** Retrosynthese von **62**

Das Diamid **65** ist leicht aus *d,l*-Weinsäurediethylester und Dimethylamin erhältlich.<sup>[77]</sup> Es wurde anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan geschützt und die Amidfunktionen durch Reaktion mit MeLi in THF substituiert (**Schema 29**).



**Schema 29:** Synthese von Isopropylidendimethylketon **64**

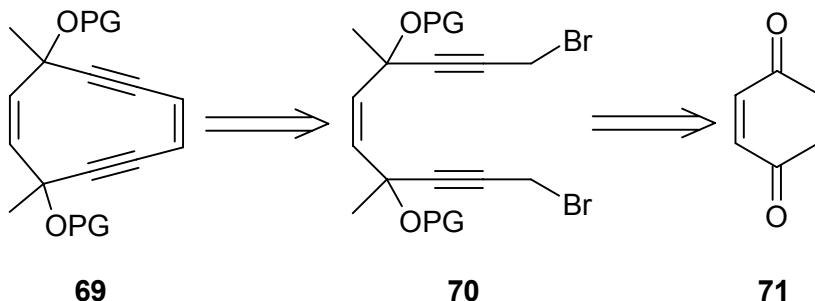
Die folgende Reaktion mit einem Überschuß an **42**, welches vorher mit *n*-BuLi deprotoniert worden war, führte nicht zur gewünschten Verbindung **67**, sondern lieferte lediglich das Lactol **68**, welches sich nicht weiter zu **67** umsetzen ließ (**Schema 30**).



**Schema 30:** Die Reaktion vom Diketon **64** mit **42** führte zum Lactol **68**

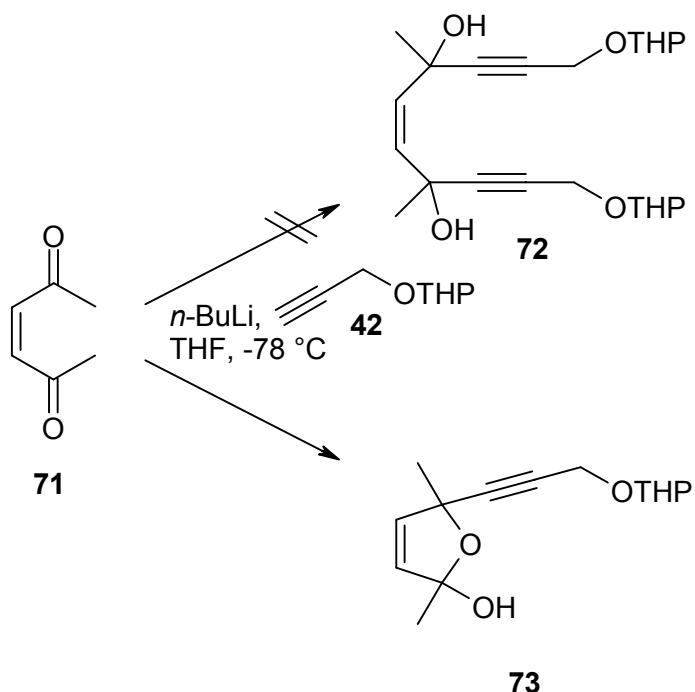
#### 2.1.2.5 Alternative Route ausgehend von *cis*-Diacetylethen **71**

Parallel zu der alternativen Route unter 2.1.2.4 wurde auch versucht, das cyclische Endiin **69** zu synthetisieren (**Schema 31**). Dazu wurde vom *cis*-Diacetylethen **71** ausgegangen, welches sich sauber in einer Reaktion von Dimethylfuran mit *m*-CPBA in fast quantitativer Ausbeute herstellen ließ.<sup>[78]</sup>



**Schema 31:** Retrosynthese von **69**

Die Doppelbindung auf der gegenüberliegenden Seite der Endiineinheit stellt hier ebenfalls eine konformative Sperre dar, so daß die Verbindung stabil sein sollte.<sup>[79]</sup> Später könnte dann an dieser Stelle z.B. ein Epoxid eingeführt werden, um zu einer Funktionalität zu gelangen. Die Synthese verläuft analog zu **Schema 30**. Allerdings konnte auch in diesem Fall nur das entsprechende Lactol **73** erhalten werden (**Schema 32**).



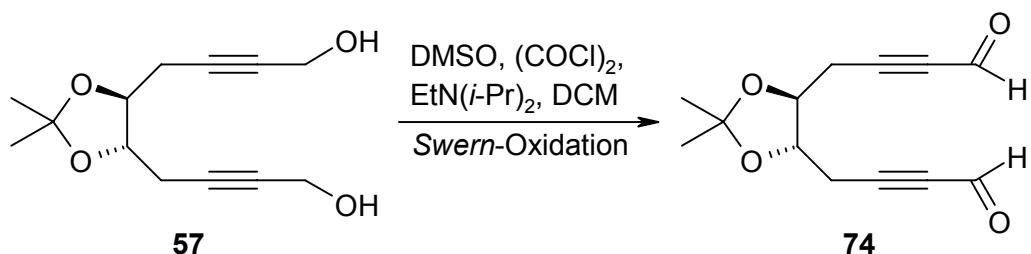
**Schema 32:** Die Reaktion vom *cis*-Diacetylen **71**  
mit **42** führte zum Lactol **73**

Verwendet man im Gegensatz dazu die entsprechende *trans*-Verbindung, so läßt sich durchaus das entsprechende Bispropargylbromid (**Schema 31**) synthetisieren.<sup>[80]</sup> Sowohl bei **68** als auch bei **73** war es nicht möglich, die Lactole oxidativ zu öffnen, und so einer weiteren Addition von **42** zugänglich zu machen.

#### 2.1.2.6 Synthese eines funktionalisierten, zehngliedrigen und hochgespannten Endiins (**60**)

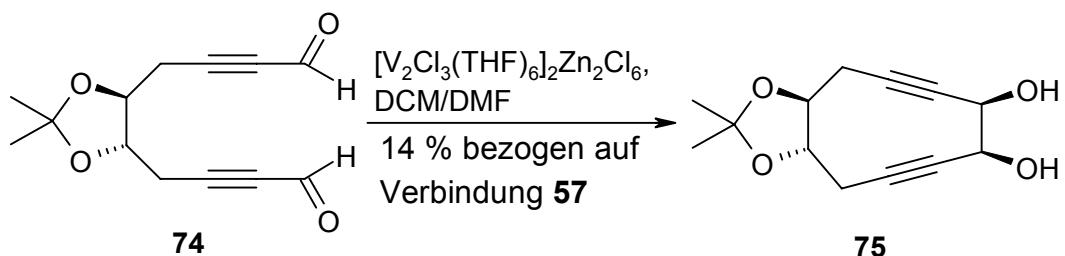
Zwei der drei allgemein bekannten Methoden (Nicolaou<sup>[43]</sup> und Jones<sup>[66]</sup>) zur Schließung gespannter Endiinringe auf der Doppelbindungsseite sind bereits beschrieben worden (vgl. **Schema 4** und **Schema 20**). Die dritte, von Danishefsky vorgestellte,

Methode verwendet eine doppelte *Stille*-Kupplung von Z-Bis-(trimethylstanny)-ethen an ein Bis(iodoalkin).<sup>[41,81]</sup> Diese führte aber bei verwandten, cyclischen Endiin-systemen nicht zum Ringschluß,<sup>[82]</sup> so daß im Folgenden auf eine von der Arbeitsgruppe *Banfi* eingeführte Ringschlußmethode über eine *Pinakol*-Kupplung zurückgegriffen werden sollte.<sup>[82]</sup> Da eine direkte McMurry-Kupplung zum Olefin nur eine geringe Ausbeute des cyclisierten Endiins liefert,<sup>[83]</sup> sollte eine mildere Variante zum Diol **75** angewandt werden. Das angestrebte funktionalisierte, zehngliedrige Endiin **60** (**Schema 36**) sollte ausgehend von Verbindung **57** in nur vier Stufen zugänglich sein. Im ersten Schritt wird das Diol **57** in einer modifizierten *Swern*-Oxidation zum Bisaldehyd **74** umgesetzt (**Schema 33**). Dieser erweist sich in Gegenwart von Base als sehr instabil, was die relativ geringe Ausbeute in der darauf folgenden Reaktion erklärt.



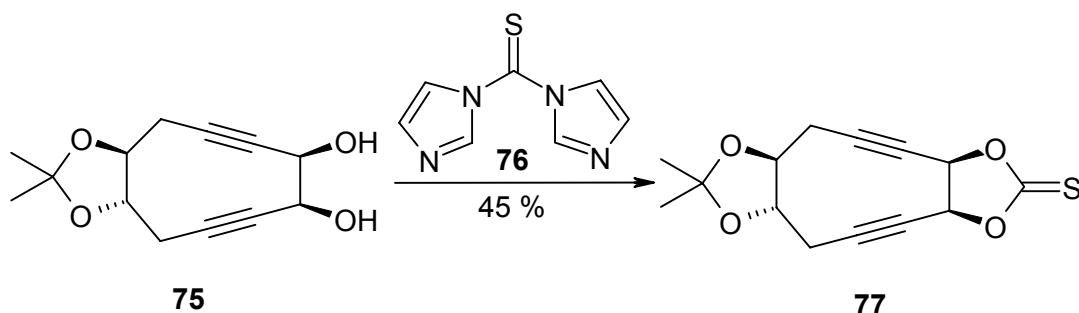
**Schema 33:** Swern-Oxidation des Diols **57** zum Bisaldehyd **74**

Da es für die abschließende Eliminierung der beiden OH-Gruppen wichtig ist, daß sie in *cis*-Konfiguration vorliegen, wurde das *Pedersen*-Vanadium(II)-Reagenz verwandt,<sup>[84]</sup> welches bei ähnlichen Aldehyden mit guten Ausbeuten und einer Stereoselektivität für *cis:trans* von ca. 4:1 das entsprechende Diol liefert.<sup>[85]</sup> Setzt man den Bisaldehyd **74** mit dem  $[V_2Cl_3(THF)_6]_2Zn_2Cl_6$ -Komplex um,<sup>[86]</sup> so erhält man ausgehend von Verbindung **57** in 14 % Ausbeute das gewünschte Diol **75** (**Schema 34**).



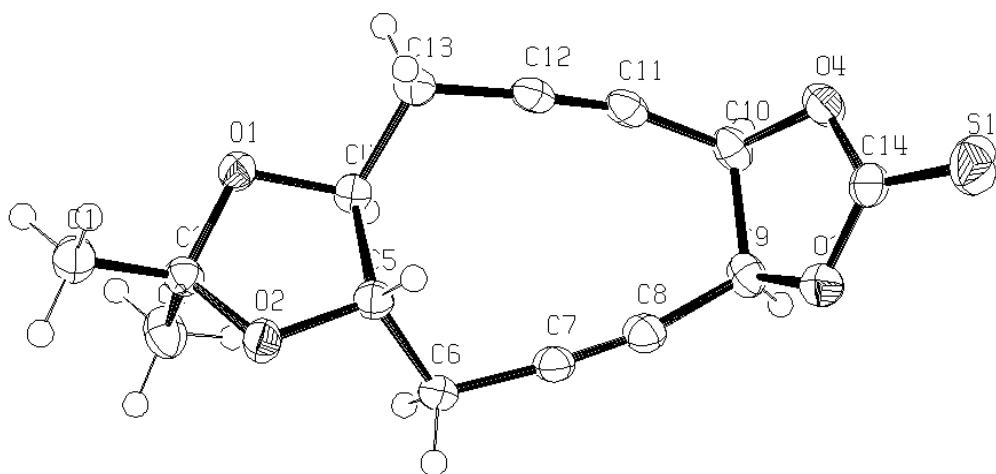
**Schema 34:** Pinakol-Kondensation des Bisaldehyds **74** zum *cis*-Diol **75**

Die Konvertierung des *cis*-Diols **75** in die gewünschte, cyclische Verbindung **60** wurde mit einer *Corey-Hopkins*-Variante der *Corey-Winter*-Reaktion durchgeführt.<sup>[87]</sup> Das Diastereomerengemisch der beiden Diole wurde mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol in die entsprechenden Thiocarbonate **77** überführt (**Schema 35**).



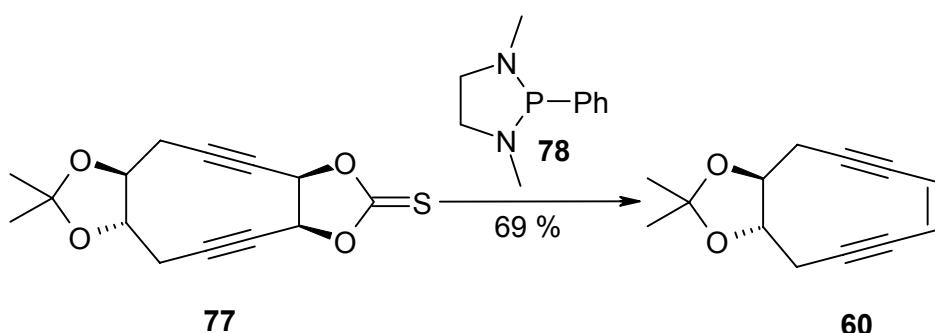
**Schema 35:** Überführen des *cis*-Diols **75** in das Thiocarbonat **77**

Die absolute Konfiguration der Verbindung **77** konnte durch Röntgenstrukturanalyse gesichert werden. Wie deutlich in **Abbildung 12** zu sehen ist, stehen die beiden Thiocarbonat-geschützten OH-Gruppen *cis* und die beiden Isopropyliden-geschützten OH-Gruppen *trans* zueinander. Der *c-d*-Abstand der beiden Dreifachbindungen beträgt in diesem Molekül 326 pm. Die Verbindung ist stabil und hat einen Schmelzpunkt von FP = 155 °C.



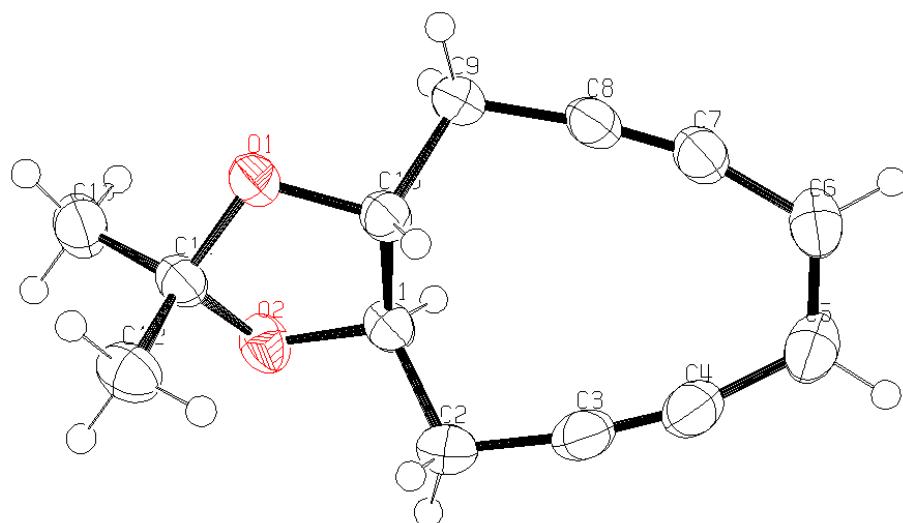
**Abbildung 12:** Röntgenstruktur des Thiocarbonats **77**

Durch Reduktion von **77** mit 2-Phenyl-1,3-dimethyl-1,3,2-diazaphospholidin konnte der angestrebte, zehngliedrige Endiencyclus **60** in 69 % Ausbeute erreicht werden.



**Schema 36:** Reduktion der Thiocarbonatgruppe ergibt das cyclische Endiin **60**

Die Syntheseroute stellt damit, ausgehend von Butadiendiopoxid, eine kurze und effiziente Methode zur Darstellung kinetisch gehemmter, reaktiver, cyclischer Endiine in nur sechs Stufen dar. Auch die Zielverbindung, das zehngliedrige, cyclische Endiin **60**, konnte mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden (**Abbildung 13**).



**Abbildung 13:** Röntgenstruktur des zehngliedrigen Endiins **60**

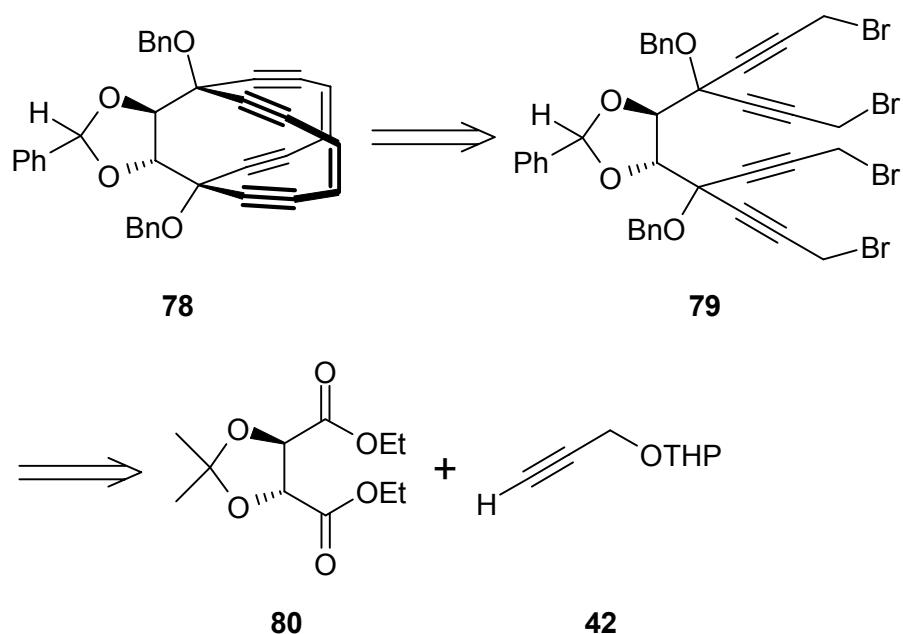
Die Verbindung mit einem Schmelzpunkt von  $FP = 56\text{ }^{\circ}\text{C}$  ist auch in diesem Fall trotz des geringen  $c-d$ -Abstands von lediglich 333 pm stabil. In der Elementarzelle liegen acht Moleküle der Verbindung vor, je vier der beiden Enantiomere. Bei Zugabe von Säure sollte sich die Isopropyliden-Schutzgruppe abspalten lassen, welches dann das ungehinderte Endiin freisetzen würde. Dieses sollte eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} \approx 18\text{ h}$  bei einer Temperatur von  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$  haben (vgl. Verbindung **26** unter 2.1.2.1). Rechnungen auf BLYP/6-31G\*-Niveau haben ergeben, daß die Verbindung bei Zugabe von

Base und einem Wasserstoffdonor zur cyclischen Bisallen-Verbindung isomerisieren könnte.<sup>[88]</sup> Der Übergangszustand liegt 21 kcal/mol über dem von **60** und die Energie des Bisallens beträgt -4.3 kcal/mol. Es sollte eine bei Raumtemperatur noch stabile Verbindung sein. Das wäre das erste Beispiel eines stabilen cyclischen Eninallens, bzw. cyclischen Bisallens.

## 2.2 Synthesen von Bicyclen mit zwei Endiinbrücken<sup>[89]</sup>

### 2.2.1 Vorüberlegungen

Wie in den vorangegangenen Abschnitten ausgeführt, ist es von großem Interesse, Endiine zu synthetisieren, die hochgespannte Ringe enthalten und über diverse funktionelle Gruppen konformativ an der Cyclisierung gehindert werden. Um zu untersuchen, ob eine einzelne Schutzgruppe am Endiencyclus auch in der Lage ist, zwei cyclisierbare Endiineinheiten<sup>[90]</sup> zu stabilisieren, könnte die Verbindung **78** als geeignetes Zielmolekül dienen.<sup>[91]</sup> Betrachtet man die Retrosynthese (**Schema 37**), so zeigt sich, daß die bicyclische Verbindung **78** in nur vier Stufen mit einer zweifachen Ringschlußreaktion zugänglich sein könnte.

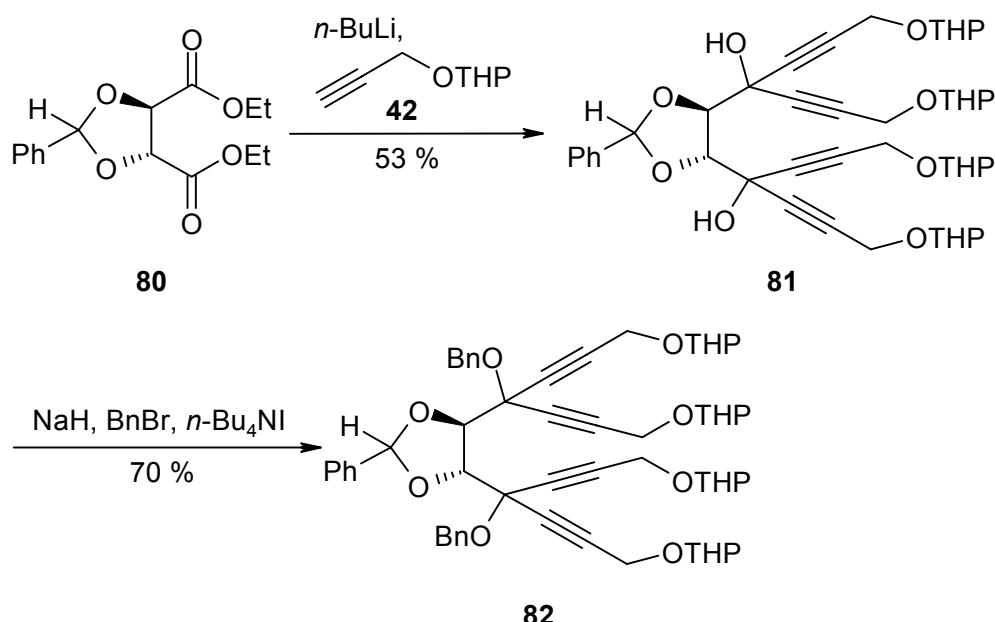


**Schema 37:** Retrosynthese des vierfach funktionalisierten Bicyclus 78

Da in den  $\beta$ -Stellungen zu den Alkohol-Sauerstoffen keine Wasserstoffatome positioniert sind (vgl. **Schema 26**), sollte die bereits unter 2.1.2 erwähnte Carbenoid-Route über das entsprechende, vierfache Propargylbromid **79** zum gewünschten bicyclischen System erfolgreich sein.

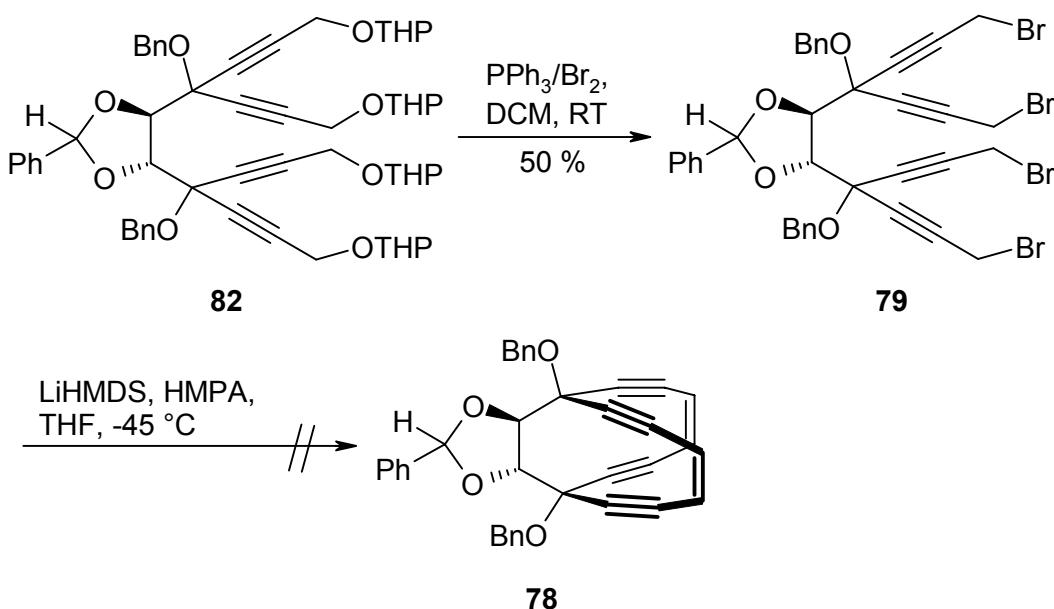
### 2.2.2 Syntheseweg zum funktionalisierten Bicyclus **78** mit zwei Endiineinheiten

Ausgehend vom Dioxolan geschützten *d,l*-Weinsäurediethylester **80** wurde das erwähnte vierfache Propargylbromid **79** synthetisiert.<sup>[92]</sup> Die Reaktion von **80** mit **42** ergab das vierfach addierte Produkt **81** in 53 % Ausbeute (**Schema 38**). Die tertiären Hydroxy-Gruppen wurden unter Standardbedingungen als Benzylether geschützt.<sup>[72]</sup>



**Schema 38:** Synthese von Verbindung **82**

Die THP-geschützten Hydroxy-Gruppen konnten in 50 % Ausbeute mit  $\text{PPh}_3/\text{Br}_2$  als Reagenz in die gewünschte Cyclisierungsvorstufe **79** überführt werden.<sup>[73]</sup>

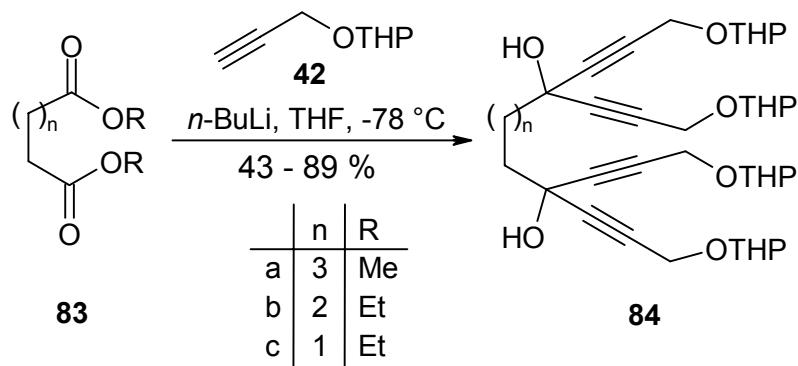


**Schema 39:** Der Ringschluß zum doppelten Endiin **78** gelang nicht

Es wurde versucht, das vierfache Propargylbromid<sup>[93]</sup> (**79**) unter verschiedenen experimentellen Bedingungen zum bicyclischen Endiinsystem (**78**) umzusetzen. Zwar konnte eine rasche Abnahme des Eduktes mittels DC beobachtet, aber kein definiertes Produkt isoliert werden. Um auszuschließen, daß kein Produkt wegen thermischer *Bergman*-Cyclisierung verloren gegangen war, wurde bei der Aufarbeitung gleich zu der rohen Reaktionsmischung  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  zugegeben, um ein eventuell entstandenes Produkt als  $\eta^2\text{-Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplex zu stabilisieren.

