

**Synthese eines Taxan-AB-Fragmentes
über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung
und formale Synthese von
(+/-)-Clavukerin A und (+/-)-Isoclavukerin**

Jan Christoph Friese

Münster 2001

Organische Chemie

**Synthese eines Taxan-AB-Fragmentes
über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung
und formale Synthese von
(+/-)-Clavukerin A und (+/-)-Isoclavukerin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Jan Christoph Friese
aus Wilhelmshaven

Münster 2001

Dekan: Prof. Dr. W. Lange
Erster Gutachter: Prof. Dr. H. J. Schäfer
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. G. Erker

Tag der mündlichen Prüfungen: 10.12., 12.12., 13.12.2001
Tag der Promotion: 13.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer in der Zeit von August 1998 bis Juni 2001 im Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster erstellt.

Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer danke ich für die vielseitige Förderung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I	VORBEMERKUNGEN UND ABKÜRZUNGEN	VII
1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole	VII
2	Vorbemerkung zur Notation der stereogenen Zentren	IX
II	THEORETISCHER TEIL	1
1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines.....	1
1.2	Synthese und technische Gewinnung von Taxol	2
1.3	Wirkungsweise von Taxol (1) und Pharmakophor	2
1.4	Aufbau des Taxan-AB-Ringsystems über eine Cyclopropylcarbonyl-Umlagerung.	4
2	Problemstellung und Syntheseplanung	7
3	Diskussion geeigneter Cyclopropanierungsreagenzien	10
4	Synthese von an der „Südseite“ funktionalisierten Hydroazulenonen und Untersuchungen zu deren Cyclopropanierung	12
4.1	Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydro-2 <i>H</i> -azulen-1-on (24).....	12
4.2	Cyclopropanierung des Hydroazulenons 24	13
4.3	Selektive Epoxidierung des Hydroazulenons 24	13
4.4	Cyclopropanierung des Epoxids 25	14
4.5	Öffnung des Epoxids 25 unter Säure- und Baseneinfluß und Untersuchungen zur Cyclopropanierung	17
4.5.1	Syntheseplanung.....	17
4.5.2	Öffnung des Epoxids 25 mit der <i>Schlosser</i> -Base	18
4.5.3	Öffnung des Epoxids 25 mit Camphersulfonsäure	19
4.5.4	Eliminierung der Hydroxylgruppe aus 52	20
4.5.5	Untersuchungen zur Cyclopropanierung der unter 4.5.3 und 4.5.4 dargestellten Vorstufen	22
4.5.6	Hydratisierung der Doppelbindung des Hydroazulenons 24	23
4.5.7	Cyclopropanierung des Methoxyhydroazulenons 63	25
4.5.8	Oxidation des 4-Methoxy-3-Hydroxyhydroazulenons 52	27
4.5.9	Synthese und Cyclopropanierung des Dions 75	29
4.6	Zusammenfassung von Abschnitt 4	30
5	Untersuchungen zur Spaltung des Dreirings in 22	31
5.1	Synthese der Ausgangsverbindung 22	32
5.2	Untersuchungen zur Hydrierung von 22	34
5.2.1	Untersuchungen zur Dreiringöffnung mit dem <i>Adams</i> -Katalysator.....	34
5.2.2	Untersuchungen zur Dreiringöffnung mit Palladium auf Aktivkohle	35
5.3	Diskussion	37

6	Synthese eines an der „Nordseite“ funktionalisierten Hydroazulenons und Untersuchungen zu dessen Cyclopropanierung	40
6.1	Untersuchungen zur Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über eine Cyclopentenanellierung	40
6.1.1	Grundsätzliche Überlegungen und Syntheseplanung	40
6.1.2	Synthese des Allens 93	41
6.1.3	Cyclopentenanellierung, Isomerisierung/Desilylierung von 94a/b und Epoxidierung von 104 ..	42
6.1.4	Säurekatalysierte Öffnung der Epoxide 105a und 105b	43
6.1.5	Versuche zur Eliminierung der Hydroxyleinheit aus 106a und 106b	47
6.1.6	Baseninduzierte Öffnung der Epoxide 105a und 105b	49
6.1.7	Zusammenfassung	50
6.2	Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe durch Ozonolyse/Ringschluß	52
6.2.1	Syntheseplanung	52
6.2.2	Synthese des Dions 119	52
6.2.3	Untersuchungen zur Cyclopropanierung des Dions 119	53
7	Zusammenfassung der Abschnitte 5 und 6 und weitere Synthesplanung	55
8	Synthese eines am Achtring funktionalisierten Taxan-AB-Fragmentes	57
8.1	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 140	57
8.1.1	Synthese des Hydroazulenons 125	57
8.1.2	Cyclopropanierung des Hydroazulenons 125 und Alkylierung des Propellans 135	58
8.1.3	Cyclopropylcarbiny-Umlagerung des Propellans 136a/b	60
8.1.4	Zusammenfassung	62
8.1.5	Oxygenierung von 136a/b über eine [4+2]-CA von $^1\text{O}_2$ und eine Endoperoxidspaltung	62
8.1.6	Zusammenfassung	64
8.2	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 144 mit Vinylgruppe an C-6 ..	66
8.2.1	Syntheseplanung	66
8.2.2	Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid 138	66
8.2.3	Untersuchungen zur Claisenumlagerung von des Allylvinylethers 145	69
8.2.4	Zusammenfassung	70
8.3	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 155 mit Methylgruppe an C-6/70	
8.3.1	Syntheseplanung	70
8.3.2	Synthese von Tolyldihydrozimtsäure (151)	71
8.3.3	Synthese des Hydroazulenons 153	72
8.3.4	Cyclopropanierung des Hydroazulenons 153 und Alkylierung des Propellans 169	73
8.3.5	Cyclopropylcarbinyumlagerung des Propellans 170a/b	75
8.3.6	Zusammenfassung	76
8.3.7	Vorbemerkung	76
8.3.8	Oxygenierung von 170a/b über eine [4+2]-CA von $^1\text{O}_2$ und eine Endoperoxidspaltung	77
8.3.9	Konjugate Reduktion des Enons 154 zum Keton 155 und Oxidation von 154 zu 156a	82
8.3.10	Zusammenfassung	84
8.4	Untersuchungen zur Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 178 über eine eine 1,4-Bäckvall-Oxidation	85
8.4.1	Einleitung	85
8.4.2	Acetoxychlorierung von 177	85
8.4.3	Zusammenfassung	86
8.5	Untersuchungen zur Cyclopropylcarbiny-Umlagerung von 154 , 155 und 156a	87

8.5.1	Analyse des Reaktionsverhaltens von 154 , 155 und 156a	89
8.5.2	Weitere Synthesepaltung	92
8.6	Synthese und Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des am Siebenring oxygenierten Propellans 184	93
8.6.1	Reduktion der Carbonylgruppe von 155 mittels einer <i>Shapiro</i> -Reaktion	93
8.6.2	Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Alkohols 184	95
8.6.3	Zusammenfassung.....	96
8.6.4	Oxidation von 184 , Dihydroxylierung von 185 und Synthese der Umlagerungsvorstufe 188	96
8.7	Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Diacetats 188 zu dem am Achtring oxygenierten Taxan-AB-Fragment 189	99
8.8	Zusammenfassung und Ausblick	100
9	Untersuchungen zur Allyloxydation des A-Ringes von 12 und 22.....	103
9.1	Synthese der Ausgangsverbindungen 12 und 22	103
9.2	Untersuchungen zur Allyloxydation von 12 und 22	104
9.2.1	Oxidation von 12 und 22 mit Chrom(VI) basierenden Reagenzien	104
9.2.2	Oxidation von 12 mit Selendioxyd	108
9.2.3	Zusammenfassung.....	109
10	Formale Totalsynthese des Trinorguaian-Sesquiterpens (+/-)-Clavukerin A (215a) und von (+/-)-Isoclavukerin (215b).....	111
10.1	Einleitung.....	111
10.2	Synthesepaltung.....	112
10.3	Synthese von Methylcyclohepten 218 und Cyclopentenanellierung.....	113
10.4	Synthese der (+/-)-Isoclavukerin A-Vorstufe <i>rac</i> - 216b	113
10.5	Synthese des (+/-)-Clavukerin A-Vorstufe	114
10.6	Zusammenfassung	115
11	Zusammenfassung.....	116
III	EXPERIMENTELLER TEIL	123
1	Allgemeine Angaben	123
1.1	Physikalische Daten	123
1.2	Spektroskopische und spektrometrische Daten	123
1.3	Chromatographie.....	125
1.4	Allgemeines.....	126
1.5	Chemikalien.....	126
1.6	Allgemeines.....	126
2	Synthese von an der „Südseite“ funktionalisierten Hydroazulenonen und Untersuchungen zu deren Cyclopropanierung	128
2.1	Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydro-2 <i>H</i> -azulen-1-on (24).....	128
2.1.1	Synthese von Cyclohepten (39) ^[74]	128
2.1.2	Synthese von Cycloheptenon (23)	128
2.1.3	Synthese von 1-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)cyclohept-2-en-1-ol (40) ^[77]	129
2.1.4	Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydroazulen-1(2 <i>H</i>)-on (24) ^[77]	131

2.2	Epoxidierung von 24 zu 25 und 46 und Cyclopropanierung von 25 zu 27 und 28 ...	132
2.2.1	Synthese von <i>rac</i> -(1 <i>aS</i> ,7 <i>bR</i>)-2,3,4,6,7,7 <i>b</i> -Hexahydroazuleno[4,5- <i>b</i>]oxiren-5(1 <i>aH</i>)-on (25) ...	132
2.2.2	Cyclopropanierung des Epoxids 25	134
2.3	Baseninduzierte Öffnung von 25 mit LIKADOR	136
2.3.1	Synthese von 6,7,8,8 <i>a</i> -Tetrahydroazulen-1(5 <i>H</i>)-on (55)	136
2.4	Säurekatalytische Öffnung von 25	138
2.4.1	Synthese von <i>rac</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-5-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-azulen-1(2 <i>H</i>)-on (52)	138
2.5	Eliminierung der OH-Gruppe aus 52	140
2.5.1	Synthese von 4-Methoxy-3,6,7,8-tetrahydroazulen-1(2 <i>H</i>)-on (58)	140
2.6	Hydratisierung der Doppelbindung von 24	141
2.6.1	Synthese von 5-Methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydroazulen-1(2 <i>H</i>)-on (63)	141
2.7	Cyclopropanierung von 63	142
2.8	Oxidation von 52 Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydroazulen-1,4,5(2 <i>H</i>)-trion (72)	146
2.8.1	Oxidation von 52 mit IBX	146
2.8.2	Oxidation von 52 über eine <i>Swern</i> -Oxidation	147
2.8.3	Oxidation von 52 mit dem Pyridin-SO ₃ -Komplex	147
2.9	Synthese und Cyclopropanierung von 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulen-1,4-dion (75) .	148
2.9.1	Synthese von 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulen-1,4-dion (75) ^[67]	148
2.9.2	Cyclopropanierung von 75	150
3	Untersuchungen zur hydrogenolytischen Spaltung des Dreiringes in 22	153
3.1	Synthese der Ausgangsverbindung 22	153
3.1.1	3,4,5,6,7,8-Hexahydroazulen-1(2 <i>H</i>)-on (30)	153
3.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclopropylcarbiny-Umlagerung von unsubstituierten Propellanen-	158
3.2	Untersuchungen zur Hydrierung des Dreiringes in 22	160
3.2.1	Hydrierung der Doppelbindung in 22 mit dem Adams-Katalysator:	160
3.2.2	Hydrierung von 22 mit Pd/C	161
3.2.3	Weiterführende Untersuchungen zur Hydrierung des Dreiringes in tabellarischer Form	162
4	Synthese eines an der „Nordseite“ funktionalisierten Hydroazulenons und Untersuchungen zu dessen Cyclopropanierung	165
4.1	Untersuchungen zur Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über eine Cyclopentenanellierung	165
4.1.1	Synthese von Trimethylsilylmethylallen (93)	165
4.1.2	Cyclopentenanellierung von 93 an 23 ^[114]	167
4.1.3	Isomerisierung und Desilylierung von 94a/b ^[114]	169
4.1.4	Epoxidierung von 104	170
4.1.5	Säurekatalysierte Öffnung der Epoxide 105a und 105b	172
4.1.6	Öffnung von 105a/b mit der <i>Schlosser</i> -Base LIKADOR	177
4.2	Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über Ozonolyse/Ringschluß	179
4.3	Synthese von 2,3,4,5,6,7-Hexahydroazulen-1,8-dion (119)	179
4.4	Synthese der Dithiolane 123 und 124	181
5	Synthese eines am Achtring funktionalisierten Taxan-AB-Fragmentes	184
5.1	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 140	184
5.1.1	Synthese von 3,4-Dihydro-1(2 <i>H</i>)-azulenon (125)	184
5.1.2	Cyclopropanierung des Hydroazulenons 125 und Alkylierung des Propellans 135	186

5.2	Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Propellans 136a/b: Synthese von Bicyclo[5.3.1]undeca-3,5,7-trien-1-ol (137)	189
5.2.1	[4+2]-Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ an 136a/b und Spaltung des Endoperoxides 138	190
5.3	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 144 mit Vinylgruppe an C-6194	194
5.3.1	Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid 138	194
5.4	Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 155 mit Methylgruppe an C-6198	198
5.4.1	Synthese von Tolyldihydrozimtsäure (151)	198
5.4.2	Synthese von 6-Methyl-3,4-dihydro-1(2 <i>H</i>)-azulenon (153)	200
5.4.3	Synthese von (Dimethylsulfoniummethyl)-carboxylat (165)	202
5.4.4	Cyclopropanierung des Hydroazulenons 153 und Alkylierung des Propellans 169	204
5.4.5	Cyclopropylcarbinylumlagerung des Propellans 170a/b	207
5.4.6	[4+2]-Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ an 170a/b und Spaltung des Endoperoxides 173	208
5.4.7	Untersuchungen zur Reduktion des Enons 154 und Oxidation von 154	211
5.5	Untersuchungen zur Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 178 über eine eine 1,4- <i>Bäckvall</i> -Oxidation	217
5.6	Synthese und Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des am Siebenring oxygenierten Propellans 184	218
5.6.1	Reduktion der Carbonylgruppe von 155 mittels einer <i>Shapiro</i> -Reaktion	218
5.6.2	Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Propellans 184	221
5.6.3	Oxidation von 184 , Dihydroxylierung von 185 und Synthese der Umlagerungsvorstufe 188 ..	222
5.6.4	Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Diacetats 188 zu dem am Achtring oxygenierten Taxan-AB-Fragment 189	227
6	Untersuchungen zur Allyloxidation von 12	229
6.1	Synthese der Ausgangsverbindung	229
6.1.1	Synthese von 8-Methylbicyclo[5.3.1]undec-7-enol (12).....	229
6.2	Oxidation von 12 mit Pyridiniumchlorochromat	232
6.3	Synthese von 1-Hydroxy-8-Methylbicyclo[5.3.1]undec-7-en-9-on (196)	232
6.4	Oxidation von 12 mit SeO_2 :.....	233
6.4.1	Synthese von 8-Methylbicyclo[5.3.1]-6,8-dien-1-ol (211)	233
7	Formale Totalsynthese des Trinorguaian Sesquiterpens (+/-)-Clavukerin A (<i>rac</i>-215a) und von (+/-)-Isoclavukerin (<i>rac</i>-215b)	236
7.1	Synthese von Methylcyclohepten 218 und Cyclopentenanellierung.....	236
7.1.1	Synthese von 3,5 Epoxycyclohepten (220)	236
7.1.2	Synthese von 4-Methylcyclohept-2-en-1-on (218).....	237
7.1.3	Anellierung des Allens 93 an Methylcycloheptenon (218)	238
7.2	Synthese der (+/-)-Clavukerin A-Vorstufe	240
7.2.1	Synthese von <i>rac</i> -(8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-3,8-Dimethyl-2,5,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydroazulen-4(1 <i>H</i>)-on (<i>rac</i> - 216a).....	240
7.3	Synthese der (+/-)-Isoclavukerin A-Vorstufe <i>rac</i> - 216b	241
7.3.1	Synthese von (8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-3,8-Dimethyl-2,5,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydroazulen-4(1 <i>H</i>)-on (<i>rac</i> - 216b)....	241
IV	ANHANG.....	243
1	Kristallstrukturen	243
1.1	Kristallstrukturanalyse von 86	243
1.2	Kristallstrukturanalyse von 106a	246
1.3	Kristallstrukturanalyse von 140	249

1.4	Kristallstrukturanalyse von 144	252
1.5	Kristallstrukturanalyse von 154	255
1.6	Kristallstrukturanalyse von 155	258
1.7	Kristallstrukturanalyse von 156a	261
2	Literaturverzeichnis	264

I. Glossar

I Vorbemerkungen und Abkürzungen**1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole**

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
abs.	absolut
arom.	aromatisch
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bnz	Benzoyl
BuLi	Butyllithium
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrosprayionisation
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie/Gaschromatogramm
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
ges.	gesättigt
Gl.	Gleichung
GHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation
GHSQC	Gradient Heteronuclear Single Bond Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarotspektroskopie/Infrarotspektrum
IT	Ion Trap
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
l	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
L-Selectrid [®]	Lithium-tri-sec.-butylborhydrid
M	molar
Me	Methyl
min.	Minuten

MS	Massenspektrometrie/Massenspektrum
N	normal
n.b	nicht beobachtet
NMR	Kernmagnetische Resonanz
-OTf	-triflat
Ph	Phenyl
RCM	Ring Closing Metathesis
Rkt.	Reaktion
R	organischer Rest
R_f	relative Wanderungsgeschwindigkeit
Ringdef.	Ringdeformationsschwingung
S.	Seite
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
vgl.	vergleiche

2 Vorbemerkung zur Notation der stereogenen Zentren

Die stereochemische Notation in der vorliegenden Arbeit folgt der von *Maehr* vorgeschlagenen Konvention.^[1] Demnach werden verstärkte oder unterbrochene Linien zur Kennzeichnung von Stereozentren racemischer Verbindungen gebraucht. Da die in der vorliegenden Arbeit diskutierten Synthesen durchweg racemischer Natur sind, wird auf eine Kennzeichnung der Ordnungsnummern der einzelnen Verbindungen durch ein vorgestelltes *rac*- verzichtet. Lediglich in Abschnitt 10 wird davon Gebrauch gemacht.

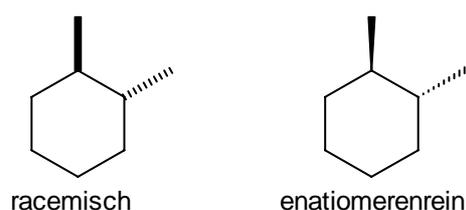


Abbildung 1: Notation der Stereozentren nach Maehr

Die Propellan- und Hydroazulenongrundgerüste **A** und **B** und das Taxan-AB-Gerüst **C** werden aus optischen Gründen zur Erzeugung eines räumlichen Effekts sowohl mit verstärkten Keilen als auch mit verstärkten Linien dargestellt. Der Cyclopropanring in **A** zeigt dabei nach oben, während die verstärkten Keile bzw. Linien aus der Papierebene zeigen.

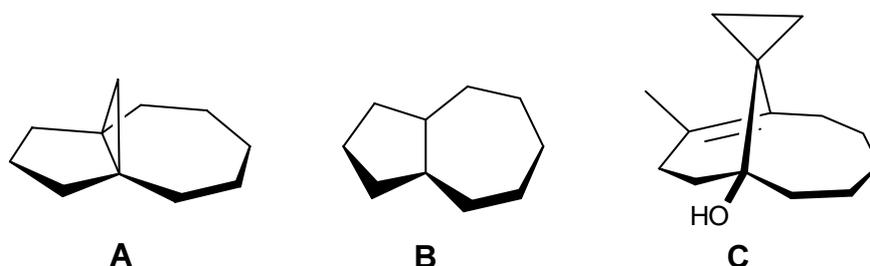


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Propellan-, Hydroazulenon und Taxangrundgerüste **A** und **B** und **C**

Damit ergibt sich folgende Darstellung für ein racemisches Propellan.

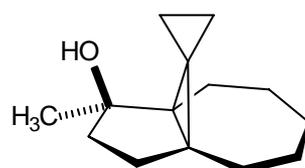


Abbildung 3: Grafische Darstellung eines racemischen Propellans.

II. Theoretischer Teil

II Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Total- oder Partialsynthese von Naturstoffen, die ungesättigte Brückenkopfkohlenstoffatome beinhalten, ist eine große Herausforderung für den synthetisch orientierten organischen Chemiker.^[2] Zu dieser Familie von Verbindungen zählen z.B. Taxusin^{[3],[4]}, Vulgarolid^[5], Eremantholid A^{[6],[7]}, Ceroruben-Säure III^{[8],[9]}, O-Methylshiccoin^{[10],[11]} oder Cleomeolid^{[12],[13]}, wobei der vermutlich bekannteste und komplexeste Vertreter das cytostatisch wirkende Taxol (Paclitaxel)^[14] (**1**) ist. Sechs publizierte Totalsynthesen^{[15],[16],[17],[18],[19],[20]} von **1** und eine Vielzahl von Artikeln über die Synthese von Fragmenten zeugen von dem hohen synthetischen Interesse an dem Molekül.

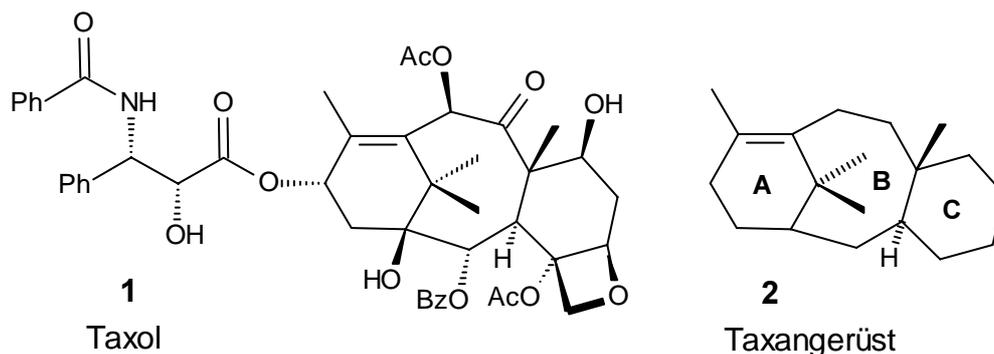


Abbildung 4: Struktur des Taxols (**1**) und des Taxangerüsts (**2**)

Das komplexe Diterpen **1** wurde 1971 als Inhaltsstoff der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* entdeckt und beherrscht heute mit einem Umsatz von mehreren Milliarden-Dollar einen Großteil des Marktes für Tumorstoffe.^{[21],[22],[23]} Taxol, das zu Anfang der 90er Jahre von *Bristol-Myers Squibb* entwickelt und vermarktet wurde, ist gegenwärtig in mehr als 60 Staaten gegen eine Vielzahl von soliden Tumoren, wie sie z.B. bei Ovarial^[24]-, Brust- und kleinzelligem Lungenkrebs^[25] vorgefunden werden, zugelassen. Taxotere (**5**), ein Derivat des natürlichen Taxols, wurde vor wenigen Jahren von *Rhone Poulenc Rorer* (heute *Aventis*) bei ähnlichen Indikationen zugelassen.^[26] Der große Erfolg von Taxol demonstriert auf eindrucksvolle Weise den Reichtum der Natur an biologisch hoch aktiven Verbindungen als Heilmittel für Krankheiten.^[27]

1.2 Synthese und technische Gewinnung von Taxol

Da für die Behandlung von 500 Krebspatienten die Abholzung von 3000 Eibenbäumen notwendig^[28] ist, kann der Bedarf an Wirkstoff nicht aus der pazifischen Eibe gedeckt werden. Momentan wird Taxol semisynthetisch aus 10-Desacetylbaccatin III und biotechnologisch aus *Taxus*-Zellkulturen gewonnen. Letztere Methode hat den Vorteil, daß das Hauptsekretionsprodukt der Zellen Taxol (1) ist und sich die Reinigung auf die Extraktion des Kulturmediums beschränkt.^[29] Bei der Semisynthese wird Desacetylbaccatin III (3) als Vorstufe genutzt, das in größeren Mengen aus den nachwachsenden Nadeln der europäischen Eibe *Taxus baccata* gewonnen werden kann. Desacetylbaccatin III (3) kann durch die Kupplung mit einer geeigneten Seitenkette zu Taxotere (5) oder bei anderer Seitenkette und zusätzlicher Acetylierung der Hydroxy-Gruppe an C-10 in Taxol (1) überführt werden.^[22] Taxotere (5) ist aufgrund der besseren Wasserlöslichkeit und der Tatsache, daß es die Tubulinpolymerisation stärker beschleunigt als Taxol (1), besser für die klinische Anwendung geeignet.^[30]

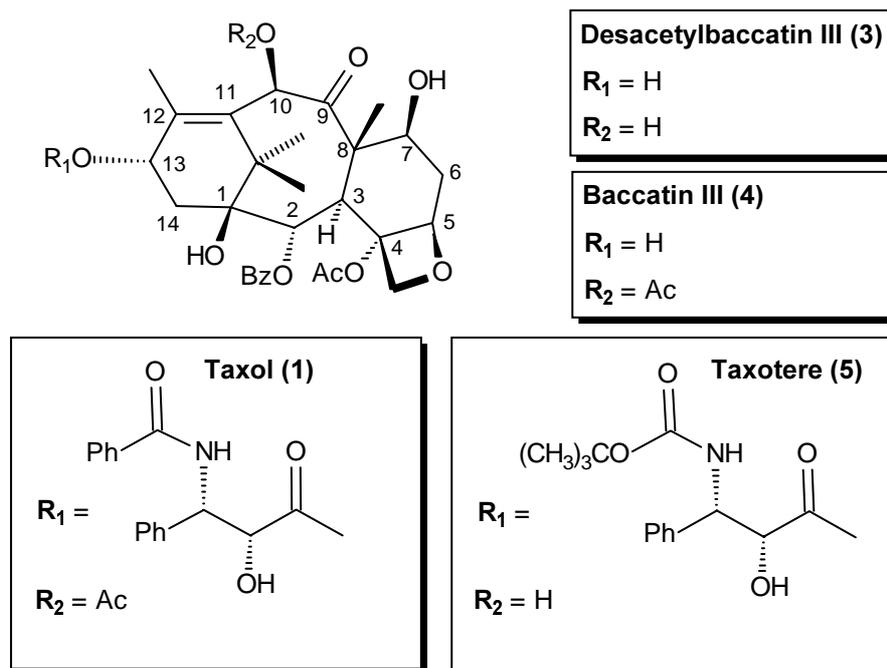


Abbildung 5: Struktureller Zusammenhang der wichtigsten Vertreter der Taxane.

1.3 Wirkungsweise von Taxol (1) und Pharmakophor

Die Wirkungsweise von Taxol (1) beruht auf dessen Eingriff in das Tubulin-Mikrotubuli-Gleichgewicht. Im Unterschied zu den Tumorstoffen Colchicin^[31] und Vinblastin^{[31a],[32],[33]}, die wirken, indem sie bei der Bildung und dem Wachstum der

Mikrotubuli einschreiten und die Polymerisation der Mikrotubuli durch Umbau in andere Aggregationsformen effektiv verhindern, stört Taxol die Polymerisations-Depolymerisationsdynamik der Mikrotubuli *in vitro*, indem es an die Mikrotubuli bindet und sie gegenüber Depolymerisation stabilisiert.^[34] Taxol induzierte Mikrotubuli sind morphologisch von den natürlichen verschieden und können die mitotische Spindel nicht mehr bilden, wodurch die Zellteilung effektiv verhindert wird.

Bemerkenswert ist, daß trotz ihrer geringen strukturellen Ähnlichkeiten mit Taxol, auch die Epothilone^[35], Discodermolid^[36], Laulimalid^[37], Sarcodictyin^[38] und Eleutherobin^[39] nach demselben Mechanismus wirken. Untersuchungen auf dem Gebiet eines gemeinsamen Pharmakophors und einer gemeinsamen Bindungsstelle am β -Tubulin waren in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher kontroverser wissenschaftlicher Veröffentlichungen. *Winkler* und *Axelsen* diskutieren ein Modell, in dem ein Teil der Seitenkette, die Acetylgruppe an C-10 und die Benzoylgruppe für die Aktivität von Wichtigkeit sind.^[40] *Danishesky* und *Horwitz* unterstützen diese Vorstellung und halten das Baccatingerüst ebenfalls für nicht aktivitätsbestimmend. Sie ordnen ihm lediglich die passive Aufgabe zu, Seitenkette, Benzoylgruppe und die Acetylgruppe an C-10 in der für die Tubulinbindung notwendigen Position zu halten.^[41] Sie belegen dies mit einer Zwittersubstanz aus Epothilon und Paclitaxel, die die Tubulinpolymerisation ähnlich gut wie Taxol induziert. *Nicolaou* und *Giannakakou* widersprechen dieser Behauptung in einem kürzlich erschienenen Artikel und halten, nach Molecular Modelling Studien an Paclitaxel und Epothilon B, besonders das BC-Fragment des Baccatingerüsts für die Induktion der Tubulinpolymerisation für essentiell.^[42] Zwei weitere Modelle bezüglich eines Pharmakophors sind das von *Snyder*^[43], bei dem auch die Seitenkette und das Baccatingerüst eine entscheidene Rolle spielen und schließlich das Modell von *Kingston*^[44], der das erste biologisch aktive Taxan ohne Seitenkette vorstellt.

Sicher ist bis heute nur, daß für die biologische Wirkung nicht alle im Taxol (**1**) enthaltenen Funktionalitäten notwendig sind,^{[45],[46]} was *Blechert* bereits 1986 anhand eines vereinfachten Taxoids mit biologischer Wirkung zeigte^[47] und 1994 von *Nicolaou et al.* durch weiteres vereinfachtes, aber dennoch aktives C-Aryl-Taxolderivat belegt wurde.^[48] Es ist daher grundsätzlich immer von Interesse, strukturell vereinfachte Derivate des Taxols (**1**) zu synthetisieren und ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Möglicherweise kann so das Pharmakophor eines Tages bestimmt und können zielorientiert deutlich wirksamere und besser verträgliche Wirkstoffe synthetisiert werden.

1.4 Aufbau des Taxan-AB-Ringsystems über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung.

In vielen aus der Literatur bekannten Taxan-Gerüst-Synthesen wird der achthgliedrige Taxan-B-Ring über einen Ringschluß aufgebaut, der an komplexen Systemen häufig mit unbefriedigenden Ausbeuten verläuft.^[16] Alternativ kann der achthgliedrige B-Ring auch über eine Ringerweiterung gebildet werden. *Holton et al.* berichteten bereits 1984 über die erfolgreiche Synthese eines Taxan-AB-Fragmentes über die Fragmentierungsreaktion von β -Patchoulenoxid^[49] und verwendeten die Reaktion eine Dekade später als Schlüsselschritt in ihrer 1994 publizierten Totalsynthese.^[15]

Nicht nur die Fragmentierung von Patchoulenoxid oder die von *Wender et al.* vorgestellte Fragmentierung eines Verbenonderivates^[18] eignen sich zur Darstellung des Taxan AB-Grundgerüsts; auch die Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung kann zu diesem Zweck genutzt werden. Wird die Reaktion, bei der ein Cyclopropanring durch ein dazu α -ständiges Carbokation geöffnet wird, auf ein geeignetes Substrat wie das cyclopropanierte Hydroazulenongerüst **6** übertragen, kann das Taxan-Gerüst **8** schnell und effizient aufgebaut werden. Dabei wird in nur einem Schritt neben dem Achtring auch die anti-Bredtsche^[50] Doppelbindung und die Hydroxylgruppe an C-1 gebildet.

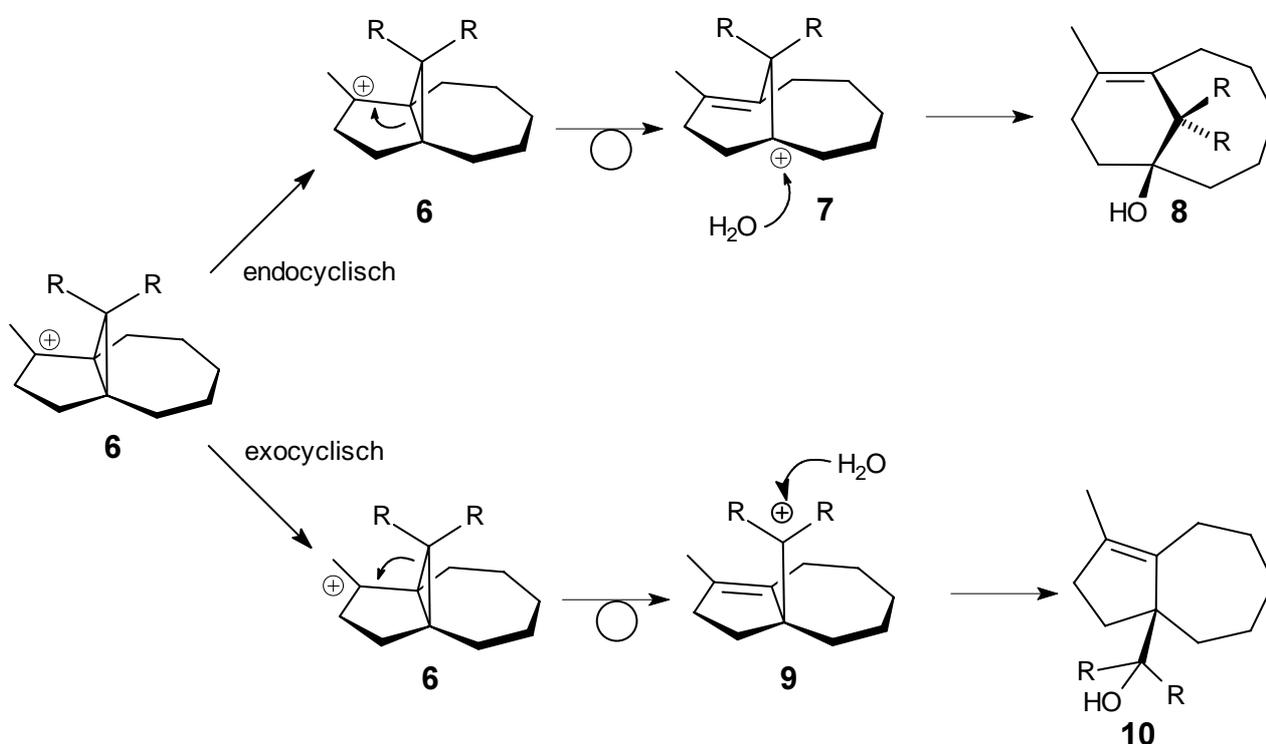
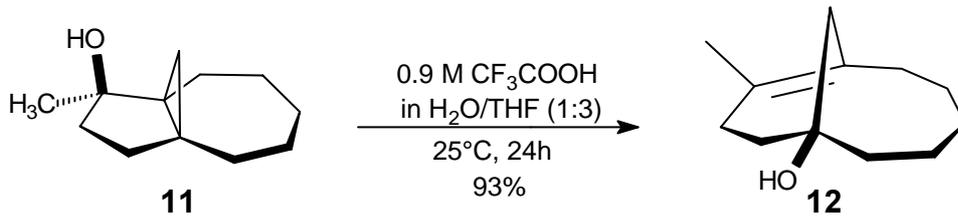


Abbildung 6: Endo- und exocyclischer Verlauf der Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung

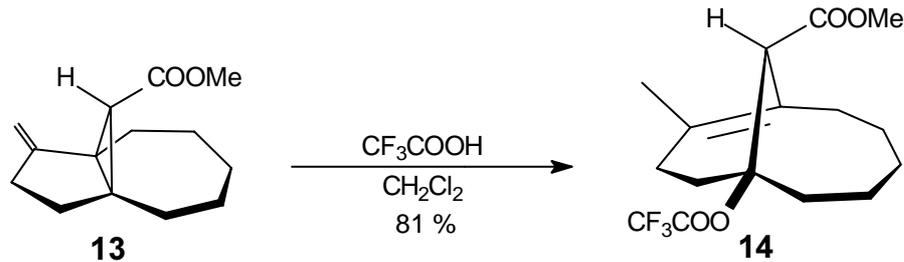
Den Beweis für diese Vorstellung lieferte *Thielemann*, der basierend auf Ergebnissen von *Gassmann et al.*^[51], *Friedrich et al.*^[52] und *Scott et al.*^[53] die Taxan-AB-Fragmente **12** und

14 durch die Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung von **11** und **13** aufbauen konnte (Gl. (1) und Gl.(2)).^{[54],[55],[56]}

(1)



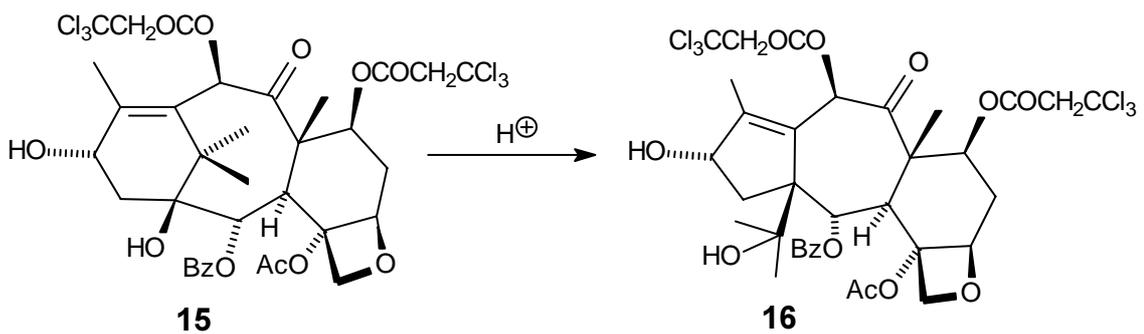
(2)



Von besonderer Bedeutung ist, daß die Öffnung des Cyclopropanringes grundsätzlich sowohl exocyclisch als auch endocyclisch erfolgen kann und nur bei endocyclischer Ringöffnung das Taxan-AB-Gerüst **8** gebildet wird. Drei beschriebene Fälle belegen, daß die Substituenten am Dreiring sehr genau ausgewählt werden müssen, um die exocyclische Ringöffnung zu **10** zu vermeiden.^{[57],[58],[59]}

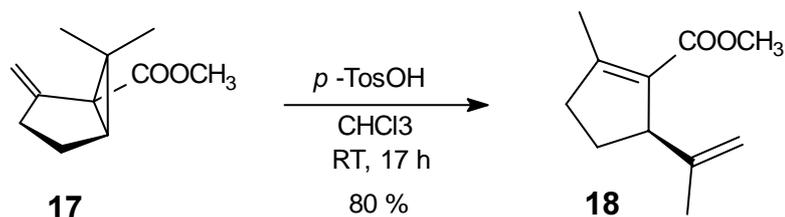
Potier et al. beobachteten 1993 beim Behandeln des Baccatingerüsts **15** mit Säure eine Umwandlung zu **16**, die auf eine Retro-Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung zurückzuführen ist.^[57]

(3)



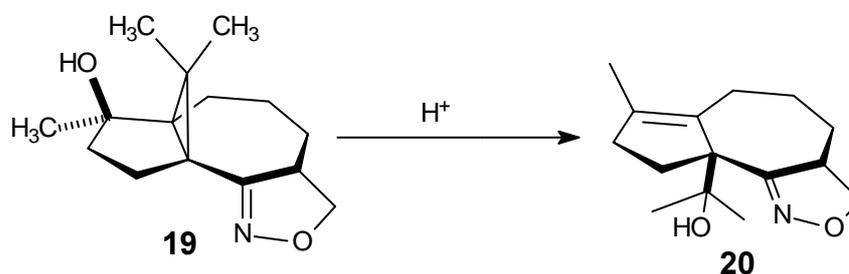
Bereits 1982 beschrieben *Paquette et al.* eine ausschließlich exocyclisch verlaufende Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Cyclopentenderivates **17** zu **18**.^[58]

(4)



Ein aktuelles Beispiel wurde 1999 von *Mioskowski et al.* beschrieben. Bei dem Versuch das Propellan **19** umzulagern, bildete sich durch eine exocyclische Ringöffnung das Azulenderivat **20**.^[59]

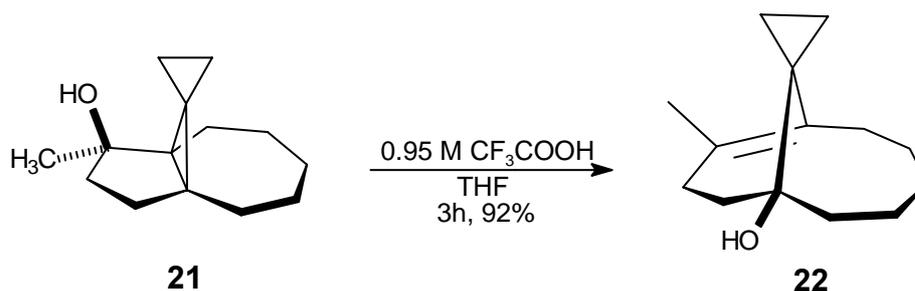
(5)



Diese drei Beispiele zeigen deutlich, daß ein Tricyclus mit geminaler Dimethylgruppe am Cyclopropanring nicht als Ausgangsverbindung für eine endocyclische Cyclopropyl-carbinyl-Umlagerung dienen kann.

Alternativ wurde in der Diplomarbeit^[60a] die *spiro*-Verbindung **21** synthetisiert, die eine latente *gem*-Dimethylgruppe enthält und in hervorragender Ausbeute endocyclisch zu **22** umlagerte.

(6)



2 Problemstellung und Syntheseplanung

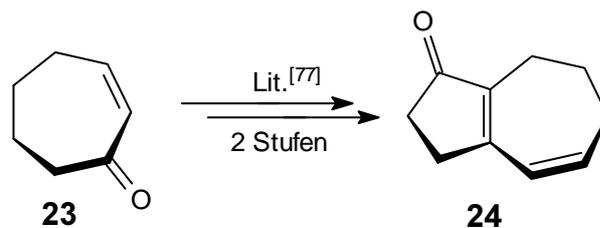
Im Mittelpunkt der vorliegenden Dissertation steht die Synthese eines am Achtring oxygenierten Taxan-AB-Fragmentes durch die Übertragung der Cyclopropylcarbonyl-Umlagerung auf höher funktionalisierte Umlagerungsvorstufen. Dabei sollte die Synthese derart ausgearbeitet werden, daß die am Achtring angeknüpften funktionellen Gruppen einen Zugang zu Taxan-ABC-Fragmenten und antitumoral wirksamen Verbindungen eröffnen.

Da die bisher synthetisierten Taxan-AB-Fragmente wie **12**, **14** und **22**^{[54],[55],[56],[60]} eine weitere Funktionalisierung des B-Ringes nicht zuließen, war im ersten Teil der Arbeit geplant, einen praktikablen Zugang zu höher oxygenierten Hydroazulenonen auszuarbeiten und ihr Verhalten gegenüber Schwefelyliden als Cyclopropanierungsreagenzien zu analysieren. Nach der Auswahl einer geeigneten Vorstufe und deren Cyclopropanierung sollte das dabei erhaltene Propellan weiter funktionalisiert und die Umlagerungsreaktion anhand der Reaktionsprodukte genau studiert werden (Syntheseplan 1).

Das mit geringem synthetischen Aufwand über eine zweistufige Synthesesequenz aus Cyclohepten **23** zugängliche Dienon **24** (Gl. (7)) schien ideale Voraussetzungen für die weitere Funktionalisierung des Siebenringes zu bieten. Wünschenswert wäre die selektive Cyclopropanierung der zentralen Doppelbindung und die anschließende Funktionalisierung der zweifach substituierten Doppelbindung. Da das Nucleophil bei dieser Vorgehensweise vermutlich in einer 1,6-Addition reagieren würde, ist es notwendig die zweifach substituierte Doppelbindung zuvor zu schützen.

Die beiden Doppelbindungen sind sterisch und durch ihre unterschiedliche Elektronendichte chemisch unterscheidbar, und die zweifach substituierte Doppelbindung von **24** kann durch eine Vielzahl von Reagenzien in die verschiedensten funktionellen Gruppen umgewandelt werden. Denkbar sind beispielsweise Oxymercurierung/Demercurierung, *cis*-Dihydroxylierung oder selektive Epoxidierung, wobei die zuletzt genannte Variante am vielversprechendsten erschien (Syntheseplan 1).

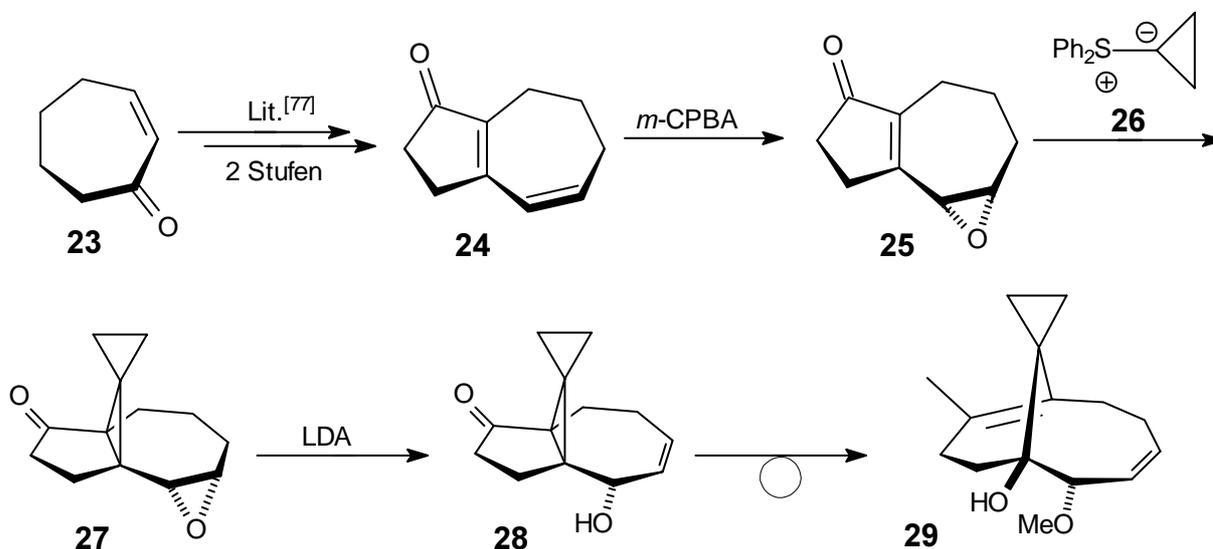
(7)



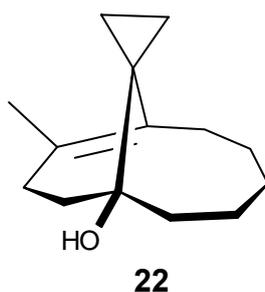
Nach der selektiven Epoxidierung der zweifach substituierten Doppelbindung von **24** sollte die erhaltene Verbindung **25** mit dem Ylid **26** cyclopropaniert und die Oxiraneinheit von **27**

anschließend baseninduziert geöffnet werden. Der erhaltene Allylalkohol **28** sollte geschützt, die Carbonylgruppe reduziert und die Ringerweiterung zu **29** mit Säure induziert werden (Syntheseplan 1).

Syntheseplan 1



Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob der *spiro*-Dreiring der in der Diplomarbeit dargestellten Verbindung **22** eine geeignete Vorstufe für die geminale Dimethylgruppe darstellt oder ob andere Strategien notwendig sind, um diese Einheit in das Molekül einzuführen.



Schließlich ist von Interesse, ob sich **22** durch eine Allyloxydation am A-Ring oxidieren läßt und eine Möglichkeit geschaffen werden kann, die Taxol-Seitenkette an das Molekül zu knüpfen. Diese Möglichkeit der Taxan-A-Ring-Funktionalisierung ist für ähnliche Systeme bereits in der Literatur beschrieben und soll auf **12** oder **22** übertragen werden.

Insgesamt gliedert sich die Arbeit in mehrere Teilabschnitte:

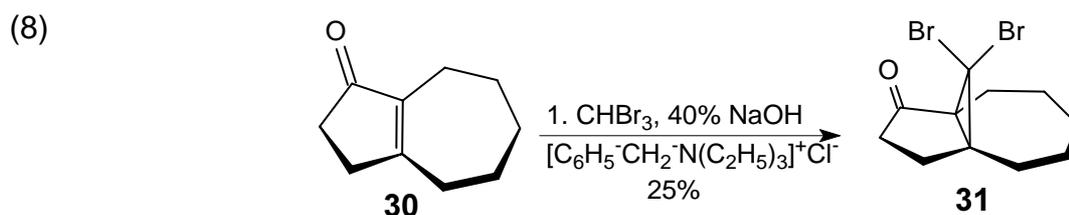
- Synthese verschiedener, d.h. am Siebenring funktionalisierter Hydroazulenone und Untersuchung ihrer Cyclopropanierung mittels Schwefelyliden (Kap. 4, 6, 7).
- Cyclopropylcarbonyl-Umlagerung des unter a) erhaltenen Propellans (Kap. 8).

- c) Funktionalisierung des Taxan-A-Rings über eine Allyloxidation von **22** (Kap. 9).
- d) Freisetzung der geminalen Dimethylgruppe durch hydrogenolytische Spaltung des Dreirings von **22** (Kap. 5).

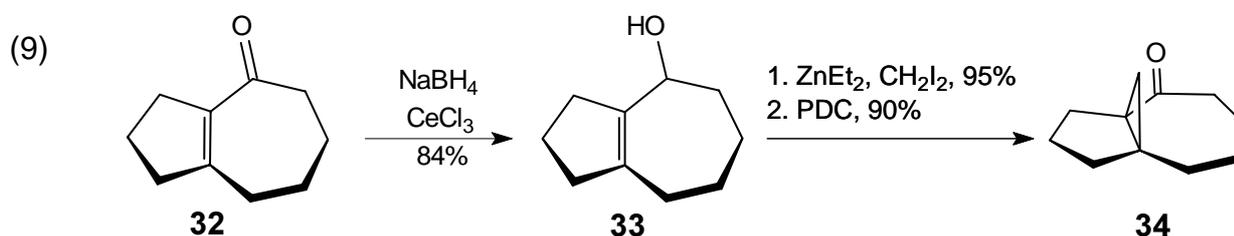
3 Diskussion geeigneter Cyclopropanierungsreagenzien

Von besonderer Wichtigkeit in der ausgearbeiteten Synthesestrategie ist die Cyclopropanierung des funktionalisierten Hydroazulenons zum tricyclischen Umlagerungsvorläufer. Aus früheren Arbeiten ist bereits bekannt, daß Schwefelylide wie **26** zur Cyclopropanierung von Hydroazulenonen wie **30** gut geeignet sind.^{[55],[56],[67]} Während Carbene in der Regel elektrophile Eigenschaften haben und bevorzugt an elektronenreiche Doppelbindungen addieren, sind Schwefelylide aufgrund ihrer Additionstendenz besonders geeignet, wenn es gilt elektronenarme, mit einer Carbonylgruppe konjugierte Doppelbindungen zu cyclopropanieren.^{[61],[62],[63]} Es sollte daher möglich sein, sie auch zur Cyclopropanierung von **25** einzusetzen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß **25** (Synthesepan 1) am Siebenring mit einer Oxirangruppe funktionalisiert ist. Über das Reaktionsverhalten solcher Spezies in Anwesenheit von basischen Schwefelyliden ist bisher nichts bekannt. Deshalb sollen vor Beginn der Untersuchungen alternative Cyclopropanierungsreagenzien anhand von Beispielen diskutiert und auf ihre Tauglichkeit zur Cyclopropanierung von elektronenarmen Doppelbindungen untersucht werden.

Untersuchungen zur Cyclopropanierung von Hydroazulenonen des diskutierten Typs mit Carbenen wurden bereits im Rahmen früherer Arbeiten vorgenommen. Die experimentellen Ergebnisse von *Thielemann* belegen, daß das Hydroazulenon **30** mit dem *Simmons-Smith*-Reagenz nicht cyclopropaniert werden kann und bei Verwendung von Diazoketonen nur Zersetzungsprodukte und Ausgangsverbindung isoliert werden können.^[56] *Bröcher* hat später gezeigt, daß auch das klassische Verfahren von *Hoffmann*^[64] und das modernere transferkatalytische Verfahren nach *Dehmlow*^[65] bzw. *Makosza*^[66] nicht zur Cyclopropanierung von **30** geeignet ist (Gl. 8).^[67]

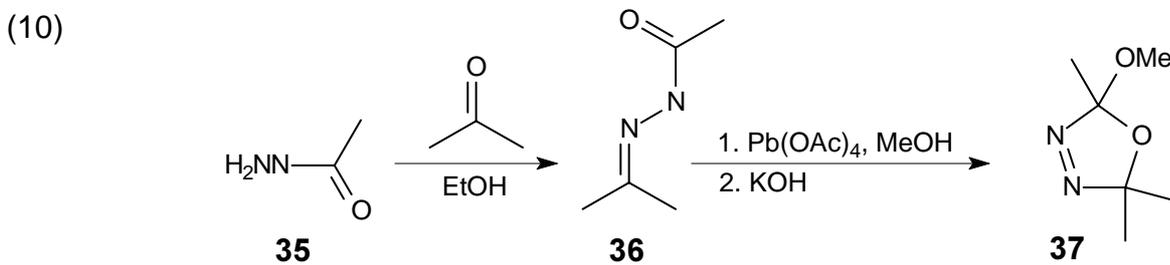


Darüber hinaus beschreiben *Boubouz und Cossy*, daß für die Cyclopropanierung des Hydroazulenons **32** mit dem *Simmons-Smith*-Reagenz zuerst eine *Luche*-Reduktion^[68] zum Allylalkohol **33** notwendig war, bevor die Methyleneinheit an die Doppelbindung addiert und **34** erhalten werden konnte (Gl. 9).^[69]

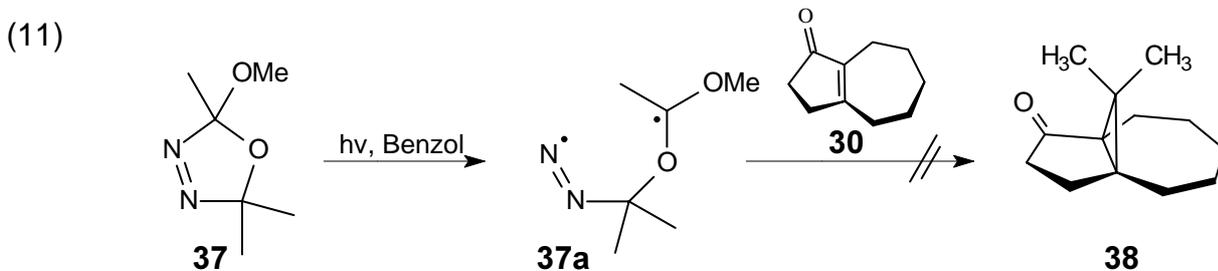


Diese beiden Beispiele zeigen, daß klassische Carbenreagenzien nicht geeignet sind, um den Dreiring in Hydroazulenone wie **30** oder **25** einzuführen.

Eine interessante Alternative zum *Simmons-Smith*-Reagenz bietet das von *Warkentin* und *Bekhazi* entwickelte Oxadiazolin **37** (Gl. (10)), das eigens zur Cyclopropanierung von elektronenarmen Doppel- und Dreifachbindungen entwickelt wurde.^[70] Durch photochemische Aktivierung^[71] von **37** wird *in situ* Diazopropan gebildet, das gut geeignet ist, um elektronenarme Doppelbindungen zu cyclopropanieren. Um das Verhalten von **37** gegenüber Hydroazulenonen zu überprüfen, wurde es über zwei Stufen synthetisiert. Nach einer Vorschrift von *Schmidt* und *Gehlen* konnte das Acetylhydrazon **36** in einer einstufigen Reaktion aus Aceton und Acetylhydrazin **35** gewonnen^[72] und anschließend gemäß *Warkentin et al.* oxidativ mit Blei(IV)acetat zu **37** cyclisiert werden (Gl.(10)).^[73]



Allerdings ließ sich mit dieser Methode das Hydroazulenon **30** nicht zu dem Propellan **38** umsetzen. Stattdessen konnte die gesamte Ausgangsverbindung **30** wieder reisoliert werden (Gl. 11).

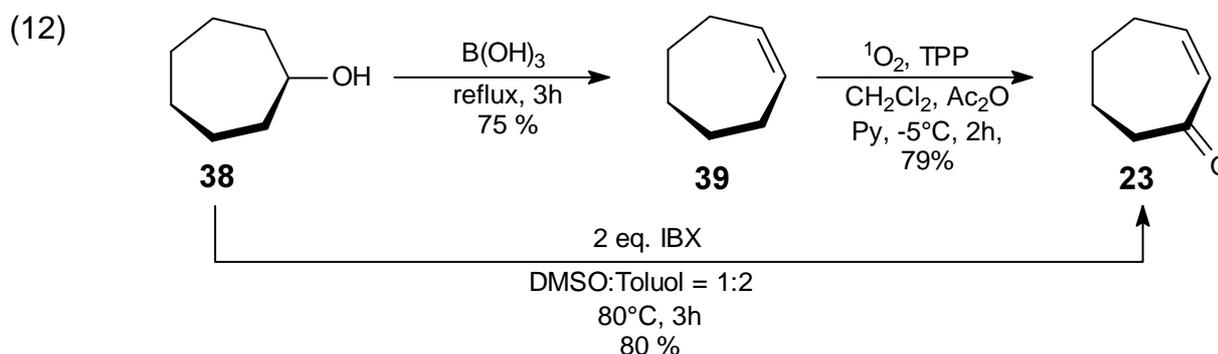


Fazit: Auch wenn das Reaktionsverhalten von am Siebenring funktionalisierten Hydroazulenonen gegenüber Schwefelyliden nicht vorhergesagt werden kann, lassen die beschriebenen Ergebnisse den Schluß zu, daß zur Cyclopropanierung des zu synthetisierenden Substrats **25** oder anderer funktionalisierter Hydroazulenone lediglich Schwefelylide geeignet sind. Alternative Cyclopropanierungsreagenzien können aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften und sterischer Gegebenheiten am Substrat nicht genutzt werden.

