
**Einfluß von Temperatur und Hochdruck
auf die Diels-Alder-Reaktion von *c,d*-Olefinen**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Fakultät für Chemie
der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Lars Peter Christmann

Bielefeld 2001

Für Marten, Sylvia,

Björn, Carsten,

Marion und Peter

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Universitätsprofessor Dr. J. Mattay

am Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel und an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld in der Zeit von April 1997 bis Oktober 2001 durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Mattay für die interessante Themenstellung, die Anregungen, die stete Diskussionsbereitschaft und die Schaffung hervorragender Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. N. Sewald danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Sowohl an der Universität Kiel als auch an der Universität Bielefeld ist mir von unterschiedlichster Seite Hilfe zuteil geworden, für die ich mich im folgenden bedanken möchte:

Herrn **Prof. em. Dr. W. Tochtermann**, ehem. Institut für Organische Chemie, Universität Kiel, für die vielen Stunden der Diskussion sowohl in chemischer als auch in baulicher Hinsicht.

Herrn **Dr. C. Wolff**, Institut für Organische Chemie, Universität Kiel, danke ich aufrichtig für die Messungen, die Unterstützung und die Diskussionen bei der Auswertung der NMR-Spektren.

Frau **Regina Meinschmidt**, Institut für Organische Chemie, Universität Kiel, für die Hilfe in allen Fragen der Verwaltung und die vielen Unterhaltungen zur Übersetzung des Beamtendeutsches. Herrn **Siegfried Lucht**, ehem. Institut für Organische Chemie, Universität Kiel, danke ich für die Versorgung mit Chemikalien auch ausserhalb der Öffnungszeiten und die anregenden Gespräche zwischen den Destillationen.

Herrn **Stefan Burchert**, ehemals Verwaltung Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld, danke ich sehr für die hervorragende Zusammenarbeit was den Umzug des AK Mattays von Kiel nach Bielefeld und die Beschaffung nicht weniger Ausrüstungsgegenstände anbelangt.

Herrn **Peter Mester**, Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld, danke ich für die Vielzahl von Messungen von 500 MHz NMR-Spektren ohne Rücksicht auf Substanzmengen und die kleinen Gespräche, die den Alltag erhellen.

Herrn **Dr. Matthias Letzel** danke ich für die Betätigung des ESI-MS-Spektrometers als wichtigste Analytikmethode zu Erfassung von thermisch labilen Diels-Alder-Addukten.

Herrn **Peter Schoenknecht**, Frau **Heike Kosellek** und Frau **Stefanie Boese**, Chemikalienlager, Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld, danke ich für den Kaffee und die Versorgung mit Chemikalien und Laborbedarfsmaterialien zu allen Zeiten.

Herrn **Priv.-Doz. Dr. D. Kuck** danke ich für die Gespräche und Anregungen die Chemie betreffend.

Herrn **Dipl.-Chem. Heiko Rinderhagen** danke ich für die tolle gemeinsame Zeit sowohl inner- als auch ausserhalb der Universität und die sehr intensiven Auseinandersetzungen

im Bereich der Chemie. Herrn **Dipl.-Chem. Lars Ulmer** danke ich für die vielen Unterhaltungen, die tiefgreifende Erkenntnisse über die Natur des menschlichen Miteinanders offenbarten. Herrn **Dipl.-Chem. Philip Schmoldt** bin ich im cineastischen Sinne sehr verbunden. Ebenso Herrn **Dipl.-Chem. Ceno Agena**, der viel zur Gestaltung meines Weltbildes beigetragen hat. Herrn **Dipl.-Chem. Christian Schiel** danke ich für die Tipps und Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und natürlich für die vielen Hofgänge. Herrn **Dipl.-Chem. Jens Bunte** danke ich für die Geduld und das Stehvermögen, die Arbeit nach Ungereimtheiten zu durchsuchen. **Fährnich Görk** danke ich für die vielen Magic-Matches, in denen er mich das Fürchten lehrte, und die gemeinsamen Ausflüge ins Reich der chemischen Kuriositäten. **Dr. Heiner Graalfs** bin ich sehr dankbar für die Gespräche und Experimente im Bereich der Musik, die manchen Abend und manchen Ausflug füllten. Herrn **Dr. Björn Bredenkötter**, Herrn **Dr. Michael Mormann** und Herrn **Dipl.-Chem. Marco Harig** danke ich für die kollegiale Aufnahme in die Bielefelder Strukturen und die gemeinsamen Abende in den Bielefelder Gastronomiebetrieben. Herrn **Thomas Geisler** danke ich für die Versorgung mit Vorstufen und die Gespräche am Abzug. Herrn **Wilko Greschner** sei gedankt für J.B.O. und die viele Arbeit im Rahmen des Blockpraktikums.

Allen weiteren Mitgliedern des Arbeitskreises Mattay, des Institutes für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel und der OC I der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld danke ich für die tolle Arbeitsatmosphäre und den äußerst geselligen Umgang. Sie alle sind dem nordischen Charme mit Haltung begegnet.

Mein tiefempfundener Dank gilt meiner Frau **Sylvia** und meinem Sohn **Marten**, die mir mit viel Geduld, Unterstützung und Liebe durch diese Zeit geholfen haben, und **Björn, Carsten, Marion** und **Peter Christmann**, die mich während der gesamten Zeit der Universitätsausbildung und den vielen Umzügen mit viel Geduld, Nachsicht und Liebe unterstützt und gefördert haben.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	ALLGEMEINER TEIL	4
2.1	Diels-Alder-Reaktion – Theoretische Grundlagen	4
2.2	Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen	12
2.3	Einfluß des Lösungsmittels auf die Diels-Alder-Reaktion	21
2.4	Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen	24
2.5	Das <i>c,d</i>-Konzept	28
2.6	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion	32
2.7	Einfluß des Hochdruckes auf die Diels-Alder-Reaktion	37
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	43
3.1	Synthese der <i>c,d</i>-Olefine	46
3.1.1	<i>Capto,dativ</i> -substituierte Fumar- und Maleinsäureester	46
3.1.1.1	Synthese von Methoxyfumar- (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)	46
3.1.2	Variationen der Dioxolanone (<i>2S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (<i>2S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113)	50
3.2.1.1	Synthese von akzeptorsubstituierten <i>c,d</i> -Olefinen – Synthese von (<i>2S</i>)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (<i>2S</i>)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)	50
3.1.2.2	Funktionalisierung von (<i>2S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (113)	56

3.1.2.3	Synthese von (2 <i>S</i>)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2- <i>tert</i> -butyl-1,3-dioxolan-4-on (179)	58
3.1.2.4	Synthese von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (184)	61
3.2	Theoretische Rechnungen	62
3.2.1	Analyse der Dienophile	63
3.2.1	Analyse der Diene	67
3.3	Diels-Alder Reaktionen	69
3.3.1	Diels-Alder-Reaktionen von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit Cyclohexa-1,3-dien (204)	71
3.3.2	Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (20) mit (2 <i>S</i>)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (2 <i>S</i>)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)	78
3.3.2.1	Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien (20)	78
3.3.2.2	Konkurrenzreaktion zwischen den Dienophilen 112 , 113 , 166 und 167	79
3.3.3	Diels-Alder-Reaktion von (2 <i>S</i>)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2- <i>tert</i> -butyl-1,3-dioxolan-4-on (179) mit Cyclopentadien (20)	82
3.3.3	Elektrospray-Ionisierung-Massenspektrometrie (ESI-MS)	83
3.3.4	Diels-Alder-Reaktionen von Furan (21) und 3,4-Decamethylenfuran (197) mit Maleinsäurediester 30/192 und Fumarsäurediestern 31/193	85
3.3.5	Diels-Alder-Reaktionen von Furan (21) und 3,4-Decamethylenfuran (197) mit Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)	91
3.3.6	Diels-Alder-Reaktionen von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113)	95
3.3.6.1	Reaktion von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit Furan (21)	97
3.3.6.2	Reaktion von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit 3,4-Decamethylenfuran (197)	101

3.3.6.3	Reaktion von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit 3,4-Dimethoxyfuran (198)	103
3.3.6.4	Reaktionen von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit den Furanen 199-203	106
3.4	Die Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion – Vorläufer zum Sarkomycin	109
4	ZUSAMMENFASSUNG	119
5	EXPERIMENTELLER TEIL	126
5.1	Analytische Daten	126
5.2	Reagenzien, Lösungsmittel und Abkürzungen	130
5.3	Synthese von Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)	131
5.3.1	Synthese von (<i>R</i>)-2-Methoxybernsteinsäuredimethylester (163)	131
5.3.2	Synthese von Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)	132
5.4	Diels-Alder-Reaktionen von Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleindimethylester (160)	134
5.4.1	Synthese von <i>rac</i> -Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1 ^{1,4}]hept-5-en] (219a) und <i>rac</i> -Spiro[(1 <i>S</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1 ^{1,4}]hept-5-en] (219b)	134
5.4.2	Synthese von <i>rac</i> -Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-2,3-Bisethoxy-2-methoxy-7-oxa-hept-5-en] (218)	136
5.5	Synthese der Dienophile (2<i>S</i>)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (2<i>S</i>)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)	138
5.5.1	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169a) und (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169b)	138

5.5.2	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174a) und (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174b)	140
5.5.3	Synthese von (2 <i>S</i>)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166)	142
5.5.4	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Carboxymethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (170)	143
5.5.5	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (173)	145
5.5.6	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)	146
5.6	Diels-Alder-Reaktion von (2<i>S</i>)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on-(166) und (2<i>S</i>)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)	148
5.6.1	Synthese von Spiro[Bicyclo[2.2.1]hept-5-en[2,5']-2'-trichloromethyl-1',3'-dioxolan-4'-on (207)	148
5.6.2	Synthese von Spiro[3-(ethoxycarbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en[2,5']-2'-trichloromethyl-1',3'-dioxolan-4'-on (208)	149
5.7	Synthese von (2<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (179)	150
5.7.1	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (182)	150
5.7.2	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-bromo-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (183)	151
5.7.3	Synthese von (2 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (179)	152
5.7.4	Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-bromo-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (184)	153
5.8	Diels-Alder-Reaktion von (2<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (179)	155
5.8.1	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-3-(13-bromobutoxy)-carbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (209)	155

5.9	Diels-Alder-Reaktionen von Maleinsäurediethylster (192) und Fumar-säurediethylester (193)	157
5.9.1	Synthese von <i>exo</i> -2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1. ^{1,4}]-hept-5-en (216a) und <i>endo</i> -2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1. ^{1,4}]hept-5-en (216b)	157
5.9.2	Synthese von <i>rac</i> -2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1. ^{1,4}]-hept-5-en (217)	160
5.9.3	Synthese von <i>rac</i> -2,3-Bisethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (<i>rac</i> - 213)	161
5.9.3.1	Synthese von <i>rac</i> -2,3-Bisethoxycarbonyl-11,12-bisoxa-7,8-epoxy-tetracyclo[4.4.0.1. ^{1,4}] ^{6,9}]hept-5-en (215)	165
5.10	Diels-Alder-Reaktionen von (2<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112)	166
5.10.1	Synthese von Spiro[(2 <i>R</i> *,2' <i>R</i> *)-Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4-on (185)	166
5.10.2	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-Tricyclo[10.4.0.1. ^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (228)	169
5.10.5	Versuch der Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-Tricyclo[10.4.0.1. ^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (240)	173
5.10.6	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (226a)	173
5.11	Diels-Alder-Reaktionen von (2<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-Butyl-5-ethoxycarbonyl-methylen-1,3-dioxolan-4-on (113)	177
5.11.1	Synthese von Spiro[(1 <i>S</i> *,2 <i>R</i> *,2' <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3-(Ethoxycarbonyl)-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4-on (206)	177
5.11.2	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-3-Ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4-on (227)	180
5.11.3	Versuch der Synthese von Spiro[5,6-Bismethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-17-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4-on (242)	184
5.11.4	Versuch der Synthese von Spiro[1,4-Dimethyl-3-ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4-on (244)	187

5.11.5	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,2' <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-3-Ethoxycarbonyl-tricyclo- [10.4.0.1 ^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (229)	188
5.11.6	Synthese von Spiro[5,6-Dimethoxy-3-ethoxycarbonyl—7-oxa-bicyclo- [2.2.1.]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (241)	191
5.11.7	Versuch der Synthese von Spiro[2,5,3-Trisethoxycarbonyl-5,6-di- hydroxy-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxo- lan-4'-on] (245)	193
5.11.8	Versuch der Synthese von Spiro[5,6-Dimethoxy-2,5,3-ethoxycarbonyl- 7-oxa-bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-[2,5']-2'- <i>tert</i> -butyl-1',3'-dioxolan-4'- on] (246)	193
5.12	Synthese der Sarkomycin-Vorläufer	194
5.12.1	Synthese von Spiro[(1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-[(Acetyloxy)methyl]- [4,5']-2',2'-dimethyl-dioxolan]-1,3-cyclopentandicarbonsäure (256)	194
5.12.2	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-4-[(Acetyloxy)methyl]-4-hydroxy-8- oxohexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]furan-3-carbonsäure (262)	195
6	LITERATUR	197

„Es ist dafür gesorgt,
das die Bäume nicht
in den Himmel wachsen.“

J. W. v. Goethe,
Dichtung und Wahrheit

1 Einleitung

Die Synthese von Verbindungen ist seit jeher eine der wichtigsten Disziplinen in der organischen Chemie und hatte schon immer einen hohen Stellenwert in der chemischen Forschung. Die Vielfalt der Zielverbindungen erscheint nahezu ebenso unbegrenzt zu sein wie die Möglichkeiten ihrer Darstellung. Vor allem Moleküle, die durch ihre Eigenschaften, „strukturelle Schönheit“ oder Komplexität bestechen, üben einen besonderen Reiz auf den Synthesechemiker aus.^[1]

Viele Naturstoffe sind aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirkung sowohl von medizinischem als auch ökonomischem Interesse und daher häufig das Ziel synthetischer Bemühungen. Die Totalsynthesen von Taxol (**1**) durch HOLTON et al.^[2] und NICOLAOU et al.^[3] (Abbildung 1) und Calicheamicin γ_1^I (**2**) durch NICOLAOU et al.^[4] und DANISHEFSKY et al.^[5] (Abbildung 2) haben für großes Aufsehen gesorgt.

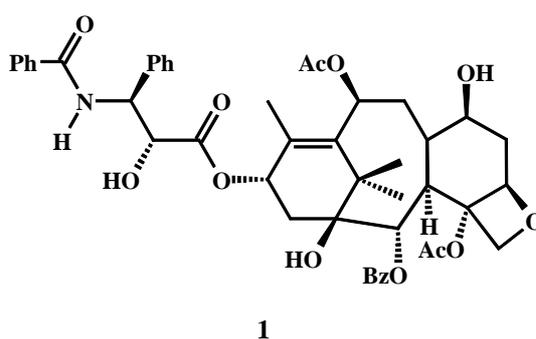


Abb. 1: Taxol.

Diese Verbindungen zeichnen sich durch ihre cytotoxischen Eigenschaften aus. Taxol (**1**) wird bereits in der Krebstherapie als Cytostatikum eingesetzt. Wie am Beispiel des Taxols zu sehen ist, sind die natürlichen Ressourcen häufig begrenzt und genügen nicht dem tatsächlichen Bedarf. So können aus einem 100jährigen Baum der Pazifischen Eibe (*Taxus*

brevifolia) etwa 300 mg Taxol gewonnen werden. Dies entspricht etwa einer Dosis für einen Krebspatienten. Um die Bestände der Pazifischen Eibe nicht zu gefährden, suchte man alternative Methoden, Taxol in ausreichender Menge zugänglich zu machen. Derzeit wird eine Vorstufe des Taxols aus den Nadeln und Zweigen der Europäischen Eibe (*Taxus baccata*) isoliert und Taxol durch eine Partialsynthese aus einer erneuerbaren Quelle zugänglich gemacht.^[6]

Calicheamicin γ_1^I wurde aus Bakterien der Art *Micromonospora echinospora ssp calichensis* isoliert. Seine cytotoxische Wirkung beruht auf der Endiin-Einheit, die eine Radikalquelle darstellt. Das im Sinne einer BERGMAN-Cyclisierung^[7] erzeugte Biradikal bewirkt eine DNA-Spaltung an spezifischen Basenpaaren der DNA-Sequenz.^[8] Der therapeutische Einsatz des Calicheamicin γ_1^I wird jedoch durch die geringe Tumorzellenselektivität eingeschränkt. Die Totalsynthese solcher Moleküle und das Verständnis der Wirkungsmechanismen eröffnet die Möglichkeit, modifizierte Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften darzustellen und die unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren.

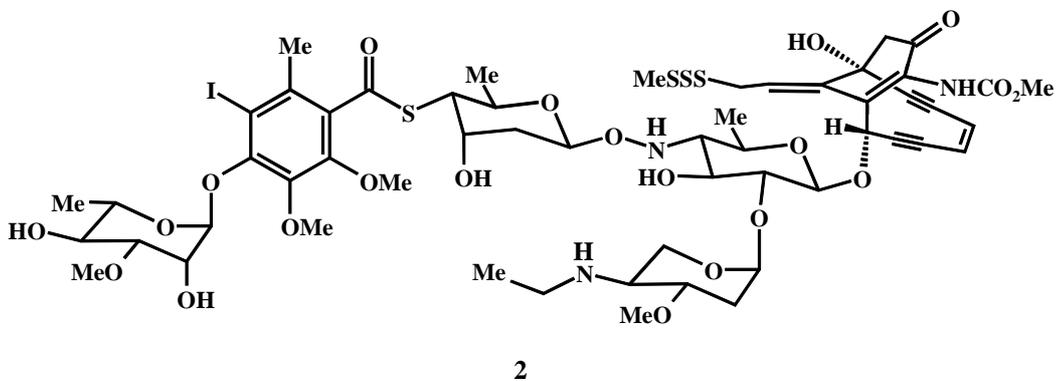


Abb. 2: Calicheamicin γ_1^I .

Neben diesen komplizierten Strukturen richtet sich das Augenmerk des Synthetikers auch auf strukturell einfachere Naturstoffe. Darunter fallen z.B. die aus dem Alltag bekannten Röstaromen^[9] und das Cytostatikum (-)-(R)-Sarkomycin (**7**)^[10] (Abbildung 3).

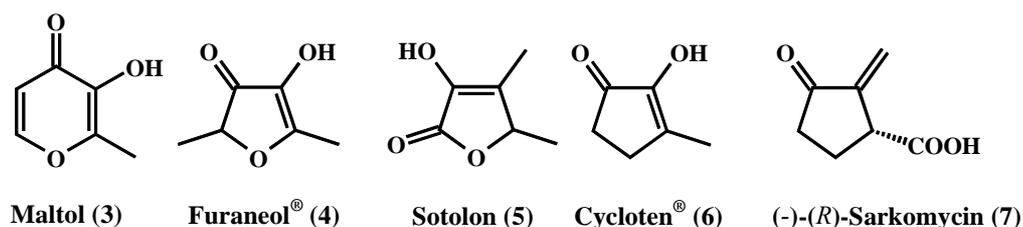


Abb. 3: Monocyclische Naturstoffe.

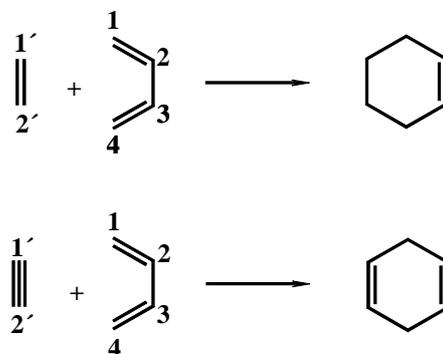
Maltol (**3**) gilt als Prototyp der Klasse der Röstaromen. Es wurde bereits 1894 als dominierender Geruchsstoff gebrannter Gerste erkannt.^[11] Furaneol[®] (**4**) ist ein wesentlicher Bestandteil des Ananas-^[12] und Erdbeearomas,^[13] Sotolon (**5**) verleiht dem japanischen Sake und Cycloten[®] (**6**) dem Ahornsirup seinen charakteristischen Geruch.^[9] (-)-(R)-Sarkomycin (**7**) wurde aus Bakterien der Art *Streptomyces erythrochromogenus W-115-C* isoliert^[10] und zeigt antibakterielle und cytotostatische Eigenschaften.^[14] Es wird in der Chemotherapie bei der Behandlung von Weichteiltumoren eingesetzt.^[15]

Die Entwicklungen in der Synthese- (asymmetrische Synthese durch Übergangsmetallkatalyse enzymatische Reaktionen) und Analysen-Methodik (Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie, Massenspektrometrie (MS)) in den letzten drei Dekaden haben die Möglichkeiten des Organikers enorm erweitert. Eine der wichtigsten und am vielseitigsten anwendbare Reaktion ist die von DIELS und ALDER erstmals 1928 publizierte Cycloaddition.^[16] Seit fast 75 Jahren hat diese thermische $[4\pi_s + 2\pi_s]$ -Cycloaddition die Forschung beschäftigt und immer breitere Anwendungsmöglichkeiten gefunden. Diese Methode und eine Vielzahl anderer Reaktionen, die dem Synthetiker das nötige Rüstzeug gaben, haben die Synthese von vormals nicht darstellbaren Verbindungen ermöglicht und die Zahl der veröffentlichten Arbeiten zeigt, dass noch viele Herausforderungen vorhanden sind.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Diels-Alder-Reaktion – Theoretische Grundlagen

Allgemein wird unter der Diels-Alder-Reaktion die Cycloaddition zwischen einem *cis*-1,3-Dien und einem Olefin oder Alkin, dem Dienophil, unter Bildung eines Cyclohexanringes mit einer oder zwei Doppelbindungen verstanden (Schema 1).

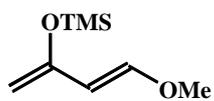


Schema 1: Allgemeine Diels-Alder-Reaktion.

Diese Cycloadditionen verlaufen allerdings nur unter sehr drastischen Bedingungen. Ethen und 1,3-Butadien reagieren erst bei einer Temperatur von 185 °C in einem Gasautoklaven bei 150 bar und einer Reaktionszeit von anderthalb Tagen.^[17] Acetylen und 1,3-Butadien addieren nach mehreren Tagen bei Drücken oberhalb von 50 bar in einem Temperaturbereich zwischen 80 und 300 °C in einem Gasautoklaven.^[17] Allgemein können als Diene prinzipiell alle 4π-Komponenten (Abbildung 4) und als Dienophile alle 2π-Systeme verwendet werden (Abbildung 5).

Die meisten Diene sind elektronenreiche Systeme (z.B. **8**, **10**), die Triebkraft der Cycloaddition kann auch die Bildung eines delokalisierten π-Systems (**12**, **13**) sein oder der Abbau von Ringspannung (**20**). Häufig eingesetzte Dienophile sind sowohl acyclische (**24-34**) oder cyclische (**38-45**), akzeptorsubstituierte Alkene und Alkine, als auch hochreaktive Zwischenstufen (**35,46**).^[18]

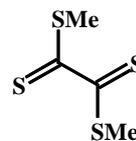
offenkettig



8

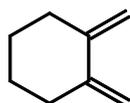


9

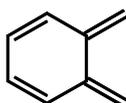


10

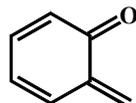
exocyclisch



11



12

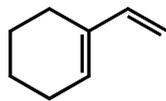


13

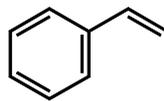


14

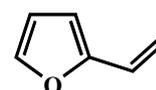
endo-exocyclisch



15

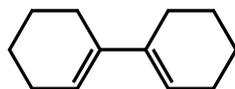


16

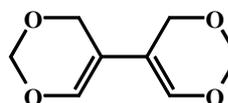


17

endocyclisch über Ringe



18



19

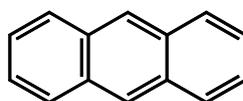
endocyclisch



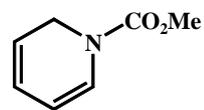
20



21



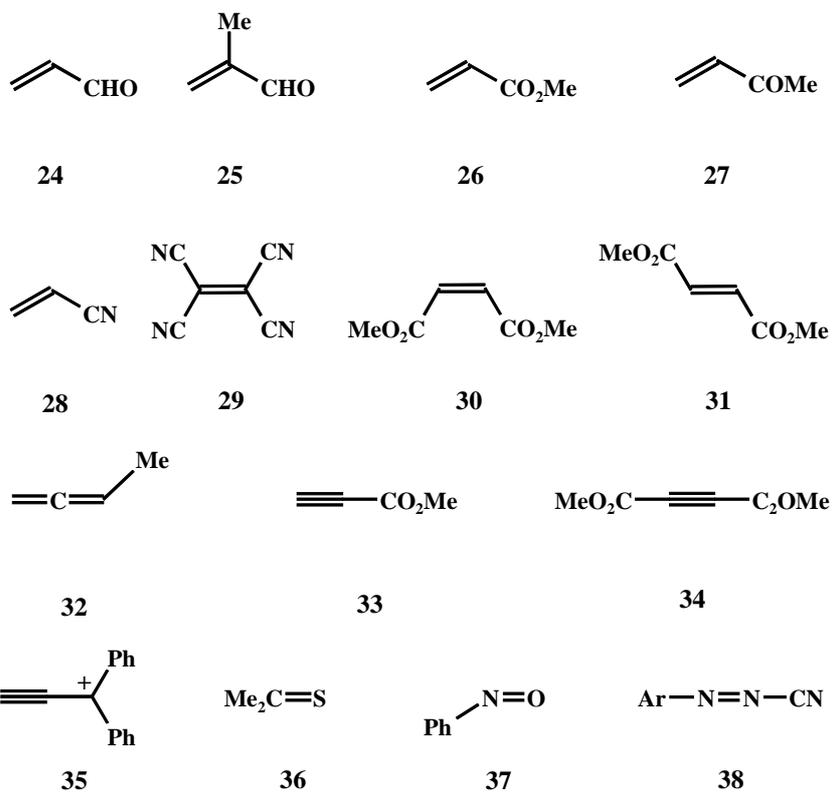
22



23

Abb. 4: Diene in der Diels-Alder-Reaktion.

offenkettig



cyclisch

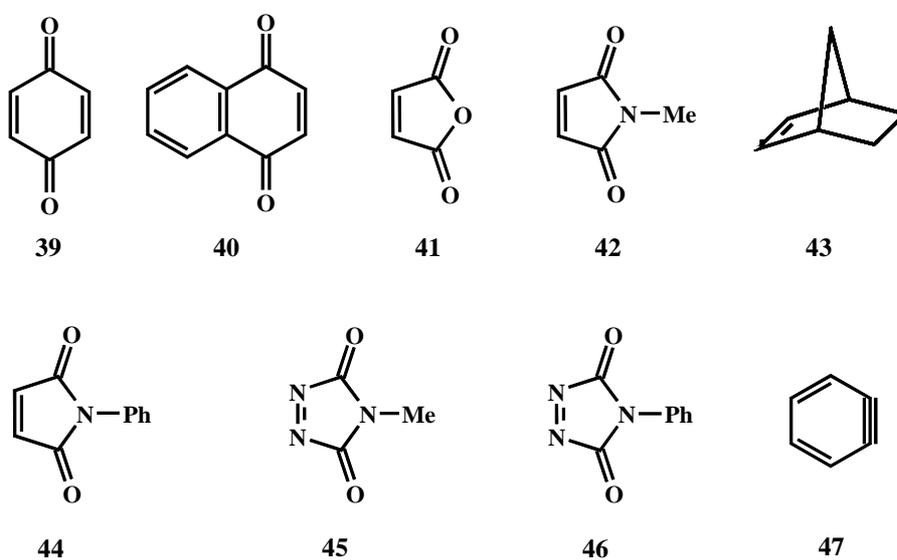


Abb. 5: Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion.

Die Reaktivität und Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion lässt sich mit dem *Frontier Molecular Orbital* (FMO) Modell beschreiben.^[19] Vereinfachend werden nur die an der

Bildung der neuen Molekülorbitale beteiligten Grenzorbitale der Reaktanden (*Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO)) betrachtet. Gleichung 1 zeigt basierend auf dieser Annahme eine mathematische Beschreibung der Wechselwirkungen der beiden Grenzorbitale.

$$\Delta E = \frac{(c_{1,HOMO} \times c_{1',LUMO} \times \beta_{11'} + c_{4,HOMO} \times c_{2',LUMO} \times \beta_{42'})^2}{E_{HOMO(Dien)} - E_{LUMO(Dienophil)}} + \frac{(c_{1,LUMO} \times c_{1',HOMO} \times \beta_{11'} + c_{4,LUMO} \times c_{2',HOMO} \times \beta_{42'})^2}{E_{HOMO(Dienophil)} - E_{LUMO(Dien)}} \quad (Gl.1)$$

mit ΔE : Energiedifferenz der beiden möglichen Grenzorbitalwechselwirkungen

$c_{1,HOMO}$: Orbitalkoeffizient des Grenzorbitals am C-1 des Diens

$c_{1',LUMO}$: Orbitalkoeffizient des Grenzorbitals am C-1' des Dienophils

$c_{4,HOMO}$: Orbitalkoeffizient des Grenzorbitals am C-4 des Diens

$c_{2',LUMO}$: Orbitalkoeffizient des Grenzorbitals am C-2' des Dienophils

β : Resonanzintegral der entsprechend wechselwirkenden Orbitale

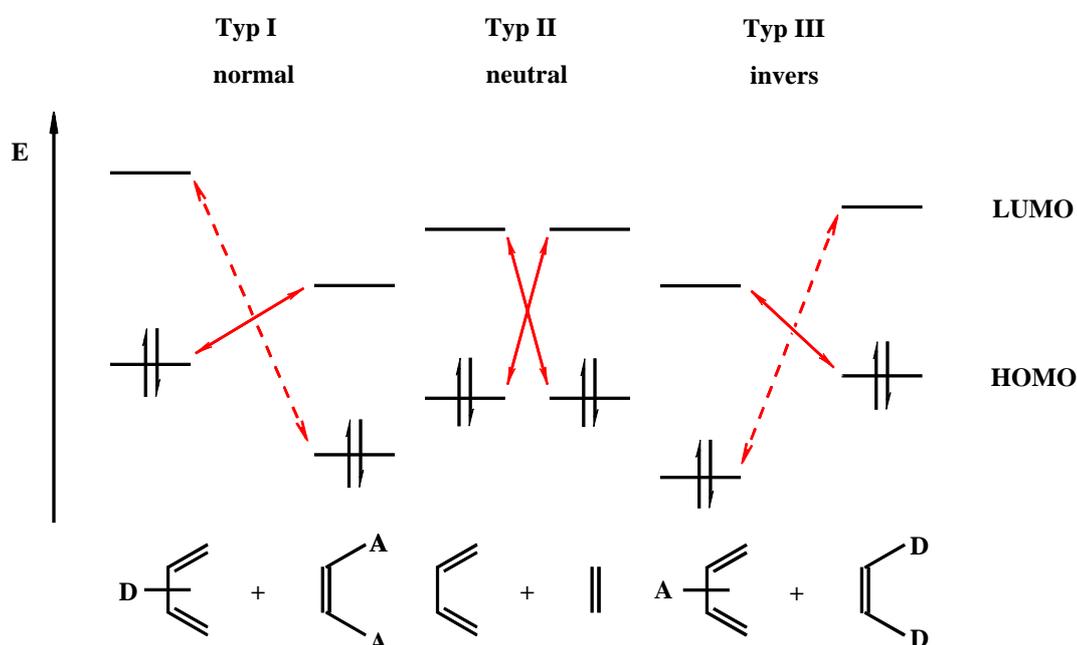
Indexnumerierung (s. Schema 1)

Aus diesem Modell folgt, dass erstens nur die Wechselwirkung besetzter Orbitale (HOMO) des einen Moleküls mit unbesetzten Orbitalen (LUMO) des anderen Moleküls das System stabilisiert und zweitens das Ausmaß der bindenden Wechselwirkung zweier Grenzorbitale ihrem Energieabstand umgekehrt proportional ist. Je geringer die Unterschiede der Energielagen sind, desto stärker sind die Wechselwirkungen. KLOPMAN^[20] und SALEM^[21] haben unabhängig voneinander eine Gleichung entwickelt, die die bei der Überlappung der Orbitale eines Reaktanden mit denen eines anderen gewonnene und verlorene Energie ΔE abschätzen kann. Diese Theorie ermöglicht die Einschätzung von Reaktivitäten in Reaktionen.

Basierend auf diesen Folgerungen unterscheiden SAUER und SUSTMANN drei Typen der Diels-Alder-Reaktion (Schema 2).^[22]

Als Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf (Typ I) wird die Cycloaddition zwischen einem akzeptorsubstituierten Dienophil und einem donorsubstituierten *cis*-1,3-

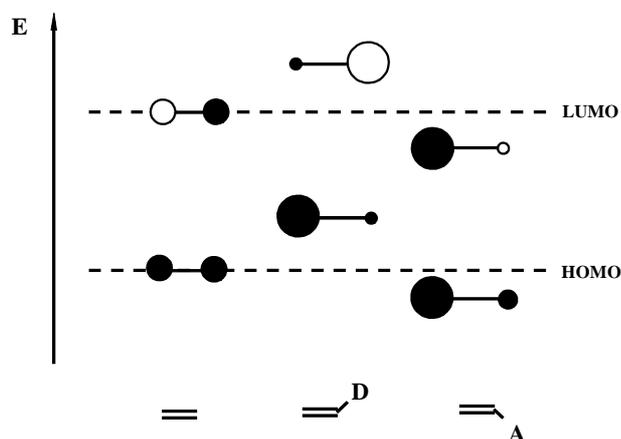
Dien bezeichnet. Die Wechselwirkungen zwischen dem LUMO des Dienophils und dem HOMO des Diens sind bei diesem Typ maßgeblich. Dies ist der am häufigsten verwendete und sowohl experimentell, als auch theoretisch am meisten erforschte Reaktionstyp.^[23] Der seltenere Fall der Diels-Alder-Reaktion mit neutralem bzw. unausgeglichenem^[17] Elektronenbedarf (Typ II) wird von den Wechselwirkungen $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}/\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dien}}/\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}$ gleichermaßen bestimmt. Die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (Typ III) wird von der Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils bestimmt.



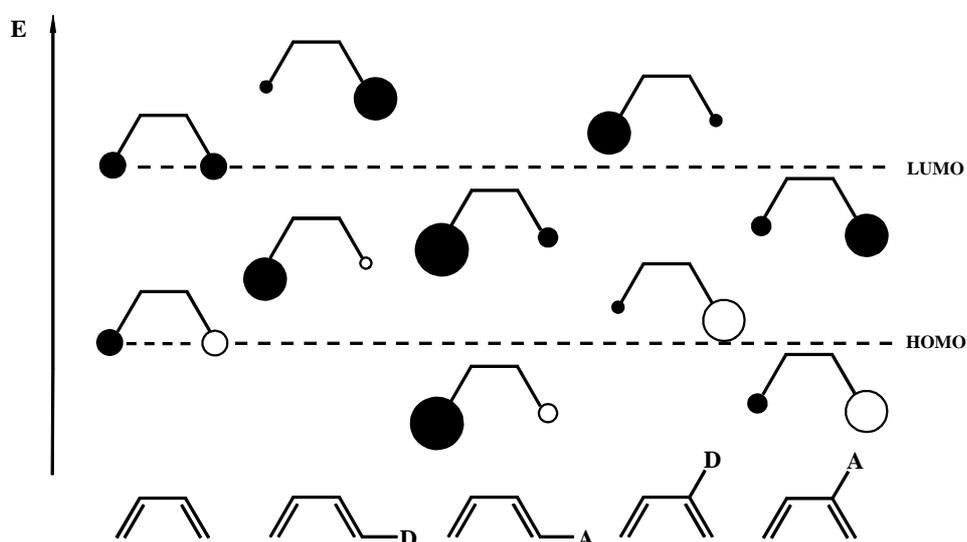
Schema 2: Grenzorbital-Wechselwirkungen bei Diels-Alder-Reaktionen mit normalem, neutralem und inversem Elektronenbedarf.

Auf Basis dieser Klassifizierung ist nicht nur eine qualitative Beschreibung der Reaktivitätsmuster der Diels-Alder-Reaktion möglich, sondern, mit Kenntnis der Beeinflussung von Orbitalenergien durch Substituenten, auch eine semiquantitative Beschreibung möglich. Die Art der Beeinflussung wird in einer von HOUK^[24] vorgeschlagenen Einteilung konkretisiert: Elektronenakzeptorsubstituenten (A) senken die Grenzorbitale energetisch ab, Elektronendonatoren (D) heben sie an. Dies bedeutet für die Reaktion des Typs I, dass bei der Reaktion eines elektronenreichen Diens mit einem akzeptorsubstituierten Dienophil eine Beschleunigung gegenüber der Reaktion mit unsubstituierten Reaktanden zu

beobachtet ist (Typ II). Gleiches gilt für die Reaktion eines elektronenreichen Dienophils mit einem akzeptorsubstituierten Dien (Typ III). In Schema 3 und Schema 4 sind die Einflüsse der Substituenten auf die Grenzorbitallagen und die Orbitalkoeffizienten qualitativ dargestellt.



Schema 3: Grenzorbitallagen und -koeffizienten substituierter Alkene nach HOUK.^[24]



Schema 4: Grenzorbitallagen und -koeffizienten substituierter Diene nach HOUK.^[24]

Wie aus Schema 4 hervorgeht, ist nicht nur die Präsenz eines Substituenten am Diengerüst für den Grad der Beeinflussung der HOMO-LUMO-Lagen maßgebend, sondern auch seine Position. Substituenten an den terminalen Positionen üben einen stärkeren Einfluss sowohl

auf die Orbitalenergien, als auch die Orbitalkoeffizienten aus als solche an den medialen Positionen.

Anhand dieser qualitativen Darstellung der Orbitalkoeffizienten können prinzipielle Aussagen über die Regiochemie der Diels-Alder-Reaktion gemacht werden. Je unterschiedlicher der Betrag der Orbitalkoeffizienten an den Zentren der jeweils wichtigsten Grenzorbitale ist, desto größer ist im allgemeinen die Regioselektivität. Abbildung 6 zeigt die Diels-Alder-Reaktion von Acrylestern **26** mit unterschiedlich in 1- bzw. 2-Position substituierten Dienen **48** und **50**. Je nach Stellung des Substituenten wird das *ortho*- bzw. *para*-Addukt bevorzugt gegenüber dem *meta*-Addukt gebildet.^[25]

Die Reaktion von Methacrylat (**26**) ($R' = \text{Me}$) mit 1-Phenylbuta-1,3-dien (**48c**) ergibt z.B. ein *ortho/meta*-Verhältnis von 97:3, die Cycloaddition von **26** mit **50c** ein *para/meta*-Verhältnis von 84:16.^[26]

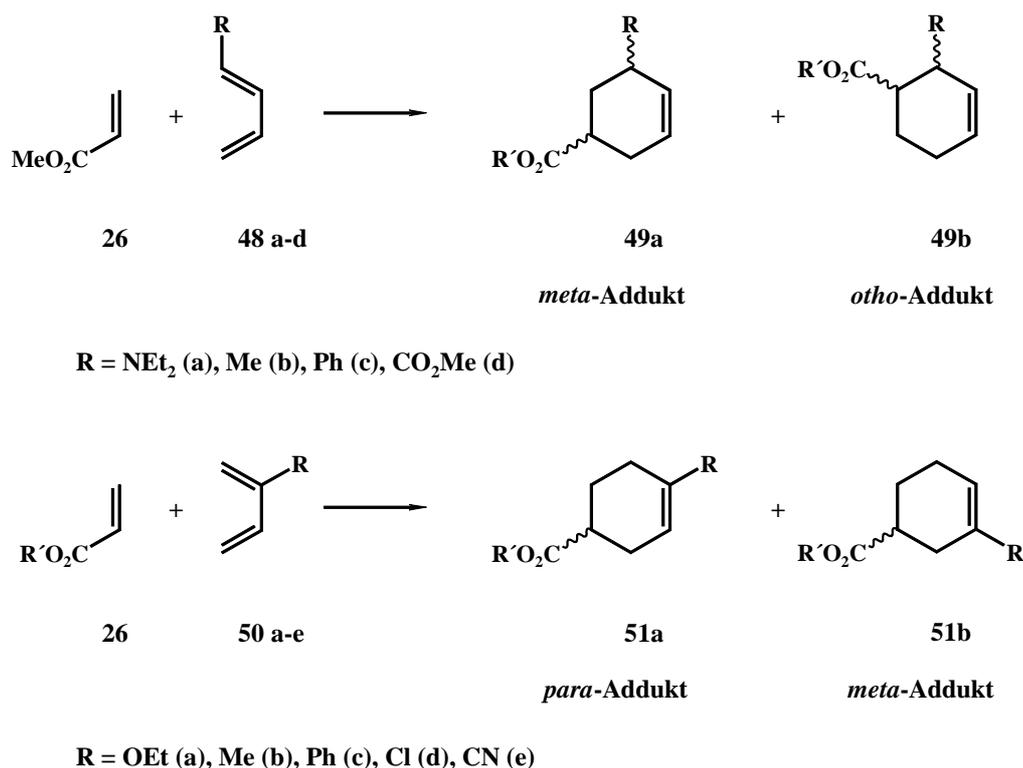


Abb. 6: Regiochemie der Diels-Alder-Reaktion.

Neben dem Einfluss der primären werden auch sekundäre Orbitalwechselwirkungen zur Deutung der Regiospezifität der Diels-Alder-Reaktion diskutiert.^[27,28] In den Molekülen vorhandene, an der Reaktion nicht direkt beteiligte π -Systeme, wie Carbonyl- oder Nitril-

gruppen, können das durch die primären Wechselwirkungen gegebene Orientierungsverhalten verstärken.

Das stereochemische Verhalten der Diels-Alder-Reaktion ist für die gerichtete Synthese von großer Bedeutung. ALDER et al. fanden empirisch, dass zum einen die räumliche Anordnung der Substituenten am Dien oder am Dienophil im Cycloaddukt erhalten bleibt (*cis*-Prinzip, Abbildung 7) und zum anderen, dass bei der Reaktion unsymmetrischer Partner die Bildung des *endo*-Produktes bevorzugt ist (*endo*-Regel, Abbildung 7).^[29]

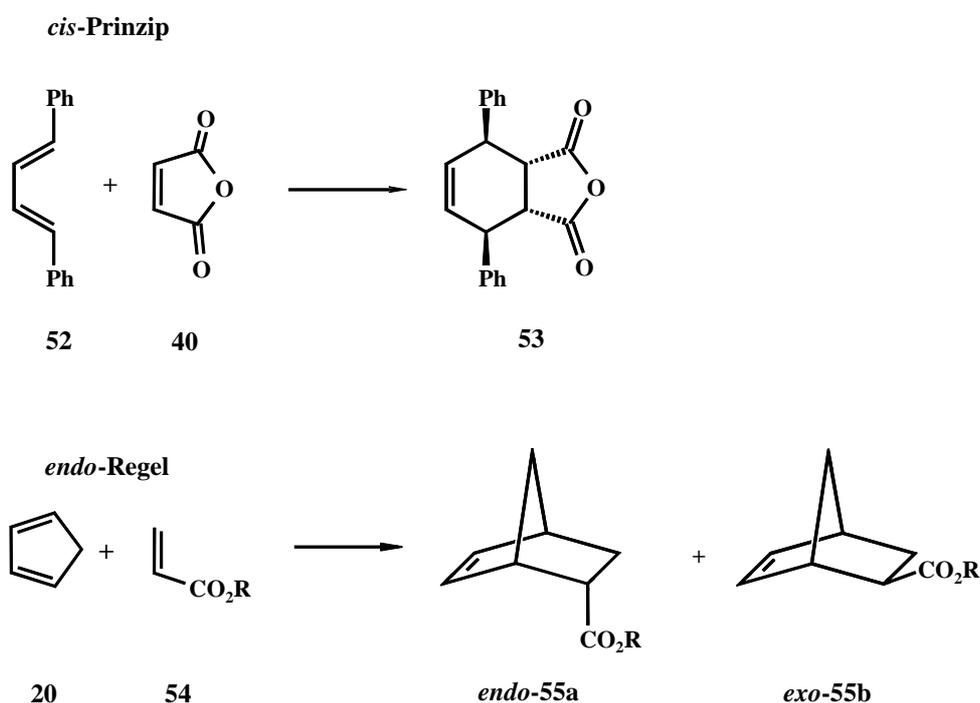


Abb. 7: *cis*-Prinzip und *endo*-Regel nach ALDER.

Bei der Reaktion von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-1,3-butadien (**52**) mit Maleinsäureanhydrid (**40**) liefert, bezogen auf die Diensubstituenten, nur das 1,4-*cis*-Addukt **53**.^[30] Als Beispiel für die *endo*-Regel sei hier die Reaktion zwischen Cyclopentadien (**20**), einem cyclisch fixierten *cis,cis*-1,4-disubstituiertem 1,3-Dien, und einem Acrylsäureester **54** angeführt. Auch in diesem Fall werden sekundäre Orbitalwechselwirkungen als Deutung der experimentellen Befunde herangezogen.^[31] Zusätzliche π -Systeme im Dienophil stabilisieren den *endo*-Übergangszustand stärker und begünstigen so die Bildung eines Produktes. Experimente von HOUK haben die Bedeutung dieser Überlegungen unterstrichen (Abbildung 8).^[32] Während bei der Reaktion zwischen dem Dien **57** und Cyclopentadien (**20**)

ausschließlich das *endo*-Produkt **59** entstand, ergab die Reaktion mit Cyclopenten (**58**) die beiden Produkte **60a/b** im *endo/exo*-Verhältnis 1:1.

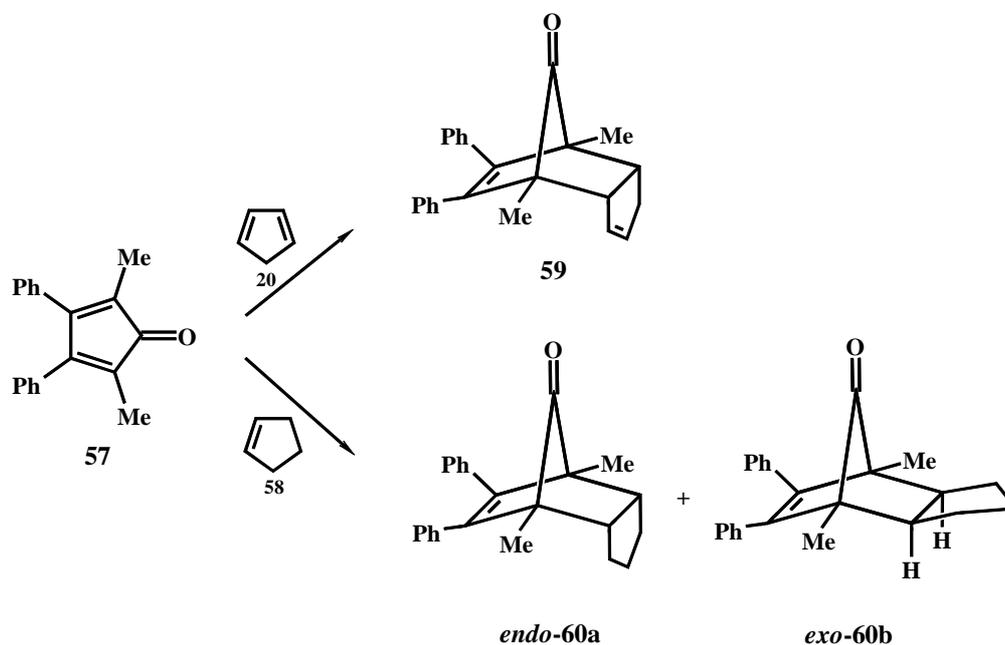


Abb. 8: Einfluß der sek. Orbitalwechselwirkungen auf *endo/exo*-Produktverhältnisse.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen befassten sich mit der thermischen, unkatalysierten Diels-Alder-Reaktion. Im folgenden soll ein Überblick über die Möglichkeiten der Einflussnahme mittels Katalysator, Solvenswahl, Modifikation der Reaktanden und Hochdruck gegeben werden.

2.2 Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen

Die Diastereo- und Enantioselektivitäten lassen sich durch Zusatz von Katalysatoren wie z.B. chiralen^[33,34] und achiralen^[35] Lewis-Säuren, chiralen sek. Ammoniumsalzen,^[36] TADDOL-($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol)-Derivat-Komplexen^[37] oder chiralen Organübergangsmetallkomplexen^[38] steigern.

Der Einfluss von Lewis-Säuren bezüglich der Reaktivität, der *endo/exo*- und Stereoselektivität ist intensiv studiert worden.^[23a,39] So verläuft die Cycloaddition von elektronen-

donorsubstituierten Dienen mit Methacrylaten in Gegenwart von Aluminium(III)chlorid mit einer Regioselektivität von 97:3 gegenüber einem *para/meta*-Verhältnis von 70:30 bei der unkatalysierten Reaktion.^[39]

Den supramolekularen Ansatz zur Steigerung der Reaktivität der Reaktanden stellt die Zugabe von komplexierenden Systemen wie Metallporphyrinen **61** dar (Abbildung 9).^[40] Die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion zwischen dem Dien **62** mit dem Dienophil **63** zum Produkt **64** sind beim Einsatz vom Komplex **61a** um den Faktor 65 und bei Komplex **61b** um den Faktor 840 höher als bei den Reaktionen ohne Porphyrin-Additiv.

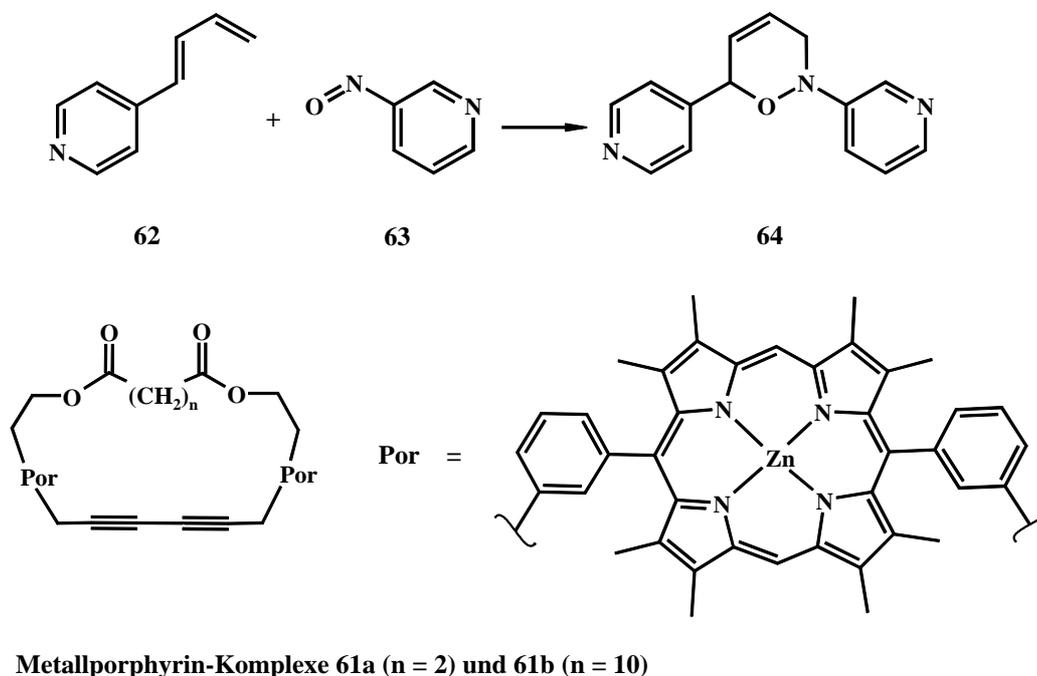
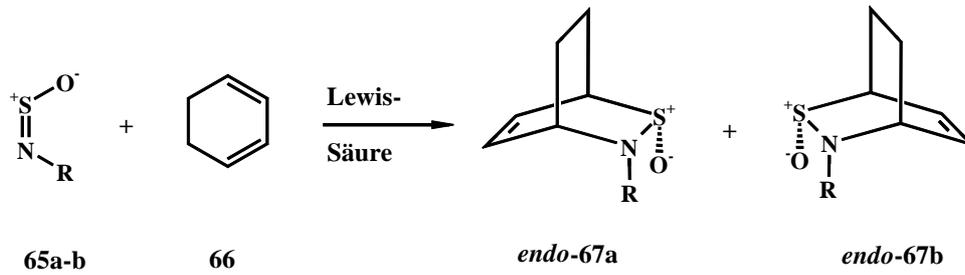


Abb. 9: Wirtssysteme zur Steigerung der Reaktivität der Diels-Alder-Reaktion.

Die enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion des *cis*-*N*-Sulfinyl-Dienophils **65a** mit 1,3-Cyclohexadien (**66**) liefert bei Verwendung der chiralen Lewis-Säure mit dem 1,4-Diol **69** als Ligand ein *endo/exo*-Verhältnis von 95:5 und einen Enantiomerenüberschuß von 76% zugunsten des *endo*-Addukts **67a** (Abbildung 10). Mit dem Liganden **70**, einem 1,2-Diol, ergab die Cycloaddition mit 75:25 (*endo/exo*) und 13% *ee*-Wert sowohl ein schlechteres Diastereomerenverhältnis als auch eine schlechtere Enantioselektivität.^[33]



$\text{R} = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$ (65a), $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O(O)C-}$ (65b)

chirale Lewis-Säuren:

LTi(IV)Cl_2

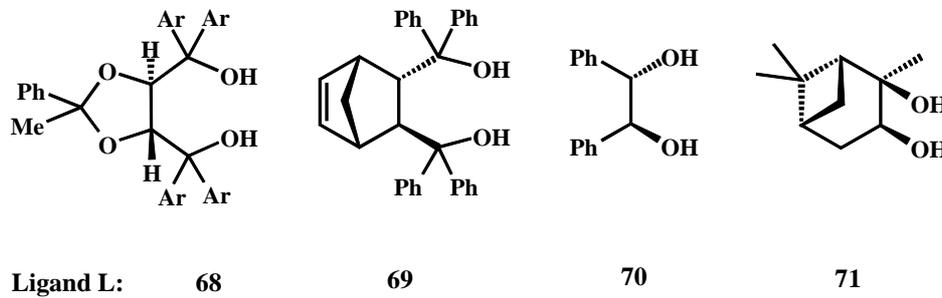


Abb. 10: Beispiele für die Verwendung chiraler Lewis-Säuren.

Bei Verwendung der chiralen Lewis-Säure **72**^[41] verläuft die Cycloaddition des α,β -Enals 2-Bromacrolein (**73**) mit Cyclopentadien (**20**) mit hoher Stereoselektivität. Dies wird durch die Stabilisierung des Übergangszustandes **74** mittels einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Formylwasserstoff des Dienophils und dem Borsauerstoff des Katalysators erklärt (s. Abbildung 11).^[42]

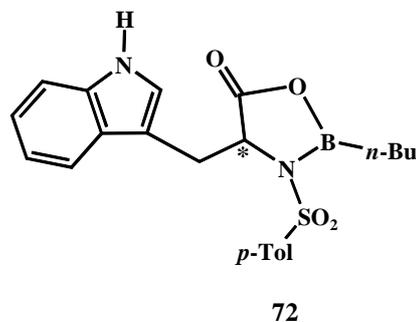


Abb. 11a: Chirale Lewis-Säure **72** nach COREY.^[41]

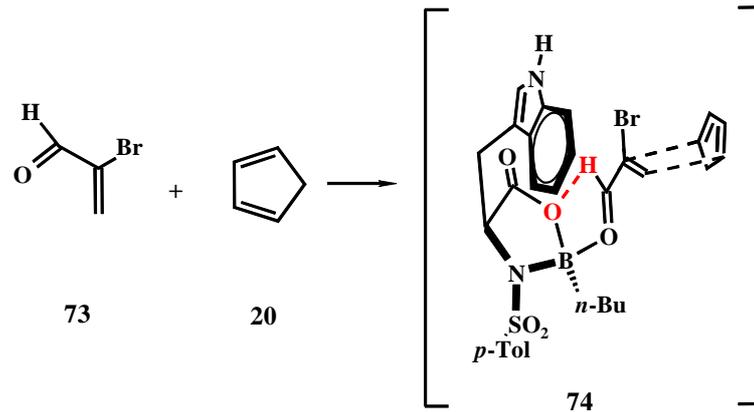


Abb. 11b: Übergangszustand **74**: Wasserstoffbrückenbindung als wesentlicher Faktor der stereoselektiven Wirkung des Katalysators **72**.

Welche Bedeutung Katalysatoren in der Diels-Alder-Reaktion haben können, wird aus den Ergebnissen der Experimente von DALTON deutlich (Abbildung 12).^[35]

Die Reaktion des chiralen Dienophils **75** mit Cyclopentadien (**20**) in Gegenwart von Diethylaluminiumchlorid (**77**) ergab nach 24 Stunden ein Gemisch der beiden diastereomeren Produkte **76a** und **76b** im Verhältnis 88:12 bei einer isolierten Ausbeute von 58%, während die Reaktion unter gleichen Bedingungen mit Ethylaluminiumdichlorid (**78**) ein Verhältnis von 2:98 bei 63% isolierter Ausbeute lieferte.

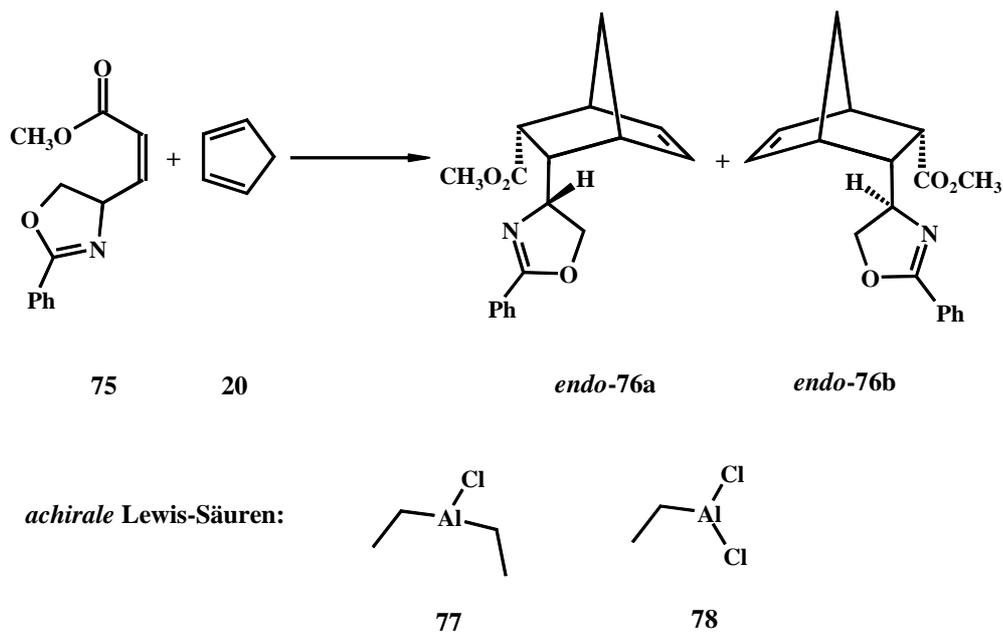


Abb. 12: Beispiele für die Verwendung von achiralen Lewis-Säuren in Cycloadditionen.

Basierend auf Modellrechnungen (Gaussian 94, RHF/3-21 G) wird dieser Effekt auf ein unterschiedliches Koordinationsverhalten der beiden Lewis-Säuren zurückgeführt (Abbildung 13).

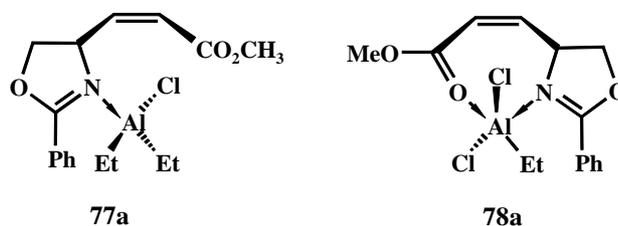


Abb. 13: Komplexe der Lewis-Säuren **77** und **78** mit dem Dienophil **75**.

Die sterisch anspruchsvollere Verbindung **77** koordiniert sich nur an den Stickstoff des Oxazolin-Ringes des Dienophils **75**. Das weniger raumfüllende Ethylaluminiumdichlorid (**78**) koordiniert sowohl an den Stickstoff des Oxazolin-Ringes als auch an den Carbonylsauerstoff der Esterfunktion. Die koordinative Fixierung des Dienophils und die daraus folgende Differenzierung der Halbräume der Olefindoppelbindung begünstigen den Angriff des Diens aus einer Richtung. Derartige seitendifferenzierende Effekte werden in einem späteren Zusammenhang noch ausführlicher betrachtet.

Katalysatoren, die als chirales Auxiliar nicht koordinativ, sondern kovalent während eines Reaktionszyklus an das Dienophil gebunden sind, stellen die Verbindungen **79** bis **81** dar. Der Reaktionsverlauf ist in Abbildung 14 gezeigt.^[36] Die Cycloaddition von Zimtaldehyd und Cyclopentadien in einem Methanol/Wasser-Gemisch bei 23 °C in Gegenwart von 10 Mol-% des Katalysators **80** liefert 82% an Cycloaddukt **84** mit einem *endo/exo*-Verhältnis von 1:3.6 bei einem *ee*-Wert von 74% für das *exo*-Isomer. 5 Mol- Prozent des Katalysators **81** liefern bei gleichen Bedingungen 99% der Cycloaddukte mit einem *endo/exo*-Verhältnis von 1:1.3 bei einem *ee*-Wert von 93% für das *exo*-Isomer. An diesem Beispiel wird deutlich, dass Kompromisse bezüglich der Eigenschaften des Katalysators eingegangen werden müssen, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Ein Vergleich zwischen den Verbindungen **80** und **81** zeigt, dass höhere Enantioselektivitäten auf Kosten der Diastereoselektivität erreicht werden kann.

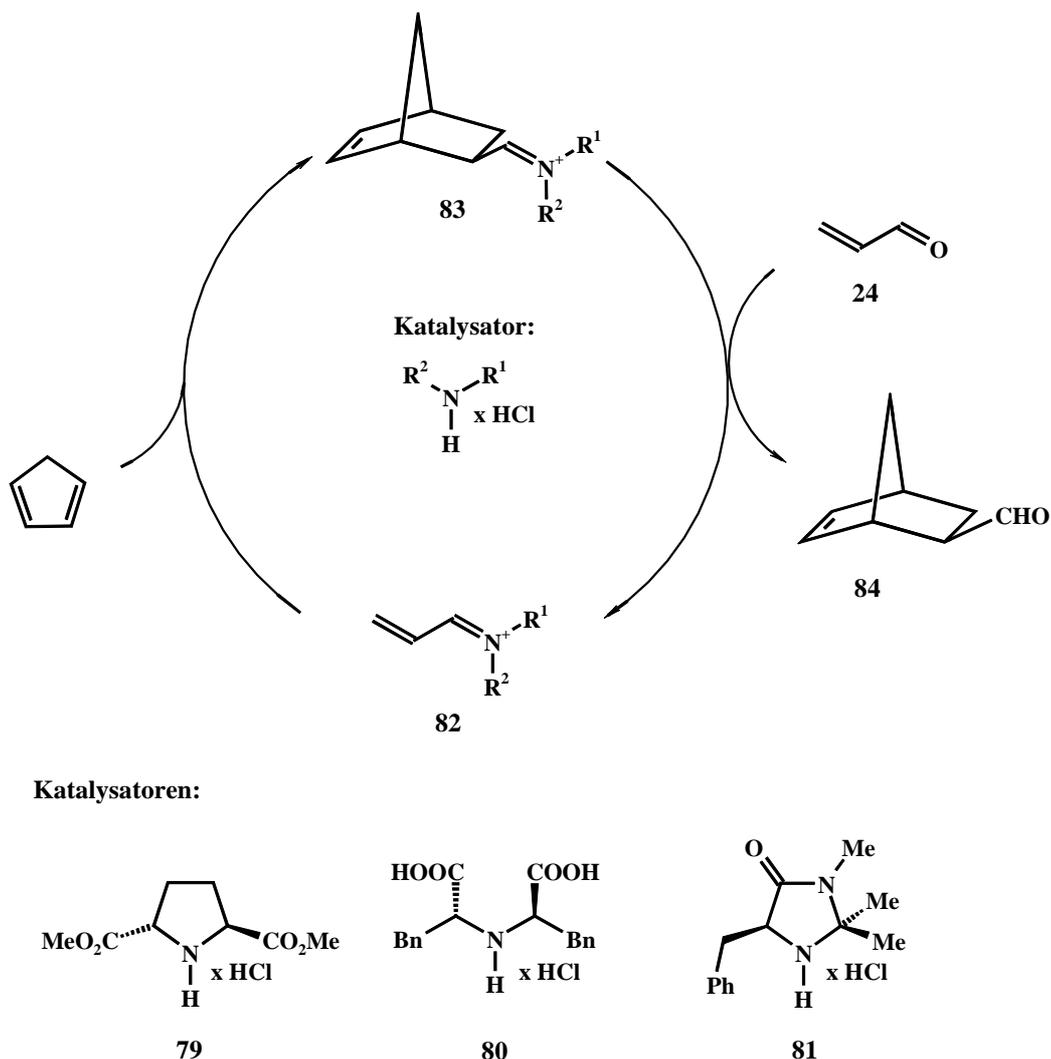


Abb. 14: Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen auf Basis von sek. Ammoniumsalzen.