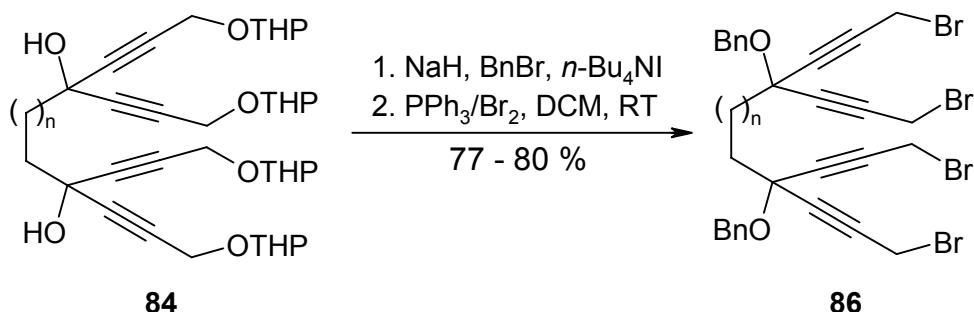
### 2.2.3 Synthese von unfunktionalisierten Bicylen mit zwei Endiineinheiten

Um die generelle Möglichkeit zu testen, mit dieser Methode bicyclische Systeme mit zwei Endiinbrücken aufzubauen, wurde die Carbenoid-Reaktion verwandt, um weniger gespannte Systeme zu synthetisieren. Dabei wurde vorerst auch auf die Funktionalität der zwei im Oxolan-Ring liegenden OH-Gruppen (vgl. Verbindung **78**) verzichtet. So konnte mit den 1,*n*-Dicarbonsäureestern, mit *n* = 4, 5 und 6, eine Reihe von Verbindungen der Carbenoid-Reaktion unterzogen werden, um Produkte mit verschiedener Ringspannung zu erhalten.



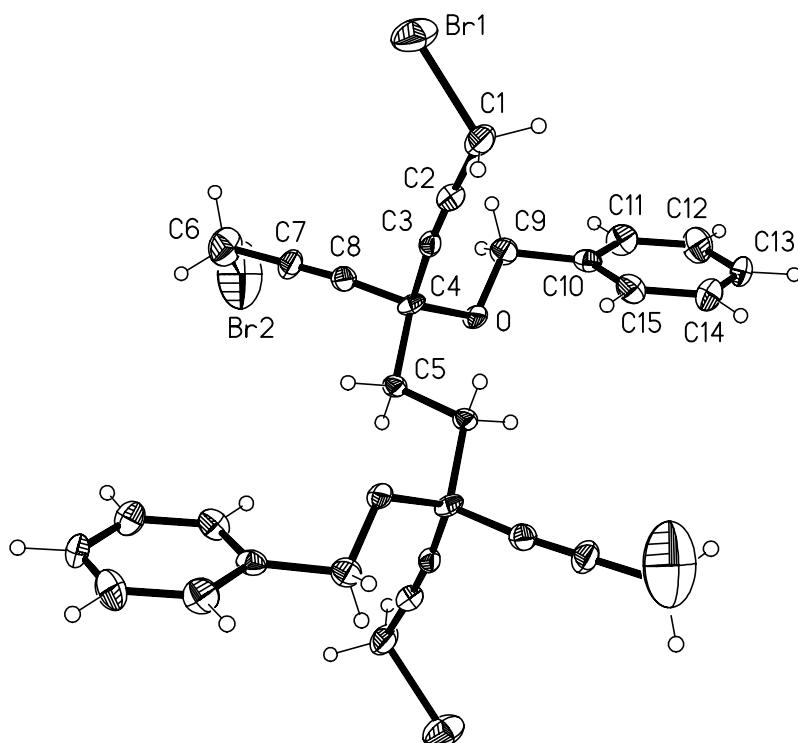
**Schema 40:** Reaktion der Dicarbonsäureester **83a-c** mit **42**

Die Syntheseroute folgt dabei dem unter 2.1.2 vorgestellten Weg. Zuerst führt die vierfache Reaktion des THP-geschützten Propargylalkohol **42** mit dem jeweiligen Dicarbonsäureester **83a-c** zum Tetrainsystem **84a-c** mit 43-89 % Ausbeute (**Schema 40**). Die entstandenen tertiären Alkoholgruppen wurden unter Standardbedingungen mit Benzylbromid geschützt (**85a-c**).<sup>[72]</sup>



**Schema 41:** Schützen der OH-Gruppen mit BnBr und  
Substituieren der THP-Gruppen durch Br

Anschließend wurden die THP-Gruppen durch Umsetzen mit  $\text{PPh}_3/\text{Br}_2$  in die entsprechenden Propargylbromide (**86a-c**) überführt (**Schema 41**). Die Ausbeuten der Reaktion sind mit 77-80 % angesichts der vierfachen Reaktion gut. Die Verbindungen **86b** und **86c** wurden durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert<sup>[94]</sup> (**Abbildung 14**).

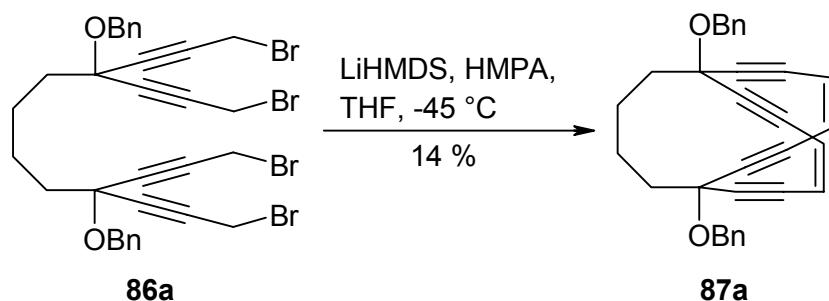


**Abbildung 14:** Röntgenstruktur der Verbindung **86c**

Das Molekül **86c** zeigt eine Konformation mit Inversionssymmetrie im kristallinen Zustand. Ansonsten entsprechen die Bindungslängen und -winkel den erwarteten Werten für Alkine und Alkene (**Abbildung 14**).

Mit den Verbindungen **86a-c** ist man nun in der Lage, die doppelte Carbenoid-Reaktion zu versuchen. Die Reaktion selbst ist bereits unter 2.1.2 eingehend beschrieben worden.

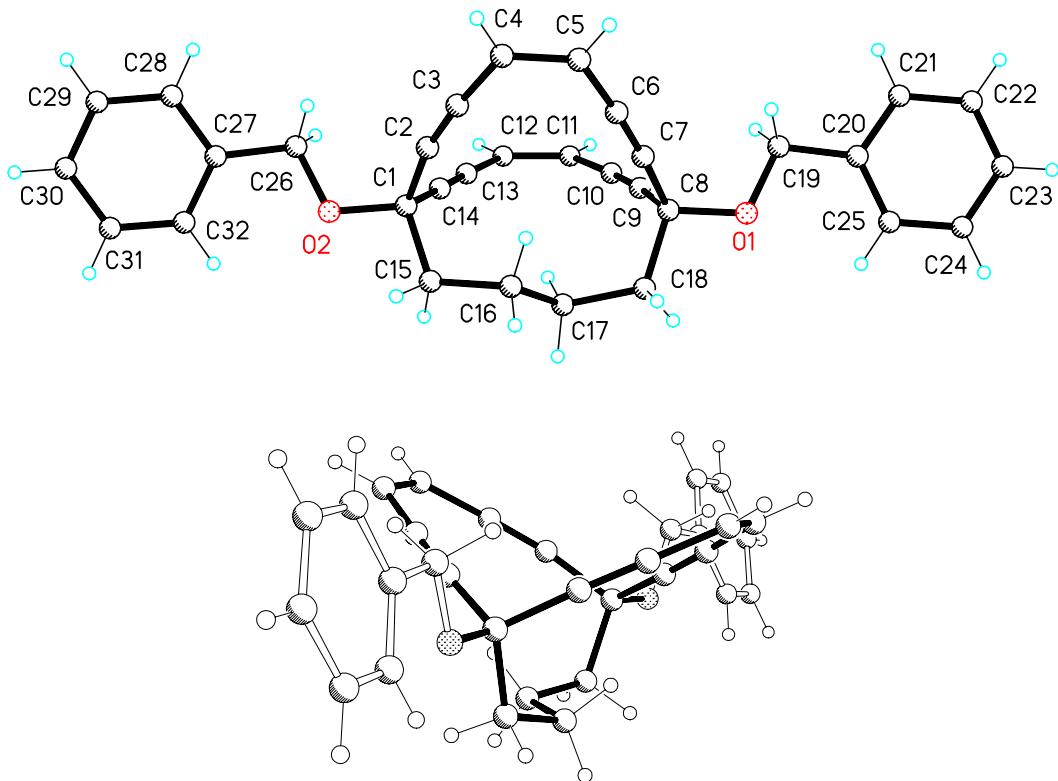
### 2.2.3.1 Synthese zum [6.6.4]-bicyclischen Dientetraen **87a**



**Schema 42:** Synthese von Verbindung **87a**

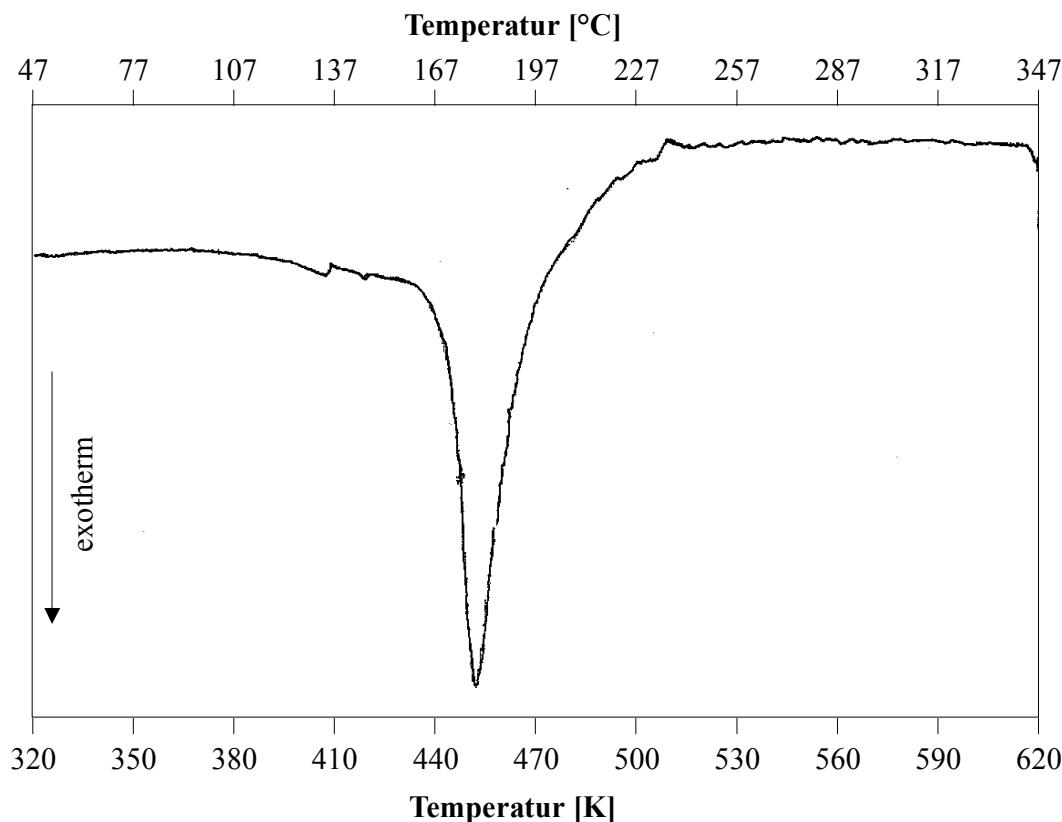
Ausgehend vom Propargylbromid **86a** konnte das [6.6.4]-bicyclische Dientetrain **87a** nach Reaktion mit LiHMDS in Gegenwart von HMAP in 14 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden (**Schema 42**).

Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten durch Umkristallisation aus DCM/PE gezogen werden. Wie in **Abbildung 15** zu sehen ist, wird die erwartete Konformation des Moleküls bestätigt.



**Abbildung 15:** Röntgenstruktur des [6.6.4]-bicyclischen, doppelten Endiins **87a**

Obwohl sich in den  $^1\text{H}$  NMR- und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren die Symmetrie des Moleküls anhand der reduzierten Anzahl an Signalen widerspiegelt, zeigt sich, daß die beiden Endiineinheiten im Kristall nicht identisch sind. Die Abstände der beiden äußeren acetylenischen C-Atome (C2-C7; C9-C14) betragen 389.2 pm bzw. 387.1 pm. Dabei stehen die Endiineinheiten mit einem interplanaren Winkel von  $61.7^\circ$  zueinander (C2, C3, C4, C5, C6, C7 und C9, C10, C11, C12, C13, C14).

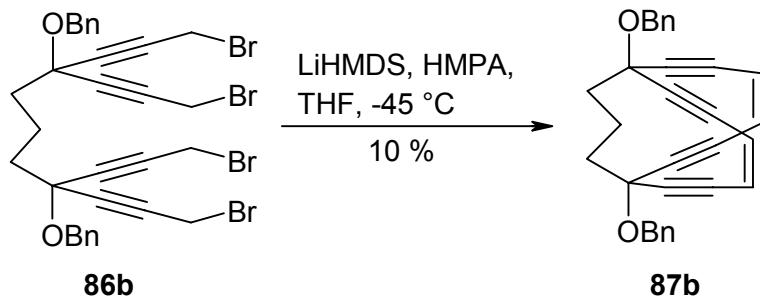


**Abbildung 16:** Differential-Thermo-Analyse (DSC) von **87a**

Mittels Differential-Thermo-Analyse<sup>[95]</sup> konnte gezeigt werden, daß die Verbindung **87a** bis zu 190 °C stabil ist, was auf eine geringe Ringspannung in den Endiineinheiten schließen läßt (**Abbildung 16**).

#### 2.2.3.2 Synthese zum [6.6.3]-bicyclischen Dientetraen **87b**

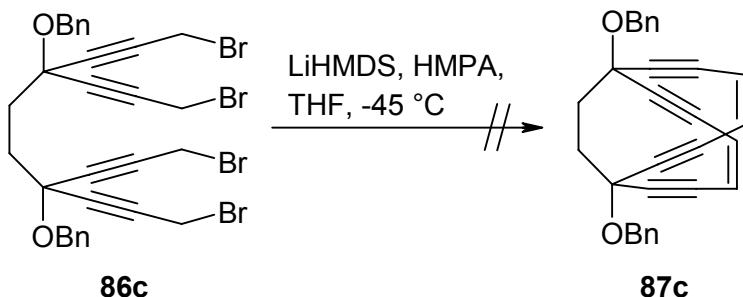
Bei der Anwendung derselben Bedingungen auf das vierfache Propargylbromid **86b** wie unter 2.2.3.1, wird das erwartete [6.6.3]-bicyclische doppelte Endiin **87b** erhalten (**Schema 43**). Die etwas geringere Ausbeute von 10 % ist in diesem Fall auf die erheblich reduzierte Stabilität der Verbindung **87b** zurückzuführen.



**Schema 43:** Synthese der Verbindung **87b**

#### 2.2.3.3 Syntheseweg zum [6.6.2]-bicyclischen Dienterain **87c**

Das kleinere [6.6.2]-bicyclische Homologe **87c**, welches zu zwei zehngliedrigen Endiineinheiten wie unter 2.2.2 geführt hätte, konnte aus dem vierfachen Propargylbromid **86c** mit der beschriebenen Carbenoid-Methode nicht erhalten werden, obwohl im Verlauf der Reaktion die Abnahme des Eduktes mittels DC beobachtet wurde (**Schema 44**).



**Schema 44:** Versuch zur Synthese der Verbindung **87c**

#### 2.2.3.4 Theoretische Untersuchungen zu den Verbindungen **87a-c**

Die Methode von *Nicolaou* (vgl. Abschnitt 1.3) zur Abschätzung der Reaktivität von cyclischen Endiinen ist auf monocyclische Systeme beschränkt.<sup>[43]</sup> *Snyder* konnte zeigen, daß die Reaktivität von gespannten Systemen gut mit der Differenz der Spannungsenergien zwischen Grund- und Übergangszustand der Cyclisierung korreliert.<sup>[96]</sup> Allerdings ist diese Methode mit sehr hohem Rechenaufwand verbunden. Mit der Annahme, daß der Übergangszustand produktähnlich ist,<sup>[97]</sup> führte *Magnus* eine einfache Methode zur Abschätzung der Reaktivität gespannter Endiine ein.<sup>[98]</sup> Um die

Reaktivität der bicyclischen, doppelten Endiinsysteme abschätzen zu können, wurde im Folgenden auf eine Methode von *Maier* zurückgegriffen.<sup>[11c]</sup> Er schlägt vor, daß die Differenz der Spannungsenergien ( $\Delta SE$ ) aus Kraftfeldrechnungen zwischen dem Wasserstoff-abgefangenen Cyclisierungsprodukt, als Synonym für den Übergangszustand ( $SE(TS)$ ), und dem Grundzustand ( $SE(GS)$ ) eine Skala zur Abschätzung der relativen Reaktivitäten der berechneten Endiine bietet (**Gleichung 1**).

$$\Delta SE = SE(TS) - SE(GS)$$

**Gleichung 1:** Berechnung der Differenz der Spannungsenergien nach *Maier*

Hierbei ist zu beachten, daß zwar die absoluten Werte ohne Bedeutung sind, jedoch die relativen Werte der einzelnen Endiine zueinander eine gute Einordnung der Reaktivitäten ermöglicht. In **Tabelle 4** sind die berechneten Spannungsenergien der oben ange strebten, bicyclischen Endiine zusammengefaßt. Die berechneten  $\Delta SE$ -Werte zeigen einen bemerkenswerten Anstieg bei gleichzeitiger Abnahme der Ringgröße.

Dabei wird eine besonders hohe Reaktivität für die Verbindung **87c** vorhergesagt, was hauptsächlich auf die hohe Spannungsenergie des Grundzustands zurückzuführen ist. Die Vorhersage liefert eine mögliche Erklärung, warum es nicht gelang, **87c** in der analogen Reaktion wie **87a** und **87b** zu erhalten.

**Tabelle 4:** Berechnete  $\Delta SE$ -Werte für die  
bicyclischen doppelten Endiine **87a-c**

Endiin	SE (GS) <sup>[a]</sup>	SE (TS) <sup>[b]</sup>	SE (TS) <sup>[b]</sup>	$\Delta SE^{[c]}$	$\Delta SE^{[c]}$
<b>87a</b>	33.0	114.6 <sup>[c]</sup>	29.0 <sup>[d]</sup>	81.6 <sup>[c]</sup>	-4.0 <sup>[d]</sup>
<b>87b</b>	77.9	74.0 <sup>[c]</sup>	28.7 <sup>[d]</sup>	-3.9 <sup>[c]</sup>	-49.2 <sup>[d]</sup>
<b>87c</b>	122.2	88.1 <sup>[c]</sup>	46.3 <sup>[d]</sup>	-34.1 <sup>[c]</sup>	-75.9 <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup> Alle Werte (in kJ/mol) wurden mit dem SYBIL Kraftfeld unter Spartan 4.0 auf einer SGI Indy Workstation berechnet. SE ≡ Spannungsenergie, GS ≡ Grundzustand, TS ≡ Übergangszustand.

<sup>[b]</sup> Die mit Wasserstoff abgefangenen Produkte **84a-c** wurden als Synonym für die entsprechenden Übergangszustände angenommen.

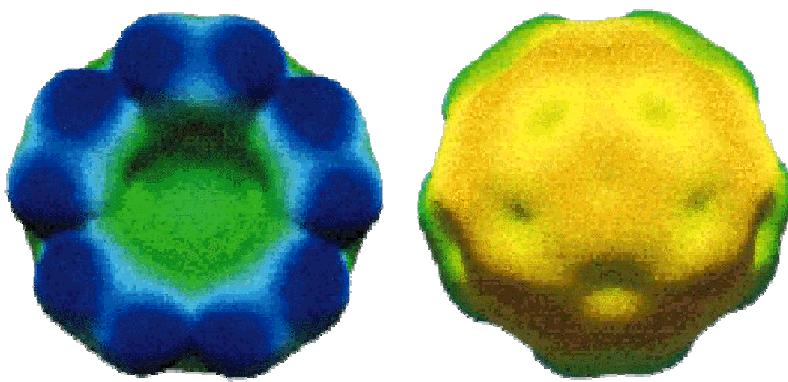
<sup>[c]</sup> Dieser Wert gilt, wenn eine der Endiineinheiten cyclisiert hat.

<sup>[d]</sup> Dieser Wert gilt, wenn beide Endiineinheiten cyclisiert haben.

## 2.3 Synthesen von Bicyclen mit drei Endiinbrücken

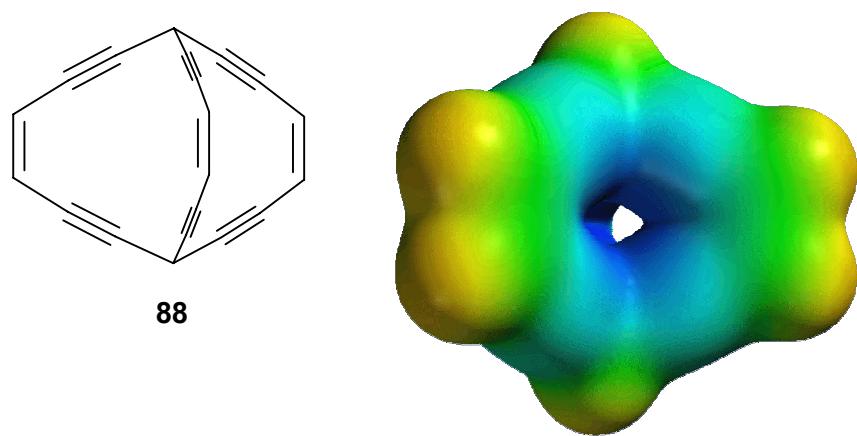
### 2.3.1 Vorüberlegungen

Angeregt durch die Struktur der im vorigen Abschnitt synthetisierten, bicyclischen, doppelten Endiine, stellte sich die Frage, ob es nicht auch möglich wäre, bicyclische Endiine zu synthetisieren, die drei Endiineinheiten tragen. Diese hätten neben der interessanten gleichmäßigen Struktur auch noch ungewöhnliche elektronische Eigenschaften. Untersuchungen zu schalenförmigen Molekülen wurden in einer theoretischen Arbeit von Klärner 1998 veröffentlicht.<sup>[99]</sup> Bei der Berechnung der elektrostatischen Potentiale der Molekülorbitaloberflächen stellte sich heraus, daß die Außenseite ein geringeres Potential aufweist, als dies auf der Innenseite des Moleküls der Fall ist (**Abbildung 17**).



**Abbildung 17:** Fullerenhalbschale mit Potentialoberflächen

Mit der gleichen Methode wurde das dreifachüberbrückte Tris-Endiin **88** gerechnet.<sup>[100]</sup> Die Ergebnisse in Klärner's Arbeit beziehen sich auf annelierte Aromaten. Ähnliche Eigenschaften werden mit dieser Methode aber auch für Käfigsysteme mit Acetylenbindungen vorhergesagt.