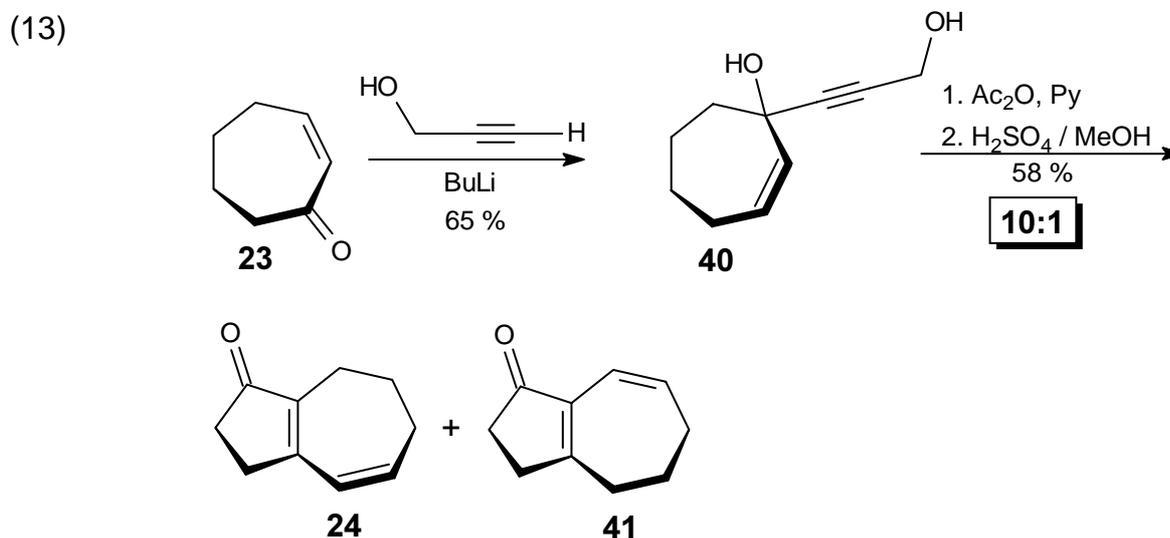
4 Synthese von an der „Südseite“ funktionalisierten Hydroazulenonen und Untersuchungen zu deren Cyclopropanierung

4.1 Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydro-2H-azulen-1-on (**24**)

Für die Synthese des Dienons **24** gemäß Synthesepan 1 mußte zu Beginn ein einfacher und schneller Zugang zu Cycloheptenon **23** ausgearbeitet werden, was über zwei Varianten gelang. Die Eliminierung von Wasser aus Cycloheptanol **38** führte nach einer Vorschrift von *Cope et al.*^[74] zu Cyclohepten **39**, das einer Literaturvorschrift folgend mit Singulett-Sauerstoff zu Cycloheptenon oxidiert wurde.^[75] Darüber hinaus konnte **23** unter Verwendung einer erst kürzlich von *Nicolaou et al.* entwickelten Methode in einer einstufigen Reaktion durch Oxidation von Cycloheptanol mit Iodoxybenzoesäure (IBX) in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Gl. 12).^[76]

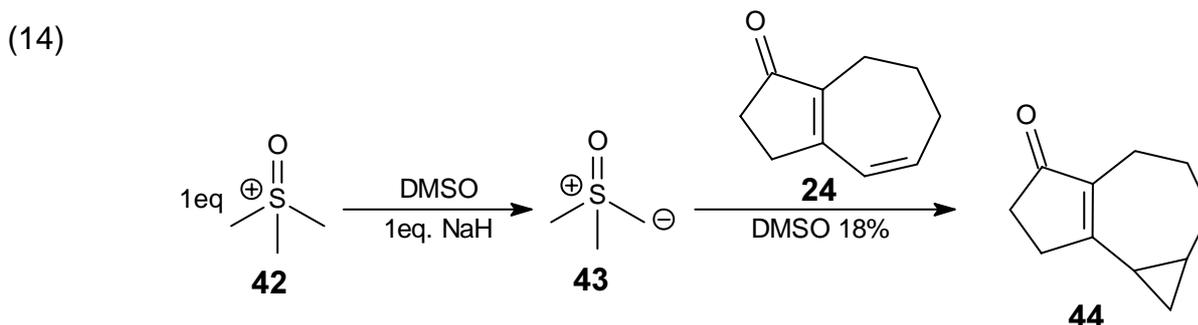


Nach einer Vorschrift von *Hiyama et al.* wurde **23** in einer zweistufigen Reaktionssequenz in das Hydroazulenon **24** transformiert.^[77] Durch Addition von zweifach lithiertem Propargylalkohol an Cycloheptenon **23** konnte der tertiäre Alkohol **40** in 65% Ausbeute dargestellt und in der anschließenden *Nazarov*-Cyclisierung^[78] in ein Isomerengemisch von **24** und **41** umgewandelt werden (Gl. 13).



4.2 Cyclopropanierung des Hydroazulenons **24**

Cuprate reagieren mit Dienonen bevorzugt in einer 1,6-Addition.^[79] Das Additionsverhalten von Schwefelyliden wie **43** an Dienone ist bisher nicht beschrieben und sollte deshalb in einem orientierenden Experiment untersucht werden. Die direkte Cyclopropanierung des Dienons **24** mit dem Ylid **43** erwies sich jedoch als ungünstig, da aus sterischen und elektronischen Gründen lediglich die zweifach substituierte Doppelbindung von **24** cyclopropaniert wurde. Es bildete sich der Tricyclus **44** in 18%iger Ausbeute (Gl. (14)), wobei 61% der Ausgangsverbindung reisoliert werden konnten.



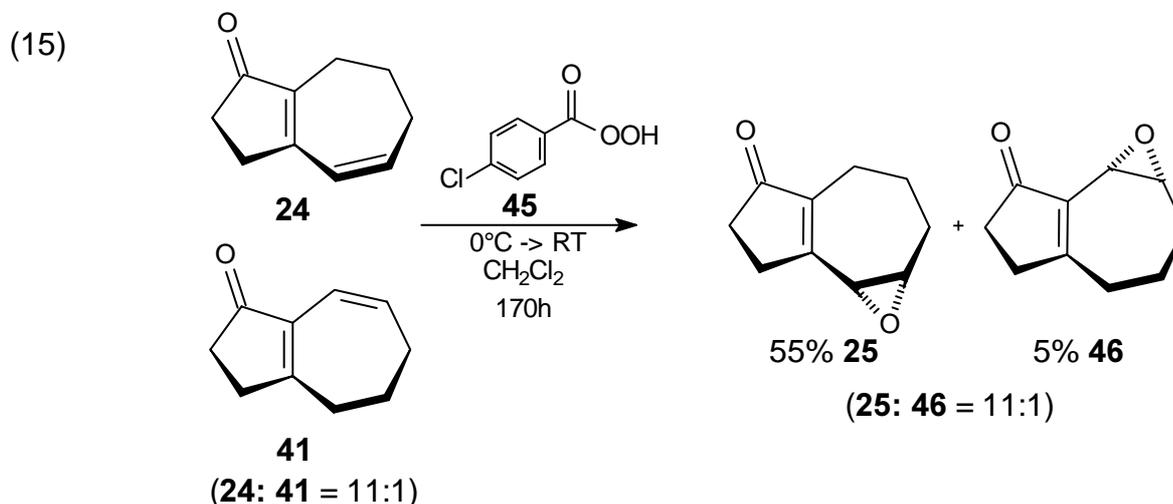
Die Cyclopropanierung der zweifach substituierten Doppelbindung wird durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Die Carbonylgruppe und die konjugierte Doppelbindung des Enons erscheinen im IR-Spektrum in zwei Banden bei 1693 cm^{-1} bzw. 1640 cm^{-1} . Die beiden quartären Kohlenstoffatome treten durch zwei Singulets im typisch olefinischen Bereich in Erscheinung. Wäre die Cyclopropanierung an der zentralen Doppelbindung aufgetreten, hätten zwei Dubletts in diesem Bereich beobachtet werden müssen. Die eingeführte Methyleneinheit des Dreiringes gibt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum je Proton ein Dublett vom Dublett vom Dublett im für Cyclopropane typischen Bereich, was ebenfalls die Cyclopropanierung der weniger gehinderten Doppelbindung von **24** bestätigt. Überdies stützen der Molekülionenpeak im Massenspektrum bei $m/z = 162$ und die korrekte C,H-Analyse die Summenformel.

Fazit: Die Umsetzung zeigt, daß Schwefelylide mit Dienonen in Form einer 1,6-Addition reagieren und die 1,4-Addition aus sterischen und elektronischen Gründen ausbleibt. Deshalb sollte die zweifach substituierte Doppelbindung durch Epoxidierung geschützt und die vierfach substituierte Doppelbindung anschließend selektiv cyclopropaniert werden (Synthesepan 1).

4.3 Selektive Epoxidierung des Hydroazulenons **24**

Rao und *Burdett* konnten zeigen, daß die zweifach substituierte elektronenreiche γ - δ -Doppelbindung im Androstadienon-System selektiv epoxidiert werden kann.^[80] Auf diesen

Ergebnissen aufbauend, ließ sich **24** mit *m*CPBA **45** regioselektiv epoxidieren, wobei 15% der Ausgangsverbindung **24** reisoliert werden konnten. Da **24** als Isomerengemisch mit **41** (24:41 = 11:1) eingesetzt wurde, fielen neben 55% des Hauptproduktes **25**, auch 5% des chromatographisch leicht abtrennbaren Epoxids **46** an (Gl.(15)).

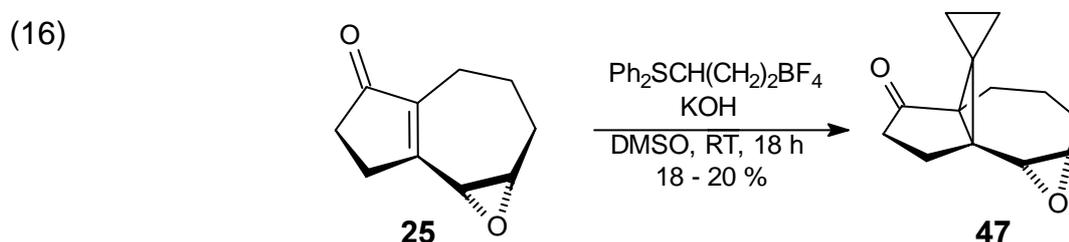


Die Epoxidierung kann anhand der spektroskopischen Daten nachgewiesen werden. So läßt sich die Bildung der Oxiraneinheit mit zwei Dubletts bei 53.8 ppm bzw 61.1 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum und mit einem Dublett bei 3.31 ppm bzw. einem Dublett vom Dublett vom Dublett bei 3.56 ppm für die beiden Methinprotonen im ^1H -NMR-Spektrum belegen. Die zentrale Doppelbindung wird im ^{13}C -NMR-Spektrum durch zwei Singulets abgesichert. Weiterhin bestätigen der Molekülionenpeak bei $m/z = 164$ und die korrekte CH-Analyse die Summenformel.

Nachdem das Epoxid **25** in guten Ausbeuten erhalten werden konnte, sollte die Cyclopropanierung der Verbindung untersucht werden (folgender Abschnitt).

4.4 Cyclopropanierung des Epoxids **25**

Wurde **25** mit dem Cyclopropylid^[81] **26** in DMSO umgesetzt, konnte das gewünschte Propellan **47** in maximal 20% Aubeute erhalten und bis zu 43% der Ausgangsverbindung **25** reisoliert werden (Gl. 16 und Tabelle 1). Bemerkenswert ist die in diesem Zusammenhang starke Abhängigkeit der Cyclopropanierungs-Ausbeute von der Konzentration der Reaktionslösung (Tabelle 1).



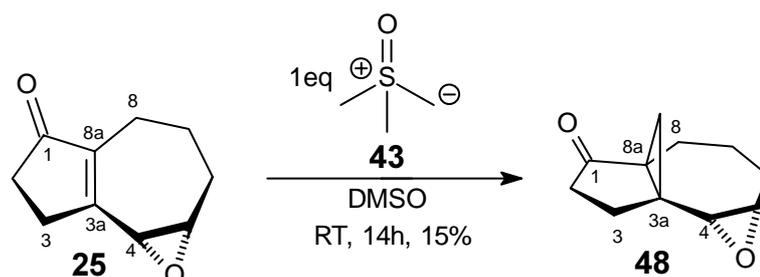
Zeit	Konzentration	Produkt 47	Edukt 25
4 h	133 mmol / l	8%	4%
10 h	133 mmol / l	0%	0%
16 h	78 mmol / l	18%	4%
8 h	56 mmol / l	18%	32%
16 h	56 mmol / l	21%	17%
32 h	56 mmol / l	17%	10%
16 h	16.9 mmol / l	18%	43%
48 h	16.9 mmol / l	19%	42%

Tabelle 1: Abhängigkeit der Cyclopropanierungs-Ausbeute von der Konzentration der Reaktionslösung.

Das Protonenresonanzspektrum von **47** beweist die *spiro*-Addition des Cyclopropylides an die zentrale Doppelbindung des Epoxyenons **25** durch ein für Cyclopropylprotonen typisches Multipllett zwischen 0.40 und 0.60 ppm. Darüber hinaus kann die Position des Dreiringes im ^{13}C -NMR-Spektrum durch zwei Singulets bei 37.2 ppm und 40.6 ppm für C-3a bzw. C-8a belegt werden. Die intakte Oxiraneinheit wird im ^1H -NMR-Spektrum durch zwei zentrierte Multipletts bei 2.73 ppm und 2.79 ppm sowie zwei Dubletts im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 55.7 und 56.1 nachgewiesen. Die noch vorhandene Carbonylgruppe zeigt eine starke Bande im Infrarotspektrum bei 1710 cm^{-1} , die durch Wechsel der Konjugation von Doppelbindung zu Dreiring in den höheren Wellenzahlbereich verschoben ist. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 206$ und die exakte Masse bestätigen die Summenformel.

Zur eventuellen Verbesserung der Ausbeute an **47** mußten mechanistische Vorstellungen entwickelt werden. Von Interesse war, ob Hydrolyseeffekte durch das $\text{KOH}^{[82]}$ oder eine konjugate Addition $^{[83]}$ des Ylides an die Epoxy-En Einheit für die geringen Ausbeuten verantwortlich waren. Um den Einfluß des Kaliumhydroxids auf die Hydrolyse des Epoxids zu überprüfen und um weitere Informationen über den Ablauf der Cyclopropanierung zu erhalten, wurde der Tricyclus **25** in kaliumhydroxidfreier Lösung mit Trimethylsulfoxoniummethylid **43** umgesetzt. Auch bei dieser Umsetzung konnte das cyclopropanierte Produkt **48** nur in 15%iger Ausbeute erhalten werden (Gl. (17)).

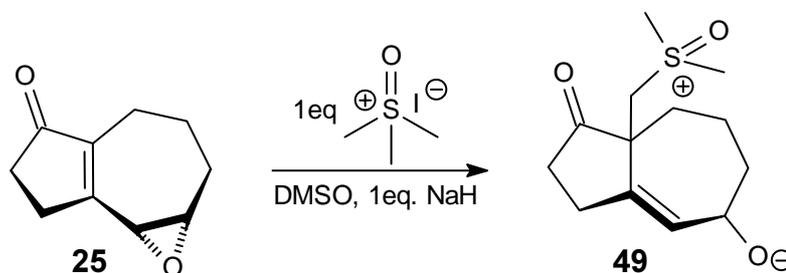
(17)



Die Cyclopropanierung der zentralen Doppelbindung von **25** läßt sich durch die beiden für Cyclopropylprotonen typischen Dubletts bei 0.38 ppm und 0.63 ppm belegen. Die Position des Dreiringes ist im ^{13}C -Resonanzspektrum durch zwei singuläre Signale bei 35.2 ppm und 42.5 ppm für C-3a und C-8a nachweisbar. Die Carbonylgruppe zeigt eine starke Bande im Infrarotspektrum bei 1700 cm^{-1} zeigt. Die Oxiraneinheit wird im ^1H -NMR-Spektrum durch ein zentriertes Multipllett bei 2.83 ppm und ein Dublett bei 2.97 ppm sowie zwei Dubletts im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 55.7 und 57.3 bestätigt. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 178$ und die korrekte CH-Analyse bestätigen die Summenformel.

Die experimentellen Ergebnisse legen nahe, daß Hydrolyseeffekte durch den reaktionsbedingt vorhandenen Anteil an KOH, außer bei sehr hohen Konzentrationen, eine eher untergeordnete Rolle spielen. Obwohl bei der Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniummethylid keine harten Nucleophile wie Hydroxidionen in der Lösung vorhanden waren, lag die Ausbeute im Bereich der zuvor untersuchten mit KOH induzierten Cyclopropanierungsreaktion. Wahrscheinlicher scheint auf Basis dieser Beobachtungen die Öffnung der Oxiran-Gruppe durch eine konjugate Addition des Ylides unter Epoxidöffnung (Gl. (18)). Diese wird durch den elektronenziehenden Effekt der Carbonylgruppe an Position C-8a begünstigt. Gestützt wird diese Vorstellung durch eine größere Menge an unlöslichem Feststoff, der während der Aufarbeitung anfiel und bei dem es sich gemäß ESI-MS (ES+: Molekülionenpeak für **49** bei $m/z = 257$ [$\text{M}(\textbf{49}) + \text{H}^+$]) wahrscheinlich um das polare Schwefelsalz **49** handelte (Gl. (18)).

(18)



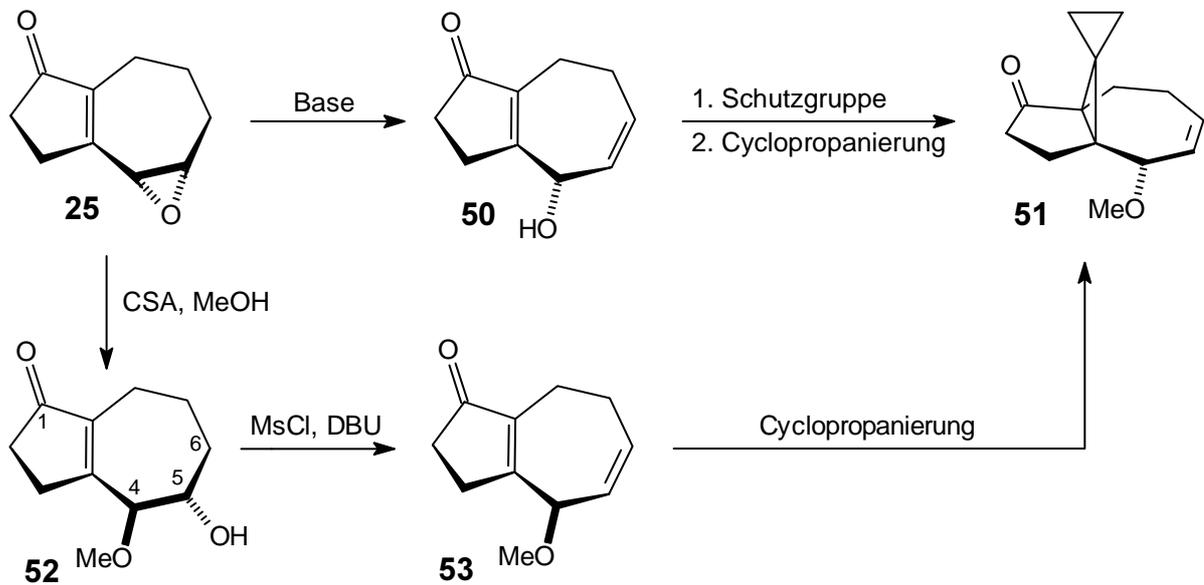
Fazit: Obwohl mit der Synthese und der Cyclopropanierung des Epoxides **25** ein wichtiges Teilziel der Synthese erreicht werden konnte, wurde von weiteren Untersuchungen Abstand genommen. Da die Bildung von **49** offensichtlich irreversibel verläuft, waren keine Ausbeutesteigerungen an **47** und **48** durch Verwendung anderer Schwefelylide oder Deprotonierungsreagenzien zu erwarten. Um die unerwünschte 1,4-Addition des Ylides an die Epoxy-En-Einheit zugunsten der 1,4-Addition an die Enon-Gruppe zu unterdrücken, schien es am sinnvollsten das Epoxid **25** vor der Cyclopropanierung säure- oder basenkatalytisch zu öffnen (folgender Abschnitt 4.5). Parallel zu diesen Untersuchungen wurde die hydrogenolytische Spaltung des Dreiringes analysiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit folgt die Diskussion der Ergebnisse gesondert in Abschnitt 5.

4.5 Öffnung des Epoxids **25** unter Säure- und Baseneinfluß und Untersuchungen zur Cyclopropanierung

4.5.1 Syntheseplanung

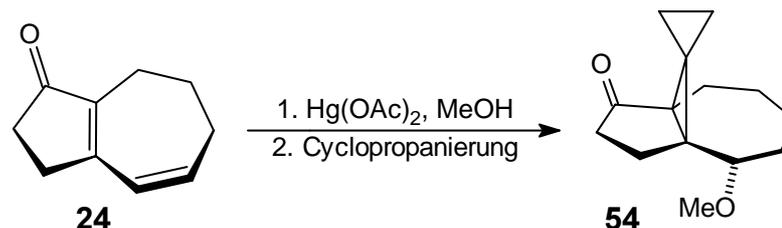
Unabhängig von den bisherigen experimentellen Ergebnissen sollte sich das Epoxid **25** in potentiell wertvolle Cyclopropanierungsvorstufen wie **51** umwandeln lassen, indem es durch eine starke Base zu **50**, oder durch eine Säure zu **52** geöffnet wird. Die Hydroxylgruppe des erhaltenen α -Hydroxylmethylethers **52** sollte sich begünstigt durch die *anti*-Stellung der beiden Sauerstoffatome an C-4 und C-5 selektiv in Richtung des C-6-Atoms zu **53** eliminieren lassen (Syntheseplan 2). Durch Cyclopropanierung von **53** könnte **51** erhalten werden.

Syntheseplan 2



In einem alternativen Ansatz sollte das Dienon **24** über eine Oxymercurierung-Demercurierung und anschließende Cyclopropanierung in das Propellan **54** umgewandelt werden (Syntheseplan 3).

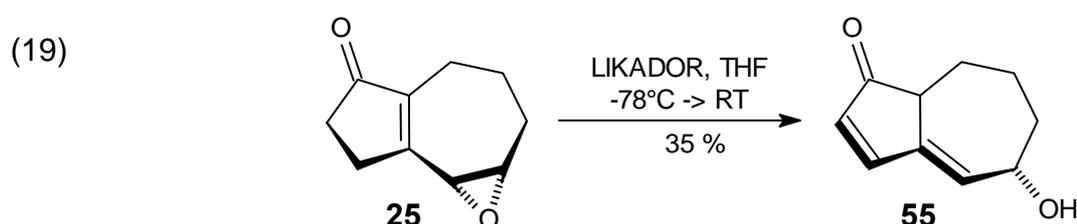
Syntheseplan 3



4.5.2 Öffnung des Epoxids **25** mit der *Schlosser-Base*

Noyori et al. gelang die baseninduzierte Umwandlung von Epoxiden in die korrespondierenden Allylalkohole mit Trimethylsilyltriflat in durchgehend sehr guten Ausbeuten.^[84] Die Übertragung dieser Befunde auf **25** war auch nach Variation der Reaktionsbedingungen nicht möglich. Weder durch Temperaturerhöhung noch durch mehrfach stöchiometrischen Zusatz verschiedener stickstoffhaltiger Basen wie Triethylamin oder Disopropylamin konnte nach GC/MS-Analyse die gewünschte Umsetzung beobachtet werden. Stattdessen wurde neben reisolierem Ausgangsmaterial die Bildung von Produkten beobachtet, die einen elektrophilen Angriff auf das Carbonylsauerstoffatom wahrscheinlich machten. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, daß in der Literatur bisher fast ausschließlich Untersuchungen wenig substituierter Systeme beschrieben wurden. Die baseninduzierte Öffnung von kreuzkonjugierten Epoxyenonen wie **25** wurde bisher nicht bearbeitet.

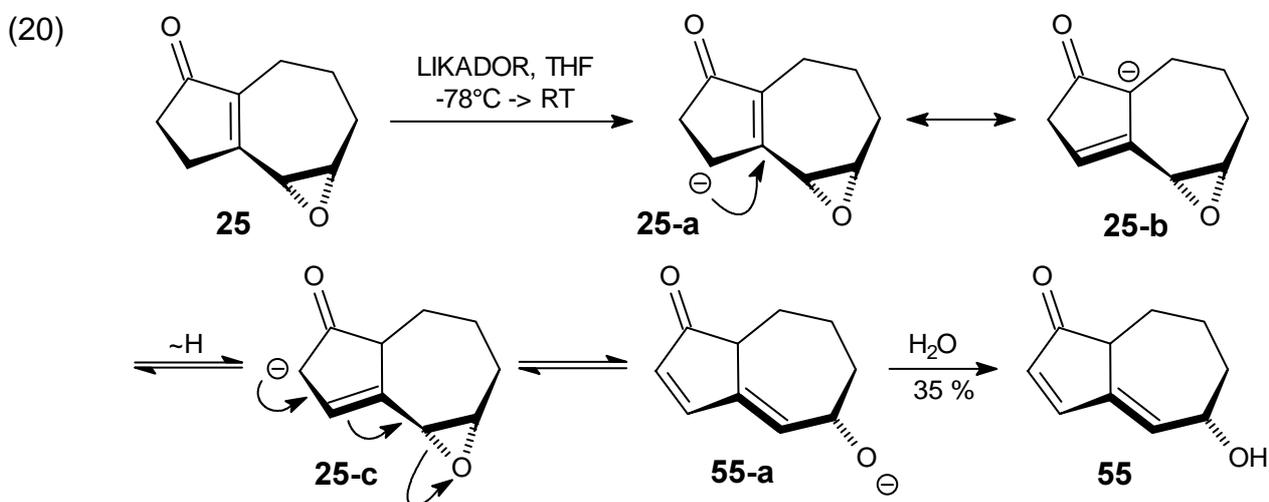
Durch den Einsatz der stärker basischen und nicht elektrophilen *Schlosser-Base* LIKADOR^{[85],[86]}, ein Gemisch aus LDA und Kalium-*tert*-butoxid in Tetrahydrofuran, konnte das Epoxid **25** bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 35% Ausbeute zum Allylalkohol **55** geöffnet werden. Zusätzlich zeigte das Gaschromatogramm eine Vielzahl von weiteren, auch höhermolekularen Verbindungen, die nicht voneinander getrennt wurden und zum Teil auf intermolekulare Additionsreaktionen zurückzuführen sind.



Die breite Hydroxylbande bei 3140 cm^{-1} belegt die Existenz einer OH-Gruppe und damit die Öffnung des Oxiranringes von **25**. Die starke Bande der Carbonylgruppe bei einer relativ kleinen Wellenzahl von 1694 cm^{-1} beweist deren immer noch vorhandene Konjugation mit einer Doppelbindung. Die beiden Doppelbindungen können im ^{13}C -NMR-Spektrum durch drei Dubletts bei 132.4 ppm, 137.5 ppm und 158.0 ppm sowie durch ein Singulett bei 141.9 ppm abgesichert werden. Die Lage der Doppelbindung am Fünfring wird durch ein Dublett vom Dublett bei 6.04 ppm, und ein Dublett bei 7.07 ppm gestützt und weiter durch das H,H-Korrelationsspektrum bestätigt, das keine Kopplungen der olefinischen Protonen mit weiteren Protonen des Moleküls zeigt. Darüber hinaus zeigen die zugehörigen Protonen im $^2J, ^3J$ -CH-Korrelationsspektrum lediglich Kopplungen mit den benachbarten olefinischen Kohlenstoffen und der Carbonylgruppe und wahrscheinlich aufgrund des Diederwinkels von etwa 90° keine Kopplung mit C-8a. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt eindeutig eine Kopplung des 4-H mit der alkoholischen Methylengruppe an

C-6, während das 8a-H Proton in der CH-Korrelation mit dem Kohlenstoffatom C-3a koppelt. Letzteres kann nur der Fall sein, wenn die Doppelbindung die postulierte Lage besitzt. Die Lage der Doppelbindung wird weiterhin abgesichert durch eine im CH-Korrelationsspektrum deutlich erkennbare Kopplung der alkoholischen Methineinheit an C-5 mit dem quartären olefinischen Kohlenstoff. Der Moleküllionenpeak bei $m/z = 164$ und die korrekte CH-Analyse bestätigen die Summenformel.

Das Ergebnis ist mechanistisch auf die CH-Acidität des allylischen Protons an C-3 zurückzuführen. In einem Prozeß, an dem eine Deprotonierung in der 3-Allylposition von **25** zu **25-a**, eine intramolekulare Protonenübertragung auf die mesomere Form **25-b** zu **25-c** beteiligt ist und mit der Verschiebung der Doppelbindung unter Öffnung des Epoxids zu **55-a** abschließt, bildet sich nach Protonierung der Allylalkohol **55**.



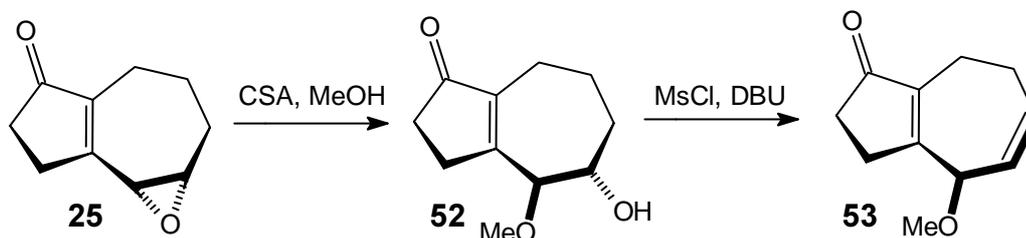
Fazit: Das Epoxid **25** wurde durch den Einfluß der vorhandenen Carbonylgruppe mit unerwarteter Regioselektivität geöffnet. Vollständige Regioselektivität zugunsten des gewünschten Produkts **50** (Syntheseplan 2) wäre nur über eine aufwendige Schutzgruppenstrategie möglich. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von weiteren Untersuchungen zur baseninduzierten Öffnung des Epoxids **25** Abstand genommen und gemäß Syntheseplan 2 die säurekatalysierte Öffnung von **25** zu **52** untersucht (folgender Abschnitt).

4.5.3 Öffnung des Epoxids **25** mit Camphersulfonsäure

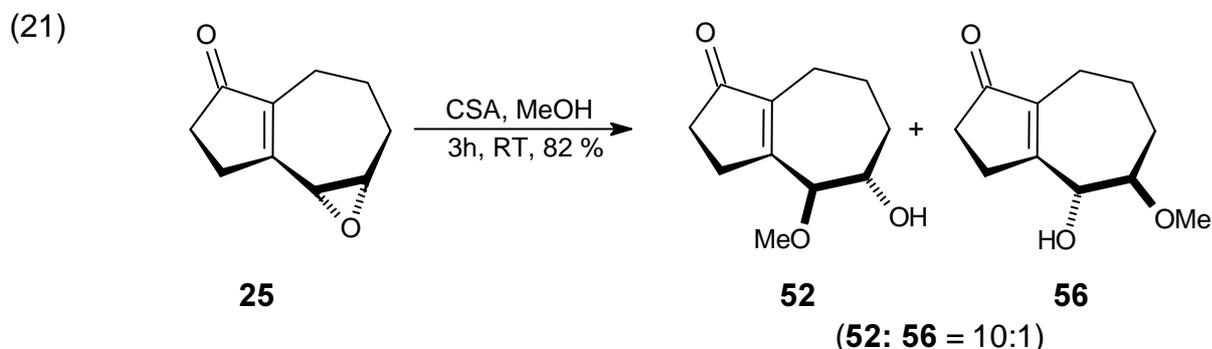
In dem in Syntheseplan 2 diskutierten alternativen Ansatz sollte das Epoxid **25** säurekatalysiert zu **52** geöffnet, die Hydroxyfunktion anschließend eliminiert und **53** erhalten werden.^[87] Aufgrund der geringen Nucleophilie der korrespondierenden Base, schien Camphersulfonsäure für den ersten Reaktionsschritt das geeignete Reagenz. Im zweiten Reaktionsschritt sollte die OH-Gruppe über einen E-2-Mechanismus eliminiert

werden.

Syntheseplan 2a



Die Öffnung des Epoxids **25** verlief in sehr guter 82%iger Ausbeute. Die gute Regioselektivität von 10:1 zugunsten von **52** deutet einen ausgeprägten S_N2-Charakter der Reaktion an, d.h. daß die Öffnung nicht über eine kationische Zwischenstufe verläuft.

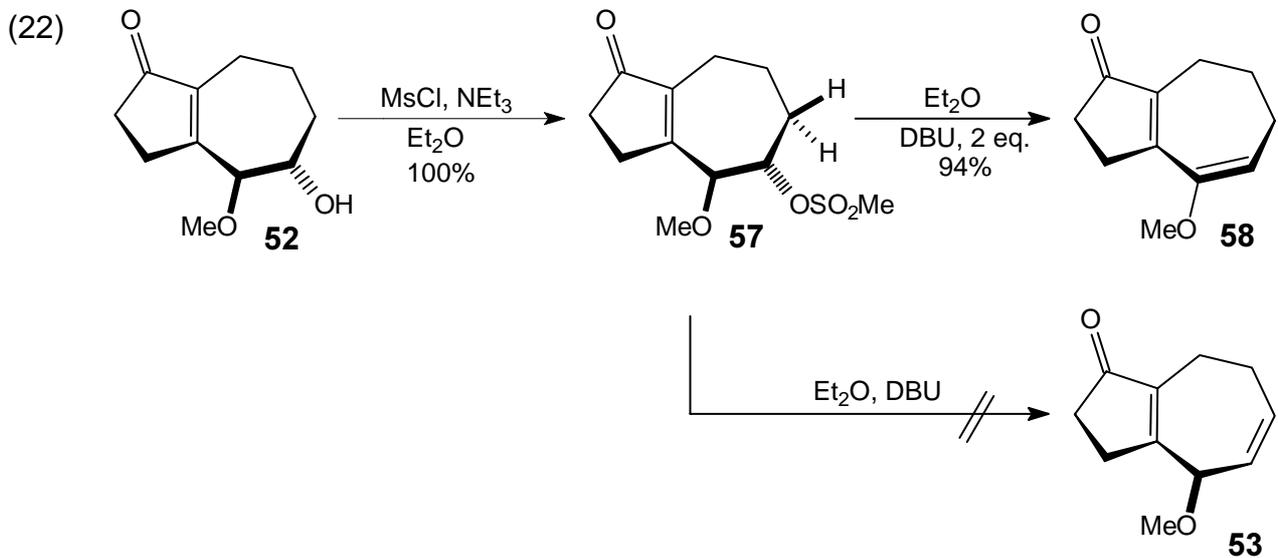


Die Struktur des Hauptregioisomers **52** kann durch die spektroskopischen Daten belegt werden. Eine breite Hydroxylbande oberhalb von 3100 cm⁻¹ belegt die Öffnung des Epoxids. Die beiden Protonen benachbart zur Methoxy- bzw. Hydroxylgruppe treten als aufgetrenntes Dublett vom Dublett vom Dublett für 5-H und als Dublett für 4-H bei 3.24 ppm und 3.49 ppm in Erscheinung. Die neu eingeführte Methoxygruppe erzeugt im Protonenresonanzspektrum ein Singulett bei 3.05 ppm und ein Quartett bei 66.1 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum. Der Molekülionenpeak und die exakte Masse bestätigen die Summenformel. Das C,H-, H,H- und das ²J,³J-CH-Korrelationsspektrum beweisen die allylische Position der Methoxygruppe. So zeigt das zur Methoxygruppe benachbarte Proton eine ³J-Kopplung zu dem zur Carbonylgruppe angrenzenden Kohlenstoffatom C-8a, was nur der Fall sein kann, wenn die Methoxygruppe allylständig an C-4 angeknüpft ist.

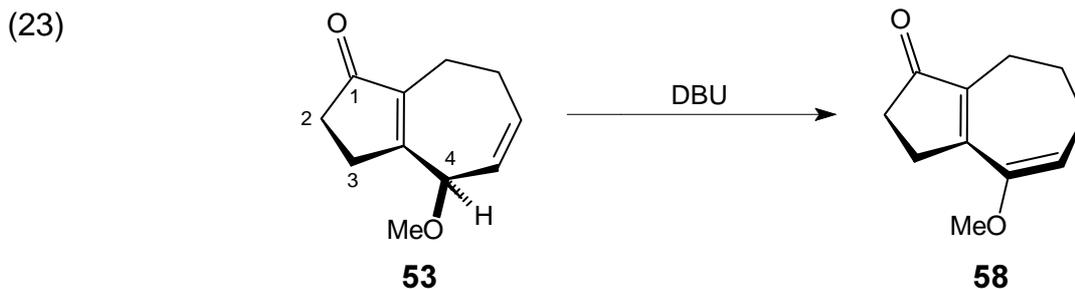
4.5.4 Eliminierung der Hydroxylgruppe aus **52**

Durch Mesylierung der sekundären Hydroxylgruppe von **52** in Analogie zu einer Vorschrift von *Morgan* und *Gronert*^[88] und Umsetzung des Mesylats **57** mit DBU wurde der Bicyclus **52** in 94% Gesamtausbeute in den konjugierten Methylenolether **58** transformiert. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da die Methylsulfonylgruppierung und die Methoxyfunktion im

Molekül **52** *trans*-ständig angeordnet sind und unter stereochemischen Aspekten die *trans*-Eliminierung zu **53** bevorzugt sein sollte.



Die postulierte Struktur steht im Einklang mit den spektroskopischen Daten. Das olefinische Proton erzeugt im Protonenresonanzspektrum ein Pseudotriplett bei 4.98 ppm mit einer geminalen Kopplungskonstanten von 6.0 Hz. Die zentrale Doppelbindung kann im ^{13}C -NMR-Spektrum durch zwei Singuletts bei 141.1 ppm und 152.0 ppm belegt werden. Die Doppelbindung der Methylenolethereinheit erzeugt im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Dublett bei 160.8 ppm für das zum Sauerstoff benachbarte Kohlenstoffatom und ein Dublett bei 108.2 ppm. Die CH_3 -Einheit der Methoxygruppe kann durch ein Singulett bei 3.19 ppm im ^1H -Resonanz-Spektrum sowie ein Quartett bei 54.3 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt werden. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 178$ unterstützt zusätzlich den Strukturvorschlag, während die korrekte C,H-Analyse die Summenformel bestätigt. Ursächlich für die Bildung des Enoethers **58** ist vermutlich die nachträgliche Allylverschiebung in **53** (Gl. (23)). Unterstützt wird diese Vorstellung durch die experimentelle Beobachtung, daß die Zugabe von 2 Äquivalenten DBU notwendig war, um die vollständige Reaktion des Mesylats zu gewährleisten. Bei nur einem Äquivalent Base konnte ein Großteil des Mesylats **57** wieder reisoliert werden.

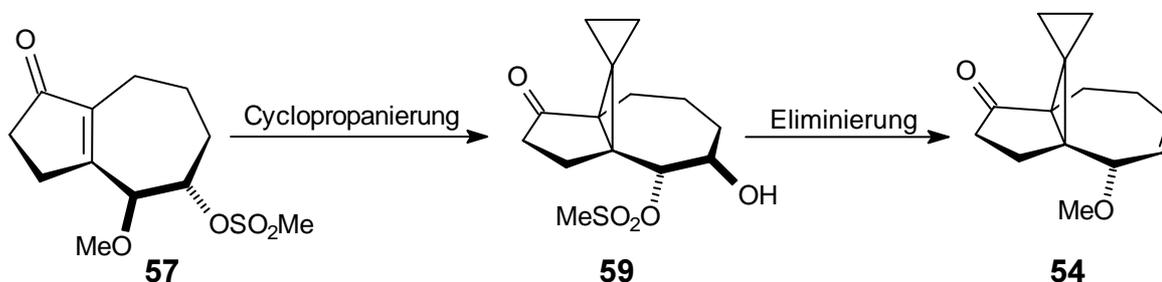


Neben konjugativen Effekten, die bei dieser Umsetzung eine Rolle spielen, ist das zu der Methoxyfunktion geminale allylische Proton an C-4 als weiterer Grund für die Eliminierung zu nennen. Dieses wird durch den Einfluß der Carbonylgruppe, der Methoxyfunktion und der neu gebildeten Doppelbindung aktiviert, und durch die damit verbundene erhöhte Acidität dieser Position leicht abstrahiert. Dafür ist eine schwächere Base ausreichend, als sie für die im Zuge der Eliminierung auftretende Abspaltung des Protons an C-6 notwendig ist. Daher sollte in den folgenden Untersuchungen die direkte Cyclopropanierung der beiden Vorstufen **52** und **57** untersucht werden.

4.5.5 Untersuchungen zur Cyclopropanierung der unter 4.5.3 und 4.5.4 dargestellten Vorstufen

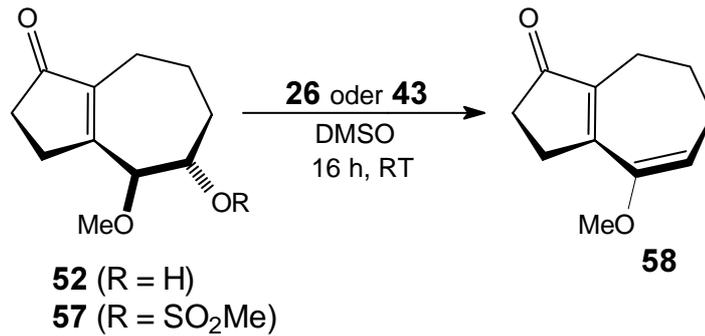
Da **53** durch die Eliminierung der Hydroxylgruppe aus **52** nicht erhalten werden konnte, sollte die Methansulfonylgruppe erst nach der Cyclopropanierung des Bicyclus **57** abgespalten werden. Der nicht mehr vorhandene konjugative Effekt zur enonischen Doppelbindung und die dadurch verringerte Acidität des allylischen Protons sollte die Eliminierung in die korrekte Richtung lenken (Syntheseplan 4).

Syntheseplan 4



Für den Fall des Mesylats **59** erwiesen sich die beide Schwefelylide **26** und **43** als zu stark basisch, und es wurde wieder die befürchtete Eliminierung beobachtet. Die daraufhin untersuchte direkte Cyclopropanierung des Methylethers **52** verlief überraschend. In diesem Fall wurde die nicht aktivierte Hydroxylgruppe, unabhängig von der Wahl des Schwefelylides, aus dem Molekül **52** eliminiert und der bereits im vorherigen Abschnitt diskutierte Methylenelether **58** in bis zu 35% Ausbeute isoliert (Gl. 24 und Tabelle 2). Im Fall von **52** konnten zusätzlich bis zu 41% der Ausgangsverbindung **52** reisoliert und ein an der neu generierten Doppelbindung cyclopropaniertes Produkt per GC/MS wahrscheinlich gemacht werden.

(24)



Verbindung	Ausbeute 58	Ausbeute Edukt 52	Ylid
52 , R = H	35%	38% 52	 26
52 , R = H	30%	41% 52	 43
57 , R = SO ₂ Me	90%	-	 26
57 , R = SO ₂ Me	88%	-	 43

Tabelle 2: Ausbeuten der Cyclopropanierung von **52** und **57** mit den Yliden **26** und **43**

Die spektroskopischen Daten von **58** sind mit denen aus Abschnitt 4.5.4 identisch.

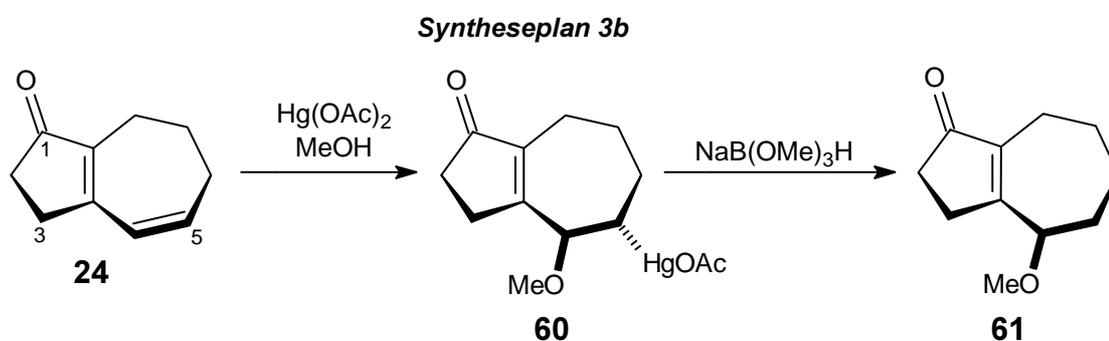
Fazit: In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, daß die Cyclopropanierung von **52** und **57** durch die starke Basizität der verwendeten Schwefelylide verhindert wird und die zuvor eingeführten Funktionalitäten unter dem Einfluß von **26** bzw. **43** eliminieren. Die Untersuchungen zur Cyclopropanierung mußten deshalb auf weitere Vorstufen ausgedehnt werden, was im folgenden Abschnitt diskutiert wird.

4.5.6 Hydratisierung der Doppelbindung des Hydroazulenons **24**

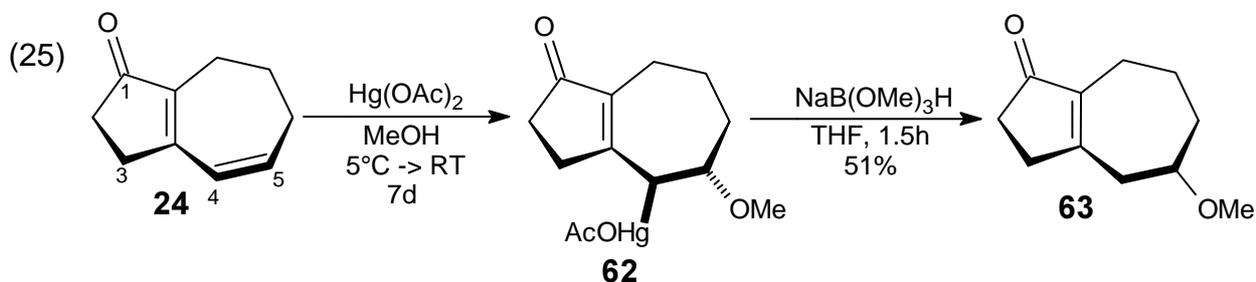
Unter dem Einfluß des basischen Schwefelylids bzw. durch das stets reaktionsbedingt vorhandene KOH^[♦], das für dessen Generierung notwendig ist, ist die Eliminierung der Hydroxyl- oder Mesylatgruppe gegenüber der Cyclopropanierung der Doppelbindung

♦ Das KOH ist zur reversiblen Deprotonierung der Ylidvorstufe notwendig. Bei irreversibler Deprotonierung erfolgt Zersetzung des Ylides **26** (siehe Abschnitt 8.1.2).

bevorzugt. Um eine Weiterführung der Synthese zu ermöglichen, sollte die zweifach substituierte Doppelbindung in **24** alternativ hydratisiert und so eine unter basischen Bedingungen stabile Cyclopropanierungsvorstufe generiert werden (Syntheseplan 3). Eine weit verbreitete, gut erprobte und bewährte Methode für dieses Vorhaben bietet die elektrophile Addition von Quecksilber(II)-acetat an die sterisch gut zugängliche und verhältnismäßig elektronenreiche zweifach substituierte Doppelbindung von **24** und die folgende reduktive Entfernung des Quecksilbers aus **60** (Syntheseplan 3). Um einer Reduktion der Carbonylgruppe bei diesem Vorgang vorzubeugen, sollte nicht NaBH_4 , sondern das im Vergleich weniger reaktive Trimethoxyborborid zur Abspaltung eingesetzt werden. Der nach der Reduktion des Quecksilberorganyls zu erwartende Methylether **61** enthält keine Gruppierungen in eliminierungsgefährdeter Position und sollte daher für die Cyclopropanierung gut geeignet sein (Syntheseplan 3b).



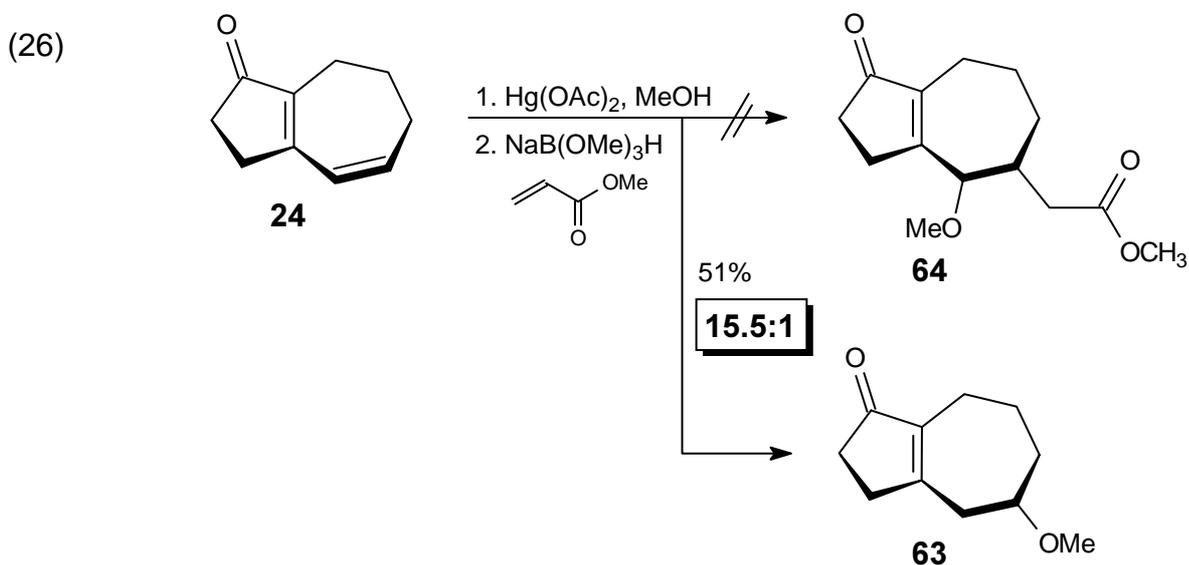
Die Ergebnisse der säurekatalysierten Öffnung des Epoxids **24** machten aus elektronischen Gründen die allylische Position an C-4 für den Angriff des Nucleophils Methanol an das intermediäre tricyclische Quecksilberorganyl wahrscheinlich. Die für $\text{Hg(II)OAc}_2/\text{MeOH}$ (Gl. (25)) experimentell beobachtete, entgegengesetzte gute Regioselektivität von 15.5:1 zugunsten von **63** deutet einen ausgeprägten $\text{S}_{\text{N}}1$ -Charakter der Reaktion an, bei der die Öffnung über das stabilere Kation an C-5 verläuft. Neben 51% **63** konnten 12% der Ausgangsverbindung **24** reisoliert werden.



Die Oxidation der Doppelbindung wird durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Die Carbonylgruppe und die konjugierte Doppelbindung des Enons können im Infrarotspektrum durch zwei Banden bei 1696 cm^{-1} bzw. 1645 cm^{-1} belegt werden, die CO-Valenzschwingung gibt eine starke Bande bei 1094 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal des Methinprotons an C-5 als zentriertes Multiplett. Die zu C-5 vicinale

allylische Methylengruppierung zeigt bei 2.35 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 5.9 Hz. Die Methoxygruppe gibt ein Singulett bei 3.11 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und ein Quartett bei 55.8 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. Die beiden quartären olefinischen Protonen können durch zwei Singulets bei 142.6 ppm und 168.7 ppm belegt werden. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 180$ und die exakte Masse bestätigen die Summenformel.

Wallace und Hoffman konnten die nach der Reduktion von Quecksilberorganyle gebildeten Radikale mit Acrylsäuremethylester abfangen und auf diese Weise eine höhere Funktionalisierung des Substrats durch Knüpfen einer weiteren C-C-Bindung erreichen.^[89] Diese Ergebnisse konnten nicht auf das vorliegende Substrat **24** übertragen werden. Statt dem Methylester **64** konnte nur der Methylether **63** isoliert werden (Gl. (26)).

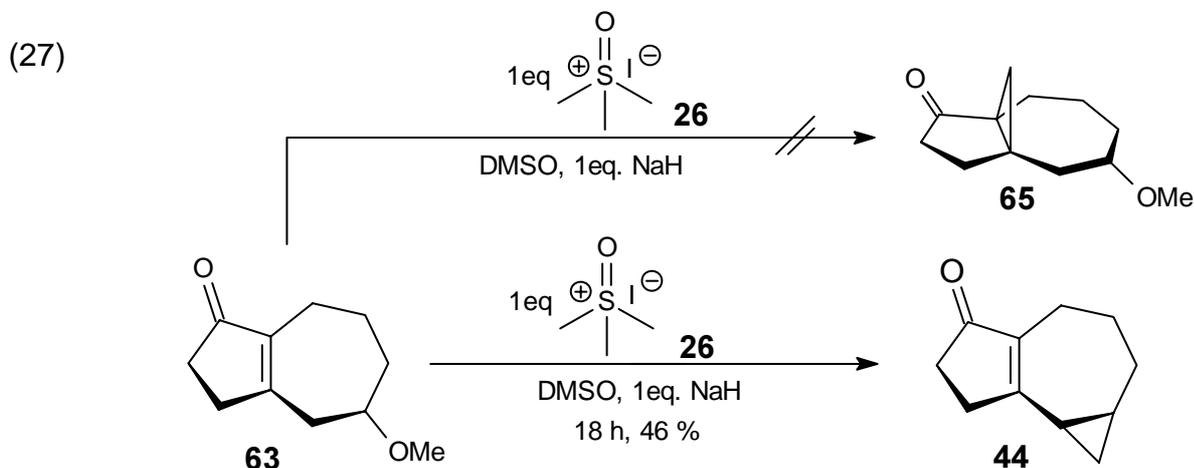


Fazit: Die Hydratisierung von **24** verlief zwar mit unerwarteter Regioselektivität, die erhaltene Cyclopropanierungsvorstufe **63** ist aber dennoch von hohem strategischem Interesse, da die Methoxyeinheit auch aus dieser Position die weitere Funktionalisierung des Siebenrings erlauben sollte (folgender Abschnitt).

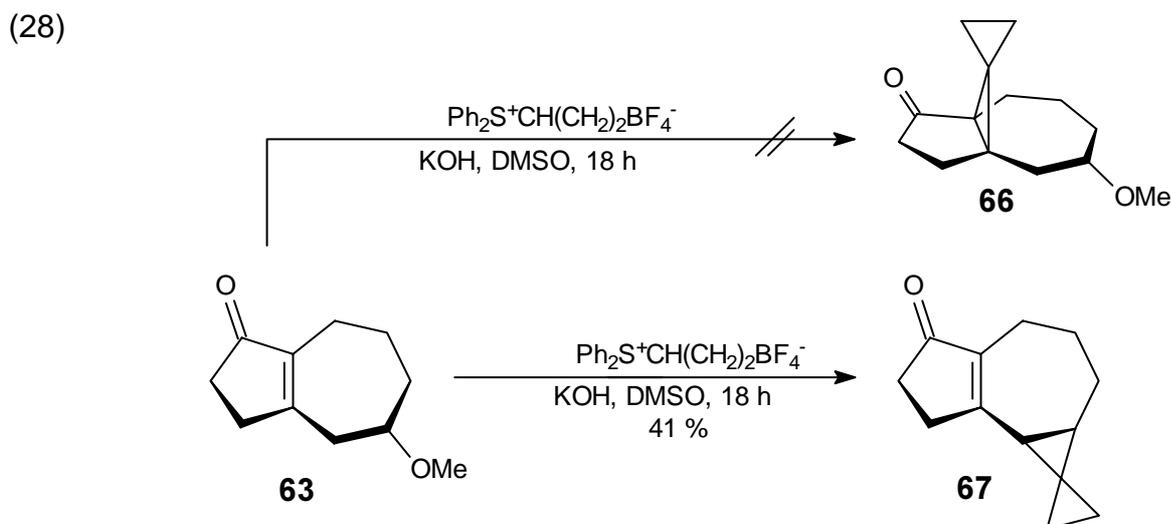
4.5.7 Cyclopropanierung des Methoxyhydroazulenons **63**

Im Rahmen der Cyclopropanierung von **63** sollte sowohl die Addition einer Methyleneinheit, als auch einer Cyclopropyleinheit an die zentrale Doppelbindung untersucht werden. Die erwarteten Propellane **65** (Gl. (27)) und **66** (Gl. (28)) konnten allerdings in keinem Fall isoliert werden. Stattdessen eliminierte, induziert durch die hohe Basizität der Schwefelylide **26** (Gl. (27)) und **43** (Gl.(28)) bzw. des KOH (Gl. (28)), die Methoxyeinheit aus **63**. Die vorher über Oxymercurierung - Demercurierung hydratisierte Doppelbindung wurde auf diese Weise regeneriert und vergleichbar zu der in Gl. (14)) beschriebenen Reaktion sofort cyclopropaniert. Offensichtlich ist der

Eliminierungsvorgang deutlich schneller als die Cyclopropanierung der höhersubstituierten Doppelbindung. Bei Zugabe von einem Äquivalent des Ylids konnte der Tricyclus **44** in 46% und der Tetracyclus **67** in 41% Ausbeute isoliert werden, wobei jeweils etwa 40% der Ausgangsverbindung **63** reisoliert werden konnten.



Die spektroskopischen Daten von **44** stimmen mit den in Abschnitt 4.2 diskutierten vollständig überein.

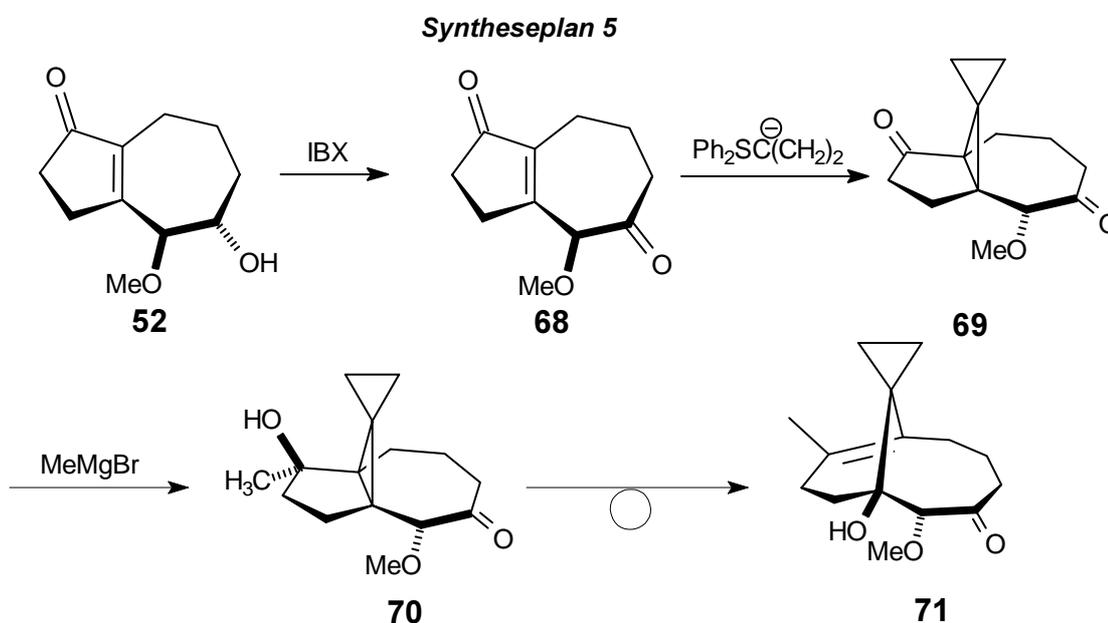


Die spektroskopischen Daten korrelieren mit der Struktur des Tetracyclus **67**. Die Carbonylgruppe und die konjugierte Doppelbindung des Enons geben im IR-Spektrum durch zwei Banden bei 1696 cm^{-1} bzw. 1642 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden die Methylenheiten des Dreiringes als Multiplett zwischen 0.48 ppm und 0.80 ppm belegt. Das Methinproton an C-4 kann im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Dublett bei 2.14 ppm belegt werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum geben die Kohlenstoffe des äußeren Dreiringes Signale bei 3.4 ppm und 7.6 ppm . Das quartäre Kohlenstoffatom des Dreiringes wird durch ein Singulett bei 23.9 ppm bewiesen, während die beiden Kohlenstoffatome C-4 und C-5 durch zwei Dubletts bei 25.1 und 26.0 ppm belegt werden. Schließlich bestätigt der Molekülionenpeak bei $m/z = 188$ und die korrekte exakte Masse die Summenformel.

