

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit sauerstoffhaltigen cyclischen Dienophilen

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2001

vorgelegt von

Frank Richter

Meinen Eltern

Publikationen:

F. Richter, M. Bauer, C. Perez, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, Intramolecular Diels-Alder Reactions Utilizing α -Methylen Lactones as Dienophiles, *J. Org. Chem.* zur Veröffentlichung angenommen.

Tag der mündlichen Prüfung:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

4. Dezember 2001

Prof. Dr. H. Probst

Prof. Dr. M. E. Maier

Prof. Dr. G. Häfelinger

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls Universität Tübingen in der Zeit von März 1998 bis Juli 2001 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. M. E. Maier danke für die Überlassung des Themas, für die hervorragende Betreuung sowie für seine vielen Ratschläge und Anregungen, sowohl in der Theorie als auch im praktischen Bereich, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. G. Häfelinger für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Aufnahmen, Messungen und Auswertung verschiedenster Daten bedanke ich mich bei den Damen und Herren H. Bartolomä, C. Maichle-Mössmer, R. Müller, G. Nickolson und P. Schuler.

Ebenso bedanke ich mich recht herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis Maier für die gute Zusammenarbeit, für so manche Tipps und Anregungen und für zahlreiche interessante Diskussionen.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Werner für die Aufbereitung der Lösungsmittel und die Verwaltung der Chemikalien.

Mein weiterer Dank gilt auch den ehemaligen Kollegen und Kolleginnen aus dem Arbeitskreis Zeller, die hin und wieder bei so manchen Alltagsproblemen im Labor besonders in der Anfangszeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meiner Familie danke ich sehr herzlich für die langjährige Unterstützung und ihr Vertrauen sowohl während des Studiums als auch während der Doktorarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	3
2.1 Bimolekulare Diels-Alder-Reaktion	3
2.1.1 BIMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTIONEN MIT EXO- CYCLISCHEN α-METHYLEN-DIENOPHILEN	6
2.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion	7
2.2.1 INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTION VOM TYP 1.....	8
2.2.1.1 Stereochemische Steuerung der Diastereoselektivität	8
2.2.1.1.1 Elektronischer Einfluss auf die Diastereoselektivität.....	8
2.2.1.1.2 Sterischer Einfluss auf die Diastereoselektivität	12
2.2.1.1.3 Konformativer Einfluss auf die Diastereoselektivität	13
2.2.2 INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTION VOM TYP-2	16
2.2.2.1 Regiochemische Steuerung	16
2.2.2.2 Stereochemische Steuerung.....	17
2.2.3 TRANSANNULARE DIELS-ALDER-REAKTION	18
2.2.4 BILDUNG GRÖßERER RINGE MIT HILFE DER INTRA- MOLEKULAREN DIELS-ALDER-REAKTION	19
2.2.5 INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTIONEN BEI NATURSTOFFEN MIT ANGULAREN SUBSTITUENTEN	20
2.2.5.1 Azadirachtin	21
2.2.5.2 Taxane.....	22
2.2.5.3 Forskolin	24
2.2.5.4 Mniopetale A - F und Kuehneromycin A.....	25
2.2.6 BIOGENESE VON NATURSTOFFEN	27
3 AUFGABENSTELLUNG	30
4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	33
4.1 Synthese der substituierten Dienalkohole	33
4.1.1 SYNTHESE DES FUNKTIONALISIERTEN (3E,5E)- 2,2-DIMETHYL-3,5-HEPTADIEN-1-OL (109).....	33
4.1.1.1 Diensynthese über eine Palladium katalysierte Dehydratisierung des Allylalkohols 115	35

4.1.1.2 Synthese des Dienalkohols 138 über die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.....	40
4.1.2 SYNTHESSE DES (4E,6E)-8-[(2-METHOXYETHOXY)-METHOXY]-3,3-DIMETHYL-4,6-OCTADIEN-1-OLS (147)	44
4.1.3 SYNTHESSE DES (5E,7E)-9-[(2-METHOXYETHOXY)METHOXY]-4,4-DIMETHYL-5,7-NONADIEN-1-OLS (152).....	46
4.1.3.1 Synthese des Dienalkohols 152 über den silylgeschützten Alkohol 155	47
4.1.3.2 Synthese des Dienalkohols 152 über die Hydroxylierung des 4,4-Dimethyl-1,5,7-nonatrien-Derivats 161	49
4.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit α-Methylenlactonen als Dienophil	51
4.2.1 SYNTHESSE DES 3-METHYLENDIHYDRO-2(3H)-FURANONS ALS PRECURSOR FÜR DIE INTRAMOLEKULARE CYCLISIERUNG	53
4.2.2 INTRAMOLEKULARE [4+2]-CYCLOADDITION ZUR SYNTHESSE VON ÜBERBRÜCKTEN TRICYCLISCHEN NATURSTOFFANALOGA.....	55
4.2.2.1 Synthese des 3-[[2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-10-oxatricyclo-[7.2.1.0 ^{1.6}]dodec-4-en-11-ons (169).....	55
4.2.2.2 Synthese des 3-[[2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-9-oxatricyclo[6.2.1.0 ^{1.6}]undec-4-en-10-ons (179).....	60
4.2.2.3 Synthese des 3-[[2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-11-oxatricyclo[8.2.1.0 ^{1.6}]tridec-4-en-12-ons (176).....	65
4.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon als Dienophil	70
4.3.1 SYNTHESSE DES 9-HYDROXY-10-OXOBICYCLO[4.4.0]DEC-4-EN-2-CARBALDEHYDS (100).....	76
4.3.2 INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER REAKTION ZUR DARSTELLUNG VON NATURSTOFFANALOGA MIT DEM 6-HYDROXY-3(2H)-PYRANON ALS DIENOPHIL	80
4.3.2.1 Synthese des 9-Hydroxy-3-[[2-methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-10-oxobicyclo[4.4.0]dec-4-en-2-carbaldehyds (207)	81
4.3.2.2 Synthese des 8-Hydroxy-3-[[2-methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-9-oxobicyclo[4.3.0]non-4-en-2-carbaldehyds (210)	87
5 AUSBLICK UND ZUSAMMENFASSUNG	91
6 EXPERIMENTELLER TEIL.....	94
6.1 Arbeitstechniken.....	94
6.2 Chemikalien und Lösungsmittel.....	94
6.3 Dünnschichtchromatographie	94
6.4 ¹H-NMR-Spektroskopie	95

6.5 ^{13}C-NMR-Spektroskopie.....	95
6.6 Massenspektrometrie.....	95
6.7 IR-Spektroskopie.....	96
6.8 Röntgenbeugungsexperimente.....	96
6.9 GC-MS-Messungen.....	96
6.10 Synthesen.....	97
6.10.1 SYNTHESE LITERATURBEKANNTER VERBINDUNGEN.....	97
6.10.2 SYNTHESEN NEUER VERBINDUNGEN.....	98
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	145

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BHT	2,2-di- <i>tert</i> -Butyl- <i>p</i> -cresol
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
°C	Grad Celsius
CDCl ₃	Deuteriochloroform
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	Chemische Verschiebung in ppm
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	<i>trans</i>
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FMO	Frontier Molecular Orbital
h	Stunde
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante (NMR)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LNKS	Lovastatin Nonaketid Synthase

LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m/z	Masse zu Ladung
mbar	Millibar
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MHz	Megahertz
MM	Molekül-Mechanik
MO	Molekülorbital
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MS 4 A	Molekularsieb 4 Ångstrom
<i>n</i>	Normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ppm	Parts per million
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
u	Atommasseneinheit
<i>Z</i>	<i>cis</i>

1 Einleitung

Bei der Entwicklung und Suche neuer Wirkstoffe und Leitstrukturen sowohl für pharmazeutische Anwendungen als auch zum Design von Pflanzenschutzmitteln spielen seit jeher die Naturstoffe eine dominierende Rolle. Als besonders ergiebige Quellen für neue Strukturen haben sich in jüngerer Zeit Mikroorganismen und Meeresorganismen erwiesen. So sind viele reine Naturstoffe sehr potente pharmazeutische Wirkstoffe. Stellvertretend hierfür seien das Taxol (**1**)^[1], das als Zytostatikum zur Behandlung von Eierstockkrebs dient, das Lovastatin (**2**)^[2], das als Medikament zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut Verwendung findet, oder auch das bei Organtransplantationen eingesetzte Immunsuppressivum Rapamycin (**3**)^[3], das als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor wirkt, genannt.

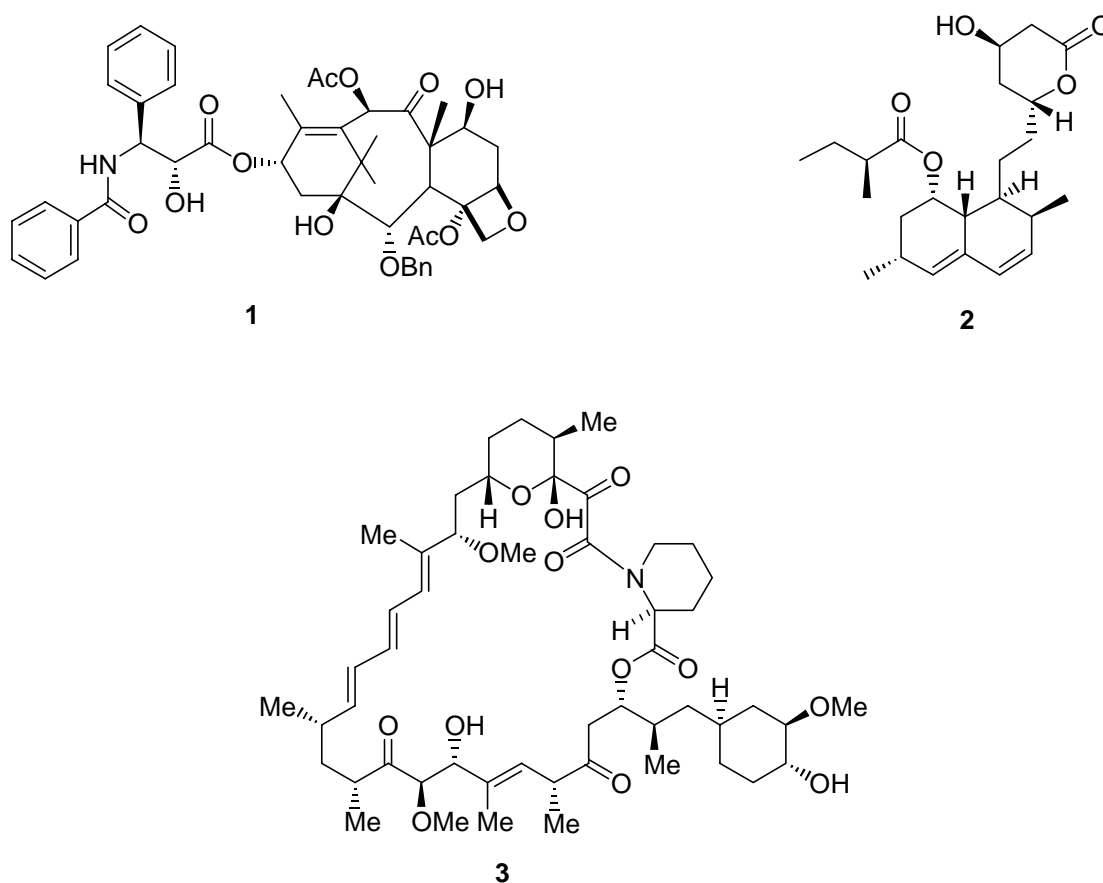


Abb. 1: Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe

Viele Naturstoffe sind nur in sehr begrenzter Menge isolierbar. Für die Gewinnung solcher komplizierter natürlicher Wirkstoffe, deren synthetische Herstellung zu teuer oder unmöglich ist, werden klassische biotechnologische und neue gentechnologische Methoden zunehmend wichtiger.

Beispielsweise werden die β -Lactam-Antibiotika Penicillin G (**4**) und Penicillin V (**5**) biosynthetisch hergestellt^[4].



Abb. 2: Biosynthetisch hergestellte β -Lactam-Antibiotika

Durch Einsatz von Hochleistungsstämmen und optimierten Fermentationsbedingungen wurden durch Zufütterung der entsprechenden Seitenkette über 100 verschiedene biosynthetische Penicilline hergestellt. Hierbei werden jedoch nur das Penicillin G (**4**) durch Zufütterung von Phenylelessigsäure und das Penicillin V (**5**) durch Zufütterung von Phenoxyessigsäure wirtschaftlich genutzt. Durch chemische und enzymatische Prozesse werden zudem halbsynthetische Penicilline hergestellt, die auf Grund ihrer verbesserten Säurestabilität und Resistenz gegen Plasmid-codierte β -Lactamasen breite Anwendung in der Therapie gefunden haben^[5].

Eine andere Möglichkeit, die begrenzt verfügbaren Naturstoffe in ausreichender Menge zu erhalten, bietet die Naturstoff-Chemie. Diese befasst sich mit der Isolierung, Konstitutionsermittlung, Partial- und Totalsynthese, Aufklärung der Biogenese und der biomimetischen Synthese von Naturstoffen und deren Analoga, die oft günstigere pharmakologische Eigenschaften als der Naturstoff selbst aufweisen.

Die Synthese neuer Naturstoffe und deren Analoga gestaltet sich aber oft als sehr schwierig, da die meisten Moleküle viele Stereozentren enthalten, die enantioselektiv aufgebaut werden müssen. Die Suche gilt deshalb nicht zuletzt leistungsstarken Reaktionen, die das gewünschte Stereoisomer in hohen Ausbeuten liefern. Zu diesen Reaktionen gehört die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die ein wichtiges synthetisches Werkzeug besonders zum Aufbau von polycyclischen Verbindungen darstellt.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Bimolekulare Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion wurde 1928 von Otto Diels und Kurt Alder entdeckt.^[6] Dafür erhielten sie beide 1950 den Nobelpreis für Chemie. Es handelt sich bei der Diels-Alder-Reaktion um eine reversible pericyclische $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloaddition, bei der offensichtlich ein konjugiertes Dien mit einem Dienophil reagiert (Abb. 3). In einem Schritt werden dabei über einen hoch geordneten aromatischen Übergangszustand zwei neue σ -Bindungen in einem Cyclohexenyl-System ausgebildet. Der Diels-Alder-Reaktion kommt somit eine enorme präparative Bedeutung zu, da sie die wohl wichtigste Sechsring-Synthese darstellt und sie darüber hinaus eine der wichtigsten stereoselektiven C,C-Verknüpfungsreaktionen überhaupt darstellt^[7, 8].

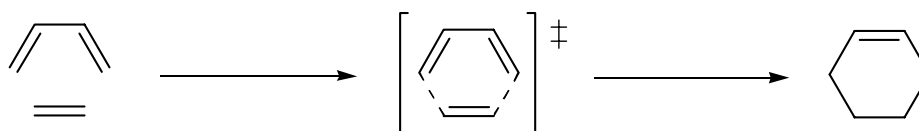


Abb. 3: Bimolekulare Diels-Alder-Reaktion

Zur Abschätzung der Reaktivität und Regioselektivität ist es am einfachsten, sich der FMO-Theorie zu bedienen^[9]. Im FMO-Modell werden nur die Grenzorbitalorbitale betrachtet. Entscheidend ist hier die Wechselwirkung des höchsten besetzten Molekülorbitales (HOMO) des einen Reaktionspartners mit dem tiefsten nicht besetzten Molekülorbital (LUMO) des anderen. Die Wechselwirkung ist um so größer, je kleiner die Energiedifferenz zwischen den betreffenden Orbitalen ist. Voraussetzung ist eine ähnliche Symmetrie und die damit verbundene Fähigkeit zur Überlappung der Orbitale. Je nach relativer Lage der Grenzorbitale unterscheidet man dann zwischen Reaktionen mit „normalem“- „neutralem“- und „inversem“-Elektronenbedarf^[9].

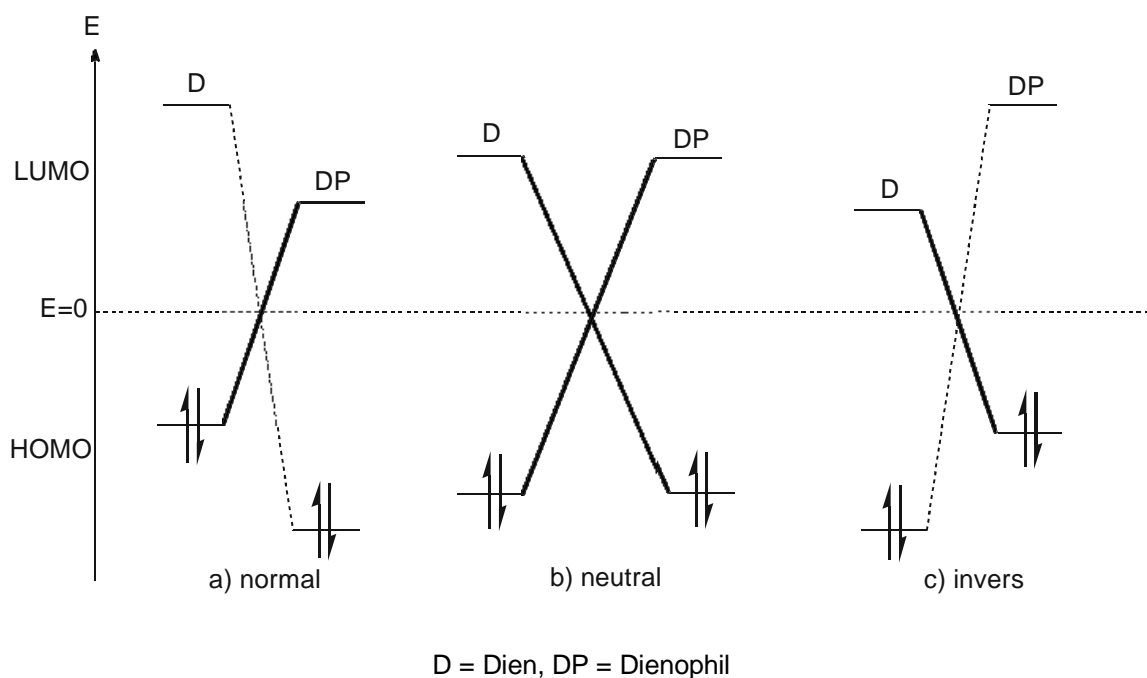
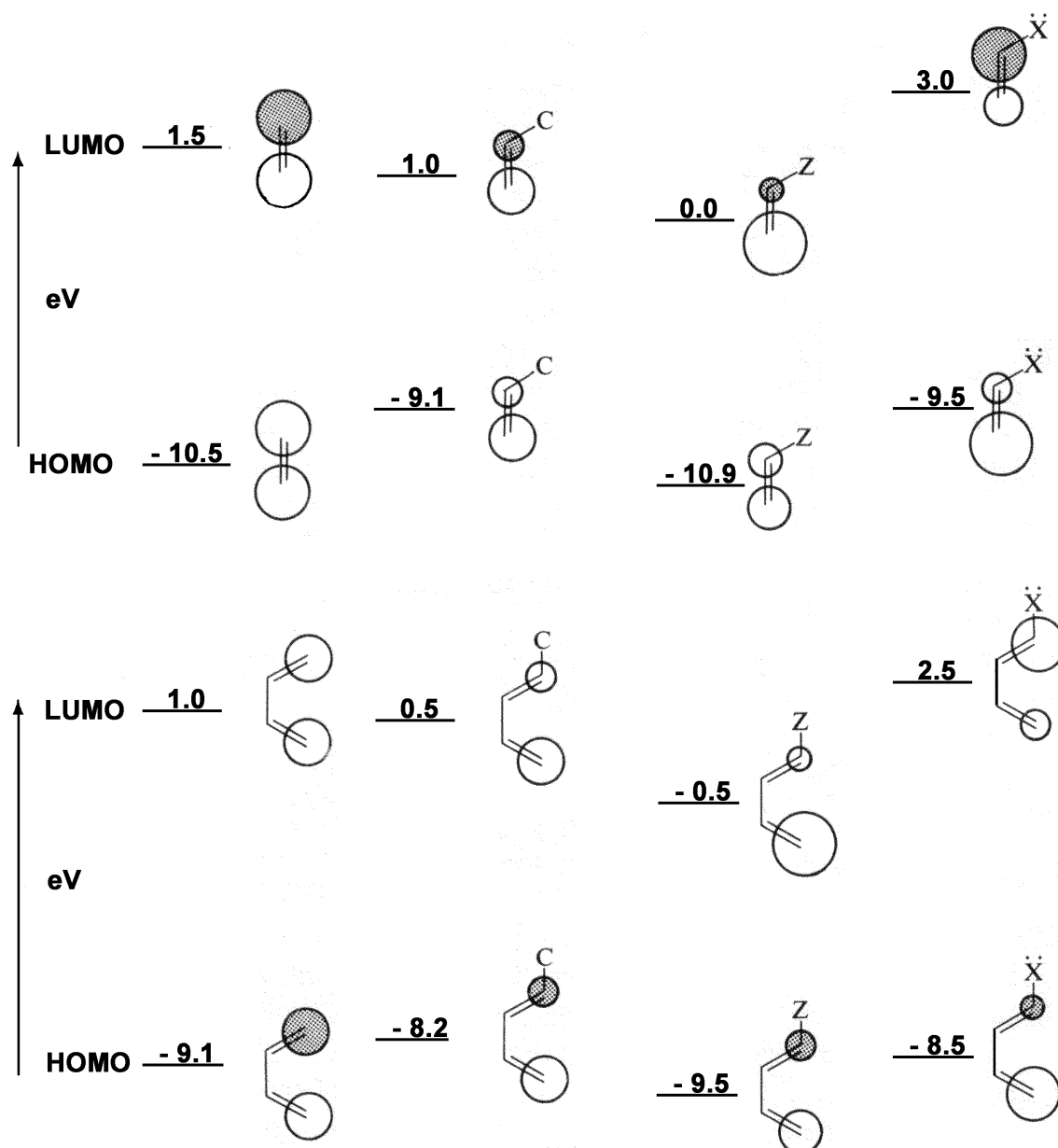


Abb. 4: Relative Lage der Grenzorbitale der verschiedenen Diels-Alder-Reaktionen

Bei der Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf bestimmt die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Dienophils und dem HOMO des Diens die Reaktivität (Abb. 4a). Bei der neutralen Diels-Alder-Reaktion sind beide HOMO-LUMO-Abstände ungefähr gleich groß und beide Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden (Abb. 4b). Bei der inversen Diels-Alder-Reaktion liegt genau der umgekehrte Fall der normalen Diels-Alder-Reaktion vor. Hier bestimmt der Abstand LUMO des Diens und HOMO des Dienophils die Wechselwirkung (Abb. 4c).

Die relativen Lagen der Energien von HOMO und LUMO der Reaktionspartner, im Vergleich zu unsubstituierten homoatomaren Systemen, können durch Einbau von Heteroatomen bzw. Substituenten verändert werden. So senken elektronegative Atome bzw. elektronenziehende Substituenten die Energien von HOMO und LUMO ab, während elektropositive Atome bzw. elektronenschiebende Substituenten gerade den umgekehrten Effekt bewirken. Beim Einbau von Substituenten, die zur Konjugation fähig sind (Vinyl, Phenyl), erfährt das HOMO eine Energieanhebung und das LUMO eine Energieabsenkung^[10]. Der Einfluss von Substituenten oder Heteroatomen auf die Koeffizienten von HOMO und LUMO kann qualitativ abgeschätzt werden. Außerdem polarisieren die Substituenten die endständigen MO-Koeffizienten der Dienophile und Diene. Aus der Größe dieser MO-Koeffizienten lässt sich die Regiochemie einer Cycloaddition vorhersagen. Hier gilt die Regel, dass große (kleine) Orbitallappen des Diens mit großen (kleinen) Orbitallappen des Dienophils in Wechselwirkung treten (Abb. 5).



C = Substituenten, die zur Konjugation fähig sind,
 Z = Elektronenakzeptor-Substituenten,
 X = Elektronendonator-Substituenten.

Abb. 5: Grenzorbitalenergien für a) Diene und b) Dienophile. Die Energiewerte und MO-Koeffizienten sind für die verschiedenen Klassen von Dienen und Dienophilen typisch^[9]

2.1.1 Bimolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit exocyclischen α -Methylen-Dienophilen

Bei der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Cyclopentadien (**6**) und dem α -Methylenlacton **7** handelt es sich um eine kinetisch kontrollierte Reaktion, bei der bevorzugt das *exo*-Diastereomer **9** gebildet wird (Abb. 6).

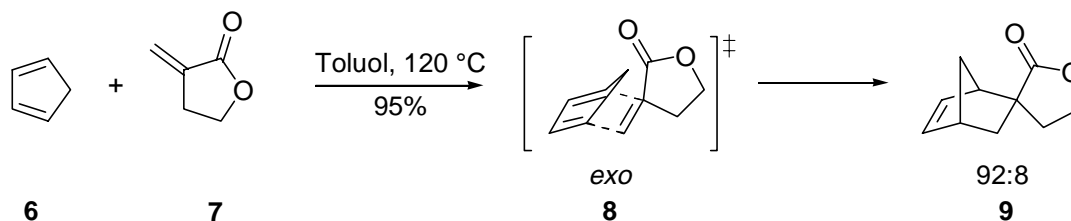


Abb. 6: Diels-Alder-Reaktion mit einem α -Methylenlacton^[11]

Die Bevorzugung des *exo*-Diastereomers **9** bei der Cyclisierung hängt wohl damit zusammen, dass die α -Substitution im Dienophil im *endo*-Übergangszustand ungünstige sterische Wechselwirkungen mit der Methylengruppe des Cyclopentadiens eingeht^[12]. Aus dem selben Grund entstehen bei der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit den exocyclischen α -Methylen-Dienophilen α -Methylcyclopentanon, 2-(*tert*-Butyl)-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on und Itactonsäureanhydrid fast ausschließlich die *exo*-Diastereomere^[11].

2.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Die Diels-Alder-Reaktion kann sowohl bimolekular also auch intramolekular verlaufen. Obwohl *Alder et al.*^[13] bereits 1953 die Möglichkeit einer intramolekularen [4+2]-Cycloaddition andeuteten, kam das Prinzip der intramolekularen Variante erst in den letzten Jahrzehnten zum Durchbruch^[14, 15, 16, 17]. Intramolekulare Additionen dieser Art bedingen nämlich nicht nur den gleichzeitigen Aufbau von zwei Ringen unter gleichzeitiger Ausbildung von vier neuen Stereozentren, sondern auch eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten, die sich denen der klassischen bimolekularen Varianten überlagern. In vielen Fällen ist die Reaktion hoch diastereoselektiv. Über die Jahre hinweg wurde eine große Vielfalt von Substraten in der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion eingesetzt. In der Kette, die das Dien und Dienophil verbinden, können sich dabei mehrere Stereozentren befinden. Des Weiteren können sowohl das Dien als auch das Dienophil schon selbst Teil eines Ringsystems sein. Eine besonders präparativ interessante Reaktionsfolge wurde dabei von der *Sandoz AG* entwickelt^[18].

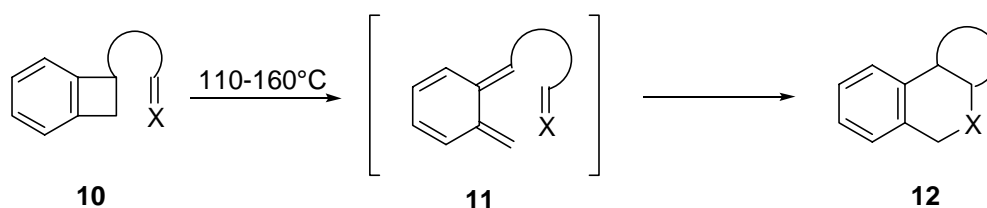


Abb. 7: *o*-Chinodimethan–Cyclisierung nach Sandoz

Hier bildet sich intermediär aus dem aromatischen 1,2-Dihydrocyclobutanbenzol (**10**) das *E*-Chinodimethan (**11**), das eine irreversible Cycloaddition mit dem Dienophil in der Kette eingeht.

Bei der intramolekularen Variante der Diels-Alder-Reaktion unterscheidet man drei Arten der Verknüpfung von Dien und Dienophil. Diese drei Arten werden nun im einzelnen näher erläutert.

2.2.1 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ 1

Beim Typ 1 sind Dien und Dienophil über die Position 1 des Diens miteinander verbunden, und die Cycloaddition führt gewöhnlich zu einem kondensierten bicyclischen Addukt (Abb. 8).

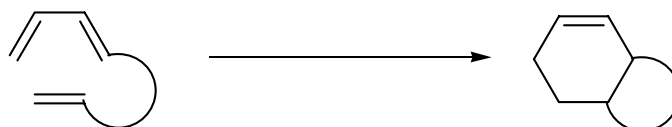


Abb. 8: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ 1 (IMDA-Typ-1)

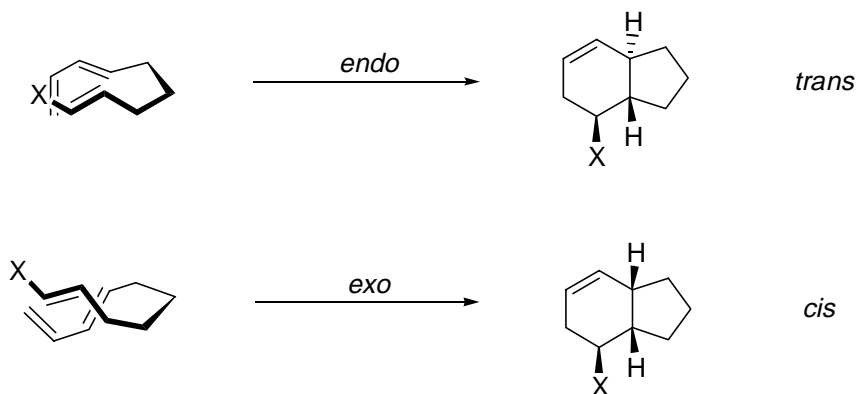
Diese Reaktion ist inzwischen in der präparativen Organischen Chemie von erheblicher Bedeutung^[15, 16, 17, 18].

2.2.1.1 Stereochemische Steuerung der Diastereoselektivität

Die Diastereoselektivität wird bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion maßgeblich durch elektronische, sterische und konformative Effekte beeinflusst. Im folgenden werden die jeweiligen Auswirkungen der einzelnen Effekte kurz erläutert.

2.2.1.1.1 Elektronischer Einfluss auf die Diastereoselektivität

Die intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen laufen bei Nonatrien- und Decatrien-Systemen prinzipiell über folgende Übergangszustände ab (Abb. 9)^[16, 17].



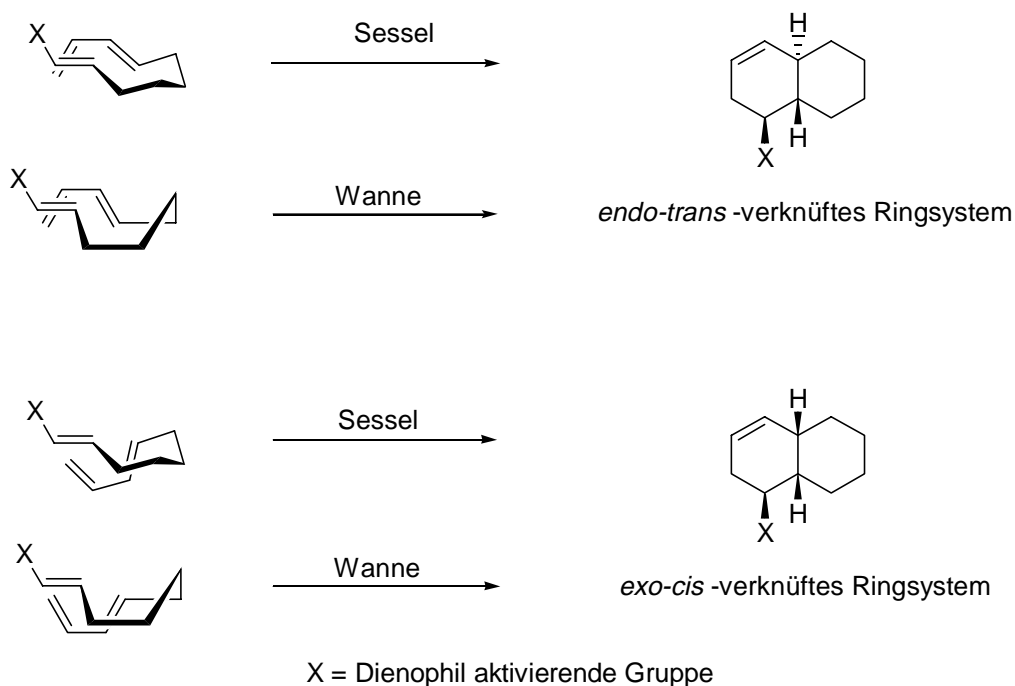
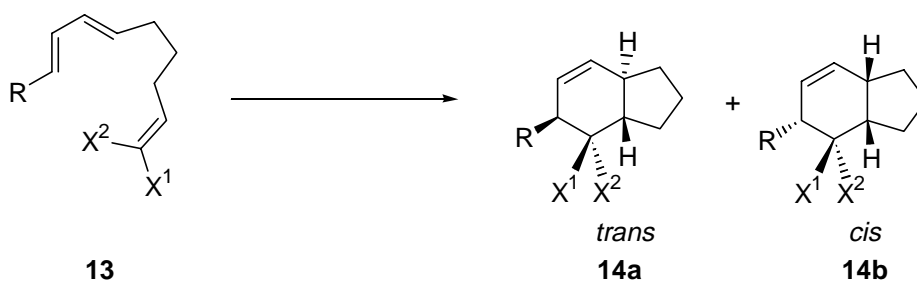


Abb. 9: Mögliche Übergangszustände bei Nonatrien- und Decatrien-Systemen

Den größten Einfluss auf die Diastereoselektivität haben dabei die elektronischen Effekte. Besonders durch aktivierende Gruppen am Dien und Dienophil wird die Diastereoselektivität erheblich beeinflusst^[16]. Wie sich die elektronischen Effekte auf die terminal aktivierten Nonatrien-Derivate auswirken, zeigt Abb. 10.



Reaktion	X ¹	X ²	R	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	H	H	H	24:76 ^[19]
2	CO ₂ Me	H	H	60:40 ^[20]
3	H	CO ₂ Me	H	65:35 ^[21]
4	CO ₂ Me	H	<i>i</i> -Pr	72:28 ^[21]
5	COMe	H	<i>i</i> -Pr	85:15 ^[21]
6	CHO	H	<i>i</i> -Pr	92:8 ^[21]
7	CO ₂ Me*AlEtCl ₂	H	<i>i</i> -Pr	99:1 ^[21]

Abb. 10: Elektronische Einflüsse auf die Diastereoselektivität beim Nonatrien-System

Beim unaktivierten Nonatrien **13.1** wird wie erwartet das *endo* stabilisierte *cis*-Cycloaddukt **14.1b** bevorzugt gebildet. Sobald aber terminal aktivierte *E* oder *Z* Dienophile vorliegen, wird bevorzugt das *trans*-Cycloaddukt **14a** gebildet. Erklärbar sind diese Beobachtungen über das Konzept des „asynchronen *twist*-Übergangszustands“ (Abb. 11)^[22].

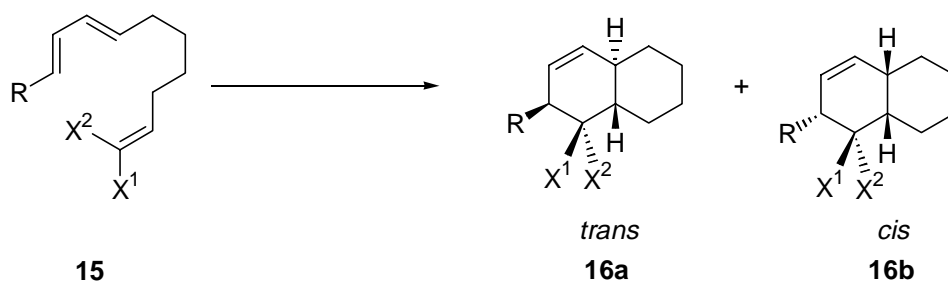


Abb. 11: Asynchroner *trans-twist*-Übergangszustand bei terminal aktivierten Dienophilen

Dieses Model besagt, dass die Diastereoselektivität, sofern keine sterischen oder andere Substituenten-Effekte vorliegen, entscheidend vom Zeitpunkt der Bindungsbildung im Übergangszustand abhängt. Im unsubstituierten Nonatrien **13.1** ist der *cis*-Übergangszustand um ca. 1.0 kcal/mol enthalpisch günstiger. Wie das Experiment auch zeigte, bildete sich bevorzugt das *cis*-Diastereomer **14.1b**. Sobald aber das Dienophil durch elektronenziehende Gruppen terminal aktiviert wird, ändern sich die enthalpischen Verhältnisse zugunsten der *trans*-Cycloaddukte **14a**. Dieser Effekt wächst in der Reihe $\text{CO}_2\text{Me} < \text{COMe} < \text{CHO}$ an (Abb. 10). Dies hängt mit der zunehmenden Polarisierung der C-C-Doppelbindung im Dienophil zusammen. Durch einen ziehenden Substituenten wird der LUMO Koeffizient am C-2 größer als am C-1 (Abb. 5). Somit kommt es im Übergangszustand zu einer bevorzugten Bindungsbildung zwischen C-2 und C-6 bei den Nonatrienen bzw. C-2 und C-7 bei den Decatrienen. Unter diesen Umständen ordnen sich die Atome der Verbindungskette zwischen dem Dien und dem Dienophil so an, dass ein *trans* disubstituierter Übergangszustand mit Cyclopentan- bzw. Cyclohexan-Charakter entsteht. Einen ähnlichen Einfluss haben Lewisäuren, die meist mit den elektronenziehenden Substituenten im Übergangszustand koordinieren und damit die Doppelbindung noch stärker polarisieren^[21, 24].

Terminal gebundene elektronenschiebende Reste R am Dien **13.4** bewirken eine Vergrößerung des HOMO-Koeffizienten am C-6 beim Nonatrien bzw. am C-7 beim Decatrien, so dass es zu einer besseren Überlappung der entsprechenden Orbitale führt und hierdurch ebenfalls die *trans*-Diastereoselektivität verbessert wird.

Ähnliche elektronische Effekte beobachtet man bei den Decatrien-Derivaten, nur sind sie hier viel geringer, da vier C-Atome das Dien und Dienophil verbinden, und somit eine wesentlich geringere Verdrillung den asynchronen Übergangszustand beeinflusst (Abb. 12).



Reaktion	X ¹	X ²	R	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	H	H	H	47:53 ^[20]
2	CO ₂ Me	H	H	50:50 ^[23]
3	H	CO ₂ Me	H	51:49 ^[24]
4	CO ₂ Me	H	<i>i</i> -Pr	50:50 ^[25]
5	CHO	H	<i>i</i> -Pr	75:25 ^[23]
6	CO ₂ Me*AlEtCl ₂	H	<i>i</i> -Pr	88:12 ^[24]

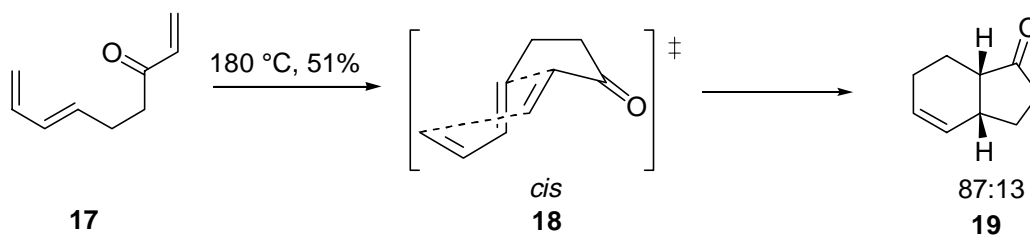
Abb. 12: Elektronische Einflüsse auf die Diastereoselektivität beim Decatrien-System

Bei intern aktivierten Dienophilen sind die LUMO-Koeffizienten am C-1 größer als am C-2, so dass im Übergangszustand bevorzugt die Bindung zwischen den Atomen C-1 und C-9 bei Nonatrienen, bzw. zwischen den Atomen C-1 und C-10 bei Decatrienen ausgebildet werden. Hier ordnen sich dann die Atome der Verbindungskette so an, dass ein *cis* disubstituierter Übergangszustand mit Cyclopentan- bzw. Cyclohexan-Charakter begünstigt ist (Abb. 13).

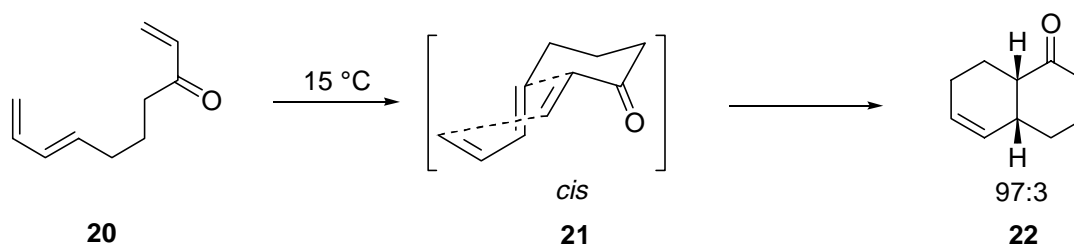


Abb. 13: Asynchroner *cis-twist*-Übergangszustand bei intern aktivierten Dienophilen

Besonders ausgeprägt findet man diese Regel bei den intern aktivierten Nona- und Decatrienonen^[26, 27, 28] (Abb. 14 und Abb. 15). Hier bildet sich beim Decatrienon dann bevorzugt das *cis*-Diastereomer.

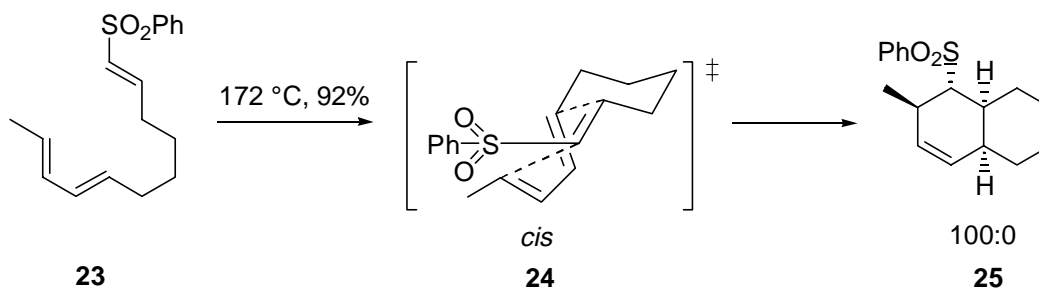
Abb. 14: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion bei intern aktivierten Nonatrienen^[26, 27]

Durch die *twist*-Asynchronität und die *endo*-Stabilisierung bildet sich beim Nonatrienon ebenfalls bevorzugt dann das *cis*-Cycloaddukt.

Abb. 15: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion bei intern aktivierten Decatrienen^[28]

2.2.1.1.2 Sterischer Einfluss auf die Diastereoselektivität

Sterische Effekte haben ebenfalls einen sehr großen Einfluss auf die Diastereoselektivität. Normalerweise bilden die terminal aktivierten Nona- und Decatriene, bedingt durch elektronische Effekte, die *trans*-Produkte. Ungünstige sterische Wechselwirkungen im *trans*-Übergangszustand begünstigen gelegentlich aber ebenfalls den *cis*-Übergangszustand und können somit diese Regel außer Kraft setzen. Es bildet sich dann bevorzugt das *cis*-Produkt^[29], besonders wenn sterisch sehr anspruchsvolle Reste wie die Sulfonylgruppe am Dienophil hängen (Abb. 16).

Abb. 16: Bevorzugte Bildung des *cis*-Produkts durch sterische Effekte

Nichts desto weniger findet man aber auch hier einige Gesetzmäßigkeiten, bei denen durch sterische Effekte das *trans*-Diastereomer bevorzugt gebildet wird, weil sterische nichtbindende Wechselwirkungen den *cis*-Übergangszustand destabilisieren (Abb. 17).

So wird bei geminalen Substituenten in der 3 Position sowohl beim Nonatrien als auch beim Decatrien aufgrund von ungünstigen sterischen Wechselwirkungen im *cis*-Übergangszustand bevorzugt das *trans*-Produkt gebildet^[30].

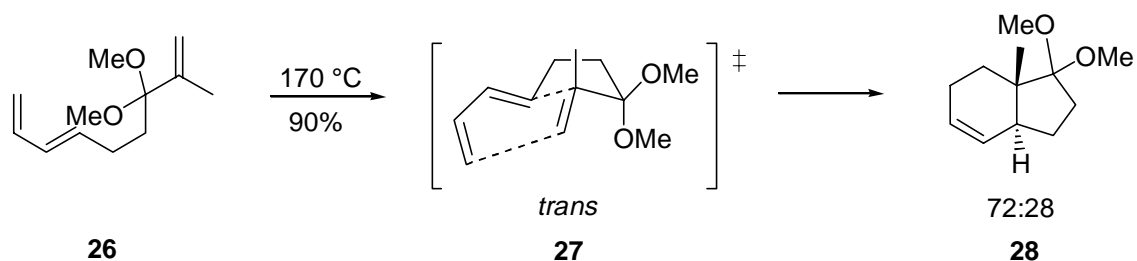


Abb. 17: Geminale Substituenten in der 3 Stellung

2.2.1.1.3 Konformativer Einfluss auf die Diastereoselektivität

Auch konformative Effekte haben einen sehr großen Einfluss auf die Diastereoselektivität in der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion. Besondere Bedeutung haben solche Effekte, wenn sich eins oder mehrere Stereozentren in der Kette zwischen dem Dien und Dienophil befinden. Es gibt hier aber ebenfalls einige allgemein gültige Regeln. Wenn in der verbindenden Kette nur gesättigte Kohlenstoffatome vorliegen, findet in der Regel die Cyclisierung über einen sesselförmigen Übergangszustand statt. Bei konformativ mobilen monosubstituierten Decatrienen befinden sich dann die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 immer in den sterisch weniger beanspruchten äquatorialen Lagen (Abb. 18).

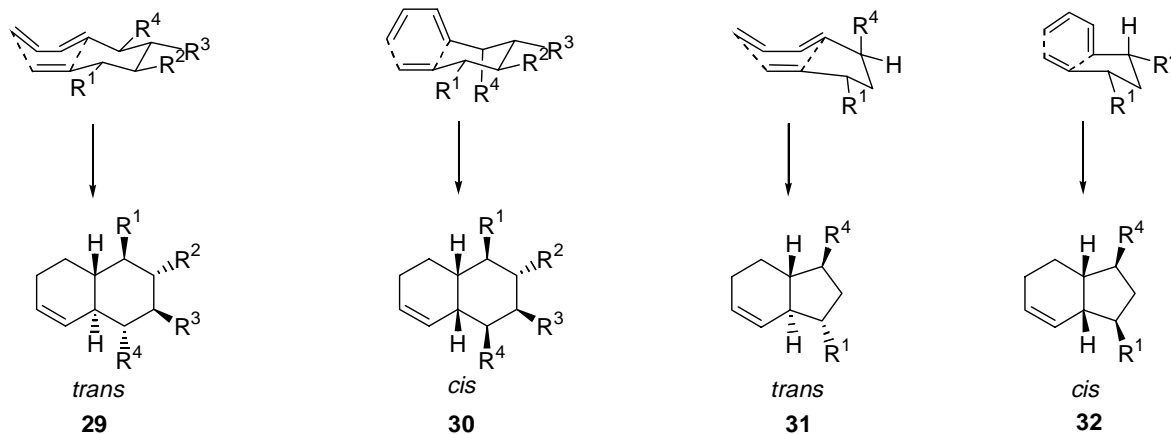


Abb. 18: Mögliche sesselförmige Übergangszustände bei konformativ mobilen monosubstituierten Nona- und Decatrienen

So nimmt der sterisch sehr anspruchsvolle Substituenten R^4 in Abb. 19 im *trans*-Übergangszustand die äquatoriale Lage ein, da dadurch die sterischen Wechselwirkungen am geringsten sind. Somit bildet sie wie erwartet das *trans*-Produkt **35**^[31].

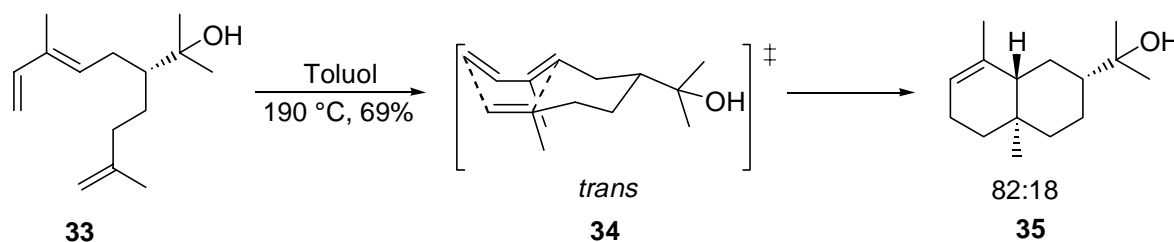


Abb. 19: Cyclisierung über *trans*-Übergangszustand^[31]

Wenn sich dagegen bei den Nonatrienen ein Substituent in Allylstellung sowohl zum Dien als auch zum Dienophil befindet, bildet sich bevorzugt das *cis*-Produkt, da dann im *cis*-Übergangszustand weniger sterische Wechselwirkungen vorhanden sind^[32] (Abb. 20).

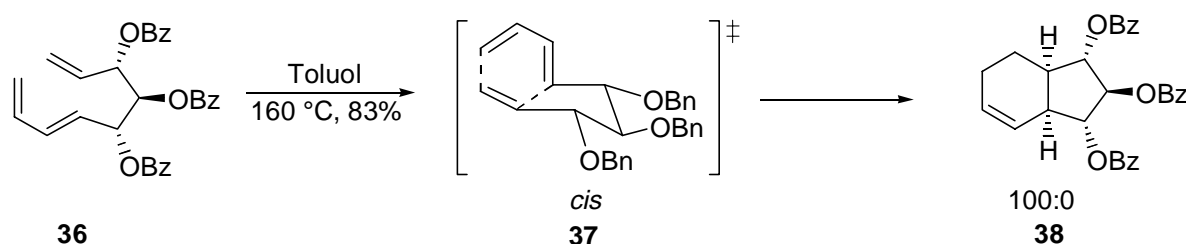


Abb. 20: Bildung des *cis*-Diastereomers bei zwei Substituenten in Allylstellung

Die hier aufgestellten Regeln sind aber nicht immer gültig, so dass, wenn zwei oder mehr Substituenten vorhanden sind, die beobachtete Diastereoselektivität immer von der relativen Stereochemie der Substituenten und deren individuelle äquatoriale oder axiale Anordnung im diastereomeren Übergangszustand abhängig ist. So bildet sich beim Lacton-überbrückten Decatrien **39** über einen sesselförmigen Übergangszustand, in dem die Substituenten die axiale Position einnehmen, bevorzugt das *trans*-Diastereomer^[33] (Abb. 21).

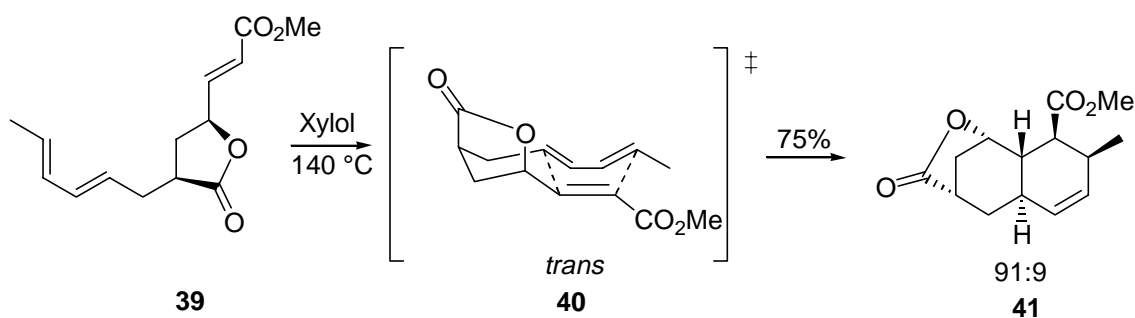


Abb. 21: Sesselförmiger Übergangszustand mit zwei verbrückten Resten in diaxialer Position

Wenn sich bei den Trienen aber ein oder mehrere sp^2 hybridisierte C-Atome in der verbindenden Kette befinden, ist meist der bootförmige Übergangszustand bevorzugt^[34] (Abb. 22).