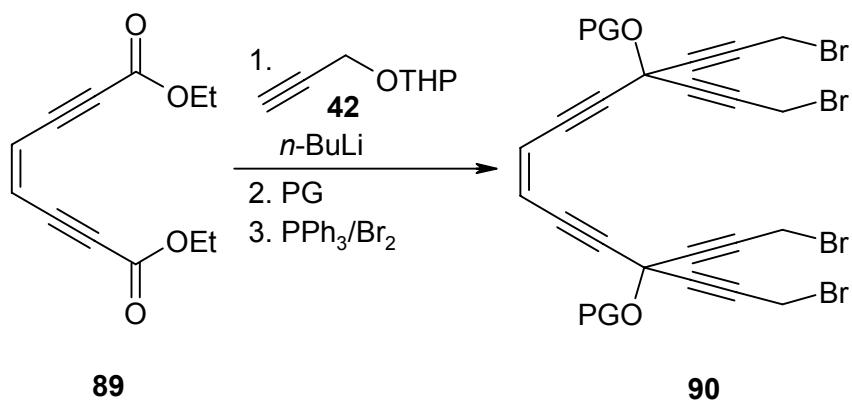
**Abbildung 18:** Dreifach überbrücktes Endiin mit Potentialoberflächen

Im Innern des Käfigs wird ein deutlich höheres elektrostatisches Potential vorhergesagt, als auf der Außenseite des Moleküls (**Abbildung 18**).

### 2.3.2 Synthese des tricyclischen Endiinsystems **88** analog zu 2.2.3

#### 2.3.2.1 Synthese des Endiindiesters **89**

##### 2.3.2.1.1 Palladium-Kupplung von Propiolsäureester mit cis-Dichlorethen

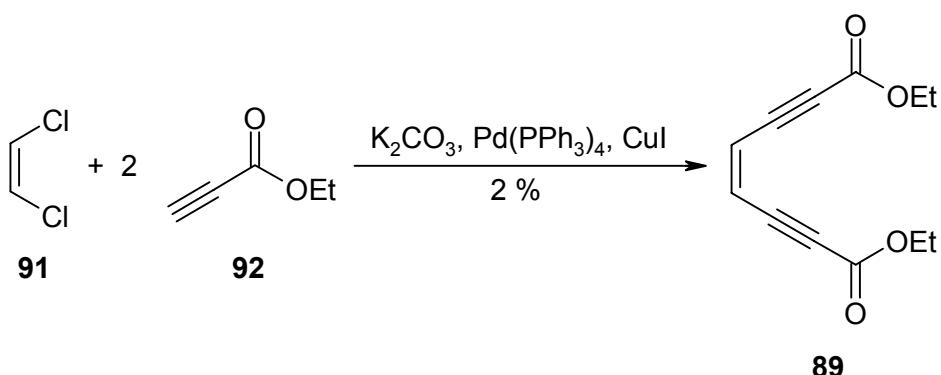


**Schema 45:** Geplante Route zum vierfachen Propargylbromid **90**

Da die Synthese der doppelt Endiin-überbrückten Bicyclen bereits für wenig gespannte Systeme zum Erfolg geführt hatte,<sup>[89]</sup> wurde hier ein ähnlicher Ansatz gewählt. Die

Synthese sollte von einem Endiindicarbonsäureester ausgehen, worauf sich dann die unter 2.2.3 erwähnte Route zum vierfachen Propargylbromid, der Vorstufe der Cyclisierungsreaktion, anschließt (**Schema 45**).

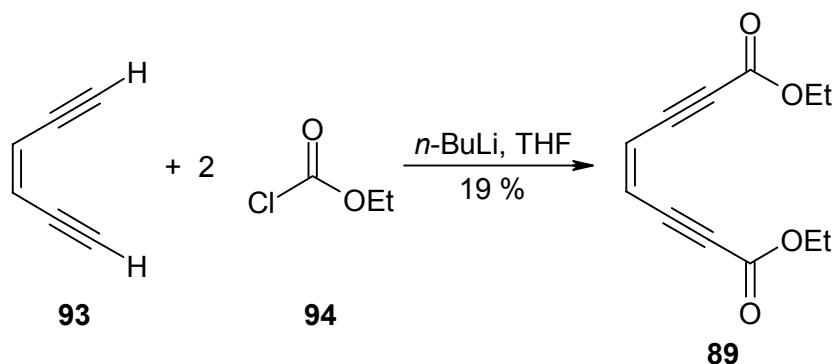
Zur Herstellung des gewünschten Endiindiesters **91** lag eine *Heck*-artige Kupplung von Propiolsäureethylester **92** mit *cis*-Dichlorethen **93** auf der Hand. Es war allerdings bereits bekannt, daß sich akzeptorsubstituierte Acetylene nicht mit Aminen als Base kuppeln lassen, da diese nucleophil an die Dreifachbindung im Sinne einer *Michael*-Reaktion addieren.<sup>[101]</sup>



**Schema 46:** *Heck*-Kupplung von Propiolsäureethylester **92**  
und *cis*-Dichlorethen **91**

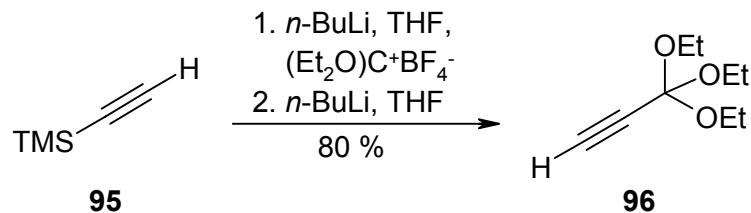
Für Arylhalogenide konnte die Reaktion mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base erfolgreich durchgeführt werden.<sup>[102]</sup> Die entsprechende Reaktion von **92** mit *cis*-Dichlorethen führte in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und  $\text{CuI}$  in nur 2 % Ausbeute zum gewünschten Endiindiester **89** (**Schema 46**).

Als Nächstes wurde versucht, *cis*-Hex-3-en-1,5-diin **93** mit *n*-BuLi doppelt zu deprotonieren und mit zwei Äquivalenten Chlorameisensäureethylester (**90**) zur Reaktion zu bringen (**Schema 47**). Auch hier konnte das Produkt **89** in nur 19 % Ausbeute isoliert werden. Zudem ist die Herstellung und Handhabung von **93** recht aufwendig.



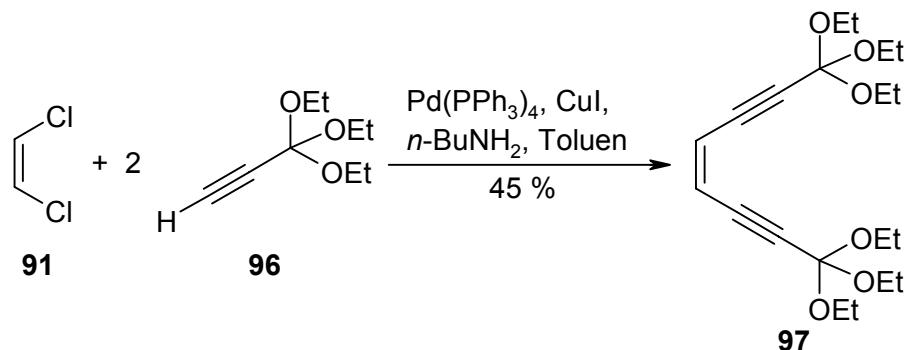
**Schema 47:** Reaktion von *cis*-Hex-3-en-1,5-dien **93**  
mit Chlorameisensäureethylester **94**

Da offensichtlich die Estergruppe störend für die Kupplung war, sollte diese durch eine Orthoesterfunktion maskiert werden, wie dies *Boche* gezeigt hatte.<sup>[103]</sup> *Sakamoto* verwandte 1992 erfolgreich das 3,3,3-Triethoxypropin **96** zur Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden.<sup>[104]</sup>



**Schema 48:** Synthese des Orthoester-Acetylens **96**

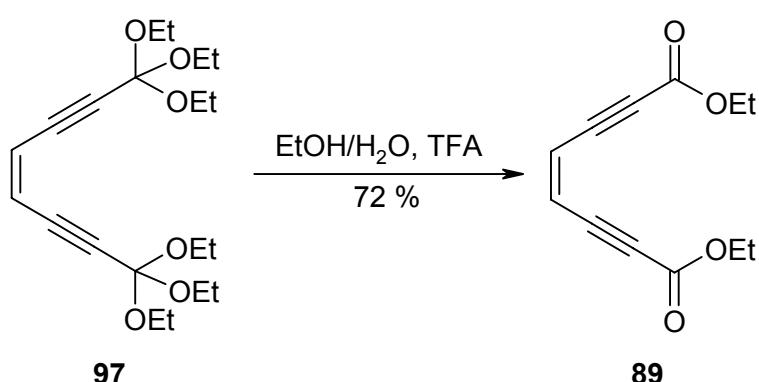
Dazu wurde von TMS-Acetylen (**95**) ausgegangen, das in THF in Gegenwart von *n*-BuLi mit dem *Meerwein-Salz*<sup>[105]</sup> aus  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  und Orthokohlensäuretetraethylester umgesetzt wurde (**Schema 48**).



**Schema 49:** Palladium-Kupplung von **96** an *cis*-Dichlorethen (**91**)

Das entstandene Produkt wurde mit *n*-BuLi fast quantitativ von der TMS-Gruppe befreit, was mit 80 % Ausbeute über die zwei Stufen zum entsprechenden acetylenischen Orthoester **96** führte. Dieser konnte anschließend in einer Palladium-Kupplung mit **91** in 45 % Ausbeute zum Endiinorthodiester **97** umgesetzt werden (**Schema 49**).

In einer weiteren Reaktion in EtOH/H<sub>2</sub>O konnte in Gegenwart von TFA der gewünschte Endiindicarbonsäureethylester **89** erhalten werden (**Schema 50**). Die Ausbeute von nur 72 % ist hierbei auf die geringe Stabilität der Substanz in reiner Form zurückzuführen. Die Verbindung polymerisiert leicht, ist aber in Lösung stabil.



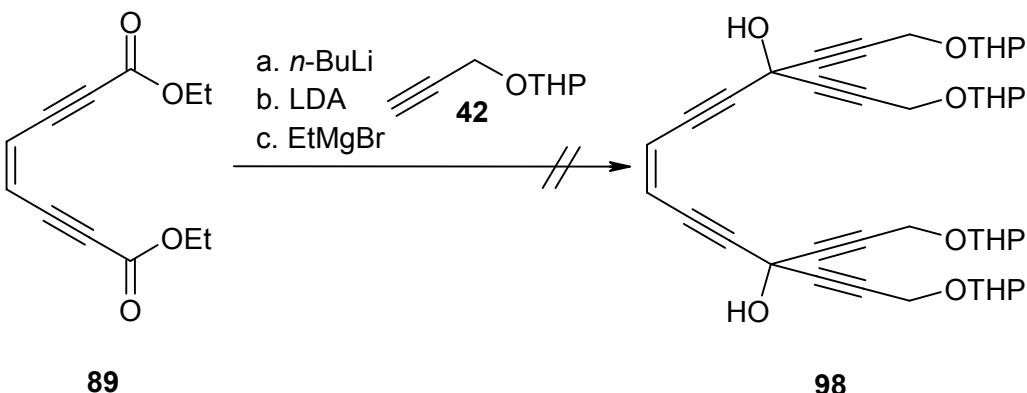
**Schema 50:** Entschützen des Orthoesters **97** mit TFA zum Endiindiester **89**

Der Endiindiester **89** wurde neben anderen  $\pi$ -Akzeptor-substituierten Endiinen in weiteren Experimenten hinsichtlich des Einflusses des Elektronenzugs der Estergruppen auf die *Bergman*-Cyclisierung untersucht. Wie sich herausstellte, konnte keine Aktivierung der Cycloaromatisierungsreaktion durch  $\pi$ -Akzeptoren am Endiinsystem beobachtet werden.<sup>[106]</sup>

### 2.3.2.2 Reaktion des Endiindiesters **89** mit verschiedenen Acetylenderivaten

#### 2.3.2.2.1 Reaktion von **89** mit **42**

Im Folgenden sollte der erhaltene Endiindiester analog zur angestrebten Syntheseroute (**Schema 45**) mit dem THP-geschützten Propargylalkohol **42** umgesetzt werden. Dazu wurde das Alkin bei tiefer Temperatur mit *n*-BuLi deprotoniert und dann der Diester (**89**) zugegeben.

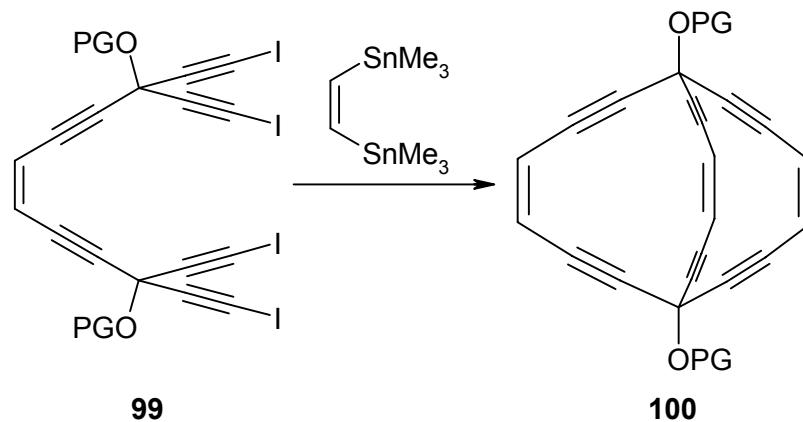


**Schema 51:** Weder die Reaktion mit  $n\text{-BuLi}$ , LDA noch mit  $\text{EtMgBr}$  führten zum gewünschten Hexainsystem

Obwohl bereits nach kurzer Zeit kein Diester mehr detektiert werden konnte, war es nicht möglich, ein definiertes Produkt zu isolieren (**Schema 51**). Als ebenso erfolglos erwies sich der Versuch, statt der Acetylid-Verbindung die entsprechende *Grignard*-Verbindung oder LDA als Base zu verwenden.

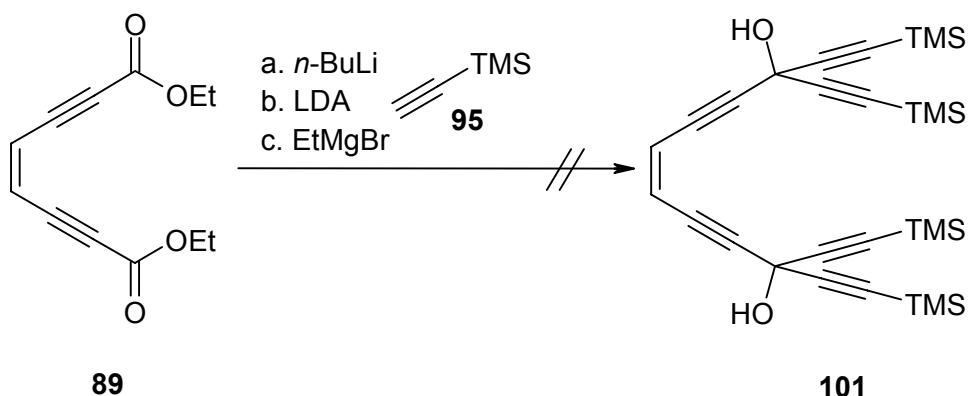
#### 2.3.2.2.2 Reaktion von 89 mit TMS-Acetylen 95

Abweichend von der geplanten Route sollte nun versucht werden, den Ringschluß nicht über die Carbenoidreaktion zu erreichen, sondern durch eine vierfache *Stille*-Kupplung an zwei Äquivalente *cis*-Dichlorethen (**Schema 52**).<sup>[81]</sup>



**Schema 52:** Geplanter Ringschluß über *Stille*-Reaktion

Dazu wurde TMS-Acetylen mittels *n*-BuLi deprotoniert und mit dem Endiindiester zur Reaktion gebracht. Auch hier konnte weder verbleibendes Edukt noch ein Produkt isoliert werden (**Schema 53**). Der Versuch über die entsprechende *Grignard*-Verbindung oder LDA als Base schlug ebenfalls fehl. Eine Erklärung dafür könnte die leichte Zersetzung unter den Reaktionsbedingungen sein, wie dies bereits von *Danishefsky* bei ähnlichen Systemen beobachtet wurde.<sup>[107]</sup>



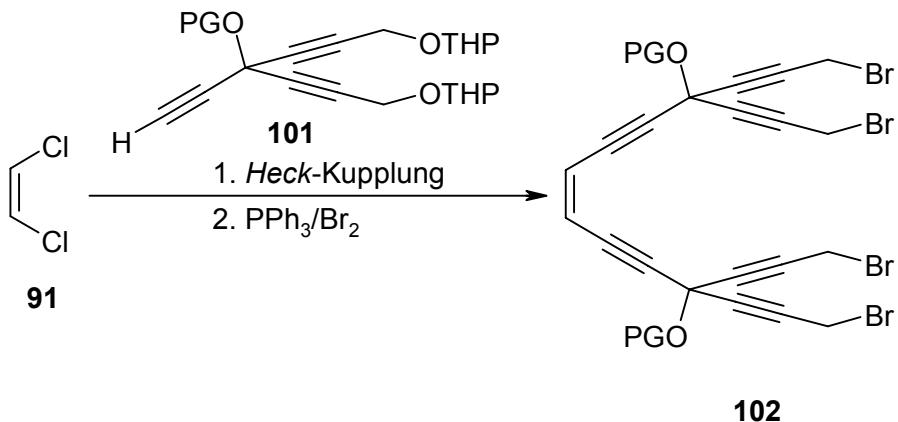
**Schema 53:** Die Reaktion von **89** mit TMS-Acetylen **95**

führte nicht zum erwarteten Produkt 101

### 2.3.3 Synthesewege mit Aufbau der Brückenköpfe

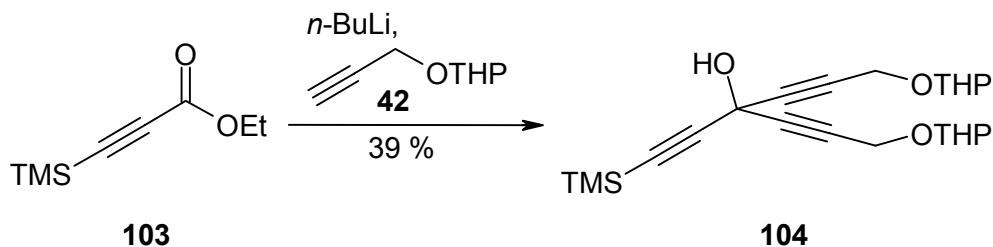
### 2.3.3.1 Reaktion von TMS-Propiolsäureethylester 103 mit 42

Da sich die direkte Reaktion des Endiindiesters mit den Acetylenlderivaten nicht durchführen ließ, sollten im Folgenden erst die Brückenköpfe aufgebaut und dann die triacetylenische Einheit an *cis*-Dichlorethen gekuppelt werden (**Schema 54**). Daran anschließen sollte sich dann die Umwandlung der THP-Gruppen in Bromide und der Ringschluß über die Carbenoid-Route.



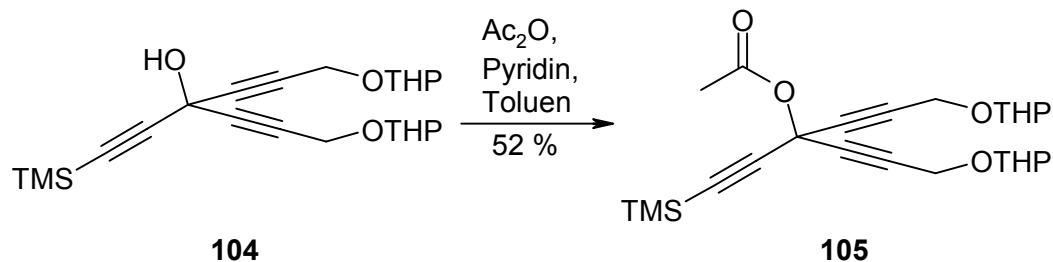
**Schema 54:** Geplante Synthese mit Aufbau der beiden Brückenköpfe

Dazu wurde vom TMS-geschützten Propiolsäureethylester **103** ausgegangen (**Schema 55**). Dieser wurde mit zwei Äquivalenten des deprotonierten Acetylene **42** in THF umgesetzt und ergab in 39 % Ausbeute das Triin **104**.

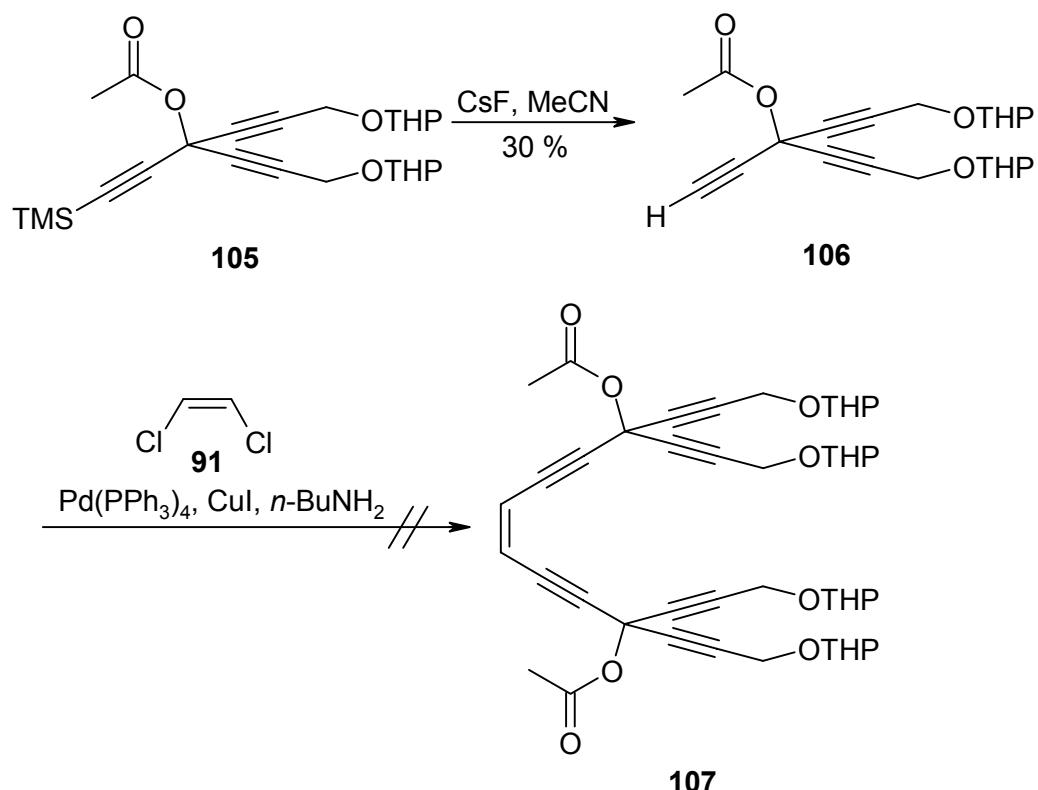


**Schema 55:** Synthese des TMS- und THP-geschützten Triins **104**

Bei der folgenden Reaktion mit NaH und Benzylbromid, bei der der entstandene tertiäre Alkohol geschützt werden sollte, konnte lediglich die TMS-Gruppe abgespalten werden. Daher wurde der tertiäre Alkohol mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin geschützt.



**Schema 56:** Schützen des tertiären Alkohols mit Acetanhydrid



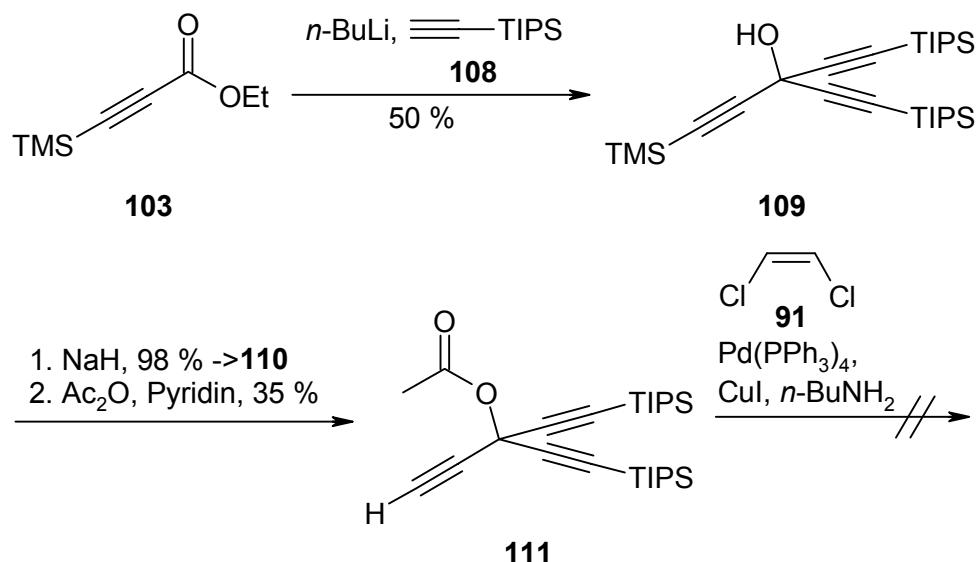
**Schema 57:** Die Palladium-Kupplung von **106** mit **91** führte nicht zum gewünschten Hexain **107**

Die TMS-Gruppe konnte daraufhin mit  $\text{CsF}$  in Acetonitril abgespalten werden und lieferte das gewünschte Triin **106**. Bei der anschließenden Palladium-Kupplung mit *cis*-Dichlorethen konnte kein definiertes Produkt beobachtet und isoliert werden, obwohl die Abnahme des Eduktes gut während des Reaktionsverlaufs mittels DC beobachtet werden konnte (**Schema 57**).