Fazit: Die Cyclopropanierung von **63** wurde unabhängig vom Schwefelylid erst nach der Eliminierung der Methoxygruppe an C-5 beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, daß sauerstoffhaltige Funktionalitäten in der 5-Position, bedingt durch die elektronenziehende Enoneinheit immer zur Eliminierung tendieren. Um die Eliminierung zu verhindern, sollte die Cyclopropanierungsvorstufe deshalb weiter modifiziert werden (folgender Abschnitt).

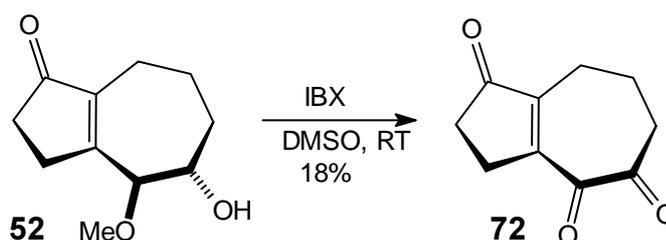
4.5.8 Oxidation des 4-Methoxy-3-Hydroxyhydroazulenons **52**

In einem alternativen Konzept sollte die eliminierungsgefährdete, sekundäre OH-Gruppe von **52** zum Keton oxidiert und die Eliminierung während der Cyclopropanierung auf diese Weise verhindert werden.



Untersuchungen, den Bicyclus **52** mit verschiedenen oxidierenden Reagenzien in das Keton **68** zu transformieren und somit den Weg für eine Cyclopropanierung zu ebnet, konnten nicht mit einem befriedigenden Ergebnis abgeschlossen werden. In allen Fällen konnte nur das aus der zweifachen Oxidation stammende thermolabile Triketon **72** isoliert werden, das sich zum Großteil während der chromatographischen Reinigung zersetzte (Gl. (29), und Tabelle 3).

(29)

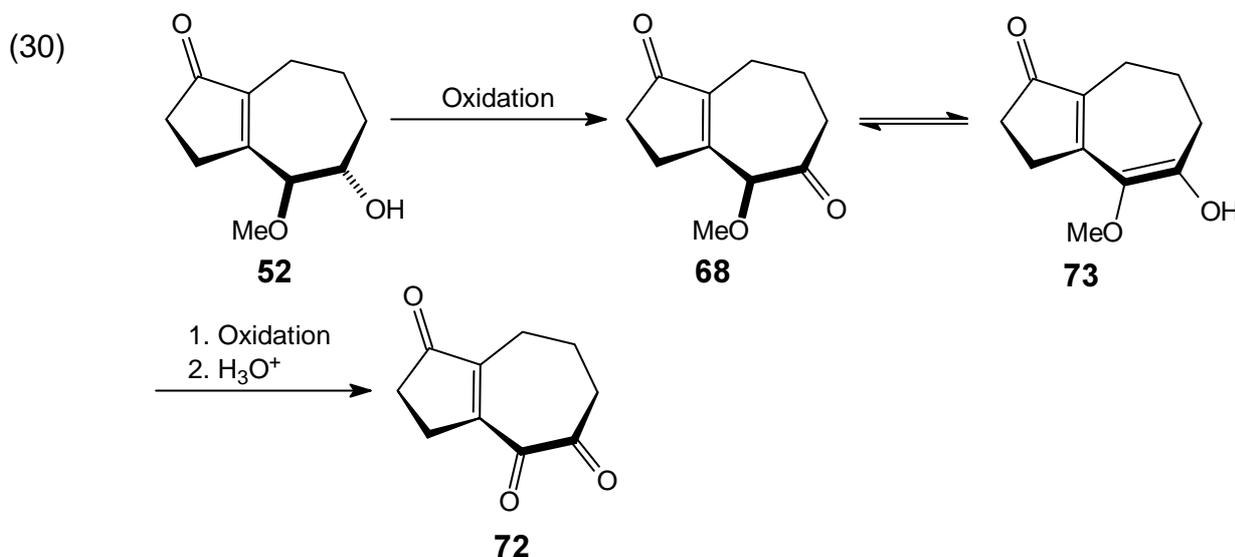


Oxidationsmittel	Edukt 52	72
(ClCO) ₂ , DMSO, CH ₂ Cl ₂ , - 60 °C, 2h ^[90]	16%	19%
Py*SO ₃ , DMSO 16h, RT ^[91]	48%	25%
PDC (1 eq.)	95%	k. R.
IBX, DMSO, RT ^[92]	15%	18%

Tabelle 3: Untersuchte Bedingungen zur Oxidation von **52**.

Die Struktur des Triketons **72** kann eindeutig anhand der spektroskopischen Daten belegt werden. Die noch im Molekül verbliebenen fünf Methylenheiten können im ¹H-NMR-Spektrum durch fünf Multipletts, zwischen 1.10 und 2.18 ppm belegt werden. Die noch vorhandene zentrale Doppelbindung wird durch Singulets bei 151.1 ppm und 156.1 ppm belegt. Die drei Carbonylgruppen zeigen im Infrarotspektrum drei Banden zwischen 1680 cm⁻¹ und 1715 cm⁻¹, während sie im Kohlenstoffresonanzspektrum durch drei Signale bei 192.0 ppm, 199.2 ppm und 207.5 ppm eindeutig nachgewiesen werden können.

Mechanistisch kann die Reaktion durch ein Gleichgewicht des intermediär gebildeten Diketons **68** mit dem tautomeren Methylenolether **73** begründet werden, der durch überschüssiges Oxidationsmittel zu **72** oxidiert wird (Gl. (30)).



Untermauert werden konnte die mechanistische Vorstellung durch die experimentellen Ergebnisse der Oxidation von **52** mit einem Äquivalent PCC, bei der neben dem Triketon **72**, mit **72** verunreinigtes Diketon **68** in geringer Ausbeute isoliert werden konnte. Die angefertigten ¹³C- und ¹H-Resonanzspektren ließen den Schluß zu, daß die sehr hydrolyseempfindliche Verbindung im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enolether **73** vorliegt.

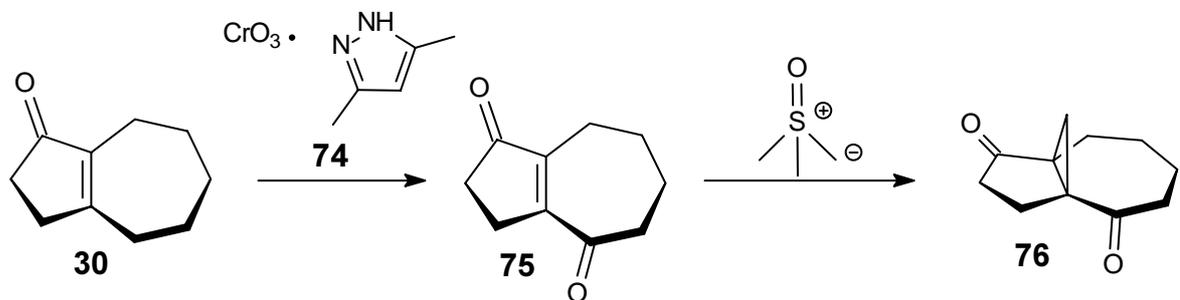
Fazit: Die direkte Umsetzung von **52** zu **72** war nicht vorhersehbar. Sie zeigt, daß bestimmte Allylmethylether auf milde Weise indirekt oxidativ gespalten werden können. Diese Reaktion ist sehr interessant, kann allerdings in Bezug auf die gewünschte

Synthese eines Taxan-AB-Fragmentes nicht weiterhelfen, weshalb ein alternativer Cyclopropanierungsvorläufer erforderlich war.

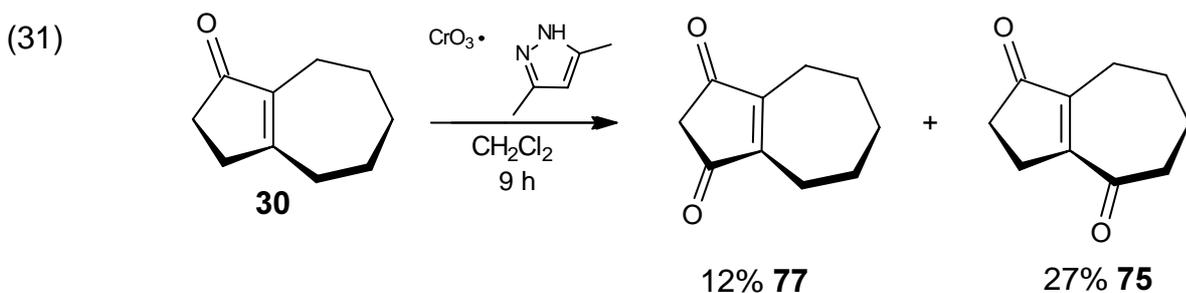
4.5.9 Synthese und Cyclopropanierung des Dions **75**

Um die Eliminierung der Methoxygruppe aus **63** zu umgehen sollte alternativ die Allylposition des Hydroazulenons **30** nach Bröcher^[67] zuerst mit Dimethylpyrazol und Chrom(VI)-oxid oxidiert und die Doppelbindung anschließend cyclopropaniert werden (Syntheseplan 6).

Syntheseplan 6



Das Hydroazulendion **75** konnte in 27% Ausbeute zusammen mit 12% des Regioisomers **77** aus dem Hydroazulenon **30** erhalten und das Gemisch per HPLC getrennt werden. Zusätzlich konnten 33% Edukt **30** zurückgewonnen werden (Gl. (31)).



Während der Cyclopropanierung von **75** bildete sich ein komplexes Gemisch aus mindestens 6 Isomeren, die im Zuge der weiteren Reinigung des Rohproduktes nicht alle separat erhalten werden konnten. GC/MS-Untersuchungen ließen aber den Schluß zu, daß es sich neben dem an der Doppelbindung cyclopropanierten Produkt **76**, um Produkte wie **78** und **79** und **80** handelte, die aus der mehrfachen Addition einer Methyleneinheit an **75** resultierten. Dabei wurden sowohl die beiden Carbonylgruppen unter Epoxidbildung als auch die Doppelbindung von **75** unter Dreiringbildung angegriffen (Abbildung 7).

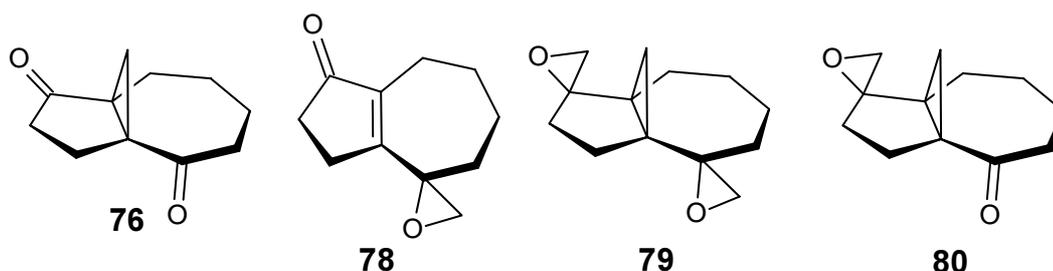
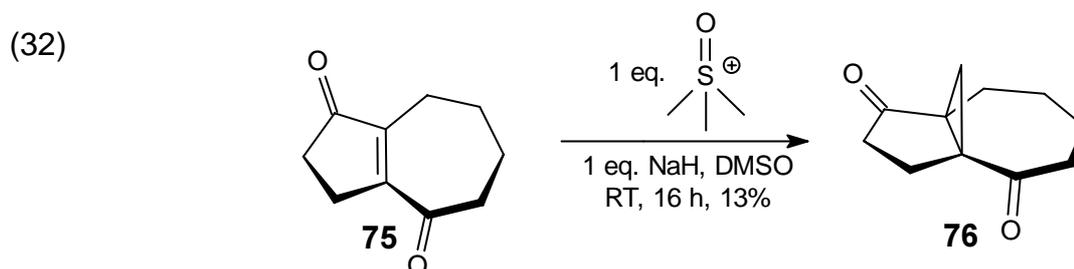


Abbildung 7: Hauptprodukt **76** und per GC/MS wahrscheinlich gemachte Produkte **78**, **79** und **80**.

Durch HPLC-Trennung konnte das an der zentralen Doppelbindung cyclopropanierte Produkt **76** in insgesamt 13% Ausbeute aus der Mischung abgetrennt werden (Gl. (32)).



Fazit: Das experimentelle Ergebnis zeigt, daß durch die Einführung der zweiten Carbonylgruppe zwar die Deprotonierung verhindert werden kann, die Akzeptoreigenschaften des Hydroazulenons **75** aber so stark verändert werden, daß das Nucleophil aus elektronischen Gründen nicht mehr selektiv an die Doppelbindung addiert. Stattdessen wurde eine Mischung aus allen denkbaren Propellanen und Epoxiden erhalten. Das gewünschte Produkt **76** konnte aus der Mischung abgetrennt werden, aufgrund der geringen Ausbeute an **76** wurde diese Synthesestrategie aber nicht weiter verfolgt und die Untersuchungen in Richtung anders funktionalisierter Hydroazulenone verlagert (Abschnitt 6).

4.6 Zusammenfassung von Abschnitt 4

In Abschnitt 4 wurden die an C-4 oder C-5 oxygenierten Cyclopropanierungsvorstufen **52**, **63** und **75** systematisch auf ihre Reaktivität gegenüber Schwefelyliden untersucht.

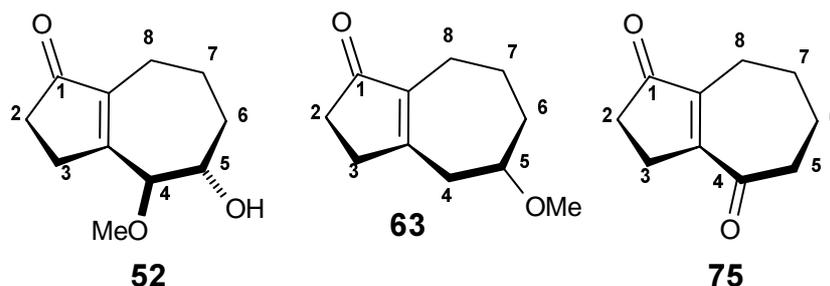


Abbildung 8: Dargestellte Cyclopropanierungsvorstufen **63**, **52** und **75**.

Es konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, daß sauerstoffhaltige Funktionalitäten in der 5-Position bedingt durch die elektronenziehende Enoneinheit stark zur Eliminierung tendieren und dieser Effekt durch eine weitere Methoxygruppe an C-4 soweit verstärkt wird, daß selbst eine nicht aktivierte Hydroxylgruppe aus dem Molekül **52** eliminiert wird. Alternative Untersuchungen zur Cyclopropanierung des Dions **75** haben gezeigt, daß die Carbonylgruppe an C-4 die Akzeptoreigenschaften des Moleküls so verändert, daß die selektive Cyclopropanierung der zentralen Doppelbindung nicht mehr erreicht werden kann. Die bisher gewonnenen experimentellen Ergebnisse zeigen deutlich, daß die zu Beginn der Arbeit vielversprechend scheinenden Substrate **63**, **52** und **75** für die Cyclopropanierung mit Schwefelyliden nicht geeignet sind. Aus Mangel an alternativen Reagenzien zur Cyclopropanierung (siehe Abschnitt 3) mußten die Cyclopropanierungsvorstufen modifiziert und die Synthesestrategie verändert werden. In diesem Zusammenhang schien die Synthese der Verbindung **81** sinnvoll (Abbildung 9), die alle Funktionalitäten an der Oberseite (der „Nordseite“) des Siebenringes, also benachbart zur Carbonylgruppe des Fünfringes an Position C-8 trägt, während an der Südseite zwecks Vermeidung der Eliminierung nicht oxygeniert werden sollte.

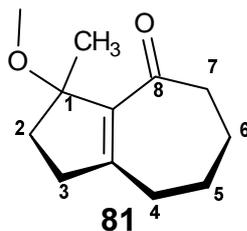


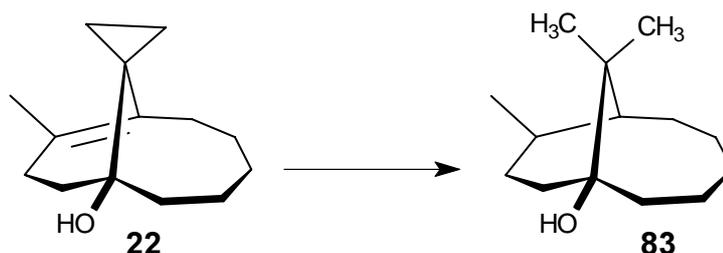
Abbildung 9: Alternative Cyclopropanierungsvorstufe **81**.

!! Bevor die Synthese von **81** in Abschnitt 6 diskutiert wird, folgt zunächst in Abschnitt 5 die Diskussion der Experimente zur Spaltung des Dreirings in **22**.

5 Untersuchungen zur Spaltung des Dreirings in **22**

Die geminale Dimethylgruppe bildet ein charakteristisches Strukturmerkmal des Taxangerüsts. Ein Tricyclus mit geminaler Dimethylgruppe am Cyclopropanring kann nicht als Ausgangsverbindung für eine endocyclische Cyclopropylcarbiny-Umlagerung dienen, weil die geminale Dimethylgruppe die Umlagerung zur exocyclischen Ringöffnung dirigieren würde (Abschnitt 1.4, Gl. (4),(5),(6)). Deshalb sollte dieses Strukturelement in der bisher verfolgten Synthesestrategie über einen Dreiring latent in das Taxanfragment eingebracht und dieser nach der Umlagerung katalytisch in eine geminale Dimethylgruppe überführt werden. Daher wurde parallel zu der im vorherigen Abschnitt diskutierten Synthese von an der Südseite funktionalisierten Hydroazulenonen, die Spaltung des Dreirings in **22** untersucht (Synthesepan 7).

Syntheseplan 7

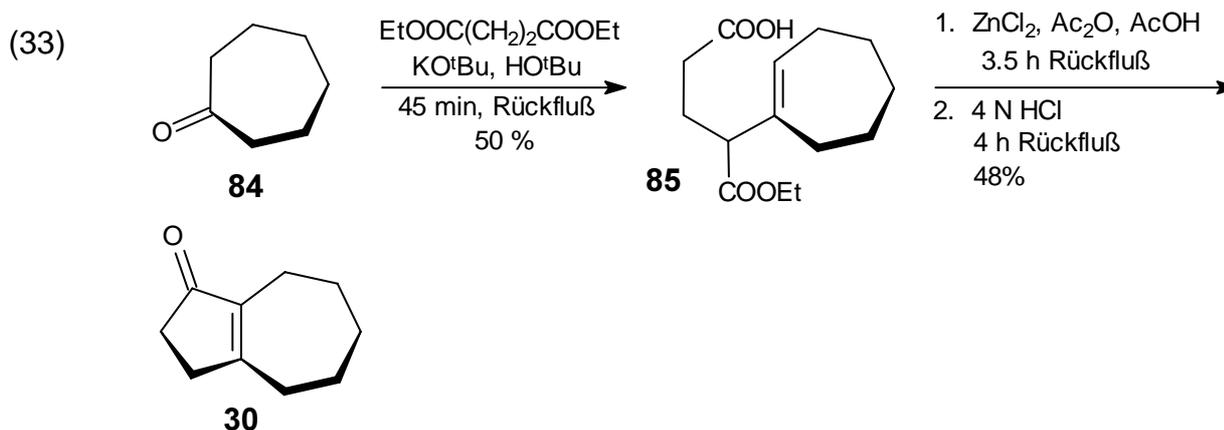


In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß Cyclopropanderivate und Olefine aufgrund ähnlicher Bindungsverhältnisse^[93] verwandte Reaktivitäten bei der Hydrierung zeigen.^[94] Bereits 1907 konnten *Willstätter* und *Bruce* Cyclopropan am Nickelkatalysator bei 80 °C unter Wasserstoffatmosphäre zu Propan öffnen.^[95] Besonders hochgespannte polycyclische Verbindungen wie *Cuban*^[96] oder *Basketan*^[97] werden innerhalb von Stunden oder sogar Minuten über Palladium oder Platinkatalysatoren unter Hydrierung gespalten. Beschriebene Katalysatoren, die einen Cyclopropanring öffnen können, sind z.B. Nickel auf Kieselgur^[98] oder Palladium auf Aktivkohle.^[99] Die hydrogenolytische Öffnung des Cyclopropanringes zur geminalen Dimethylgruppe kann oft mit Platin(IV)-oxid in Eisessig erreicht werden^{[100],[101]}, wobei eine Doppelbindung bei diesem Verfahren ebenfalls hydriert wird.^[102] Möglichkeiten der selektiven Hydrierung des Cyclopropanringes wie die Rhodium(I)-katalysierte Hydrosilylierung^[103] sind zwar bekannt, jedoch öffnet in diesen Fällen der Ring nicht zur geminalen Dimethylgruppe, sondern zur nicht gewünschten Ethylgruppe.

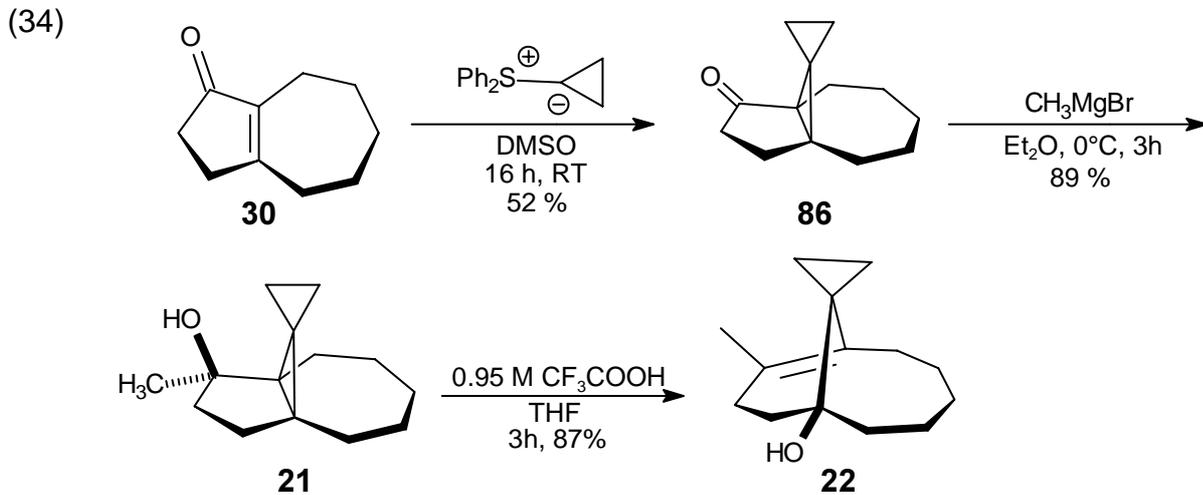
5.1 Synthese der Ausgangsverbindung 22

Bevor die Spaltung des Dreiringes in **22** untersucht werden konnte, mußte die Ausgangsverbindung **22** in einer sechsstufigen Synthesesequenz ausgehend von Cycloheptanon **84** dargestellt werden (Gl. (33), Gl (34)).

Zuerst wurde **84** nach einer Vorschrift von *Kovats et al.* über eine *Stobbe*-Kondensation^[104] in den Halbester **85** überführt und dieser anschließend zu **30** cyclisiert (Gl. (33)).^{[105],[106]}



Nach der anschließenden Cyclopropanierung von **30** und Alkylierung des Ketons **86** zum korrespondierenden Propellanol **21** wurde dieses in einer Mischung aus Trifluoressigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran zu **22** umgelagert (Gl. (34)).^[60a]



Die Struktur des Ketons **86** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert werden. Die spektroskopischen Daten wurden bereits in der Diplomarbeit diskutiert und sollen hier nicht wiederholt werden.^[60a]

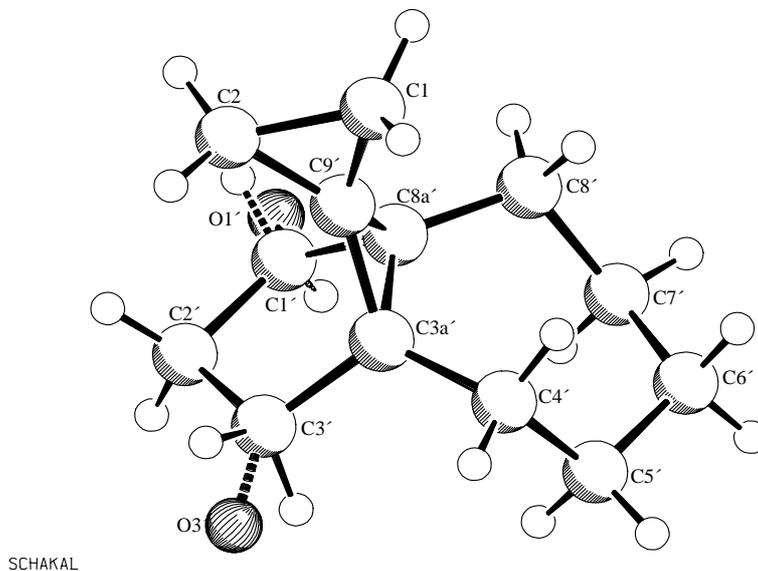


Abbildung 10: Kristallstruktur der Spiroverbindung **86**.^[1]

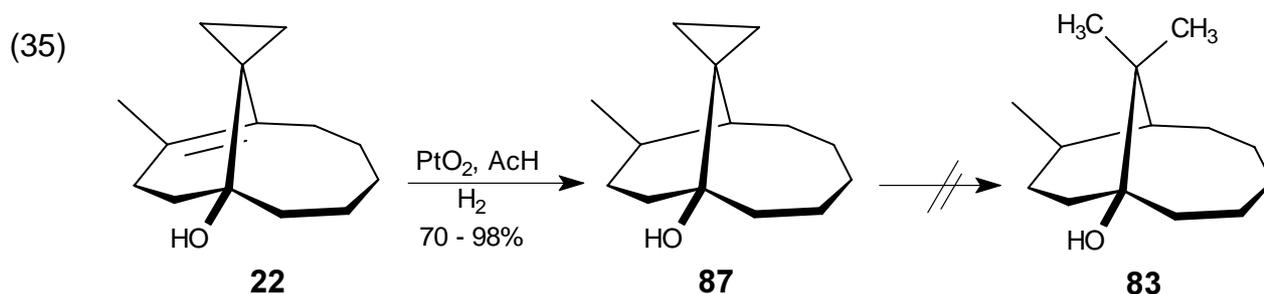
- Die Röntgenstruktur zeigt eine Fehlordnung der Carbonylgruppe. Diese schränkt den Strukturbeweis der *spiro*-Einheit jedoch nicht ein.

5.2 Untersuchungen zur Hydrierung von **22**

5.2.1 Untersuchungen zur Dreiringöffnung mit dem *Adams*-Katalysator

Begonnen werden sollten die Untersuchungen mit Platin(IV)-oxid in Eisessig, da bekannt ist, daß dieser Katalysator die hydrogenolytische Öffnung von Cyclopropanringen zur geminalen Dimethylgruppe herbeiführen kann.^{[100],[101]}

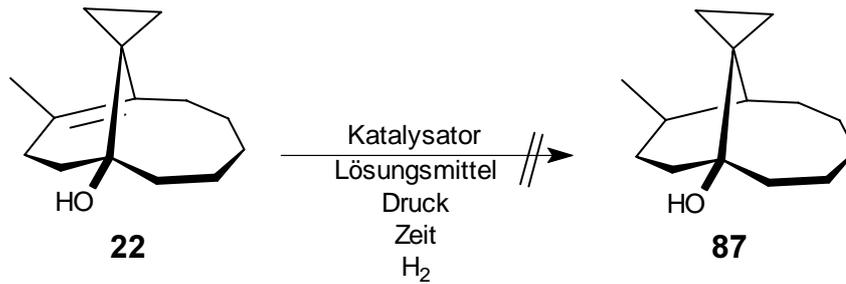
In Eisessig addiert die Doppelbindung von **22** bei Raumtemperatur mit Platindioxid- oder Platin auf Aktivkohle als Katalysator Wasserstoff, wobei allerdings der Dreiring auch bei höherem Druck (bis 150 bar) und verlängerten Reaktionszeiten (bis 72 h) nicht reagiert (Gl. (35)). Die Katalysatoraktivität sinkt bei schrittweiser Erhöhung der Reaktionstemperatur, wobei die Aktivität ab etwa 60 °C nicht mehr ausreicht, um die Doppelbindung zu hydrieren. Diese Beobachtung ist vermutlich mit dem Zusammensintern des kolloidal vorliegenden Platins und der damit verbundenen Oberflächenverringerung zu erklären. Bei höheren Temperaturen ab etwa 110 °C zersetzt sich die Ausgangsverbindung **22** in ein komplexes Gemisch, in dem auch nach GC/MS-Analyse die gewünschte Zielverbindung **83** nicht identifiziert werden konnte.



Die Hydrierung der Doppelbindung in **22** kann sowohl im ¹H-NMR-Spektrum durch zwei zentrierte Multipletts bei 0.75 ppm und 0.77 ppm als auch im ¹³C-NMR-Spektrum durch zwei Dubletts bei 35.2 ppm und 48.2 ppm nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigen zwei Multipletts im hohen Feld den intakten Dreiring an.

Um die Zersetzung bei höheren Temperaturen zu verhindern, wurde Eisessig gegen Ethanol, Ethylacetat und Cyclohexan ausgetauscht. Es zeigte sich allerdings, daß **22** in diesen Lösungsmitteln nicht reagierte und bei hohem Wasserstoffdruck (bis 98 bar), Temperaturen bis 140 °C oder großen Katalysatormengen selbst die Doppelbindung in **22** nicht hydriert wurde (Gl. (36) und Tabelle 4).

(36)



Katalysatoren	Druck	Zeit	Lösungsmittel	Temperatur
Pt/C, PtO ₂	1 bar bis 150 bar	1h bis 24h	Ethylacetat, Ethanol, Cyclohexan, Eisessig	RT bis 140 °C

Tabelle 4: Verwendete Reaktionsbedingungen zur Hydrierung von **22**. Für genaue Reaktionsbedingungen siehe Experimenteller Teil Abschnitt 3.2.2.3, Tabelle 12 bis 14.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen von *Kingston et al.*, die erfolglos versuchten die unreaktive hochsubstituierte Doppelbindung des A-Ringes von Baccatin III (**4**) (Struktur siehe Abbildung 5, S. 4) zu hydrieren.^[107]

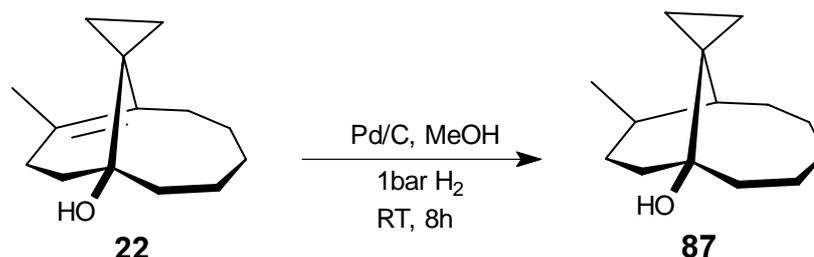
Als alternativen Katalysator für die Dreiringöffnung beschreiben *Musso et al.*^[99] Palladium auf Aktivkohle, während *Shorridge et al.*^[98] Raney-Nickel als geeignet für diese Umsetzung angeben. Diese Katalysatoren sollten als nächstes verwendet werden.

5.2.2 Untersuchungen zur Dreiringöffnung mit Palladium auf Aktivkohle

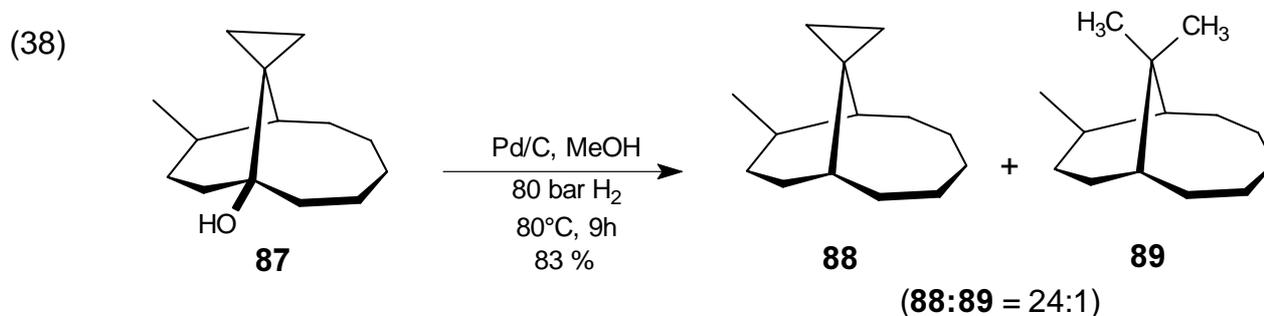
Es zeigte sich, daß Nickel-Katalysatoren für die Hydrierung ungeeignet waren, da auch bei höheren Temperaturen und Drücken die Ausgangsverbindung **22** nahezu vollständig reisoliert werden konnte.

Mit Palladium auf Aktivkohle wurde die Doppelbindung nach etwa 8h Reaktionszeit bei Raumtemperatur und Normaldruck vollständig hydriert, der Dreiring wurde allerdings nicht geöffnet, auch nicht bei Temperaturerhöhung auf 50 °C und Drucksteigerung auf 80 bar (Gl. (37)).

(37)

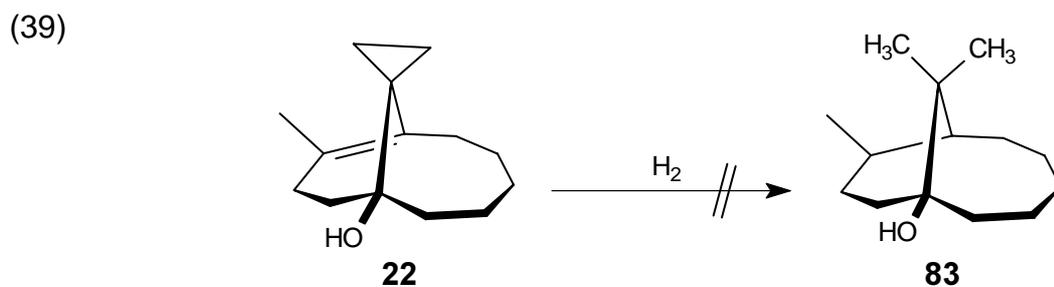


Bei 80 bar und 100 °C wurde die Hydroxylgruppe aus **87** hydrierend abgespalten, die entstehende Doppelbindung und zu einem sehr geringen Anteil auch der Dreiring hydriert. In einem Isomerengemisch (**88:89** = 24:1) konnte **88** zusammen mit dem am Dreiring hydrierten Produkt **89** per GC/MS-Kopplung und exakter Masse wahrscheinlich gemacht werden (Gl. (38)).



Eine weitere Umsetzung des Hauptprodukts **88** zu **89** gelang auch nach längeren Reaktionszeiten weder durch die Erhöhung der Temperatur noch durch die Erhöhung des Wasserstoffdrucks oder durch Zugabe von neuem Katalysator.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der *Adams*-Katalysator oder andere platinhaltige Katalysatoren zur Öffnung des Dreirings in **22** ungeeignet sind. Auch bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur konnte in Eisessig nur die Hydrierung der Doppelbindung beobachtet werden. Auch mit katalytischem, äquimolarem oder überstöchiometrischem Zusatz von Palladium oder Nickel, konnte **22** nicht zu **83** umgesetzt werden.



Lediglich in einem Fall konnte der Dreiring des bereits an der Doppelbindung hydrierten Produktes **87**, unter Verlust der Hydroxylgruppe an C-1, zu sehr geringem Anteil gespalten werden.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß in diesem Abschnitt nur die wichtigsten Ergebnisse zur hydrogenolytischen Spaltung des Dreirings zusammengefasst wurden und nicht jedes einzelne Experiment diskutiert wurde. Alle Experimente sind tabellarisch im experimentellen Teil dieser Arbeit aufgeführt (Experimenteller Teil, Tabelle 12 - 17).

5.3 Diskussion

Um das Reaktionsverhalten von **87** zu deuten und um Hinweise auf das Ausbleiben der Dreiringöffnung zu gewinnen, wurden über AM1 Berechnungen die Standardbildungsenthalpien der Ausgangsverbindung **87** und des Produktes **83** bestimmt.^[108] Die Ergebnisse zeigen, daß das am Dreiring hydrogenolytisch gespaltene Produkt **83** gegenüber der Ausgangsverbindung **87**^[*] einen Energievorteil von etwa 85 kJ/mol besitzt (Abbildung 11).^[180]

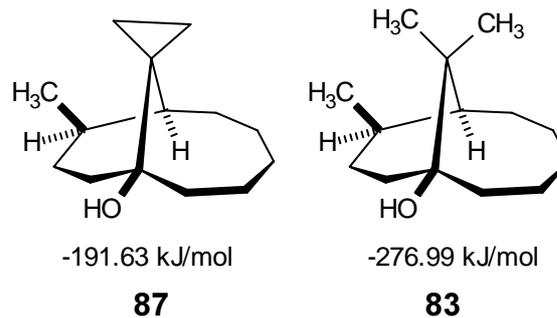


Abbildung 11: Vergleich der nach AM1 berechneten Standardbildungsenthalpien von **87** und **83**.

Die Ringöffnung ist offensichtlich exergonisch, aber kinetisch gehemmt. Um darauf Hinweise zu erhalten wurde die Vorzugskonformation von **87** berechnet^[180] (Abbildung 12). Dabei wurde offensichtlich, daß die Gründe für die ausbleibende Ringöffnung sterischer Natur sind. Um die maximale Überlappung mit den Orbitalen des Dreirings zu gewährleisten, muß der Katalysator seitlich angreifen (Abbildung 12, rechts). Der Cyclopropanring ist aber vollständig in den Innenraum des Taxan-AB-Fragmentes eingebettet und deshalb sterisch für den sperrigen Katalysator nicht zugänglich (Abbildung 12). Die Methylgruppe an C-8 zusammen mit Teilen des Achtrings auf der einen und die OH-Gruppe auf der gegenüberliegenden Seite verhindern den Angriff des Katalysators und dadurch die Ringöffnung (Abbildung 12).

- ♦ Die Stellung der Methylgruppe konnte durch ein NOE-Spektrum bewiesen werden, in dem ein NOE zwischen den Cyclopropylprotonen und der CH₃-Gruppe gefunden wurde.

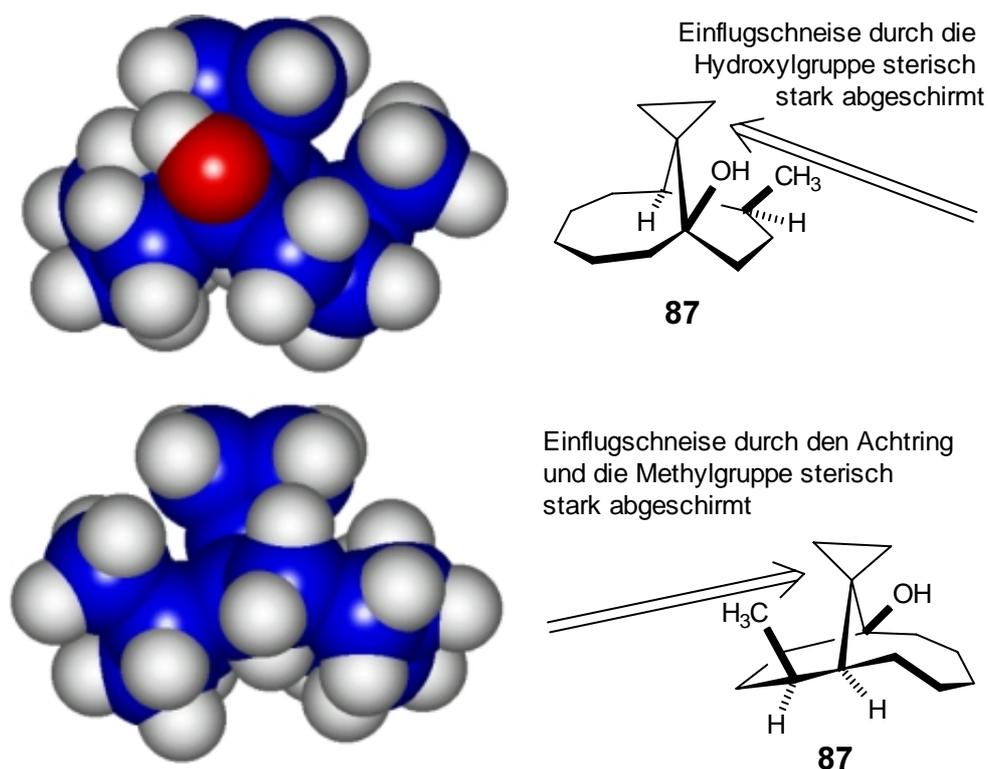
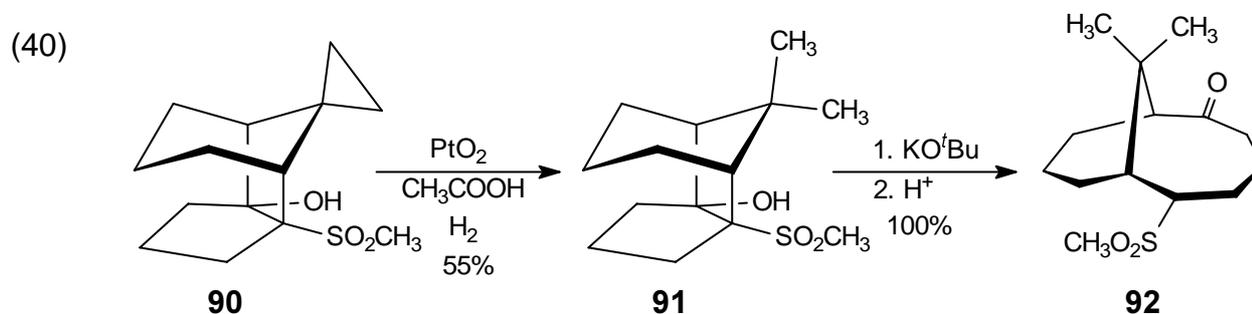


Abbildung 12: Darstellung der nach AM1 berechneten Struktur des Taxan-AB-Fragmentes **87** als Kalottenmodell^[108b] (links) und Darstellung der entsprechenden Einflugschneise des Katalysators (rechts).

Diese Vorstellung wird durch die Beobachtung, daß der Dreiring zum Teil geöffnet wurde, nachdem die Hydroxylgruppe aus dem Molekül entfernt war (Gl. (38)) zusätzlich gestützt. In diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse sind Untersuchungen von *Trost* und *Hiemstra*, denen es gelang, die geminale Dimethylgruppe des Taxangerüsts **92** über die Hydrogenolyse eines Dreiringes aufzubauen.^[109] Aus sterischen Gründen wurde dieser Schritt jedoch nicht im Taxan-AB-Fragment, sondern bereits in der Fragmentierungsvorstufe **91** vorgenommen (Gl. (40)), da die Einflugschneise in diesem Fall sterisch nicht abgeschirmt ist.



Über Schwierigkeiten an Sieben- oder Achtringe gebundenen Dreiringe hydrogenolytisch zu öffnen, berichteten ebenfalls *Sampson et al.*^[110] und *Fallis et al.*^[111]

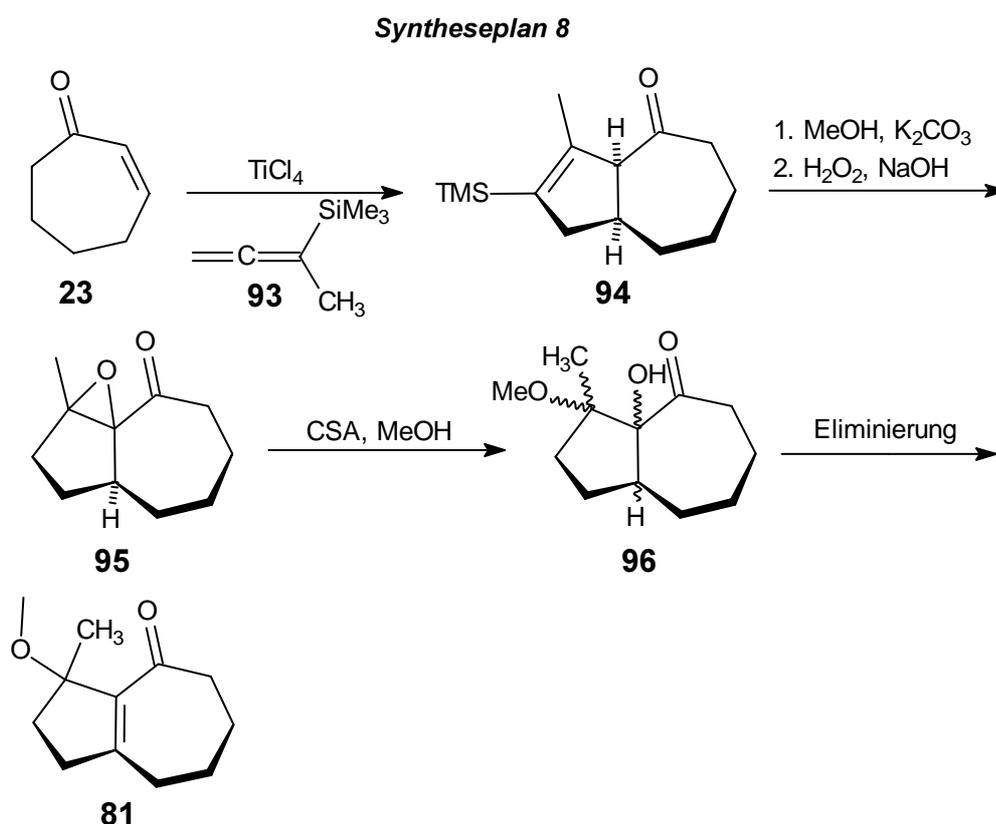
Fazit: Unter Berücksichtigung der Bindungsenthalpien, der sterischen Umgebung des Dreirings von **87** und der diskutierten Ergebnisse steht das Ausbleiben der Ringöffnung offensichtlich mit der sterischen Abschirmung des in den Taxan-AB-Ring eingebetteten Dreirings in Zusammenhang. Keiner der für diese Art Umsetzung üblicherweise verwendeten Standardkatalysatoren konnte die Öffnung des Dreirings in der gewünschten Weise herbeiführen. Dieses Ergebnis macht die Eigenentwicklung eines eigens auf die Ringöffnung abgestimmten Katalysators notwendig, der in aufwendigen Modellstudien an das vorliegende System angepasst werden müßte. Diese Vorgehensweise schien nicht sinnvoll, da die im vorherigen Abschnitt diskutierten Ergebnisse andeuteten, daß die Einführung der *spiro*-Einheit in höher funktionalisierte Hydroazulenone aus strukturellen Gründen erschwert ist. Aus diesem Grund wurde ein Konzept ausgearbeitet, das es erlauben könnte die geminale Dimethylgruppe über eine 1,5-CH-Funktionalisierung nach *Barton*^{[112],[113]} in das Molekül einzuführen (siehe Ausblick Abschnitt 8.8).

6 Synthese eines an der „Nordseite“ funktionalisierten Hydroazulenons und Untersuchungen zu dessen Cyclopropanierung

6.1 Untersuchungen zur Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über eine Cyclopentenanellierung.

6.1.1 Grundsätzliche Überlegungen und Syntheseplanung

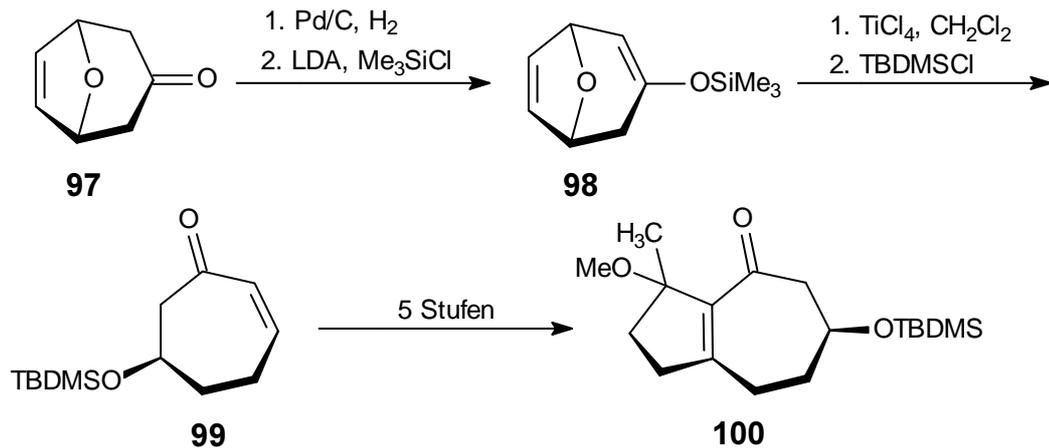
Als besonders geeignetes Substrat für eine Cyclopropanierung schien das Hydroazulenon **81**, das in einer fünfstufigen Reaktionsfolge über eine von *Danheiser et al.* entwickelte suprafaciale Addition des Allens **93** an Cycloheptenon **23** dargestellt werden sollte (Syntheseplan 8).^[114] Das Anellierungsprodukt **94** sollte nach der Desilylierung und Isomerisierung mittels Kaliumcarbonat in das Epoxid **95** transformiert, dieses mit Camphersulfonsäure in das α -Hydroxyketon **96** umgewandelt und im abschließenden Schritt die tertiäre Hydroxylgruppe aus **96** eliminiert werden.



Besonders wichtig bei der Auswahl des Cyclopropanierungsvorläufers war die Möglichkeit, die Synthese durch Variation des Substitutionsmusters am Siebenring einfach auf höher substituierte Systeme wie **100** übertragen zu können (Syntheseplan 9). Dieser Punkt war hier besonders von Bedeutung, damit die Funktionalitäten an der „Südseite“ des Taxan-B-

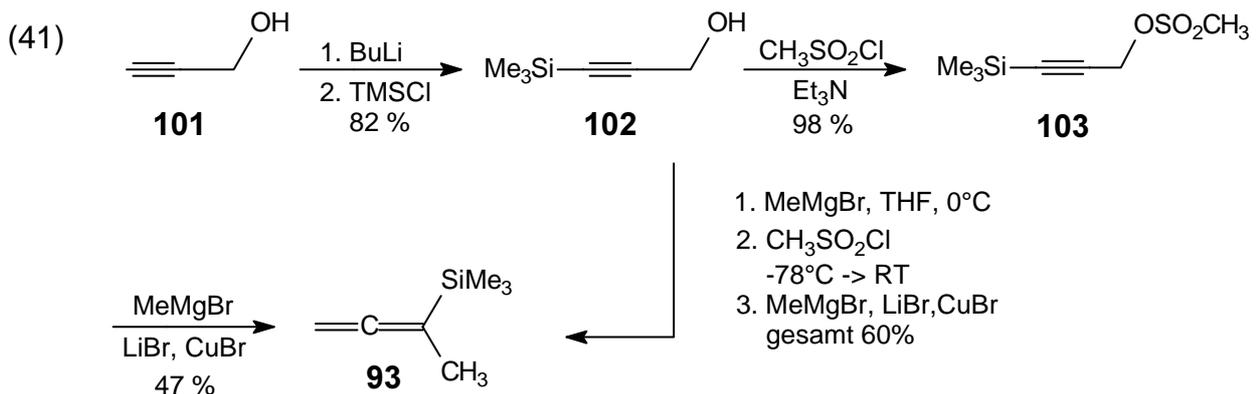
Ringes später nicht aufwendig und langwierig über nur eine Ketogruppe an der Nordseite aufgebaut werden mußten. Zur Synthese von **100** kann das Keton **97**^[115] in einem literaturbeschriebenen vierstufigen Prozeß in das Enon **99** überführt werden.^[116] In einer zu der in Synthesepan 7 beschriebenen analogen Vorgehensweise sollte sich das Enon **99** in **100** überführen lassen.

Synthesepan 9



6.1.2 Synthese des Allens **93**

Das zur Anellierung notwendige Allen **93** war nach *Danheiser* über drei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Propargylalkohol **101** zugänglich (Gl. (41)).^[114]

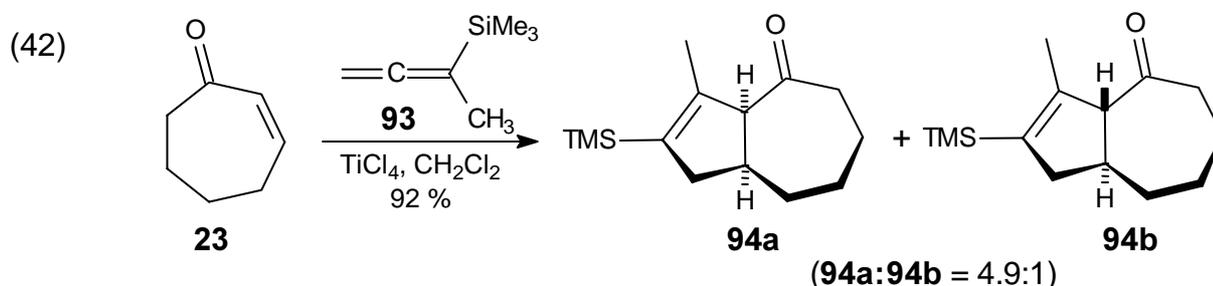


Das zusätzlich für den Anellierungsschritt notwendige Cycloheptonon **23** konnte wie bereits in Gl. (12) gezeigt wurde, entweder gemäß einer Vorschrift von *Mihelich et al.*^[75] durch die Allyloxydation von Cyclohepten mit Singulett-Sauerstoff^[117] oder nach einer Vorschrift von *Nicolaou et al.*^[76] durch die Umwandlung von Cycloheptanol **38** mit IBX dargestellt werden.

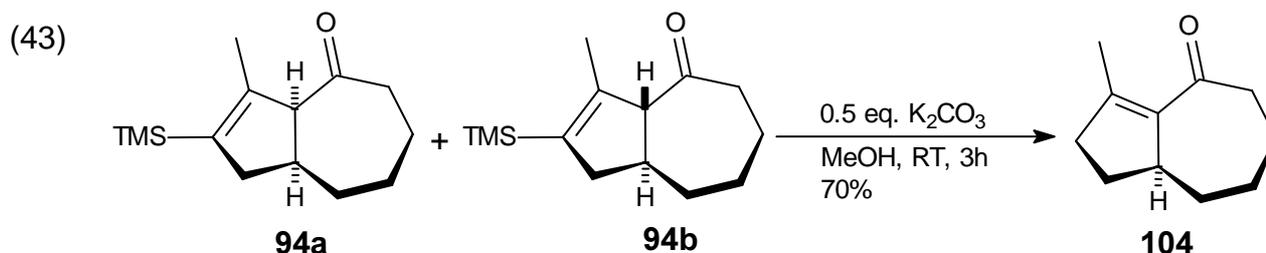
6.1.3 Cyclopentenanellierung, Isomerisierung/Desilylierung von **94a/b** und Epoxidierung von **104**

Um eine gesicherte Analytik der nachfolgend beschriebenen Umsetzungen zu garantieren wurden die Verbindungen vor jedem neuen Reaktionsschritt gereinigt. Es lassen sich jedoch ebenfalls die Rohprodukte verwenden. Auf der Stufe der Epoxide **105a** und **105b** kann dann flashchromatographisch gereinigt und die Diastereoisomerenmischung in etwa 75% Gesamtausbeute erhalten werden.

Die Anellierung des Allens an den Siebenring verlief auch bei Ansätzen größer als 10 g in ausgezeichneten Ausbeuten, so daß **94a** problemlos im Multigrammaßstab im 4.9:1 Gemisch mit **94b** erhalten werden konnte (Gl. (42)).^[114]

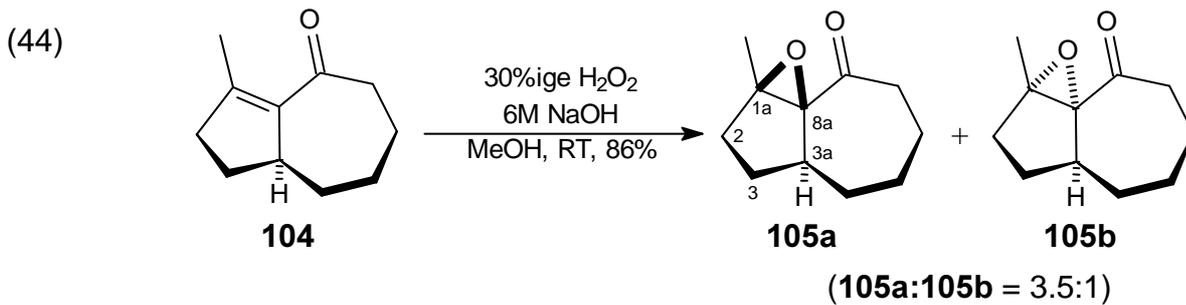


Auch die Isomerisierung der Doppelbindung und die Abspaltung der TMS-Gruppierung aus **94a/b** verlief in guter 70%iger Ausbeute in Richtung **104** (Gl. (43)).



Die spektroskopischen Daten des Anellierungsproduktes **94a/b** und des daraus generierten Enons **104** stimmen mit den von *Danheiser et al.* beschriebenen überein.^[114]

In der nachfolgenden nucleophilen Epoxidierung konnte das Enon **104** in die diastereoisomeren Epoxide **105a** und **105b** umgesetzt werden (Gl. (44)). Die Isomerenmischung konnte durch HPLC in ihre Einzelkomponenten aufgetrennt und die relative Konfiguration an C-1, C-3a und C-8a durch die Kristallstruktur des Folgeproduktes **106a** zweifelsfrei aufgeklärt werden (Abschnitt 6.1.4).