Reaktivität und Selektivität der Lewis-Säuren können unter anderem durch Variation der Substituenten am Liganden beeinflusst werden (Abbildung 15).^[37] Die Komplexe **85d** und **85h** unterscheiden sich nur an der 2-Position des TADDOL-Dioxolan-Ringes. **85d** trägt an dieser Stelle zwei Methylgruppen, während **85h** dort zwei Phenylsubstituenten aufweist. Die Reaktion des Diens **20** mit dem Dienophil **86** in Gegenwart des Katalysators **85d** zeigt bei 25prozentigem Umsatz ein *endo/exo*-Verhältnis 83:17 bei einem *ee*-Wert von 44% bezogen auf das *endo*-Produkt. Der Titan-TADDOL-Komplex **85h** hingegen liefert bei 74prozentigem Umsatz ein *endo/exo*-Verhältnis 87:13 bei einem *ee*-Wert von 80% bezogen auf das *endo*-Produkt. Die Gründe für dieses Reaktions- und Selektivitätsverhalten sind noch nicht eindeutig geklärt.

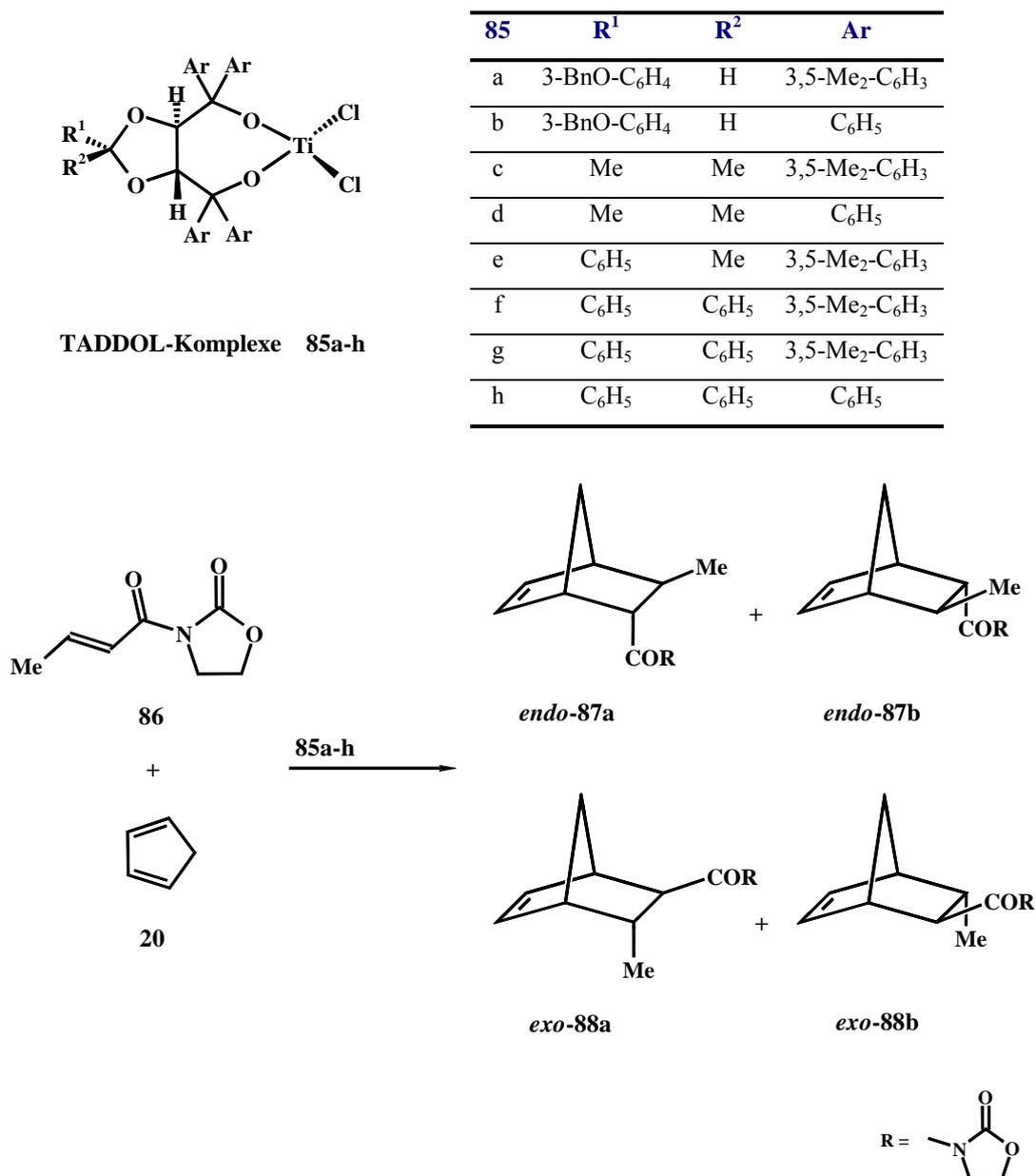


Abb. 15: Diels-Alder-Reaktion mit unterschiedlich substituierten TADDOL-Titan(IV)-Komplexen.

Gute Enantioselektivitäten zeigen die von EVANS et al. synthetisierten Kupfer-Komplexe (Abbildung 16).^[43] Die Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien **20** und dem Acrylimid-Dienophil **89** verläuft in Gegenwart des Katalysators **91** mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% bei Bildung des reinen *endo*-Adduktes **90**. Dies wird auf die Komplexierung des zweizähligen Liganden **89** über die zwei Carbonylsauerstoffe an Kupfer(II) zurückgeführt. Dieser Komplex lässt den Angriff des Diens nur noch von einer Seite mit einer bestimmten Orientierung des Diens zu.

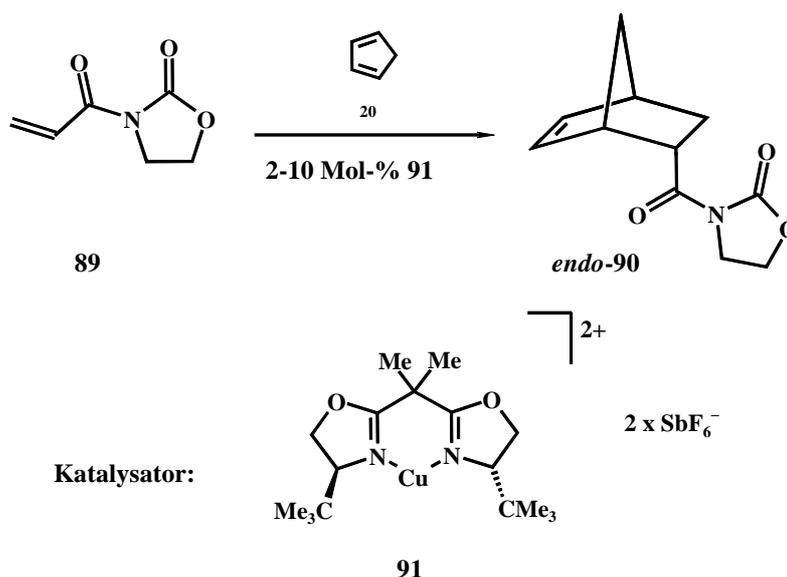
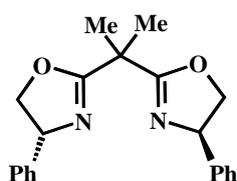
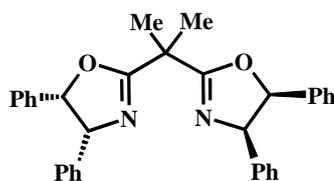
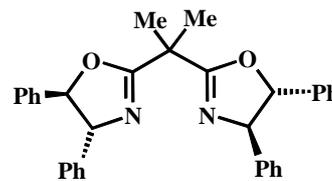


Abb. 16: Enantioselective Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von Kupfer(II)-Katalysatoren mit zweizähligem Liganden nach EVANS et al..

Untersuchungen zum Einfluß von Gegenionen und achiralen Auxiliärliganden auf die Enantioselectivitäten der Diels-Alder-Reaktion, wurden von DESIMONI^[44] und KOBAYASHI et al.^[45] durchgeführt. DESIMONI setzte Kupfer-Komplexe mit den chiralen Liganden **92a-c** ein und variierte die Auxiliärliganden, während KOBAYASHI et al. die Effekte der chiraler Gegenionen auf Lanthanidenbasis mit den entsprechenden Magnesium-Katalysatoren untersuchte (Abbildung 17).

Die Diels-Alder-Reaktion von **89** mit Cyclopentadien **20** in Dichlormethan bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ zeigte mit dem aus Magnesiumperchlorat und (*R*)-**92a** generierten Katalysator eine Diastereoselektivität von 92:8 (*endo/exo*) und einen *ee*-Wert von 72% für das (*S*)-Isomer. Mit Wasser als achiralem Auxiliär-Liganden bei sonst gleichen Bedingungen kehrte sich die Enantioselectivität um und ergab einen *ee* von 70% für das (*R*)-Isomer bei einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 (*endo/exo*). Der Wechsel des Gegenions von Perchlorat zu Triflat erhöhte die Enantioselectivität der Reaktion bei gleichbleibender Diastereoselektivität auf 88% *ee* für das (*R*)-Isomer ohne Wasser bzw. 86% *ee* für das (*R*)-Isomer in Gegenwart von Wasser.

Chirale Liganden:

*(R)*-92a*(R,S)*-92b*(R,R)*-92c

Achirale Liganden: H_2O , ROH (R = Me, Et, *i*.Pr, *tert*.Bu), $(\text{CH}_2\text{OH})_2$

Gegenionen: ClO_4^- , $\text{OSO}_2\text{CF}_3^-$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3^-$

Abb. 17: *Bis*(oxazolin)-Derivate und Komplex-Liganden.

Bei Verwendung des Kupfer(II)-Komplexes **93** mit einem dreizähligen Liganden bei der Umsetzung von Methylacrolein (**94**) und Cyclopentadien werden ähnlich gute Diastereoselektivitäten (*endo/exo* 3:97) und Enantioselektivitäten (92% *ee*, (*S*)) für das Cycloaddukt **95**, wie beim Einsatz des Komplexes **91** (Abbildung 18) erzielt.^[38] Damit ist die Reaktion mit einem Dien in Gegenwart der Lewis-Säure nicht auf zweizählige Dienophile wie **89** beschränkt, sondern es können theoretisch alle Dienophile, die einen zur Koordination fähigen Substituenten tragen, eingesetzt werden.

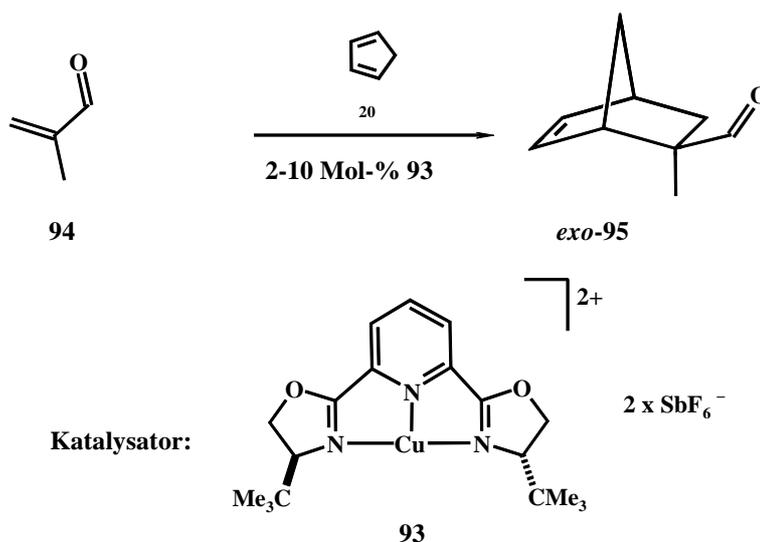


Abb. 18: Enantioselective Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von Kupfer(II)-Katalysatoren mit dreizähligen Liganden nach EVANS.

2.3 Einfluß des Lösungsmittels auf die Diels-Alder-Reaktion

Ebenso wie der Einfluss von Katalysatoren wird die Wirkung des Lösungsmittels auf die Diels-Alder-Reaktion untersucht. BRESLOW beobachtete eine starke Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion in Wasser.^[46a] Allgemein wird die erhöhte Reaktivität und *endo/exo*-Selektivität mit der solvo- bzw. hydrophoben Anordnung der Reaktionspartner^[46,48] oder dem FMO-Modell folgend – der Wechselwirkung des Solvens mit dem Dienophil – erklärt.^[49]

Den Einfluß des Lösungsmittels auf die Produktverhältnisse bei der Diels-Alder-Reaktion wurde von BERSON untersucht.^[50] Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass die Dipolmomente der Reaktanden in den Übergangszuständen weitestgehend erhalten bleiben. *Endo*- bzw. *exo*-Übergangszustand weisen unterschiedliche Dipolmomente auf, die durch die Lösungsmittel unterschiedlich begünstigt werden. Dies wird auch durch theoretische Rechnungen unterstützt.^[23b,52]

Die mit dem Lösungsmittelwechsel beobachteten Reaktivitätssteigerungen können beachtliche Beträge erreichen. Die Reaktion von Cyclopentadien (**20**) mit Methylvinylketon (**27**) verlief im Lösungsmittel Wasser um den Faktor 740 schneller als in Isooctan. Neben der Polarität des Lösungsmittels wird auch die Hydrophobie der Reaktanden als wesentlicher Faktor für die Beschleunigung angesehen.^[53] Der Wechsel vom unpolaren Isooctan zu Methanol führt bei gleicher Reaktion nur zu einer Geschwindigkeitssteigerung um den Faktor 12.^[46]

Tenside im Wasser können sowohl die Reaktivität als auch die Selektivität der Cycloaddition steigern. Wesentlich ist jedoch die Konzentration des Tensids: Weit über der kritischen micellaren Konzentration (*cmc*) sind die Effekte von eher geringer Bedeutung,^[46] während in der Nähe der *cmc* deutliche Geschwindigkeitszunahmen und Selektivitätssteigerungen zu beobachten waren.^[54] Durch Zugabe von Cetyltrimethylammoniumbromid (C-16-Tensid) ließ sich die Ausbeute an Cycloaddukt der Reaktion zwischen

Cyclopentadien (**20**) und Acrylsäuremethylester von 5% auf 21% bei gleichzeitiger Verbesserung der Diastereomerenverhältnisse von 9.3 auf 18.0 zugunsten des *endo*-Adduktes steigern. Mit zunehmender Länge der Esteralkylketten nimmt der positive Effekt der Tensidzusätze ab. Für den Acrylsäurenonylester ist praktisch kein Unterschied mehr zwischen micellarer und wässriger Lösung vorhanden, was auf die Aggregation des Dienophils in der Lösung zurückgeführt wird. Somit gibt es für die micellare Katalyse der Diels-Alder-Reaktion eine ideale Kettenlänge der Acrylestersubstrate, um zufriedenstellende Reaktivitäten und Selektivitäten zu erhalten. Die Untersuchungen zum Einfluß von chiralen Micellen auf den Reaktionsverlauf der Diels-Alder-Reaktion in verschiedenen Reaktionsmedien werden derzeit intensiv betrieben.^[55]

GRIECO nutzte die Selbstaggregation des Diens für die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit und Änderung der Selektivität (Abbildung 19).^[48]

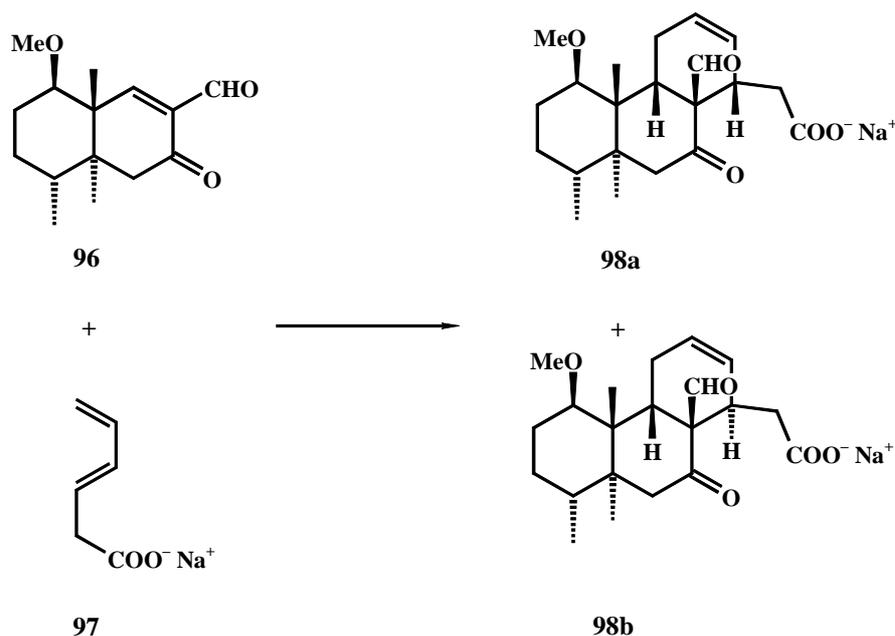


Abb. 19: Katalyse durch Micellenbildung des Diens.

Die Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dienophil **96** und dem Hexa-3,5-diensäureethylester von **97** verläuft in Benzol nach 288 Stunden mit einer Selektivität von 1:1.2 (**98a**/**98b**) bei einer Ausbeute von 52%. Die Verwendung des Natriumcarboxylates **97** in Wasser ergab nach 5 Stunden eine Selektivität von 3:1 für **98a**/**98b** bei 100% Ausbeute. Diese

Wirkung wird auf die Bildung von Micellen in der Lösung und der damit einhergehenden relativen Orientierung der Reaktanden in diesen Micellen zurückgeführt. Die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wird mit der räumlichen Nähe der Reaktionspartner begründet, während die Orientierung der Reaktanden und damit das Volumen des sich bildenden Übergangszustandes für die Verbesserung der Selektivität verantwortlich ist.

JAEGER nutzte die Micellenbildung für die Diels-Alder-Reaktion, indem er Tenside mit Dien- und Dienophilsubstrukturen synthetisierte (Abbildung 20).^[56]

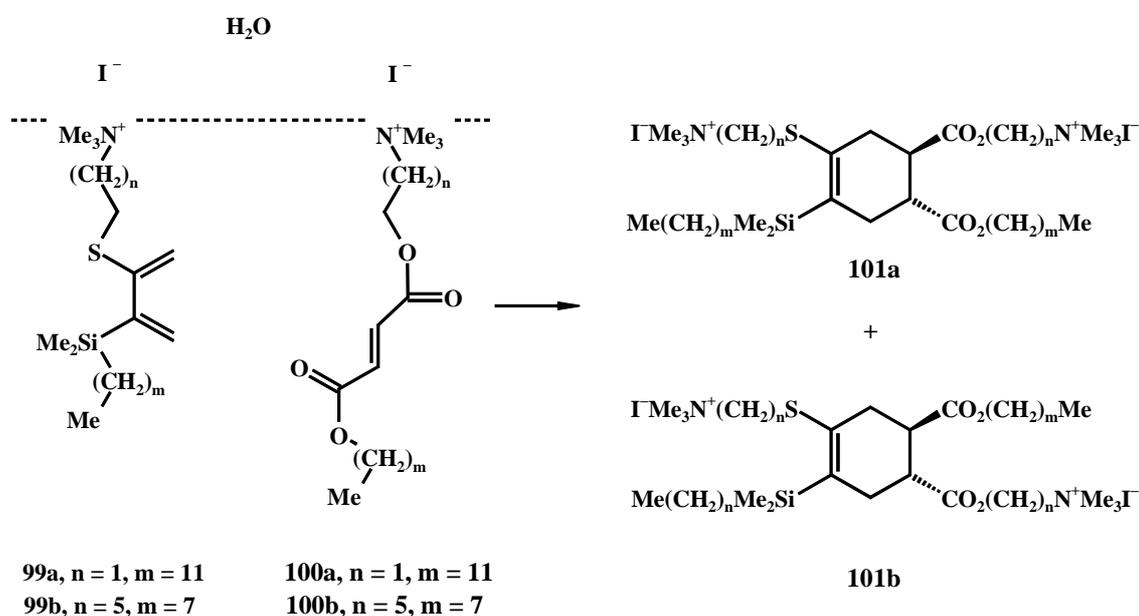


Abb. 20: 1,3-Dien- und Dienophil-Tenside in Diels-Alder-Reaktion.

Die mit den Komponenten **99a** und **100a** in Wasser mit einem Zusatz von 10 Mol-% 4-*tert*-Butylcatechol, bezogen auf das Dien, durchgeführten Reaktionen zeigten gute Diastereoselektivitäten: Das Verhältnis von **101a/101b** beträgt nach 25 Stunden bei 25 °C 26:1 bei 83% Ausbeute der Produkte. Längere Kontaktzeiten verringern die Ausbeuten und steigern die Selektivität nur geringfügig. Werden die Dien- bzw. Dienophileinheiten durch Substitution der Ethyl- durch eine Hexylkette bei gleichzeitiger Verkürzung der hydrophoben Schwanzgruppen (**99b** und **100b**) tiefer in die Micelle gebracht, nimmt bei ähnlicher Reaktionszeit (21 Stunden) und Ausbeute (85%) die Selektivität stark ab (Verhältnis **99b/100b**: 6.7:1). Die Reaktionen wurden in einem Konzentrationsbereich weit über dem *cmc* und mit einem Überschuss an Dienophil durchgeführt. So wurde die für die Reaktion notwendige Bildung der gemischten Micellen gewährleistet. Die in Abbildung 20

gewählte Darstellung der Reaktanden stellt die aus den Produktverteilungen abgeleitete bevorzugte Orientierung in der Micelle dar.

2.4 Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen

Wie bereits an den obigen Beispielen zur diastereo- und enantioselektiven Synthese mit verschiedenen Katalysatoren gezeigt wurde,^[33-38] spielen Effekte, die seitendiskriminierend auf das Dienophil wirken, eine wichtige Rolle.

Als einer der ersten hat WALBORSKY die unkatalysierte, asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit chiraalem Auxiliar am Dienophil durchgeführt (Abbildung 21).^[57]

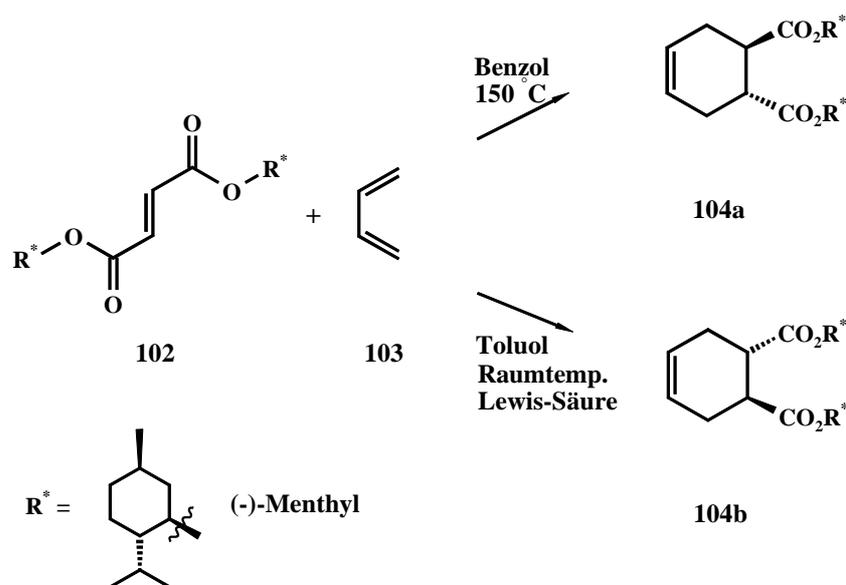
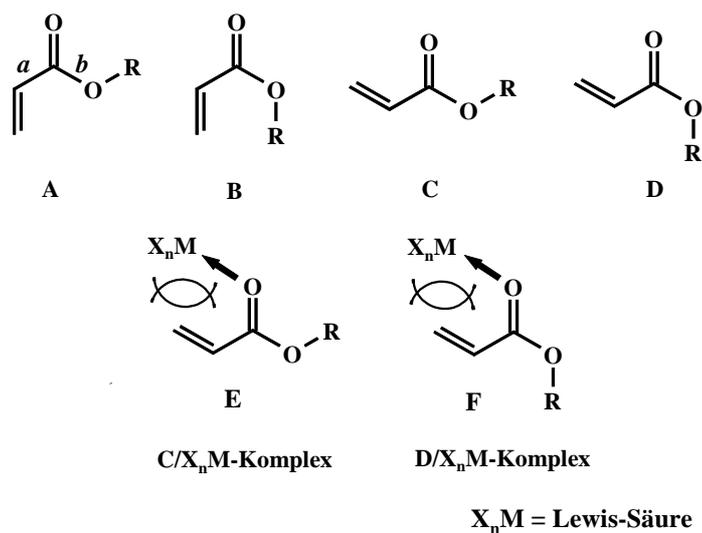


Abb. 21: Chiraler Fumarsäuredi(-)-menthylester **102** in der Diels-Alder-Reaktion.

Allerdings waren die erzielten Enantiomerenüberschüsse mit 2% gering. Diese ließen sich durch den Zusatz von Lewis-Säuren (AlCl_3 , $ee = 57\%$, TiCl_4 , $ee = 78\%$) steigern, lieferten jedoch das andere Enantiomer (Abbildung 21, **104b**). Die höhere chirale Induktion der katalysierten Reaktion wird mit einem von PRELOG entwickelten Modell erklärt.^[58] Neben der Abschirmung einer diastereotopen Seite des Dienophils ist auch das Vorliegen einer günstigen, reaktiven Konformation entscheidend. Schema 5 macht diesen Sachverhalt an den möglichen Acrylester-Konformationen deutlich.

Durch Rotation um die Bindung *a* gehen die Konformationen **A** in **C** bzw. **B** in **D** über. Dabei wird die *re*- zur *si*-Seite und umgekehrt. Folglich werden bei einem Angriff eines Diens von der Oberseite der Papierebene enantiomere Diels-Alder-Addukte erhalten. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen, wie sie die Lewis-Säure-Komplexe **E** und **F** zeigen, lässt sich die Rotation um Bindung *a* wirksam einschränken.



Schema 5: Acrylesterkonformationen.

Desweiteren sollte die *transoid-cisoid* Konformation **A** aufgrund von Resonanzstabilisierung und damit einhergehender, eingeschränkter Rotation um die Bindung *b* die energetisch günstigste sein (Abbildung 22).^[59]

Die Annahme, dass die Lewis-Säure an den Sauerstoff der Carbonylgruppe *anti*-ständig zum Estersauerstoff koordiniert wird durch Röntgenstrukturanalysen^[60] und spektroskopische Untersuchungen^[61] unterstützt.

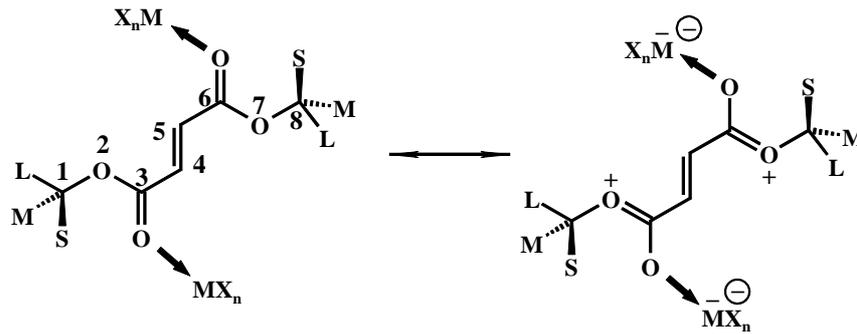


Abb. 22: Fixierung der *transoid-cisoiden* Konformation von **102**.

Demzufolge sollte das Dienophil **102** mit *cis*-1,3-Butadien (**103**) aus dieser Konformation heraus reagieren. Da alle Atome **1-8** von **102** in einer Ebene liegen, wird der seitendifferenzierende Effekt letztlich durch den unterschiedlichen sterischen Anspruch der Substituenten S, L und M induziert.

Eine diastereofaciale Selektivität ohne Katalysator zu erzielen, hat OPPOLZER mit Hilfe von chiralen Acrylester-Derivaten **104** untersucht.^[62]

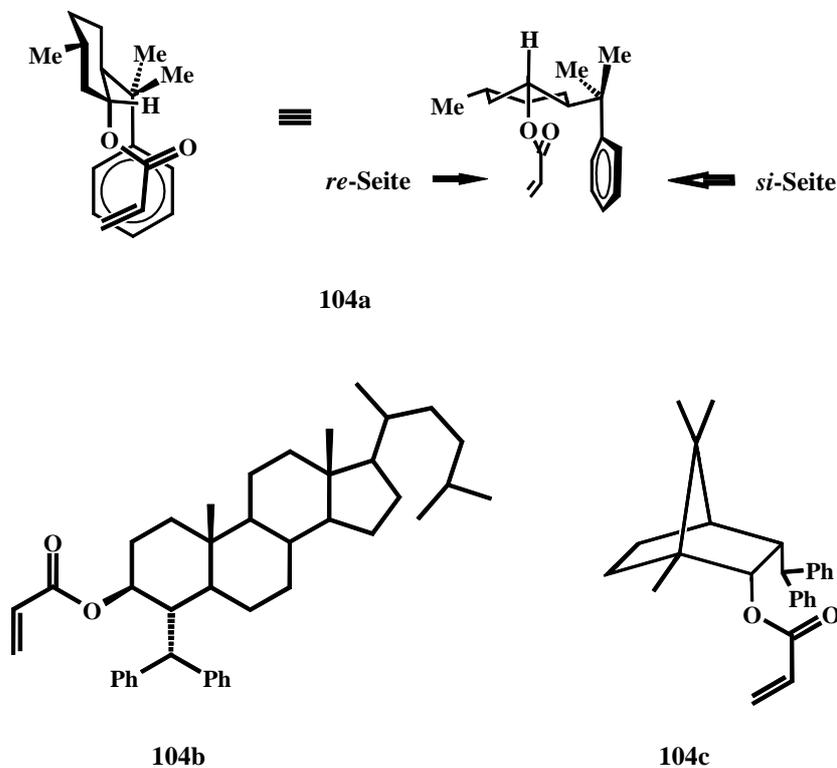


Abb. 23: Acrylsäureester nach OPPOLZER.

Wie aus Abbildung 23 hervorgeht, wird durch die Alkoholkomponente der Estergruppe eine Seite, im Falle von **104a** die *si*-Seite, durch den Phenylsubstituenten gegen einen Angriff des Diens wirksam abgeschirmt. Nur die *re*-Seite steht für die Reaktion zur Verfügung. Neben dem vom (+)-Pulegon abgeleiteten Acrylat **104a** sind unter anderem noch Derivate des (+)-4-Cholesten-3-ons wie z. B. **104b** und des (+)-Camphers **104c** als Alkoholgruppen der Ester untersucht worden.^[62] Die Frage, ob der Einfluss des Phenylrestes sterischer oder elektronischer – Wechselwirkung des aromatischen und des α,β -Enal π -Systems – Natur ist, konnte durch die Substitution der Phenylreste von **104c** durch Neopentylgruppen gezeigt werden. Aus diesen Experimenten geht hervor, dass der elektronische gegenüber dem sterischen Einfluss eine geringere Rolle spielt: Die Diels-Alder-Reaktion des Acrylats **104c** mit Cyclopentadien ergab ausschließlich das *endo*-Addukt mit einem Diastereomerenüberschuß von 82%,^[62] die gleiche Reaktion mit den Neopentylgruppen am Olefin ergab einen Diastereomerenüberschuß von 99%.^[63]

Die diastereofaciale Selektivität, mit der das chirale Auxiliar die Reaktion zu beeinflussen vermag, hängt von dem Abstand zwischen dem prochiralen und dem induzierenden Zentrum ab. Je geringer der Abstand zwischen den betreffenden Atomen ist, desto größer wird die Selektivität.^[64] Abbildung 24 zeigt das von MASAMUNE in einer Cycloaddition mit Cyclopentadien verwendete Dienophil **105**.

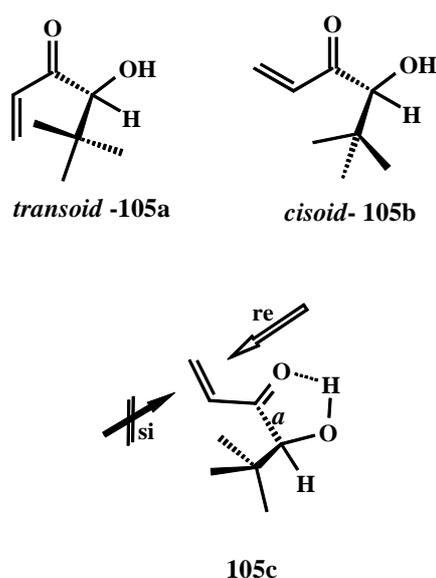


Abb. 24: Chirales Dienophil nach MASAMUNE.

Das chirale Zentrum in **105** befindet sich im Vergleich zu den Dienophilen **102** von WALBORSKY und den Acrylaten **104** von OPPOLZER um eine Position näher am prochiralen Zentrum (vgl. Abbildung 23). Die unkatalysierte Reaktion des Acrolein-Derivats **105** mit Cyclopentadien zeigte eine diastereofaciale Selektivität von über 99%. Die Gründe dafür liegen zum einen in der konformativen Fixierung durch die Wasserstoffbrückenbindung, die die Drehbarkeit der Bindung *a* einschränkt (s. Abbildung 24, **105c**), zum anderen an der *cisoiden* Konformation, die energetisch gegenüber der *transoiden* begünstigt ist, da die vinylischen Wasserstoffe in dieser Position am weitesten von der *tert*-Butylgruppe entfernt sind (s. Abbildung 24, **105a** und **105b**).

2.5 Das *c,d*-Konzept

Alle bisher aufgeführten Möglichkeiten der Reaktivitätssteigerung und der Induktion von Stereoselektivität durch chirale bzw. achirale Katalysatoren oder chiralen bzw. achiralen Auxiliaren können auch durch entsprechende Substitutionsmuster an den Reaktanden erzielt werden.

DEWAR formulierte theoretisch, dass Kohlenwasserstoffradikale mit ungrader Anzahl an Kohlenstoffatomen und konjugierten Doppelbindungen durch Donator- und Akzeptorsubstituenten stabilisiert werden (Abbildung 25, **B**).^[65] VIEHE hat für dieses Muster den Begriff der *capto,dativen* (*c,d*) *Substitution* eingeführt.^[66] Damit wurde eine eindeutige Formulierung für die Position der Substituenten im Molekül geschaffen, da nun zwischen 1,1- (*capto,dativ*) **B** und 1,2- (*push,pull*)^[67] Substitution **D** unterschieden werden kann.

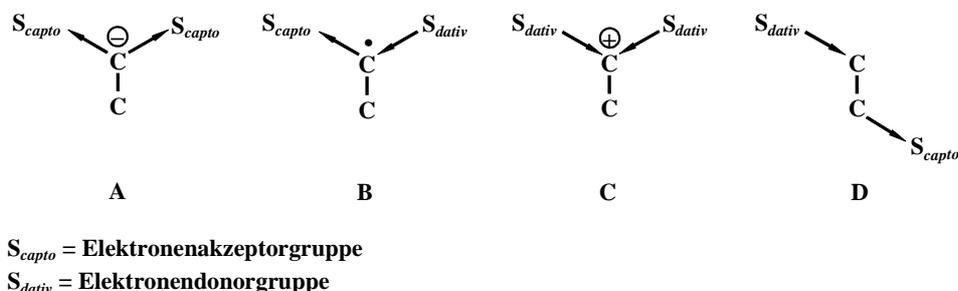


Abb. 25: *capto,dativ* (**B**) und *push,pull* (**D**) Substitution.

Die unterschiedlichen Substitutionsmuster am geminalen Zentrum führen zu entsprechenden Eigenschaften: Akzeptorsubstituenten wie in **A** wirken stabilisierend auf Carbanionen, zeigen daher elektrophile Eigenschaften, Donatorsubstituenten wie in **C** stabilisieren Carbokationen, zeigen daher nukleophile Eigenschaften und Systeme der Art **B** mit beiden Substituenten zeigen *radikophile* Eigenschaften. Daher wurde neben den Bezeichnungen der Elektro- und Nukleophilie von VIEHE der Begriff der *Radikophilie* geprägt.^[66] Als Beispiel für diese Eigenschaft sei die Reaktion vom *c,d*-Olefin **106** mit dem aus Azibisisobutyronitril erzeugten Radikal **107** genannt (Abbildung 26).^[66]

Es wurde keine Polymerisierung, sondern eine einfache Additionsreaktion beobachtet, die ein in der Hitze stabiles Radikal **108** bildet und erst beim Abkühlen zum Dimer bzw. mit einem weiteren Radikal **107** zum Bisaddukt weiterreagiert. Die erzeugten Radikale sind so stabil, dass sie als Polymerisationsinhibitoren wirken können.

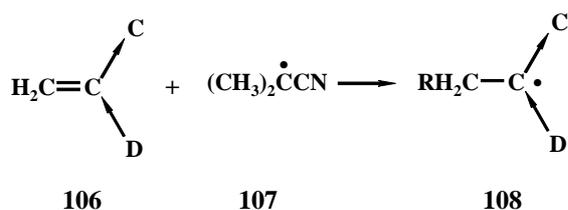


Abb. 26: Radikalstabilisierung durch *c,d*-Substitution.

Das *c,d*-Konzept kam im Bereich der [4+2]-Cycloaddition in Form von *c,d*-Dienophilen zur Anwendung.^[68] Nach einem von DEWAR formulierten, auf quantenmechanischen Rechnungen basierenden Postulat verläuft die Diels-Alder-Reaktion über einen unsymmetrischen Übergangszustand mit biradikaloidem Charakter.^[69] Der radikophile Charakter der *c,d*-Olefine sollte sich demzufolge geschwindigkeitssteigernd auf die Reaktion auswirken, was eine Fülle von Anwendungsmöglichkeiten im präparativen Sinne erschließen sollte (Abbildung 27).^[70] Die Diels-Alder-Reaktion von **109b** mit 1,3-Cyclohexadien (**66**) verläuft siebenmal schneller als die Reaktion mit Acrylnitril, bei einer Produktselektivität von 84:16 für **110c/110d** (Acrylnitril: **110a/110b** = 46/54).

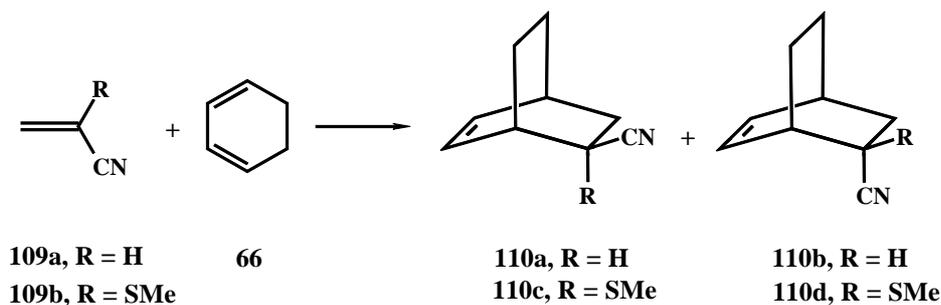
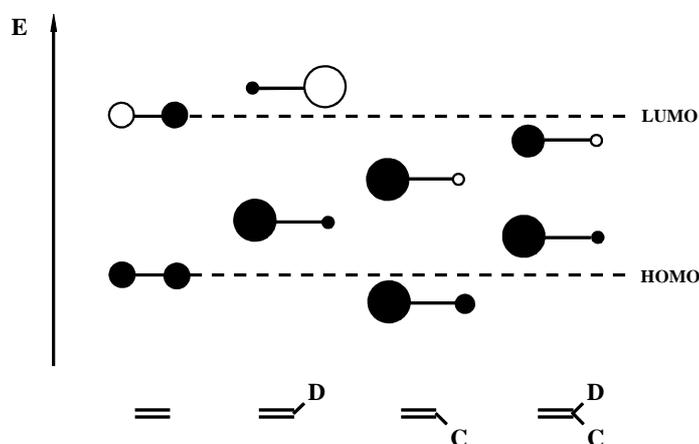


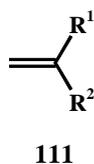
Abb. 27: Dienophil **109** in der Diels-Alder-Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien.

Wie in Schema 3 und 4 bereits gezeigt wurde, ist die Reaktivität der Diels-Alder-Reaktion nach dem FMO-Modell auch von den energetischen Lagen der Grenzorbitale abhängig. Diese Energien lassen sich durch Substituenten an den Reaktanden entsprechend beeinflussen (Schema 6).

Elektronendonorsubstituenten erhöhen die Energien der Grenzorbitale gegenüber dem unsubstituierten Molekül; die Energie des HOMO jedoch um einen höheren Betrag als die des LUMO. Die Erniedrigung der Orbitalenergien bei Akzeptorsubstitution verläuft genau umgekehrt - für das LUMO stärker als für das HOMO.^[24] Für den Fall der *c,d*-Substitution werden die Energien für das HOMO und LUMO analog den vorigen Situationen beeinflusst, jedoch in geringerem Maße, da sich die Substituenteneffekte kompensieren. Mittels quantenchemischer Berechnungen (PM3) lässt sich diese Annahme bestätigen (Tabelle 1).^[71]



Schema 6: Relative Lagen der Grenzorbitale von un- und substituierten Olefinen.



111	R¹	R²	HOMO [eV]	LUMO [eV]
a	H	H	-10.64	1.23
b	CN	H	-10.88	-0.19
c	MeS	H	-8.68	0.31
d	CN	MeS	-9.27	-0.55

Tab. 2: HOMO-LUMO-Energien von Ethenderivaten (PM3).^[71b]

c,d-Olefine sollten sich aufgrund dieser Eigenschaften – Radikophil und günstige HOMO/LUMO-Lagen - sowohl für die normale als auch inverse unkatalysierte Diels-Alder-Reaktion als Dienophile eignen.^[72] Vor allem die Variation des Dienophils durch *capto,dative* (*c,d*)-Substitution und chirale Auxiliaren ist für die unkatalysierte, asymmetrische Diels-Alder-Reaktion interessant (Abbildung 28).^[72]

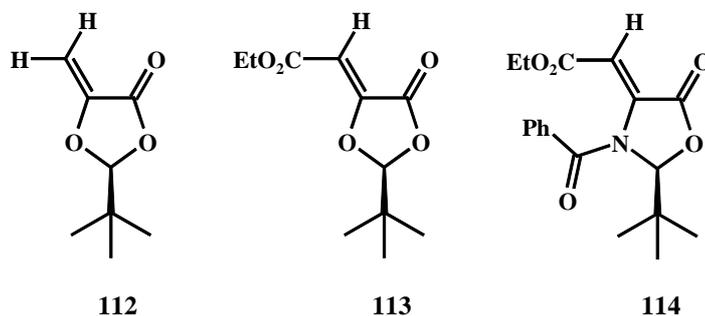
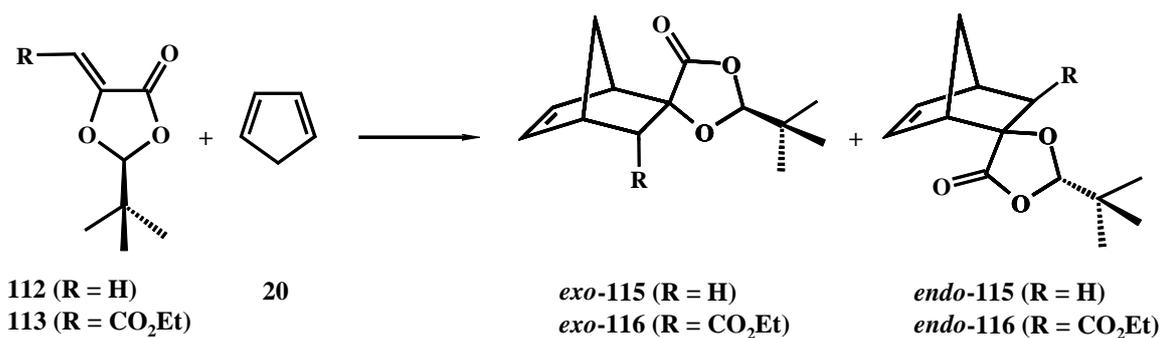


Abb. 28: Chirale *c,d*-substituierte Dienophile.

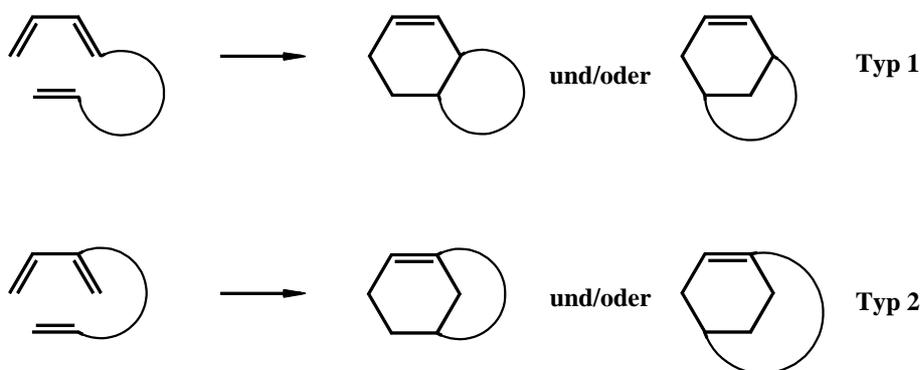
Basierend auf den Arbeiten von SEEBACH^[73] und MATTAY^[72] sind die Dienophile **112-114** aus Pivalinaldehyd und α -Hydroxy- bzw. Aminocarbonsäuren zugänglich. Die Chemie dieser 1,3-Dioxolanone ist von SEEBACH^[73] ausführlich beschrieben worden und hat an Aktualität in Bezug auf die selektive Synthese von α,α -disubstituierten Carbonsäuren nichts eingebüßt.^[74]

Die unkatalysierte thermische Diels-Alder-Reaktion von **112** und **113** mit Cyclopentadien lieferte zwei Diastereomerenpaare im Verhältnis 96:4 (**115**) bzw. 91:9 (**116**) (*exo/endo*-Verhältnis, Abbildung 29).^[72b,d]

Abb. 29: Diels-Alder-Addukte **115** und **116**.

2.6 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Dien und Dienophil können auch dann im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion reagieren, wenn die Reaktanden Teil eines Moleküls sind. Es werden derzeit zwei Typen der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA) unterschieden (Schema 7):



Schema 7: IMDA Typ 1 und Typ 2.

Die ersten systematischen Untersuchungen zur IMDA Typ 1 sind von BRIEGER^[75a] und HOUSE^[75b] durchgeführt worden. In Abhängigkeit von der Länge der Brücke entstehen annelierte Cycloalkene oder Gemische von anelierten und Bicyclen, während die IMDA Typ 2 Bicyclen mit einer Brückenkopfdoppelbindung (*anti*-Bredt-Alken) erzeugt. Auch hier ist die Kettenlänge entscheidend für die Produktzusammensetzung (s. Schema 7).^[77]

Alle reaktiven Diene und Dienophile können Reaktanden in der IMDA sein.^[76] Die Reaktivität und Selektivität werden analog zur intermolekularen Diels-Alder-Reaktion von den Substituenten an den reagierenden Komponenten, zusätzlich noch durch Variation der Kettenlänge, Einführung von Heteroatomen und Substitution an den Kettengliedern beeinflusst.^[78] Günstig für die IMDA Typ 1 sind drei- bzw. viergliedrige Verknüpfungen, da sich ein Produkt mit anelierten Fünf- und Sechsringen^[75] bzw. zwei anelierten Sechsringen^[79] bilden kann (Abbildung 30).

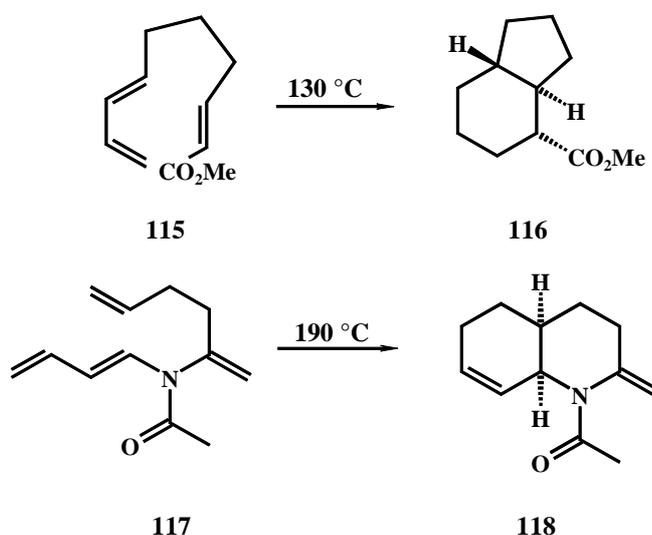
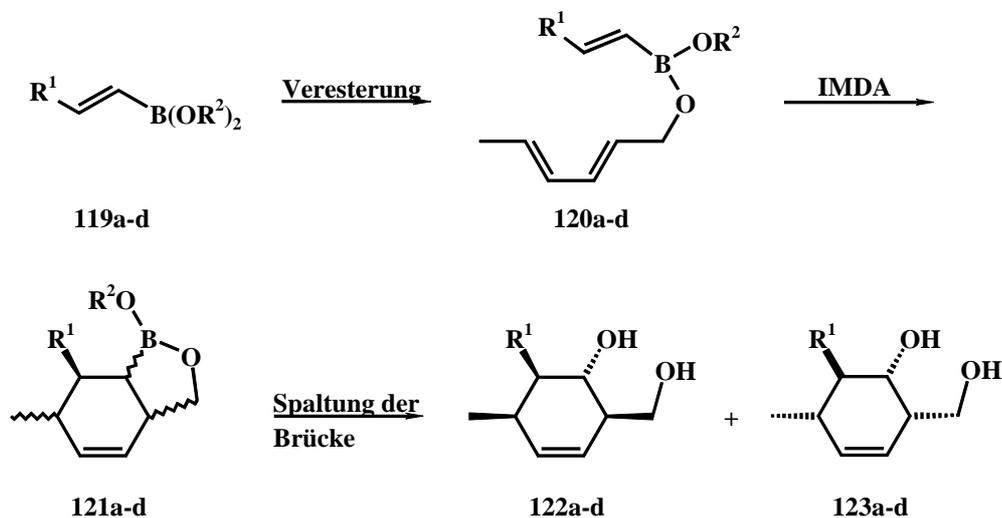


Abb. 30: IMDA Typ 1.

Die Reaktion der über eine Propyl-Brücke verbundenen *trans*-Dien-Einheit an das Acryl-ester-Dienophil **115** liefert hauptsächlich das cyclisierte *trans*-Produkt **116**,^[75c] während die Reaktion des amidoverknüpften Triens **117** ausschließlich das *cis*-Addukt **118** ergab.^[79]

Die IMDA ist gegenüber der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion entropisch begünstigt. Die damit einhergehende Erhöhung der Reaktivität kann dazu genutzt werden, weniger reaktive Diene und Dienophile über eine temporäre Brücke zu verknüpfen und zur Reaktion zu bringen. Diese reversibel eingeführten Brücken können folgende Fragmente enthalten: $-\text{R}'_2\text{C}-\text{Si}(\text{R})_2-\text{O}-$,^[80,81] $-\text{R}'_2\text{C}-\text{Mg}-\text{O}-$,^[80] $-\text{R}'_2\text{C}-\text{Al}-\text{O}-$,^[80] $-\text{R}'_2\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-$,^[82] $-\text{R}'_2\text{C}-\text{SO}_2-$

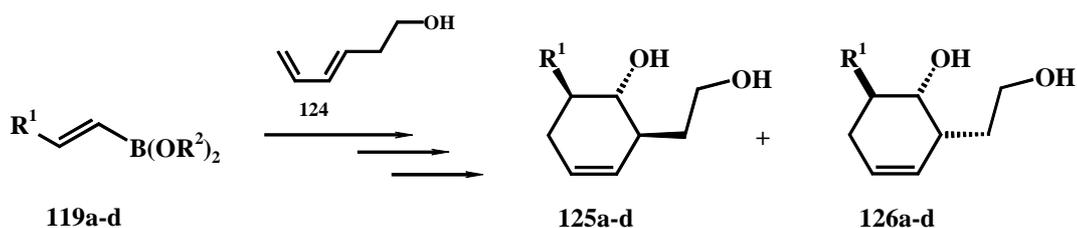
N-^[82], -R²C-B(OR)-O-^[83] -(O)C-N(Bn)-O-^[84] Die Reaktionssequenz ist in Abbildung 31 am Beispiel einer Borester-Brücke gezeigt.^[83]



	R ¹	R ²	122/123	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
a	<i>n</i> -Bu	H	65:35	48	68
b	Ph	H	90:10	3	84
c	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	70:30	48	65
d	Ph	<i>i</i> -Pr	90:10	3	83

Abb. 31: IMDA von alkyboronatverknüpften Trienen **120**.

Wird die Brücke um eine Methyleneinheit verlängert, verkürzen sich die Reaktionszeiten und die Selektivitäten kehren sich zugunsten des *exo*-Isomers um (Abbildung 32).^[83]



	R ¹	R ²	125/126	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
a	<i>n</i> -Bu	H	25:75	3-4	80
b	Ph	H	20:80	3-4	80
c	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	25:75	3-4	84
d	Ph	<i>i</i> -Pr	20:80	3-4	85

Abb. 32: IMDA von Trienen mit längerer Brücke.

Die durch die IMDA Typ 2 zugänglichen Bicyclen umfassen die Klassen der Bicyclo[n.3.1]- und der Bicyclo[n.2.2]alkene. Optimale Ergebnisse wurden mit Trienen erzielt, die über eine vier- bzw. fünfgliedrige Brücke verfügten. Die entstehenden Bicyclo[4.3.1.]dec-1-ene und Bicyclo[5.3.1.]undec-1-ene enthalten in das bicyclische Gerüst eingebaute Sieben- bzw. Achtringe.^[77] Aber auch Triene mit kürzeren Ketten lassen sich thermisch cyclisieren: Das bei Gasphasenthermolysen von 2-Methylen-1,7-octadien (**127**) entstehende Cycloaddukt **128** ist mit seinem *trans*-Cyclooctanring das kleinste isolierbare Brückenkopf-Alken (Abbildung 33).^[77]

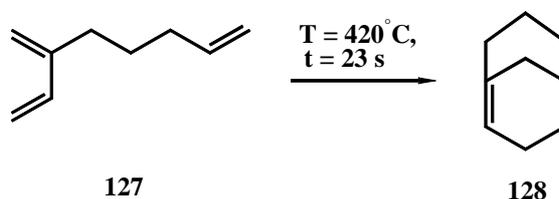
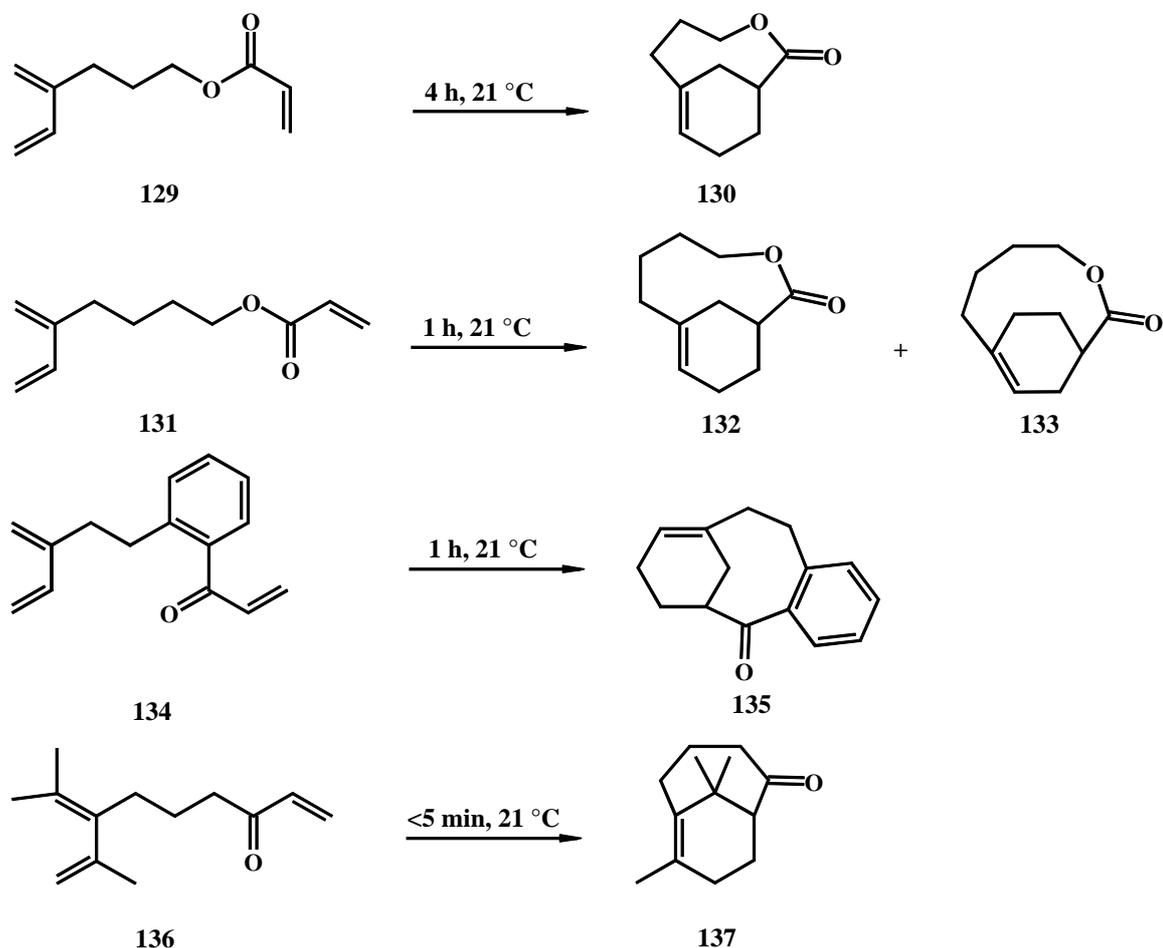


Abb. 33: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion Typ 2 zu Bicyclo[3.3.1]nonen (**128**).

Die Reaktionsbedingungen und der geringe Umsatz von 32% spiegeln die geringe Reaktivität der Komponenten wieder. Reaktivitätssteigerung mittels Substitution der Reaktanden

und Lewis-Säure-Katalyse führten zu mildernden Bedingungen und besseren Ausbeuten (Abbildung 34).^[85]



Lewis-Säure: Et_2AlCl , Lösungsmittel: CH_2Cl_2

Abb. 34: Einfluss von Substituenten und Lewis-Säure-Katalyse auf die IMDA Typ 2.

Das Acrylesterdien **129** cyclisiert in Dichlormethan in Gegenwart von Diethylaluminium als Lewis-Säure innerhalb von 4 h bei 21 °C zum Cycloaddukt **130** in 50% Ausbeute. Das kettenverlängerte Trien **131** reagiert deutlich schneller zu den beiden Cycloaddukten **132** und **133** in 90% Ausbeute bei einem Produktverhältnis **132/133** von 4:1. Die Reaktionszeiten werden bei akzeptablen Ausbeuten (70%) ebenso durch zusätzliche, dienophilaktivierende (**134**) wie durch dienaktivierende Substituenten (**136**) verringert.

Das Potential der IMDA soll am Beispiel der von FALLIS durchgeführten Synthese des Taxan-Gerüsts (**139**) gezeigt werden, die eine IMDA Typ 2 Reaktion als Schlüsselschritt enthält (Abbildung 35).^[86]

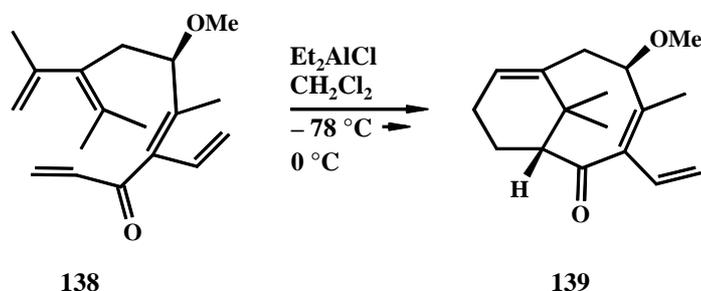


Abb. 35: Synthese des Taxan-Gerüsts **139**.

Die Cycloaddition von **138** lieferte nur das eine Diastereomer **139** in einer Ausbeute von 76%.

2.7 Einfluß des Hochdruckes auf die Diels-Alder-Reaktion

Die bisher behandelten Reaktionen wurden unter Atmosphärendruck, thermischen und katalysierten Bedingungen durchgeführt. Die Produktverteilung wurde durch entsprechende Reaktandenmodifikationen oder Katalyse beeinflusst. Vielfach sind Diels-Alder-Addukte unter den gegebenen thermischen Bedingungen nicht stabil oder das Reaktionsgleichgewicht liegt weit auf der Seite der Reaktanden. Die Anwendung von Hochdruck, sowohl in der Gas- als auch in der kondensierten Phase, eröffnet Möglichkeiten, die sonst sensiblen Gleichgewichte präparativ zu nutzen.^[87,88]

Drücke in einem Bereich von 1 bis 20 kbar können die Geschwindigkeitskonstanten und die Lage des Gleichgewichtes vieler chemischer Reaktionen stark beeinflussen. In welcher Weise der Druck die Reaktion beeinflusst, hängt vom Reaktionsvolumen der Reaktion ab: Reaktionen, die unter Abnahme des Volumens (Reaktionsvolumen: $\Delta V < 0$) verlaufen, wie z.B. C-C-Bindungsknüpfungen, werden durch Druckerhöhung beschleunigt. Das Gleichge-

wicht wird auf die Seite der Produkte verschoben. Die Reaktionen, die mit einer Zunahme des Reaktionsvolumens ($\Delta V > 0$) verbunden sind, werden durch Druck entsprechend verlangsamt.