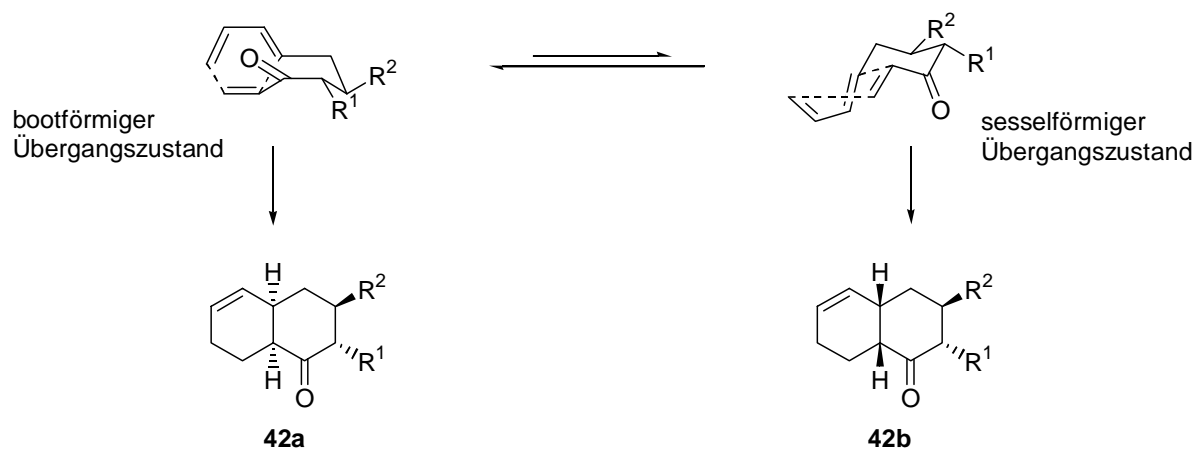


Abb. 22: Bevorzugte Bildung des bootförmigen Übergangszustands bei sp^2 -Atomen in der Kette

Besonders bei Decatrienon-Derivaten wird beobachtet, dass im bootförmigen Übergangszustand weder destabilisierende konformative Stellungen der Substituenten, noch ungünstige nichtbindende sterische Effekte vorliegen (Abb. 23)^[35].

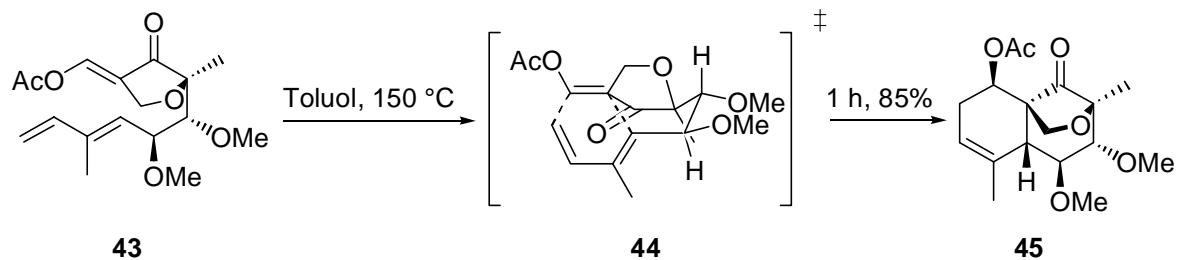


Abb. 23: Bootförmiger Übergangszustand bei Decatrienon-Derivaten^[35]

2.2.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2

Bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen vom Typ-2 ist das Dienophil über Position 2 an das Dien gebunden. In diesem Falle führt die Cycloaddition zu einem verbrückten Ringsystem^[36, 37] (Abb. 24).

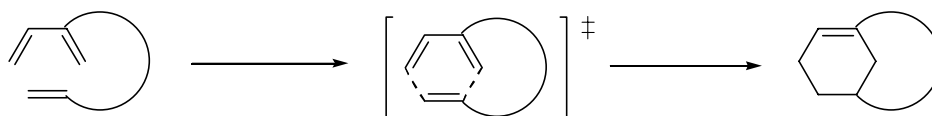


Abb. 24: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2

In dieser Reaktion liegt ein beträchtliches Synthesepotential, da man nur wenige Methoden kennt, die von einer acyclischen Vorstufe in einem einzigen Schritt zu einem Bicyclus führen. Die Cycloaddition nach Art der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2 ergibt eine Brückenkopf-Doppelbindung und somit ein *anti*-Bredt-Alken^[38, 39] (Abb. 25).

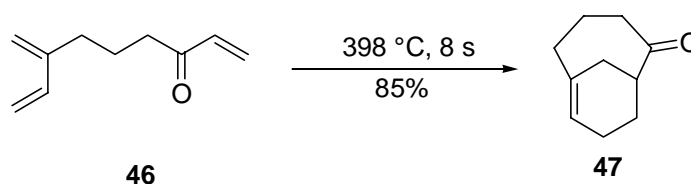


Abb. 25: Gasphasenthermolysierung des Trienketons zum verbrückten *anti*-Bredt-Alken^[38]

2.2.2.1 Regiochemische Steuerung

Im Gegensatz zur bimolekularen Reaktion liefert die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2 bevorzugt das *meta*-Cycloaddukt^[36] (Abb. 26).

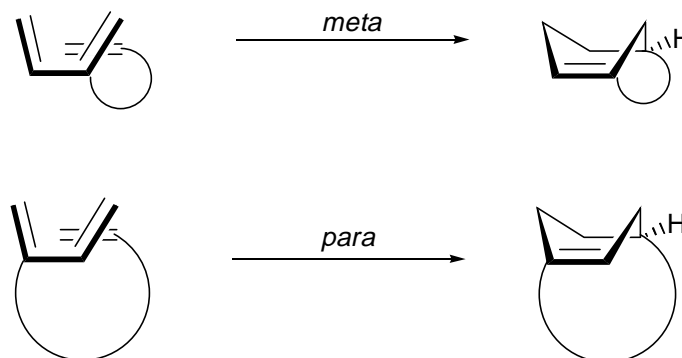


Abb. 26: Regioaddukt der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2

In Kleinringssystemen ist dies damit zu erklären, dass das *meta*-Cycloaddukt stabiler ist als das *para*-Cycloaddukt, weil im *meta*-Regioisomer das *trans*-Cycloalkan der größere, weniger gespannte Ring ist. Der *meta-para*-Energieunterschied verringert sich mit zunehmender Ringgröße^[40]. Folglich werden die Cycloadditionen mit wachsender Länge der verbindenden Kette von den üblichen sterischen, konformeren und elektronischen Faktoren beeinflusst. Mit einer verbindenden Kette von drei, vier oder fünf Atomen entsteht hier ausschließlich und unabhängig vom Aktivierungsmuster des Dienophils das *meta*-Regioisomer.

2.2.2.2 Stereochemische Steuerung

Die Stereoselektivität in der Diels-Alder-Reaktion wird auf sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen Dien und Dienophil zurückgeführt, deren Größe typischerweise kleiner als einige kcal/mol ist^[41]. Die Steuerung der Stereochemie stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen vom Typ-2 sind im Gegensatz zu den Reaktionen vom Typ-1 vollständig stereoselektiv. Die Cycloaddition vollzieht sich von einer Konformation aus, in der die verbindende Kette die *endo*-Stellung einnimmt, was zu einem *out*-verbrückten bicyclischen Addukt führt^[36] (Abb. 27).

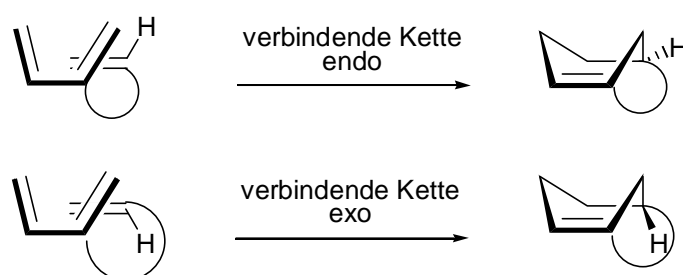


Abb. 27: Stereoselektivität bei der IMDA-Typ-2-Reaktion

Die Ursache dieser Bevorzugung lässt sich leicht anhand der beiden stereoisomeren Produkte verstehen, denn mit der verbindenden Kette in der *exo*-Stellung entsteht ein verbrücktes bicyclisches Addukt, das bei verbindenden Ketten kurzer oder mittlerer Länge ($n = 3-7$) energetisch erheblich ungünstiger ist als das *out*-Cycloaddukt. Die Übergangszustände, die zu diesen beiden stereoisomeren Produkten führen, spiegeln den relativen Spannungsunterschied der Cycloaddukte wieder. Dies ist eine beträchtliche Energiedifferenz, welche die Beiträge der sekundären Orbitalwechselwirkungen, die üblicherweise die Stereochemie bestimmen, bei weitem übertrifft. Folglich entstehen bei der Typ-2-Cycloaddition ausschließlich Produkte aus der *endo*-Stellung der verbindenden Kette heraus.

2.2.3 Transannulare Diels-Alder-Reaktion

Bei der transannularen Diels-Alder-Reaktion sind sowohl das Dienophil als auch das Dien schon Teil eines Ringsystems^[42, 43, 44] (Abb. 28). Wenn eine vorteilhafte Konformation der Ringe gegeben ist, kommt es zu einer transannularen Cycloaddition, die besonders bei mittleren Ringen und makrocyclischen Verbindungen vorhanden ist.

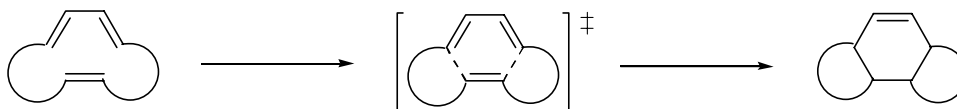


Abb. 28: Transannulare Diels-Alder-Reaktion

Diese Variante der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion nimmt häufig eine vorherrschende Stellung zur Herstellung von polycyclischen Ring-Systemen^[45] ein und findet deshalb oft Anwendung bei der Herstellung von Stereoiden-Gerüsten (Abb. 29).

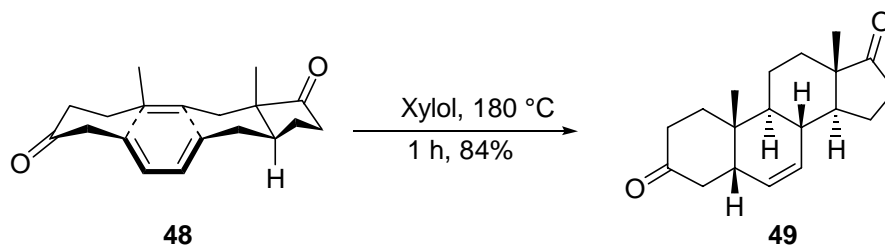


Abb. 29: Beispiel für eine transannulare intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des Stereoidgerüsts^[46]

2.2.4 Bildung größerer Ringe mit Hilfe der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion

Die oben zusammengefassten Gesetzmäßigkeiten der Intramolekularität sind im allgemeinen nicht auf [4+2]-Cycloadditionen beschränkt, bei denen das Dien und das Dienophil durch eine Brücke von drei oder vier Atomen miteinander verbunden sind. Durch die intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition können somit auch bicyclische Systeme mit sieben- oder mehrgliedrigen Ringen aufgebaut werden. Je länger und je flexibler jedoch diese Brücke ist, desto mehr gleichen die Verhältnisse denen einer bimolekularen Addition. Die Berechtigung zu dieser Annahme zeigen sowohl die Totalsynthese des Sesquiterpens α -Himachalen^[47], bei der durch Lewis Säuren katalysierte Umsetzung das Triens **50** ins anellierte Cycloheptanon **51** übergeführt wurde, als auch die Taxol-Synthesestudie von *Williams und Rubenstein*^[48], bei der durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2 ein achthgliedriger Ring **53** aufgebaut wurde (Abb. 30).

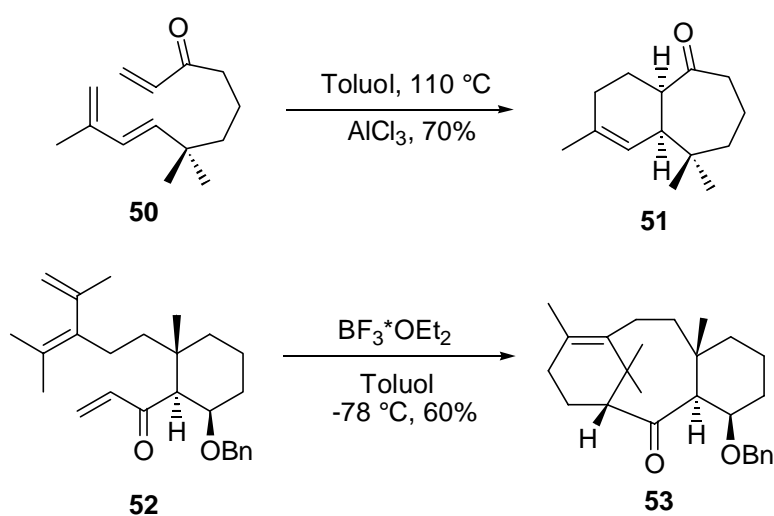


Abb. 30: Aufbau von mehrgliedrigen bicyclischen Systemen mit Hilfe der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion

2.2.5 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen bei Naturstoffen mit angularen Substituenten

Die einstufige Synthese eines bicyclischen Gerüsts aus einer acyclischen Vorstufe ist ein Syntheseweg von großem Potential. Infolge ihrer Vielfältigkeit findet die Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese natürlich vorkommender bicyclischer Verbindungen ihre Anwendung^[49]. Jedoch kann diese Strategie auch zu erheblichen Problemen führen. Zum Beispiel ist die Synthese des Substrats ein oft sehr schwieriges Unterfangen. Ein anderer Punkt, der beachtet werden muss, ist die Stereochemie. Die Vorhersage dieser kann ohne die Hilfe entsprechender Molecular modelling^[50, 51] Untersuchungen sehr schwierig sein. Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wird nicht nur zum Aufbau natürlich vorkommender bicyclischer Systeme genutzt, sondern auch zur Regio- und Stereokontrolle bei der Synthese einer Reihe von Naturstoffen. Eine große Anzahl biologisch wichtiger Naturstoffe enthält angular Substituenten, darunter die zu Azadirachtin (**54**), Taxol **1**, Forskolin (**55**), Mniopetal F (**56**) und Kuehneromycin A (**57**) gehörenden Naturstoff-Familien (Abb. 31).

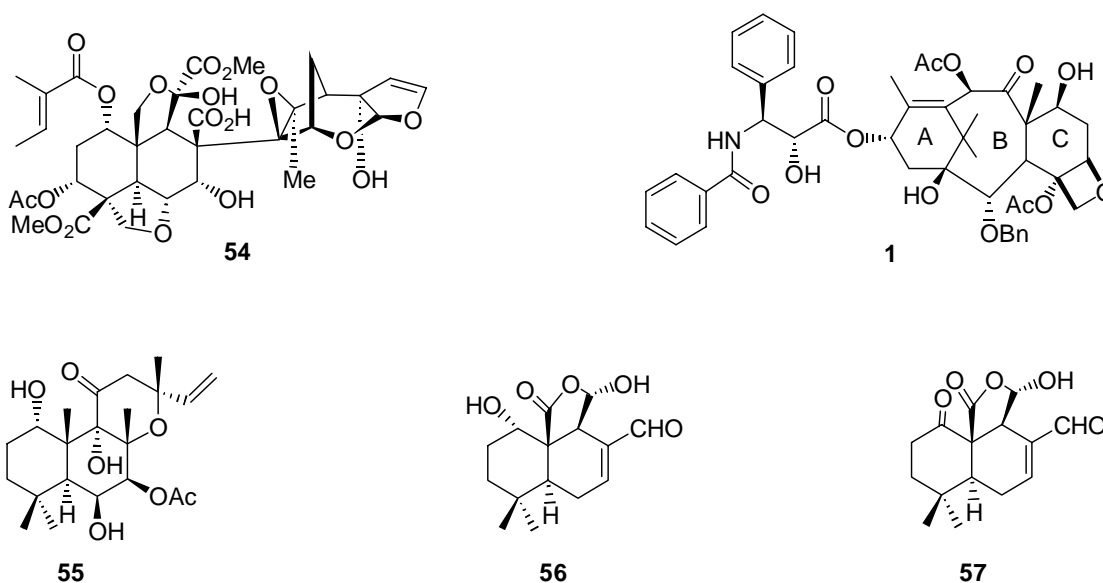


Abb. 31: Repräsentative komplexe Naturstoffe

Sowohl bei der Synthese von Analoga als auch bei den Totalsynthesen von diesen Verbindungen wurde versucht die angularen Substituenten durch die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion einzuführen. Diese Syntheseansätze für die einzelnen Naturstoffe werden nun im folgenden näher erläutert.

2.2.5.1 Azadirachtin

Beim Azadirachtin (**54**), das 1968 aus den Samen des *Azadirachta indica* Baums isoliert wurde^[52], handelt es sich um ein sehr wirksames Insektizid.^[53] In der Literatur findet man demnach eine Menge verschiedenster Synthesansätze.^[54] Die Synthesestrategien von *Ishihara et al.*^[55] basieren dabei alle auf einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese des Decalin-Systems. Bei all diesen Synthesen ist das Dienophil ein Butenolid. Somit handelt es sich bei dem angularen Substituenten um eine Hydroxymethylgruppe. Als Ausgangssubstanz diente das Trien **58** mit 2 Hydroxylgruppen. Wie sich bei der Synthese herausstellte, hatten die Schutzgruppen an diesen beiden Hydroxylgruppen einen erheblichen Einfluss auf die Stereoselektivität des Decalin-Gerüsts. Während man bei der Cyclisierung mit ungeschützten Hydroxylgruppen ein 1:1 Gemisch der beiden *endo*-Decalin-Derivate **59a** und **59b** erhielt, bildete sich, bei dem über ein cyclisches Carbonat geschützten Trien **60**, bevorzugt das gewünschte *endo*-Produkt **61a** (Abb. 32).

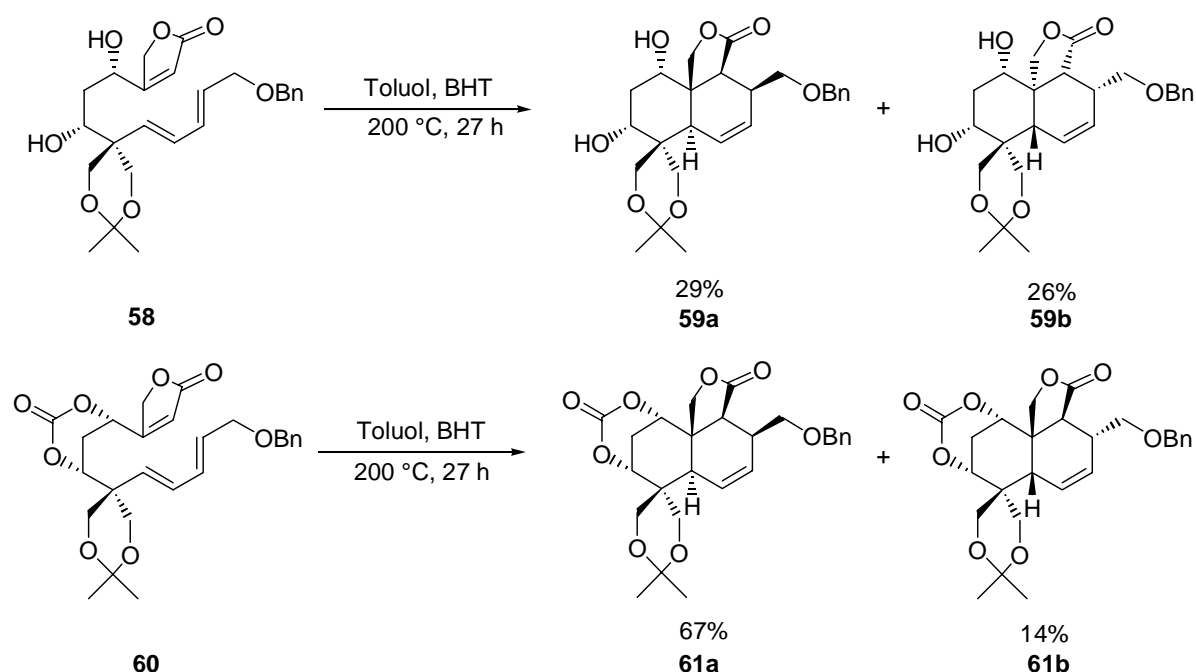


Abb. 32: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit verschieden geschützten Trienen

2.2.5.2 Taxane

Taxol (**1**), der bekannteste Naturstoff aus der Gruppe der Taxane, wurde 1992 zur Behandlung von Eierstockkrebs zugelassen.^[56] Schon bevor man das Problem seiner begrenzten Verfügbarkeit anging, gab es große Anstrengungen zu seiner Totalsynthese. Eingebettet in das komplexe Gerüst dieser Verbindung ist ein Tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]penta-decen-Ring mit elf Stereozentren und einer großen Anzahl verschiedenartig geschützter Sauerstoff-Substituenten. Bei vielen synthetischen Ansätzen handelt es sich um eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ-2, bei der durch die [4+2]-Cycloaddition der A-Ring gebildet wird, wobei das Dien und Dienophil so gewählt wurden, dass gleichzeitig der achtegliedrige B-Ring mitgebildet wurde. Schwierigkeiten bereitete anfangs der Einsatz eines methylierten Diens. Die ersten Synthesen zum Aufbau des Taxangerüsts nach *Shea et al.*^[57], *Winkler et al.*^[58, 59] und *Jenkins und Bonnert et al.*^[60] beschränkten sich darauf, den verbrückt-kondensierten Tricyclus des Taxangerüsts mit einem aromatischen **63** bzw. gesättigten C-Ring **65** bzw. **67** aufzubauen (Abb. 33).

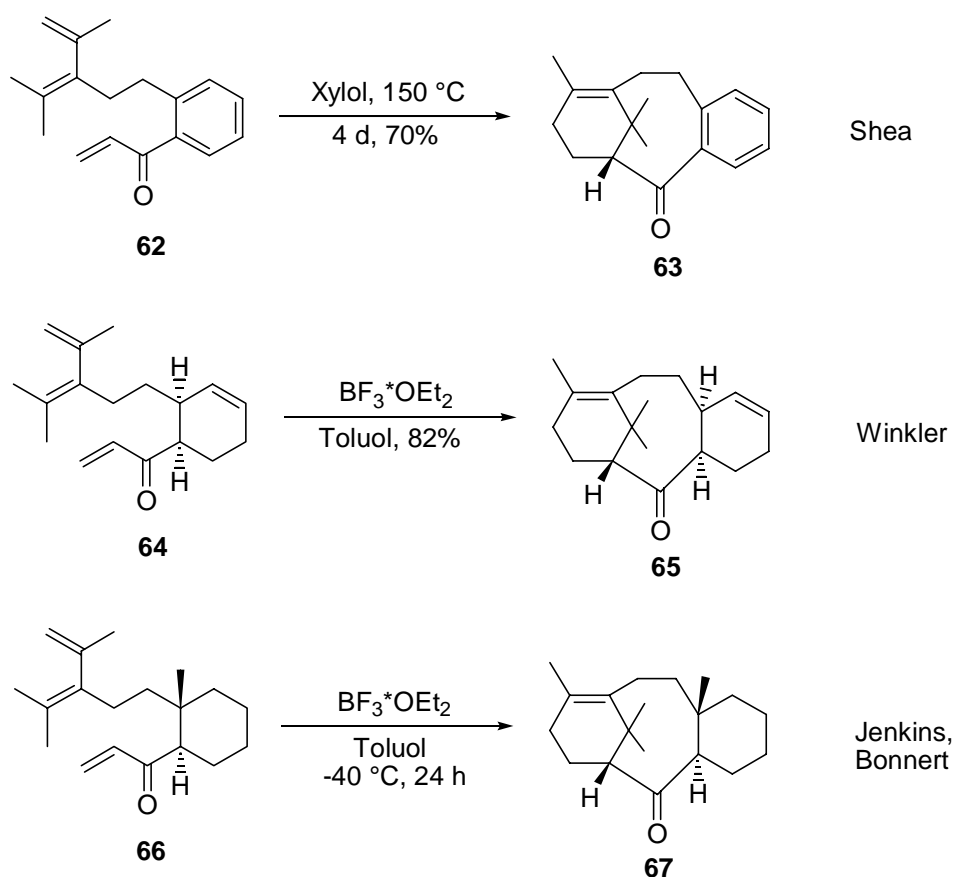


Abb. 33: Synthese des Taxangerüsts nach *Shea*, *Winkler*, *Jenkins und Bonnert*

Versuche zum Einbau von weiteren funktionellen Gruppen sowie der essentiellen angularen Methylgruppe wurden von mehreren Gruppen unternommen.

Beispielhaft hierfür sind die intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen vom Typ-2 von *Danishefsky et al.*^[61], *Winkler et al.*^[62] und *Williams und Rubenstein*^[48] (Abb. 34).

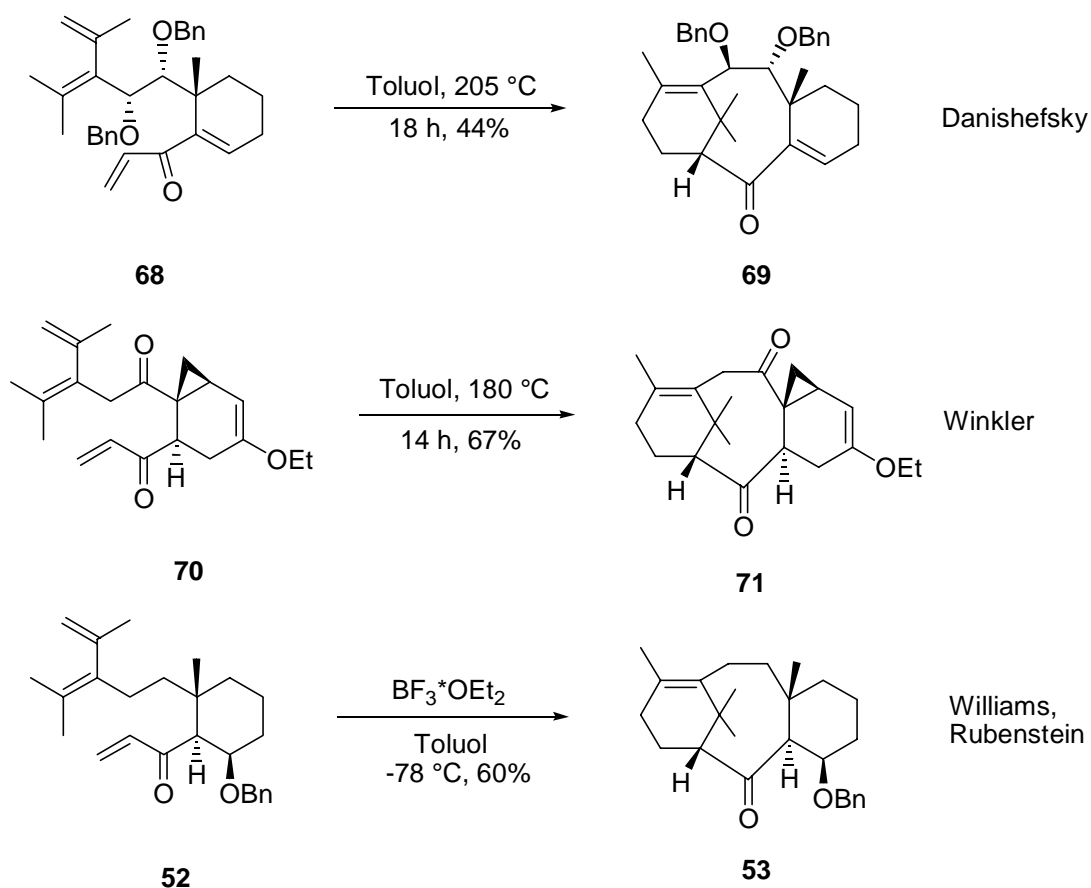


Abb. 34: Synthese des Taxangerüsts nach *Danishefsky*, *Winkler* und *Williams und Rubenstein*

Synthetische Ansätze, die versuchten durch eine [4+2]-Cycloaddition den C-Ring zu bilden und somit die angular Methylgruppe einzuführen, schlugen bis jetzt aber fehl^[59].

2.2.5.3 Forskolin

Beim Diterpen Forskolin (**55**) handelt es sich um einen Adenylat Cyclase Aktivator.^[63, 64] Am Forskolin soll demonstriert werden, wie die angulare Methyl-Gruppe in das Decalin System über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eingebaut werden kann. Es stehen dazu verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung (Abb. 35). Die Methyl-Gruppe kann dabei entweder Teil des Dienophils oder des Diens sein. Zum Beispiel wird bei der *Corey-Synthese*^[65] von Forskolin die Methyl-Gruppe dem Dien **72** angeheftet, während bei *Ikegami et al.*^[66] am Dienophil **74** die Methylgruppe hängt.

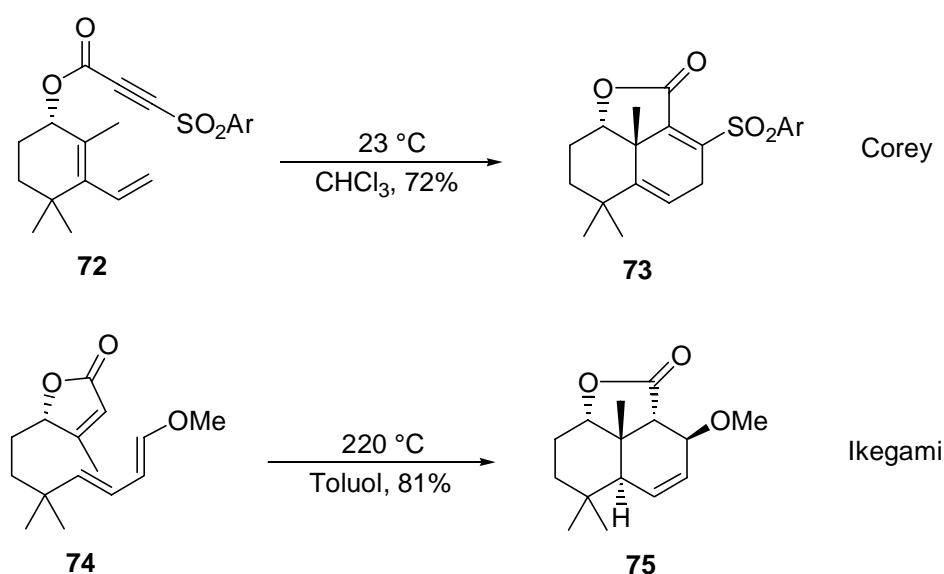
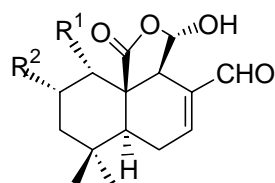
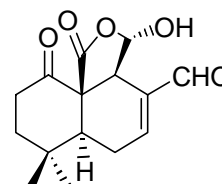


Abb. 35: Forskolin-Synthesen nach *Corey et al.* und *Ikegami et al.*

2.2.5.4 Mniopetale A - F und Kuehneromycin A

Wenn es sich bei dem angularen Substituenten um eine Carboxyl-Gruppe handelt, ist die Annäherung durch eine Diels-Alder-Reaktion sogar offensichtlich. Beispielhaft hierfür sind die drimanen Sesquiterpene Mniopetal A - F^[67] (**56**) und Kuehneromycin A^[68] (**57**).

Mniopetale A – F (**56**)Kuehneromycin A (**57**)

	R ¹	R ²
A	OH	H ₃ C(CH ₂) ₇ CHC(OAc)COO
B	OH	H ₃ C(CH ₂) ₇ CHC(OH)COO
C	OH	H ₃ C(CH ₂) ₅ CHC(OH)COO
D	H ₃ C(CH ₂) ₇ CHC(OH)COO	OH
E	OH	OH
F	OH	H

Abb. 36: Isolierte und charakterisierte Mniopetale A – F (**56**) und Kuehneromycin A (**57**)

Beim Mniopetal A (**56**), das 1994 von *Steglich et al.*^[67] isoliert wurde, handelt es sich um einen Reverse Transkriptase Inhibitor. Eine ähnliche Aktivität wird auch für das Kuehneromycin A (**57**) beobachtet. In der Literatur finden sich demnach Synthesen für das Kuehneromycin A (**57**), Mniopetal E (**56**) und Mniopetal F (**56**). Alle diese Synthesestrategien von *Jauch et al.*^[69] und *Tadano et al.*^[70] basieren auf einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese des Decalin-Systems. In beiden Fällen ist das Dienophil ein Butenolid-Derivat. Bei der Synthese nach *Jauch*^[69] wurde das Feringa Butenolid^[71] durch eine hoch diastereoselektive Variante der Baylis-Hillman-Reaktion ans Dien gekoppelt. Die anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Triens **76** bildete dann in 68%iger Ausbeute das gewünschte *endo*-Cyclisierungsprodukt **77**, das als Precursor für die Totalsynthese des Kuehneromycins A (**57**)^[72] und des Mniopetals F (**56**)^[69] diente (Abb. 37).

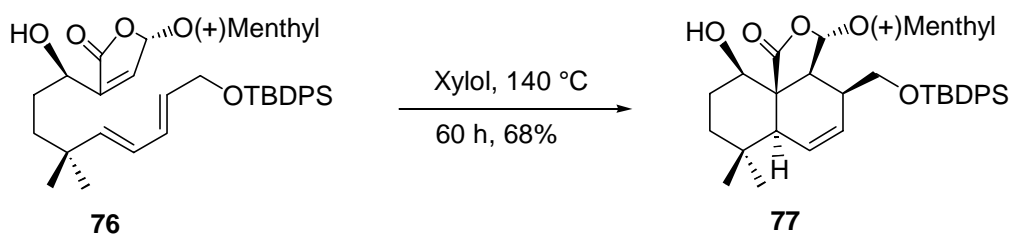


Abb. 37: Mniopetal F bzw. Kuehneromycin A Totalsynthese nach *Jauch*

Bei der Mniopetal E (**56**) Synthese nach *Tadano et al.*^[70] wird das Butenolid **78** in einer intramolekularen Horner-Wadsworth-Emmons- Reaktion gebildet (Abb. 38).

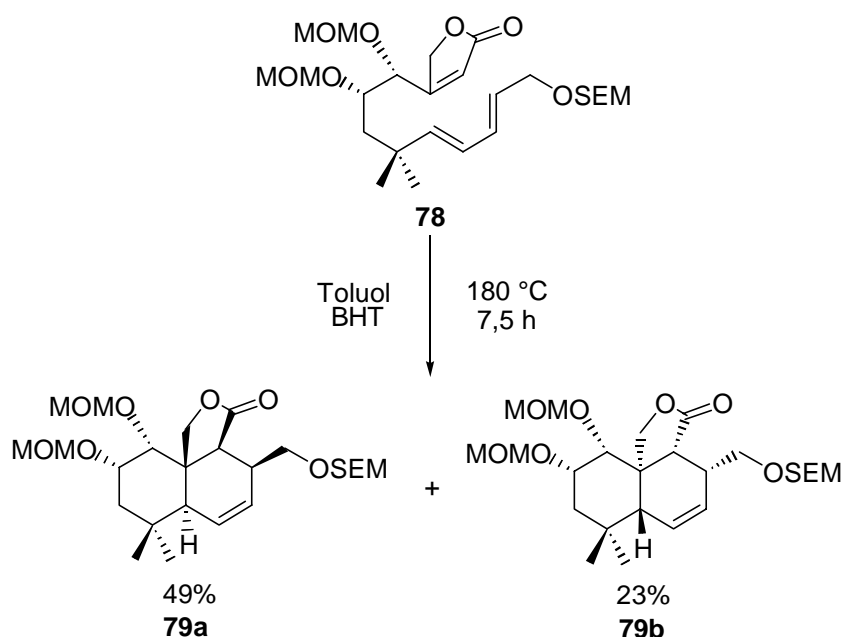


Abb. 38: Mniopetal E Synthese nach *Tadano*

Die anschließende thermische intramolekulare [4+2]-Cycloaddition lieferte dann nur die beiden *endo*-Cycloaddukte **79a** und **79b**, wobei es sich bei **79a** um den gewünschten Precursor für die weitere Synthese handelt. Modellbetrachtungen von *Tadano et al.*^[70] zeigen, dass durch günstige sekundäre Orbitalwechselwirkungen im *endo*-Übergangszustand dieser bevorzugt gebildet wird.

2.2.6 Biogenese von Naturstoffen

Die Nützlichkeit der intramolekularen [4+2]-Cycloaddition für die Synthese komplizierter Naturstoffe mag die Frage aufwerfen, ob sich nicht auch die Natur dieses Reaktionsprinzips bedient^[73, 74]. Diels-Alder-Reaktionen wurden bisher bei einer ganzen Reihe biosynthetischer Umsetzungen als Schlüsselschritte postuliert^[75].

Bei der Biosynthese der drei Endiandrinsäuren (**82a**, **82b**, **83**) findet vermutlich eine spontan ablaufende intramolekulare [4+2]-Cycloaddition statt. Diese von der australischen Pflanze *Endiandra introsa* (*Lauraceae*) produzierte Substanzklasse ist insofern bemerkenswert, als mehrere Konstitutionsisomere nebeneinander gebildet werden, und in allen Fällen Racemate entstehen^[76]. Gemäß einer zunächst von *Black et al.*^[77] postulierten und später von *Nicolaou et al.*^[78] durch biomimetische Totalsynthesen belegten Reaktionskaskade entstehen sowohl die tetracyclischen Endiandrinsäuren A (**82a**) und B (**82b**) als auch die überbrückte Endiandrinsäure C (**83**) durch eine Folge von elektrocyclischen Reaktionen, wobei im letzten Schritt dieser Kaskade eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion stattfindet (Abb. 39).

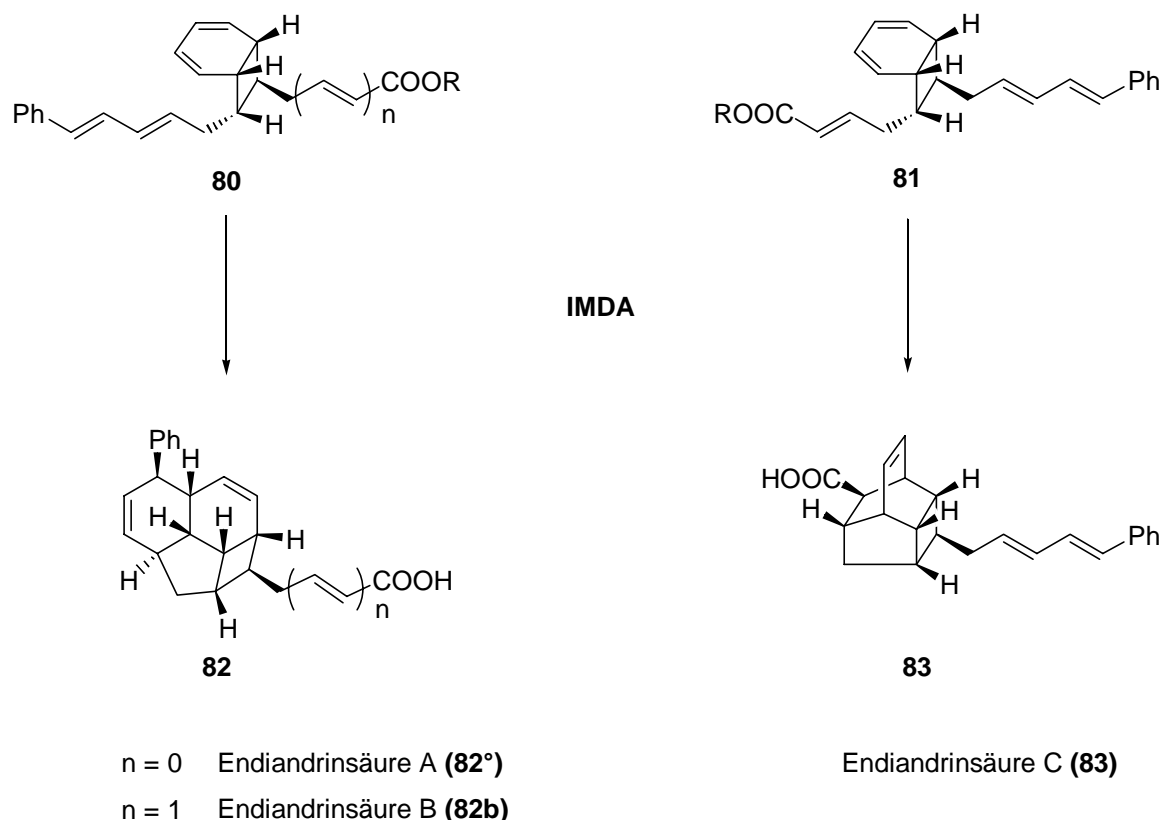


Abb. 39: Biosynthese der Endiandrinsäuren A - C

Neben solchen eindeutig spontan ablaufenden Prozessen kommt eine Vielzahl von [4+2]-Cycloadditionen vor, bei denen bislang nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob es sich überhaupt um Diels-Alder-Reaktionen handelt, und wenn ja, ob sie spontan oder nur unter Enzy mbeteiligung ablaufen.

Beim Lovastatin (**2**), einem Stoffwechselprodukt des Pilzes *Aspergillus terreus* MF4845^[79], konnte zum erstenmal eine entsprechende enzymatische Diels-Alderase nachgewiesen werden^[80]. Bei der Umsetzung von AcetylCoA und MalonylCoA unter Zugabe des zellfreien LNKS-Enzyms und *lovC*-Proteins, unter physiologischen Bedingungen, bildete sich das Molekül **85**, das eine wichtige Zwischenstufe in der Lovastatin-Biosynthese darstellt (Abb. 40). Somit kann man mit ziemlicher Sicherheit sagen, dass an der Biosynthese des Lovastatins (**2**) eine enzymkatalysierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mitbeteiligt ist^[81].

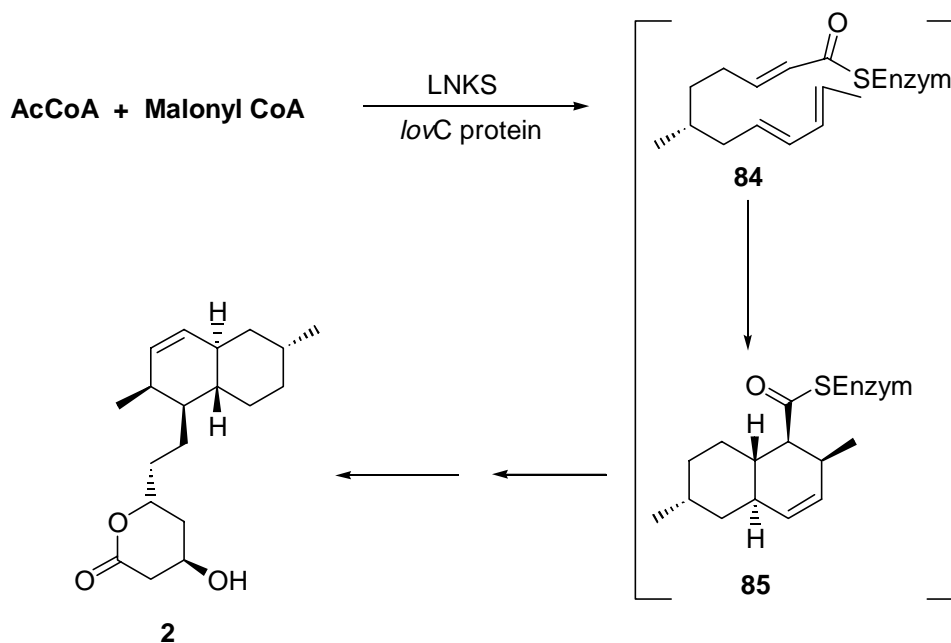


Abb. 40: Enzymkatalysierte Biosynthese des Lovastatin-Grundgerüsts

Auch bei den Solanapyronen (**88a**) und (**88b**), zwei Phytotoxinen, die von dem pathogenen Pilz *Alternaria solani* produziert werden, sprechen experimentelle Hinweise dafür, dass diese höchstwahrscheinlich durch enzymkatalysierte [4+2]-Cycloadditionen entstehen.^[82] Wird Prosolanapyron III (**86**) mit dem zellfreien Extrakt aus *A. solani* behandelt, so bildet sich bei 30 °C nach 10 min ein Gemisch von (**88a**) und (**88b**) (25% Umsatz) mit einem *exo/endo*-Verhältnis von 53:47 (Abb.41). In Abwesenheit des zellfreien Extraktes geht der Aldehyd **87** unter den gleichen Bedingungen eine unkatalsierte Diels-Alder-Reaktion zu (**88a**) und (**88b**) ein (15% Umsatz), wobei das *exo/endo*-Verhältnis jedoch bei 3:97 liegt. Die entsprechende Umsetzung mit dem denaturierten Extrakt liefert ebenfalls ein *exo/endo*-

Verhältnis von 3:97 (10% Umsatz). Die erhöhte *exo*-Selektivität beim enzymbedingten Umsatz ist bemerkenswert, da sie durch chemische Verfahren nicht erreicht werden kann.

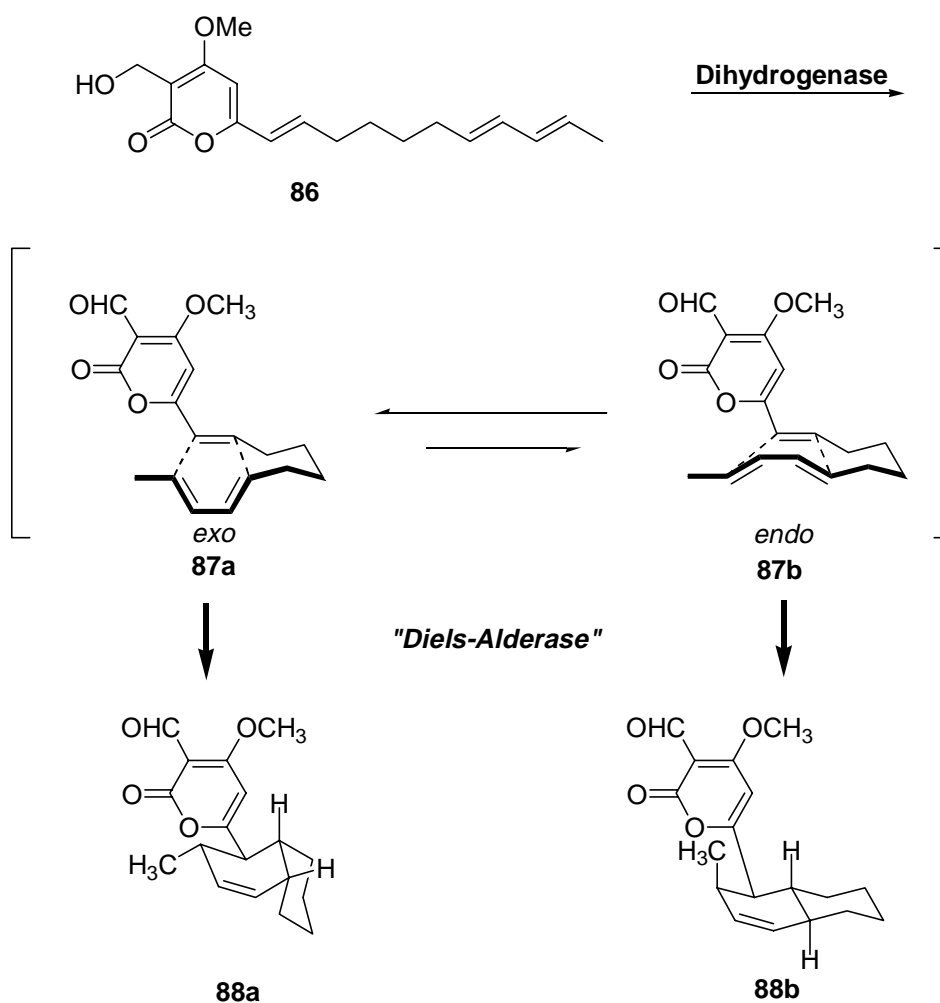


Abb. 41: Enzymkatalysierter [4+2]-Cycloadditionsschritt in der Solanapyron-Biosynthese

Aber bei der Biosynthese der Solanapyrone (**88a**) und (**88b**) tritt noch eine weitere Besonderheit auf. Neben der Diels-Alderase-Aktivität katalysiert das Enzym wohl auch die Oxidation des Alkohols **86** zum Aldehyd **87**. Ob diese beiden Enzyme getrennt vorliegen oder möglicherweise in einem Enzymkomplex miteinander gekoppelt sind, müssen insbesondere weitere Umsatzstudien mit isolierten Enzymen zeigen. Da bei all diesen Untersuchungen von *Ishihara et al.*^[83] aber kein isoliertes Enzym eingesetzt wurde, sondern nur ein zellfreier Extrakt, kann der hier postulierte enzymatische Diels-Alder-Mechanismus erst dann als geklärt betrachtet werden, wenn es gelingt, das beteiligte Enzym (oder den Enzymkomplex) vollständig zu isolieren und zu charakterisieren.

Sicher werden in nächster Zukunft weitere Biosynthesewege gefunden, an denen Diels-Alder-Reaktionen beteiligt sind oder die dafür zuständigen Enzyme bei bereits bekannten Biosynthesen isoliert und vollständig charakterisiert werden.

3 Aufgabenstellung

Bei vielen Naturstoffen aus Mikroorganismen und Pflanzen, wie z. B. bei den Mniopetalen A - F (**56**)^[67], handelt es sich um drimananalogue Sesquiterpen-Derivate. Grundgerüst all dieser Verbindungen ist das Driman (**89**) selbst^[84].

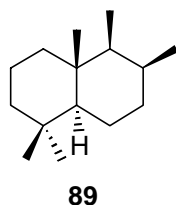


Abb. 42: Driman (**89**) als Grundgerüst für viele analoge sesquiterpenoide Naturstoffe

Ein weiteres Strukturmerkmal, das ebenfalls bei vielen Naturstoffen auftritt, ist ein Lactonring. Um diesen Lactonring ins Molekül einzubauen, verwenden viele synthetische Ansätze schon Butenolide also cyclische Dienophile für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[69, 70]. Wie viele Synthesen mit solchen überbrückten Dienophilen zeigen^[67, 70, 71], erhält man hier überaus hohe Diastereoselektivitäten. Bei der erst kürzlich veröffentlichten Synthese von *M. E. Maier et al.*^[85], kommt als Dienophil ein α -Methylenlacton zum Einsatz^[86], das sehr leicht durch eine Reformatzky-Reaktion des entsprechenden Aldehyds **90** mit dem Ethyl-2-bromomethylacrylat (**91**)^[87, 88] in Gegenwart von Zink oder anderen Metallen^[89, 90] zugänglich ist (Abb. 43).

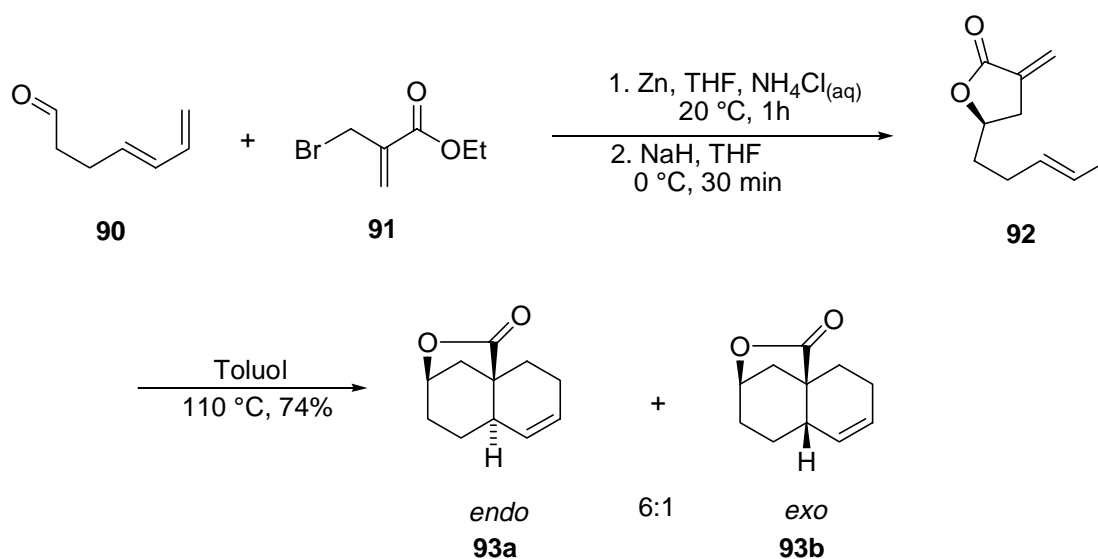


Abb. 43: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einem α -Methylenlacton

In der Tat konnte bei dieser Reaktion eine beachtliche Selektivität zugunsten des *endo*-Isomeren **93a** beobachtet werden. Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion führt dabei zu Syntheseprecursoren **93**, die vielfältige Möglichkeiten zu weiteren Abwandlungen besitzen. So kann zum Beispiel der Lactonring reaktiv geöffnet werden, wobei man einen sekundären Alkohol und eine angulare Hydroxymethylgruppe erhält, die beide weiter umgesetzt werden können. Aber auch die Doppelbindung bietet verschiedene Möglichkeiten für weitere Modifikationen.