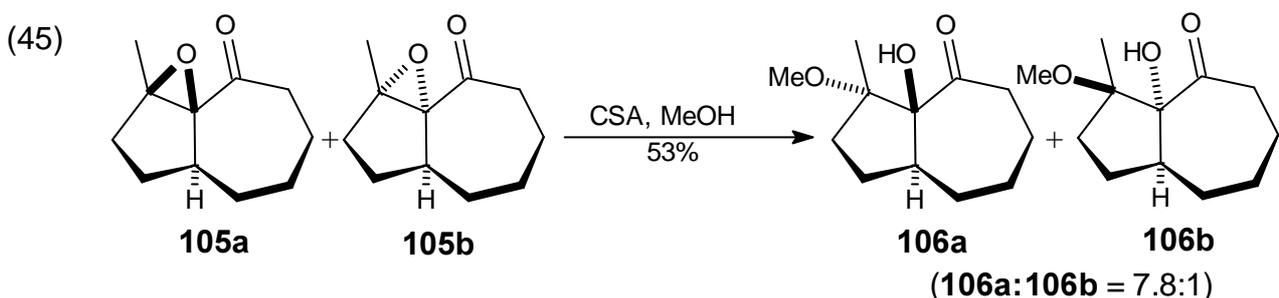
Darüber hinaus belegen die spektroskopischen und spektrometrischen Daten eindeutig die postulierte Struktur der Epoxide **105a** und **105b**, von denen an dieser Stelle nur das Hauptisomer **105a** diskutiert wird. Die im Molekül vorhandene, inzwischen gesättigte Carbonylgruppe zeigt im Infrarotspektrum eine zu größerer Wellenzahl verschobene Bande bei 1701 cm^{-1} . Die zu der Oxirangruppierung benachbarte Methylgruppe wird im Protonenresonanzspektrum durch ein Singulett bei 1.54 ppm belegt. Die beiden Kohlenstoffatome des Oxiranringes können im ^{13}C -NMR-Spektrum als Singuletts bei 71.3 ppm und 73.1 ppm bewiesen werden. Das Brückenkopfkohlenstoffatom C-3a wird durch ein Dublett bei 41.6 ppm belegt. Das Massenspektrum mit dem Moleküllionenpeak bei $m/z = 180$ bestätigt zusammen mit der korrekten CH-Analyse die Summenformel. Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen ebenfalls gut mit dem Strukturvorschlag überein. Die Struktur des Nebendiastereoisomers **105b** wird ebenfalls durch die spektroskopischen Daten gestützt, die an dieser Stelle aber aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu denen von **105a** nicht näher diskutiert werden sollen.

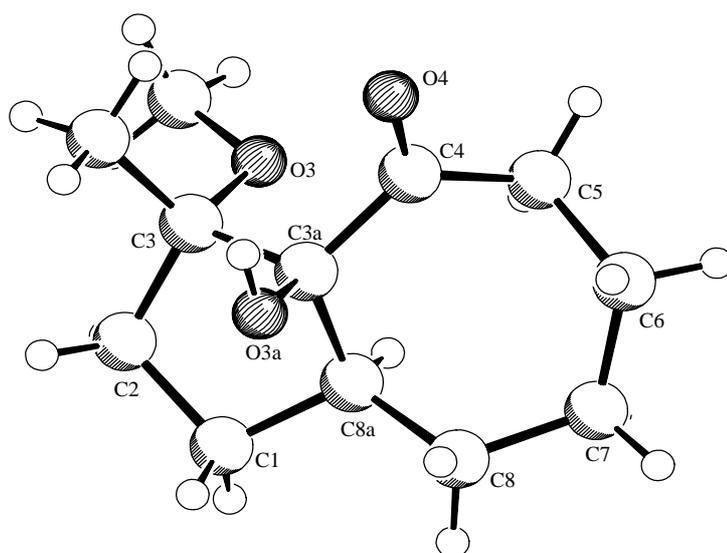
Nachdem das Epoxid in guten Ausbeuten erhalten wurde, sollte die säurekatalytische Öffnung von **105a/b** untersucht werden.

6.1.4 Säurekatalysierte Öffnung der Epoxide **105a** und **105b**

Die Öffnung von Epoxiden mit Camphersulfonsäure ist eine weit verbreitete Methode und ermöglichte die Transformation der Tricyclen **105a** und **105b** in die diastereoisomeren Alkohole **106a** und **106b** (**106a:106b** = 7.8:1) in 53% Gesamtausbeute (Gl. (45)).

Durch eine Kristallstruktur von **106a** konnte sowohl die relative Stereochemie des Haupt- und Nebenproduktes als auch (indirekt) die der Edukte **105a** und **105b** zweifelsfrei aufgeklärt werden (Abbildung 13).





SCHAKAL

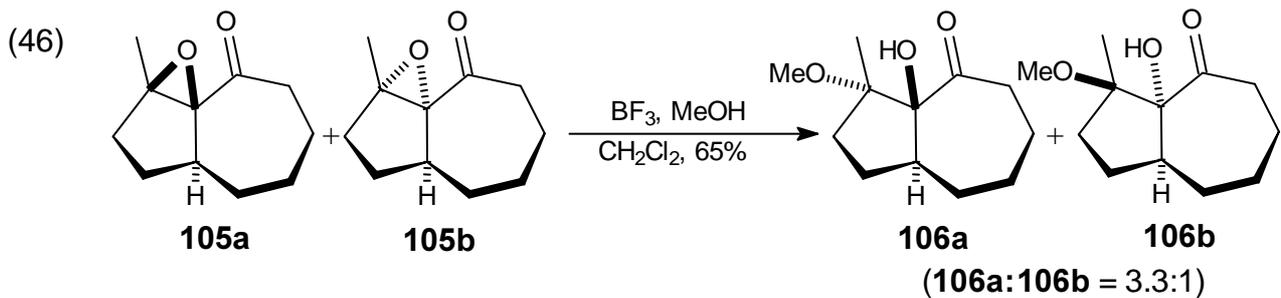
Abbildung 13: Kristallstruktur des Alkohols **106a**^[*]

Die Strukturzuordnung des Hauptdiastereoisomers **106a** wird durch die breite Hydroxylbande im Infrarotspektrum bei 3400 cm^{-1} und die Signale der neu eingeführten Methoxygruppierung, ein Singulett bei 3.10 ppm im Protonenresonanzspektrum und ein Quartett im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 49.2 ppm belegt. Die beiden diastereotopen Protonen an C-5 können im ^1H -Resonanzspektrum anhand von zwei vollständig aufgespaltenen Dubletts vom Dublett vom Dublett bei 2.45 ppm und 2.97 ppm belegt werden, während das tertiäre Brückenkopfproton durch das zentrierte Multipllett bei 2.87 ppm bewiesen werden kann. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 212$ belegt zusammen mit der korrekten CH-Analyse die Summenformel. Die Röntgenstrukturanalyse beweist die relative Konfiguration. Die analytischen Daten des Minderdiastereoisomers stützen ebenfalls die postulierte Struktur der Verbindung.

Da die beiden zueinander diastereoisomeren Epoxyketone im Edukt in einem Verhältnis von 3.5:1 vorlagen, war das Produktverhältnis der beiden Alkohole von 8:1 auf den ersten Blick überraschend. Dieses erklärt sich aber mit der Rückgewinnung von 28% des Minderisomers **105b**, das offensichtlich sterisch höhere Anforderungen an das öffnende Elektrophil stellt und daher deutlich weniger reaktiv als **105a** ist.

Diese Vorstellung konnte bei Verwendung der deutlich reaktiveren Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ untermauert werden. In diesem Fall konnte kein Edukt **105b** reisoliert, dafür aber 65% einer 3.3:1 Mischung der beiden Diastereoisomeren **106a:106b** isoliert werden (Gl. (46)).

* Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **106a**, was bez. der relativen Konfiguration nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.



Neben den beiden Hauptdiastereoisomeren **105a** und **105b** ließ sich bei der bortrifluoridinduzierten Ringöffnung zusätzlich der Allylmethylether **107** als Nebenprodukt in 10%iger Ausbeute nachweisen. Die relative Stereochemie der Methoxygruppe wurde nicht bestimmt (Abbildung 14).

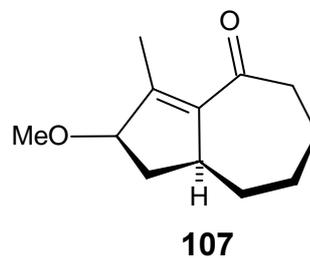
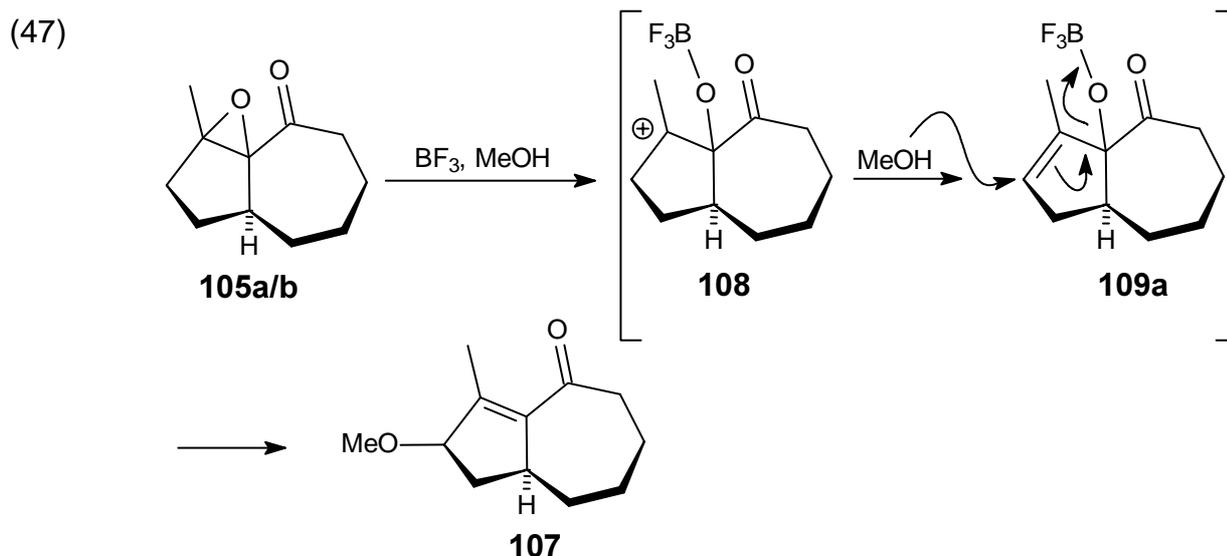


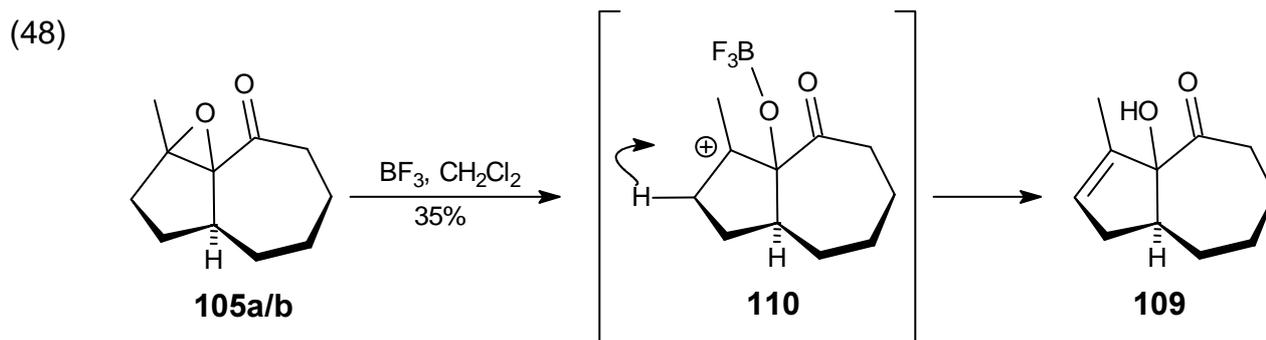
Abbildung 14: Struktur des Nebenprodukts **107**.

Die Carbonylgruppe von **107** kann durch eine Bande bei 1680 cm^{-1} im Infrarotspektrum bewiesen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist eindeutig ein Triplett vom Quartett bei 4.01 ppm zu erkennen, was in Kombination mit dem Dublett bei 88.0 ppm im ^{13}C -Resonanzspektrum eindeutig die sekundäre Methoxyeinheit belegt. Die Position der *exo*-Methylgruppe kann durch die Kopplung ihrer Protonen mit dem Proton an C-2 durch ein Dublett vom Dublett bei 2.31 ppm bewiesen werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum können die beiden Singulets bei 141.7 ppm und 151.7 ppm im typisch olefinischen Bereich die Existenz und Lage der enonischen Doppelbindung belegen. Darüber hinaus kann der Molekülionenpeak bei $m/z = 196$ und die korrekte CH-Analyse die Summenformel beweisen.

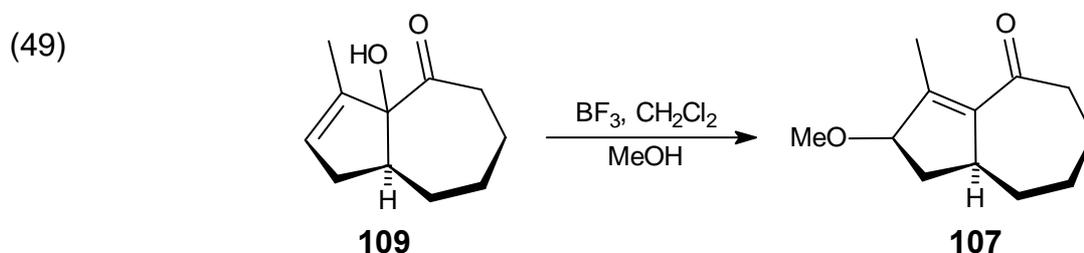
Mechanistisch ist vorstellbar, daß das Epoxid während der Reaktion durch BF_3 aktiviert und, wenn das intermediär auftretende Kation nicht durch ein Nucleophil abgefangen wird, ein Proton aus dem Molekül eliminiert wird. Der resultierende aktivierte Allylalkohol **109** wird im folgenden Schritt, begünstigt durch den Elektronenzug des BF_3 , in einer Art konjugaten Addition von Methanol in den Allylmethylether **107** transformiert (Gl. (47)).



In weiteren mechanistischen Untersuchungen konnte der postulierte Allylalkohol **109** durch die Reaktion des Epoxids **105a/b** mit BF_3 unter aprotischen Bedingungen und Ausschluß von Feuchtigkeit isoliert werden (Gl. (48)).



Um den Reaktionsmechanismus weiter zu stützen, wurde in einer quantitativ nicht erfassten Reaktion der erhaltene Allylalkohol **109** in einer Mischung aus Methylenechlorid und Methanol mit BF_3 zur Reaktion gebracht. Nach GC/MS-Analyse konnte der Allylmethylether **107** als Hauptprodukt wahrscheinlich gemacht und der postulierte Mechanismus auf diese Weise belegt werden (Gl. (49)).



Fazit: Mit der Synthese der beiden Alkohole **106a/b** konnte Syntheseplan 8 bis auf die verbleibende Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe abgeschlossen werden. In einem weiteren Syntheseschritt sollte die Umlagerungsvorstufe **81** zugänglich sein.

6.1.5 Versuche zur Eliminierung der Hydroxyleinheit aus **106a** und **106b**

6.1.5.1 Untersuchungen zur bimolekularen Eliminierung

Die beiden bicyclischen Alkohole **106a** und **106b** beinhalten in Form der tertiären Hydroxyleinheit eine latente Abgangsgruppe, die die Bildung der zentralen Doppelbindung gemäß Syntheseplan 9 in maximal zwei Schritten ermöglichen sollte. Die erhaltene Kristallstruktur des Hauptdiastereoisomers **106a** beweist eindeutig die *anti*-Stellung der OH-Gruppe zu dem β -ständigen tertiären Proton. Die Eliminierung kann daher nur über einen bimolekularen E-2 oder monomolekularen E-1 Mechanismus erreicht werden, wobei im ersten Fall die Überführung der tertiären Hydroxylgruppe in eine leicht flüchtige Abgangsgruppe unabdingbare Voraussetzung ist.^[*] Da bei der Eliminierung der OH-Gruppe aus **52** in Abschnitt 4.5.4 gute Erfahrungen mit dem Mesylat-Rest gesammelt wurden, sollte das reine Hauptdiastereoisomer **106a** mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt werden. Leider bereitete dieser Reaktionsschritt unerwartet Schwierigkeiten, da die gut abgeschirmte Hydroxylgruppe offensichtlich hohe sterische Anforderungen an das eingesetzte Elektrophil stellt. Selbst nach vorheriger mehrstündiger Reaktion mit Natriumhydrid konnte in Deuterierungsexperimenten keine Deprotonierung nachgewiesen werden. Weitergehende Studien die Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln, führten zu keinem in der Synthese nutzbaren Ergebnis (Tabelle 5).

Reaktionsbedingungen	Beobachtung
MeSO ₂ Cl, Et ₃ N, Et ₂ O	k.R.
SOCl ₂ , Py, Et ₂ O, 0 °C -> RT	k.R.
NaH, THF, MeSO ₂ Cl	k.R.
(CF ₃ SO ₂) ₂ O, Py, -15 °C -> RT	k.R.

Tabelle 5: Verwendete Bedingungen zur bimolekularen Eliminierung der OH-Gruppe aus **106a/b**.

Betrachtet man die Kristallstruktur des Hauptdiastereoisomers **106a**, leuchtet ein, aus welchen Gründen die Verbindung unreaktiv ist. Die tertiäre Hydroxylgruppe befindet sich benachbart zu einem tertiären und zwei quartären Zentren und ist deshalb sterisch schlecht zugänglich.

- ♦ Thermische *syn*-Eliminierungen wie nach *Tschugaeff*, *Cope*, oder mit Selenoxid oder durch Anwendung des *Burgess*-Reagens können für das Hauptisomer nicht genutzt werden und scheinen aufgrund der geringen Substanzmengen für das Minderisomer nicht sinnvoll.

Darüber hinaus ist in diesem Zusammenhang anzumerken, daß die Konfiguration eine entscheidende Rolle für die Reaktivität der Verbindung **106** spielt. Wurde **106a** als reines Diastereoisomer eingesetzt war das Molekül wie gerade beschrieben unreaktiv. Verwendete man **106** als 8:1 Diastereoisomerenmischung aus **106a** und **106b**, reicherte sich **106a** in der Reaktionslösung an und konnte nach der Reaktion als 11:1 Gemisch isoliert werden. Lag das Edukt in einem Verhältnis von **106a:106b** = 3.2:1 vor, konnten 80% der Ausgangsverbindung **106** in einem Verhältnis von **106a:106b**=11:1 zurückgewonnen werden. Dies belegt, daß das Minderdiastereoisomer **106b** reaktiver ist als das Hauptdiastereoisomer **106a**. Da **106b** in der für den untersuchten Typ Eliminierung ungünstigen *syn*-Konfiguration vorliegt, konnte aus diesen Beobachtungen kein synthetischer Nutzen gezogen werden. Auch die Untersuchung der thermischen *syn*-Eliminierung schien aufgrund der geringen Mengen in denen **106b** erhalten werden konnte nicht sinnvoll, weshalb die Untersuchungen eingestellt und in Richtung der monomolekularen Eliminierung verlagert wurden.

6.1.5.2 Untersuchungen zur monomolekularen Eliminierung

Der Vollständigkeit halber soll in diesem Abschnitt kurz auf die ebenfalls untersuchte monomolekulare Eliminierung der Hydroxylgruppe aus **106a/b** eingegangen werden. Diese konnte nicht mit positivem Ergebnis abgeschlossen werden, da die für die Bildung eines zur Carbonylgruppe benachbarten Carbokations vorhandene enthalpische Barriere unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht überwunden werden konnte. Stattdessen konnten die Ausgangsverbindungen unter milden Reaktionsbedingungen vollständig wieder zurückgewonnen bzw. unter verschärften Reaktionsbedingungen Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 6).

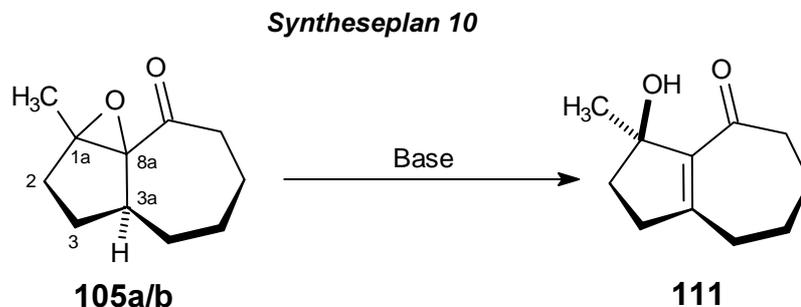
Bedingungen	Beobachtung
2%- <i>p</i> -TsOH an Kieselgel, Toluol 110 °C, 42h	Keine Reaktion
<i>p</i> -TsOH, Toluol, 110 °C, 6h	Zersetzung
<i>p</i> -TsOH, Benzol, 110 °C, 6h	Zersetzung
Eisessig:Salzsäure = 10:1, <i>reflux</i>	Zersetzung
H ₂ SO ₄ /CH ₃ COOH = 2:1, 63 °C, 15 min.	Zersetzung

Tabelle 6: Zur monomolekularen Eliminierung verwendete Bedingungen zur Eliminierung der OH-Gruppe aus **106a/b**.

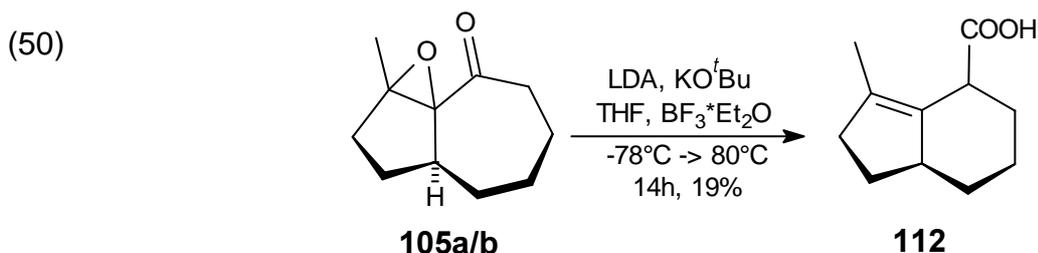
Fazit: Trotz der für die bimolekulare Eliminierung günstigen *anti*-Konfiguration konnte die Hydroxylgruppe aus enthalpischen und sterischen Gründen nicht aus dem Molekül abgespalten werden. Auch die monomolekulare Eliminierung verlief unerwartet. Daher sollte alternativ die baseninduzierte Öffnung der Epoxide **105a** und **105b** untersucht und die zentrale Doppelbindung auf diese Weise erhalten werden.

6.1.6 Baseninduzierte Öffnung der Epoxide **105a** und **105b**

Nachdem die Cyclopropanierungsvorstufe **81** über eine säure- und lewissäurekatalysierte Umsetzung von **105a/b** nicht erhalten werden konnte, sollte die Oxiraneinheit alternativ durch die Zugabe von stöchiometrischen Mengen einer starken Base zum korrespondierenden Allylalkohol **111** geöffnet werden (Syntheseplan 10).^[*]



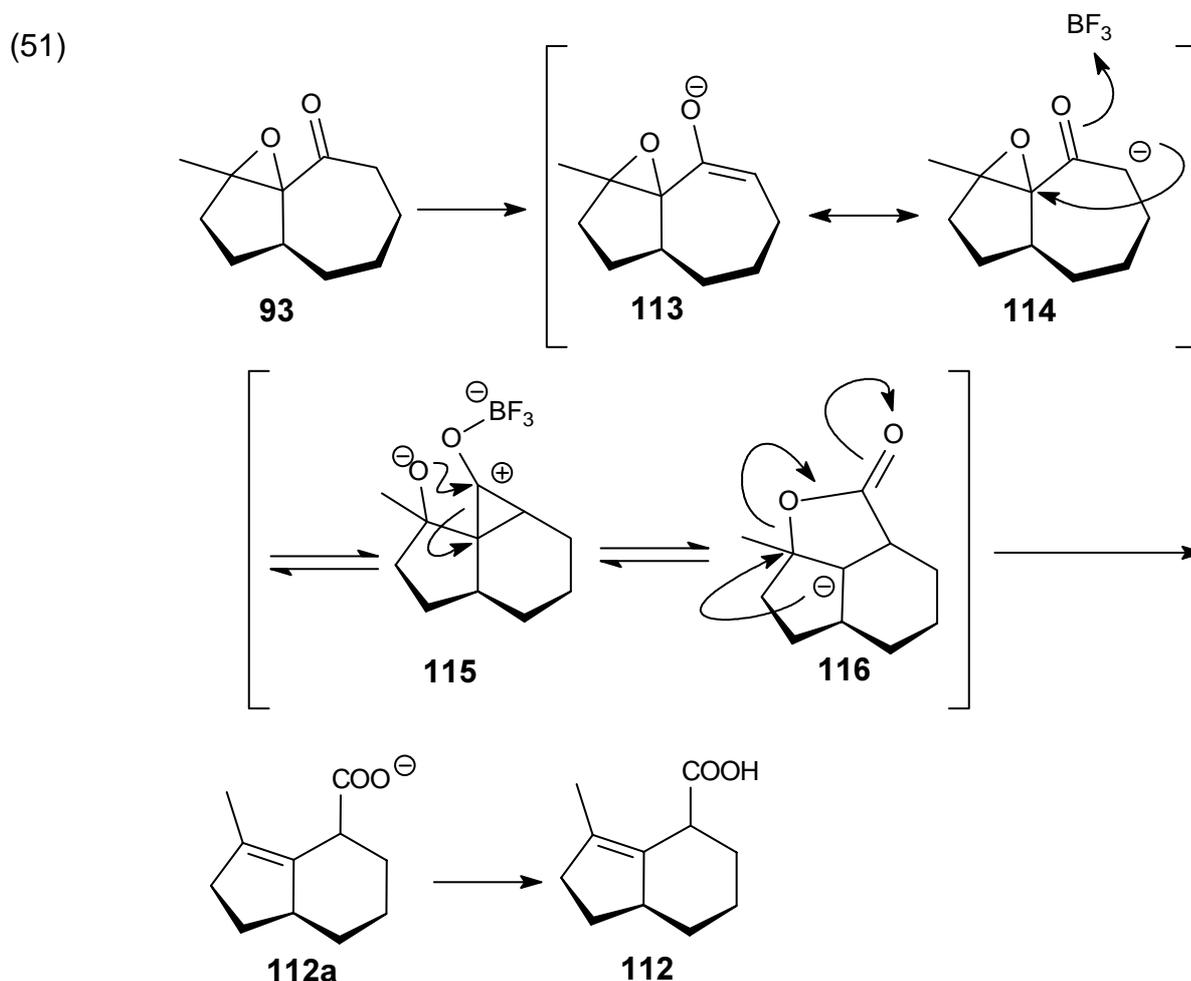
In orientierenden Untersuchungen erwies sich **105a/b** als sehr reaktionsträge gegenüber jeglichem Einfluß von Basen. Selbst bei der Verwendung von Reagenzien mit hohen und sehr hohen pK_b -Werten wie LDA oder der *Schlosser*-Base LIKADOR konnte die Ausgangsverbindung nicht umgesetzt und **105a/b** vollständig reisoliert werden. Während das Oxiran **25** (Abschnitt 4.5.2) bei Temperaturen um -78 °C augenblicklich reagierte, verblieb **105a/b** selbst unter Rückfluß ohne Umsetzung in der Reaktionslösung. Erst nach Zugabe der *Lewis*-Säure BF_3 und mehrstündigem Erhitzen auf 80 °C war **105a/b** vollständig abreagiert. Statt des erwarteten Allylalkohols **111** entstand jedoch unter Ringverengung die Carbonsäure **112** im Zuge einer komplexen Gerüstumlagerung vom *Favorskii*-Typ (Gl. (50)).



- ♦ Bei dieser Umsetzung waren neben **111** weitere Reaktionsprodukte zu erwarten, die aus dem Angriff der Base an C-2 und 1a- CH_3 resultieren.

Die Bildung einer säurehaltigen Verbindung war unerwartet, so daß die Rohmischung nicht angesäuert und das Salz der Carbonsäure **112** vermutlich nicht vollständig in die Säure **112** überführt wurde. Ein beträchtlicher Teil des Produktes ist deshalb in die wäßrige Phase übergegangen und mit dieser verworfen worden. Die Ausbeute sollte unter sauren Aufarbeitungsbedingungen sehr viel höher liegen. Da es sich bei **112** jedoch um ein Produkt handelte das für die weitere Synthese nicht von Interesse war, wurde die Umsetzung nicht wiederholt.

Der in Gl. (51) dargestellte Mechanismus ähnelt dem einer *Favorskii*-Reaktion^[118] und kann eine befriedigende Erklärung für die Bildung der Carbonsäure **112** liefern.



Da zu diesem Zeitpunkt die parallel untersuchte Synthese eines Cyclopropanierungsvorläufers über die Ozonolyse/Kondensation eines Decalinsystems sehr vielversprechend verlief, wurde von weiteren Untersuchungen Abstand genommen.

6.1.7 Zusammenfassung

Wie die bisherigen Ergebnisse gezeigt haben, konnte der Syntheseplan bis zur Darstellung des Alkohols **106a/b** in guten bis sehr guten Ausbeuten nachvollzogen

werden. Nicht vorhersehbar war die Stabilität des α -Hydroxyketons **106a**. Trotz der für die bimolekulare Eliminierung günstigen *anti*-Konfiguration und bekannter Methoden zur Darstellung von Enonen aus α -Hydroxyketonen konnte die Hydroxylgruppe aus enthalpischen und sterischen Gründen nicht aus dem Molekül abgespalten werden. Auch über die anschließend untersuchte baseninduzierte Öffnung des Epoxids **105a/b** war der Cyclopropanierungsvorläufer nicht zugänglich, da unerwartet eine komplexe Gerüstumlagerung zu **112** auftrat.

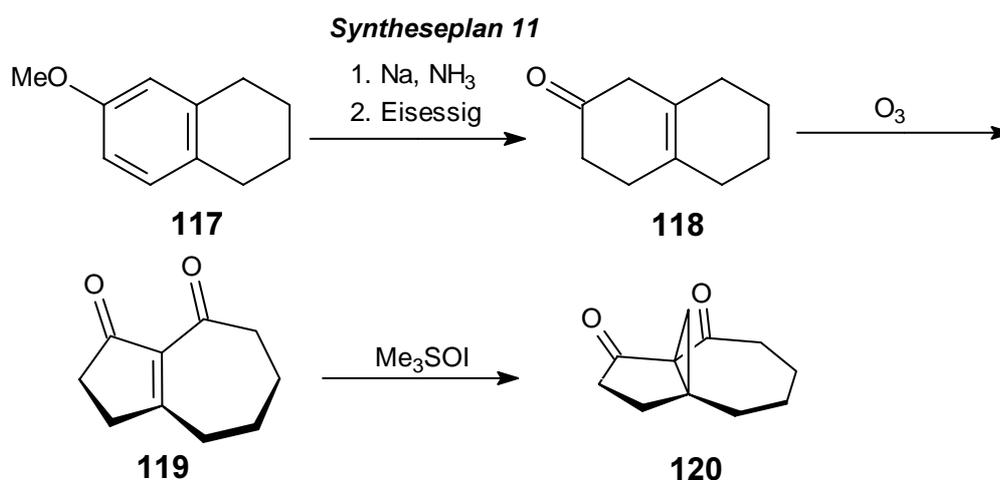
Die *Danheiser*-Cyclopentenanellierung ist damit für die Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe nicht praktikabel, da das Anellierungsprodukt **103a/b** auf keinem der verfolgten Wege in das gewünschte Enon **81** transformiert werden konnte. Eine neue Synthesestrategie war daher für die Synthese eines hochfunktionalisierten Taxan-AB-Rings notwendig. Diese wird im folgendem Abschnitt 6.2 diskutiert.

Unabhängig von den bisherigen experimentellen Ergebnissen ist die *Danheiser*-Cyclopentenanellierung für die Synthese anderer Naturstoffe gut geeignet. Wie in Abschnitt 10 der vorliegenden Dissertation berichtet wird, ist es unter Nutzung der *Danheiser*-Cyclopentenanellierung gelungen einen neuen Zugang zu den beiden Naturstoffen (+/-)-Clavukerin A und (+/-)-Isoclavukerin A auszuarbeiten.

6.2 Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe durch Ozonolyse/Ringschluß

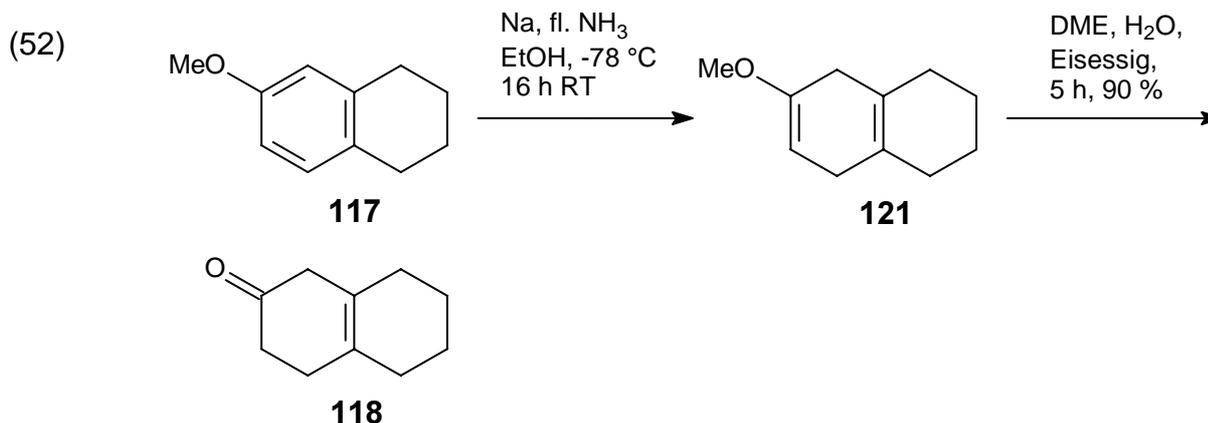
6.2.1 Syntheseplanung

Da die Untersuchungen zur Synthese der Vorstufe **81** nicht mit einem positiven Ergebnis abgeschlossen werden konnten, wurde ein alternativer Weg untersucht. Nach einer Vorschrift von *Kretchmer et al.*^[126] sollte das Dion **119**, ausgehend von Tetralin **117** in einer dreistufigen Reaktionsfolge dargestellt und anschließend in **120** umgewandelt werden (Syntheseplan 11).



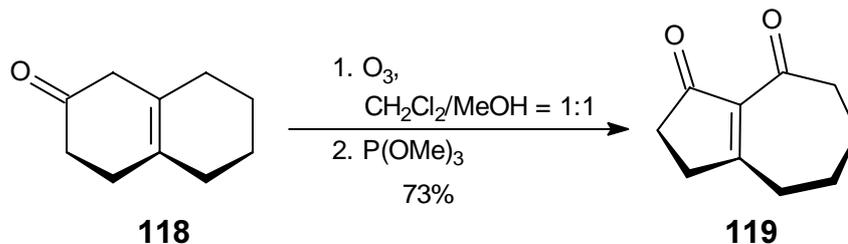
6.2.2 Synthese des Dions 119

Zunächst wurde Tetralin **117** nach einer Vorschrift von *Birch*^[119] zum Hexahydromethoxynaphthalin **121**^[120] reduziert. Enoether können auf vielfältige Weise gepalten werden.^{[121],[122]} *Heap* und *Whitham* verwenden zu diesem Zweck *para*-Toluolsulfonsäure^[123] während *Naves* Ameisensäure^[124] nutzt. In diesem Fall mußten besonders schonende Bedingungen verwendet werden, da stark saure Bedingungen zur Isomerisierung der β,γ -Doppelbindung führen.^[125] Nach einer Vorschrift von *Kretchmer* und *Thompson* konnte der Enoether in 90% Gesamtausbeute in einer Mischung aus Eisessig, Wasser und Dimethoxyethan zu **118** hydrolysiert werden (Gl. (52)).^[126]



Bei der anschließenden Ozonolyse wurde das Produkt **119** nach einer Vorschrift von *Kretchmer et al.* in 73% Ausbeute aus **118** gewonnen. Die Reaktion erwies sich als unerwartet stark abhängig von der Wahl des Lösungs- und Reduktionsmittels und verlief nur in einer Mischung aus MeOH/CH₂Cl₂ (1:1) und bei Verwendung von Trimethylphosphit^[127] zur Reduktion des Primärozonids in befriedigenden Ausbeuten. Mit allen anderen Reduktionsmitteln konnten nur polare Produkte, die wahrscheinlich durch eine Aldol- und Retro-Aldol-Reaktion entstanden waren, isoliert werden (Gl. (53)).

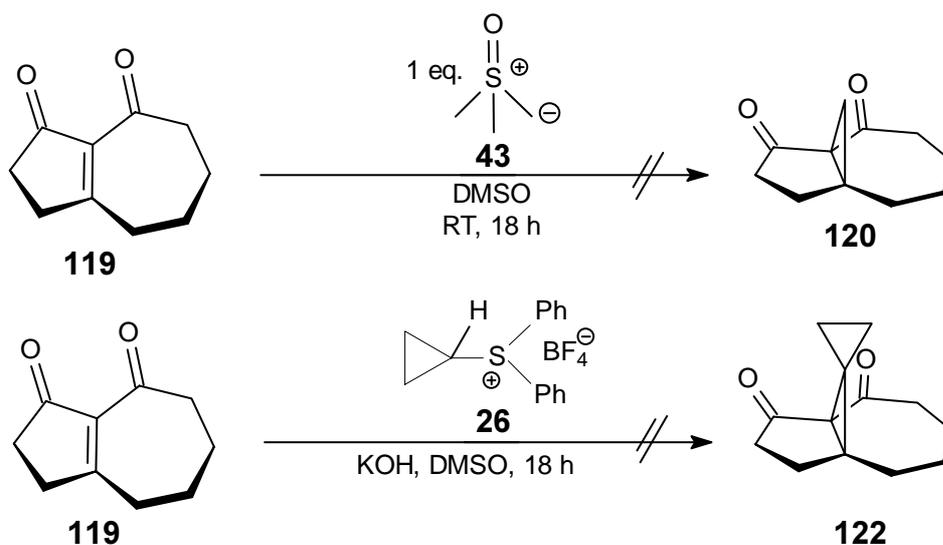
(53)



6.2.3 Untersuchungen zur Cyclopropanierung des Dions **119**

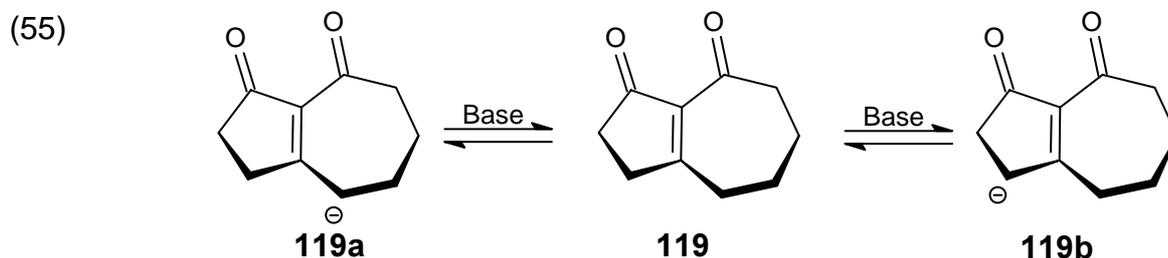
Nachdem das Produkt **119** durch destillative Reinigung erhalten wurde, sollte die Cyclopropanierung der Verbindung untersucht werden. Die Untersuchungen zeigten, daß weder mit Trimethylsulfoxoniummethylid **43**, noch mit dem Cyclopropylid **26** die Methyleneinheit wie gewünscht addiert werden konnte. Mit beiden Reagenzien färbte sich die Reaktionslösung innerhalb von kurzer Zeit dunkel, was auf eine Deprotonierung hinwies. Ein Teil der Verbindung zersetzte sich während der Reaktion zu einem komplexen Gemisch, in dem die gewünschten Produkte **120** oder **122** durch GC/MS-Analyse nicht nachgewiesen werden konnten (Gl. (54)).

(54)

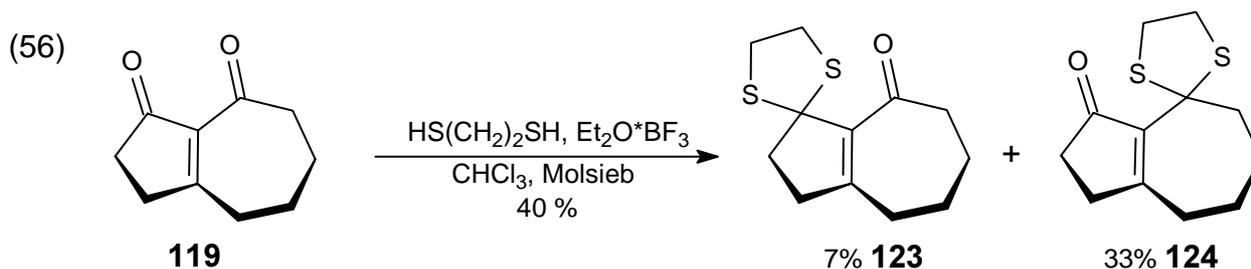


Auch *Trost et al.* beschrieben Schwierigkeiten bei der Cyclopropanierung von α,β -ungesättigten Diestern mit Schwefelyliden und erklärten diesen Befund mit der erhöhten

Acidität der allylischen Protonen im Vergleich zu den einfachen Enonen.^[81] Im vorliegenden Fall kann das Nucleophil bzw. das stets reaktionsbedingt vorhandene KOH leicht ein Proton vom Sieben- oder Fünfring abstrahieren (Gl. (55)).



Basierend auf diesen Ergebnissen mußte der elektronenziehende Effekt der Ketogruppen durch selektive Reduktion oder Acetalisierung einer Carbonylfunktion verringert werden. Eine in der synthetischen organischen Chemie weit verbreitete und erprobte Schutzgruppe für Carbonyleinheiten ist die 1,3-Dithiolangruppe. In Analogie zu einer von *Cumar* und *Dev*^[128] beschriebenen Arbeit gelang es die Schutzgruppe in **119** einzuführen und in 40% Gesamtausbeute ein 5:1 Gemisch der möglichen Regioisomeren **123** und **124** zu erhalten (Gl. (56)), wobei 32% der Ausgangsverbindung **119** reisoliert werden konnten.



Aus den Kernresonanzdaten konnte die Strukturzuordnung nicht zweifelsfrei getroffen werden und erst nach der Analyse der Infrarotspektren wurde dem Hauptregioisomer **124** die Carbonylfunktion am Fünfring zugeordnet. Dies erschien wahrscheinlich, da die Carbonylbande dieses Isomers im Vergleich zum Gegenisomer **123** zu kleinerer Wellenzahl im IR-Spektrum verschoben ist.^[129]

Die spektroskopischen Daten des Hauptregioisomers **124** stehen mit der postulierten Struktur im Einklang. Die Dithiolangruppe kann im ¹H-NMR-Spektrum durch zwei zentrierte Multipletts bei 3.10 ppm und 3.77 ppm belegt werden. Die noch vorhandene zentrale Doppelbindung und die dazu konjugierte Carbonylgruppe wird im Infrarotspektrum durch eine Bande bei 1697 cm⁻¹ und 1606 cm⁻¹ belegt. Im ¹³C-NMR-Spektrum kennzeichnen drei singuläre Signale bei 143.6 ppm, 171.7 ppm und 204.0 ppm diese Einheit. Der Molekülionenpeak bei *m/z* = 240 beweist zusammen mit der exakten Masse die Summenformel.

Die Cyclopropanierung der Verbindungen **123** und **124** wurde jedoch mit den Schwefelyliden **43** bzw. **26** trotz Variation der Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht erreicht und stattdessen Zersetzung beobachtet. Da die experimentellen Ergebnisse keine

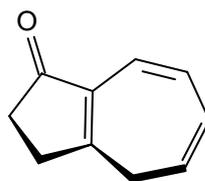
Möglichkeiten zu einer Fortführung der Synthese boten, wurde von weiteren Untersuchungen Abstand genommen.

7 Zusammenfassung der Abschnitte 5 und 6 und weitere Synthesplanung

Die in den Abschnitten 4 und 6 erzielten experimentellen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Substitutionsmuster am Siebenring die Acidität der 4-Allylposition entscheidend beeinflußt. Befinden sich die eingeführten funktionellen Gruppen an der „Südseite“ des Moleküls, wird ausschließlich Eliminierung beobachtet. Im Falle des Epoxids **25** verändern sich hingegen die Akzeptoreigenschaften des Moleküls, so daß der Angriff des Nucleophils fast ausschließlich in β -Position zur Carbonylgruppe unter Epoxidöffnung herbeigeführt wird. Werden elektronenziehende Gruppen an der „Nordseite“ des Substrates angeknüpft, um die Eliminierung zu verhindern, wird in Allylposition ein Proton abstrahiert und die Cyclopropanierung verhindert. Befindet sich eine Ketogruppe in der 4-Allylposition, kann eine Cyclopropanierung erreicht werden, die ungünstigen Akzeptoreigenschaften sorgen aber dafür, daß alle denkbaren Isomere entstehen, wie in Abschnitt 4.5.9 gezeigt werden konnte.

Daraus folgt, daß die Einführung von elektronenziehenden Gruppen in den Siebenring zurückgestellt werden muß, bis der Dreiring eingeführt ist. Die für die spätere Oxygenierung notwendige Aktivierung des Siebenringes kann nur über mehrere Doppelbindungen erreicht werden, die nicht direkt mit der Ketogruppe in Konjugation stehen und in der thermodynamisch stabilsten Form vorliegen. Der letzte Punkt ist wichtig, damit unter dem Einfluß des stark basischen Schwefelylids keine Isomerisierung des Doppelbindungssystems auftritt und der Dreiring dadurch wie in Gl. (14) an der falschen Position geschlossen würde.

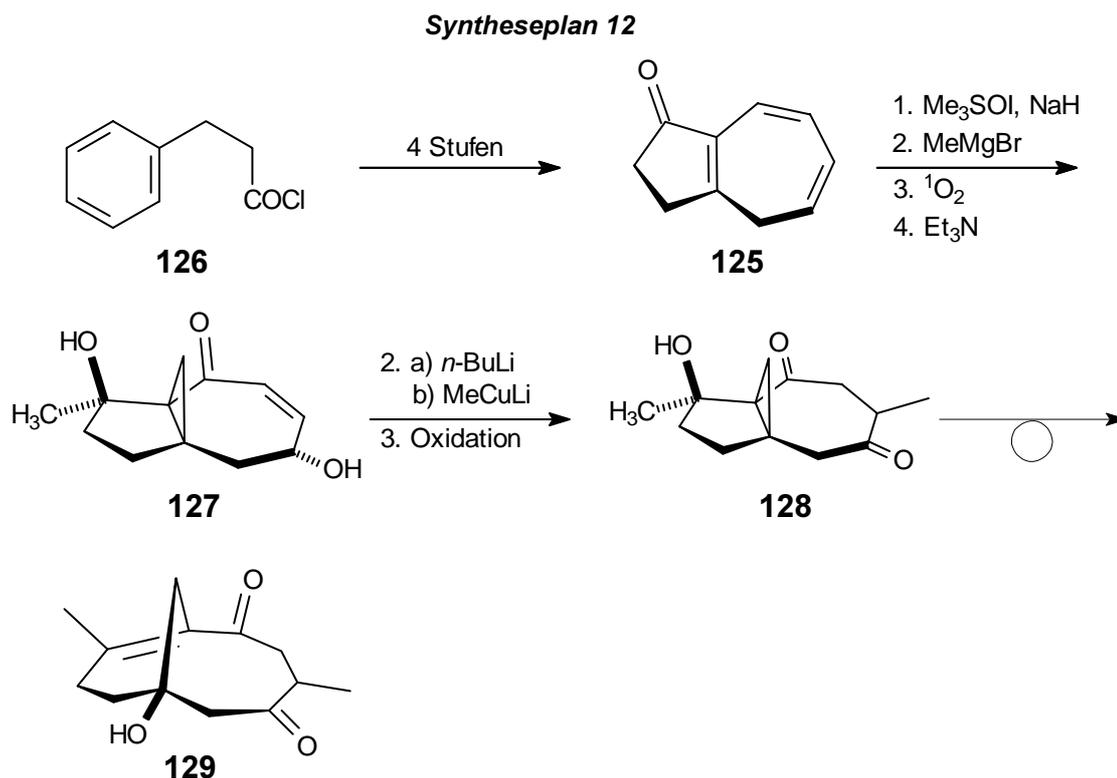
Das von sowohl von *McKervey et al.*^[130], als auch von *Scott et al.*^[131] beschriebene Hydroazulenon **125** entspricht diesen Anforderungen und sollte daher als Ausgangsverbindung für die geplante Synthese geeignet sein (Abbildung 15). Die Cyclopropanierung der zentralen Doppelbindung wurde bereits von *Scott et al.* beschrieben^[131] und die beiden Doppelbindungen am Siebenring bieten Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung des Moleküls.



125

Abbildung 15: Zu synthetisierendes Trienon **125**.

Das Trienon **125** sollte nach einer Vorschrift von *McKervey* über drei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Dihydrozimtsäurechlorid **126** dargestellt und im Folgeschritt cyclopropaniert werden.^{[130],[131]} Nach der Alkylierung des resultierenden Ketons waren eine [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an die beiden Doppelbindungen und Untersuchungen zur Spaltung des erhaltenen Endoperoxides in das γ -Hydroxyenon **127** geplant. Über eine Cuprataddition^[132] an die mit der Ketogruppe konjugierte Doppelbindung und durch Oxidation des Folgeproduktes zum Diketon **128** sollte nach dessen Umlagerung **129** erhalten werden (Syntheseplan 12).

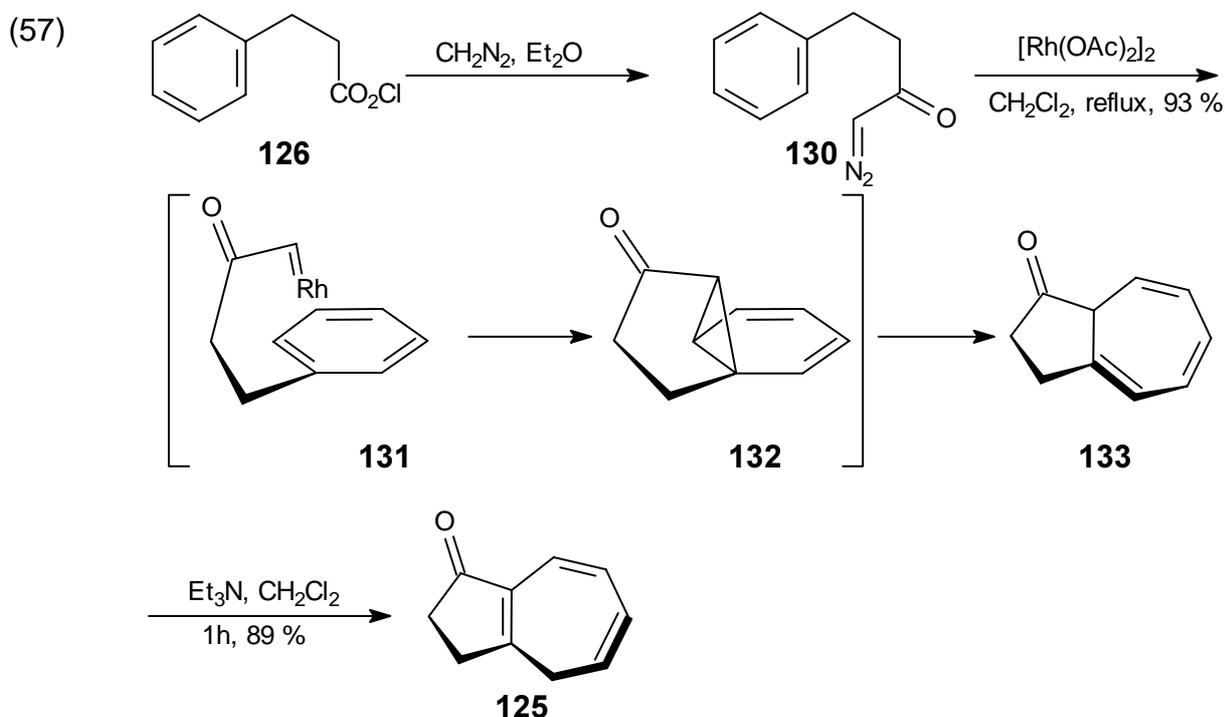


8 Synthese eines am Achtring funktionalisierten Taxan-AB-Fragmentes

8.1 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 140

8.1.1 Synthese des Hydroazulenons 125

Nach einer Vorschrift von *McKervey et al.* konnte das Trienon **125** ausgehend von Dihydrozimtsäurechlorid **126** über drei Synthesestufen in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.^[130] Im ersten Syntheseschritt wurde das Carbonsäurechlorid **126** mit Diazomethan^[133] in quantitativer Ausbeute zum Diazoketon **130** umgesetzt, dieses daraufhin über eine intramolekulare *Buchner*-Reaktion in das Bicyclodecenon **133** überführt und **133** in das stabilere Trienon **125** isomerisiert (Gl. (57)).^[134]



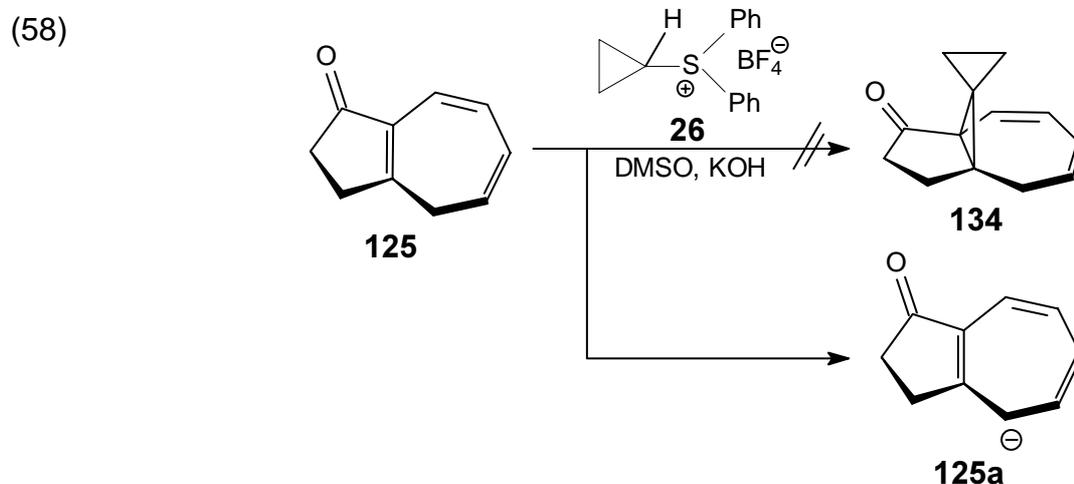
Die analytischen Daten stehen im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen.^[130]

Bemerkenswert ist die äußerst hohe Selektivität und Ausbeute mit der die Reaktion verläuft: Trotz der komplexen Veränderung der Struktur wurde das Produkt **125** bei Ausbeuten um 95% in einer Reinheit erhalten, die eine weitere Reinigung nicht notwendig machte. Die intramolekulare Variante der *Buchner*-Reaktion wurde von Beginn der 70er Jahre bis Anfang der 90er stetig weiterentwickelt.^[135] 1973 berichteten *Scott et al.* zum ersten Mal über die Cylisierung des Diazoketons **130** in Brombenzol unter Kupfer(I)-Katalyse zu 3,4-Dihydroazulen-1(2H)-on^{[136],[137]} (**125**) in geringerer 50%iger Ausbeute. Einige Jahre später entwickelten *McKervey et al.* eine in fast quantitativer Ausbeute verlaufende Variante unter Rhodium(II)-Katalyse^[138], die der bis zu diesem Zeitpunkt fast

ausschließlich verwendeten Kupfer(I)-Katalyse deutlich überlegen war.^[139] Mechanistisch ist das Hydroazulenon **125** das Ergebnis einer Cycloaddition des Rhodium-Carbens **131** an den aromatischen Ring, wobei das intermediär gebildete zersetzliche norcaradienähnliche System **132** eine spontane electrocyclic Ringöffnung der internen Dreiringbindung zu **133** zeigt.^[135] Im folgenden Isomerisierungsschritt konnte **133** mit Triethylamin in **125** umgewandelt werden.

8.1.2 Cyclopropanierung des Hydroazulenons **125** und Alkylierung des Propellans **135**

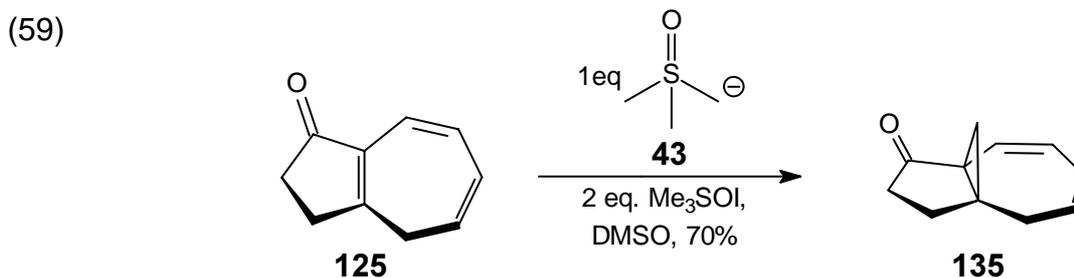
Nachdem der Cyclopropanierungsvorläufer in exzellenter Ausbeute erhalten wurde, sollte die Cyclopropanierung von **125** untersucht werden. Es wurde sehr schnell deutlich, daß die Verbindung mit dem Cyclopropylid nicht zu **134** cyclopropaniert werden konnte. Bedingt durch die hohe Basizität des stets reaktionsbedingt vorhandenen Kaliumhydroxids wird ausschließlich Deprotonierung beobachtet. Die Deprotonierung wurde durch Deuterierungsexperimente belegt, die nach GC/MS-Untersuchungen eindeutig den Einbau von Deuterium in den Bicyclus zeigten (Gl. (58)).