Intensive Studien an verschiedenen Reaktionstypen, wie z.B. Cycloadditionen, Substitutions- und Radikalreaktionen sowie Isomerisierungen lieferten Aktivierungs- und Reaktionsvolumina und trugen zur mechanistische Aufklärungen von Reaktionen bei.^[89,90]

Ist das Reaktionsvolumen ΔV für eine bimolekulare Reaktion $A + B \rightarrow [A\cdots B]^\ddagger \rightarrow C$ negativ, so ist auch das Aktivierungsvolumen ΔV^\ddagger , das Volumen des Übergangszustandes, negativ. Das Reaktionsvolumen ist als die Differenz des partiellen Molvolumens des Produktes C und der partiellen Molvolumina der Ausgangsverbindungen A und B definiert. Entsprechend ist das Aktivierungsvolumen die Differenz des partiellen Molvolumens des Übergangszustandes und der partiellen Molvolumina der Ausgangsverbindungen A und B. Die thermodynamische bzw. kinetische Darstellung dieser Größen ist in Gleichung 2 und Gleichung 3 gezeigt.

$$\Delta V = \left(\frac{\partial \Delta G}{\partial p} \right)_T = - \left(\frac{\partial \ln K_p}{\partial p} \right)_T \cdot RT \quad \text{PLANCK}^{[91]} \quad (\text{Gl.2})$$

$$\Delta V^\ddagger = \left(\frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial p} \right)_T = - \left(\frac{\partial \ln k_p}{\partial p} \right)_T \cdot RT \quad \text{EVANS-POLANYI}^{[88]} \quad (\text{Gl.3})$$

$\Delta V =$ Volumen der Reaktion = $V(C) - [V(A) + V(B)]$

$\Delta V^\ddagger =$ Aktivierungsvolumen der Reaktion = $V([A\cdots B]^\ddagger) - [V(A) + V(B)]$

$V(C) =$ Partielles Molvolumen des Produktes

$V(A), V(B) =$ Partielles Molvolumen der Reaktanden

$V([A\cdots B]^\ddagger) =$ Volumen des Übergangszustandes

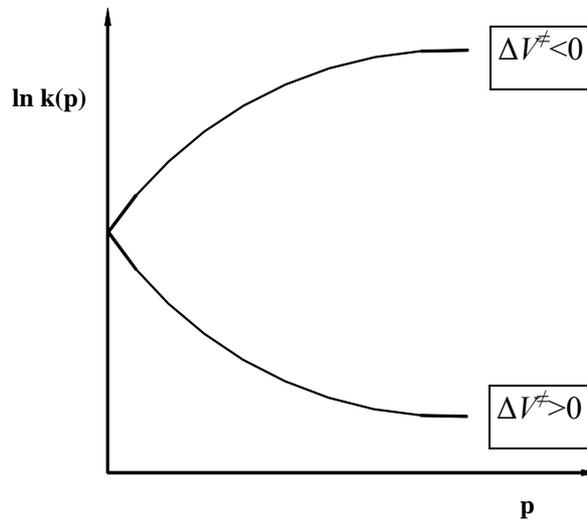
$K_p =$ Gleichgewichtskonstante der Reaktion bei Druck p

$k_p =$ Geschwindigkeitskonstante der Reaktion bei Druck p

$\Delta G =$ Freie Gibbs'sche Enthalpie

$\Delta G^\ddagger =$ Freie Aktivierungsenthalpie

Aus Gleichung 3 folgt, dass für negative Aktivierungsvolumina die Geschwindigkeitskonstante k_p mit steigendem Druck bei konstanter Temperatur steigt. Genau entgegengesetzt verhält es sich, wenn $\Delta V^\ddagger > 0$ ist. Die Reaktion wird verlangsamt. Diese Folgerungen sind in Schema 8 graphisch dargestellt.



Schema 8: Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Aktivierungsvolumen (ln k-p-Diagramm).

Das Aktivierungsvolumen ist zweckmäßigerweise in einen struktur- (intrinsischen, $\Delta V^\ddagger_{\text{intr}}$) und einen lösungsmittelabhängigen Anteil ($\Delta V^\ddagger_{\text{Solv}}$, *Elektrostriktion*) aufzuteilen (Gleichung 4):

$$\Delta V^\ddagger = \Delta V^\ddagger_{\text{Solv}} + \Delta V^\ddagger_{\text{intr}} \quad (\text{Gl.4})$$

Die Elektrostriktion ($\Delta V^\ddagger_{\text{Solv}}$) spiegelt den Einfluss der in dem Solvens gelösten Moleküle auf das Volumen des betrachteten Systems wieder und wird mit Hilfe der DRUDE-NERNST-Gleichung^[92] beschrieben:

$$\Delta V_e = -\frac{q^2}{2r\epsilon^2} \frac{\partial \epsilon}{\partial p} \quad (\text{Gl.5})$$

q : Ladung, r : Abstand, ϵ : Dielektrizitätskonstante des Solvens

Sie ist ein Maß für die Kontraktion, die eine Lösung erfährt, wenn ein Ion der Ladung q und dem Radius r aus dem Vakuum in das Dielektrikum gebracht wird. Von besonderem Interesse sind Reaktionen unter Hochdruckbedingungen im wässrigen Medium.^[93] Der empirisch ermittelte, strukturabhängige Term gibt die Volumenabhängigkeit des Übergangszustandes von der Struktur der Reaktanden wieder (Substituentengrößen, Konformationen).

Ein weiterer Faktor in der Hochdruckchemie ist die Aktivierungsentropie:

$$\Delta S^\ddagger = R \ln k - R \ln \frac{k_b T}{h} - \frac{\partial \ln k}{\partial T^{-1}} \frac{R}{T} - R \quad (\text{Gl.6})$$

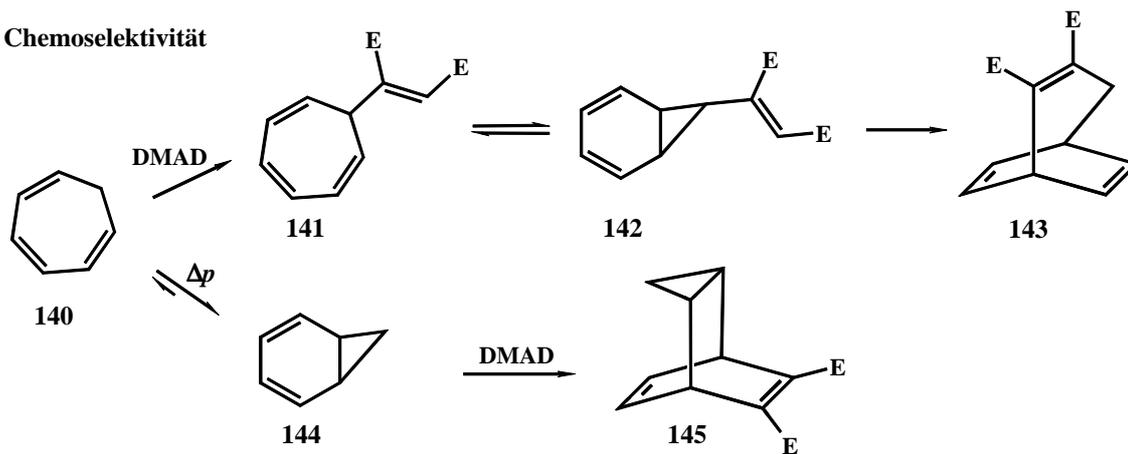
Analog zum Aktivierungsvolumen wird der Übergangszustand mit der kleinsten Aktivierungsentropie, also der höchsten Ordnung, bevorzugt.

Entscheidend für die Regio-, Chemo- und Stereoselektivität bei Hochdruckreaktionen unter ist die Differenz der Aktivierungsvolumina $\Delta\Delta V^\ddagger$ und der Aktivierungsentropien $\Delta\Delta S^\ddagger$ der möglichen Übergangszustände. In Abbildung 36 sind Beispiele für diese Selektivitäten gezeigt.

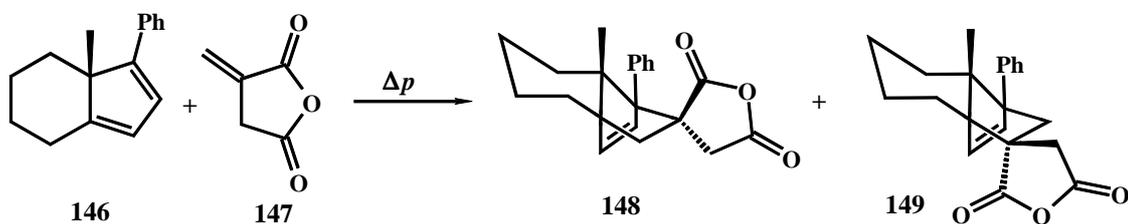
Die Reaktion von Cycloheptatrien (**140**) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (DMAD, **41**) führt unter Normaldruck zu den beiden Produkten **143** (En-Addukt mit anschließender [3,3]-sigmatroper Umlagerung) und **145** (Diels-Alder-Addukt) im Verhältnis 1:2, d.h., die Reaktion ist unter diesen Bedingungen nicht chemoselektiv. Bei Anwendung von Hochdruck wird das Gleichgewicht der Valenztautomeren zugunsten von **144** verschoben und letztlich **145** als einziges Produkt isoliert.^[94]

Dass Hochdruckreaktionen regioselektiv sein können, zeigt die Diels-Alder-Reaktion zwischen den Verbindungen **146** und **147**. Diese Cycloaddition liefert von den beiden möglichen Regioisomeren nur das Isomer **148**.^[95]

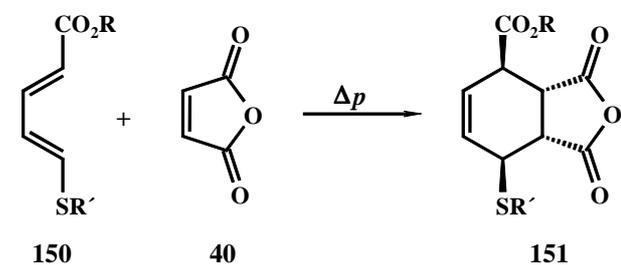
Chemoselektivität



Regioselektivität



Diastereoselektivität



Enantioselektivität

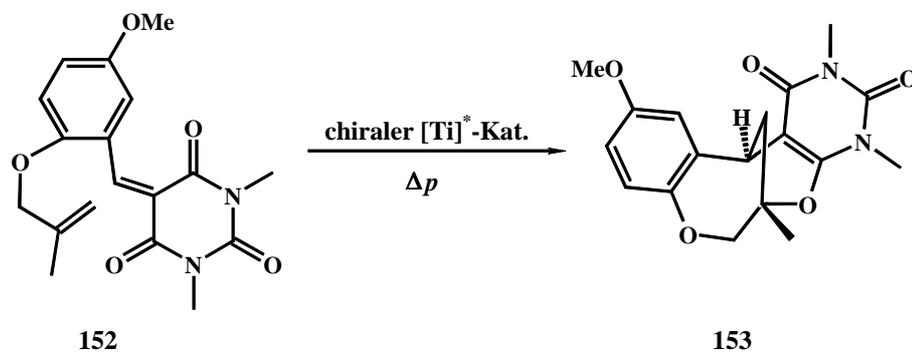


Abb. 36: Einfluß des Hochdrucks auf Produktverteilungen.

Der Einfluß des Hochdrucks auf die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion^[96] wird anhand der Cycloaddition zwischen dem *push,pull*-Dien **150** mit Maleinsäureanhydrid (**40**) deutlich:^[97] Unter thermischen Bedingungen entsteht sowohl das *exo*- als auch das *endo*-Addukt, während unter Hochdruck ausschließlich das *endo*-Addukt **151** gebildet wird.

Enantioselektivitäten ließen sich durch Hochdruck ebenfalls verstärken: Der *ee*-Wert der IMDA von **152** in Gegenwart des chiralen Titankatalysators [Ti]^{*} konnte von 5% bei Atmosphärendruck auf 21% bei 5 kbar gesteigert werden.^[98]

Der Effekt, den der Druck v. a. auf die Reaktivität haben kann, ist bei Cycloadditionen besonders ausgeprägt. Speziell für die inter- und intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die i. allg. ein Aktivierungsvolumen von etwa -25 bis -45 cm³/mol aufweisen,^[89e,96] ist die Anwendung von hohen Drücken besonders interessant. Andere organische Reaktionen reagieren aufgrund geringerer Aktivierungsvolumina (z. B. einfache Bindungsbildungsreaktionen ca. -10 cm³/mol) weniger ausgeprägt auf Druckerhöhungen.

3 Ergebnisse und Diskussion

Der Diels-Alder-Reaktion von Furanen und Furanderivaten als Dienkomponenten kommt in vielen Naturstoffsynthesen eine besondere Bedeutung zu (Abbildung 37).^[99]

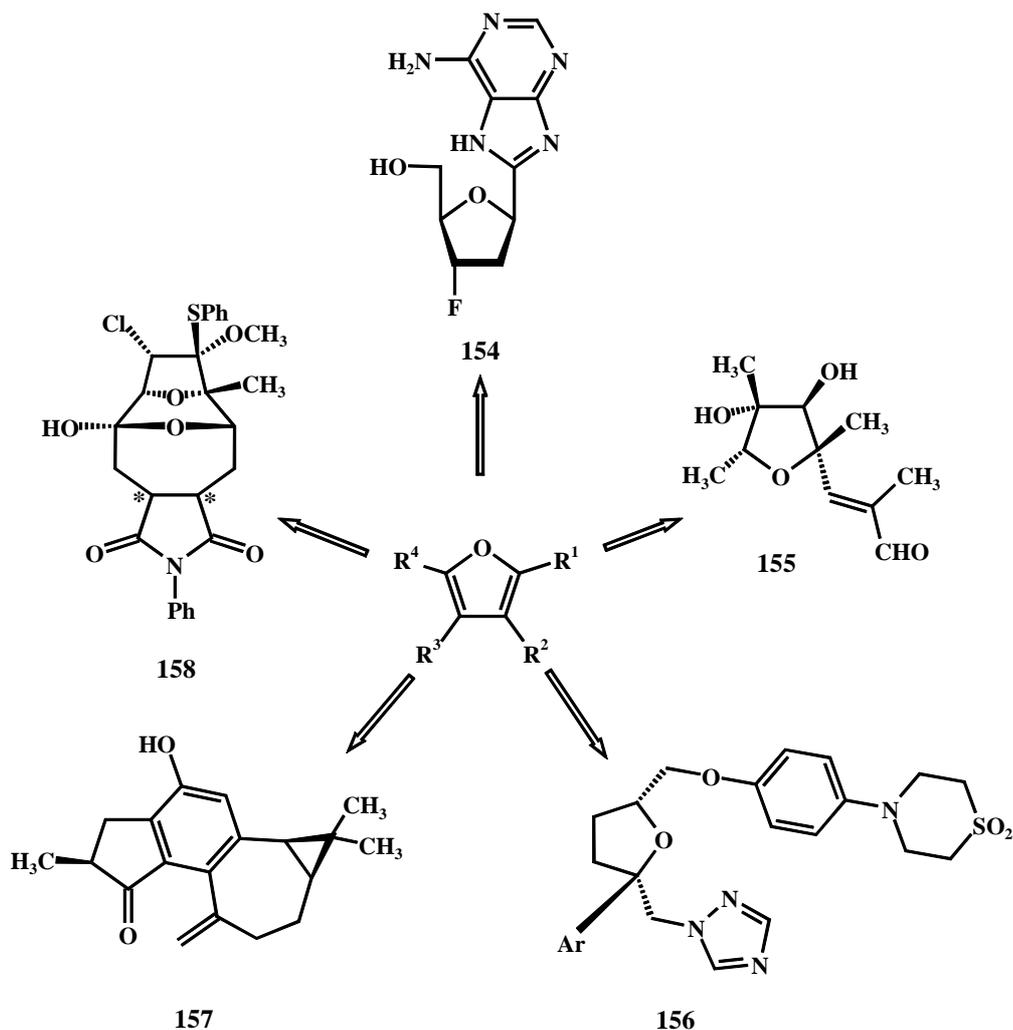


Abb. 37: Durch asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit Furanen erhältliche Naturstoffe.

Viele Synthesen bedienen sich der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion zur Erzeugung entsprechender Stereozentren und dem Einbau benötigter Funktionalitäten.

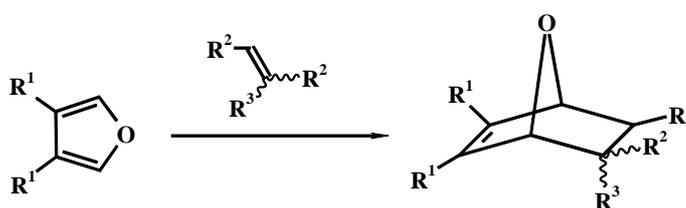
Die von VOGEL et al. synthetisierte Verbindung **154** wird als antivirales Medikament getestet und ist in neun Stufen ausgehend von einem chiralen Bicyclus, der via asym-

metrischer Diels-Alder-Reaktion synthetisierbar ist, in 12proz. Ausbeute über alle Stufen zugänglich.^[100]

YAMAMURA et al. nutzte die Cycloaddition, um das Citreoviral (**155**), einen Metaboliten des *Penicillium citreovirides* B, darzustellen.^[101] Sowohl die Synthese des Azolfungizids SCH 42529 (**156**),^[102] als auch die Darstellung des Jatropholons A (**157**)^[103] und des Furanoheliangolidgrundgerüsts (**158**),^[104] welches in Sesquiterpen-Naturstoffen enthalten ist, basieren auf der Diels-Alder-Reaktion mit Furanderivaten.

Diese Beispiele und die Tatsache, dass bei dieser [4+2]-Cycloaddition gleichzeitig in einem Schritt kontrolliert bis zu vier Stereozentren generiert werden können, macht die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion für den Synthetiker bedeutsam. Nachteilig ist die mäßige Reaktivität des Furans und seiner Derivate als Diene in der Diels-Alder-Reaktion.^[105] Aktivierung der Reaktanden durch Elektronenakzeptor- oder -donatorsubstituenten,^[18,70-74] Einsatz von Katalysatoren^[33-45] und die Anwendung von Hochdruck^[88-98] können die Reaktivität und die Lage des Gleichgewichtes beeinflussen. Vielfach ist die Erhöhung der Reaktivität jedoch mit Selektivitätseinbußen verbunden. Die Modifizierungen von Reaktanden und Reaktionsbedingungen haben zu Selektivitätssteigerungen bei akzeptablen Reaktionsgeschwindigkeiten geführt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst der Einfluss der *capto,dativen*-Substitution^[66] auf die Reaktivität von Dienophilen in der Diels-Alder-Reaktion untersucht werden (Abbildung 38).



$R^1 = \text{H oder Elektronendonatorsubstituent} \neq R^3$

$R^2 = \text{Elektronenakzeptorsubstituent}$

$R^3 = \text{Elektronendonatorsubstituent}$

Abb. 38: *c,d*-Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion .

Die für diese Untersuchungen notwendigen Dienophile sollten mittels theoretischer Methoden auf ihr Potential in der Cycloaddition eingeschätzt (Struktur- und Grenzorbitalbetrachtungen) und synthetisiert werden.

Des Weiteren sollten die Reaktivitäten und Selektivitäten der von MATTAY et al.^[72] synthetisierten Dienophile (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**), sowie die elektronenakzeptorsubstituierten Derivate (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**) und (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**) in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen mit unterschiedlich substituierten Furanen und *cis*-1,3-Cycloalkadienen in Abhängigkeit von Druck, Temperatur, Lösungsmitteln und Katalysatoren untersucht werden (Abbildung 39).

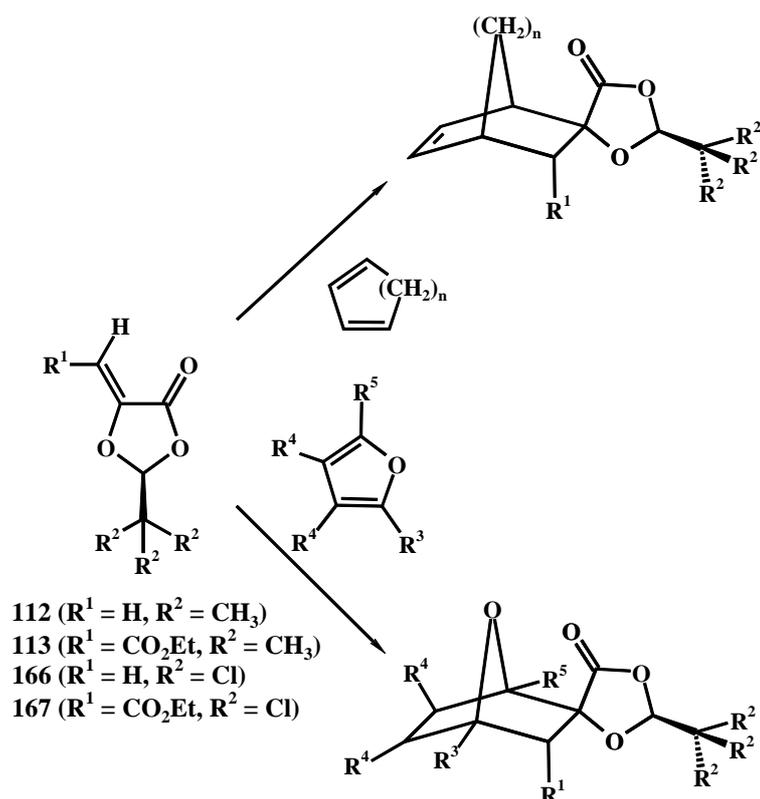


Abb. 39: Diels-Alder-Reaktion von **112** und **113** mit verschiedenen Dienen.

3.1 Synthese der *c,d*-Olefine

3.1.1 *Capto,dativ*-substituierte Fumar- und Maleinsäureester

3.1.1.1 Synthese von Methoxyfumar- (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**)

Die *capto,dativ*-substituierten Olefine Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**) lassen sich über drei Stufen ausgehend von der Äpfelsäure (**161**) darstellen. Zunächst wird **161** zur Methoxyäpfelsäuredimethylester (**162**) permethyliert. Die anschließende Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid zum 2,2-Brommethoxyäpfelsäuredimethylester (**163**) und Eliminierung mit Triethylamin liefert die Olefine Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**) (Abbildung 40):

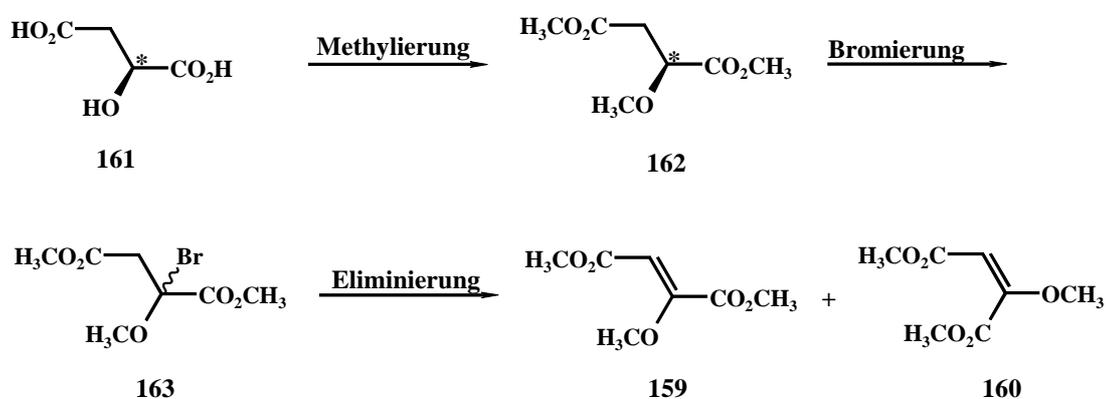


Abb. 40: Allgemeine Synthese der *c,d*-Olefine **159** und **160**.

Die vollständige Methylierung der Äpfelsäure (**161**) kann prinzipiell auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid als Base in *N,N*-Dimethylformamid lieferte nach Chromatographie neben 20% des gewünschten Produktes **162** den Fumarsäuredimethylester (**164**) als Eliminierungsprodukt des Hydroxybernsteinsäuredimethylesters (**165**) (Abbildung 41).

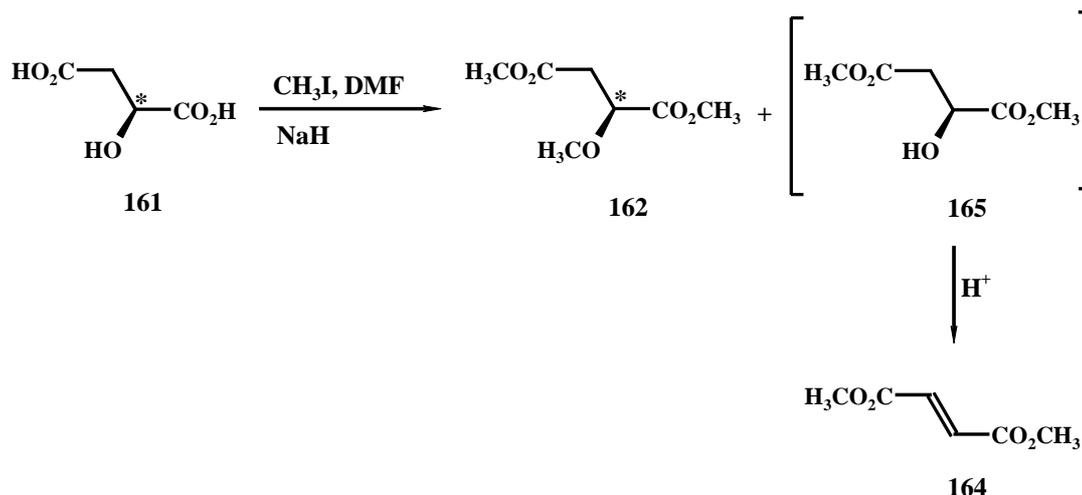


Abb. 41: Methylierung von **161** mit Natriumhydrid und Methyljodid in *N,N*-Dimethylformamid.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute nicht erhöht werden. Diese Reaktionsbedingungen sind nicht für die vollständige Methylierung der Äpfelsäure geeignet.

Bessere Ausbeuten an permethyliertem Produkt ergab eine Variante nach MOLINSKI.^[106] Der (*S*)-Methoxybernsteinsäuredimethylester (**162**) war durch Methylierung der *L*-Äpfelsäure (**161**) mit Methyljodid in Diethylether in Gegenwart von frisch dargestelltem Silber(I)oxid bei Verwendung von Ultraschall in 60proz. Ausbeute zugänglich. Nachteilig an dieser Methode waren die geringe Ansatzgröße (0.44 mmol) und der große Überschuß (160fach) an Methyljodid. Bei Reaktionen mit größeren Mengen *L*-Äpfelsäure (**161**) reduzierte sich die Ausbeute auf 25%. Auch hier war nach der Chromatographie das Eliminierungsprodukt Fumarsäuredimethylester (**164**) die Hauptkomponente. Wie schon im obigen Fall war die Methylierung der Hydroxylfunktionalität problematisch.

Durch selektive Veresterung der Carboxylgruppen ließen sich die Syntheseprobleme lösen. Bei Verwendung des *L*-Äpfelsäuredimethylesters (**165**) wurde die permethylierte Verbindung (**162**) in 92proz. Ausbeute nach Chromatographie erhalten. Die Synthese konnte im Grammaßstab durchgeführt und der Überschuß an Methyljodid auf die zehnfache Menge, bezogen auf den Ester **165**, reduziert werden (Abbildung 42).

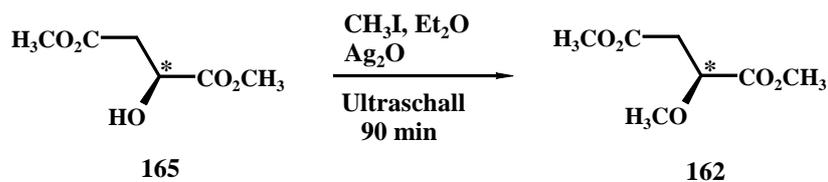


Abb. 42: Methylierung des *L*-Äpfelsäuredimethylesters (**165**).

Die klassische Variante, in der zunächst die Carboxylgruppen mit Diazomethan verestert werden und anschließend die Hydroxylgruppen mit Methyljodid methyliert werden,^[107] wurde zugunsten dieser direkten Methode nicht verwendet.

Die Bromierung des Methoxybernsteinsäuredimethylesters (**162**) erfolgte mit *N*-Bromsuccinimid in Gegenwart katalytischer Mengen Azobisisobutyronitril (AIBN) zum 2-Brom-2-methoxybernsteinsäuredimethylester (**163**) (Abbildung 43).^[108]

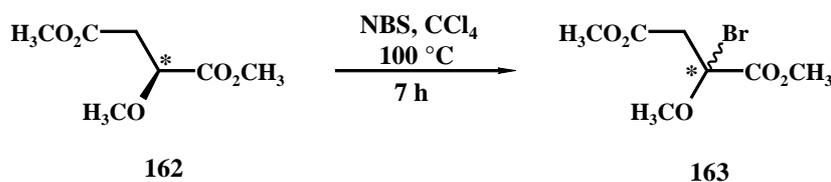


Abb. 43: Darstellung von 2-Brom-2-methoxybernsteinsäuredimethylester (**163**).

Die Bromverbindung **163** reagierte unter den Reaktionsbedingungen bereits zu den Olefinen **159** und **160** weiter. Die Neigung zur Eliminierung erschwerte die vollständige Charakterisierung des 2-Brom-2-methoxybernsteinsäuredimethylester (**163**). Anhand der ¹H-NMR-Spektren ließ sich erkennen, dass der Radikalangriff bevorzugt am *c,d*-substituierten C2-Kohlenstoff stattfand. Das Signal bei $\delta = 4.19$ ppm für das Proton an der C2-Position verschwand nach der Bromierung. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von VIEHE, der dieser Position im Kohlenstoffgerüst besonders radikalstabilisierende Eigenschaften zuschreibt.^[66]

Die vollständige Eliminierung von Bromwasserstoff aus dem durch Filtration gereinigten Rohprodukt der Bromierung zu den Olefinen **159** und **160** mit Triethylamin als Base verlief erwartungsgemäß gut (Abbildung 44).

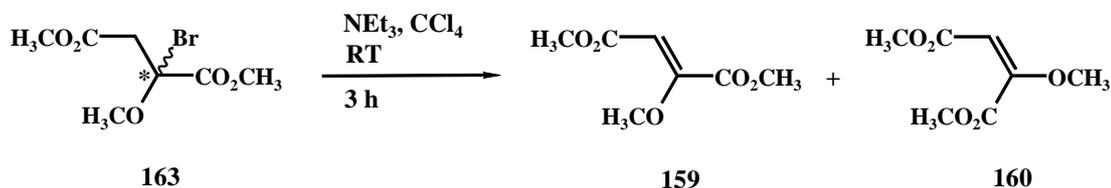


Abb. 44: Darstellung von **159** und **160**.

Die Ausbeute an Eliminierungsprodukt betrug 62proz. bezogen auf die eingesetzte Menge des Esters **162**. Aus dem Gaschromatogramm (GC) des Gemisches und NMR-Analyse ging hervor, dass die Eliminierung bevorzugt die Verbindung **159** liefert. Es wurde ein relatives Verhältnis **159:160** von 6:1 (GC) gefunden. Die beiden gebildeten Olefine **159** und **160** konnten mittels HPLC getrennt werden. Theoretische Rechnungen (HF/3-21G*) unterstützten diesen experimentellen Befund. Demnach ist die Konformation 1 von **163**, die nach Eliminierung von Bromwasserstoff zum Olefin **159** führt, gegenüber der Konformation 2, die zum Produkt **160** führt, um 2.1 kcal/mol energieärmer (Abbildung 45).

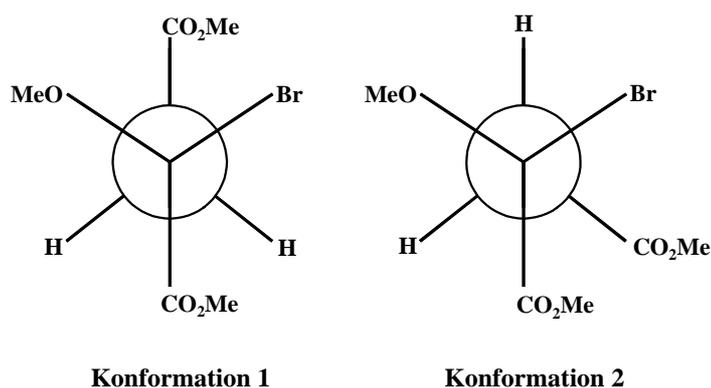


Abb. 45: Zwei mögliche Konformationen von **163**.

Die *trans*-Eliminierung von Bromwasserstoff verläuft bevorzugt über die Konformation, in der die beiden Estergruppen *anti* zueinander positioniert sind (Abbildung 45, Konformation 1).

3.1.2 Variationen der Dioxolanone (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**)

Die von MATTAY et al.^[72] eingesetzten Dienophile **112** und **113** besitzen neben dem *capto,dativen* Substitutionsmuster am C5-Kohlenstoff zusätzlich noch einen sterisch anspruchsvollen Substituenten am C2-Kohlenstoff, welcher in [4+2]-Cycloadditionen einen seitendifferenzierenden Effekt ausübt. Die *tert*-Butylgruppe besitzt Donatoreigenschaften und übt einen positiven, induktiven Effekt auf die Doppelbindung über die beiden Sauerstoffbrücken aus. Dadurch wird der induktive Effekt des Akzeptors (-COOR) geschwächt und der des Donators (-OR) gestärkt. Um den Einfluß eines Akzeptorsubstituenten mit einem ähnlich raumfüllenden Charakter an dieser Position zu untersuchen, wurde die *tert*-Butylgruppe durch eine Trichlormethylgruppe ersetzt (**166** und **167**) (Abbildung 46).

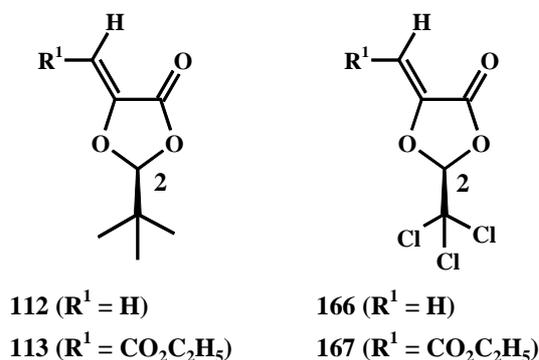


Abb. 46: Variation des Substituenten an der C2-Position der Dienophile **112** und **113**.

3.2.1.1 Synthese von akzeptorsubstituierten *c,d*-Olefinen - Synthese von (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**) und (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**)

Die Reaktion von Chloralhydrat (**168**) bzw. Chloral mit DL-Milchsäure und DL-Äpfelsäure ist schon seit den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts bekannt. WALLACH et al. stellten das Racemat von 5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**169**) durch mehr-

stündiges Rühren eines Gemisches von DL-Milchsäure und wasserfreiem Chloral in einem Bombenrohr bei 150°C dar.^[109]

Eine weitere Variante stellt die Methode von SHIH dar, die konzentrierte Schwefelsäure als Lösungsmittel, Protonendonator und Wasserabsorbens verwendet.^[110] Beide Vorgehensweisen führen zu den Dioxolanonen (2*S*,5*S*)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**169**) bzw. (2*S*,5*S*)-5-Carboxymethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**170**) (Abbildung 47).

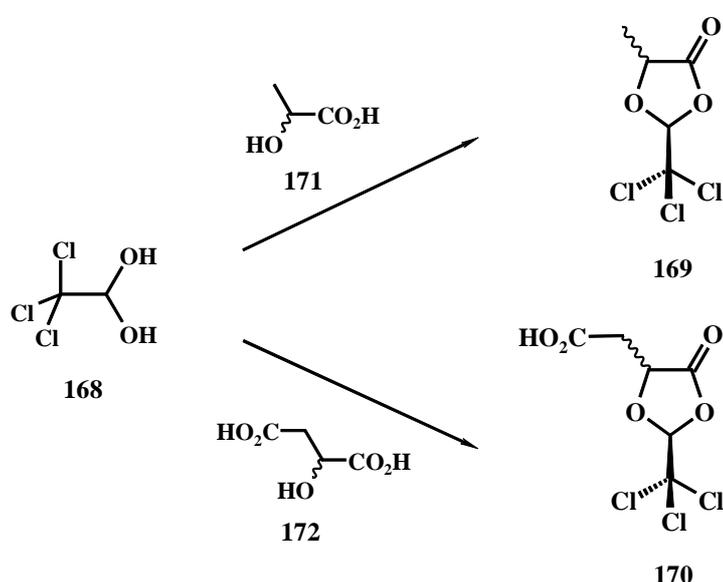


Abb. 47: Darstellung der Dioxolanone **169** und **170** nach WALLACH bzw. SHIH.

Die Synthese nach SHIH bereitete jedoch bei der Aufarbeitung Probleme. Das Produkt wurde immer durch Essigsäure, die durch die Verwendung von Essigsäureethylester als Extraktionsmittel entstand, verunreinigt. Die Ausbeuten wurden so verringert. Der Austausch des Essigsäureethylesters gegen Dichlormethan als Extraktionsmittel konnte die Verbindungen **169** bzw. **170** bei Einsatz der enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren **171** bzw. **172** nach 20 Stunden Reaktionszeit die gewünschten Verbindungen in 38proz. (**169**) bzw. 59proz. (**170**) Ausbeute liefern. Dennoch war diese Methode nicht vorteilhaft, da Ausbeuteeinbußen unter diesen Bedingungen hingenommen werden mussten.

Eine Alternative zur Darstellung der Dioxolanone **169a** bzw. **170a** mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten stellte die von MATTAY^[72] und SEEBACH^[73] bereits bei der Synthese der *tert*-butylsubstituierten Dioxolanone **112** bzw. **113** angewandte Methode dar. Die Verwendung von *n*-Pentan als Medium zur Entfernung des Reaktionswassers aus dem Gleichgewicht und *p*-Toluolsulfonsäure als Protonendonator ermöglichten den Zugang zu den Dioxolanonen **169** und **170** in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Abbildung 48):

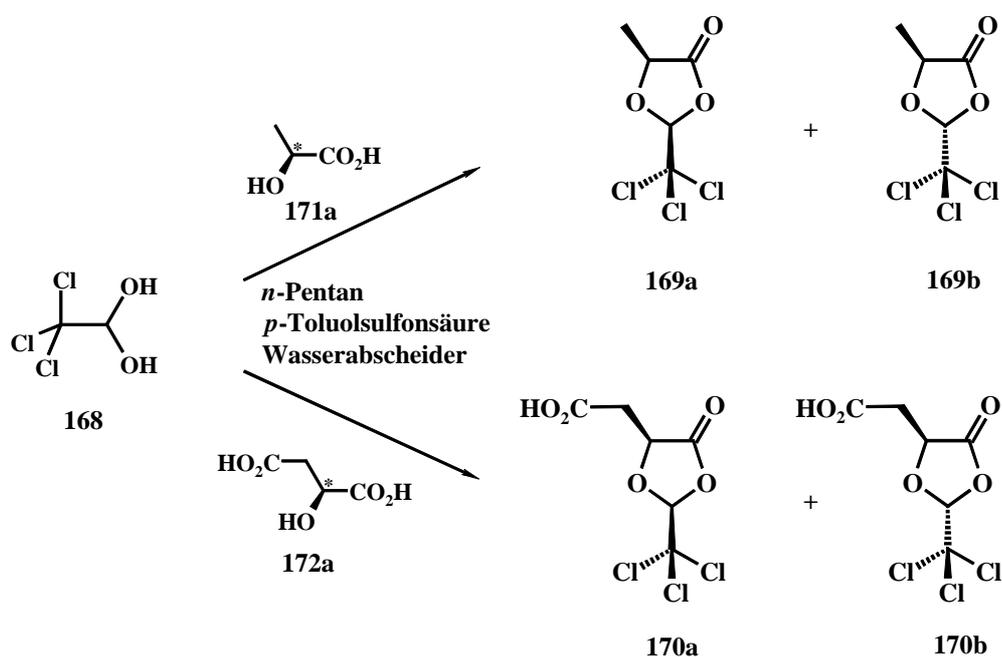


Abb. 48: Diastereoselektive Darstellung von **169** und **170**.

Die kristallinen Verbindungen zeigten jeweils Diastereomerenüberschüsse von 96% für **169a** bei einer isolierten Ausbeute von 82% an Chlordioxolanon bzw. >98% für **170a** bei einer isolierten Ausbeute von 91% an Chlordioxolanon.

Ausgehend von diesen Verbindungen wurde zur Olefindarstellung im Falle des Äpfelsäuredioxolanons **170a** die Desaktivierung der Carboxylgruppe in Form der Veresterung nötig, da die Bromierung der ungeschützten Carbonsäure **170a** zu einer Decarboxylierung führen würde. Dies wurde bereits im Verlauf der Synthese von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) beobachtet.^[72a-c] Dieser Reaktionsschritt wurde nach einer Variante von MERKER und SCOTT durchgeführt (Abbildung 49).^[111]

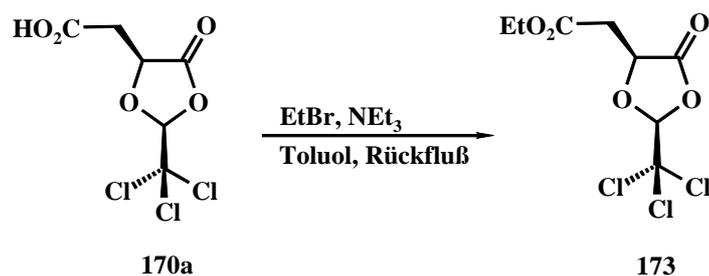


Abb. 49: Einführung der Carboxylschutzgruppe in **170a**.

Nach siebenstündiger Reaktionszeit ließ sich (2*S*,5*S*)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**173**) als farbloser Feststoff in 82% Ausbeute erhalten.

Die anschließende radikalische ZIEGLER-WOHL-Bromierung^[108] wurde für **169a** und **173a** unterschiedlich umgesetzt. Die Einführung des Bromsubstituenten in 5-Position des Dioxolanonringes von **169a** konnte bei Verwendung der doppelten stöchiometrischen Menge *N*-Bromsuccinimids nach siebenstündigem Rühren unter Rückfluß erzielt werden (Abbildung 50).

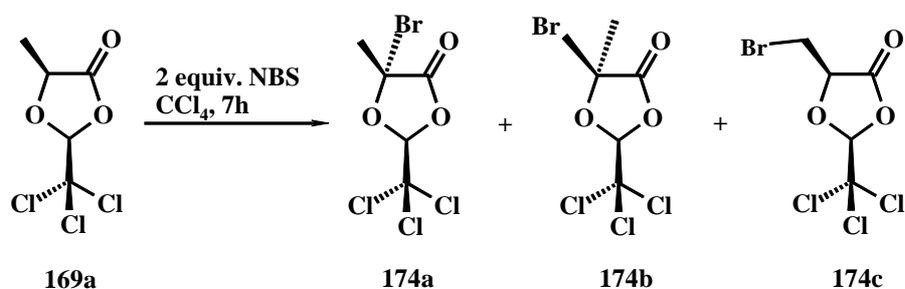


Abb. 50: Darstellung von (2*S*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**174**).

Von den möglichen Bromierungsprodukten **174a-c** konnte nur (2*S*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**174a**) in 86% Ausbeute gefunden werden. Der radikalische Angriff erfolgte in Analogie zur Literatur^[72a,b,73] regio- und stereoselektiv und fand von der sterisch begünstigten Seite des Dioxolanonringes her statt (Abbildung 51, Pfeil *b*).

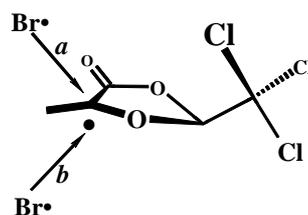


Abb. 51: Seitendifferenzierender Effekt des Substituenten am C2.

Die denkbare Austauschreaktion eines Chloratoms gegen ein Bromatom am C2-Substituenten des Dioxolanonringes konnte nicht beobachtet werden.

Die Bromierung von **173** war nicht analog zur Bromierung von (2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on **175**^[72c,d] durchführbar (Abbildung 52).

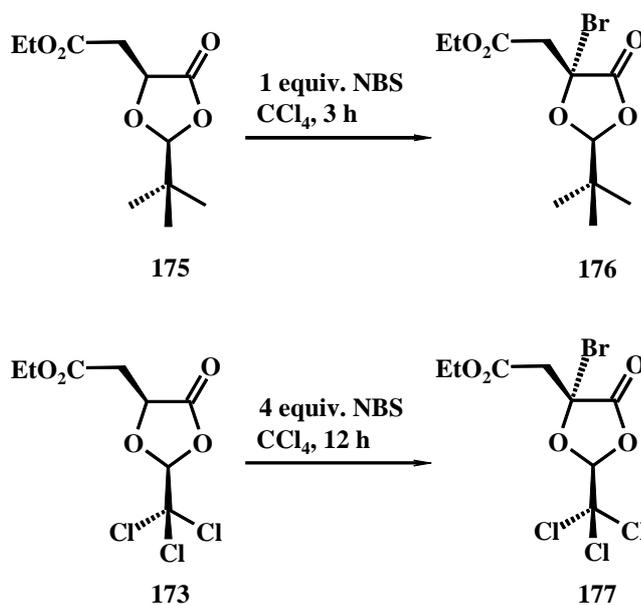


Abb. 52: Darstellung von **176** und **177**.

Die Umsetzung des Esters **175** zum (2*S*,5*R*)-5-Bromo-2-*tert*-butyl-5-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (**176**) erfolgte in Tetrachlormethan mit equimolaren Mengen *N*-Bromsuccinimid und katalytischen Mengen AIBN innerhalb von drei Stunden mit einer Ausbeute von 89%.

Unter diesen Bedingungen konnten bei GC-Kontrolle nur ca. 2% des bromierten Esters **177** detektiert werden. Trotz Variation der Reaktionszeit, Reaktionstemperatur und der eingesetzten Menge an *N*-Bromsuccinimid konnten entweder nur Spuren oder gar kein Bromierungsprodukt gefunden werden. Es wurde nur der Ester **173** zurückerhalten. Ein Erklärungsansatz für diesen schlechten Reaktionsverlauf wäre, dass die Wasserstoffabstraktion vom Substrat **173** und damit die Bildung des Radikals **178** sehr langsam abläuft (Abbildung 53).

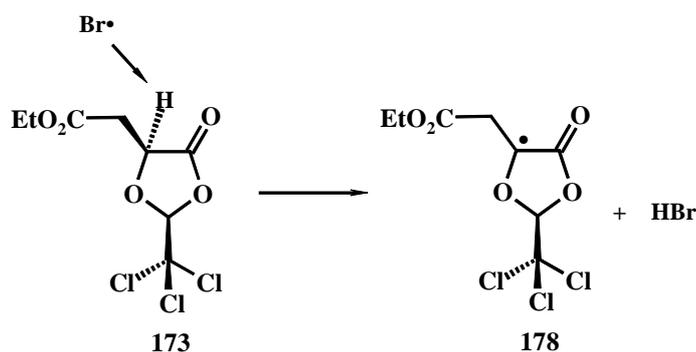


Abb. 53: Wasserstoffabstraktion vom Substrat **173**.

Erst bei einem Einsatz von vier Äquivalenten des Bromierungsagens, einer Nachdosierung von AIBN und einer Reaktionsdauer von 12 Stunden ließ sich das (2*S*,5*R*)-5-Bromo-5-ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**174**) in 62% Ausbeute erhalten. Nicht umgesetzter Ester **173** konnte chromatographisch abgetrennt werden.

Im Gegensatz zum festen Bromdioxolanon **174a** war das viskose Bromesterdioxolanon **177** nur in Lösung bei +4 °C längere Zeit stabil, ansonsten zersetzte sich die Verbindung bereits nach kurzer Zeit.

Die Eliminierung von Bromwasserstoff aus **174a** und **177** wurde analog zur Literatur^[71,72] mit Triethylamin als Base in equimolaren Mengen erzielt. Auf diese Weise fiel der entstehende Bromwasserstoff als Ammoniumsalz aus der Reaktionslösung aus und wurde aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt (Abbildung 54).

Aus den Reaktionsbedingungen für die Eliminierungen war ersichtlich, dass die Stabilität der beiden Dioxolanone **174a** und **177** stark differierte. Während die Verbindung **177**

schon bei Raumtemperatur bei Basenzusatz sofort die Bildung eines Feststoffes zeigte und nach dreistündigem Rühren in 72% zum (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**) führte, erfolgte die Umsetzung von **174a** in 67% zum (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**) erst nach sieben Stunden unter Rückfluß.

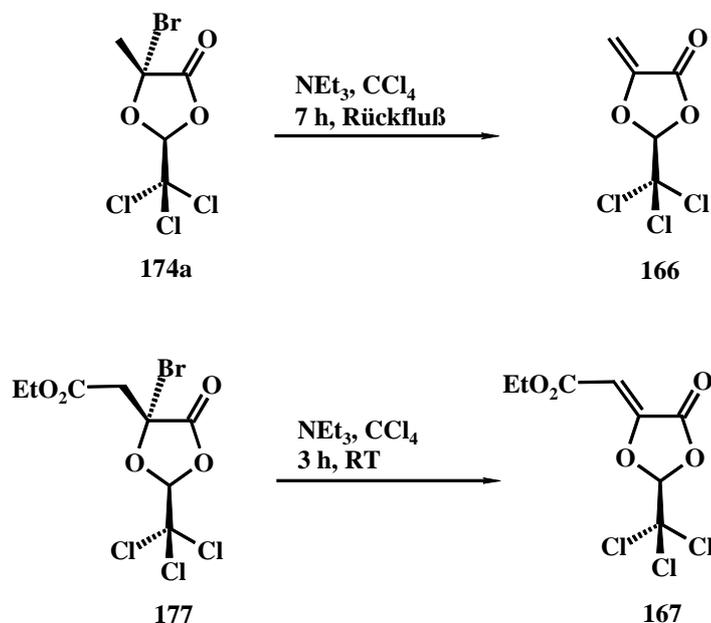


Abb. 54: Eliminierung zu den Olefinen **166** und **167**.

Beide Verbindungen waren in Reinsubstanz nicht lange stabil, konnten aber in etherischer Lösung bei +4 °C mehrere Tage gelagert werden.

Da die Eliminierung zu **167** rasch verlief, wurde nach Entfernung des Succinimids der Bromester **177** nicht isoliert, sondern der Rohansatz mit Triethylamin versetzt und die Eliminierung zum Olefin durchgeführt. Der in der Bromierung nicht umgesetzte Ester **173** wurde chromatographisch abgetrennt.

3.1.2.2 Funktionalisierung von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (**113**)

Die im Zuge der Synthesen von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) und (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**)

notwendige Veresterung eröffnete die Möglichkeit, andere Funktionalitäten an dieser Position zu einzuführen. Interessant war dabei die Frage, inwiefern die Variation des Ester-Substituenten die Reaktivität und Selektivität des entsprechenden Dienophils **179** beeinflussen würde (Abbildung 55).

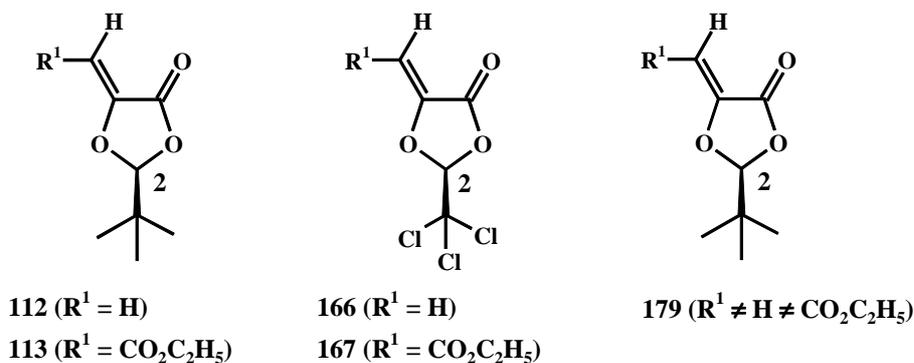


Abb. 55: Variation des Estersubstituenten in **179**.

Der Alkylrest sollte möglichst analog zur bewährten Synthese^[71,72] schnell und in guten Ausbeuten eingeführt werden. Der Substituent sollte für weitergehende Reaktionen eine entsprechend gut substituierbare Funktionalität tragen und sich in der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion weder in elektronischer noch sterischer Hinsicht störend auswirken.

Die Verwendung von 1,4-Dibrombutan als Alkyleinheit erfüllte die geforderten Bedingungen: Der nach der Veresterung der Carboxylgruppe entstandige Bromsubstituent ermöglichte weitere Funktionalisierungen, der elektronische Einfluß des elektronenziehenden Bromatoms auf die Doppelbindung bedeutete nur eine Aktivierung für die normale Diels-Alder-Reaktion (vgl. Abschn. 3.2.1, Tabelle 4) und im Hinblick auf die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wäre die Cyclisierung gegenüber einer kürzeren Kette nicht behindert.

3.1.2.3 Synthese von (2*S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**)

Basierend auf den Erfahrungen bei der Synthese des (2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (**173**) wurde die Veresterung der Carboxylgruppe von (2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-carboxymethyl-1,3-dioxolan-4-on (**180**) durchgeführt (Abbildung 56).

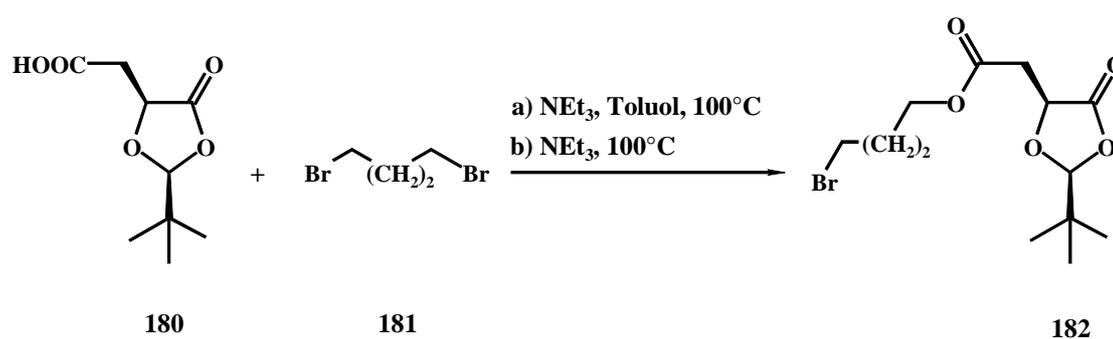


Abb. 56: Darstellungsmöglichkeiten **a** und **b** von (2*S*,5*S*)-5-(12-Bromo-butoxy)-carbonylmethyl-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**182**).

Die Synthese des Esters **182** mit 1,4-Dibrombutan (**181**) und Triethylamin als Base nach Methode **a** (Abbildung 56) lieferte das gewünschte Produkt nur unbefriedigenden Ausbeuten. Bessere Umsetzungen wurden erzielt, wenn die Reaktion in 1,4-Dibrombutan **181** als Solvens durchgeführt wurde, wobei die Carbonsäure **180** zur erhitzten Lösung langsam zugegeben wurde (Methode **b**). Das (2*S*,5*S*)-5-(12-bromo-butoxy)-carbonylmethyl-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**182**) konnte nach Entfernen des überschüssigen 1,4-Dibrombutans (**181**) in 78proz. Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Die Struktur von **182** konnte durch zweidimensionale NMR-Experimente ermittelt werden (Abbildung 57).

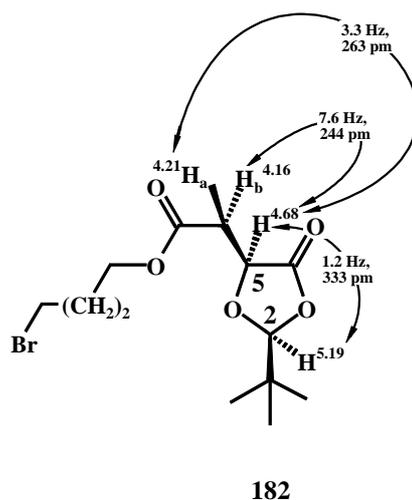


Abb. 57: NOESY-Zuordnungen von **182** (mit Kopplungskonstanten J und Abständen ausgewählter Protonen).

Die relative Stereochemie ergibt sich aus den in $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten ermittelten Kopplungskonstanten J und den Korrelationen, die in Abbildung 57 gezeigten Protonen im NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)-Experiment gezeigt haben. Aus den NOESY-Spektren konnten mittels Volumenintegration der Signale die Abstände bestimmt werden.

Die Bromierung von (2*S*,5*S*)-5-(12-Bromo-butoxy)-carbonylmethyl-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**182**) konnte mit equimolaren Mengen *N*-Bromsuccinimid und katalytischen Mengen AIBN nach sechsständiger Reaktion unter Rückfluß durchgeführt werden (Abbildung 58).

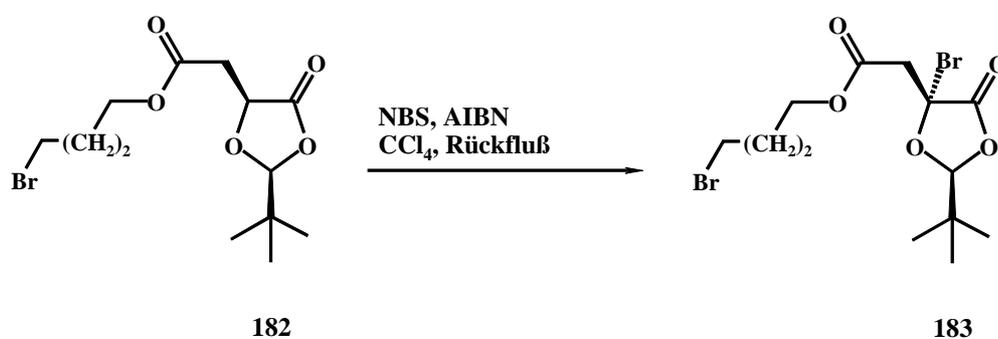


Abb. 58: Radikalische Bromierung von **182**.

Das (2*S*,5*S*)-5-(12-Bromo-butoxy)-carbonylmethyl-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**183**) wurde als schwach gelb gefärbte, viskose Flüssigkeit in 91% Ausbeute erhalten. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum ging hervor, dass analog zur Bromierung des Ethylesters **175** nur die C5-Position bromiert wurde, da das Dublett des C2-Protons von **182** bei 5.19 ppm verschwand. Stattdessen fand sich für dieses Proton in **183** bei 5.19 ppm ein Singulett wieder (Abbildung 59).

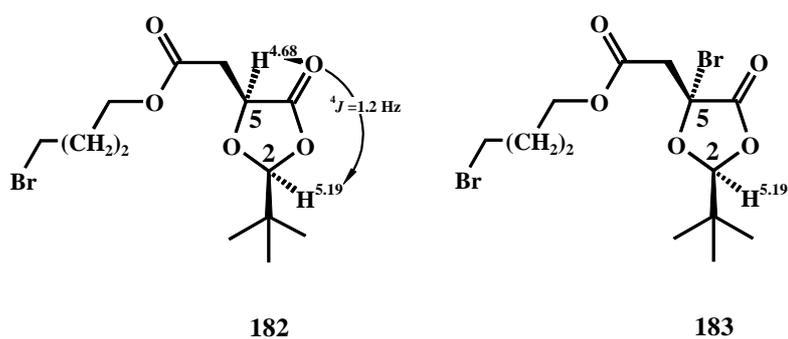


Abb. 59: Chemische Verschiebungen der C2-Protonen von **182** und **183**.

Die Eliminierung von Bromwasserstoff aus **183** zum (2*S*)-5-(12-bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**) erfolgte mit Triethylamin in Tetrachlormethan bei Raumtemperatur (Abbildung 60).



Abb. 60: Darstellung von (2*S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**).

Die Reaktion war nach drei Stunden beendet. Nach Entfernen des entstandenen Triethylammoniumbromids und Filtration über Kieselgel ließ sich das Olefin **179** mit einer Ausbeute von 58% isolieren. Zur Charakterisierung wurde **183** nur einmal isoliert, ansonsten wurde das Succinimid aus dem Rohansatz der Bromierung entfernt und die Eliminierung mit Triethylamin sofort angeschlossen.

3.1.2.4 Synthese von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)-carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**184**)

Die Möglichkeit den Bromsubstituenten in **179** durch eine andere Gruppe zu ersetzen, sollte für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion genutzt werden. Daher sollte der Bromsubstituent von **179** durch eine Cyclopentadien-Einheit ersetzt werden.

Die Substitution des Broms durch eine Cyclopentadiengruppe wurde nach einer Vorschrift von KEANA durchgeführt (Abbildung 61).^[112]

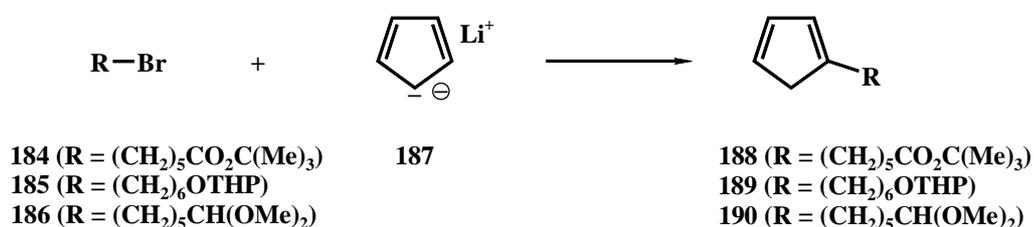


Abb. 61: Darstellung 1-substituierter Cyclopentadiene.

Die Autoren konnten Ester wie **184** und Acetale wie **185** und **186** in 1-Position des Cyclopentadienringes in guten Ausbeuten (**188**: 56%, **189**: 60%, **190**: 55%) substituieren. In Analogie zu dieser Vorschrift sollte die Substitution des Bromsubstituenten von **183** erfolgen (Abbildung 62).

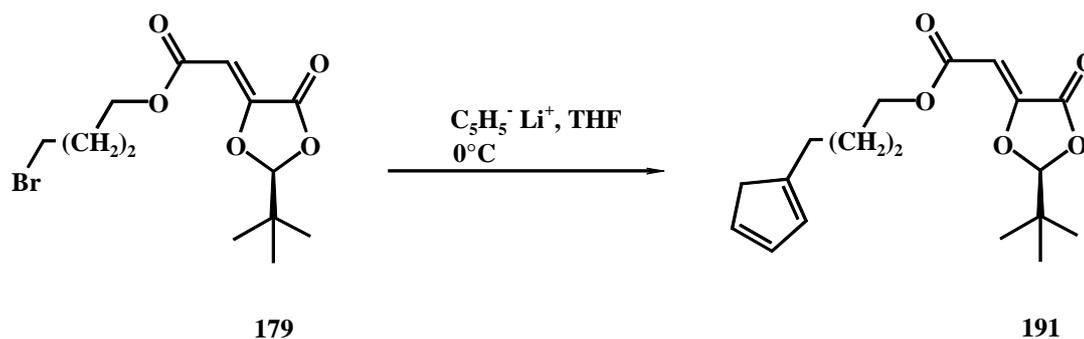


Abb. 62: Darstellung von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)-carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**191**).

Die Darstellung des (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)-carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-ons (**191**) konnte mit 13proz. Ausbeute vollzogen werden. Als generelles Problem erwies sich die Aufarbeitung. Der Dioxolanonsubstituent von **191** ist bei einer Kieselgelchromatographie unbeständig. Die Zersetzung während der Chromatographie wurde auch schon von MATTAY et al. bei der Darstellung der Dioxolanone **112/113** beobachtet.^[72] Die Stabilität des Produktes **191** war selbst bei niedriger Temperatur sehr gering. Bereits nach wenigen Stunden konnten im Gaschromatogramm Zersetzungsprodukte gefunden werden.

3.2 Theoretische Rechnungen

Um die Reaktivität der Dienophile und Diene in der Diels-Alder-Reaktion abschätzen zu können, wurden zunächst theoretische Rechnungen durchgeführt, um die energetischen Lagen der Grenzorbitale zu bestimmen.

Alle Rechnungen wurden mit dem Programm Titan 1.0.5., Wavefunction Inc., Schrödinger Inc. durchgeführt. Die Strukturen wurden mit der Kraftfeldmethode MMFF einer Konformationsanalyse (Monte-Carlo-Methode) unterzogen. Die energetisch absolut minimierten Moleküle wurden auf semiempirischen (AM1) oder Dichtefunktionalitätstheorie (DFT, B3LYP/6-31 G*)-Niveau optimiert. Alle Orbital- und Elektronendichterechnungen wurden durch single-point-Rechnungen auf DFT (B3LYP/6-31 G*)-Basis ermittelt worden.