Die Aufgabe bestand nun darin, die Anwendungsbreite dieses Reaktionsprinzips für die Naturstoffchemie zu erschließen. Biologisch aktive cyclische Terpene besitzen dabei oft sowohl geminale Dimethylgruppen in direkter Nachbarschaft zu einem Brückenkopfatom als auch angulare Substituenten. Bemerkenswert sind auch die terminalen Substituenten am Diensystem. Aus diesem Grunde ist eine terminale Hydroxylgruppe als Precursor für eine Aldehyd-Funktion, wie sie in den Mniopetalen A – F (**56**) und im Kuehneromycin A (**57**) vorkommen, von synthetischem Interesse. Unter Berücksichtigung all dieser Tatsachen, sollten die folgenden drei terpenoiden Zielmoleküle **94**, **95**, und **96** synthetisiert und deren exakte Struktur und Konfiguration aufgeklärt werden.

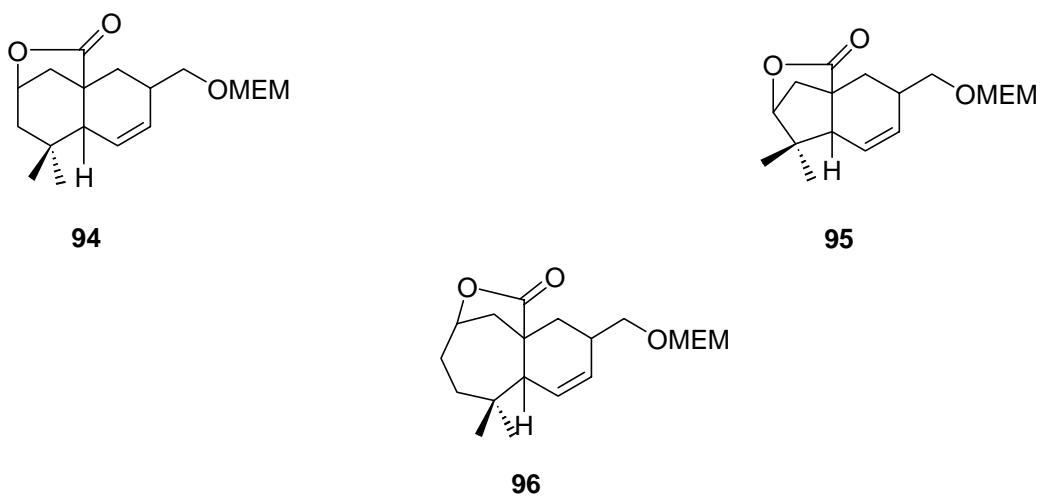


Abb. 44: Terpenoide Zielmoleküle **94**, **95** und **96** bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit einem α -Methylenlacton

Ein weiteres Ziel der Synthesen bestand darin, eine völlig neue intramolekulare Diels-Alder-Reaktion durchzuführen, bei der als Dienophil das 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **99** verwendet wird (Abb. 45).

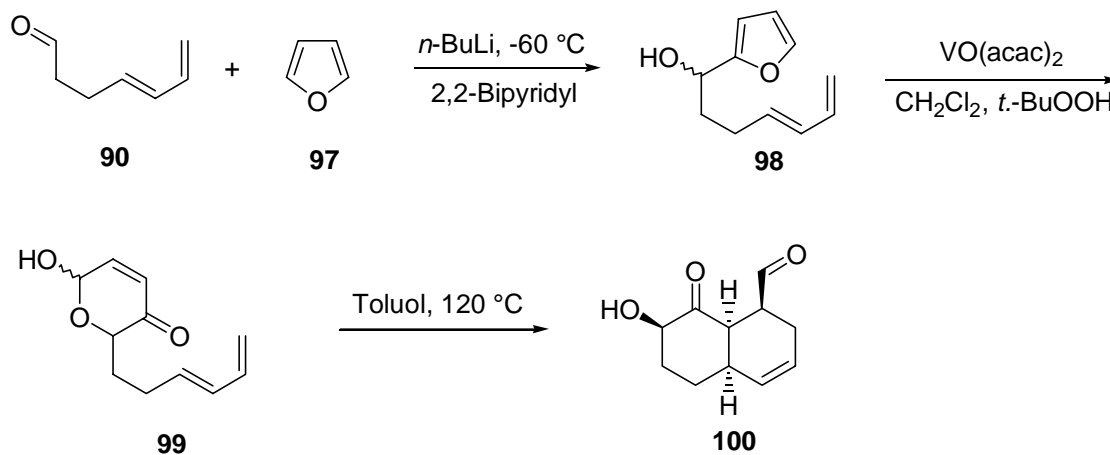


Abb. 45: Intramolekulare Diels-Alder Reaktion mit einem Pyranon-Derivat als Dienophil

Die Reaktion sollte zuerst mit Hilfe einer Modellverbindung **100** etabliert werden und dann anschließend wiederum die Anwendungsbreite dieses Reaktionsprinzips für die Naturstoffchemie untersucht werden. Dazu sollten auch hier die terpenoiden Zielmoleküle **101** und **102** synthetisiert und deren exakte Struktur und Konfiguration bestimmt werden.



Abb. 46: Terpenoide Zielmoleküle **101** und **102**

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese der substituierten Dienalkohole

Bei den beiden intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen (Abb. 43 und Abb. 45) ist der Dienteil ein Aldehyd bzw. Alkohol, der anschließend mit dem entsprechenden Dienophil gekoppelt wird. Deshalb bestand die Hauptaufgabe zunächst darin, die entsprechenden substituierten Dienalkohole in möglichst kurzen Synthesesequenzen herzustellen. In der Literatur sind mehrere Synthesewege beschrieben das Diensystem aufzubauen^[91]. Meist wurden dabei die Diensysteme über eine Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aufgebaut. Da zwei primäre Alkoholfunktionen in den jeweiligen Diensystemen vorliegen, mussten bei der Synthese die richtigen Schutzgruppen sorgsam ausgewählt werden^[92]. Die Synthesestrategien, die zum Aufbau der verschiedenen Diensysteme hier verwendet wurden, seien nun im einzelnen erläutert.

4.1.1 Synthese des funktionalisierten (3*E*,5*E*)-2,2-Dimethyl-3,5-heptadien-1-ol (109)

Um den funktionalisierten Alkohol (3*E*,5*E*)-2,2-Dimethyl-3,5-heptadien-1-ol (**109**) auf synthetischem Wege zu erhalten, bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten.

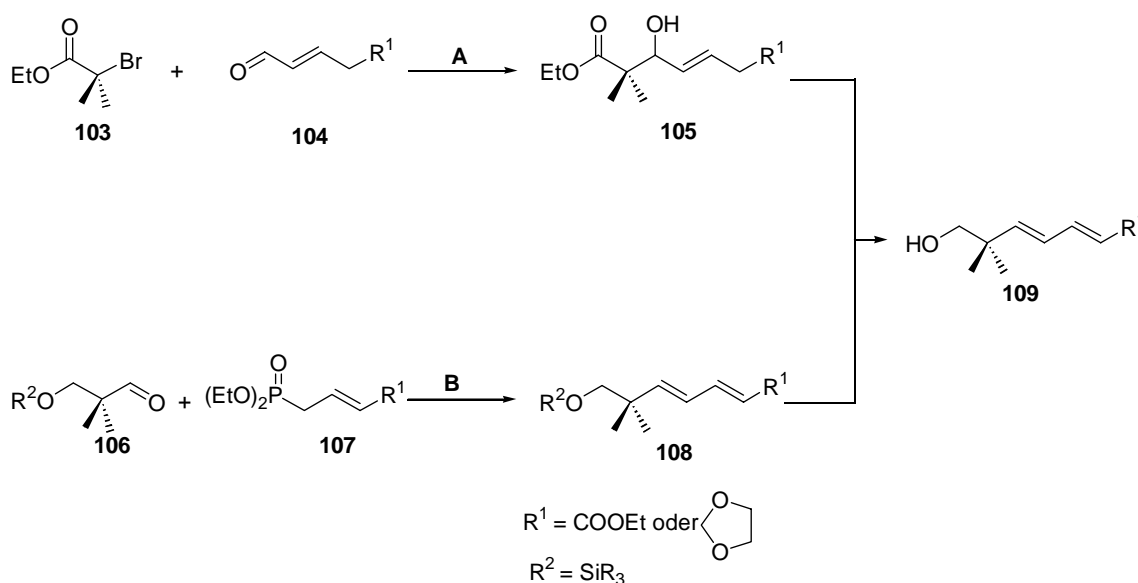


Abb. 47: Synthesewege **A** und **B** zum Aufbau des Alkohols **109**

Zum einen kann man das Diensystem dadurch erhalten, indem durch eine Reformatzky-Reaktion der Allylalkohol **105** aufgebaut wird (Abb. 47A), der anschließend unter gleichzeitiger Isomerisierung der Doppelbindung zum entsprechenden Diensystem dehydratisiert wird. Bei dieser Synthese wird die geminale Methylgruppe mit Hilfe des 2-Bromisobuttersäureethylesters (**103**) in das Molekül **105** eingeführt.

Zum anderen kann die geminale Methylgruppe auch über den geschützten Aldehyd **106** direkt durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in das Diensystem **108** eingebaut werden (Abb. 47B).

Die beiden Strategien werden nun im einzelnen näher erläutert und miteinander verglichen.

4.1.1.1 Diensynthese über eine Palladium katalysierte Dehydratisierung des Allylalkohols 115

Bei diesem Ansatz geht man vom käuflich erwerblichen Crotonaldehyd (**110**) aus, der nach *Cazeau et al.*^[93] mit Trimethylsilylchlorid zum Silylenolether **111** umgesetzt wird. Unter der basenkatalytischen Wirkung von 2,6-Lutidin bildet sich im ersten Reaktionsschritt ein konjugiertes Enolat. Durch Zugabe von NaI bildet sich intermediär das Trimethylsilyliodid, wobei das im Acetonitril unlösliche Natriumchlorid ausfällt und das Reaktionsgleichgewicht vollständig auf die Produktseite verschiebt. Das so zusätzlich aktivierte Trimethylsilyliodid reagiert mit dem Enolat zum Silylenolether **111**. Dabei muss aber die Reaktionstemperatur sehr genau kontrolliert werden, da ansonsten als Nebenprodukt ein unerwünschtes Polymer entsteht.

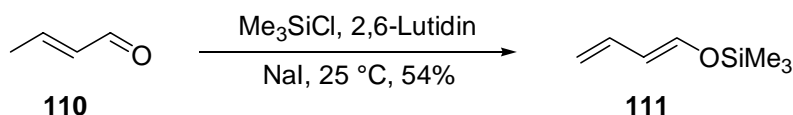


Abb. 48: Silylenolethersynthese

Im nächsten Reaktionsschritt wird in einer Eintopfreaktion nach *Akgün et al.*^[94] eine regioselektive C-C-Knüpfung zur Gewinnung der selektiv Acetal geschützten 1,5-Dicarbonylverbindung **112** durchgeführt. Der ambifunktionelle Silylenolether **111** kann dabei von Elektrophilen an der α - oder γ -Position angegriffen werden^[95, 96, 97]. Sowohl Störungs-MO-Betrachtungen als auch präparative Befunde sagen einen γ -Angriff voraus, da diese Position den größten HOMO-Koeffizienten aufweist^[98].

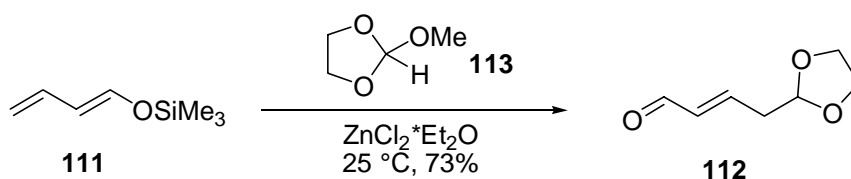


Abb. 49: Synthese des Acetal geschützten konjugierten Aldehyds **112**

Die Regioselektivität der C-C-Verknüpfung des cyclischen Orthoesters **113** mit dem Silylenolether **111** lässt sich dabei über folgenden Reaktionsweg deuten^[94] (Abb. 50). Das im Reaktionsmedium durch Zinkdichlorid-Diethyletherat-Katalyse aus dem S_N1 -aktiven Orthoester erzeugte Alkoxy-carbenium-Ion **113** reagiert mit dem Silylenolether **111** zur Zwischenstufe **114**. Diese wird dann durch die aus dem Katalysator freiwerdenden Chlorid-Ionen zum Produkt **112** entsilyliert. Nach der Reaktivitätsvoraussage durch die Störungs-

Im nächsten Schritt der Synthesesequenz wurde zuerst versucht den Alkohol **115** direkt zu dehydratisieren (Abb. 52).

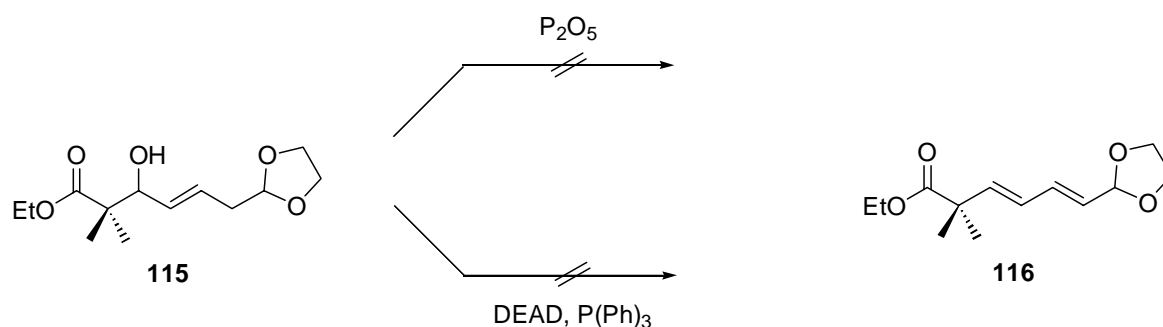


Abb. 52: Direkte Dehydratisierungsversuche des Alkohols **115**

Da aber sowohl die Dehydratisierung mit Phosphorpentoxid nach *Weatherhead et al.*^[101] als auch die Umsetzung des Alkohols mit DEAD und Triphenylphosphin nach *Takamasa et al.*^[102] nicht das gewünschte Diensystem lieferten, musste der Alkohol **115** vor der Dehydratisierung zuerst derivatisiert werden.

Zum Aufbau des konjugierten Diensystems bot sich deshalb die Palladium katalysierte Dehydratisierung des veresterten Allylalkohols nach *Trost et al.*^[103] und *Keinan et al.*^[104] an (Abb. 53).

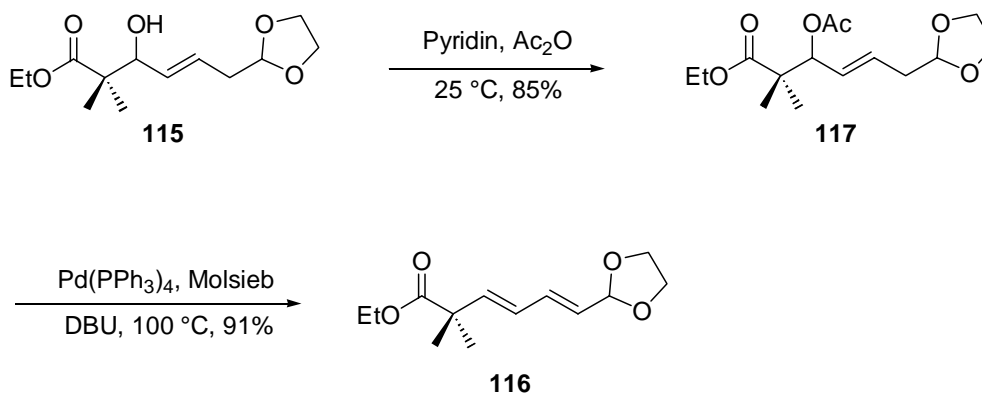


Abb. 53: Palladium katalysierte Dehydratisierung des Esters **117**

Dazu musste zuerst der Allylalkohol **115** mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten verestert werden. Das Diensystem **116** erhielt man in relativ hohen Ausbeuten, wenn man den Allylester in Dioxan mit katalytischen Mengen Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator und DBU als Base am Rückfluss erhitze^[103].

Die Palladium katalysierte Eliminierung läuft dabei nach folgendem Katalysezyklus ab (Abb. 54).

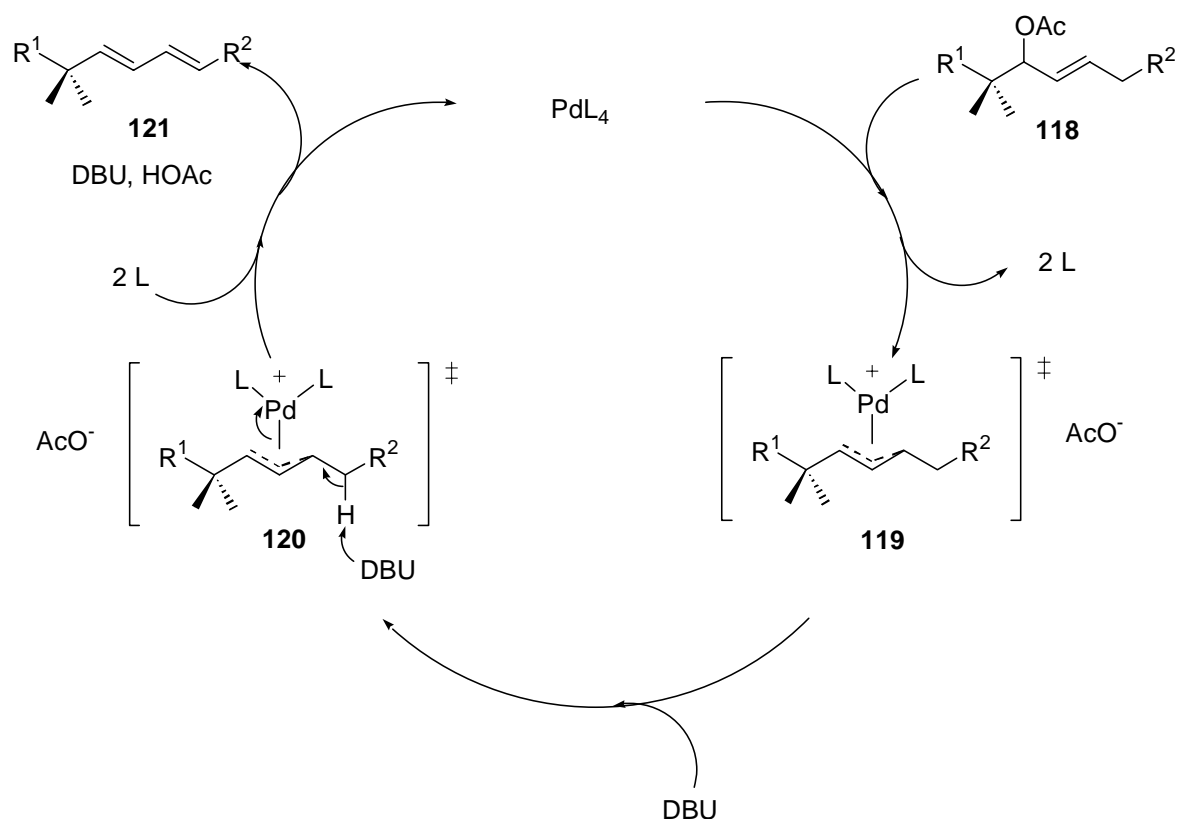


Abb. 54: Möglicher Mechanismus der Katalyse

Wie *Andersson et al.*^[105] und *Clement et al.*^[106] erst kürzlich berichteten, kommt es im ersten Schritt dieses Katalysezykluses zu einer stereospezifischen *anti*-Addition des Palladium(0) an das Allylacetat **118** unter Ausbildung eines η^3 -Allylpalladiumkomplexes **119**. Anschließend kommt es zu einer basenkatalysierten stereospezifischen *anti*-Eliminierung unter Ausbildung des konjugierten Dienesters **121**.

Daraufhin wurde versucht den Dienester **116** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit der doppelten molaren Menge an DIBAL-H zum dementsprechenden acetalgeschützten Alkohol zu reduzieren (Abb. 55).

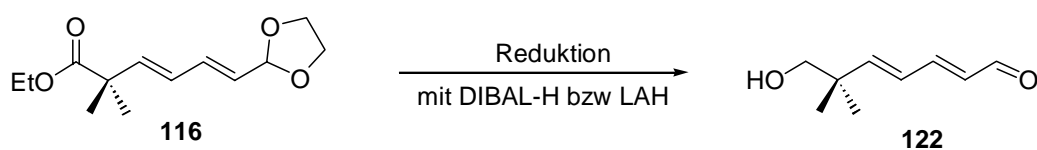


Abb. 55: Reduktion des Esters **116** mit DIBAL-H bzw. LAH

Da die Reaktion aber sauer aufgearbeitet werden musste, erhielt man nicht den geschützten Alkohol, sondern sofort den ungeschützten konjugierten Aldehyd **122**.

Aus diesem Grunde wurde der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt.

Um die Abspaltung der labilen Schutzgruppe durch das saure Kieselgel zu verhindern, wurde versucht, durch Zugabe von geringen Mengen von Triethylamin als Base zum Laufmittel, diese Abspaltung zu verhindern. Dies war aber nur von mäßigem Erfolg gekrönt, so dass man hauptsächlich den Dienaldehyd **122** erhielt. Da das Diensystem bei der destillativen Aufreinigung auch sehr leicht polymerisierte und das sowohl basen- als auch säurelabile Acetal schon durch das relativ schwach saure Kieselgel unter Ausbildung des konjugierten Dienaldehyds **122** abgespalten wurde, eignet sich dieser Weg weniger zur Synthese des benötigten Alkohols **109**, denn man müsste den entstandenen Aldehyd **122** erneut schützen. Da dies alles sehr umständlich ist, wurden an dieser Stelle keine weiteren Syntheseversuche unternommen.

4.1.1.2 Synthese des Dienalkohols **138** über die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Bei der zweiten Synthesestrategie zur Darstellung des Alkohols **109**, geht man vom 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**123**) aus. Dieser Alkohol **123** musste monogeschützt werden. Dazu bieten sich mehrere Schutzgruppen an^[92]. Da es sich um einen symmetrischen Alkohol handelt, mussten keine großen Ansprüche an die Schutzgruppe gestellt werden. Als sehr geeignet erwiesen sich die Silylschutzgruppen, da sie sich sehr leicht einführen lassen und unter relativ milden Bedingungen selektiv wieder abgespalten werden können. Zur Monoschutzung des Dialkohols **123** wurde deshalb die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe gewählt (Abb. 56).

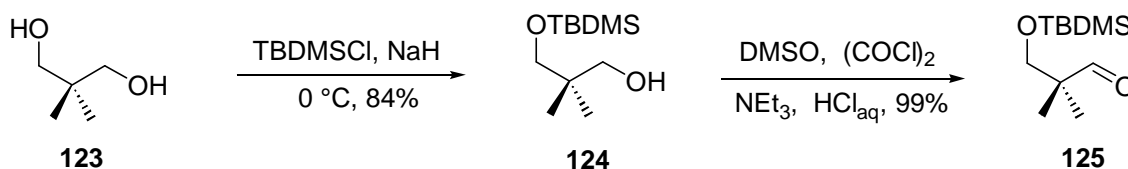
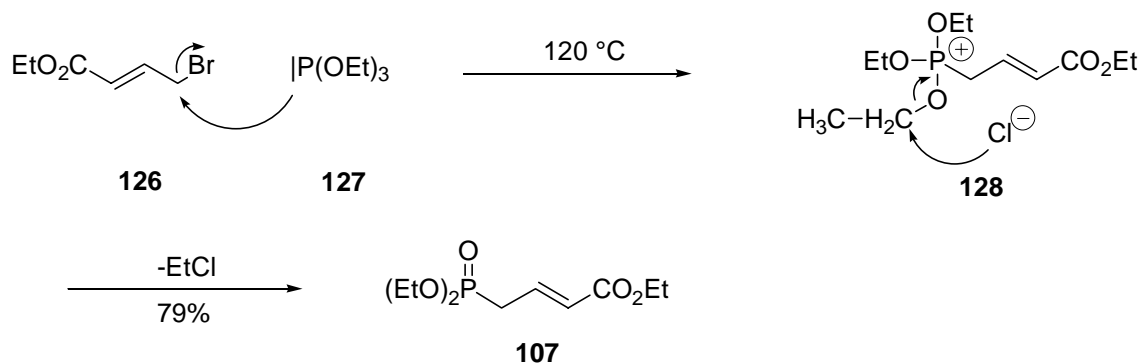


Abb. 56: Synthese des monogeschützten Aldehyds **125** für die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Nach *Mori et al.*^[107] erhält man so fast quantitativ mit Natriumhydrid als Base in einer nucleophilen Substitution den gewünschten monosilylgeschützten Alkohol **124**. Die anschließende Swern-Oxidation analog *Spino et al.*^[108] lieferte dann in fast 100% Ausbeute den für die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion benötigten Aldehyd **125**.

Zum Aufbau des Diensystems **133** wurde in diesem Falle die Horner-Wadsworth-Emmons-Synthese der reinen Wittig-Reaktion vorgezogen, da sie im Falle von stabilisierten β -Oxo-Yliden, eine erhöhte *E/Z*-Selektivität zugunsten des thermodynamisch stabileren *E*-Produkts aufweist^[109]. Als stabilisiertes β -Oxo-Ylid für die Horner-Wadsworth-Emmons-Synthese bot sich das Triethyl-4-phosphonocrotonat (**107**) an, das nach *Sato et al.*^[110] in einer *Arbuzov*-Reaktion aus dem 4-Bromcrotonsäureethylester (**126**) und Triethylphosphit (**127**) in guten Ausbeuten zugänglich ist (Abb. 57).

Abb. 57: Darstellung des Triethyl-4-phosphonocrotonats (**107**)

Es gibt mehrere Bedingungen unter denen eine Horner-Wadsworth-Emmons-Synthese durchgeführt werden kann. Die basenkatalysierte Olefinierung von Aldehyden und Ketonen mit Triethyl-4-phosphonocrotonat (**107**) zu den entsprechenden 2,4-Dienestern mit NaH^[110, 111, 112, 113], LDA^[114, 115, 116] oder auch LiHMDS^[117, 118] als Base ist hinreichend bekannt. Unter diesen Bedingungen kann es aber sowohl zu einer signifikanten Bildung des *Z*-Isomers als auch zu einer Retro-Michaeladdition als Nebenreaktion kommen, die beide die Ausbeute herabsetzen. Um dieses Problem zu umgehen, wurden bei der Synthese des 2,4-Dienesters **133** die von Bonadies und Sceretti^[119, 120] entwickelten Bedingungen verwendet, unter denen hauptsächlich das *E*-Isomer **133** gebildet wird (Abb. 58).

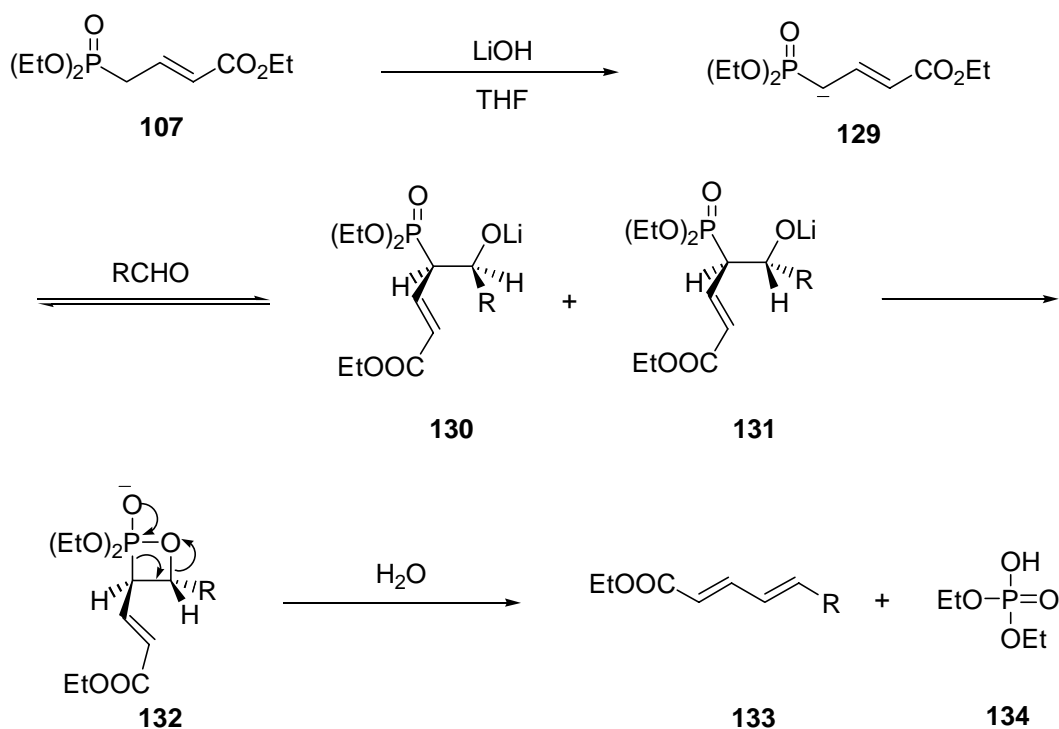


Abb. 58: Mechanismus der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Danach wird als Base $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ verwendet und die Reaktion in siedendem THF mit 4 Å Molsieb durchgeführt. Im Gegensatz zur vorgegebenen Literaturvorschrift^[120] wurde der Ansatz wässrig aufgearbeitet, um die störenden wasserlöslichen Phosphorsäureester zu entfernen. Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung erhielt man fast ausschließlich das *E*-Isomer **135** in sehr guten Ausbeuten (Abb. 59).

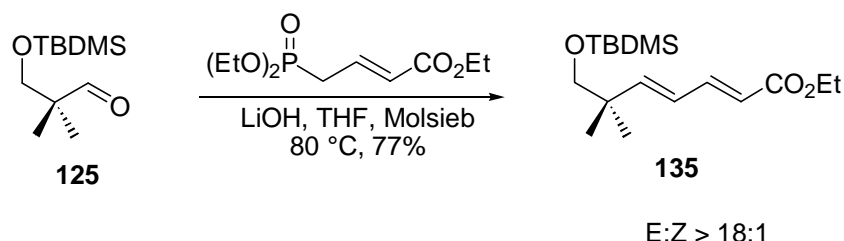


Abb. 59: Diensynthese **135** nach der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter Bonadies und Sceretti-Bedingungen

Die anschließende Reduktion des Esters **135** unter milden Bedingungen mit der doppelt molaren Menge an DIBAL-H lieferte in guten Ausbeuten den gewünschten Alkohol **136** (Abb. 60).

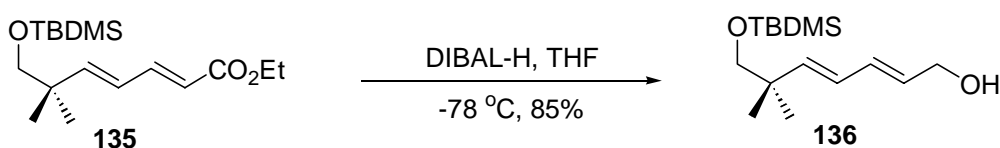


Abb. 60: Reduktion des Esters **136**

Der aus der Reduktion erhaltene Alkohol **136** musste nun geschützt werden. Als Schutzgruppe bot sich hier die Methoxyethoxymethylschutzgruppe an, da diese gegen die Abspaltungsbedingungen der Silylschutzgruppen völlig inert ist und diese ohne Probleme im Endmolekül unter Lewisäurekatalyse entfernt werden kann^[92]. Analog zu *Williams et al.*^[121] wurde dazu der Alkohol **136** mit Methoxyethoxymethylchlorid und Hünig-Basis umgesetzt. Durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion erhält man den Ether **137** in Ausbeuten von bis zu 84% (Abb. 61).

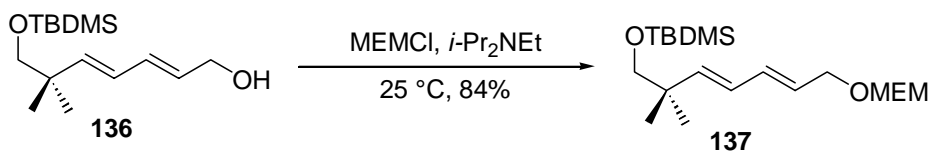


Abb. 61: Schützung des Allylalkohols **136** mit der Methoxyethoxymethylschutzgruppe

Prinzipiell gibt es anschließend mehrere Möglichkeiten die Silylschutzgruppe abzuspalten^[92]. Am einfachsten gelingt die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Fluoridionen. Es wurden zwei Methoden getestet, um den Alkohol **138** zu erhalten (Abb. 62).

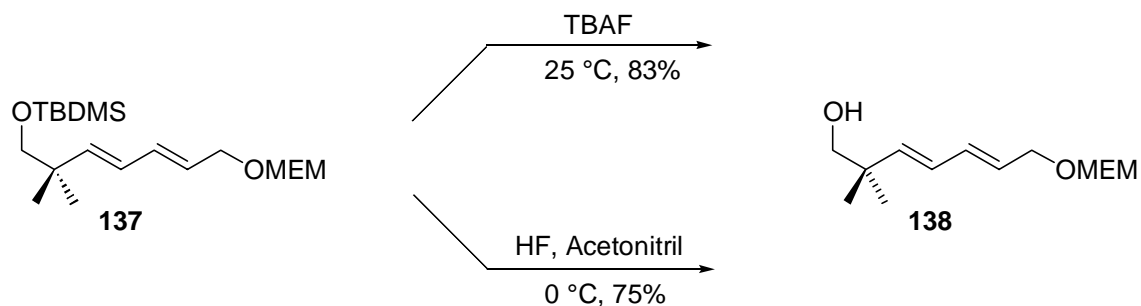


Abb. 62: Verschiedene Abspaltungsmethoden für die Silylschutzgruppe

Dabei erwies sich die Abspaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid^[122] gegenüber der Abspaltung mit Fluorwasserstoffsäure^[123] als vorteilhafter, da zum einen die Ausbeuten höher waren als auch zum anderen nicht die Gefahr einer säurekatalysierten Polymerisation bestand.

4.1.2 Synthese des (4E,6E)-8-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,3-dimethyl-4,6-octadien-1-ols (147)

Analog zur Monoschutzung des 2,2-Dimethylpropan-1,3-diols (**123**) nach *Mori et al.*^[107] wurde hier ebenfalls versucht im unsymmetrischen 2,2-Dimethylbutan-1,4-diol (**139**), welches aus der entsprechenden 2,2-Dimethylbernsteinsäure durch Reduktion mit LAH leicht zugänglich ist^[124], mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid die sterisch weniger gehinderte Alkoholgruppe in 4 Position selektiv zu schützen. Wie sich aber im ¹H-NMR-Spektrum zeigte, erhielt man unter diesen Bedingungen ein 2:1 Gemisch der beiden monogeschützten Alkohole **140** und **141** (Abb. 63).

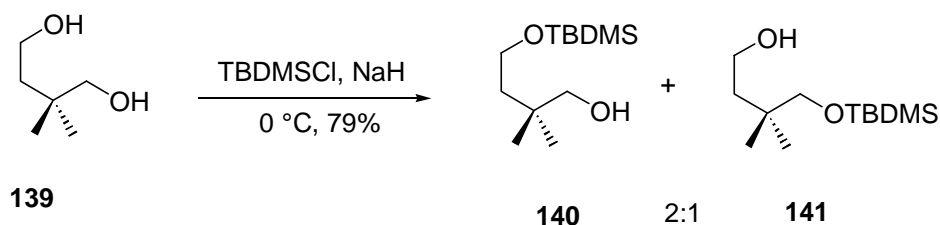


Abb. 63: Isomerengemisch bei *tert*-Butyldimethylsilan als Alkoholschutzgruppe

Deshalb wurde für die selektive Schutzung die sterisch anspruchsvollere Triisopropylsilylschutzgruppe ausgewählt. Mit dieser Methode von *Bedell et al.*^[125] gelang es, selektiv und in hohen Ausbeuten, den gesuchten monogeschützten Alkohol **142** zu erhalten. Die anschließende Swern-Oxidation analog zu *Spino et al.*^[108] lieferte den gesuchten Aldehyd **143** (Abb. 64), der nur über eine kurze Säule von störenden Ammoniumsalzen befreit wurde, und dann ohne weitere Aufreinigung in der darauffolgenden Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[120] als Edukt diente .

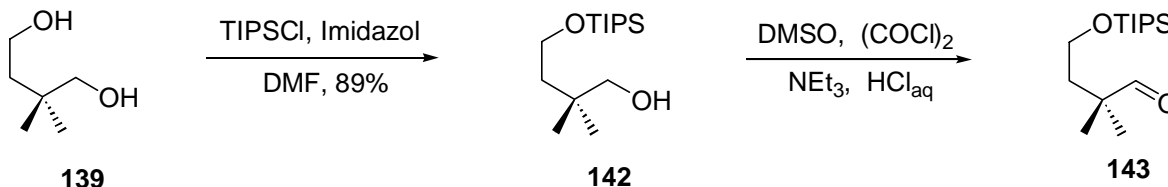
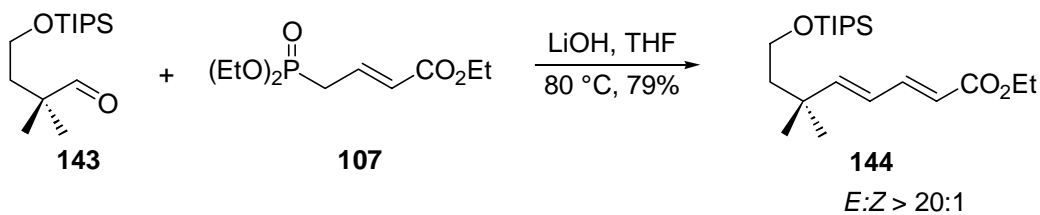


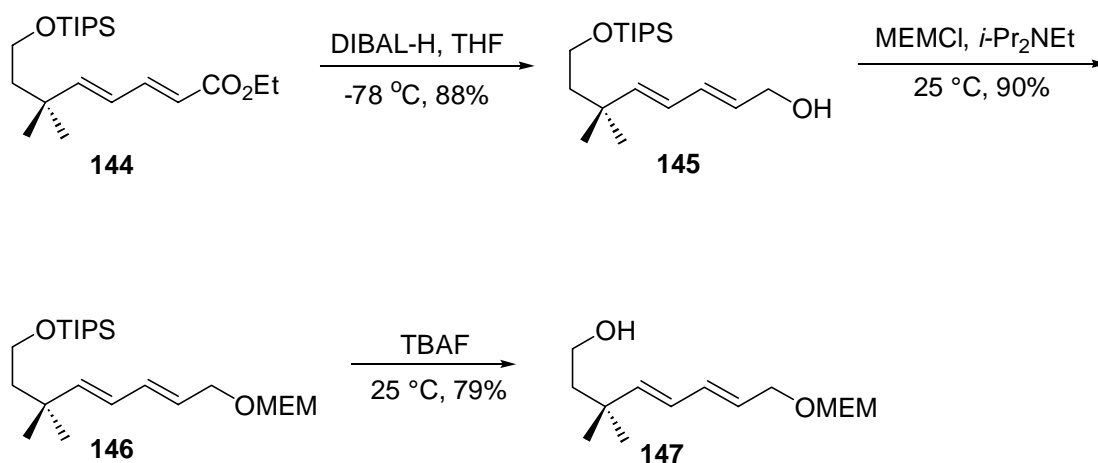
Abb. 64: Synthese des monogeschützten Aldehyds **143**

Analog zur Umsetzung oben wurde das Diensystem **144** mittels einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter den Bedingungen von *Bonadies und Sceretti*^[119,120] synthetisiert (Abb. 65).

Abb. 65: Diensynthese **144** nach Horner-Wadsworth-Emmons

Es bildet sich auch hier bevorzugt das *E*-Isomer in Ausbeuten von bis zu 79%.

Die anschließende Reduktion des Esters **144** mit DiBAL-H, gefolgt von einer Schützung der allylischen Hydroxylgruppe unter milden Bedingungen mit Methoxyethoxymethylchlorid^[121] und die darauffolgende Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid^[122], lieferte den gesuchten Alkohol **147** in akzeptablen Ausbeuten (Abb. 66).

Abb. 66: Synthese des monogeschützten Dienalkohols **147**

4.1.3 Synthese des (5*E*,7*E*)-9-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-5,7-nonadien-1-ols (**152**)

Prinzipiell gibt es zwei Methoden, um den gesuchten Alkohol **152** darzustellen (Abb. 67).

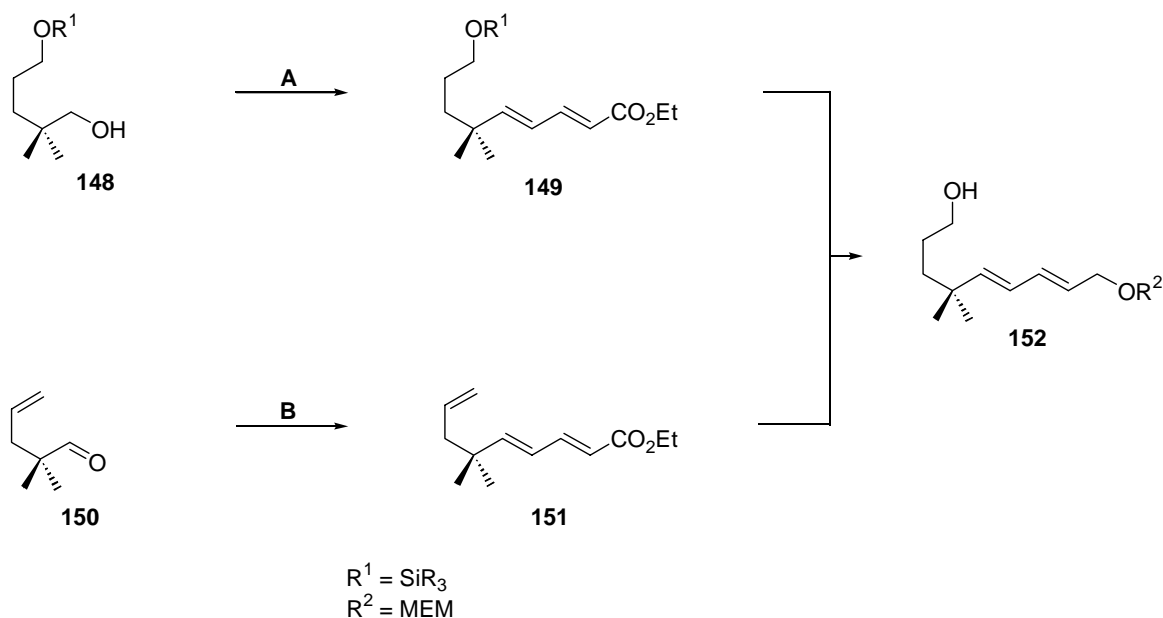


Abb. 67: Weg **A** und **B**, um den Alkohol **152** darzustellen.

Die erste Methode (Weg **A**) geht dabei vom monogeschützten Diol **148** aus, das, nachdem es zum Aldehyd oxidiert wurde, in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Diensystem **149** umgesetzt wird.

Die alternative Methode (Weg **B**) geht vom käuflich erwerblichen 2,2-Dimethyl-4-pentenal (**150**) aus, das erst am Ende der Synthesesequenz selektiv oxidativ über eine Hydroborierungsreaktion terminal hydroxyliert wird.

Beide Synthesesequenzen werden nun im folgenden genauer erläutert und miteinander verglichen.

4.1.3.1 Synthese des Dienalkohols **152** über den silylgeschützten Alkohol **155**

Auch bei dieser Synthesesequenz geht man vom leicht aus der Säure **153** durch Reduktion mit LAH zugänglichen Dialkohol **154** aus^[124]. Dieser wird mit dem sterisch anspruchsvolleren Triisopropylsilylchlorid umgesetzt und man erhält den monogeschützten Alkohol **155**. Die anschließende Swern-Oxidation^[108] lieferte den gewünschten Aldehyd **156** wieder in hervorragenden Ausbeuten (Abb. 68). Der Aldehyd **156** wurde dabei nicht speziell aufgereinigt, sondern nur über eine kurze Säule von den noch vorhandenen Ammoniumsalzen befreit.

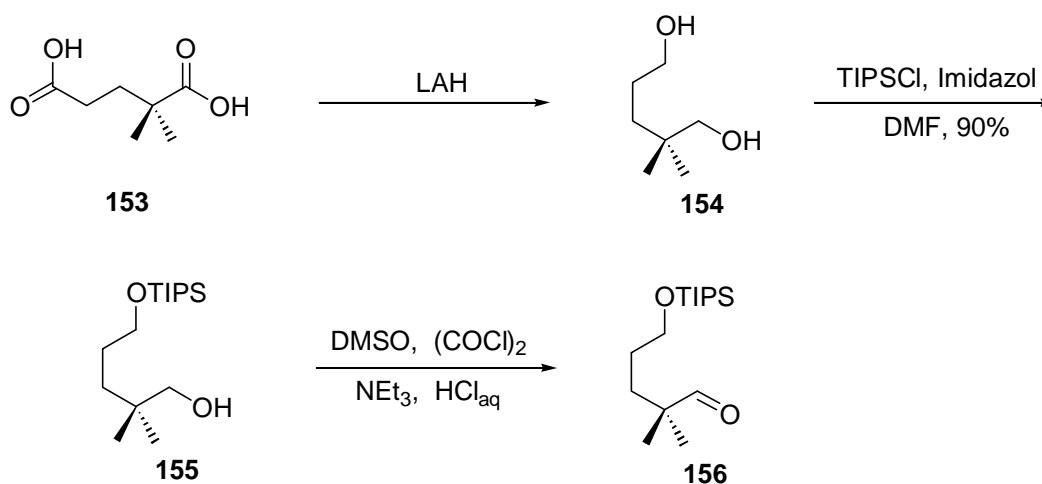


Abb. 68: Synthese des monogeschützten Aldehyds **156**

Die weitere Umsetzung des so aufgereinigten Aldehyds **156** mit Triethyl-4-phosphonoacrylat (**107**) unter den von den von *Bonadies und Sceretti*^[119, 120] entwickelten Bedingungen lieferte auch bei dieser nach Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion bevorzugt das *E*-Isomer **157** in hervorragenden Ausbeuten von bis zu 80% und einem Isomerenüberschuss von *E:Z* > 20:1 (Abb. 69).

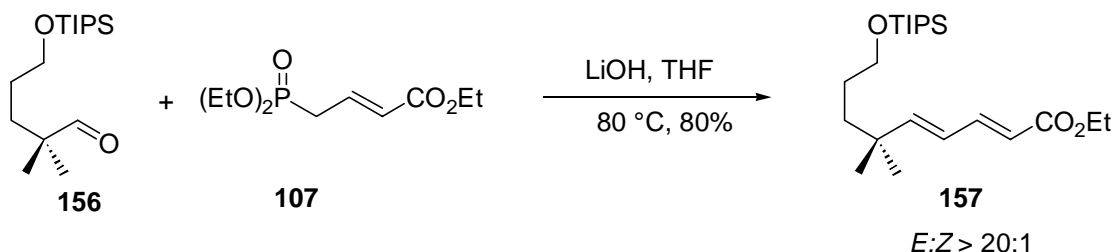


Abb. 69: Diensynthese **157** nach Horner-Wadsworth-Emmons

Die anschließende Reduktion des Esters **157** mit DiBAL-H, gefolgt von einer Schützung der allylischen Hydroxylgruppe unter milden Bedingungen mit Methoxyethoxymethylchlorid^[121] und die darauffolgende Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid^[122] liefert wiederum über drei Stufen hinweg den gesuchten Alkohol **152** in akzeptablen Ausbeuten (Abb. 70).

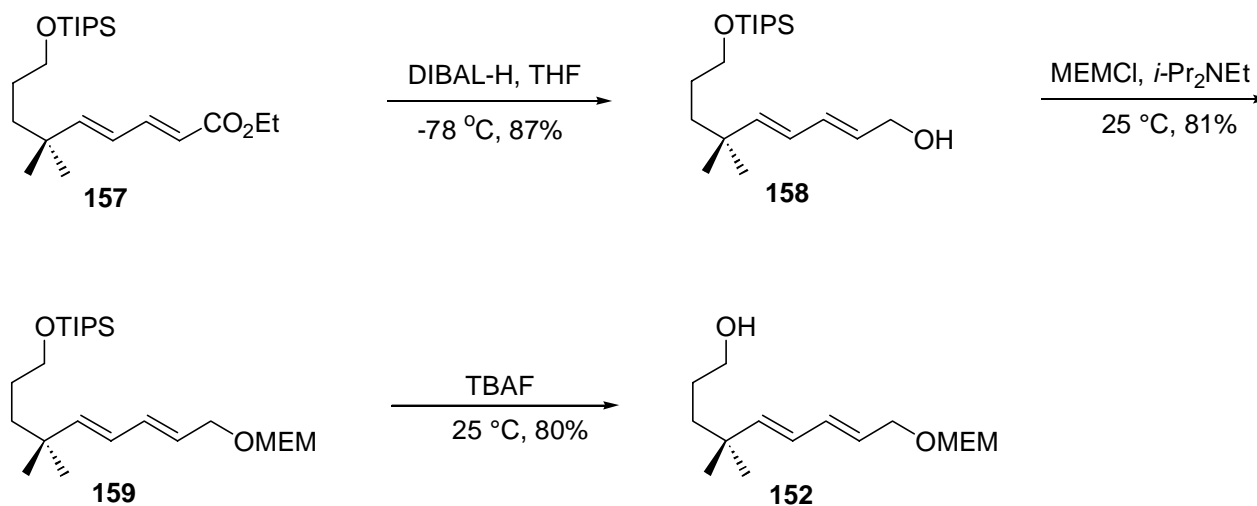


Abb. 70: Synthese des Alkohols **152**

4.1.3.2 Synthese des Dienalkohols **152** über die Hydroxylierung des 4,4-Dimethyl-1,5,7-nonatrien-Derivats **161**

Eine effektivere und kürzere Synthesesequenz, um den Alkohol **152** aufzubauen, geht vom käuflich erwerblichen 2,2-Dimethyl-4-pentalenal (**150**) aus. Dieses wird wieder in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter den von *Bonadies und Sceretti*^[119, 120] entwickelten Bedingungen mit dem Triethyl-4-phosphonocrotonat (**107**) umgesetzt. Man erhält bevorzugt den *E*-1,5,7-Trienester **151** in Ausbeuten bis zu 91% und einem *E:Z* - Verhältnis von 20:1 (Abb. 71).

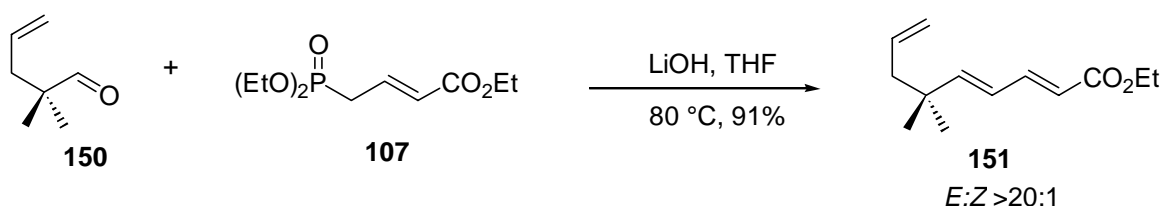


Abb. 71: Diensynthese **151** nach Horner-Wadsworth-Emmons

Die anschließende Reduktion des Esters **151** mit DIBAL-H und die darauffolgende Schützung des Alkohols **160** mit der Methoxyethoxymethyl-Schutzgruppe^[121] lieferte das 1,5,7-Triensystem **161** (Abb. 72).