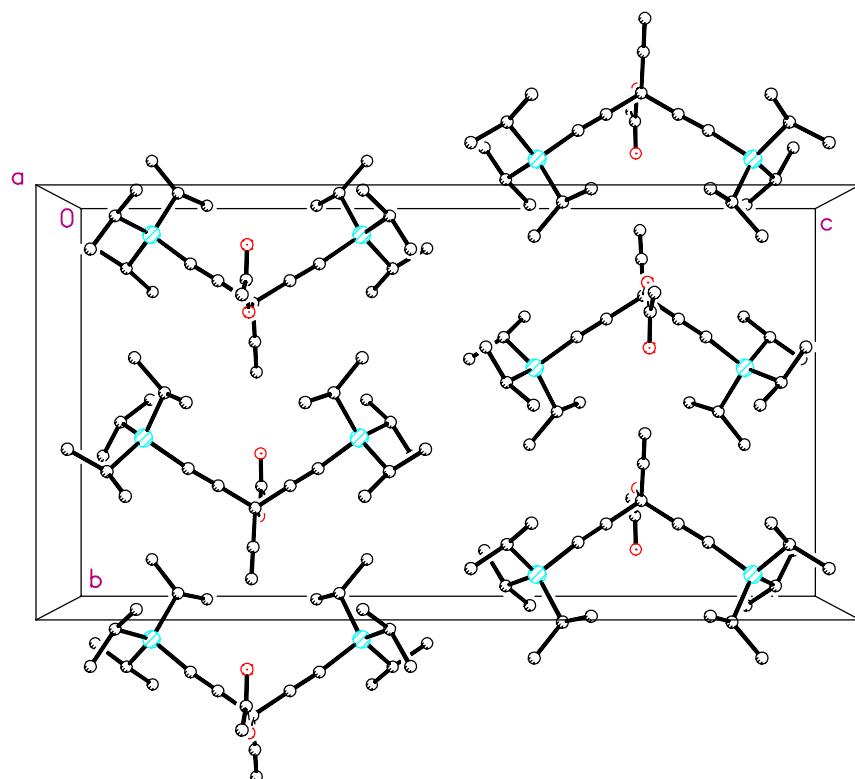
### 2.3.3.2 Reaktion von TMS-Propiolsäureethylester **103** mit TIPS-Acetylen **108**

Angelehnt an die Syntheseroute unter 2.3.2.2 sollte versucht werden, erst die Brückenköpfe aufzubauen, dann an *cis*-Dichlorethen zu kuppeln und den Ringschluß mittels einer vierfachen *Stille*-Reaktion zu vollziehen. Statt mit **42** wurde der TMS-Propiolsäureethylester **103** mit TIPS-Acetylen **108** umgesetzt, um eine Orthogonalität der Acetylenenschutzgruppen zu erreichen. Man erhielt das Triin **109** in 50 % Ausbeute. Die TMS-Gruppe konnte in Gegenwart der TIPS-Gruppen glatt mit  $\text{NaH}$  in 98 % Ausbeute abgespalten und der tertiäre Alkohol mit Acetanhydrid und Pyridin geschützt

werden (**Schema 58**). Auch hier konnte das gewünschte Hexainsystem nicht erhalten werden.



**Schema 58:** Der Versuch, **103** mit **108** reagieren zu lassen, führte nicht zum gewünschten Hexainsystem



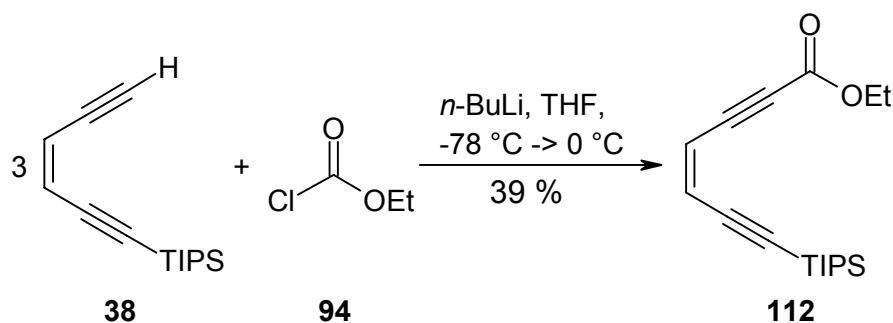
**Abbildung 19:** Packungsbild der Verbindung **111**

Vom entstandenen Triin **111** konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden, deren Ergebnis die Struktur bestätigt. Auffallend bei der Substanz im Kristall ist, daß sich die Acetat-Gruppe in der gleichen Ebene wie die freie Acetyleneinheit der Verbindung befindet.

Im Packungsbild ist deutlich zu erkennen, daß bei den einzelnen Molekülen die freien Acetyleneinheiten alternierend auf- und abwärts zeigen. Die Einzelmoleküle liegen im Kristall direkt übereinander und bilden Reihen mit jeweils entgegengesetzter Laufrichtung (**Abbildung 19**).

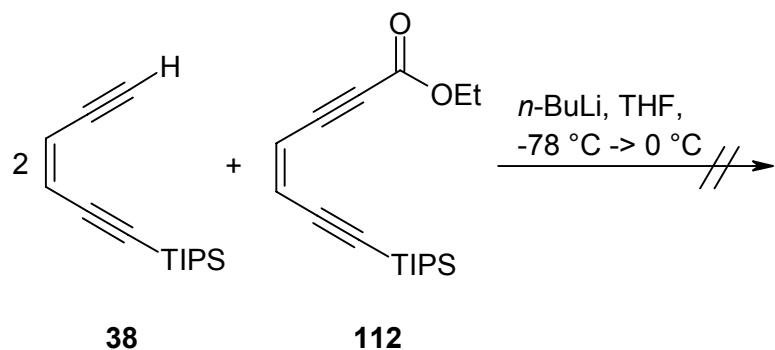
### 2.3.3.3 Syntheseweg zum dreifach Endiin-überbrückten Bicyclus durch sukzessiven Aufbau der Brückenköpfe

Nun sollte versucht werden, die Brückenköpfe der Zielverbindung sukzessiv aufzubauen. Es wurde von drei Äquivalenten des einfach TIPS-geschützten Hex-3-en-1,5-diins **38** ausgegangen, welche mit *n*-BuLi deprotoniert und mit einem Äquivalent Chlorameisensäureethylester **94** umgesetzt wurden.



**Schema 59:** Die Reaktion von **38** mit **94** lieferte nur das einfach addierte Produkt **112**

Trotz eines großen Überschusses an **38** konnte lediglich das einfach addierte Produkt **111** isoliert werden (**Schema 59**). Eine Umsetzung mit weiterem **38** führte nicht zum gewünschten dreifach addierten Produkt (**Schema 60**).



**Schema 60:** Die weitere Reaktion von **112** mit zusätzlichem **38**  
erbrachte nicht das dreifach addierte Produkt

Viele weitere Synthesewege zu dem dreifach überbrückten Endiinsystem **88** sind noch denkbar. Um die Reaktivität und Anfälligkeit auf Polymerisationsreaktionen zu senken, könnte die Doppelbindung z.B. durch einen Phenylring ersetzt werden. Weiterhin wäre es möglich, die Brückenkopfatome des Systems durch Heteroatome, wie z.B. Silizium oder Stickstoff zu ersetzen. Ähnliche, *N*-überbrückte Systeme wurden bereits von *Gleiter* vorgestellt.<sup>[108]</sup> Diese Synthesen sollen aber nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit untersucht und diskutiert werden.



### 3 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten neue Synthesen zu cyclischen, funktionalisierten und hoch gespannten Endiinsystemen entwickelt werden. Im ersten Teil werden Synthesen zu zehngliedrigen, monocyclischen Endiinen entwickelt. Das Ringsystem sollte dabei anfangs durch asymmetrische Methoden aufgebaut werden. Diese führen nicht zum cyclischen Endiin, es kann aber ein neuartiger, siebengliedriger Vinylether in guten Ausbeuten isoliert werden, der als Ausgangstoff für einige Naturstoffsynthesen dienen könnte. Im Weiteren werden symmetrische Synthesewege zum Aufbau der cyclischen Verbindungen herangezogen. Die Anzahl der nötigen Syntheseschritte kann dadurch erfolgreich minimiert werden. Bei dem Versuch, den Ring über die Carbenoid-Route zu schließen, bildet sich nicht das cyclische Endiin, sondern eine acyclische Verbindung mit zwei terminalen Acetyleneinheiten. Eine theoretische Untersuchung macht diese Umlagerung der Propargyleinheiten zu dem beobachteten Produkt plausibel. Unter Abschnitt 2.1.2.6 ist mit der sechsstufigen Synthese von Verbindung **60** das Ziel eines hochgespannten, funktionalisierten Endiins mittels einer *Pinakol*-Kupplung erreicht. Die Verbindung kann durch Röntgenstrukturanalyse verifiziert werden. Das Molekül besitzt ein hohes Reaktivitäts-Potential, welches durch die Isopropyliden-Gruppe gehemmt wird. Der einfache Zugang zu dieser Substanz (**60**) ermöglicht weiterführende Arbeiten auf diesem, sowie verwandten Systemen. Detaillierte Untersuchungen zu Reaktivität und Triggerung der Verbindung stehen noch aus.

Mit Hilfe der intramolekularen *Pinakol*-Kupplung ist eine effiziente Synthese zu hoch gespannten, zehngliedrigen Endiinsystemen gut möglich. Dagegen stellt sich die von *Jones* eingeführte Carbenoid-Route für diese Systeme als ungeeignet heraus. Allerdings können im zweiten Teil der Arbeit, aufbauend auf diese Route, interessante bicyclische Systeme mit zwei Endiineinheiten aufgebaut werden (vgl. 2.2). In diesem Zusammenhang könnten aktuelle Untersuchungen zu cyclischen Endiinsystemen von *Janda* neue Aktivierungsmechanismen zur Cycloaromatisierungsreaktion eröffnen.<sup>[109]</sup> Es wird gezeigt, daß die Carbenoid-Route auch für die Cyclisierung von weniger gespannten Systemen mit zwei Endiinbrücken angewandt werden kann. Mit Hilfe von Berechnungen zu diesen bicyclischen, doppelt Endiin-überbrückten Verbindungen wird der

Einfluß der Ringgröße auf die Reaktivität diskutiert. Die theoretischen Vorhersagen werden durch die Experimente bestätigt. Bei einem Teil dieser Verbindungen kann die Konstitution durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert werden.

Der abschließende Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem Aufbau von bicyclischen, dreifach überbrückten Endiinen. Hier wird zum einen der oben beschriebene Weg zur Synthese der doppelt überbrückten Endiine verwandt. In diesem Fall geht man von einem Endiindicarbonsäurediester aus, der nach Reaktion mit THP-geschütztem Propargylalkohol, Einführen einer Hydroxy-Schutzgruppe und Substituieren der THP-Gruppen durch Bromid über die Carbenoid-Route cyclisiert werden soll. Das dreifach überbrückte, bicyclische Endiin kann auf diese Weise nicht erhalten werden. Daher wird zum anderen auf alternative Wege zurückgegriffen. Dabei sollen erst die Brückenköpfe aufgebaut werden, bevor mit einer Palladium-Kupplung die Vorstufe für die Cyclisierung aufgebaut wird. Das Zielmolekül **100** ist auf diese Art nicht zugänglich. Auch hier sind noch weitere Untersuchungen und Experimente nötig, um zum Ziel zu gelangen. Dabei wäre z.B. ein Einsatz der im ersten Teil der Arbeit erfolgreich verwandten *Pinakol*-Kupplung als Ringschluß-Reaktion lohnenswert. Ebenso wäre es möglich, die Macrocylen mit Heteroatomen in den Brückenköpfen zu versehen, um so einen leichteren Zugang zum Zielmolekül zu ermöglichen.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeines

<sup>1</sup>H NMR: Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>[110]</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett. – <sup>13</sup>C NMR: Bruker AM 400 (100 MHz), AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden auf die C-D-Kopplung der jeweiligen Lösungsmittel referenziert.<sup>[110]</sup> Die Multiplizität der <sup>13</sup>C-Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von 135° bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für CH<sub>3</sub> oder CH, (-) für CH<sub>2</sub> und (C<sub>quart</sub>) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoßionisation (EI, 70 eV), Elektronenspray-ionisation (ESI) oder Chemischer Ionisation (CI). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig), Institut für Anorganische und Analytische Chemie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatzz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit Mo-K<sub>α</sub>-Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>[111]</sup> SIR97<sup>[112]</sup> und SHELXL-97.<sup>[113]</sup> – Die verwandten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>[114]</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststofffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iodkammer sowie durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>[115]</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

- a) Lösung von 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 200 ml EtOH.
- b) Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

## 4.2 Röntgenstrukturanalysen

*2,2-Dimethyl-4-trimethylsilanylethinyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (32)*:<sup>[56]</sup>  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ , M = 256.37, orthorhombisch, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, a = 597.35(4), b = 1038.36(8), c = 2390.29(18) pm,  $\beta = 90^\circ$ , V = 1.4826 nm<sup>3</sup>, Z = 4,  $D_x = 1.149 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073 \text{ pm}$ ,  $\mu = 0.16 \text{ mm}^{-1}$ , F(000) = 552, T = 293(2) K. Ein farbloser, flacher Kristall mit den Maßen ca. 0.58 × 0.24 × 0.16 mm wurde verwandt, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 20957 Reflexen (2865 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0560$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 51.8^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)<sup>[112]</sup> und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert (Programm SHELXL-97).<sup>[113]</sup> Die Position der an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Das an O1 gebundene Wasserstoffatom wurde in der Differenz-Fourier-Synthese gefunden und isotrop verfeinert. Die korrekte, absolute Struktur wurde durch den Flack-Parameter<sup>[116]</sup> x = 0.0(2) festgelegt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1494 für 158 Parameter;  $R(F) = 0.060$ , S = 0.988, max.  $\Delta\rho = 395 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

*8,8-Dimethyl-3,7-diin-1,3-7,9-dicyclopenta[a,f]cyclocdecen-2-thion (77)*:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ , M = 278.32, orthorhombisch, Raumgruppe Pna2<sub>1</sub>, a = 854.77(5), b = 1120.39(8), c = 1377.20(12) pm,  $\beta = 90^\circ$ , V = 1.3189 nm<sup>3</sup>, Z = 4,  $D_x = 1.402 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073 \text{ pm}$ ,  $\mu = 0.252 \text{ mm}^{-1}$ , F(000) = 584, T = 173(1) K. Ein farbloser, prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. 0.50 × 0.24 × 0.20 mm wurde verwandt, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 17350 Reflexen (2531 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0567$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 51.6^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)<sup>[112]</sup> und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert (Programm SHELXL-97).<sup>[113]</sup> Die Position der an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Die korrekte, absolute Struktur wurde durch den Flack Parameter<sup>[116]</sup>  $x = 0.01(7)$  festgelegt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0789 für 172 Parameter;  $R(F) = 0.034$ ,  $S = 1.052$ , max.  $\Delta\rho = 297 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

*2,2-Dimethyl-3,7-diin-5-en-cyclodeca[1,3]dioxol (60):*  $C_{13}H_{14}O_2$ ,  $M = 202.24$ , orthorhombisch, Raumgruppe Pbca,  $a = 793.39(5)$ ,  $b = 1599.09(11)$ ,  $c = 1730.91(14)$  pm,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 2.1960(3) \text{ nm}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $D_x = 1.223 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073$  pm,  $\mu = 0.081 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 864$ ,  $T = 173(1)$  K. Ein farbloser, flacher Kristall mit den Maßen ca.  $0.60 \times 0.60 \times 0.12$  mm wurde verwandt, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 20069 Reflexen (2079 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0522$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 51.6^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)<sup>[112]</sup> und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert (Programm SHELXL-97).<sup>[113]</sup> Die Position der an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0989 für 136 Parameter;  $R(F) = 0.0465$ ,  $S = 1.036$ , max.  $\Delta\rho = 208 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

*1,8-Dibenzylxyloxy-bicyclo[6.6.4]octadeca-4,11-dien-2,6,9,13-tetra-in (87a):*<sup>[89]</sup>  $C_{32}H_{26}O_2$ ,  $M = 442.53$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 910.8(4)$ ,  $b = 1119.9(3)$ ,  $c = 2519.0(6)$  pm,  $\beta = 97.72(2)^\circ$ ,  $V = 2.368(9) \text{ nm}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.241 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073$  pm,  $\mu = 0.076 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 143$  K. Ein farbloser, prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca.  $0.68 \times 0.40 \times 0.19$  mm<sup>3</sup> wurde in inertem Öl auf der Spitze einer Glasnadel plaziert und in den Kaltgasstrom eines STOE STADI-4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturanlage gebracht. Es wurde eine Gesamtzahl von 15813 Reflexen (8350 unabhängige,  $R_{\text{int}} = 0.069$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$  gemessen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und der  $F^2$ -Wert anisotrop verfeinert (SHELXL-93).<sup>[111]</sup> Im Kristall befinden sich zwei unabhängige Moleküle. Bei beiden ist die C15-C18-Bindung über zwei Positionen ungeordnet. Die Positionen der Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.145 mit einem konventionellen  $R(F)$ -Wert von 0.061 für 651 Parameter;  $S = 1.020$ , max.  $\Delta\rho = 179 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

*1,10-Dibromo-4,7-bis-(3-bromo-prop-1-inyl)-4,7-bis-benzylxy-dodeca-2,8-diin (86c):*<sup>[89]</sup>  $C_{30}H_{26}Br_4O_2$ ,  $M = 738.15$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/n$ ,  $a = 953.2(2)$ ,  $b = 1585.0(2)$ ,  $c = 1035.73(11) \text{ pm}$ ,  $\beta = 110.16(1)^\circ$ ,  $V = 1.4689 \text{ nm}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.669 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073 \text{ pm}$ ,  $\mu = 5.504 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 173 \text{ K}$ . Ein farbloser, prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca.  $0.45 \times 0.30 \times 0.15 \text{ mm}^3$  wurde in inertem Öl auf der Spitze einer Glasnadel plaziert und in den Kaltgasstrom eines Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturanlage gebracht. Es wurde eine Gesamtzahl von 4556 Reflexen (2547 unabhängige,  $R_{\text{int}} = 0.042$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$  gemessen.

Lösung und Verfeinerung der Struktur wie bei **87a** beschrieben. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.106 mit einem konventionellen  $R(F)$ -Wert von 0.047 für 164 Parameter;  $S = 0.903$ , max.  $\Delta\rho = 974 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

*Essigsäure-1-ethinyl-3-triisopropylsilanyl-1-[(triisopropylsilanyl)-ethinyl]-prop-2-inyl-ester (110):*  $C_{27}H_{46}O_2Si_2$ ,  $M = 458.82$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $Pbcm$ ,  $a = 805.21(14)$ ,  $b = 1389.6(2)$ ,  $c = 2629.8(4) \text{ pm}$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 2.9424 (8) \text{ nm}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.036 \text{ Mg/m}^3$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 71.073 \text{ pm}$ ,  $\mu = 0.139 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 1008$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ . Ein farbloser, prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca.  $0.68 \times 0.52 \times 0.24 \text{ mm}^3$  wurde in inertem Öl auf der Spitze einer Glasnadel plaziert und in den Kaltgasstrom eines STOE STADI-4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturanlage gebracht. Es wurde eine Gesamtzahl von 6626 Reflexen (3389 unabhängige,  $R_{\text{int}} = 0.0494$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$  gemessen.

Lösung und Verfeinerung der Struktur wie bei **87a** beschrieben. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1308 mit einem konventionellen  $R(F)$ -Wert von 0.0902 für 160 Parameter;  $S = 0.866$ , max.  $\Delta\rho = 419 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$ .

### 4.3 Darstellung der Verbindungen

Die bereits veröffentlichten Verbindungen sind durch einen entsprechenden Literaturverweis hinter der Verbindungsnummer gekennzeichnet.

#### 4.3.1 Synthese der monocyclischen Endiinsysteme

*2,2-Dimethyl-4-trimethylsilylanelthinyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-ol (32):<sup>[56]</sup>*  
Zu TMS-Acetylen (1.12 ml, 7.9 mmol), gelöst in 30 ml THF, wird langsam bei  $-30^\circ\text{C}$  *n*-BuLi (6.4 ml, 9.5 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 min auf Raumtemperatur erwärmt, danach auf  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wird (-)2,3-O-isopropyliden-D-erythronolacton (1.51 g, 9.5 mmol) in 25 ml THF zu der Acetylid-Lösung getropft. Man lässt weitere 2 h röhren, während die Lösung langsam auf Raumtemperatur auftaut. Danach wird die Reaktionsmischung in 30 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert und die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 3:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 1.37 g (67 %) **32** ( $R_f = 0.7$ ) als farblosen Feststoff (FP = 93 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3352 \text{ cm}^{-1}$ , 2963, 2181, 1461, 1381, 1181, 1056. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.19$  (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (m, 1 H, CH), 4.70 (m, 1 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.28$  (+), 25.06 (+), 26.03 (+), 68.50 (-), 79.70 (+), 83.30 (+), 91.48 (C<sub>quart</sub>), 97.46 (C<sub>quart</sub>), 100.03 (C<sub>quart</sub>), 113.65 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), *m/z* (%): 256 (1.3) [M<sup>+</sup>], 241 (80) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 183 (21) [M<sup>+</sup>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 125 (94) [M<sup>+</sup>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>], 59 (100). (NMR-Spektren mit Lösung direkt nach Umkristallisation. Nach 2 h sind beide Anomere im Verhältnis 1:1 zu sehen).

*4-Ethynyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (33):*<sup>[56]</sup> Verbindung **32** (280 mg, 1.1 mmol) wird in 30 ml CH<sub>3</sub>CN gelöst. Es werden 1 ml H<sub>2</sub>O und CsF (200 mg, 1.3 mmol) zugegeben. Man lässt 4 h bei Raumtemperatur röhren und gibt dann 50 ml H<sub>2</sub>O und 200 ml Et<sub>2</sub>O zu. Die organische Phase wird noch dreimal mit je 50 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 200 mg (100 %) **33** als Rückstand eines leicht gelben Öls, welches ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Benzen-d<sub>6</sub>): δ = 0.79 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 13.70 (+), 61.99 (-), 80.81 (C<sub>quart</sub>), 89.46 (C<sub>quart</sub>), 121.38 (+), 153.12 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 183 (5) [M<sup>+</sup>-H], 169 (72) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 109 (30), 59 (100).

*(R,R)-2,2-Dimethyl-3a,8a-dihydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]oxepin-8-on (36):*<sup>[56]</sup> Das Alkin **33** (210 mg, 1.1 mmol) wird in 50 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 0.33 ml (2.3 mmol) Triethylamin tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel und das Amin im Vakuum. Säulenchromatographie über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) liefert 199 mg (95 %) **36** (*R<sub>f</sub>* = 0.22) als leicht gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2989, 1765, 1681, 1679, 1667. – UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 254 nm (3.643), 224 (3.198), 314 (1.942). – <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.62 (m, 2 H, CH), 5.13 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, CH), 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.52 (+), 26.46 (+), 73.03 (-), 75.49 (+), 83.83 (+), 105.40 (+), 110.19 (C<sub>quart</sub>), 158.93 (+), 194.74 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 185 (18) [M<sup>+</sup>+H], 170 (72) [M<sup>+</sup>+H-CH<sub>3</sub>]. – HRMS C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: ber. 184.0735; gef. 184.0735 ± 1.26 ppm.

*1-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-7-triisopropylsilanyl-hept-4-en-2,6-diin-1-on (Keto-Form) / 1-(6-Triisopropylsilanyl-hex-3-en-1,5-diinyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-ol (Lactol-Form) (39):* Das Endiin (**38**, 120 mg, 0.516 mmol) wird in 10 ml THF gelöst und bei -78 °C mit n-BuLi (0.52 ml, 1.5 mol/l, 0.572 mmol) deprotoniert. Die Reaktions-

mischung wird für 0.5 h auf –30 °C erwärmt, dann wieder auf –78 °C abgekühlt und das Phtalid (**37**, 89 mg, 0.66 mmol) wird in 10 ml THF gelöst tropfenweise zugegeben. Man lässt 1 h röhren und dann 2 h bei 0 °C. Die Mischung wird in 30 ml H<sub>2</sub>O gegossen, sechsmal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 2:1) über Kieselgel ergibt 75 mg (39 %) **39** ( $R_f = 0.3$ ) als leicht gelbes Öl. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.03 (m, 21 H), 3.72 (s, 1 H, OH), 4.75 (d, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.07 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1 H), 6.18 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1 H, CH), 7.48 (m, 1 H, CH), 7.58 (m, 1 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.13 (+), 18.53 (+), 64.67 (-), 90.31 (C<sub>quart</sub>), 93.62 (C<sub>quart</sub>), 102.88 (C<sub>quart</sub>), 104.16 (C<sub>quart</sub>), 117.09 (+), 125.21 (+), 127.93 (+), 130.46 (+), 134.13 (+), 134.45 (+), 135.42 (C<sub>quart</sub>), 142.77 (C<sub>quart</sub>), 180.38 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 367 (10) [M<sup>+</sup>+1], 323 (46) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 281 (54) [M<sup>+</sup>-(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>+H], 235 (100).