3.2.1 Analyse der Dienophile

Die Doppelbindungen der in den vorhergehenden Abschnitten diskutierten Dienophile sind durch Elektronenakzeptor- und Elektronendonatorsubstituenten aktiviert. Der synergistische Effekt der *c,d*-Substitution sollte, genauso wie die Substitution an der C2-Position des Dioxolanonringes, Auswirkungen auf die Orbitallagen der Moleküle haben.

Die berechneten Werte für die Energielagen der Orbitale der Dienophile Maleinsäuredimethylester (**30**), Fumarsäuredimethylester (**31**), Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**) (*2S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**), (*2S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**), (*2S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**), (*2S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**), (*2S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**), Maleinsäurediethylester (**192**) und Fumarsäurediethylester (**193**) (Abbildung 63) sind in Tabelle 3 dargestellt.

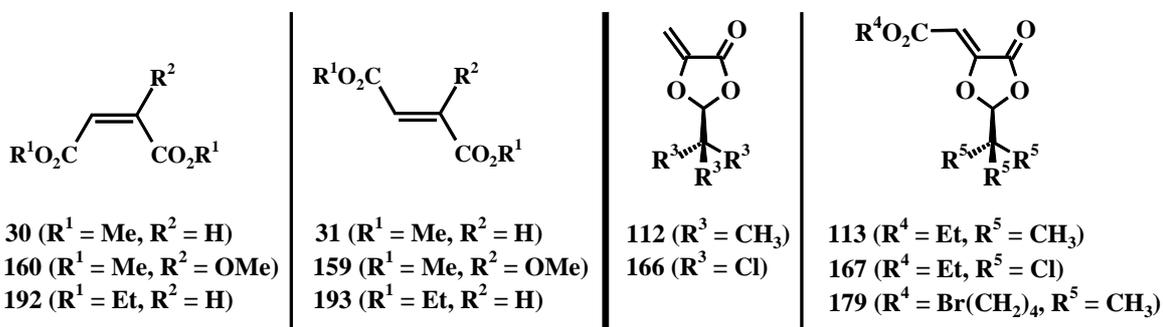


Abb. 63: Analyisierte Dienophile.

Olefin	E_{HOMO} [eV]	ΔE^a [eV]	Olefin	E_{HOMO} [eV]	ΔE^a [eV]
	E_{LUMO} [eV]			E_{LUMO} [eV]	
30	- 7.26	5.36	31	- 7.64	5.40
	- 1.90			- 2.24	
160	- 6.78	5.37	159	- 6.86	4.96
	- 1.41			- 1.90	
192	- 7.26	5.44	193	- 7.46	4.97
	- 1.82			- 2.49	

^a $|E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$

Tab. 3: Grenzorbitalenergien der Malein- und Fumardiester (B3LYP/6-31 G*).

Aus diesen Werten ist grundsätzlich zu erkennen, dass die Grenzorbitale der Maleindiester **30**, **160** und **192** energetisch nicht so tief liegen wie die der Fumardiester **31**, **159** und **193**. Damit sollte die Reaktivität der Fumarderivate in der Diels-Alder-Reaktion höher sein, als die entsprechenden Maleinderivate.

Weiterhin wurden die Orbitallagen durch die Einführung des Methoxysubstituenten in **159** und **160** erwartungsgemäß energetisch angehoben, was sich ebenfalls auf das Reaktionsverhalten dieser Dienophile auswirken sollte. Aus diesen Werten geht auch hervor, dass die *capto,dative*-Substitution nur im Falle des Methoxyfumardimethylesters (**159**) eine Verringerung des Grenzorbitalabstandes bewirkt hat (vgl. Tabelle 3), während der Methoxysubstituent auf die Energiedifferenz der Orbitale des Methoxymaleindimethylesters (**160**) keinen nennenswerten Effekt ausübt.

Die Orbitallagen der verschiedenen Dioxolanone spiegeln ebenfalls den Einfluß des Substitutionsmusters wieder (Abbildung 63, Tabelle 4).

Olefin	E_{HOMO} [eV]	ΔE^a [eV]	Olefin	E_{HOMO} [eV]	ΔE^a [eV]
	E_{LUMO} [eV]			E_{LUMO} [eV]	
112	- 6.88	5.32	113	- 7.26	4.84
	- 1.56			- 2.42	
166	- 7.46	5.43	167	- 7.57	4.84
	- 2.03			- 2.73	
			179	- 7.28	4.84
				- 2.44	

$$^a |E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$$

Tab. 4: Grenzorbitalenergien der Dioxolanone (B3LYP/6-31 G*).

Die Grenzorbitale der Dienophile **113/167** liegen energetisch tiefer als die der Dienophile **112/166**. Die Dreifachsubstitution an der Doppelbindung mit einer zusätzlichen, elektronenziehenden Estergruppe (Abbildung 63, Dienophile **113/167**) bewirkt im Vergleich zur Doppelsubstitution (Abbildung 63, Dienophile **112/166**) eine stärkere Absenkung des LUMOs.

Ein Vergleich der Orbitalenergien zeigt des weiteren, dass die Orbitale der Dienophile mit der Trichlormethylgruppe (Abbildung 63, **166/167**) tiefer liegen, als die der Dienophile mit Methylsubstituenten (Abbildung 63, **112/113**). Somit wird der Elektronenakzeptorcharakter der Chlorsubstituenten durch die Rechnungen gut wiedergegeben. Aufgrund dieser Daten sollten die beiden Chlordioxolanone **166** und **167** in der Diels-Alder-Reaktion höhere Reaktivitäten zeigen, als die entsprechenden alkylsubstituierten Olefine **112** und **113**. Außerdem zeigt die Einführung des Chlorsubstituenten unterschiedliche Einflüsse auf den *c,d*-Effekt: Die Energiedifferenz der Grenzorbitale nahm durch die Trichlormethylgruppe zu ($\Delta E = 5.43$ eV (**166**) \Leftrightarrow $\Delta E = 5.32$ eV (**112**)), was eine Abschwächung dieses Effektes bedeutet. Im Gegensatz dazu wurde die Grenzorbitalenergiedifferenz durch die Chlorsubstitution in **167** nicht verändert ($\Delta E = 4.84$ eV (**167**) \Leftrightarrow $\Delta E = 4.84$ eV (**113**)).

In Tabelle 4 ist weiterhin zu erkennen, dass die Substitution der Ethylestergruppe von **113** durch die Brombutylestergruppe keinen Einfluß auf die energetischen Lagen der Grenzorbitale hat.

Die Dioxolanone **113**, **167**, **179** (vgl. Abbildung 63) weisen die alkoxysubstituierte Fumardiesterpartialstruktur des Methoxyfumardiester **159** auf. Der Vergleich der berechneten Orbitalenergien dieser Dioxolanone mit dem entsprechenden Methoxyfumardimethylester (**159**) (Tabellen 3 und 4) zeigt, dass die Grenzorbitale der Dioxolanone tiefer liegen und außer für das Ethoxydioxolanon **113** der Effekt der *c,d*-Substitution ebenfalls stärker ausgeprägt ist.

Die in diesem Abschnitt gezeigten Berechnungen der Orbitalenergien der Dienophile dienten der Einschätzung der Reaktivität dieser Verbindungen in der Diels-Alder-Reaktion. Zusammenfassend kann aus diesen Orbitallagen (Tabelle 3 und 4) geschlossen werden, dass die Reaktivität der Dienophile Methoxyfumardimethylester (**159**) und Methoxymaleindimethylester (**160**) in der normalen Diels-Alder-Reaktion gegenüber der Maleindiester (**30** und **192**) und Fumardiester (**31** und **193**) verringert sein sollte.

Wie in Tabelle 4 und der Abbildung 64 gezeigt, unterscheiden sich die *tert*-Butyldioxolanone **112/113** und die Chlordioxolanone **166/167** nur hinsichtlich ihrer elektronischen, nicht aber in ihren strukturellen Eigenschaften.

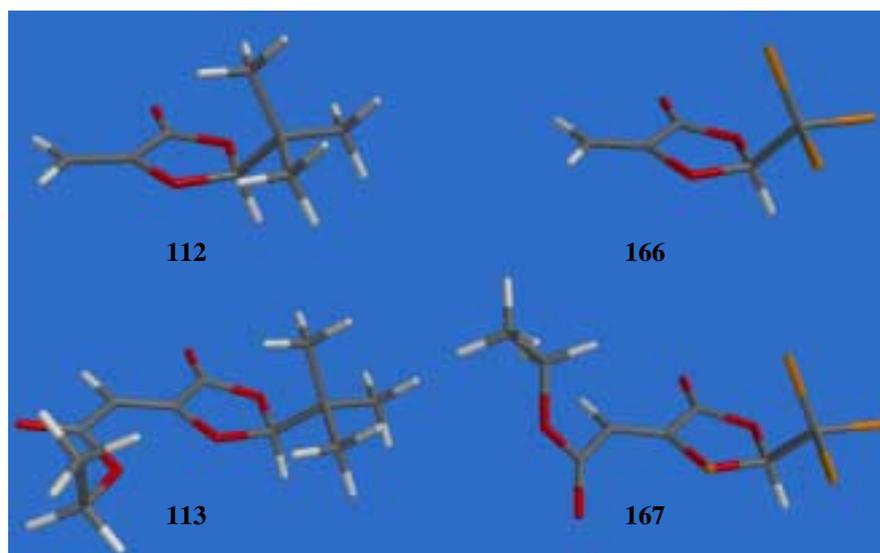


Abb. 64: Geometrieoptimierte Strukturen der *tert*-Butyldioxolanone **112/113** und Chlordioxolanone **166/167**.

Demzufolge sollten im Vergleich zu den alkylsubstituierten Dienophilen **112** und **113** die Reaktionen von **166** bzw. **167** mit elektronenreichen Dienen aufgrund ihrer energetisch tieferliegenden Orbitale höhere Reaktivitäten bei ähnlichen Selektivitäten ergeben.^[72]

Aus dem Vergleich der berechneten Orbitalenergien zwischen dem Methoxyfumardi-methylester (**159**) (Tabelle 3) und den Dioxolanonen (Tabelle 4) läßt sich grundsätzlich sagen, dass die Reaktivität der Dioxolanone höher sein sollte.

3.2.1 Analyse der Diene

Die Modifikation der Diene erfolgte unter den Gesichtspunkten, dass sowohl der elektronische als auch sterische Einfluß von Substituenten am Dien auf das Reaktionsverhalten der Dienophile **112** und **113** in der Diels-Alder-Reaktion untersucht werden sollte (Abbildung 65).

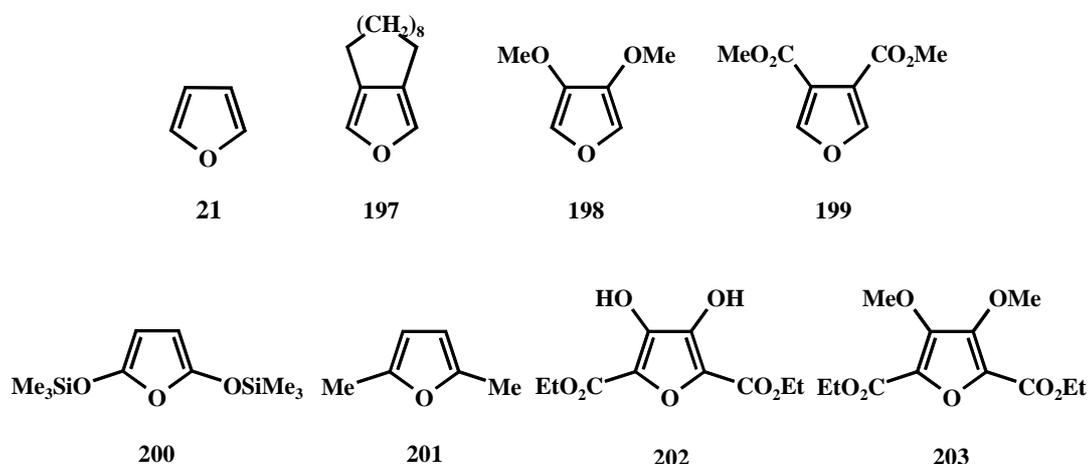


Abb. 65: Analyierte Diene.

Der elektronische Einfluß sollte mit den Dienen 3,4-Decamethylenfuran (**197**),^[113] 3,4-Dimethoxyfuran (**198**)^[114,115] und Furan-3,4-dicarbon säuredimethylester (**199**)^[116] untersucht werden. Die in den Positionen 3 und 4 des Furanringes eingebrachten Substituenten können nur einen geringen sterischen Einfluß ausüben und sollten die Diels-Alder-Reaktion nur mittels ihrer elektronischen Eigenschaften beeinflussen können. Für die Unter-

suchungen zum sterischen Einfluß wurden die Diene 2,5-Bis(trimethylsiloxy)furan (**200**),^[117] 2,5-Dimethylfuran (**201**),^[118] 2,5-Dicarbonsäurediethylester-3,4-dihydroxyfuran (**202**)^[114] und 2,5-Dicarbonsäurediethylester-3,4-dimethoxyfuran (**203**)^[114] verwendet. In Tabelle 5 sind die berechneten Grenzorbitallagen der Diene aufgeführt.

Dien	E_{HOMO} [eV]						
	E_{LUMO} [eV]		E_{LUMO} [eV]		E_{LUMO} [eV]		E_{LUMO} [eV]
21	- 6.08	198	- 5.49	200	- 4.44	202	- 6.82
	0.31		0.57		0.92		- 2.20
197	- 5.64	199	- 7.02	201	- 5.50	203	- 6.52
	0.70		- 1.58		0.57		- 1.96

Tab. 5: Grenzorbitalenergien der Diene **21** und **197-203** (B3LYP/6-31 G*).

Die Diene **197**, **198** und **199** besitzen in 3,4-Position Elektronendonator- bzw. –akzeptor-substituenten, während die Diene **200** und **201** in 2,5-Position Elektronendonatorsubstituenten und die Diene **202** und **203** in 2,3,4,5-Position Elektronendonator- und –akzeptor-substituenten aufweisen. In Bezug auf die in Abschn. 3.2.1 diskutierten Dienophile sollten sich diese Substituenten auf die Energielagen der Orbitale positiv oder negativ und damit auch auf die Diels-Alder-Reaktion auswirken.

Die Berechnungen zeigen, dass im Vergleich zum unsubstituierten Furan (**21**) die Grenzorbitale entsprechend der jeweiligen Substitution am Furanring höher bzw. tiefer liegen: Die Orbitalenergien des alkylsubstituierten Henkelfurans **197** sind vergleichbar mit denen des alkoxy-substituierten Furans **198**.

Durch den elektronenziehenden Effekt der Estergruppen von **199** liegen die Orbitalenergien im Vergleich zum Furan (**21**) erwartungsgemäß tiefer. Dieses Dien sollte zeigen, ob das Dienophil **113** auch in der inversen Diels-Alder-Reaktion reagieren würde. Aus den berechneten Orbitalenergien von **113** und **199** läßt sich abschätzen, dass die $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}\text{-LUMO}_{\text{Dien}}$ -Wechselwirkung gegenüber der $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$ -Wechselwirkung energetisch bevorzugt sein sollte (Tabelle 4 und 5).

Die Substitution des Furanringes mit Trimethylsilyloxygruppen (**200**) in 2,5-Position bewirkt, dass die Orbitalenergien wesentlich höher lagen als die des Furans (**21**) oder die der ebenfalls donorsubstituierten Furane **197** und **198**. Durch diese hohen Orbitallagen sollte dieses Dien in der Diels-Alder-Reaktion mit elektronenarmen Dienophilen gut reagieren. BROWNBIDGE setzte das Furan **200** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**34**) unter thermischen Bedingungen um. Nach Aufarbeitung wurde in 50proz. Ausbeute das Hydrolyseprodukt des Diels-Alder-Adduktes isoliert.^[117a] Da in diesem Fall das Dienophil **34** im Gegensatz zum *tert*-Butyldioxolanon **113** eine sterisch wenig gehinderte Doppelbindung aufwies, war dieses Reaktionsverhalten zu erwarten. Vermutlich wird die Diels-Alder-Reaktion des 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)furan (**200**) mit dem (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) trotz der guten elektronischen Voraussetzungen des Diens durch die sterische Hinderung erschwert sein.

Der Einfluß der Methylsubstituenten des 2,5-Dimethylfurans (**201**) auf die Orbitallagen ist nicht annähernd so groß wie der der beiden Trimethylsilyloxysubstituenten in **200**, sondern ist eher vergleichbar mit dem des 3,4-Alkyl- (**197**) bzw. 3,4-Bisalkoxyfurans (**198**). Da die sterische Hinderung aber wesentlich geringer ist als im Bis(trimethylsilyloxy)furan (**200**) sollte bei vergleichbarer Reaktivität (**201** \leftrightarrow **197/198**) nur der sterische Anspruch der Dioxolanondoppelbindung reaktionsentscheidend sein.

Gleichermaßen gilt dies für die an 2,5-Position bisakzeptor- und 3,4-Position bisdonator-substituierten Diene **202** und **203**: Für die inverse Diels-Alder-Reaktion sollten die Orbitallagen günstiger liegen als beim 3,4-bisakzeptorsubstituierten 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) (vgl. Tabelle 5). Es sollte demnach nur die sterische Hinderung reaktionsbestimmend sein.

3.3 Diels-Alder Reaktionen

Die Reaktivität und die Selektivität der Diels-Alder-Reaktion kann sowohl durch chemische als auch durch physikalische Parameter beeinflusst werden. Variable chemische Parameter sind meist Katalysatoren, physikalische Parameter die Temperatur und der

Druck. Die Eigenschaften von chemischen Verbindungen verändern sich mit steigendem Druck. Diese Änderungen gilt es in Betrachtungen des Reaktionsverhaltens von Molekülen zu berücksichtigen. Im folgenden sollen die Eigenschaften und die Bedeutung des Lösungsmittels in der Hochdruckchemie dargestellt werden.

Reaktionen unter Hochdruck können genauso wie thermische Reaktionen mit Lösungsmitteln als Reaktionsmedium durchgeführt werden. Die Eigenschaften des Lösungsmittels, wie z.B. die Polarität, Viskosität usw. können für den Verlauf der Reaktion eine wesentliche Rolle spielen.^[50a,89f] Unter hohem Druck ändert sich neben anderen physikalischen Eigenschaften auch der Schmelzpunkt des Lösungsmittels. In Tabelle 6 sind einige typische Hochdrucklösungsmittel und ihre Schmelzpunkte bei unterschiedlichem Druck aufgeführt.^[119]

Lösungsmittel	Schmelzpunkte [°C] bei Druck p [bar]	
Et ₂ O	-116.3 (1.013)	35 (12.0x10 ³)
MeOH	-97.7 (1.013)	25 (30.0x10 ³)
CH ₂ Cl ₂	-96.7 (1.013)	25 (13.0x10 ³)
PhCH ₃	-95.1 (1.013)	30 (9.6x10 ³)
CHCl ₃	-61.0 (1.013)	32 (6.0x10 ³)

Tab. 6: Schmelzpunkte ausgewählter Lösungsmittel bei Normaldruck und Hochdruck.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass alle dargestellten Solventien bis auf Methanol, welches erst im Ultrahochdruckbereich von 30 kbar bei 25°C schmilzt, im konventionellen Hochdruckbereich bis 14 kbar bei Raumtemperatur fest sind. Das bedeutet für die Reaktionen unter Hochdruck, dass sie mindestens im hochviskosen Medium oder aber im Festkörper ablaufen. Der Einfluß des Hochdrucks auf Lösungsmiteleigenschaften wurde sowohl durch empirische Studien,^[89] als auch theoretische Betrachtungen zum Gleichgewicht der flüssigen und festen Phase unter hohem Druck^[120] untersucht. Eine druckabhängige Eigenschaft der Lösungsmittel ist die Viskosität. In bimolekularen Reaktionen müssen die Reaktanden eine gewisse Beweglichkeit besitzen, um reagieren zu können. Die

Diffusion der Reaktanden ist unter anderem von der Viskosität des Mediums abhängig. Der Diffusionskoeffizient ist nach der STOKES-EINSTEIN-Beziehung^[121] (Gl. 7) der Viskosität des Lösungsmittels umgekehrt proportional.

$$D = \frac{kT}{6\pi r_{Si}\eta} \quad (\text{Gl.7})$$

D = Diffusionskoeffizient

k = Planck'sche Konstante

T = Reaktionstemperatur

r_{Si} = hydrodynamischer Radius des diffundierenden Teilchens

η = Viskosität des Lösungsmittels

Diese Gleichung enthält neben der Viskosität η , den hydrodynamischen Radius, der die Größe des Teilchens und die umgebende Solvathülle berücksichtigt.

Im folgenden wird die Diels-Alder-Reaktion verschiedener Dienophile mit unterschiedlichen Dienen diskutiert.

3.3.1 Diels-Alder-Reaktionen von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113) mit Cyclohexa-1,3-dien (204)

Die Steuerung der Selektivitäten, vor allem die der Diastereo- und Enantioselektivitäten, wurde in vielen Fällen mittels geeigneter Katalysatoren vorgenommen.^[33]

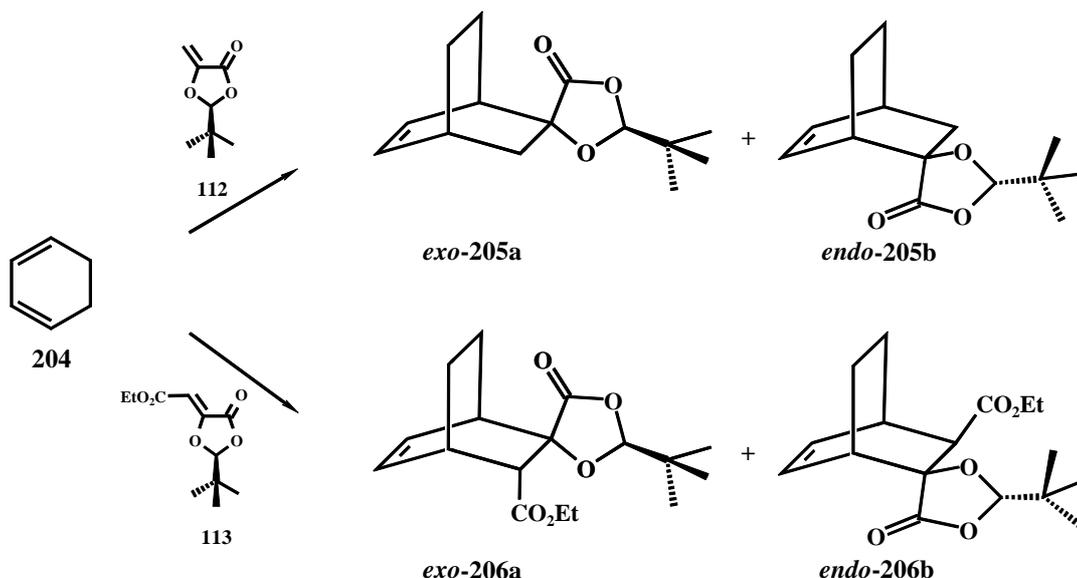


Abb. 66: Diels-Alder-Reaktion zwischen **112**, **113** und Cyclohexa-1,3-dien (**204**).

Die Aktivierung der Reaktanden durch einen entsprechenden Katalysator wurde nicht durchgeführt, da die Reaktivitäten der Dienophile **112/113** aufgrund der *capto,dativen*-Substitution der olefinischen Doppelbindung für die Diels-Alder-Reaktion hoch genug sein sollten. MATTAY und MERTES fanden für die Diels-Alder-Reaktion von **112** mit Cyclopentadien (**20**) bei Verwendung von Lewis-Säure-Katalysatoren sowohl eine Abnahme der *exo/endo*-Selektivität, als auch eine Abnahme der Ausbeuten. Dies wurde mit der Abschirmung des von der *tert*-Butylgruppe abgewandten Halbraumes begründet.^[72b]

Vor diesem Hintergrund wurden die Cycloadditionen der Olefine **112** und **113** mit Cyclohexa-1,3-dien (**204**) nur unter Variation der physikalischen Parameter untersucht (Abbildung 66).

Zunächst wurden Untersuchungen zur Reaktivität und Selektivität unter thermischen Bedingungen basierend auf der Literatur^[72a-f] durchgeführt, wobei die Reaktionstemperatur konstant gehalten und die Reaktionszeit variiert wurde. Die Diastereomerenverhältnisse wurden mittels Gaschromatographie ermittelt.

Die optimale Reaktionszeit für die Umsetzung zu den Cycloaddukten **205a/b** und **206a/b** betrug 96 Stunden. Es wurden Ausbeuten von 85% (**205a/b**) bzw. 75% (**206a/b**) bei Diastereomerenüberschüssen von 86% *de* (**205a/b**) bzw. 78% *de* (**206a/b**) erhalten.

Der Vergleich zwischen diesen Befunden und der Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien (**20**) mit den beiden Dienophilen **112** und **113** spiegelte die mäßige Reaktivität des Cyclohexa-1,3-diens (**204**) wieder. Die Cycloaddition von Cyclopentadien (**20**) mit den *tert*-Butyldioxolanonen **112** bzw. **113** lieferte die entsprechenden Cycloaddukte **115a/b** nach 66 Stunden und **116a/b** nach 12 Stunden in 86%^[72a,b] bzw. 74%^[72d] Ausbeute mit Diastereomerenüberschüssen von 92% *de* **115a/b** bzw. 82% *de* **116a/b** (Abbildung 67).

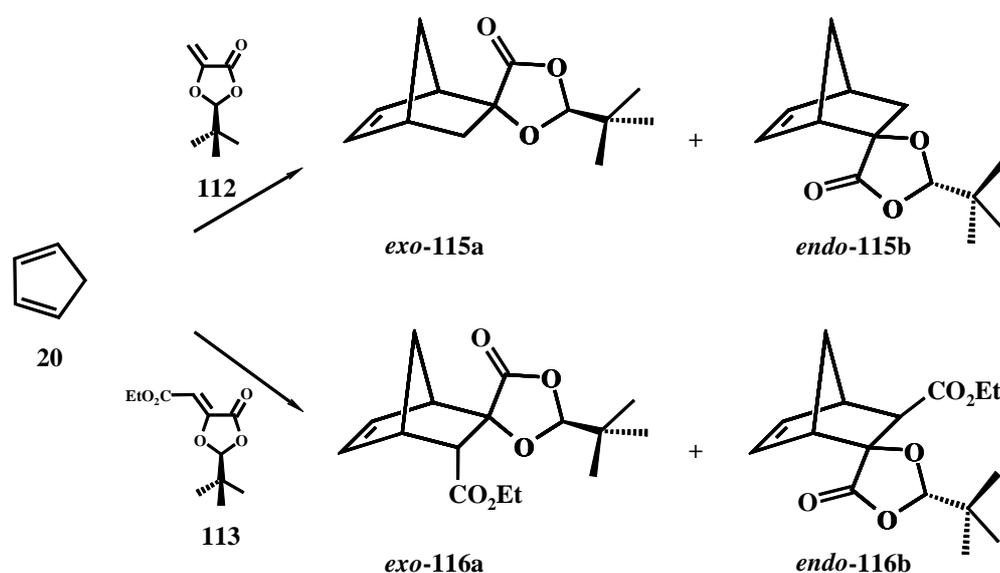


Abb. 67: Diels-Alder-Reaktion von **112** und **113** mit Cyclopentadien (**20**).

Der Vergleich der Diastereoselektivitäten (Tabelle 7) zeigt, dass das reaktivere Cyclopentadien (**20**) auch die besseren Diastereoselektivitäten lieferte.

	<i>de</i> [%]		<i>de</i> [%]
115	92	204	86
116	82	205	78

Tab. 7: Vergleich der *de*-Werte der Cycloaddukte **115**, **116**, **204** und **205**.

Die Diastereomerenüberschüsse zeigten dennoch, dass die Reaktionen von Cyclohexa-1,3-dien (**204**) mit den Dienophilen **112** und **113** stark *exo*-selektiv sind. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen von ROUSH,^[122] PYNE^[123] und MATTAY.^[72a-f]

Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen für die thermische Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclohexa-1,3-dien (**204**) und den Dienophilen **112** und **113** gefunden wurden, sollte der Druckparameter variiert werden und dessen Einfluß auf die Reaktivität und Diastereoselektivität ermittelt werden. In diesen und späteren Experimenten soll des weiteren der Effekt des Lösungsmittels auf Hochdruckreaktionen untersucht werden. Im folgenden wurde der Einfluß des Drucks und des Lösungsmittels auf die Diels-Alder-Reaktionen zwischen den *tert*-Butyliofoxolanonen **112** und **113** mit Cyclohexa-1,3-dien (**204**) sowohl unter thermischen als auch unter Hochdruckbedingungen in Dichlormethan und dem Dien selbst als Lösungsmittel durchgeführt werden.

Zunächst wurden die Hochdruckreaktionen bei einem Druck von 13 kbar und Raumtemperatur bei unterschiedlicher Reaktionsdauer durchgeführt. Die optimale Reaktionsdauer zur Bildung der Cycloaddukte **205a/b** und **206a/b** betrug 192 Stunden. Die Ausbeuten und Diastereomerenüberschüsse für diese Diels-Alder-Reaktionen betrugen 85% mit 68% *de* (**205a/b**) bzw. 72% mit 82% *de* (**206a/b**). Die Reaktionszeiten, Ausbeuten und *de*-Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Reaktion 112+204

	T [°C]	Druck [kbar]	Lösungsmittel	t [h]	Ausbeuten [%]	de [%] ^a
<i>a</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	24	5 ^a	68
<i>b</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	48	11 ^b	68
<i>c</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	72	36 ^b	68
<i>d</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	192	85 ^b	68

Reaktion 113+204

<i>e</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	24	8 ^a	86
<i>f</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	48	14 ^b	86
<i>g</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	72	48 ^b	86
<i>h</i>	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	192	72 ^b	82

^aGC-Kontrolle, ^bisoliert

Tab. 8: Diels-Alder-Reaktion unter Hochdruck zwischen Cyclohexa-1,3-dien (**204**) und **112/113**.

Aus diesen Werten geht hervor, dass die Umsetzungen nach 192 Stunden (8 Tagen) ähnliche Ausbeuten geliefert haben, wie die thermischen Umsetzungen. Die Reaktionszeiten waren wie schon bei der thermischen Reaktion gegenüber denen der analogen Reaktion mit Cyclopentadien^[72] verlängert. Auffallend waren die gesunkenen *exo*-Selektivitäten für die Cycloaddition des Dioxolanons **112** mit dem Cyclohexa-1,3-dien (**204**). Der Diastereomerenüberschuß nahm von 86% *de* auf 68% *de* ab. Diese Abnahme ist mit der Anordnung des Dioxolanonringes im Produkt zu erklären. Der starre Substituent am Bicycloctengerüst kann sich in Richtung der Doppelbindung orientieren und so ein für die Diels-Alder-Reaktion unter Hochdruckreaktionbedingungen günstigeres Volumen erzielen (Abbildung 68).

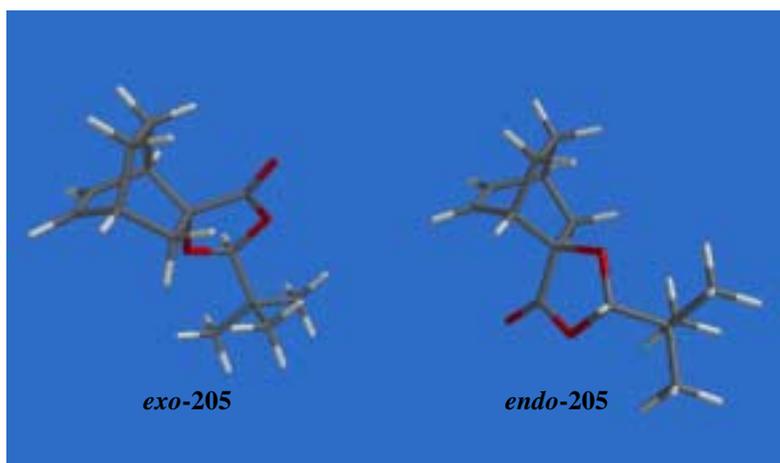


Abb. res Volumen erzielen (Abbildung 68: Geometrieoptimierte Strukturen der Diels-Alder-Addukte **205/206**).

Wie aus der Struktur von *endo-205* zu erkennen ist, sind den Übergangszustand stabilisierende Effekte durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen für diese Anordnung größer als im *exo*-Übergangszustand.

Im Gegensatz dazu hat die Diastereoselektivität der Hochdruckreaktion zwischen dem Dienophil (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) und Cyclohexa-1,3-dien (**204**) gegenüber der thermischen Reaktion leicht zugenommen. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist das unterschiedliche Volumen der Übergangszustände. Die Orientierung des Dioxolanonringes im *endo*-Übergangszustand von **206b** in Richtung der neugeformten Doppelbindung und die Orientierung der Ethylestergruppe in *exo*-Richtung bedeutet keinen Volumengewinn, da der Dioxolanonring eine geringere Flexibilität besitzt als die Ethylestergruppe. Diese höhere Flexibilität wiederum kann es der Estergruppe ermöglichen, sich in die vom Bicyclooctengerüst gebildete Tasche hineinzufalten. Damit wäre die Volumendifferenz zwischen dem *exo*- und *endo*-Übergangszustand klein. Hinzu kommt, dass durch die Flexibilität des Ethylesterrestes die sekundären Orbitalwechselwirkungen stärker ausgeprägt sind als beim Dioxolanonring, was ebenfalls die leichte Zunahme der *exo*-Selektivität erklären kann.

Da die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion unter anderem auch von den Reaktionstemperaturen abhängig sein kann,^[124] sollten Tieftemperaturuntersuchungen unter Hochdruckbedingungen durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen der Cycloaddi-

tionen von Cyclohexa-1,3-dien (**204**) mit den beiden Dienophilen (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) und die Diastereoselektivitäten sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Reaktion 112+204

	T [°C]	Druck [kbar]	Lösungsmittel	t [h]	Ausbeuten [%] ^b	de [%] ^a
a	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	192	85	68
b	-15	13	CH ₂ Cl ₂	192	57	68
c	-20	13	CH ₂ Cl ₂	192	54	68
d	-25	13	CH ₂ Cl ₂	192	52	68
e	-30	13	CH ₂ Cl ₂	192	51	68

Reaktion 113+204						
	T [°C]	Druck [kbar]	Lösungsmittel	t [h]	Ausbeuten [%] ^b	de [%] ^a
f	Raumtemp.	13	CH ₂ Cl ₂	192	72	82
g	-15	13	CH ₂ Cl ₂	192	46	82
h	-20	13	CH ₂ Cl ₂	192	42	82
i	-25	13	CH ₂ Cl ₂	192	41	82
j	-30	13	CH ₂ Cl ₂	192	41	82

^aGC-Kontrolle, ^bisoliert

Tab. 9: Ergebnisse der Tieftemperaturversuche.

Wie aus den Ergebnissen in Tab. 9 hervorgeht, zeigt die Diastereoselektivität keine Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur.

Die Konstanz der Selektivitäten war für die weiteren Reaktionen in zweierlei Hinsicht von Bedeutung: Zum einen sollten die Dienophile **112** und **113** mit Furan und dessen Derivaten mit einer ähnlichen *exo*-Selektivität reagieren und zum anderen wird durch die Hochdruckmethodik die Diastereoselektivität nicht so verändert, so dass auch das Unterschussdiastereomer zugänglich wird.

3.3.2 Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (20) mit (2S)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (2S)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)

3.3.2.1 Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien (20)

Die Dienophile (2S)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**) und (2S)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**) wurden mit Cyclopentadien (**20**) in einem Glasautoklaven umgesetzt (Abbildung 69).

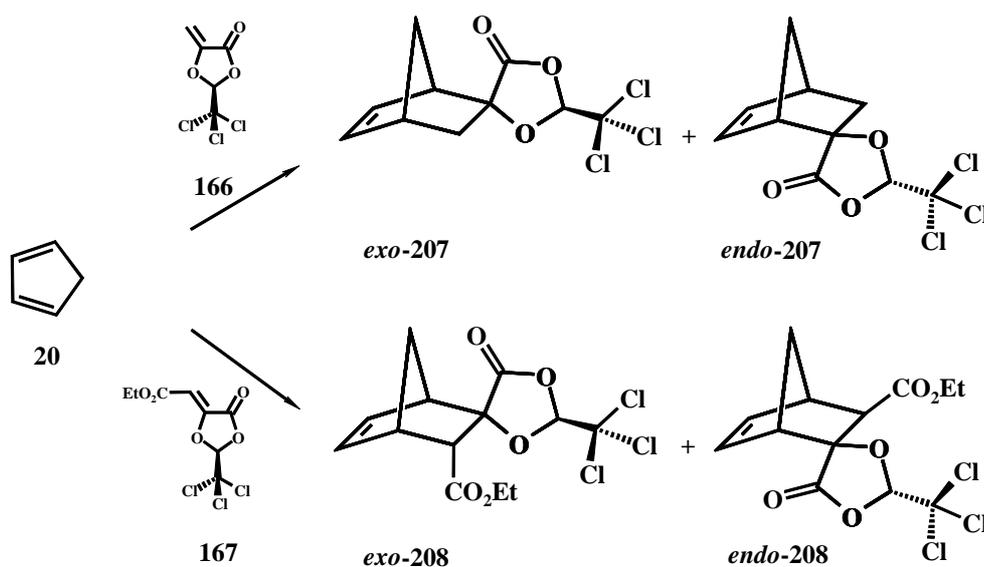


Abb. 69: Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**20**) und den Dienophilen **166/167**.

In Tabelle 10 sind die Reaktionsverläufe dieser Cycloadditionen dargestellt.

Reaktion 20+166

Probe	Temperatur ^a [°C]	nach <i>t</i> [h]	Umsatz 166 [%] ^b	<i>exo/endo</i> -207 ^{b,c}
<i>a</i>	100	2	21	73:27
<i>b</i>	100	18	67	73:27
<i>c</i>	100	24	83	72:28

Reaktion 20+167

Probe	Temperatur ^a	nach <i>t</i> [h]	Umsatz 167 [%] ^b	<i>exo/endo</i> -208 ^{b,c}
<i>d</i>	100	2	74	62:38
<i>e</i>	100	18	100	64:36
<i>f</i>	100	24	100	64:36

^aÖlbadtemperatur: 100 °C, ^bGC-Kontrolle, ^cGC/MS

Tab. 10: Reaktionsbedingungen der Umsetzungen von **20** mit **166** und **167**.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Diastereoselektivitäten dieser Cycloadditionen schlechter waren als die der Reaktionen zwischen Cyclopentadien (**20**) und den *tert*-Butyldioxolanonen **112/113** (vgl. vorigen Abschnitt, *de*-Werte Cycloaddukte **115/116**, Tabelle 7 und Abbildung 67). Die Isolierung der Produkte erwies sich als problematisch: Die Cycloaddukte **207/208** ließen sich nicht unzersetzt chromatographieren. Es konnten nach der Aufarbeitung weder die Produkte noch die Ausgangsverbindungen gefunden werden.

3.3.2.2 Konkurrenzreaktion zwischen den Dienophilen **112**, **113**, **166** und **167**

Aus den kalkulierten Werten der Grenzorbitallagen für die Dienophile **166** bzw. **167** (vgl. Tabelle 4) konnte auf eine erhöhte Reaktivität in der Diels-Alder-Reaktion geschlossen werden. Zur Überprüfung der Theorie wurden die Dioxolanone **112**, **113**, **166** und **167** mit Cyclopentadien (**20**) umgesetzt. Die Olefine **112** und **166** sowie die Olefine **113** und **167** wurden nebeneinander mit dem Dien als Lösungsmittel eingesetzt (Abbildung 70).

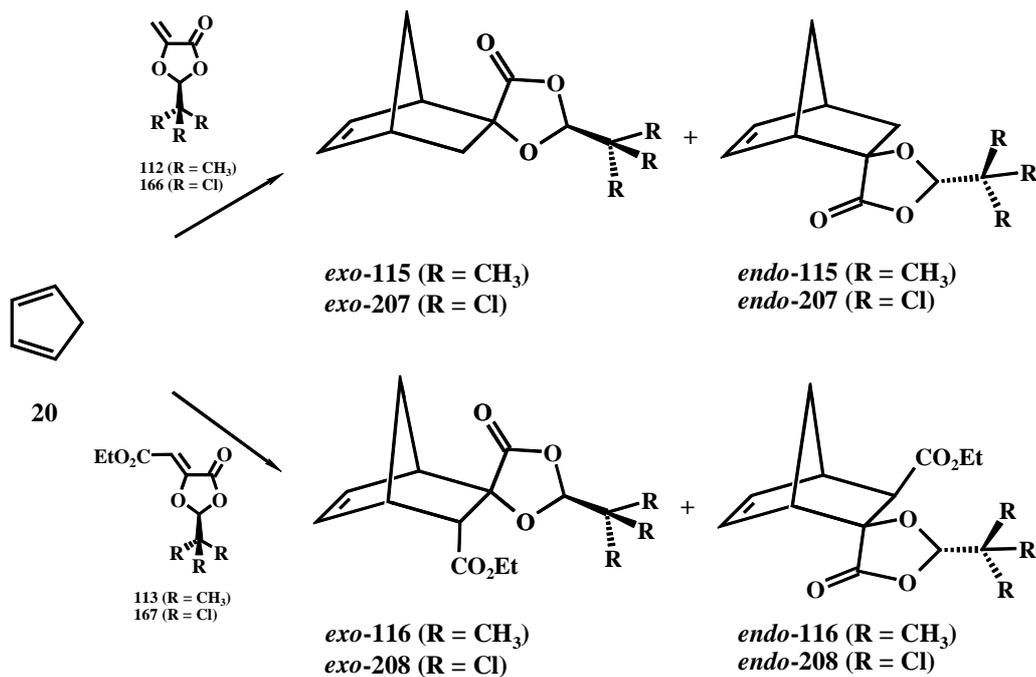


Abb. 70: Konkurrenzreaktionen der Dienophile **112**, **113**, **166** und **167** mit Cyclopentadien (**20**).

Die Ergebnisse dieser Cycloadditionen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Reaktion^a 20+112/166

Probe	<i>t</i> [h]	Umsatz 112 [%] ^b	Umsatz 166 [%] ^b	115:207 ^{b,c}
<i>a</i>	2	80	19	73:27
<i>b</i>	18	100	59	84:16
<i>c</i>	24	100	74	84:16

Reaktion^a 20+113/167

Probe	<i>t</i> [h]	Umsatz 113 [%] ^b	Umsatz 167 [%] ^b	116:208 ^{b,c}
<i>e</i>	2	95	78	56:44
<i>f</i>	18	100	100	54:46
<i>g</i>	24	100	100	54:46

^aÖlbadtemperatur: 100 °C, ^bGC-Kontrolle (faktorkorrigiert)^[125], ^cGC/MS

Tab. 11: Konkurrenzreaktionen zwischen **112/166** und **113/167**.

Die in Tabelle 11 aufgeführten Daten zeigen, dass das Chlordioxolanon **166** in der Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **20** langsamer reagierte als das *tert*-Butyldioxolanon **112**. Außerdem zersetzte sich das Produkt **207** augenscheinlich. Dies geht aus dem Verhältnis der Cycloaddukte **115/207** hervor. Das Olefin **166** wurde abgebaut. Jedoch konnten im GC/MS keine weiteren Verbindungen identifiziert werden, die Aufschluß darüber hätten geben können, in welcher Weise die Umsetzung noch verlaufen sein könnte. Die Cycloaddukte **207a/b** zeigten eine leichte *exo*-Selektivität, aber nicht vergleichbar mit der Selektivität der Diels-Alder-Reaktion von **112** mit Cyclopentadien (**20**).

Die Reaktion von des Chlordioxolanons **167** mit Cyclopentadien (**20**) reagierte nur etwas langsamer als das entsprechende *tert*-Butyldioxolanon **113** (vgl. Tabelle 11, Verhältnisse **116/208**), aber auch hier lag eine eindeutige Bevorzugung der Reaktion zwischen **113** und **20** vor. Die *exo/endo*-Selektivität ist weniger ausgeprägt als beim Dienophil **166** (vgl. Tabelle 10, Verhältnis **208a/b**). Die vollständige Umsetzung von **167** und die geringe Ausbeute an Cycloaddukt **208a/b** lassen analog zur Reaktion von Cyclopentadien (**20**) mit dem Chlordioxolanon **166** auch hier auf Zersetzung schließen. Die Analytik konnte aber keine Hinweise auf die Natur dieser Reaktionspfade geben.

Zusammenfassend scheint der elektronenziehende Effekt der Trichlormethylgruppe die Diels-Alder-Reaktivität des (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-ons (**166**) und des (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-ons (**167**) im Vergleich zu den *tert*-Butyldioxolanonen entgegen den Rechnungen (Abschn. 3.2.1, Tabelle 4) nicht wesentlich beeinflußt zu haben. Weiterhin sind alternative Reaktionen möglich. Aus den Ergebnissen geht auch hervor, dass der seitendifferenzierende Effekt des Trichlorsubstituenten von **166** bzw. **167** im Vergleich zu dem des *tert*-Butylsubstituenten von **112** bzw. **113** weniger ausgeprägt ist. Die Diastereomerenverhältnisse zeigen allenfalls eine geringe *exo*-Selektivität. Daher sind die beiden Olefine **166** und **167** für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion, auch im Hinblick auf die Reaktion mit Furan, weniger geeignet als die entsprechenden alkylsubstituierten Dioxolanone **112** und **113**.

3.3.3 Diels-Alder-Reaktion von (2*S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**) mit Cyclopentadien (**20**)

Die Reaktivität und Selektivität des Dienophils (2*S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**) in der Diels-Alder-Reaktion sollte Aufschluss über den Einfluß eines Substituenten an der Carboxylgruppe geben. Aus den Berechnungen der Orbitalenergien (Abschn. 3.2.1, Tabelle 4) sollte sich das Brombutyldioxolanon **179** eine ähnlich gute Reaktivität zeigen wie das Ethyldioxolanon **113** (Abbildung 71).

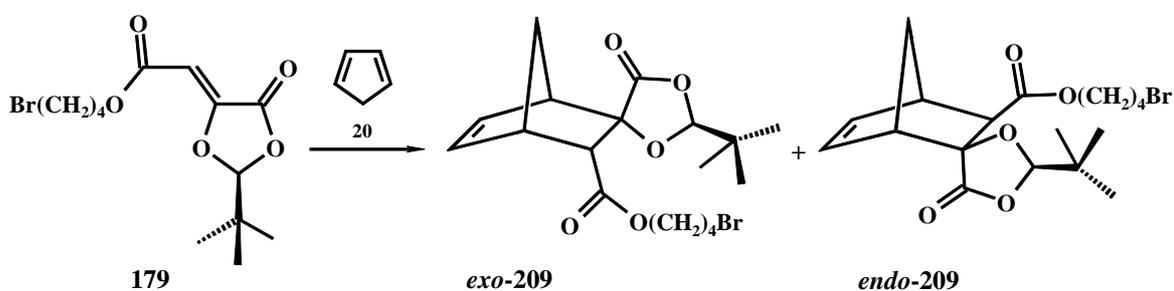


Abb. 71: Diels-Alder-Reaktion von (2*S*)-5-(12-Bromobutoxy)-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**) mit Cyclopentadien (**20**).

Die Ergebnisse der thermischen Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **179** sind im Vergleich mit den Ergebnissen der Diels-Alder-Reaktion von (2*S*)-5-Ethoxy-carbonylmethylen-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**113**) in Tabelle 12 dargestellt.

Reaktion 20+

	Temperatur [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%] ^a	<i>de</i> [%] ^b
113	100	18	76	82
179	100	18	82	76

^aisoliert, ^bGC-Kontrolle

Tab. 12: Ausbeuten und *de*-Werte der Diels-Alder-Reaktionen von **113** und **179** mit Cyclopentadien (**20**).

Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktivitäten der zwei Dienophile vergleichbar sind, während die Diastereoselektivität mit Größenzunahme der Estergruppe leicht abnahm. Die Ausbeuten betragen 76% für das Cycloaddukt **116a/b** (82% *de*) bzw. 82% für das Cycloaddukt **209a/b** (76% *de*). Die Variation des Estersubstituenten hatte offensichtlich keinen Einfluß auf die Reaktivität und beeinflusste die Selektivität nur in geringem Maße. Dieses Ergebnis und die Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktionen, vor allem die der *tert*-Butyldioxolanone **112** und **113**, aus den vorhergehenden Abschnitten sollten auf die Cycloadditionen dieser Dienophile mit Furan (**20**) und Furanderivaten (**197-203**) angewandt werden.

Für die folgenden Betrachtungen ist die Analytik mittels der Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) bedeutsam. Daher soll im folgenden diese Methode kurz erläutert werden.

3.3.3 Elektrospray-Ionisierung-Massenspektrometrie (ESI-MS)

Die ESI-MS stellt eine effiziente und schnelle Methode dar, um thermisch labile Verbindungen, wie z.B. Furan-Diels-Alder-Addukte, unzersetzt zu detektieren.^[126b] Die Vorteile dieser Methode liegen in der Ionisierung und der Art und Weise, wie die Ionen in das Massenspektrometer eingebracht werden. Die Ionisierung der Moleküle erfolgt in Lösung durch Komplexierung mit Kationen bzw. Anionen, die in Form von Salzen wie Natriumtetrafluoroborat der Lösung zugesetzt werden. Anschließend wird die Probe in Lösung in das Massenspektrometer in Form eines Sprays eingebracht. Das Lösungsmittel verdampft und schließlich verbleiben nur noch die Molekül-Ionen-Komplexe, die in die Ionenfalle gelangen und letztlich am Detektor nachgewiesen werden. Die so erfassten Ionen besitzen gegenüber den Molekülmassen um 23 (Natrium) bzw. 39 Masseneinheiten (Kalium) höhere Massen. Kalium ist stets als Verunreinigung in den Natriumsalzen vorhanden.

Die schonende Einbringung unterdrückt die Spaltungsreaktion. Andere Methoden wie Elektronenstoß-Ionisation (EI) und Chemische Ionisation (CI) bieten diesen Vorteil nicht, da schon beim Transport der Probe in die Ionenquelle, spätestens aber nach der Ionisierung häufig Zersetzung stattfinden kann. Die Produkte lassen sich daher nicht detektieren. Voraussetzung für die ESI-Methode ist der Umstand, dass kationische oder anionische Kom-

plexe aus den Proben und den zugesetzten Salzen erzeugt werden müssen. Ohne Komplexierung ist keine Detektion möglich. Beispielsweise zeigt das ESI-MS eines Reaktionsgemisches aus dem Dien **197** und dem Dienophil **193** nicht die für die Verbindung **197** möglichen Peaks bei $m/z = 229$ (Na^+ -Komplex) bzw. $m/z = 245$ (K^+ -Komplex), sondern nur den Na^+ -Komplex von **193** ($m/z = 195$) (Abbildung 72).

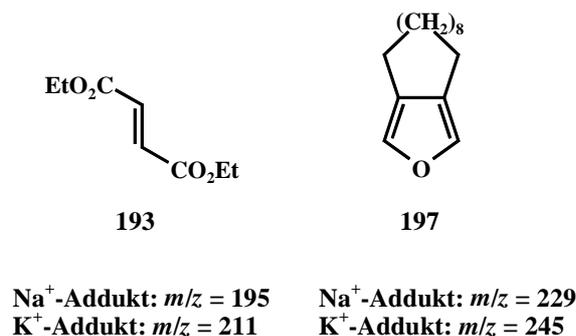


Abb. 72: m/z -Peaks der Na^+/K^+ -Addukte des Dienophils **193** und des Diens **197**.

Die Molekül-Na-Komplexionen befinden sich in der sogenannten Ionenfalle („ion trap“) in einem elektrischen Feld auf stabilen Kreisbahnen. Die Ionenfalle bietet die Möglichkeit, diese Ionen für gezielte Untersuchungen zu isolieren und in weiteren massenspektrometrischen Experimenten einzusetzen. Die für MS/MS-Experimente wichtigen Fragmentierungsreaktionen der Molekül- Na^+ -Komplexionen werden durch einen unelastischen Stoß mit neutralen Atomen (z.B. Ar, He) oder Molekülen (z.B. N_2 , O_2) induziert.^[127] Im Falle des ESI-MS-Experimentes ist der Stoßpartner meist Helium, welches als Kühlgas in der Quadrupol-Ionenfalle (QIT) des Spektrometers eingesetzt wird. Die Ionen werden in dem elektrischen Feld auf ihren stabilen Kreisbahnen gehalten und werden durch Modifizierung der Feldspannung beschleunigt.^[126a] Diese Beschleunigungsspannung kann am Massenspektrometer variiert werden und kann somit als Maß für die Stabilität des untersuchten Moleküls unter diesen Bedingungen angesehen werden. Wenn nach einer hinreichenden Zahl von Stößen die innere Energie des Moleküls groß genug ist, setzt die Fragmentierung ein. Die Auftretensenergie des Zerfalls ist eine u.a. von der Größe des Moleküls abhängige Eigenschaft, da mit zunehmender Anzahl der Atome in einem Molekül auch die Zahl der Freiheitsgrade zunimmt. Im Falle der Diels-Alder-Reaktion bedeutet das, dass die experimentell ermittelte Fragmentierungsenergie höher liegen kann, als tatsächlich

für die Bindungsspaltung notwendige wäre. Aufgrund dieser Tatsache können Betrachtungen, die die Stabilität der Verbindungen betreffen, nur qualitativ sein.

Für die Betrachtung von thermisch labilen Verbindungen stellt die ESI-MS eine wertvolle Analytik-Methode dar. Die Stabilitäten der Diels-Alder-Produkte werden anhand von MS/MS-Experimenten diskutiert.

3.3.4 Diels-Alder-Reaktionen von Furan (21) und 3,4-Decamethylenfuran (197) mit Maleinsäurediester 30/192 und Fumarsäurediestern 31/193

Untersuchungen zur Reaktivität von Furan in der Diels-Alder-Reaktion sind von vielen Arbeitsgruppen durchgeführt worden (Abbildung 73).

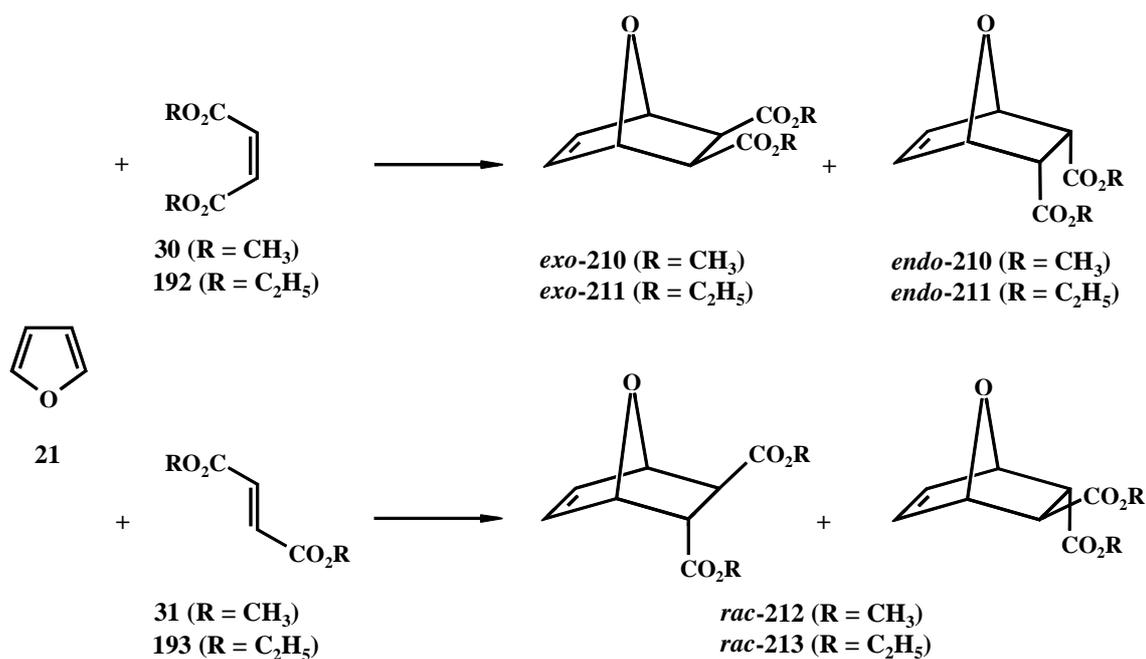


Abb. 73: Diels-Alder-Reaktionen von Furan (21) mit Malein- (30, 192) und Fumarsäurederivaten (31, 193).

Vor allem elektronenarme Dienophile, wie Malein- (30, 192) und Fumardiestern (31, 193)¹⁰⁵ wurden als leicht zugängliche Reaktanden in Diels-Alder-Reaktionen sowohl unter thermischen als auch Hochdruckbedingungen eingesetzt. Häufig sind die isolierbaren Aus-

beuten der thermischen Reaktionen schlecht, da unter diesen Bedingungen das Gleichgewicht weit auf der Seite der Ausgangsverbindungen liegt.^[51,128,129] DAUBEN fand bereits 1976,^[105] dass die Cycloaddition von Furan (**21**) mit geeigneten Dienophilen nur unter Hochdruckbedingungen trotz kurzer Reaktionszeiten gute Ausbeuten lieferte. Dies war vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Gleichgewicht der Reaktion bei erhöhter Temperatur ganz auf der Seite der Reaktanden liegt. Dieser Umstand erschwert die Isolierung der Diels-Alder-Addukte. Tabelle 13 zeigt Ausbeuten und Reaktionszeiten der Diels-Alder-Reaktionen des Diens **21** mit den Maleindiestern (**30**, **192**) und Fumardiestern (**31**, **193**) sowohl unter thermischen, als auch unter Hochdruckbedingungen.

	Reaktion	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
a	21+30 ^[105]	Raumtemp.	15.0x10 ³	8	94 ^a
b	21+30 ^[128]	Raumtemp.	1.013	1440	<40 ^b
c	21+192 ^[129]	Raumtemp.	20.0x10 ³	8	88 ^a
d	21+192	4	1.013	168	-
e	21+192	Raumtemp.	1.013	168	-
f	21+192	50	1.013	96	-
g	21+31 ^[105]	Raumtemp.	15.0x10 ³	8	92 ^a
h	21+31 ^[128]	Raumtemp.	1.013	1440	<40 ^b
i	21+193 ^[105]	Raumtemp.	15.0x10 ³	8	95
j	21+193	4	1.013	168	28 ^b
k	21+193	Raumtemp.	1.013	168	8 ^b
l	21+193	50	1.013	96	31 ^b

^aNMR, ^bisoliert

Tab. 13: Diels-Alder-Reaktion von Furan (**21**) mit den Maleindiestern **30/192** und den Fumardiestern **31/193**.

Wie aus Tabelle 13 hervorgeht, wiesen die Reaktionen unter Hochdruck erheblich kürzere Reaktionszeiten und bessere Ausbeuten auf als die entsprechenden thermischen Reaktionen. Interessanterweise zeigte die Diels-Alder-Reaktion mit Fumarsäurediethylester (**193**) bei einer Reaktionstemperatur von 4 °C nach 7 Tagen 28% an Cycloaddukt

(*rac*-**213**), wobei die Cycloreversionsreaktion bei Raumtemperatur analog zur Literatur schnell verläuft.^[105,128]

Bei der Reaktion von Furan (**21**) mit Fumarsäurediethylester (**193**) wurde neben dem Cycloaddukt *rac*-**213** ein weiteres Produkt *rac*-**214** isoliert. Dabei handelt es sich um das Ergebnis einer weiteren Cycloaddition, in der *rac*-**213** als Dienophil *exo*-selektiv das Dien **21** angreift (Abbildung 74).

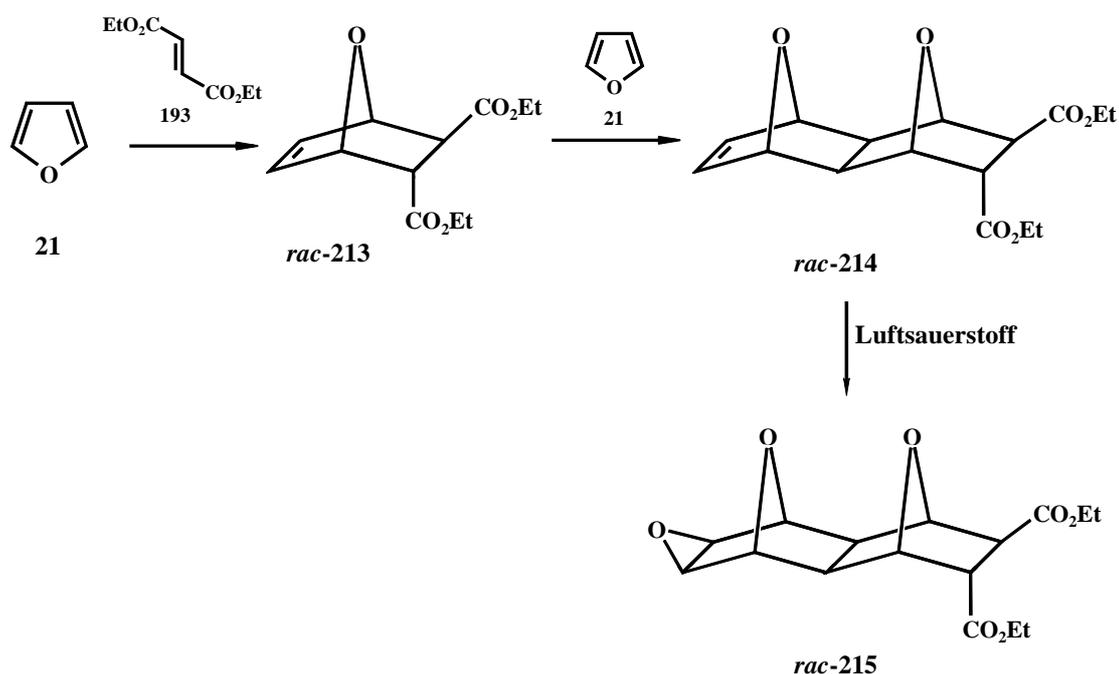


Abb. 74: Diels-Alder-Reaktion von Furan **21** und *rac*-**213**.

Das Cycloaddukt *rac*-**214** konnte neben dem primären Produkt *rac*-**213** in 7proz. Ausbeute isoliert werden. Die Doppelbindung reagierte innerhalb von 21 Tagen mit Luftsauerstoff quantitativ mit hoher *exo*-Selektivität zum Epoxid *rac*-**215**.

Da die Cycloreversionsreaktion auf die Stabilität des Furansystems zurückgeführt wird,^[99] sollte die Modifizierung des Diens mit Elektronendonorsubstituenten in 3,4-Position am Furanring die Produktstabilität erhöhen. Als Modell wurden die von TOCHTERMANN et al. synthetisierten 3,4-Polymethylenfurane verwendet.^[113] Das 3,4-Decamethylenfuran (**197**), das bereits in Diels-Alder-Reaktionen mit verschiedenen Dienophilen eingesetzt worden

war, ist ausgehend von Cyclododecanon in drei Stufen in 13proz. Ausbeute erhältlich.^[113a]

Die Reaktionen des Diens **197** mit den Dienophilen **192** und **193** (Abbildung 75) sind in Tabelle 14 aufgeführt.