An dieser Stelle soll noch einmal kurz erörtert werden, warum allein Kaliumhydroxid das geeignete Reagenz für die Deprotonierung des Sulfoniumsalzes darstellt. Kaliumhydroxid deprotoniert letzteres reversibel, was eine unbedingte Notwendigkeit für das Gelingen der Cyclopropanierungsreaktion der Doppelbindung darstellt. Dies leuchtet ein, wenn man die Eigenschaften des Ylides betrachtet: Das verwendete Schwefelylid wird nicht durch elektronenziehende Gruppen stabilisiert, weshalb es bei irreversibler Deprotonierung maximal bis zu einer Reaktionstemperatur von $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabil wäre. Im Gegensatz dazu erlaubt die reversible Deprotonierung die Addition des Dreiringes bei Raumtemperatur, da das Gleichgewicht der Deprotonierungsreaktion so günstig liegt, daß die intermediäre Ylid-Konzentration gering bleibt. Bei sterisch weniger anspruchsvollen Systemen wäre

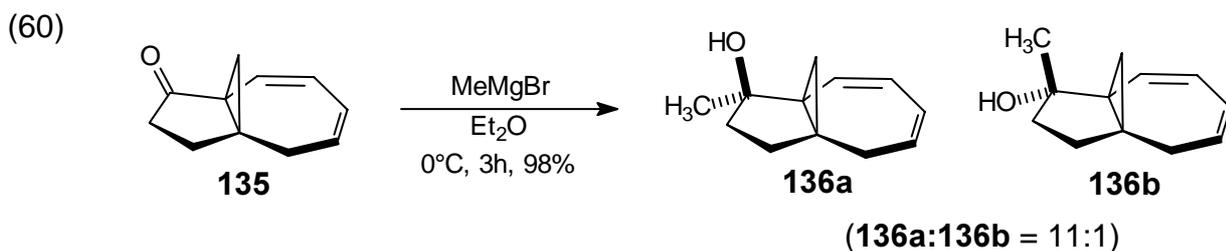
sicherlich eine Temperaturverringerng auf kleiner als $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich, um die Stabilität des Ylides zu gewährleisten. Orientierende Experimente haben aber erwiesen, daß im diskutierten Fall eine Cyclopropanierung von **125** so nicht möglich ist, da die Doppelbindung bei niedrigen Temperaturen nicht mehr genügend reaktiv ist.

Nach einer Variante von *Scott et al.* konnte der Bicyclus **125** jedoch mit dem Ylid **43** in 70% Ausbeute in den Tricyclus **135** umgesetzt werden.^[140] Die konkurrierende Deprotonierung zu **125a** (Gl. (58)) kann in diesem Fall mittels eines Überschusses an Trimethylsulfoxoniumiodid durch Gleichgewichtsverschiebung zum neutralen Trienon **125** und Ylid **43** verhindert werden (Gl. (59)).



Die analytischen Daten von **135** korrelieren mit den in der Literatur angegebenen.^[131]

Gemäß Synthesepan 12 konnte die Ketofunktion des Propellans **135** durch eine Grignardaddition mit einer Selektivität von 11:1 quantitativ zum tertiären Alkohol **136a/b** reduziert werden. Die beiden diastereoisomeren Alkohole **136a** und **136b** waren nur gaschromatographisch trennbar, so daß das Minderdiastereoisomer **136b** nur durch GC/MS wahrscheinlich gemacht werden konnte (Gl. (60)). Die relative Stereochemie des Hauptproduktes **136a** konnte durch eine Kristallstruktur des Folgeproduktes **140** belegt werden (Abschnitt 8.1.5.2).



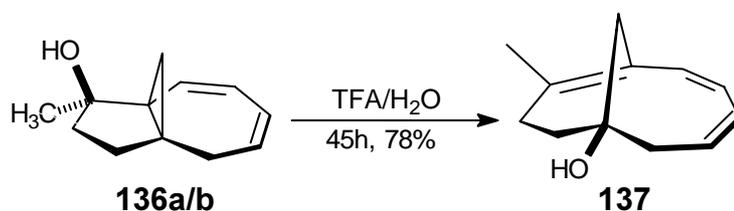
Die analytischen Daten von **136a** stehen im Einklang mit der Struktur der Verbindung. Im IR-Spektrum erscheint die OH-Gruppe des tertiären Alkohols als breite Bande bei 3356 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen die beiden Dubletts bei 0.77 ppm und 1.41 ppm die für Cyclopropanringprotonen typische Hochfeldverschiebung. Weiterhin zeigt das Singulett bei 1.30 ppm im Protonenresonanzspektrum und das Quartett im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die eingeführte Methylgruppe an. Die vier Methinprotonen des Dien-Systems geben wie erwartet insgesamt vier Signale bei 5.60 (5-H), 5.70 (6-H), 5.85 (7-H) und 6.36 ppm (8-H) mit den dazu passenden Kopplungsmustern. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum können die beiden

Brückenkopf-atome C-3a und C-8a jeweils durch Singulettts bei 38.3 ppm und 47.1 ppm bewiesen werden. Das Signal des tertiären Alkohols erscheint bei 79.0 ppm und die olefinischen Kohlenstoffatome geben erwartungsgemäß vier Signale im typischen Bereich bei 122.4 ppm, 127.2 ppm, 128.3 ppm und 132.4 ppm. Schließlich bestätigt der Molekülionenpeak bei $m/z = 176$ und die exakte Masse die Summenformel.

8.1.3 Cyclopropylcarbiny-Umlagerung des Propellans **136a/b**

Um zu prüfen, ob sich das dargestellte Propellan **136a/b** für die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung eignet, wurde es in einer Mischung aus Wasser, Tetrahydrofuran und Trifluoressigsäure umgesetzt. Dabei entstand nach 45 Stunden das erwartete Umlagerungsprodukt **137** in einer Gesamtausbeute von 78% (Gl. (61)).

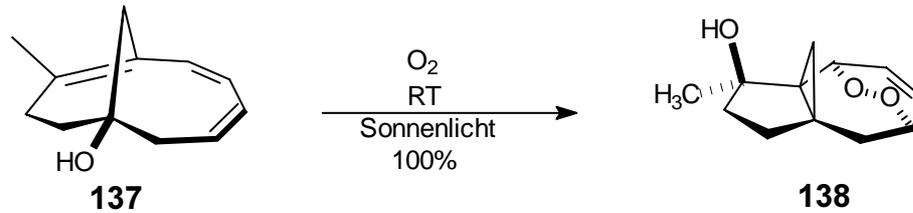
(61)



Die Umlagerung läßt sich anhand der spektroskopischen Daten von **137** eindeutig belegen. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint das Signal der Methylgruppe an C-8 als Dublett bei 1.61 ppm. Die Methylgruppe koppelt mit den Protonen an C-9 (⁴J-Kopplung), was die Position vicinal zur quartären Doppelbindung bestätigt. Die vier an den Siebenring gebundenen Methinprotonen werden durch zwei im für Olefine typischen Bereich zwischen 5.39 ppm und 6.20 ppm belegt. Im ¹³C-NMR-Spektrum verschwinden die für die quartären Kohlenstoffatome des Cyclopropanrings charakteristischen Singulettts bei 38.3 ppm und 47.1 ppm. Statt dessen zeigen sich das durch die angebundene Hydroxylgruppe tieffeldverschobene Singulett von C-1 bei 75 ppm und die Signale der beiden quartären olefinischen Kohlenstoffatome bei 147.3 ppm und 149.1 ppm als Singulettts. Der Molekülionenpeak im Massenspektrum bestätigt zusammen mit der exakten Masse die Summenformel.

Auffällig bei dieser Reaktion war die im Vergleich zu den bisher untersuchten Umlagerungsprodukten hohe thermische Labilität und Sauerstoffsensitivität des gebildeten Bicyclus **137**. Das Bicycloundecenol **137** addiert an Luft im Sonnenlicht unter Ringverengung mit bemerkenswerter Selektivität Luftsauerstoff, wobei ohne die Bildung von größeren Mengen Nebenprodukt das Endoperoxid **138** entsteht (Gl. (62)).

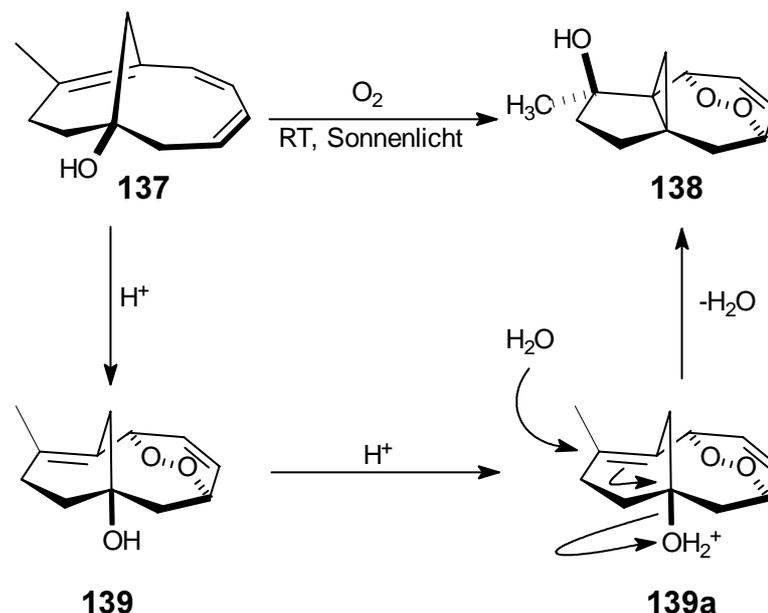
(62)



Die spektroskopischen Daten des Endoperoxids **138** belegen die Struktur. Die vorhandene tertiäre Hydroxylgruppe ist im IR-Spektrum durch eine breite Bande bei 3361 cm^{-1} zu erkennen und das zugehörige Kohlenstoffatom erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum als Singulett bei 27.5 ppm . Zwei Dubletts bei 0.89 ppm und 0.99 ppm im Protonenresonanzspektrum und zwei Singuletts bei 30.7 ppm und 38.9 ppm belegen den intakten Dreiring. Die Protonen der neu eingeführten Endoperoxid-Brücke bilden im ^1H -Resonanzspektrum zwei zentrierte Multipletts bei 4.57 und 5.15 ppm . Die beiden Methinprotonen der verbliebenen Doppelbindung erscheinen als zentriertes Multiplett bei 6.31 ppm . Weiterhin bestätigt der Molekülionenpeak bei $m/z = 222$ zusammen mit der CH-Analyse die Summenformel.

Für den mechanistischen Verlauf ist es von Interesse, ob die Addition von Sauerstoff der Cyclisierung vorgelagert ist, oder der umgekehrte Fall vorliegt. Zu diesem Zweck wurde nachgewiesen, daß das Propellan **136a/b** an Luft und im Sonnenlicht auch nach Tagen keinen Sauerstoff addiert. Beachtet man diese Tatsache, kann die Bildung von **138** deshalb nur über einen Zweistufenmechanismus gedeutet werden, bei dem im ersten Schritt Sauerstoff in einer [4+2]-Cycloaddition an den Achtring von **137** addiert wird. Dadurch rücken die beiden Brückenkopfatom in **139** räumlich näher zusammen, und in der folgenden durch Spuren von Säure oder Kieselgel katalysierten Retro-Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung wird das Propellangerüst zurückgebildet (Gl. (63)).

(63)



Die vermutete Retroreaktion ist nicht ungewöhnlich und in ähnlicher Form schon 1993 von *Potier et al.*^[57] anhand der Umlagerung eines Taxanderivates beschrieben worden (Abschnitt 1.4, Gl. (3)).

8.1.4 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde ein wichtiger Teilerfolg erzielt. Es konnte gezeigt werden, daß ein am Siebenring funktionalisiertes Propellan wie **136a/b** in sehr guten Ausbeuten zu dem gewünschten Taxan-AB-Fragment **137** umlagert.

Die beobachtete Cycloaddition von Luft-Sauerstoff an **137** kann für die weitere Funktionalisierung des Siebenringes von hohem Interesse sein. Da angenommen wurde, daß die Addition von Sauerstoff der Retroreaktion vorgelagert ist, wäre denkbar die Rückreaktion von **137** zum Propellan **138** durch Blockierung der tertiären Hydroxylgruppe zu verhindern. Im Anschluß könnte die Endoperoxidbrücke von **139** gespalten und das Reaktionsprodukt zur weiteren Funktionalisierung genutzt werden. Die Untersuchungen wurden jedoch zurückgestellt, da die parallel untersuchte direkte Oxygenierung von **136a/b** vielversprechend verlief.

8.1.5 Oxygenierung von 136a/b über eine [4+2]-CA von $^1\text{O}_2$ und eine Endoperoxidspaltung

8.1.5.1 Vorbemerkung

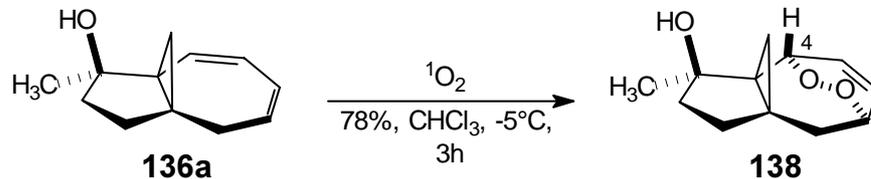
Die beiden Diastereoisomeren der Alkohole **136a** und **136b** waren auch mittels präparativer HPLC rein nicht erhältlich. Das Rohisomerengemisch konnte jedoch ohne weitere Trennung in den nächsten Syntheseschritten eingesetzt, und die reine Verbindung auf der Stufe des Endoperoxides **138** bzw. auf der Stufe des Enons **140** abgetrennt werden. Aus Übersichtsgründen wird auf die zusätzliche Darstellung von **136b** in den folgenden Gleichungen verzichtet und nur **136a** als Edukt abgebildet.

8.1.5.2 Addition von $^1\text{O}_2$ an 136a und Spaltung des Endoperoxides 138

Im nächsten Schritt sollten, dem Synthesepan 12 folgend, die beiden konjugierten Doppelbindungen von **136a** über eine [4+2]-Cycloaddition^[141] mit Singulett-Sauerstoff oxidiert und so das Endoperoxid **138** erhalten werden. Unter Nutzung einer leicht modifizierten Vorschrift von *Scott et al.*^[142] verlief die Oxidation, nahezu nebenproduktfrei,

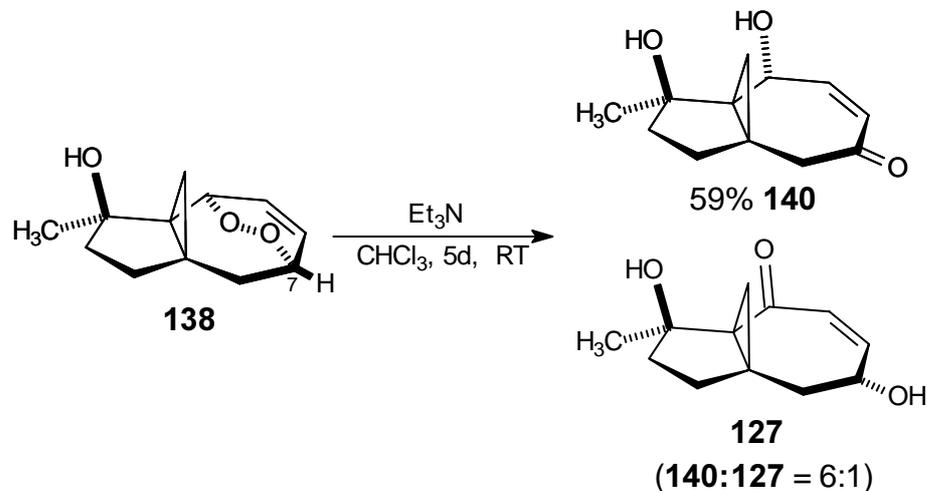
mit einer guten Ausbeute von 78% und bedingt durch die sterische Hinderung des Dreiringes hoch diastereoselektiv (Gl. (64)). Die relative Stereochemie des Endoperoxides **138** konnte zweifelsfrei über die Kristallstruktur des Folgeproduktes **140** bewiesen werden (Abschnitt 8.1.5.2).

(64)



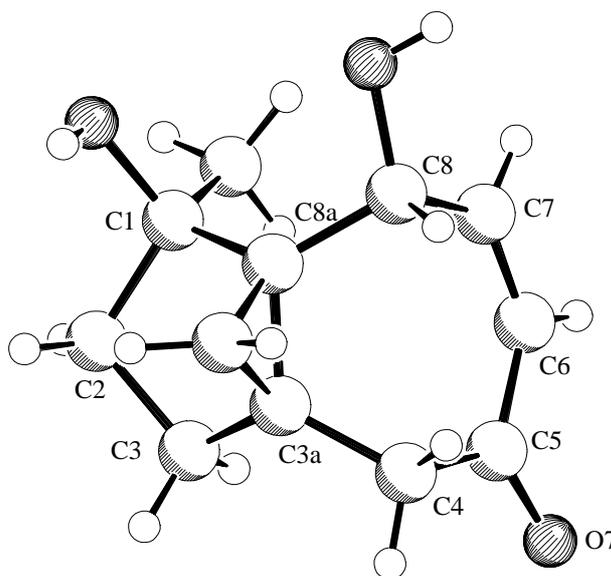
Das Endoperoxid **138** wurde mit Triethylamin umgesetzt und unerwartet das Enon **140** als Hauptprodukt durch Kristallisation abgetrennt (Gl. (65)). Die Umsetzung kann direkt aus der Rohlösung des Endoperoxids erfolgen und wird offensichtlich durch die sterische Abschirmung des Protons an C-4 durch den Dreiring und die OH-Gruppe gesteuert. Die relative Stereochemie von **140** konnte durch eine Kristallstruktur gesichert werden (Abbildung 16). Das Nebenisomer **127**, das gemäß GC/MS-Analyse im Verhältnis 1:6 entstand, wurde aufgrund der geringen Mengen nicht weiter aufgereinigt und ohne weitere Analyse verworfen.

(65)



Im Infrarotspektrum von **140** können die konjugierte Carbonylgruppe durch eine Bande bei 1632 cm^{-1} und die beiden Hydroxylgruppen durch eine breite Bande bei 3417 cm^{-1} belegt werden. Im Protonenresonanzspektrum stützen die beiden Dubletts bei 0.93 ppm und 1.61 ppm den intakten Dreiring. Das zur sekundären Hydroxylgruppe geminale Proton erscheint als zentriertes Multiplett bei 4.57 ppm. Die beiden diastereotopen Protonen der Methylengruppe zwischen Dreiring und Carbonylgruppe werden durch zwei Dubletts bei 2.47 ppm und 2.96 ppm belegt. Darüber hinaus stützen der Molekülionenpeak im Massenspektrum bei $m/z = 224$, die exakte Masse und die übrigen spektroskopischen Daten die getroffene Strukturzuordnung zusätzlich. Um die Konfiguration zu bestätigen,

wurde die Verbindung aus einer Mischung von Chloroform und Diethylether auskristallisiert und die Struktur von **140** kristallographisch bestimmt.



SCHAKAL

Abbildung 16: Kristallstruktur des Enons **140**.

8.1.6 Zusammenfassung

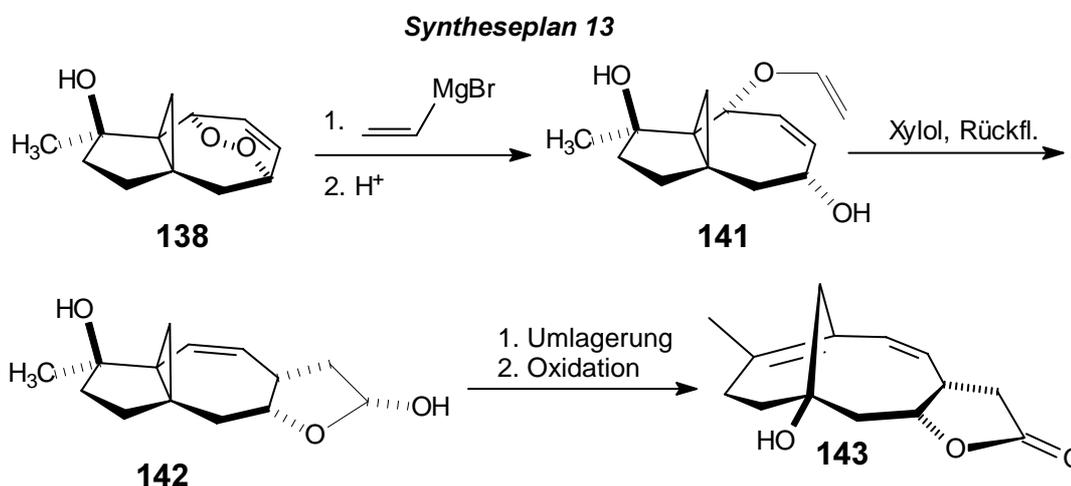
Die Synthese des Trienons **125** gemäß *Scott et al.*, die anschließende Transformation des Bicyclus in den tertiären Alkohol **136a/b**, die Umlagerung von **136a/b** zu dem Bicycloundecen **137** und die weitere Umsetzung von **136a/b** in das Endoperoxid **138** gelang mit guten bis sehr guten Ausbeuten und guter Selektivität. Die im Anschluß untersuchte Spaltung des Endoperoxids **138** verlief mit unerwarteter Regioselektivität, da nicht **127** sondern **140** als Hauptprodukt entstand. Da **140** die geplante konjugate Addition von Methylcuprat gemäß Synthesepan 12 an der gewünschten Position nicht erlaubt, ist ein Wechsel der Synthesestrategie notwendig. Alternativ könnte die Doppelbindung von **140** zwar mit einem komplexen Hydrid reduziert und das gebildete Enolat in einer Tandem-Reaktion mit Methyljodid abgefangen werden, aufgrund der zu erwartenden geringen Diastereoselektivität und der Konkurrenz zwischen O- und C-Alkylierung, die eine ausgiebige Optimierung der Reaktion verlangen würde, erscheint die präparative Anwendung dieser Methode hier aber nicht sinnvoll. Die Spaltung des Endoperoxids **138** unter Chelatkontrolle mit einem Erdalkali- oder Alkaliälylreagens ist aufgrund der Konkurrenz von Protonenabstraktion und Addition der Base an die Endoperoxidbrücke ebenfalls nicht sinnvoll. Auch von Untersuchungen zum Einfluß der zur Spaltung eingesetzten Base und des Lösungsmittels sollte aus Zeitgründen abgesehen werden. Günstiger erscheint die Regiochemie der Endoperoxidspaltung durch Verringerung der sterischen Zugänglichkeit von Position 7 von **138** zu invertieren, indem an C-6 eine

Methylgruppe angebunden wird. Dieser Vorgang wird in Abschnitt 8.3.8 diskutiert, nachdem im folgenden Abschnitt die Synthese einer weiteren Umlagerungsvorstufe mit Vinylgruppe an C-7 diskutiert wurde.

8.2 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 144 mit Vinylgruppe an C-6

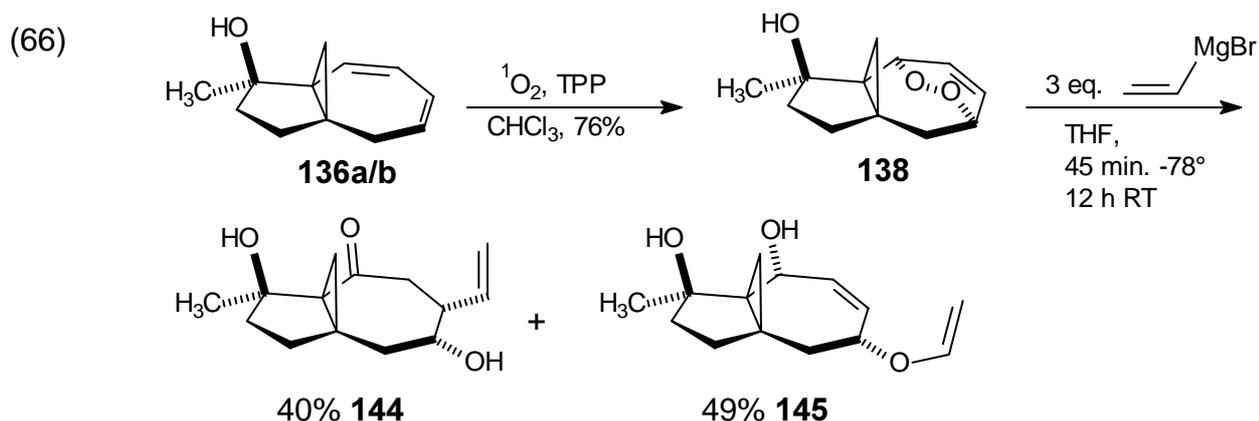
8.2.1 Syntheseplanung

Little et al. gelang die Öffnung von Endoperoxiden *via* nucleophiler Addition von Vinylmagnesiumbromid an eines der beiden Brückensauerstoffatome. Die auf diesem Weg generierten Allylvinylother wurden über eine anschließende *Claisen*-Umlagerung^[143] zu Lactolen^[144] umgesetzt. Dieser Befund sollte auf das in 8.1.5 diskutierte Endoperoxid **138** übertragen werden, wobei hier besonders der zu erwartende chelatisierende Effekt der tertiären Hydroxylgruppe zur Steuerung der Regioselektivität von Interesse war (Syntheseplan 13).

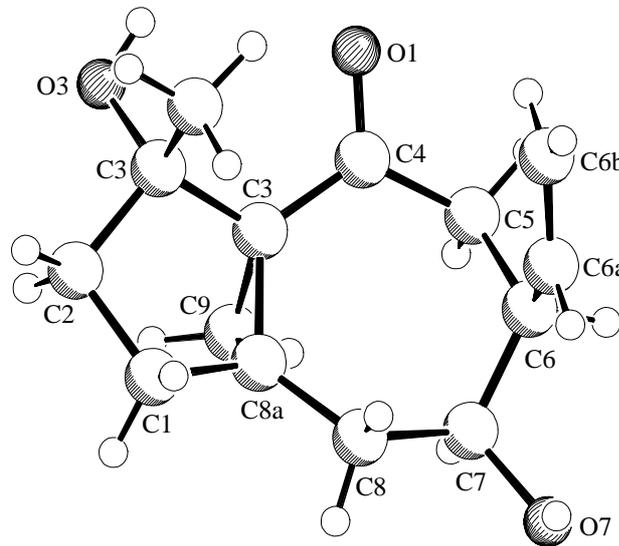


8.2.2 Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid 138

Die Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid **138** ergab unerwartet neben dem Allylvinylother **145** das Keton **144** in 40% Ausbeute (Gl. (66)).



Die analytischen Daten des Ketons **144** belegen eindeutig die Struktur. Die beiden Hydroxylgruppen zeigen im Infrarotspektrum eine breite Bande bei 3285 cm^{-1} . Die Bande bei 1651 cm^{-1} erscheint für eine Carbonylgruppe bei ungewöhnlich kleiner Wellenzahl, was die ausgeprägte Konjugation mit dem Dreiring belegt. Die Öffnung des Endperoxides kann zusätzlich durch das Singulett der Carbonylgruppe bei 210 ppm und ein Dublett bei 70.9 ppm für die sekundäre OH-Gruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum belegt werden. Der intakte Cyclopropanring wird eindeutig durch die zwei typischen Dubletts bei 0.47 ppm und 1.12 ppm bewiesen. Die addierte Vinylgruppe zeigt sich im Protonenresonanzspektrum durch drei Signale. Zwei Dubletts bei 5.13 ppm und 5.19 ppm im typisch olefinischen Bereich belegen die Methyleneinheit, während ein Dublett vom Dublett bei 5.85 ppm das vinyliche Proton anzeigt. Darüber hinaus belegt die exakte Masse die Summenformel. Die relative Konfiguration von **144** konnte eindeutig durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden.



SCHAKAL

Abbildung 17: Kristallstruktur des Vinylketons **144**.^[*]

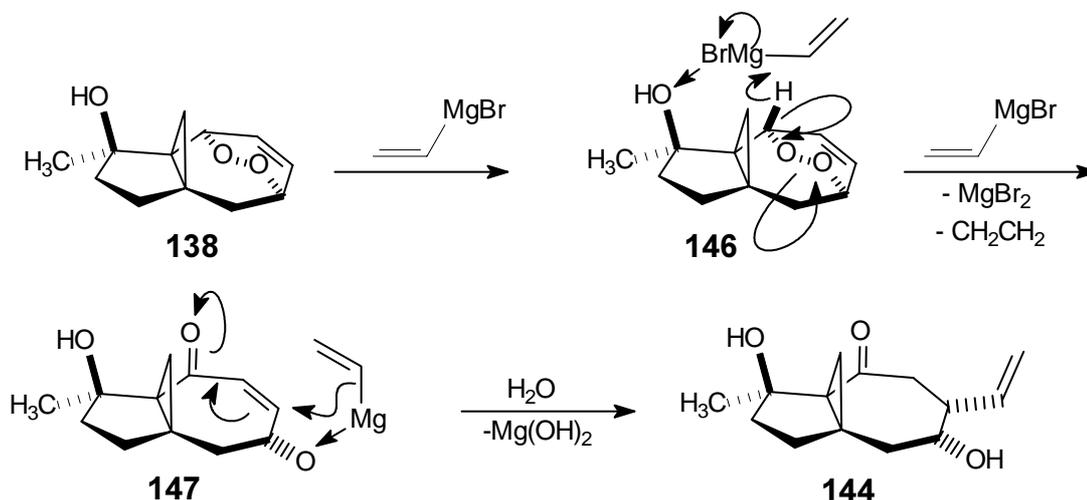
Auch die Struktur des Allylvinylothers **145** kann aufgrund seiner spektroskopischen Daten eindeutig belegt werden. Die beiden Hydroxylgruppen verursachen im Infrarotspektrum eine breite Bande bei 3386 cm^{-1} . Der intakte Cyclopropanring wird eindeutig durch die zwei typischen Dubletts bei 0.26 ppm und 1.13 ppm im ^1H -NMR-Spektrum bewiesen. Das Signal bei 4.15 ppm im ^1H -NMR-Spektrum konnte durch eine Kopplung des dazugehörigen Kohlenstoffatoms mit den beiden Cyclopropylprotonen im GHMBC-Spektrum eindeutig dem Proton an C-8 zugeordnet werden. Daraus folgt, daß das Signal bei 4.33 ppm im ^1H -NMR-Spektrum dem Proton an C-5 zugeordnet werden kann. Da das

* Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **144**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

dazugehörige Kohlenstoffatom im GHMBC-Spektrum eindeutig eine Kopplung mit dem vinylichen Dublett vom Dublett bei 6.23 ppm und den beiden Dubletts vom Dublett der Methylenprotonen bei 4.08 ppm und 4.40 ppm zeigt, folgt, daß die Vinyloxygruppe an Position C-5 gebunden sein muß. Darüber hinaus verursacht das olefinische Proton an C-6 ein Dublett vom Dublett vom Dublett bei 5.48 ppm und das Proton an C-7 ein nicht vollständig aufgespaltenes Dublett vom Dublett vom Dublett bei 6.04 ppm.

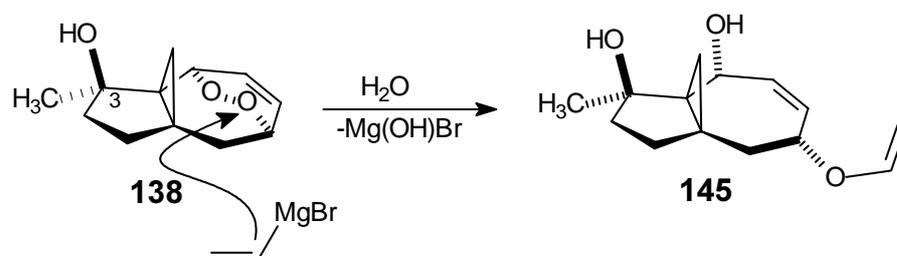
Der postulierte Chelateffekt wird durch die Ergebnisse zur Öffnung des Endoperoxides **138** mit Triethylamin (vorheriger Abschnitt), bei der eine entgegengesetzte Regioselektivität zu beobachten war, untermauert. Offensichtlich abstrahiert die chelatisierte Vinylgruppe unter Bildung des Chelats **146** das in der Nähe des Reaktionszentrums befindliche Proton. Im Anschluß addiert ein weiteres Vinylanion unter Chelatkontrolle der neu gebildeten Hydroxylgruppe konjugat an die Doppelbindung von **147**, wobei das Keton **144** hochdiastereoselektiv gebildet wird (Gl. (67)).

(67)



Die Bildung des Allylvinylothers **145** ist möglicherweise auf den sterischen Einfluß der Methylgruppe an C-3 und der an den tertiären Alkohol chelatisierten Vinylgruppe zurückzuführen, die eine Seite wirksam abschirmen und den Angriff des Nucleophils auf die freie Seite lenken (Gl. (68)).

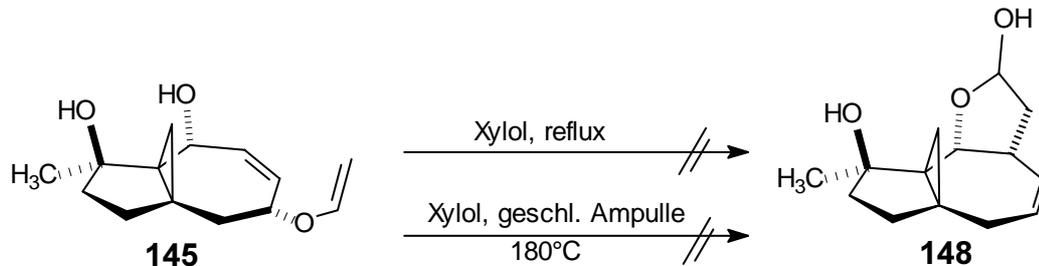
(68)



8.2.3 Untersuchungen zur Claisenumlagerung von des Allylvinylothers 145

Die angestrebte Claisenumlagerung von **145** zu **148** ließ sich nicht verwirklichen. Stattdessen konnte nach Variation der Rahmenbedingungen, wie Temperatur und Druck, auch in einer geschlossenen deaktivierten Ampulle kein Umsatz beobachtet und die Ausgangsverbindung **145** vollständig wieder zurückgewonnen werden (Gl. (69)).

(69)



Als Gründe für dieses Verhalten sind möglicherweise konformative und elektronische Effekte zu nennen, die die Bildung des quasi aromatischen *Hückel*-Übergangszustandes^[145] verhindern.^{[*],[146],[147]} Prinzipiell wird die beste Orbitalüberlappung durch die *sessel*- oder *bootförmige* Konformation im Übergangszustand ermöglicht.^[148] Es ist denkbar, daß die Orbitalüberlappung im vorliegenden Fall aufgrund des gespannten Propellansystems nicht ausreicht um die intramolekulare, konzertierte Wanderung der Einfachbindung innerhalb des O-Allylvinyln- π -Systems herbeizuführen.

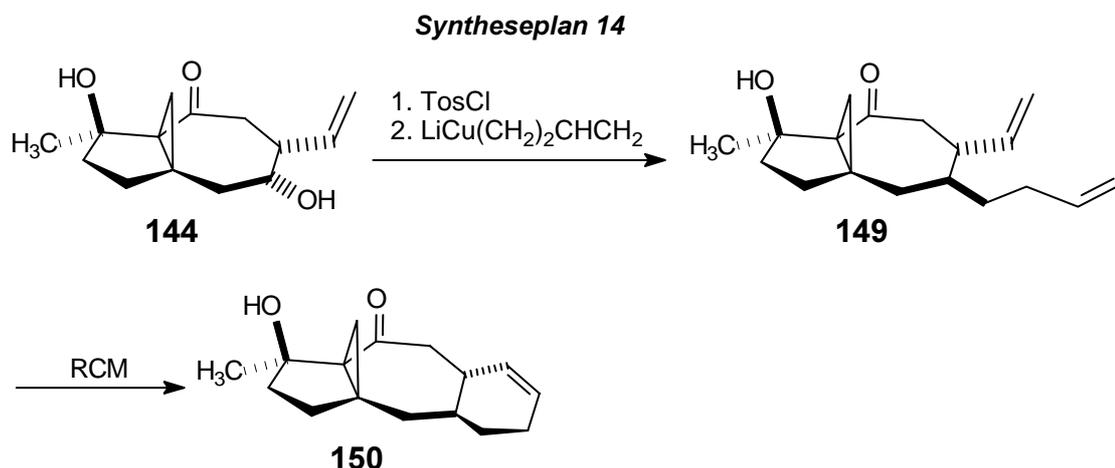
Ein durch das Substitutionsmuster des Propellans **145** bedingtes Ausbleiben der Umlagerung durch Substituenteneffekte scheint nicht wahrscheinlich, da keine Substituenten die die Reaktionsgeschwindigkeit vermindern an das Propellan geknüpft sind.^[149] Wie verschiedene Untersuchungen zeigen konnten, ist die Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Solvens abhängig. Durch polarere Solventien und Säurekatalyse läßt sich die Reaktionsgeschwindigkeit in einigen Fällen deutlich steigern.^[150] Aus Zeitgründen wurde auf die Variation des Lösungsmittels verzichtet und nur die Nutzung der *Lewis*-Säuren BF_3 und CuBF_4 untersucht. Dabei konnte jedoch bei Raumtemperatur die Ausgangsverbindung fast vollständig reisoliert und bei schrittweiser Erhöhung der Temperatur die zunehmende Zersetzung der Ausgangsverbindung beobachtet werden.

♦ Auf den genauen Verlauf der *Claisen*-Umlagerung soll an dieser Stelle nicht eingegangen, sondern auf die Literatur verwiesen werden.^{[146],[147]}

8.2.4 Zusammenfassung

Die Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid **138** ergab zwei Produkte in etwa gleichen Anteilen. Der Allylvinylother **145** konnte nicht in einer *Claisen*-Umlagerung umgesetzt und in die Synthese integriert werden.

Sehr vielversprechend für die Synthese eines Taxan-Fragmentes ist das Keton **144**, das die Möglichkeit bietet den Taxan-C-Ring gemäß Syntheseplan 14 in nur drei Syntheseschritten anzuknüpfen. Dazu muß die sekundäre Hydroxylgruppe von **144** in eine Abgangsgruppe, z.B. in ein Mesylat oder Tosylat überführt, ein Homoallylcuprat addiert und **149** im abschließenden Schritt durch eine Olefinmethathese^{[151],[152]} in **150** umgewandelt werden. Sinnvoll wäre hier die Verwendung der von *Grubbs et al.*^[153] entwickelten Rutheniumkatalysatoren, da sie stabiler als die von *Schrock et al.*^[154] entwickelten auf Molybdän basierenden Katalysatoren sind und darüber hinaus Ketone und Alkohole tolerieren.



Da die Untersuchungen zur Synthese einer Umlagerungsvorstufe mit einer Methylgruppe an C-6 (siehe Abschnitt 8.3) sehr erfolgsversprechend verliefen, wurden die Untersuchungen zurückgestellt.

8.3 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans **155** mit Methylgruppe an C-6

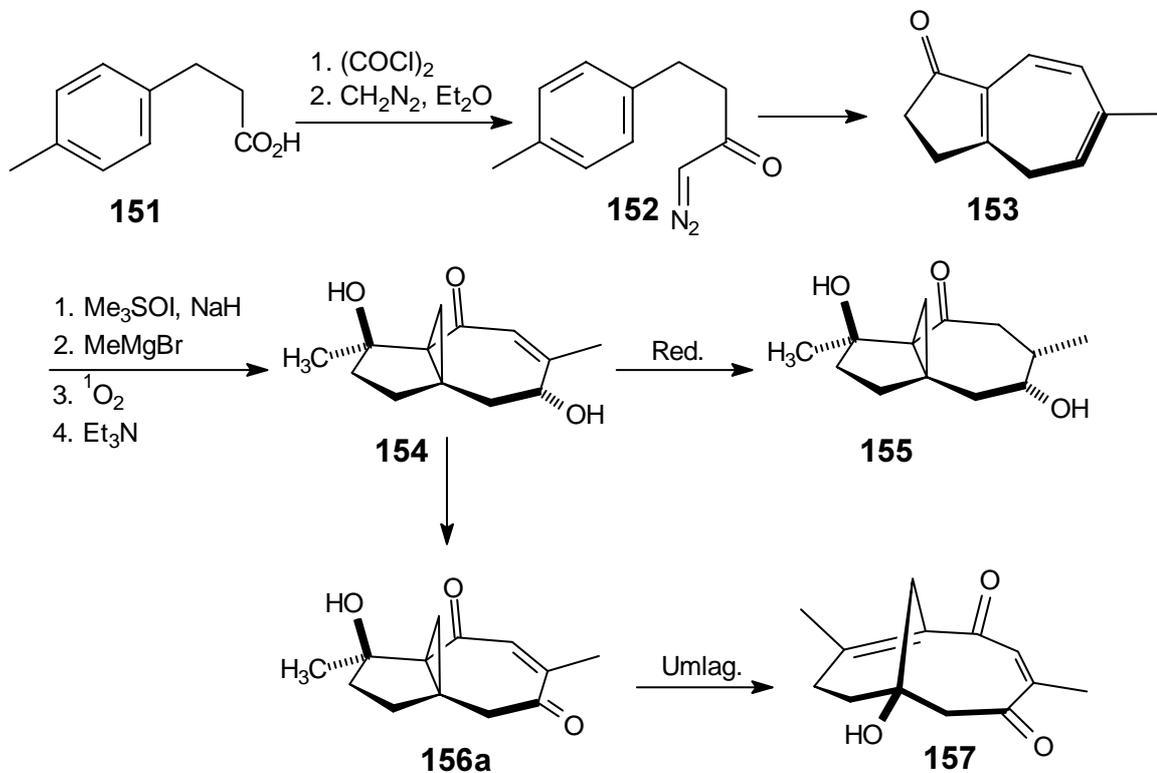
8.3.1 Syntheseplanung

Eine am zentralen B-Ring des Taxols vorhandene Methylgruppe sollte sich zur Steuerung der Regioselektivität der Endoperoxidspaltung nutzen lassen. Wird die Methyleinheit bereits in das für die Cyclopropanierung notwendige Hydroazulenon **125** in Form des 6-

Methylhydroazulenons **153** integriert (Syntheseplan 15), sollte die sterische Abschirmung von Position C-5 verstärkt und die Regioselektivität der Endoperoxidspaltung umgekehrt werden.

Aus dieser Vorstellung ergab sich folgender Syntheseplan: Nach der Synthese des von *McKervey et al.* beschriebenen Trienons **153** sollte dieses cyclopropaniert und die Carbonylgruppe anschließend alkyliert werden. Im Anschluß sollte das Propellan durch die [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff zum Endoperoxid umgesetzt und dieses regioselektiv zu **154** gespalten werden. Dadurch sollten die drei potentiellen am Siebenring funktionalisierten Umlagerungsvorläufer **154**, **155** und **156a**, an denen die Ringerweiterung z.B. zu **157** studiert werden könnte, leicht zugänglich sein (Syntheseplan 15).

Syntheseplan 15

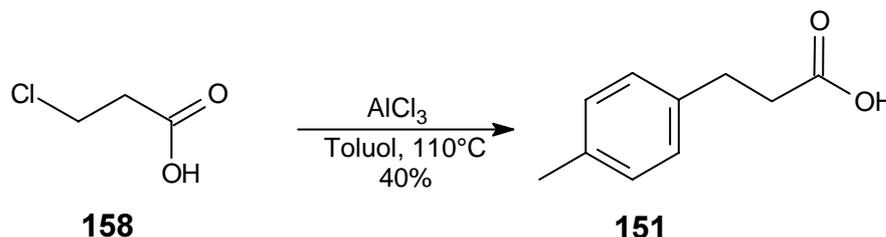


8.3.2 Synthese von Tolyldihydrozimtsäure (151)

Bevor mit der eigentlichen Synthese begonnen werden konnte, mußte ein schneller und unkomplizierter Zugang zu Tolyldihydrozimtsäure **151** ausgearbeitet werden. Basierend auf einer Vorschrift von *Sato* konnte die Säure über eine Friedel-Crafts-Alkylierung von Toluol mit Chlorpropansäure **158** in einer einstufigen Reaktion erhalten werden.^[155] Um die Säure **151** von dem nicht gewünschten Isomeren zu trennen, war eine sehr aufwendige

und langwierige fraktionierte Kristallisation notwendig, um das Produkt in 40% Ausbeute zu isolieren (Gl. (70)).

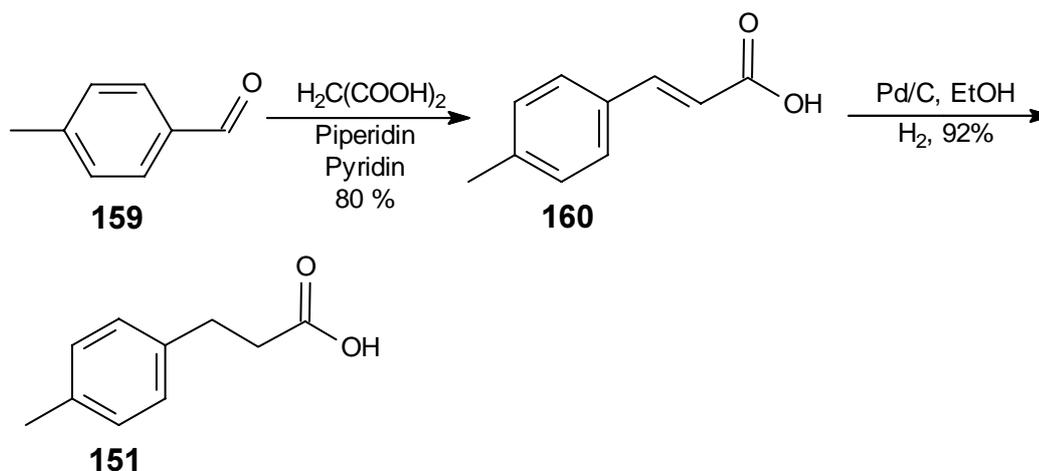
(70)



Die analytischen Daten von **151** stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[155]

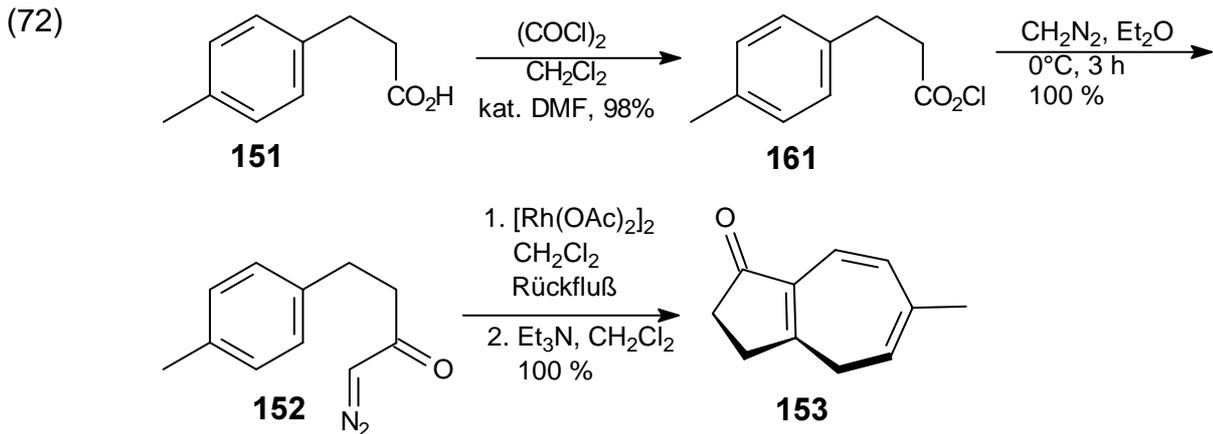
Da die Darstellung von **151** über eine *Friedel-Crafts*-Acylierung aufgrund des hohen Zeitbedarfs nicht praktikabel war, wurde auf eine zweistufige Synthesesequenz ausgewichen, in der Toluylaldehyd **159** mit Malonsäure decarboxylierend kondensiert^[156] und das erhaltene Produkt **160** mit Wasserstoff an Palladium/Aktivkohle zu **151** hydriert wurde^[157]. Auf diese Weise konnte die gewünschte Säure **151** bei Ansatzgrößen von über 100g innerhalb von kurzer Zeit mit einer Gesamtausbeute von 72% rein isoliert werden (Gl. (71)).

(71)



8.3.3 Synthese des Hydroazulenons 153

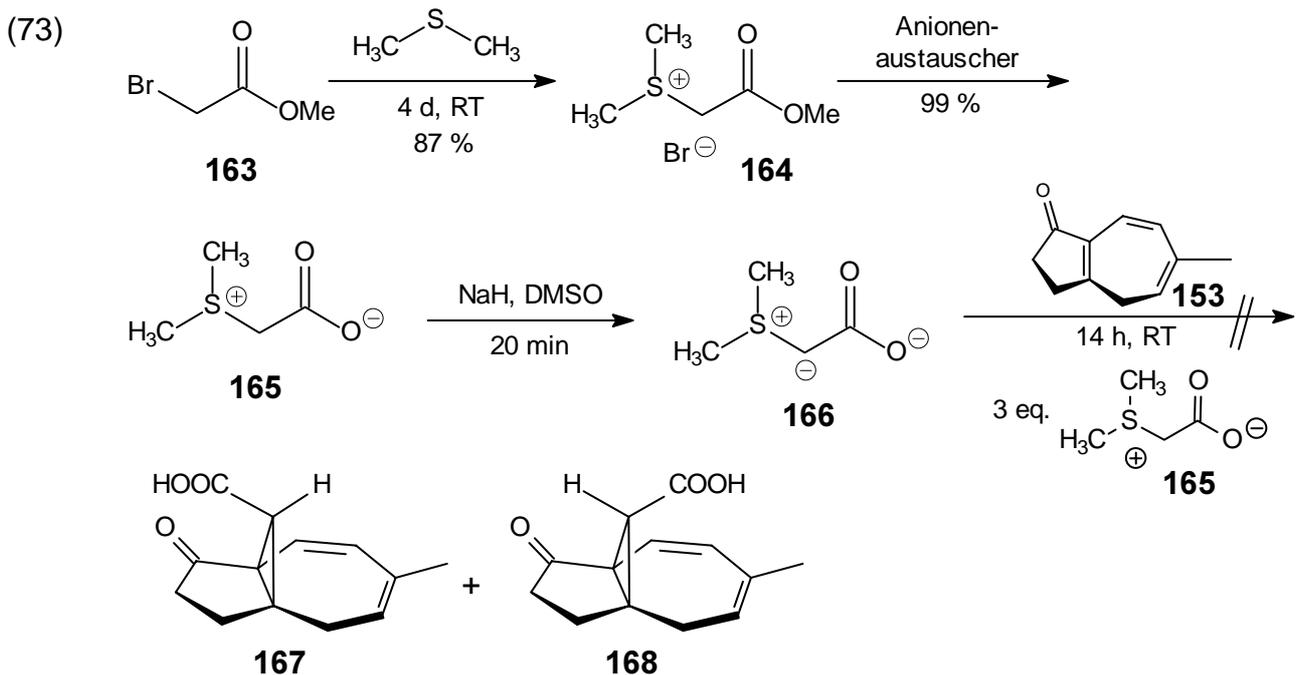
Die Säure **151** wurde mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **161** überführt, das in in sehr guter Ausbeute erhalten wurde. Ohne weitere Reinigung wurde es nach einer Vorschrift von *McKervey et al.* in das korrespondierende Diazoketon **152** umgewandelt und in zwei weiteren Reaktionsschritten sehr effizient in das Trienon **153** transformiert (Gl. (72)).^[130] Die bislang nur für den Milligrammbereich beschriebene Reaktion konnte, bei leichter Modifikation der Rahmenbedingungen, mit hervorragenden Ausbeuten und ohne Reinigung der Zwischenprodukte auf Ansatzgrößen bis 15 g übertragen werden.^[158]



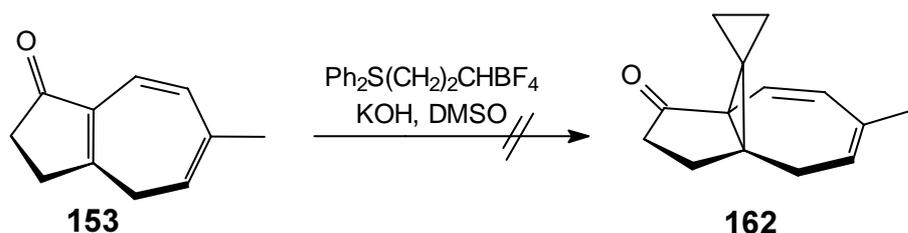
Die spektroskopischen Daten von **153** stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[130]

8.3.4 Cyclopropanierung des Hydroazulenons **153** und Alkylierung des Propellans **169**

Orientierende Untersuchungen zur Cyclopropanierung des Trienons **153** machten deutlich, daß sowohl die Nutzung des Cyclopropylides **26** (Gl. (73)) als auch des nach einer Vorschrift von *Johnson*^[159] und *Mel'nikova*^[160] dargestellten Carboxylides **166** (Gl. (74)) aufgrund der hohen Acidität des Protons an C-4 und der hohen Basizität der Ylide bzw. des reaktionsbedingt vorhandenen Kaliumhydroxids nicht möglich war. Die durch Deuterierungsexperimente und GC/MS-Untersuchungen belegte Deprotonierung konnte nicht über eine Gleichgewichtsverschiebung durch einen Überschuß des Carboxylats **165** zurück zum neutralen Trienon **153** und Ylid **166** verhindert werden.

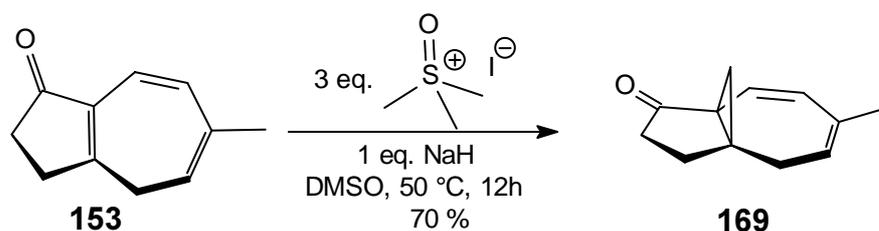


(74)



Die Cyclopropanierung von **153** mit Dimethylsulfoxoniummethylid verlief dagegen unter den in Abschnitt 8.1.2 beschriebenen Bedingungen in guter Ausbeute von 70% (Gl. (75)).

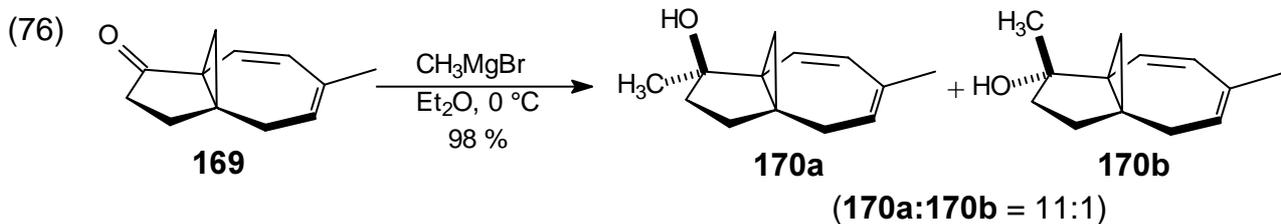
(75)



Die analytischen Daten des Propellans **169** belegen die Struktur der Verbindung. Im IR-Spektrum zeigt sich der neu eingeführte Cyclopropanring durch eine Bande bei 3060 cm^{-1} . Das konjugierte Dien erzeugt zwei Banden mittlerer Intensität bei 1649 cm^{-1} und 1613 cm^{-1} . Die Carbonylgruppe gibt eine Bande im für Carbonylgruppen typischen Bereich bei 1714 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint eines der beiden Protonen des Cyclopropanringes als Dublett bei 0.85 ppm, während das Signal des zweiten Protons nicht genau lokalisiert werden kann, da es mit mehreren Signalen höherer Ordnung in ein Multiplett fällt. Die *exo*-Methylgruppe gibt ein, bedingt durch zwei allylische Kopplungen, erwartetes Multiplett bei 1.66 ppm. Die drei Methinprotonen des Dien-Systems führen wie erwartet zu insgesamt drei Signalen: Das Proton 5-H wird durch ein Multiplett zwischen 5.70 ppm und 5.81 ppm bewiesen, während die Protonen 7-H und 8-H durch ein Signal bei 5.51 ppm und 6.77 ppm belegt werden. Erwähnenswert sind noch die drei Dubletts und das Singulett des Diensystems bei 122.7 ppm, 126.2 ppm, 127.2 ppm und 136.3 ppm, die zeigen, daß keine Isomerisierung der Doppelbindungen aufgetreten ist. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt die Cyclopropanierung dadurch an, daß die zwei Singuletts der beiden olefinischen Kohlenstoffatome durch zwei Singuletts bei 41.0 ppm und 57.1 ppm ersetzt wurden. Weiterhin bestätigen der Molekülionenpeak bei $m/z = 174$ und die exakte Masse die Summenformel.

Die folgende Alkylierung von **169** verlief in exzellenter Ausbeute. Der tertiäre Alkohol **170a/b** wurde durch Addition von Methylmagnesiumbromid an **169** in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Die diastereoisomeren Alkohole **170a** und **170b** konnten per HPLC nicht getrennt werden, so daß das Regioisomerenverhältnis von 11:1

gaschromatographisch bestimmt wurde (Gl. (76)). Die relative Stereochemie wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Folgeproduktes **145** gesichert (Abbildung 18).

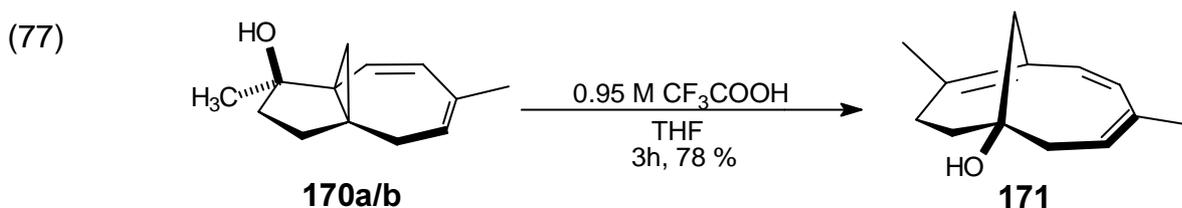


Die analytischen Daten des tertiären Alkohols **170a** stehen im Einklang mit der Struktur der Verbindung. Die Alkylierung/Reduktion kann im Infrarotspektrum durch die breite Bande der Hydroxylgruppe bei 3357 cm^{-1} und der intakte Cyclopropanring durch eine Bande bei 3067 cm^{-1} belegt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen die beiden Dubletts bei 1.15 ppm und 1.46 ppm mit einer geminalen Kopplung von 4.70 Hz die für Cyclopropanringprotonen typische Hochfeldverschiebung. Das Singulett bei 1.58 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und das Quartett bei 13.5 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum beweist eindeutig die neu eingeführte Methylgruppe. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum beweist das Singulett bei 79.3 ppm die Bildung von **170b**. Schließlich bestätigt der Moleküllionenpeak bei $m/z = 190$ zusammen mit der korrekten CH-Analyse die Summenformel.