*1,10-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-deca-2,8-diin-5,6-diol (**53**):*<sup>[71]</sup> Bei –78 °C werden 14.7 g (105.0 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) in 50 ml THF mit 70.0 ml n-BuLi (105.0 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) deprotoniert und für 0.5 h gerührt. Man lässt auf 0 °C erwärmen, gibt 2.0 ml (26.3 mmol) 1,3-Butadiendiepoxid und DMSO (30 ml) zu und erwärmt für 1 h auf 45 °C. Die Reaktionsmischung gießt man in NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 g in 140 ml H<sub>2</sub>O), extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht die organische Phase dreimal mit je 40 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 2:3) über Kieselgel gereinigt. Es werden 7.95 g (82 %) **53** ( $R_f = 0.23$ ) als farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3423$  (OH) cm<sup>–1</sup>, 2942 (CH<sub>2</sub>), 2237 (C≡C). – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (3.321), 224 (2.510, sh), 246 (2.080, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59 (m, 12 H), 2.46 (m, 4 H), 3.26 (s, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 4.18 (m, 4 H), 4.72 (m, 2 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.82 (-), 24.15 (-), 25.10 (-), 30.02 (-), 54.42 (-), 61.77 (-), 70.83 (+), 78.00 (C<sub>quart</sub>), 82.46 (C<sub>quart</sub>), 96.65 (+). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>), m/z (%): 384 (4) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 102 (100) [OTHP+1]. – C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (366.45): ber. C 65.55, H 8.25; gef. C 65.17, H 8.68.

*5,6-Bis-benzyloxy-1,10-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-deca-2,8-diin (54):* In 50 ml THF wird NaH (216 mg, 9.0 mmol) suspendiert. Man läßt 10 min bei Raumtemperatur rühren, gibt den Bisalkohol (53) (1.5 g, 4.1 mmol) in 10 ml THF zu und tropft dann 1.1 ml (9.0 mmol) Benzylbromid langsam zu. Anschließend versetzt man die Reaktionsmischung mit 738 mg (2.0 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NI, röhrt für 3 h bei Raumtemperatur, versetzt mit 80 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase viermal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O) über Kieselgel gereinigt. Es werden 2.01 g (92 %) **54** (*R*<sub>f</sub> = 0.34) als farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2942 (CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>, 2236 (C≡C), 1023 (Ar-O-Alk). – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (4.701), 210 (4.208, sh), 226 (3.322, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.56 (m, 8 H), 1.76 (m, 4 H), 2.53 (m, 4 H), 3.46 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 4.21 (m, 4 H), 4.65 (m, 4 H), 4.78 (m, 2 H), 7.31 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.10 (-), 20.66 (-), 25.34 (-), 30.26 (-), 54.53 (-), 61.99 (-), 72.97 (+), 77.71 (-), 77.97 (C<sub>quart</sub>), 83.09 (C<sub>quart</sub>), 96.73 (+), 127.69 (+), 128.13 (+), 18.28 (+), 138.07 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 564 (0.5) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 118 (100), 102 (56) [OTHP+1].

*5,6-Bis-benzyloxy-1,10-dibromo-deca-2,8-diin (55):* Zu einer Lösung von 5.98 g (22.8 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei 0 °C langsam 1.17 ml Br<sub>2</sub> (22.8 mmol) so zugetropft, daß sich die Lösung jedesmal wieder entfärbt. Es bildet sich ein leicht gelblicher Niederschlag aus Triphenylphosphinbromid. Nachdem das gesamte Br<sub>2</sub> zugegeben wurde, läßt man 20 min bei 0 °C röhren und gibt dann langsam 2.01 g (3.7 mmol) 5,6-Bis-benzyloxy-1,10-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-deca-2,8-diin (**54**) in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu. Man läßt für 5 h bei Raumtemperatur röhren, destilliert dann ca. 2/3 des Lösungsmittels ab und filtriert über wenig Kieselgel. Das Kieselgel wird mit 50 ml Et<sub>2</sub>O gewaschen, die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O 9:1). Man erhält 1.33 g (72 %) **55** (*R*<sub>f</sub> = 0.5, PE:Et<sub>2</sub>O 1:1) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3063 cm<sup>-1</sup>, 3030, 3006, 2235, 1072. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 194 nm (4.783), 204 (4.420, sh), 226 (3.866). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.59$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (m, 2 H, CH), 3.86 (t,  $^5J = 2.4$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (d,  $^4J = 11.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.71 (d,  $^4J = 11.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.33 (m, 10 H, CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.30$  (-), 20.68 (-), 72.92 (-), 76.97 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 77.64 (+), 84.58 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.79 (+), 128.22 (+), 128.33 (+), 137.87 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI, pos,  $\text{NH}_3$ ),  $m/z$  (%): 520/522/524 (3) [ $\text{M}^+ + \text{NH}_4$ ], 430/432/434 (38) [ $\text{M}^+ + \text{NH}_4\text{-Bn}$ ], 340/342/344 (78) [ $\text{M}^+ + \text{NH}_4\text{-2 Bn}$ ], 230 (100).

**8,9-Bis-benzyloxy-cyclodec-3-en-1,5-diin (56):** In 9 ml THF wird bei 0 °C HMDS (521 µl, 403 mg, 2.5 mmol) und HMPA (3.48 ml, 3.58 mg, 20.0 mmol) mit *n*-BuLi (1.67 ml, 1.5 mol/l in Hexan, 2.5 mmol) versetzt. Man lässt für 0.5 h röhren und tropft diese Lösung mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 5 h bei –78 °C zu einer Lösung von 5,6-Bis-benzyloxy-1,10-dibromo-deca-2,8-diin (55) (504 mg, 1.0 mmol). Die Reaktionsmischung wird in 150 ml gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, die wäßrige Phase viermal mit je 30 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Massenspektrum des Rückstands zeigt ein Signal bei 344 [ $\text{M}^+ + 2\text{H}$ ], sowie bei 253 [344-Bn]. Dies könnte auf das cyclisierte Produkt hindeuten. ( $R_f = 0.42$ , PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1).

**4,5-Bis-(4-hydroxy-but-2-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (57):**<sup>[71]</sup> In 30 ml trockenem Aceton werden bei Raumtemperatur 1,10-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-deca-2,8-diin-5,6-diol (53) (2.00 g, 5.46 mmol), 2,2-Dimethoxypropan (0.80 ml, 6.6 mmol) und Camphersulfonsäure (12 mg, 0.05 mmol) für 8 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml gesättigte NaCl-Lösung gegossen, viermal mit je 30 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands über Kieselgel (PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) ergeben 1.04 g (80 %) 57 als hellgelbes Öl ( $R_f = 0.23$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ). – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3406 \text{ cm}^{-1}$ , 2934, 2226, 1380. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 210 \text{ nm}$  (2.356), 224 (2.019), 268 (1.894). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (m, 2 H, CH), 4.23 (t,  $^5J = 2.0$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2$ ). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.21$  (-), 27.22 (+), 50.97 (-), 78.15 (+), 80.96 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.14 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 109.30 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI),

*m/z* (%): 237 (1) [M<sup>+</sup>-H], 223 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]. – C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (238.28): ber. C 65.53, H 7.61; gef. C 65.22, H 7.61.

**4,5-Bis-(4-bromo-but-2-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (58):**<sup>[71]</sup> In eine Lösung von 10 ml trockenem Et<sub>2</sub>O und 50 µl Pyridin werden bei -35 °C 151 µl PBr<sub>3</sub> (406 mg, 1.5 mmol) zugegeben. Danach werden 490 mg (2.06 mmol) 4,5-Bis-(4-hydroxy-but-2-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (57) in 2 ml Et<sub>2</sub>O zugegeben. Man lässt auf Raumtemperatur auftauen und erhitzt für 20 min unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird in 30 ml gesättigte NaCl-Lösung gegossen, viermal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands über Kieselgel (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) ergeben 637 mg (85 %) **58** als farbloses Öl (*R*<sub>f</sub> = 0.72, Et<sub>2</sub>O). – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2986 cm<sup>-1</sup>, 2933, 2235, 1216, 1072. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 196 nm (3.919), 204 (3.976), 226 (3.643), 244 (3.127), 264 (2.527). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.65 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (t, <sup>5</sup>J = 2.4 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (m, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.89 (-), 23.10 (-), 27.15 (+), 77.64 (+), 77.66 (C<sub>quart</sub>), 82.80 (C<sub>quart</sub>), 109.32 (C<sub>quart</sub>). – C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (364.08): ber. C 42.89, H 4.43; gef. C 42.21, H 4.47.

**4,5-Di-but-1-en-3-inyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (59):**<sup>[71]</sup> In 20 ml THF werden bei 0 °C HMDS (1.72 ml, 8.3 mmol) und HMPA (14.35 ml, 82.5 mmol) mit *n*-BuLi (5.50 ml, 1.5 mol/l, 8.25 mmol) versetzt. Man lässt 0.5 h röhren und tropft diese Lösung mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 5 h bei -78 °C zu einer Lösung von 4,5-Bis-(4-bromo-but-2-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (58) (1.20 g, 3.3 mmol) in 100 ml THF. Die Reaktionsmischung wird in 300 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, die wäßrige Phase viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands über Kieselgel (PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9:2) ergeben 130 mg (20 %) **59** eines hellgelben Öls (*R*<sub>f</sub> = 0.36, PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1). – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2988 cm<sup>-1</sup>, 2934, 2922, 2105, 1232, 956. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.95 (dd, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz,

$^5J = 0.6$  Hz, 2 H, CH), 4.14 (m, 2 H, CH), 5.81 (ddd,  $^3J = 15.9$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 2 H, CH), 6.16 (m, 2 H, CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.9$  (+), 79.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 80.9 (+), 81.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 112.5 (+), 139.7 (+). – MS (CI, pos,  $\text{NH}_3$ ),  $m/z$  (%): 220 (10) [ $\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$ ], 203 (86) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 187 (18) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ].

*2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4,5-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (66):* Bei Raumtemperatur werden *d,l*-2,3-Dihydroxy-N,N,N',N'-tetramethyl-succinamid (65) (5.0 g, 27.8 mmol), 2,2-Dimethoxy-propan (5.12 ml, 41.7 mmol) und eine Spatelspitze Camphersulfonsäure in 200 ml Aceton für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) über Kieselgel gereinigt. Es werden 3.0 g (44 %) 66 ( $R_f = 0.23$ ) als farbloser Feststoff (FP = 85 °C) erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3434 \text{ cm}^{-1}$ , 3001, 1646, 1331. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 206 \text{ nm}$  (4.156), 234 (3.100), 242 (2.702), 252 (2.180). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.89 (s, 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.13 (s, 6 H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.18 (s, 2 H, CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 26.53$  (+), 35.44 (+), 36.92 (+), 76.28 (+), 112.19 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 206.07 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI),  $m/z$  (%): 244 (4) [ $\text{M}^+$ ], 186 (22), 114 (100). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (244.29): ber. C 54.08, H 8.25, N 11.47; gef. C 54.00, H 8.21, N 11.33.

*1-(5-Acetyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethanon (64):* Bei –78 °C werden 2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4,5-dicarbonsäure-bis-dimethylamid (66) (1.35 g, 5.5 mmol) mit MeLi (16.59 ml, 1.5 mol/l in Hexan, 24.9 mmol) versetzt, die Reaktionsmischung wird für 2 h gerührt, auf 0 °C erwärmt und noch 1 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wird in 50 ml gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, dreimal mit je 30 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 813 mg (79 %) 64 ( $R_f = 0.22$ ) als farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3422 \text{ cm}^{-1}$ , 1727, 1358, 1096. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 192 \text{ nm}$  (3.186), 222 (1.990), 228 (1.621), 276 (1.670). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36$  (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s,

6 H, CH<sub>3</sub>), 4.49 (s, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.88 (+), 26.19 (+), 81.48 (+), 112.24 (C<sub>quart</sub>), 206.28 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 186 (5) [M<sup>+</sup>], 143 (65) [M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>], 43 (100) [COCH<sub>3</sub>].

*2,2,4,6-Tetramethyl-6-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (68):* Bei –78 °C werden 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) (1.13 g, 8.1 mmol) mit n-BuLi (5.02 ml, 7.5 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 20 min auf 0 °C erwärmt, dann wieder auf –78 °C abgekühlt und 1-(5-Acetyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethanon (**64**) in 10 ml THF zugegeben. Man lässt 1 h röhren, gießt dann in 200 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert dreimal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 3:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 1.14 g (91 %) **68** (*R*<sub>f</sub> = 0.15) als leicht gelbes Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3388 cm<sup>–1</sup>, 2941, 2239, 1712, 1120. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (3.231), 208 (2.911), 216 (2.813), 232 (2.444). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 1.56 (m, 18 H), 2.98 (s, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 4.24 (m, 4 H), 4.80 (1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 19.78 (–), 25.24 (+), 26.10 (–), 27.21 (+), 28.74 (+), 30.95 (–), 54.48 (–), 62.23 (–), 69.47 (C<sub>quart</sub>), 84.06 (C<sub>quart</sub>), 85.72 (+), 89.54 (C<sub>quart</sub>), 97.16 (+), 110.70 (C<sub>quart</sub>), 112.70 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 295 (0.5) [M<sup>+</sup>-2CH<sub>3</sub>-H], 279 (1.5) [M<sup>+</sup>-2CH<sub>3</sub>-OH], 225 (8) [M<sup>+</sup>-OTHP], 183 (6) [M<sup>+</sup>-OTHP-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>], 101 (26) [OTHP], 85 (100) [THP].

*2,5-Dimethyl-5-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-2,5-dihydro-furan-2-ol (73):* Bei –78 °C werden in 100 ml THF 1.42 g (10.1 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) mit 6.7 ml (10.1 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) n-BuLi deprotoniert. Anschließend wird langsam Hex-3-en-2,5-dion (515 mg, 4.6 mmol) zugetropft und innerhalb von 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) über Kieselgel ergibt 62 mg (5 %) **73** (*R*<sub>f</sub> = 0,18) als

farbloses Öl. –  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.50 (m, 12 H), 3.36 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 4.10 (m, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 5.69 (m, 1 H), 5.81 (m, 1 H). – MS (EI),  $m/z$  (%): 252 (6) [ $\text{M}^+$ ], 251 (18) [ $\text{M}^+-\text{H}$ ], 237 (4) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 151 (10) [ $\text{M}^+-\text{OTHP}$ ], 133 (100), 85 (75) [THP].

**4-[2,2-Dimethyl-5-(4-oxo-but-2-inyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-2-ynol (74):** Eine Mischung aus 1.49 ml (21.0 mmol) DMSO und 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 1.18 ml ( $\text{COCl}$ )<sub>2</sub> versetzt. Nach 15 min wird eine Lösung des Diols **57** (1.0 g, 4.2 mmol) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Weitere 15 min später werden 7.3 ml (42.0 mmol)  $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$  zugetropft, die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, dann weitere 2 h bei  $-40^\circ\text{C}$  und anschließend in 250 ml  $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ -Lösung (5 % in Wasser) gegossen. Die wäßrige Phase wird viermal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, mit  $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ -Lösung (5 % in Wasser),  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand zweimal mit Benzen aufgenommen und zur Entfernung des Wassers erneut eingeengt. Der so erhaltene Dialdehyd **74** wird ohne weitere Aufarbeitung im folgenden Versuch (**75**) eingesetzt ( $R_f$  = 0.72,  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

**2,2-Diumethyl-3,7-diin-5-en-cyclodeca[1,3]dioxol-7,8-diol (75):** Eine Lösung von  $\text{VCl}_3\text{-THF}$  in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit 1.75 g (26.7 mmol) Zinkpulver versetzt und 0.5 h gerührt. Es werden 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 ml DMF auf einmal und der Dialdehyd **74** aus der vorangegangenen Reaktion in 140 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  innerhalb von 2 h zugegeben und die Reaktionsmischung für 0.5 h gerührt. Anschließend wird die Mischung in 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Na-K-Tartrat-Lösung (40 % in Wasser) und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Säulenchromatographie (PE:EE, 1:1) des Rückstands über Kieselgel ergeben 130 mg (14 %, ausgehend von Verbindung **57**) **75** ( $R_f$  = 0.23) als einen farblosen Feststoff (FP = 103 °C) im Gemisch der Diastereomere. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3324  $\text{cm}^{-1}$ , 2988, 2935, 2220, 1140, 867. –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (m, 2 H, OH), 2.74 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (m, 2 H, CH), 4.44 (m, 2 H, CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.84 (-,  $\text{CH}_2$ ),

25.99 (-, CH<sub>2</sub>), 27.01 (+, CH<sub>3</sub>), 27.03 (+, CH<sub>3</sub>), 65.90 (+, CH), 66.24 (+, CH), 80.75 (+, CH), 80.82 (+, CH), 83.24 (C<sub>quart</sub>), 83.49 (C<sub>quart</sub>), 84.20 (C<sub>quart</sub>), 85.82 (C<sub>quart</sub>), 109.72 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), *m/z* (%): 221 (14) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 59 (38) [*i*-Pr+CH<sub>3</sub>+1], 43 (100) [*i*-Pr+1].

*8,8-Dimethyl-3,7-diin-1,3-7,9-dicyclopenta[a,f]cyclocdecen-2-thion* (**77**): Eine Lösung der diastereomeren Diole **75** (120 mg, 0.51 mmol) in 25 ml THF wird mit 271 mg (1.52 mmol) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol (**76**) versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:EE, 3:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 63 mg (45 %) **77** (*R<sub>f</sub>* = 0.32) als einen leicht gelben Feststoff (FP = 155 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2984 cm<sup>-1</sup>, 2905, 2242, 1815, 1270, 1055. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (m, 1 H, CH), 4.25 (m, 1 H, CH), 5.93 (m, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 25.87 (-), 25.95 (-), 27.03 (+), 27.12 (+), 76.47 (+), 77.26 (C<sub>quart</sub>), 77.47 (C<sub>quart</sub>), 81.17 (+), 81.22 (+), 92.24 (C<sub>quart</sub>), 92.36 (C<sub>quart</sub>), 110.23 (C<sub>quart</sub>), 190.81 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), *m/z* (%): 278 (44) [M<sup>+</sup>], 263 (40) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 43 (100) [*i*-Pr+1].

*2,2-Dimethyl-3,7-diin-5-en-cyclodeca[1,3]dioxol* (**60**): In 15 ml 1,4-Dioxan werden 63 mg (023 mmol) **77** und 312 mg (1.60 mmol) 2-Phenyl-1,3-dimethyl-1,3,2-Diaza-phospholidin (**78**) 4 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:EE, 21:4) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 32 mg (69 %) **60** (*R<sub>f</sub>* = 0.63) als einen farblosen Feststoff (FP = 56 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2995 cm<sup>-1</sup>, 2936, 2359, 2190, 1373, 1256, 1056, 741. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 1.36 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (m, 2 H, CH), 5.95 (s, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 27.27 (+, CH<sub>3</sub>), 27.43 (-, CH<sub>2</sub>), 82.11 (+, CH), 85.34 (C<sub>quart</sub>), 98.91 (C<sub>quart</sub>), 109.59 (C<sub>quart</sub>), 124.17 (+, CH). – MS (EI), *m/z* (%): 202 (24) [M<sup>+</sup>], 187 (12) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 144 (8) [M<sup>+</sup>-O*i*Pr], 115 (100). – HRMS C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: ber. 202.0993; gef. 202.0990 ± 1.88 ppm.

### 4.3.2 Synthese der bicyclischen Endiinsysteme

**4-(5-{1-Hydroxy-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-but-2-inyl}-2-phenyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-1,7-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-hepta-2,5-diin-4-ol (81):**<sup>[89]</sup> In 50 ml Et<sub>2</sub>O werden bei –30 °C 5.9 g (42.0 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) mit 4.2 ml (42.0 mmol, 10.0 mol/l in Hexan) *n*-BuLi deprotoniert und 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend werden 2 g (6.8 mmol) Diethyl-(4*R*,5*R*)-2-pehnyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Man gießt die Reaktionsmischung in 200 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht die organische Phase je einmal mit 50 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und NaCl-Lösung, trocknet dann mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:EE, 1:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 2.74 g (53 %) **81** (*R*<sub>f</sub> = 0.23) in Form leicht gelber Kristalle (FP = 40 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3388 cm<sup>–1</sup>, 2943, 2869, 2242, 1119, 1026. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 198 nm (4.140), 202 (4.030), 206 (3.990), 224 (3.030). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65 (m, 24 H), 3.54 (m, 4 H), 3.83 (m, 4 H), 4.03 (s, 2 H), 4.30 (m, 8 H), 4.58 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.79 (m, 4 H), 6.46 (m, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 7.47 (m, 5 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.91 (–), 25.24 (–), 30.13 (–), 54.25 (–), 60.34 (C<sub>quart</sub>), 61.99 (–), 64.99 (C<sub>quart</sub>), 82.25 (C<sub>quart</sub>), 83.96 (+), 97.20 (+), 106.67 (+), 127.29 (+), 128.18 (+), 129.54 (+), 136.58 (+). – MS (EI), *m/z* (%): 726 (0.04) [M<sup>+</sup>], 676 (0.46) [M<sup>+</sup>-THP], 593 (0.24) [M<sup>+</sup>-(THP)<sub>2</sub>], 85 (100) [THP]. – C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>O<sub>12</sub> (762.89): ber. C 67.69, H 7.14; gef. C 67.60, H 7.76.

**4-(5-{1-Benzylxy-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-but-2-inyl}-2-phenyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-1,7-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-hepta-2,5-diin-4-dibenzylether (82):**<sup>[89]</sup> Zu einer Suspension von 57 mg (1.4 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) in 75 ml THF werden bei Raumtemperatur 1.0 g (1.3 mmol) **81** gegeben. Nach 0.5 h Rühren werden 250 mg (1.4 mmol) Benzylbromid und 24 mg (0.065 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und die Mischung anschließend 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wird mit 50 ml NaCl-

Lösung gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Säule mit Kieselgel filtriert. Dabei wird erst PE verwandt, um das überschüssige Benzylbromid abzutrennen, danach wird das Produkt mit  $\text{Et}_2\text{O}$  eluiert. Man erhält 860 mg (70 %) **82** als hellgelben Feststoff ( $\text{FP} = 42^\circ\text{C}$ ). – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2943 \text{ cm}^{-1}$ , 2870, 2248, 1738, 1202, 1121. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 192 \text{ nm}$  (4.990), 200 (4.480), 202 (4.400), 206 (4.350), 226 (3.350), 230 (3.140). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.52$  (m, 24 H), 3.37 (m, 4 H), 3.72 (m, 4 H), 3.95 (m, 2 H), 4.12 (m, 4 H), 4.19 (m, 2 H), 4.70 (m, 10 H), 6.37 (s, 1 H), 7.24 (m, 13 H), 7.51 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.04$  (-), 25.30 (-), 30.21 (-), 54.14 (-), 60.29 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 62.06 (-), 67.96 (-), 72.27 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.10-82.08 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.74 (+), 84.04 (+), 96.95 (+), 107.11 (+), 127.41-129.02 (+), 137.37 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 137.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI),  $m/z$  (%): 942 (0.05) [ $\text{M}^+$ ], 106 (50), 91 (100), 85 (100) [THP].

*4,5-Bis-[1-benzyloxy-4-bromo-1-(3-bromo-prop-1-inyl)-but-2-inyl]-2-phenyl-[1,3]dioxolan (79):*<sup>[89]</sup> Zu einer Lösung von 556 mg (2.1 mmol)  $\text{PPh}_3$  in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei  $0^\circ\text{C}$  langsam 0.1 ml  $\text{Br}_2$  (2.1 mmol) so zugetropft, daß sich die Lösung jedesmal wieder entfärbt. Es bildet sich ein leicht gelblicher Niederschlag aus Triphenylphosphinbromid. Nach Zugabe des gesamten  $\text{Br}_2$ , wird 20 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und dann langsam 400 mg (0.4 mmol) **82** in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Man läßt 5 h bei Raumtemperatur röhren, destilliert dann ca. 2/3 des Lösungsmittels ab und filtriert über wenig Kieselgel. Das Kieselgel wird mit 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EE, 2:1). Man erhält 181 mg (50 %) **79** ( $R_f = 0.24$ ) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3452 \text{ cm}^{-1}$ , 3064, 1211, 1101, 1061. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 192 \text{ nm}$  (5.170), 202 (4.730), 204 (4.700), 226 (4.110), 236 (3.760). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.48$  (s, 2 H), 3.72 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.79 (d,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.84 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.66 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.74 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.77 (m, 4 H), 6.41 (s, 1 H), 7.34 (m, 13 H), 7.59 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.28$  (-), 13.35 (-), 13.49 (-), 13.57 (-), 68.34 (-), 68.47 (-), 71.87 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 72.29 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.31 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.58 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.88 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.33 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.46 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.57 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.58 (+), 82.62 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 83.06 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 83.92

(+), 107.11 (+), 127.43 (+), 127.78 (+), 127.91 (+), 128.06 (+), 128.11 (+), 128.36 (+), 128.37 (+), 128.81 (+), 129.34 (+), 136.97 (C<sub>quart</sub>), 137.49 (C<sub>quart</sub>), 137.55 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), *m/z* (%): 862/860/858/856/854 Br<sub>4</sub>-Isotopenmuster (< 0.1) [M<sup>+</sup>], 367 (3), 105 (20), 91 (100) [Bn].