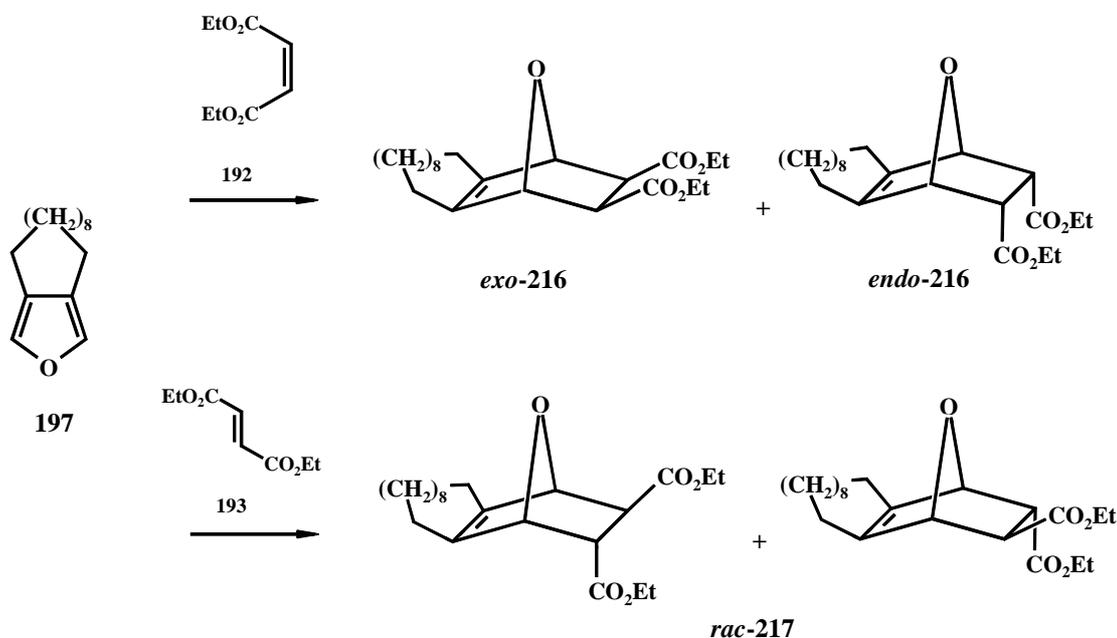
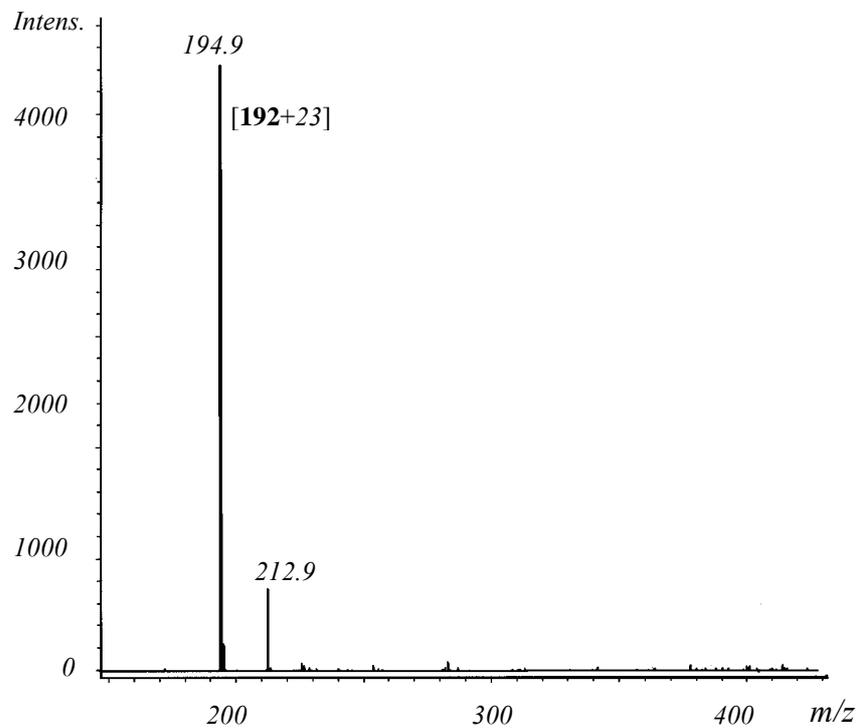
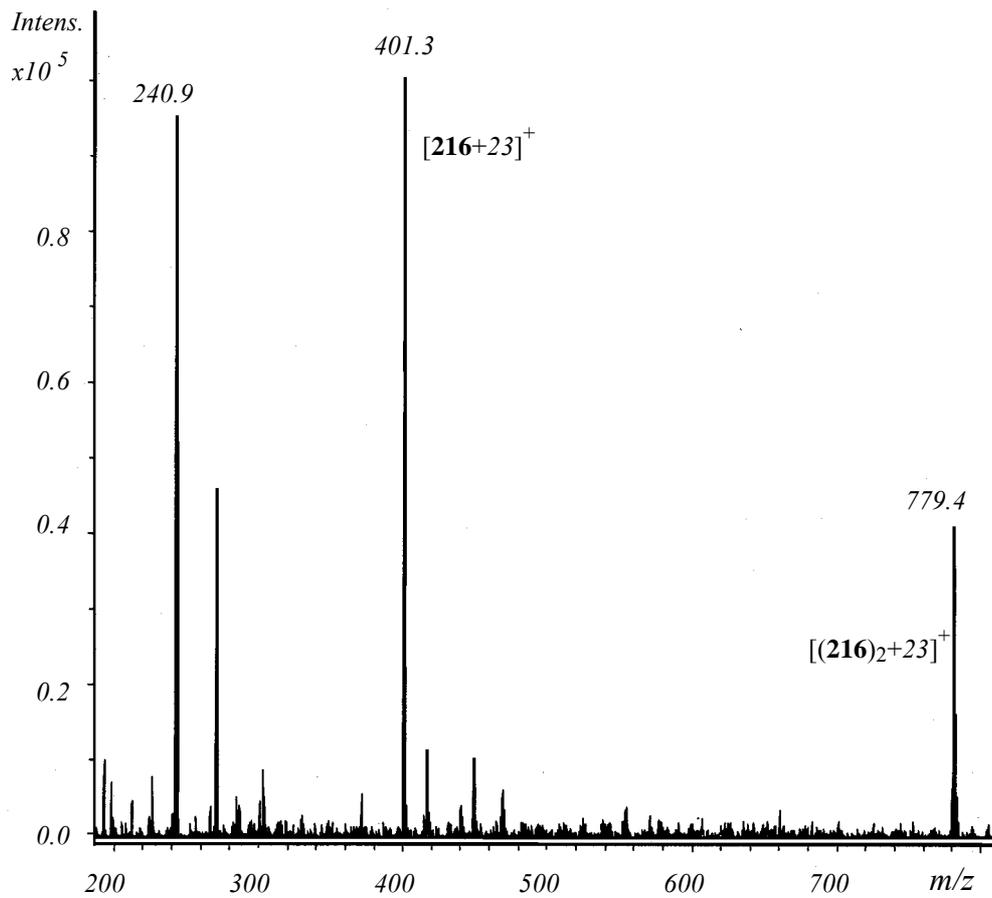


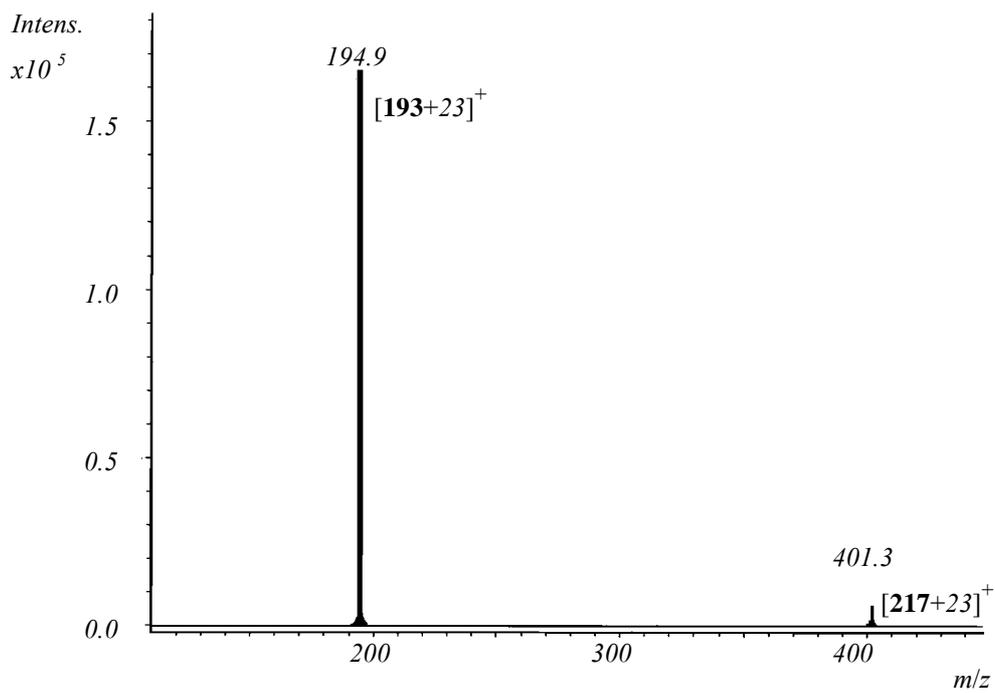
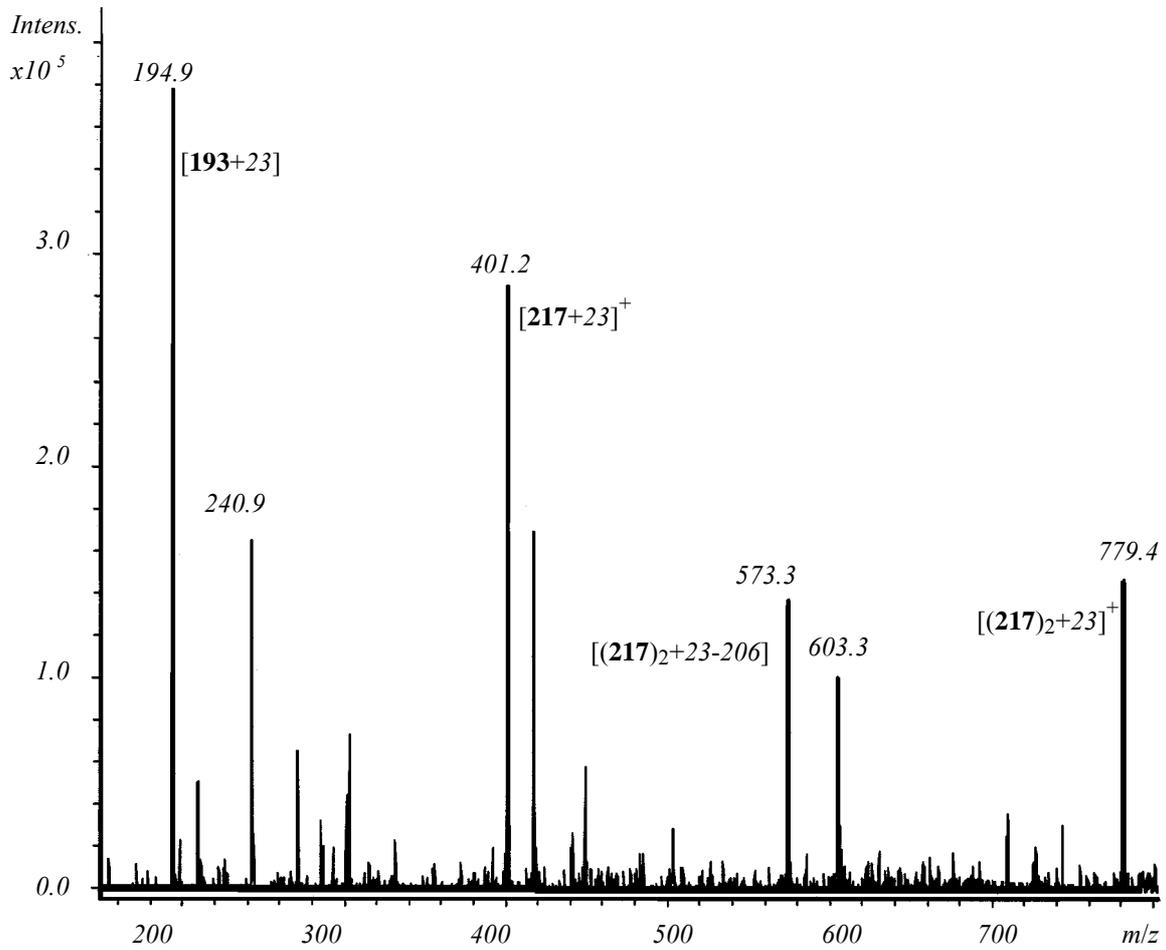
Abb. 75: Diels-Alder-Reaktion von **197** mit **192** und **193**.

Reaktion	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
<i>a</i> 192+197	80	1.013	135	14
<i>b</i> 192+197	Raumtemp.	13×10^3	120	56
<i>c</i> 193+197	80	1.013	135	29
<i>d</i> 193+197	Raumtemp.	13×10^3	120	72

Tab. 14: Diels-Alder-Reaktion von **192** und **193** mit dem Henkelfuran **197**.

Die Diels-Alder-Reaktionen zeigten die Tendenz, dass die Reaktivität des Fumarsäurediethylesters (**193**) unter den gegebenen Bedingungen höher ist, als die des Maleinesters **192**. Die ESI-MS-Experimente zeigten, dass das Cycloaddukt des reaktiveren Dienophils, des Fumardiesters **193**, auch das stabilere Diels-Alder-Addukt lieferte (Abbildung 76 und Abbildung 77).

Abb. 76: ESI-Massenspektrum von **216** und MS/MS des Massenpeaks $m/z = 401$.

Abb. 77: ESI-Massenspektrum von **217** und MS/MS des Massenpeaks $m/z = 401$.

Wie aus den Abbildungen 77 und 76 hervorgeht, lässt sich im Gegensatz zum Cycloaddukt **217** das Diels-Alder-Addukt **216** selbst bei geringstmöglicher Fragmentierungsspannung nicht unfragmentiert in einem MS/MS-Experiment als Na^+ -Komplex erfassen: Der $m/z = 401$ Peak, der dem Na^+ -Komplex von **216** entspricht, wird nicht gefunden.

Die Cycloreversion läuft offensichtlich sehr leicht ab, so dass bei dieser Anregung keine weiteren Fragmentierungsreaktionen konkurrieren können. Es wird nur das Dienophil **192** als Na^+ -Komplex ($m/z = 195$) detektiert. Das kationisierte Cycloaddukt $[\text{217}+\text{Na}]^+$ ($m/z = 401$) kann hingegen im MS/MS-Experiment detektiert werden. Aus diesen Beobachtungen können Rückschlüsse auf die relativen Stabilitäten der Diels-Alder-Addukte und damit auch auf die Gleichgewichtslage der Reaktion gezogen werden. Allerdings ist dies nur eine grobe, quantitative Aussage, die aus den ESI-MS/MS-Experimenten geschlossen wurde.

Die Einführung des Decamethylensubstituenten in 3,4-Position des Furanringes erhöhte die Stabilität der Cycloaddukte **216** und **217** in beträchtlichem Maße. Im Gegensatz zu den Addukten **210**, **211**, **212** und **213** sind die Produkte **217** und **218** farblose Feststoffe, die längere Zeit bei 4°C haltbar sind. Die Rückreaktion verläuft bei 40°C zügig und quantitativ zu den Ausgangsverbindungen.

3.3.5 Diels-Alder-Reaktionen von Furan (**21**) und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) mit Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**)

Die Aktivierung des Diens durch einen elektronenspendenden Substituenten führte zu einer Stabilisierung der Produkte. Im Hinblick auf die Cycloaddition von Furan mit den elektronisch aktivierten und sterisch anspruchsvolleren Dienophilen **112** und **113** wurden die beiden Olefine Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleindimethylester (**160**) mit Augenmerk auf den Einfluß der *c,d*-Substitution an der Doppelbindung der Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion mit Furan (**21**) und 3,4-Decamethylenfuran (**198**) eingesetzt (Abbildung 78).

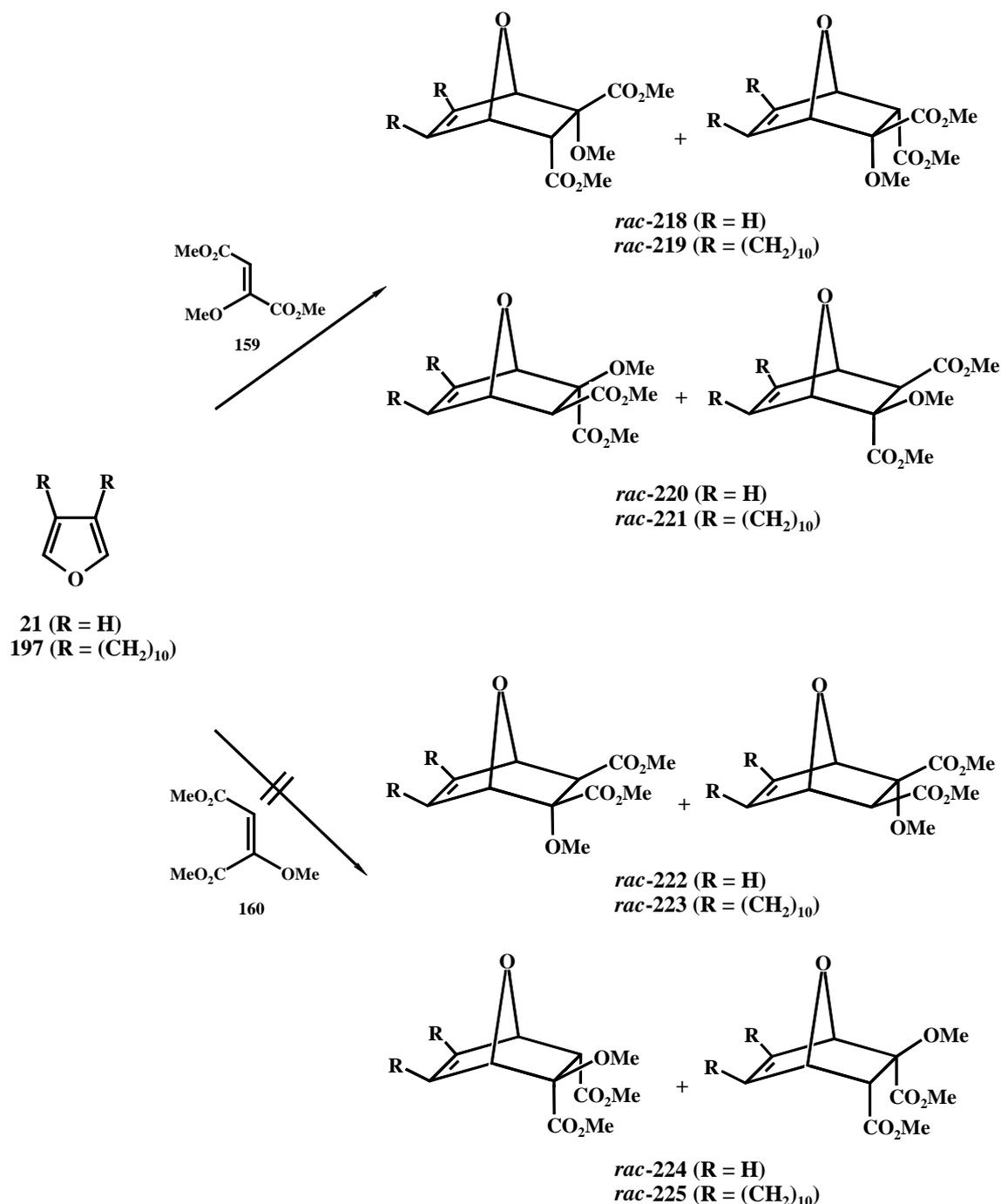


Abb. 78: Diels-Alder-Reaktion der Diene **21** und **197** mit den *c,d*-Dienophilen Methoxyfumar säure- (**159**) und Methoxymaleinsäuredimethylester (**160**).

Die aus diesen Reaktionen jeweils vier möglichen Cycloaddukte sind zwei Enantiomerenpaare (Furan-Cycloaddukte: *rac*-**218**, *rac*-**220**, *rac*-**222**, *rac*-**224**, Henkelfuran-Cycloaddukte: *rac*-**219**, *rac*-**221**, *rac*-**223**, *rac*-**225**), die zueinander diastereomer (Furan-Cycloaddukte: *rac*-**218**/*rac*-**220**, *rac*-**222**/*rac*-**224**, Henkelfuran-Cycloaddukte: *rac*-**219**/*rac*-**221**,

rac-223/rac-225) sind. Die Cycloadditionen wurden sowohl unter thermischen als auch unter Hochdruckbedingungen durchgeführt. In Tabelle 15 sind die Reaktionsbedingungen, die Ausbeuten und die Produktverhältnisse dieser Reaktionen wiedergegeben.

Reaktion^a 21+159				
	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
<i>a</i>	4	1.013	168	-
<i>b</i>	Raumtemp.	1.013	168	-
<i>c</i>	60	1.013	68	-
<i>d</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	12
Reaktion^a 197+159				
	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
<i>e</i>	Raumtemp.	1.013	168	-
<i>f</i>	60	1.013	68	5
<i>g</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	23
Reaktion^a 21+160				
	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
<i>h</i>	Raumtemp.	1.013	168	-
<i>i</i>	60	1.013	68	-
<i>j</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	^b
Reaktion^a 197+160				
	T [°C]	p [bar]	t [h]	Ausbeute [%]
<i>k</i>	Raumtemp.	1.013	168	-
<i>l</i>	60	1.013	68	-
<i>m</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	^b

^aESI-MS-Kontrolle, ^bCycloaddukt nur im ESI-MS detektiert

Tab. 15: Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktionen der Diene **21/197** und der Dienophile **159/160**.

Wie bereits gezeigt, bewirkt die *c,d*-Substitution an der olefinischen Doppelbindung in **159** bzw. **160** im Vergleich zu den Dienophilen **30** bzw. **31** eine Erhöhung der Grenzorbital-

lagen (vgl. Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3 Abbildung 63). Damit einhergehend sollte sich die Reaktivität dieser *c,d*-Olefine gegenüber den elektronenakzeptorsubstituierten Verbindungen **30** bzw. **31** verringern. Die in Tabelle 15 aufgeführten Daten bestätigen diese Annahmen. Erwartungsgemäß hatte die Reaktivität des Dienophils **159** gegenüber der von **31** abgenommen (vgl. Abschnitt 3.3.4, Tabelle 13, Reaktion *g-l* und Tabelle 14, Reaktion *a* und *b*), dennoch konnten sowohl unter thermischen als auch unter Hochdruckbedingungen Cycloaddukte isoliert werden (Tabelle 15, Reaktionen *a-g*).

Die Cycloaddition zwischen Furan (**21**) und Methoxyfumardimethylester **159** ergab unter Hochdruckbedingungen nach 14 Tagen ein Cycloaddukt in 12proz. Ausbeute, welches mittels NMR als *rac*-**218** identifiziert wurde. Das andere Diastereomer *rac*-**220** konnte nicht detektiert werden. Die Zersetzung des Hochdruckproduktes in die Reaktanden war bereits nach wenigen Tagen quantitativ. Dies ist auf die Flüchtigkeit des Furans zurückzuführen, welches aus dem Gleichgewicht entfernt wird und somit die Rückreaktion vollständig ablaufen läßt.

In beiden Fällen der Reaktion der Furane **21/197** mit Methoxymaleindimethylester (**160**) konnten die Cycloaddukte *rac*-**222**, *rac*-**223**, *rac*-**224** und *rac*-**225** nur unter Hochdruckbedingungen und auch nur in analytischen Mengen im ESI-MS gefunden werden (Tabelle 15, Reaktionen *h-m*).

Die Cycloaddition zwischen **197** und Methoxyfumardimethylester (**159**) ergab unter Hochdruckbedingungen nach 14 Tagen die Diastereomere *rac*-**219** und *rac*-**221** in einer Ausbeute von 23% und einem relativen Verhältnis von 4:1 (*rac*-**219**/*rac*-**221**, ¹H-NMR). Die Produktstabilität war, analog zum Cycloaddukt *rac*-**217** (vgl. Abschnitt 3.3.4, Tabelle 14), gegenüber dem unsubstituierten Cycloaddukt des Furans *rac*-**218** höher. Dies geht aus dem Vergleich der ESI-Massenspektren hervor. Die Addukte *rac*-**219**/*rac*-**221** ließen sich nicht so leicht fragmentieren wie die unsubstituierten Analoga *rac*-**218**.

Die thermische Reaktionsführung konnte das Cycloaddukt nur in 5proz. Ausbeute liefern. Das Diastereomerenverhältnis konnte im NMR-Experiment nicht erfasst werden.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Erstens wirkt der Donorsubstituent an der Doppelbindung des Dienophils im Vergleich zu den Dienophilen

ohne diesen Substituenten auf die Reaktion verlangsamend. Zweitens ist die Anwendung des hohen Drucks und milder Temperaturen augenscheinlich der beste Weg, wenig reaktiver Komponenten dieser Art im Sinne der Diels-Alder-Reaktion zu cyclisieren.

3.3.6 Diels-Alder-Reaktionen von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**)

Die Ergebnisse des vorigen Abschnittes haben gezeigt, dass die Reaktivität des Dienophils in der Diels-Alder-Reaktion durch die *c,d*-Substitution zwar abgenommen hatte, durch Hochdruckreaktionen aber dennoch Cycloaddukte in für diese Reaktionen akzeptablen Ausbeuten isolierbar waren. Die bei der Verwendung der Dienophile **159/160** auftretenden Produktgemische lassen sich durch die Benutzung der Dioxolanone (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) umgehen. Die seitendifferenzierenden Effekte mit gleichzeitiger Fixierung der Doppelbindung in der *cis*-Konformation wie sie in den *tert*-Butyldioxolanonen **112** und **113** verwirklicht sind, verringern die möglichen Diastereomeren von vier auf zwei.^[72] Die so induzierte Produktselektivität ist für die Anwendung dieser Cycloaddukte in weitergehenden Synthesen von großer Bedeutung. Die Untersuchung der Diels-Alder-Reaktionen von Furan (**21**) und Furanderivaten (**197-203**) mit den Dienophilen **112** und **113** sollten ebenso wie die vorhergehenden Experimente sowohl unter thermischen als auch Hochdruckbedingungen durchgeführt werden. Desweiteren soll der Einfluß von Lewis-Säure-Katalyse auf die Diels-Alder-Reaktion der ausgewählten Diene und Dienophile betrachtet werden. Abbildung 79 zeigt die in der Diels-Alder-Reaktion mit den Olefinen **112** und **113** eingesetzten Diene:

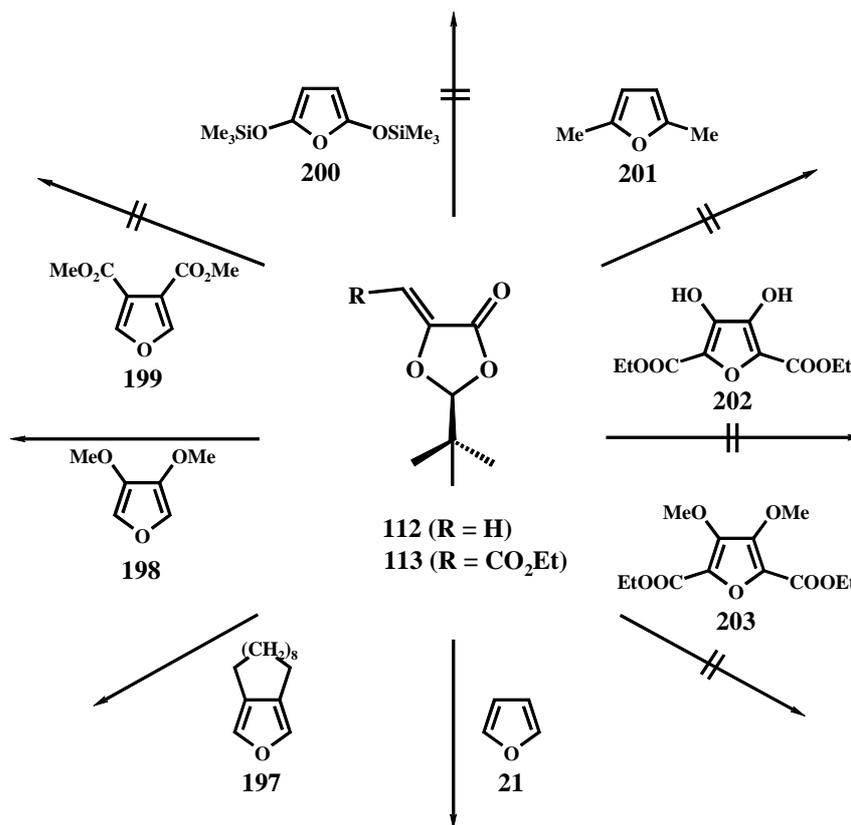


Abb. 79: Diels-Alder-Reaktionen der Dioxolanone **112**, **113** und Furan (**21**) bzw. Furan-derivaten (**197-203**).

Die in diesen Reaktionen verwendeten Diene wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgesucht. Das unsubstituierte Furan wurde wie schon in vorigen Abschnitten als Basisreaktand verwendet, um die Reaktivität der Dienophile im allgemeinen einzuschätzen. In diesen Diels-Alder-Reaktionen wurden die Einflüsse von Temperatur, Lewis-Säure-Katalyse und Hochdruck studiert.

Die Diels-Alder-Reaktion dieser Diene sollten Aufschluß über die sterischen und elektronischen Ansprüche der Dienophile **112** und **113** unter unterschiedlichen Bedingungen geben. Die Diels-Alder-Rektionen dieser Reaktanden werden im folgenden diskutiert.

3.3.6.1 Reaktion von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit Furan (**21**)

Die Dienophile **112** und **113** sind bereits auf ihre Reaktivität und Diastereoselektivitäten in Diels-Alder-Reaktionen mit Cyclopentadien (**20**)^[72] und Cyclohexa-1,3-dien (**204**) (Abschn. 3.2.1) untersucht worden. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zum Cyclopentadien (**20**) für das Cyclohex-1,3-dien (**204**) längere Reaktionszeiten.

Die Reaktivität von Furan (**21**) wurde in den vorhergehenden Abschnitten mit elektronenarmen und *c,d*-Olefinen untersucht. Aus diesen Ergebnisse ging hervor, dass die Reaktivität des Dienophils mit Einführung eines Elektronendonorsubstituenten entsprechend den Rechnungen (Abschn. 3.2.1, Tabelle 3) abnahmen. Die berechneten Orbitalenergien der Dioxolanone **112** und **113** (Abschn. 3.2.1, Tabelle 4) zeigten, dass das Dioxolanon (**112**) eine ähnliche Reaktivität wie der Methoxyfumardimethylester (**159**) und das Dioxolanon **113** eine höhere Reaktivität als der Methoxyfumardimethylester (**159**) zeigen sollte.

Die Bedingungen und Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktionen zwischen Furan (**21**) und dem Dienophil **112** bzw. **113** (Abbildung 80) sind in Tabelle 16 bzw. 17 aufgeführt.

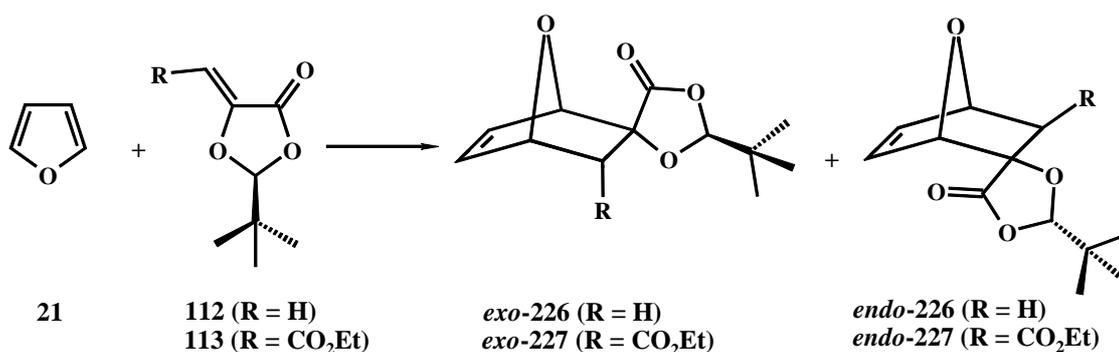


Abb. 80: Diels-Alder-Reaktion zwischen Furan (**21**) und **112/113**.

Reaktion 21+112

	T [°C]	<i>p</i> [bar]	<i>t</i> [h]	Katalysator	Ausbeute [%] ^b
<i>a</i>	4	1.013	168	-	-
<i>b</i>	Raumtemp.	1.013	168	-	-
<i>c</i>	60	1.013	68	-	-
<i>d</i>	Raumtemp.	1.013	24	2M LiClO ₄ ^a	-
<i>e</i>	Raumtemp.	1.013	168	2M LiClO ₄ ^a	-
<i>f</i>	Raumtemp.	1.013	24	5M LiClO ₄ ^a	-
<i>g</i>	Raumtemp.	1.013	168	5M LiClO ₄ ^a	-
<i>h</i>	Raumtemp.	1.013	24	AlCl ₃ ^a	-
<i>i</i>	100	1.013	24	AlCl ₃ ^a	-
<i>j</i>	Raumtemp.	1.013	24	ZnCl ₂ ^a	-
<i>k</i>	Raumtemp.	1.013	24	ZnI ₂ ^a	-
<i>l</i>	Raumtemp.	13x10 ³	168	-	18 ^c

^ain Et₂O, ^bESI-MS-Kontrolle, ^cisoliert

Tab. 16: Diels-Alder-Reaktion von Furan (**21**) mit (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**).

Die Versuche, die Diels-Alder-Reaktion thermisch (Reaktion *a-c*) und Lewis-Säure-katalysiert durchzuführen (Reaktion *d-k*) ergaben keine isolierbaren Cycloaddukte. Auch das von SAUER für die Diels-Alder-Reaktion eingesetzte System Lithiumperchlorat-Diethylether hatte nicht den gewünschten Effekt (Reaktion *d-g*).^[130] Obwohl die Polarität des Lösungsmittels durch die Solvatisierung des Li-Kations stark erhöht wird, was im allgemeinen die Diels-Alder-Reaktion günstig beeinflusst, war eine Reaktion nicht zu beobachten.

Nur die Umsetzung unter Hochdruck (Reaktion *l*) konnte das Cycloaddukt **226** in 18proz. Ausbeute liefern. Das Diastereomenverhältnis wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohansatzes mit 8:1 (*exo/endo*) bestimmt. Chromatographie an Kieselgel lieferte nur das *exo*-Diastereomer. Die Stabilität des Cycloadduktes in Deuteriochloroform war relativ

gering. Dies war aus den NMR-Spektren ersichtlich, die neben den Signalen für das Produkt **226** auch die für die Reaktanden enthielten.

Die aufgenommenen ESI-Massenspektren zeigen den Massenpeak des Komplexes des Cycloadduktes mit den Na^+ -Ionen ($m/z = 247$) ohne nennenswerte Fragmentierung. Das MS/MS-Experiment liefert die Massen des Na^+ -Komplexes von **112** ($m/z = 179$) und des Na^+ -Komplexes von **226** ($m/z = 247$). Ein Vergleich der Massenspektren von **226** mit den Spektren von *rac*-**218**, *rac*-**219**, *rac*-**220** und *rac*-**221** (Abschnitt 3.3.5) zeigt, dass die Stabilität des Diels-Alder-Adduktes **226** mit der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe weiter abgenommen hat. Die entsprechenden Spektren weisen im stärkeren Maße Fragmentierungspeaks auf, als die entsprechenden Spektren der Cycloaddukte des Methoxyfumarsäuredienophils **159** und der Diene **21** bzw. **197**.

Die Diels-Alder-Reaktion von Furan (**21**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Reaktionen mit dem Dienophil (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) durchgeführt. Auch hier führte nur die Anwendung von Hochdruck zum gewünschten Produkt **227** (Abbildung 80, Tabelle 17).

Reaktion 21+113

	T [°C]	p [bar]	t [h]	Katalysator	Ausbeute [%] ^b
<i>a</i>	4	1.013	168	-	-
<i>b</i>	Raumtemp.	1.013	168	-	-
<i>c</i>	60	1.013	68	-	-
<i>d</i>	Raumtemp.	1.013	24	2M LiClO ₄ ^a	-
<i>e</i>	Raumtemp.	1.013	24	5M LiClO ₄ ^a	-
<i>f</i>	Raumtemp.	1.013	168	2M LiClO ₄ ^a	-
<i>g</i>	Raumtemp.	1.013	168	5M LiClO ₄ ^a	-
<i>h</i>	Raumtemp.	1.013	24	AlCl ₃ ^a	-
<i>i</i>	100	1.013	24	AlCl ₃ ^a	-
<i>j</i>	Raumtemp.	1.013	24	ZnCl ₂ ^a	-
<i>k</i>	Raumtemp.	1.013	24	ZnI ₂ ^a	-
<i>l</i>	Raumtemp.	13x10 ³	168	-	12

^ain Et₂O, ^bESI-MS-Kontrolle, ^cisoliert

Tab. 17: Diels-Alder-Reaktion von Furan (**21**) mit dem Dienophil **113**.

Das aus den NMR-Spektren ermittelte Diastereomerenverhältnis der Cycloaddukte betrug 10:1 (*exo/endo*). Auch in diesem Fall konnte nur das *exo*-Isomer von **227** isoliert werden. Die Reaktionen der Dienophile **112** und **113** mit Furan (**21**) haben gezeigt, dass die Cycloaddition dieser sowohl sterisch anspruchsvolleren - im Vergleich zu Methoxyfumarsäuredimethylester (**159**) und Methoxymaleinsäuredeimethylester (**160**) - als auch elektronisch ungünstigeren – im Vergleich zu Maleinsäurediethylester (**30**) und Fumarsäurediethylester (**31**) – Systeme grundsätzlich möglich sind. Die klassischen thermischen und katalytischen Methoden versagten jedoch, der Zugang zu diesen Verbindungen ist offensichtlich nur unter Hochdruckbedingungen möglich. Erwartungsgemäß sind die Diels-Alder-Addukte unter Normalbedingungen nicht sehr stabil. Die Cycloreversionsreaktion verläuft bei Raumtemperatur innerhalb von wenigen Stunden quantitativ.

Basierend auf diesen Ergebnissen sollten die Dienophile **112** und **113** mit Dienen zur Reaktion gebracht werden, die durch verschiedene Substituenten unterschiedliche Arten der Aktivierung bzw. Desaktivierung erfahren. Im folgenden werden die verschiedenen Diels-Alder-Reaktionen diskutiert, und an Beispielreaktionen wird der Einfluß des Lösungsmittels auf den Ablauf der Hochdruckreaktionen untersucht.

3.3.6.2 Reaktion von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit 3,4-Decamethylenfuran (**197**)

Die Verwendung des Henkelfurans **197** als Dien in der Reaktion mit den Fumardiestern (**31**, **159**, **193**) hatte die Stabilität der Diels-Alder-Addukte erhöht (vgl. Abschn. 3.2.4 und 3.2.5). Dies sollte sich auch für die Cycloaddukte **228** und **229** zu erwarten sein (Abbildung 81). Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

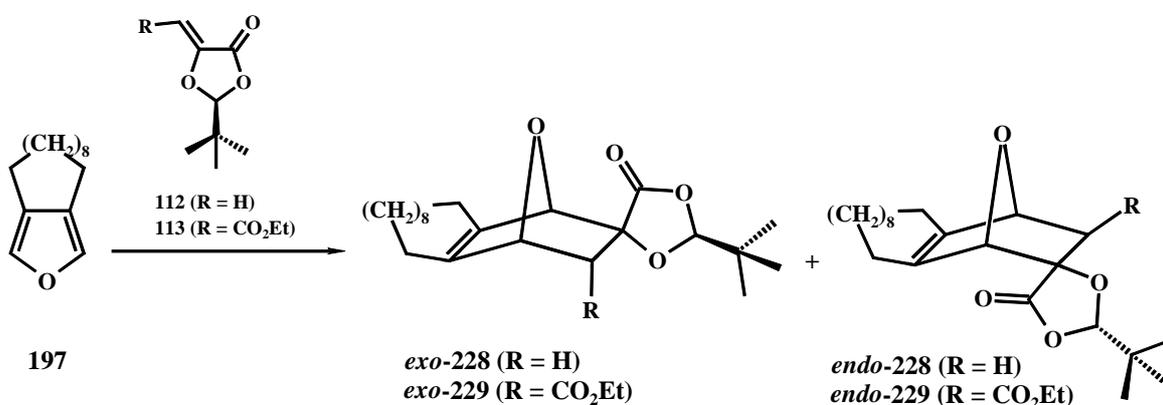


Abb. 81: Diels-Alder-Reaktion von 3,4-Decamethylenfuran (**197**) mit **112** und **113**.

Reaktion^a 197+112

	T [°C]	<i>p</i> [bar]	<i>t</i> [h]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
<i>a</i>	Raumtemp.	1.013	24	-	-
<i>b</i>	Raumtemp.	1.013	96	-	-
<i>c</i>	Raumtemp.	1.013	336	-	-
<i>d</i>	85	1.013	336	-	-

<i>e</i>	4	1.013	168	Et ₂ O	-
<i>f</i>	Raumtemp.	1.013	168	Et ₂ O	-
<i>g</i>	85	1.013	408	Et ₂ O	-
<i>h</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	-	20 ^c
<i>i</i>	Raumtemp.	13x10 ³	96	CH ₂ Cl ₂	-
<i>j</i>	Raumtemp.	13x10 ³	504	CH ₂ Cl ₂	-
<i>k</i>	Raumtemp.	13x10 ³	24	Et ₂ O	^b
<i>l</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	Et ₂ O	38 ^c

Reaktion^a 197+113

	T [°C]	p [bar]	t [h]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
<i>a</i>	Raumtemp.	1.013	24	-	-
<i>b</i>	Raumtemp.	1.013	96	-	-
<i>c</i>	Raumtemp.	1.013	336	-	-
<i>d</i>	85	1.013	336	-	-
<i>e</i>	4	1.013	168	Et ₂ O	-
<i>f</i>	Raumtemp.	1.013	168	Et ₂ O	-
<i>g</i>	85	1.013	408	Et ₂ O	-
<i>h</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	-	17 ^c
<i>i</i>	Raumtemp.	13x10 ³	96	CH ₂ Cl ₂	-
<i>j</i>	Raumtemp.	13x10 ³	504	CH ₂ Cl ₂	-
<i>k</i>	Raumtemp.	13x10 ³	24	Et ₂ O	^b
<i>l</i>	Raumtemp.	13x10 ³	336	Et ₂ O	31 ^c

^aESI-MS-Kontrolle, ^bnur im ESI-MS detektiert, ^cisoliert

Tab. 18: Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktion von **197** mit **112** und **113**.

Analog zu den Reaktionen mit den reaktiveren Dienophilen **30** und **31**, sowie den elektronisch ähnlichen Dienophilen **159** und **160** verliefen die thermischen Reaktionen (*a-g*) schlecht. Die Cycloaddukte **228** und **229** konnten nicht gefunden werden.

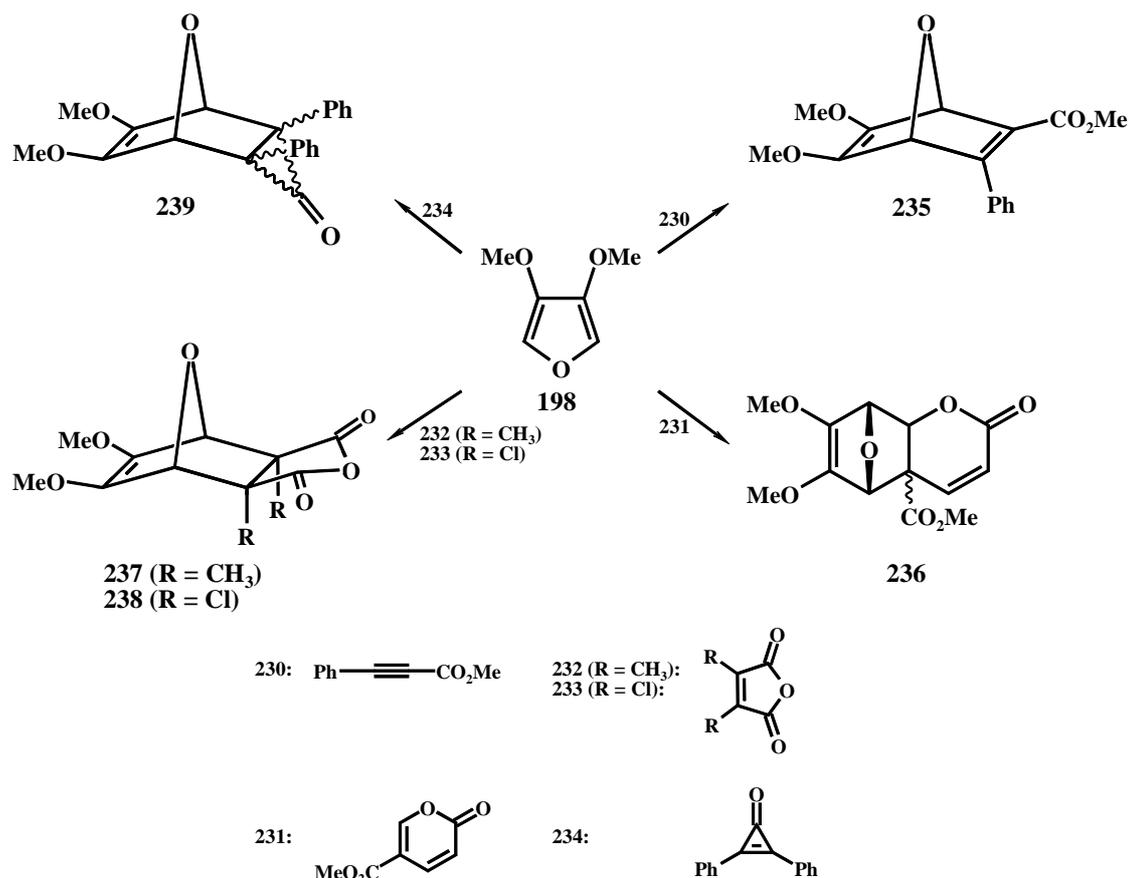
Im Gegensatz dazu ergab die Hochdruckreaktion ohne Lösungsmittel (Reaktionen *h*) die Diastereomerenpaare **228** und **229** in einer Ausbeute von 20% (**228**) bzw. von 17% (**229**) bei einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 (*exo/endo-228*, $^1\text{H-NMR}$) bzw. von 8:1 (*exo/endo-229*, $^1\text{H-NMR}$).

Bei Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel in der Hochdruckreaktion stieg die Ausbeute auf 38% für **228** bzw. 31% für **229** an (Diastereomerenverhältnis von 6:1 (*exo/endo-228*, $^1\text{H-NMR}$) bzw. 8:1 (*exo/endo-229*, $^1\text{H-NMR}$)), während der Einsatz von Dichlormethan, welches als polareres Lösungsmittel die Diels-Alder-Reaktion stärker begünstigen sollte, zu keiner Reaktion führte. Dieses Ergebnis ist insofern unerwartet, da Dichlormethan bei dem verwendeten Druck einen geringeren Schmelzpunkt hat als Diethylether. Außerdem sollte sich der Schmelzpunkt durch die Zugabe der Reaktanden erniedrigen. Daher hätte die Diels-Alder-Reaktion in dem niedriger schmelzenden Medium Dichlormethan besser ablaufen sollen als im höher schmelzenden Diethylether.

Die Diastereoselektivität ist für die beide Reaktionsführungen gleichgeblieben, jedoch war die Ausbeute in Diethylether als Lösungsmittel besser. Die Cycloaddukte sind farblose Feststoffe, die sehr stabil sind. Bei höherer Temperatur findet jedoch eine Zersetzung statt. Der bereits beobachtete stabilisierende Effekt des Substituenten hatte die erwartete Wirkung.

3.3.6.3 Reaktion von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit 3,4-Dimethoxyfuran (**198**)

Für die weiteren Untersuchungen des Reaktionsverhaltens der *tert*-Butyldioxolanone **112** und **113** in der Diels-Alder-Reaktion mit elektronenreichen Dienen wurde das 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) nach einer Vorschrift von McDONALD in 25proz. Ausbeute über vier Stufen dargestellt.^[114] Dieses Dien wurde bereits in der Vergangenheit unter thermischen und Hochdruckbedingungen in Diels-Alder-Reaktionen mit verschiedenen Dienophilen umgesetzt (Abbildung 82).^[131]

Abb. 82: Diels-Alder-Reaktionen von **198** mit aktivierten Dienophilen.

Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Cycloadditionen sind in Tabelle 19 aufgeführt.

	Reaktion	T [°C]	p [bar]	t [h]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
	198 mit					
<i>a</i>	230 ^[114]	Rückfluß	1.013	44	PhCH ₃	51 ^a
<i>b</i>	231 ^[131e]	Rückfluß	1.013	2	MeOH	52 ^a
<i>c</i>	232 ^[131a]	Raumtemp.	22x10 ³	6	PhCH ₃	50 ^a
<i>d</i>	233 ^[131d]	Raumtemp.	10x10 ³	27	THF	67 ^b
<i>e</i>	234 ^[131d]	Rückfluß	1.013	44	PhCH ₃	24 ^b

^aisoliert, ^bDerivatausbeute

Tab. 19: Reaktionsbedingungen und Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion von **198** mit Dienophilen.

Aus Tabelle 19 geht hervor, dass Diels-Alder-Reaktionen von diesem elektronenreichen Furan mit elektronenarmen Olefinen unter thermischen und Hochdruckbedingungen ohne Katalysator und mit relativ kurzen Reaktionszeiten bei guten Ausbeuten durchführbar sind. Die Cycloaddukte sind nicht immer stabil (Reaktion *d* und *e*) und können unter den Reaktionsbedingungen oder während der Aufarbeitung weiterreagieren, aber die Cycloreversion kann im Vergleich zu anderen Furan-Diels-Alder-Reaktionen stärker unterdrückt werden.

Die Reaktionen des 3,4-Dimethoxyfurans (**197**) unter Hochdruckbedingungen (Reaktion *c* und *d*) in Lösung zeigen, dass Diels-Alder-Reaktionen unter Hochdruck in guten Ausbeuten auch in der festen Phase ablaufen können (vgl. Tabelle 6, *Schmelzpunkte von Lösungsmitteln unter Hochdruck*, Abschnitt 3.3.1).

Die Dienophile **112** und **113** weisen gegenüber denen in der Literatur verwendeten Olefinen zwar eine geringere Reaktivität auf, da aber das 3,4-Decamethylenfuran (**197**) mit diesen Dienophilen im Sinne der Diels-Alder-Reaktion reagierte und das 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) ähnliche Energielagen der Orbitale zeigt wie das Henkelfuran **197**, sollte die Cycloaddition ablaufen. Abbildung 83 zeigt die Reaktion und die Produkte **240** und **241**.

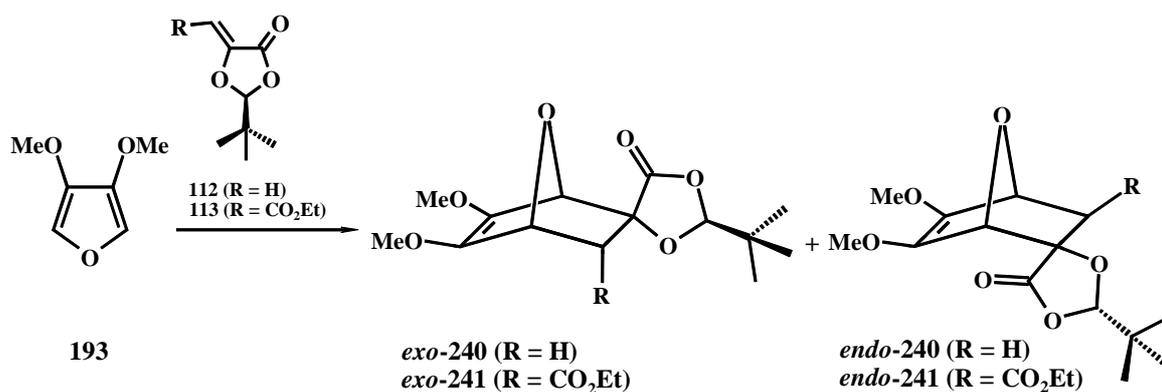


Abb. 83: Diels-Alder-Reaktion von 3,4-Dimethoxyfuran (**193**) und den Dienophilen **112** und **113**.

Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 20 aufgeführt.

	Reaktion ^a	T [°C]	p [kbar]	t [h]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
	198 mit					
<i>a</i>	112	60 ^b	1.013	24	Et ₂ O	-
<i>b</i>	112	Raumtemp.	13x10 ³	96	Et ₂ O	-
<i>c</i>	113	60 ^b	1.013	24	Et ₂ O	-
<i>d</i>	113	Raumtemp.	13x10 ³	96	Et ₂ O	27 ^c

^aESI-MS-Kontrolle, ^bÖlbadtemperatur, ^cisoliert

Tab. 20: Diels-Alder-Reaktion von **198** und **112** und **113**.

Demzufolge war nur die Hochdruck-Diels-Alder-Reaktion zwischen 3,4-Dimethoxyfuran (**197**) und dem Dienophil (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) in Diethylether erfolgreich. Das Addukt *exo*-**241** war das einzige isolierbare Diastereomer. Da das Furan **198** nicht in größeren Mengen verfügbar war, konnten keine Versuche mit dem Dien als Lösungsmittel durchgeführt werden.

Im Vergleich mit den Reaktionen der Olefine **112** bzw. **113** mit dem 3,4-Decamethylenfuran (**197**) zeigten die Daten aus Tabelle 20, dass für die Reaktion nicht nur der Elektronendonatoreffekt wichtig ist, sondern auch um welche Art Donator es sich handelt.

3.3.6.4 Reaktionen von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit den Furanen **199-203**

Die bisher diskutierten Diels-Alder-Reaktionen des *c,d*-Olefins **113** haben gezeigt, dass entsprechend aktivierte Diene (vgl. Abschn. 3.3.6.2 und Abschn. 3.3.6.3) relativ gut zu den entsprechenden Cycloaddukten reagieren. Die Verwendung elektronisch aktivierter und sterisch anspruchsvolle Diene (Furane **199-203**) sollte die Grenzen des sterischen Anspruchs des Dienophils ermitteln (Abbildung 84).

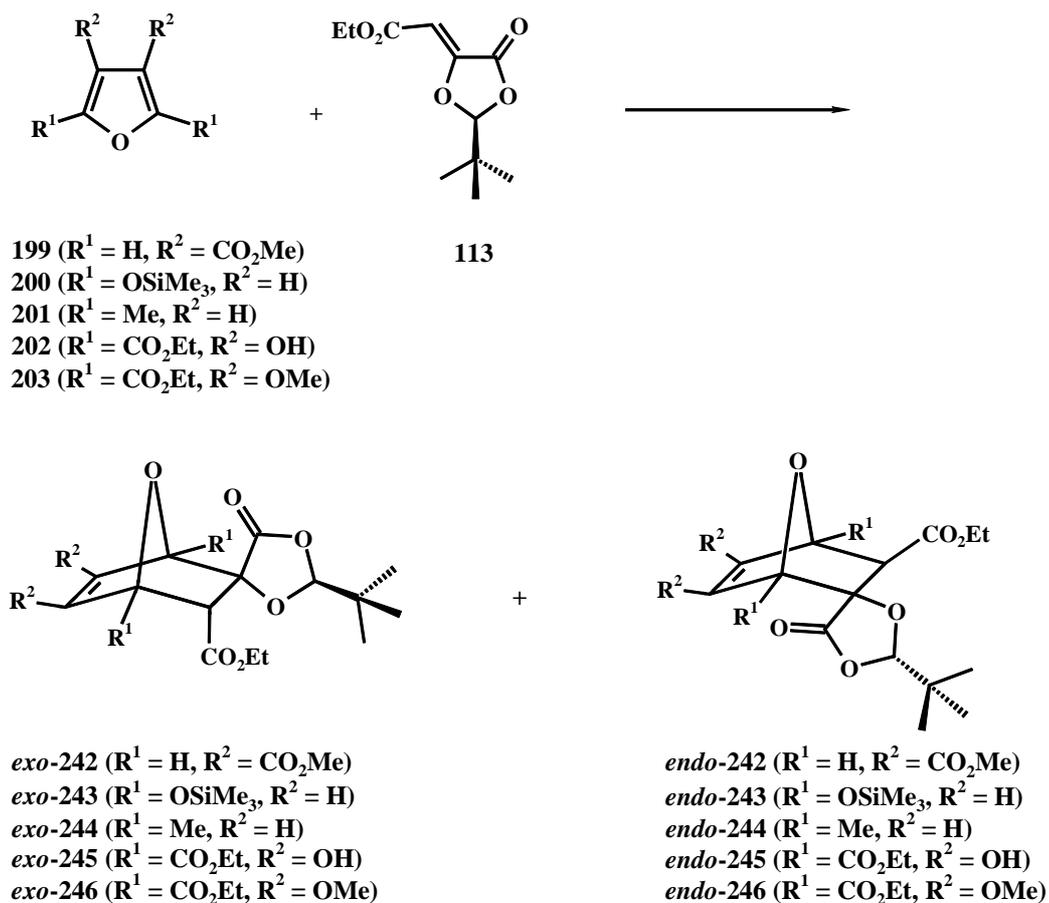


Abb. 84: Diels-Alder-Reaktion von **113** mit den Dienen **199-203**.

Die verwendeten Reaktionsbedingungen entsprachen denen, die bereits in den Abschn. 3.3.6.2 und 3.3.6.3 erfolgreich angewandt wurden. Außerdem wurden zum Vergleich die Diels-Alder-Reaktion auch unter thermischen Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 21 aufgeführt.

	Reaktion ^a	T [°C]	p [bar]	t [h]	Lösungsmittel	Ausbeute[%]
	113+					
<i>a</i>	199	50	1.013	96	Et ₂ O	-
<i>b</i>	199	Raumtemp.	13x10 ³	480	Et ₂ O	-
<i>c</i>	200	60	1.013	96	Et ₂ O	-
<i>d</i>	200	Raumtemp.	13x10 ³	336	Et ₂ O	-
<i>e</i>	201	60	1.013	96	Et ₂ O	-
<i>f</i>	202	60	1.013	96	Et ₂ O	-
<i>g</i>	202	Raumtemp.	13x10 ³	336	Et ₂ O	-
<i>h</i>	203	60	1.013	96	Et ₂ O	-
<i>i</i>	203	Raumtemp.	13x10 ³	336	Et ₂ O	-

^aESI-MS-Kontrolle

Tab. 21: Reaktionsbedingungen der Diels-Alder-Reaktion von **113** mit den Dienen **199-203**.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Cycloaddition zwischen dem *tert*-Butyldioxolanon **113** und elektronenarmen Dienen wie dem 3,4-Dimethylesterfuran (**199**), unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht zu beobachten waren. Diese Diels-Alder-Reaktion wurde auch unter Lewis-Säure-Katalyse (AlCl₃, ZnCl₂, ZnI₂, LiClO₄) durchgeführt, aber auch in diesen Fällen konnte ein Cycloaddukt nicht gefunden werden. Die inverse Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dioxolanon **113** und derartig aktivierten Dienen wie dem 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) scheint nicht durchführbar zu sein.

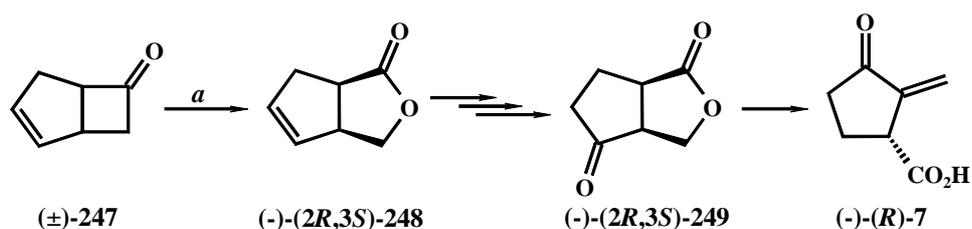
Weiterhin zeigten die Ergebnisse der Tabelle 21, dass bei der Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **113** mit dem elektronenreichsten Dien (Abschn. 3.2.1, Tabelle 5), dem 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)furan (**200**), ebenfalls keine Produktbildung beobachtet wurde. Offensichtlich wird trotz der günstigen elektronischen Voraussetzungen die Produktbildung durch die sterische Hinderung der Trimethylsilyloxygruppen am Dien **200** verhindert.

Diese Überlegungen gelten in gleichem Maße für die Diels-Alder-Reaktion des 2,5-Bisethoxycarbonyl-3,4-dihydroxyfurans (**202**) und des 2,5-Bisethoxycarbonyl-3,4-dimethoxyfuran (**203**) mit dem Dienophil **113**. Durch den Einfluß der Elektronenakzeptorsubstituenten liegen die Orbitalenergien für die inverse Diels-Alder-Reaktion günstiger als beim Furan **199** (vgl. Abschn. 3.2.2, Tabelle 5). Da aber auch in diesen Reaktionen keine Produkte detektiert werden konnten, muß der sterische Einfluß der 2,5-Substituenten als der reaktionslimitierende Faktor angesehen werden.

3.4 Die Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion – Vorläufer zum Sarkomycin

Die Verwendung des (-)-(R)-Sarkomycins (**7**) aufgrund seiner cytotoxischen Eigenschaften^[14] als Therapeutikum in der Behandlung von Weichteiltumoren^[15] hat die großtechnische Darstellung dieses Wirkstoffes notwendig gemacht. Die Kultivierung des Bakteriums *Streptomyces erythrochromogenus W-115-C* in industriellem Maßstab und anschließende Extraktion stellt derzeit die Möglichkeit der Wahl dar, Sarkomycin in größeren Mengen zu synthetisieren.

Die „einfache“ Struktur des (-)-(R)-Sarkomycins (**7**) hat den Synthetiker in der Vergangenheit immer wieder dazu veranlasst, neue Methoden für seine Darstellung zu erschließen. Die verschiedenen Ansätze,^[134,135] vor allem die aus der jüngeren Vergangenheit^[136,137] zur Darstellung des racemischen und enantiomerenreinen Sarkomycins, zeigen, dass es immer noch ein großes Interesse an der Synthese dieser Verbindung besteht. Dabei wird unter Benutzung von chemischen und mikrobiologischen Werkzeugen sowohl von racemischen, enantiomerenreinen^[134] als auch von achiralen Verbindungen ausgegangen. (Abbildung 85).^[136,137]



a: Pilz *Cunninghamella echinulata* (NRRL 3655)

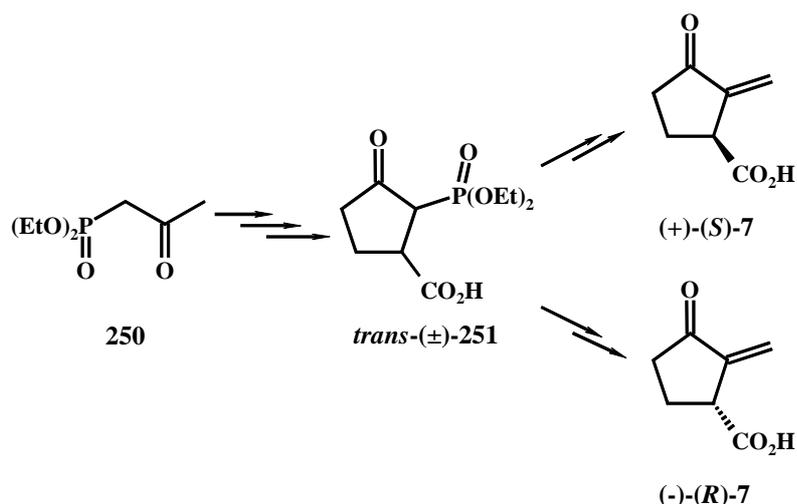


Abb. 85: Darstellung von enantiomerenreinem $(+)$ -(*S*)- und $(-)$ -(*R*)-Sarkomycin (**7**).

Die Synthese nach FURSTOSS verwendet den Pilz *Cunninghamella echinulata* (NRRL 3655) zur Darstellung des Lactons **248**.^[136] Die Ausbeute betrug 35% bei einem Enantiomerenüberschuß von über 98%. Das $(-)$ -(2*R*,3*S*)-Cyclosarkomycin (**249**), aus dem sich protolytisch das $(-)$ -(*R*)-Sarkomycin (**7**) erzeugen läßt, ist in einer Gesamtausbeute von 15% erhältlich.