Fazit: In der bisherigen Synthese ist es gelungen, die für den weiteren Verlauf der Synthese wichtige Schlüsselverbindung **170a/b** ausgehend von Tolyaldehyd in hoher Gesamtausbeute darzustellen, wodurch ein wichtiges Teilziel erreicht werden konnte. Um einen ersten Eindruck über die Reaktivität von **170a/b** zu erhalten, soll im folgenden Abschnitt die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung der Verbindung untersucht und **170a/b** im Anschluß gemäß Synthesepan 13 weiter funktionalisiert werden.

8.3.5 Cyclopropylcarbinyumlagerung des Propellans **170a/b**

Der Tricyclus **170a/b** konnte durch Zugabe von Säure in guten 78% Ausbeute zu dem bicyclischen Trien **171** umgelagert werden (Gl. (77)).

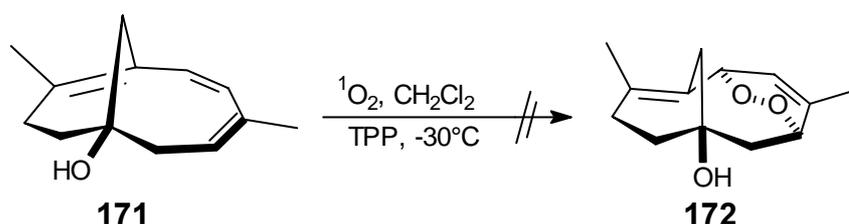


Die Struktur der Verbindung kann anhand der spektroskopischen Daten eindeutig bewiesen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erzeugen die beiden Singuletts bei 1.93 ppm und 2.04 ppm die CH_3 -Gruppen an C-8 und C-4. Die Doppelbindung zwischen C-5 und C-

6 kann im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch zwei Dubletts bei 5.66 ppm und 6.50 ppm belegt werden. Ein Multiplett zwischen 5.50 ppm und 5.58 ppm beweist das Methinproton an C-3. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigen sich C-1 als Singulett bei 80.9 ppm und die beiden quartären olefinischen Kohlenstoffatome bei 137.5 ppm und 139.4 ppm. Der Molekülionenpeak im Massenspektrum belegt zusammen mit der exakten Masse die Summenformel.

Eine selektive Umsetzung des bereits bei Temperaturen um $-25\text{ }^\circ\text{C}$ sauerstoffempfindlichen und thermolabilen Bicyclus **171** mit Singulett-Sauerstoff zu **172** war nicht zu erreichen. Stattdessen wurde eine Mischung aus mehreren verschiedenen auch höher oxidierten Produkten erhalten, die quantitativ nicht bestimmt werden konnten.

(78)



8.3.6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse haben gezeigt, daß die Synthese einer für die Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung geeigneten Vorstufe gemäß Synthesepan 15 in guten Ausbeuten möglich ist. Das von *Scott et al.* beschriebene Hydroazulenon **153** konnte in ausgezeichneten Ausbeuten auch in größeren Mengen dargestellt werden, wobei die dafür notwendige Tolyldihydrozimtsäure **151** in zwei Syntheseschritten aus Tolylaldehyd gewonnen wurde. Nachdem auch die Cyclopropanierung des Trienons **153** und die anschließende Alkylierung des Propellans **169** erfolgreich abgeschlossen werden konnte, gelang es, den so erhaltenen tertiären Alkohol **170a/b** in sehr guter Ausbeute zum Taxan-AB-Fragment **171** umzulagern. Die weitere Funktionalisierung des Bicyclus war aufgrund der Labilität der Verbindung nicht zu erreichen. Daher sollte im nächsten Schritt der Tricyclus **170a/b** analog zu dem Alkohol **136a/b** (Gl. (64)) in das korrespondierende Endoperoxid transformiert und im Anschluß gemäß Synthesepan 15 weiter umgesetzt werden.

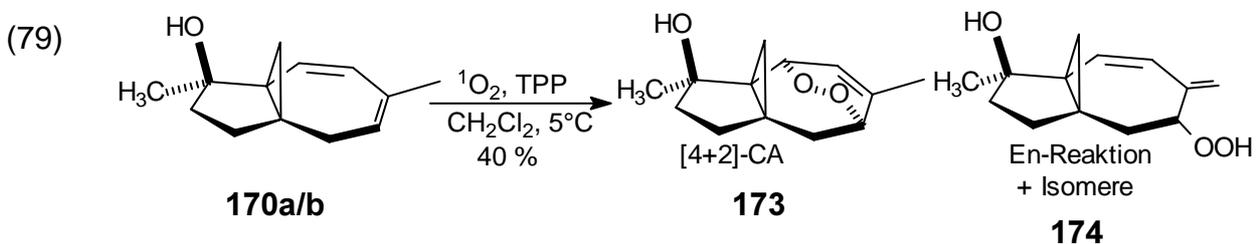
8.3.7 Vorbemerkung

Die beiden Diastereoisomeren der Alkohole **170a** und **170b** waren auch mittels präparativer HPLC rein nicht erhältlich. Das Rohisomerengemisch konnte jedoch ohne weitere Trennung in den nächsten Syntheseschritten eingesetzt, und die reine Verbindung

auf der Stufe des Endoperoxides **173** bzw. auf der Stufe des Enons **154** abgetrennt werden. Aus Übersichtsgründen wird auf die zusätzliche Darstellung von **170b** in den folgenden Gleichungen verzichtet und nur **170a** als Edukt abgebildet.

8.3.8 Oxygenierung von **170a/b** über eine [4+2]-CA von $^1\text{O}_2$ und eine Endoperoxidspaltung

Das in Analogie zu einer Vorschrift von *Scott et al.*^[131] synthetisierte Endoperoxid **173** konnte in ersten orientierenden Untersuchungen lediglich in unbefriedigenden 40% Ausbeute isoliert werden, da die an den Siebenring angeknüpfte *exo*-Methylgruppe ideale Voraussetzungen für den Angriff von Sauerstoff bietet und die Sauerstoff-En-Reaktion^[161] verstärkt auftrat (Gl. (79)).



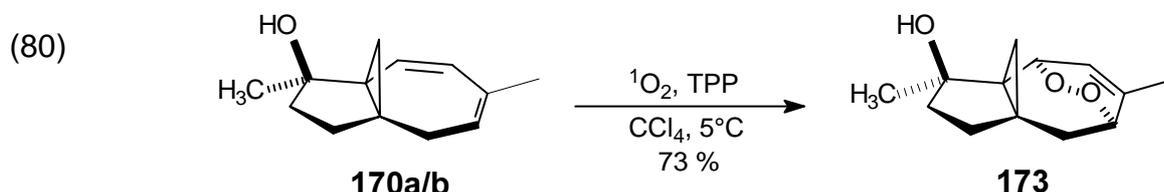
Die Nebenprodukte ließen sich nicht quantitativ bestimmen, da die zu **174** vergleichbaren isomeren Peroxide im Gaschromatographen zersetzlich sind und die Signale der HPLC-Auftrennung aufgrund von Überlagerungen nicht separat integriert werden konnten. Da die Nebenprodukte **174** und Isomere für die weitere Synthese nicht brauchbar waren, wurden sie nicht eingehend charakterisiert.

Die spektroskopischen Daten des Endoperoxides **173** belegen die Struktur. Die tertiäre Hydroxylgruppe ist im IR-Spektrum als breite Bande bei 3425 cm^{-1} zu erkennen und gibt im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Singulett bei 81.3 ppm. Die ursprünglich vorhandenen drei Signale der beiden konjugierten Doppelbindungen sind verschwunden, dafür zeigt sich die neu eingeführte Endoperoxid-Brücke im ^1H -NMR-Spektrum durch ein Dublett bei 5.05 ppm für das 4-H und durch ein zentriertes Multipllett bei 5.88 ppm für das 7-H. Zudem zeigt sich das Methinproton der verbliebenen Doppelbindung als zentriertes Multipllett bei 5.88 ppm. Die *exo*-Methylgruppe erscheint, bedingt durch die allylische Kopplung von 1.4 Hz als Dublett bei 1.75 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und als Quartett bei 27.0 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum. Die quartäre olefinische Doppelbindung an C-6 bildet ein Singulett bei 135.9 ppm. Weiterin bestätigt der Moleküllionenpeak bei $m/z = 222$ zusammen mit der exakten Masse die Summenformel.

Um die Schlüsselverbindung **173** für die weitere Synthese in größeren Mengen zugänglich zu machen, war es notwendig die Reaktionsbedingungen zu variieren und die Bildung des En-Produkts **174** auf diese Weise zurückzudrängen. Eine große Hilfe in Bezug auf die

Optimierung der Cycloaddition war ein von *Griesbeck et al.* publizierter Artikel^[162], der die Konkurrenz zwischen [4+2]-Cycloaddition und Sauerstoff-En-Reaktion beschreibt. Danach sind beide Reaktionen bei separater Betrachtung bezüglich ihrer Ausbeute unabhängig von der Wahl des Reaktionsmediums. Konkurrieren hingegen En-Reaktion und [4+2]-Cycloaddition miteinander, zeigt die relative Reaktionsgeschwindigkeit Lösungsmittelabhängigkeit. Während der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten k_{En} der En-Reaktion proportional mit der Abnahme der Polarität des Lösungsmittels sinkt, bleibt der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten $k_{[4+2]}$ der [4+2]-Cycloaddition annähernd konstant. Vereinfacht ausgedrückt wird die [4+2]-Cycloaddition mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels relativ zur En-Reaktion schneller und letztere langsamer.

Die Überlegungen von *Griesbeck et al.* wurden unter Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel auf das hier verwendete System übertragen, woraufhin das [4+2]-Cycloaddukt **173** bei -30 °C und einer Reaktionszeit von 55 min. in 73% Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 7 und Gl. (80)). Die isolierte Ausbeute ist stark abhängig von der Reaktionszeit und verringert sich bei längerem Kontakt mit Sauerstoff auf bis zu 44%. Möglicherweise ist eine Oxidation der nach der Endoperoxidbildung noch vorhandenen Doppelbindung über eine Sauerstoff-En-Reaktion als Ursache für diese Beobachtung anzuführen.



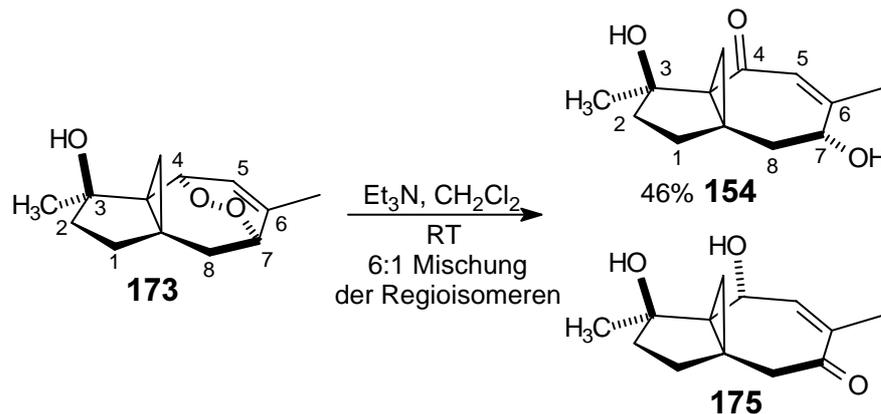
Eine quantitative Bestimmung der aus der En-Reaktion resultierenden Nebenprodukte ließ sich aus den zuvor genannten Gründen nicht bewerkstelligen, so daß diese verworfen wurden.

c[mmol/ml] Alkohol 170	c[mg/ml] TPP	T [°C]	Zeit [min]	Lösungsmittel	Ausbeute [4+2]-CA 173
0.10	<<1	5 °C	90 min.	CH ₂ Cl ₂	40%
0.18	<<1	-2 °C	90 min.	CHCl ₃	40%
0.06	<<1	-10 °C	120 min.	CCl ₄ /CHCl ₃	49%
0.17	1.87	-30 °C	30 min.	CCl ₄	58%
0.17	1.87	-30 °C	55 min.	CCl₄	73%
0.17	1.88	-30 °C	80 min.	CCl ₄	52%
0.17	1.82	-30 °C	90 min.	CCl ₄	44%

Tabelle 7: Untersuchte Reaktionsbedingungen zur [4+2]-Addition von $^1\text{O}_2$ an **170a/b**.

Der Cycloaddition folgte die Untersuchung der Endoperoxidspaltung, bei der die im Abschnitt 8.1.5 diskutierten Überlegungen bezüglich der sterischen Zugänglichkeit von Position C-7 bestätigt wurden.^[4] Durch die zusätzliche sterische Abschirmung der eingeführten Methylgruppe konnte das Endoperoxid **173** regioselektiv in 46%iger Ausbeute in das Enon **154** transformiert werden (Gl. (81)). Das Regioisomerenverhältnis von **154** und **175** wurde gaschromatographisch aus der Rohmischung zu 1:6 (bezogen auf **175**) bestimmt.

(81)



Da das Nebenisomer **175** für den weiteren Verlauf der Synthese nicht von Interesse war, wurde seine Ausbeute nicht bestimmt und die Verbindung auch spektroskopisch nicht weiter charakterisiert, sondern lediglich per GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht. Entsprechend wird hier nur das Hauptisomer **154** diskutiert. Im Infrarotspektrum belegt die Carbonylbande durch die Konjugation mit der Doppelbindung und dem Dreiring bei sehr kleiner Wellenzahl von 1632 cm^{-1} die Lage der Carbonylgruppe. Die breite Bande bei 3417 cm^{-1} zeigt die beiden Hydroxylgruppen an. Im Protonenresonanzspektrum belegen das Dublett vom Dublett bei 4.11 ppm und die beiden Dubletts vom Dublett bei 2.12 ppm und 2.35 ppm die Existenz der CH_2CHOH Einheit. Im GHMBC-Spektrum konnte durch eine deutlich sichtbare Kopplung zwischen den Cyclopropylprotonen und der Carbonylgruppe deren Position eindeutig belegt werden. Der Molekülionenpeak im Massenspektrum bei $m/z = 224$ und die exakte Masse bestätigen die Summenformel. Um die Konfiguration vollständig zu bestätigen, wurde die Verbindung **154** aus einer Mischung von Chloroform und Diethylether auskristallisiert und eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt (Abbildung 18).

- ♦ Die Nummerierung von **173** und **154** ist im Vergleich zu den am Siebenring nicht oxygenierten Verbindungen im Einklang mit der IUPAC-Nomenklatur vertauscht.

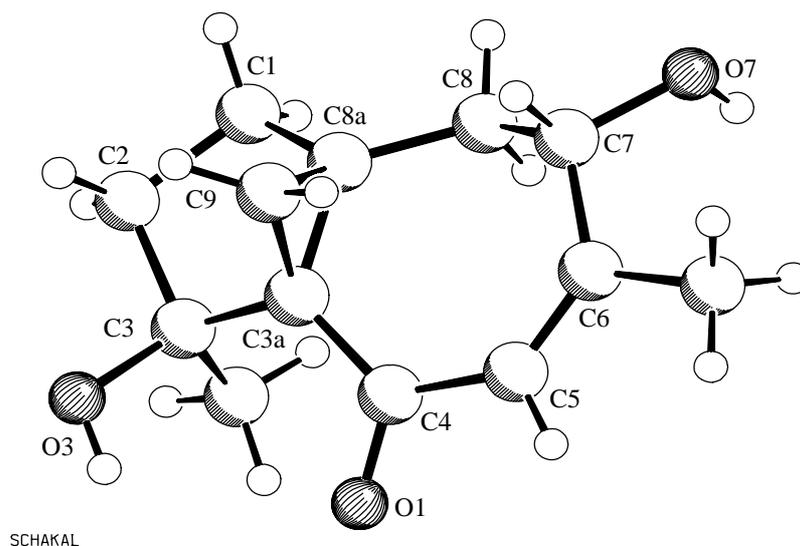
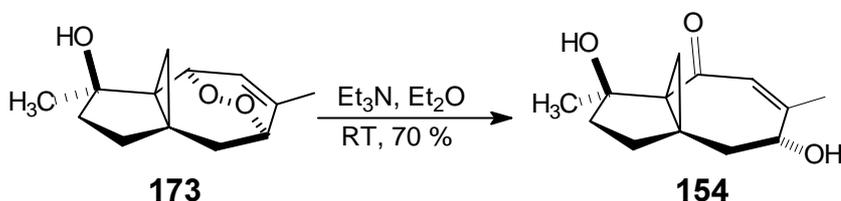


Abbildung 18: Kristallstruktur des Enons **154**.^[*]

Von Interesse ist der experimentelle Befund, daß die direkt nach der Spaltung angefertigten Gas- und Dünnschichtchromatogramme keinerlei Hinweise auf weitere Produkte zeigten, das Enon **154** nach der flashchromatographischen Trennung aber trotzdem nur in unbefriedigenden 46% Ausbeute isoliert werden konnte. Daraus wurde geschlossen, daß ein gewisser Teil der Produktmischung irreversibel an das Kieselgel adsorbiert und auf der Trennsäule verbleibt. Deshalb wurde versucht, die beiden Regioisomere **154** und **175** über eine Kristallisation zu trennen. In Untersuchungen zum Löseverhalten der beiden Reaktionsprodukte wurde festgestellt, daß das Minderisomer **175** im Gegensatz zum Hauptisomer **154** relativ gut in Diethylether löslich ist. Schließlich wurde das Endoperoxid **173** in einer 1:1 Mischung aus Triethylamin und Diethylether umgesetzt, woraufhin das gewünschte Hauptprodukt **154** in 70%iger Ausbeute aus der Reaktionslösung auskristallisierte. Das Minderisomer **175**, der Großteil des reaktionsbedingt vorhandenen Photosensibilisators TPP und die aus der En-Reaktion resultierenden Nebenprodukte verblieben dabei in Lösung.

(82)

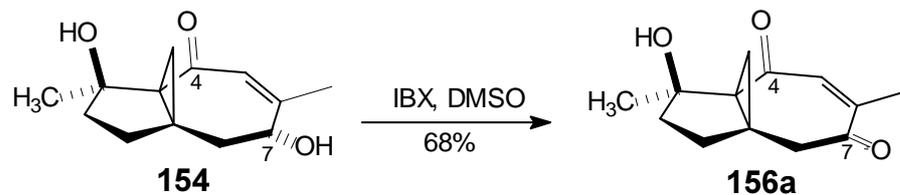


Mit der Synthese des Enons **154** ist es erstmals gelungen eine am Siebenring oxygenierte Umlagerungsvorstufe in guter Ausbeute zu erhalten. Da zu diesem Zeitpunkt keine Voraussage über die zur Umlagerung führenden Reaktionsbedingungen getroffen werden

* Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **154**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

konnte, wurde das Enon **154** im nächsten Reaktionsschritt unter Verwendung von IBX in guter Ausbeute von 68% zum Dion **156a** oxidiert (Gl. (83)). Auf diese Weise wurde zwar die Möglichkeit der Differenzierung zwischen C-4 und C-7 aufgehoben, die säurelabile sekundäre Hydroxylgruppe wurde aber entfernt. Dadurch wurde eine Möglichkeit geschaffen, die Umlagerung auch unter stark sauren Bedingungen untersuchen zu können, ohne größere Nebenreaktionen erwarten zu müssen.

(83)



Das Proton an C-5 kann im Protonenresonanzspektrum durch ein Dublett bei 6.27 ppm belegt werden. Die mit dem Proton koppelnde Methylgruppe zeigt sich als Dublett bei 1.95 ppm. Die diastereotopen Protonen der Methyleninheit an C-8 können durch zwei Dubletts bei 3.03 ppm und 3.10 ppm bewiesen werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum bilden die beiden Carbonylgruppen zwei Singulets bei 197.7 ppm und 198.3 ppm. Die zwei Carbonylgruppen können zusätzlich im Infrarotspektrum durch zwei Carbonylbanden bei 1679 cm^{-1} und 1631 cm^{-1} belegt werden, wohingegen die tertiäre Hydroxylgruppe eine breite Bande bei 3479 cm^{-1} gibt. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 220$, die exakte Masse und eine Kristallstruktur stützen weiterhin die postulierte Struktur.

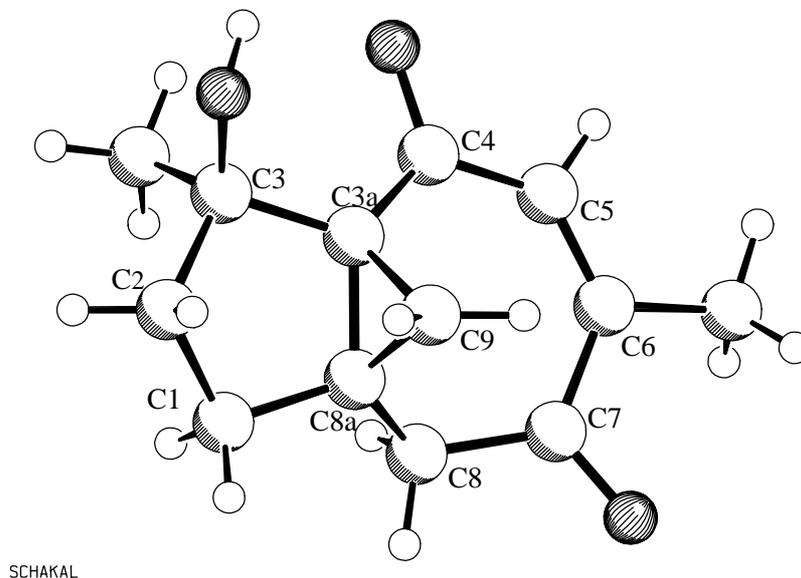


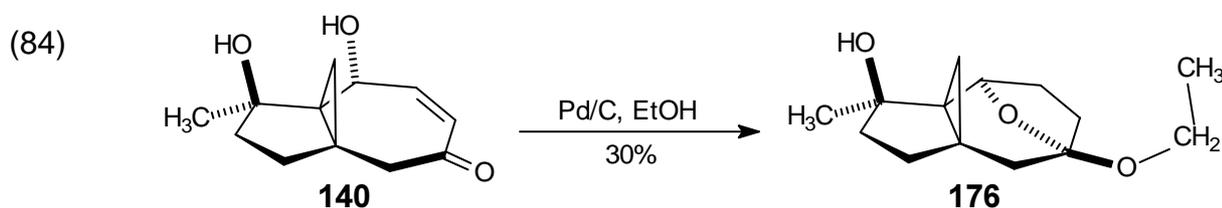
Abbildung 19: Kristallstruktur des Enons **156a**.

Fazit: Durch die Synthese von **154** und **156a** konnte zwei Schlüsselprodukte von hohem Interesse auf dem Weg zur Synthese eines höher oxygenierten Taxan-AB-Fragmentes in

guten Ausbeuten erhalten werden. Synthesepfad 15 folgend wurde im Anschluß die selektive Reduktion der olefinischen Doppelbindung von **154** untersucht.

8.3.9 Konjugate Reduktion des Enons **154** zum Keton **155** und Oxidation von **154** zu **156a**

In einem ersten Experiment wurde die Doppelbindung des Enons **140** mit Palladium auf Aktivkohle reduziert. Nach der HPLC-Reinigung der Produktmischung zeigte die Analyse des Hauptproduktes, daß unerwartet das Acetal **176** in 30%iger Ausbeute als Hauptprodukt entstanden war (Gl. (84)). Darüber hinaus zeigte das Gaschromatogramm eine Vielzahl von Nebenprodukten, die jedoch nicht voneinander getrennt werden konnten und deshalb nicht eingehend charakterisiert wurden.

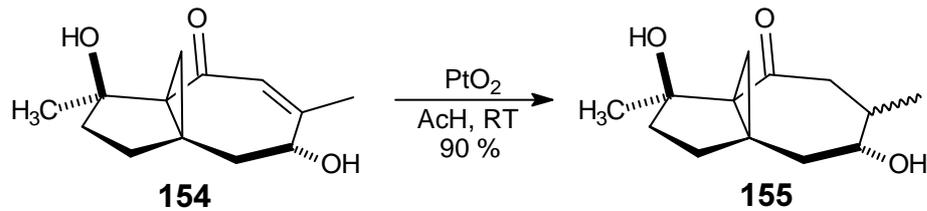


Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegen die beiden Dubletts bei 0.41 ppm und 0.76 ppm den intakten Cyclopropanring. Die beiden Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 2.03 ppm und 2.09 ppm beweisen die isolierte Lage der Methyleninheit vicinal zu dem acetalisierten Kohlenstoff. Das Signal des tertiären Protons an C-8 erscheint, vermutlich aufgrund eines Diederwinkels zu einem der benachbarten Protonen von etwa 90° , als Dublett bei 4.94 ppm. Die diastereotopen Protonen der Ethylgruppe können durch Signale mit typischen Signalaufspaltungen, ein Pseudotriplett bei 1.23 ppm und zwei Dubletts vom Quartett bei 3.53 ppm und 3.74 ppm, belegt werden. Darüber hinaus zeigt die breite Bande bei 3335 cm^{-1} im Infrarotspektrum den tertiären Alkohol an C-1 an. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 238$ und die exakte Masse bestätigen die Summenformel.

Die Verwendung eines komplexen Kupferhydrides wie es von *Stryker* und *Brestensky*^[163] zur konjugaten Reduktion von Enonen beschrieben wurde, schien hier aufgrund des dafür notwendigen sehr unpolaren Reaktionsmediums Petrolether ungünstig und wurde daher nicht zur Reduktion von **154** eingesetzt.

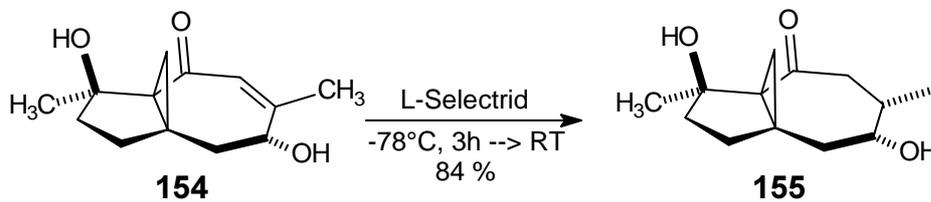
Der Einsatz von Platindioxid in Eisessig zur Reduktion von **154** erwies sich als nicht praktikabel, da in geringer Regioselektivität nur eine Diastereoisomeren-Mischung des Ketons **155** erhalten werden konnte (Gl. (85)). Die sterische Abschirmung durch den Dreiring war offensichtlich nicht ausreichend um die Reduktion der Doppelbindung durch den Katalysator ausschließlich von der Unterseite des Moleküls zu steuern.

(85)



Um die Zahl der Diastereoisomeren auf ein einziges zu reduzieren sollte sich die zu der Doppelbindung α -ständige Hydroxyfunktion unter Nutzung der dualen Eigenschaften von L-Selectrid[®] oder anderen Borhydriden zur Chelatkontrolle einsetzen lassen. Während der gebildete Borinsäureester die dem Dreiring abgewandte Unterseite des Propellans sterisch abschirmt, sollte durch eine konjugate Hydridübertragung die benachbarte Doppelbindung von der Seite des Dreirings reduziert werden. Tatsächlich konnte das gewünschte Produkt **155** auf diese Weise diastereoisomerenrein (de = 96%) in 84% Ausbeute erhalten werden (Gl. (86)).

(86)



Die Reduktion der Doppelbindung kann im Protonenresonanzspektrum durch ein Dublett der *exo*-Methylgruppe bei 0.90 ppm und zwei Dubletts vom Dublett für die benachbarte Methylengruppe bei 2.29 ppm und 2.83 ppm belegt werden. Das Signal des Protons an C-7 spaltet zu einem Dublett vom Dublett von Dublett bei 3.94 ppm auf. Im ¹³C-NMR-Spektrum wird das tertiäre Kohlenstoffatom C-6 durch ein Dublett bei 35.6 ppm bewiesen. Die korrekte CH-Analyse bestätigt die Summenformel der postulierten Struktur. Die relative Stereochemie konnte durch eine Kristallstruktur belegt werden (Abbildung 20).

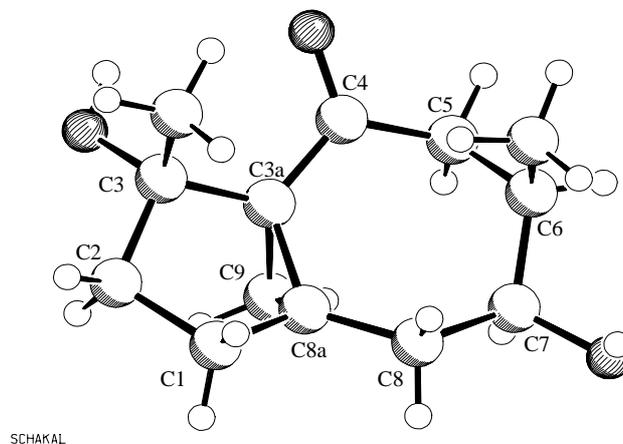


Abbildung 20: Kristallstruktur des Ketons **155**.^[*]

- ◆ Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **155**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

8.3.10 Zusammenfassung

Die Addition von Singulett-Sauerstoff an das 1,4-Dien **170a/b** bereitete zu Beginn unerwartete Schwierigkeiten, da das Molekül zu einem großen Teil über eine Sauerstoff-En-Reaktion abreagierte. Nach Wahl eines sehr unpolaren Lösungsmittels und genau definierten Reaktionszeiten konnte die Nebenreaktion schließlich zurückgedrängt und das Endoperoxid **173** in guten Ausbeuten isoliert werden. Die anschließende Endoperoxidöffnung zu **154** verlief zunächst mit mäßiger Ausbeute, die nach Optimierung der Reaktionsbedingungen auf 70% gesteigert werden konnte. Der üblicherweise auf Kieselgel nicht trennbare Photosensibilisator TPP konnte durch Kristallisation und spätere Extraktion zum großen Teil entfernt werden. Nach negativen Ergebnissen in mehreren katalytischen Hydrierungen gelang es das Enon **154** in sehr guter Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität durch eine chelatkontrollierte Hydrid-Reduktion in das Keton **155** umzuwandeln. Darüber hinaus gelang es durch IBX-Oxidation das Enon **154** in das Dion **156a** umzuwandeln, wodurch eine weitere für die Synthese interessante Umlagerungsvorstufe erhalten wurde.

Damit konnte Synthesepfad 15 bis auf die verbleibende Umlagerung mit Erfolg abgeschlossen und drei Verbindungen von strategischem Interesse auf dem Weg zur Synthese eines höher oxygenierten Taxan-AB-Fragmentes erhalten werden.

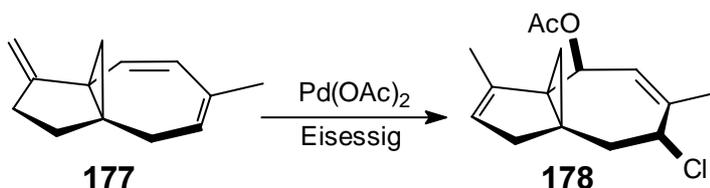
8.4 Untersuchungen zur Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans **178** über eine 1,4-Bäckvall-Oxidation

8.4.1 Einleitung

Neben der in Abschnitt 8.1.5.2 bzw. 8.3.8 beschriebenen Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff^[141] an Diene hat sich die von *Bäckvall et al.* entwickelte regio- und stereoselektive 1,4-Funktionalisierung von 1,3-Dienen mit Palladium(II)-Salzen^{[164],[165]} als nützliches Werkzeug für die 1,4-Oxidation erwiesen.^[166] Neben der 1,4-Diacetylierung ist die 1,3-Acetyltrifluoracetylierung und die für diese Arbeit besonders interessante 1,4-Chloroacetylierung^{[167],[168],[169],[170]} mit Erfolg in der Naturstoffsynthese angewendet worden.^[171]

Der Vorteil der 1,4-Chloroacetylierung ist darin zu sehen, daß das Chloratom chemisch von der Acetoxygruppe unterschieden und selektiv substituiert werden kann. Die Methode schien für die Synthese eines Umlagerungsvorläufers wie **178** von Interesse und sollte in einem zu Syntheseplan 15 alternativen Synthesekonzept auf das im Rahmen der Arbeit verwendete System **177** übertragen werden. Auf diese Weise sollte das Olefin **177** gemäß Syntheseplan 16 zu **178** 1,4-chloroacetyliert werden. Da als Reaktionsmedium Eisessig verwendet werden sollte, war zu erwarten, daß die *exo*-Methyleneinheit unter dem Einfluß der Essigsäure in die *endo*-Position übergeht (Syntheseplan 16).

Syntheseplan 16



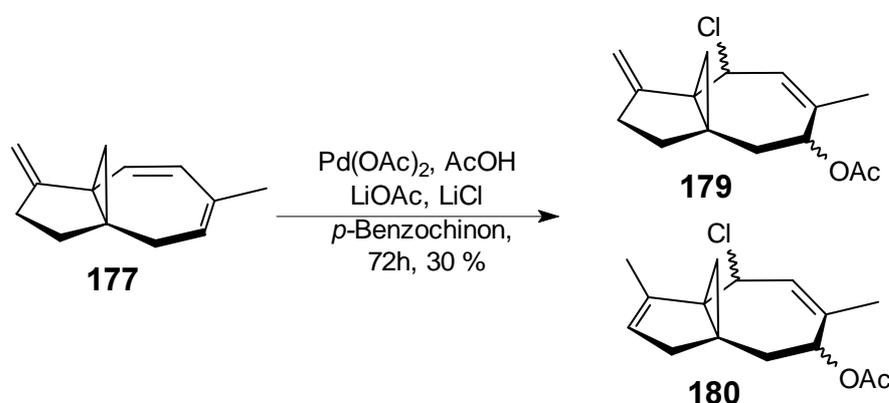
8.4.2 Acetoxchlorierung von **177**

Da es sich bei dem Angriff des Pd(II) auf das Dien um eine elektrophile Addition des Metallions an die Doppelbindung handelt, sollte das 1,4-Dien möglichst elektronenreich sein, um maximale Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute zu gewährleisten. Das Keton **153** zeigte, bedingt durch den induktiven-Effekt der Carbonylgruppe mit den beiden Doppelbindungen, in ersten Untersuchungen nur geringen Umsatz, weshalb das elektronenreichere Dien **177** als Ausgangsverbindung genutzt wurde (Gl. (87)).

Gemäß dem unter 8.4.1 aufgeführten Syntheseplan 16 wurde nun versucht, den Tricyclus **177** selektiv in das chloroacetylierte Produkt **178** zu überführen, was nur mit mäßigem

Erfolg gelang. Als Reaktionsprodukt wurde eine Mischung aus mindestens drei Regio- bzw. Stereoisomeren im Verhältnis 3.8:4:1 isoliert, deren relative Stereochemie und deren Konstitution nicht mit Sicherheit festgelegt werden konnte und die im Verlauf der weiteren Reinigung des Rohgemisches durch HPLC-Methoden nicht in reiner Form erhalten werden konnten. Eine signifikante Gesamtausbeutesteigerung oder Steuerung der Regioselektivität zugunsten eines Isomers konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen, wie z.B. Menge an Palladium bzw. Nucleophil, Konzentration oder Lösungsmittel nicht erreicht werden. Die geringe Menge an gewünschtem Produkt ist vermutlich auf die Öffnung des Dreirings während der Bildung des π -Palladium-Komplexes oder auf andere Umlagerungen zurückzuführen.

(87)



Die Kernresonanzspektren ließen eine genaue Aussage über die Konfiguration der Struktur nicht zu. Im ^{13}C -NMR-Spektrum macht die Zahl und Multiplizität der Signale im olefinischen Bereich wahrscheinlich, daß die *exo*-Doppelbindung wie postuliert zum Teil in die *endo*-Position isomerisiert ist. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 266$ und das Isotopenmuster belegen die Addition von einem Chloratom und einer Acetoxygruppe. Die Position des Chlors konnte nicht mit Sicherheit festgelegt werden.

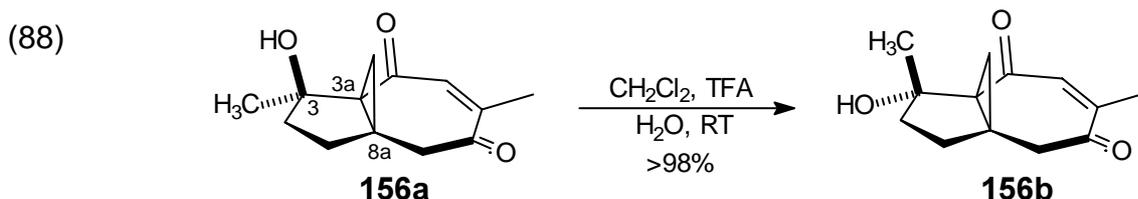
8.4.3 Zusammenfassung

Während unter Nutzung der *Bäckvall*-Variante alle möglichen isomeren Produkte von **178** erhalten wurden, ließ sich durch Einsatz von Singulett-Sauerstoff vollständige Stereoselektivität zugunsten des Endoperoxides **173** erreichen (siehe Abschnitt 8.3.8). Da die palladiumkatalysierte 1,4-Oxidation des 1,4-Diens nur unzureichend gelang und keine weiteren für die Synthese verwertbaren Ergebnisse zu erwarten waren, wurden die Untersuchungen daraufhin in Richtung der weiteren Funktionalisierung der Folgeprodukte des Endoperoxids **173** verlagert.

8.5 Untersuchungen zur Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung von **154**, **155** und **156a**

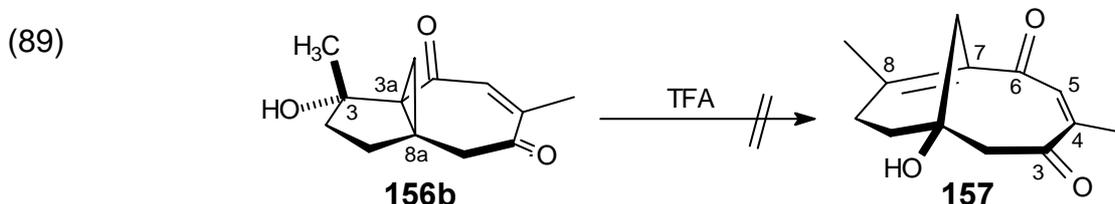
Mit den Verbindungen **154**, **155** und **156a** waren die ersten vielversprechenden am Achtring substituierten Umlagerungsvorläufer synthetisiert worden.

Interessanterweise erwies sich das Diketon **156a** in einer 1:2-Mischung aus 1.9 M Trifluoressigsäure und Tetrahydrofuran als vollständig säureinert, wohingegen es sich in einer wäßrigen etwa 80%igen Trifluoressigsäure-Lösung in sein Diastereoisomer **156b** umwandelte (Gl. (88)).



Das olefinische Proton von **156b** kann im Protonenresonanzspektrum durch ein Dublett bei 6.34 ppm belegt werden. Die Methylgruppe an C-6 zeigt sich als Dublett bei 1.95 ppm. Die diastereotopen Protonen der isolierten Methyleneinheit werden durch zwei Dubletts bei 3.03 ppm und 3.10 ppm bewiesen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum belegen die beiden Singulets bei 197.0 ppm und 200.5 ppm die beiden Carbonylgruppen, die zusätzlich zwei Carbonylbanden bei 1679 cm^{-1} und 1661 cm^{-1} im Infrarotspektrum zeigen. Das quartäre Kohlenstoffatom des tertiären Alkohols kann als Singulett bei 81.5 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum und als breite Bande bei 3480 cm^{-1} im Infrarotspektrum identifiziert werden. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 220$ und die exakte Masse belegen die Summenformel.

Um zu überprüfen, ob **156b** unter stark sauren Bedingungen umgelagert werden kann, wurde es in reiner Trifluoressigsäure gelöst. In diesem Medium war die Verbindung außerordentlich stabil und auch nach Tagen konnte weder die Umlagerung zu **157**, noch Isomerisierung zurück zu **156a** beobachtet werden (Gl. (89)).



Für das Ausbleiben der Umlagerung von **156a/b** sind stereoelektronische Gründe ausschlaggebend. Da für die Umlagerung die σ -Brückenkopfbindung des Cyclopropanrings aufgebrochen werden muß, soll an dieser Stelle die Lage der an dieser Reaktion beteiligten Orbitale näher betrachtet werden. Zunächst ist wichtig, daß die

Bindungselektronendichte in Cyclopropanringen entlang einer imaginären Linie im Winkel von 22° zu den Verbindungslinien am größten ist.^[172]

Bei einer exergonischen Bindungsknüpfung müssen starke bindende Wechselwirkungen zwischen den an der neuen Bindung beteiligten Orbitalen wirksam werden. Der wichtigste Schritt bei der Cyclopropylcarbiny-Umlagerung von **156a** wäre die Verschiebung der 3a,8a-Bindung in **156a** zur endocyclischen π -Bindung zwischen C-7 und C-8 in **157** (Gl. (89)). Dabei würde Elektronendichte aus dem σ -Orbital der Brückenkopfdoppelbindung in das σ^* -Orbital der Bindung zwischen Fluchtgruppe und Kohlenstoffatom C-8 verschoben. Um dies zu ermöglichen muß sich die Fluchtgruppe an C-3 *exo*-ständig zum Dreiring bzw. anticoplanar zum σ -Orbital der Brückenkopfbindung befinden,^{[60b],[173]} d.h. letzteres muß mit dem leeren σ^* -Orbital des zur Abgangsgruppe benachbarten Kohlenstoffatoms überlappen können (Abbildung 21). In **156b** sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, da die Fluchtgruppe orthogonal zum σ -Orbital der Brückenkopfbindung steht (Abbildung 21).

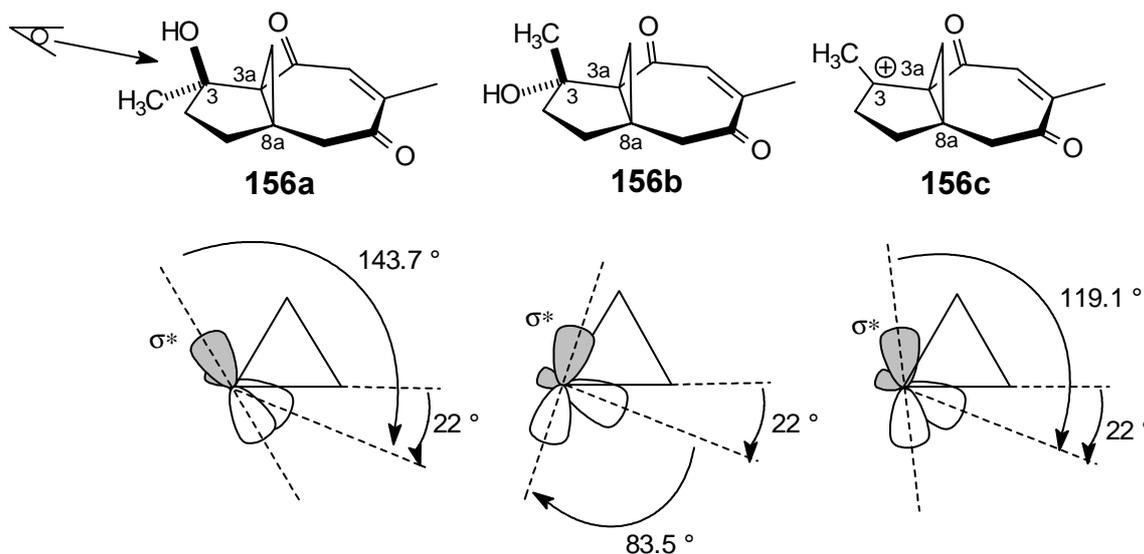


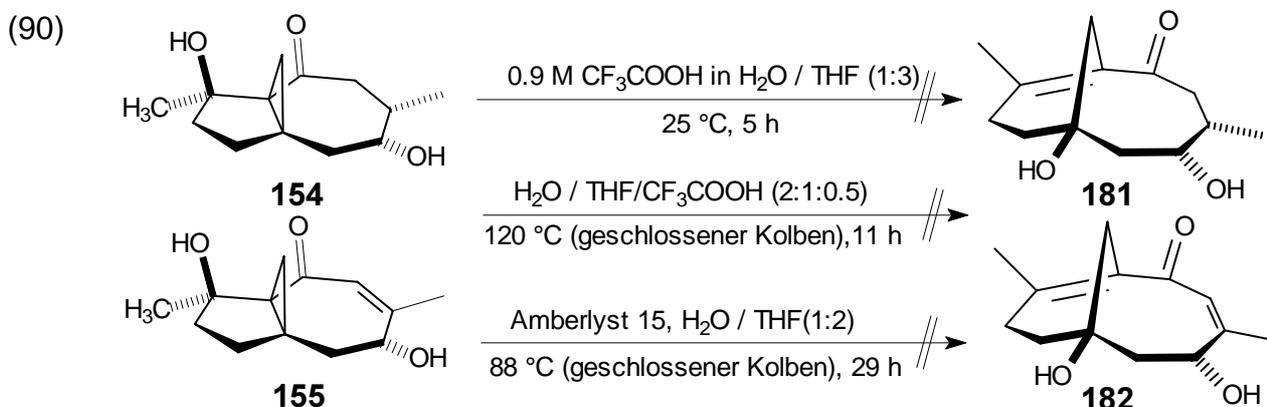
Abbildung 21: Relative Lage der für die Umlagerung relevanten Orbitale in **156a/b/c**. Die Abbildungen zeigen die Lage der Atome bzw. Orbitale bei einem Blick entlang der Bindung, an der (während der Umlagerung) die neue π -Bindung gebildet wird.

Basierend auf diesen Überlegungen wäre nur die exocyclische Ringöffnung möglich, die aber über ein energetisch ungünstiges primäres Carbokation verlaufen würde und deshalb nicht beobachtet wird.

Fazit: Eine Umlagerung ist prinzipiell nur aus **156a**, nicht aber aus **156b** möglich. Die experimentellen Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß **156b** offensichtlich thermodynamisch stabiler als **156a** ist und irreversibel gebildet wird. Da die Isomerisierung von **156a** zu **156b** schneller verläuft als die Ringöffnung zu **157**, wird die Umlagerung verhindert (Erklärungsansätze siehe Abschnitt 8.5.1). Dabei ist anzumerken, daß für die

endocyclische Umlagerung eine Fluchtgruppe antiperiplanar zum σ -Orbital der Brückenkopfbindung unabdingbare Voraussetzung ist. Entsprechend ist die endocyclische Umlagerung aus dem Carbokation **156c** nicht möglich (Abbildung 21).

Der Vollständigkeit halber wurde zusätzlich die Umlagerung von **154** und **155** zu **181** bzw. **182** untersucht. Diese Untersuchungen verliefen jedoch ebenfalls unbefriedigend, da die Erhöhung der Acidität (20 eq. Trifluoressigsäure in Methylenchlorid) bei diesen Molekülen nicht zur Isomerisierung, sondern zur vollständigen Zersetzung führte (Gl. (90)). Dies ist vermutlich mit der freien OH-Gruppe zu erklären, die unter stark sauren Reaktionsbedingungen eliminiert. Unter milden Bedingungen (1:2-Mischung aus 1.9 M Trifluoressigsäure und Tetrahydrofuran) konnten die Ausgangsverbindungen **154** und **155** vollständig reisoliert werden.

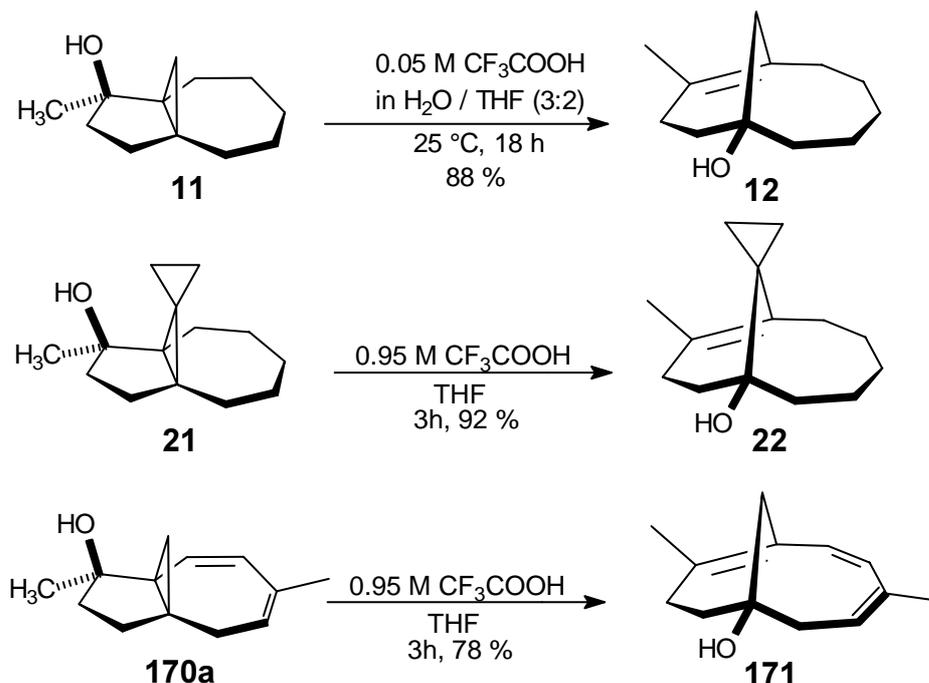


Fazit: Die saure Umlagerung der bisher dargestellten Verbindungen war nicht zu erreichen. Es ist zu vermuten, daß dies im Zusammenhang mit dem Elektronenzug und der konkurrierenden Protonierung der Carbonylgruppe steht. Dieses Reaktionsverhalten soll im folgenden Abschnitt genau analysiert und die bisher erhaltenen Umlagerungsvorstufen **154**, **155** und **156a/b** falls notwendig modifiziert werden.

8.5.1 Analyse des Reaktionsverhaltens von **154**, **155** und **156a**

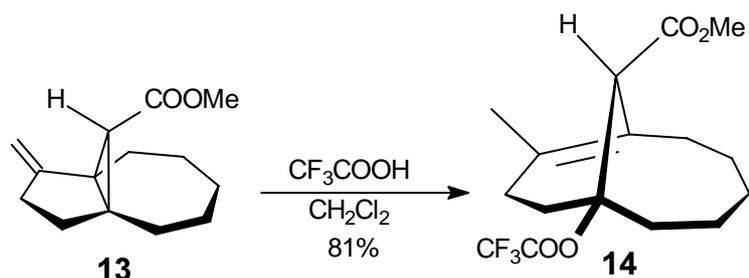
Die Umlagerungsreaktion ist offensichtlich stark abhängig vom Substitutionsmuster des Siebenrings. Beim Vergleich der Propellane **154**, **155** und **156a** mit den bisher erfolgreich umgelagerten Tricyclen fällt auf, daß die am Siebenring unsubstituierten Verbindungen **11** und **21**^{[56],[60a]} und die in Abschnitt 8.1.3 bzw. Abschnitt 8.3.5 beschriebenen Diene **136a** und **170a** rasch und in ausgezeichneten Ausbeuten umlagern (Gl. (91)).

(91)



Auch bei einer an den Dreiring gebundenen Estergruppe wie in **13** kann die Umlagerung zu **14** nach kurzer Reaktionszeit beobachtet werden (Gl. (92)).^[56]

(92)



Wird der Achtring jedoch wie in **154**, **155** oder **156a** oxygeniert, bleibt die Umlagerung aus. Es wurde deshalb vermutet, daß die durch den Elektronenzug der Carbonylgruppe verringerte Elektronendichte im Dreiring für diesen Sachverhalt der Grund war. Die Analyse der ^{13}C -Kernresonanzdaten von **154**, **155** und **156a** unterstützt diese Vorstellung, da das Signal der zur Carbonylgruppe α -ständigen Brückenkopfkohlenstoffatome C-3a dieser Verbindungen im Vergleich zu dem entsprechenden Kohlenstoffatomen C-8a bzw. C-8a' von **11** und **21** zu tieferem Feld verschoben ist (Tabelle 8).

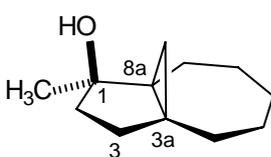
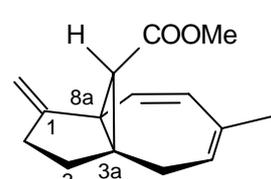
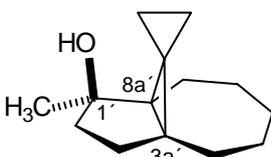
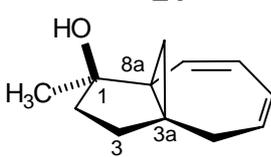
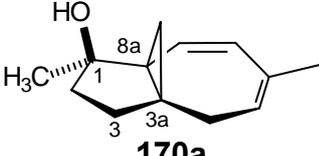
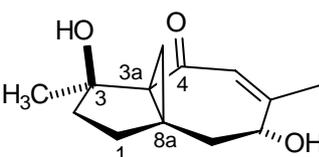
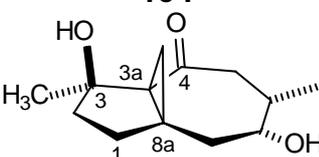
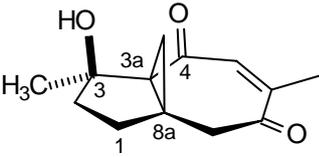
Verbindung	^{13}C -Shift C-8a	^{13}C -Shift C-3a
 <p>11</p>	39.1	33.3
 <p>13</p>	46.2	44.8
 <p>21</p>	34.5	26.7
 <p>136a</p>	47.1	38.3
 <p>170a</p>	46.0	37.3
 <p>154</p>	33.7	48.4
 <p>155</p>	36.9	52.4
 <p>156a</p>	30.6	48.8

Tabelle 8: ^{13}C -Verschiebungen der Brückenkopfkohlenstoffatome C-3a und C-8a ausgewählter Verbindungen. Die Nummerierung der Brückenkopfkohlenstoffatome der am Siebenring oxygenierten Verbindungen **154**, **155**, **156a** ist im Vergleich zu den am Siebenring nicht oxygenierten Verbindungen **11**, **13**, **21**, **136a** und **170a** aufgrund der IUPAC-Regeln vertauscht.

Eine Analyse der Kernresonanzdaten der fragmentierenden Propellane **13**, **136a** und **170a** zeigte aber, daß für **13** beide Signale der Brückenkopfkohlenstoffatome C-3a und C-8a im ^{13}C -NMR-Spektrum zu tieferem Feld als bei den unsubstituierten Verbindungen **11** und **21** verschoben sind, so daß der Dreiring von **13** elektronenärmer als der von **154**, **155** und **156a** ist. Auch das Brückenkopfkohlenstoffatom C-8a von **136a** bzw. **170a** ist stark tieffeldverschoben. Daraus kann gefolgert werden, daß das Elektronendefizit im Cyclopropanring nicht allein ausschlaggebend für das Ausbleiben der Umlagerung sein kann, sondern daß dieses Verhalten zusätzlich in der Carbonylgruppe an C-4 begründet liegen muß.

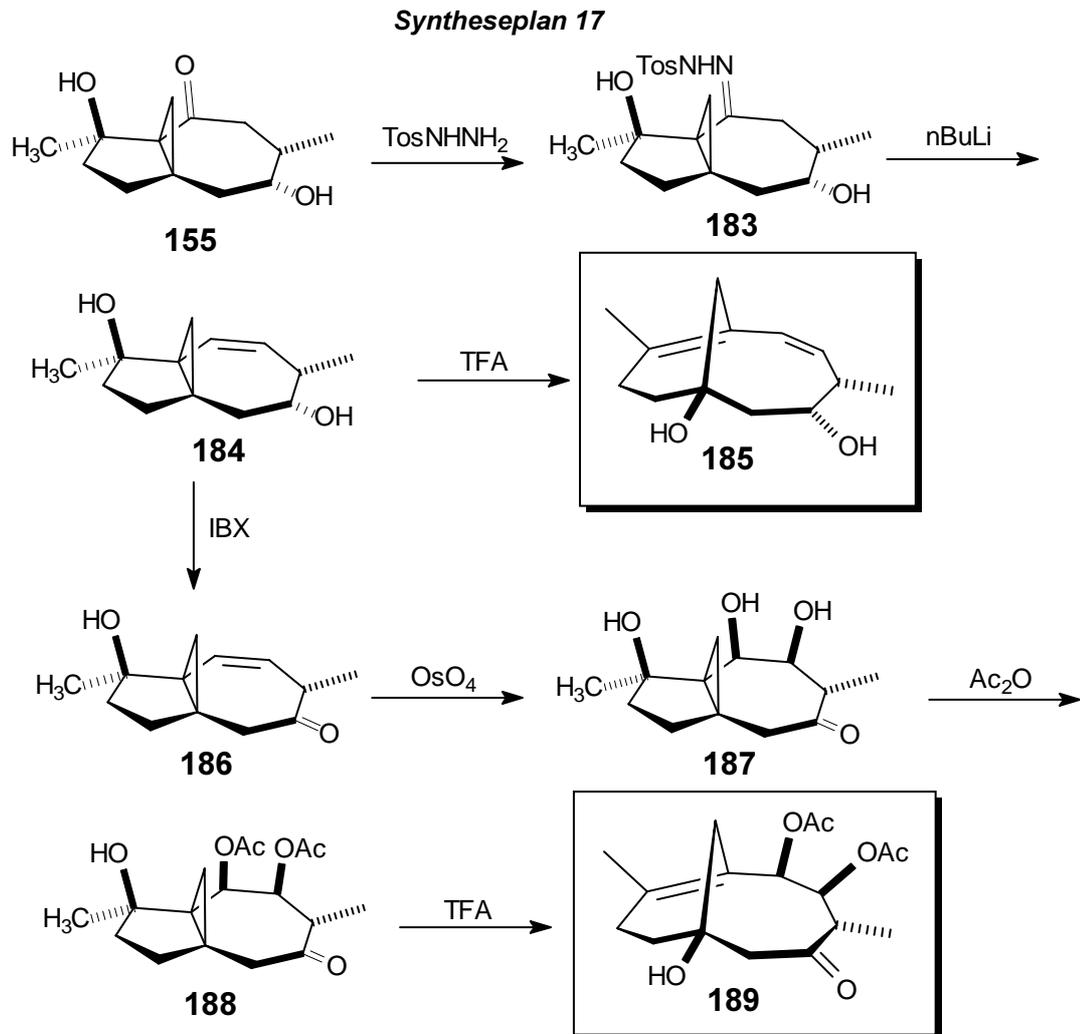
Die Aktivierung der tertiären Alkoholgruppe konnte durch Studien zum Reaktionsverhalten des Dions **156a** sicher nachgewiesen werden. Das Molekül wird in saurer Lösung in das thermodynamisch etwas stabilere Diastereoisomer **156b** umgewandelt (siehe Abschnitt 8.5), wozu die vorherige Protonierung unabdingbar ist. Aus dem Reaktionsverhalten kann geschlossen werden, daß im Verlauf der Reaktion auch die Carbonylgruppe protoniert wird und sich die Ladungsdichte im Ring dadurch noch weiter verringert. Die Ringöffnung wird dadurch aus Mangel an Elektronendichte, die für die neue Bindungsbildung erforderlich ist, effektiv verhindert. Diese mechanistische Vorstellung konnte durch die erfolgreiche Umlagerung verwandter Propellane, bei denen die Carbonylgruppe reduziert wurde, gestützt werden (siehe Abschnitt 8.6.2). Die dafür notwendigen synthetischen Maßnahmen werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

8.5.2 Weitere Syntheseplanung

Basierend auf den im vorherigen Abschnitt diskutierten Überlegungen war es notwendig die Carbonylgruppe reaktiv zu entfernen. Orientierende Untersuchungen der Reduktion mit aktiviertem Zink unter Bestrahlung mit Ultraschall in Eisessig verliefen nicht erfolgreich. Stattdessen konnte das Edukt **155** vollständig reisoliert werden, woraufhin von dieser Methode Abstand genommen wurde.