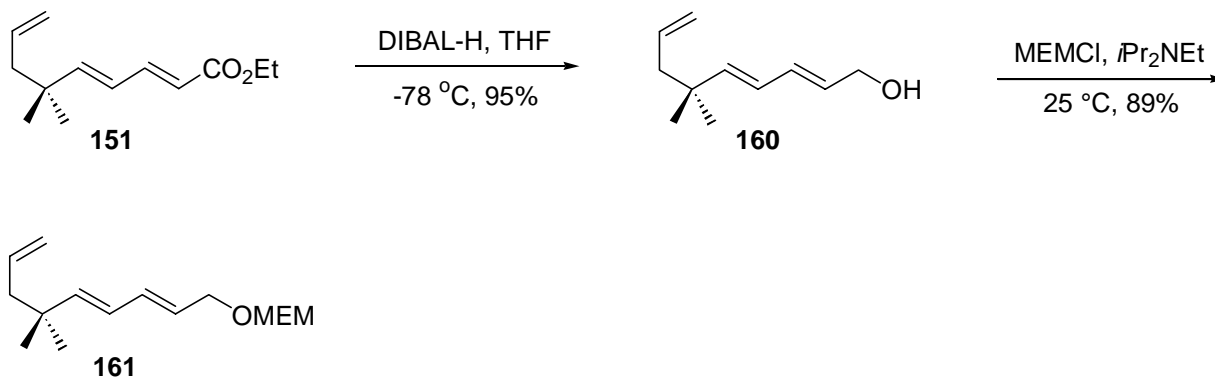


Abb. 72: Synthese des geschützten 1,5,7-Triens **161**

Die selektive Umsetzung der isolierten Doppelbindung im 1,5,7-Trien **161** nach *Kurth et al.*^[126] mit einem Äquivalent an 9-BBN und anschließender oxidativer Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid, liefert selektiv den terminalen Alkohol **152**, ohne dass dabei das Diensystem angegriffen wird (Abb. 73). Es darf aber zum einen nicht zu viel Wasserstoffperoxid verwendet werden und zum anderen muss sehr genau auf die Reaktions-temperatur geachtet werden, da es sonst doch zu einem zusätzlichen Angriff auf das

Diensystem kommt und damit zu einer merklichen Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, welche die Ausbeute erheblich minimieren.

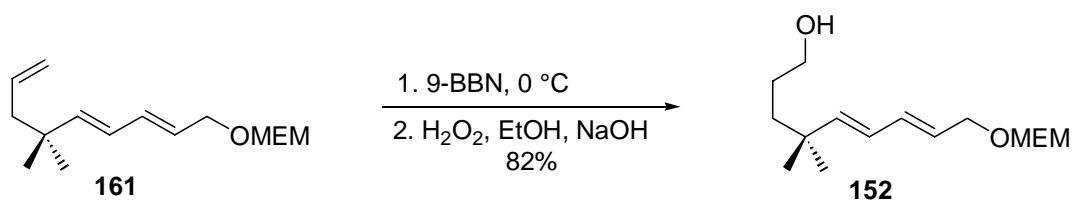


Abb. 73: Synthese des Alkohols **152** durch selektive Hydroxylierung des 1,5,7-Triens **161** mit 9-BBN

Auf diese Weise kann der gesuchte Alkohol **152** viel effektiver und auf einem kürzeren Weg in guten Ausbeuten gewonnen werden und steht somit in ausreichender Menge für die weiteren Umsetzungen zur Verfügung.

4.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit α -Methylenlactonen als Dienophil

Bei der erst kürzlich veröffentlichten Synthese von *M. E. Maier et al.*^[85], kommt als Dienophil ein α -Methylenlacton **92** zum Einsatz, das sehr leicht durch eine Reformatzky-Reaktion des entsprechenden Aldehyds **90** mit Ethyl-2-bromomethylacrylat (**91**) in Gegenwart von Zink zugänglich ist. Erhitzt man anschließend das 3-Methylen-2-(3H)-furanon **92** in Toluol 2-3 Tage am Rückfluss, unter Zugabe von Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, so erhält man nach der chromatographischen Aufreinigung die beiden tricyclischen Cycloaddukte **93a** und **93b**, wobei sich bevorzugt das *endo*-Produkt **93a** bildet (Abb. 74).

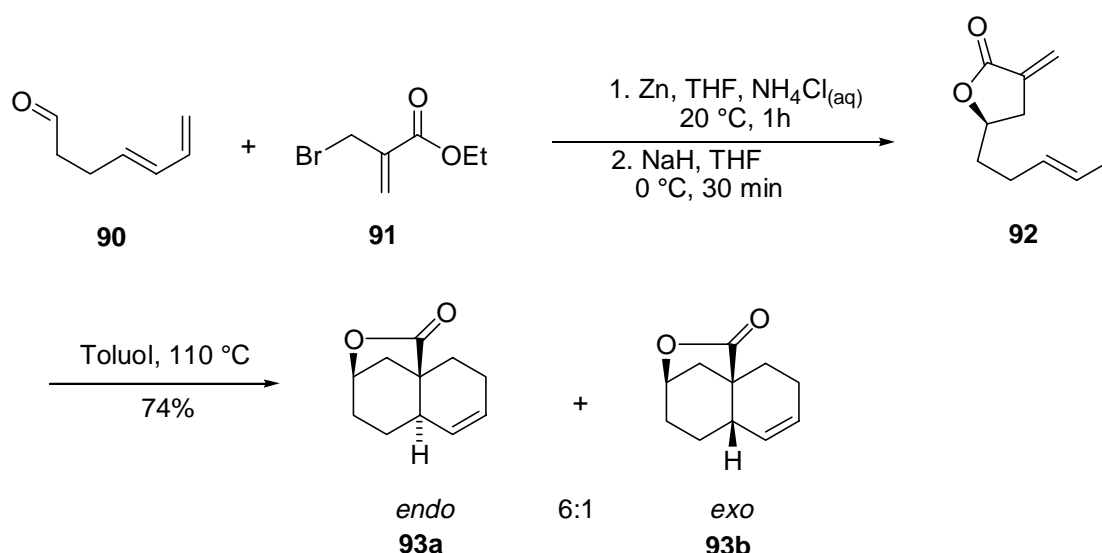


Abb. 74: Intramolekulare Diels-Alder Reaktion über ein α -Methylenlacton als Dienophil

Diese Synthesebedingungen wurden nun auf die synthetisierten Alkohole **138**, **147** und **152** angewendet. Dazu wurden die Alkohole zuerst mit Dess-Martin-Reagenz zu den dementsprechenden Aldehyden (**162**, **163**, **164**) oxidiert, die ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurden (Abb. 75).

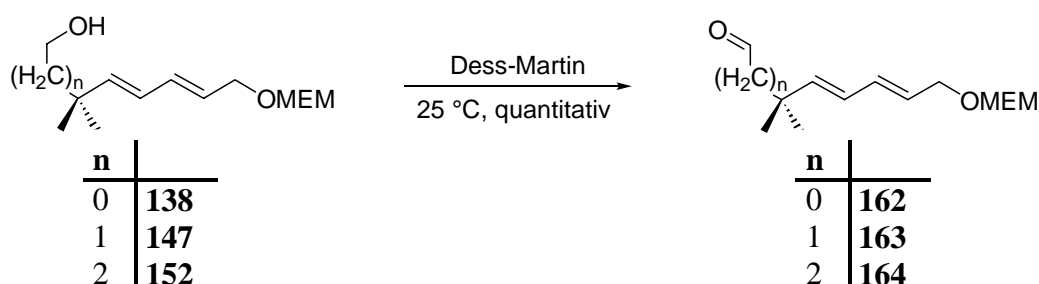


Abb. 75: Dess-Martin-Oxidation der Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden

Das für die anschließende Reformatzky-Reaktion benötigte Ethyl-2-bromomethylacrylat (**91**) wurde nach *Villieras et al.*^[87, 88] wie folgt dargestellt (Abb.76).

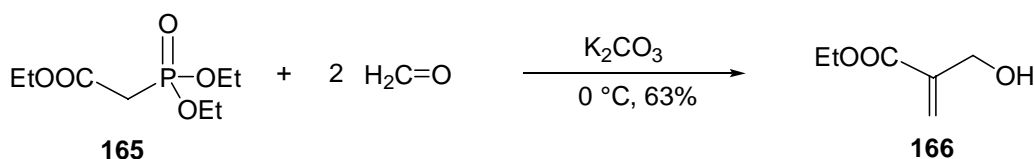


Abb. 76: Synthese des Ethyl-2-hydroxymethylacrylats **166**

In einer Horner-Wadsworth-Emmons -Reaktion wird aus Phosphonoessigsäurediethylester (**165**) und aus einer wässrigen Formaldehyd-Lösung, die frisch aus Paraformaldehyd unter Säurekatalyse von 1N Phosphorsäure hergestellt wurde, zuerst das Ethyl-2-hydroxymethylacrylat (**166**) synthetisiert. Als Base dient hierbei eine wässrige Kaliumcarbonat-Lösung, die sehr langsam unter Eiskühlung zugetropft werden muss, damit die Temperatur nicht zu stark ansteigt. Bei der destillativen Aufreinigung wurde Hydrochinon als Radikalfänger hinzugegeben und die Temperatur genau kontrolliert, um eine Polymerisation zu vermeiden.

Das so erhaltene Ethyl-2-hydroxymethylacrylat (**166**) wurde anschließend in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit Phosphortribromid zum Ethyl-2-bromomethylacrylat (**91**) umgesetzt (Abb. 77).

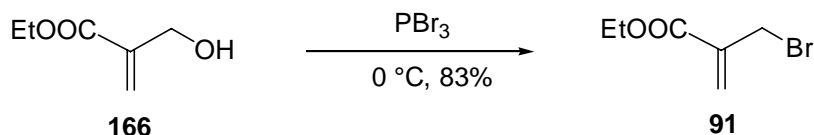


Abb. 77: Synthese des Ethyl-2-bromomethylacrylats (**91**)

Ebenfalls wurde hier bei der destillativen Aufreinigung Hydrochinon zugesetzt und die Temperatur genau kontrolliert. Offenbar neigt die Bromverbindung **91** weit weniger stark zur Polymerisation als der Alkohol **166**, was sich in der höheren Ausbeuten von 83% bemerkbar machte.

4.2.1 Synthese des 3-Methylen-2(3H)-furanons als Precursor für die intramolekulare Cyclisierung

Für die Synthese der 3-Methylen-2(3H)-furanone gibt es mehrere denkbare Möglichkeiten. Allen Ansätzen gemeinsam ist aber, dass zuerst eine Reformatsky-Reaktion mit Ethyl-2-bromomethylacrylat (**91**) und dem entsprechenden Aldehyd durchgeführt werden muss, bevor es dann säure- oder basenkatalysiert zur Bildung des cyclischen α -Methylenlactons kommt (Abb. 78).

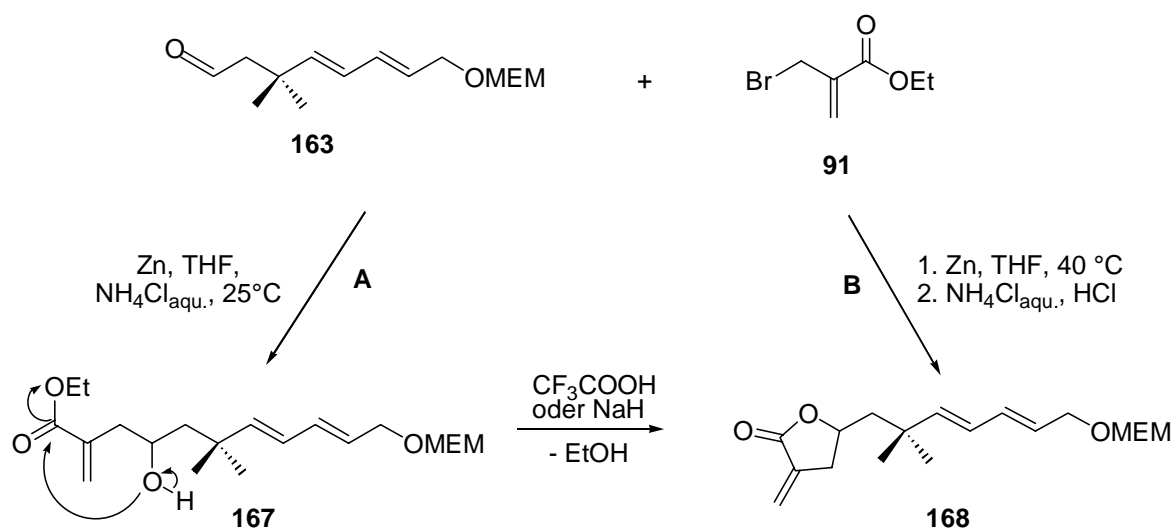


Abb. 78: Verschiedene Synthesewege zur Darstellung des 3-Methylen-2(3H)-furanons **168**

Sowohl die Reformatsky-Reaktion als auch die anschließende Lactonisierung wurden dabei unter verschiedenen in der Literatur bekannten Bedingungen durchgeführt.

Bei der Reformatsky-Reaktion nach *Hanessian et al.*^[90] wird der Aldehyd **163** mit dem Acrylat **91** in Anwesenheit von Zink in einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran und wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, die für die Aktivierung des Zinks in diesem Fall verantwortlich ist, durchgeführt (Abb. 78A). Die anschließende Bildung des α -Methylenlactonrings kann dabei sowohl säure- als auch basenkatalysiert erfolgen. Bei der Verwendung von Natriumhydrid als Base bildet sich intermediär zunächst das Natriumalkoholat-Anion, das in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion die Estergruppe angreift und somit der Lactonring unter gleichzeitiger Abspaltung des Ethanols geschlossen wird.

Die Bildung des Lactonrings kann aber auch säurekatalysiert durchgeführt werden. Bei der Umsetzung mit Trifluoressigsäure nach *Wu et al.*^[127] kommt es zu einer säurekatalysierten Lactonisierung. Allerdings bestand hier die Gefahr der Abspaltung der Methoxyethoxy-methyl-Schutzgruppe.

Alternativ kann das 3-Methylendihydro-2(3*H*)-furanone **168** auch unter den klassischen Reformatzky-Reaktionsbedingungen nach *Villieras et al.*^[128] dargestellt werden (Abb. 78B). Dazu wird das vorher durch Säure aktivierte Zink zuerst in einer Grignard analogen Reaktion unter völligem Ausschluss von Feuchtigkeit mit dem Bromester **91** umgesetzt, wobei sich intermediär eine zinkorganische Verbindung bildet. Diese reagiert dann mit dem Aldehyd **163**, der vorsichtig zugetropft wird. Nachdem die Reaktion bei tiefen Temperaturen mit einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde, arbeitete man sofort sauer auf, ohne den δ -Hydroxyester **167** vorher zu isolieren. Es findet wohl bei der sauren Aufarbeitung sofort eine säurekatalysierte Lactonisierung zum α -Methylenlacton **168** statt, denn nach der chromatographischen Aufreinigung findet man nur dieses vor.

Stellt man einen Vergleich zwischen den drei angewendeten Methoden an, so beobachtet man, dass sich wohl die letzte Methode am besten für die Synthese des 3-Methylendihydro-2(3*H*)-furanons eignet, da man direkt in einer Eintopfreaktion schon das gewünschte Produkt erhält. Die Herstellungsmethoden für das α -Methylenlacton wurden auch auf die beiden anderen Aldehyde **162** und **164** angewendet.

4.2.2 Intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zur Synthese von überbrückten tricyclischen Naturstoffanaloga

4.2.2.1 Synthese des 3-[[[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-10-oxatricyclo-[7.2.1.0^{1.6}]dodec-4-en-11-ons (169)

Cyclisiert man das 1,7,9-Decatrien-furanon **168** bei hohen Temperaturen in Toluol nach Maier *et al.*^[85], so erhält man bei der intramolekularen Diels-Alder Reaktion fast ausschließlich das *endo*-Produkt **169A** in 68%igem Diastereomerenüberschuss (Abb. 79).

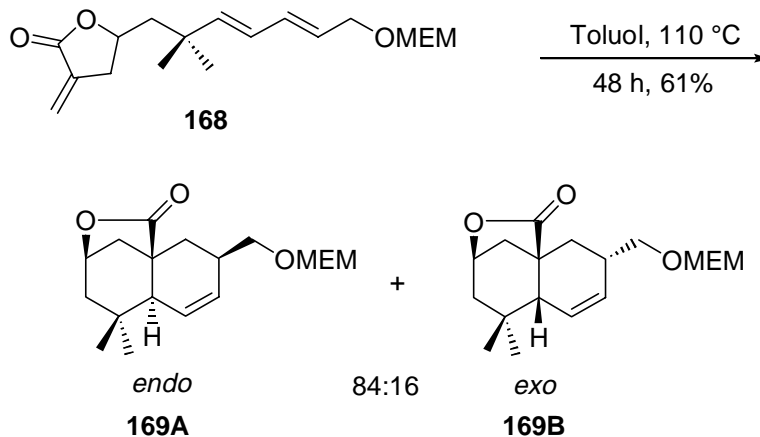


Abb. 79: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beim 1,7,9- Decatrien- System **168**

Rein prinzipiell kann dabei die intramolekulare [4_{πs}+2_{πs}]-Diels-Alder-Cycloaddition über zwei mögliche Übergangszustände **TS-170A** und **TS-170B** ablaufen (Abb. 80).

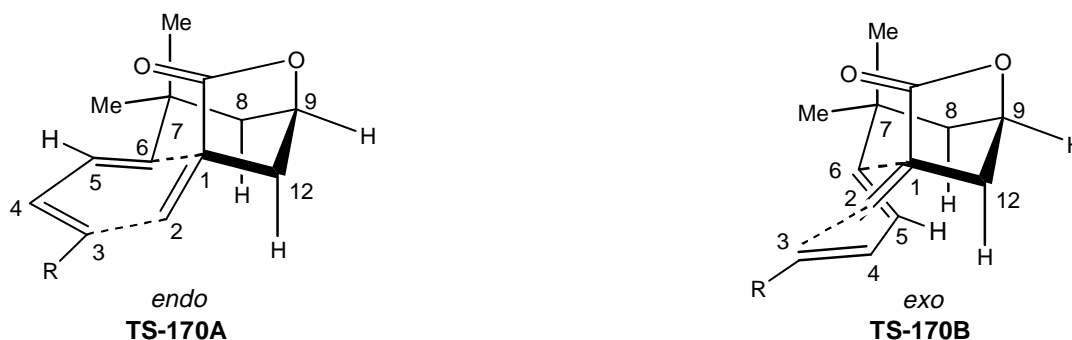


Abb. 80: Mögliche Übergangszustände bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion

Durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen dem Dien und der Lactongruppe des Dienophils wird der *endo*-Übergangszustand **TS-170A** energetisch bevorzugt durchlaufen. Bei der Betrachtung der beiden Übergangszustände fällt außerdem auf, dass eine relativ

starke sterische Wechselwirkung zwischen dem überbrückenden Lacton-Ring und der axialen Methylgruppe am C-7-Atom vorliegt. Gleichzeitig wird aber auch deutlich, wieso auch aus sterischen Gründen fast ausschließlich nur das *endo*-Diastereomer gebildet wird. Während es beim *exo*-Übergangszustand **TS-170B** zu einer starken zusätzlichen sterischen Wechselwirkung zwischen dem H-5-Atom am Dien und den beiden axialen H-8- und H-12-Atomen kommt, treten im *endo*-Übergangszustand **TS-170A** nur die beiden axialen H-Atome H-8 und H-12 miteinander in Wechselwirkung, so dass der Übergangszustand **TS-170A** aus sterischen Gründen bevorzugt durchlaufen werden sollte. Die dazu gemachten MM2-Kraftfeldberechnungen mit Hyperchem bestätigten die oben gemachten Annahmen, so dass aus energetischen und sterischen Gründen sich das *endo*-Diastereomer **169A** bilden sollte. Die Struktur des *endo*-Diastereomers **169A** wurde mit Hilfe der korrelierten zweidimensionalen ^1H - ^{13}C -COSY- und ^1H - ^1H -COSY- NMR-Spektroskopie aufgeklärt^[1].

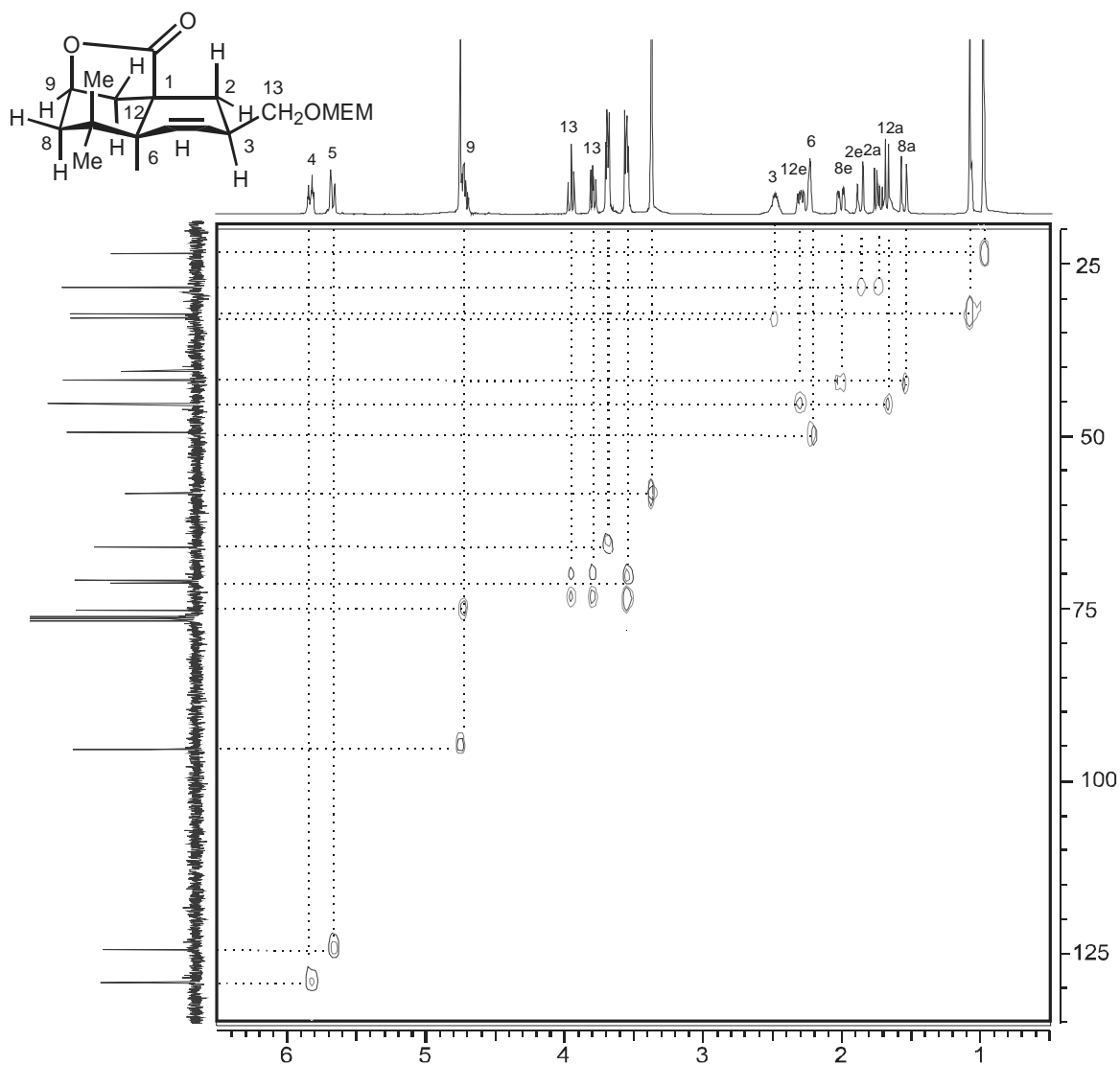


Abb. 81: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **169A**

¹ Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

Durch die Auswertung des ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 81) können sofort die Protonen der geschützten primären Alkoholgruppe bei 3.80 ppm, die Protonen der zwei tertiären Methylgruppen bei 0.99 und 1.09 ppm, die zwei olefinischen H-Atome bei 5.66 ppm und 5.84 ppm und die H-Atome, die zur Methoxyethoxymethylschutzgruppe gehören, bei 3.38 ppm, 3.62 ppm und 4.75 ppm klar voneinander unterschieden und den entsprechenden C-Atomen zugeordnet werden. Ebenfalls eindeutig zuordnen lassen sich die beiden quartären C-Atome des Gerüsts bei 24.67 ppm und 41.53 ppm, da diese im ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum keine Kopplung aufweisen.

Etwas schwieriger gestaltet sich die Zuordnung der neun aliphatischen Decalin-Gerüst-H-Atome. Da das ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum phasensensitiv vermessen wurde, gelingt es, aufgrund der verschiedenen Tieffeldverschiebungen, das tertiäre C-Gerüstatom der Lactongruppe dem dazugehörigen H-Atom bei 2.50 ppm als auch das Proton bei 4.71 ppm, dem der primären Alkoholgruppe benachbarten Gerüst-C-Atom eindeutig zuzuordnen.

Für die Zuordnung der restlichen sieben Gerüstprotonen hilft nur die Auswertung des ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrums weiter (Abb. 82).

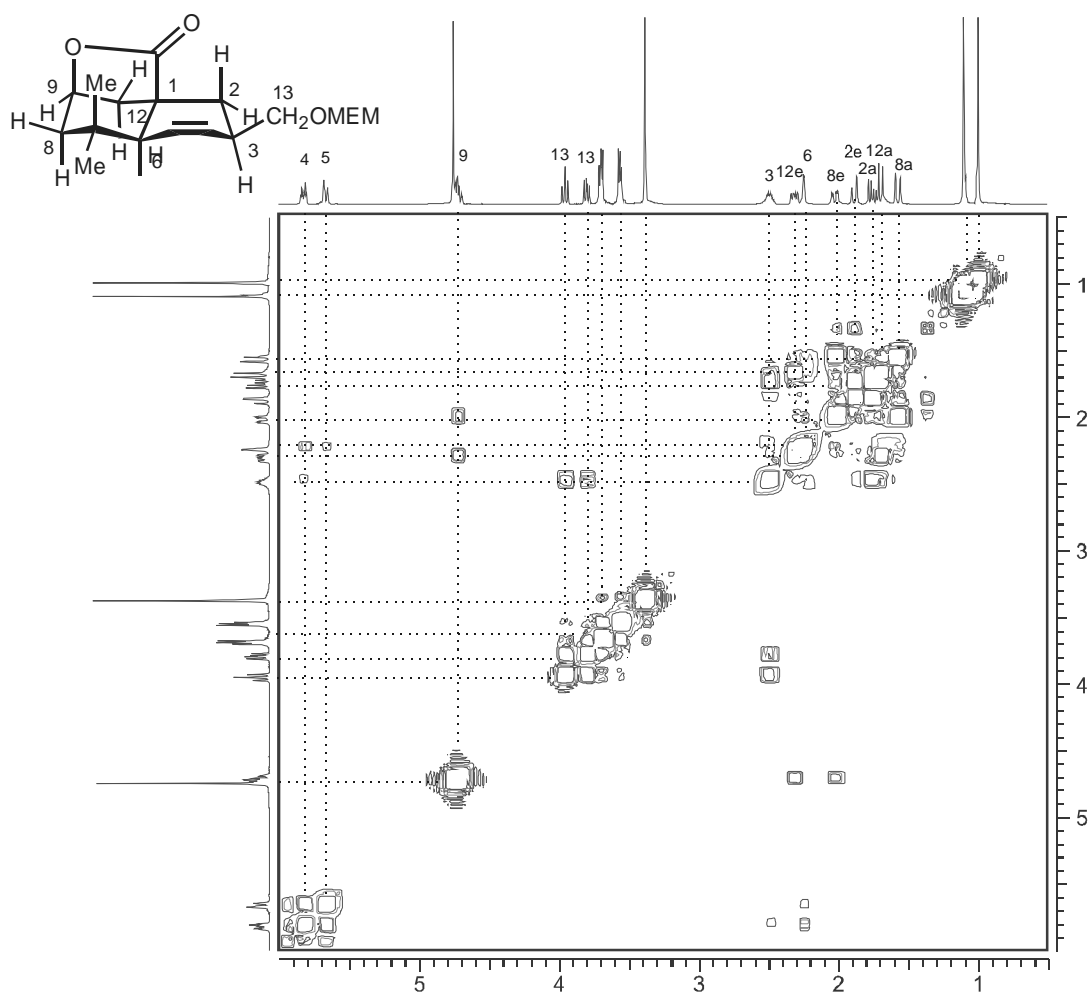


Abb. 82: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **169A**

Zieht man dazu noch die allgemein gültige Regel in Betracht, dass äquatoriale H-Atome meist eine stärkere Tieffeldverschiebung erfahren als die axialen, gelingt es sogar, aufgrund des Kopplungsmusters die sechs Methylenprotonen im Ring den jeweiligen Signalen im Ring exakt zuzuordnen (Abb. 82). Auch die exakte Zuordnung des für die relative Konfiguration so wichtigen Brückenkopfprotons H-6 bei 2.24 ppm gelingt, da man eine Korrelation mit den olefinischen Protonen H-4 und H-5 der Doppelbindung beobachtet (Abb. 82).

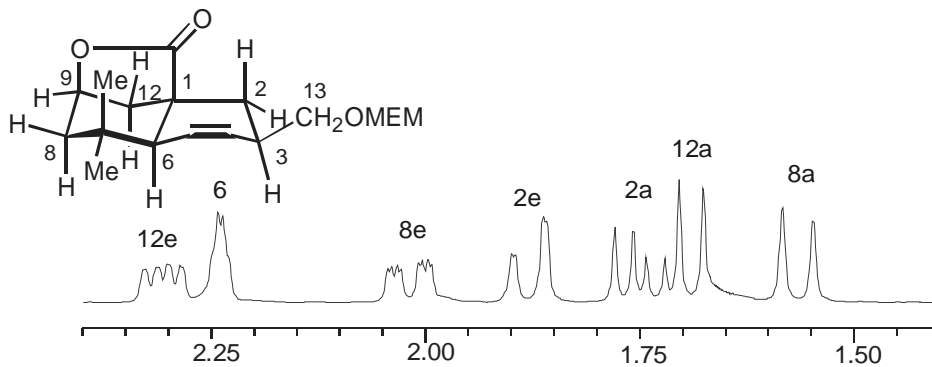


Abb. 83: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome

Eine Aussage über die relative Konfiguration lässt sich aber nur mit Hilfe des ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrums treffen (Abb. 84).

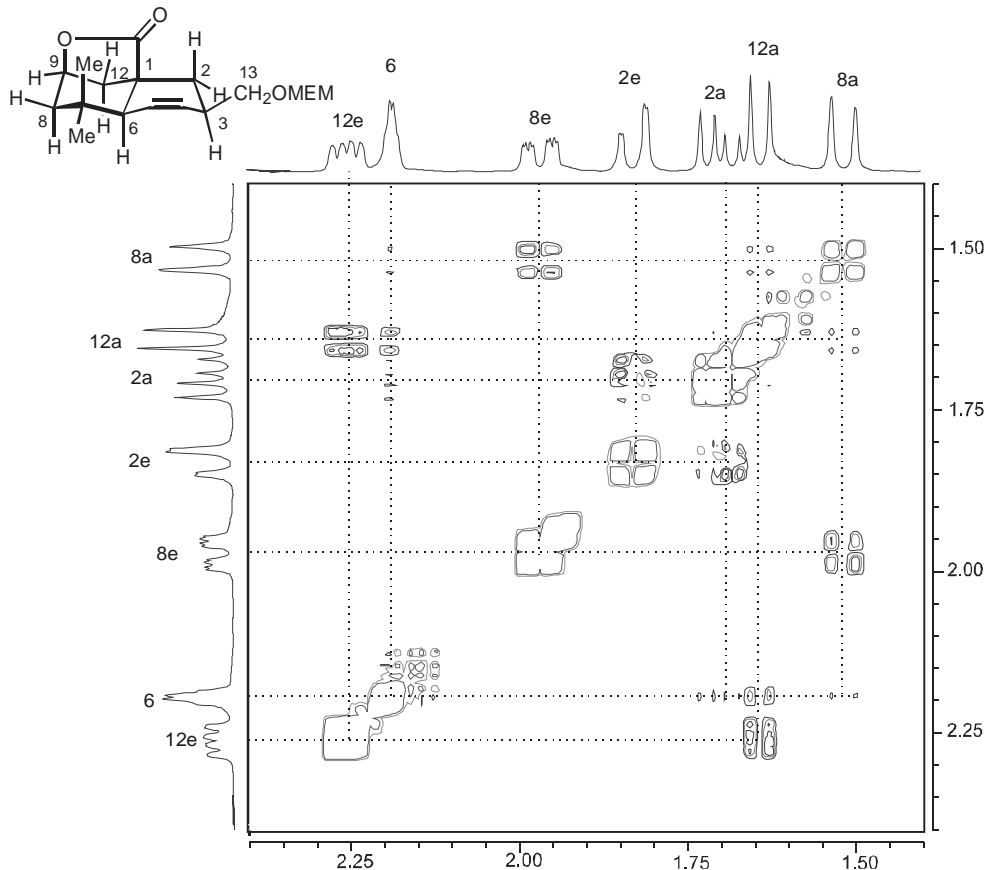


Abb. 84: ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrum von **169A**

Man beobachtet dort, dass zum einen erstmals alle axialen Protonen mit ihren jeweiligen äquatorialen geminalen Nachbarwasserstoffatomen in Wechselwirkung treten. Weiterhin beobachtet man Kreuzpeaks des H-Atoms 6 mit den axialen H-Atomen 2a, 8a, und 12a. Aufgrund der räumlichen Nähe dieser Protonen kann man davon ausgehen, dass das *endo*-Isomer **169A** vorliegt.

Führt man die Cyclisierung des Hydroxyesters **167** zum α -Methylenlacton säurekatalysiert mit Trifluoressigsäure durch, so erhält man nach der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion den Trifluoressigsäureester **171** des Decalin-Derivats (Abb. 85).

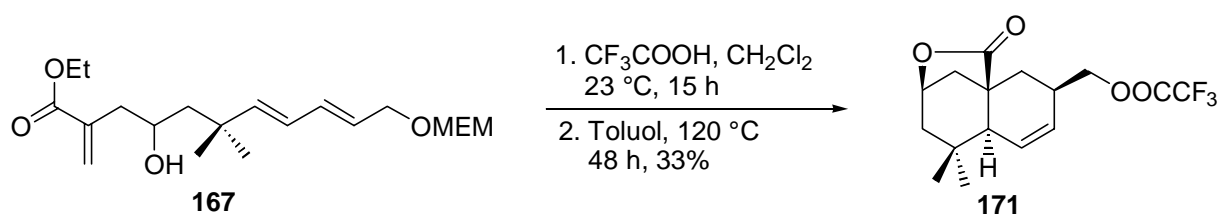


Abb. 85: Darstellung des Trifluoressigsäureesters **171**

Dieser Ester kristallisierte in Plättchen aus, die für eine Röntgenstrukturuntersuchung von Nutzen waren. In Analogie zum MEM-geschützten Cycloaddukt **169A** handelt es sich hier ebenfalls um das *endo*-Diastereomer (Abb. 86).

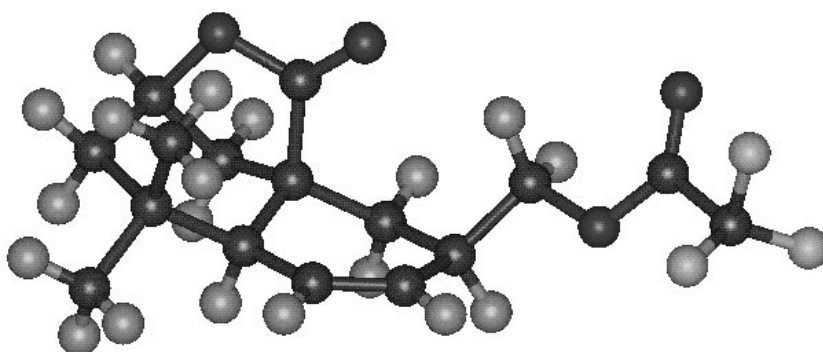


Abb. 86: Röntgenstruktur des *endo*-Esters **171** ^[11]

¹¹ Strukturdaten siehe Anhang

4.2.2.2 Synthese des 3-[[[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-9-oxatricyclo[6.2.1.0^{1.6}]undec-4-en-10-ons (179)

Führt man die Cyclisierung des 1,6,8-Nonatrien-Systems **172** unter den selben Bedingungen wie oben durch, so bildet sich hier ebenfalls, laut gaschromatographischer Analyse, zu 97% nur ein Hauptprodukt (Abb. 87).

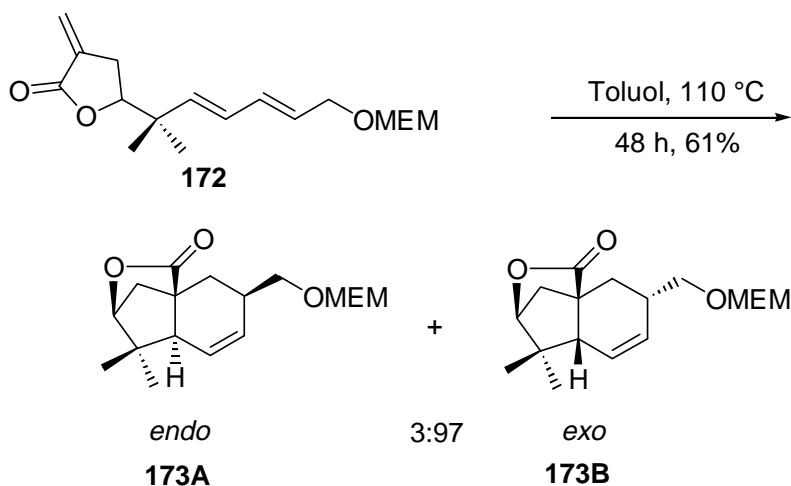


Abb. 87: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion bei Lactonen als Dienophil beim 1,6,8- Nonatrien-System **172**

Prinzipiell gibt es wieder zwei mögliche Übergangszustände, die bei der Cyclisierung durchlaufen werden können (Abb. 88).



Abb. 88: Mögliche Übergangszustände beim 1,6,8- Nonatrien-System **172**

Prinzipiell gelten hier ähnliche Annahmen wie beim Decatrien-System **168**. In diesem Falle zeigen aber die MM2-Kraftfeldberechnungen mit Hyperchem, dass die berechneten Energiewerte der zwei möglichen Diastereomere fast identisch sind. Aus diesem Grunde kann nur die genaue Strukturbestimmung des entstandenen Hauptprodukts Aufschluss darüber geben, welches Diastereomer tatsächlich gebildet wurde.

Wesentlich zur Strukturaufklärung des isolierten Hauptproduktes **173** trägt die korrelierte zweidimensionale ^1H - ^1H -COSY- und ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektroskopie bei^[iii]. Ebenso wie beim Decalin-System kann man sofort ohne größere Probleme durch die Auswertung des ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 89) die Protonen der geschützten primären Alkoholgruppe bei 3.47 ppm, die Protonen der zwei tertiären Methylgruppen bei 1.00 ppm und 1.14 ppm, die zwei olefinischen H-Atome bei 5.71 ppm und die H-Atome, die zur Methoxyethoxymethylschutzgruppe gehören, bei 3.37 ppm, 3.60 ppm und 4.96 ppm den entsprechenden Protonen- und C-Atom-Signalen zuordnen.

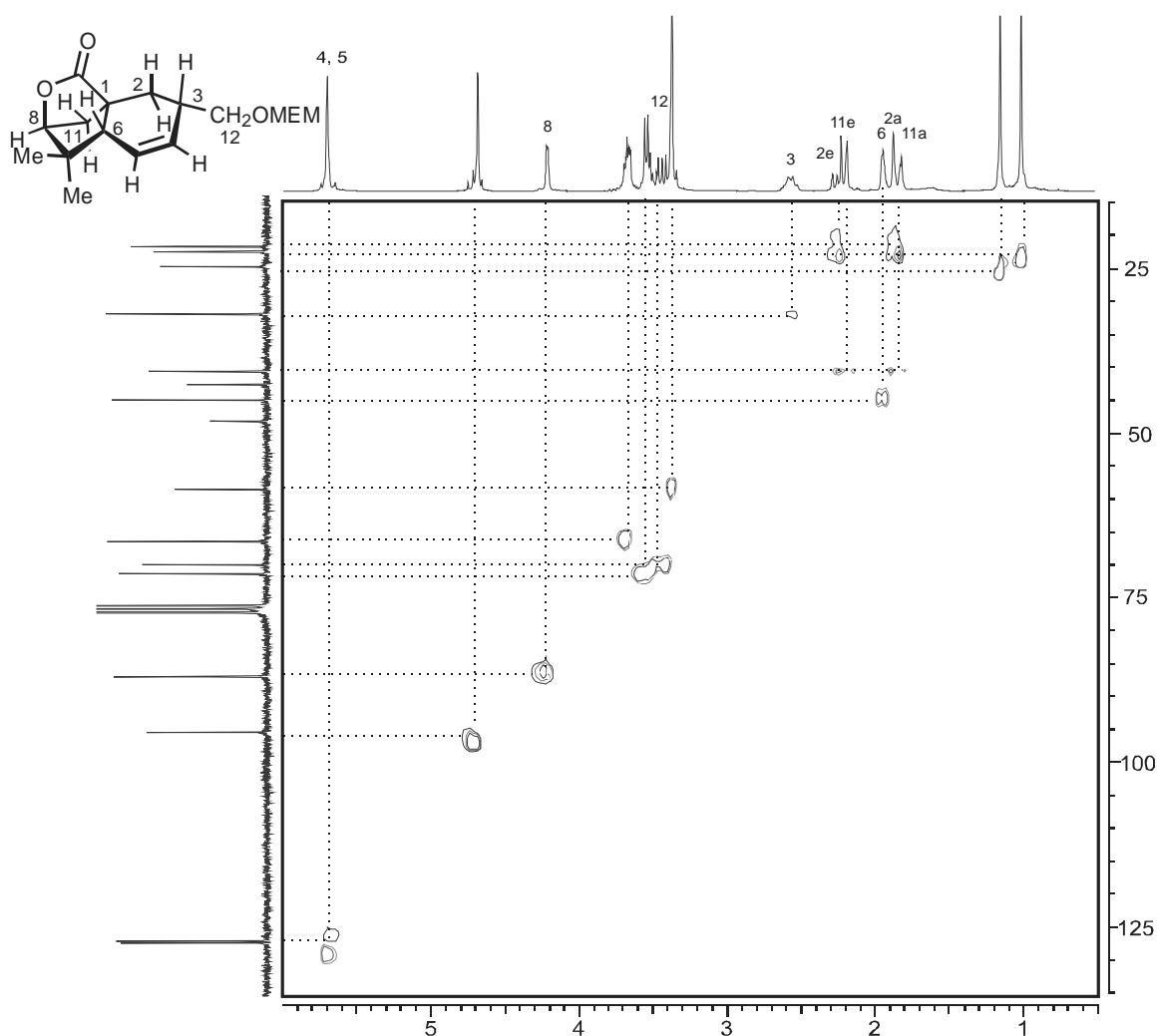


Abb. 89: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **173B**

ⁱⁱⁱ Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

Ebenfalls eindeutig zuordnen lassen sich die beiden quartären C-Atome des Gerüsts bei 43.28 ppm und 48.83 ppm, da diese im ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum keine Kopplung mit irgendwelchen H-Atomen aufweisen.

Da das ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum phasensensitiv vermessen wurde, gelingt es, aufgrund der verschiedenen Tieffeldverschiebungen, auch hier die beiden tertiär gebundenen Gerüst-H-Atome, sowohl in Nachbarschaft zur Lactongruppe bei 4.22 ppm als auch das Proton bei 2.57 ppm, das sich in Nachbarschaft zur geschützten Hydroxymethylgruppe befindet, eindeutig den entsprechenden C-Atomen zuzuordnen, die im Inden-Derivat **173** ähnliche chemische Verschiebungen wie im Decalin-System **169** aufweisen. Die Zuordnung der restlichen fünf Gerüstprotonen gestaltet sich hier einfacher.

Auf Grund der vorhandenen Kopplungen im ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum (Abb. 90) kann man aber wiederum die entsprechenden Signale eindeutig zuordnen.

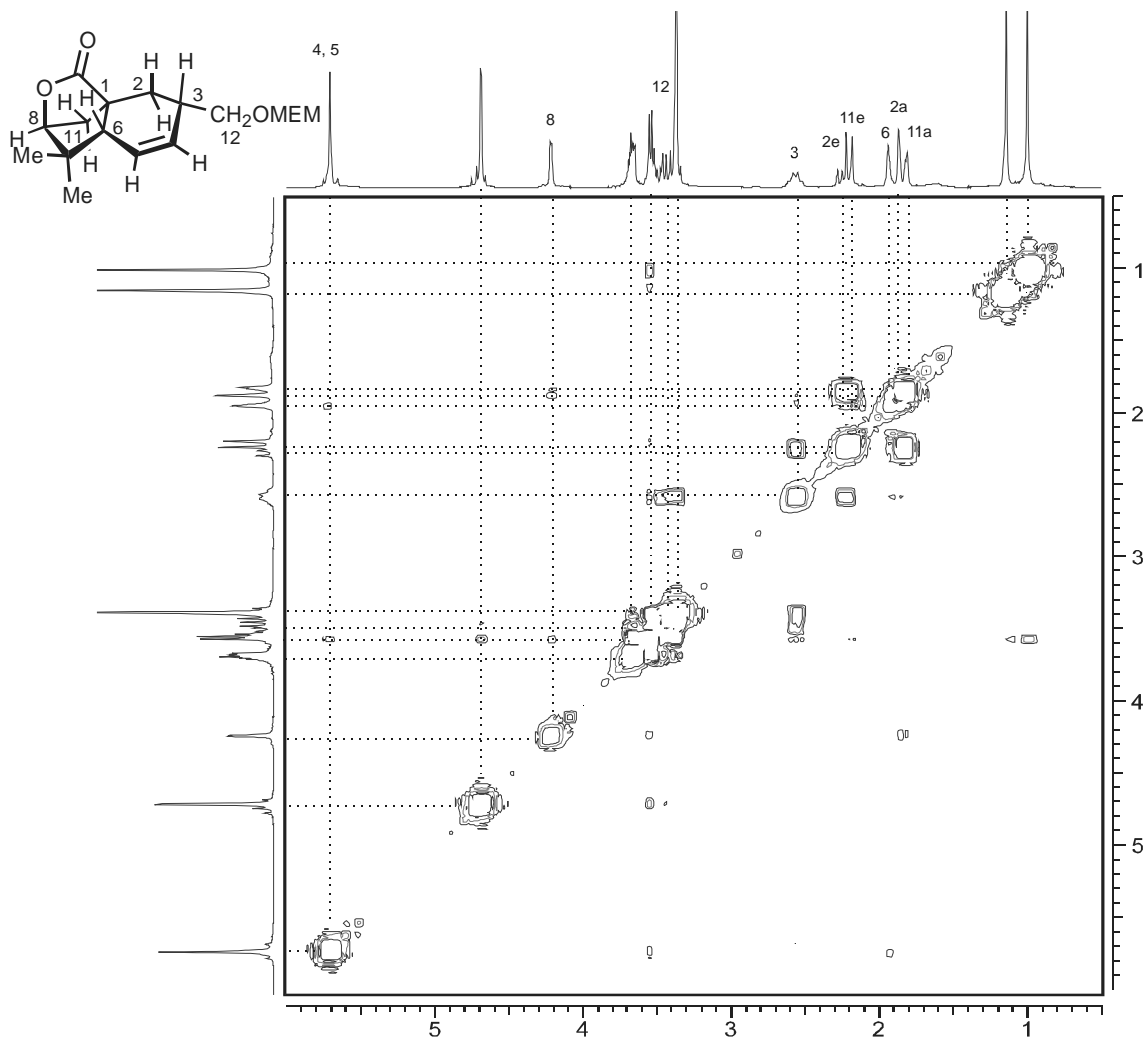


Abb. 90: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **173B**

Da die äquatorialen H-Atome wieder stärker tieffeldverschoben sind als die axialen, erhält man wiederum zumindest für die vier sekundär gebundenen Wasserstoffatome eine Aufspaltung der Signale und unterschiedliche Kopplungskonstanten.

Das Signal bei 1.94 ppm kann eindeutig dem tertiären Brückenkopfproton H-6 zugeordnet werden, mit dessen Hilfe man feststellen kann, welches der beiden Diastereomere vorliegt (Abb. 91).

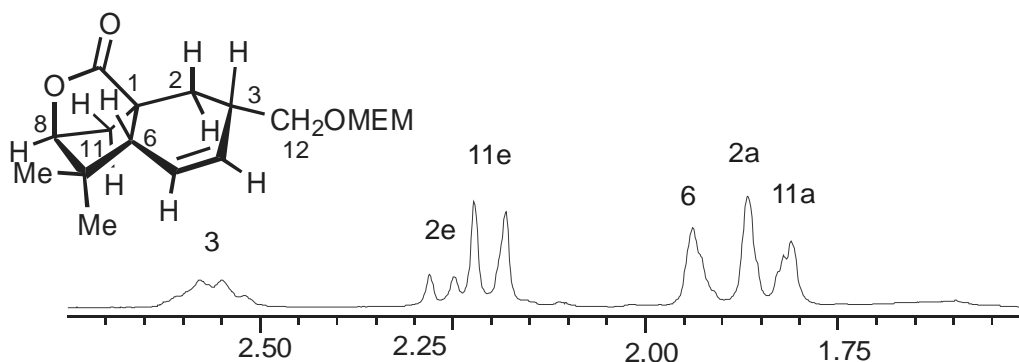
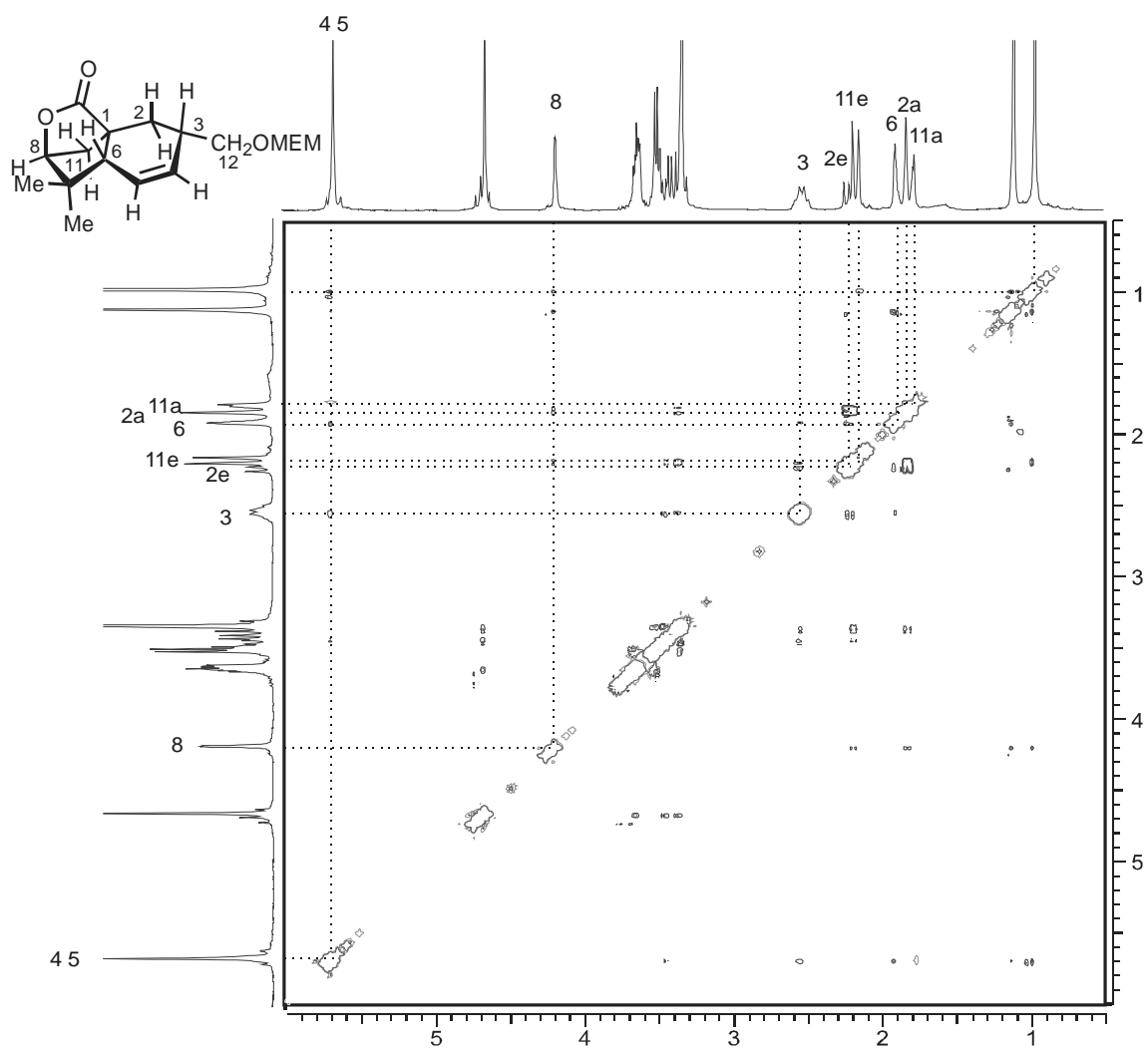


Abb. 91: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome

Da es sich bei dem vorliegenden Derivat um ein viskoses Öl handelte, konnte hier keine Röntgenstruktur gemacht werden. Vielmehr wurde versucht die Struktur mittels des ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrums (Abb. 92) aufzuklären. Wie man im Spektrum beobachten kann, treten zum einen erstmals alle axialen Protonen mit ihren jeweiligen äquatorialen geminalen Nachbarwasserstoffatomen in Wechselwirkung.