Die von MIKOLAJCZYK durchgeführte Synthese geht von dem Phosphonsäureester **250** aus.^[137] Dieser wird über vier Stufen zur racemischen Cyclopentancarbonsäure (\pm) -**251** in einer Gesamtausbeute von 30% cyclisiert. Ausgehend von diesem Racemat sind die Enantiomere $(-)$ -(*R*)-Sarkomycin (**7**) und $(+)$ -(*S*)-Sarkomycin (**7**) nach Racematspaltung und Entfernen des chiralen Auxiliars in jeweils 15% Ausbeute (entsprechend einer Gesamtausbeute von 4% ausgehend vom Phosphonsäureester **250**) zugänglich.

Die Verwendung von enantiomerenreinen Verbindungen des „chiral pools“ als Synthesebausteine hat sich in der organischen Chemie etabliert.^[138] Die häufig in guten Selektivitäten erzeugten Diastereomere können z.B. in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden, um regio- und stereoselektiv Produkte zu erzeugen.

MATTAY et al. nutzten den „chiral pool“, indem ausgehend von der *L*-(-)-Äpfelsäure das chirale Olefin (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonyl-1,3-dioxolan-4-on (**113**) dargestellt wurde.^[72] Auf dem Weg zum (-)-(*R*)-Sarkomycin (**7**) sollte mittels einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dioxolanon **113** und Cyclopentadien (**20**) als Schlüsselschritt im weiteren Verlauf der Synthese die Carbonylgruppe am C1-Atom und die Stereoinformation am C3-Atom des Cyclopentanringes erzeugt werden (Abbildung 86).

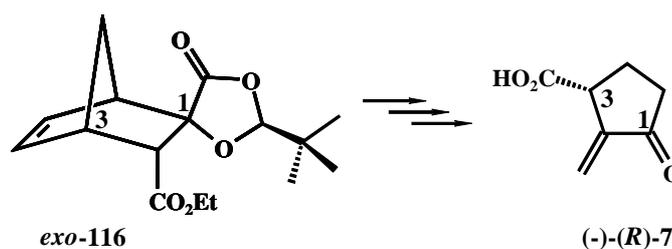


Abb. 86: Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**20**) mit (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonyl-1,3-dioxolan-4-on (**113**).

Ausgehend vom Cycloaddukt *exo*-**116** waren mehrere Routen zum (-)-(*R*)-Sarkomycin (**7**) denkbar (Abbildung 87):

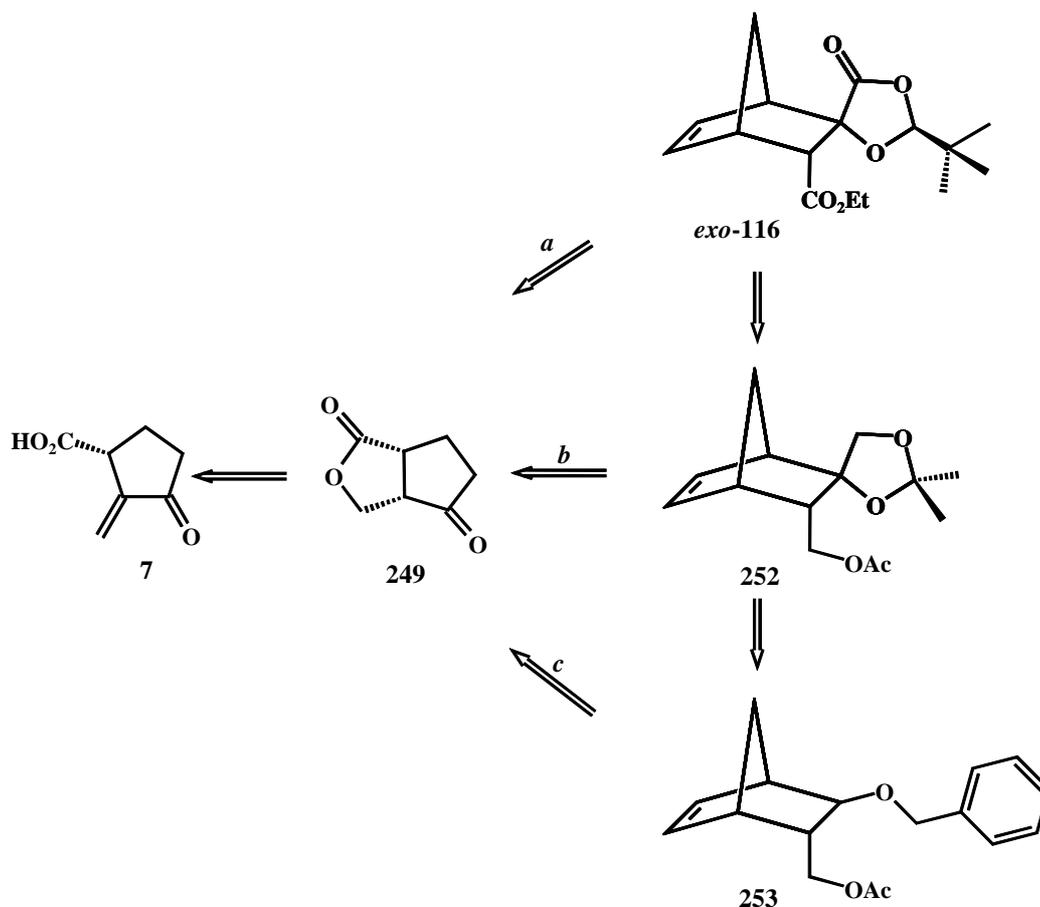


Abb. 87: Syntheserouten zum (-)-(*R*)-Sarkomycin.

Route *a* geht direkt vom Diels-Alder-Addukt *exo*-116 aus. Die Norbornene **252** (Route *b*) und **253** (Route *c*) sind durch Funktionalisierung des Cycloaddukts *exo*-116 zugänglich. Sowohl das Spiro[3-(acetoxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,4']-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (**252**) als auch das 3-Acetoxyethyl-2-benzyloxy-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (**253**), das HELMCHEN et al. erfolgreich zum Cyclosarkomycin umgesetzt hatten,^[134] wurden von KNEER ausgehend vom Cycloaddukt *exo*-116 in 59proz. (**252**, drei Stufen) bzw. 35proz. Ausbeute (**253**, sieben Stufen) dargestellt.^[72f] Alle Routen haben die oxidative Spaltung der Doppelbindung zur Erzeugung der Carboxylgruppen gemeinsam. Zunächst wurde der kürzere Weg *a* untersucht, da die Syntheserouten *b* und *c* im Vergleich dazu lang sind (Abbildung 88).

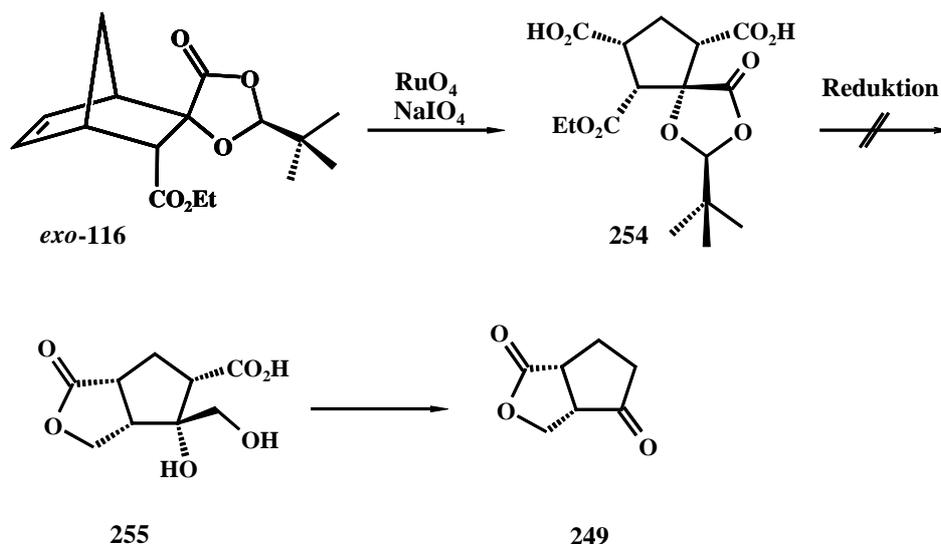


Abb. 88: Route *a* zum Cyclosarkomycin (**249**).

Die oxidative Spaltung der Doppelbindung von **exo-116** mit dem System Ruthenium-(VIII)tetroxid/Natriummetaperiodat^[139] wurde bereits von MATTAY et al. durchgeführt.^[140] Das Spiro[(5-ethoxycarbonyl-1,3-dicarboxycyclopentan)-[4,5']-(2'-*tert*-butyl-1',5'-dioxolan-4'-on)] (**254**) ist in 76proz. Ausbeute zugänglich.

Die nächste Stufe auf dem Weg zum Cyclosarkomycin (**249**) wäre die Reduktion der Dicarbonsäure **254**. Da die Reduktion der Carbonsäuregruppen vermieden werden sollte, wurden entsprechende Reduktionsmittel ausgewählt, die nur die Ester- und die Dioxolanongruppe, die eine Lactonpartialstruktur enthält, reduzieren würde. Die Reaktionsbedingungen für diesen Schritt wurden in weiten Grenzen variiert, aber sowohl die Verwendung von verschiedenen Borhydriden, als auch die Variation der Aufarbeitungsmethoden konnten nicht zur Isolierung des gewünschten Lactons **255** führen.^[143,144]

Nachdem der direkte Weg *a* nicht zum Erfolg führte, wurde die alternative Route *b* eingeschlagen. Zunächst wurde analog zur Route *a* die Doppelbindung des nach KNEER synthetisierten Norbornens **252** oxidativ gespalten. Das Spiro[(5-acetoxymethylen-1,3-dicarboxycyclopentan)-[4,5']-(2',2'-dimethyl-1',5'-dioxolan)] (**256**) ist in 78proz. Ausbeute zugänglich (Abbildung 89).

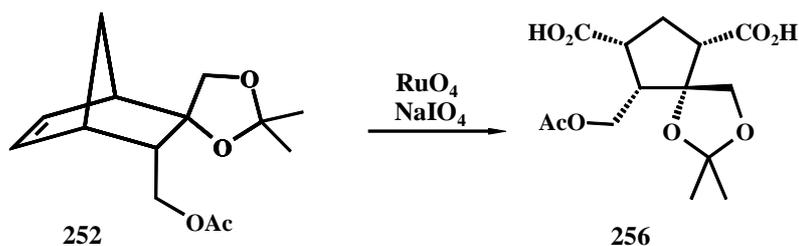


Abb. 89: Oxidative Spaltung der Doppelbindung von **252** zum Spiro[(5-acetoxymethylen-1,3-dicarboxycyclopentan)-[4,5']-(2',2'-dimethyl-1',5'-dioxolan)] (**256**).

Im nächsten Schritt sollten die Dioxolan- und die Acetylgruppe entfernt werden (Abbildung 90).

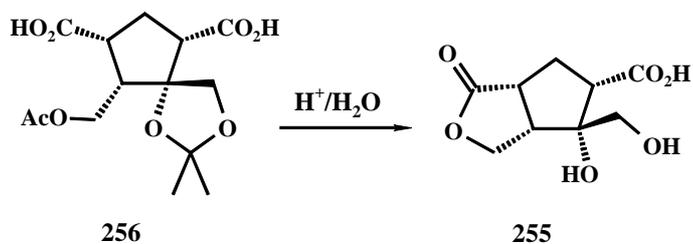


Abb. 90: Entfernung der Ester- und Dioxolangruppe von **256**.

Dies wurde durch dreistündiges Erhitzen des Oxidationsproduktes **256** in 85proz. Essigsäure erreicht. Dabei wäre unter diesen Bedingungen die Bildung verschiedener Lactone aus den entstehenden Hydroxylgruppen (Positionen C5 und C4) und den Carboxylgruppen denkbar (Positionen C1 und C3) denkbar (Abbildung 91).

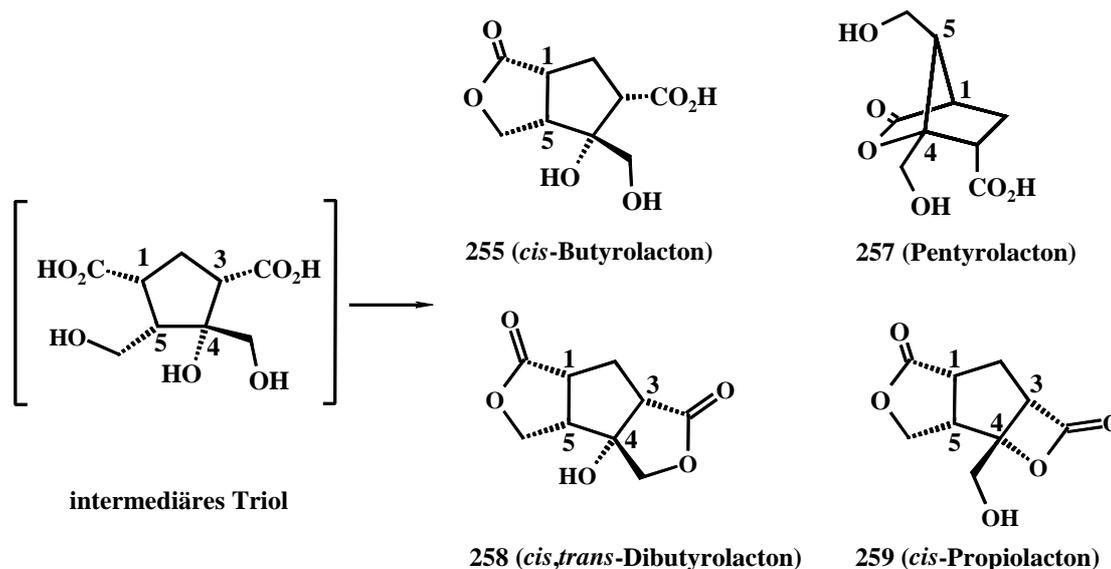


Abb. 91: Mögliche Lactone **255**, **257**, **258** und **259** nach der Ester- und Dioxolanspaltung.

Das *cis,trans*-Butyrolacton **258** und das Propiolacton **259**, die durch die Hydroxylgruppen am C4 und der Carboxylgruppe am C3 gebildet werden, wurden nicht beobachtet, da deren Bildung aus energetischen Gründen ungünstig ist (B3LYP/6-31 G*//MMFF). Im Gegensatz dazu wäre die Bildung des *cis*-Butyrolactons **255** und des *cis*-Pentyrolactons **257** favorisiert.

Aus den NMR- und Massenspektren konnte zunächst vermutet werden, dass es sich bei dem isolierten Produkt um das acetylierte Lacton **260** handeln könnte (Abbildung 92).

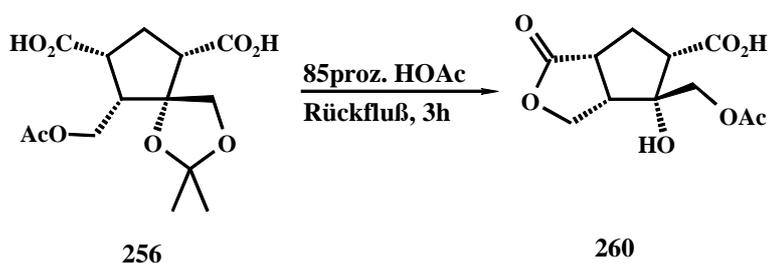


Abb. 92: Acetyliertes *cis*-Butyrolacton **260**.

Dass im Molekül ein Acetylrest vorhanden war, konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum am Singulett bei 2.05 ppm, was der Methylgruppe eines Acetylrestes entspricht, und am ESI-Massenspektrum an der Masse $m/z = 257$, was im Anionenmodus der Molekülmasse minus eins entspricht, erkannt werden. Ob es sich um das *cis*-Butyrolacton **260** oder um das alter-

native *cis*-Pentyrolacton **261** handelte, wurde durch den Vergleich der 3J -Kopplungskonstanten der Lactone **260**, **261** und **262**^[141] ermittelt. Die Kopplungskonstanten der Lactone **260** und **261** sind durch Ermittlung der Diederwinkel aus den semi-empirisch optimierten (AM1-Niveau) Strukturen und Berechnung mit der KARPLUS-Gleichung^[142] zugänglich (Abbildung 93).

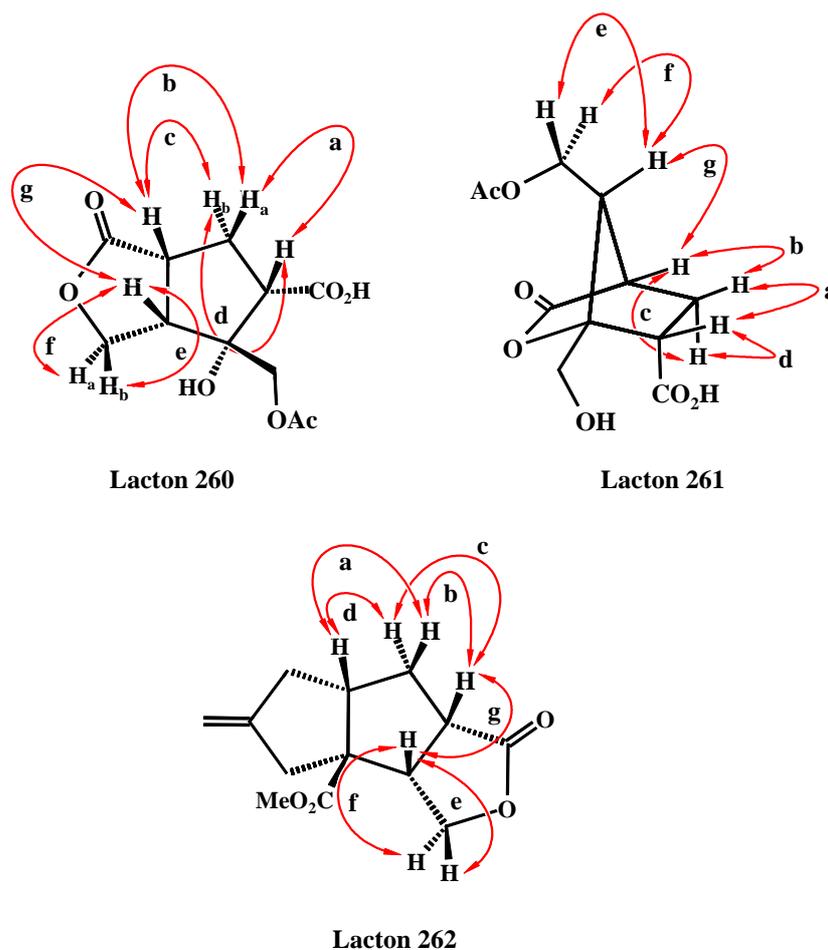


Abb. 93: Bestimmung der Diederwinkel aus semi-empirisch optimierten Geometrien (AM1-Niveau).

Die so berechneten Werte für die Kopplungskonstanten der Lactone **260** und **261**, die Literaturwerte des Lactons **262** und die gefundenen Werte für das Lacton **260** sind in Tabelle 22 dargestellt.

Kopplung	3J [Hz]			
	261^{ber}	$262^{[141]}$	260^{ber}	260^{gem}
<i>a</i>	11.0	9.0	9.0	9.6
<i>b</i>	6.9	10.4	11.0	10.5
<i>c</i>	6.6	5.8	3.1	5.7
<i>d</i>	4.0	8.5	6.6	11.8
<i>e</i>	5.1	7.7	9.5	7.5
<i>f</i>	11.9	2.7	2.0	2.3
<i>g</i>	3.6	10.3	9.3	10.4

Tab. 22: Berechnete (*ber*), Literatur^[141] und gemessene (*gem*) NMR-Daten.

Wie aus Tabelle 22 hervorgeht, hatte sich das *cis*-Butyrolacton **260** gebildet. Die Reaktionsbedingungen führten zur Acetylierung der primären C4-Hydroxylgruppe am C4-Kohlenstoff (vgl. Abbildung 91, *intermediäres Triol*). Die (3*R*,4*R*,5*R*)-4-[(Acetyloxy)-methyl]-4-hydroxy-8-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3-carbonsäure (**260**) wurde in 62proz. Ausbeute erhalten.

Da für die Erzeugung der Ketofunktion die Diolstruktur benötigt wurde, sollte die Acetylgruppe unter basischen Bedingungen entfernt werden. Das entstehende Lactondiol **255** sollte dann mit Natrium*meta*periodat zur Ketoverbindung und nach Decarboxylierung zum Cyclosarkomycin umgesetzt werden (Abbildung 94).

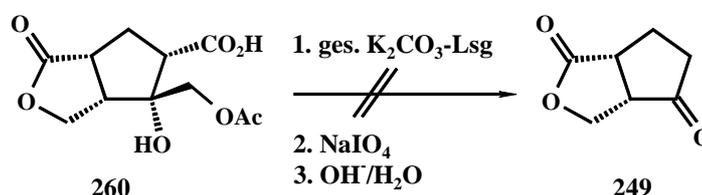


Abb. 94: Basische Hydrolyse des Lactons **260** und Diolsplaltung zum .

Auf diesem Weg war die Synthese des Cyclosarkomycins **249** nicht durchführbar. Es konnten nach der Aufarbeitung keine Produkte identifiziert werden. Die saure Hydrolyse der Acetyllester- und Dioxolanongruppe des Oxidationsproduktes **256** durch Essigsäure

fürte zu Problemen, die die gezielte Synthese des Sarkomycinvorläufers **249** behinderten. Eine mögliche Alternative böte die basische Hydrolyse der Estergruppe der Dicarbonsäure **256**, die den Dioxolanring unversehrt ließe (Abbildung 95).

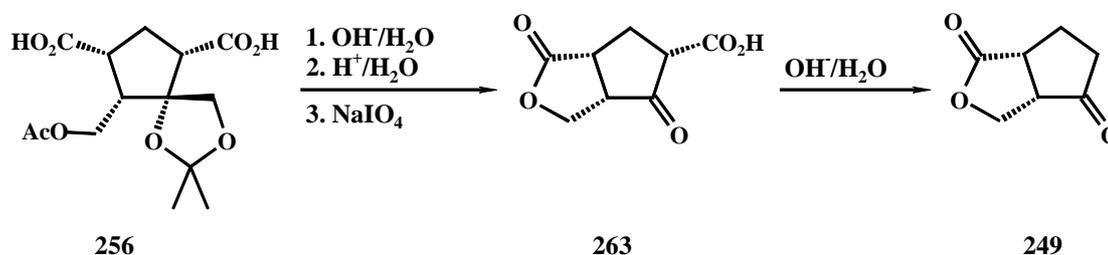


Abb. 95: Alternative zur sauren Hydrolyse der Dicarbonsäure **256**.

Unter basischen Bedingungen sollte sich das *cis*-Butyrolacton ebenfalls bilden. Die anschließende saure Hydrolyse der Dioxolangruppe ergäbe das Lactondiol **255**, welches mit Natriummetaperiodat zur β -Ketocarbonsäure **263** reagieren sollte. Diese sollte unter basischen Bedingungen decarboxylieren und zum (-)-(2R,3S)-Cyclosarkomycin (**249**) führen.

Auch wenn das (-)-(2R,3S)-Cyclosarkomycin (**249**) nicht erhalten wurde, konnte ein Zugang zu Vorläufern dieser Verbindung mittels asymmetrischer Diels-Alder-Reaktion ausgehend von einer enantiomerenreinen Verbindung des „chiral pools“, der (-)-L-Äpfelsäure (**172**) erschlossen werden.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden experimentelle und theoretische Untersuchungen zu den Einflüssen von Substituenten auf die Reaktivität von Dienophilen des Dioxolanon-Typs in der Diels-Alder-Reaktion durchgeführt. Da diese Verbindungen ein *capto,datives*-Substitutionsmuster an der Doppelbindung aufweisen, wurde dieser Einfluß zunächst an den leicht zugänglichen Dienophilen Methoxyfumardimethylester (**159**) und Methoxymaleindimethylester (**160**) untersucht (Abbildung 96).

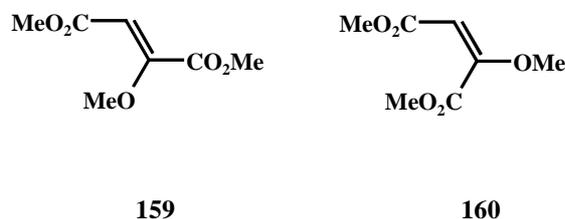


Abb. 96: *c,d*-substituierte Fumar- und Maleinsäurediester.

Beide Olefine sind über vier Stufen ausgehend von Äpfelsäure (**172**) in Ausbeuten von 53% (Methoxyfumarsäuredimethyl ester **159**) bzw. 9% (Methoxymaleinsäuredimethyl ester **160**) zugänglich.

Die Einschätzung der Reaktivität dieser *c,d*-Olefine wurde auf Basis experimenteller Befunde vorgenommen und mit den Rechnungen verglichen. Aus den Kalkulationen der Orbitalenergien ließ sich ableiten, dass die Einführung des Methoxysubstituenten die Reaktivität der Dienophile **159** und **160** in der Diels-Alder-Reaktion mit einem Dien im Vergleich zu den Maleinestern (**30**, **192**) bzw. Fumarestern (**31**, **193**) verringert hat. Die experimentellen Befunde konnten diese Annahme bestätigen.

Die Cycloaddukte des Methoxyfumarsäureesters (**159**) mit Furan (**21**) und dem 3,4-Decamethylenfuran (**197**) sind unter Hochdruckbedingungen nach 336 Stunden in 12proz.bzw. 23proz. Ausbeute isolierbar. Die thermische Reaktionsführung führte zu keinen detektierbaren Produkten. Die Cycloaddukte der Methoxymaleinsäure (**160**) ließen sich unter Hochdruckbedingungen nur in analytischen Mengen nachweisen. Im Gegensatz dazu reagieren die unsubstituierten Malein- **30,192** und Fumardiester **31,193** mit Furan

(**21**) und dem 3,4-Decamethylenfuran (**197**) sowohl unter thermischen als auch Hochdruckbedingungen.

Der Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit den Literaturdaten^[105,128] stützte die Erwartungen aus den Berechnungen der Orbitalenergien, dass mit Einführung des Elektronendonators die Reaktivität der Dienophile abnimmt.

Die Cycloadditionen des 3,4-Decamethylenfurans (**197**) mit den beiden Dienophilen **159** und **160** verliefen ähnlich wie die Diels-Alder-Reaktionen mit Furan: Das Cycloaddukt des Maleindiesters **160** konnte nur unter Hochdruckbedingungen und in analytischen Mengen detektiert werden, während das Cycloaddukt des Decamethylenfurans (**197**) mit dem Fumardiester **159** in 23proz. Ausbeute isolierbar war.

Die Umsetzungen des Henkelfurans **197** mit den unsubstituierten Dienophilen **192** und **193** ergaben die Cycloaddukte sowohl unter thermischen als auch Hochdruckbedingungen in besseren Ausbeuten als die vergleichbaren Reaktionen mit Furan (**21**).

Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Fumardiester-cycloaddukte besser bildeten als die entsprechenden Maleinanaloge. Auch mit diesem Dien zeigte sich, dass die Reaktivität mit Einführung des Methoxysubstituenten abgenommen hatte.

MATTAY et al. hatte die Dioxolanone (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) in Diels-Alder-Reaktionen mit acyclischen und cyclischen Dienen wie Cyclopentadien (**20**) eingesetzt und dabei unter thermischen und Hochdruckbedingungen eine hohe *exo*-Selektivität beobachtet.^[72]

Die Reaktion der Dioxolanone **112** und **113** mit dem höheren Homologen des Cyclopentadiens, dem Cyclohexa-1,3-dien (**204**), unter thermischen und Hochdruckbedingungen lieferte die entsprechenden Cycloaddukte in guten Ausbeuten mit hoher *exo*-Selektivität (Abbildung 97).

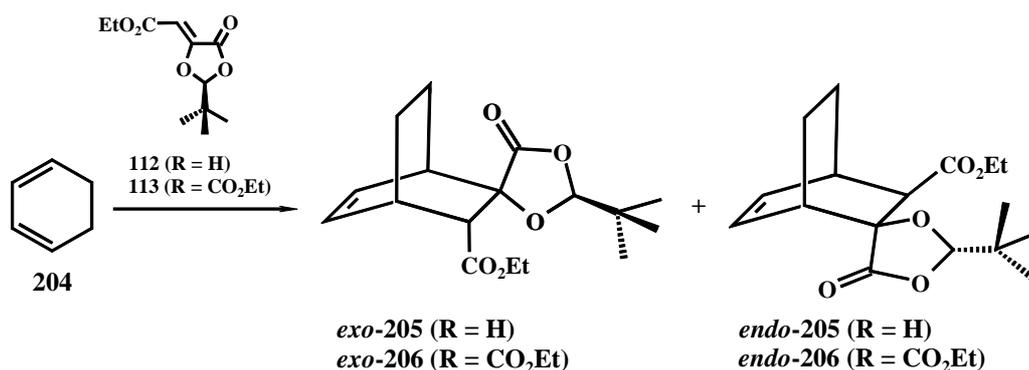


Abb. 97: Cycloaddition von Cyclohexa-1,3-dien (**204**) mit den Dioxolanonen **112** und **113**.

Die Ausbeuten der thermischen Diels-Alder-Reaktionen betragen für das Cycloaddukt **205** 85% (86% *de*, *exo*-Produkt) bzw. für das Cycloaddukt **206** 75% (78% *de*, *exo*-Produkt). Die Durchführung der Diels-Alder-Reaktion unter Hochdruck ergab 85% (68% *de*, *exo*-Produkt) für das Cycloaddukt **205** bzw. 72% (82% *de*, *exo*-Produkt) für das Cycloaddukt **206**. Die Reaktion verlief auch unter Hochdruck stark *exo*-selektiv, wobei das Dioxolanon **112** im Vergleich zum sterisch anspruchsvolleren Dioxolanon **113** eine weniger ausgeprägte Selektivität zeigte.

Die Doppelbindung der Dioxolanone **112** und **113** wies analog zu den Diestern **159** und **160** das *c,d*-Substitutionsmuster auf. Die berechneten Orbitalenergien der Dienophile **112** und **113** lagen im Vergleich zu dem Methoxyfumardimethylester (**159**) auf etwa gleichem (**112**) bzw. tieferem (**113**) Niveau. Die Ergebnisse zum Einfluß des *c,d*-Effektes auf die Reaktivität von Olefinen in der Diels-Alder-Reaktion und dem Verhalten der Dioxolanone **112** und **113** in der Cycloaddition mit Cyclohexa-1,3-dien (**204**) unter thermischen und Hochdruckbedingungen ließen ein ähnliches Reaktionsverhalten dieser Dienophile in der Reaktion mit Furan erwarten. Die Diels-Alder-Reaktionen mit Furan (**21**) und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) verliefen nur unter Hochdruckbedingungen und mit hoher *exo*-Selektivität (Abbildung 98).

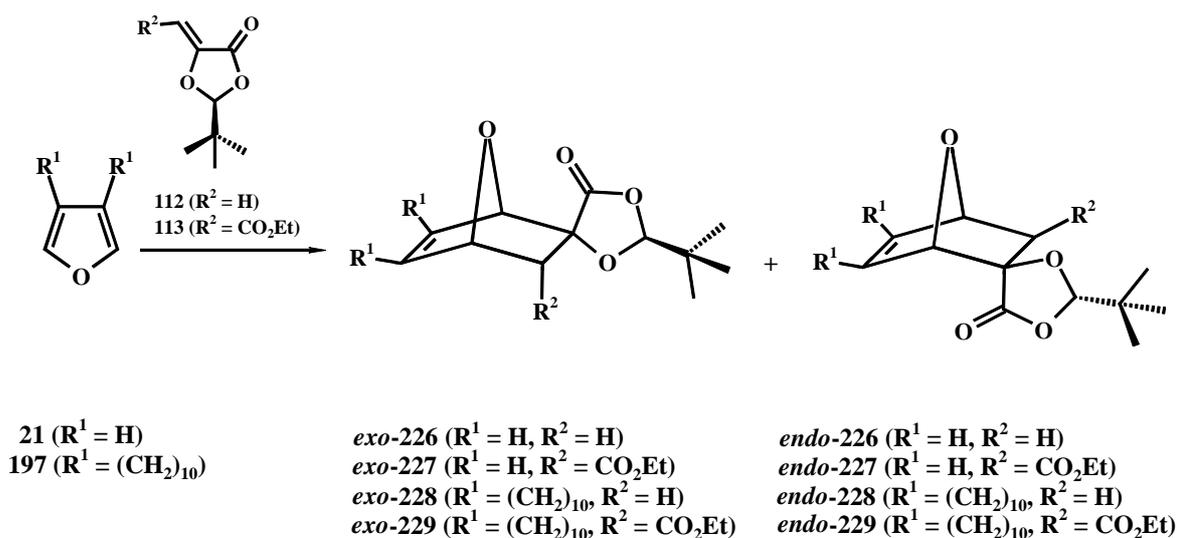


Abb. 98: Reaktionen von Furan (**21**) und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) mit den Dioxolanonen **112** und **113**.

Die Cycloaddition der Olefine **112** und **113** mit Furan (**21**) unter Hochdruck liefert das Cycloaddukt **226** in 18% Ausbeute bzw. das Cycloaddukt **227** in 12% Ausbeute, wobei jeweils nur das *exo*-Addukt gefunden wird.

Die Reaktion der Olefine **112** und **113** mit dem Henkelfuran **197** unter Hochdruck liefert das Cycloaddukt **227** in 38% Ausbeute (*de* = 64%) bzw. das Cycloaddukt **227** in 31% (*de* = 78%). Die Cycloaddukte des substituierten Furans **197** sind stabiler.

Die Diels-Alder-Reaktionen der Olefine (*2S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (*2S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit ließ sich ebenfalls nur unter Hochdruckbedingungen durchführen. Das Cycloaddukt des Dioxolanons **112** konnte nicht detektiert werden. Die Ausbeute an Cycloaddukt **241** betrug 27%. Es wurde nur das *exo*-Addukt gefunden. (Abbildung 99).

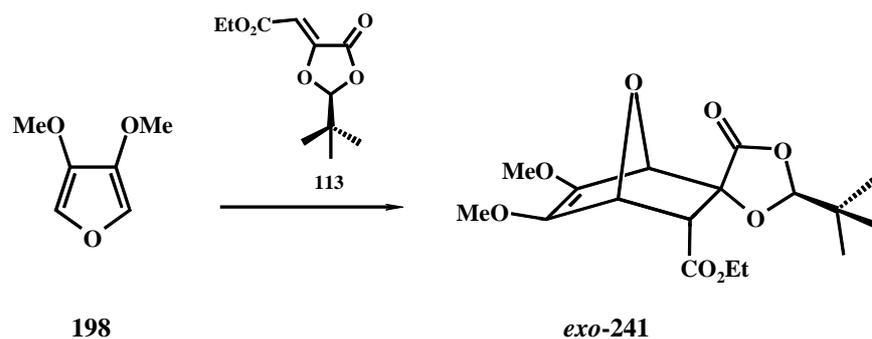


Abb. 99: Cycloaddition von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) mit 3,4-Dimethoxyfuran (**198**).

Die Reaktionen des (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-ons (**113**) mit sterisch anspruchsvollen und elektronisch aktivierten Dienen führten zu keinen detektierbaren Cycloaddukten (Abbildung 100).

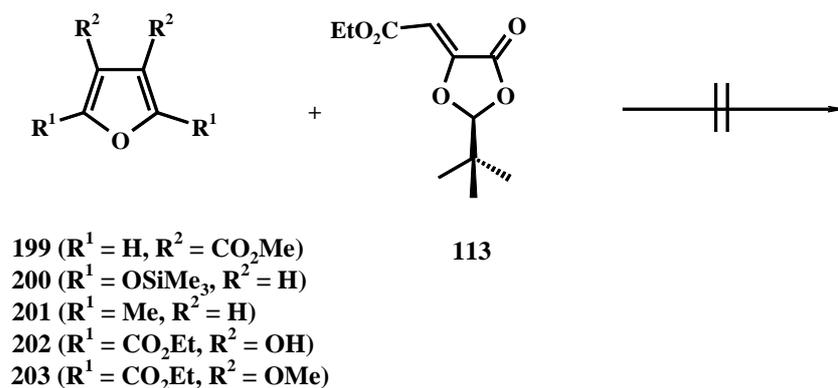


Abb. 100. Diels-Alder-Reaktion verschiedener Furane **199-203** mit dem (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-ons (**113**).

Da die berechneten Orbitalenergien für die Diene **199-203** zeigten, dass die elektronische Aktivierung durch die Substituenten hoch genug waren, konnte nur die sterische Hinderung die Reaktion mit dem Dienophil verhindern.

Die Modifikation der Olefine (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-ons (**113**) zu den elektronenarmen Olefinen (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**166**), (2*S*)-5-Eth-

oxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (**167**) lieferte in der Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien (**20**) die Cycloaddukte **207** und **208** mit einer geringen *exo*-Selektivität (**207**: 44% *de*, **208**: 28% *de*) (Abbildung 101).

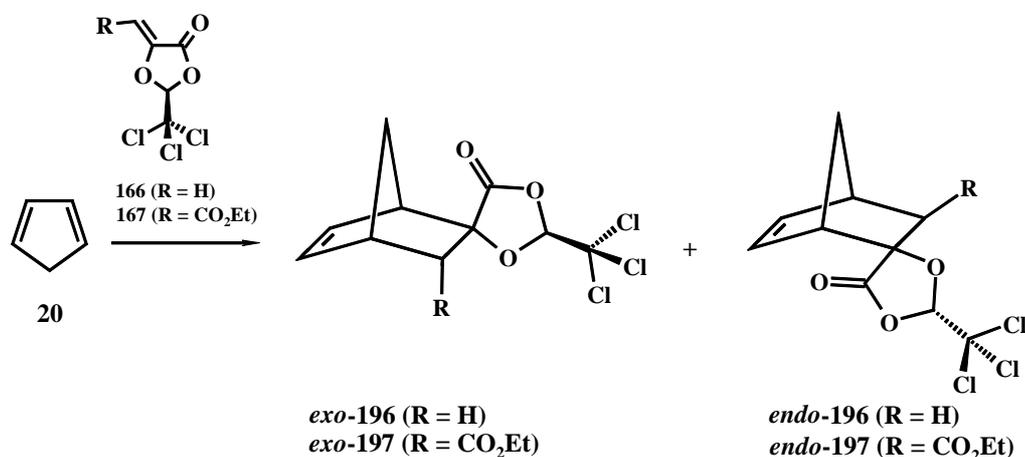


Abb. 101: Reaktion der elektronenarmen Dienophile **166** und **167** mit Cyclopentadien (**20**).

In Konkurrenzreaktionen mit den entsprechenden (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (**112**) und (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (**113**) zeigte sich, dass sich die Reaktivität der Chlordioxolanone **166** und **167** entgegen den theoretischen Rechnungen im Vergleich zu den *tert*-Butyldioxolanonen **112** und **113** nicht gesteigert hatte.

Die Diels-Alder-Reaktion des (2*S*)-5-(Bromobutoxycarbonylmethylen)-2-*tert*-butyl-1,3-dioxolan-4-on (**179**) mit Cyclopentadien (**20**) ergab unter thermischen Bedingungen das Cycloaddukt **209** in einer Ausbeute von 82% mit gegenüber dem Cycloaddukt des Ethylesterdioxolanons **113** leicht verringerter *exo*-Selektivität (**209**: *de* = 74%, **116**: *de* = 82%).

Das synthetische Potential der chiralen Olefine wurde am Beispiel der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion des (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-ons (**113**) mit Cyclopentadien (**20**) gezeigt: Der Cyclosarkomycinvorläufer (1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[(Acetyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3-carbonsäure (**262**) war ausgehend von der *L*-(-)-Äpfelsäure (**172**) in 11proz. Ausbeute über 10 Stufen erhältlich (Abbildung 102).

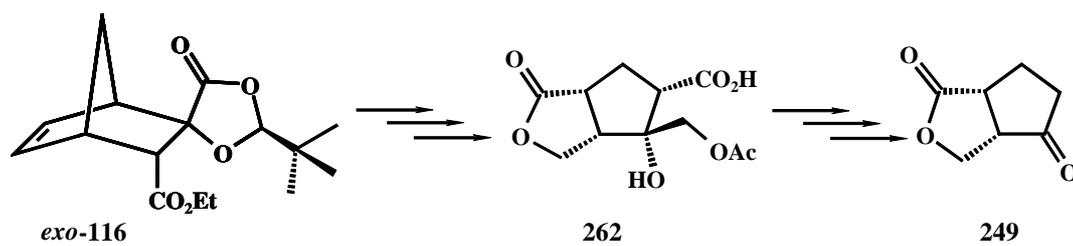


Abb. 102: Darstellung des Sarkomycinvorläufers (1*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[(Acetyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3-carbonsäure (**262**).

5 Experimenteller Teil

5.1 Analytische Daten

Die **$^1\text{H-NMR-Spektren}$** wurden in Kiel von Herrn Dr. C. Wolff, Frau Dipl.-Chem. G. Kohlmeyer-Yilmaz, Frau W. Delfs, Herrn D. Meyer und Herrn H. Franzen mit den 200-/300-/500-MHz Multiresonanzspektrometern AC 200 P, AM 300 und DRX 500 der Fa. Bruker, Analytische Meßtechnik, Karlsruhe, mit Tetramethylsilan (0.00 ppm) als internem Standard aufgenommen.

In Bielefeld wurden die Messungen von Herrn P. Mester und Herrn G. Lipinski mit den 250-/500-MHz Multiresonanzspektrometern AM 250 und DRX 500 der Fa. Bruker, Analytische Meßtechnik, Karlsruhe, mit Tetramethylsilan (0.00 ppm), Deuteriochloroform (7.24 ppm), Deuterodichlormethan (5.25 ppm), Deuteroaceton (2.06 ppm) und Deuterodimethylsulfoxid (2.53 ppm) als internem Standard durchgeführt.

Die chemischen Verschiebungen δ werden unkorrigiert in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hertz angegeben. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Duplett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett) bezeichnet. Die chemischen Verschiebungen überlappender Multipletts wurden aus zweidimensionalen Spektren abgeleitet.

Die **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** wurden in Kiel von Herrn Dr. C. Wolff, Frau Dipl.-Chem. G. Kohlmeyer-Yilmaz, Frau W. Delfs, Herrn D. Meyer und Herrn H. Franzen an den 200-/300-/500-MHz Multiresonanzspektrometern AC 200 P, AM300 und DRX 500 der Fa. Bruker, Analytische Meßtechnik, Karlsruhe, mit Tetramethylsilan (0.00 ppm) als internem Standard bei 50.32, 75.47 und 125.77 MHz durchgeführt.

In Bielefeld wurden die Messungen von Herrn P. Mester und Herrn G. Lipinski mit den 250-/500-MHz Multiresonanzspektrometern AM 250 und DRX 500 der Fa. Bruker, Analytische Meßtechnik, Karlsruhe, mit Tetramethylsilan (0.00 ppm), Deuteriochloroform (77.00 ppm), Deuterodichlormethan (53.27 ppm), Deuteroaceton (29.80 und 206.00 ppm) und Deuterodimethylsulfoxid (39.50 ppm) als internem Standard bei 50.32 und 125.77 MHz durchgeführt.

Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm angegeben. Die Multiplizitäten werden mit Singulett (s), Duplett (d), Triplett (t) und Quartett (q) bezeichnet und wurden mittels DEPT- und APT-Spektren bestimmt.

Die Nummerierung der Strukturen folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Die **IR-Spektren** wurden in Kiel von Frau U. Oelbermann und Frau E. Klima-Bartczak mit dem FT-IR-Spektrometer 1600 der Fa. Perkin Elmer, Überlingen, gemessen.

In Bielefeld erfolgten die Messungen mit dem IR-Spektrometer 841 der Fa. Perkin Elmer, Überlingen.

Feststoffe wurden als Kaliumbromidpresslinge und Flüssigkeiten auf Natriumchlorid-einkristallen vermessen. Die Angabe der Lage der Absorptionsbanden (s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit) erfolgt in cm^{-1} .

Die **Gaschromatogramme** wurden mit dem Shimadzu GC-17A mit Kapillarsäule Hewlett-Packard Ultra 2 (25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, 0.33 μm Filmdicke, Trägergas Stickstoff (100 kPa), Flammenionisationsdetektor) aufgenommen. Die Flächenverhältnisse werden unkorrigiert angegeben.

GC-Methoden: Methode 1 (Meth. 1): Injektortemp.: 250 °C, Detektortemp.: 300 °C, Temp.-Verlauf von 50 °C mit 5 °C/min auf 80 °C, mit 10 °C/min auf 280 °C, 280 °C für 4 min isotherm.

Methode 2 (Meth. 2): Injektortemp.: 250 °C, Detektortemp.: 300 °C, Temp.-Verlauf von 75 °C für 5 min isotherm, mit 10 °C/min auf 280 °C, 280 °C für 4.5 min isotherm.

Die **Massenspektren** wurden in Kiel von Herrn E. Schneider und Frau U. Oelbermann gemessen.

EI/CI-Massenspektren wurden an dem Massenspektrometer MAT8230 (Finnigan, Bremen, Deutschland) unter Verwendung einer Standard EI/CI-Quelle aufgenommen. Die elektrische Ionisierung erfolgte mit einer Spannung von 70 eV, die Beschleunigungsspannung betrug 1.5 kV. Zur chemischen Ionisation diente Isobutan als Reaktandgas.

In Bielefeld wurden die Massenspektren von Dr. M. Letzel, Dr. M. Mormann, Dr. M. Büchner und Dr. D. Kreft gemessen.

EI/CI-Massenspektren wurden an dem Massenspektrometer VG Autospec X (Micromass Co. UK Ltd.) unter Verwendung einer Standard EI/CI-Quelle aufgenommen. Die elektrische Ionisierung erfolgte mit 70 eV. Die Beschleunigungsspannung betrug 8 kV im EI-Modus und 6 kV im CI-Modus.

Die Angabe der EI/CI-MS-Methoden erfolgt nach folgendem Schema: MS (EI, Ionisierungsenergie), MS (CI, Reaktandgas).

MALDI-TOF Massenspektren wurden mit einem Voyager™ DE Instrument (PE Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) bestückt mit einem 1.20 m Flugrohr aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte mit einem konventionellen LSI Stickstoff Laser (337 nm Strahl, 3 ns Pulslänge, 3 Hz), Die Beschleunigungsspannung der Ionen bewegte sich in Abhängigkeit vom Massenbereich 15 und 25 kV mit optionaler Detektion von positiven und negativen Ionen.

Die Spektren wurden mit der OPUS Software (V3.6, Micromass 1998) durch Akkumulierung und Mittelung einzelner Spektren aufgenommen und bearbeitet.

Die Angabe der MALDI-TOF-MS-Methoden erfolgt nach folgendem Schema: MS (MALDI TOF, neg. bzw. pos. Ionen, Matrix, Beschleunigungsspannung, Anzahl der akkumulierten Spektren).

ESI/APCI Massenspektren wurden an dem ESQUIRE 3000 Ionenfallenmassenspektrometer (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland) unter Verwendung einer Standard ESI/APCI-Quelle aufgenommen. Die Proben wurden direkt mit einer Spritzenpumpe in das Gerät eingebracht. Als Nebulator- und Trockengas wurde Stickstoff verwendet. Der Stickstoff wurde in einem Bruker Stickstoffgenerator NGM 1 erzeugt. Helium wurde als Kühlgas in der Ionenfalle und als Stoßgas für die MSⁿ Experimente verwendet. Die Spektren wurden mit der Bruker Daltonic esquireNT 4.0 esquireControl software (V6.04) durch Akkumulierung und Mittelung einzelner Spektren aufgenommen. Die Bearbeitung erfolgte mit der Data Analysis Software 2.0.

Die Angabe der ESI-MS-Methoden erfolgt nach folgendem Schema: MS (ESI, neg. bzw. pos. Ionen, Skimmerspannung [V], Kapillarspannung [V]), MS/MS (ESI, neg. bzw. pos. Ionen, Stoßgas).

Massenspektren GC-gängiger Verbindungen wurden mit dem GC/MS-System Shimadzu GC-17A Version 3/MS QP 5050 A (Shimadzu, Deutschland) mit Kapillarsäule Hewlett-Packard 5 MS (25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, 0.33 µm Filmdicke) aufge-

nommen. EI-Messungen wurden mit 70 eV als Ionisierungsspannung und CI-Messungen (Massen ab $m/z = 100$) mit Isobutan als Ionisierungsgas durchgeführt. Die Flächenverhältnisse werden unkorrigiert angegeben.

GC-Methoden:

Methode 1 (Meth. 1): Injektortemp.: 250 °C, Detektortemp.: 300 °C, Temp.-Verlauf: 50 °C, mit 5 °C/min auf 80 °C, mit 10 °C/min auf 280 °C, 280 °C für 4 min isotherm.

Methode 2 (Meth. 2): Injektortemp.: 250 °C, Detektortemp.: 300 °C, Temp.-Verlauf: 75 °C, 75 °C für 5 min isotherm, mit 10 °C/min auf 280 °C, 280 °C für 4.5 min isotherm.

Die **Elementaranalysen** erstellte Frau Michel von der analytischen Abteilung der Universität Bielefeld.

Die **säulenchromatographischen Trennungen** erfolgten an Kieselgel MN 60 (Korngröße 0.04 bis 0.063 mm) der Fa. Macherey, Nagel & Co., Düren, Deutschland.

Die **Trennungen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurden mit dem HPLC-System von Merck Eurolab, Darmstadt, Deutschland (Pumpe: Merck Hitachi L6000, Flussgeschwindigkeit: 10 mL/min, Säule: VP 250/21 Nucleosil 100-7, Fa. Macherey, Nagel & Co., Düren, Deutschland, Detektor: RI Detector 8110, Bischoff, Deutschland) durchgeführt.

Für **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden die DC-Fertigfolien Sil G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey, Nagel & Co., Düren, verwendet. Alle bei Chromatographien angegebenen R_f -Werte beziehen sich auf die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Trennungen. Detektiert wurde mit UV-Licht, Iod oder ethanolischer Molybdätdiphosphorsäure (1.8 g/100 mL) und anschließender Entwicklung mit einem Heißluftfön.

Reaktionen mit **Ultraschall** wurden mit dem Ultraschallbad Bandelin Sonorex Super RK 255 H der Fa. Bandelin, Berlin, Deutschland durchgeführt.

Die **Hochdruckreaktionen** wurden mit der Hochdruckanlage HD 14 der Andreas Hofer Hochdrucktechnik GmbH, Mülheim a. d. Ruhr, Deutschland durchgeführt.

Die **Schmelzpunkte** wurden mit dem Schmelzpunktsbestimmungsgerät B-540 der Fa. Büchi Labortechnik GmbH, Konstanz, Deutschland gemessen und sind nicht korrigiert.

5.2 Reagenzien, Lösungsmittel und Abkürzungen

Die verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel werden nach den üblichen Verfahren^[132] gereinigt und getrocknet. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reagenzien und Lösungsmittel ohne weitere Reinigung eingesetzt.

- CH₂Cl₂:** Dichlormethan, Destillation über Kaliumcarbonat.
- DHB:** 2,5-Dihydroxybenzoesäure.
- Et₂O:** Diethylether, Destillation über Kaliumhydroxid, anschließend Destillation über Lithiumaluminiumhydrid.
- Ethanol:** Lösungsmittel wird über Magnesiumspänen (5g/1000mL) im Ultraschallbad 3 h lang getrocknet und anschließend destilliert.
- THAP:** 2,4,6-Trihydroxyacetophenon.
- THF:** Tetrahydrofuran, Destillation über Kaliumhydroxid/Triphenylphosphin, anschließend Destillation über Lithiumaluminiumhydrid.
- Silber(I)oxid:** Eine heiße Lösung von 44.0 g (260 mmol) Silber-I-nitrat in 450 mL dest. Wasser wird zu einer heißen Lösung von 11.0 g (275 mmol) Natronlauge in 450 mL dest. Wasser gegeben. Die Lösung wird filtriert und der Rückstand 5 mal mit je 100 mL dest. Wasser, einmal mit 100 mL Ethanol und einmal mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird i. Vak. getrocknet und kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.^[133]

5.3 Synthese von Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)

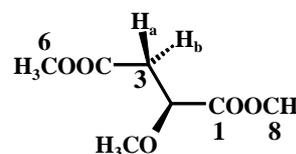
5.3.1 Synthese von (*R*)-2-Methoxybernsteinsäuredimethylester (163)

1.00 g (6.2 mmol) *L*-Äpfelsäuredimethylester (**162**), 9.10 g (64.1 mmol) Methyljodid und 6.00 g (25.9 mmol) frisch präpariertes Silber(I)oxid werden in einem Glasautoklaven mit Diethylether 2 h lang im Ultraschallbad umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 1.00 g (5.7 mmol, 92 %, $[\alpha]_D^{22} = -51.6^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3), Lit.: -50.09° ($c = 3.27$, Aceton)^[145]) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ (176.07 g/mol)

NMR-Experimente: ^1H , ^{13}C , ^1H -COSY, HMQC.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.67$ (dd, $J = 7.9$ und 16.1 Hz, 1H, 3- H_a), 2.73 (dd, $J = 4.7$ und 16.1 Hz, 1H, 3- H_b), 3.39 (s, 3H, 10-H), 3.65 (s, 3H, 1/8-H), 3.71 (s, 3H, 1/8-H), 4.13 (dd, $J = 4.7$ und 7.9 Hz, 1H, 2-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.5$ (q, 10-C), 51.9 (q, 6/8-C), 52.1 (q, 6/8-C), 58.7 (t, 3-C), 76.5 (d, 2-C), 170.4 (s, 4-C), 171.6 (s, 1-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3502 (m), 2931 (s), 1765 (s), 1741 (s), 1459 (m), 1439 (m), 1372 (s), 1282 (s), 1161 (s), 1026 (s).

GC/MS (Meth. 1, Ret. [min]: 11.5, CI, Isobutan), m/z (%): 178 [MH+1]⁺ (17), 177 [MH]⁺ (100), 145 (23), 117 (45).

5.3.2 Synthese von Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleinsäuredimethylester (160)

1.00 g (5.7 mmol) (*R*)-2-Methoxybernsteinsäuredimethylester, 1.01 g (5.7 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze AIBN werden in 20 mL Tetrachlormethan 7 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und 0.61 g (6.0 mmol) NEt₃ zugegeben. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2). Es werden 0.89 g (3.5 mmol, 62%) eines Gemisches der Isomeren **159** und **160** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die beiden Isomeren werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/ Essigsäureethylester, 9:1) getrennt.

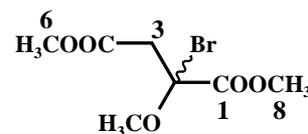
159/160: 6:1 (GC).

2-Methoxy-2-bromo-bernsteinsäuredimethylester (164)

C₇H₁₁O₅Br (253.98 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 3-H), 3.62 (s, 3H, 8-H), 3.65 (s, 3H, 10-H), 3.81 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 3-H), 3.84 (s, 3H, 6-H).



GC/MS (Meth. 1, Ret.[min]: 14.6, CI, Isobutan), m/z (%): 255 [MH]⁺ (2), 191 (7), 178 (6), 177 (74), 176 (16), 175 (100), 147 (5), 145 (15), 143 (15), 117 (12).

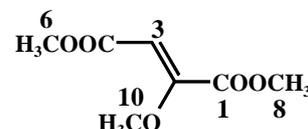
Methoxyfumarsäuredimethylester (159) und Methoxymaleindimethylester (160)

$C_7H_{10}O_5$ (174.05 g/mol)

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , 1H -COSY, HMQC, HMBC.

Methoxyfumarsäuredimethylester (159):

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.71 (s, 3H, 8-H), 3.80 (s, 3H, 10-H), 3.90 (s, 3H, 6-H), 6.15 (s, 1H, 3-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.7 (q, 6/8-C), 52.9 (q, 6/8-C), 61.0 (q, 10-C), 107.6 (d, 3-C), 154.7 (s, 2-C), 163.2 (s, 1/4-C), 164.7 (s, 1/4-C).

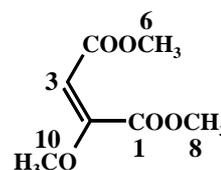
GC/MS (Meth. 1, Ret. [min]: 12.6, EI, 70 eV), m/z (%): 159 (16), 143 (42), 142 (17), 115 (62), 113 (12), 110 (15), 69 (100), 59 (46), 56 (10), 53 (19), 47 (65), 45 (18), 41 (13), 29 (21), 28 (34), 27 (16), 18 (10), 17 (3), 15 (91).

GC/MS (Meth. 1, Ret. [min]: 12.7, CI, Isobutan), m/z (%): 176 $[MH+1]^+$ (8), 175 $[MH]^+$ (100), 143 (21), 133 (6), 111 (5).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3488 (s), 3106 (s), 3006 (s), 2959 (s), 2854 (m), 1799 (s), 1632 (s), 1434 (m), 1371 (m), 1227 (m), 1036 (m), 963 (m), 924 (m), 824 (m), 770 (s), 751 (m), 676 (m), 640 (s).

Methoxymaleindimethylester (160):

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.67 (s, 3H, 8-H), 3.71 (s, 3H, 10-H), 3.85 (s, 3H, 6-H), 5.17 (s, 1H, 3-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 51.6 (q, 6/8-C), 52.9 (q, 6/8-C), 56.9 (q, 10-C), 93.0 (d, 3-C), 162.4 (s, 2-C), 163.9 (s, 1/4-C), 166.2 (s, 1/4-C).

GC/MS (Meth. 1, Ret. [min]: 13.3, EI, 70 eV), m/z (%): 159 (8), 143 (21), 142 (10), 115 (36), 113 (6), 110 (6), 69 (45), 59 (18), 56 (6), 53 (9), 47 (26), 45 (5), 41 (8), 29 (8), 28 (28), 27 (7), 18 (100), 17 (22), 15 (38).

GC/MS (Meth. 1, Ret. [min]: 13.4, CI, Isobutan), m/z (%): 177 $[\text{MH}+2]^+$ (6), 176 $[\text{MH}+1]^+$ (7), 175 $[\text{MH}]^+$ (100), 151 (5), 143 (33), 125 (7), 113 (15), 112 (6), 111 (10), 109 (6).

5.4 Diels-Alder-Reaktionen von Methoxyfumarsäure-dimethylester (159) und Methoxymaleindimethylester (160)

5.4.1 Synthese von *rac*-Spiro[(1*R**,2*S**,3*R**,4*R**)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en] (219a) und *rac*-Spiro[(1*S**,2*R**,3*R**,4*R**)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en] (219b)

Variante A:

0.10 g (0.6 mmol) **159** und 1.40 g (6.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden bei Raumtemp. 168 h gerührt. Die Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden keine Produkte erhalten.

Variante B:

0.10 g (0.6 mmol) **159** und 1.40 g (6.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden bei 60 °C 68 h gerührt. Die Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essig-

säureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.01 g (0.03 mmol, 5%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Variante C:

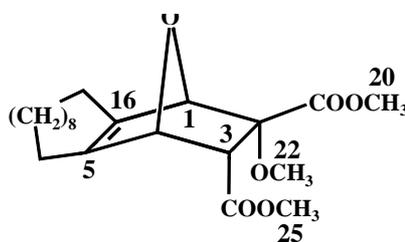
0.50 g (3 mmol) **159** und 7.00 g (30 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden bei Raumtemp. 14 d in einem Hochdruckreaktor bei 13 kbar umgesetzt. Die Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.26 g (0.69 mmol, 23%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$C_{21}H_{32}O_6$ (380.48 g/mol)

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , 1H -COSY, HMQC, HMBC.

***rac*-Spiro[(1*R**,2*S**,3*R**,4*R**)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo-[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en] (219a):**

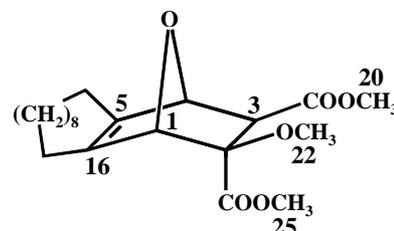
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15-1.70 (m, 16H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.96 (dtd, J = 1.9 und 5.4 und 14.9 Hz, 1H, 6/15-H), 2.26 (dtd, J = 1.9 und 5.4 und 14.9 Hz, 1H, 6/15-H), 2.50-2.59 (m, 2H, 6/15-H), 3.17 (s, 3H, 22-H), 3.62 (s, 3H, 25-H), 3.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, 20-H), 4.82 (dd, J = 1.3 und 5.1 Hz, 1H, 4-H), 5.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H, 1-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.5, 21.7, 22.8, 23.4, 24.5, 24.6, 24.8, 25.6, 27.9, 28.8 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 47.5 (d, 3-C), 49.1 (q, 25-C), 51.7 (q, 22-C), 52.3 (q, 20-C), 65.3 (d, 4-C), 81.3 (d, 1-C), 84.0 (s, 2-C), 140.7 (s, 5-C), 143.2 (s, 6-C), 171.0 (s, 18-C), 173.1 (s, 23-C).

***rac*-Spiro[(1*S**,2*R**,3*R**,4*R**)-2,3-Bisethoxycarbonyl-3-methoxy-17-oxa-tricyclo-[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en] (219b):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.70 (m, 16H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.96 (dtd, *J* = 1.7 und 5.4 und 15.0 Hz, 1H, 6/15-H), 2.24-2.32 (m, 1H, 6/15-H), 2.52-2.61 (m, 2H, 6/15-H), 3.20 (s, 3H, 22-H), 3.64 (s, 3H, 20-H), 3.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 3-H), 3.72 (s, 3H, 25-H), 4.81 (dd, *J* = 1.2 und 4.5 Hz, 1H, 4-H), 5.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 1-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.3, 21.8, 22.0, 22.3, 23.7, 24.5, 24.6, 24.9, 25.1, 26.1 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 43.5 (d, 3-C), 54.1 (d, 25-C), 54.2 (q, 22-C), 54.6 (q, 20-C), 55.6 (d, 4-C), 68.1 (d, 1-C), 74.0 (s, 2-C), 143.9 (s, 5-C), 146.8 (s, 6-C), 171.7 (s, 18-C), 178.7 (s, 22-C).

MS (ESI, Na⁺, 32.7, 72.3): 783 [2M+Na]⁺, 403 [M+Na]⁺, 197 [159+Na]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 783 [2M+Na]⁺, 577 [M+Na-196]⁺ (15), 403 [M+Na]⁺ (100).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 403 [M+Na]⁺, 197 [159+Na]⁺ (100).

5.4.2 Synthese von *rac*-Spiro[(1*R**,2*S**,3*R**,4*R**)-2,3-Bisethoxy-2-methoxy-7-oxa-hept-5-en] (218)

Variante A:

0.20 g (1.1 mmol) **159** werden in 2.79 g (41.0 mmol) Furan (**21**) gelöst und bei 4 °C 168 h lang umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Gradientenelution, Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1-8:2-7:3) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden keine Produkte erhalten.

Variante B:

0.20 g (1.1 mmol) **159** werden in 2.79 g (41.0 mmol) Furan (**21**) gelöst und bei Raumtemp. 168 h gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kiesel-gel (Gradientenelution, Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1-8:2-7:3) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden keine Produkte erhalten..