In einem alternativen Syntheseansatz sollte die Ketogruppe von **155** über eine *Shapiro*-Reaktion in eine *endo*-Doppelbindung umgewandelt und der erhaltene Alkohol **184** zu **185** umgelagert werden. Ein Erfolg würde auch die im vorherigen Abschnitt diskutierte mechanistische Vorstellung bezüglich der störenden Wirkung der Carbonylgruppe untermauern (Synthesepan 17). Anschließend war geplant die sekundäre OH-Gruppe von **184** zur Ketogruppe zu oxidieren und die an der Nordseite des Taxols vorhandenen Sauerstofffunktionalitäten über eine *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung des Tricyclus **186** zu regenerieren. Die Kristallstruktur des Ketons **155** ließ darauf schließen, daß die beiden Methylgruppen die Unterseite des Moleküls **186** effektiv abschirmen und die sterische Hinderung durch den Dreiring überlagern sollte. Es war deshalb wahrscheinlich,

daß der Angriff des Osmiumtetroxids aus der Richtung des Dreiringes erfolgen und sich **187** diastereoselektiv bilden würde. Auf diese Weise könnte die Elektronendichte im Ring erhöht und zusätzlich die im Taxan-AB-Ring vorhandene Acetylgruppe mit der richtigen relativen Konfiguration in das Molekül eingeführt werden. Nach der folgenden Acylierung der beiden sekundären Hydroxylgruppen war geplant, das erhaltene Produkt **188** zum Taxan-AB-Fragment **189** umzusetzen (Syntheseplan 17).

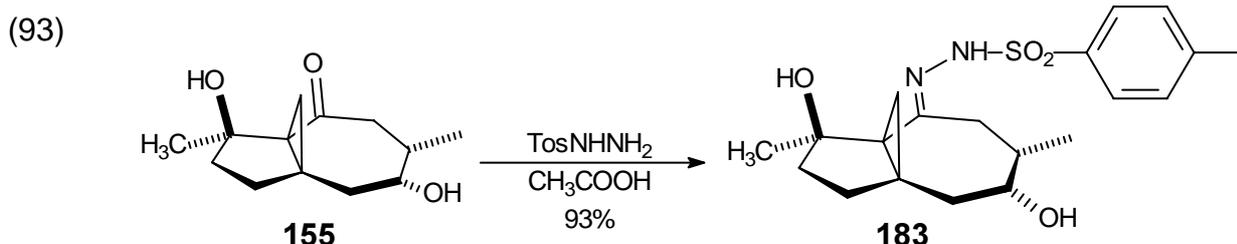


8.6 Synthese und Cyclopropylcarbiny-Umlagerung des am Siebenring oxygenierten Propellans **184**

8.6.1 Reduktion der Carbonylgruppe von **155** mittels einer *Shapiro*-Reaktion

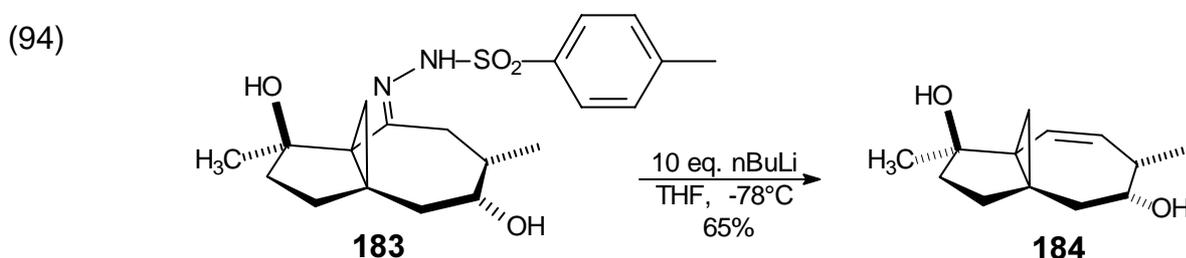
Die Umsetzung des Ketons **155** zum Tosylhydrazon **183** wurde zu Beginn der Untersuchungen auch unter Anwendung mehrerer literaturbekannter Methoden nicht erreicht. Durch systematische Variation der Temperatur und des Lösungsmittels sowohl

bei der unkatalysierten Umsetzung^{[174],[175]} als auch bei Verwendung einer schwachen Lewis-Säure in Analogie zu den Arbeiten von *Grieco et al.*^[176] oder *Szantay et al.*^[177] konnte kein Umsatz festgestellt werden. Die Zugabe von Kaliumcarbonat blieb ebenfalls ohne Einfluß auf das Reaktionsverhalten, während die Verwendung katalytischer Mengen Salzsäure die Zersetzung der Ausgangsverbindung zur Folge hatte. Schließlich konnte das Keton **155** sauer katalysiert^[178] in reinem Eisessig mit ausgezeichneten Ausbeuten in das Tosylhydrazon **183** überführt werden (Gl. (93)).



Eine breite Hydroxylbande im Infrarotspektrum bei 3663 cm^{-1} belegt die beiden noch vorhandenen OH-Gruppen. Das Singulett bei 162.7 ppm und die vier aromatischen Signale zwischen 129.8 ppm und 145.5 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum beweisen eindeutig die erfolgte Integration des Tosylhydrazons in das Molekül. Der aromatische Anteil des Tosylhydrazons wird darüber hinaus im ^1H -NMR-Spektrum durch die typischen aromatischen Signale zwischen 7.43 ppm und 7.84 ppm sowie das Signal der zugehörigen Methylgruppe bei 2.98 ppm belegt. Der intakte Dreiring kann durch die zwei Dubletts der Cyclopropylprotonen bei 1.26 ppm und 1.71 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und die beiden singulären Signale bei 21.0 ppm und 47.0 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum bewiesen werden. Die exakte Masse beweist die Summenformel.

Das sorgfältig von Essigsäure befreite Hydrazon **183** wurde in Tetrahydrofuran gelöst, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 10 Äquivalenten 2.5 M *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und die Mischung dann auf Raumtemperatur erwärmt. Das gewünschte Produkt **184** konnte nach der Reinigung des Rohgemisches in 65%iger Ausbeute isoliert werden.

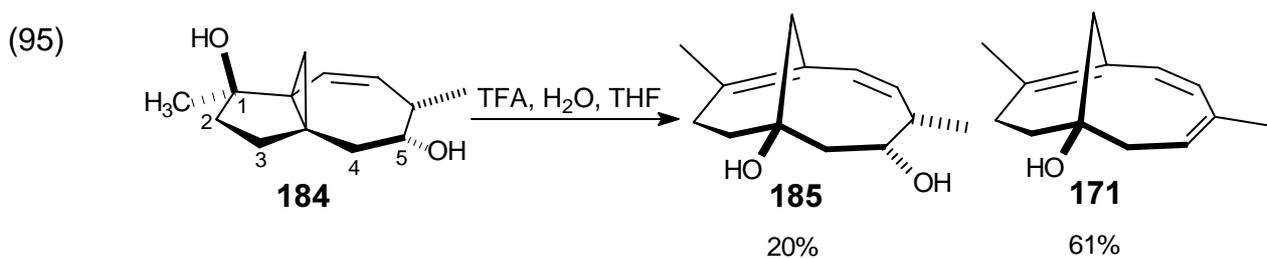


Die *endo*-Doppelbindung von **184** kann eindeutig durch ein Dublett bei 5.85 ppm und ein Dublett vom Dublett bei 5.21 ppm im ^1H -NMR-Spektrum bewiesen werden. Der noch intakte Dreiring wird eindeutig durch die typischen Dubletts der Cyclopropylprotonen bei 0.32 ppm und 0.60 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und die beiden Singulett bei 29.9 ppm

und 40.5 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum belegt. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 208$ im Massenspektrum beweist zusammen mit der exakten Masse die Summenformel.

8.6.2 Cyclopropylcarbiny-Umlagerung des Alkohols **184**

Mit dem Alkohol **184** war eine erste Umlagerungsvorstufe ohne Carbonylgruppe am Achtring vorhanden. **184** konnte erfolgreich zu dem vorhergesagten Taxan-AB-Ring System **185** umlagert werden, wodurch der in Abschnitt 8.5.1 diskutierte hemmende Einfluß der Carbonylgruppe auf die Ringerweiterung belegt werden konnte (Gl. (95)). Mit diesem Reaktionsschritt ist es erstmals gelungen die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung auf am Siebenring funktionalisierte Systeme zu übertragen. Die unbefriedigende Ausbeute von 20% ist auf die Eliminierung der sekundären Hydroxylgruppe an C-5 im Verlauf der sauer induzierten Umlagerung zurückzuführen. Es konnten 61% des in Abschnitt 8.3.5 charakterisierten Triens **171** isoliert werden. Diese Nebenreaktion sollte sich durch den Schutz der sekundären Hydroxylgruppe einschränken lassen.^[*]



Die spektroskopischen Daten des AB-Fragmentes **185** bestätigen die Struktur. Die breite Bande bei 3660 cm^{-1} im Infrarotspektrum belegt zusammen mit einem zentrierten Multipllett bei 4.02 ppm im Protonenresonanzspektrum die Existenz der sekundären OH-Gruppe. Das Dublett bei 1.10 ppm zeigt die Position der Methylgruppe benachbart zu dem Proton an C-4, dessen Multipllett zwischen 1.99 ppm und 2.40 ppm erscheint. In den typischen Aufspaltungen erscheinen die Signale der olefinischen Protonen als Dublett vom Dublett bei 5.46 ppm und Dublett bei 5.58 ppm. Die für den Bicyclus charakteristischen quartären Brückenkopfatom und des zweiten quartären olefinischen Kohlenstoffatoms an C-8 können im ^{13}C -NMR-Spektrum durch drei Singulett bei 74.7 ppm für C-1 und 126.8 ppm bzw. 131.5 ppm für C-7 und C-8 belegt werden.

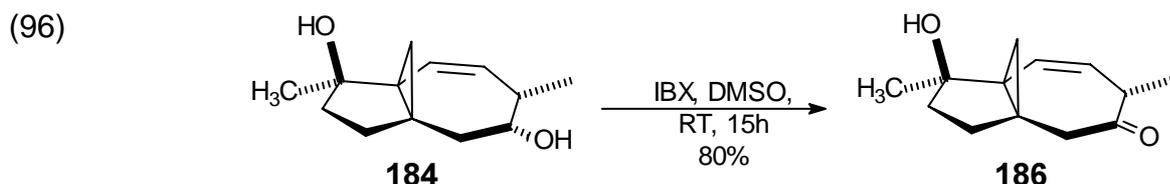
- ♦ Die sekundäre Hydroxylgruppe von **184** konnte mit Essigsäureanhydrid geschützt und das Reaktionsprodukt in wäßriger Trifluoressigsäure umgelagert werden. Da der Umsatz jedoch sehr gering blieb und die Ausgangsverbindung **184** chromatographisch nicht vom Produkt getrennt werden konnte, wurde auf die weitere Untersuchung und die eingehende Charakterisierung der Verbindungen verzichtet.

8.6.3 Zusammenfassung

Die experimentellen Ergebnisse haben den eindeutigen Beweis geliefert, daß die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen für die Darstellung höher oxygenierter Taxan-AB-Fragmente wie **185** geeignet ist. Eingeschränkt wird die Effizienz der Methode bisher noch durch die geringen Ausbeuten, die mit der Eliminierung der sekundären Hydroxyfunktion in **185** in Verbindung stehen. Durch Variation der Umlagerungsvorstufe sollte es möglich sein die Ausbeute deutlich zu verbessern und eine höhere Funktionalisierung des Achtrings zu erreichen. Die dafür notwendigen synthetischen Maßnahmen werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

8.6.4 Oxidation von **184**, Dihydroxylierung von **185** und Synthese der Umlagerungsvorstufe **188**

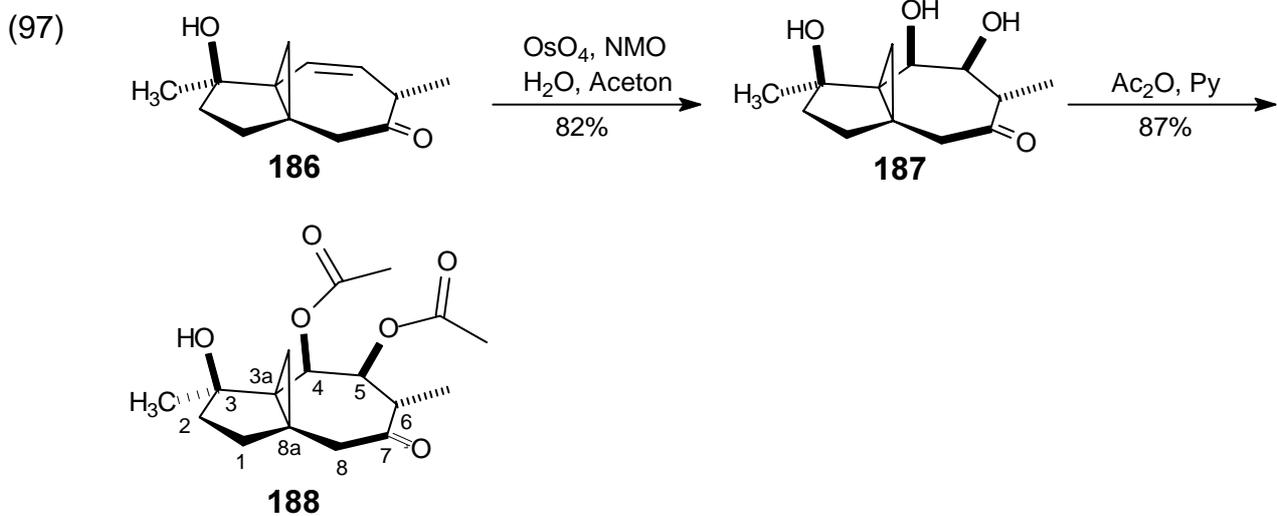
Um die Eliminierung der sekundären Hydroxylgruppe von **184** zu verhindern wurde diese Syntheseplan 17 folgend mit IBX in 80%iger Ausbeute zum Keton **186** oxidiert (Gl. (96)).



Die Oxidation zu **186** wird durch die im Infrarotspektrum auftretende Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} , das singuläre Signal bei 206.1 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum und den für cyclische Ketone typischen CO-Verlust im Massenspektrum eindeutig belegt. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 206$ und die korrekte CH-Analyse beweisen die Summenformel.

Wie erwartet konnte das Keton über eine *cis*-Dihydroxylierung in Analogie zu einer Vorschrift von *van Rheenen et al.*^[179] diastereoselektiv und in 82% Gesamtausbeute zum entsprechenden Diol umgesetzt werden. Eine chromatographische Reinigung des Moleküls war nicht notwendig und aufgrund der hohen Polarität des Moleküls auch nicht sinnvoll, da ein Großteil der Trihydroxyverbindung **188** bei dieser Prozedur auf der Trennsäule verblieb. Die relative Stereochemie wurde deshalb an dem doppelt acylierten und per HPLC aufgereinigten Folgeprodukt **188** (Gl. (97)) per NMR-Experiment aufgeklärt. Es bestätigte sich, daß die Unterseite des Moleküls wie angenommen (siehe Kristallstruktur von **155**, Abbildung 20) durch die beiden Methylgruppen sterisch sehr gut abgeschirmt wird. Der Angriff des Osmiumtetroxids konnte fast ausschließlich von der Seite des Dreiringes beobachtet werden (ca. 14:1). Die anschließende Acylierung von **187**

verlief ohne Schwierigkeiten, wobei **188** in 87%iger Ausbeute erhalten werden konnte (Gl. (97)).



Die postulierten Strukturen von **187** und **188** werden durch die spektroskopischen und spektrometrischen Daten gestützt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **187** kann die Ringcarbonylgruppe durch ein Singulett bei 209 ppm bewiesen werden. Der intakte Cyclopropylring wird durch ein Multiplett im hohen Feld zwischen 0.69 ppm und 0.82 ppm belegt. Die Hydroxylgruppe an C-1 erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum als Singulett bei 82.4 ppm, während die Kohlenstoffatome C-7 und C-8 ein Dublett bei 70.2 ppm und 76.8 ppm geben. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 222$ und die korrekte CH-Analyse beweisen die Summenformel. Die relative Konfiguration wurde durch NOE-Messungen der Folgeverbindung **188** gesichert.

Das Infrarotspektrum von **188**^[1] belegt mit drei Banden bei 1745 cm^{-1} , 1713 cm^{-1} und 1701 cm^{-1} die drei Carbonylgruppen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum können die beiden Estercarbonylgruppen durch zwei zusammenfallende Signale bei 170.5 ppm und die Ringcarbonylgruppe durch ein Singulett bei 207 ppm im bewiesen werden. Der intakte Cyclopropylring wird durch ein Dublett im hohen Feld bei 0.46 ppm und ein Multiplett zwischen 0.48 ppm und 0.53 ppm belegt. Die freie nicht acylierte tertiäre Hydroxylgruppe an C-3 erscheint als breite Bande bei 3471 cm^{-1} im Infrarotspektrum. Für die relative Konfiguration von Bedeutung sind die Kopplungen der Protonen an C-4 und C-5. Das Proton an C-4 bildet im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett bei 5.71 ppm, während das benachbarte Proton an C-5 ein Dublett bei 5.14 ppm erzeugt. Die Zuordnung der Protonen wurde durch ein GHMBC-Spektrum belegt.

Die Protonen 4-H und 5-H von **188** zeigen keine Kopplung zueinander, was unter Beachtung der *Karplus*-Kurve auf einen Diederwinkel zwischen diesen beiden Protonen

♦ Die Nummerierung von **188** ist im Vergleich zu **187** aufgrund der IUPAC-Nomenklatur vertauscht.

von etwa 80° hinweist. Die Kopplungskonstante des 6-H-Protons mit dem 5-H-Proton von 10.5 Hz deutet einen Diederwinkel zwischen diesen Protonen von etwa 170° an, was ihre *anti*-Stellung beweist. Da die relative Konfiguration der beiden Methylgruppen bezüglich des Dreirings durch eine Röntgenstrukturanalyse von **155** eindeutig bewiesen wurde, bedeutet dies, daß die beiden Acetylgruppen wie in Abbildung 22 gezeigt *cis*-ständig zum Dreiring angeordnet sein müssen. Diese Annahme wurde durch eine Konformationsanalyse^[180] des nach der PM3-Methode berechneten, mit -1020.5 kJ/mol (-243.9 kcal/mol) stabilsten Konformers von **188** (Abbildung 22 und Abbildung 23) und durch die Aufnahme eindimensionaler ^1H -NOE-NMR-Differenzspektren (Tabelle 9) bestätigt. Das Einstrahlen in das Dublett der *exo*-Methylgruppe an C-6 führt zu einer Intensitätszunahme bei 5-H und bei 6-H. Ein NOE der 3- CH_3 -Gruppe zu 4-H und ein NOE von 4-H zu 5-H beweist die *cis*-Anordnung der beiden Methylgruppen an C-3 und C-6 zu den Protonen an C-4 und C-5. Die Diederwinkel des berechneten Konformers von 169° zwischen 5-H und 6-H und 77° zwischen 4-H und 5-H belegen zusätzlich die Struktur und bieten eine gute Erklärung für die gefundenen Kopplungskonstanten.

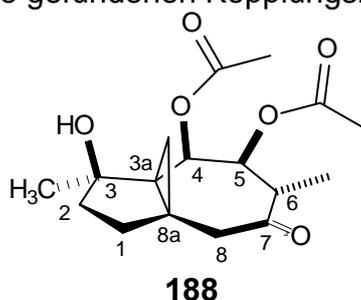


Abbildung 22: Übersichtszeichnung von **188**.

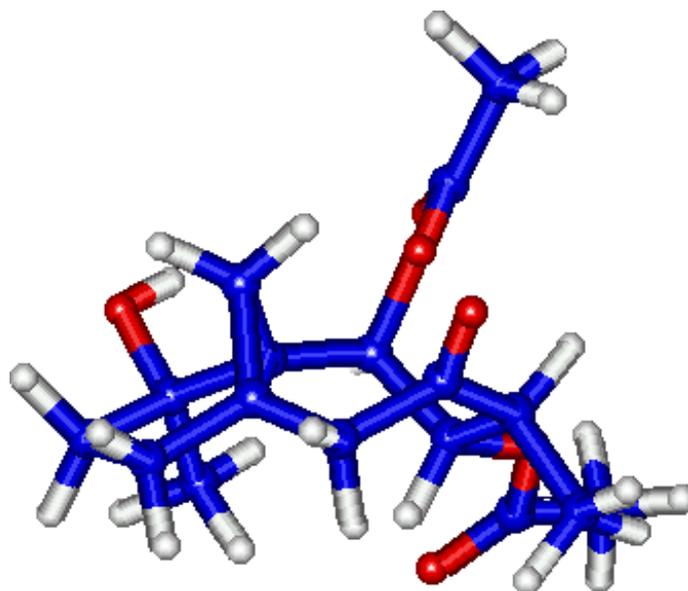


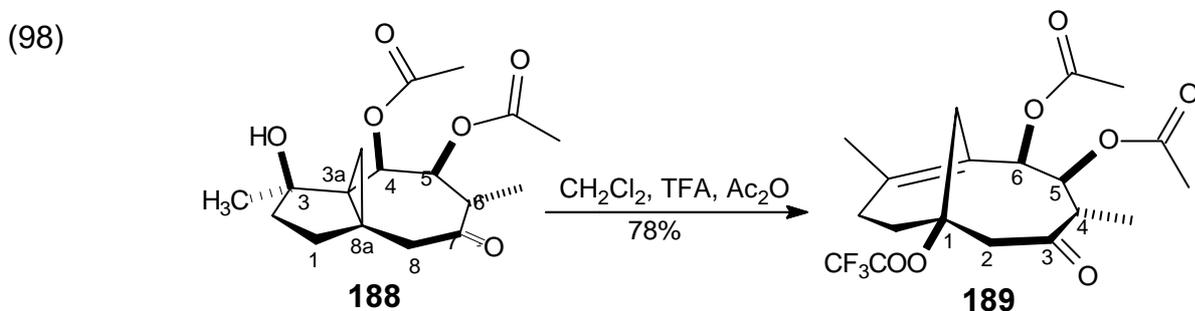
Abbildung 23: Nach PM3 optimierte Struktur des Acetats **188**.^[180]

Einstrahlen bei	NOE bei	Intensität	Abstand der Protonen [Angström]
3-CH ₃	4-H	s	1.8
4-H	5-H	s	2.6
4-H	3-CH ₃	s	1.8
5-H	4-H	s	2.6
5-H	8-H	s	2.4
5-H	3-CH ₃	s	2.5
6-H	6-CH ₃	s	2.5
6-CH ₃	5-H	s	2.5
6-CH ₃	8-H _a	w	2.3
6-CH ₃	6-H	s	2.5
8-H _a	5-H	w	2.5
8-H _a	8-H _b	s	1.8
8-H _a	6-CH ₃	w	2.3

Tabelle 9: Beobachtete NOE's in **188**.

8.7 Cyclopropylcarbiny-Umlagerung des Diacetats **188** zu dem am Achtring oxygenierten Taxan-AB-Fragment **189**

Nachdem die Konformation und die relative Stereochemie des Moleküls abgesichert war, folgte die abschließende Umlagerung, die unter wasserfreien Bedingungen induziert werden mußte, um die Hydrolyse der Acetatschutzgruppen zu vermeiden. In wasserfreiem Methylenechlorid konnte **188** mit 20 Äquivalenten Trifluoressigsäure und 6 Äquivalenten Essigsäureanhydrid zu **189** umgelagert werden (Gl. 98). Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt **189** in guter Ausbeute von 78%. Dadurch konnte gezeigt werden, daß die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung nicht nur einen Zugang zu unfunktionierten Taxan-AB-Fragmenten bietet, sondern ebenfalls zur Synthese höher oxygenierter Taxan-AB-Fragmente geeignet ist.



Die Struktur **189** wird eindeutig durch die analytischen Daten belegt. Das Infrarotspektrum beweist durch vier überlagerte Banden zwischen 1711 cm⁻¹ und 1774 cm⁻¹ die vorhandenen vier Carbonylgruppen, wobei die beiden Estercarbonylgruppen durch zwei Signale bei 169.8 ppm und 169.9 ppm, die Ringcarbonylgruppe durch ein Singulett bei

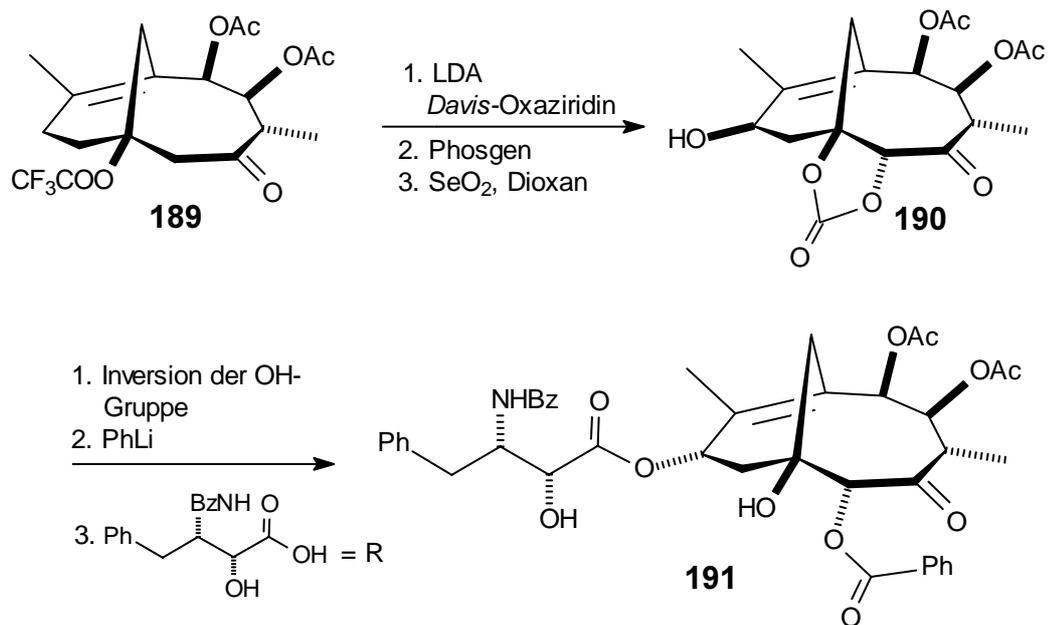
206.5 ppm und die Carbonylgruppe der Trifluoracetyleinheit bei 172.0 im ^{13}C -NMR-Spektrum bewiesen werden. Die Öffnung des Dreiringes und die damit verbundene Bildung der vierfach substituierten Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 sowie des quartären Zentrums an C-1 kann eindeutig durch Signale bei 122.5 ppm und 141.5 ppm für C-7 und C-8 sowie 86.1 ppm für C-1 im ^{13}C -NMR-Spektrum belegt werden. Die beiden Protonen an C-11 bilden zwei Dubletts bei 2.13 ppm und 3.33 ppm, wohingegen die beiden Protonen an C-5 und C-6 im Protonenresonanzspektrum zu einem Dublett für C-6 bei 6.42 ppm und einem Dublett vom Dublett bei 5.32 ppm für C-5 führen. Weiterhin bestätigt das Dublett bei 0.99 ppm die Methylgruppe an C-4.

8.8 Zusammenfassung und Ausblick

Im vorherigen Kapitel konnte in einer 16 stufigen linearen Synthese bewiesen werden, daß die Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung nicht nur einen Zugang zu unfunktionalisierten Taxan-AB-Fragmenten wie **22** bietet, sondern ebenfalls zur Synthese höher oxidierten Taxan-AB-Fragmente wie **185** und **189** geeignet ist. Ausgehend von Tolylaldehyd konnte **189** in 5.2% Gesamtausbeute erhalten werden, was einer durchschnittlichen Ausbeute pro Syntheseschritt von 83% entspricht.

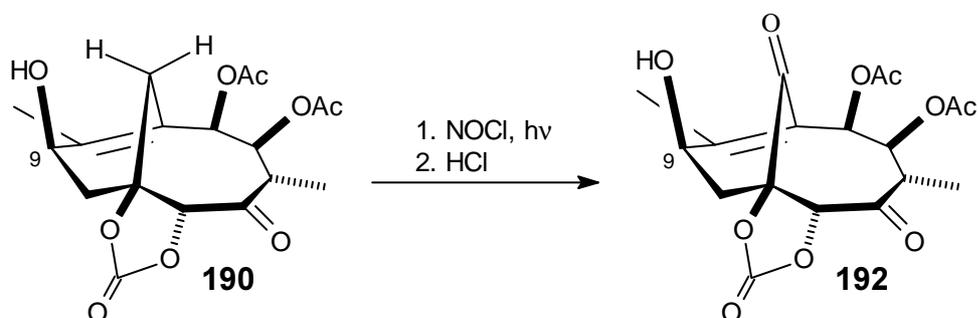
189 ist eine interessante Ausgangsverbindung für die Synthese höher funktionalisierter Taxan-AB-Fragmente wie **191** (Synthesepan 18), das sich über eine fünfstufige Synthesesequenz synthetisieren lassen sollte. Im ersten Syntheseschritt wäre denkbar in einer zu *Holton et al.* analogen Strategie **189** mit LDA kinetisch zu deprotonieren und das Enolat mit Camphersulfonyloxaziridin abzufangen. Im Anschluß könnte das erhaltene Diol mit Phosgen in das cyclische Carbonat umgewandelt und nach einer Vorschrift von *Fallis et al.*^[181], die ein um die Brückenkopfbindung strukturell sehr ähnliches System bereits untersucht haben (Gl. (106)), mit SeO_2 zu **190** oxidiert werden. Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden. Aufgrund der Form des Moleküls ist aber der Angriff von der Oberseite am wahrscheinlichsten. Daher muß die OH-Gruppe im Folgeschritt z.B. über eine *Mitsunobu*-Reaktion invertiert werden, um die Seitenkette in der richtigen Stereochemie einzuführen. Das Carbonat **190** erlaubt die Anknüpfung der Benzoylgruppe und der Seitenkette, so daß **191** über zwei weitere Reaktionschritte zugänglich sein sollte (Synthesepan 18).

Syntheseplan 18



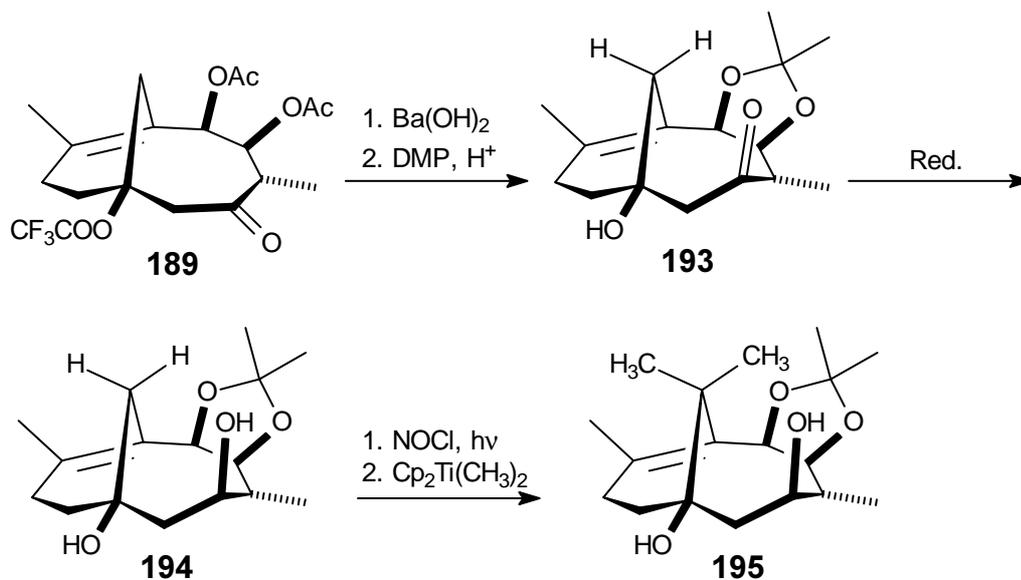
Von Interesse ist die Frage, ob es möglich ist die für Taxane charakteristische geminale Dimethylgruppe in **189** einzuführen und ob dies für die Synthese einer zu Taxol vergleichbaren biologisch aktiven Substanz unabdingbare Voraussetzung ist. Während der zweite Teil der Frage nicht eindeutig beantwortet werden kann (zu dieser Fragestellung siehe Abschnitt 1.3), sollte die Anknüpfung der geminalen Dimethylgruppe synthetisch über eine *Barton*-1,5-CH-Funktionalisierung^{[112],[113],[182]} von **190** und anschließender doppelter Alkylierung des resultierenden Ketons **192** mit Cp₂Ti(CH₃)^[183] möglich sein (Syntheseplan 19). Die Hydroxylgruppe von **190** an C-9 bietet sich als Ausgangsposition an, da diese stereochemisch bereits die richtige Stellung haben sollte und der A-Ring bevorzugt in einer Art Wannenkongformation vorliegt. Zuvor ist es sicherlich notwendig eine geeignete Strategie zum Schutz der am Achtring befindlichen funktionellen Gruppen und der OH-Gruppe an C-1 zu entwickeln.

Syntheseplan 19



Denkbar wäre weiterhin die Verseifung der Estergruppierungen von **189**, Schutz der beiden vicinalen OH-Gruppen als Acetal und die stereoselektive Reduktion der

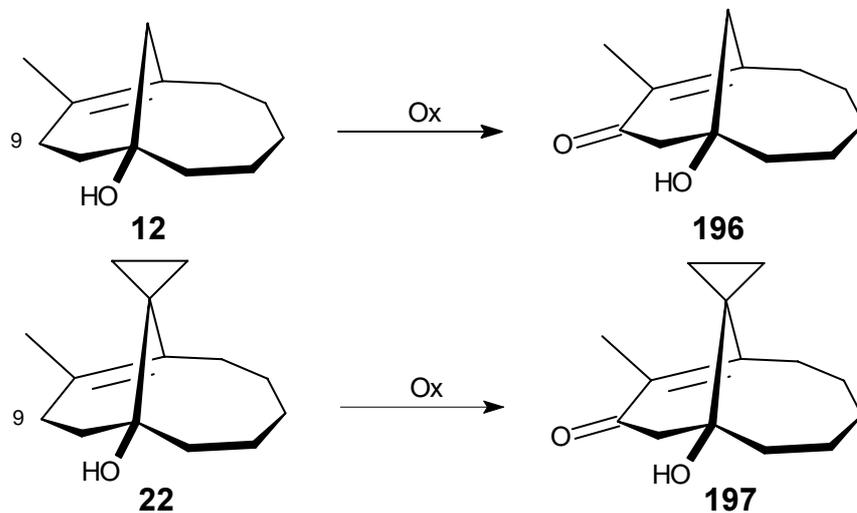
Carbonylgruppe in **193** (Syntheseplan 20). Die neu erhaltene Hydroxylgruppe an C-3 sollte ebenfalls gut zur Funktionalisierung der Methylenbrücke von **194** geeignet sein. Gelingt diese, kann die erhaltene Ketofunktion z.B. mittels $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ zweifach alkyliert und auf diese Weise in die geminale Dimethylgruppe überführt werden (Syntheseplan 20).

Syntheseplan 20

9 Untersuchungen zur Allyloxidation des A-Ringes von **12** und **22**

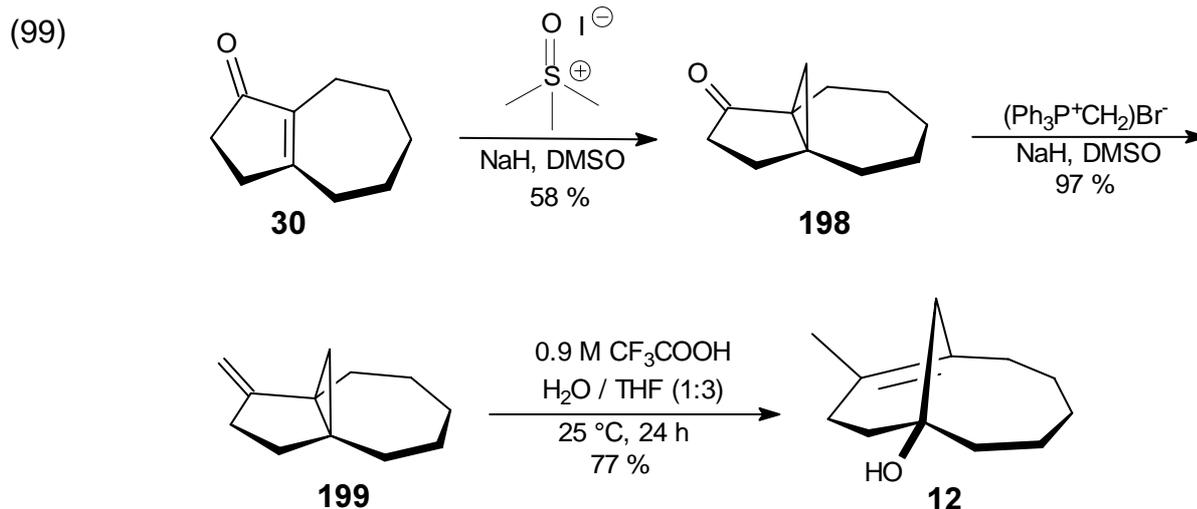
In Abschnitt 8.7 konnte mit der Synthese des höher funktionalisierten Taxan-AB-Fragmentes **189** über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung das Hauptziel der vorliegenden Dissertation erreicht werden. In den folgenden, abschließenden Untersuchungen sollte die Funktionalisierung des Taxan-A-Rings über eine Allyloxidation der Brückenkopf-doppelbindung analysiert werden. Diese sollte es erlauben das 9-H-Proton zur 9-OH-Gruppe zu oxidieren und ermöglichen, die Taxol-Seitenkette anzuknüpfen. Diese Allyloxidation ist in der Literatur mit einer Vielzahl von Reagenzien beschrieben. Bekannt sind z.B. die Oxidation mit Selendioxid^[184], N-Brom-Succinimid^[185], Natriumperoxid^[186] oder mittels elektrochemischer Verfahren.^[187] Allyloxidationen von Taxan-Systemen, die **12** und **22** strukturell ähnlich sind, wurden oft mit Chrom(VI)-Reagenzien^[188] erreicht, deren Verwendung deshalb hauptsächlich untersucht wurde (Syntheseplan 21).^{[15],[16],[17],[19],[20],[189]} Dabei sollte die Allyloxidation zuerst an dem in größeren Mengen zugänglichen Taxan-AB-Fragment **12** untersucht und schließlich auf **22** übertragen werden.

Syntheseplan 21



9.1 Synthese der Ausgangsverbindungen **12** und **22**

Das Taxan-AB-Ring Modell **12** war ausgehend von dem Hydroazulenon **30** (zur Synthese von **30** siehe Abschnitt 5, Gl. (33)) in einer dreistufigen Reaktionssequenz zugänglich (Gl. (99)).^{[54],[56]}



Die spektroskopischen Daten von **12** stimmen mit den Literaturangaben überein.^{[56],[54]}

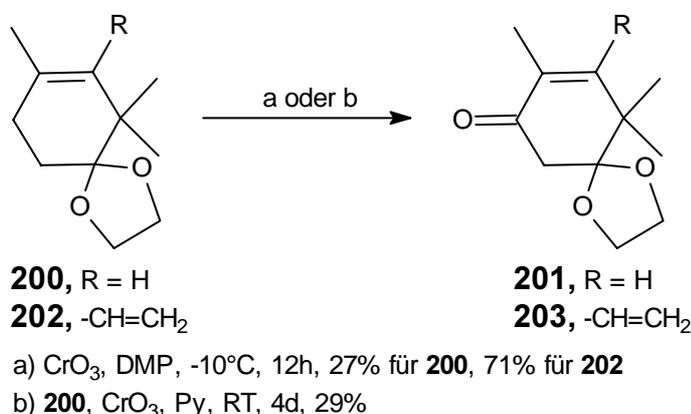
Das Taxan AB-Fragment **22** wurde wie bereits in Gl. (34)), Abschnitt 5.2 gezeigt, über drei Reaktionsschritte aus dem Hydroazulenon **30** hergestellt.

9.2 Untersuchungen zur Allyloxydation von **12** und **22**

9.2.1 Oxidation von **12** und **22** mit Chrom(VI) basierenden Reagenzien

Das Oxidationsvermögen und die Selektivität der Chrom(VI)-Reagenzien hängt vom Lösungsmittel und den Liganden am Chrom ab. Zwei in ihrer Oxidationsleistung relativ ähnliche Reagenzien sind der nach *Collins* benannte Pyridinkomplex des Chromtrioxids^[190], mit dem *Detering* und *Martin* erfolgreich Taxan-A-Ring Modelle wie **200** (Gl. (100)) in der Allylposition oxidierten^[191] und der Chromtrioxid-3,5-Dimethylpyrazolkomplex^[192], den *Danishefsky et al.*^[193] und *Lehmann*^[194] zu Oxidation von **200** bzw. **202** nutzten (Gl. (100)).

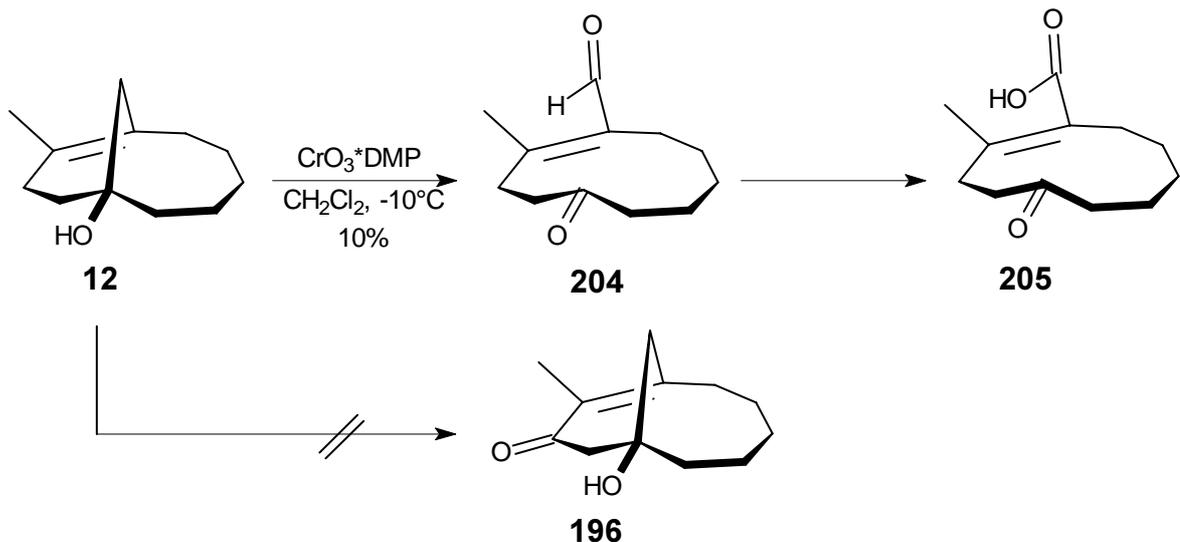
(100)



Die Allyloxydation von **12** war mit beiden Reagenzien nicht in der gewünschten Weise möglich. Stattdessen wurde der Aldehyd **204** in 10% Ausbeute isoliert und eine größere

Menge der Carbonsäure **205** per ESI-MS wahrscheinlich gemacht (Gl.(101)). Letztere wurde im Zuge der weiteren Aufreinigung nicht abgetrennt und weiter untersucht. Um das überschüssige Chrom(VI) zu entfernen wurde der Komplex im ersten Schritt mittels Kaliumhydroxidlösung hydrolysiert und im Anschluß durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Während dieses Prozesses fällt zusätzlich **205** als Kaliumsalz aus der Lösung aus und geht verloren. Eine Variation der Aufarbeitungsmethode für die genauere spektroskopische Charakterisierung von **204** bzw. **205** schien nicht sinnvoll, da diese Verbindung für die Synthese bzw. die A-Ring Funktionalisierung keine Bedeutung hat.

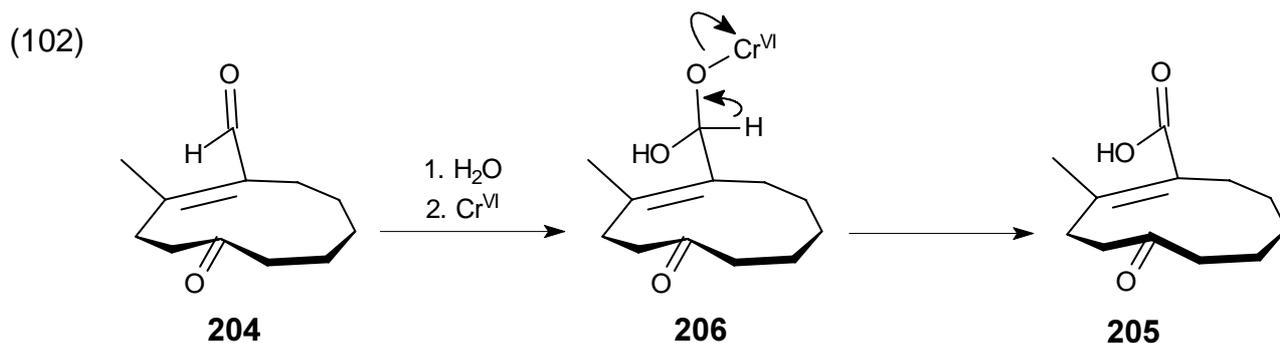
(101)



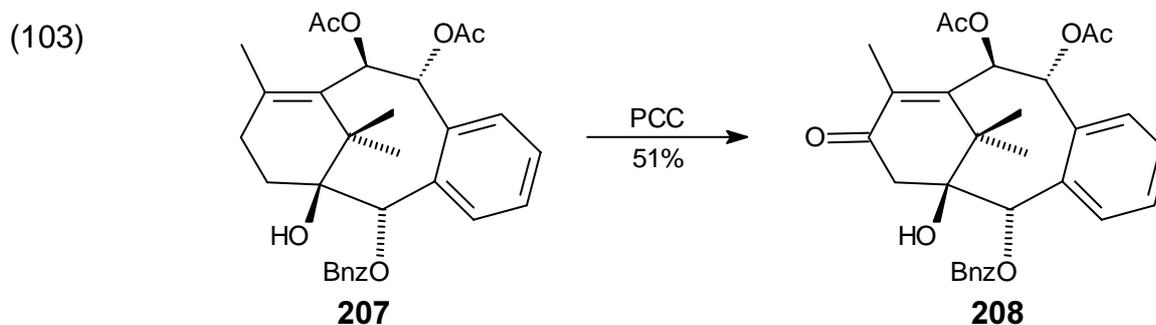
Der Strukturbeweis des Aldehyds **204** gelang durch das $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. Die Aldehydgruppe zeigt ein Singulett bei 9.98 ppm im Protonenresonanzspektrum und ein Signal bei 190.7 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. Die vierfachsubstituierte Doppelbindung zeigt im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zwei Singulett bei 136.8 und 152.8 ppm, während die Ketocarbonylgruppe durch ein Signal bei 208.6 ppm belegt werden kann. Die Säure **205** konnte per ESI-MS wahrscheinlich gemacht werden (ESI-MS (ES⁻: Molekülionenpeak für **205** bei $m/z = 209$ [$\text{M}(\text{205}) - \text{H}^+$])).

Der Grund für die experimentell beobachtete Spaltungsreaktion von **12** ist in der verglichen mit **200** oder **202** unsubstituierten Methylenbrücke zu suchen, die offenbar bevorzugt oxidiert und im Folgeschritt im Zuge einer Glycol- oder β -Spaltung zu **204** geöffnet wird. Da für die Umsetzung ein etwa 20facher Überschuß von Chrom(VI)-oxid notwendig war, wurde der Aldehyd vermutlich fast vollständig durch überschüssiges Reagenz zur korrespondierenden Carbonsäure **205** oxidiert (Gl. (102)).^[4]

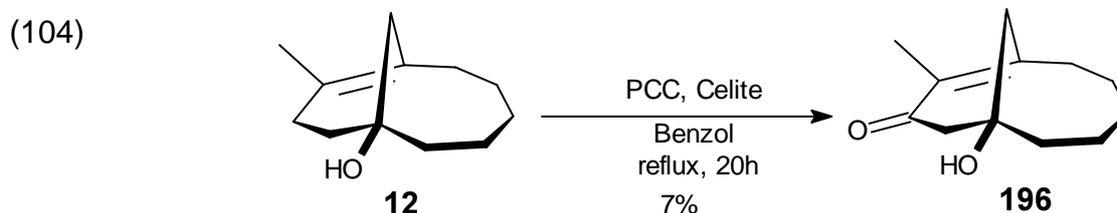
- ♦ Interessant ist, daß für die Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure im allgemeinen Wasser notwendig ist, die Reaktion aber unter wasserfreien Bedingungen ausgeführt wurde. Denkbar ist daher, daß die Carbonsäure erst während der Aufarbeitung entstanden ist, da zur Hydrolyse des Chromkomplexes konzentrierte Kaliumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung einige Zeit gerührt werden mußte.



Da denkbar war, daß die β -Spaltung der Methylenbrücke unter dem basischem Einfluß des Pyridins oder Dimethylpyrazols beschleunigt wird, sollte alternativ das ebenfalls auf Chrom(VI) basierende, aber eher saure Pyridiniumchlorochromat eingesetzt werden. Dieses Reagenz wurde bereits von *Nicolaou et al.*^[16], *Danishfsky et al.*^[17] und *Mukaiyama et al.*^[19] erfolgreich verwendet um den A-Ring von relativ komplexen Taxanderivaten wie **207**^[48] zu oxidieren (Gl. (103)).

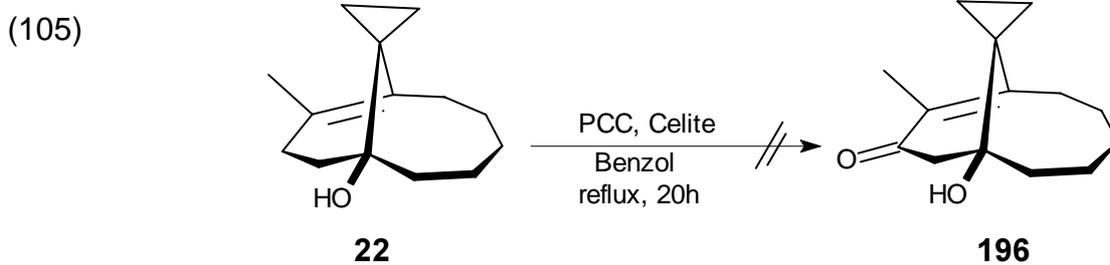


Die Reaktion ließ sich auf das Fragment **12** nicht befriedigend übertragen, und das allyloxydierte Produkt **196** konnte nur in geringer 7%iger Gesamtausbeute erhalten werden (Gl. (104)). Ursachen sind hauptsächlich die Spaltung der Methylenbrücke zum Aldehyd **204** und möglicherweise größere Substanzverluste während der Aufarbeitung, die mit der Abtrennung des überschüssigen Chroms in Zusammenhang stehen.



Da die Methylenbrücke gegenüber Position C-9 offensichtlich bevorzugt oxidiert und im Anschluß gespalten wird, sollte das an C-11 funktionalisierte, bzw. blockierte Fragment **22** mit Pyridiniumchlorochromat umgesetzt werden. Die Oxidation wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht, wobei mit geringen Überschüssen von Chrom(VI) ein Umsatz zu **197** auch nach längeren Reaktionszeiten nicht beobachtet werden konnte und etwa 90% der Ausgangsverbindung **22** zurückgewonnen wurden (Gl. (105)). Nach

schrittweiser Erhöhung des Chromüberschusses bis auf das 30fache, konnte schließlich vollständiger Umsatz beobachtet, das gewünschte Produkt **197** aber nicht wahrscheinlich gemacht, sondern die schrittweise Zersetzung der Ausgangsverbindung **22** beobachtet werden (Gl. (105)).



Erklärt werden kann die Zersetzungsreaktion durch die Eigenschaften des Dreiring, der als Doppelbindungsäquivalent angesehen werden kann und vermutlich von Chrom(VI) angegriffen und gespalten wird.^{[188],[195]} Ähnliche oxidative Öffnungen beobachteten bereits *Banwell et al.* im Zuge ihrer Untersuchungen zur α -Oxidation von Cyclopropylkohlenwasserstoffen durch den Chromtrioxid-3,5-Dimethylpyrazolkomplex.^[196] Die in **22** enthaltene Cyclopropylcarbinol-Einheit verhindert möglicherweise zusätzlich die Reaktion. Bekannt ist, daß diese Gruppierungen unter dem Einfluß von Chrom(VI)-Reagenzien oxidativ umlagern können.^[197] So werden tertiäre Cyclopropylcarbinole zu γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen geöffnet^[198] und Cyclopropanole unter dem Einfluß von Chrom(VI) in β -funktionalisierte Propanale gespalten.^[188] Da es sich bei dieser Nebenreaktionen um ein grundsätzliches Problem handelt, das im Zusammenhang mit dem Dreiring steht, wurden weitere Untersuchungen zurückgestellt.

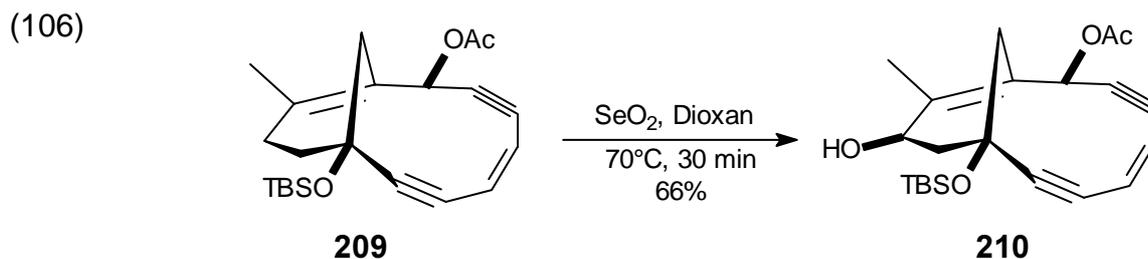
Fazit: Die experimentellen Ergebnisse haben gezeigt, daß die Übertragung der für ähnliche Systeme beschriebenen Reaktionsbedingungen auf Anhieb nicht möglich ist. Das *Collins*-Reagenz und der Chromtrioxid-3,5-Dimethylpyrazolkomplex konnten zur Allyloxidation von **12** nicht in der gewünschten Weise eingesetzt werden, während mit Pyridiniumchlorochromat **196** in geringen Mengen erhalten werden konnte. Die überraschenden Ergebnisse liegen vor allem in der unsubstituierten Methylenbrücke von **12** begründet, die unter dem Einfluß des Oxidationsmittels sehr leicht gespalten wird. Diese hauptsächlich auftretende Nebenreaktion wird in den literaturbeschriebenen Systemen **200** oder **207** (Gl. (103)) verhindert, da hier die geminale Dimethylgruppe ein Art Schutzgruppenfunktion übernimmt. Der Dreiring in **22** kann diese Aufgabe nicht erfüllen, da er als Doppelbindungsäquivalent ebenfalls oxidiert bzw. oxidativ gespalten wird (Gl. (105)).

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß zeitaufwendige systematische Untersuchungen notwendig wären um die Cr(VI)-basierte Oxidation auf **12** oder **22** zu übertragen. Diese waren im verbliebenen Zeitrahmen der Arbeit nicht mehr möglich. Im

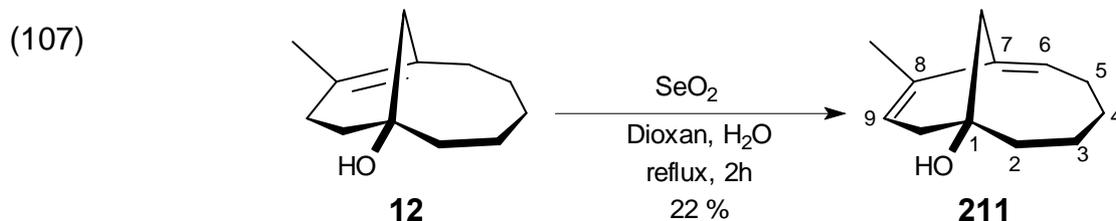
Rahmen der verfügbaren Zeit wurde jedoch noch orientierend Selendioxid als Oxidationsmittel untersucht.

9.2.2 Oxidation von **12** mit Selendioxid

Fallis et al. konnten den Calicheamycin-Taxoid-Hybriden **209** mit Selendioxid in befriedigender Ausbeute zum Allylalkohol **210** oxidieren (Gl. (106)).^[181]



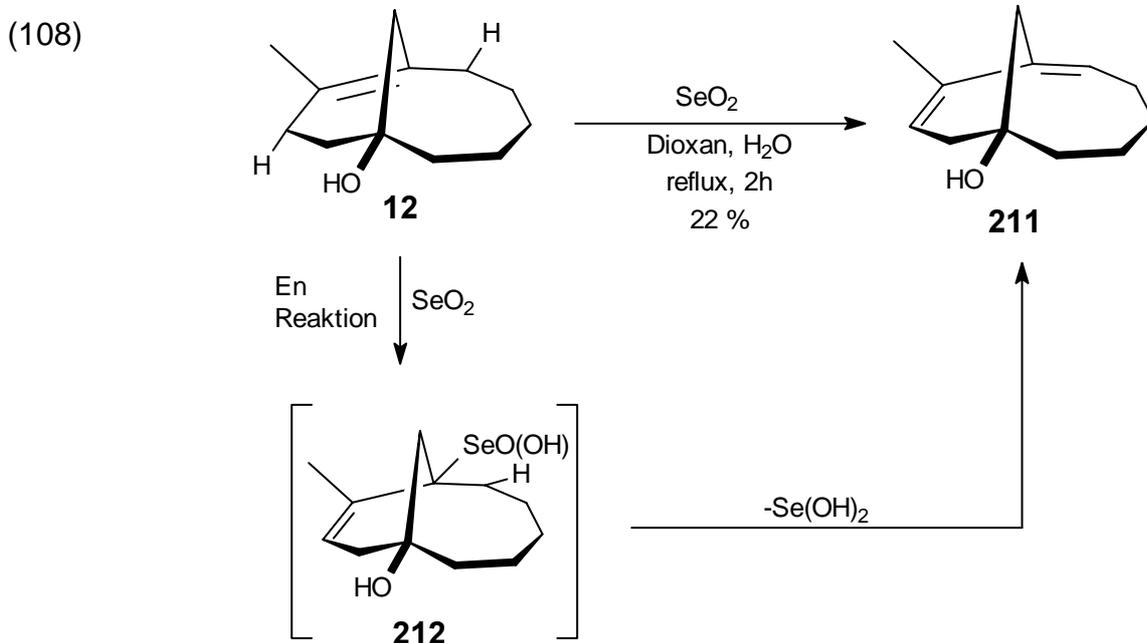
Bei der Übertragung der Reaktionsbedingungen auf **12** konnte nur das Eliminierungsprodukt **211** isoliert werden (Gl. (107)), dessen Bildung mit einem kürzlich von *Singleton* und *Hang* beschriebenen Mechanismus der selendioxidbasierten Allyloxidation gedeutet werden kann (siehe unten).^[199] Die geringe Ausbeute an **211** ist auf Folgeoxidationen des entstandenen Dien-Systems zurückzuführen, die mit einem Überschuß Selendioxid und einer zu langen Reaktionszeit in Zusammenhang stehen.