Weiterhin korrelieren sowohl das Wasserstoffatom H-8 mit dem äquatorialen Proton H-11e als auch das Wasserstoffatom H-3 mit dem äquatorialen Protonen H-2e. Wichtig für die relative Konfiguration des Hauptprodukts ist aber die Wechselwirkung des Wasserstoffatoms H-6 mit seinen nicht direkt benachbarten Protonen über den Raum hinweg. Dieses Proton H-6 weist nur mit dem äquatorialen Wasserstoffatom H-2e und dem Proton H-3 einen Kreuzpeak auf und zeigt keine Wechselwirkung zu den axialen Gerüstatomen. Außerdem wird eine Wechselwirkung zwischen der axialen Methylgruppe am Kohlenstoffatom C-7 und dem olefinischen Proton H-5 beobachtet. Aus all diesen Tatsachen lässt sich der Schluss ziehen, dass im Gegensatz zum Decalin-System **169** hier das *exo*-Diastereomer **173B** vorliegt.

Abb. 92: ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrum des *exo*-Diastereomers **173B**

4.2.2.3 Synthese des 3{[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl}-7,7-dimethyl-11-oxatricyclo[8.2.1.0^{1.6}]tridec-4-en-12-ons (176)

Schließlich wurde noch versucht eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion mit einem 1,8,10-Undecatrien-System **175** durchzuführen. Bei den oben angewandten Bedingungen ergab sich aber in diesem Falle keine Cyclisierung. Deshalb wurde das Lösungsmittel gewechselt. Anstatt Toluol wurde 1,2-Dichlorbenzol verwendet und das Reaktionsgemisch auf 180 °C erhitzt. Erst bei dieser Temperatur wurde eine Cyclisierung zum entsprechenden Cycloaddukt **176** erreicht (Abb. 93).

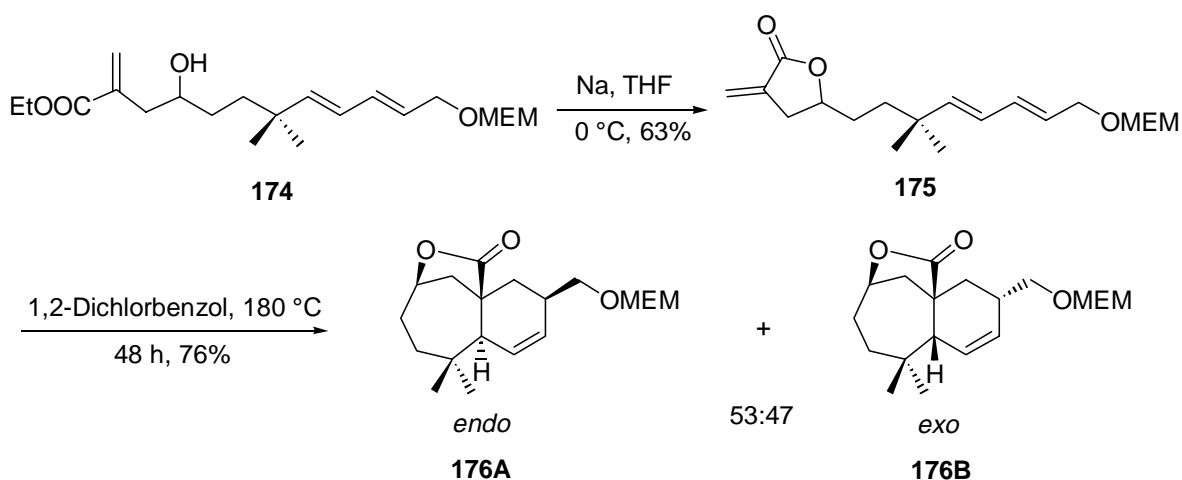


Abb. 93: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beim 1,8,10-Undecatrien-System **175**

Hier findet nun keine bevorzugte Bildung eines Diastereomers statt. Vielmehr liegt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ein Diastereomeren-Verhältnis von 53:47 von zwei Hauptprodukten vor.

Da bei diesem System die Cyclisierung also nicht so leicht durchführbar ist, muss man annehmen, dass sich die durch den Fünf- oder auch Sechsring für die Cyclisierung gegebenen günstigen konformativen Bedingungen hier nicht mehr so stark bemerkbar machen, denn je länger und je flexibler die Brücke ist, desto mehr gleichen die Verhältnisse denen einer bimolekularen Addition.

Durch die zweidimensionale NMR-Spektroskopie wurde dieses mal die Struktur des *endo*-Diastereomers **176A** näher untersucht^[IV]. Es gestaltet sich aber hier wesentlich schwieriger die Signale exakt den jeweiligen Protonen und C-Atomen zuzuordnen, da sich diese besonders im aliphatischen Bereich überlagern. Ohne größere Probleme kann man aber wieder, durch die Betrachtung des ¹H-¹³C-COSY-NMR-Spektrums (Abb. 94), die Protonen

^{IV} Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

der geschützten Hydroxymethylgruppe bei 3.72 ppm und 3.75 ppm, die Protonen der zwei tertiären Methylgruppen bei 0.87 ppm und 1.02 ppm, die zwei olefinischen H-Atome bei 5.67 ppm und 5.82 ppm und die H-Atome, die zur Methoxyethoxymethylschutzgruppe gehören, bei 3.35 ppm, 3.59 ppm und 4.70 ppm, den entsprechenden Protonen- und C-Atom-Signalen zuordnen.

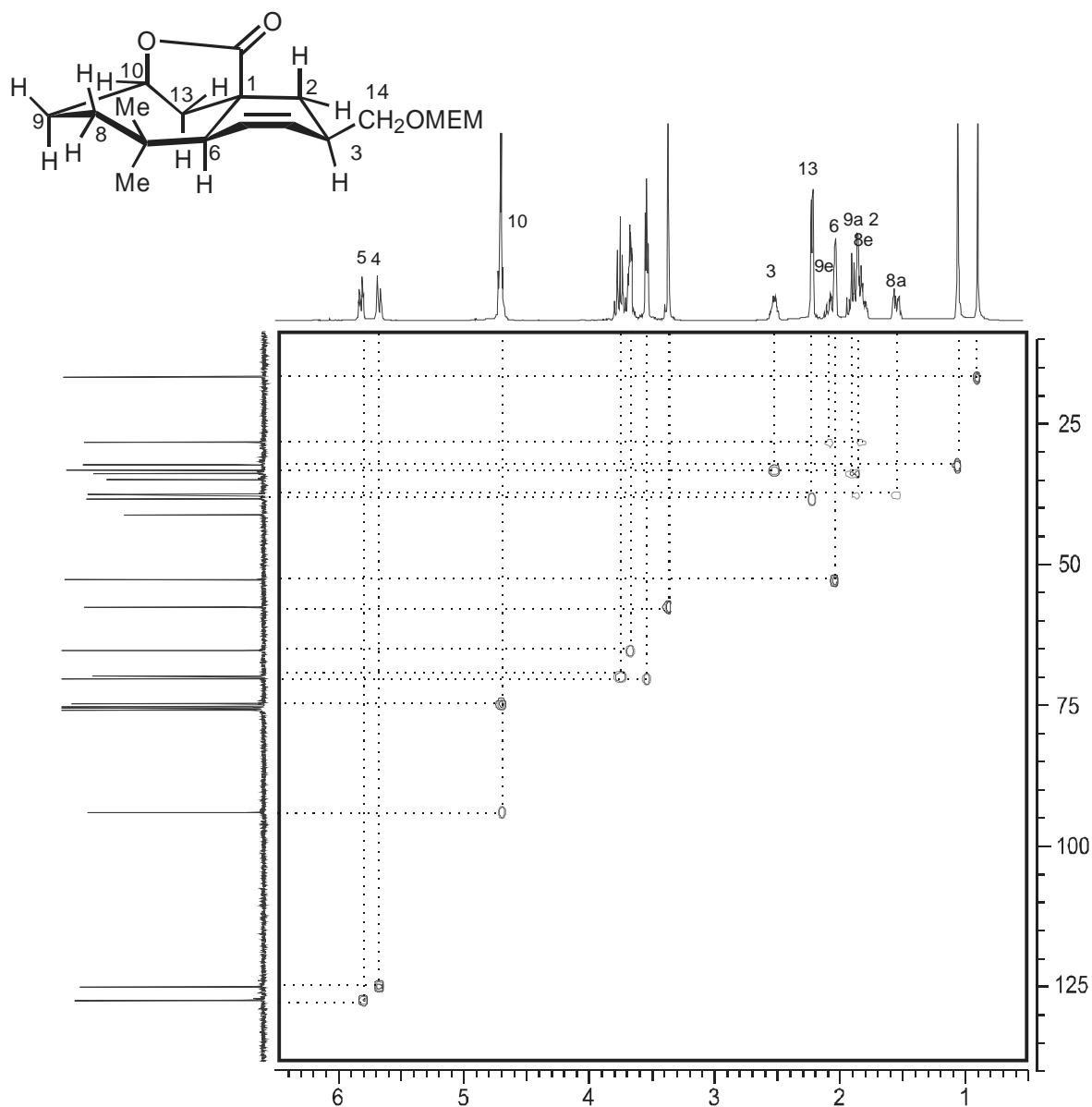


Abb. 94: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **176A**

Ebenfalls eindeutig bestimmbar sind die beiden quartären C-Atome des Gerüsts bei 36.27 ppm und 42.58 ppm, da diese im ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum wiederum keine Kopplung mit irgendwelchen H-Atomen aufweisen.

Da das ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum phasensensitiv vermessen wurde und aufgrund der verschiedenen Tieffeldverschiebungen, gelingt es sowohl die tertiären C-Gerüstatome der

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum überlagern sich einige Protonensignale im aliphatischen Bereich, so dass man hier ein relativ komplexes Multiplett-System erhält, bei dem sich die einzelnen Signale nur schwer dem jeweiligen Proton zuordnen lassen. Relativ wichtig ist die genaue Zuordnung des Protonensignals zum tertiär gebundenen Brückenwasserstoffatom H-6, da man nur mit dessen Hilfe über ein NOE-Experiment bestimmen kann, ob das *endo*- oder *exo*-Diastereomer vorliegt. Das Signal bei 2.01 ppm kann diesem Proton exakt zugeordnet werden, da man im $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-NMR}$ -Spektrum eine starke Kopplung mit den beiden olefinischen Protonen H-4 und H-5 der Doppelbindung findet.

Berücksichtigt man weiterhin, dass die äquatorialen Wasserstoffatome gegenüber den axialen tieffeldverschoben sind, so gelingt es zumindest die Wasserstoffatome am C-Atom 13, das äquatoriale H-Atom 9e und das axiale H-Atom 8a, aufgrund der vorliegenden Kopplungen, eindeutig den entsprechenden Signalen zuzuordnen (Abb. 96).

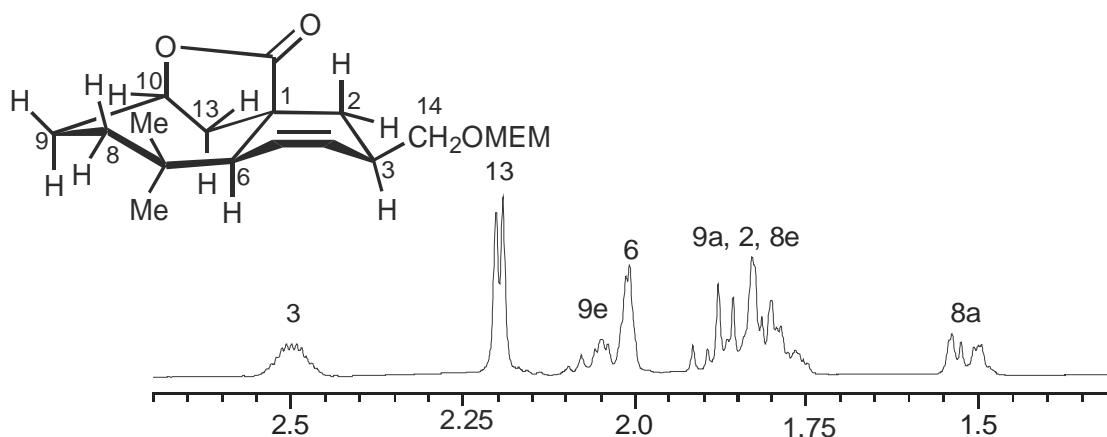


Abb. 96: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome

Da es sich um ein viskoses Öl handelte, konnte keine Röntgenstrukturuntersuchung durchgeführt werden. Vielmehr wurde versucht die Struktur mittels des $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY-NMR}$ -Spektrums aufzuklären (Abb. 97). Wie man im Spektrum beobachten kann, treten zum einen erstmals alle axialen Protonen mit ihren jeweiligen äquatorialen geminalen Nachbarwasserstoffatomen in Wechselwirkung. Weiterhin beobachtet man aufgrund der räumlichen Nähe zwischen dem H-Atom 6 und den H-Atomen 8a, 8e und 13a Kreuzpeaks. Aufgrund dieser Wechselwirkung durch den Raum kann man davon ausgehen, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das *endo*-Diastereomer **176A** handelt.

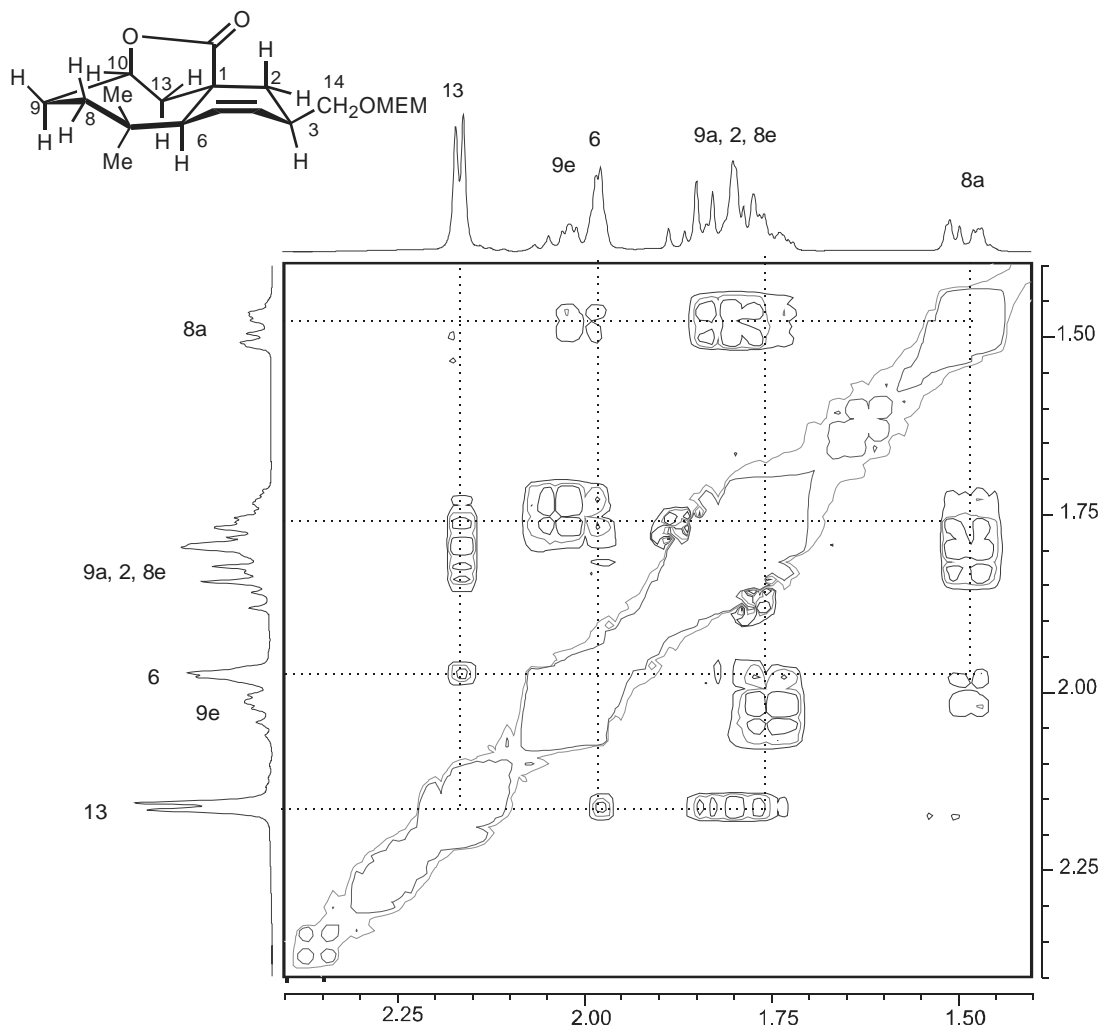


Abb. 97: ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrum vom *endo*-Diastereomer **176A**

4.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon als Dienophil

Die 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranone sind wichtige Precursor-Bausteine in der Naturstoffchemie^[129]. Sie dienen oft dazu 3-Oxidopyrylium-Systeme **179** herzustellen, die ihrerseits dann als 1,3-Dipole intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen eingehen. Auf diese Weise wurden Guaiazulen-Sesquiterpene wie das β -Bulnesen (**181**) von *Sammes et al.*^[130] synthetisiert (Abb. 98).

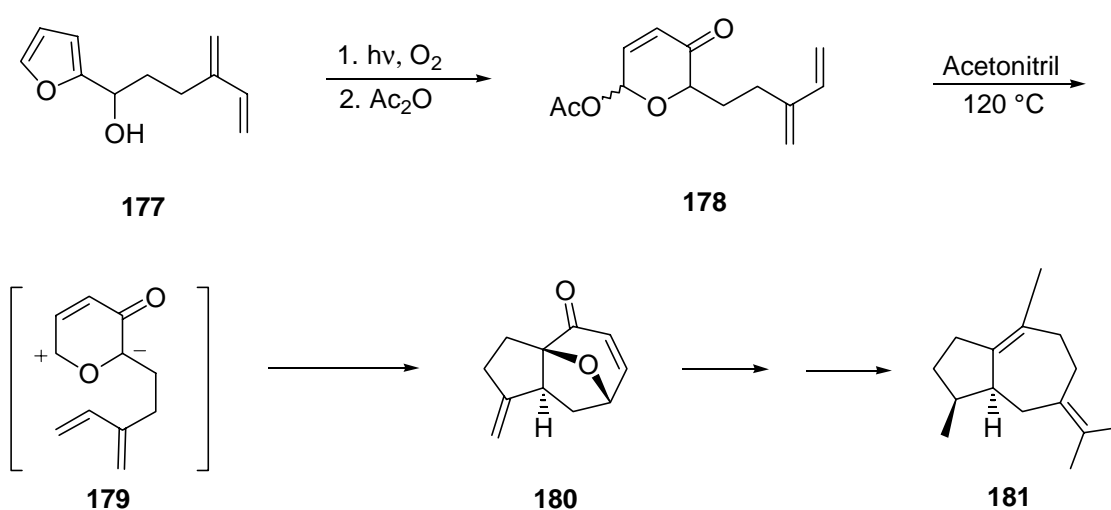
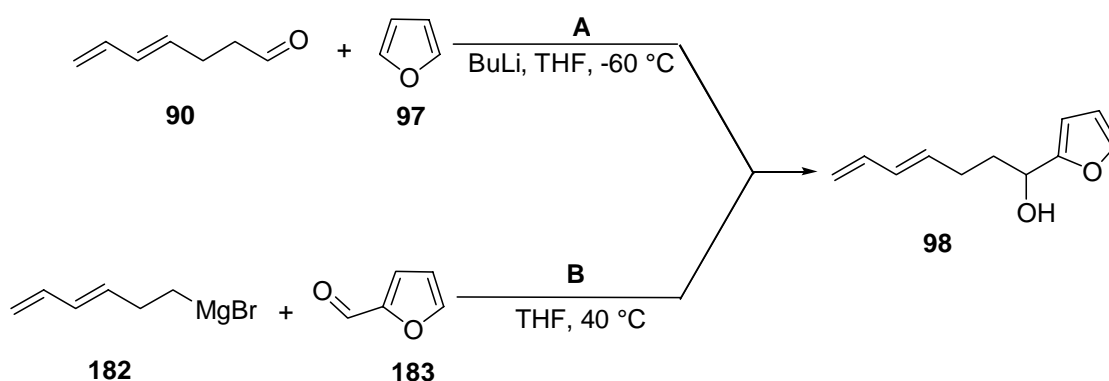


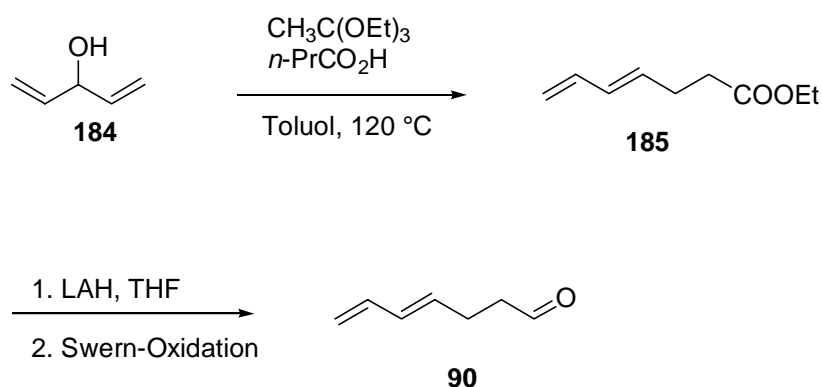
Abb. 98: 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranone als wichtige Precursor-Bausteine in der Naturstoffchemie

Dazu werden meist im ersten Schritt der Synthesesequenz die entsprechenden Furylalkohole **177** unter Verwendung von Persäuren oder Singulett-Sauerstoff oxidativ zum entsprechenden 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **178** umgelagert.

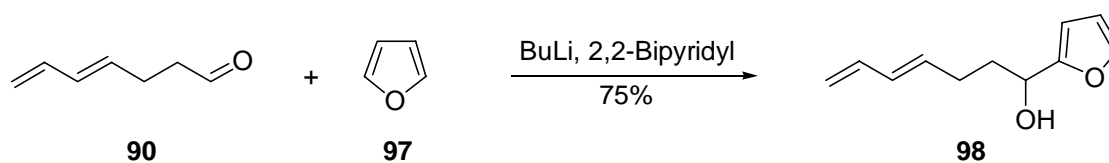
Im Gegensatz dazu wurde nun versucht mit den 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranonen auch intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen durchzuführen. Dazu wurde zuerst ein einfacher Furylalkohol **98** als Testsystem synthetisiert, an dem die genauen Reaktionsbedingungen herausgefunden werden sollten. Um den racemischen Furylalkohol **98** darzustellen, gibt es prinzipiell zwei Methoden (Abb.99). Zum einen kann man nach *Achmatowicz et al.*^[131] in einer Grignard-Reaktion das Furfural mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz **182** umsetzen (Weg **B**). Andererseits kann man analog zu *Martin et al.*^[132] vom Aldehyd **90** ausgehen, der mit Furyllithium zum entsprechenden racemischen Alkohol **98** umgesetzt werden kann (Weg **A**).

Abb. 99: Verschiedene Methoden zur Darstellung des Furfurylalkohols **98**

Bei der Herstellung des Alkohols **98** wählte man den Weg über den Aldehyd **90**, da dieser nach *Spino et al.*^[108] sehr leicht synthetisch zugänglich ist. Ausgehend vom käuflichen Divinylcarbinol (**184**) erhält man durch eine Claisen-Umlagerung den Ester **185**, aus dem man durch Reduktion zum Alkohol und anschließender Swern-Oxidation sofort den gesuchten Aldehyd **90** erhält.

Abb. 100: Aldehyd-Synthese nach *Spino et al.*

Die anschließende Umsetzung des Aldehyds **90** mit Furyllithium liefert dann den Furfurylalkohol **98** in Ausbeuten von bis zu 64%. Bessere Ausbeuten von bis zu 75% erhält man nach *Kobayashi et al.*^[133], wenn man zusätzlich noch katalytische Mengen von 2,2-Bipyridyl hinzugibt (Abb. 101).

Abb. 101: Synthese des Furfurylalkohols **98** nach *Kobayashi et al.*

Die Zugabe des starken σ -Donors bewirkt die Spaltung des *n*-BuLi-Hexamers **186** (Abb. 102). Durch die Komplexierung des Li^+ -Kations findet gleichzeitig eine Polarisierung der Li-C-Bindung statt. Dabei bildet das Lithium mit dem 2,2-Bipyridyl einen blutroten 1:1 Metallkomplex **187**. Dadurch wird der Carbanioncharakter des Butyl-Rests erhöht und das Butyllithium zusätzlich aktiviert.

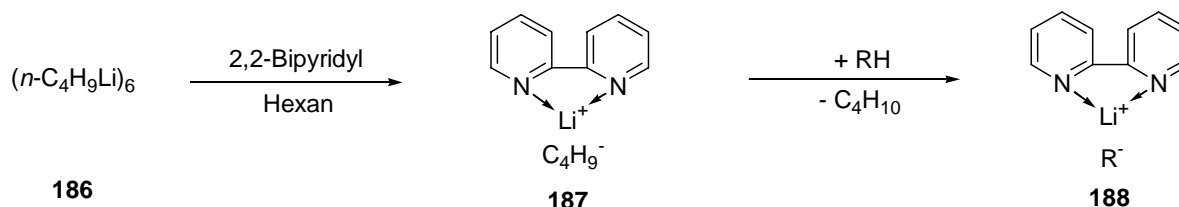


Abb. 102: Aktivierung des Butyllithiums durch σ -Donor-Komplexe

Der so erhaltene Furylalkohol **98** sollte nun in das entsprechende 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **99** oxidativ umgelagert werden. Die gesamte Reaktion läuft dabei über mehrere Schritte ab. Ein möglicher Reaktionsmechanismus für die gesamte Reaktionskaskade wurde dabei von *Sapp et al.*^[134] postuliert. Im ersten Schritt wird dabei das Furan-Derivat **189** mit Persäuren oder Singulett-Sauerstoff zum 1-(1-Hydroxyalkyl)-2,6-dioxabicyclo[3.1.0]hex-3-en (**190**) epoxidiert (Abb.103).

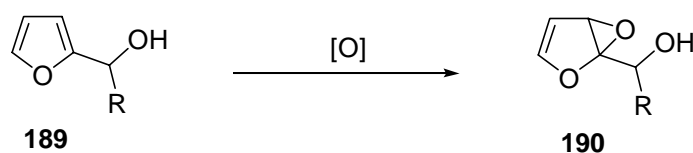


Abb. 103: Epoxidierung des Furylalkohols **189**

Die anschließende Umlagerung des 1-(1-Hydroxyalkyl)-2,6-dioxabicyclo[3.1.0]hex-3-ens (**190**) kann auf verschiedenen Wegen von statten gehen (Abb. 104). Zum einen kann sich das Epoxid unter den gegebenen Reaktionsbedingungen so öffnen, dass als Intermediat das vicinale Glykol-Derivat **191** entsteht (Weg **A**). Das Intermediat **191** lagert sich unter Bruch der C-O-Bindung im Furanring zum *Z*-Hydroxyendicarbonyl-Produkt **192** um, das anschließend zum 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **193** tautomerisiert. Alternativ dazu kann das Epoxid aber auch so geöffnet werden, dass die Hydroxylgruppe sich in der 3-Position befindet und sich somit der 1,3-Dialkohol **194** bildet, der sich dann unter Hydridwanderung zum entsprechenden 2-(1-Hydroxyalkyl)-3(2H)-furanon **195** umlagert (Weg **B**). Wie experimentelle Funde von *Sapp et al.*^[134] zeigten, kommt das 2-(1-Hydroxyalkyl)-3(2H)-furanon **195** in nur geringen Mengen bei der oxidativen Umlagerung vor, so dass als

Hauptprodukt unter allen Literatur bekannten Bedingungen meist das 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **193** gebildet wird.

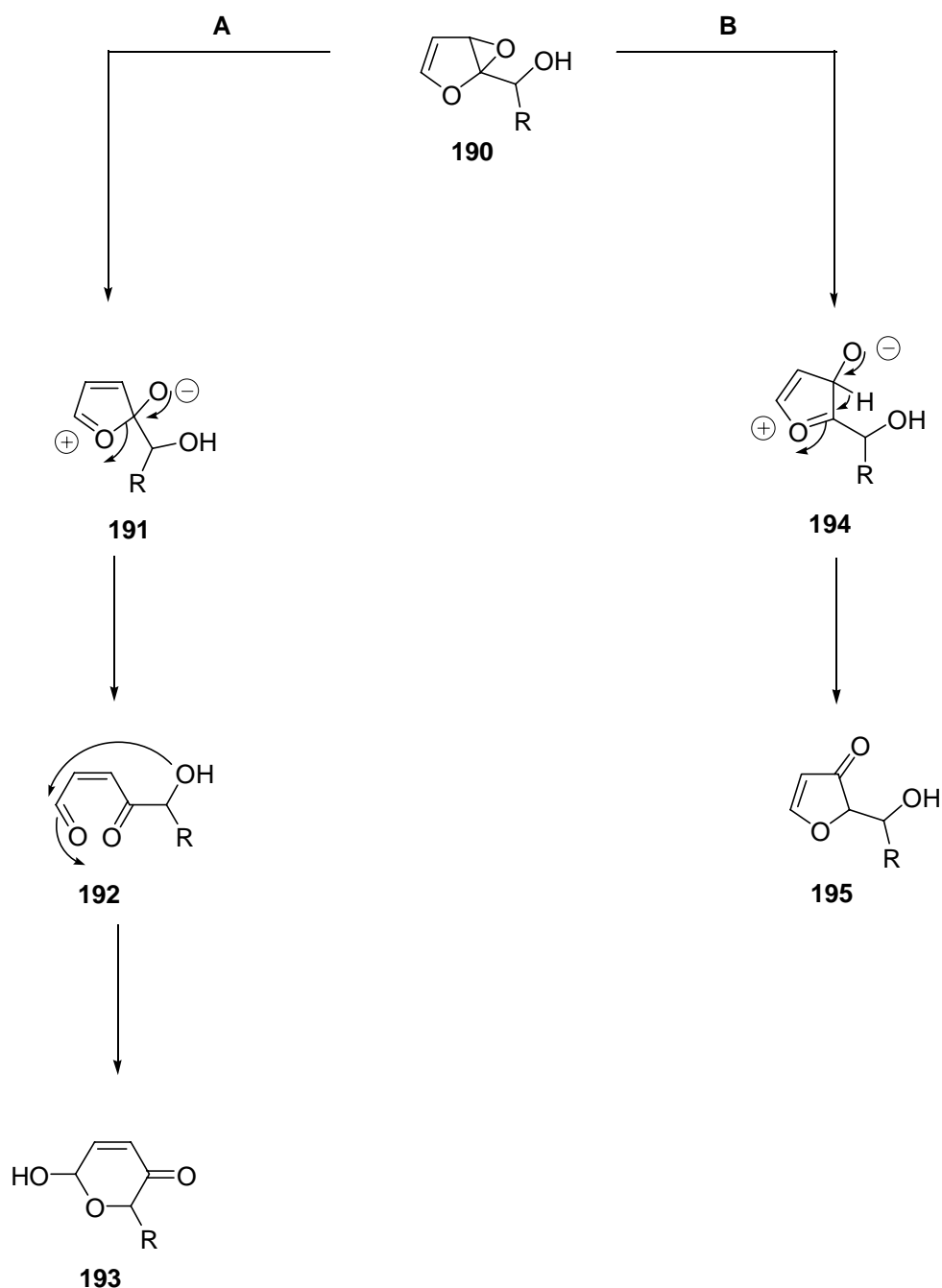


Abb. 104: Möglicher Mechanismus der 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon-Bildung

In der Literatur sind mehrere Verfahren für die Epoxidierung und die anschließende Umlagerung des Furylalkohols **98** zum 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **99** bekannt^[135]. Einige dieser Epoxidierungsverfahren wurden bei dem vorliegenden Alkohol **98** angewendet.

Zum einen wurde nach *Sammes et al.*^[136] versucht den Furylalkohol **98** unter photochemischen Bedingungen mit Singulett-Sauerstoff bei tiefen Temperaturen zu epoxidieren und umzulagern (Abb. 105).

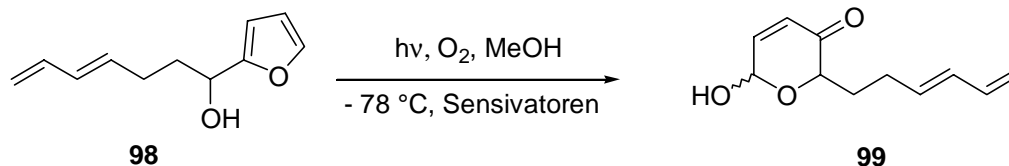


Abb. 105: Oxidative Epoxidierung mit Singulett-Sauerstoff

Der Singulett-Sauerstoff wurde dabei aus reinem Sauerstoff durch Belichtung mit einer 300 Watt Quecksilber-Dampflampe direkt im Reaktionsgefäß erzeugt, wobei Rose-Bengal und Methylenblau als Sensivatoren dienten. Die gewählten Bedingungen waren aber wohl zu drastisch, so dass das Diensystem **98** offensichtlich vom Sauerstoff angegriffen wurde und man nicht das 2-[(3*E*)-3,5-Hexadienyl]-6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on (**99**) erhielt.

Des weiteren kann man das Epoxid auch über die Cyclisierung von Halogenhydrinen darstellen (Abb. 106).

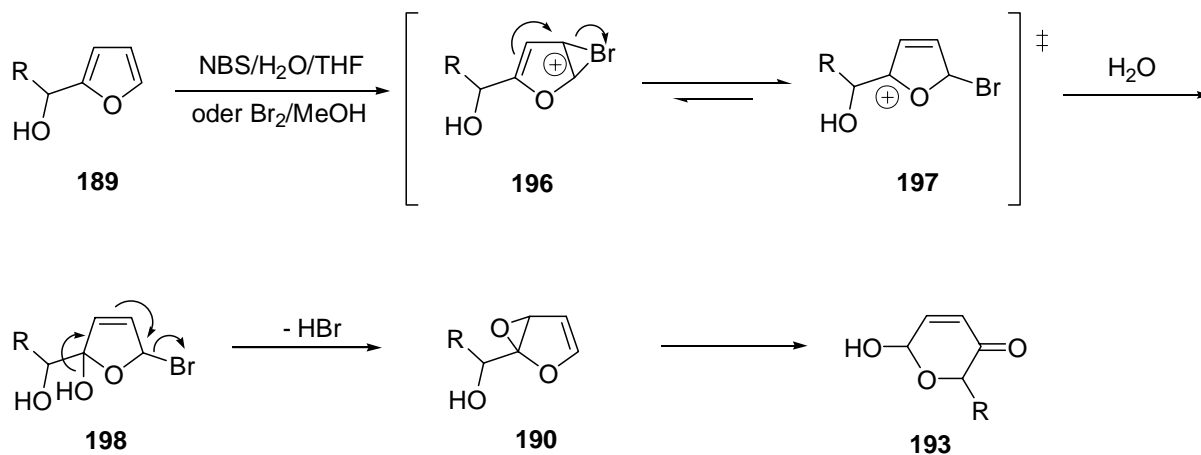


Abb. 106: Mechanismus der Epoxidbildung über das Halogenhydrin **198**

Im ersten Schritt der Reaktion wird dabei das Furan-Derivat **189** elektrophil durch das Brom angegriffen und es bildet ein Bromonium-Ion **196**. Da sich das Furan-Derivat **189** wie ein Dien verhält, kommt es zu einer Umlagerung zum stabileren Carbenium-Ion **197**. In Gegenwart von Wasser entsteht somit das 5-Brom-2,5-dihydro-2-furanol-Derivat **198**. Die anschließende Cyclisierung unter Abspaltung von Bromwasserstoff liefert dann wieder das Epoxid **190**, das umgelagert wird. Sowohl bei der Umsetzung mit Brom in Methanol nach

Achmatowicz *et al.*^[131] als auch bei der Umsetzung mit NBS in Tetrahydrofuran und Wasser nach Kobayashi *et al.*^[133] oder Georgiadis *et al.*^[137] bildeten sich immer nach dem Aufarbeiten teerartige schwarze Substanzgemische, aus denen das gesuchte Produkt **99** nicht isoliert werden konnte.

Eine alternative Möglichkeit, das Epoxid darzustellen, bietet die Methode von Sammes *et al.*^[138], bei der die Doppelbindung des Furylalkohols **98** direkt durch die *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert wird. Aber auch hier erhielt man nur Ausbeuten von unter 20% vom gewünschten Produkt **99** (Abb. 107).

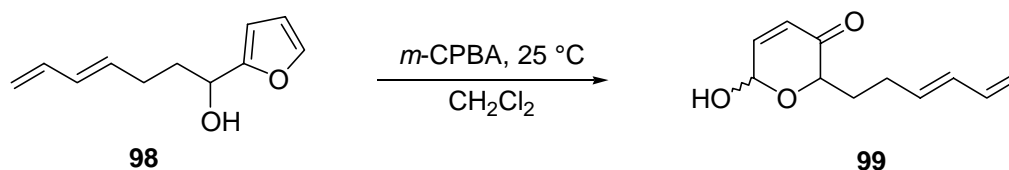


Abb. 107: Oxidative Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure

Bessere Ausbeuten als mit der *m*-Chlorperbenzoesäure erhält man, wenn man die oxidative Umlagerung unter *Sapp*-Bedingungen durchführt^[134, 139, 140]. In diesem Falle wird das Epoxid mit dem *tert*-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel gebildet. Bei der anschließenden Epoxid-Ringöffnung und Umlagerung bilden sich dann mit dem Vanadium-acetylacetonat hauptsächlich die beiden cyclischen Vanadat-Intermediate **199** und **200** (Abb. 108).



Abb. 108: Mögliche cyclische Vanadat-Intermediate

Von den beiden Vanadat-Intermediaten wird bevorzugt die Verbindung **199** gebildet, da hier ein cyclischer vicinaler Glykolalkohol vorliegt und dieser wesentlich stabiler ist als das 1,3-Propandiol-Derivat **200**. Das 2-[(3*E*)-3,5-Hexadienyl]-6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on (**99**) wurde aber nicht isoliert, sondern sofort in der intramolekularen Diels-Alder Reaktion weiter umgesetzt. Wie nämlich die NMR-Spektren zeigten, lag schon bei Raumtemperatur teilweise cyclisiertes Produkt vor, so dass die Ausbeute auf dieser Stufe nicht genau bestimmt werden konnte.

4.3.1 Synthese des 9-Hydroxy-10-oxobicyclo[4.4.0]dec-4-en-2-carbaldehyds (**100**)

Das durch die Epoxidierung und anschließende Umlagerung erhaltene 2-[(3*E*)-3,5-Hexadienyl]-6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on (**99**) wurde nicht aufgereinigt und isoliert, da schon bei Raumtemperatur das teilweise cyclisierte Addukt **100** im Gemisch vorlag, Deshalb wurde sofort bei 120 °C eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion durchgeführt (Abb. 109).

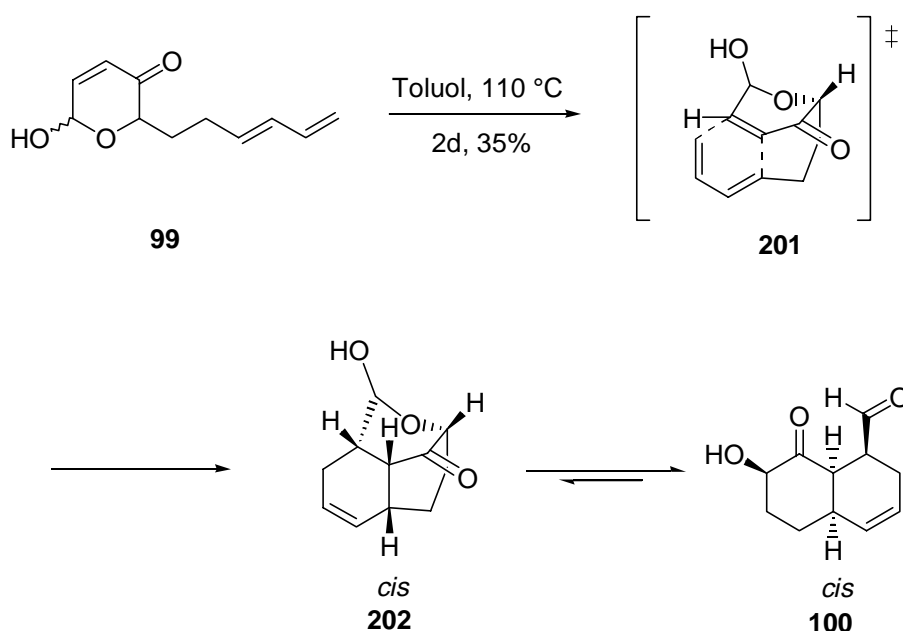


Abb. 109: Intramolekularer Diels-Alder-Reaktionsmechanismus über das cyclische Halbacetale **202**

Da das 6-Hydroxy-3(2*H*)-Pyranon **99** eine Ketongruppe besitzt, befindet sich ein sp^2 -hybridisiertes C-Atom in der Verbindungskette zwischen Dien und Dienophil. Solche [4+2]-Cycloaddition laufen hauptsächlich über bootförmige Übergangszustände **201** ab, so dass sich bevorzugt bei dieser Reaktion der *cis*-Bicyclus **100** bilden müsste. Außerdem kann man davon ausgehen, dass die Reaktion bevorzugt über einen durch ein cyclisches Halbacetale überbrückten Übergangszustand **201** abläuft. Modellbetrachtungen und MM2-Berechnungen mit Hyperchem zeigen, dass das *cis*-Diastereomer **100** energetisch bevorzugt entstehen müsste. Diastereomere, bei denen der Aldehydrest *cis* zum benachbarten H-Brückenkopffatom steht, sind nach diesen Modellbetrachtungen überhaupt nicht möglich, da sonst der Ring des 6-Hydroxy-3(2*H*)-Pyranons zu sehr gespannt wäre. Außer vielen Nebenprodukten, die nicht identifiziert werden konnten, isoliert man bei der Synthese das erwartete offene *cis*-Diastereomer **100** in einer Ausbeute von etwa 35%.

Das überbrückte cyclische Halbacetal **202** scheint unter diesen Bedingungen nicht sehr stabil zu sein, denn nach der Cyclisierung findet man ausschließlich das tautomere offene Cycloaddukt **100**.

Die genauere Struktur des Moleküls **100** wurde mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie aufgeklärt^[V]. Im ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum (Abb. 110) lassen sich sofort das Proton bei 9.81 ppm dem Aldehydkohlenstoffatom, die Protonen bei 5.42 ppm und 5.81 ppm der Doppelbindung und das Wasserstoffatom bei 4.08 ppm der sekundären Alkoholgruppe zuordnen.

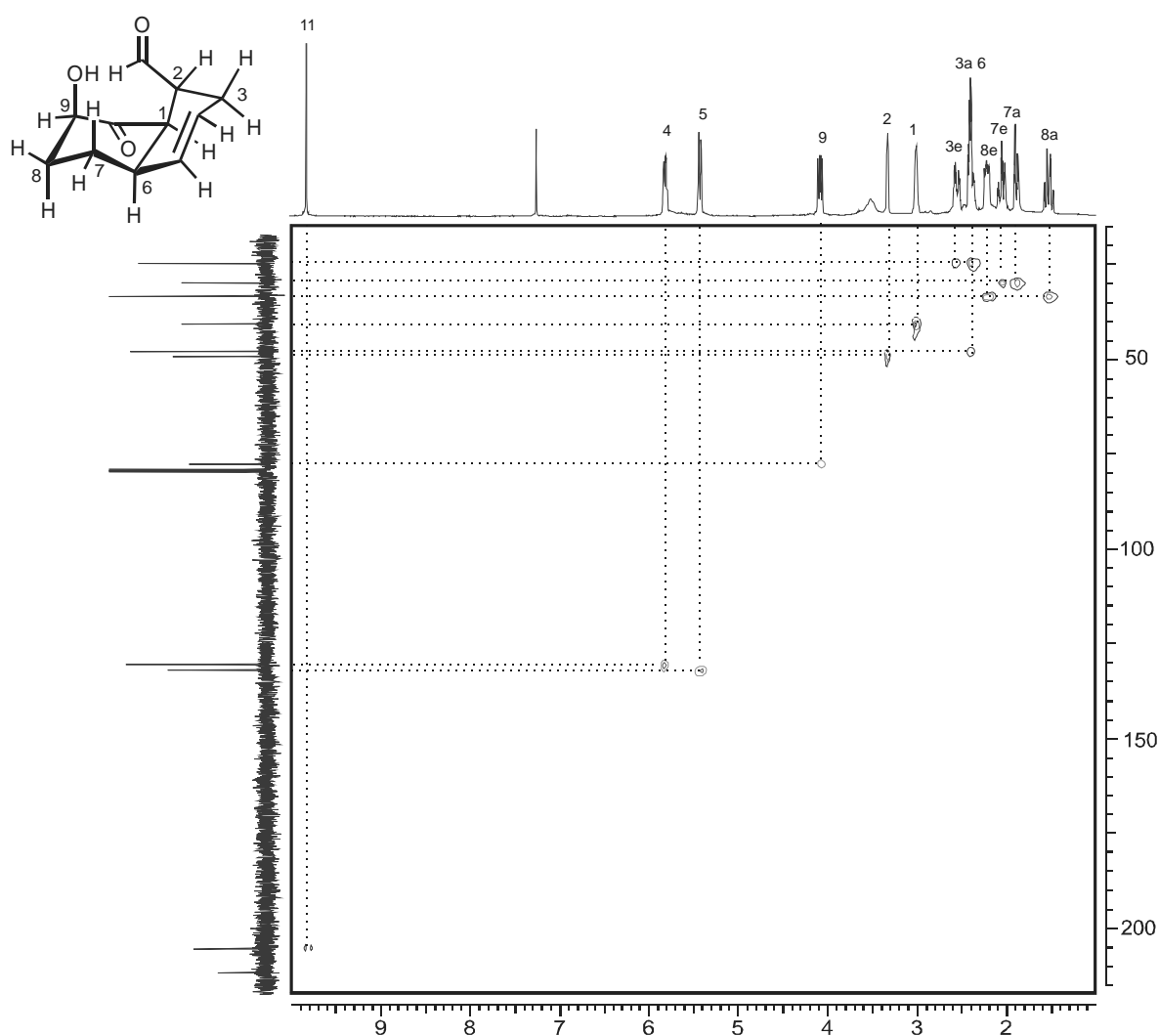


Abb. 110: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **100**

Außerdem kann das Signal bei 209.36 ppm exakt dem Carbonylkohlenstoffatom des Ketons zugeordnet werden, da keine Kopplungen im Spektrum sichtbar sind. Anhand des Kopplungsmusters kann ebenfalls abgeklärt werden, bei welchen Signalen es sich um die

^V Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

sekundären und tertiären Wasserstoffatome handelt. Eine genaue Zuordnung gelingt aber nur mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 111).

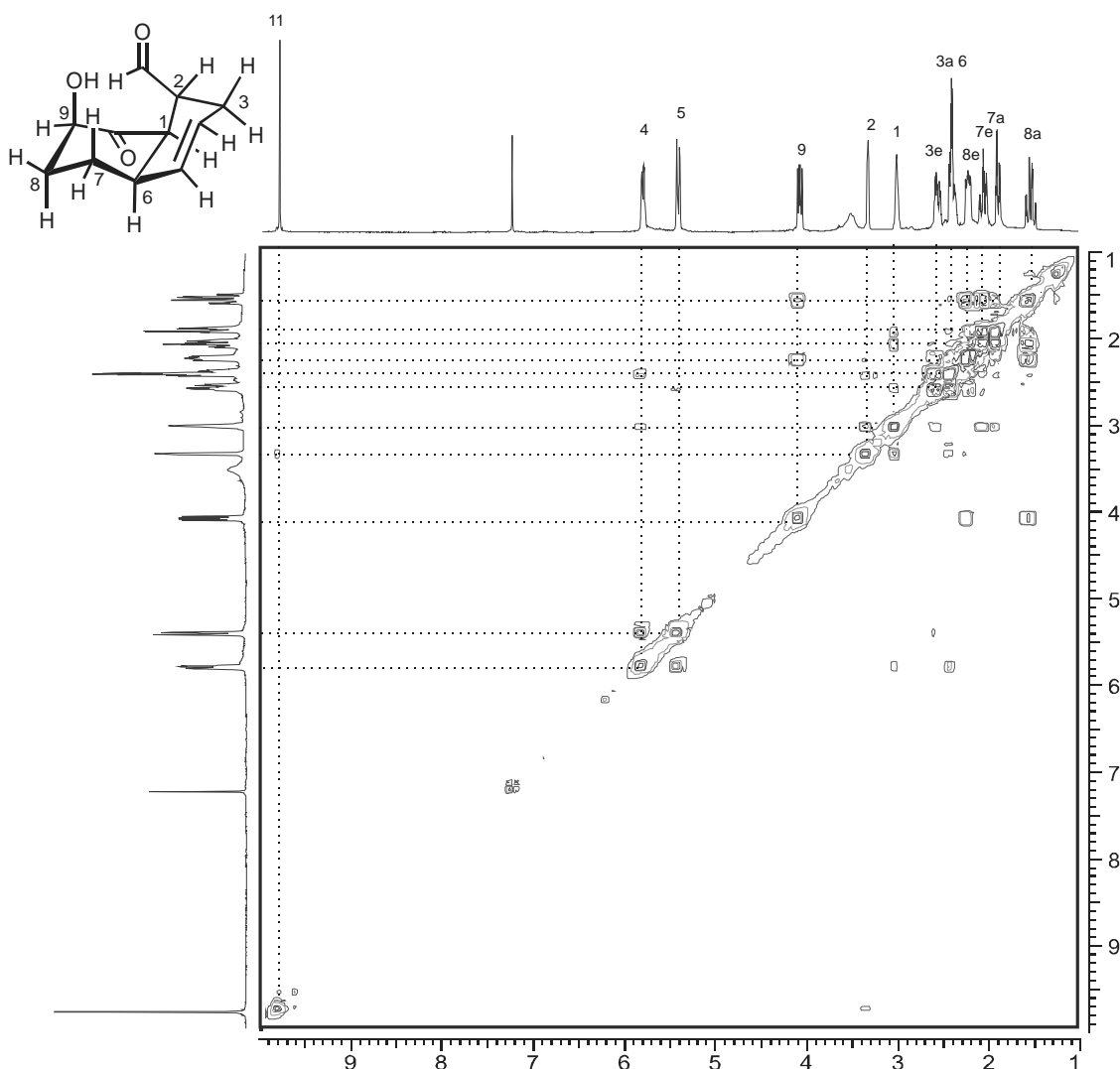


Abb. 111: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **100**

Berücksichtigt man wiederum, dass die äquatorialen Wasserstoffatome gegenüber den axialen tieffeldverschoben sind, so gelingt es, aufgrund der vorliegenden Kopplungen, die restlichen Signale eindeutig den entsprechenden Protonen zuzuordnen. Wichtig ist hierbei die genaue Zuordnung der beiden Brückenkopfatome H-6 bei 2.37 ppm und H-1 bei 2.56 ppm (Abb. 112). Anhand der Kopplungskonstanten dieser beiden Protonen kann bestimmt werden, ob das *endo*- oder *exo*-Diastereomer vorliegt. Bei beiden Signalen handelt es sich aber um relativ komplexe Multipletts. Klar ersichtlich ist aber, dass beim Multiplett des Wasserstoffatoms H-1 alle Kopplungskonstanten geringer als 12 Hz sind, was ein erster Hinweis dafür ist, dass bei der vorliegenden Cyclisierung das *cis*-Diastereomer **100** gebildet wurde.