Variante C:

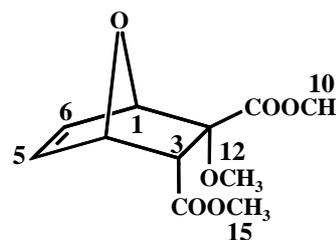
0.20 g (1.1 mmol) **159** werden in 5.58 g (82.0 mmol) Furan (**21**) gelöst und bei Raumtemp. 14 d bei 13 kbar in einem Hochdruckreaktor umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Gradientenelution, Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1-7:3) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.03 g (0.13 mmol, 12%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

C₁₁H₁₄O₆ (242.23 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

rac*-Spiro[(1*R**,2*S*,3R**,4*R**)-2,3-Bisethoxy-2-methoxy-7-oxa-hept-5-en (218)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.21 (s, 3H, 11-H), 3.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, 10,15-H), 3.87 (s, 3H, 10,15-H), 5.01 (ddd, *J* = 0.9 und 1.8 und 4.4 Hz, 1H, 4-H), 5.31 (dd, *J* = 0.9 und 1.7 Hz, 1H, 1-H), 6.44 (dd, *J* = 1.7 und 5.8 Hz, 1H, 5-H), 6.89 (dd, *J* = 1.8 und 5.8 Hz, 1H, 6-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 52.1 (d, 3-C), 52.9 (d, 12-C), 53.7 (q, 10-C), 54.9 (q, 9-C), 79.6 (d, 4-C), 82.3 (d, 1-C), 87.4 (s, 2-C), 131.6 (s, 5-C), 138.7 (s, 6-C), 166.6 (s, 8-C), 169.2 (s, 13-C).

MS (ESI, Na⁺, 35.6, 73.5): 265 [M+Na]⁺, 197 [**159** + Na]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 265 [M+Na]⁺, 197 [**159** + Na]⁺ (100).

5.5 Synthese der Dienophile (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)

5.5.1 Synthese von (2*S*,5*S*)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169a) und (2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169b)

Variante A:

9.80 g (98.0 mmol) frisch destillierte *L*-Milchsäure und 18.80 g (113.6 mmol) Chloralhydrat werden mit 25 mL konz. Schwefelsäure 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die zunächst klare Lösung färbt sich innerhalb von 2 h dunkel. Das Reaktionsgemisch wird unter rühren auf 250 mL Eiswasser gegeben. Der Feststoff wird abfiltriert und aus einem 1:1-Gemisch Dichlormethan/*n*-Pentan umkristallisiert. Die Fällung erfolgt bei -20°C. Es werden 8.10 g (37.0 mmol, 38%, mp: 88 °C, Lit.^[146]: mp: 84-85 °C) eines farblosen Feststoffes erhalten, der nur das Diastereomer **169a** enthält. **169b** läßt sich nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. erhalten.

Variante B:

20.00 g (222.0 mmol) frisch destillierte *L*-Milchsäure und 42.20 g (255.0 mmol) Chloralhydrat werden mit 2.50 g *p*-Toluolsulfonsäure in 300 mL *n*-Pentan am Wasserabscheider 96 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, zügig zweimal mit 8.5%proz. Phosphorsäure und zweimal mit dest. Wasser gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reaktionlösung wird bis auf ca. die Hälfte i. Vak. eingengt. Anschließend wird solange *n*-Pentan zugesetzt, bis eine Trübung einsetzt. Die Fällung erfolgt bei -20°C im Tiefkühlfach. Es werden 39.90 g (182.0 mmol, 82%) eines farblosen Feststoffes erhalten, der nur das Diastereomer **169a** enthält. **169b** läßt sich nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. erhalten.

Diastereomerenüberschuß: **169a/b** *de* > 99% (GC).

C₅H₅O₃Cl₃ (219.45 g/mol)

ber.: C 27.37% H 2.30%

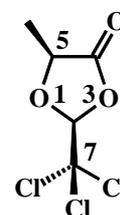
gef.: C 27.30% H 2.13%

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

Überschußdiastereomer (2*S*,5*S*)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169a):

$[\alpha]_D^{24} = 34.2^\circ$ ($c = 1.94$, CHCl₃), $[\alpha]^{25} = 49.4$ (Lit.^[146])

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.54$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6-H), 4.83 (qd, $J = 1.4$ und 6.9 Hz, 1H, 5-H), 5.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 17.8$ (t, 6-C), 71.9 (d, 5-C), 98.5 (s, 7-C), 104.7 (d, 2-C), 171.9 (s, 4-C).

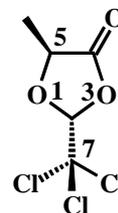
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (w), 1824 (br, s), 1447 (m), 1378 (m), 1301 (m), 1204 (br, s), 1123 (m), 1081 (m), 1057 (m), 1014 (s), 861 (s), 815 (s), 754 (m), 712 (m), 625 (s).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 11.7; EI, 70 eV), m/z (%): 223 [M+4]⁺ (2), 221 [M+2]⁺ (7), 219 [³⁵Cl₃-M]⁺ (7), 102 (1), 101 (27), 97 (4), 95 (7), 85 (9), 84 (5), 83 (14), 82 (8), 75 (2), 74 (2), 73 (53), 65 (5), 63 (14), 60 (5), 56 (3), 55 (4), 49 (2), 48 (4), 47 (6), 46 (2), 45 (100), 43 (30), 42 (3), 31 (2), 29 (23), 28 (14), 27 (19), 19 (5), 15 (3).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 11.7; CI, Isobutan), m/z (%): 225 [MH+5]⁺ (6), 223 [MH+3]⁺ (31), 222 [MH+2]⁺ (5), 221 [MH+1]⁺ (75), 219 [³⁵Cl₃-M]⁺ (100), 193 (12), 191 (13), 189 (8), 187 (27), 186 (18), 185 (40), 184 (31), 179 (6), 159 (7), 157 (8), 156 (6), 155 (5), 153 (9), 151 (6), 141 (9), 139 (8), 137 (8), 133 (7), 131 (8), 129 (11), 127 (8), 125 (13), 123 (11), 117 (9), 114 (5), 113 (18), 112 (9), 111 (20), 109 (17), 105 (11), 103 (6), 102 (21), 101 (20), 100 (40).

Unterschußdiastereomer (2*R*,5*S*)-5-Methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (169b):

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-H), 4.89 (qd, *J* = 0.9 und 6.8 Hz, 1H, 5-H), 5.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 16.9 (t, 6-C), 72.6 (d, 5-C), 104.1 (s, 7-C), 108.0 (d, 2-C), nicht detektiert (s, 4-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 12.2, EI, 70 eV), m/z (%): 223 [MH+4]⁺ (6), 221 [MH+2]⁺ (3), 219 [{}³⁵Cl₃]-M]⁺ (10), 114 (8), 101 (23), 95 (7), 94 (8), 85 (9), 83 (22), 73 (36), 65 (8), 50 (8), 45 (100), 44 (9), 43 (29), 29 (26), 28 (15), 27 (21), 18 (37), 17 (10), 15 (9).

GC/MS (Meth. 2, Ret.[min]: 12.2, CI, Isobutan), m/z (%): 223 [MH+4]⁺ (34), 221 [MH+2]⁺ (90), 219 [{}³⁵Cl₃]-MH]⁺ (100), 191 (6), 187 (7), 186 (6), 185 (15), 135 (8), 133 (15), 127 (6), 125 (7), 115 (23), 111 (12), 109 (10), 107 (7), 105 (14).

5.5.2 Synthese von (2*S*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174a) und (2*R*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174b)

2.20 g (10.0 mmol) **169**, 3.60 g (20.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze Azobisisobutyronitril (AIBN) werden in 30 mL Tetrachlormethan 7 h lang unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird in einem Dichlormethan/*n*-Pentan-Gemisch (2:1) aufgenommen und bei -20°C auskristallisiert. Es werden 2.54 g (8.6 mmol, 86%) eines farblosen Feststoffes (mp.: 102-104°C) erhalten. Die Diastereomeren **174a** und **174b** lassen sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus einem Dichlormethan/*n*-Pentan-Gemisch (2:1) trennen.

C₅H₄O₃Cl₃Br (295.84 g/mol):

ber.: C 20.13% H 1.35%

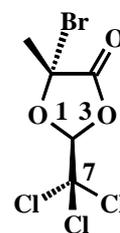
gef.: C 20.26% H 1.41%

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, HMQC, HMBC.

Überschußdiasteromer (2*S*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174a)

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.29 (s, 3H, 6-C), 5.89 (s, 1H, 2-C).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 27.5 (t, 6-C), 86.2 (d, 5-C), 94.4 (s, 7-C), 102.3 (d, 2-C), 165.5 (s, 4-C).



GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 13.8, EI, 70 eV), m/z (%): 217 [³⁵Cl₃-M-HBr]⁺ (3), 83 (6), 82 (5), 47 (5), 45 (7), 44 (11), 43 (100), 42 (6), 29 (9), 27 (7), 15 (7).

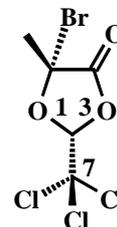
GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 13.8, CI, Isobutan), m/z (%): 301 [MH+4]⁺ (12), 299 [MH+2]⁺ (29), 297 [³⁵Cl₃-MH]⁺ (9), 224 (6), 223 (12), 222 (31), 221 (52), 220 (100), 219 (54), 218 (99), 217 (24), 195 (5), 193 (7), 163 (6) 159 (6), 155 (11), 153 (12), 151 (12), 143 (16), 141 (37), 140 (5), 139 (73), 137 (7), 129 (38), 127 (13), 125 (16), 123 (10), 117 (6), 115 (19), 113 (19), 112 (8), 111 (18), 109 (5), 107 (11), 105 (16), 101 (21), 100 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (w), 1814 (br, s), 1438 (m), 1359 (w), 1267 (m), 1199 (s), 1137 (m), 1112 (m), 1066 (s), 1018 (m), 995 (m), 933 (m), 857 (s), 815 (s), 787 (m), 754 (w), 638 (s).

Unterschußdiasteromer (2*R*,5*S*)-5-Bromo-5-methyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (174b)

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.12 (s, 3H, 6-C), 5.93 (s, 1H, 2-C).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 30.9 (t, 6-C), 86.0 (d, 5-C), 94.5 (s, 7-C), 101.6 (d, 2-C), nicht detektiert (s, 4-C).



GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 13.3, EI, 70 eV), m/z (%): 217 [³⁵Cl₃-M-HBr]⁺ (3), 83 (5), 82 (9), 47 (8), 45 (11), 44 (8), 43 (100), 42 (9), 29 (7), 27 (11), 15 (12).

5.5.3 Synthese von (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166)

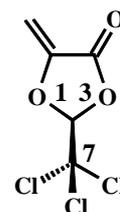
5.00 g (16.9 mmol) **174a** und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin werden in 30 mL Tetrachlormethan 7 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in einem Dichlormethan/*n*-Pentan-Gemisch (2:1) aufgenommen und bei +4°C auskristallisiert. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es werden 2.44 g (11.3 mmol, 67%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

C₅H₃O₃Cl₃ (215.91 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 5.17 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, 6-C), 5.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, 6-C), 6.09 (s, 1H, 2-C).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 95.1 (s, 7-C), 96.8 (t, 6-C), 102.9 (d, 2-C), 142.8 (s, 5-C), 160.5 (s, 4-C).



GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 12.1, CI, Isobutan), m/z (%): 223 [MH+6]⁺ (5), 221 [MH+4]⁺ (32), 220 [MH+3]⁺ (5), 219 [MH+2]⁺ (91), 218 [MH+1]⁺ (7), 217 [{³⁵Cl₃}-MH]⁺ (100), 187 (4), 185 (16), 184 (10), 183 (24), 182 (9), 181 (5), 161 (5), 156 (6), 151 (7), 141 (17), 139 (18), 137 (5), 131 (6), 127 (8), 125 (12), 123 (7), 115 (6), 113 (24), 112 (13), 111 (16), 109 (9), 105 (8), 103 (8), 102 (15), 101 (8), 100 (43).

5.5.4 Synthese von (2*S*,5*S*)-5-Carboxymethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (170)

Variante A:

20.00 g (149.2 mmol) *L*-Äpfelsäure und 28.40 g (171.7 mmol) Chloralhydrat werden mit 37.5 mL konz. Schwefelsäure 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die zunächst klare Lösung färbt sich innerhalb von 2 h dunkel. Die Reaktionslösung wird unter rühren in 250 mL Eiswasser gegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wird mit 100 mL 0.1 M wäss. Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus einem 1:1-Gemisch Dichlormethan/*n*-Pentan umkristallisiert. Es werden 23.19 g (88.0 mmol, 59%, mp.: 141 °C, Lit.^[146] mp.: 136-137 °C) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Variante B:

20.00 g (149.2 mmol) *L*-Äpfelsäure, 37.00 g (223.8 mmol) Chloralhydrat, sowie 2,50 g *p*-Toluolsulfonsäure und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure werden in 300 mL *n*-Pentan am Wasserabscheider 96 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und zügig zweimal mit 8.5%proz. Phosphorsäure gewaschen. Die org. Phase wird noch zweimal mit dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bis auf die Hälfte i. Vak. entfernt. Anschließend wird solange *n*-Pentan zugesetzt, bis eine Trübung einsetzt. Die Fällung erfolgt bei -20°C im Tiefkühlfach. Nach 18 h werden 35.78 g (135.8 mmol, 91%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = 92.4^\circ$ ($c = 1.98$, CHCl₃), $[\alpha]^{25} = 101.8$ (Lit.^[146])

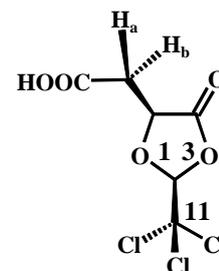
$C_6H_5O_5Cl_3$ (263.46 g/mol)

ber.: C 27.35% H 1.92%

gef.: C 27.40% H 1.73%

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , 1H -COSY, HMQC, HMBC.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.43 (dd, J = 3.8 und 18.2 Hz, 1H, 6- H_b), 3.53 (dd, J = 4.3 und 18.2 Hz, 1H, 6- H_a), 5.30 (ddd, J = 1.7 und 3.8 und 4.3 Hz, 1H, 5-H), 6.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 10.28 (s, 1H, 7-OH).



^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 35.9 (t, 6-C), 71.5 (d, 5-C), 98.1 (s, 8-C), 105.5 (d, 2-C), 170.3 (s, 4-C), 175.0 (s, 7-C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055 (br, m), 1822 (br, s), 1697 (br, s), 1438 (br, m), 1395 (m), 1343 (m), 1310 (m), 1291 (m), 1244 (s), 1220 (s), 1182 (s), 1165 (s), 1122 (m), 1074 (m), 1040 (s), 996 (m), 947 (w), 864 (s), 816 (s), 752 (m), 622 (s).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 19.4, EI, 70 eV), m/z (%): 145 (15), 119 (5), 117 (23), 113 (8), 111 (11), 99 (12), 89 (88), 85 (14), 84 (21), 83 (20), 82 (31), 71 (100), 60 (7), 49 (12), 48 (13), 47 (33), 44 (49), 43 (95), 42 (17), 38 (7), 36 (19), 35 (8), 29 (52), 28 (26), 27 (31), 26 (14).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 19.8, CI, Isobutan), m/z (%): 267 [$MH+3$] $^+$ (24), 266 [$MH+2$] $^+$ (5), 265 [$MH+1$] $^+$ (62), 264 [$\{^{35}Cl_3\}$ - MH] $^+$ (5), 263 [M] $^+$ (67), 231 (20), 230 (5), 229 (32), 213 (8), 211 (6), 159 (22), 157 (6), 143 (8), 141 (14), 139 (14), 137 (7), 135 (5), 133 (10), 131 (22), 129 (23), 127 (19), 125 (24), 123 (13), 121 (5), 119 (7), 117 (100), 116 (6), 115 (39), 114 (13), 113 (31), 112 (15), 111 (19), 109 (7), 107 (7), 105 (12), 103 (11), 101 (30), 100 (10).

5.5.5 Synthese von (2*S*,5*S*)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (173)

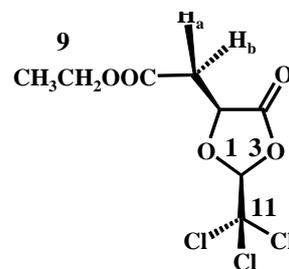
Zu einer Lösung von 20.00 g (76.0 mmol) **170** und 10.0 mL (76.0 mmol) Triethylamin in 250 mL Toluol werden bei 100°C Ölbadtemp. 6.0 mL (83.6 mmol) Ethylbromid langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 7 h bei dieser Temperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand in einem Dichlormethan/*n*-Pentan-Gemisch (2:1) aufgenommen und bei -20°C auskristallisiert. Es werden 18.07 g (62.3 mmol, 82%, mp.: 172-174°C) eines farblosen Feststoffes erhalten.

C₈H₉Cl₃O₅ (289.95 g/mol)

$[\alpha]_D^{24} = 89.2^\circ$ ($c = 1.23$, CHCl₃)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10-H), 2.96 (dd, $J = 3.5$ und 17.9 Hz, 1H, 6-H_b), 3.05 (dd, $J = 4.3$ und 17.9 Hz, 1H, 6-H_a), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, 9-H), 4.87 (ddd, $J = 1.7$ und 3.5 und 4.3 Hz, 1H, 5-H), 5.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.2 (q, 10-C), 36.1 (t, 6-C), 62.0 (t, 9-C), 71.9 (d, 5-C), 98.2 (s, 11-C), 105.4 (d, 2-C), 169.4 (s, 4-C), 170.7 (s, 7-C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2994 (m), 2908 (m), 1831 (s), 1728 (s), 1404 (m), 1380 (m), 1334 (m), 1310 (m), 1212 (s), 1179 (s), 1118 (s), 1076 (m), 1041 (s), 1012 (m), 1004 (m), 868 (s), 843 (m), 747 (w), 623 (s).

GC/MS (Meth. 2 , Ret. [min]: 18.7, EI, 70 eV), m/z (%): 291 [$\{^{35}\text{Cl}_3\}$ -MH] $^+$ (3), 191 (6), 189 (6), 173 (23), 128 (6), 127 (87), 125 (16), 119 (85), 118 (5), 117 (90), 112 (6), 111 (9), 100 (6), 99 (60), 89 (45), 88 (5), 85 (12), 83 (16), 82 (5), 75 (20), 72 (7), 71 (100), 55 (17), 48 (5), 47 (12), 45 (14), 44 (18), 43 (52), 42 (11), 29 (84), 28 (8), 27 (34).

GC/MS (Meth. 2 , Ret. [min]: 18.7, CI, Isobutan), m/z (%): 297 [MH+6] $^+$ (4), 296 [MH+5] $^+$ (2), 295 [MH+4] $^+$ (29), 294 [MH+3] $^+$ (9), 293 [MH+2] $^+$ (93), 292 [MH+1] $^+$ (10), 291 [$\{^{35}\text{Cl}_3\}$ -MH] $^+$ (100), 259 (1), 257 (2), 157 (2), 135 (3), 118 (1), 117 (31).

5.5.6 **Synthese von (2*S*,5*R*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)**

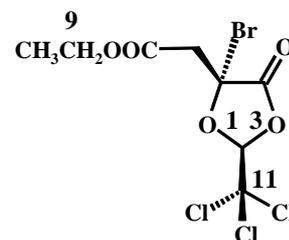
5.00 g (17.2 mmol) **173**, 12.25 g (68.8 mmol) NBS und eine Spatelspitze AIBN werden in 250 mL Tetrachlormethan 12 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Zu dieser Lösung werden 1.80 g (13.6 mmol) Triethylamin gegeben und diese weitere 3 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wird zügig über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus *n*-Pentan bei +4°C umkristallisiert. Es werden 2.80 g (9.8 mmol, 57%) eines wachsartigen, farblosen Feststoffes erhalten.

(2*S*,5*R*)-5-Bromo-5-ethoxycarbonylmethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (177)

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{O}_5$ (367.86 g/mol)

NMR-Experimente: ^1H , ^{13}C .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10-H), 3.55 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.66 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 6-H), 4.09 (qd, $J = 7.2$ und 10.9 Hz, 1H, 9-H), 4.19 (qd, $J = 7.2$ und 10.9 Hz, 1H, 9-H), 5.79 (s, 1H, 2-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (q, 10-C), 43.8 (t, 6-C), 61.9 (t, 9-C), 85.1 (s, 5-C), 92.8 (s, 11-C), 102.2 (d, 2-C), 163.9 (s, 4-C), 165.4 (s, 7-C).

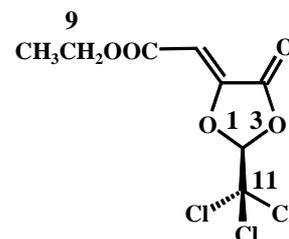
GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 20.1, CI, Isobutan), m/z (%): 375 $[\text{MH}+7]^+$ (2), 374 $[\text{MH}+6]^+$ (2), 373 $[\text{MH}+5]^+$ (10), 371 $[\text{MH}+3]^+$ (18), 369 $[\text{MH}+1]^+$ (9), 368 $[\{^{35}\text{Cl}_3\}-\text{MH}]^+$ (2), 298 (3), 297 (3), 296 (4), 295 (23), 294 (14), 293 (71), 292 (13), 291 (100), 290 (6), 289 (42), 261 (5), 260 (7), 259 (16), 258 (5), 257 (26), 255 (8), 211 (4), 185 (4), 183 (5), 137 (6), 129 (5), 117 (30), 116 (2), 115 (23), 113 (6), 101 (5).

(2S,5R)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)

$\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_5$ (287.94 g/mol)

NMR-Experimente: ^1H , ^{13}C , HMQC.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 10-H), 4.21 (qd, $J = 7.1$ und 11.0 Hz, 1H, 9-H), 4.25 (qd, $J = 7.1$ und 11.0 Hz, 1H, 9-H), 5.97 (s, 1H, 6-H), 6.30 (s, 1H, 2-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, 10-C), 62.0 (t, 9-C), 98.2 (d, 6-C), 100.1 (s, 11-C), 104.1 (s, 2-C), 144.5 (s, 5-C), 160.4 (s, 4-C), 162.9 (s, 7-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 14.4, EI, 70 eV), m/z (%): 207 (9), 206 (9), 205 (10), 204 (7), 180 (5), 179 (39), 178 (9), 177 (40), 125 (11), 99 (9), 53 (33), 45 (13), 43 (8), 29 (100), 27 (30), 26 (8), 18 (15).

5.6 Diels-Alder-Reaktion von (2*S*)-5-Methylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (166) und (2*S*)-5-Ethoxycarbonylmethylen-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-on (167)

5.6.1 Synthese von Spiro[Bicyclo[2.2.1]hept-5-en[2,5']-2'-trichloromethyl-1',3'-dioxolan-4'-on (207)

1.50 g (6.9 mmol) **166** und 5.00 g (75.8 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien werden in einem Glasautoklaven 18 h bei 100°C Ölbadtemp. gerührt. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Es werden außer Dicyclopentadien keine diskreten Produkte isoliert.

Rohprodukt:

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 14.3, EI, 70 eV), m/z (%): 185 (5), 137 (87), 135 (81), 89 (10), 87 (19), 71 (25), 70 (57), 69 (25), 66 (100), 57 (56), 56 (12), 55 (41), 43 (27), 42 (11), 41 (48), 39 (12), 29 (32), 27 (14).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 14.2, CI, Isobutan), m/z (%): 289 [MH+6]⁺ (3), 288 [MH+4]⁺ (29), 287 [MH+3]⁺ (7), 286 [MH+2]⁺ (89), 285 [MH+1]⁺ (8), 284 [³⁵Cl₃-MH]⁺ (42), 187 (3), 185 (15), 184 (12), 183 (23), 182 (14), 181 (9), 161 (6), 156 (5), 151 (11), 141 (19), 139 (23), 137 (8), 131 (9), 127 (5), 125 (11), 123 (9), 119 (7), 118 (7), 115 (6), 107 (5), 99 (3), 93 (3), 92 (6), 91 (28), 90 (11), 89 (5), 87 (7), 79 (8), 77 (6), 71 (3), 67 (14), 66 (100), 65 (27), 63 (5), 57 (8), 55 (5), 53 (7), 51 (4), 45 (5), 44 (5), 43 (12), 42 (3), 41 (8), 40 (5), 39 (16), 32 (4), 31 (3), 29 (52), 28 (21), 27 (21), 26 (3), 18 (72).

5.6.2 Synthese von Spiro[3-(ethoxycarbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en[2,5']-2'-trichloromethyl-1',3'-dioxolan-4'-on (208)

2.00 g (6.9 mmol) **167** und 5.00 g (75.8 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien werden in einem Glasautoklaven 18 h bei 100°C Ölbadtemp. gerührt. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Es werden außer Dicyclopentadien keine diskreten Produkte isoliert.

Rohprodukt:

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 19.7, EI, 70 eV), m/z (%): 193 (18), 192 (13), 173 (21), 145 (14), 136 (11), 127 (40), 119 (43), 99 (37), 91 (29), 77 (15), 67 (13), 66 (100), 65 (13), 29 (26), 28 (27), 18 (16).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 19.7, CI, Isobutan), m/z (%): 363 [MH+6]⁺ (2), 361 [MH+4]⁺ (27), 360 [MH+3]⁺ (9), 359 [MH+2]⁺ (89), 358 [MH+1]⁺ (5), 357 [³⁵Cl₃-MH]⁺ (41), 273 (2), 272 (1), 271 (2), 253 (3), 251 (4), 238 (2), 237 (9), 207 (10), 205 (10), 192 (6), 191 (35), 179 (7), 177 (8), 164 (4), 163 (30), 136 (3), 135 (18), 127 (4), 119 (7), 118 (7), 115 (6), 107 (5), 99 (3), 93 (3), 92 (6), 91 (28), 90 (11), 89 (5), 87 (7), 79 (8), 77 (6), 71 (3), 67 (14), 66 (100), 65 (27), 63 (5), 57 (8), 55 (5), 53 (7), 51 (4), 45 (5), 44 (5), 43 (12), 42 (3), 41 (8), 40 (5), 39 (16), 32 (4), 31 (3), 29 (52), 28 (21), 27 (21), 26 (3), 18 (72).

5.7 Synthese von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-bromobutoxy)-carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (179)

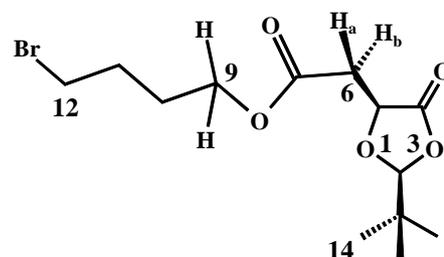
5.7.1 Synthese von (2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-bromobutoxy)-carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (182)

5.40 g (26.7 mmol) **180** und 2.70 g (26.7 mmol) Triethylamin werden in 20 mL 1,4-Dibrombutan 7 h lang bei 100°C Badtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und überschüssiges 1,4-Dibrombutan i. Vak. (90°C, 0.05 mbar) entfernt. Es werden 6.90 g (20.8 mmol, 78%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

C₁₃H₁₉BrO₅ (334.04 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC, NOESY.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 9H, 14,15, 16-H), 1.83 (m, 2H, 10-H), 1.95 (m, 2H, 11-H), 2.76 (dd, *J* = 7.6 und 16.8 Hz, 1H, 6-H_a), 2.94 (dd, *J* = 3.8 und 16.8 Hz, 1H, 6-H_b), 3.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 12-H), 4.16 (dt, *J* = 6.3 und 11.1 Hz, 1H, 9-H), 4.21 (dt, *J* = 6.3 und 11.1 Hz, 1H, 9-H), 4.68 (ddd, *J* = 1.2 und 3.8 und 7.5 Hz, 1H, 5-H), 5.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (q, 14,15,16-C), 27.2 (t, 10-C), 29.1 (t, 11-C), 32.9 (t, 12-C), 34.2 (s, 13-C), 35.7 (t, 6-C), 64.3 (t, 9-C), 71.7 (d, 5-C), 109.8 (d, 2-C), 168.9 (s, 7-C), 172.2 (s, 4-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3395 (br, s), 2971 (s), 1740 (s), 1482 (m), 1400 (m), 1182 (s), 1107 (s), 1036 (m), 750 (w).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.2, EI, 70 eV), m/z (%): 185 (5), 137 (87), 135 (81), 89 (10), 87 (19), 71 (25), 70 (57), 69 (25), 57 (56), 56 (12), 55 (100), 43 (27), 42 (11), 41 (48), 39 (12), 29 (32), 27 (14).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.1, CI, Isobutan), m/z (%): 339 [MH+2]⁺ (77), 338 [MH+1]⁺ (12), 337 [MH]⁺ (75), 259 (21), 223 (11), 138 (5), 137 (100), 135 (93).

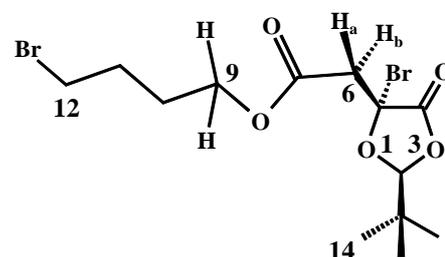
5.7.2 Synthese von (2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-bromo-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (183)

1.00 g (3.0 mmol) **182**, 2.70 g (15.0 mmol) NBS und eine Spatelspitze AIBN werden in 40 mL Tetrachlormethan 6 h unter Rückfluß gerührt. Das entstandene Succinimid wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wird über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es werden 0.90 g (2.7 mmol, 91%) einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit erhalten.

C₁₃H₁₉Br₂O₅ (416.10 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 9H, 14,15, 16-H), 1.78 (m, 2H, 10-H), 1.91 (m, 2H, 11-H), 3.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 12-H), 3.57 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, 6-H_b), 3.62 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, 6-H_a), 4.05 (dt, *J* = 6.4 und 11. Hz, 1H, 9-H), 4.18 (dt, *J* = 6.4 und 11.1 Hz, 1H, 9-H), 5.19 (s, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (q, 14,15,16-C), 27.0 (t, 10-C), 28.9 (t, 11-C), 32.9 (t, 12-C), 33.6 (s, 13-C), 43.8 (t, 6-C), 64.6 (t, 9-C), 87.8 (d, 5-C), 108.5 (d, 2-C), 166.2 (s, 7-C), 166.3 (s, 4-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2969 (s), 2878 (m), 1801 (s), 1740 (s), 1485 (m), 1401 (m), 1367 (m), 1347 (m), 1322 (m), 1277 (m), 1179 (s), 1114 (s), 1061 (m), 1038 (m), 989 (m), 967 (m).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.2, EI, 70 eV), m/z (%): 185 (6), 138 (3), 137 (100), 135 (99), 100 (2), 99 (8), 97 (1), 89 (16), 87 (15), 71 (26), 70 (44), 69 (22), 57 (54), 56 (13), 55 (98), 44 (13), 43 (35), 42 (15), 41 (60), 39 (15), 29 (27), 28 (7), 27 (12).

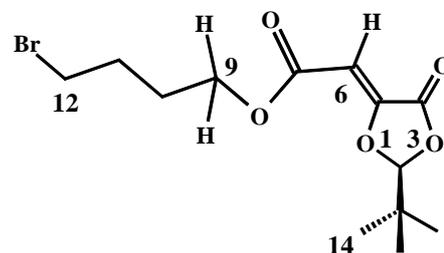
5.7.3 Synthese von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (179)

1.50 g (3.6 mmol) **183** und 5.57 g (55.0 mmol) Triethylamin werden in 30 mL Tetrachlormethan 3 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wird über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es werden 0.70 g (2.1 mmol, 58%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (334.04 g/mol)

NMR-Experimente: ^1H , ^{13}C , ^1H -COSY, HMQC, HMBC.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (s, 9H, 14,15, 16-H), 1.82 (m, 2H, 10-H), 1.95 (m, 2H, 11-H), 3.41 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 12-H), 4.17 (dt, J = 6.3 und 11.1 Hz, 1H, 9-H), 4.21 (dt, J = 6.3 und 11.1 Hz, 1H, 9-H), 5.65 (s, 1H, 2-H), 5.78 (s, 1H, 6-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.8 (q, 14,15,16-C), 27.2 (t, 10-C), 29.2 (t, 11-C), 32.9 (t, 12-C), 36.1 (s, 13-C), 63.7 (t, 9-C), 95.8 (d, 2-C), 111.7 (t, 6-C), 147.0 (s, 5-C), 161.9 (s, 7-C), 163.9 (s, 4-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3367 (s), 2971 (s), 1805 (s), 1716 (s), 1485 (m), 1467 (m), 1401 (m), 1370 (m), 1327 (m), 1280 (m), 1239 (s), 1208 (m), 1072 (m).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.6, EI, 70 eV), m/z (%): 183 (23), 143 (5), 141 (11), 137 (34), 135 (37), 113 (7), 87 (90), 86 (14), 70 (10), 69 (74), 57 (100), 56 (13), 55 (56), 54 (22), 53 (6), 44 (5), 43 (18), 42 (14), 41 (90), 39 (30), 29 (51), 28 (10), 27 (16).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.6, CI, Isobutan), m/z (%): 337 [MH+2]⁺ (15), 336 [MH+1]⁺ (3), 335 [MH]⁺ (12), 257 (12), 143 (5), 137 (100), 136 (6), 135 (84).

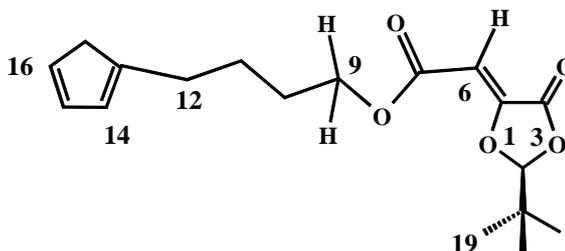
5.7.4 **Synthese von (2*S*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-bromo-5-(12-cyclopentadienylbutoxy)carbonylmethyl-1,3-dioxolan-4-on (184)**

Zu einer Lösung von 0.50 g (7.6 mmol) frisch destilliertem Cyclopentadien in 10 mL abs. THF werden 4.8 mL einer 1.6 M Lösung *n*-BuLi in *n*-Hexan (7.6 mmol) unter Eiskühlung zugegeben. Das Gemisch wird noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.30 g (0.9 mmol) **179** in 3 mL abs. THF langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe 18 h lang unter Erwärmung auf Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL dest. Wasser hydrolysiert und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit je 20 mL dest. Wasser, ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Gradientenelution: *n*-Pentan/Et₂O, 1:1-0:10) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.32 g (1.0 mmol, 13%) einer schwach gelb gefärbten, viskosen Flüssigkeiten erhalten.

C₁₈H₂₄O₅ (320.39 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9H, 19, 20,21-H), 1.78-1.86 (m, 2H, 10-H), 1.90-1.98 (m, 2H, 11-H), 1.99-2.07 (m, 2H, 12-H), 2.34-2.44 (m, 2H, 17-H), 4.11 (dt, J = 5.9 und 11.5 Hz, 1H, 9-H), 4.18 (dt, J = 5.9 und 11.5 Hz, 1H, 9-H), 4.51 (ddd, J = 1.1 und 4.0 und 7.3 Hz, 1H, 5-H), 4.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H, 2-H), 5.79 (s, 1H, 6-H), 6.22-6.24 (m, 1H, 14-H), 6.38-6.41 (m, 2H, 15,16-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.2 (q, 19,20,21-C), 27.3 (t, 10-C), 28.9 (t, 11-C), 33.1 (t, 12-C), 35.4 (t, 6-C), 36.4 (s, 18-C), 40.9 (t, 17-C), 63.2 (t, 9-C), 72.2 (d, 5-C), 108.3 (d, 2-C), 125.3 (d, 16-C), 131.8 (d, 14-C), 137.2 (d, 15-C), 142.9 (s, 13-C), 169.8 (s, 7-C), 172.7 (s, 4-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3395 (br, s), 3027 (m), 2971 (s), 1740 (s), 1633 (m), 1482 (m), 1400 (m), 1182 (s), 1107 (s), 1036 (m), 906 (m), 750 (w).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 24.8, EI, 70 eV), m/z (%): 256 (4), 255 (7), 254 (13), 226 (22), 183 (21), 182 (19), 143 (8), 141 (13), 139 (19), 137 (34), 135 (37), 113 (7), 87 (90), 86 (14), 70 (10), 69 (74), 66 (12), 65 (34), 57 (100), 56 (13), 55 (56), 54 (22), 53 (6), 44 (5), 43 (18), 42 (14), 41 (90), 39 (30), 29 (51), 28 (10), 27 (16).

5.8 Diels-Alder-Reaktion von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-(12-bromobutoxy)carbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (179)

5.8.1 Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*S**,3*S**,4*S**)-3-({13-bromobutoxy}carbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (209)

0.34 g (1.0 mmol) **179** und 2.0 mL (mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien werden in einem Glasautoklaven 24 h bei 100°C Ölbadtemp. gerührt. Die viskose Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.33 g (0.82 mmol, 82%) eines Gemisches der Diastereomeren **209a** und **209b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:0.5) getrennt.

Diastereomerenverhältnis: **209a/b**: 99:1 (GC).

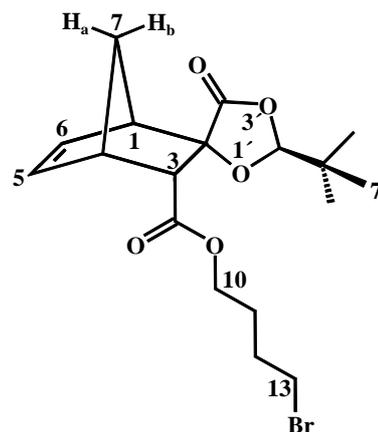
C₁₈H₂₅BrO₅ (401.29 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

Überschußisomer Spiro[(1*R,2*S**,2'*S**,3*S**,4*S**)-3-({13-bromobutoxy}carbonyl)bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (209a):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 9H, 6',7', 8'-H), 1.54 (ddd, *J* = 1.9 und 1.9 und 9.4 Hz, 1H, 7-H_a), 1.77 (m, 2H, 12-H), 1.81 (m, 1H, 7-H_b), 1.90 (m, 2H, 11-H), 3.17 (dddd, *J* = 1.5 und 1.9 und 1.9 und 3.1 und 3.1 Hz, 1H, 4-H), 3.27 (dddd, *J* = 1.5 und 1.9

und 1.9 und 3.1 Hz, 1H, 1-H), 3.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 13-H), 3.50 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.89 (dt, $J = 6.3$ und 11.0 Hz, 1H, 10-H), 4.24 (dt, $J = 6.3$ und 11.0 Hz, 1H, 10-H), 5.14 (s, 1H, 2'-H), 6.09 (dd, $J = 3.1$ und 5.6 Hz, 1H, 6-H), 6.70 (dd, $J = 3.1$ und 5.6 Hz, 1H, 5-H).

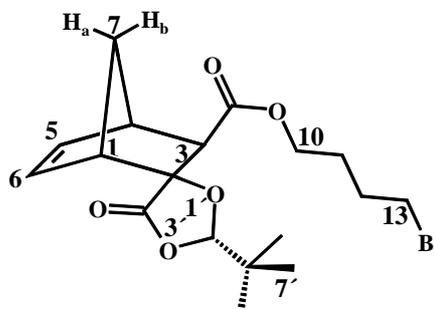


$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.4$ (q, 6', 7', 8'-C), 27.1 (t, 12-C), 29.1 (t, 11-C), 33.2 (t, 13-C), 33.9 (s, 5'-C), 44.7 (s, 4-C), 45.3 (s, 7-C), 48.6 (d, 11-C), 54.2 (d, 3-C), 63.7 (t, 10-C), 86.5 (s, 2-C), 107.8 (d, 2'-C), 131.5 (d, 6-C), 139.3 (s, 5-C), 169.3 (s, 4'-C), 174.6 (s, 8-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 26.8, CI, Isobutan), m/z (%): 337 (2), 335 (2), 183 (5), 137 (20), 135 (25), 107 (4), 87 (9), 79 (12), 77 (7), 69 (13), 66 (100), 57 (14), 55 (36), 41 (15), 39 (9), 29 (16), 27 (10), 18 (11).

Unterschußisomer Spiro[(1R*,2R*,2'S*,3S*,4S*)-3-({13-bromobutoxy}carbonyl)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2'-tert-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (209b):

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 26.9, CI, Isobutan), m/z (%): 335 (3), 137 (21), 135 (24), 107 (8), 87 (14), 79 (12), 77 (10), 69 (13), 66 (100), 57 (16), 55 (44), 41 (20), 39 (13), 29 (17), 27 (12), 18 (30).



5.9 Diels-Alder-Reaktionen von Maleinsäurediethylster (192) und Fumarsäurediethylster (193)

5.9.1 Synthese von *exo*-2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1.^{1,4}]hept-5-en (216a) und *endo*-2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1.^{1,4}]hept-5-en (216b)

Variante A:

0.43 g (2.5 mmol) Maleinsäurediethylester (**192**) werden mit 1.03 g (5.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in einem Glasautoklaven 135 h lang bei 80°C Badtemperatur gerührt. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.13 mg (0.35 mmol, 14%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Variante B:

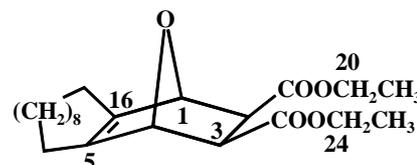
0.43 g (2.5 mmol) Maleinsäurediethylester (**192**) werden mit 1.03 g (5.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in einem Hochdruckreaktor 120 h lang bei Raumtemp. umgesetzt. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.53 g (1.4 mmol, 56%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

C₂₂H₃₄O₅ (378.50 g/mol)

exo-2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1.^{1,4}]hept-5-en (**211a**)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 20,24-H), 1.09-1.57 (m, 8H, 7/8/9/10/11/12/13/14-H), 1.62-1.71 (m, 8H, 7/8/9/10/11/12/13/14-H), 1.93 (ddd, *J* = 1.8 und 5.5 und 15.1 Hz,



2H, 6/15-H), 2.35-2.50 (m, 2H, 6/15-H), 3.41 (dd, $J = 1.6$ und 2.7 Hz, 2H, 2,3-H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, 20,24-H), 4.94 (dd, $J = 1.6$ und 2.7 Hz, 2H, 1,4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, 20,24-C), 21.99, 22.31, 24.51, 24.57, 24.98 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 48.0 (d, 2,3-C), 60.4 (t, 19,23-C), 81.3 (d, 1,4-C), 142.3 (s, 5,16-C), 170.3 (18,22-C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3421 (w), 2992 (m), 2936 (s), 2855 (s), 1729 (s), 1719 (s), 1468 (m), 1451 (m), 1370 (s), 1342 (s), 1327 (m), 1305 (m), 1268 (s), 1243 (s), 1203 (s), 1190 (s), 1160 (m), 1111 (m), 1073 (s), 1056 (s), 1038 (s), 1014 (s), 995 (s), 982 (m), 944 (m), 904 (m), 870 (m), 861 (m), 843 (m), 808 (m), 792 (m), 726 (m), 703 (m), 675 (m), 613 (m), 607 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 378 $[\text{M}]^+$ (10), 360 (20), 333 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (38), 332 (15), 315 (32), 305 (33), 304 (26), 288 $[\text{M}-2 \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (17), 287 (51), 206 $[\mathbf{196}]^+$ (26), 163 (15), 149 (25), 135 (15), 127 $[\mathbf{192}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (34), 126 (17), 109 (16), 99 $\mathbf{192}-2 \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100), 96 (35), 95 (25), 82 (13), 81 (13), 79 (15), 55 (17), 41 (20).

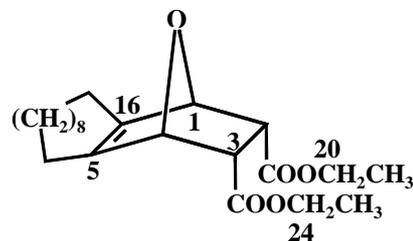
MS (ESI, Na^+ , 36.2, 73.8): 779 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 573 $[2\text{M}+\text{Na}-\mathbf{196}]^+$, 401 $[2\text{M}+\text{Na}-\mathbf{196}-\mathbf{192}]^+$, 195 $[\mathbf{192}+\text{Na}]^+$.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 195 $[\mathbf{192}+\text{Na}]^+$ (100).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 779 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 573 $[2\text{M}+\text{Na}-\mathbf{196}]^+$ (100), 401 $[2\text{M}+\text{Na}-\mathbf{196}-\mathbf{192}]^+$ (72).

***endo*-2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo[10.4.0.1.^{1,4}]hept-5-en (211b)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 20,24-H), 1.08-1.58 (m, 8H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.61-1.69 (m, 8H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.91 (ddd, J = 1.6 und 5.4 und 14.9 Hz, 2H, 6,15-H), 2.09-2.31 (m, 2H, 6,15-H), 3.41 (dd, J = 4.4 und 4.7 Hz, 2H, 2,3-H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 4H, 20,24-H), 4.94 (dd, J = 1.6 und 2.7 Hz, 2H, 1,4-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (q, 20,24-C), 21.98, 22.44, 23.89, 24.52, 24.98 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 47.4 (d, 2,3-C), 60.8 (t, 19,23-C), 81.3 (d, 1,4-C), 142.5 (s, 5,16-C), 170.9 (18,22-C).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 378 [M]⁺ (10), 360 (20), 333 [M-C₂H₅O]⁺ (38), 332 (15), 315 (32), 305 (33), 304 (26), 288 [M-2 C₂H₅O]⁺ (17), 287 (51), 206 [**196**]⁺ (26), 163 (15), 149 (25), 135 (15), 127 [**192**-C₂H₅O]⁺ (34), 126 (17), 109 (16), 99 [**192**-2 C₂H₅O]⁺ (100), 96 (35), 95 (25), 82 (13), 81 (13), 79 (15), 55 (17), 41 (20).

MS (ESI, Na⁺, 36.2, 73.8): 779 [2M+Na]⁺, 573 [2M+Na-**196**]⁺, 401 [2M+Na-**196**-**192**]⁺, 195 [**192**+Na]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 779 [2M+Na]⁺, 573 [2M+Na-**196**]⁺ (100), 401 [2M+Na-**196**-**192**]⁺ (72).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 401 [M+Na]⁺, 195 [**192**+Na]⁺ (100).

5.9.2 Synthese von *rac*-2,3-Bisethoxycarbonyl-17-oxa-tricyclo-[10.4.0.1.^{1,4}]hept-5-en (217)

Variante A

0.43 g (2.5 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 1.03 g (5.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in einem Glasautoklaven 135 h lang bei 80°C gerührt. Die schwach orange gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.27 g (0.73 mmol, 29%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

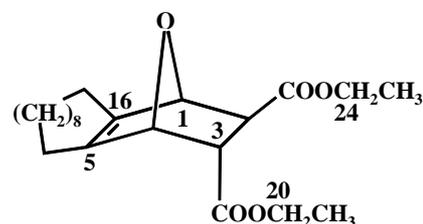
Variante B

0.43 g (2.5 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 1.03 g (5.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in einem Hochdruckreaktor 120 h lang bei Raumtemp. umgesetzt. Die schwach orange gefärbte Reaktionslösung wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/ Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.68 g (1.8 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

C₂₂H₃₄O₅ (378.50 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 20-H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 24-H), 1.15-1.70 (m, 17H, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-H), 1.92 (dddd, *J* = 1.7 und 5.2 und 5.2 und 14.8 Hz, 1H, 6/15-H), 2.28-2.44 (m, 2H, 6/15-H), 2.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.58 (dd, *J* = 4.1 und 4.5 Hz, 1H, 3-H), 4.05 (qd, *J* = 7.1 und 10.9 Hz, 1H, 24-H), 4.13 (qd, *J* = 7.1 und 10.9 Hz, 1H, 24-H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 20-H), 4.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 1-H), 5.05 (dd, *J* = 1.2 und 4.8 Hz, 1H, 4-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (q, 24-C), 14.3 (q, 20-C), 20.6, 21.9, 22.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.7, 24.9, 25.0, 29.3 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 47.7 (d, 2-C), 49.3 (d, 3-C), 60.7 (t, 24-C), 61.2 (t, 20-C), 81.4 (d, 4-C), 84.3 (d, 1-C), 140.9 (s, 5-C), 143.3 (s, 6-C), 170.7 (s, 18-C), 172.7 (s, 22-C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3421 (w), 2992 (m), 2936 (s), 2855 (s), 1729 (s), 1719 (s), 1468 (m), 1451 (m), 1370 (s), 1342 (s), 1327 (m), 1305 (m), 1268 (s), 1243 (s), 1203 (s), 1190 (s), 1160 (m), 1111 (m), 1073 (s), 1056 (s), 1038 (s), 1014 (s), 995 (s), 982 (m), 944 (m), 904 (m), 870 (m), 861 (m), 843 (m), 808 (m), 792 (m), 726 (m), 703 (m), 675 (m), 613 (m), 607 (m).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 378 $[\text{M}]^+$ (2), 333 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (14), 332 (15), 305 (22), 206 $[\mathbf{196}]^+$ (44), 163 (23), 149 (36), 135 (22), 127 $[\mathbf{193}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100), 126 (29), 109 (22), 99 $[\mathbf{193}-2 \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (55), 96 (51), 95 (34), 82 (21), 81 (22), 79 (20), 55 (34), 41 (29).

MS (ESI, Na^+ , 43.2, 77.2): 779 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 195 $[\mathbf{193}+\text{Na}]^+$.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 779 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 671 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (5), 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 213 (14), 195 $[\mathbf{193}+\text{Na}]^+$ (100).

5.9.3 Synthese von *rac*-2,3-Bisethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]-hept-5-en (*rac*-213)

Variante A:

0.50 g (2.9 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 4.68 g (68.7 mmol) Furan (**21**) bei $+4^\circ\text{C}$ 7 d umgesetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei Raumtemp. i. Vak. entfernt. Der klare, viskose Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.15 g (0.8 mmol, 28%) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit isoliert.

Variante B:

0.50 g (2.9 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 4.68 g (68.7 mmol) Furan (**21**) bei Raumtemp. in einem Glasautoklaven 48 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemp. i. Vak. entfernt. Der klare, viskose Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester (8:2)) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.22 g (0.9 mmol, 31%) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit isoliert.

Variante C:

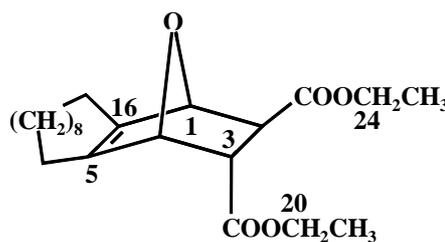
0.50 g (2.9 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 4.68 g (68.7 mmol) Furan (**21**) bei 60°C in einem Glasautoklaven 24 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemp. i. Vak. entfernt. Der klare, viskose Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester (8:2)) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.04 mg (0.2 mmol, 8%) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit isoliert.

Variante D:

0.50 g (2.9 mmol) Fumarsäurediethylester (**193**) werden mit 4.68 g (68.7 mmol) Furan (**21**) bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor 96 h bei 13 kbar umgesetzt. Das trübe, gelartige Reaktionsgemisch wird in einem Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gemisch (9:1) aufgenommen, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der klare, viskose Rückstand wird an Kieselgel (Gradientenelution: Cyclohexan/Essigsäureethylester (9:1 - 8.5:1.5 - 8:2 - 7.5:2.5 - 7:3)) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.58 g (2.4 mmol, 82%) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit und 0.06 g (0.2 mmol, 7%) einer weiteren farblosen, viskosen Flüssigkeit isoliert.

Hauptprodukt *rac*-2,3-Bisethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en (XYZ):C₁₂H₁₆O₅ (240.25 g/mol)NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10/14-H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10/14-H), 2.83 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, 2-H), 3.59 (dd, *J* = 4.2 und 4.5 Hz, 1H, 3-H), 4.09 (qd, *J* = 7.2 und 10.8 Hz, 1H, 9-H), 4.11 (qd, *J* = 7.2 und 10.8 Hz, 1H, 9-H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 13-H), 5.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.22 (dd, *J* = 1.8 und 4.5 Hz, 1H, 4-H), 6.33 (dd, *J* = 1.5 und 5.8 Hz, 1H, 6-H), 6.50 (dd, *J* = 1.8 und 5.8 Hz, 1H, 5-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, 14-C), 14.1 (q, 10-C), 47.1 (d, 2/3-C), 47.4 (d, 2/3-C), 60.9 (t, 9,13-C), 79.2 (d, 4-C), 82.5 (d, 1-C), 134.9 (d, 5-C), 136.7 (d, 6-C), 170.8 (s, 11-C), 172.0 (s, 7-C).

MS (ESI, Na⁺, 29.5, 71.1): 503 [2M+Na]⁺, 331 [MH+Na+21]⁺, 263 [MH+Na]⁺, 240 [MH]⁺, 195 [193+Na]⁺.

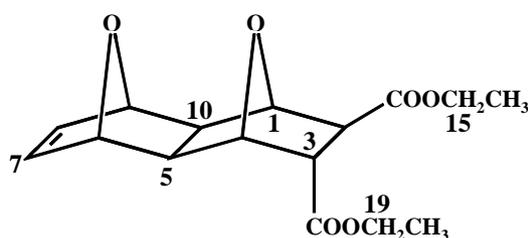
MS/MS (ESI, He), m/z (%): 503 [2M+Na]⁺, 263 [MH+Na]⁺ (100), 195 [193+Na]⁺ (14).

Nebenprodukt (Variante D) *rac*-2,3-Bisethoxycarbonyl-11,12--bisoxa-tetracyclo-[4.4.0.1.^{1,4}1^{6,9}]hept-5-en (*rac*-214):

C₁₆H₂₀O₆ (308.33 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 16-H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 20-H), 2.38 (dd, J = 4.9 und 7.9 Hz, 1H, 5-H), 2.51 (dd, J = 4.9 und 7.9 Hz, 1H, 10-H), 2.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 2-H), 3.39 (dd, J = 4.9 und 5.3 Hz, 1H, 3-H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H, 19-H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H, 15-H), 4.34 (s, 1H, 1-H), 4.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 4.82 (dd, J = 1.6 und 4.9 Hz, 1H, 6-H), 4.87 (dd, J = 1.6 und 4.9 Hz, 1H, 9-H), 6.18 (dd, J = 1.6 und 5.9 Hz, 1H, 7-H), 6.20 (dd, J = 1.6 und 5.9 Hz, 1H, 8-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, 16-C), 14.1 (q, 20-C), 44.7 (d, 5-C), 47.8 (d, 10-C), 51.4 (d, 2-C), 51.8 (d, 3-C), 61.1 (t, 19-C), 61.2 (t, 20-C), 75.5 (d, 4-C), 78.5 (d, 1-C), 79.1 (d, 6-C), 79.3 (d, 9-C), 133.3 (d, 8-C), 133.5 (d, 7-C), 170.3 (s, 17-C), 171.8 (s, 13-C).

MS (ESI, Na⁺, 43.2, 77.2): 639 [2M+Na]⁺, 331 [M+Na]⁺, 263 [M+Na-21]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 639 [2M+Na]⁺, 331 [M+Na]⁺ (100), 263 [M+Na-21]⁺ (14), 195 [193+Na]⁺ (2).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 331 [M+Na]⁺, 263 [M+Na-21]⁺ (100), 213 [M+Na-21]⁺ (2), 195 [193+Na]⁺ (14).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 263 [M+Na-Furan]⁺, 213 [M+Na-21]⁺ (11), 195 [193+Na]⁺ (100).

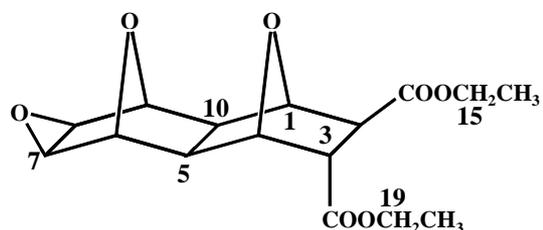
5.9.3.1 Synthese von *rac*-2,3-Bisethoxycarbonyl-11,12-bisoxa-7,8-epoxy-tetracyclo[4.4.0.1.^{1,4}1^{6,9}]hept-5-en (215)

0.06 g (0.2 mmol) **214** werden bei Raumtemp. 21 d lang in Gegenwart von Luftsauerstoff dem Tageslicht ausgesetzt. Es werden 0.06 g (0.2 mmol, 92%) einer hochviskosen, farblosen Flüssigkeit erhalten.

C₁₆H₂₀O₇ (324.33 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HSQC, HMBC, NOESY

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 20-H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 16-H), 2.46 (ddd, *J* = 0.4 und 5.3 und 8.6 Hz, 1H, 5-H), 2.56 (ddd, *J* = 0.4 und 5.3 und 8.6 Hz, 1H, 10-H), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 3.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 7-H), 3.31 (d, *J* = 3.5 Hz, 8-H), 3.53 (dd, *J* = 4.8 und 5.9 Hz, 1H, 3-H), 4.18 (qd, *J* = 7.2 und 11.0 Hz, 1H, 15-H), 4.19 (qd, *J* = 7.2 und 11.0 Hz, 1H, 15-H), 4.19 (qd, *J* = 7.2 und 10.6 Hz, 1H, 19-H), 4.19 (qd, *J* = 7.2 und 10.6 Hz, 1H, 19-H), 4.53 (d, *J* = 0.4 und 5.3 Hz, 1H, 6-H), 4.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 9-H), 4.76 (ddd, *J* = 0.6 und 0.6 und 5.7 Hz, 1H, 4-H), 4.80 (s, 1H, 1-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (q, 16-C), 14.3 (q, 20-C), 48.8 (d, 5-C), 48.9 (d, 8-C), 49.0 (d, 7-C), 51.1 (d, 2-C), 51.4 (d, 3-C), 52.0 (d, 10-C), 61.5 (t, 19-C), 61.6 (t, 15-C), 75.6 (d, 6-C), 75.7 (d, 9-C), 75.9 (d, 4-C), 78.8 (d, 1-C), 170.2 (s, 17-C), 171.7 (s, 13-C).

MS (ESI, Na⁺, 32.7, 72.3): 671 [2M+Na]⁺, 347 [M+Na]⁺, 331 [M+Na-16]⁺, 325 [MH]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 671 [2M+Na]⁺, 347 [M+Na]⁺ (100).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 325 [MH]⁺, 307 (11), 297 [MH+Na-CO]⁺ (58), 279 [MH+Na-EtOH]⁺ (100), 261 (8), 251 (3), 233 (11).

5.10 Diels-Alder-Reaktionen von (2S)-2-tert-Butyl-5-methylen-1,3-dioxolan-4-on (112)

5.10.1 Synthese von Spiro[(2R*,2'R*)-Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-tert-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (185)]

Variante A:

9.20 g (59 mmol) **112** und 47.00 g (590.0 mmol) Cyclohexa-1,3-dien (**204**) werden in einem Glasautoklaven 96 h bei 100°C Ölbadtemp. gerührt. Die entstandene, viskose Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 11.80 g (50.0 mmol, 85%) eines Gemisches der Diastereomeren **185a** und **185b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomere werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:0.5) getrennt.

Variante B:

0.30 g (1.3 mmol) **112** und 1.80 g (22.0 mmol) Cyclohexa-1,3-dien (**204**) werden in einem Hochdruckreaktor 8 d bei Raumtemp. und 13 kbar umgesetzt. Die entstandene, viskose Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethyl-ester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.26 g (1.1 mmol, 85%) eines Gemisches der Diastereomeren **185a** und **185b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.75:0.25) getrennt. Das Unterschußisomer ist zu 10% mit dem Überschußisomer verunreinigt.

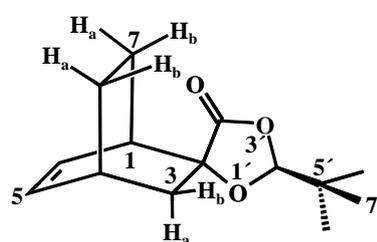
$C_{14}H_{20}O_3$ (236.307 g/mol)

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , 1H -COSY, HMQC, HMBC.

Überschußdiastereomer Spiro[(2*R,2'*R*')-Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (205a):**

$[\alpha]_D^{24} = +143.9$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (s, 9H, 6', 7', 8'-H), 1.17 (dddd, $J = 3.2$ und 4.5 und 11.9 und 13.0 Hz, 1H, 7- H_a), 1.25 (dtdd, $J = 3.2$ und 3.5 und 11.9 und 12.5 Hz, 1H, 8- H_a), 1.54 (dddd, $J = 0.8$ und 2.8 und 3.5 und 13.9 Hz, 1H, 3- H_b), 1.60 (dddd, $J = 2.5$ und 4.5 und 9.8 und



12.5 Hz, 1H, 8- H_b), 1.91 (dddd, $J = 2.3$ und 3.0 und 9.8 und 13.0 Hz, 1H, 7- H_b), 2.07 (dd, $J = 2.3$ und 13.9 Hz, 1H, 3- H_a), 2.72 (dddd, $J = 1.1$ und 2.3 und 3.4 und 3.5 und 5.6 Hz, 1H, 4-H), 2.93 (dddd, $J = 0.8$ und 1.0 und 2.3 und 3.5 und 5.5 Hz, 1H, 1-H), 5.19 (s, 1H, 2'-H), 6.21 (dd, $J = 3.1$ und 5.6 Hz, 1H, 6-H), 6.43 (dd, $J = 3.1$ und 5.6 Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.9$ (t, 7-C), 23.3 (q, 6',7',8'-C), 23.5 (t, 8-C), 29.8 (d, 4-C), 33.5 (d, 1-C), 34.2 (s, 5'-C), 39.2 (t, 3-C), 82.1 (s, 2-C), 106.9 (d, 2'-C), 130.7 (d, 6-C), 135.2 (d, 5-C), 175.1 (s, 4'-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 17.7, EI, 70 eV), m/z (%): 236 $[M]^+$ (0.4), 151 (5), 95 (11), 81 (12), 80 (100), 79 (36), 77 (12), 69 (14), 57 (11), 43 (6), 41 (14), 29 (12), 27 (10).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 17.7, CI, Isobutan), m/z (%): 238 $[MH+1]^+$ (14), 237 $[MH]^+$ (14), 236 $[M]^+$ (22), 219 (7), 165 (6), 152 (10), 151 (100), 123 (9), 150 (9), 123 (6), 121 (19).

Unterschußdiastereomer Spiro[(2*R,2'*R*')-Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (205b):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (s, 9H, 6',7',8'-H), 1.14

(dddd, J = 2.9 und 5.2 und 12.3 und 13.0 Hz, 1H, 7-H_a),

1.31 (dtdd, J = 2.6 und 3.5 und 12.3 und 12.3 Hz, 1H, 8-H_a),

1.59 (dd, J = 1.9 und 13.0 Hz, 1H, 3-H_a), 1.63 (dddd, J = 2.9 und

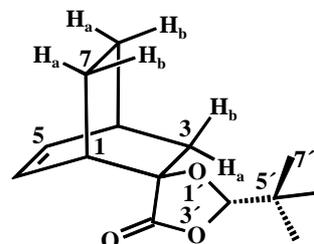
6.7 und 9.8 und 12.3 Hz, 1H, 8-H_b), 1.90 (ddd, J = 2.5 und 3.5

und 13.0 Hz, 1H, 3-H_b), 2.02 (dddd, J = 2.6 und 3.6 und 9.8 und

13.0 Hz, 1H, 7-H_b), 2.70 (dddd, J = 1.9 und 3.5 und 3.5 und 6.7 und 6.7 Hz, 1H, 4-H),

2.85 (dddd, J = 1.6 und 5.2 und 6.6 und 9.7 Hz, 1H, 1-H), 5.13 (s, 1H, 2'-H), 6.14 (ddd,

J = 1.6 und 6.6 und 8.1 Hz, 1H, 6-H), 6.42 (ddd, J = 1.3 und 6.7 und 8.1 Hz, 1H, 5-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (t, 7-C), 23.3 (q, 6',7',8'-C), 23.4 (t, 8-C), 29.6

(d, 4-C), 34.0 (d, 1-C), 34.3 (s, 5'-C), 38.1 (t, 3-C), 81.1 (s, 2-C), 106.8 (d, 2'-C), 129.4 (d,

6-C), 136.6 (d, 5-C), 175.6 (s, 4'-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 18.1, EI, 70 eV), m/z (%): 236 [M]⁺ (1), 151 (2), 95 (6),

81 (7), 80 (100), 79 (18), 77 (6), 69 (6), 57 (5), 43 (2), 41 (6), 39 (4), 29 (5), 27 (4).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 18.1, CI, Isobutan), m/z (%): 238 [MH+1]⁺ (10), 237

[MH]⁺ (19), 236 [M]⁺ (23), 219 (10), 165 (12), 152 (16), 151 (100), 123 (12), 150 (4), 123

(12), 121 (21).