Der Versuch zur Synthese des doppelt überbrückten Endiin **78** wurde analog zu **56** mit 0.15 ml (0.72 mmol) HMDS, 0.5 ml (0.75 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) *n*-BuLi, 140 mg **79** und 1.26 ml (7.18 mmol) HMPA in 50 ml THF durchgeführt. Es konnte kein definiertes Produkt isoliert werden.

*1,12-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,9-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]dodeca-2,10-diin-4,9-diol (**84a**):*<sup>[89]</sup> Bei –30 °C werden 9.66 g (69.0 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) in 60 ml THF mit 46.0 ml *n*-BuLi (69.0 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) deprotoniert und 0.5 h gerührt. Der Adipinsäuredimethylester (**83a**) (2.0 g, 11.5 mmol) wird langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt. Es wird 0.5 h gerührt und dann in 80 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 6.8 g (89 %) **84a** (*R<sub>f</sub>* = 0.22) als farbloses Öl erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3387 cm<sup>–1</sup>, 2946, 1202. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (3.660), 198 (3.529, sh), 232 (2.764, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.72 (m, 34 H), 3.56 (m, 4 H), 3.84 (m, 4 H), 4.28 (d, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, 4 H), 4.34 (d, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, 4 H), 4.84 (t, <sup>3</sup>J = 2.95 Hz, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.48 (-), 23.83 (-), 24.95 (-), 29.76 (-), 43.18 (-), 53.87 (-), 61.42 (-), 62.64 (C<sub>quart</sub>), 78.74 (C<sub>quart</sub>), 86.11 (C<sub>quart</sub>), 96.34 (+). – MS (CI, neg, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 669 (4) [M-1], 568 (6) [M-OTHP], 101 (100) [OTHP]. – C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub> (670.84): ber. C 68.04, H 8.11; gef. C 67.10, H 8.26.

*1,12-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,9-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-dodeca-2,10-diin-4,9-dibenzylether (85a):*<sup>[89]</sup> In 100 ml THF werden 394 mg (16.4 mmol) NaH suspendiert, bei Raumtemperatur 10 min gerührt und 5.0 g (7.5 mmol) **84a** in 20 ml THF zugetropft. Nach 0.5 h werden 2.0 ml (16.4 mmol) Benzylbromid langsam zugetropft, und die Reaktionsmischung mit 1.4 g (3.7 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NI versetzt. Nach 5 h bei Raumtemperatur gießt man das Gemisch in 100 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht mit 20 ml NaCl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1) des Rückstands über Kieselgel ergeben 6.2 g (98 %) **85a** ( $R_f = 0.12$ ) als hellgelbes Öl. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3031\text{ cm}^{-1}$ , 2942, 1121, 736. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 194 nm (4.871), 210 (4.241), 218 (4.148), 228 (3.897). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.68$  (m, 28 H), 2.01 (m, 4 H), 3.53 (m, 4 H), 3.85 (m, 4 H), 4.33 (m, 8 H), 4.75 (s, 4 H), 4.81 (m, 4 H), 7.32 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.03$  (-), 25.33 (-), 26.89 (-), 30.24 (-), 42.84 (-), 54.14 (-), 62.03 (-), 67.92 (-), 69.81 (C<sub>quart</sub>), 81.13 (C<sub>quart</sub>), 83.97 (C<sub>quart</sub>), 96.81 (+), 127.40 (+), 127.78 (+), 128.22 (+), 138.38 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 868 (2) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 85 (100) [THP].

*1,12-Dibromo-4,9-bis-(3-bromo-prop-1-inyl)-4,9-bis-benzyloxy-dodeca-2,10-diyne (86a):*<sup>[89]</sup> Zu einer Lösung von 14.2 g (54.2 mmol) PPh<sub>3</sub> und 2.8 ml (54.2 mmol) Br<sub>2</sub> in 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei 0 °C 6.6 g (7.7 mmol) **85a** gegeben und für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 ml des Lösungsmittels abdestilliert, die zurückbleibende Suspension mit 100 ml PE versetzt und über wenig Kieselgel filtriert. Das Kieselgel wird mit 50 ml Et<sub>2</sub>O gewaschen, die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1). Man erhält 4.5 g (77 %) **86a** ( $R_f = 0.54$ ) als farblose Kristalle (FP = 74 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3062\text{ cm}^{-1}$ , 2846. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 194 nm (4.906), 202 (4.576, sh), 212 (4.509, sh), 228 (3.950, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.66$  (m, 4 H), 2.01 (m, 4 H), 3.94 (s, 8 H), 4.72 (s, 4 H), 7.33 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.69$  (-), 23.92 (-), 42.50 (-), 68.24 (-), 69.69 (C<sub>quart</sub>), 80.52 (C<sub>quart</sub>), 84.45 (C<sub>quart</sub>), 127.61 (+), 127.93 (+), 128.30 (+), 137.97

(C<sub>quart</sub>). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 784 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 108 (42) [OBn+1]. – C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (766.20): ber. C 50.16, H 3.95; gef. C 50.17, H 3.96.

*1,8-Dibenzylxyloxy-bicyclo[6.6.4]octadeca-4,11-dien-2,6,9,13-tetra-in (87a):*<sup>[89]</sup> Zu einer Lösung von 2.88 ml (13.8 mmol) HMDS in 10 ml THF werden bei 0 °C 9.3 ml (13.8 mmol) *n*-BuLi zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 min bei Raumtemperatur gerührt, 24 ml (138 mmol) HMPA werden zugegeben und diese Lösung wird über 5 h bei –45 °C mit Hilfe einer Spritzenpumpe zu 1.7 g (2.2 mmol) **86a** in 80 ml THF getropft. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml eiskalter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, viermal mit je 40 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase nacheinander mit eiskalter 1 %iger HCl (20 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) und NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt (Wasserbad bei Raumtemperatur) und über eine kurze Kieselgelsäule mit Et<sub>2</sub>O filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird erneut im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1). Man erhält 130 mg (14 %) **87a** (*R*<sub>f</sub> = 0.21) als farblose Kristalle (FP = 190 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3426 cm<sup>–1</sup>, 3046, 2924, 1454. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 194 nm (4.816), 214 (4.269, sh), 260 (4.324), 272 (3.979, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.10 (m, 4 H), 2.65 (m, 4 H), 4.76 (s, 4 H), 5.88 (s, 4 H), 7.34 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.59 (–), 39.73 (–), 68.27 (–), 72.56 (C<sub>quart</sub>), 86.15 (C<sub>quart</sub>), 97.05 (C<sub>quart</sub>), 120.23 (+), 127.58 (+), 127.95 (+), 128.27 (+), 137.96 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 460 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (442.56): ber. C 86.85, H 5.92; gef. C 86.86, H 6.02.

*1,11-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,8-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-dodeca-2,9-diin-4,8-diol (84b):*<sup>[89]</sup> Bei –30 °C werden 8.94 g (63.8 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran in 60 ml THF mit 42.5 ml *n*-BuLi (63.8 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) deprotoniert und 0.5 h gerührt. Der Glutarsäurediethylester (2.0 g, 10.6 mmol) wird langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt. Es wird 0.5 h gerührt und dann in 80 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wird dreimal

mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 5.5 g (79 %) **84b** ( $R_f = 0.46$ , Et<sub>2</sub>O) als farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3385 \text{ cm}^{-1}$ , 2925, 1156. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 192 \text{ nm}$  (3.689), 196 (3.577, sh), 212 (2.894, sh), 258 (2.163). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.72$  (m, 32 H), 1.95 (s, 4 H), 3.53 (m, 4 H), 3.83 (m, 4 H), 4.28 (d,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , 4 H), 4.34 (d,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , 4 H), 4.84 (m, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.53$  (-), 19.29 (-), 25.01 (-), 29.82 (-), 42.97 (-), 53.87 (-), 61.43 (-), 62.70 (C<sub>quart</sub>), 78.88 (C<sub>quart</sub>), 86.07 (C<sub>quart</sub>), 96.34 (+). – MS (CI, neg, NH<sub>3</sub>),  $m/z$  (%): 656 (5) [M], 655 (10) [M-1], 554 (5) [M-OTHP], 101 (60) [OTHP]. – C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>O<sub>10</sub> (656.81): ber. C 67.66, H 7.98; gef. C 67.56, H 8.48.

*1,11-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,8-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-dodeca-2,9-diin-4,8-dibenzylether (85b):*<sup>[89]</sup> In 80 ml THF werden 322 mg (13.4 mmol) NaH suspendiert, bei Raumtemperatur 10 min gerührt und **84b** (4.0 g, 6.1 mmol) in 20 ml THF zugetropft. Nach 0.5 h Röhren werden langsam 1.6 ml (13.4 mmol) Benzylbromid zugetropft, und die Reaktionsmischung mit 1.1 g (3.0 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NI versetzt. Man lässt 5 h bei Raumtemperatur röhren, gießt das Gemisch in 100 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht mit 20 ml NaCl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O) des Rückstands über Kieselgel ergeben 4.7 g (93 %) **85b** ( $R_f = 0.66$ ) als hellgelbes Öl. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3031 \text{ cm}^{-1}$ , 2941, 1120, 736. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 194 \text{ nm}$  (4.873), 210 (4.307), 224 (3.563). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.65$  (m, 26 H), 2.02 (m, 4 H), 3.50 (m, 4 H), 3.83 (m, 4 H), 4.30 (d,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , 4 H), 4.35 (d,  $^2J = 15.7 \text{ Hz}$ , 4 H), 4.76 (s, 4 H), 4.81 (m, 4 H), 7.32 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.00$  (-), 19.54 (-), 25.32 (-), 30.21 (-), 42.52 (-), 54.09 (-), 61.95 (-), 67.87 (-), 69.76 (C<sub>quart</sub>), 81.24 (C<sub>quart</sub>), 83.86 (C<sub>quart</sub>), 96.77 (+), 127.33 (+), 127.72 (+), 128.17 (+), 138.39 (C<sub>quart</sub>).

*1,11-Dibromo-4,8-bis-(3-bromo-prop-1-inyl)-4,8-bis-benzyloxy-dodeca-2,9-diin (86b):*<sup>[89]</sup> Zu einer Lösung von 22.0 g (84.0 mmol) PPh<sub>3</sub> und 4.3 ml (13.4 g, 84.0 mmol) Br<sub>2</sub> in 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei 0 °C 10.0 g (12.0 mmol) **85b** gegeben und die Reaktionsmischung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom Lösungsmittel werden ca. 2/3 abdestilliert und die zurückbleibende Suspension mit 100 ml PE versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit je 30 ml PE gewaschen und das vereinigte Filtrat im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) ergibt 9.6 g (80 %) **86b** ( $R_f = 0.7$ ), als gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3004\text{ cm}^{-1}$ , 2926, 1606, 737. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 192\text{ nm (4.868)}$ , 210 (4.492, sh), 248 (3.760, sh), 412 (2.952). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.03$  (m, 6 H), 3.95 (s, 8 H), 4.74 (s, 4 H), 7.32 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.75$  (-), 19.45 (-), 42.14 (-), 68.21 (-), 69.69 (C<sub>quart</sub>), 80.66 (C<sub>quart</sub>), 84.32 (C<sub>quart</sub>), 127.59 (+), 127.91 (+), 128.28 (+), 137.97 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI, pos, NH<sub>3</sub>),  $m/z$  (%): 770 (74) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 664 (78) [M+1-OBn], 108 (63) [OBn+1].

*1,8-Dibenzylxy-bicyclo[6.6.3]octadeca-4,11-dien-2,6,9,13-tetraen (87b):*<sup>[89]</sup> Eine Lösung von HMDS (1.3 ml, 6.0 mmol), *n*-BuLi (4.0 ml, 6.0 mmol) und HMPA (10.4 ml, 60.0 mmol) in 6 ml THF wird mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 5 h bei –45 °C zu **86b** (752 mg, 1.0 mmol) in 80 ml THF getropft. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml eiskalte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und viermal mit je 40 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinten Etherphasen werden nacheinander mit eiskalter 1%iger HCl (20 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) und NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, bei Raumtemperatur im Vakuum eingeengt und über eine kurze Kieselgelsäule mit Et<sub>2</sub>O filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird erneut im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1). Man erhält 30 mg (7 %) **87b** ( $R_f = 0.32$ ) als farblose Kristalle (FP = 124 °C, Zersetzung). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.14$  (m, 6 H), 4.64 (s, 4 H), 5.84 (s, 4 H), 7.29 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.69$  (-), 31.92 (-), 68.59 (-), 72.27 (C<sub>quart</sub>), 86.15 (C<sub>quart</sub>), 97.05 (C<sub>quart</sub>), 121.42 (+), 127.64 (+), 128.03 (+), 128.32 (+), 137.95 (C<sub>quart</sub>). – MS (ESI),  $m/z$  (%): 428 (1) [M<sup>+</sup>], 91 (100) [CH<sub>2</sub>Ph].

*1,10-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,7-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-dodeca-2,8-diin-4,7-diol (84c).*<sup>[89]</sup> Bei –30 °C werden 8.93 g (63.8 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran (**42**) in 60 ml THF mit 42.5 ml *n*-BuLi (63.8 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) deprotoniert und 0.5 h gerührt. Der Bernsteinsäurediethylester (2.0 ml, 11.7 mmol) wird langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt. Es wird 0.5 h gerührt und dann in 80 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 3.2 g (43 %) **84c** (*R*<sub>f</sub> = 0.25) als farbloses Öl erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3358 cm<sup>–1</sup>, 2943, 2854, 2218, 1202. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (3.784), 218 (3.885), 412 (2.046). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.69 (m, 24 H), 2.23 (s, 4 H), 3.54 (m, 4 H), 3.84 (m, 4 H), 4.26 (d, <sup>2</sup>*J* = 15.7 Hz, 4 H), 4.32 (d, <sup>2</sup>*J* = 15.7 Hz, 4 H), 4.80 (t, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.91 (–), 25.29 (–), 30.15 (–), 38.82 (–), 54.18 (–), 61.94 (–), 62.69 (C<sub>quart</sub>), 79.78 (C<sub>quart</sub>), 85.68 (C<sub>quart</sub>), 96.86 (+). – MS (CI, neg, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 660 (98) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 102 (100) [OTHP+1]. – C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub> (642.79): ber. C 67.27, H 7.84; gef. C 67.93, H 8.31.

*1,10-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4,7-bis-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-dodeca-2,8-diin-4,7-dibenzylether (85c).*<sup>[89]</sup> In 80 ml THF werden 242 mg (10.1 mmol) NaH suspendiert, bei Raumtemperatur 10 min gerührt und **84c** (3.0 g, 4.7 mmol) in 20 ml THF zugetropft. Nach 0.5 h Röhren werden langsam 1.2 ml (10.1 mmol) Benzylbromid zugegeben, und die Reaktionsmischung mit 850 mg (2.3 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NI versetzt. Man lässt 5 h bei Raumtemperatur röhren, gießt das Gemisch in 100 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert viermal mit je 80 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht mit 20 ml NaCl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O) des Rückstands über Kieselgel ergeben 3.8 g (99 %) **85c** (*R*<sub>f</sub> = 0.68) als hellgelbes Öl. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3031 cm<sup>–1</sup>, 2942, 1607, 736. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (4.907), 206 (4.264), 218 (4.062), 258 (3.476). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (m, 24 H), 2.36 (s, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 3.81 (m, 4 H), 4.34 (m, 8 H), 4.76 (s, 4 H), 4.80 (m, 4 H), 7.32 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.08$  (-), 25.32 (-), 30.24 (-), 37.97 (-), 54.13 (-), 62.08 (-), 67.92 (-), 69.25 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.50 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 83.57 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 96.89 (+), 127.34 (+), 127.79 (+), 128.18 (+), 138.21 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI, pos,  $\text{NH}_3$ ),  $m/z$  (%): 840 (0.5) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 85 (49) [ $\text{Bn}^+$ ].

### *1,10-Dibromo-4,7-bis-(3-bromo-prop-1-inyl)-4,7-bis-benzyloxy-dodeca-2,8-diin*

**(86c):**<sup>[89]</sup> Zu einer Lösung von 6.6 g (25.1 mmol)  $\text{PPh}_3$  und 1.3 ml (4.0 g, 25.1 mmol)  $\text{Br}_2$  in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei 0 °C 3.0 g (3.6 mmol) **85c** gegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom Lösungsmittel werden ca. 2/3 abdestilliert und die zurückbleibende Suspension mit 50 ml PE versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit je 15 ml PE gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) über Kieselgel ergeben 2.1 g (78 %) **86c** ( $R_f = 0.76$ , Et<sub>2</sub>O) als farblose Kristalle (FP = 107 °C). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3425 \text{ cm}^{-1}$ , 3000, 2943, 1453, 749. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 194 \text{ nm}$  (4.759), 210 (4.462, sh), 226 (4.011, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.31$  (s, 4 H), 3.96 (s, 8 H), 4.74 (s, 4 H), 7.34 (m, 10 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.58$  (-), 37.59 (-), 68.28 (-), 69.12 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 80.88 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 83.88 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.65 (+), 127.97 (+), 128.29 (+), 137.77 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI, pos,  $\text{NH}_3$ ),  $m/z$  (%): 756 (2) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 328 (100) [ $\text{M-OBn-4 Br}$ ]. –  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Br}_4\text{O}_2$  (738.15): ber. C 48.82, H 3.55; gef. C 48.86, H 3.50.

### 4.3.3 Synthesen zu bicyclischen Systemen mit drei Endiineinheiten

*Oct-4-en-2,6-diin-diethylester* (**89**):<sup>[106]</sup> In 20 ml THF werden 500 mg (5.1 mmol) Propiolsäureethylester, 223 mg (2.3 mmol) *cis*-Dichlorethen, 100 mg (0.14 mmol)  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2$ , 50 mg (0.26 mmol) Kupferiodid und 1.4 g (10.2 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, viermal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1) über Kieselgel erhält man 9 mg (2 %) **89** ( $R_f = 0.23$ ) als hellgelbes Öl, das in Lösung stabil ist. In Substanz zersetzt sich die Verbindung, wohl auf Grund von geringen Verunreinigungen, schnell.

*Oct-4-en-2,6-diin-diethylester (89):* Zu einer Lösung von 51.0 ml (5.0 mmol, 0.098 mol/l in Pentan) *cis*-Hex-3-en-1,5-diin (**93**) in 50 ml THF werden bei -78 °C 10.0 ml (15.0 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) *n*-BuLi gegeben. Die Reaktionsmischung wird 0.5 h gerührt und dann bei -30 °C über eine Kanüle zu einer Lösung von 2.4 ml (25.0 mmol) Chlorameisensäureethylester in 250 ml THF getropft. Man lässt auf 10 °C auftauen, gießt dann die Mischung in 500 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahiert viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1) des Rückstands über Kieselgel ergibt 210 mg (19 %) **89** (*R*<sub>f</sub> = 0.24) als hellgelbes Öl.

*1,2-Bis-(3,3,3-triethoxy-prop-1-inyl)-ethen (97):*<sup>[106]</sup> In 80 ml entgastem Toluен werden 831 mg (0.72 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 344 mg (1.81 mmol) CuI bei 0 °C vorgelegt. Es werden 4.66 g (27.08 mmol) des Orthopropiolsäuretriethylester **96**, 8.03 ml (81.24 mmol) *n*-BuNH<sub>2</sub> und anschließend werden 0.68 ml (9.03 mmol) *cis*-Dichlorethen zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt 15 h. Das Gemisch wird über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Et<sub>2</sub>O mit 1 % Zusatz an NEt<sub>3</sub>). Man erhält 1.49 g (45 %) **97** (*R*<sub>f</sub> = 0.8) als leicht gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2933 cm<sup>-1</sup>, 2224, 1391. – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (3.764), 260 (4.051), 272 (4.000), 234 (3.870, sh). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 1.16 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 18 H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 12 H, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 15.22 (+), 59.46 (-), 80.77 (C<sub>quart</sub>), 92.65 (C<sub>quart</sub>), 110.02 (C<sub>quart</sub>), 120.97 (+). – MS (EI), *m/z* (%): 323 (20) [M<sup>+</sup>-OEt], 249 (88) [M<sup>+</sup>-(OEt)<sub>2</sub>-Et], 221 (44) [M<sup>+</sup>-C(OEt)<sub>3</sub>], 175 (100) [M<sup>+</sup>-C(OEt)<sub>3</sub>-OEt], 147 (62) [<sup>13</sup>C(OEt)<sub>3</sub>], 45 (4) [<sup>13</sup>OEt].

*Oct-4-en-2,6-diin-diethylester (89):*<sup>[106]</sup> Der Orthodiester **97** wird in 50 ml EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1) gelöst und mit 500 µl TFA versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur röhren und extrahiert danach viermal mit je 20 ml Essigsäureethylester. Die organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 3:1) über Kieselgel

gereinigt. Man erhält 46 mg (72 %) **89** ( $R_f = 0.48$ ) als farbloses Öl. –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Benzen-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.79$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (q,  $^3J = 7.3$  Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2 H, CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Benzen-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13.70$  (+), 61.99 (-), 80.81 (C<sub>quart</sub>), 89.46 (C<sub>quart</sub>), 121.38 (+), 153.12 (C<sub>quart</sub>).

*1,7-Bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4-trimethylsilylenthinyl-hepta-2,5-diin-4-ol (104):* Bei  $-30^\circ\text{C}$  werden 7.0 g (50.0 mmol) 2-Prop-2-inyloxy-tetrahydro-pyran **42** in 100 ml THF mit 33.3 ml (50.0 mmol, 1.5 mol/l) *n*-BuLi deprotoniert. Man tropft langsam 1.9 ml (10.0 mmol) 3-(Trimethyl-silanyl)-propiol-säureethylester **103** in 10 ml THF zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt 2 h. Die Reaktionsmischung wird in 250 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 2:1) über Kieselgel ergeben 1.57 g (39 %) **104** ( $R_f = 0.30$ , PE:Et<sub>2</sub>O, 1:1) als hellgelbes Öl. –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.16$  (s, 9 H), 1.66 (m, 12 H), 3.53 (m, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 4.30 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 4 H), 4.81 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.52$  (+), 18.80 (-), 25.24 (-), 30.06 (-), 54.09 (C<sub>quart</sub>), 54.11 (-), 61.83 (-), 78.95 (C<sub>quart</sub>), 83.35 (C<sub>quart</sub>), 87.61 (C<sub>quart</sub>), 96.86 (+), 101.39 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), *m/z* (%): 404 (0.2) [M<sup>+</sup>], 319 (1.2) [M<sup>+</sup>-THP], 303 (0.6) [M<sup>+</sup>-OTHP], 202 (10) [M<sup>+</sup>-(OTHP)<sub>2</sub>], 85 (100) [THP], 73 (36) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

*Essigsäure-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-1-trimethylsilylenthinyl-but-2-inyl-ester (105):* In 10 ml Toluol werden 650 mg (1.6 mmol) **104**, 181  $\mu\text{l}$  (1.9 mmol) Acetanhydrid und 155  $\mu\text{l}$  (1.9 mmol) Pyridin 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach Abkühlen in 50 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase mit 10 %iger HCl gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 3:1) des Rückstands über Kieselgel ergibt 370 mg (52 %) **105** ( $R_f = 0.46$ ) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2945\text{ cm}^{-1}$ , 2252, 1760, 1201, 1028. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192 nm (3.832), 212 (3.379), 232 (2.525). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.10$  (s, 9 H), 1.49 (m, 8 H), 1.72 (m, 4 H),

2.00 (s, 3 H), 3.43 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 4.22 (s, 4 H), 4.72 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.78 (+), 18.70 (-), 21.08 (+), 25.13 (-), 29.91 (-), 53.80 (-), 57.09 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 61.59 (-), 80.05 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 80.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 89.74 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 96.55 (+), 97.75 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 167.00 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI),  $m/z$  (%): 446 (8) [ $\text{M}^+$ ], 387 (4) [OAc], 85 (100) [THP], 73 (26) [ $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ]. – HRMS ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$ ): ber. 446.2124; gef. 446.2114±2 ppm.