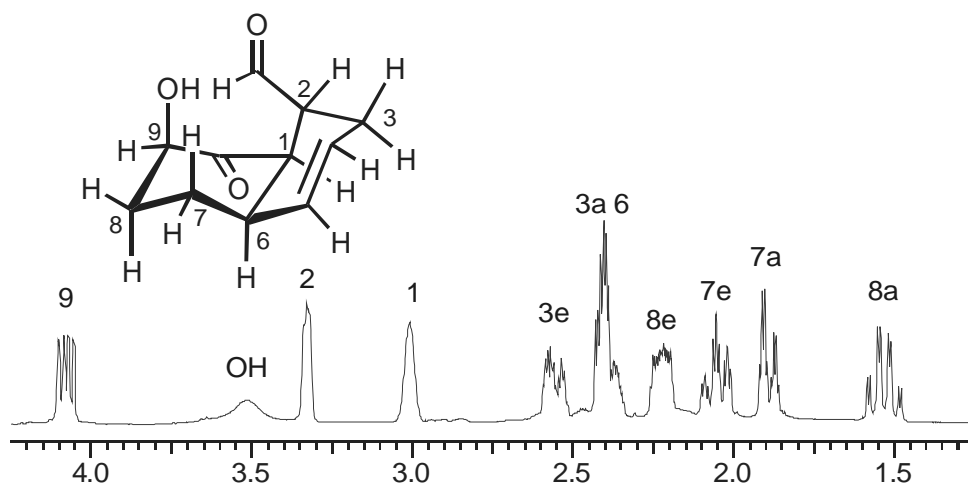


Abb. 112: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome

Da die Substanz in kristalliner Form vorlag, verzichtete man auf das NOESY-NMR-Spektrum und führte sofort eine Röntgenstrukturanalyse durch, um die relative Konfiguration der Verbindung **100** zu bestimmen. Diese zeigte, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt eindeutig um das *cis*-Diastereomer **100** handelt (Abb. 113).

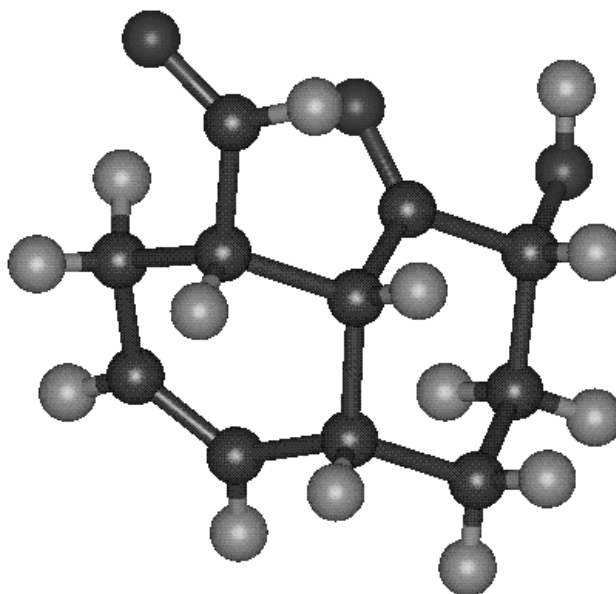


Abb. 113: Röntgenstruktur des *cis*-Diastereomers **100**^[VI]

^{VI} Strukturdaten siehe Anhang

4.3.2 Intramolekulare Diels-Alder Reaktion zur Darstellung von Naturstoffanaloga mit dem 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon als Dienophil

Als Ausgangsverbindungen für die Synthese dieser Naturstoffanaloga dienen wieder die Dienalkohole (**138**, **147**), die zwei zusätzlichen Substituenten auf beiden Seiten des Butadienfragments besitzen. Diese wurden unter den am Testsystem **100** erprobten Bedingungen zuerst mit der Dess-Martin-Reagenz^[141] zu den entsprechenden Aldehyden (**162**, **163**) oxidiert und anschließend mit Furan zu den Furylalkoholen (**203**, **204**) umgesetzt (Abb. 114).

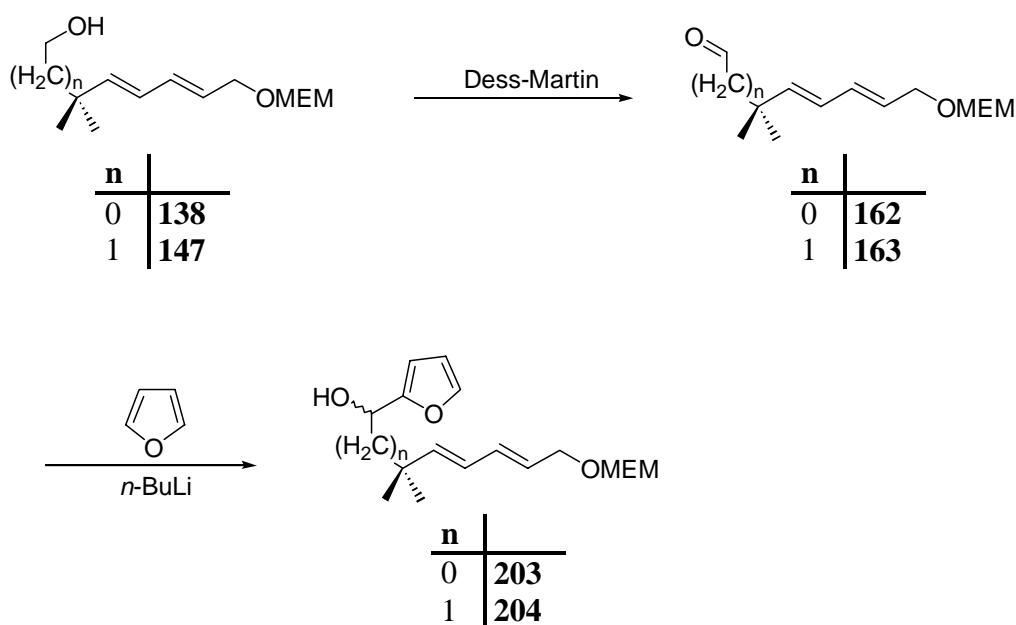


Abb. 114: Darstellung der Furylalkohole für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Die Ergebnisse der oxidativen Umlagerung und der darauf folgenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen dieser beiden Alkohole (**203**, **204**) werden in den folgenden beiden Kapiteln näher erläutert.

4.3.2.1 Synthese des 9-Hydroxy-3-[[[(2-methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-10-oxobicyclo[4.4.0]dec-4-en-2-carbaldehyds (**207**)

Im folgenden wurde versucht das Decalin-Derivat **207** darzustellen. Dazu wurde der Furylalkohol **204** unter den *Sapp*-Bedingungen^[134] wie das Testsystem **100** zuerst über das Epoxid zum 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **205** oxidativ umgelagert und dann sofort ohne große weitere Zwischenaufreinigung durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion cyclisiert (Abb. 115).

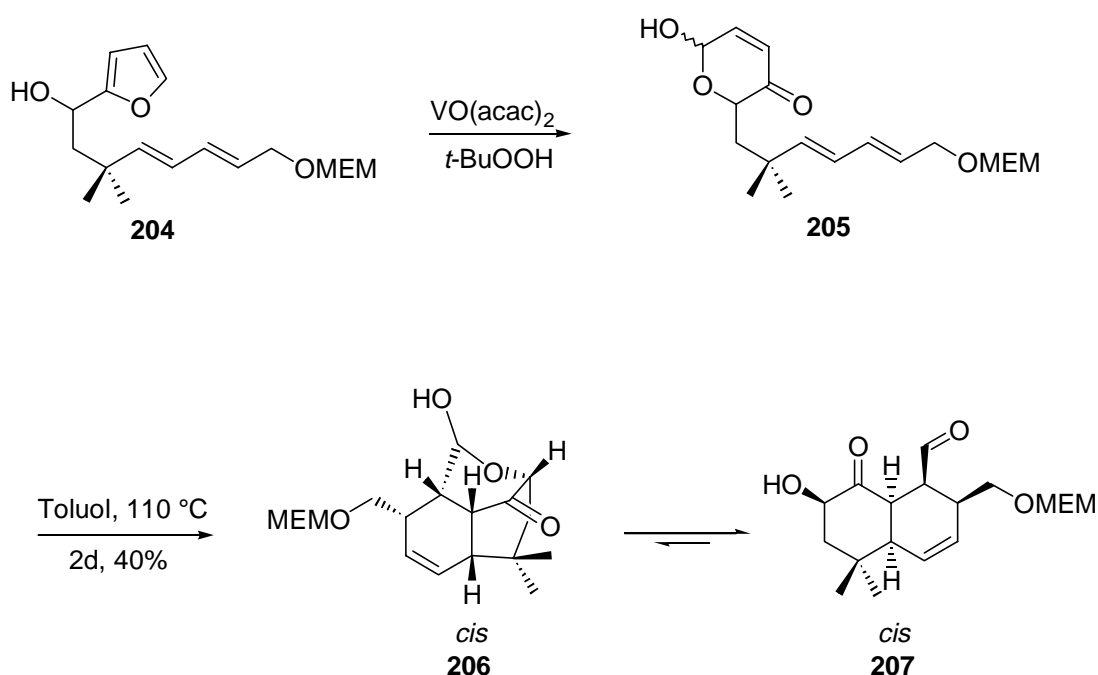


Abb. 115: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beim 1,7,9-Decatrien-System **204**

Da die Doppelbindungen sehr empfindlich gegenüber den oxidativen Bedingungen sind, entsteht wieder eine große Anzahl von oxidativen Nebenprodukten, die leider nicht identifiziert werden konnten. Mit Hilfe der Flashchromatographie konnte hier wiederum nur ein Hauptprodukt mit einer Ausbeute von ca. 40% isoliert und charakterisiert werden.

Da auch beim Trien **204** in der Kette ein sp^2 -hybridisiertes C-Atom vorliegt, muss man davon ausgehen, dass der Mechanismus wie beim Testsystem **100** über einen bootförmigen Übergangszustand mit cyclischem Dienophil abläuft. Somit handelt es sich bei dem isolierten Hauptprodukt wohl hauptsächlich um das *cis*-Diastereomer **207**. Bei einem Ansatz wurde versucht das Pyranon **205** vor der Cyclisierung zu isolieren, was aber nicht gelang, da auch hier schon bei Raumtemperatur eine teilweise intramolekulare Diels-Alder-

Reaktion stattfand und man so ein Gemisch aus Edukt und Produkt erhielt, das nicht charakterisiert werden konnte. Wie die ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren bei diesem Ansatz aber zeigten, konnte hier aber nach der [4+2]-Cycloaddition das durch ein cyclisches Halbacetal überbrückte *cis*-Diastereomer **206** isoliert und charakterisiert werden. Dieses Ergebnis lässt den Rückschluss zu, dass die Cyclisierung tatsächlich über das cyclische 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **205** abläuft und bei den nicht aufgereinigten Ansätzen sofort nach der Cyclisierung die Öffnung des Halbacetals **206** zum Hydroxyaldehyd **207** stattfindet.

Im folgenden wurde der durch das Halbacetal überbrückte Bicyclus **206** NMR-spektroskopisch genauer untersucht^[VII]. Mit Hilfe des phasensensitiv vermessenen ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrums lässt sich sofort feststellen, bei welchen C-Atomen es sich einerseits um die primären und tertiären und andererseits um die sekundären und quartären handelt (Abb. 116).

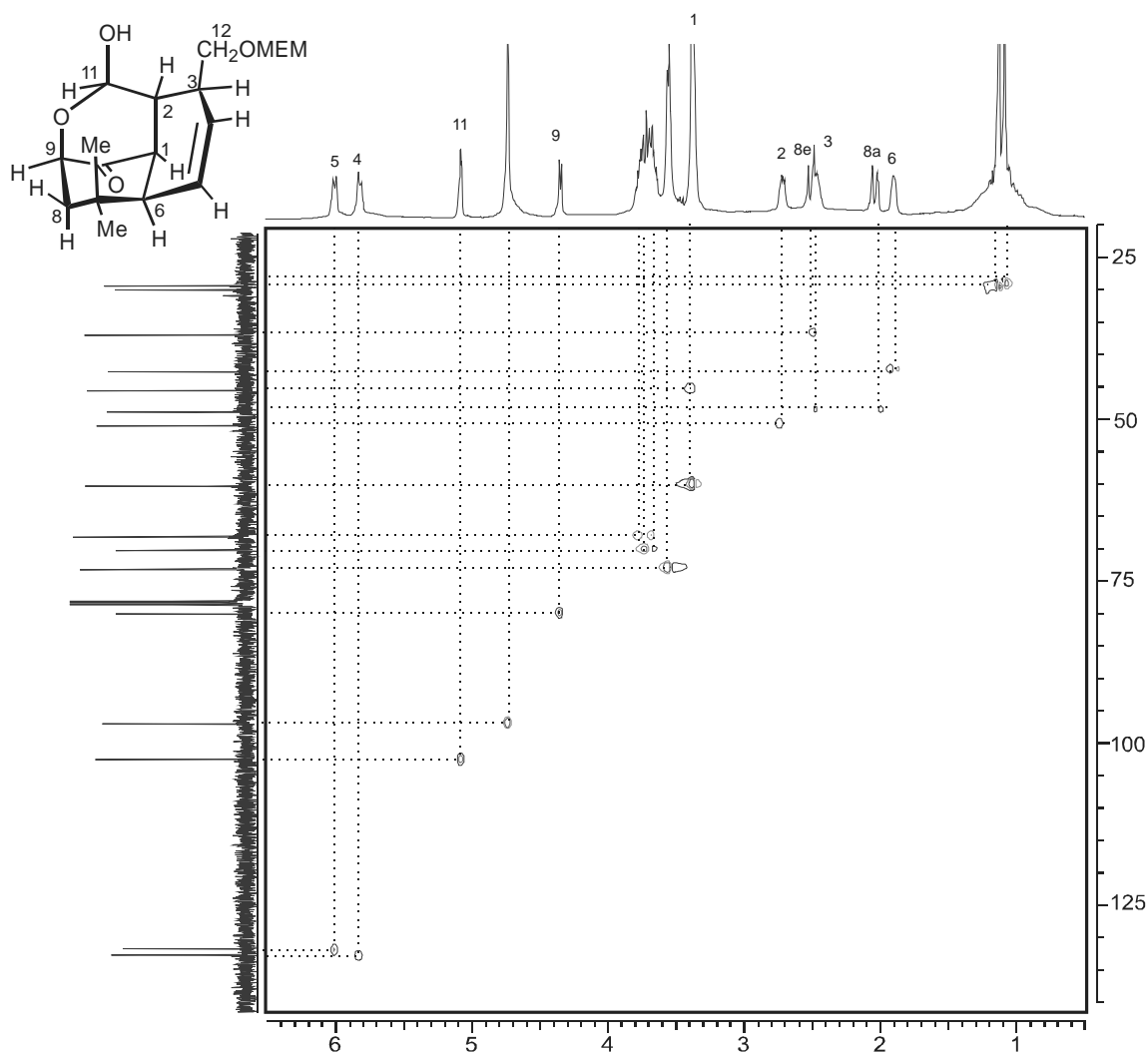


Abb. 116: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **206**

^{VII} Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

Direkt bestimmbar sind auch sowohl das quartäre C-Atome der Keton-Gruppe bei 208.58 ppm als auch das quartäre C-Atom mit den beiden Methyl-Gruppen bei 28.72 ppm, da für beide keine Kopplungen mit H-Atomen vorliegen. Ebenso ohne große Probleme lassen sich sowohl die Signale bei 5.81 ppm und 5.99 ppm den beiden Doppelbindungsprotonen als auch die Signale bei 1.08 ppm und 1.12 ppm den beiden primären Methylgruppen zuordnen. Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung lassen sich sowohl das Protonensignal bei 4.34 ppm der tertiären Alkoholgruppe als auch das Signal bei 5.07 ppm dem tertiären Proton des cyclischen Halbacetals ohne große Probleme direkt zuordnen. Auch die Bestimmung der endständigen Methylgruppe der Methoxyethoxymethyl-Schutzgruppe bei 4.72 ist problemlos. Berücksichtigt man, dass die äquatorialen H-Atome beim Decalin zu tieferem Feld verschoben sind als die axialen, so kann man aufgrund der Kopplungen mit großer Sicherheit das Signal bei 2.03 ppm dem sekundären axialen Gerüstwasserstoffatom H-8a und das Signal bei 2.50 ppm dem sekundären äquatorialen Gerüstwasserstoffatom H-8e zuordnen. Die exakte Zuordnung der restlichen Protonen gelingt jedoch nur mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 117).

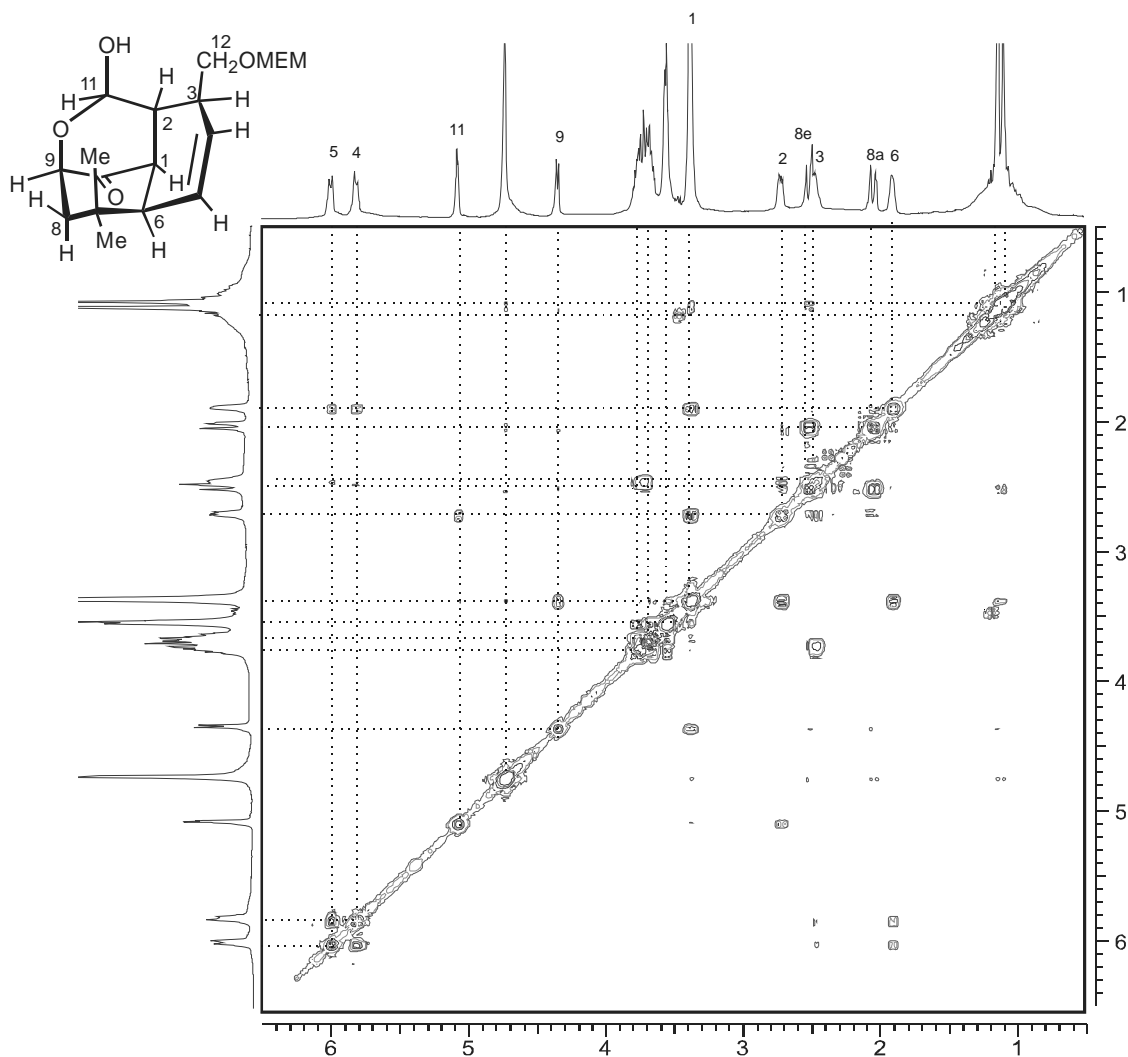


Abb. 117: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **206**

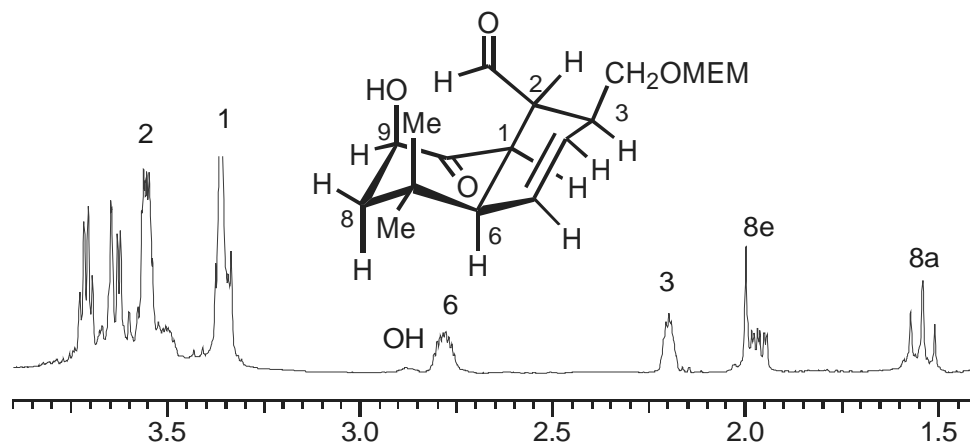


Abb. 119: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome beim offenen Produkt **207**

Eine endgültige Aussage, ob tatsächlich das *cis*-Diastereomer vorliegt, lässt sich aber nur mit Hilfe des NOE-Effekts zwischen den beiden Brückenkopfatomen beweisen. Da die Substanz leider nicht in kristalliner Form vorlag, wurde ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen, um letzte Unklarheiten über die Struktur zu beseitigen (Abb. 120).

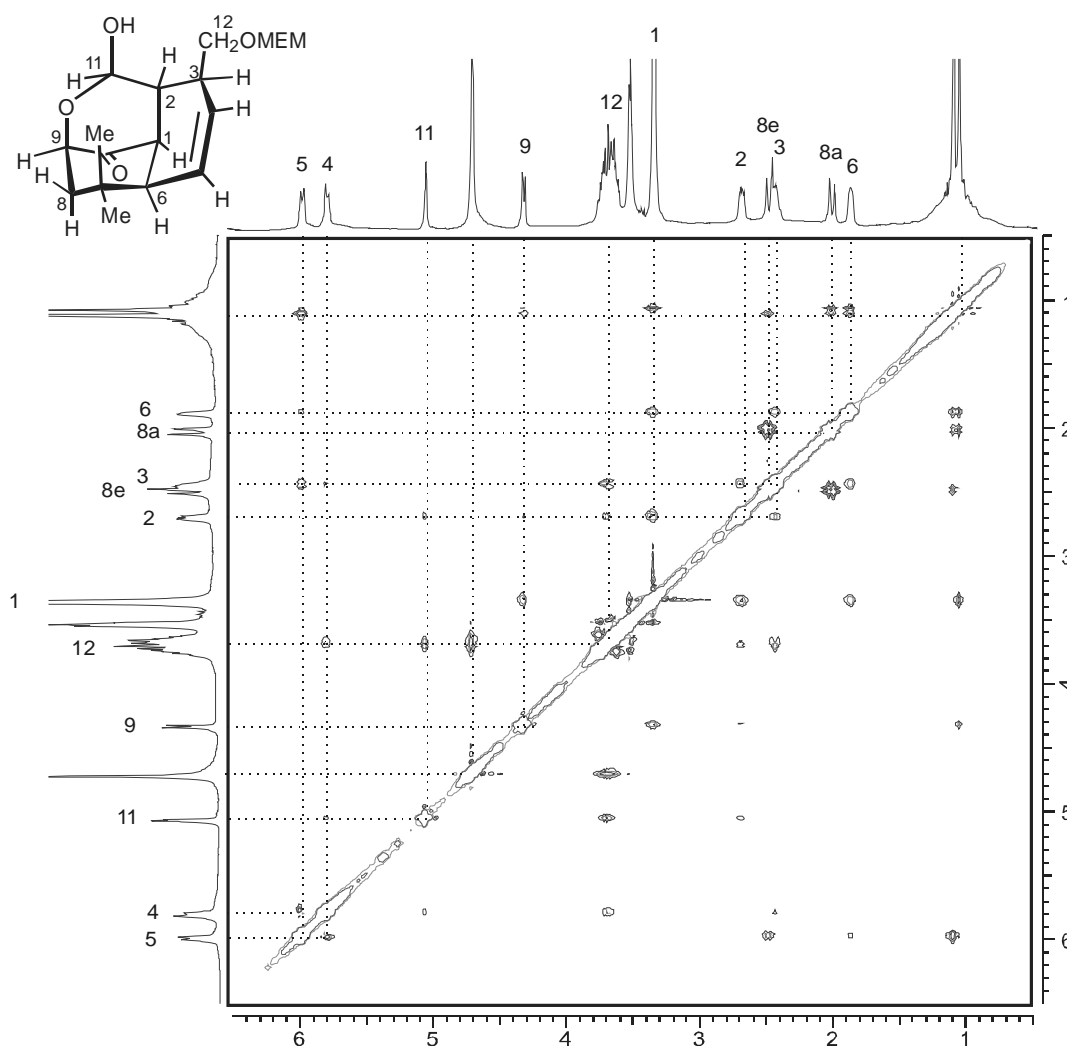


Abb. 120: NOESY-NMR-Spektrum des überbrückten Diastereomers **206**

Im Spektrum zeigt sich, dass zunächst alle Protonen mehr oder weniger stark sowohl mit ihren direkten Nachbarn als auch mit den geminal gebundenen Protonen über den Raum in Wechselwirkung treten. Besonders wichtig für die Aufklärung der Konfiguration ist dabei die relativ starke Wechselwirkung der beiden Brückenkopfprotonen H-6 und H-1 über den Raum hinweg. Außerdem beobachtet man Kreuzpeaks zwischen dem Proton H-6, H-3 und H-5. Ebenso findet man einen Kreuzpeak zwischen den beiden Protonen H-2 und H-3, so dass man davon ausgehen kann, dass hier ebenfalls eine Wechselwirkung über den Raum vorliegt. Alle diese Wechselwirkungen in Abb. 120 deuten darauf hin, dass das *cis*-Diastereomer **206** in diesem Falle vorliegt.

4.3.2.2 Synthese des 8-Hydroxy-3-[[[(2-methoxyethoxy)methoxy]-methyl]-7,7-dimethyl-9-oxobicyclo[4.3.0]non-4-en-2-carbaldehyds (**210**)

Wie beim Lacton-überbrückten System wurde zu guter letzt versucht den Bicyclus **210** mit dem kondensierten Fünfring darzustellen. Dazu wurde der Furylalkohol **203** unter den *Sapp*-Bedingungen^[134] zuerst über das Epoxid zum 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon **208** oxidativ umgelagert und dann sofort ohne große weitere Zwischenaufreinigung durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion cyclisiert (Abb. 121).

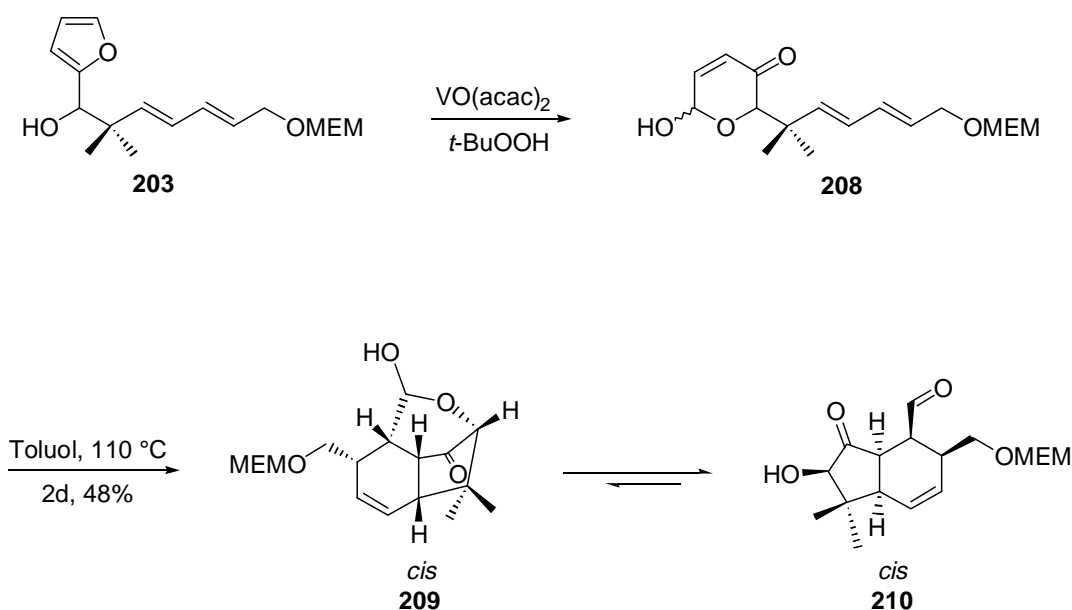


Abb. 121: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Trien **210**

Auch beim Triensystem **203** gelten ähnliche Annahmen, Modellbetrachtungen und MM2-Berechnungen mit Hyperchem, so dass im wesentlichen, wenn die Reaktion wieder über das cyclische Halbacetal **209** abläuft, bevorzugt nur das *cis*-Diastereomer **210** entstehen dürfte.

Nach der Synthese wurde, neben vielen unidentifizierbaren Nebenprodukten, nur ein Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 48% isoliert. Die anschließende strukturelle Untersuchung mittels der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie sollte wieder klären, ob es sich bei dem erhaltenen Produkt tatsächlich um das *cis*-Diastereomer **210** handelt. Um dies beurteilen zu können, bedurfte es einer exakten Zuordnung der Protonensignale und der genauen Auswertung der Kopplungskonstanten^[VIII].

^{VIII} Kopplungskonstanten und genaue Zuordnung der Signale siehe Experimenteller Teil

Im ersten Schritt der Strukturbestimmung wurde wieder das ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum ausgewertet (Abb. 122).

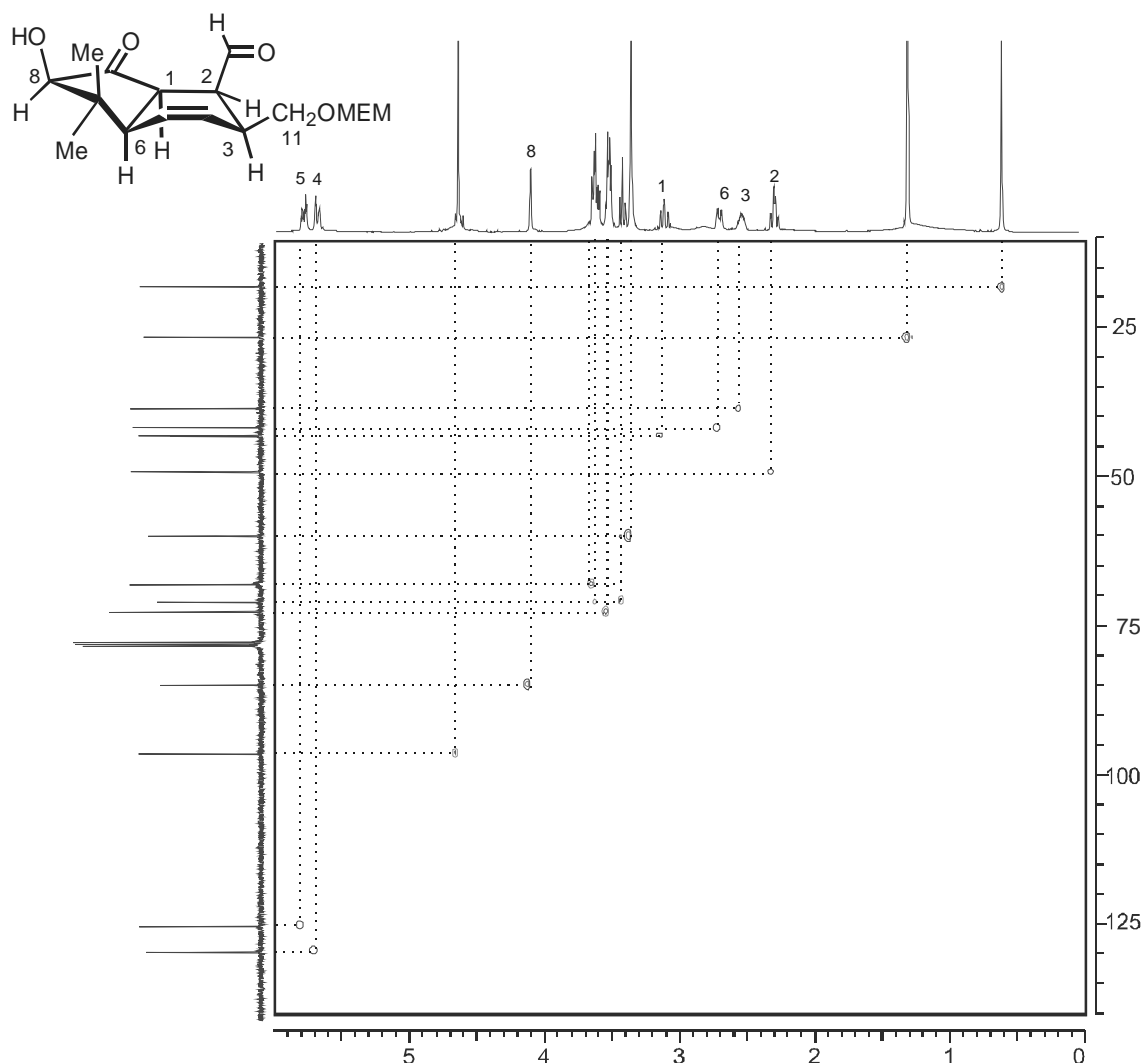


Abb. 122: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR-Spektrum von **210**

Aufgrund der beobachteten Kopplungen und chemischen Verschiebungen können sofort das Proton der sekundären Alkoholgruppe bei 4.10 ppm, die Protonen der zwei tertiären Methylgruppen bei 0.58 und 1.28 ppm und die zwei olefinischen H-Atome bei 5.70 ppm und 5.80 ppm klar voneinander unterschieden und den entsprechenden C-Atomen zugeordnet werden.

Relativ einfach gestaltet sich ebenfalls die Zuordnung der Signale zur isolierten und endständigen Methylgruppe der Methoxyethoxymethylschutzgruppe bei 4.64 ppm bzw. 3.35 ppm. Etwas schwieriger gestaltet sich die exakte Zuordnung der Signale der geschützten Hydroxymethylgruppe und der restlichen H-Atome der Schutzgruppe, da sich diese im Bereich zwischen 3.25 ppm und 3.75 ppm im Protonenspektrum teilweise überlagern.

Mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 123) ist aber die genaue Zuordnung dieser Signale zu bewerkstelligen.

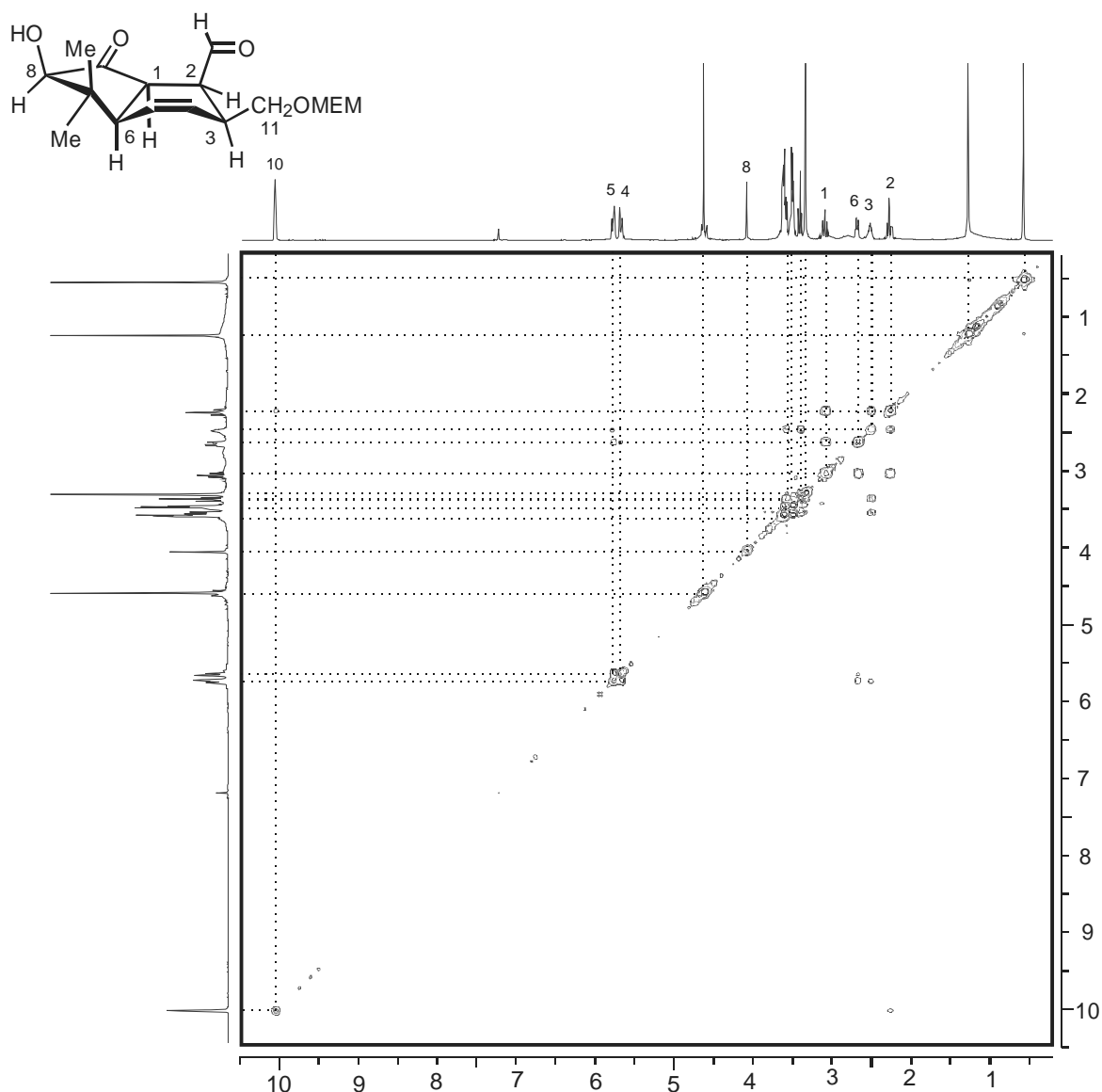


Abb. 123: ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum von **210**

Viel wichtiger als die Wasserstoffatome der Schutzgruppe und des geschützten primären Alkohols sind die restlichen vier Gerüstprotonen und deren exakte Zuordnung. Mit ihrer Hilfe kann man genau bestimmen, welches Diastereomer denn nun vorliegt. Besonders einfach gelingt mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrums (Abb. 123) die Zuordnung des Signals bei 2.28 ppm zum Proton H-2, das direkt benachbart ist zur Aldehydfunktion, und mit diesem Proton, das sich bei 10.09 ppm befindetet, dann direkt koppelt. Die genaue Zuordnung der restlichen drei Gerüstprotonen ergibt sich ebenfalls aus dem Kopplungsmuster im ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum (Abb. 123) und ist zusammengefasst in Abb. 124 nochmals dargestellt.

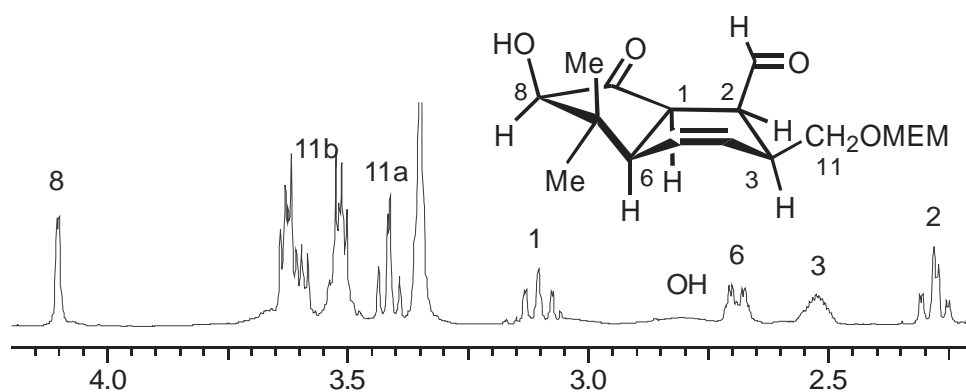


Abb. 124: Genaue Zuordnung der Gerüst-H-Atome

Besonders wichtig ist die exakte Bestimmung der Protonensignale der beiden Brückenkopf-atome H-1 bei 3.10 ppm und H-6 bei 2.69 ppm. Mit Hilfe der Kopplungskonstanten zwischen diesen beiden Protonen lässt sich eindeutig festlegen, um welches Diastereomer es sich bei dem untersuchten Hauptprodukt handelt. Die beobachtete Kopplungskonstante zwischen den beiden Brückenkopfprotonen H-1 und H-6 beträgt hier 10 Hz. Somit ist die Kopplungskonstante kleiner als 12 Hz, die charakteristisch für das *trans*-Diastereomer wäre. Deshalb kann man davon ausgehen, dass es sich bei dem isolierten Hauptprodukt sehr wahrscheinlich ebenfalls wie beim Decalin-System **206** um das *cis*-Diastereomer **210** handelt.

5 Ausblick und Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden fünf Naturstoffanaloga hergestellt. Der letzte Schritt bei all diesen Synthesen war eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit einem cyclischen Dienophil. Als cyclische Dienophile kamen dabei das α -Methylenlacton und das 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon zum Einsatz. Alle diese Bicyclen enthalten neben einer Doppelbindung noch mehrere funktionelle Gruppen, so dass durch nachfolgende Umwandlungen die verschiedensten Stoffe erhalten werden können.

Bei der Verwendung des α -Methylenlactons als Dienophil entstanden in gut reproduzierbaren Ausbeuten das *endo*-Diastereomer beim Decalin-System **169A** und das *exo*-Diastereomer beim Inden-System **173B**.

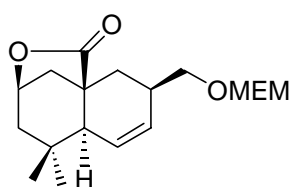
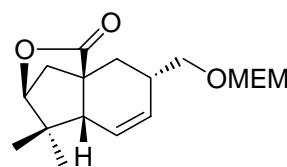
**169A****173B**

Abb. 125: Synthetisierte Tricyclen **169A** und **173B**

Daraus kann man schließen, dass die Länge der Kette zwischen dem Dienophil entscheidend ist, welches der möglichen Diastereomere bevorzugt gebildet wird. Geht man über zum Siebenring-System **176**, so findet man keine Bevorzugung irgendeines Diastereomers **176**. Es entstehen alle beiden Diastereomere **176**. In diesem Falle ist die Kette zwischen dem Dienophil und dem Dien wohl schon zu lang, so dass hier der Mechanismus eher dem einer bimolekularen Diels-Alder-Reaktion ähnelt und das *exo*- und *endo*-Diastereomer in beinahe gleicher Menge entstehen.

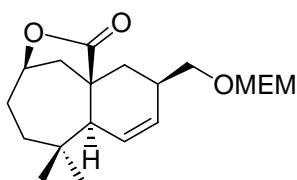
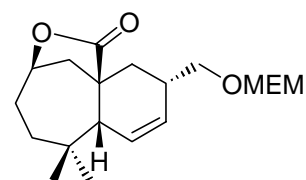
**176A****176B**

Abb. 126: Synthetisierte Tricyclen **176**

Verwendet man dagegen das 6-Hydroxy-3(2H)-Pyranon als Dienophil, waren die Ausbeuten nicht sehr gut reproduzierbar, da das cyclische Dienophil erst immer aus dem entsprechenden Furylalkohol durch oxidative Umlagerung gewonnen werden musste. Da bei diesen Bedingungen auch oft das Doppelbindungssystem oxidiert wurde, erhielt man oft eine große Menge an nichtidentifizierbaren Nebenprodukten, so dass man nie Ausbeuten des isolierten Hauptproduktes über 50% erreichte. Die Ausbeuten lassen sich sicher noch wesentlich steigern, wenn mildere bzw. optimierte Bedingungen für die oxidative Umwandlung des Furans gefunden werden. Andererseits ist zu überlegen erst das Furan umzulagern und dann das Diensystem auf irgendeine Art aufzubauen. Nichts desto trotz konnten die beiden Naturstoffanaloga **207** und **210** dargestellt, isoliert und vollständig charakterisiert werden.



Abb. 127: Synthetische Naturstoffanaloga

Möglicherweise sind die beiden Verbindungen **207** und **210** biologisch aktiv. Tests dazu wurden aber bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt. Besonderes Interesse gilt dabei sicher der Verbindung **207**, denn sie hat sehr große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Naturstoff Kuehneromycin B (**214**).

Durch eine alkalische Epimerisierung des Derivats **207** mit Natriumhydroxid in Methanol nach *Konoike et al.*^[142], anschließende Abspaltung der OH-Gruppe^[143], Abspaltung der MEM-Schutzgruppe und darauf folgende Oxidation mit gleichzeitiger Umlagerung der Doppelbindung nach *Jauch et al.*^[69] kann sicher das biologisch aktive Kuehneromycin B (**214**) synthetisiert werden (Abb. 128).

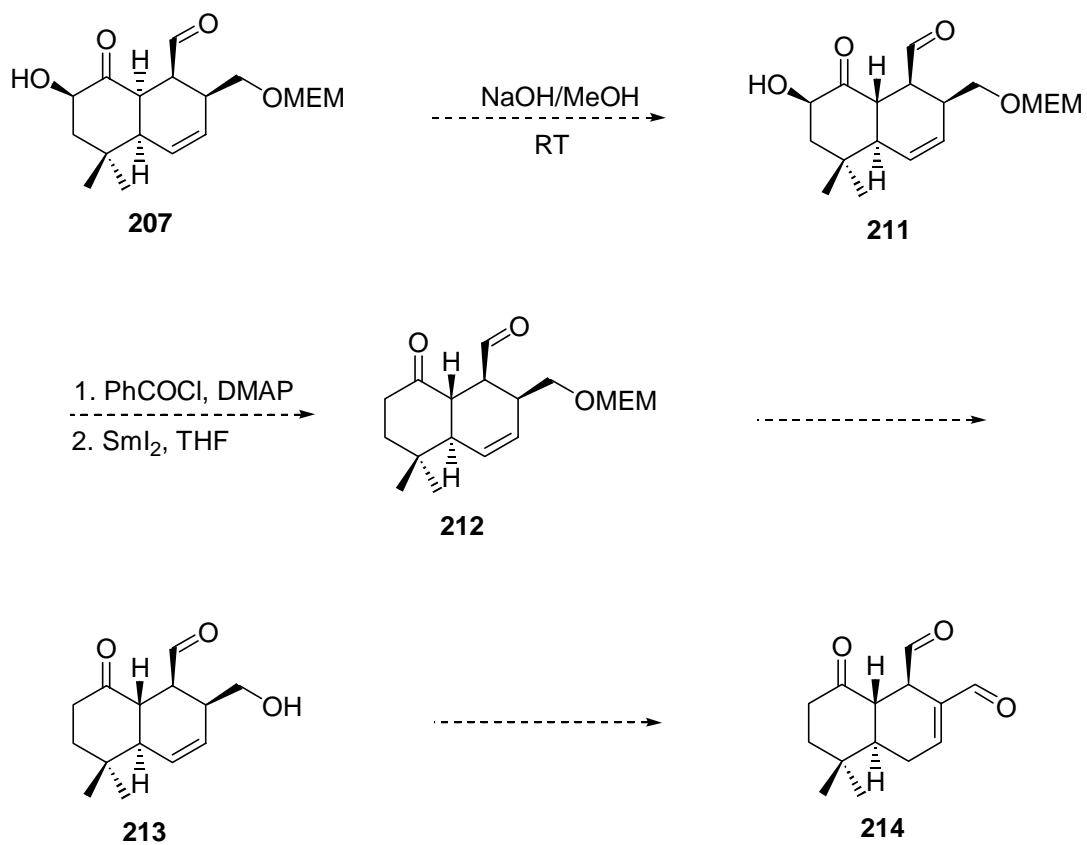


Abb. 128: Mögliche Synthese des Kuehneromycin B (214) aus dem Precursor 207

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden zuvor im Ölpumpenvakuum mit Hilfe eines Heißluftföns ausgeheizt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Hilfe von Spritzen durch Septen hindurch. Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Molekularsieb wurde vor Gebrauch mindestens 8 Stunden bei 250 °C im Hochvakuum aktiviert.

6.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen Agros (Niederlande), Aldrich Chemie (Steinheim), Fluka (Schweiz), E. Merck (Darmstadt) und Sigma Chemie (Deisenhofen) bezogen und wurden, wenn nichts anderes erwähnt ohne vorherige Reinigung umgesetzt. Lösungsmittel für Reaktionen wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach den gängigen Methoden absolutiert^[144].

Lösungsmittel für die Flashchromatographie wurden destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

6.3 Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie kamen Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY & NAGEL (Düren) zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch Eintauchen in eine der folgenden Färbelösungen und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

- a) Molybdat-Reagenz, hergestellt aus 20.0 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 ml 10%iger Schwefelsäure.
- b) Permanganat-Reagenz, hergestellt aus 3.0 g Kaliumpermanganat und 20.0 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 5 ml 5%iger Natronlauge.

6.4 ^1H -NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektren wurden an den Geräten BRUKER AC 250 und BRUKER ARX 400 (250 bzw. 400 MHz) aufgenommen. Als Standard diente das Restsignal der undeuterten Lösungsmittelanteile. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Verwendete Lösungsmittel und Sendefrequenzen sind zusammen mit den spektroskopischen Daten aufgeführt. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen:

s	Singulett	d	Dublett
t	Triplett	q	Quartett
m	Multiplett	dd	Dublett von Dublett
dt	Dublett von Triplett	ddd	Dublett von Doppeldublett

6.5 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Ebenfalls an den Geräten BRUKER AC 250 und BRUKER ARX 400 erfolgte die Aufnahme der ^{13}C -Spektren (63 MHz bzw. 100 MHz). Als interner Standard diente das Lösungsmittelsignal. Alle Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt. Bei einigen Verbindungen erfolgte die Ermittlung der Signalmultiplizitäten mit Hilfe von DEPT-135- oder Spin-Echo-Experimenten.

6.6 Massenspektrometrie

Die Elektronenstoß-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen (Beschleunigungsspannung 70 eV). Die hochaufgelösten und die Feld-Desorptions-(FD)-Massenspektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Die Intensitäten sind in (%) relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

6.7 IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein JASCO FT-IR-430-Spektrometer. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben. Die relativen Bandenintensitäten sind folgendermaßen abgekürzt: w = schwach, m = mittel, s = stark, b = breites Signal.

6.8 Röntgenbeugungsexperimente

Die Vermessung der Kristalle erfolgte an einem Enraf Nonius CAD4 Diffraktometer. Als Strahlung wurde monochromatische $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung der Wellenlänge 1.54814 \AA verwendet.

6.9 GC-MS-Messungen

Die GC-MS-Messungen wurden mit einem Gaschromatograph der Firma Hewlett Packard System 6890, dem Injektor 7683 und dem Massendetektor 5973 vermessen. Die Trennungen wurden mit einer Hewlett Packard 5 MS Säule bei einem Wasserstoffdruck von 60 hPa mit dem Temperaturprogramm 120/0/5/280 °C durchgeführt.

6.10 Synthesen

6.10.1 Synthese literaturbekannter Verbindungen

Folgende Verbindungen wurden gemäß der Literatur synthetisiert und charakterisiert.