5.10.2 Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*S**,4*S**)-Tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (228)

Variante A (allgemein):

Ein Gemisch von **112** und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in einem Glasautoklaven gerührt. Das Reaktionsgemisch wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

A1:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A2:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 96 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A3:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A4:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d bei 85°C gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

Variante B (allgemein):

Eine Lösung von **112** und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in Diethylether wird in einem Glasautoklaven gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

B1:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 7 d bei 4°C umgesetzt. Es werden keine Produkte isoliert.

B2:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 7 d bei Raumtemp. in einem Glasautoklaven umgesetzt. Es werden keine Produkte isoliert.

B3:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 17 d bei 85°C in einem Glasautoklaven gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

Variante C (allgemein):

112 und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 5 mL Lösungsmittel bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor bei 13 kbar umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

C1:

0.34 g (2.2 mmol) **112** und 0.45 g (2.2 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in Dichlormethan 96 h umgesetzt. Es werden keine Produkte erhalten.

C2:

0.34 g (2.2 mmol) **112** und 4.50 g (22.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in Dichlormethan 21 d umgesetzt. Es werden 0.67 g eines orangefarbenen Feststoffes erhalten.

C3:

0.70 g (4.5 mmol) **112** und 1.20 g (9.0 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 5 mL Et₂O in einem Hochdruckreaktor bei Raumtemp. und 13 kbar 11 d umgesetzt. Das

Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Gradientenelution: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1-0:10) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 0.62 g (1.71 mmol, 38%) eines Gemisches der Diastereomeren **228a** und **228b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:1.5) getrennt.

C4:

0.50 g (2.2 mmol) **112** und 2.00 g (4.9 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d umgesetzt. Es werden 0.16 g (0.37 mmol, 20%) einer leicht gefärbten, viskosen Flüssigkeit erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:1.5) getrennt.

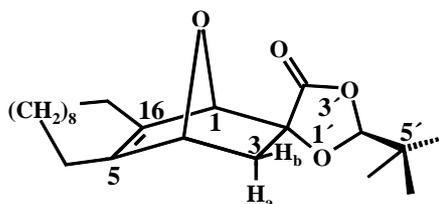
Diastereomerenverhältnis: **228a/b**: 82:18 (*exo*-Produkt, NMR)

C₂₂H₃₄O₄ (362.50 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

Überschußdiastereomer Spiro[(1R*,2S*,2'S*,4S*)-Tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-tert-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (228a):

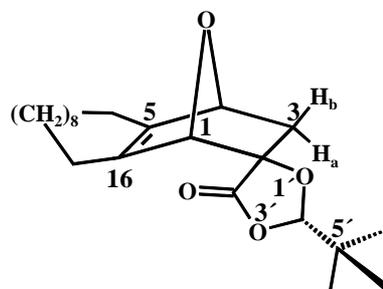
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9H, 6',7', 8'-H), 1.38-1.70 (m, 16H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, 3-H_a), 1.91 (dtd, *J* = 1.5 und 5.5 und 14.8 Hz, 1H, 6/15-H), 1.96 (dtd, *J* = 1.6 und 5.6 und 14.5 Hz, 1H, 6/15-H), 2.38-2.44 (m, 2H, 6/15-H), 2.47 (dd, *J* = 4.6 und 11.9 Hz, 1H, 3-H_b), 4.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, 1-H), 4.87 (dd, *J* = 0.7 und 4.6 Hz, 1H, 4-H), 5.08 (s, 1H, 2'-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.1, 21.5, 21.8, 21.9, 23.4, 24.4, 25.2, 25.7, 26.9, 29.5 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 23.1 (q, 6',7',8'-C), 34.6 (t, 5'-C), 38.4 (s, 3-C), 80.6 (d, 1-C), 81.8 (d, 4-C), 83.5 (s, 2-C), 108.2 (d, 2'-C), 139.7 (s, 5-C), 144.9 (s, 16-C), 174.9 (s, 4'-C).

Unterschußdiastereomer Spiro[(1*S,2*R**,2'*S**,4*S**)-Tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (228b):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9H, 6',7',8'-H), 1.12-1.65 (m, 16H, 7,8,9,10,11,12,13,14-H), 1.71 (dtd, J = 1.9 und 5.5 und 15.0 Hz, 1H, 6/15-H), 1.78 (dtd, J = 1.8 und 5.3 und 14.7 Hz, 1H, 6/15-H), 1.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H, 3-H_a), 2.06 (dd, J = 4.5 und 12.1 Hz, 1H, 3-H_b), 2.34-2.48 (m, 2H, 6/15-H), 4.75 (d, J = 1.1 Hz, 1H, 1-H), 4.86 (dd, J = 1.0 und 4.4 Hz, 1H, 4-H), 5.24 (s, 1H, 2'-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.3, 21.8, 22.0, 22.8, 23.2, 24.4, 24.5, 24.7, 24.9, 25.0 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 23.3 (q, 7',8',9'-C), 34.5 (t, 5'-C), 39.6 (s, 3-C), 79.3 (d, 1-C), 83.6 (d, 4-C), 85.3 (s, 2-C), 108.1 (d, 2'-C), 136.8 (s, 5-C), 145.9 (s, 16-C), 172.6 (s, 4'-C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3359 (w), 3041 (m), 2896 (s), 2833 (s), 1723 (s), 1478 (m), 1442 (m), 1390 (s), 1335 (s), 1324 (m), 1294 (m), 1269 (s), 1214 (s), 1201 (s), 1184 (s), 1159 (m), 1101 (m), 1073 (s), 1065 (s), 1032 (s), 1018 (s), 991 (s), 972 (m), 932 (m), 914 (m), 866 (m), 854 (m), 841 (m), 790 (m), 782 (m), 716 (m), 703 (m), 671 (m), 618 (m), 609 (m).

MS (ESI, Na⁺, 43.2, 77.2): 747 [2M+Na]⁺, 385 [M+Na]⁺.

MS/MS (ESI, Na⁺, He), m/z (%): 385 [M+Na]⁺, 229 [196+Na]⁺ (23), 179 [112+Na]⁺ (100).

5.10.5 Versuch der Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*S**,4*S**)-Tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (240)

Variante A:

0.20 g (1.3 mmol) **112** und 0.70 g (5.5 mmol) 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) werden in 2 mL Diethylether in einem Glasautoklaven 48 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Gradientenelution: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:0.5-0:10) chromatographiert. Es werden keine einheitlichen Produkte erhalten.

Variante B:

0.20 g (1.3 mmol) **112** und 0.70 g (5.5 mmol) 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) werden in 5 mL Diethylether bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor 96 h umgesetzt. Die entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Es werden keine einheitlichen Produkte erhalten.

5.10.6 Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*S**,4*S**)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (226a)

Variante A (allgemein):

Eine Mischung von **112** und Furan (**21**) werden in einem Glasautoklaven gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

A1:

0.20 g (1.3 mmol) **112** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 168 h bei 4°C umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A2:

0.20 g (1.3 mmol) **112** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 168 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A3:

0.20 g (1.3 mmol) **112** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 68 h bei 60°C gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A4:

0.20 g (1.3 mmol) **112**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.54 g (0.41 mmol) AlCl₃ 168 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A5:

0.20 g (1.3 mmol) **112**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.54 g (0.41 mmol) AlCl₃ 24 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A6:

0.20 g (1.3 mmol) **112**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.60 g (0.44 mmol) ZnCl₂ werden 168 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A6:

0.20 g (1.3 mmol) **112**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.60 g (0.44 mmol) ZnCl₂ werden 68 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A7:

0.20 g (1.3 mmol) **112**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.14 g (0.44 mmol) ZnI₂ werden 168 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B (allgemein):

Zu 50 mL einer eisgekühlten Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung werden **112** und Furan (**21**) zugegeben. Die Eiskühlung wird nach 1 h entfernt und die Reaktionslösung gerührt. Die Reaktionslösung wird mit dest. Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäss. Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

B1:

1.20 g (7.7 mmol) **112** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B2:

1.20 g (7.7 mmol) **112** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B3:

1.20 g (7.7 mmol) **112** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B4:

1.20 g (7.7 mmol) **112** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante C:

1.00 g (6.4 mmol) **112** werden in 5 mL (78.5 mmol) Furan (**21**) in einem Hochdruckreaktor bei Raumtemp. 48 h umgesetzt. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt. Es werden 0.27 g (1.2 mmol, 18%) eines Gemisches der Diastereomeren **226a** und **226b**

als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert.

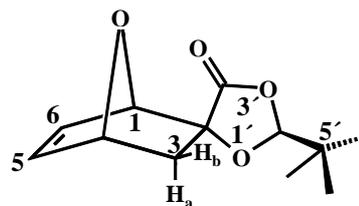
Diastereomerenverhältnis: **226a/b**: 9:1

C₁₂H₁₆O₄ (224.25 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, 1H-COSY, HMQC, HMBC.

Spiro[(1*R,2*S**,2'*S**,4*S**)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (226a)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9H, 6',7', 8'-H), 1.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, 3-H_a), 2.52 (dd, *J* = 4.6 und 12.0 Hz, 1H, 3-H_b), 4.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.14 (dd, *J* = 1.8 und 4.6 Hz, 1H, 4-H), 5.17 (s, 1H, 2'-H), 6.40 (dd, *J* = 1.8 und 5.8 Hz, 1H, 6-H), 6.66 (dd, *J* = 1.8 und 5.8 Hz, 1H, 5-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (q, 6',7',8'-C), 35.7 (s, 5'-C), 38.8 (s, 3-C), 79.3 (d, 1-C), 80.3 (d, 4-C), 81.6 (s, 2-C), 108.4 (d, 2'-C), 132.9 (s, 5-C), 139.0 (s, 6-C), 174.6 (s, 4'-C).

MS (ESI, Na⁺, 17.9, 67.6): 471 [2M+Na]⁺, 247 [M+Na]⁺.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 247 [M+Na]⁺, 179 [112+Na]⁺ (100).

5.11 Diels-Alder-Reaktionen von (2*S*)-2-*tert*-Butyl-5-ethoxycarbonylmethylen-1,3-dioxolan-4-on (113)

5.11.1 Synthese von Spiro[(1*S**,2*R**,2'*R**,3*S**,4*R**)-3-(Ethoxycarbonyl)bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (206)

Variante A:

1.50 g (6.6 mmol) **113** und 7.92 g (99.0 mmol) Cyclohexa-1,3-dien (**204**) werden in einem Glasautoklaven 96 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Die entstandene viskose Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 1.51 g (4.9 mmol, 75%) eines Gemisches der Diastereomeren **206a** und **206b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:0.5) getrennt.

Variante B:

1.50 g (6.6 mmol) **113** und 7.92 g (99.0 mmol) Cyclohexa-1,3-dien (**204**) werden in einem Hochdruckreaktor 8 d bei Raumtemp. und 13 kbar umgesetzt. Die entstandene, viskose Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden 1.48 g (4.8 mmol, 72%) eines Gemisches der Diastereomeren **206a** und **206b** als farblose, viskose Flüssigkeiten erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:0.5) getrennt. Das Unterschußisomer ist mit dem Überschußisomer zu 15% verunreinigt.

C₁₇H₂₄O₅ (308.37 g/mol)

ber.: C: 66.22 % H: 7.84 %

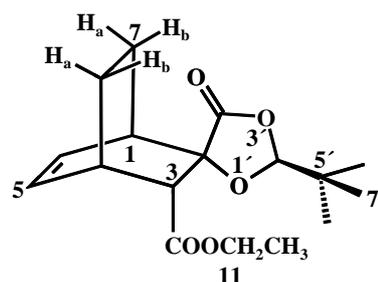
gef.: C: 66.33 % H: 7.89 %

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

Überschußdiastereomer Spiro[(1*R,2*S**,2'*R**,3*S**,4*S**)-3-(Ethoxycarbonyl)bicyclo-[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (206a):**

$[\alpha]_D^{24} = +15.3$ ($c = 0.97$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (s, 9H, 6',7',8'-H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 11-H), 1.34 (m, 1H, 7- H_a), 1.35 (m, 1H, 8- H_a), 1.47 (m, 1H, 7- H_b), 1.74 (m, 1H, 8- H_b), 2.77 (m, 1H, 4-H), 2.91 (m, 1H, 1-H), 3.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.74 (qd, $J = 7.2$ und 10.9 Hz, 1H, 10-H), 4.08 (qd, $J = 7.2$ und 10.9 Hz, 1H, 10-H), 5.16 (s, 1H, 2'-H), 6.14 (dd, $J = 7.2$ und 7.5 Hz, 1H, 6-H), 6.61 (dd, $J = 7.2$ und 7.5 Hz, 1H, 5-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (q, 12-C), 17.7 (t, 8-C), 23.5 (q, 6',7',8'-C), 24.0 (t, 7-C), 32.2 (d, 4-C), 33.0 (d, 1-C), 33.9 (s, 5'-C), 52.9 (d, 3-C), 60.8 (t, 11-C), 83.0 (s, 2-C), 107.0 (d, 2'-C), 128.4 (d, 6-C), 135.2 (d, 5-C), 169.8 (s, 4'-C), 173.4 (s, 9-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 22.4, EI, 70 eV), m/z (%): 229 [$113+1$]⁺ (16), 149 (7), 115 (42), 81 (7), 80 (100), 79 (27), 77 (9), 69 (7), 57 (8), 55 (5), 41 (11), 29 (19).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 22.9, CI, Isobutan), m/z (%): 310 [$\text{MH}+1$]⁺ (19), 309 [MH]⁺ (100), 265 (4), 229 [$\text{LPC}4+1$]⁺ (3), 195 (16).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 (m), 2964 (s), 2915 (m), 2880 (m), 1799 (s), 1736 (s), 1485 (m), 1464 (m), 1411 (m), 1367 (s), 1345 (s), 1328 (s), 1262 (s), 1239 (m), 1206 (s), 1108 (s), 1068 (s), 1044 (s), 1023 (m), 965 (s).

Unterschußdiastereomer Spiro[(1*R,2*S**,2'*R**,3*S**,4*R**)-3-(Ethoxycarbonyl)bicyclo-[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (206b):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 9H, 6',7',8'-H),

1.11 (dddd, *J* = 2.7 und 5.5 und 12.1 und 12.1 Hz, 1H, 7-H_a),

1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 12-H), 1.24 (m, 1H, 8-H_a), 2.02

(dddd, *J* = 3.0 und 5.7 und 10.8 und 12.1 Hz, 1H, 7-H_b), 2.37

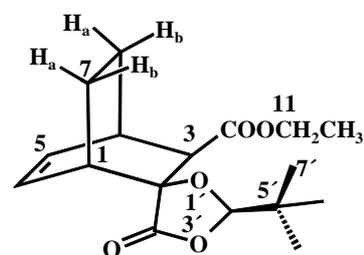
(dddd, *J* = 2.2 und 5.5 und 8.5 und 14.0 Hz, 1H, 8-H_b), 2.87

(dd, *J* = 2.0 und 2.0 Hz, 1H, 3-H), 2.95 (m, 1H, 4-H), 2.97 (m, 1H, 1-H), 3.86 (qd, *J* = 7.2

und 10.8 Hz, 1H, 11-H), 4.25 (qd, *J* = 7.2 und 10.8 Hz, 1H, 11-H), 5.11 (s, 1H, 2'-H), 6.17

(ddd, *J* = 1.5 und 6.6 und 8.1 Hz, 1H, 6-H), 6.46 (ddd, *J* = 1.1 und 6.8 und 8.1 Hz, 1H,

5-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (q, 12-C), 17.6 (t, 8-C), 20.5 (d, 7-C), 23.5 (q, 6',

7',8'-C), 31.6 (d, 4-C), 33.8 (d, 1-C), 33.9 (s, 5'-C), 49.1 (d, 3-C), 60.6 (t, 11-C), 80.2 (s,

2-C), 107.1 (d, 2'-C), 130.2 (d, 6-C), 137.1 (d, 5-C), 169.9 (s, 4'-C), 174.4 (s, 9-C).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 22.6, EI, 70 eV), m/z (%): 229 [LPC4+1]⁺ (14), 149 (5),

115 (36), 93 (6), 81 (7), 80 (100), 79 (22), 77 (10), 69 (6), 57 (6), 55 (5), 41 (9), 29 (15).

GC/MS (Meth. 2, Ret. [min]: 23.1, CI, Isobutan), m/z (%): 310 [MH+1]⁺ (7), 309

[MH]⁺ (36), 265 (4), 229 [LPC4+1]⁺ (5), 224 (13), 223 (100), 195 (34), 87 (16).

5.11.2 Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*R**,3*S**,4*S**)-3-Ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (227)

Variante A (allgemein):

Eine Mischung von **113** und Furan (**21**) werden in einem Glasautoklaven gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

A1:

0.10 g (0.44 mmol) **113** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 168 h bei 4°C umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A2:

0.10 g (0.44 mmol) **113** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 168 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A3:

0.10 g (0.44 mmol) **113** und 0.45 g (6.6 mmol) Furan (**21**) werden 68 h bei 60°C gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A4:

0.10 g (0.44 mmol) **113**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.54 g (0.41 mmol) AlCl₃ 168 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und i. Vak. eingengt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A5:

0.10 g (0.44 mmol) **113**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.54 g (0.41 mmol) AlCl₃ 24 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und i. Vak. eingengt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A6:

0.10 g (0.44 mmol) **113**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.60 g (0.44 mmol) ZnCl_2 werden 168 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A6:

0.10 g (0.44 mmol) **113**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.60 g (0.44 mmol) ZnCl_2 werden 68 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A7:

0.10 g (0.44 mmol) **113**, 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) und 0.14 g (0.44 mmol) ZnI_2 werden 168 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B (allgemein):

Zu 50 mL einer eisgekühlten Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung werden **113** und Furan (**21**) gegeben. Die Eiskühlung wird nach 1 h entfernt und die Reaktionslösung gerührt. Die Reaktionslösung wird mit dest. Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäss. Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

B1:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B2:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B3:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B4:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 3.76 g (55.3 mmol) Furan (**21**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante C (allgemein):

Ein Gemisch von **113** und Furan (**21**) werden bei Raumtemp. in 5 mL Lösungsmittel in einem Hochdruckreaktor umgesetzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

C1:

0.52 g (2.3 mmol) **113** und 0.21 g (3.1 mmol) Furan (**21**) werden in CH₂Cl₂ bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor 24 h umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C2:

0.52 g (2.3 mmol) **113** und 1.57 g (23.0 mmol) Furan (**21**) werden in CH₂Cl₂ bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor 72 h umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C3:

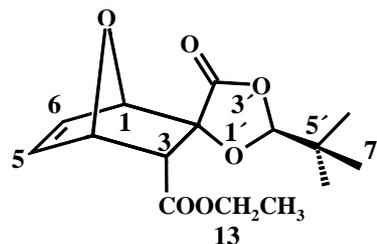
1.00 g (4.4 mmol) **113** werden in Furan (**21**) in einem Hochdruckreaktor 168 h bei Raumtemp. umgesetzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Es werden 0.16 g (0.53 mmol, 12%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$C_{15}H_{20}O_6$ (296.32 g/mol)

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , 1H -COSY, HMQC.

Spiro[(1*R,2*S**,2'*R**,3*S**,4*S**)-3-Ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (**227**):**

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (s, 9H, 6',7',8'-H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 11-H), 3.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H, 3-H), 3.91 (qd, J = 7.2 und 10.9 Hz, 1H, 13-H), 4.24 (qd, J = 7.2 und 10.9 Hz, 1H, 13-H), 5.08 (dd, J = 0.8 und 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.11 (s, 1H, 2'-H), 5.14 (m, 1H, 4-H), 6.39 (dd, J = 1.9 und 5.8 Hz, 1H, 6-H), 6.91 (dd, J = 1.8 und 5.8 Hz, 1H, 5-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0 (q, 11-C), 23.6 (q, 6',7',8'-C), 47.40 (d, 2-C), 47.43 (d, 5'-C), 60.9 (t, 10-C), 79.2 (d, 4-C), 82.6 (d, 1-C), 134.9 (d, 5-C), 136.8 (d, 6-C), 170.8 (s, 4'-C), 172.0 (s, 8-C).

MS (ESI, Na^+ , **25.0**, **69.6**): 387 $[M+Furan+Na]^+$, 319 $[M+Na]^+$, 251 $[LPC4+Na]^+$, 137 $[2 Furan + 1]^+$.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 387 $[M+Furan+Na]^+$, 319 $[M+Na]^+$ (100), 251 $[LPC4+Na]^+$ (51), 137 $[2 Furan+1]^+$ (19).

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 319 $[M+Na]^+$, 251 $[LPC4+Na]^+$ (100), 137 $[2 Furan+1]^+$ (8).

5.11.3 Versuch der Synthese von Spiro[5,6-Bismethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (242)

Variante A (allgemein):

Eine Lösung von **113** und Furan-3,4-dicarbonsäuredimethylester (**198**) in Diethylether wird in einem Glasautoklaven gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

A1:

0.20 g (0.88 mmol) **113** und 3.20 g (17.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden 5 mL Diethylether 96 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A2:

0.20 g (0.88 mmol) **113** und 3.20 g (17.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden 5 mL Diethylether 96 h bei 50°C gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

A3:

0.20 g (0.88 mmol) **113** und 3.20 g (17.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden 5 mL Diethylether 96 h bei 100°C gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B (allgemein):

Zu 60 mL einer eisgekühlten Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung werden **113** und 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) gegeben. Die Eiskühlung wird nach 1 h entfernt und die Reaktionslösung gerührt. Die Reaktionslösung wird mit dest. Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäss. Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird

i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

B1:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 1.00 g (5.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B2:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 1.00 g (5.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B3:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 1.00 g (5.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B4:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 1.00 g (5.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B5:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 4.00 g (21.6 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B6:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 4.00 g (21.6 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B7:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 4.00 g (21.6 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B8:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 4.00 g (21.6 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 7 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

B9:

1.20 g (5.4 mmol) **113** und 4.00 g (21.6 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden zu einer 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 48 h bei 80°C gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante C (allgemein):

113 und 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden in 5 mL Lösungsmittel in einem Hochdruckreaktor bei Raumtemp. und 13 kbar umgesetzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

C1:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 0.39 g (4.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden in 5 mL Diethylether 24 h umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C2:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 0.39 g (4.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden in 5 mL Dichlormethan 48 h umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C3:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 0.39 g (4.4 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden in 5 mL Dichlormethan 11 d umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C4:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 1.95 g (22.0 mmol) 3,4-Dimethylesterfuran (**199**) werden in 5 mL Dichlormethan 20 d umgesetzt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

5.11.4 Versuch der Synthese von Spiro[1,4-Dimethyl-3-ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-[2,5']-2'-tert-butyl-1',3'-dioxolan-4-on (**244**)

Variante A:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.11 g (22.0 mmol) 2,5-Dimethylfuran (**201**) werden in 40 mL Diethylether 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.11 g (22.0 mmol) 2,5-Dimethylfuran (**201**) werden in 20 mL Diethylether 24 h in einem Glasautoklaven bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante C (allgemein):

Zu einer eisgekühlten Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung werden **113** und 2,5-Dimethylfuran (**201**) zugegeben. Die Eiskühlung wird nach 1h entfernt und die Reaktionslösung gerührt. Die Reaktionslösung wird mit dest. Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäss. Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

C1:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.11 g (22.0 mmol) 2,5-Dimethylfuran (**201**) werden zu 40 mL einer gekühlten 2 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

C2:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.11 g (22.0 mmol) 2,5-Dimethylfuran (**201**) werden zu 20 mL einer gekühlten 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Lösung gegeben und 54 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

5.11.5 Synthese von Spiro[(1*R**,2*S**,2'*S**,3*S**,4*S**)-3-Ethoxycarbonyl-tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (**229**)

Variante A (allgemein):

Ein Gemisch von **113** und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in einem Glasautoklaven gerührt. Das Reaktionsgemisch wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

A1:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A2:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 96 h bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A3:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d bei Raumtemp. gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

A4:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d bei 85°C gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

Variante B (allgemein):

Eine Lösung von **113** und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) in Diethylether wird in einem Glasautoklaven gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

B1:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 7 d bei 4°C umgesetzt. Es werden keine Produkte isoliert.

B2:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 7 d bei Raumtemp. in einem Glasautoklaven umgesetzt. Es werden keine Produkte isoliert.

B3:

0.54 g (2.4 mmol) **113** und 2.50 g (12.1 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 40 mL Diethylether 17 d bei 85°C in einem Glasautoklaven gerührt. Es werden keine Produkte isoliert.

Variante C (allgemein):

113 und 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in 5 mL Lösungsmittel bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor bei 13 kbar umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

C1:

0.50 g (2.2 mmol) **113** und 0.45 g (2.2 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in Dichlormethan 96 h umgesetzt. Es werden keine Produkte erhalten.

C2:

0.50 g (2.2 mmol) LPC4 und 1.00 g (4.9 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden in Diethylether 14 d umgesetzt. Es werden 0.30 g (0.69 mmol, 31%) eines Gemisches der

Diastereomeren **229a** und **229b** als leicht gefärbte, viskose Flüssigkeit erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:1.5) getrennt.

C3:

0.50 g (2.2 mmol) LPC4 und 2.00 g (4.9 mmol) 3,4-Decamethylenfuran (**197**) werden 14 d umgesetzt. Es werden 0.16 g (0.37 mmol, 17%) eines Gemisches der Diastereomeren **229a** und **229b** als leicht gefärbte, viskose Flüssigkeit erhalten. Die Diastereomeren werden mittels HPLC (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9.5:1.5) getrennt.

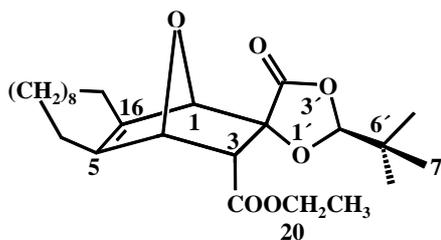
Diastereomerenverhältnis: **229a/b**: 89:11 (*exo*-Produkt, NMR)

C₂₂H₃₈O₆ (434.57 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC.

Überschußdiastereomer Spiro[(1R*,2S*,2'S*,3R*,4S*)-3-Ethoxycarbonyl-tricyclo-[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-tert-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (229a):

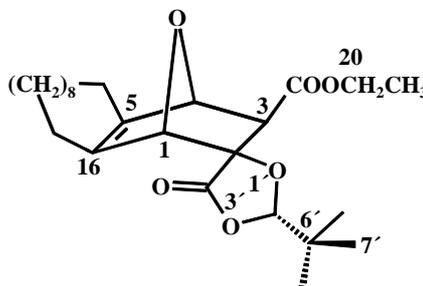
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 9H, 6',7', 8'-H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21-H), 1.15-1.70 (m, 12H, 7/8/9/10/11/12/13/14-H), 1.79 (dtd, *J* = 1.9 und 5.4 und 14.9 Hz, 1H, 6/15-H), 1.92 (dtd, *J* = 1.7 und 5.3 und 14.9 Hz, 1H, 6/15-H), 2.28-2.48 (m, 6H, 6/7/8/9/10/11/12/13/14/15-H), 2.83 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, 3-H), 4.03 (qd, *J* = 7.2 und 10.8 Hz, 1H, 20-H), 4.10 (qd, *J* = 7.2 und 10.8 Hz, 1H, 20-H), 4.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 1-H), 5.04 (dd, *J* = 1.3 und 4.1 Hz, 1H, 4-H), 5.25 (s, 1H, 2'-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, 21-C), 20.6, 21.8, 22.2, 23.1, 24.3, 24.4, 24.7, 24.9, 25.0, 29.5 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 24.43 (q, 6',7',8'-C), 34.3 (s, 5'-C), 49.2 (d, 3-C), 61.2 (t, 20-C), 81.6 (d, 4-C), 84.1 (d, 1-C), 86.1 (s, 2-C), 108.4 (d, 2'-C), 140.8 (s, 5-C), 145.1 (s, 6-C), 170.6 (s, 4'-C), 172.7 (s, 18-C).

Unterschußdiastereomer Spiro[(1*R,2*S**,2'*S**,3*R**,4*R**)-3-Ethoxycarbonyl-tricyclo[10.4.0.1^{1,4}]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (229b):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9H, 7', 8',9'-H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21-H), 1.15-1.70 (m, 14H, 7/8/9/10/11/12/13/14/-H), 1.76 (dtd, *J* = 1.6 und 5.1 und 15.0 Hz, 1H, 6/15-H), 2.32-2.40 (dd, *J* = 7.3 und 7.3 Hz, 2H, 7/8/9/10/11/12/13/14-H), 2.42 (dddd, *J* = 1.8 und 5.8 und 5.8 und 14.7 Hz, 1H, 6/15-H), 2.46-2.61 (m, 2H, 6/15-H), 3.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 3-H), 4.18 (qd, *J* = 7.1 und 10.9 Hz, 1H, 20-H), 4.23 (qd, *J* = 7.1 und 10.9 Hz, 1H, 20-H), 4.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, 1-H), 4.98 (dd, *J* = 0.9 und 4.0 Hz, 1H, 4-H), 5.03 (s, 1H, 2'-H).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (q, 21-C), 20.0, 21.3, 21.8, 22.8, 24.3, 24.6, 24.7, 24.9, 25.1, 25.7 (t, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-C), 24.40 (q, 6',7',8'-C), 36.1 (s, 5'-C), 47.5 (d, 3-C), 61.3 (t, 20-C), 81.3 (d, 4-C), 82.4 (d, 1-C), 85.8 (s, 2-C), 110.0 (d, 2'-C), 139.3 (s, 5-C), 143.1 (s, 6-C), 168.9 (s, 4'-C), 171.0 (s, 18-C).

MS (nanoESI, Na⁺, 31.5, 71.8): 479 [2 LPC4+Na]⁺, 457 [M+Na]⁺.

MS/MS (nanoESI, He), m/z (%): 457 [M+Na]⁺, 251 [M+Na-LPC4]⁺ (100).

5.11.6 Synthese von Spiro[5,6-Dimethoxy-3-ethoxycarbonyl—7-oxa-bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (241)

Variante A:

0.20 g (0.9 mmol) **113** und 0.51 g (3.9 mmol) 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) werden in 2 mL Diethylether in einem Glasautoklaven 48 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Gradientenelution: Cyclohexan/Essigsäure-

ethylester, 9.5:0.5-0:10) chromatographiert. Es werden keine einheitlichen Produkte erhalten.

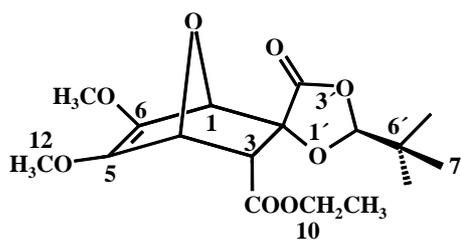
Variante B:

0.20 g (0.9 mmol) **113** und 0.35 g (2.7 mmol) 3,4-Dimethoxyfuran (**198**) werden in 5 mL Diethylether bei Raumtemp. in einem Hochdruckreaktor 96 h umgesetzt. Die entstandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 8:2) chromatographiert. Es werden 0.09 mg (0.24 mmol, 27%) einer viskosen Flüssigkeit erhalten.

$C_{17}H_{24}O_8$ (356.368 g/mol)

NMR-Experimente: 1H , ^{13}C , HMQC, HMBC.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 9H, 6',7',8'-H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 11-H), 3.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 10-H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 10-H), 4.05 (s, 3H, 12,13-H), 4.09 (s, 3H, 12,13-H), 5.00 (dd, J = 1.5 und 3.8 Hz, 1H, 4-H), 5.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 1-H), 5.12 (s, 1H, 2'-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1 (q, 11-C), 22.7 (q, 7',8',9'-C), 36.2 (s, 6'-C), 51.7 (d, 3-C), 58.4 (q, 12/13-C), 58.5 (q, 12/13-C), 60.2 (t, 10-C), 77.9 (d, 4-C), 81.4 (d, 1-C), 84.8 (d, 2-C), 108.6 (d, 2'-C), 136.7 (d, 5-C), 137.4 (d, 6-C), 169.9 (s, 4'-C), 170.3 (s, 8-C).

MS (ESI, Na^+ , 28.9, 70.9): 379 $[M+Na]^+$, 251 $[M+Na-3,4-Dimethoxyfuran]^+$.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 379 $[M+Na]^+$, 251 $[M+Na-LPC4]^+$ (100), 151 $[M+Na-3,4-Dimethoxyfuran]^+$ (3).

5.11.7 Versuch der Synthese von Spiro[2,5,3-Trisethoxycarbonyl-5,6-dihydroxy-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (245)

Variante A:

0.40 g (1.8 mmol) **113** und 1.00 g (40.9 mmol) 2,5-Diethylester-3,4-dihydroxy-furan (**202**) werden in 10 mL Diethylether in einem Glasautoklaven 96 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B:

0.40 g (1.8 mmol) **113** und 1.00 g (40.9 mmol) 2,5-Diethylester-3,4-dihydroxy-furan (**202**) werden in 10 mL Diethylether in einem Hochdruckreaktor bei 13 kbar 14 d bei Raumtemp. umgesetzt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

5.11.8 Versuch der Synthese von Spiro[5,6-Dimethoxy-2,5,3-ethoxycarbonyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-[2,5']-2'-*tert*-butyl-1',3'-dioxolan-4'-on] (246)

Variante A:

0.40 g (1.8 mmol) **113** und 1.00 g (36.7 mmol) 2,5-Diethylester-3,4-dimethoxy-furan (**203**) werden in 10 mL Diethylether in einem Glasautoklaven 96 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

Variante B:

0.40 g (1.8 mmol) **113** und 1.00 g (36.7 mmol) 2,5-Diethylester-3,4-dimethoxy-furan (**203**) werden in 10 mL Diethylether in einem Hochdruckreaktor bei 13 kbar 14 d bei Raumtemp. umgesetzt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 9:1) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Es werden nur die Ausgangsverbindungen erhalten.

5.12 Synthese der Sarkomycin-Vorläufer

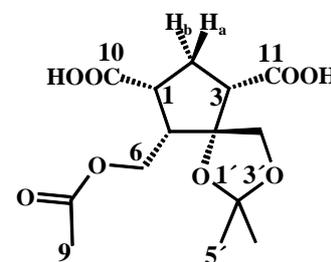
5.12.1 Synthese von Spiro[(1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-{5-[(Acetyloxy)methyl]-[4,5']-2',2'-dimethyl-dioxolan]-1,3-cyclopentandicarbonsäure (256)

1.50 g (5.9 mmol) **252** werden in 14.4 mL Tetrachlormethan gelöst. Dazu werden 9.6 mL Acetonitril gegeben. Zu dieser gut gerührten Mischung werden unter Eiskühlung 13.00 g (60.7 mmol) NaIO₄ in 14.4 mL H₂O und eine Spatelspitze Rutheniumtrichlorid-Hydrat gegeben. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wird auf 400 mL eines 1:1-Gemisches Dichlormethan/Wasser gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wäss. Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel (Eluent Cyclohexan/Essigsäureethylester, 2.5:7.5) filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in einem Diethylether/*n*-Pentan-Gemisch bei +4°C umkristallisiert. Es werden 1.40 g (4.6 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

C₁₃H₁₈O₈ (302.28 g/mol)

NMR-Experimente: ¹H, ¹³C, ¹H-COSY, HMQC, HMBC, NOESY.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (q, *J* = 0.8 Hz, 3H, 5'/6'-H), 1.40 (q, *J* = 0.8 Hz, 3H, 5'/6'-H), 2.01 (s, 3H, 9-H), 2.08 (dd, *J* = 0.9 und 2.0 und 13.3 Hz, 1H, 2-H_b), 2.52 (ddd, *J* = 4.4 und 6.7 und 13.3 Hz, 1H, 2-H_a), 2.78 (ddd, *J* = 6.4 und 6.7 und 8.0 Hz, 1H, 5-H), 3.32 (ddd, *J* = 0.9 und 2.4 und 4.4 Hz, 1H, 3-H), 3.63 (dddd, *J* = 2.0 und 2.4 und 6.4 und 6.7 Hz, 1H, 1-H), 3.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 4'-H), 4.02 (dd, *J* = 8.0 und 11.7 Hz, 1H, 6-H), 4.19 (dd, *J* = 6.7 und 11.7 Hz, 1H, 6-H), 4.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 4'-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.6 (q, 9-C), 25.3 (q, 5'/6'-C), 26.9 (q, 5'/6'-C), 29.0 (t, 2-C), 45.2 (d, 5-C), 45.7 (d, 1-C), 54.6 (d, 3-C), 61.6 (t, 6-C), 74.5 (t, 4'-C), 86.7 (s, 4-C), 112.3 (s, 2'-C), 166.5 (s, 8-C), 168.8 (s, 10-C), 170.7 (s, 11-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3432 (m), 2995 (s), 1739 (s), 1650 (s), 1462 (m), 1372 (s), 1237 (s), 1169 (s), 1038 (m), 993 (s).

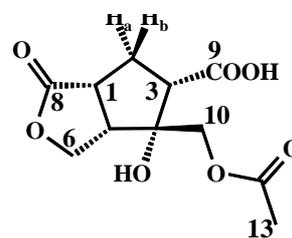
5.12.2 Synthese von (1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-4-[(Acetyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3-carbonsäure (262)

1.0 g (3.3 mmol) **256** werden in 25 mL 85proz. Essigsäure 3 h unter Rückfluß gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. (30°C, 0.05 mbar) entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester, 7.5:2.5) chromatographiert. Es werden 0.52 g (2.0 mmol, 62%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (258.23 g/mol)

NMR-Experimente: ^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (s, 3H, 12-H), 2.34 (ddd, J = 5.7 und 11.8 und 13.4 Hz, 1H, 2- H_a), 2.55 (ddd, J = 9.6 und 10.5 und 13.4 Hz, 1H, 2- H_b), 2.83 (ddd, J = 2.3 und 7.5 und 10.4 Hz, 1H, 5-H), 2.87 (dd, J = 9.6 und 11.8 Hz, 1H, 3-H), 3.17 (ddd, J = 5.7 und 10.4 und 10.5 Hz, 1H, 1-H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 10-H), 4.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 10-H), 4.26 (dd, J = 7.5 und 9.6 Hz, 1H, 6-H), 4.55 (ddd, J = 2.3 und 4.0 und 9.6 Hz, 1H, 6-H).



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (q, 9-C), 29.5 (t, 2-C), 41.4 (d, 1-C), 47.1 (d, 5-C), 49.4 (d, 3-C), 65.8 (t, 6-C), 66.2 (t, 10-C), 79.7 (s, 4-C), 170.7 (s, 12-C), 175.6 (s, 9-C), 179.6 (s, 8-C).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3456 (m), 2967 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1774 (s), 1740 (s), 1701 (s), 1624 (s), 1465 (m), 1400 (m), 1375 (m), 1261 (s), 1019 (s), 869 (m), 800 (s), 679 (m).

MS (nanoESI, BF_4^- , -17.1, -67.4): 257 $[\text{M-H}]^-$, 197 $[\text{M-H-HOAc}]^-$, 153 $[\text{M-H-HOAc-CO}_2]^-$.

MS/MS (ESI, He), m/z (%): 257 $[\text{M-H}]^-$, 197 $[\text{M-H-HOAc}]^-$ (100), 153 $[\text{M-H-HOAc-CO}_2]^-$ (16).

6 Literatur

- [1] P. Nuhn, *Naturstoffchemie; mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1990**.
- [2] a) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.
b) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1599-1600.
- [3] a) K. C. Nicolaou, Z. Zang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R.K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-46.
- [4] a) K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193-8195.
b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453-1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387-1456.
c) A. L. Smith, C.-K. Hwang, E. N. Pitsinos, G. R. Scarlato, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3134-3136.
d) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10082-10084.
e) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593-7611.
f) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7612-7624.

- g) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7625-7635.
- h) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462-1470; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377-1385.
- [5] a) R. L. Halcomb, S. H. Boyer, M. D. Wittmann, S. H. Olson, D. J. Denhart, K. K. C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5720-5749.
- b) S. A. Hitchcock, M.Y. Chu-Moyer, S. H. Boyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5750-5776.
- [6] J.-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957-1959.
- [7] a) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661.
- b) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25.
- c) T. P. Lockhart, P. B. Comita, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4082-4090.
- d) T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4091-4096.
- [8] a) J. J. De Voss, C. A. Townsend, W.-D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9669-9670.
- b) J. J. Hangland, J. J. De Voss, J. A. Heath, C. A. Townsend, W.-D. Ding, J. S. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9200-9202.
- [9] G. Ohloff, *Riechstoffe und Geruchssinn: Die molekulare Welt der Düfte*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1990**, S. 38.
- [10] H. Umezawa, T. Takeuchi, K. Nitta, Y. Yamamoto, S. Yamoaka, *J. Antibiotics* **1953**, *6*, 101.
- [11] J. Brand, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 806-810.
- [12] J. O. Rodin, C. M. Himel, R. M. Silverstein, R. W. Leeper, W. A. Gortner, *J. Food Sci.* **1965**, *30*, 280.
- [13] L. Re, B. Maurer, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1882-1894.
- [14] H. Blank, H. Struhal, *Die kleinen Antibiotica – Die Antibiotica*, Bd. III Hrsg.: R. Brunner, G. Machek, Verlag Hans Carl, Nürnberg **1970**, S. 615-621.
- [15] R. K. Boeckman jr., P. C. Naegly, S. D. Arthur, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 754-755.
- [16] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [17] a) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen – Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford **1996**, Kap. 12, S. 443.

- b) S. C. Benson, L. Lee, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5061-5064.
- [18] F. Fringuelli, A. Taticchi, *Dienes in the Diels-Alder-Reaktion*, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1990**, S. 2-6.
- [19] a) K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, 15, 1-85.
b) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57-64.
c) K. Fukui, *Angew. Chem* **1982**, 92, 852-861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 801-829.
d) S. Tomoda, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1243-1263.
- [20] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223-234.
- [21] a) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543-552.
b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 553-566.
- [22] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773-801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-874.
- [23] a) R. Sustmann, W. Sicking, H. Lamy-Schelkens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1401-1404.
b) R. Sustmann, W. Sicking, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12562-12571.
- [24] a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.
b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Lushus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7305.
c) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361-369.
d) I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, 1.Aufl., Verlag Chemie, Weinheim **1988**.
- [25] a) O. Eisenstein, J. M. Lefour, N. T. Anh, *Chem. Commun.* **1971**, 969-970.
b) O. Eisenstein, J. M. Lefour, N. T. Anh, R. F. Hudson, *Tetrahedron* **1977**, 33, 523-531.
- [26] a) J. Feuer, W. C. Herndon, L. H. Hall, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2575-2582.
b) J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 76-94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16-34.
- [27] a) P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, D. D. Shillady, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4075-4079.
b) P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1111-1116.
c) P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1864-1867.

- d) T. Cohen, R. J. Ruffner, D. W. Shull, W. M. Daniewski, R. M. Ottenbrite, P. V. Alston, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4052-4057.
- [28] a) I. Fleming, J. P. Michael, L. E. Overman, G. F. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1313-1314.
- Theorie zur Stabilisierung der Übergangszustände:
- a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204.
- b) M. Chérest, H. Felkin, **1968**, *9*, 2205-2208.
- c) N. T. Anh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 155-158.
- d) N. T. Anh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 159-162.
- e) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-161.
- f) S. A. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.
- g) B. W. Gung, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263-5301.
- h) S. A. Cieplak, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265-1336.
- Stereokontrolle in Diels-Alder-Reaktionen von dissymmetrischen 1,3-Dienen:
- i) G. Mehta, R. Uma, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 278-286.
- [29] a) K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510-519.
- b) J. G. Martin, R. K. Hill, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537-562.
- [30] K. Alder, M. Schuhmacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 87-166.
- [31] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4390.
- [32] K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2621-2624.
- [33] a) A. Bayer, O. R. Gautun, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3743-3746.
- Übersichtsartikel für katalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen:
- b) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019.
- Übersichtsartikel für die Anwendung von chiralen Lewis-Säuren in Diels-Alder-Reaktionen:
- c) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832.
- Übersichtsartikel über die Beschleunigung und Selektivität der Diels-Alder-Reaktion mit speziellen und katalytischen Methoden:
- d) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761.
- Übersichtsartikel für die Anwendung von Übergangsmetalkatalysatoren in Cycloadditionen:
- e) H. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92.
- Aufsatz über katalysierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion:

f) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702-3733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3558-3588.

Microreview neueste Entwicklungen bei Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktionen im wässrigen Medium:

g) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439-455.

- [34] a) E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6289-6292.
b) D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788-1799.
c) C. Haase, C. R. Sarko, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1777-1787.
d) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4435-4436.
e) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6487-6451.
- [35] Y. Huang, P. E. Sonnet, P. J. Carroll, D. R. Dalton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2519-2522.
- [36] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [37] B. Altava, M. I. Burgete, J. M. Fraile, J. I. García, S. V. Luis, J. A. Mayoral, A. J. Royo, M. J. Vicent, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2561-2570.
- [38] D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594.
- [39] a) K. N. Houk, R. W. Stroizier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-4096.
b) I. Schlachter, J. Mattay, J. Suer, U. Höweler, G. Würthwein, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 119-132.
c) S. Calvo-Losada, D. Suárez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 390-391.
d) C. Di Valentin, M. Freccero, M. Sarzi-Amadè, R. Zanaletti, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2547-2559.
- [40] M. Nakash, Z. Clyde-Watson, N. Feeder, J. E. Davies, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5286-5293.
- [41] a) E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966-8967.
b) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimiora, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290-8292.
- [42] a) E. J. Corey, J. J. Rohde, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37-40.

- b) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699-1702.
- [43] a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460-6461.
b) D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7027-7030.
c) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 864-867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798-801.
- [44] a) G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3027-3030.
b) G. Desimoni, G. Faita, A. G. Invernizzi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7671-7688.
c) P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Fillippone, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6099-6110.
d) J. M. Takacs, E. C. Lawson, M. J. Reno, M. A. Youngman, D. A. Quincy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3073-3078.
e) I. Sagasser, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 261-264.
- [45] a) S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3755-3758.
b) S. Kobayashi, H. Ishitani, I. Hachiya, M. Araki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4535-4538.
c) S. Kobayashi, M. Araki, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3758-3759.
d) S. Kobayashi, H. Ishitani, I. Hachiya, M. Araki, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11623-11636.
e) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4083-4084.
f) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6325-6328.
- [46] a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816-7817.
b) R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1901-1904.
c) R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1239-1240.
d) R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5613-5617.
e) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 150.
- [47] Y. Harano, H. Sato, F. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2289-2293.
- [48] a) P. A. Grieco, P. Garner Z.-M. He, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1897-1900.
b) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3137-3139.
c) S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1768-1769.
d) P. A. Grieco, P. Galatsis, R. F. Spohn, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2847-2853.
e) P. A. Grieco, *Aldrichimica Acta* **1987**, 24, 59.

- [49] G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, N. Tornaletti, M. Visigalli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1989**, 437-441.
- [50] J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 297-304.
- [51] a) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 554-
b) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161-1166.
c) J. Stockmann, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2025-2029.
Stereochemistry of the Furan-Maleic Anhydride Cycloaddition: A theoretical study:
d) S. Calvo-Losada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 390-391.
- [52] I. Schlachter, J. Mattay, J. Suer, U. Höweler, G. Würthwein, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 119-132.
- [53] Theoretische Betrachtungen zum Solvenseffekt:
M. F. Ruiz-Lopez, X. Assfeld, J. I. Garcia, J. A. Magoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8780-8787.
- [54] M. J. Diego-Castro, H. C. Hailes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2211-2214.
- [55] M. J. Diego-Castro, H. C. Hailes, *Chem. Commun.* **1998**, 1549-1550.
- [56] D. A. Jaeger, D. Su, A. Zafar, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2749-2757.
- [57] H. M. Walborsky, L. Barash, T. C. Davies, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2333-2351.
- [58] V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308-319.
- [59] A.M. Mathieson, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4137-4144.
- [60] a) L. Brun, *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 739-749.
b) I. W. Bassi, M. Calcaterra, R. Intrito, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 305-313.
c) F. D. Lewis, J. D. Oxman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 466-468.
- [61] a) J. Brunn, S. Peust, *Z. Chem.* **1976**, *16*, 154-155.
b) J. Brunn, R. Radeaglia, B. Lewanschek, S. Peust, *Z. Phys. Chem.* **1977**, *258*, 681.
c) R. F. Childs, D. L. Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801-808.
- [62] a) W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffatt, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2802-2811.
b) P. Camps, M. Font-Bardia, S. Giménez, F. Pérez, X. Solans, N. Soldevilla, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3123-3138.
- [63] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. M. Dao, D. Reichlin, T. Godel, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4781-4784.
- [64] W. Choy, L. A. Reed III., S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1137-1139.
- [65] a) M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3353-3354.
b) R. Sustmann, H.-G. Korth, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 134-178.

- [66] a) L. Stella, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 741-742; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 691-692.
b) H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 982-997; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 917-932.
- [67] D. Lloyd, H. McNab, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 496-504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 459-467.
- [68] a) K.-D. Gundermann, H. Schulze, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3254-3260.
b) H. G. Viehe, R. Merényi, Z. Janousek, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1635-1644.
- [69] M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5771-5779.
- [70] a) J. L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5041-5044.
b) J. L. Boucher, L. Stella, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 276-282.
c) J. L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3871-3855.
d) J. L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3595-3605.
e) J. L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3607-3615.
- [71] a) J. Mertes, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1989**, (persönliche Mitteilung von L. Stella an J. Mertes, Ref. 15).
b) M. Conrads, J. Mattay, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 867-873.
- [72] a) J. Mertes, J. Mattay, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 742-748.
b) J. Mertes, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen **1989**.
c) J. Mertes, J. Mattay, G. Maas, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 327-330.
d) J. Mattay, G. Kneer, J. Mertes, *Synlett* **1990**, 145-147.
e) G. Kneer, J. Mattay, J. Raabe, G. Krüger, C. Lauterwein, *Synthesis* **1990**, 599-603.
f) G. Kneer, *Dissertation*, Universität Münster **1992**, S. 38-51.
g) I. Schlachter, R. Fröhlich, J. Mattay, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 66-70.
- [73] a) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313-1324.
b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880-2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.
- [74] a) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411-7419.
b) A. Battaglia, G. Barbaro, P. Giorgianni, A. Guerrini, C. Bertucci, S. Geremia, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3551-3557.
c) A. Battaglia, G. Barbaro, P. Giorgianni, A. Guerrini, A. Pepe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1015-1023.
- [75] a) G. Brieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3783-3784.

- b) H. O. House, T. Cronin, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1061-1070.
- c) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 10-24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 10-24.
- Review:
- d) W. Oppolzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming L. A. Paquette, Ed, Pergamon: Oxford, **1991**, Vol 5, 315-399.
- [76] G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 172-179.
- [77] a) K. J. Shea, S. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6519-6521.
- b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715.
- c) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864-894; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 820-849.
- [78] Die Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA):
- a) E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, *32*, 1-374.
- Stereokontrolle in der IMDA:
- b) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187-238.
- Harvesting Diels and Alder's garden: Synthetic investigations of intramolecular [4+2] cycloadditions:
- c) A. G. Fallis, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 464-474.
- Die transannulare Diels-Alder-Reaktion (TADA): Anwendungen in der Totalsynthese:
- d) E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243-4260.
- [79] a) W. Oppolzer, W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 590-593.
- b) W. Oppolzer, W. Fröstl, H. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 593-595.
- [80] a) G. Stork, T. Y. Chan, G. A. Breault, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7578-7579.
- b) G. Stork, T. Y. Chan, G. A. Breault, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6595-6596.
- Review über siliziumverknüpfte Triene in IMDA:
- c) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277.
- [81] a) S. McN. Sieburth, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5279-5281.
- b) L. Fensterbank, M. Malacria, S. McN. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813-854.
- [82] B. Plietker, D. Seng, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 873-879.
- [83] R. A. Batey, A. N. Thadani, A. J. Lough, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 450-451.
- [84] T. Ishikawa, M. Senzaki, R. Kadoya, T. Morimoto, N. Miyake, M. Izawa, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4607-4608.

- [85] K. J. Shea, J. W. Gillman, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 657-660.
- [86] a) P. Forgione, P. D. Wilson, G. P. A. Yap, A. G. Fallis, *Synthesis* **2000**, 921-924.
b) G. A. Kraus, Y.-S. Hon, P. J. Thomas, S. Laramay, S. Liras, J. Hanson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1591-1598.
- [87] D. Berthelot, P. de Saint-Gilles, *Ann. Chim. Phys.* **1862**, 66, 40.
- [88] a) G. Jenner, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 186-194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 137-145.
b) G. Jenner, *Organic High Pressure Chemistry*, Ed.: W.J. le Noble, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, **1988**, S. 143-203.
c) G. Jenner, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2669-2695.
d) P. Harrington, M. A. Kerr, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1256-1265.
e) G. Jenner, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, 12, 619-625.
f) F.-G. Klärner, V. Breitkopf, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2757-2762.
g) R. H. Byrne, S. H. Laurie, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 871-890.
h) F.-G. Klärner, F. Wurche, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 609-636.
- [89] a) T. Asano, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 407-489.
b) W. J. le Noble, H. Kelm, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 887-904; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 841-858.
c) W. J. le Noble, *Chem. Uns. Zt.* **1983**, 17, 152-162.
d) R. van Eldik, T. Asano, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 549-688.
e) A. Drljaca, C. D. Hubbard, R. van Eldik, T. Asano, M. V. Basilevsky, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2167-2289.
f) Y. Marcus, *The Properties of Solvents*, Ed.-in-Chief: P. G. T. Fogg, Wiley Series in Solution Chemistry, Vol. 4, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1998**, S. 79-81.
- [90] G. Jenner, *New J. Chem.* **1997**, 21, 1085-1090.
- [91] M. Planck, *Ann. Phys. Chem.* **1887**, 32, 462-467.
- [92] F. Drude, W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1894**, 15, 79-85.
- [93] R. H. Byrne, S. H. Laurie, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 871-890.
- [94] G. Jenner, M. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 585-589.
- [95] E. Winterfeldt, V. Wray, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2159-2161.
- [96] L. F. Tietze, M. Henrich, A. Niklaus, M. Buback, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 297-304.
- [97] V. Branchadell, M. Sodupe, R. M. Ortuño, A. Oliva, D. Gomez-Pardo, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4135-4141.

- [98] L. F. Tietze, C. Ott, K. Gerke, M. Buback, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1536-1538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1485-1486.
- [99] a) C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *42*, 14179-14231.
b) G. Cafeo, M. Giannetto, F. H. Kohnke, G. L. La Torre, M. F. Parisi, S. Menzer, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 356-368.
- [100] P. Péchy, F. Gasparini, P. Vogel, *Synlett*, 676-678.
- [101] Y. Shizuri, S. Nishiyama, H. Shigemori, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 292-293.
- [102] A. K. Saksena, V. M. Girijavallabhan, Y.-T. Chen, E. Jao, R. E. Pike, J. A. Desai, D. Rane, A. K. Ganguly, *Heterocycles* **1993**, *35*, 129.
- [103] a) M. M. Midland, P. E. Lee, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3239-3241.
b) A. B. Smith III., N. J. Liverton, N. J. Hrib, H. Sivaramakrishnan, K. Winzenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3040-3048.
- [104] P. G. McDougal, Y.-I. Oh, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 91-97.
- [105] W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1992-1993.
- [106] T. F. Molinski, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *43*, 7879-7880.
- [107] a) A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 2003-2010.
b) G. Fodor, F. Soti, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 6830-6833.
- [108] R. Filler, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 21-43.
- [109] a) O. Wallach, T. Heymer, *Liebigs Ann. Chem.* **1876**, *191*, 545-547.
b) O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *193*, 1-61.
- [110] H. Shih, G. O. Rankin, *Synthesis* **1989**, *11*, 866-867.
- [111] R. L. Merker, M. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5180.
- [112] J. F. W. Keana, M. D. Ogan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7951-7957.
- [113] W. Tochtermann, *Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität:*
a) 3,4-Decamethylenfuran: C. Salzbrenner, *Diplomarbeit Universität Kiel*, **1988**.
b) 3,4-Heptanomethylenfuran: B. Karl, *Diplomarbeit, Universität Kiel*, **1990**.
c) 3,4-Pentanomethylenfuran: D. Kuckling, *Diplomarbeit, Universität Kiel*, **1991**.
- [114] E. McDonald, A. Suksamrarn, R. D. Wylie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1979**, 1893-1900.
- [115] Synthese 3,4-disubstituierter Furane:
a) Z. Z. Song, H. N.C. Wong, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 406-408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 432-436.

- b) Z. Z. Song, H. N.C. Wong, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 29-34.
- c) Z. Z. Song, M. S. Ho, H. N.C. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3917-3926.
- d) M. S. Ho, H. N.C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1238-1240.
- Synthese 3,4-disubstituierter Pyrrole:
- e) J.-H. Liu, H.-W. Chan, H. N.C. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274-3283.
- f) J.-H. Liu, Q.-C. Yang, T. C. W. Mak, H. N.C. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3587-3595.
- [116] a) W. Wislicenus, G. Böken, F. Reuthe, *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *363*, 340-349.
- b) E. C. Kornfeld, R. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1671-1678.
- c) M. Peters, *Diplomarbeit, Universität Kiel* **1989**.
- [117] a) P. Brownbridge, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3423-3426.
- b) U. Frick, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 839-845.
- [118] ist kommerziell erhältlich
- [119] F.-G. Klärner, M. K. Diedrich, A. E. Wigger, *Effect of Pressure on Organic Reactions*, in: *Chemistry under extreme or non-classical conditions*, Ed. R. van Eldik, C. D. Hubbard, John Wiley & Sons, Inc. and Spektrum Akademischer Verlag, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, Weinheim, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1997**, S.103-161.
- [120] G. Xu, A. M. Scurto, M. Castier, J. F. Brennecke, M. A. Stadtherr, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 1624-1636.
- [121] G. Wedler, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie, Zweite, bearbeitete und erweiterte Auflage*, VCH Weinheim, Deerfield Beach, Florida, **1985**, S. 792-7945.
- [122] W. R. Roush, A. P. Essinfeld, J. S. Warmus, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305-7308.
- [123] S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1505-1506.
- [124] J. R. Lindsay Smith, R. O. C. Norman, M. R. Stillings, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1381-1383.
- [125] G. Guichon, C. L. Guillemin, *Quantitative Gas Chromatography for Laboratory Analyses and Online Process Control*, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, **1988**, S. 437-447.
- [126] a) M. E. Bier, J. C. Schwartz, *Electrospray-Ionisation Quadrupole-Trap Mass Spectrometry* in: *Electrospray Ionisation Mass Spectrometry*, Ed. R. B. Cole, John

- Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1997**, Kap. 7, S. 235-289.
- b) P. Kebarle, Y. Ho, *On the Mechanism of Electrospray Mass Spectrometry* in: *Electrospray Ionisation Mass Spectrometry*, Ed. R. B. Cole, John Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **1997**, Kap. 1, S. 6-60.
- [127] a) *Collision Spectroscopy*, Hrsg.: R. G. Cooks, Plenum Press, New York, **1978**.
b) K. Levsen, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 589-620; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 509-540.
c) K. Levsen, H. Schwarz, *Mass Spectrom. Rev.* **1983**, *2*, 77
- [128] T. A. Eggelte, H. de Koning, H. O. Huisman, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2491-2493.
- [129] H. Kotsuki, H. Nishizawa, M. Ochi, K. Matsuoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 496-499.
- [130] a) R. Braun, J. Sauer, *J. Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1269-1274.
Review: Salt Effects on Diels-Alder Reaction Kinetics:
b) A. Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1-19.
- [131] a) J. Jurczak, T. Koźluk, S. Filipek, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1021-1024.
b) J. Jurczak, T. Koźluk, M. Tkacz, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 218-220.
c) J. Jurczak, A. L. Kawczynski, T. Koźluk, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1106-1107.
d) K. Matsumoto, Y. Ikemi, S. Hashimoto, H. S. Lee, Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3729-3730.
e) M. E. Jung, L. Street, Y. Usui, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6810-6811.
f) M. Koreeda, K.-Y. Jung, J. Ichita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 2129-2130.
- [132] H. G. O. Becker, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**, S. 685-708.
- [133] Helferich, B., Klein, W., *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *450*, 219-237.
- [134] a) G. Helmchen, K. Ihrig, H. Schindler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 183-186.
b) G. Linz, J. Weetmann, A. F. Abdel Hady, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5599-5602.
- [135] a) T. Hara, Y. Yamada, E. Akita, *J. Antibiotics* **1957**, *10A*, 70.
b) K. Maeda, S. Kondo, *J. Antibiotics* **1958**, *11A*, 37.

- [136] L. Andrau, J. Lebreton, P. Viazzo, V. Alphand, R. Furstoss, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 825-826.
- [137] a) O. Kitagawa, T. Inoe, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1059-1062.
b) K. Königsberger, H. Griengal, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 595.
c) I. Ikeda, K. Kanematsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 453-454.
d) M. Mikolaiczuk, R. Zurawinski, P. Kielbasiński, M. W. Wieczorek, J. Blaszczyk, W. R. Majzner, *Synthesis* **1997**, 356-365.
e) M. Mikolaiczuk, M. Mikina, R. Zurawinski, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 473-480.
- [138] J. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic, New York, **1983-1985**, 1. Aufl. Bd. 1-5.
- [139] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
- [140] L. Christmann, *Diplomarbeit, Universität Kiel* **1997**.
- [141] B. Rosenstock, H.-J. Gais, E. Herrmann, G. Raabe, P. Binger, A. Freund, P. Wedemann, C. Krüger, H. J. Lindner, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 257-273.
- [142] H. Günther, *NMR-Spektroskopie, Grundlagen, Konzepte und Anwendungen der Protonen- und Kohlenstoff-13-Kernresonanz-Spektroskopie in der Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1992**, 3., neubearbeitete und erweiterte Aufl., S. 108, Gleichung: ${}^3J = 7 + (-1)\cos\Phi + 5 \cos 2\Phi$.
- [143] a) H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6209-6213.
b) M. S. Brown, H. Rappoport, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3261-3263.
c) H. C. Brown, *Hydroboration* W. A. Benjamin, Inc., New York **1962**.
d) H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1-12.
e) H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.
- [144] S. Hintermann, *Dissertation, ETH Zürich* **1997**, S. 66-67 und 117-118.
- [145] G. Fodor, F. Solti, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6830-6833.
- [146] W. Z. Pang, H. H. Huang, L. L. Koh, *J. Molec. Struct.* **1997**, *415*, 17-28.

curriculum vitae

Name: Lars Christmann
Geburtsdatum: 16.09.1970
Geburtsort: Oldenburg i.O.
Eltern: Peter Christmann,
Marion Christmann, geb. Klein
Familienstand: verheiratet mit Sylvia Christmann, geb. Fischer
1 Kind, Marten
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1977-1980 Grundschule Jägerstrasse, Hude
1980-1982 Orientierungstufe Marschweg, Oldenburg i.O.
1982-1990 Altes Gymnasium Oldenburg, Oldenburg i.O.
1990 Abitur

Wehrdienst:

1990-1991 Fliegerhorst Oldenburg, Sanitätstaffel der Luftwaffe

Hochschulausbildung:

1991-1993 Grundstudium im Studiengang Diplom-Chemie der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg i.O.,
06.1993 Vordiplom
1993-1997 Hauptstudium im Studiengang Diplom-Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel,
04.1997 Hauptdiplom
04.1997-10.1998 Anfertigung der Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Mattay am Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel und
11.1998-dto an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

Tätigkeiten:

- 09.1996-03.1997 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel
- 04.1997-10.1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Baubeauftragter am Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel
- 11.1998-dto Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

Meine akademischen Lehrer waren:

Brodowski, Butte, Dreizler, Friedrichsen, Hamann, Homburg, Jacquet, Kaupp, Köll, Kuck, Lagally, Lüning, Mäder, Martens, Mattay, Metzger, Müller-Buschbaum, Pohl, Popkirov, Preetz, Schaller, Schiemenz, Schindler, Schuller, Stahl, Strasdeit, Tochtermann, Weidenbruch, Zeeck.