*Essigsäure-1-ethinyl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-prop-1-inyl]-but-2-inyl-ester (106):* In 15 ml Acetonitril und 5 ml Wasser werden 400 mg (0.9 mmol) **105** und 136 mg (0.9 mmol) Cäsiumfluorid 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, dreimal mit je 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die organische Phase mit 20 ml Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1) des Rückstands über Kieselgel ergibt 99 mg (30 %) **106** ( $R_f$  = 0.37) als farbloses Öl. –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.52 (m, 8 H), 1.61 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.73 (s, 1 H), 3.52 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 4.31 (s, 4 H), 4.79 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.85 (-), 21.25 (+), 25.29 (-), 30.08 (-), 53.98 (-), 56.84 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 61.86 (-), 73.11 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 77.84 (+), 79.71 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 81.52 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 96.92 (+), 167.40 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

*1-Triisopropylsilanyl-3-[(triisopropylsilanyl)-ethinyl]-5-trimethylsilyl-penta-1,4-diin-3-ol (109):* Bei  $-40^\circ\text{C}$  werden 1.93 ml (8.6 mmol) Triisopropylsilylethylen in 150 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  mit 5.73 ml (8.6 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) *n*-BuLi deprotoniert. Man tropft bei  $0^\circ\text{C}$  langsam 762  $\mu\text{l}$  (3.9 mmol) 3-(Trimethyl-silanyl)-propiolsäureethylester **103** zu der Reaktionsmischung und erwärmt im Wasserbad 4 h auf  $30^\circ\text{C}$ . Die Mischung wird in 300 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, viermal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die organische Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 19:1) des Rückstands über Kieselgel ergibt 960 mg (50 %) **109** ( $R_f$  = 0.52, PE: $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3457  $\text{cm}^{-1}$ , 2944, 2867, 2182, 1251, 1071, 677. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192 nm (4.379), 218 (3.654). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.17 (s, 9 H), 1.07 (s, 42 H), 2.71 (s, 1 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.55 (+), 11.14 (+), 18.48 (+), 54.66 (C<sub>quart</sub>), 84.75 (C<sub>quart</sub>), 87.58 (C<sub>quart</sub>), 101.96 (C<sub>quart</sub>), 104.13 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 488 (24) [M<sup>+</sup>], 445 (40) [M<sup>+</sup>-i-Pr], 402 (8) [M<sup>+</sup>-(i-Pr)<sub>2</sub>], 157 (44) [Si(i-Pr)<sub>3</sub>], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. – HRMS (C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>OSi<sub>3</sub>): ber. 488.3325; gef. 488.3312±2ppm.

*3-Ethynyl-1,5-bis-triisopropylsilanyl-penta-1,4-diin-3-ol (110):* Man lässt 600 mg (1.2 mmol) **109** und 44 mg (1.8 mmol) NaH 15 h bei Raumtemperatur röhren, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 19:1) über Kieselgel. Man erhält 500 mg (98 %) **110** (*R*<sub>f</sub> = 0.17) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3457 cm<sup>-1</sup>, 2945, 2867, 2131, 1463, 1069, 677. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (4.246), 214 (3.586), 266 (1.895). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.07 (s, 42 H), 2.61 (s, 1 H), 2.86 (s, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.10 (+), 18.48 (+), 54.25 (C<sub>quart</sub>), 70.68 (+), 81.35 (C<sub>quart</sub>), 84.91 (C<sub>quart</sub>), 103.67 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI), m/z (%): 416 (100) [M<sup>+</sup>], 373 (74) [M<sup>+</sup>-i-Pr], 330 (6) [M<sup>+</sup>-(i-Pr)<sub>2</sub>], 157 (52) [Si(i-Pr)<sub>3</sub>]. – HRMS (C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>OSi<sub>2</sub>): ber. 416.2930; gef. 416.2918±2ppm.

*Essigsäure-1-ethynyl-3-triisopropylsilanyl-1-[triisopropylsilanyl]-ethynyl-prop-2-inyl-ester (111):* In 10 ml Toluol werden 500 mg (1.2 mmol) **110**, 170 µl (1.8 mmol) Acetanhydrid und 146 µl (1.8 mmol) Pyridin 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in 50 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, dreimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase mit 10 %iger HCl gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 9:1) des Rückstands über Kieselgel ergibt 190 mg (35 %) **111** (*R*<sub>f</sub> = 0.47) als farblose Kristalle (FP = 106 °C). – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3451 cm<sup>-1</sup>, 3254, 2944, 2866, 2124, 1753, 1213, 679. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 192 nm (4.268), 220 (3.621), 238 (2.732). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.07 (s, 42 H), 2.09 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.11 (+), 18.48 (+), 21.24 (+), 57.15 (C<sub>quart</sub>), 72.30 (+), 78.53 (C<sub>quart</sub>), 87.10 (C<sub>quart</sub>), 100.36 (C<sub>quart</sub>), 167.05 (C<sub>quart</sub>). – MS

(EI),  $m/z$  (%): 458 (42) [ $M^+$ ], 415 (100) [ $M^+ - i\text{-Pr}$ ], 372 (8) [ $M^+ - (i\text{-Pr})_2$ ], 157 (10) [Si(*i*-Pr)<sub>3</sub>], 59 (10) [OAc]. – HRMS (C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>): ber. 458.3036; gef. 458.3024±2ppm. – C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (458.83): ber. C 70.68, H 10.11; gef. C 70.67, H 10.14.

*7-Triisopropylsilanyl-hept-4-en-2,6-diynoicäureethylester (112)*: Bei –78 °C werden zu 390 mg (1.7 mmol) 1-Triisopropyl-hex-3-en-1,5-diin (**38**) in 50 ml THF 1.12 ml (1.7 mmol, 1.5 mol/l in Hexan) *n*-BuLi gegeben und 0.5 h gerührt. Mit einer Spritze werden 47 µl (0.5 mmol) Chlorameisensäureethylester (**94**) zugetropft und weitere 1.5 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 150 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen, viermal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O, 19:1) über Kieselgel ergeben 200 mg (39 %) **112** ( $R_f$ = 0.48) als hellgelbes Öl. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 21 H), 1.30 (t, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz, 3 H), 4.24 (q, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz, 2 H), 5.91 (d, <sup>3</sup>J= 11.0 Hz, 1 H), 66.11 (d, <sup>3</sup>J= 11.0 Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.13 (+), 14.01 (+), 18.56 (+), 61.92 (-), 82.70 (C<sub>quart</sub>), 86.82 (C<sub>quart</sub>), 102.69 (C<sub>quart</sub>), 103.43 (C<sub>quart</sub>), 117.08 (+), 125.52 (+), 153.64 (C<sub>quart</sub>).

## 5 Anhang

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetat
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
CD	Circular-Dichroismus
CSA	Camphersulfonsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFT	Dichte Funktional Theorie
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSC	Differentialthermoanalyse
Et	Ethyl
FP	Schmelzpunkt
HMDS	1,1,1,6,6,6-Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Propyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
[M <sup>+</sup> ]	Molekülion
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoësäure
Me	Methyl
MeLi	Methylolithium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat

PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether, Siedebereich 40-60 °C
PG	Schutzgruppe allgemein
Ph	Phenyl
$\text{PPh}_3$	Triphenylphosphin
PTSS	<i>p</i> -Toluensulfonsäure
$R_f$	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SE	Spannungsenergie
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TS	Übergangszustand

## 5.2 Spektrenanhang

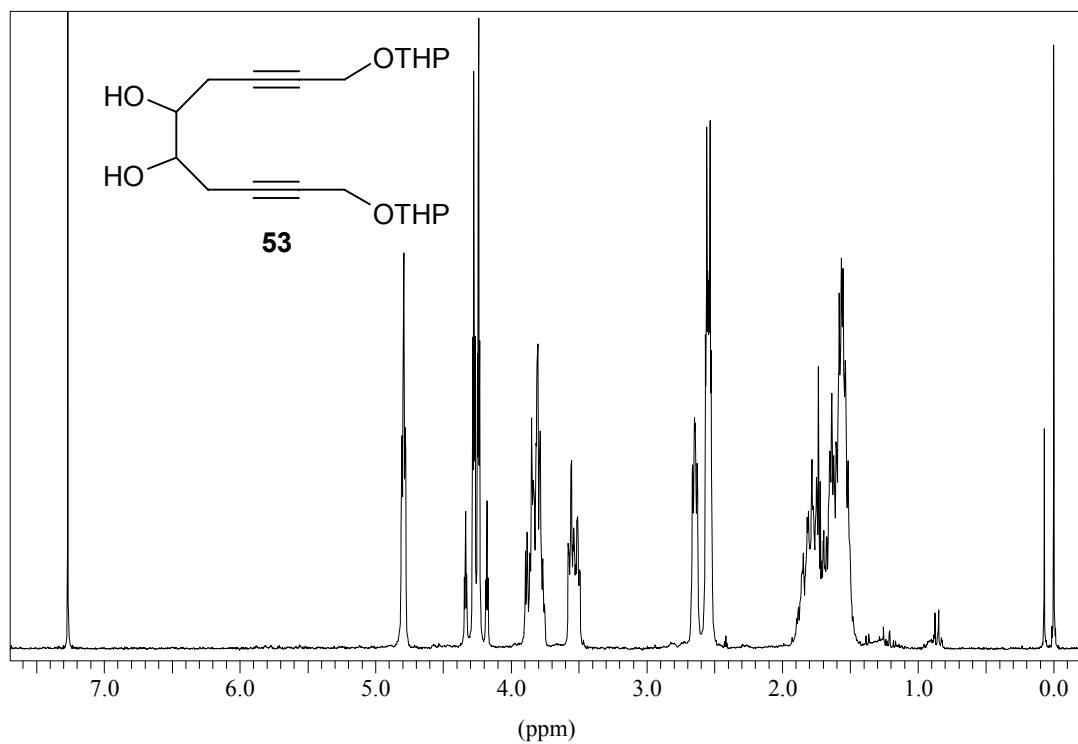


Abbildung 20:  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Verbindung 53

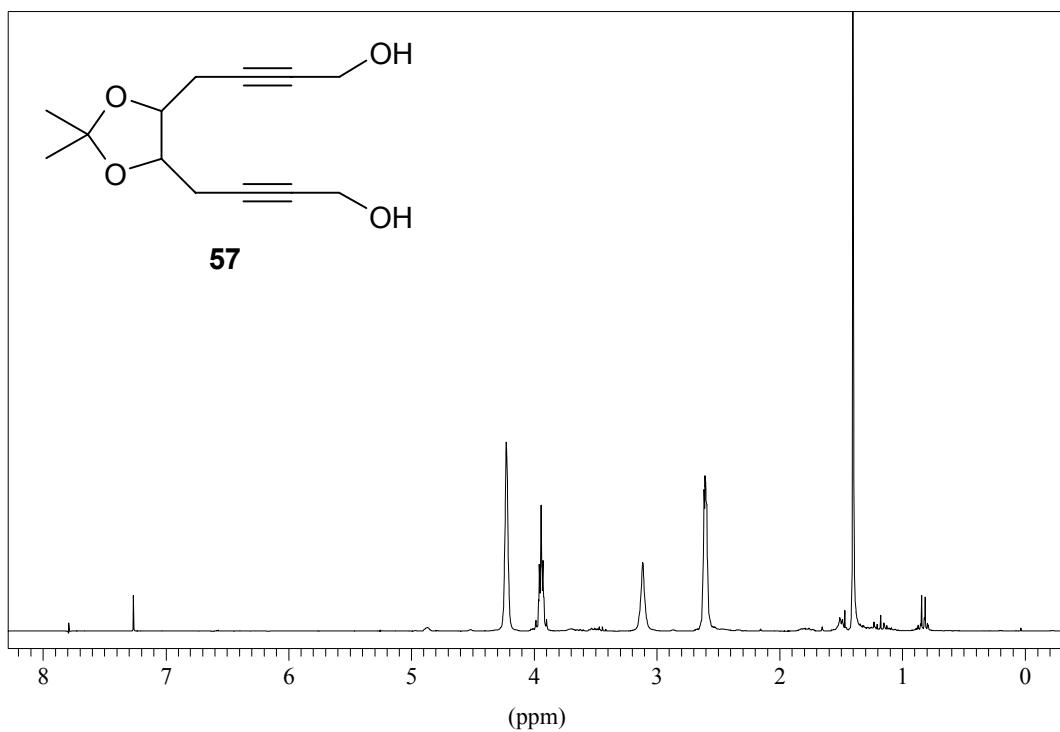
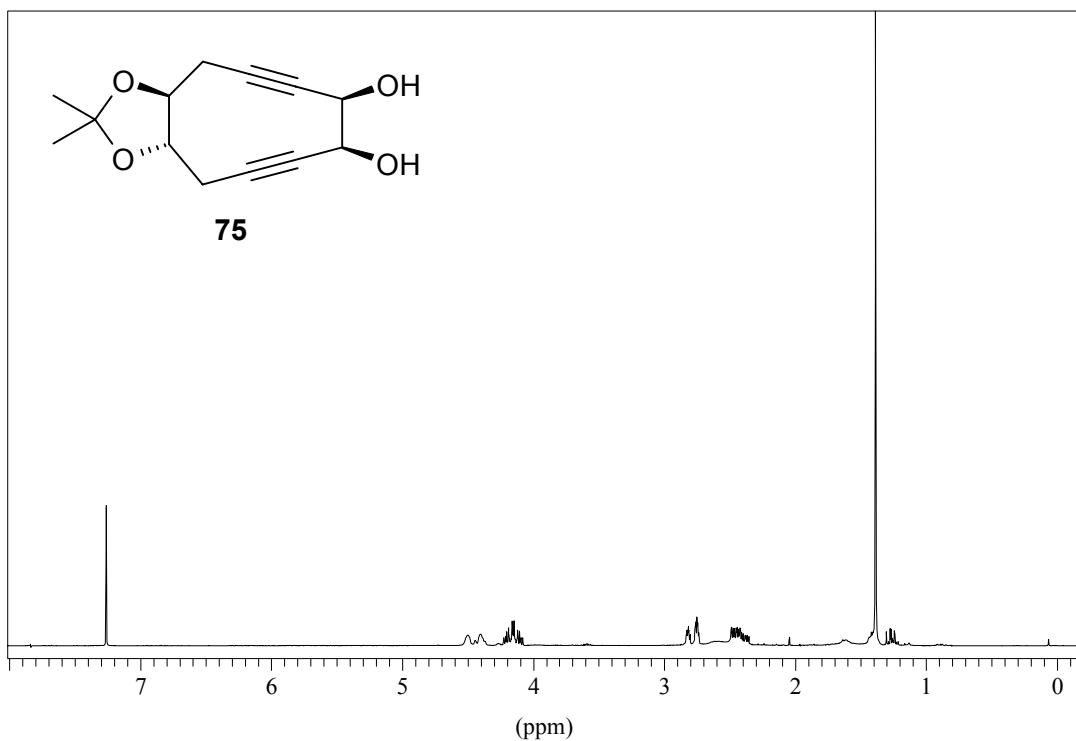
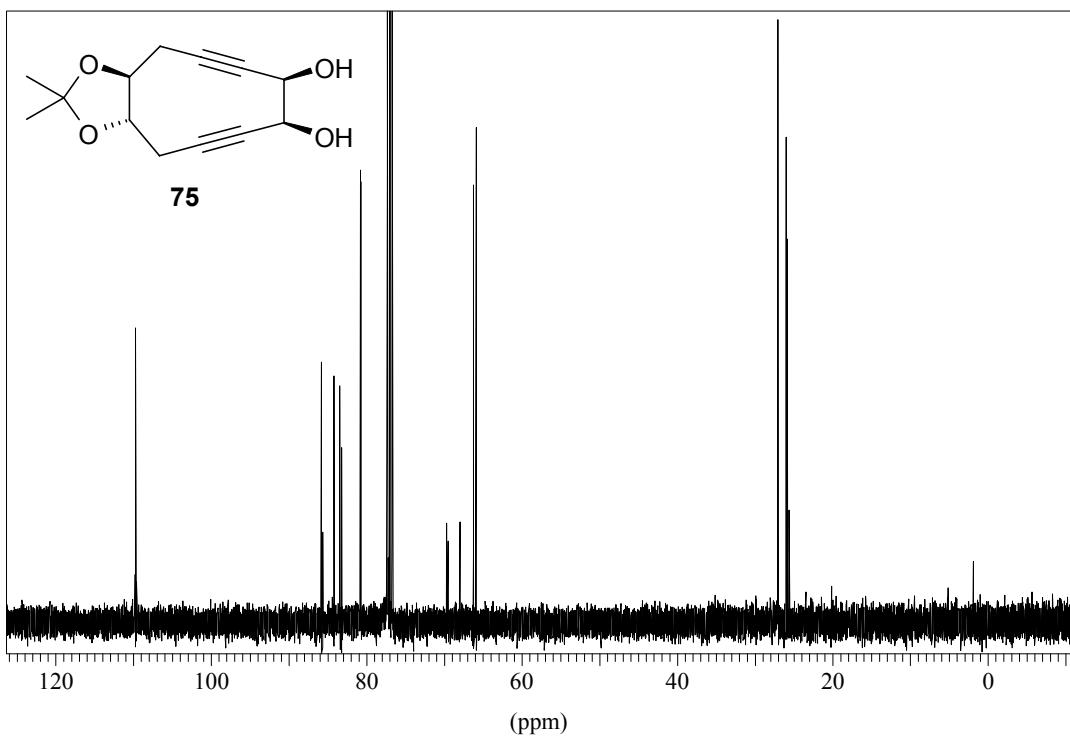


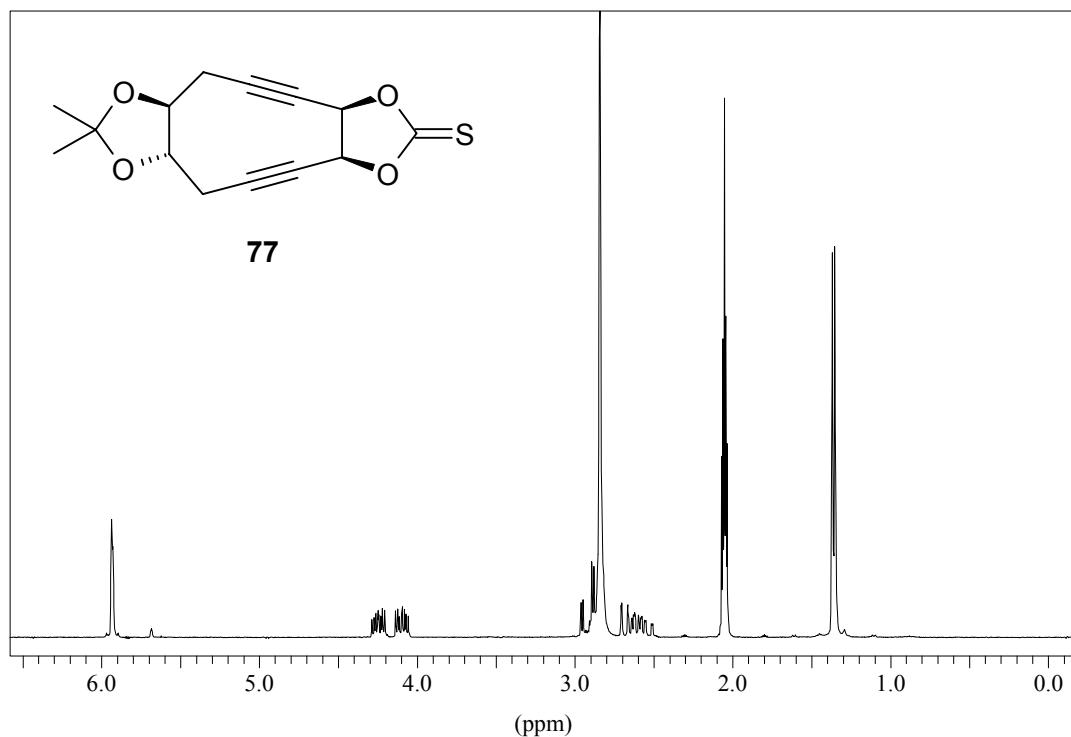
Abbildung 21:  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Verbindung 57



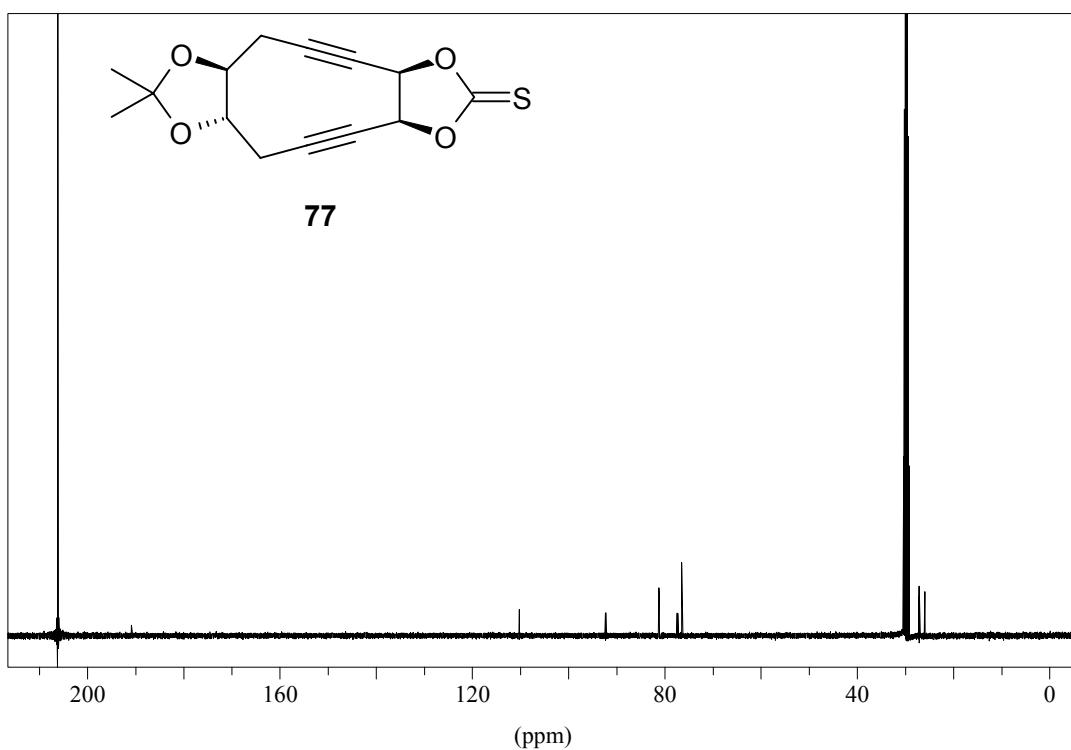
**Abbildung 22:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Verbindung 75



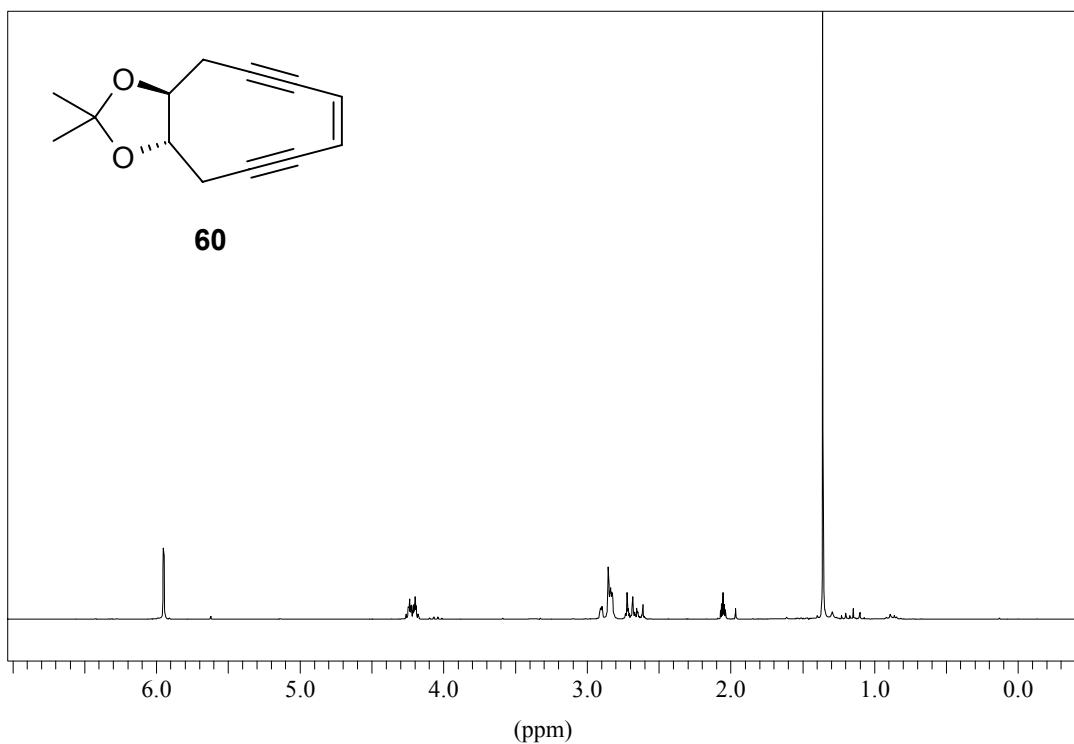
**Abbildung 23:**  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum der Verbindung 75