(4E)-4,6-Heptadienal (90)^[108]

Ethyl-2-(bromomethyl)acrylat (91)^[87, 88]

Triethyl-4-phosphonocrotonat (107)^[110]

(1E)-1,3-Butadienyltrimethylsilylether (111)^[93]

(2E)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-butenal (112)^[94]

3-tert-Butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl-1-propanol (124)^[107]

2,2-Dimethyl-1,5-pentandiol (154)^[124]

Ethyl-2-(hydroxymethyl)acrylat (166)^[87, 88]

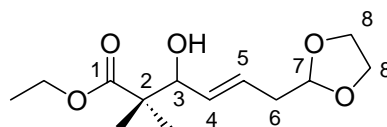
Ethyl-(4E)-4,6-heptadienoat (185)^[95]

Dess-Martin Reagenz^[141]

6.10.2 Synthesen neuer Verbindungen

Ethyl-(4*E*)-6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-hydroxy- 2,2-dimethyl-4-hexenoat (**115**)

Aktiviertes Zink (1.3 g, 20 mmol) wird auf 0 °C gekühlt. Mit wenigen Tropfen des reinen 2-Bromisobuttersäureethylesters (**103**) wird die Reaktion gestartet. Zur Suspension tropft man langsam den Rest des Esters (1.5 ml, 10 mmol), gelöst in trockenem THF (50 ml), hinzu. Die Suspension wird 1 h am Rückfluss gekocht. Bei Raumtemperatur tropft man das (2*E*)-4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-butenal (**112**) (710 mg, 5.0 mmol), gelöst in THF (10 ml), langsam hinzu. Diese grünliche Suspension wird 2 h am Rückfluss gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei -60 °C mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Nach dem Auftauen der Lösung wird diese mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Diethylether = 1:2, R_f = 0.35) erhält man ein gelbliches Öl **115** (680 mg, 3.0 mmol, 60%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.12 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 2 H, H-6), 2.73 (s, 1 H, OH), 3.77 – 3.95 (m, 4 H, H-8), 4.12 (dd, J = 7.0 Hz, J = 7.3 Hz, 2 H, H-3, OCH₂Me), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 1 H, H-7), 5.51 - 5.75 (m, 2 H, H-4, H-5).

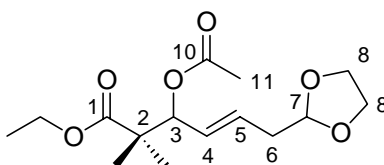
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.06 (OCH₂CH₃), 19.86 (*tert*-CH₃), 22.46 (*tert*-CH₃), 37.17 (C-6), 46.64 (C-2), 60.58 (OCH₂Me), 64.87 (C-8), 77.50 (C-3), 100.63 (C-7), 127.54 (C-4), 131.70 (C-5), 177.26 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3480 b, 2980 s, 2940 m, 2892 m, 1729 s, 1471 m, 1388 m, 1365 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 254 (1) [M]⁺, 116 (16) [C₆H₁₁O₂]⁺, 73 (100) [C₃H₅O₂]⁺.

Ethyl(4*E*)-3-(acetyloxy)-6-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,2-dimethyl-4-hexenoat (117)

Zu einer Suspension, bestehend aus Ethyl(4*E*)-6-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-hexenoat (**115**) (534 mg, 2.0 mmol) und 1.0 g Molsieb in 5.0 ml Pyridin, tropft man bei Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (1.2 ml, 12 mmol) hinzu. Diese Lösung wird 10 h gerührt, anschließend das Molsieb abfiltriert und die klare Lösung mit 10 ml Wasser und 20 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat = 5:3, $R_f = 0.48$) aufgearbeitet und man erhält ein farbloses Öl **117** (510 mg, 1.7 mmol, 85%).



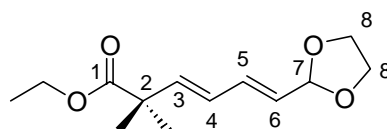
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.83 (s, 3 H, *tert*- CH_3), 0.93 (s, 3 H, *tert*- CH_3), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.05 (s, 3 H, H-11), 2.37 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H, H-6), 3.76 - 3.94 (m, 4 H, H-8), 4.00 - 4.12 (m, 2 H, H-3, OCH_2Me), 4.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, H-7), 5.38 - 5.46 (m, 1 H, H-4), 5.55 - 5.67 (m, 1 H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.02 (OCH_2CH_3), 20.15 (*tert*- CH_3), 20.94 (C-11) 21.52 (*tert*- CH_3), 37.15 (C-6), 46.05 (C-2), 60.54 (OCH_2Me), 64.91 (C-8), 78.06 (C-3), 103.40 (C-7), 127.54 (C-4), 129.71 (C-5), 169.58 (C-10), 175.32 (C-1).

MS (70 eV, EI) m/z (%): 299 (3) $[\text{M} - \text{H}]^+$, 257 (2) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 73 (100) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$.

Ethyl(3*E*,5*E*)-6-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,2-dimethyl-3,5-hexadienoat (116)

Zu einer Suspension, bestehend aus dem Ester **117** (6.7 g, 23 mmol), 20 g aktiviertem 4 Å Molekularsieb und dem Katalysator Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) (1.0 g 0.1 mmol) in 20 ml Dioxan tropft man bei Raumtemperatur die Base DBU (6.0 ml, 40 mmol) langsam zu. Anschließend wird die Lösung in einer Stickstoffatmosphäre ca. 24 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Molekularsieb abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×50 ml) und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 5:3, $R_f = 0.37$) und man erhält als Produkt ein farbloses Öl **116** (5.1 g, 21 mmol, 91%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.28 (s, 6 H, *tert-CH*₃), 3.84 - 4.00 (m, 4 H, H-8), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2Me), 5.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, H-7), 5.59 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-6), 5.94 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, H-9), 6.08 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 15.5$ Hz, 1 H, H-8), 6.37 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.06 (OCH_2CH_3), 24.84 (*tert-CH*₃), 44.26 (C-2), 60.73 (OCH_2Me), 64.91 (C-8), 103.40 (C-7), 126.80 (C-6), 127.84 (C-4), 134.62 (C-5), 140.78 (C-3), 175.90 (C-1).

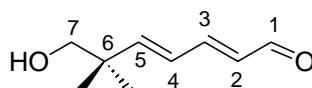
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 2980 s, 2938 m, 2883 m, 1729 s, 1471 m, 1386 m, 1262 m, 1146 s.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 241 (15) $[\text{M}]^+$, 167 (100) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 125 (100) $[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2]^+$.

HR-MS m/z : 240.13265 $[\text{M}]^+$ berechnet $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 240.13616.

(2E,4E)-7-Hydroxy-6,6-dimethyl-2,4-heptadienal (122)

Bei -78 °C tropft man zu einer Lösung des Esters **116** (5.1 g, 21 mmol) in 100 ml trockenem THF eine 1 M Lösung von DIBAL-H in THF (46 ml, 46 mmol) zu. Die Lösung wird 2 h gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen, und gibt solange 1 M HCl tropfenweise zu, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat. Danach trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 2:1, R_f = 0.25), so dass man ein farbloses Öl **122** (2.5 g, 16 mmol, 78%) erhält.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.02 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 2.81 (s, 1 H, OH), 3.61 (s, 2 H, H-7), 6.05 (dd, J = 8.0 Hz, J = 15.2 Hz, 1 H, H-2), 6.19 – 6.32 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.06 (ddd, J = 2.4 Hz, J = 7.2 Hz, J = 15.2 Hz, 1 H, H-3), 9.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, H-1)

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 23.29 (*tert*-CH₃), 39.45 (C-6), 70.89 (C-7), 126.28 (C-4), 130.39 (C-2), 153.29 (C-5), 153.53 (C-3), 194.12 (C-1).

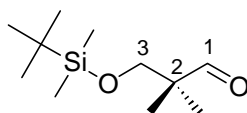
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3418 b, 3023 w, 2960 s, 2871 s, 2742 m, 1673 s, 1638 s, 1471 m, 1394 m, 1363 m, 1132 s, 1047 s, 992 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 154 (10) [M]⁺, 125 (15) [M - CO]⁺, 124 (37) [M - CH₂OH]⁺, 109 (30) [M - C₂H₅OH]⁺, 95 (100) [M - C₃H₇OH]⁺, 81 (57) [M - C₄H₉O]⁺.

HR-MS *m/z*: 154.09744 [M]⁺ berechnet C₉H₁₄O₂ 154.09938.

3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl-1-propanal (125)

Zu einer Lösung von Dimethylsulfoxid (36.5 g, 216 mmol) in 400 ml trockenem Dichlormethan tropft man bei -70 °C Oxalylchlorid (27.4 g 216 mmol) hinzu und rührt die Mischung 1 h. Der Alkohol **124** (39.3 g, 180 mmol), gelöst in 100 ml Dichlormethan, wird langsam zur Lösung zugetropft und 1 h lang gerührt. Man gibt bei -70 °C Triethylamin (100 ml, 720 mmol) hinzu, lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt nochmals 1 h. Nach Zugabe von 1 N HCl, bis sich der Niederschlag vollständig auflöst, werden die wässrige und die organische Phase getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der so erhaltene Aldehyd wird über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit Diethylether eluiert. Der Aldehyd **125** (38.7 g, 179 mmol, 99%) wird ohne vorherige Aufreinigung weiterverwendet.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.01 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.82 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.99 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 3.55 (s, 2 H, CH₂), 9.52 (s, 1 H, CHO).

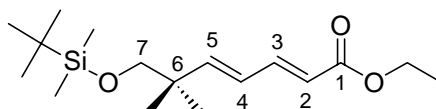
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -5.70 (Si(CH₃)₂), 18.13 (*tert*-CH₃), 18.48 (SiCMe₃), 25.70 (SiC(CH₃)₃), 47.96 (C-2), 68.33 (C-3), 205.86 (C-1).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2957 w, 2936 s, 2887 s, 2858 s, 1734 s, 1471 m, 1402 s, 1362 m, 1256 m, 1104 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 158 (91) [M - C(CH₃)₃]⁺, 128 (25) [M - C(CH₃)₃ - 2 CH₃]⁺.

Ethyl-(2*E*,4*E*)-7-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6,6-dimethyl-2,4-heptadienoat (135)

Die Suspension, bestehend aus dem Aldehyd **125** (3.9 g, 18 mmol), Triethyl-4-phosphono-crotonat (**107**) (5.5 g, 22 mmol), LiOH·H₂O (1.0 g, 24 mmol) und 27 g aktiviertem 4 Å Molekularsieb in 200 ml THF wird in einer Stickstoffatmosphäre ca. 48 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Molekularsieb abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×100 ml) und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:2, R_f = 0.65) und man erhält als Produkt **135** ein farbloses Öl (4.3 g, 14 mmol, 77%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.00 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.28 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 3.32 (s, 2 H, SiOCH₂), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.80 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, H-5), 6.11 - 6.14 (m, 2 H, H-2, H-4), 7.18 - 7.30 (m, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -5.54 (Si(CH₃)₂), 14.30 (OCH₂CH₃), 18.24 (SiCMe₃), 23.64 (*tert*-CH₃), 25.84 (SiC(CH₃)₃), 39.18 (C-6), 60.11 (OCH₂Me), 71.34 (C-7), 119.56 (C-2), 125.45 (C-4), 145.49 (C-5), 151.47 (C-3), 167.24 (C-1).

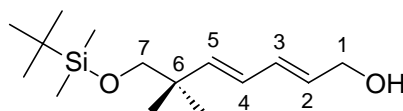
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956 s, 2928 s, 2857 s, 1718 s, 1641 m, 1472 s, 1257 m.

MS (70eV, EI) *m/z* (%): 313 (7) [M]⁺, 268 (12) [M - OCH₂CH₃]⁺, 255 (87) [M - C(CH₃)₃]⁺.

HR-MS *m/z*: 312.2158 [M]⁺ berechnet C₁₇H₃₂O₃Si 312.2121.

**(2E,4E)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6,6-dimethyl-
2,4-heptadien-1-ol (136)**

Bei -78 °C tropft man zu einer Lösung des Esters **135** (4.3 g, 14 mmol) in 100 ml trockenem THF eine 1 M Lösung von DIBAL-H in THF (33 ml, 33 mmol) zu. Die Lösung wird 2 h gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen, und gibt solange 1 M HCl tropfenweise zu, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat. Nachdem die Lösung gesättigt wurde, trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 3:1, R_f = 0.60), so dass man ein farbloses Öl **136** (3.1 g, 12 mmol, 85%) erhält.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.01 (s, 6 H, SiCH₃), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 3.27 (s, 2 H, H-7), 4.13 (d, ³J = 6.1 Hz, 2 H, H-1), 5.70 (d, J = 15.1 Hz, 1 H, H-2), 5.73 (dt, J = 6.1 Hz, J = 15.4 Hz, 1 H, H-5), 6.01 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.4 Hz, 1 H, H-4), 6.19 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.1 Hz, 1 H, H-3).

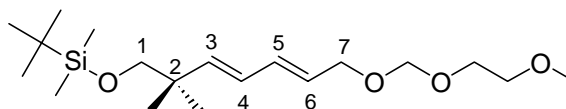
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -5.51 (Si(CH₃)₂), 18.27 (SiCMe₃), 23.87 (*tert*-CH₃), 25.85 (SiC(CH₃)₃), 38.45 (C-6), 63.44 (C-1), 71.71 (C-7), 126.39 (C-4), 129.83 (C-2), 132.44 (C-5), 142.75 (C-3).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3347 b, 2956 w, 2929 s, 2886 s, 2857 s, 1472 m, 1463 m, 1390 s, 1361 m, 1257 s, 1097 m.

MS (0.473 V, FD) *m/z* (%): 270.1 (17) [M]⁺, 253.0 (41) [M - OH]⁺, 212.9 (100) [M - C(CH₃)₃]⁺.

{(3E,5E)-7-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-2,2-dimethyl-3,5-heptadienyl}oxy}{*tert*-butyl(dimethyl)silan (137)}

Zu einer gut gerührten Lösung des Alkohols **136** (3.1 g, 12 mol) in 100 ml Dichlormethan tropft man *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, 3.4 ml, 20 mol) und Methoxyethoxymethylchlorid (2.3 ml, 20 mmol) hinzu. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 50 ml Dichlormethan versetzt, mit 1 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 6:1, $R_f = 0.37$) erhält man ein leicht gelbliches Öl **137** (3.5 g, 10 mmol, 84%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: -0.01 (s, 6 H, SiCH_3), 0.86 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 3.27 (s, 2 H, CH_2OTBDMS), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 – 3.71 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH_2OMEM), 4.71 (s, 2 H, OCH_2O), 5.65 (dt, $J = 6.4$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.69 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, H-6), 6.00 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-4), 6.21 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1 H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: -5.51 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.27 (SiCMe_3), 23.87 (*tert*- CH_3), 25.87 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 38.44 ((C-2), 58.97 (OCH_3), 66.76 (C-7), 67.70 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.71 (CH_2OMe), 71.80 (OCH_3), 94.50 (OCH_2O), 126.40 (C-4), 126.66 (C-6), 134.00 (C-5), 142.81 (C-3).

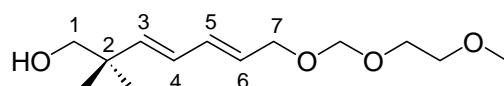
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955 w, 2929 s, 2885 s, 2857 s, 1472 m, 1390 s, 1361 s, 1253 m, 1098 m, 1044 m, 991 s.

MS (70eV, EI) m/z (%): 358 (4) $[\text{M}]^+$, 301 (6) $[\text{M} - (\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]^+$, 282 (7) $[\text{M} - \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]^+$, 253 (16) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$, 133 (100) $[\text{TBSOH}]^+$.

HR-MS m/z : 358.2522 $[\text{M}]^+$ berechnet $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ 358.2539.

**(3*E*,5*E*)-7-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-2,2-dimethyl-
3,5-heptadien-1-ol (138)**

Zu einer gerührten Lösung des Ethers **137** (3.5 g, 10 mmol) in 30 ml THF gibt man Tetra-butylammoniumfluorid (13 ml, 1.0 M in THF, 13 mmol). Nach 1 h wird die Lösung unter vermindertem Druck abgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, $R_f = 0.33$). Man erhält ein farbloses Öl **138** (2.0 g, 8 mmol, 83%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.00 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 1.69 (s, 1 H, OH), 3.30 (s, 2 H, H-1), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 - 3.69 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-7), 4.70 (s, 2 H, OCH_2O), 5.61 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.69 (dt, $J = 6.1$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1 H, H-6), 6.04 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-4), 6.22 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1 H, H-5).

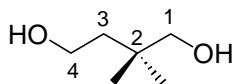
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.67 (*tert*- CH_3), 38.59 (C-2), 58.91 (OCH_3), 66.73 (C-7), 67.51 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.48 (CH_2OMe), 71.72 (C-1), 94.53 (OCH_2O), 127.63 (C-4), 128.03 (C-6), 133.18 (C-5), 141.40 (C-3).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 3458 b, 2957 s, 2930 s, 2872 s, 1470 s, 1364 m, 1112 m, 1044 m.

MS (3.555 V, FD) m/z (%): 244.1 (100) $[\text{M}]^+$, 212.9 (16) $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$, 155.9 (7) $[\text{M} - \text{MEM}]^+$, 139.1 (16) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$.

2,2-Dimethyl-1,4-butandiol (139)

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (42.0 g, 1.1 mol) in 1.5 l trockenem Diethylether tropft man bei 0 °C 2,2-Dimethylbernsteinsäure (50.1 g, 342 mmol), gelöst in 200 ml trockenem Diethylether, hinzu. Diese Suspension wird anschließend 24 h am Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend mit einer 15% NaOH Lösung gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die anorganische mehrmals mit kochendem Diethylether extrahiert (3x150 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert (80-84 °C, 4 mbar). Man erhält ein farbloses viskoses Öl **139** (28.5g, 24.1 mmol, 70%).



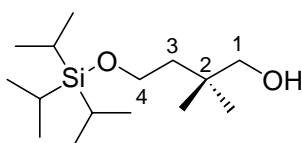
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.87 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 1.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, H-3), 3.27 (s, 2 H, H-1), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, H-4), 4.34 (s, 2 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 24.90 (*tert*- CH_3), 34.86 (C-2), 42.73 (C-3), 58.76 (C-4), 71.34 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3333 b, 2954 s, 2871 s, 1472 s.

4-Triisopropylsilyloxy-2,2-dimethyl-1-butanol (142)

Der Alkohol **139** (27.7 g, 235 mmol) und Imidazol (31.9 g, 470 mmol) werden in 200 ml DMF gelöst und das Triisopropylsilylchlorid (45.3 g, 235 mmol), gelöst in 20 ml DMF, langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 24 h wird die Reaktion mit einer NaHCO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wird mit Ether extrahiert (3×100 ml), über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird bei 86 - 90 °C und 2×10⁻³ mbar im Vakuum destilliert. Man erhält ein farbloses Öl **142** (57.6g, 210 mmol, 89%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.88 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.04 (d, *J* = 4.6 Hz, 18 H, SiCH(CH₃)₂), 1.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, H-3), 3.29 (s, 2 H, H-1), 3.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H, H-4), 6.09 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.78 (Si(CHMe₂)₃), 17.86 (CH(CH₃)₂), 25.05 (*tert*-CH₃), 35.06 (C-2), 42.82 (C-3), 60.20 (C-4), 71.37 (C-1).

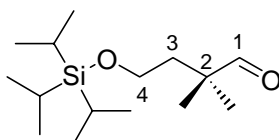
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3437 b, 2947 s, 2868 s, 1466 s, 1388 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 275 (2) [M]⁺, 231 (4) [M - CH(CH₃)₂]⁺, 157 (9) [TIPS]⁺, 119 (84) [M - TIPS]⁺, 103 (31) [M - OTIPS]⁺.

HR-MS *m/z*: 274.2287 [M]⁺ berechnet C₁₅H₃₄O₂Si 274.2328.

4-Triisopropylsilyloxy-2,2-dimethyl-1-butanal (**143**)

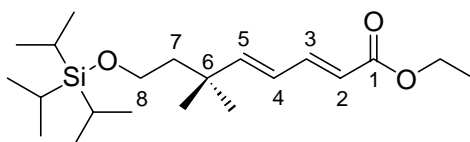
Zu einer Lösung von Dimethylsulfoxid (22.4 g, 310 mmol) in 500 ml trockenem Dichlormethan tropft man bei -70 °C Oxalylchlorid (27.0 ml, 310 mmol) hinzu und rührt die Mischung 1 h. Der Alkohol **142** (57.6 g, 210 mmol), gelöst in 100 ml Dichlormethan, wird langsam zur Lösung zugetropft und 1 h lang gerührt. Man gibt bei -70 °C Triethylamin (140 ml, 1 mol) hinzu, lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt nochmals 1 h. Nach Zugabe von 1 N HCl, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat, werden die wässrige und die organische Phase getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der so erhaltene Aldehyd wird über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit Diethylether eluiert. Der Aldehyd **143** wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.



IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2943 s, 2867 s, 1735 s, 1466 s, 1383 m.

Ethyl (2*E*,4*E*)-8-[(triisopropylsilyl)oxy]-6,6-dimethyl-2,4-octadienoat (**144**)

Die Suspension, bestehend aus dem Aldehyd **143** (~210 mmol), Triethyl-4-phosphono-crotonat (**107**) (62.6 g, 250 mmol), LiOH·H₂O (10.5 g, 250 mmol) und 300 g aktiviertem 4 Å Molekularsieb in 1000 ml THF wird in einer Stickstoffatmosphäre ca. 48 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Molekularsieb abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×150 ml) und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:2, R_f = 0.55) und man erhält als Produkt ein farbloses Öl **144** (60.8 g, 165 mmol, 79%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.00 – 1.04 (m, 24 H, *tert*-CH₃, SiCH(CH₃)₂), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.63 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-7), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-8), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.79 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, H-5), 6.01 - 6.12 (m, 2 H, H-2, H-4), 7.25 (ddd, J = 2.13 Hz, J = 10.2 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.90 (Si(CHMe₂)₃), 14.27 (OCH₂CH₃), 17.98 (CH(CH₃)₂), 27.17 (*tert*-CH₃), 35.91 (C-6), 45.20 (C-7), 60.09 (C-8), 60.27 (OCH₂Me) 119.44 (C-2), 124.30 (C-4), 145.42 (C-5), 153.67 (C-3), 167.21 (C-1).

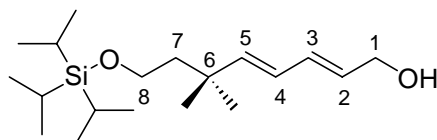
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959 s, 2942 s, 2867 s, 1718 s, 1640 m, 1465 s, 1365 s, 1328 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 369 (3) [M]⁺, 325 (100) [M - CH(CH₃)₂]⁺.

HR-MS *m/z*: 368.27749 [M]⁺ berechnet C₂₁H₄₀O₃Si 368.27466.

**(2*E*,4*E*)-8-[(Triisopropylsilyl)oxy]-6,6-dimethyl-
2,4-octadien-1-ol (145)**

Bei -78 °C tropft man zu einer Lösung des Esters **144** (60.8 g, 165 mmol) in 1000 ml trockenem THF eine 1 M Lösung von DIBAL-H in THF (360 ml, 360 mmol) zu. Die Lösung wird 2 h gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen, und gibt solange 1 M HCl hinzu, bis der Niederschlag sich vollständig aufgelöst hat. Nachdem die Lösung mit NaCl gesättigt wurde, trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×150 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.35), so dass man ein farbloses Öl **145** (47.4 g, 145 mmol, 88%) erhält.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.01 - 1.03 (m, 24 H, *tert*-CH₃, SiCH(CH₃)₂), 1.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 2.03 (s, OH), 3.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-8), 4.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H-1), 5.67 (d, 1 H, *J* = 15.6, H-5), 5.74 (dt, *J* = 6.10 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, H-2), 5.95 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1 H, H-4), 6.20 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, H-3).

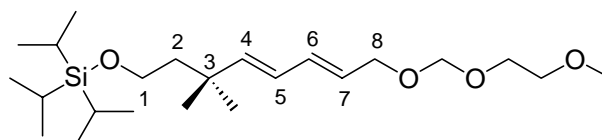
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.98 (Si(CHMe₂)₃), 18.03 (CH(CH₃)₂), 27.54 (*tert*-CH₃), 35.16 (C-6), 45.47 (C-7), 60.47 (C-1), 63.52 (C-8), 125.36 (C-2), 129.66 (C-4), 132.41 (C-3), 145.05 (C-5).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 33.49 b, 2959 s, 2943 s, 2866 s, 1464 s, 1383 s, 1363 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 283 (31) [M - CH(CH₃)₂]⁺, 241 (3) [M - 2×CH(CH₃)₂]⁺, 157 (5) [TIPS]⁺.

{{[(4E,6E)-8-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,3-dimethyl-4,6-octadienyl]oxy}triisopropylsilan (146)}

Zu einer gut gerührten Lösung des Alkohols **145** (29.2 g, 90 mmol) in 500 ml Dichlormethan tropft man *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, 17.5 ml, 140 mmol) und Methoxyethoxymethylchlorid (24.0 ml, 140 mmol). Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 200 ml Dichlormethan versetzt und mit 1 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit Dichlormethan (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 4:1, $R_f = 0.53$) erhält man ein leicht gelbliches Öl **146** (33.3 g, 80 mmol, 90%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.00 - 1.03 (m, 24 H, *tert*- CH_3 , $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H-14), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 - 3.71 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H-15), 4.08 (d, $J = 6.41$ Hz, 2 H, H-8), 4.71 (s, 2 H, OCH_2O), 5.61 - 5.69 (m, 2 H, H-9, H-12), 5.93 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.5$ Hz, 1 H, H-11), 6.20 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-10).

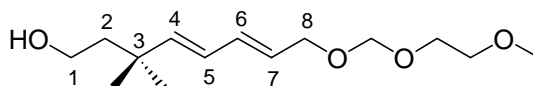
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 11.96 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$), 18.00 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.51 (*tert*- CH_3), 35.13 (C-3), 45.46 (C-2), 58.94 (OCH_3), 60.44 (C-1), 66.78 (C-8), 67.72 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.80 (CH_2OMe), 94.54 (OCH_2O), 125.39 (C-5), 126.52 (C-7), 133.65 (C-6), 145.01 (C-4).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2940 s, 2868 s, 1464 m, 1384 s, 1100 m.

MS (0.204 V, FD) m/z (%): 414.8 (100) $[\text{M}]^+$, 309.6 (46) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$.

**(4*E*,6*E*)-8-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,3-dimethyl-
4,6-octadien-1-ol (147)**

Zu einer gerührten Lösung des Ethers **146** (33.3 g, 80 mmol) in 200 ml THF gibt man Tetrabutylammoniumfluorid (100 ml, 1.0 M in THF, 100 mmol). Nach 1 h wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, $R_f = 0.37$). Man erhält ein farbloses Öl **147** (18.0 g, 63 mmol, 79%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.96 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 1.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H-2), 2.19 (s, 1 H, OH), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 3.47 - 3.63 (m, 6 H, H-1, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-8), 4.64 (s, 2 H, OCH_2O), 5.53 - 5.63 (m, 2 H, H-4, H-6), 5.89 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-5), 6.15 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-6).

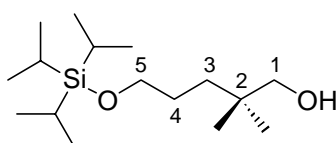
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 27.35 (*tert*- CH_3), 35.00 (C-3), 45.11 (C-3), 58.71 (C-1), 59.52 (OCH_3), 66.57 (C-8), 67.46 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.57 (CH_2OMe), 94.33 (OCH_2O), 125.51 (C-7), 126.77 (C-5), 133.35 (C-6), 144.43 (C-4).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3442 b, 3024 s, 2956 s, 2930 s, 1658 m, 1467 s.

MS (0.211 V, EI) m/z (%): 258 (43) $[\text{M}]^+$, 153 (100) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$.

2,2-Dimethyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentanol (**155**)

Der Dialkohol **154** (6.2 g, 47 mmol) und Imidazol (6.4 g, 94 mmol) werden in 100 ml DMF gelöst und das Triisopropylsilylchlorid, gelöst in 20 ml DMF, langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 24 h wird die Reaktion mit einer NaHCO₃-Lösung gequenchet. Die Lösung wird mit Ether extrahiert (3×100ml), über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird bei 95 - 105 °C und 2×10⁻² mbar im Vakuum destilliert. Man erhält ein farbloses Öl **155** (12.1 g, 42 mmol, 90%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.85 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.01 - 1.05 (m, 18 H, SiCH(CH₃)₂), 1.21 - 1.31 (m, 2 H, H-4), 1.42 - 1.52 (m, 2 H, H-3), 1.76 (s, 1 H, OH), 3.30 (s, 2 H, H-1), 3.64 (t, J = 6.41 Hz, 2 H, H-5).

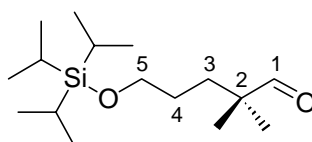
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.01 (Si(CHMe₂)₃), 17.98 (CH(CH₃)₂), 23.93 (*tert*-CH₃), 27.40 (C-4), 34.39 (C-3), 34.81 (C-2), 64.13 (C-5), 71.71 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3358 b, 2943 s, 2891 s, 2866 s, 1463 s, 1389 m, 1364 m, 1107 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 289 (1) [M + H]⁺, 245 (3) [M - CH(CH₃)₂]⁺, 131 (6) [M - Si(CHMe₂)₃]⁺.

2,2-Dimethyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentanal (156)

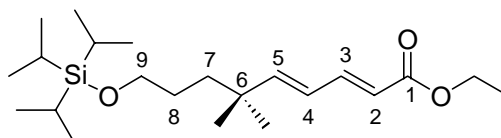
Zu einer Lösung von Dimethylsulfoxid (3.6 ml, 50 mmol) in 300 ml trockenem Dichlormethan tropft man bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ Oxalylchlorid (4.3 ml, 50 mmol) hinzu und rührt die Mischung 1 h. Der Alkohol **155** (12.1 g, 42 mmol), gelöst in 50 ml Dichlormethan, wird langsam zur Lösung zugetropft und 1 h lang gerührt. Man gibt bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ Triethylamin (21 ml, 150 mmol) hinzu, lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt nochmals 1 h. Nach Zugabe von 1 N HCl, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat, werden die wässrige und die organische Phase getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3\times 100\text{ ml}$) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der so erhaltene Aldehyd wird über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit Diethylether eluiert. Der Aldehyd **156** (8.9 g, 31 mmol, 74%) wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.



IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 2943 s, 2892 s, 2866 s, 1731 s, 1464 s, 1383 m, 1366 m, 1107 s.

Ethyl-(2*E*,4*E*)-6,6-dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]- 2,4-nonadienoat (**157**)

Die Suspension, bestehend aus dem Aldehyd **156** (8.9 g, 31 mmol), Triethyl-4-phosphono-crotonat (**107**) (8.8 g, 35 mmol), LiOH·H₂O (1.5 g, 63 mmol) und 47 g aktiviertem 4 Å Molekular-sieb in 200 ml THF, wird in einer Stickstoffatmosphäre ca. 48 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Molekularsieb abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×100 ml) und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:2, R_f = 0.49) und man erhält als Produkt ein farbloses Öl **157** (9.6 g, 25 mmol, 80%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.96 - 1.03 (m, 24 H, *tert*-CH₃, SiCH(CH₃)₂), 1.20 - 1.24 (m, 2 H, H-7), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.37 - 1.43 (m, 2 H, H-8), 1.63 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-7), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-9), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 5.77 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, H-5), 5.99 - 6.09 (m, 2 H, H-2, H-4), 7.24 (ddd, J = 3.4 Hz, J = 6.7 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-3).

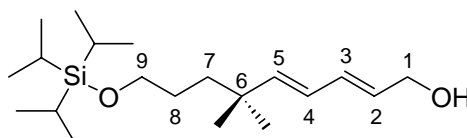
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.96 (Si(CHMe₂)₃), 14.27 (OCH₂CH₃), 17.98 (CH(CH₃)₂), 26.76 (*tert*-CH₃), 28.26 (C-4), 36.54 (C-6), 38.67 (C-5), 60.08 (OCH₂Me), 63.75 (C-3), 119.32 (C-2), 124.52 (C-4), 145.52 (C-5), 154.02 (C-3), 167.24 (C-1).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2967 s, 2948 s, 2871 s, 1723 s, 1645 m, 1462 s, 1359 s, 1332 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 382 (7) [M]⁺, 338 (100) [M - CH(CH₃)₂]⁺.

**(2E,4E)-6,6-dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]-
2,4-nonadien-1-ol (158)**

Bei -78 °C tropft man zu einer Lösung des Esters **157** (9.6 g, 25 mmol) in 400 ml trockenem THF eine 1 M Lösung von DIBAL-H in THF (55 ml, 55 mmol) zu. Die Lösung wird 2 h gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen, und gibt solange 1 M HCl hinzu, bis der Niederschlag sich vollständig aufgelöst hat. Nachdem die Lösung mit NaCl gesättigt wurde, trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird säulen-chromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.39), so dass man ein farbloses Öl **158** (7.5 g, 22 mmol, 87%) erhält.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.99 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.00 - 1.04 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.20 - 1.34 (m, 2 H, H-7), 1.40 - 1.51 (m, 2 H, H-8), 3.31 (s, 1 H, OH), 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-9), 4.15 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, H-1), 5.65 - 5.76 (m, 2 H, H-2, H-5), 5.95 (dd, J = 10.1 Hz, J = 15.6 Hz, 1 H, H-4), 6.21 (dd, J = 10.1 Hz, J = 15.1 Hz, 1 H, H-3).

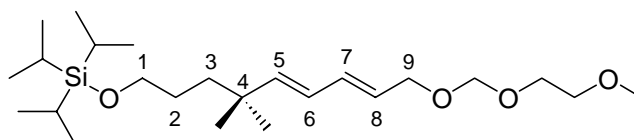
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.99 (Si(CHMe₂)₃), 18.01 (CH(CH₃)₂), 27.13 (*tert*-CH₃), 28.31 (C-8), 35.83 (C-6), 38.92 (C-7), 63.58 (C-1), 63.97 (C-9), 125.42 (C-2), 129.45 (C-4), 132.59 (C-3), 145.48 (C-5).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3356 b, 3943 s, 2892 s, 2866 s, 2725 w. 1462 m, 1384 m, 1364 m, 1106 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 297 (20) [M - CH(CH₃)₂]⁺, 255 (4) [M - 2×CH(CH₃)₂]⁺, 215 (14) [M - 3×CH(CH₃)₂]⁺.

**(5*E*,7*E*)-9-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-
5,7-nonadienyl]oxy}triisopropylsilan (159)**

Zu einer gut gerührten Lösung des Alkohols **158** (7.5 g, 22 mmol) in 150 ml Dichlormethan tropft man *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, 4.5 ml, 35 mmol) und (2-Methoxyethoxy)methylchlorid (6.0 ml, 35 mmol). Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 80 ml Dichlormethan versetzt und mit 1 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 6:1 R_f = 0.43) erhält man ein leicht gelbliches Öl **159** (7.7 g, 18 mmol, 81%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.98 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 1.00 – 1.05 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.27 – 1.34 (m, 2 H, H-3), 1.38 - 1.46 (m, 2 H, H-2), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, H-1), 3.53 – 3.71 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.71 (s, 2 H, OCH_2O), 5.58 - 5.69 (m, 2 H, H-5, H-8), 5.94 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-6), 6.21 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-7).

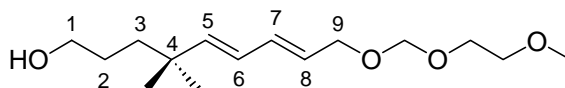
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.01 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$), 18.00 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.13 (*tert*- CH_3), 28.31 (C-2), 38.95 (C-3), 58.94 (OCH_3), 63.97 (C-9), 66.78 (C-1), 67.77 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.81 (CH_2OMe), 94.54 (OCH_2O), 125.49 (C-6), 126.33 (C-8), 134.05 (C-7), 145.72 (C-5).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2948 s, 2859 s, 1462 m, 1379 s, 1096 m.

MS (0.681 V, FD) m/z (%): 428.2 (16) $[\text{M}]^+$, 383.2 (12) $[\text{M} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$, 339.2 (4) $[\text{M} - \text{MEM}]^+$, 323.2 (100) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$.

**(5*E*,7*E*)-9-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-
5,7-nonadien-1-ol (152)**

Zu einer gerührten Lösung des Ethers **159** (7.7 g, 18 mmol) in 70 ml THF gibt man Tetrabutylammoniumfluorid (23 ml, 1.0 M in THF, 23 mmol). Nach 1 h wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, $R_f = 0.35$). Man erhält ein farbloses Öl **152** (3.9 g, 14.5 mmol, 80%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.98 (s, 6 H, *tert-CH*₃), 1.26 - 1.34 (m, 2 H, H-3), 1.39 – 1.51 (m, 2 H, H-2), 1.57 (s, 1 H, OH), 3.37 (s, 3 H, *OCH*₃), 3.52 - 3.70 (m, 6 H, H-1, *OCH*₂*CH*₂*O*), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, H-9), 4.70 (s, 2 H, *OCH*₂*O*), 5.61 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-5), 5.58 - 5.69 (m, 1 H, H-8), 5.93 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-7), 6.21 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-6).

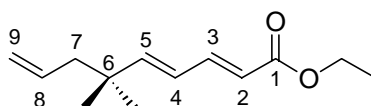
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 27.05 ((*tert-CH*₃)), 35.79 (C-4), 38.91 (C-3), 58.92 (*OCH*₃), 63.47 (C-9), 66.76 (C-1), 67.70 (*OCH*₂*CH*₂*OMe*), 71.78 (*CH*₂*OMe*), 94.54 (*OCH*₂*O*), 125.62 (C-6), 126.57 (C-8), 133.83 (C-7), 144.96 (C-5).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3423 b, 2930 s, 2867 s, 1710 w, 1675 w, 1464 m, 1364 m, 1113 s, 1051 s, 993 s.

MS (0.159 V, FD) m/z (%): 272 (100) [M]⁺, 167 (14) [$\text{M} - \text{OMEM}$]⁺.

Ethyl (2*E*,4*E*)-6,6-dimethyl-2,4,8-nonatrienoat (151)

Die Suspension, bestehend aus dem 2,2-Dimethyl-4-pentenal (**150**) (4.7 g, 42 mmol), Triethyl-4-phosphonocrotonat (**107**) (9.7 g, 50 mmol), LiOH·H₂O (1.2 g, 50 mmol) und 60 g aktiviertem 4 Å Molekularsieb in 200 ml THF wird in einer Stickstoffatmosphäre ca. 48 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Molekularsieb abfiltriert, das Filtrat mit Wasser versetzt, mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×50 ml) und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 3:1, R_f = 0.40) und man erhält als Produkt ein farbloses Öl **151** (8.2 g, 39 mmol, 91%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.01 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.25 (t, J = 7.02 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.05 (d, J = 7.33 Hz, 2 H, C-7), 4.16 (q, J = 7.02 Hz, 2 H, OCH₂Me), 4.94 - 5.01 (m, 2 H, C-9), 5.59 - 5.72 (m, 1 H, C-8), 5.78 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, C-2), 6.04 - 6.07 (m, 2 H, C-4, C-5), 7.23 (ddd, J = 4.0 Hz, J = 6.1 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, C-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.24 (OCH₂CH₃), 26.46 (*tert*-CH₃), 36.74 (C-6), 46.90 (C-7), 60.05 (OCH₂Me), 117.40 (C-2), 119.59 (C-9), 124.54 (C-4), 134.61 (C-8), 145.27 (C-5), 153.27 (C-3), 167.10 (C-1).

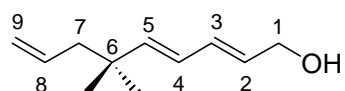
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2962 m, 2930 m, 2908 m, 2871 w, 1715 s, 1640 s, 1617 m, 1259 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 208 (7) [M]⁺, 166 (87) [M - C₃H₅]⁺, 162 (15) [M - OC₂H₅]⁺.

HR-MS *m/z*: 208.14718 [M]⁺ berechnet C₁₃H₂₀O₂ 208.14633.

(2E,4E)-6,6-Dimethyl-2,4,8-nonatrien-1-ol (160)

Bei -78 °C tropft man zu einer Lösung des Esters **151** (8.1 g, 39 mmol) in 500 ml trockenem THF eine 1 M Lösung von DIBAL-H in THF (86 ml, 86 mmol) zu. Die Lösung wird 2 h gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen, und gibt solange 1 M HCl hinzu, bis der Niederschlag sich vollständig aufgelöst hat. Nachdem die Lösung mit NaCl gesättigt wurde, trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.28), so dass man ein farbloses Öl **160** (6.15 g, 37 mmol, 95%) erhält.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.99 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.93 (s, 1 H, OH), 2.03 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, H-7), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, H-1), 4.94 - 5.00 (m, 2 H, H-9), 5.64 - 5.78 (m, 3 H, H-2, H-5, H-8), 5.95 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-4), 6.20 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.1 Hz, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 26.81 (*tert*-CH₃), 36.03 (C-6), 47.22 (C-7), 63.34 (C-1), 116.90 (C-9), 125.51 (C-2), 129.78 (C-4), 132.21 (C-8), 135.24 (C-3), 144.74 (C-5).

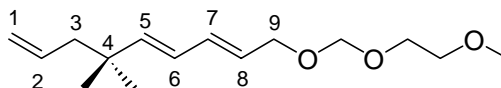
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335 b, 2960 m, 2926 m, 2868 m, 1658 w, 1640 w, 1465 w, 13.63 m, 1088 m, 990 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 166 (4) [M]⁺, 149 (6) [M - OH]⁺, 225 (57) [M - C₃H₅]⁺.

HR-MS *m/z*: 166.13740 [M]⁺ berechnet C₁₁H₁₈O 166.13576.

**(5*E*,7*E*)-9-[(2'-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-
1,5,7-nonatrien (161)**

Zu einer gut gerührten Lösung des Alkohols **160** (6.2 g, 37 mmol) in 100 ml Dichlormethan tropft man *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, 7.0 ml, 56 mmol) und (2-Methoxyethoxy)methylchlorid (9.6 ml, 56 mmol). Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Dichlormethan versetzt und mit 1 N HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 6:1, $R_f = 0.49$) erhält man ein leicht gelbliches Öl **161** (8.4 g, 33 mmol, 89%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.97 (s, 6 H, *tert*- CH_3), 2.02 (d, $J = 7.32$ Hz, 2 H, H-3), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 - 3.69 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-9), 4.70 (s, 2 H, OCH_2O), 4.92 - 4.99 (m, 2 H, H-1), 5.58 - 5.78 (m, 3 H, H-2, H-5, H-8), 5.93 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.4$ Hz, 1 H, H-6), 6.21 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-7).

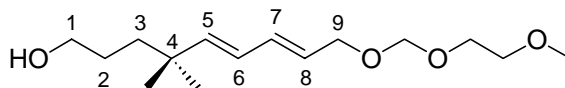
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.81 (*tert*- CH_3), 36.03 (C-4), 47.22 (C-3), 59.82 (OCH_3), 66.72 (C-9), 67.67 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.75 (CH_2OMe), 94.51 (OCH_2O), 116.87 (C-1), 125.51 (C-8), 126.60 (C-6), 133.82 (C-2), 135.26 (C-7), 144.83 (C-5).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 s, 2928 s, 2880 s, 1690 w, 1639 w, 1465 m, 1112 s, 1044 s, 991 s.

MS (0.143 eV, FD) m/z (%): 254.1 (100) $[\text{M}]^+$.

**(5*E*,7*E*)-9-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-
5,7-nonadien-1-ol (152)**

Bei 0 °C tropft man zu einer Lösung des Triens **161** (4.3 g, 17 mmol) in 20 ml THF langsam eine Lösung von 9-BBN (20 mmol, 40 ml einer 0.5 M Lösung in THF) hinzu. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Zu dieser Lösung gibt man 18 ml Ethanol und 12 ml 10% wässrige NaOH-Lösung. Man kühlt bis auf 0 °C und gibt tropfenweise 11 ml 30% H₂O₂-Lösung hinzu. Die resultierende Mischung wird 2 h am Rückfluss gekocht. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, sättigt man sie mit K₂CO₃ und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit Ether (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.35) erhält man ein farbloses Öl **152** (3.8 g, 14 mmol, 82%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.98 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.26 - 1.34 (m, 2 H, H-3), 1.39 - 1.51 (m, 2 H, H-2), 1.57 (s, 1 H, OH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 - 3.70 (m, 6 H, H-1, OCH₂CH₂O), 4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, H-9), 4.70 (s, 2 H, OCH₂O), 5.61 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, H-5), 5.58 - 5.69 (m, 1 H, H-8), 5.93 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.4 Hz, 1 H, H-7), 6.21 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.1 Hz, 1 H, H-6).

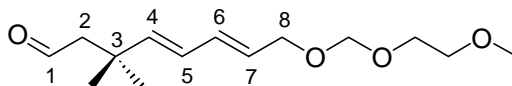
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 27.05 (*tert*-CH₃), 35.79 (C-4), 38.91 (C-3), 58.92 (OCH₃), 63.47 (C-9), 66.76 (C-1), 67.70 (OCH₂CH₂OMe), 71.78 (CH₂OMe), 94.54 (OCH₂O), 125.62 (C-6), 126.57 (C-8), 133.83 (C-7), 144.96 (C-5).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 3423 b, 2930 s, 2867 s, 1710 w, 1675 w, 1464 m, 1364 m, 1113 s, 1051 s, 993 s.

MS (0.159 V, FD) *m/z* (%): 272.2 (100) [M]⁺, 167.2 (14) [M - OMEM]⁺.

**(4*E*,6*E*)-8-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,3-dimethyl-
4,6-octadienal (163)**

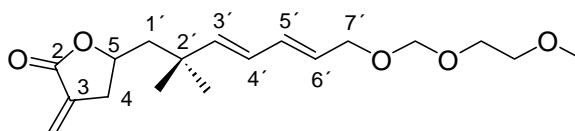
Das Dess-Martin-Reagenz (10.0 g, 24 mmol) wird in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur den Alkohol **147** (3.0 g, 12 mmol), gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Diethylether versetzt und dann bis fast zur Trockenheit eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat, und dann 5 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Aldehyd **163** wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.



IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2960 s, 2931 s, 2877 s, 1720 s.

5-((3'*E*,5'*E*)-7'-[(2''-Methoxyethoxy)methoxy]-2',2'-dimethyl-3',5'-heptadienyl)-3-methylendihydro-2(3*H*)-furanon (168)

Aktiviertes Zink (4.5 g, 69 mmol) wird bei 0 °C mit wenigen Tropfen des reinen Ethylbrommethylacrylats (**91**) aktiviert. Zur Suspension tropft man dann langsam den Rest des Esters **91** (6.8 g, 35 mmol), gelöst in trockenem THF (50 ml), hinzu. Die Suspension wird für 1 h am Rückfluss gekocht. Bei Raumtemperatur tropft man dann den Aldehyd **163** (12 mmol), gelöst in THF (10 ml), langsam hinzu. Diese grünliche Suspension wird 2 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wird anschließend bei -60 °C mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Nach dem Auftauen wird die Lösung mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit 1 M HCl-Lösung und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Diethylether = 1:2, R_f = 0.28) erhält man ein gelbes Öl **168** (2.6 g, 8 mmol, 73%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.02 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.08 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.55 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 14.5 Hz, 1 H, H-1'), 1.79 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 14.5 Hz, 1 H, H-1'), 2.46 (ddt, *J* = 3.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1 H, *cis*-H-4), 2.97 (ddt, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1 H, *trans*-H-4), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 3.49 - 3.67 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H-7'), 4.40 - 4.45 (m, 1 H, H-5), 4.68 (s, 2 H, OCH₂O), 5.54 - 5.70 (m, 3 H, H-3', H-6', C=CH₂), 5.96 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 15.4 Hz, 1 H, H-4'), 6.11 - 6.15 (m, 1 H, C=CH₂), 6.19 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1 H, H-5').

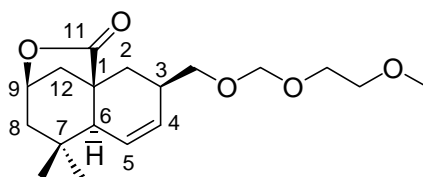
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 26.43 (*tert*-CH₃), 28.64 (*tert*-CH₃), 35.33 (C-4), 35.54 (C-2'), 49.13 (C-1'), 58.83 (OCH₃), 66.67 (C-7'), 67.45 (OCH₂CH₂OMe), 71.66 (CH₂OMe), 75.30 (C-5), 94.48 (OCH₂O), 121.40 (C=CH₂), 126.40 (C-4'), 127.51 (C-6'), 133.04 (C-5'), 134.61 (C-3), 143.30 (C-3'), 170.03 (C-2).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2958 s, 2931 s, 2880 s, 1765 s, 1665 m, 1469 s, 1277 s, 1251 m.

MS (0.045 V, FD) *m/z* (%): 325.1 (100) [M]⁺, 649.0 (46) 2×[M]⁺.

***rac*-(1*S*, 3*S*, 6*R*, 9*R*)-3-[[*(*2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-10-oxatricyclo-[7.2.1.0^{1,6}]dodec-4-en-11-on (169A)**

Das Furanon **168** (2.4 g, 7.0 mmol) wird in 30 ml Toluol gelöst. Zur Lösung gibt man ca. 5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht 48 h am Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Ethylacetat = 2:1, $R_{fendo} = 0.48$). Man erhält dabei einen weißen wachsartigen Feststoff **169** (1.5 g, 4.3 mmol, 61%, *endo* (**169A**):*exo* (**169B**) = 84:16).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.99 (s, 3 H, *tert*-CH₃), d = 1.09 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.57 (d, J = 14.4 Hz, 1 H, H-8a), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, H-12a), 1.75 (dd, J = 8.6 Hz, J = 14.6 Hz, 1 H, H-2a), 1.88 (dd, J = 1.5 Hz, J = 14.6 Hz, 1 H, H-2e), 2.02 (ddd, J = 1.7 Hz, J = 4.4 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H, H-8e), 2.23 - 2.25 (m, 1 H, H-6), 2.31 (ddd, J = 0.9 Hz, J = 11.1 Hz, J = 5.8 Hz, 1 H, H-12e), 2.46 - 2.52 (m, 1 H, H-3), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 - 3.70 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3.80 (dd, J = 6.6 Hz, J = 9.3 Hz, 1 H, CH₂OMEM), 3.95 (dd, J = 9.0 Hz, 1 H, CH₂OMEM), 4.68 - 4.75 (m, 1 H, H-9), 4.75 (s, 2 H, OCH₂O), 5.66 (dt, J = 2.5 Hz, J = 10.6 Hz, 1 H, H-5), 5.84 (dt, J = 3.1 Hz, J = 10.6 Hz, 1 H, H-4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 24.67 (C-7), 29.53 (*tert*-CH₃), 33.31 (C-2), 33.34 (*tert*-CH₃), 33.87 (C-3), 41.53 (C-1), 42.81 (C-8), 46.27 (C-12), 50.34 (C-6), 59.00 (OCH₃), 66.79 (OCH₂CH₂OMe), 71.58 (CH₂OMe), 71.81 (CH₂OMEM), 75.86 (C-9), 95.66 (OCH₂O), 124.36 (C-5), 129.15 (C-4), 178.82 (C-11).

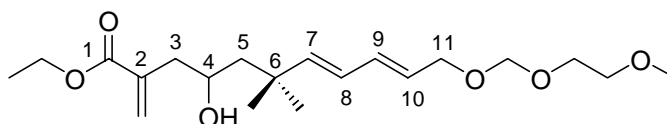
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 3026 s, 2930 s, 2872 s, 1752 s, 1459 m.

MS (0.313 V, FD) *m/z* (%): 325.0 (100) [M]⁺, 294.1 (22) [M - OCH₃]⁺, 249.0 (14) [M - O(CH₂)₂OCH₃]⁺, 206.0 (9) [M - CH₂OMEM]⁺, 650 (16) 2×[M]⁺.

FT-MS *m/z*: 347.1829 [M+Na]⁺ berechnet C₁₈H₂₈O₅Na 347.1829.

**Ethyl-(7*E*,9*E*)-4-hydroxy-11-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-
6,6-dimethyl-2-methylen-7,9-undecadienoat (167)**

Der Aldehyd **163** (1.8 g, 7.0 mmol) wird in THF (20 ml) und gesättigter wässriger (100 ml) NH₄Cl-Lösung gelöst. Diese Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Zinkpulver (3.5 g, 53 mmol) versetzt. Zu dieser Suspension tropft man langsam Ethylbrommethylacrylat (**91**) (5.2 g, 27 mmol). Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin mit Ethylacetat versetzt. Anschließend werden die organische und die wässrige Phase getrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der so erhaltene Rückstand wird flashchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat = 2:1, R_f = 0.28) gereinigt. **167** (1.62 g, 4.4 mmol, 63%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.03 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.45 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, H-5a), 1.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-5b), 2.10 (s, 1 H, OH), 2.31 (dd, J = 8.2 Hz, J = 13.8 Hz, 1 H, H-3a), 2.44 (dd, J = 3.9 Hz, J = 13.8 Hz, 1 H, H-3b), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 3.49 - 3.67 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3.75 - 3.84 (m, 1 H, H-4), 4.04 (d, J = 6.10 Hz, 2 H, H-11), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂Me), 4.67 (s, 2 H, OCH₂O), 5.57 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.57 - 5.74 (m, 2 H, H-7, H-10), 5.96 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.4 Hz, 1 H, H-8), 6.18 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, C=CH₂), 6.19 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.2 Hz, 1 H, H-9).

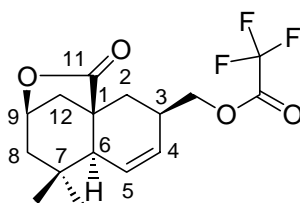
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.06 (OCH₂CH₃), 26.88 (*tert*-CH₃), 28.22 (*tert*-CH₃), 35.65 (C-6), 41.47 (C-3), 49.99 (C-5), 58.86 (OCH₃), 60.73 (C-4), 66.67 (OCH₂Me), 67.54 (C-3), 67.92 (OCH₂CH₂OMe), 71.68 (CH₂OMe), 94.47 (OCH₂O), 125.71 (C-8), 127.10 ((C=CH₂), 127.34 (C-10), 133.30 (C-9), 137.56 (C-2), 144.92 (C-7), 167.31 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3488 b, 2956 s, 2929 s, 2887s, 1718 s, 1629 w, 1466 m, 1368 m.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 297 (4) [M - C₃H₇O₂]⁺, 267 (5) [M - OMEM]⁺, 81 (100) [MEM]⁺.

***rac*-(1*S*, 3*S*, 6*R*, 9*R*)-(7,7-Dimethyl-11-oxo-10-oxatricyclo-
[7.2.1.0^{1,6}]dodec-4-en-3-yl)methyltrifluoroacetat (171)**

Der Trienester **167** (1.5 g, 4.1 mmol) wird in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man langsam Trifluoressigsäure (0.4 ml, 5 mmol) hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 ml Toluol gelöst. Zur Lösung gibt man ca. 5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht bei 120 °C zwei Tage lang am Rückfluss. Das Toluol wird anschließend unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat = 8:3, R_f = 0.47) aufgereinigt. Man erhält einen weißen Feststoff **171**. (Schmelzpunkt: 65 °C, 450 mg, 1,4 mmol, 33%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.97 (s, 3 H, *tert-CH}_3*), 1.11 (s, 3 H, *tert-CH}_3*), 1.59 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, H-8a), 1.70 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, H-12a), 1.82 (s, 1 H, H-2a), 1.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-2e), 2.03 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 14.6$ Hz, 1 H, H-8e), 2.27 (s, 1 H, H-6), 2.34 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1 H, H-12e), 2.61 - 2.65 (m, 1 H, H-3), 4.70 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_2OR), 4.75 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1 H, H-9), 4.81 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_2OR), 5.71 - 5.78 (m, 2 H, H-4, H-5).

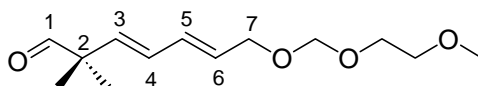
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 24.61 (*tert-CH}_3*), 28.87 (C-2), 32.51 (*tert-CH}_3*), 33.07 (C-3), 33.33 (C-7), 41.23 (C-1), 42.64 (C-8), 45.91 (C-12), 50.10 (C-6), 71.31 (CH_2OR), 76.15 (C-9), 114.58 (q, 286 Hz, CF_3), 125.96 (C-5), 126.19 (C-4), 157.31 (q, 42 Hz, OOCF_3), 178.73 (C-11).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 3034 w, 2961 w, 2931 w, 2873w, 1773 s, 1465 w, 1398 w, 1354 w, 1220 m, 1162 s.

MS (0.085 V, FD) m/z (%): 331.0 (100) $[\text{M}]^+$, 262.1 (21) $[\text{M} - \text{CF}_3]^+$.

**(3*E*,5*E*)-7-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-2,2-dimethyl-
3,5-heptadienal (162)**

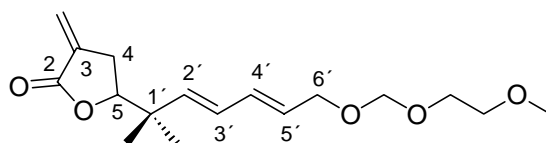
Das Dess-Martin-Reagenz (9.0 g, 21 mmol) wird in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur den Alkohol **138** (2.4 g, 10 mmol), gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Diethylether versetzt und dann bis fast zur Trockenheit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat und dann 5 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Aldehyd **162** wird ohne vorherige Aufreinigung weiter verwendet.



IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2967 s, 2932 s, 2879 s, 1725 s, 1465 s, 1366 s, 1109 m, 1040 m.

5-**[(2E,4E)-6-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-1,1-dimethyl-2,4-hexadienyl]-3-methylendiohydro-2(3H)-furanon (172)**

Aktiviertes Zink (4.8 g, 73 mmol) wird bei 0 °C mit wenigen Tropfen des reinen Ethylbrom-methylacrylats (**91**) aktiviert. Zu dieser Suspension tropft man langsam den Rest des Esters **91** (7.2 g, 37 mmol), gelöst in trockenem THF (50 ml). Die Suspension wird für 1 h am Rückfluss gekocht. Bei Raumtemperatur tropft man den Aldehyd **162** (2.2 g, 9 mmol), gelöst in THF (10 ml), langsam zur Mischung hinzu. Diese grünliche Suspension wird 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird bei -60 °C die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Nach dem Auftauen wird diese Lösung mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit 1 M HCl-Lösung und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Diethylether = 1:2, R_f = 0.36) erhält man ein gelbes Öl **172** (1.8 g, 5.8 mmol, 65%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.05 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.07 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 2.61 (ddt, J = 3.1 Hz, J = 6.3 Hz, J = 17.4 Hz, 1 H, *cis*-H-4), 2.81 (ddt, J = 2.4 Hz, J = 7.9 Hz, J = 17.4 Hz, 1 H, *trans*-H-4), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 - 3.69 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.08 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, H-6'), 4.25 (dd, J = 6.7 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 4.70 (s, 2 H, OCH₂O), 5.55 (d, J = 4.6 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.60 (d, J = 15.3 Hz, 2 H, H-2'), 5.69 (dt, J = 6.1 Hz, J = 15.0 Hz, 1 H, H-5'), 6.06 (dd, J = 10.3 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-3'), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, C=CH₂), 6.20 (dd, J = 10.3 Hz, J = 15.0 Hz, 1 H, H-4').

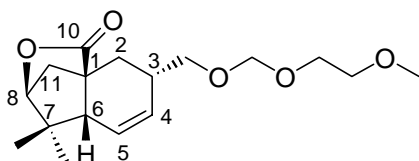
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 22.62 (*tert*-CH₃), 22.99 (*tert*-CH₃), 29.22 (C-4), 40.03 (C-1'), 58.94 (OCH₃), 66.76 (C-6'), 67.39 (OCH₂CH₂OMe), 71.71 (CH₂OMe), 88.34 (C-5), 94.62 (OCH₂O), 121.72 (C=CH₂), 128.57 (C-3'), 129.28 (C-5'), 132.71 (C-2'), 134.74 (C-3), 137.37 (C-4'), 170.29 (C-2).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2967 s, 2878 s, 1766 s, 1470 m, 1280 m, 1261 s, 1131 m, 1116 m.

MS (0.679 V, FD) *m/z* (%): 311 (100) [M]⁺, 280 (9) [M - OCH₃]⁺, 191 (50) [M - CH₂OMEM]⁺.

***rac*-(1*S*, 3*R*, 6*S*, 8*R*)-3-[[*(*2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-9-oxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-4-en-10-on (173B)**

Das Furanon **172** (1.8 g, 5.8 mmol) wird in 50 ml Toluol gelöst. Zur Lösung gibt man ca. 5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht 48 h am Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Ethylacetat = 2:1, $R_f = 0.71$). Man erhält dabei ein fast farbloses Öl **173** (1.1 g, 3.5 mmol, 61%, *endo* (**173A**):*exo* (**173B**) = 3:97).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.00 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.14 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.81 - 1.83 (m, 1 H, H-11a), 1.86 - 1.88 (m, 1 H, H-2a), 1.91 - 1.96 (m, 1 H, H-6), 2.20 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-11e), 2.27 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H-2e), 2.52 - 2.61 (m, 1 H, H-3), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.47 (dd, J = 3.1 Hz, J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂OMEM), 3.51 - 3.69 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.21 - 4.22 (m, 1 H, H-8), 4.96 (s, 2 H, OCH₂O), 5.70 - 5.73 (m, 2 H, H-4, H-5).

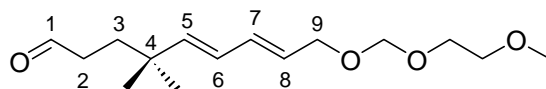
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 22.62 (C-2), 23.35 (*tert*-CH₃), 25.60 (*tert*-CH₃), 32.71 (C-3), 41.32 (C-11), 43.28 (C-1), 45.58 (C-6), 48.83 (C-7), 58.99 (OCH₃), 66.89 ((OCH₂CH₂OMe), 70.37 (CH₂OMEM), 71.74 (CH₂OMe), 87.14 (C-8), 95.47 (OCH₂O), 126.68 (C-5), 127.02 (C-4), 179.29 (C-10).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2928 s, 2875 s, 1780 s, 1469 m, 1371 m, 1330 m, 1133 s, 1114 m.

MS (0.641 V, FD) m/z (%): 311.2 (100) [M]⁺, 280.1 (2) [M - OCH₃]⁺, 206.0 (61) [M - OMEM]⁺, 190.9 (44) [M - CH₂OMEM]⁺.

**(5*E*,7*E*)-9-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4,4-dimethyl-
5,7-nonadienal (164)**

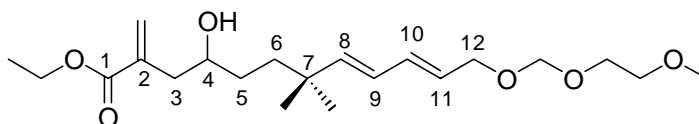
Das Dess-Martin-Reagenz (4.5 g, 11 mmol) wird in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur den Alkohol **152** (1.36 g, 5.0 mmol), gelöst in 10 ml trockenem Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Diethylether versetzt und dann bis fast zur Trockenheit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, bis sich der Niederschlag vollständig aufgelöst hat, und dann 5 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Aldehyd **164** wird ohne vorherige Aufreinigung weiter verwendet.



IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 2958 s, 2928 s, 2877 s, 2721 w, 1723 s, 1461 m, 1385 m, 1100 m, 1039 s, 995 s.

**Ethyl(8*E*,10*E*)-4-hydroxy-12-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-
7,7-dimethyl-2-methylen-8,10-dodecadienoat (174)**

Der Aldehyd **164** (1.0 g, 4.0 mmol) wird in 20 ml THF und 50 ml gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung gelöst. Diese Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Zinkpulver (2.8 g, 43 mmol) versetzt. Zur dieser Suspension tropft man langsam Ethylbrommethylacrylat (**91**) (2.5 g, 12.9 mmol). Diese Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin mit Ethylacetat versetzt. Anschließend werden die organische und die wässrige Phase getrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der so erhaltene Rückstand wird flashchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.45) gereinigt. Das Produkt **174** liegt dann als leicht viskose Flüssigkeit vor (1.1 g, 3.0 mmol, 76%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.97 (s, 6 H, *tert*-CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.38 - 1.45 (m, 4 H, H-5, H-6), 2.11 - 2.13 (m, 1 H, H-4), 2.26 (dd, J = 8.6 Hz, J = 14.0 Hz, 1 H, H-3a), 2.53 (dd, J = 2.6 Hz, J = 14.0 Hz, 1 H, H-3b), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 - 3.65 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, H-12), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂Me), 4.69 (s, 2 H, OCH₂O), 5.54 - 5.64 (m, 3 H, H-8, H-11, C=CH₂), 5.91 (dd, J = 10.4 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-9), 6.19 (dd, J = 10.4 Hz, J = 15.0 Hz, 1 H, H-10), 6.20 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, C=CH₂).

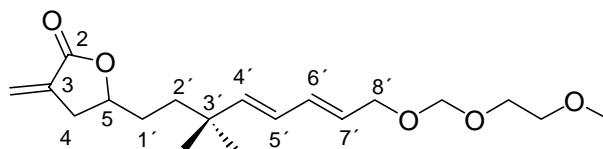
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.07 (OCH₂CH₃), 26.99 (*tert*-CH₃), 27.04 (*tert*-CH₃), 32.31 (C-5), 35.77 (C-7), 38.56 (C-6), 40.27 (C-3), 58.86 (OCH₃), 60.88 (OCH₂Me), 66.72 (C-12), 67.67 (OCH₂CH₂OMe), 71.15 (C-4), 71.72 (OCH₃), 94.48 (OCH₂O), 125.69 (C-13), 126.46 (C-9), 127.33 (C-11), 133.83 (C-10), 137.76 (C-2), 144.96 (C-8), 167.66 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3484 b, 2936 s, 2876 s, 1714 s, 1630 w, 1458 m, 1368 m, 1325 m, 1200 m, 1112 m, 1038 s, 995 s.

MS (0.116 V, FD) *m/z* (%): 286.0 (100) [M - C₃H₂O]⁺, 233.0 (59) [M - OMEM]⁺.

5-**{(4*E*,6*E*)-8-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,3-dimethyl-4,6-octadienyl}**-3-methylendiohydro-2(3*H*)-furanon (175)

Zur Lösung des Alkohols **174** (1.1 g, 3.0 mmol) in 30 ml THF, gibt man bei 0 °C Natriumhydrid (150 mg, 6.3 mmol) hinzu. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gequenchet, um das restliche Natriumhydrid zu zerstören. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether / Ethylacetat = 1:1, R_f = 0.49). Man erhält ein farbloses Öl **175** (1.1 g, 2.8 mmol, 93%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.97 (s, 6 H, *tert-CH*₃), 1.22 - 1.33 (m, 2 H, H-2'), 1.47 - 1.54 (m, 2 H, H-1'), 2.49 (dt, $J = 2.5$ Hz, $J = 16.9$ Hz, 1 H, *cis*-H-4), 3.00 (ddt, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 16.9$ Hz, 1 H, *trans*-H-4), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 - 3.69 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, H-8'), 4.38 - 4.42 (m, 1 H, H-2), 4.69 (s, 2 H, OCH_2O), 5.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.53 - 5.69 (m, 2 H, H-4', H-7'), 5.91 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1 H, H-5'), 6.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.19 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 14.8$ Hz, 1 H, H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.82 (*tert-CH*₃), 27.07 (*tert-CH*₃), 31.62 (C-1'), 35.66 (C-3'), 33.43 (C-2'), 37.74 (C-3), 58.86 (OCH_3), 66.72 (C-8'), 67.58 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 71.71 (CH_2OMe), 77.86 (C-2), 94.51 (OCH_2O), 121.84 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 126.16 (C-5'), 126.95 (C-7'), 133.47 (C-3), 134.61 (C-6'), 144.64 (C-3), 170.14 (C-2).

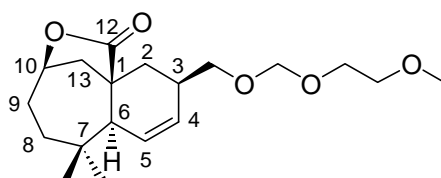
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 3024 w, 2955 s, 2873 s, 1766 s, 1664 w, 1455 m, 1398 m, 1387 m, 1364 m, 1275 m, 1170 s, 1119 s, 1037 s, 994 s.

MS (0.223 V, FD) m/z (%): 383.0 (6) $[\text{M} - \text{H}]^+$, 286.0 (58) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$, 279.1 (51) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$, 114.2 (10) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$.

3-[[[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-11-oxatricyclo[8.2.1.0^{1,6}]tridec-4-en-12-on (176)

Das Furanon **175** (1.1 mg, 2.8 mmol) wird in 50 ml 1,2-Dichlorbenzol 48 h am Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Ethylacetat = 2:1, $R_{fendo} = 0.38$, $R_{fexo} = 0.62$). Man erhält dabei ein gelbliches viskoses Öl **176** (*endo* (**176A**): 420 mg, 1.1 mmol, 40%, *exo* (**176B**): 380 mg, 1.0 mmol, 36%).

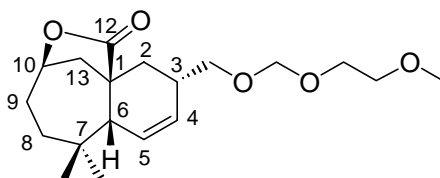
endo-Produkt: *rac*-(1*S*, 3*S*, 6*R*, 10*R*)-3-[[[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-11-oxatricyclo[8.2.1.0^{1,6}]tridec-4-en-12-on (**176A**)



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.87 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.02 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.50 - 1.54 (m, 1 H, H-8a), 1.76 - 1.92 (m, 4 H, H-2a, H-2e, H-8e, H-9a), 2.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H-6), 2.07 (ddd, $J = 3.3$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-9e), 2.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H, H-13), 2.46 - 2.53 (m, 1 H, H-3), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 3.51 - 3.67 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3.72 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH₂OMEM), 3.75 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH₂OMEM), 4.70 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 3 H, H-10, OCH₂O), 5.67 (ddd, $J = 2.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-4), 5.82 (ddd, $J = 2.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-5).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 17.97 (*tert*-CH₃), 29.63 (*tert*-CH₃), 33.71 (C-14), 34.64 (C-3), 35.12 (C-2), 36.27 (C-7), 39.03 (C-8), 39.72 (C-13), 42.58 (C-1), 54.19 (C-6), 58.93 (OCH₃), 66.75 (OCH₂CH₂OMe), 71.36 (CH₂OMEM), 71.73 (CH₂OMe), 76.24 (C-10), 95.57 (OCH₂O), 126.61 (C-4), 129.07 (C-5), 179.24 (C-12).

exo-Produkt: *rac*-(1*S*, 3*R*, 6*S*, 10*R*)-3-[[2-(Methoxyethoxy)methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-11-oxatricyclo[8.2.1.0^{1,6}]tridec-4-en-12-on (**176B**)



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.92 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.03 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.34 - 1.38 (m, 1 H, H-8a), 1.60 - 1.73 (m, 3 H, H-2a, H-9a, H-8e), 1.94 - 1.98 (m, 1 H, H-9e), 2.04 (dd, J = 7.8 Hz, J = 13.0 Hz, 1 H, H-13a), 2.17 (dd, J = 6.8 Hz, J = 14.2 Hz, 1 H, H-2e), 2.31 (d, J = 2 Hz, 1 H, H-6), 2.39 (d, J = 13 Hz, 1 H, H-13e), 2.48 - 2.52 (m, 1 H, H-3), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 3.35 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, CH₂OMEM), 3.48 (dd, J = 6.8 Hz, J = 9.5 Hz, 1 H, CH₂OMEM), 3.51 - 3.69 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.65 - 4.73 (m, 3 H, H-11, OCH₂O), 5.72 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-4), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-5).

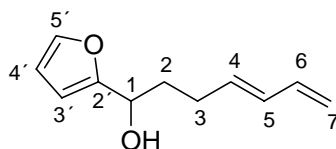
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 30.36 (C-9), 33.54 (C-3, *tert*-CH₃), 34.76 (C-2, C-8), 36.12 (C-13), 36.72 (C-7), 44.19 (C-1), 58.96 (OCH₃), 66.95 (OCH₂CH₂OMe), 69.59 (CH₂OMEM), 71.69 (CH₂OMe), 76.38 (C-10), 95.47 (OCH₂O), 126.80 (C-4), 128.92 (C-5), 184.19 (C-12).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3035 w, 2930 s, 2873 s, 1766 s, 1471 m, 1391 m, 1366 m, 1163 s, 1114 s, 1048 s.

MS (1.250 V, FD) *m/z* (%): 339.3 (100) [M + H]⁺, 677.5 (19) [2×M + H]⁺, 308.3 (26) [M + H - OCH₃]⁺, 235.2 (26) [M + H - OMEM]⁺.

(4E)-1-(2-Furyl)-4,6-heptadien-1-ol (98)

Zu einer eisgekühlten Lösung von Furan (**97**) (2.7 ml, 37 mmol) und 10 mg 4,4-Bipyridyl in 30 ml THF gibt man tropfenweise *n*-BuLi (8 ml einer 2.6 M Lösung in Hexan, 21 mmol). Man erhält sofort eine tief-blutrote Lösung. Nachdem diese Lösung 3 h bei 0 °C gerührt wurde, kühlt man auf -70 °C herunter und gibt langsam den Aldehyd **90** (4.1 g, 37 mmol), gelöst in THF, hinzu. Diese Lösung wird bei -60 °C 4 h lang gerührt. Anschließend gießt man die Mischung auf Diethylether und gesättigte NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch mehrmals mit Ether extrahiert (3×30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Dichlormethan / Ethylacetat = 8:1 R_f = 0.47) erhält man ein farbloses Öl **98** (4.2 g, 24 mmol, 75%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.93 (dd, J = 7.2 Hz, J = 14.3 Hz, 2 H, H-3), 2.12 - 2.20 (m, 2 H, H-2), 2.26 (s, 1 H, OH), 4.86 (t, J = 6.7 Hz, 1 H, H-1), 4.96 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, H-7 *cis*), 5.09 (d, J = 16.5 Hz, 1 H, H-7 *trans*), 5.68 (dt, J = 7.2 Hz, J = 15.5 Hz, 1 H, H-4), 6.06 (dd, J = 10.4 Hz, J = 15.5 Hz, 1 H, H-5), 6.21 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, H-3'), 6.28 - 6.34 (m, 2 H, H-6, H-4'), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, H-5').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 28.42 (C-3), 34.77 (C-2), 67.02 (C-1), 105.86 (C-4'), 110.07 (C-3'), 115.15 (C-7), 131.63 (C-5), 133.86 (C-4), 137.02 (C-6), 141.87 (C-5'), 156.52 (C-2').

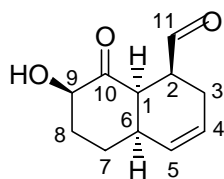
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 3381 b, 3037 w, 3008 w, 2930 m, 2859 w, 1652 w, 1602 w, 1151 m, 1005 s.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%): 178 (17) [M]⁺, 159 (100) [M - H₂O]⁺, 97 (100) [M - C₆H₉]⁺, 81 (26) [C₆H₉]⁺, 66 (20) [C₄H₃O]⁺.

HR-MS *m/z*: 178.09563 [M]⁺ berechnet C₁₁H₁₄O₂ 178.09938.

***rac*-(1*R*, 2*S*, 6*S*, 9*R*)-9-Hydroxy-10-oxobicyclo
[4.4.0]dec-4-en-2-carbaldehyd (**100**)**

Zur Lösung des Furylalkohols **98** (760 mg, 4.3 mmol) und des Vanadylacetylacetonats (40 mg, 0.15 mmol) in 20 ml Dichlormethan tropft man bei -30 °C langsam *tert*-Butylhydroperoxid (1 ml, 5.5 mmol), gelöst in 5 ml Dichlormethan hinzu. Es entsteht eine blutrote Lösung, die über Nacht bei 0 °C gerührt wird. Diese Lösung wird mit Wasser gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Um den Katalysator abzutrennen, eluiert man den Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule mit Dichlormethan. Das Dichlormethan wird anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in 30 ml Toluol aufgenommen. Zu dieser Lösung gibt man ca. 5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht 48 h am Rückfluss. Das Toluol wird dann unter vermindertem Druck abgezogen und der verbleibende Rückstand durch Flashchromatographie (Dichlormethan / Ethylacetat = 8:1, $R_f = 0.25$) getrennt. Man erhält farblose Kristalle **100** (Schmelzpunkt: 105 °C, 310 mg, 1.6 mmol, 37%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.53 (ddd, $J = 3.5$ Hz, $J = 12.8$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 1 H, H-8a), 1.89 (dq, $J = 3.1$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1 H, H-7a), 2.05 (tt, $J = 4.0$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1 H, H-7e), 2.19 - 2.25 (m, 1 H, H-8e), 2.35 - 2.38 (m, 1 H, H-6), 2.39 - 2.43 (m, 1 H, H-3a), 2.53 - 2.59 (m, 1 H, H-3e), 3.00 - 3.02 (m, 1 H, H-1), 3.31 - 3.34 (m, 1 H, H-2), 3.52 (s, 1 H, OH), 4.08 (ddd, $J = 1.3$ Hz, $J = 12.2$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1 H, H-9), 5.42 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-5), 5.81 (dq, $J = 3.1$ Hz, $J = 14.2$ Hz, 1 H, H-4), 9.81 (s, 1 H, CHO).

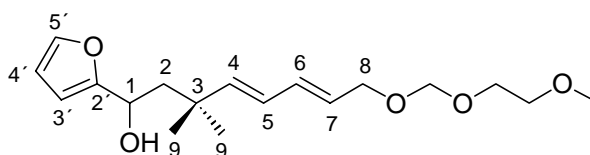
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.51 (C-3), 27.66 (C-7), 31.14 (C-8), 33.38 (C-1), 45.64 (C-6), 47.10 (C-2), 75.48 (C-9), 128.29 (C-4), 129.69 (C-5), 203.16 (CHO), 209.36 (C-10).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3444 b, 3021 w, 2961 m, 2828 m, 2872 s, 1714 s, 1260 s, 1094 s.

MS (70 eV, EI) m/z (%): 194 (3) $[\text{M}]^+$, 176 (33) $[\text{M} + \text{H} - \text{OH}]^+$, 167 (27) $[\text{M} + \text{H} - \text{CO}]^+$, 149 (39) $[\text{M} - \text{OH} - \text{CO}]^+$.

**(4*E*,6*E*)-1-(2-Furyl)-8-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-
3,3-dimethyl-4,6-octadien-1-ol (204)**

Zu einer eisgekühlten Lösung von Furan (**97**) (4.4 ml, 60 mmol) und 10 mg 4,4-Bipyridyl in 50 ml THF gibt man tropfenweise *n*-BuLi (22 ml einer 2.6 M Lösung in Hexan, 57 mmol). Man erhält sofort eine tief blutrote Lösung. Nachdem diese Lösung 3 h bei 0 °C gerührt wurde, kühlt man auf -70 °C herunter und gibt langsam den Aldehyd **163** (~20 mmol), gelöst in 10 ml THF, hinzu. Diese Lösung wird bei -60 °C 4 h lang gerührt. Anschließend gießt man die Mischung auf Diethylether und gesättigte NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch mehrmals mit Ether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 7:3 R_f = 0.27) erhält man ein leicht gelbliches Öl **204** (4.5 g, 14 mmol, 71%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.02 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.07 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.89 (d, J = 6.1 Hz, 2 H, H-2), 2.04 (s, 1 H, OH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 - 3.70 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, H-8), 4.70 (s, 2 H, H-1, OCH₂O), 5.60 - 5.72 (m, 2 H, H-4, H-7), 5.98 (dd, J = 10.1 Hz, J = 15.6 Hz, 1 H, H-5), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, H-3'), 6.23 (dd, J = 10.1 Hz, J = 15.0 Hz, 1 H, H-6), 6.27 (dd, J = 1.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H, H-4'), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, H-5').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.02 (*tert*-CH₃), 28.05 (*tert*-CH₃), 35.62 (C-3), 48.14 (C-2), 58.92 (OCH₃), 65.52 (C-1), 66.75 (C-8), 67.61 (OCH₂CH₂OMe), 71.74 (CH₂OMe), 94.54 (OCH₂O), 105.55 (C-3'), 110.12 (C-4'), 126.07 (C-5), 127.10 (C-7), 133.41 (C-3), 141.63 (C-6), 144.30 (C-5'), 157.17 (C-2').

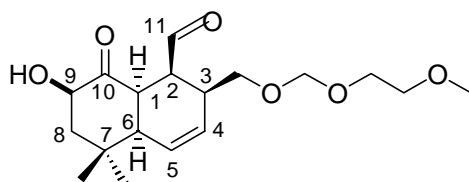
IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]: 3435 b, 3032 w, 2962 s, 2938 s, 1512 m, 1465 m, 1385 m, 1371 m, 1114 m, 1043 m.

MS (0.040 V, FD) *m/z* (%): 324.3 (100) [M]⁺, 219.1 (34) [M - OMEM]⁺.

***rac*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*, 9*R*)-9-Hydroxy-3-[[*(*2-methoxyethoxy)*]*methoxy]methyl}-7,7-dimethyl-10-oxobicyclo[4.4.0]-
dec-4-en-2-carbaldehyd (**207**)**

Zur Lösung des Furylalkohols **204** (970 mg, 3.0 mmol) und des Vanadylacetylacetonats (27 mg, 0,1 mmol) in 10 ml Dichlormethan tropft man bei -30 °C langsam *tert*-Butylhydroperoxid (0.8 ml, 3.3 mmol), gelöst in 5 ml Dichormethan hinzu. Es entsteht sofort eine blutrote Lösung, die über Nacht bei 0 °C gerührt wird. Diese Lösung wird mit Wasser gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Zum Abtrennen des Katalysators eluiert man den Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule mit Dichlormethan, das man anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man ca.5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht 48 h am Rückfluss. Das Toluol wird dann unter vermindertem Druck abgezogen und der verbleibende Rückstand durch Flashchromatographie (Dichlormethan / Ethylacetat = 2:1, $R_{fAld.} = 0.28$, $R_{fHal.} = 0.37$) getrennt. Man erhält dabei ein Öl **207** (410 mg, 1.2 mmol, 40 %).

Aldehyd-Daten (207):

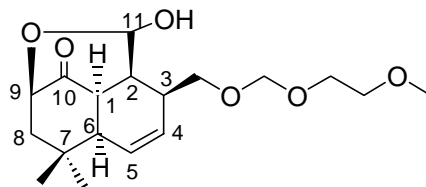


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.05 (s, 3 H, (*tert*- CH_3)), 1.34 (s, 3 H, (*tert*- CH_3)), 1.54 (dd, $J = 12.2$, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-8a), 1.98 (ddd, $J = 2.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-8e), 2.19 - 2.21 (m, 1 H, H-3), 2.75 - 2.81 (m, 1 H, H-6), 3.33 - 3.38 (m, 4 H, H-1, OCH_3), 3.54 - 3.57 (m, 2 H, CH_2OMEM), 3.62 - 3.65 (m, 3 H, CH_2OMEM , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.69 - 3.73 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.23 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 12.2$ Hz, 1 H, H-9), 4.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, OCH_2O), 5.65 (dt, $J = 2.4$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-4), 5.71 (dt, $J = 2.6$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H, H-5), 9.64 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.85 (*tert*- CH_3), 27.46 (*tert*- CH_3), 33.04 (C-6), 42.03 (C-2), 43.45 (C-8), 45.43 (C-3), 46.83 (C-1), 58.96 (OCH_3), 66.93 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 70.59

(CH_2OMEM), 71.74 (CH_2OMe), 71.92 (C-9), 95.62 (OCH_2O), 126.51 (C-5), 129.17 (C-4), 202.65 (CHO), 210.12 (C-10).

Halbacetal-Daten (206):



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.08 (s, 3 H, *tert-CH*₃), 1.12 (s, 3 H, *tert-CH*₃), 1.89 - 1.91 (m, 1 H, H-6), 2.03 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, H-8a), 2.45 - 2.47 (m, 1 H, H-3), 2.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, H-8e), 2.69 - 2.72 (m, 1 H, H-2), 3.36 (m, 4 H, H-1, OCH_3), 3.53 - 3.55 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.64 - 3.77 (m, 4 H, CH_2OMEM , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-9), 4.72 (s, 2 H, OCH_2O), 5.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-11), 5.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-5).

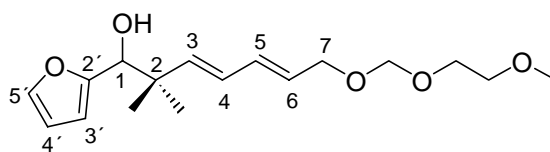
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 28.16 (*tert-CH*₃), 28.72 (*tert-CH*₃), 29.73 (C-7), 35.74 (C-3), 41.40 (C-6), 44.35 (C-1), 47.57 (C-8), 49.73 (C-2), 58.99 (OCH_3), 66.83 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 68.91 (CH_2OMEM), 71.80 (CH_2OMe), 78.71 (C-2), 95.55 (OCH_2O), 101.15 (C-11), 130.29 (C-4), 131.23 (C-5), 208.58 (C-10).

IR (Film, KBr) $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]: 3421 b, 3036 w, 2958 s, 2932 s, 2877 s, 1720 s, 1469 m, 1416 m, 1389 m, 1370 m, 1258 m, 1200 m, 1115 s, 1044 s.

MS (1.987 V, FD) m/z (%): 340.4 (100) $[\text{M}]^+$, 232.2 (84) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 235.0 (16) $[\text{M} - \text{OMEM}]^+$.

**(3E,5E)-1-(2'-Furyl)-7-[(2''-methoxyethoxy)methoxy]-2,2-dimethyl-
3,5-heptadien-1-ol (203)**

Zu einer eisgekühlten Lösung von Furan (**97**) (1.1 ml, 15 mmol) und 10 mg 4,4-Bipyridyl in 30 ml THF gibt man tropfenweise *n*-BuLi (6 ml einer 2.6 M Lösung in Hexan, 15 mmol). Man erhält sofort eine tief blutrote Lösung. Nachdem diese Lösung 3 h bei 0 °C gerührt wurde, kühlt man auf -70 °C herunter und gibt langsam den Aldehyd **162** (~4.6 mmol), gelöst in THF, hinzu. Diese Lösung wird bei -60 °C 4 h lang gerührt. Anschließend gießt man die Mischung auf Diethylether und gesättigte NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch mehrmals mit Ether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach der Flashchromatographie (Petrolether / Ethylacetat = 1:1 R_f = 0.53) erhält man ein leicht gelbliches Öl **203** (910 mg, 2.9 mmol, 63%).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.01 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 1.07 (s, 3 H, *tert*-CH₃), 2.09 (d, J = 4.6 Hz, 1 H, OH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 - 3.70 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.09 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, H-7), 4.39 (d, J = 4.6 Hz, 1 H, H-1), 4.71 (s, 2 H, OCH₂O), 5.64 - 5.80 (m, 2 H, H-3, H-6), 6.08 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H, H-4), 6.19 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, H-3'), 6.23 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.1 Hz, 1 H, H-5), 6.30 (dd, J = 1.5 Hz, J = 3.4 Hz, 1 H, H-4'), 7.33 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, H-5').

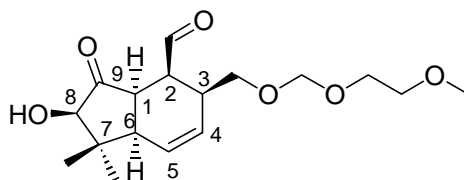
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 22.77 (*tert*-CH₃), 24.09 (*tert*-CH₃), 41.68 (C-2), 58.92 (OCH₃), 67.58 (OCH₂CH₂OMe), 71.77 (CH₂OMe), 94.61 (OCH₂O), 109.39 (C-3'), 110.00 (C-4'), 127.81 (C-4), 128.47 (C-6), 133.24 (C-3), 140.51 (C-5), 141.45 (C-5'), 154.79 (C-2').

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3445 b, 3028 s, 2958 s, 2928 s, 1659 w, 1503 m, 1463 m, 1379 m, 1365 m, 1111 m, 1039 m, 993 m.

MS (0.653 V, FD) *m/z* (%): 310.2 (6) [M]⁺, 213.2 (100) [M - C₅H₅O₂]⁺.

***rac*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*, 8*R*)-8-Hydroxy-3-[[*(*2-methoxyethoxy)-
methoxy]methyl]-7,7-dimethyl-9-oxobicyclo[4.3.0]-
non-4-en-2-carbaldehyd (**210**)**

Zur Lösung des Furylalkohols **203** (870 mg, 2.8 mmol) und des Vanadiumacetylacetonats (40 mg, 0.15 mmol) in 20 ml Dichlormethan tropft man bei -30 °C langsam *tert*-Butylhydroperoxid (0.8 ml, 3.3 mmol), gelöst in 5 ml Dichormethan hinzu. Es entsteht sofort eine blutrote Lösung, die über Nacht bei 0 °C gerührt wird. Diese Lösung wird mit Wasser gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrmals mit Diethylether extrahiert (3×20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Zum Abtrennen des Katalysators eluiert man den Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule mit Dichlormethan, das anschließend unter vermindertem Druck abgezogen wird. Der Rückstand wird in 30 ml Toluol gelöst. Zur Lösung gibt man ca. 5 mg Hydrochinon, um eine Polymerisation zu vermeiden, und kocht 48 h am Rückfluss. Das Toluol wird dann unter vermindertem Druck abgezogen und der verbleibende Rückstand durch Flashchromatographie (Dichlormethan / Ethylacetat = 2:1, $R_f = 0.33$) getrennt. Man erhält ein Öl **210** (430 mg, 1.3 mmol, 48%).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.58 (s, 3 H, *tert*- CH_3), 1.28 (s, 3 H, *tert*- CH_3), 2.28 (ddd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.1$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1 H, H-2), 2.50 - 2.56 (m, 1 H, H-3), 2.69 (ddd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1 H, H-6), 2.81 (s, 1 H, OH), 3.10 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 11.8$ Hz, 1 H, H-1), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.42 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1 H, CH_2OMEM), 3.50 - 3.53 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.61 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1 H, CH_2OMEM), 3.62 - 3.64 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, H-8), 4.64 (s, 2 H, OCH_2O), 5.70 (ddd, $J = 2.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H, H-5), 5.80 (ddd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H, H-4), 10.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 17.18 (*tert*- CH_3), 25.64 (*tert*- CH_3), 37.59 (C-3), 40.82 (C-6), 42.14 (C-1), 48.21 (C-2), 58.94 (OCH_3), 67.01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 70.00 (CH_2OMEM), 71.64 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 83.89 (C-8), 95.36 (OCH_2O), 124.27 (C-4), 128.56 (C-5), 203.87 (CHO), 216.19 (C-9).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3422 b, 3021 w, 2930 s, 2876 s, 1747 s, 1721 s, 1463 m, 1385 m, 1367 m, 1242 m, 1200 m, 1115 s, 1042 s.

MS (1.302 V, FD) m/z (%): 326.3 (100) $[\text{M}]^+$.

7 Literaturverzeichnis

- [1] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 45-76. b) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886-1888, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1726. c) J. J. Masters, D. K. Jung, S. J. Danishefsky, L. B. Snyder, T. K. Park, R. C. A. Isaacs, C. A. Alaimo, W. B. Young, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 495-498, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 452-455.
- [2] a) A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, C. Hoffman, J. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Currie, E. Stapley, G. Albers-Schönberg, O. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, J. Liesch, Springer, *J. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 3957-3961. b) A. Endo, K. Hasumi, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 541-550. c) U. Christians, W. Jacobson, L. C. Floren, *Pharmacol. Ther.* **1998**, *80*, 1-34.
- [3] a) C. Vezina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-727. b) C. Vezina, H. Baker, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 727. c) M.K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413-430, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384-401. d) S. L. Schreiber, *Science (Washington, D. C.)* **1991**, *251*, 283. e) S. H. Snyder, D. M. Sabatini, *Nature Medicine* **1995**, *1*, 32. e) S. L. Schreiber, J. Liu, M.W. Albers, R. Karmacharya, E. Koh, P. K. Martin, M. K. Rosen, R. F. Standaert, T. J. Wandless, *Transplant. Proc.* **1991**, *23*, 2839.
- [4] G. Ball, *Antibiotics and other Secondary Metabolites, FEMS Symp. No.5*, London: Academic Press **1978**, 165-176.
- [5] R. A. Moss, *Topics in Enzyme and Fermentation Technology*, Chichester: Ellis Horwood **1977**, *1*, 110-131.
- [6] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [7] J. Sauer, *Angew. Chem.* **1966**, *5*, 233-252, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 211-230.
- [8] R. Sustmann, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1980**, *19*, 773-801, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-787.
- [9] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1990**, 128-172.
- [10] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369.

- [11] a) G. H. Posner, T. D. Nelson, C. N. Kinter, K. Afarinkia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *39*, 5295-5298. b) M. F. Fotiadu, B. G. Francoise, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *34*, 4863-4866. c) G. H. Posner, T. D. Nelson, C. N. Kinter, N. Johnson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4083-4088.
- [12] V. Mark, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3181.
- [13] K. Alder, M. Schumacher, *Fortsch. Chem. Org. Naturst.* **1953**, *10*, 66.
- [14] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 10-24, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 10-24.
- [15] D. F. Taber, *Intramolecular Diels Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin **1984**.
- [16] D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187-238.
- [17] W. R. Roush, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press **1991**, *5*, 513-550.
- [18] R. A. Head, J. F. Nixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 62-63.
- [19] Y.-T. Lin, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2269-2272.
- [20] W. R. Roush, H. F. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269-2283.
- [21] W. R. Roush, A. P. Essinfeld, J. S. Warmus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2447-2450.
- [22] F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2297-2300.
- [23] Y.-T. Lin, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2517-2520.
- [24] W. R. Roush, S. E. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200-5211.
- [25] W. R. Roush, H. R. Gillis, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825-4829.
- [26] W. Oppolzer, R. L. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4187-4190.
- [27] J. L. Gras, M. Bertrand, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4549-4552.
- [28] D. F. Taber, B. G. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3992-3993.
- [29] D. Craig, D. A. Fischer, O. Kernal, T. Plessner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6369-6372.
- [30] S. A. Bal, P. Helquist, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3933-3936.
- [31] D. F. Taber, S. A. Saleh, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2361-2364.
- [32] P. Merczegh, M. Zsely, L. Szilagyi, R. Bogнар, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 481-484.
- [33] A. H. Davidson, C. D. Floyd, A. J. Jones, P. L. Myers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1662-1664.
- [34] J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915-930.

- [35] K. Shishido, K. Takahashi, Y. Oshio, K. Fukumoto, T. Kametani, T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1339-1342.
- [36] B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864-894, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 820-849.
- [37] P. M. Warner, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067-1093.
- [38] W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1099-1109.
- [39] G. A. Krause, Y. S. Yon, P. J. Thomas, S. Laramay, S. Liras, J. Hanson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1591-1598.
- [40] A. Greenberg, J. F. Liebman, *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York **1978**.
- [41] L. M. Stephenson, D. E. Smith, S. P. Current, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4171-4173.
- [42] K. Baettig, C. Dallaire, R. Pitteloud, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5249-5252.
- [43] S. Lamothe, A. Ndibwami, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1639-1640.
- [44] A. Mariner, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6215-6218.
- [45] W. R. Roush, *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 236.
- [46] T. Takahashi, K. Shimizu, T. Doi, J. Tsujii, Y. Fukazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2674-2674.
- [47] a) E. Wenkert, K. Naemura, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 45-48. b) W. Oppolzer, R. L. Snowden, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2592-2597.
- [48] S. M. Rubenstein, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7215-7223.
- [49] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44-122.
- [50] M. K. Diedrich, F.-G. Klärner, B. R. Beno, K. N. Houk, H. Senderowitz, C. W. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10255-10259.
- [51] D. Tantillo, K. N. Houk, M. E. Jung, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1938-1940.
- [52] a) J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, *1*, 23-25. b) W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Pöhl, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6435-6438. c) S. V. Ley, H. Lovel, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1304-1306.
- [53] A. J. Mordue, A. J. Blackwell, *J. Insect. Physiol.* **1993**, *39*, 903.

- [54] a) S. Ley, A. A. Denholm, A. Wood, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *1*, 109-157. b) K. J. Henry, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5128-5129. c) H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13939-13950. d) N. Kanoh, J. Ishihara, A. Mauri, *Synlett* **1995**, 895-897.
- [55] a) J. Ishihara, Y. Yamamoto, N. Kanoh, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4387-4390. b) J. Ishihara, Y. Yamamoto, N. Kanoh, A. Murai, *Synthesis* **2000**, *13*, 1894-1906.
- [56] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, *272*, 84.
- [57] K. J. Shea, P. D. Davis, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 422-423, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 419-420.
- [58] J. D. Winkler, H. S. Kim, S. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 687-690.
- [59] J. D. Winkler, H. S. Kim, S. Kim, K. Ando, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2957-2962.
- [60] R. V. Bonnert, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1540-1541.
- [61] T. K. Park, I. J. Kim, S. J. Danishefsky, S. Degala, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1019-1022.
- [62] J. D. Winkler, J. M. Holland, D. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9074-9078.
- [63] F. E. Ziegler, B. H. Jaynes, M. T. Saindane, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8115-8116.
- [64] I. Hanna, P. Wlodyka, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6985-6990.
- [65] E. J. Corey, P. D. S. Jardine, J. C. Rohloff, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672-3673.
- [66] S.-i. Hashimoto, S. Sakata, M. Sonegawa, S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670-3672.
- [67] A. Kuschel, T. Anke, R. Velten, D. Klostermeyer, W. Steglich, B. König, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 733-739.
- [68] G. Erkel, K. Lorenzen, T. Anke, R. Velten, A. Gimenez, W. Steglich, *Z. Naturforsch.* **1995**, *50c*, 1-10.
- [69] J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *1*, 473-476.
- [70] a) Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikata, T. Murata, K.-i. Takeo, K.-i. Tadano, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8595-8607. b) Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikata, T. Murata, K.-i. Takeo, K.-i. Tadano, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7835-7838.
- [71] B. L. Feringa, J. C. de Jong, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 627-640.
- [72] J. Jauch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2874-2875, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2764-2765.

- [73] S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 313-315, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 289-291.
- [74] U. Pindur, G. H. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *94*, 409-415.
- [75] A. Ichihara, H. Oikawa, *In Comprehensive Natural Products Chemistry*, Sankawa, U., Ed.; D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, Series Eds., Polyketides and Other Secondary Metabolites, Vol. 1, Elsevier: New York, **1999**; 367-408.
- [76] a) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1655-1667. b) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D.S. Black, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 557-565. c) W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D.S. Black, G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 567-579. d) J. E. Banfield, D. S. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247-2256.
- [77] W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 902-903.
- [78] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Soc.* **1982**, *104*, 5555-5557.
- [79] A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, L. Huff, C. Hoffman, L. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Curtie, E. Stapley, G. Albers-Schonberg, O. Hensens, L. Hirshfield, K. Hoogsteen, L. Liesch, *Springer, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 3957-3961.
- [80] K. Auclaint, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.
- [81] a) R. N. Moore, G. Bigam, L. K. Chan, A. M. Hogg, T. T. Nakashima, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3694-3701. b) M. D. Greenspan, J. B. Yudkovitz, *J. Bacteriol.* **1985**, *162*, 704-707. c) A. Endo, Y. Negishi, T. Iwashita, K. Mizukawa, M. Hirarna, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 444-448. d) M.-S. Shiao, H.-S. Don, *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China, Part B: Life Sci.* **1987**, *11*, 223-231. e) Y. Yoshizawa, D. L. Witter, Y. Liu, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2693-2694. f) K. Wagschal, Y. Yoshizawa, D. L. Witter, Y. Liu, L. C. Vederas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2357-2363. g) D. L. Witter, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2613-2623.
- [82] H. Oikawa, Y. Murakami, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2955-2959.
- [83] a) H. Oikawa, Y. Suzuki, T. Kobayashi, K. Katayama, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748-8756. b) H. Oikawa, M. Homma, T. Kobayashi, K. Katayama, A. Ichihara, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1384*, 387-395.
- [84] R. Alexander, R. Kogi, R. Noble, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 226-228.
- [85] M. E. Maier, C. Perez, *Synlett* **1998**, 159-160.

- [86] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96-112, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.
- [87] J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924-926.
- [88] J. Villieras, M. Rambaud, *Org. Synth.* **1987**, *66*, 220-224.
- [89] A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571-590.
- [90] S. Hanessian, H. Park, R.-Y. Yang, *Synlett* **1997**, 351-352.
- [91] a) W. R. J. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390-1404. b) B. B. Snider, D. M. Roush, T. A. Killinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6023-6027. c) H. Felkin, D. Umpleby, E. Hagaman, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2285-2288. d) D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766. e) C. F. Mayer, J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2688-2690. f) P. Naegeli, R. Kaiser, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2013-2016.
- [92] W. T. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1991**, 2nd Ed, John Wiley & Sons, Inc.
- [93] P. Cazeau, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089-2100.
- [94] E. Akgün, U. Pindur, *Monatshefte für Chemie* **1984**, *115*, 587-595.
- [95] I. Fleming, J. Iqbal, E.-P. Krebs, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 841-846.
- [96] I. Paterson, L. G. Price, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2833-2836.
- [97] I. Fleming, L. V. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 705-708.
- [98] P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1111-1116.
- [99] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598-1608.
- [100] A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571-590.
- [101] D. B. Bigley, R. H. Weatherhead, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1976**, 704-706.
- [102] J. Takamasa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1209-1212.
- [103] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, J. M. Fortunak, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2301-2304.
- [104] E. K. Keinan, S. Kumar, V. Dangur, J. Vaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11151-11152.
- [105] P. G. Andersson, S. Schab, *Organometallics* **1995**, *14*, 1-2.
- [106] J. M. Takacs, E. C. Lawson, F. Clement, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956-5957.
- [107] S. Sano, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1679-1686.
- [108] C. Spino, J. Crawford, J. Bishop, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 844-851.
- [109] J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261-291, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241-270.
- [110] K. Sato, S. Mizuno, M. J. Hirayama, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 177-180.

- [111] Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2589-2592.
- [112] C. Y. Robinson, W. J. Brouillette, D. D. Muccio, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1992-1997.
- [113] K. Okumura, K. Okazaki, K. Takeda, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2233-2236.
- [114] S. Sinha, A. Sinha-Bagchi, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2635-2658.
- [115] S. P. Khnanpure, S. Manna, J. Rokach, R. C. Murphy, P. Wheelan, W. S. Powell, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1806-1813.
- [116] H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutuo, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakkum, T. Ogawa, M. Ojika, K. J. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5326-5351.
- [117] M. Suzuki, H. Koyano, R. Noyori, H. Hashimoto, M. Negishi, A. Ichikawa, S. Ito, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2635-2658.
- [118] D. A. Evans, D. M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454-455.
- [119] E. Bonadies, A. Cardilli, A. Lattanzi, L. R. Orelli, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3383-3386.
- [120] J. M. Takacs, M. R. Jaber, F. Clement, C. Walters, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6757-6760.
- [121] M. E. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. P. Palmer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.
- [122] A. B. Smith III, W. Wong, J. Barluosa, J. T. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316-8323.
- [123] J. L. Mascarenas, A. Mourino, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1269-1272.
- [124] J. B. Lambert, A. R. Vagenas, *Org. Magnet. Res.* **1981**, *17*, 270-277.
- [125] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.
- [126] M. J. Kurth, J. M. O'Brian, H. Hope, M. Yanuck, *J. Org. Chem.* **1985**, *15*, 2626-2632.
- [127] J.-Y. Zhou, Y. Jia, X.-B. Yao, S.-H. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, *26*, 2397-2406.
- [128] C. Belaud, C. Roussakis, Y. Letourneux, N. E. Alami, J. Villieras, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *15*, 1233-1243.
- [129] H. Waldmann, *Organic Synthesis Highlights II*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1995**, 231-242.
- [130] S. M. Bromidge, P. G. Sammes, L. J. Street, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1725-1730.
- [131] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zmaojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.
- [132] S. T. Martin, H.-J. Chen, C. P. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867-2873.
- [133] Y. Kobayashi, H. Okui, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 612-615.

- [¹³⁴] T.-L. Ho, G. Sapp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 13, 207-211.
- [¹³⁵] P. G. Sammes, *Gazz. Chim Ital.* **1986**, 116, 109-114.
- [¹³⁶] P. G. Sammes, L. J. Street, R. J. Whitby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 281-289.
- [¹³⁷] M. P. Georgiadis, E. A. Couladouros, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2725-2727.
- [¹³⁸] a) P. G. Sammes, L. J. Street, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1261-1265. b) S. M. Bromidge, P. G. Sammes, L. J. Street, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1725-1730. c) P. D. Williams, E. LeGoff, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4143-4147.
- [¹³⁹] Z.-C. Yang, W.-s. Zhou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3231-3232.
- [¹⁴⁰] E. William, J. B. Bauta, M. E. Bos, M. DeLuca, L. Dioazio, T. J. Donohoe, C. Frost, N. Magnus, P. Magnus, J. Mendoza, P. Pye, J. G. Tarrant, S. Thom, F. Ujainwalla, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14081-14102.
- [¹⁴¹] a.) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287. b.) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549-7552.
- [¹⁴²] Y. Araki, T. Konoike, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5299-5309.
- [¹⁴³] P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4534-4535.
- [¹⁴⁴] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press, London, **1980**.