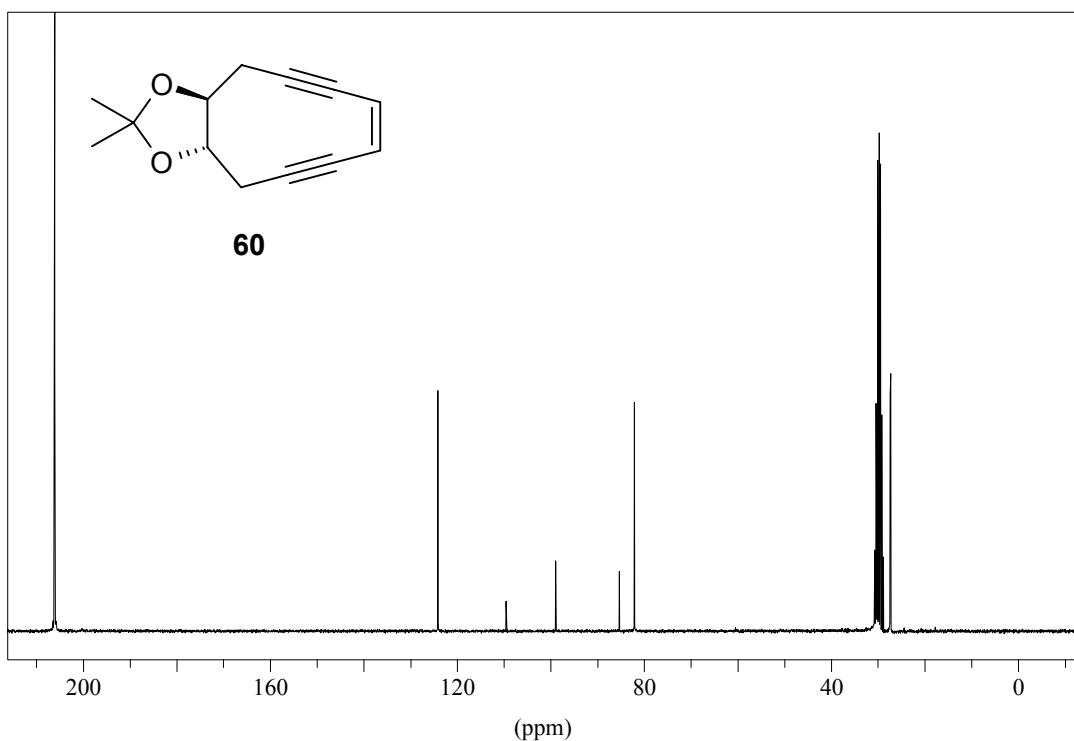
**Abbildung 24:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Verbindung 77



**Abbildung 25:**  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum der Verbindung 77



**Abbildung 26:** <sup>1</sup>H NMR-Spektrum der Verbindung **60**



**Abbildung 27:** <sup>13</sup>C NMR-Spektrum der Verbindung **60**

## 6 Literatur und Anmerkungen

- [1] A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publication, New York, **1984**.
- [2] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **2000**, 2 – 3.
- [3] Bis dahin war angenommen worden, daß organische Verbindungen nur durch lebende Organismen produziert werden können.
- [4] Es soll nicht unterschlagen werden, daß schon seit dem Altertum Arzneimittel aus Pflanzen und anderen natürlichen Quellen gewonnen wurden, lange bevor man ihre Wirksamkeit pharmakologisch nachweisen konnte. Zum Teil werden noch heute Wirkstoffe aus Pflanzen direkt isoliert, z.B. Morphin, Chinin oder Ephedrin.
- [5] „*Erster Gesundheitsbericht für Deutschland*“, Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland (Hrsg.), SFG-Servicecenter Fachverlage GmbH, Reutlingen **1998**.
- [6] *Krebs – Tumoren, Zellen, Gene*, 4. Auflage, V. Schirrmacher (Hrsg.), Spektrum der Wissenschafts-Verlagsgesellschaft, Heidelberg **1990**.
- [7] Hierbei werden besonders sich schnellteilende Zellen angegriffen, z.B. Haar- oder Nervenzellen. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung auf die genannten Zellen wurden von Davis auf der Basis von Verbindungen, die als Inhibitoren der Cyclinabhängigen Kinase (CDK) wirken, Strukturanaloga entwickelt, welche die Aktivität des Proteins hemmen, das die Zellteilung steuert. Damit wird die Teilungsrate der Zellen herabgesetzt und sie reagieren weniger empfindlich auf die Cytostatika. – S. T. Davis, B. G. Benson, H. N. Bramson, D. E. Chapman, S. H. Dickerson, K. M. Dold, D. J. Eberwein, M. Edelstein, S. V. Frye, R. T. Gampe Jr.,

- R. J. Griffin, P. A. Harris, A. M. Hassell, W. D. Holmes, R. N. Hunter, V. B. Knick, K. Lackey, B. Lovejoy, M. J. Luzzio, D. Murray, P. Parker, W. J. Rocque, L. Shewchuk, J. M. Veal, D. H. Walker, L. F. Kuyper, *Science* **2001**, *291*, 134 – 137.
- [8] Spezial: *Krebsmedizin, Spektrum der Wissenschaft*, Spektrum Verlag, Heidelberg **1996**.
- [9] <sup>[a]</sup> R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660 – 661. – <sup>[b]</sup> R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25 – 31. – <sup>[c]</sup> T. P. Lockhart, P. B. Comita, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4082 – 4090.
- [10] N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaün, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1516 – 1517.
- [11] Übersichtsartikel zur Chemie und Biologie von Endiin-Cytostatika/Antibiotika: <sup>[a]</sup> H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 211 – 217. – <sup>[b]</sup> K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453 – 1481. – <sup>[c]</sup> M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13 – 26. – <sup>[d]</sup> K. C. Nicolaou, A. L. Smith in *Modern Acetylene Chemistry*, P. J. Stang, F. Diederich (Editoren), VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1995**, 203 – 283. – <sup>[e]</sup> A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2103 – 2117. – <sup>[f]</sup> K. K. Wang, *Chem Rev.* **1996**, *96*, 207 – 222. – <sup>[g]</sup> J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453 – 6518.
- [12] J. Shoji, *J. Antibiot.* **1961**, Ser A *14*, 27 – 33.
- [13] N. Ishida, K. Miyakazi, K. Kumagai, M. Rikimaru, *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 68 – 76.
- [14] <sup>[a]</sup> K. Edo, M. Mizugaki, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Otake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331 – 334. – <sup>[b]</sup> K.-H. Kim, B.-M. Kwon, A. G. Myers, D. C. Rees, *Science* **1993**, *262*, 1042 – 1046.

- [15] M. A. Napier, B. Holmquist, D. J. Strydom, I. H. Goldberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *89*, 636 – 642.
- [16] L. F. Porvik, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1980**, *19*, 4773 – 4780.
- [17] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Saitoh, H. Kawaguchi, J. Golik, G. Dubay, G. Groenewald, B. Krishnan, T. W. Doyle, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1605 – 1609.
- [18] [a] J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewald, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3461 – 3462. – [b] J. Golik, G. Dubay, G. Groenewald, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462 – 3464. – [c] J. Golik, H. Wong, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2497 – 2500.
- [19] [a] M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464 – 3466. – [b] M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466 – 3468.
- [20] [a] M. D. Lee, J. K. Manning, D. R. Williams, N. A. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1070 – 1087. – [b] W. M. Maiese, M. P. Lechevalier, H. A. Lechevalier, J. Korshalla, N. A. Kuck, A. Fantini, M. J. Wildey, J. Thomas, M. Greenstein, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 558 – 563. – [c] M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. A. Ellestad, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985 – 997.
- [21] [a] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462 – 1471. – [b] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625 – 7635.

- [22] [a] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449 – 1452. – [b] M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715 – 3716.
- [23] K. Shioma, H. Iinuma, H. Naganawa, M. Hamada, S. Hattori, H. Nakamura, T. Takeuchi, Y. Itaka, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1000 – 1005.
- [24] [a] K. S. Lam, G. A. Hesler, D. R. Gustavson, A. R. Croswell, J. M. Veitch, S. Forenza, K. Tomita, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 472 – 478. – [b] S. J. Hofstaed, J. A. Matson, A. R. Malacko, H. Marquardt, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1250 - 1254.
- [25] [a] N. Zein, K. Colson, J. E. Leet, D. R. Schroeder, W. Solomon, T. W. Doyle, A. M. Casazza, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2822 – 2826. – [b] N. Zein, A. M. Casazza, T. W. Doyle, J. E. Leet, D. R. Schroeder, W. Solomon, S. G. Nadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8009 – 8012.
- [26] [a] J. E. Leet, D. R. Schroeder, S. J. Hofstaed, J. Golik, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, T. W. Doyle, J. A. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7946 – 7948. – [b] J. E. Leet, D. R. Schroeder, D. R. Langley, K. L. Colson, S. Huang, S. E. Klohr, M. S. Lee, J. Golik, S. J. Hofstaed, T. W. Doyle, J. A. Matson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8432 – 8443.
- [27] J. Hu, Y.-C. Xue, M.-Y. Xie, R. Zhang, T. Otani, Y. Minami, Y. Yamada. T. Marunaka, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1575 – 1579.
- [28] [a] Y. Minami, K.-I. Yoshida, R. Azuma, M. Saeki, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2633 – 2636. – [b] K.-I. Yoshida, Y. Minami, R. Azuma, M. Saeki, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2637 – 2640. – [c] T. Otani, Y. Minami, T. Marunaka, R. Zhang, M.-Y. Xie, *J. Antibiot* **1988**, *41*, 1580 – 1585. – [d] T. Otani, Y. Minami, K. Sakawa, K.-I. Yoshida, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 564 – 568. – [e] T.

- Otani, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 791 – 802. – [f] Y. Sugiura, T. Matsumoto, *Biochemistry* **1993**, *32*, 5548 – 5553. [g] T. Matsumoto, Y. Okuno, Y. Sugiura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *195*, 659 – 666.
- [29] M. Hanada, H. Ohkuma, T. Yonemoto, K. Tomita, M. Ohbayashi, H. Kamei, T. Miyaki, M. Konishi, H. Kawaguchi, S. Forenza, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 403 – 414.
- [30] D. R. Schroeder, K. L. Colson, S. E. Klohr, N. Zein, D. R. Langley, M. S. Lee, J. A. Matson, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9351 – 9352.
- [31] T. Ando, M. Ishii, T. Kajiura, T. Kameyama, K. Miwa, Y. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6495 – 6498.
- [32] [a] J. J. De Voss, C. A. Townsend, W.-D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9669 – 9670. – [b] J. J. Hangeland, J. J. De Voss, J. A. Heath, C. A. Townsend, W.-D. Ding, J. S. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9200 – 9202.
- [33] G. A. Ellestad, P. R. Hamann, N. Zein, G. O. Morton, M. M. Siegel, M. Pastel, D. B. Borders, W. J. McGahren, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3033 – 3036.
- [34] Der *c-d*-Abstand wurde durch Kraftfeldrechnung auf MM2-Niveau gerechnet.<sup>[21a]</sup>
- [35] K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866 – 4868.
- [36] P. C. Dedon, A. A. Salzberg, J. Xu, *Biochemistry* **1993**, *32*, 3617 – 3622.
- [37] Y. Sugiura, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 3831 – 3835.
- [38] [a] T. Arakawa, T. Kusakabe, J. Kuwahara, M. Otsuka, Y. Sugiura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *190*, 362 – 370. – [b] Y. Sugiura, T. Arakawa, M.

- Uesugi, T. Shiraki, H. Ohkuma, M. Konishi, *Biochemistry* **1991**, *30*, 2989 – 2992.  
– [c] A. Ichikawa, T. Kuboya, T. Aoyama, Y. Sugiura, *Biochemistry* **1992**, *31*,  
6784 – 6787. – [d] T. Shiraki, Y. Sugiura, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **1989**, *21*,  
53 – 54.
- [<sup>39</sup>] T. Shiraki, Y. Sugiura, *Biochemistry* **1990**, *29*, 9795 – 9798.
- [<sup>40</sup>] [a] A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 33 – 43. – [b] A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11556 – 11557. – [c] A. G. Myers, N. J. Tom, , M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072 – 6094.
- [<sup>41</sup>] M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509 – 9525.
- [<sup>42</sup>] G. Myers, M. Hammond, P. M. Harrington, Y. Wu, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5319 – 5320.
- [<sup>43</sup>] K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, C. Riemer, V. A. Estevez, W.-M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7360 – 7371.
- [<sup>44</sup>] Microreview: B. König, *Eur. J. Chem.* **2000**, 381 – 385.
- [<sup>45</sup>] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, R. Discordia, C.-K. Hwang, R. E. Minto, K. N. Bharucha, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1094 – 1096.
- [<sup>46</sup>] [a] L. Banfi, G. Guanti, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2613 – 2615. – [b] L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3249 – 3268. – [c] L. Banfi, G. Guanti, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1543 – 1548.
- [<sup>47</sup>] M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *4*, 187 – 192.

- [48] <sup>[a]</sup> B. König, W. Pitsch, I. Thondorf, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4258 – 4261. – <sup>[b]</sup> Wolfgang Pitsch, *Diplomarbeit 1996*, Technische Universität Braunschweig.
- [49] <sup>[a]</sup> A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217 – 4220. – <sup>[b]</sup> S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, S. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6890 – 6891.
- [50] <sup>[a]</sup> M. E. Maier, T. Brandstetter, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7511 – 7514. – <sup>[b]</sup> Y.-F Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4202 – 4204.
- [51] <sup>[a]</sup> E. Nakamura, I. Kuwajima, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 539. – <sup>[b]</sup> I. Kuwajima, E. Nakamura, K. Hashimoto, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 975 – 982.
- [52] <sup>[a]</sup> M. E. Maier, U. Abel, *Synlett* **1995**, 38 – 40. – <sup>[b]</sup> P. A. Wender, C. K. Zercher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2311 – 2313. – <sup>[c]</sup> T. Nishikawa, S. Shibuya, M. Isobe, *Synlett* **1994**, 482 – 484.
- [53] K. M. Nicolas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207 – 214.
- [54] <sup>[a]</sup> M. E. Maier, B. Greiner, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 855 – 861. – <sup>[b]</sup> P. Magnus, R. Lewis, F. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2560 – 2568.
- [55] S. Jiang, G. Singh, R. H. Wightman, *Chem. Lett.* **1996**, 67 - 68.
- [56] W. Pitsch, A. Russel, M. Zabel, B. König, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2345 – 2347.
- [57] C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476 – 482.
- [58] Die HPLC-Analytik für diese Substanz wurde von Dr. R. Vasold, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg, entwickelt.
- [59] Säule: Chiralcel OD, *n*-Heptan/*i*-Propanol, 9:1, das OD-Spektrum wurde im Fluß gemessen.

- [<sup>60</sup>] Einige Beispiele finden sich unter: <sup>[a]</sup> C. Wagner, A. Heidrun, O. Sterner, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 501 – 502. – <sup>[b]</sup> D. A. Mulholland, S. Iourine, *Phytochemistry*, **1998**, 1357 – 1362.
- [<sup>61</sup>] Y.-F. Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2253 – 2259, sowie persönliche Mitteilung.
- [<sup>62</sup>] L. A. Paquette, J. M. Gardlik, K. J. McCullough, Y. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7644 – 7648.
- [<sup>63</sup>] L. A. Paquette, *Org. React.* **1977**, *25*, 1 – 71.
- [<sup>64</sup>] M. F. Semmelhack, J. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4121 – 4124.
- [<sup>65</sup>] <sup>[a]</sup> E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677 – 2678. – <sup>[b]</sup> E. J. Corey, F. A. Carey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934 – 935. – <sup>[c]</sup> E. J. Corey, *Pure App. Chem.* **1967**, *14*, 19 – 37.
- [<sup>66</sup>] <sup>[a]</sup> G. B. Jones, R. S. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655 – 2658. – <sup>[b]</sup> G. B. Jones, R. S. Huber, J. E. Mathews, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1791 – 1792. – <sup>[c]</sup> G. B. Jones, R. S. Huber, J. E. Mathews, A. Li, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3643 – 3646. – <sup>[d]</sup> G. B. Jones, J. E. Mathews, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14599 – 14614.
- [<sup>67</sup>] L. Banfi, G. Guanti, A. Basso, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 939 – 946.
- [<sup>68</sup>] <sup>[a]</sup> S. M. Kerwin, M. M. McPhee, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9385 – 9393. – <sup>[b]</sup> G. B. Jones, G. W. Plourde II, G. Hynd, R. S. Huber, J. E. Mathews, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1937 – 1944. – <sup>[c]</sup> G. Hynd, G. B. Jones, G. W. Plourde, J. M. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4481 – 4484.
- [<sup>69</sup>] R. A. Rafael, *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworths, **1955**.

- [<sup>70</sup>] L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Edition, Elsevier, Amsterdam **1988**.
- [<sup>71</sup>] W. Pitsch, B. König, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 81 - 85.
- [<sup>72</sup>] P. J. Kocieński, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1994**.
- [<sup>73</sup>] [<sup>a</sup>] B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *Synthesis* **1996**, 446 – 448. – [<sup>b</sup>] A. Wagner, M. P. Heitz, C. Mioskowski, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1619 – 1620.
- [<sup>74</sup>] [<sup>a</sup>] G. Dana, H. Danechpajou, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1980**, 395 – 399. – [<sup>b</sup>] P. Martinet, G. Mousset, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1970**, 1071. – [<sup>c</sup>] H.-D. Scharf, H. Plum, J. Fleischhauer, W. Schleker, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 862 – 882.
- [<sup>75</sup>] Strukturaufklärung mittels NMR-Technik: Prof. Dr. L. Ernst, Technische Universität Braunschweig **1998**.
- [<sup>76</sup>] Dr. N. Goldberg, Technische Universität Braunschweig **1998**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [<sup>77</sup>] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 141 – 142.
- [<sup>78</sup>] H.-J. Wu, C.-C. Lin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7558 – 7566.
- [<sup>79</sup>] [<sup>a</sup>] P. R. Schreiner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 483 – 484. – [<sup>b</sup>] P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4184 – 4190. – [<sup>c</sup>] H. Hopf, P. G. Jones, P. Bubenitschek, C. Werner, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2592 – 2595.
- [<sup>80</sup>] M. Klein, W. Pitsch, Universität Regensburg **1998**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [<sup>81</sup>] M.D. Shair, T. Y. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755 – 3757.

- [<sup>82</sup>] L. Banfi, G. Guanti, A. Basso, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 939 – 946.
- [<sup>83</sup>] M. Rucker, R. Brückner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7353 – 7356.
- [<sup>84</sup>] [<sup>a</sup>] J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8014 – 8016. – [<sup>b</sup>] A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 28 – 32. – [<sup>c</sup>] Y. Kuwatani, I. Ueda, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2017 – 2019.
- [<sup>85</sup>] A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859 – 5860.
- [<sup>86</sup>] L. E. Manzer, *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 135 – 138.
- [<sup>87</sup>] E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979 – 1982.
- [<sup>88</sup>] Rechnungen auf BLYP/6-31G\*-Niveau von Prof. Dr. P. R. Schreiner. Alle Energien sind unkorrigierte HF-Werte. University of Georgia, Athens **2001**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [<sup>89</sup>] B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *New J. Chem.* **2001**, 7, 912 - 916.
- [<sup>90</sup>] Zu cyclischen Endiinsystemen mit zwei Endiineinheiten: [<sup>a</sup>] H. S. Blanchette, S. C. Brand, H. Naruse, T. J. R. Weakley, M. M. Haley, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9581 – 9588. – [<sup>b</sup>] B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *Synthesis* **1996**, 446 – 448.
- [<sup>91</sup>] Für die Synthese von anderen voll funktionalisierten Endiinen, siehe: D. Crich, A. B. Pavlovic, D. J. Wink, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 359 – 378.
- [<sup>92</sup>] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2308 – 2321.
- [<sup>93</sup>] Die Verbindungen **84a-c**, **85a-c** und **86a-c** sind Diastereomerengemische. Lediglich die Stereozentren der Weinsäure sind kontrolliert. Verbindung **79** ist aufgrund der eingeschränkten Rotation der beiden Propargylsubstituenten und der O-Benzyl-Gruppe ein Gemisch aus zwei Konformeren, was man gut im NMR

anhand des zweiten Signalsatzes beobachten kann. Die Verbindungen **84a-c** und **85a-c** stellen dagegen weitaus komplexere Gemische dar, da sie je vier stereochemisch nicht kontrollierte THP-Gruppen tragen.

- [94] Die Struktur von Verbindung **86b** wurde mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt ( $C_{31}H_{28}O_2Br_4$ ,  $M = 752.18$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 830.6(3)$ ,  $b = 975.5(4)$ ,  $c = 1028.6(5)$ ,  $\beta = 81.98(3)^\circ$ ,  $Z = 1$ ). Allerdings war sie sogar bei 228 K aufgrund hoher U-Werte unpräzise und unterhalb dieser Temperatur waren die Kristalle nicht stabil, was eventuell auf einen Phasenübergang zurückzuführen ist.
- [95] Gerät: Rheometric Scientific DSC SP, Heizrate = 5 K/min.
- [96] <sup>[a]</sup> J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7630 – 7632. – <sup>[b]</sup> J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5367 – 5369.
- [97] N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1907 – 1911.
- [98] P. Magnus, P. Carter, J. Elliot, R. Lewis, J. Harling, T. Pittnera, W. E. Bauta, S. Fortt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544 – 2559.
- [99] M. Kamieth, F. G. Klärner, F. Diedrich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3497 - 3500; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3303 - 3306.
- [100] Dr. J. Grunenberg, Technische Universität Braunschweig **1998**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [101] E. Wenkert, K. A. H. Adams, C. L. Leicht, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1844 – 1846.
- [102] T. Eckert, J. Ipaktschi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327 – 335.
- [103] G. Boche, J. Bigalke, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 955-958, sowie persönliche Mitteilung

- [<sup>104</sup>] T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, 746 – 748.
- [<sup>105</sup>] H. Meerwein, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 632, 38 – 55.
- [<sup>106</sup>] B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1742 – 1746.
- [<sup>107</sup>] S. J. Danishefsky, D. S. Yamashita, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4681 – 4684.
- [<sup>108</sup>] [<sup>a</sup>] A. Kunze, R. Gleiter, F. Rominger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 171 – 172. – [<sup>b</sup>] V. Wolfart, R. Gleiter, C. Krieger, H. Pritzkow, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 513 – 516.
- [<sup>109</sup>] L. H. Jones, C. W. Harwig, P. Wentworth, Jr., A. Simeonov, A. D. Wentworth, S. Py, J. A. Ashley, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3607 – 3608.
- [<sup>110</sup>] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [<sup>111</sup>] G. M. Sheldrick, SHELXL93. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.
- [<sup>112</sup>] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343 – 350.
- [<sup>113</sup>] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.
- [<sup>114</sup>] [<sup>a</sup>] Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638 – 659. – [<sup>b</sup>] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und*

*Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 547 – 551.

[<sup>115</sup>] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1984**.

[<sup>116</sup>] H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, A39, 876 – 881.



## **Publikationen:**

- B. König, W. Pitsch, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 81 - 85.
- W. Pitsch, A. Russel, M. Zabel, B. König, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2345 – 2347.
- B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1742 – 1746.
- B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *New J. Chem.* **2001**, *7*, 912 - 916.
- B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *Acta Cryst.* **1998**, *C54*, 1471.
- B. König, W. Pitsch, I. Thondorf, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4258 - 4261.
- B. König, W. Pitsch, I. Dix, P. G. Jones, *Synthesis* **1996**, 446 - 448.
- P. G. Jones, B. König, W. Pitsch, *Z. Kristallogr.* **1996**, *211*, 741 - 742.

## **Tagungsbeiträge:**

- W. Pitsch, B. König: Synthesis, Structure and Reactivity of Enediynes. (Poster) 26. GDCh-Hauptversammlung und 100-Jahrfeier der GÖCH, Wien, Österreich, 07.09. – 11.09.1997.
- W. Pitsch, B. König: Synthesis and Investigation of Properties of Cyclic Enediynes. (Lecture) 1<sup>st</sup> Graduiertenkolleg Workshop, Graduiertenkolleg „Methoden in der Asymmetrischen Synthese“, RWTH Aachen, Aachen, 24.06. – 26.06.1999.
- W. Pitsch, B. König, M. Klein: Acceptor-Substituted Enediynes – Increased Reactivity and New Cyclization Pathways. (Poster) 27<sup>th</sup> GDCh-General Meeting and 37<sup>th</sup> IUPAC Congress, Berlin, 14.08. – 19.08.1999.
- W. Pitsch, B. König: Wege zu einer Trisendiin-Käfigstruktur mit interessanten elektronischen und strukturellen Eigenschaften. (Poster) 12. Vortragstagung ORCHEM 2000, Bad Nauheim, 14.09. – 16.09.2000.



# **Lebenslauf**

## **Persönliche Daten:**

Name:	<b>Wolfgang Pitsch</b>
Geburtsdatum:	24. August 1969
Geburtsort:	Salzgitter-Lebenstedt
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

## **Schulausbildung:**

1976 – 1989	Grundschule, Orientierungsstufe und Gymnasium am Fredenberg in Salzgitter
1989	Abitur

## **Wehrdienst:**

1989 – 1990	Grundwehrdienst in Braunschweig, München und Holzminden (Dienstgrad: Fähnrich d.R.)
-------------	---

## **Universitätsausbildung:**

10/1990 – 02/1996	Studium der Chemie an der Technischen Universität „Carolo - Wilhelmina zu Braunschweig“
11/1992	Diplomvorprüfung
05/1995	Diplomprüfung
06/1995 – 02/1996	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig bei Prof. Dr. H. Hopf, Thema: „Neue Endiinmakrocyclen - Synthese und Untersuchung ihrer Eigenschaften“
02/1996 – 06/1996	Forschungsaufenthalt an der University of Southern California, Los Angeles/USA in der Arbeitsgruppe von George A. Olah, Thema: „Polar enediyne cyclization“
08/1996 – 09/1999	Dissertation am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig bei Prof. Dr. B. König, Thema: „Synthese, Struktur und Eigenschaften funktionalisierter, cyclischer Endiine“
10/1999 – 07/2001	Fortführung der Promotion am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg
07/2001	Doktorprüfung