Die spektroskopischen Daten von **211** stehen im Einklang mit der postulierten Struktur. Im Infrarotspektrum erscheint die tertiäre Hydroxylgruppe als breite Bande bei 3421 cm^{-1} . Im ^{13}C -NMR-Spektrum beweisen zwei Dubletts bei 121.1 und 124.9 und zwei Singulettts bei 135.3 und 142.2 die beiden Doppelbindungen. Die Lage der Doppelbindung konnte eindeutig durch das GHMBC-Spektrum bewiesen werden, das eine 3J -Kopplung zwischen C-1 und dem Proton an C-9, eine 3J -Kopplung von C-9 mit den Protonen der 8-CH₃-Gruppe und eine 3J -Kopplung des Brückenkopfkohlenstoffatoms C-7 mit der 8-CH₃-Gruppe zeigt.

Im normalen Verlauf der Reaktion wird das Selendioxid in einer En-Reaktion unter Allylverschiebung an die Doppelbindung addiert und im Folgeschritt in einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung der korrespondierende Allylalkohol gebildet.^[199] Im vorliegenden

Fall ist offensichtlich die Eliminierung von Selendioxid aus **212** gegenüber der 2,3-sigmatropen Se=O-Verschiebung aktivierungsenthalpisch bevorzugt, so daß nach der En-Reaktion **211** gebildet wird (Gl. (108)).

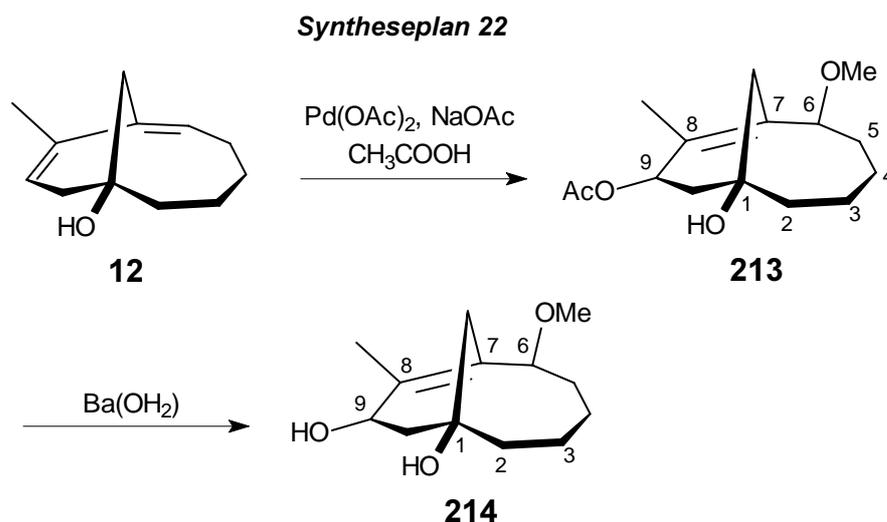


Der Grund für die im Vergleich zu **209** beobachtete Eliminierung ist in den strukturellen Eigenschaften von **12** zu suchen. Der Calicheamycin-Taxoid-Hybrid **209** ist vicinal zum Brückenkopfkohlenstoffatom mit einer Acetylgruppe funktionalisiert und der B-Ring bedingt durch zwei Dreifach- und eine Doppelbindung stark gespannt. Beide Einflüsse verhindern die Eliminierung des zuvor addierten Selendioxids. Basierend auf diesen Überlegungen kann eine höhere Funktionalisierung des A-Rings von **12** mittels Selendioxid nur durch die Blockierung der zum Brückenkopfkohlenstoffatom vicinalen Position erreicht werden. Daher sollte die Oxidation des höher funktionalisierten Fragmentes **189** mittels Selendioxid möglich sein. Auf diese Untersuchung wurde jedoch aus Zeitgründen verzichtet.

9.2.3 Zusammenfassung

Die Oxidation von **12** oder **22** mit Chrom(VI)-Reagenzien erwies sich als nicht praktikabel. Während mit Pyridiniumchlorochromat das gewünschte Produkt **196** in geringer Gesamtausbeute erhalten werden konnte, wurde mit anderen Chrom(VI)komplexen die Spaltung der Methylenbrücke beobachtet. Um diese Reagenzien einsetzen zu können ist daher zuvor die Implementierung der geminalen-Dimethylgruppe notwendig, was aufwendige synthetische Maßnahmen erforderlich machen würde. Deshalb wurde die Oxidation von **12** mit Selendioxid untersucht. Mit diesem Reagenz konnte **12** über einen

Additions-Eliminierungs Mechanismus in das Dien **211** transformiert werden. **211** bietet eine Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung in ein für die vorliegende Synthese interessantes System. Denkbar wäre z.B. die Transformation des Diens mittels einer *Bäckvall*-Oxidation in das 1,4-Diacetat^{[164],[165],[166],[167],[168]} oder 1,4-Methoxyacetat^[169] **213**, die anschließende Hydrolyse der Acetylgruppe und die Anbindung der Taxol-Seitenkette an die neu entstandene Hydroxylgruppe von **214** (Syntheseplan 22).



Zusammenfassend hat dieser Abschnitt deutlich gezeigt, daß die Funktionalisierung des A-Rings von **12** prinzipiell möglich ist. Die strukturellen Besonderheiten der Verbindungen haben jedoch die Funktionalisierung in guten Ausbeuten nicht ermöglicht. Um die selektive Oxidation zu erreichen, wären aufwendige Modell- bzw. mechanistische Untersuchungen und die Suche nach stark veränderten oder gar neuen Methoden notwendig, die aus zeitlichen Gründen nicht mehr zu bewerkstelligen waren.

10 Formale Totalsynthese des Trinorguaian-Sesquiterpens (+/-)-Clavukerin A (215a) und von (+/-)-Isoclavukerin (215b)

10.1 Einleitung

Im folgenden Abschnitt wird eine kurze, effiziente und racemische formale Totalsynthese der beiden Naturstoffe Clavukerin A (**215a**) und Isoclavukerin A (**215b**) beschrieben, bei der die in Abschnitt 6.1.2 beschriebene *Danheiser*-Anellierung als Schlüsselschritt dient.^[114]

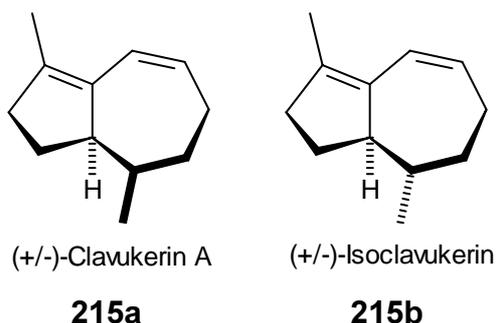


Abbildung 24: (+/-)-Clavukerin A (**215a**) und (+/-)-Isoclavukerin (**215b**)

Die wenig stabilen Trinorguaian-Sesquiterpene (-)-Clavukerin A und (-)-Isoclavukerin A sind Inhaltstoffe der in Okinawa heimischen Weichkoralle *Clavularia koellikeri*. Nachdem der (-)-Clavukerin A 1983 von *Kitagawa et al.*^[200] isoliert wurde, wurden bis zum Jahr 2001 5 Synthesen beschrieben, die aus 9 bis 14 Syntheseschritten bestehen. Weiterhin wurden drei Synthesen des Isoclavukerin A veröffentlicht, die zwischen 11 und 14 Synthesestufen besitzen.

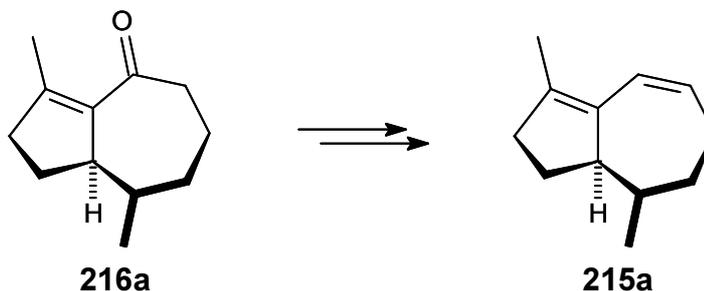
1991 publizierten *Pak et al.*^[201] die erste racemische Totalsynthese des Naturstoffes **215a**. Insgesamt wurden mit 2-Methylcyclopentanon als Startmaterial 9 Synthesestufen benötigt um (+/-)-Clavukerin A zu synthetisieren. Die mit 9 Stufen bisher kürzeste enantioselektive Synthese des (-)-Enantiomers beschrieben 1996 *Lee et al.*^[202], die (+)-Limonenoxid als Ausgangsverbindung verwendeten. Weitere beschriebene Synthesen von Clavukerin A sind die 1991 von *Asaoka et al.*^[203] (vierzehn Stufen, (-)-Enantiomer), 1994 von *Shimizu et al.*^[204] (14 stufig, racemisch) und die 1994 von *Honda et al.*^[205] (9 stufig, (-)-Enantiomer).

Synthesen des Isoclavukerin A (**215b**) wurden 1991 von *Asoaka et al.* (nichtnatürliches (+)-Enantiomer, 14 Stufen) und 1994 von *Shimizu et al.* (racemisch, 14 Stufen) im Zuge ihrer Clavukerin A Synthesen beschrieben. 1996 wurde von *Trost et al.*^[206] (natürliches (-)-Enantiomer, 11 Stufen) eine weitere Synthese des Isoclavukerin A publiziert.

In den von *Honda et al.* und *Pak et al.* publizierten Synthesen wird das Keton *rac*-**216a** als Schlüsselverbindung verwendet und über eine zweistufige Synthesesequenz in (+/-)-

Clavukerin A (umgewandelt (Gl. (109)). Die Synthese des Ketons **rac-216a** ist gleichbedeutend mit einer formalen Totalsynthese von (+/-)-Clavukerin A (**rac-215a**).

(109)



10.2 Syntheseplanung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob ein kurzer Zugang zu dem Enon **215a** unter Verwendung der *Danheiser*-Anellierung an Methylcycloheptenon **218** und einer zu der in Abschnitt 6.1.2 beschriebenen analogen Isomerisierung des Anellierungsproduktes möglich ist. Dabei sollte auf Ergebnisse von *Krause*^[207] zurückgegriffen werden, der die Anellierung des Fünfringes an Methylcycloheptenon bereits 1993 untersucht hat.

Basierend auf dem Keton **216a** kann (+/-)-Clavukerin A (**rac-215a**) retrosynthetisch, wie in Abbildung 25 gezeigt, zerlegt werden.

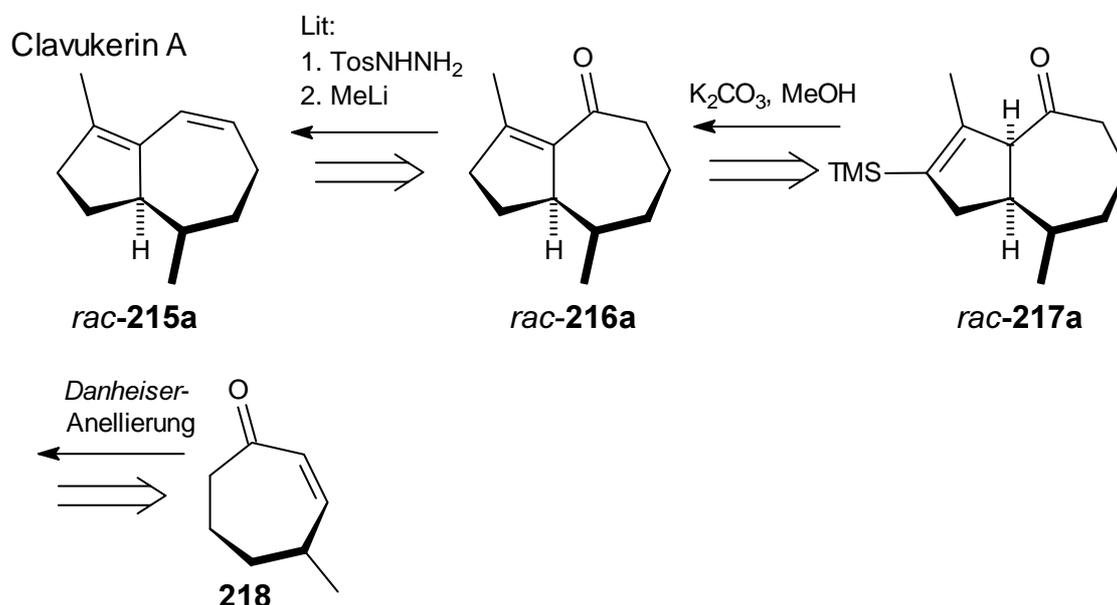
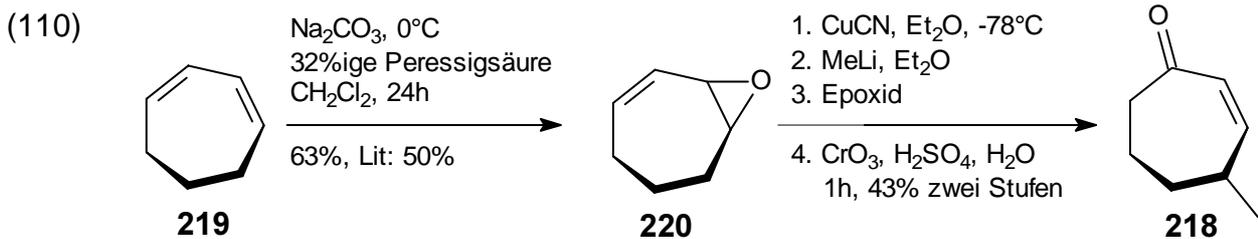


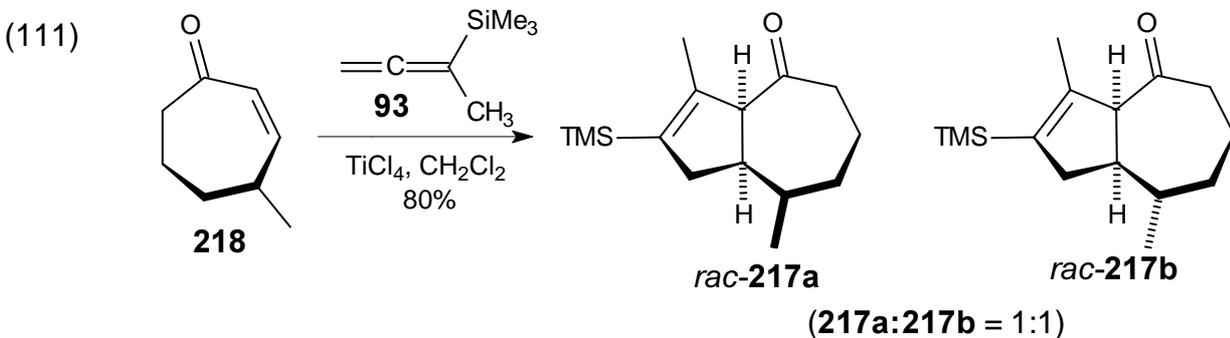
Abbildung 25: Retrosynthetische Zerlegung von (+/-)-Clavukerin A (**rac-215a**).

10.3 Synthese von Methylcyclohepten 218 und Cyclopentenanellierung

Zur Synthese von Methylcycloheptenon **218** sind mehrere Methoden bekannt. Hier wurde es über drei Stufen ausgehend von Cycloheptadien **219** synthetisiert. Nach einer Vorschrift von *Crandall et al.*^[208] wurde Cycloheptadien mit Peroxyessigsäure epoxidiert und das Epoxid **220** nach *Marino et al.*^[209] durch konjugate Addition eines Cuprates geöffnet. Schließlich wurde der Allylalkohol gemäß *Ramusson et al.*^[210] mit dem Jones-Reagenz zum Enon **218** oxidiert.



Im folgenden Schritt wurde nach einer Vorschrift von *Krause* das bereits in Abschnitt 6.2 beschriebene Allen **93** (Gl. (41)) an das Enon **218** addiert und die beiden Diastereoisomeren *rac*-**217a** und *rac*-**217b** unproblematisch ohne größeren Substanzverlust mittels HPLC getrennt (Gl. (111)).

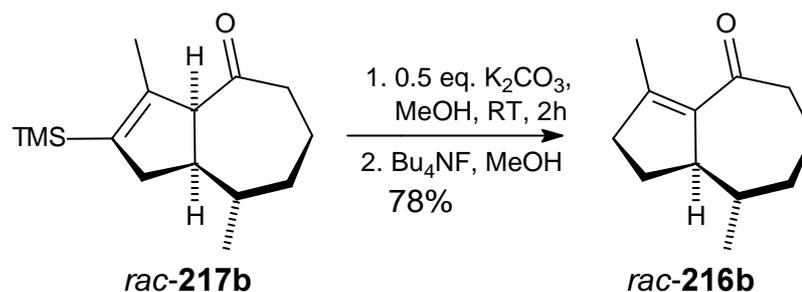


Die spektroskopischen Daten der einzelnen Diastereoisomeren stimmen mit den beschriebenen überein.^[207]

10.4 Synthese der (+/-)-Isoclavukerin A-Vorstufe *rac*-216b

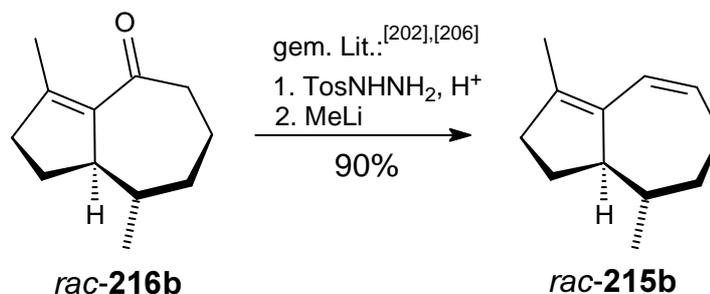
Das Diastereoisomer des *cis-cis*-Isomers *rac*-**217b** wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol in 88%iger Ausbeute isomerisiert und anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid zu *rac*-**216b** desilyliert (Gl. (112)).

(112)



Das ausgehend von Cycloheptadien **219** in lediglich 5 Schritten erhaltene Keton *rac*-**216b** kann einer Literaturvorschrift folgend in einer zweistufigen Reaktion zu (+/-)-Isoclavukerin A umgesetzt werden (Gl. (113)).^{[201],[205]} Entsprechend wäre das Sesquiterpen (+/-)-Isoclavukerin A (*rac*-**215b**) innerhalb von 7 Syntheseschritten zugänglich. Dies ist bemerkenswert, da es sich damit um die bislang kürzeste beschriebene Synthese des Naturstoffes handelt, die die Stufenzahl der bisher publizierten racemischen Synthese halbieren würde.^[204]

(113)

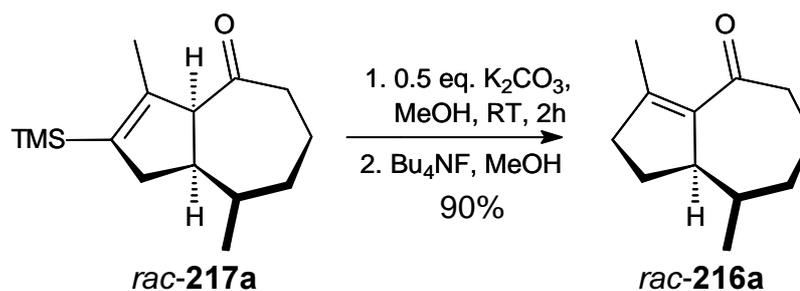


Über die biologische Aktivität von (+/-)-Isoclavukerin A ist bisher nichts bekannt.

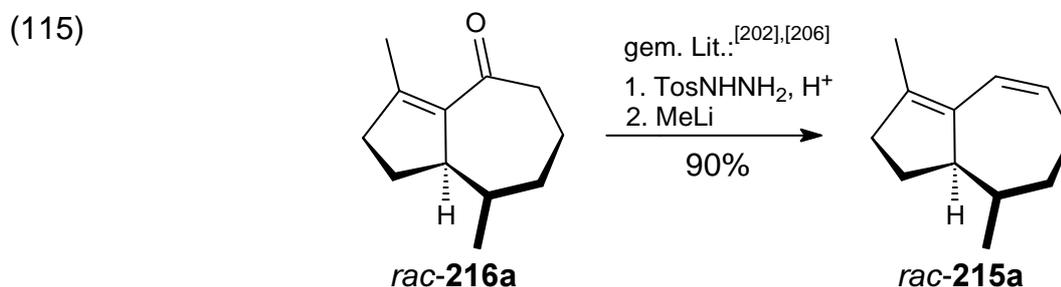
10.5 Synthese des (+/-)-Clavukerin A-Vorstufe

Das Diastereoisomer des *cis-trans*-Isomers *rac*-**217a** konnte ebenfalls mit Kaliumcarbonat in Methanol in guten Ausbeuten isomerisiert und anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid zu *rac*-**216a** desilyliert werden, wodurch formell eine Synthese des (+/-)-Clavukerin A (*rac*-**215a**) gelang.

(114)



Ausgehend von Cycloheptadien **219** benötigt die gewählte Synthesestrategie nur 5 Stufen bis zu dem Keton *rac*-**216a** und würde entsprechend 7 Stufen bis zu dem Trinorguaian Sesquiterpen (+/-)-Clavukerin A (*rac*-**215a**) benötigen (Gl. (115)).



Die Synthese halbiert damit die Stufenzahl der von Shimizu *et al.*^[204] publizierten Synthese und verringert die von Pak *et al.*^[201] beschriebene immerhin noch um zwei Stufen. Da (+/-)-Clavukerin A bereits zu (+/-)-Clavulerin A umgesetzt wurde^[201], kann die hier beschriebene Synthese auch für diesen Zweck verwendet werden. Über die biologische Aktivität von (+/-)-Clavukerin A ist bisher nichts bekannt.

10.6 Zusammenfassung

Die Effizienz dieser lediglich aus fünf Stufen bestehenden Route wird bislang noch dadurch geschmälert, daß im Anellierungsschritt beide racemischen Diastereoisomeren anfallen und getrennt werden müssen. Dennoch besitzt die Synthese ein hohes Potential für weitere Optimierungen. Enantiomerenreines Clavukerin A (**215a**) sollte z.B. erhalten werden, wenn enantiomerenreines Methylcycloheptenon in dem Anellierungsschritt verwendet wird. Da die Anellierung streng suprafacial verläuft, sollten zwei enantiomerenreine Diastereoisomere gebildet werden, die nach ihrer flashchromatographischen Trennung in Clavukerin A oder Isoclavukerin A überführt werden können. Da für die Addition Titan-tetrachlorid als *Lewis*-Säure verwendet wird, sollte es durch die Wahl geeigneter Liganden möglich sein, auch den Additionsschritt diastereoselektiv zu gestalten und auf diese Weise ggf. nur ein Isomer zu erhalten.^[211]

11 Zusammenfassung

Im Rahmen der Dissertation ist es gelungen, ein am Achtring oxygeniertes Taxan-AB-Fragment über eine Cyclopropylcarbiny-Umlagerung darzustellen und eine formale Totalsynthese der Naturstoffe (+/-)-Clavukerin A und (+/-)-Isoclavukerin zu entwickeln.

Die Synthesestrategie zum Aufbau des Taxan-AB-Fragmentes basierte auf der säureinduzierten Umlagerung eines funktionalisierten Propellans und gliederte sich in drei Abschnitte.

- Synthese eines funktionalisierten Hydroazulenons, das für das Taxangerüst wichtige Funktionalitäten enthält bzw. erlaubt, diese anzubinden.
- Cyclopropanierung des unter a) dargestellten Hydroazulenons mittels Schwefelyliden.
- Weitere Funktionalisierung des unter b) erhaltenen Propellans und Umlagerung zum Taxan-AB-System.

Zu Beginn der Untersuchungen lagen keine Informationen zum Verhalten von am Siebenring funktionalisierten Hydroazulenonen gegenüber Schwefelyliden vor. Daher wurden im ersten Teil der Dissertation mehrere am Siebenring funktionalisierte Hydroazulenone synthetisiert (Abbildung 26) und ihr Verhalten gegenüber Schwefelyliden analysiert.

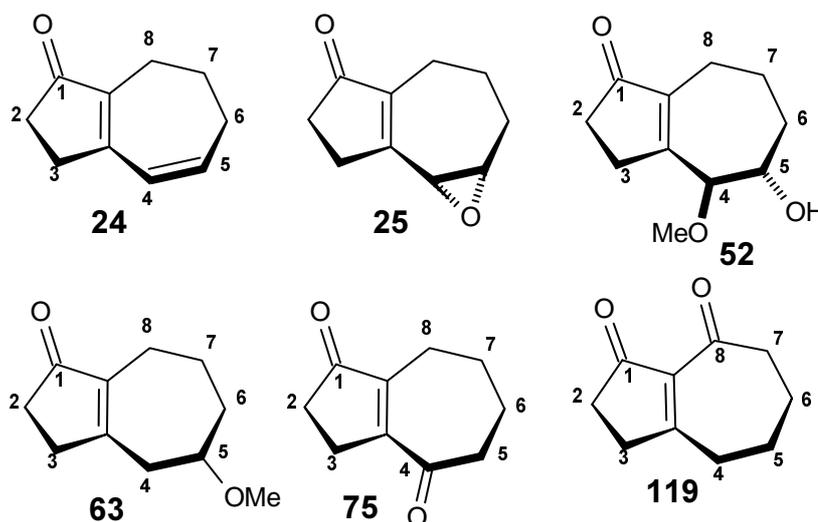
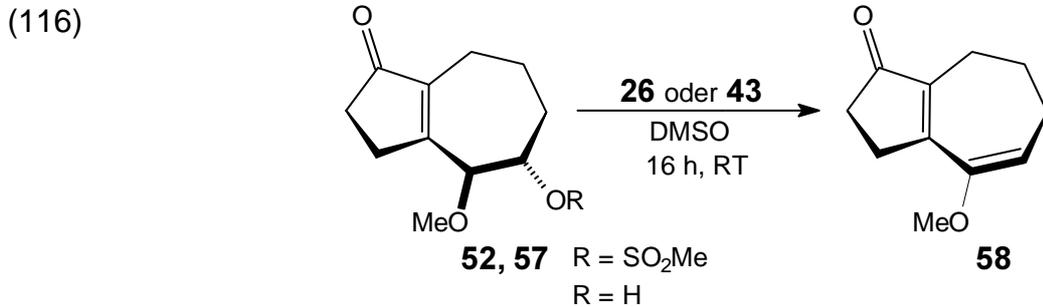


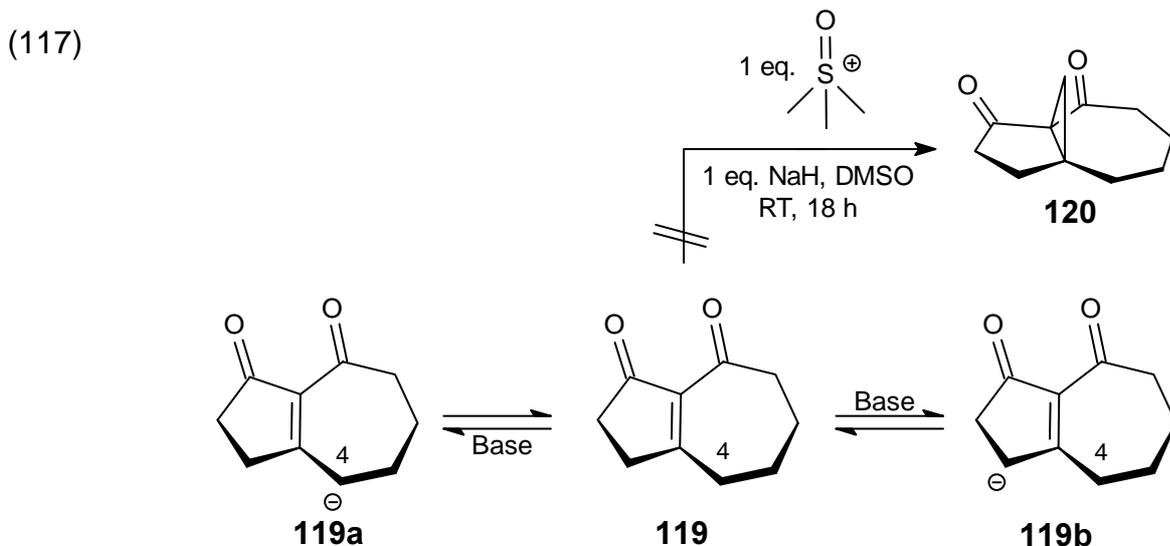
Abbildung 26: Synthetisierte funktionalisierte Hydroazulenone **24**, **25**, **52**, **63**, **75** und **119**.

Dabei wurde entgegen der Erwartung bei der Planung festgestellt, daß sauerstoffhaltige Funktionalitäten in der 5-Position bedingt durch die elektronenziehende Enoneinheit stark

zur Eliminierung tendieren und dieser Effekt durch eine weitere Methoxygruppe an C-4 soweit verstärkt wurde, daß eine nicht aktivierte Hydroxylgruppe aus dem Molekül **52** eliminiert wurde.



Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde das Dion **119** synthetisiert. Die elektronenziehenden Gruppen an der „Nordseite“ des Substrats erhöhten jedoch die Acidität der Protonen in Allylposition, was zur Anionisierung führte und die Cyclopropanierung zu **120** verhinderte.



Aus den zeitaufwendigen umfangreichen Experimenten ergaben sich folgende Ergebnisse:

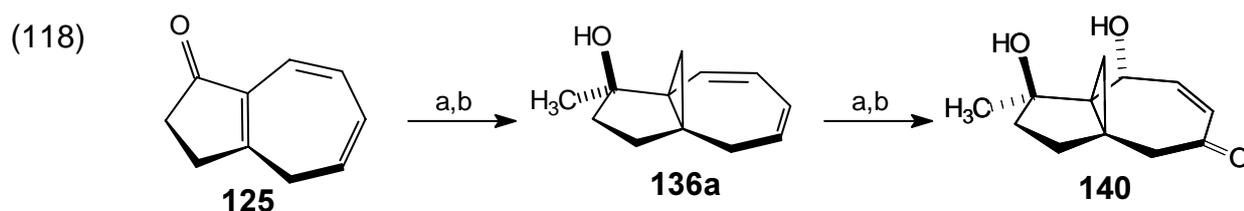
- Eine Doppelbindung an der „Südseite“ des Hydroazulenons **25** (Abbildung 26) verhindert die selektive Cyclopropanierung. Wird diese Doppelbindung in ein Epoxid wie **25** umgewandelt, wird hauptsächlich die neu entstandene Epoxy-En Einheit konjugat durch das Ylid angegriffen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
- Sauerstoffhaltige Funktionalitäten in der 5-Position wie bei **52** und **63** (Abbildung 26) tendieren, bedingt durch die elektronenziehende Enoneinheit, immer zur Eliminierung (siehe Abschnitt 4.5.5).
- Elektronenziehende Gruppen an der „Nordseite“ des Substrats wie in **119** (Abbildung 26) erhöhen durch Elektronenzug die Acidität der Protonen in Allylposition, was mit den

basischen Schwefelyliden zu Deprotonierung und damit Deaktivierung des Hydroazulenons für die Cyclopropanierung führt (siehe Abschnitt 6).

d) Eine Carbonylgruppe an C-4 wie in **75** (Abbildung 26) ändert die elektronischen Eigenschaften des Systems in der Weise, daß die Cyclopropanierung nicht mehr möglich ist und stattdessen Epoxidierung als Nebenreaktion auftritt (siehe Abschnitt 6.2.3).

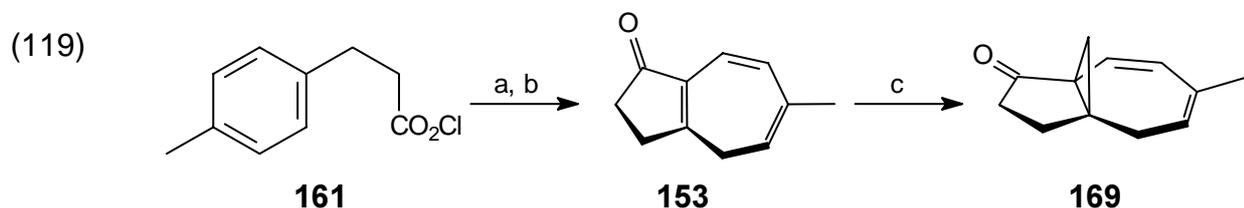
Diese Punkte führten schließlich zu einer Synthesestrategie, in der auf die Anknüpfung von elektronenziehenden Gruppen an den Siebenring vor der Cyclopropanierung vollständig verzichtet wurde und in der das Trienon **125** als Ausgangssubstanz diente.

Die Cyclopropanierung von **125** gelang an der korrekten Position, und die Alkylierung der Carbonylgruppe konnte in sehr guter Ausbeute erreicht werden. Über eine [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an **136a** und Spaltung des resultierenden Endoperoxides konnte das Enon **140** in sehr guter Gesamtausbeute erhalten werden (Gl. (118)).



a) DMSO, 3 eq. $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$, 1eq. NaH, 70%; b) MeMgBr, Et_2O , 0°C , 3h, 98%; c) 1. $^1\text{O}_2$, CHCl_3 , -5°C , 3h; 2.) Et_3N , CHCl_3 , 59%

Das von Scott *et al.*^[131] beschriebene Hydroazulenon **153** konnte ebenfalls in guten Ausbeuten zu **169** cyclopropaniert werden. Es war in sehr guter Ausbeute über drei Syntheseschritte ausgehend von **161** zugänglich (Gl. (119)).

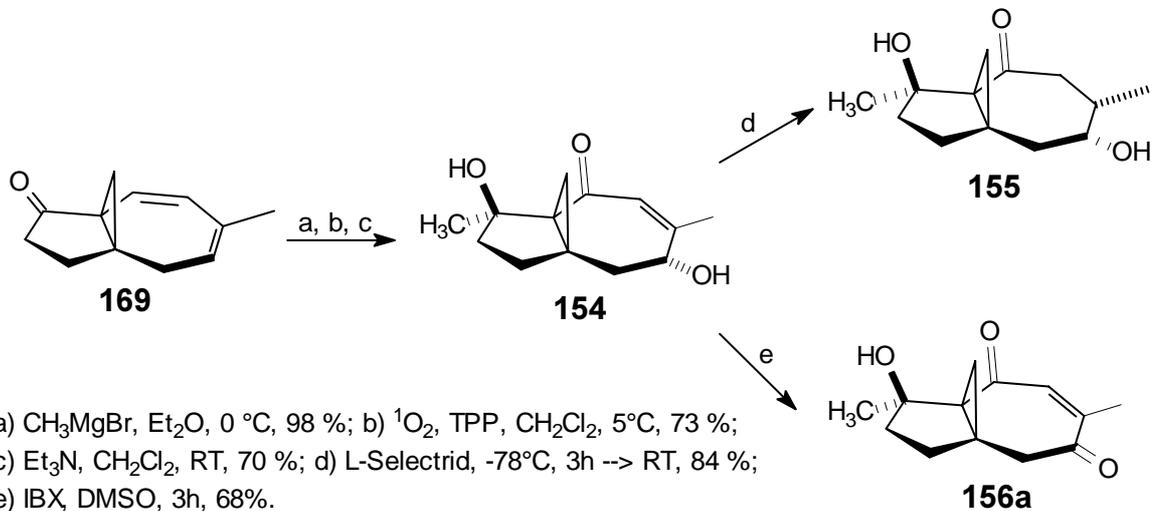


a) CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 3 h, 100 %; b) 1. $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$, CH_2Cl_2 , reflux, 2. Et_3N , CH_2Cl_2 , 100%; c) DMSO, 3 eq. $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$, 1eq. NaH, 70%.

Nach der Alkylierung des Ketons **169** wurde das Reaktionsprodukt mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt und das resultierende Endoperoxid in das γ -Hydroxyenon **154** gespalten. Dabei konnte die mit der Addition von Singulett-Sauerstoff konkurrierende Sauerstoff-En-Reaktion erfolgreich zurückgedrängt werden. Nachdem die selektive Reduktion der Doppelbindung von **154** mit Platindioxid/ H_2 zu Beginn nicht gelang, konnte

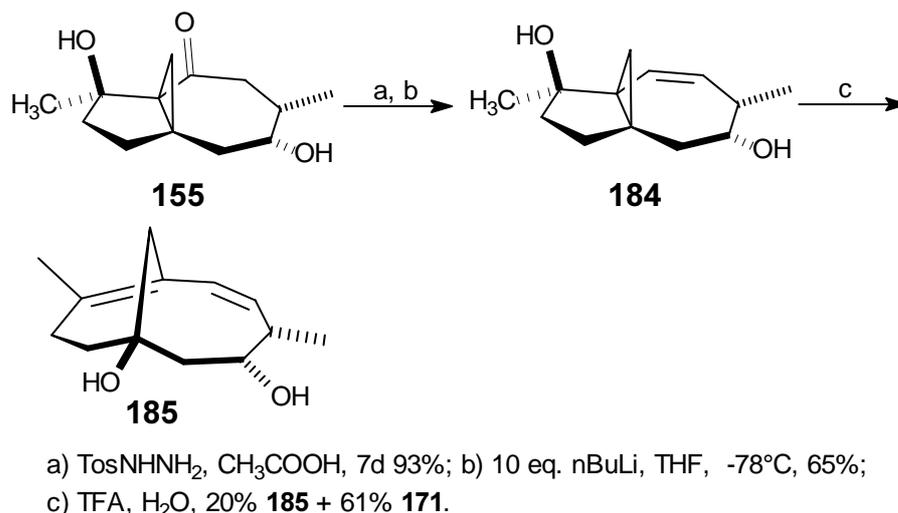
die Reduktion schließlich unter Chelatkontrolle hoch diastereoselektiv erreicht und **155** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Gl. (120)). Darüber hinaus konnte **156a** durch Oxidation von **154** gewonnen werden.

(120)



Die Umlagerung der dargestellten Moleküle **154**, **155** und **156a** gelang zunächst unerwartet aus elektronischen Gründen nicht. Nach theoretischen Überlegungen wurde die Carbonylgruppe für dieses Reaktionsverhalten verantwortlich gemacht, woraufhin diese über eine *Shapiro*-Reaktion in eine Doppelbindung umgewandelt wurde. Das erhaltene Produkt **184** lagerte wie erwartet zu **185** um und es konnte bewiesen werden, daß auch am Achtring höher funktionalisierte Taxan-AB-Fragmente über die Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung erhalten werden können (Gl. (121)).

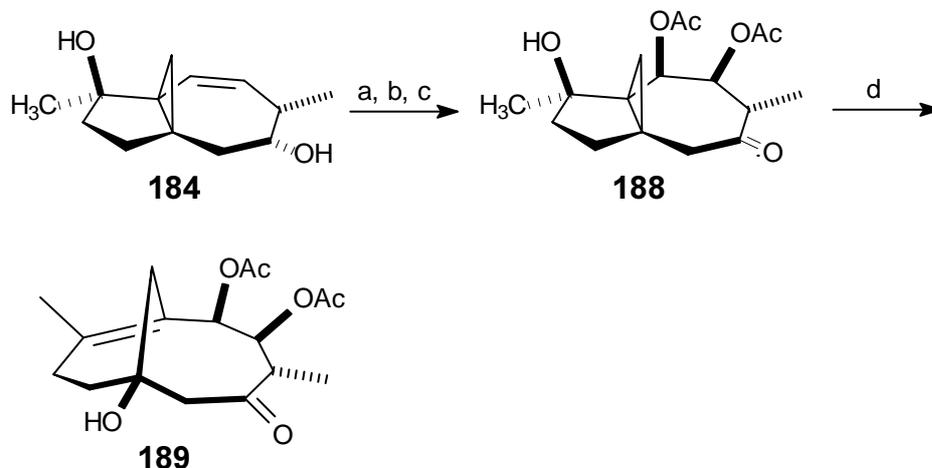
(121)



Da die Ausbeute des Fragmentierungsschrittes aufgrund der Eliminierung der säurelabilen sekundären Hydroxylgruppe nicht befriedigte, wurde **184** zum korrespondierenden Keton oxidiert. Im Anschluß wurde die Doppelbindung mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert und die erhaltene Polyhydroxyverbindung zu **188** acetyliert. Im letzten Schritt der Synthese konnte

das Diacetat **188** in guter Ausbeute von 78% in das Taxan-AB-Fragment **189** umgelagert werden (Gl. (122)).

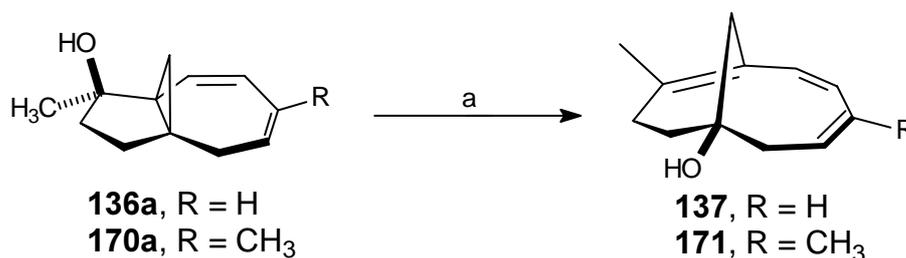
(122)



a) IBX, DMSO, RT, 15h, 80%; b) OsO₄, NMO, H₂O, Aceton, 82%; c) Ac₂O, Py, 87%;
d) CH₂Cl₂, TFA, Ac₂O, 78%.

Zusätzlich konnten die beiden Propellane **136a** und **170a** in guten Ausbeuten zu den Bicycloundecenen **137** und **171** umgelagert werden (Gl. (123)).

(123)

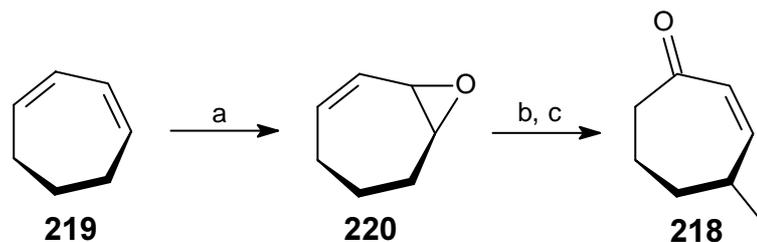


a) TFA/H₂O, 45h, 78% für **137a** und **170a**.

Es konnte über eine 16stufige lineare Synthese gezeigt werden, daß die Cyclopropylcarbiny-Umlagerung nicht nur einen Zugang zu unfunctionalisierten Taxan-AB-Fragmenten bietet, sondern ebenfalls ausgezeichnet zur Synthese höher oxidierter Taxan-AB-Fragmente geeignet ist. Ausgehend von Tolyaldehyd waren 16 Stufen notwendig, um das Taxan-AB-Fragment **189** in 5.2% Gesamtausbeute zu erhalten. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute pro Syntheseschritt von 83%.

Im letzten Teil der Arbeit wurde ein neuer formaler Weg zu racemischen Clavukerin A und racemischen Isoclavukerin beschrieben. Dazu wurde zuerst nach einem in der Literatur bekannten Verfahren Methylcycloheptonon **218** ausgehend von Cycloheptadien **219** dargestellt (Gl. (124)).^{[208],[209],[210]}

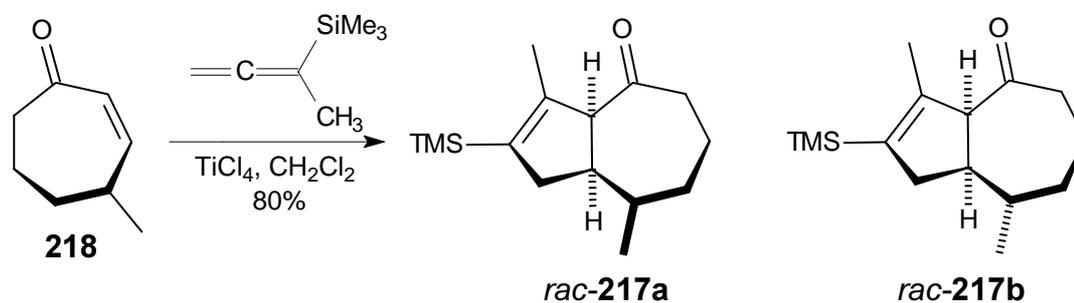
(124)



a) Na_2CO_3 , 0°C , 32%ige CH_3COOOH , CH_2Cl_2 , 24h, 63%; b) CuLiCN , Et_2O , -78°C ; c) CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O , 1h, (b + c = 43%)

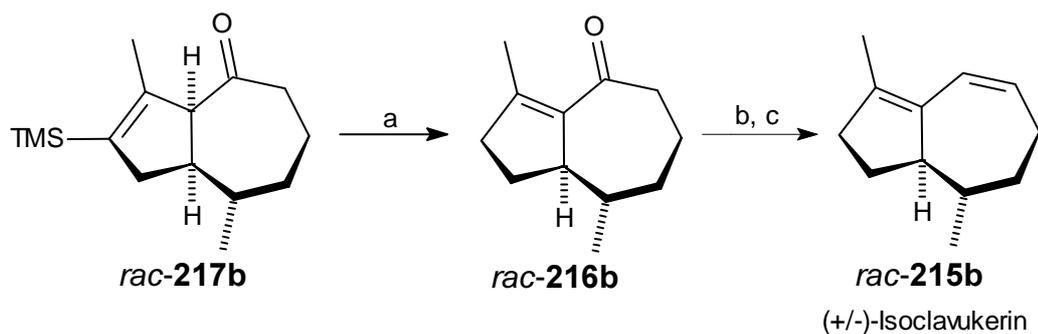
Analog zu einer von *Krause* beschriebenen *Danheiser*-Anellierung wurde eine Diastereoisomerenmischung aus den beiden Hydroazulenonen *rac*-**217a** und *rac*-**217b** dargestellt und anschließend per HPLC getrennt.^[207]

(125)



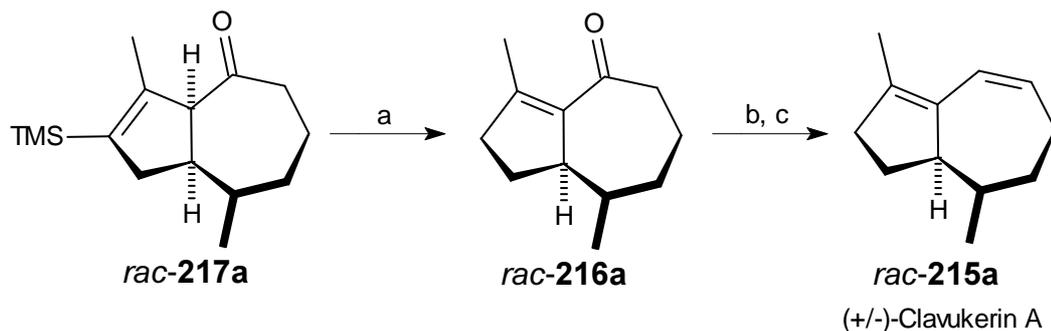
Die beiden Diastereoisomeren *rac*-**217a** und *rac*-**217b** wurden nach der Trennung in die Vorläufer der Naturstoffe umgewandelt, wobei das *cis*-Isomer *rac*-**216b** den Isoclavukerin-Vorläufer bildete (Gl. (126)), das *trans*-Isomer *rac*-**216a** lieferte den Clavukerin A-Vorläufer (Gl. (127))

(126)



a) 1. 0.5 eq. K_2CO_3 , MeOH , RT , 2h 2. Bu_4NF , MeOH , 78%; c) TosNHNH_2 , THF , H^+ ;
 d) MeLi , THF , -78°C .

(127)



a) 1. 0.5 eq. K_2CO_3 , MeOH, RT, 2h 2. Bu_4NF , MeOH, 90%; b) $TosNHNH_2$, THF, H^+ ;
c) $MeLi$, THF, $-78^\circ C$.

Im Rahmen der Dissertation konnte gezeigt werden, daß die Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung zum Aufbau von höher oxygenierten Taxan-AB-Fragmenten geeignet ist. Darüber hinaus konnte das Taxan-AB-Fragment **189** synthetisiert werden, das innerhalb von wenigen Syntheseschritten in eine potentiell biologisch aktive Substanz umgewandelt werden kann.

Im letzten Teil der Arbeit gelang die formale racemische Synthese der beiden Trinorguaian-Sesquiterpene (+/-)-Clavukerin A (*rac*-**215a**) und (+/-)-Isoclavukerin (*rac*-**215b**).

III. Experimenteller Teil

III Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

1.1 Physikalische Daten

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach *Kofler* der Fa. *Reichert* gemessen. Die ermittelten Werte sind nicht korrigiert.

1.2 Spektroskopische und spektrometrische Daten

Infrarot-Spektroskopie

Die FT-IR-Spektren wurden auf einem *IFS 28*-Spektrometer der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die Meßwerte sind in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Bei den aufgeführten Banden handelt es sich um Absorptionen von Valenz- und Deformationsschwingungen. Deformationsschwingungen sind als solche gesondert gekennzeichnet. Stärke und Form der Absorptionsbanden sind folgendermaßen abgekürzt:

s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme von Kernresonanzspektren standen vier Spektrometer zur Verfügung:

- Für Routinemessungen ein Spektrometer *ARX 300* mit automatischen Probenaufgeber der Fa. *Bruker*. Die Resonanzfrequenz betrug 300.1 MHz für ^1H -NMR-Spektren, die für ^{13}C -NMR-Spektren 75.5 MHz.
- Für einzelne Messungen wurde ein Spektrometer *AM 360* der Fa. *Bruker* eingesetzt. Die Resonanzfrequenz betrug 360.1 MHz für ^1H -NMR-Spektren, die für ^{13}C -NMR-Spektren 90.6 MHz.
- Für GCOSY-, GHSQC- sowie GHMBC-NMR-Experimente ein Spektrometer *AMX 400* der Fa. *Bruker*. Die Resonanzfrequenz betrug 400.1 MHz für ^1H -NMR-Spektren, die für ^{13}C -NMR-Spektren 100.6 MHz.
- Für GCOSY-, GHSQC-, GHMBC und besonders 1D-TOCSY und NOE-Experimente ein Spektrometer *Unity-Plus 600* MHz der Fa. *Varian*. Die Resonanzfrequenz für ^1H -NMR-Spektren betrug 599.2 MHz, die für ^{13}C -NMR-Spektren 150.5 MHz.

Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der δ -Skala (ppm) angegeben und beziehen sich die Restwasserstoffsignale der entsprechenden deuterierten Lösungsmittel. Bei den ^{13}C -NMR-Spektren beziehen sich die Verschiebungen auf die Resonanzlage der Kohlenstoffatome der deuterierten Lösungsmittel.

Lösungsmittel	^1H -NMR-Spektrum (δ in ppm)	^{13}C -NMR-Spektrum (δ in ppm)
D ₆ -Benzol	7.20	128.0
d ₁ -Chloroform	7.24	77.0
d ₆ -Dimethylsulfoxid	2.62	40.8
d ₄ -Methanol	3.35 und 4.78	49.3

Tabelle 10: Chemische Verschiebungen der zur Kalibrierung benutzten Lösungsmittel.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit Hilfe der ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen und die Multiplizitäten der ^{13}C -Resonanzen mittels der DEPT-Methode bestimmt [212]. Die Multiplizitäten der Kernresonanzbanden wurden mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett.

Mehrere Symbole bezeichnen die Kombination der Grundmuster bei weiter gehenden Signalaufspaltungen, z.B. dd = Dublett eines Dubletts. Bei den erwähnten Spezialmessungen bedeuten die verwendeten Abkürzungen: NOE (Nuclear Overhauser Effect, Anzeige magnetischer Beeinflussung durch räumliche Nähe, d. h. dipolare Kopplung), GCOSY (Gradient Pulsed Correlation Spectroscopy, H-H-Korrelation), GHSQC (Gradient Pulsed Heteronuclear Single Bond Quantum Coherence, ^1J -C-H-Korrelation) und GHMBC (Gradient Pulsed Heteronuclear Multiple Bond Coherence, $^{2/3}\text{J}$ -C-H-Korrelation). Bis auf einige Ausnahmen wird auf die Darstellung der zweidimensionalen NMR-Spektren verzichtet. In den Fällen in denen sie abgebildet werden, werden zuerst die betreffenden Meßfrequenzen genannt, die zusammengehörigen Signale werden mit einem Schrägstrich (/) voneinander getrennt, und in Klammern erfolgt dann die Zuordnung der Signale.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden mit Hilfe der GC/MS-Kopplung aufgenommen. Hierzu standen die folgenden Systeme zur Verfügung:

- Kapillar-GC/MS-System MAT 8230 (70 eV) der Fa. Finnigan-MAT in Verbindung mit einem Varian GC 3400.
- Varian GC 3400 mit dem GC/MS-Gerät Varian Saturn II (Ion trap).
- Micromass Quattro LC für ESI-Spektren.

Die Signale sind als m/z mit relativer Intensität in Klammern angegeben. Als Säule diente die Quarzkapillarsäule HP 5 (25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, 0.33 μm Filmdicke)

der Fa. *Hewlett Packard*. Bei der Angabe der Massenspektren wurden sowohl strukturspezifische Fragmentierungen als auch intensive Peaks berücksichtigt.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden durch das analytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Münster vorgenommen. Hierbei stand bis zum 24. 11. 2000 das Gerät *CHN-O-Rapid* der Fa. *Heraeus* zur Verfügung. Ab dem 04.12.2000 wurde mit dem *VarioEL III* der Fa. *Elementar Analysensysteme* gemessen.

Röntgenstrukturanalysen

Die Präparation, Aufnahme und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen erfolgte in der Röntgenabteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Als Analysegerät diente ein *Enraf-Nonius CAD4*-Diffraktometer. Die Strukturlösung gelang mit der Software *SHELX86* und *SHELX93*, für die anschließende Darstellung der Molekülstruktur und den Aufbau der Elementarzellen wurde das Programm *SCHAKAL* verwendet.

1.3 Chromatographie

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie: Im isokratischen Betrieb wurde eine Anlage der Fa. *Knauer* eingesetzt: Pumpe 64.00 mit analytischem (8 mm-Säulen) oder präparativem (16/32 mm-Säulen) Pumpenkopf, Differentialrefraktometer A0298 und Kompensationslinienschreiber 42.00. Zur Probenaufgabe verwendete man das Injektionsventil 7125 der Fa. *Rheodyne*. Integrationen wurden mit dem Gerät 3390A der Fa. *Hewlett-Packard* bestimmt. Zur Trennung wurden Stahlsäulen der Fa. *Knauer* mit folgenden Abmessungen und Trennmaterialien benutzt:

- 250 mm Länge, 8 mm Innendurchmesser, Nucleosil 100-7
- 250 mm Länge, 16 mm Innendurchmesser, Nucleosil 100-7
- 250 mm Länge, 32 mm Innendurchmesser, Nucleosil 100-3

Gaschromatographische Untersuchungen wurden durchgeführt mit dem Gerät *HP 5890* Serie II mit eingebauter Quarzkapillarsäule *HP 1* (25 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.52 μm Filmdicke) und dem Gerät *HP 6890 Plus* der Fa. *Hewlett Packard* mit eingebauter Quarzkapillarsäule *HP 5* (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 μm Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Die Probenaufgabe erfolgte mit Hilfe des automatischen Probenaufgebers *HP 7673 A*, die Registrierung des gemessenen Spektrums mit dem Integrator *HP 3396* der Fa. *Hewlett Packard*.

Als Trägergas diente Stickstoff, die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor (FID).

Zur **analytischen Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* mit einer Schichtdicke der Kieselgelphase von 0.2 mm verwendet. Die Detektion erfolgte durch Besprühen der DC-Platten mit einer Mischung von 2.3%iger Molybdätdiphosphorsäure und 1%iger Cer(IV)-sulfatlösung in 10%iger Schwefelsäure. Anschließende Entwicklung mit einem Heißluftfön ergab blau gefärbte Substanzflecken auf der DC-Platte.

Für die präparative Trennung durch **Flash-Chromatographie**^[213] diente Kieselgel 60, Korngröße 40 - 63 µm (70 - 230 mesh) der Fa. *Merck*. Es wurden Glassäulen der Durchmesser 10 - 60 mm verwendet.

1.4 Allgemeines

Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß wurden unter Argon in ausgeheizten und mit Septa verschlossenen Glasapparaturen durchgeführt.

Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozent. **Mischungsverhältnisse** von Laufmitteln sind volumenbezogen. **Ausbeuteangaben** beziehen sich auf Stoffmengen und die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

1.5 Chemikalien

Die eingesetzten Chemikalien wurden von den Lieferanten *Aldrich*, *Fluka*, *Merck* und *Acros* bezogen. Alle verwendeten Lösungsmittel außer Petrolether und Toluol wurden destillativ gereinigt und, falls erforderlich, nach den üblichen Verfahren absolutiert ^[214]. Käufliche Reagenzien wurden, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1.6 Allgemeines

Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß wurden unter Argon in ausgeheizten und mit Septa verschlossenen Glasapparaturen durchgeführt.

Prozentangaben beziehen sich auf Gewichtsprozente.

Mischungsverhältnisse von Laufmitteln sind volumenbezogen.

Ausbeuteangaben beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz und sind in den meisten Fällen auf ganze Zahlen gerundet..

Elementaranalysen führte das analytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Münster durch.

2 Synthese von an der „Südseite“ funktionalisierten Hydroazulenonen und Untersuchungen zu deren Cyclopropanierung

2.1 Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydro-2H-azulen-1-on (24)

2.1.1 Synthese von Cyclohepten (39)^[74]

98.5 g (0.86 mol) Cycloheptanol wurden mit 54 g (0.87 mol) Borsäure versetzt und am Wasserabscheider solange erhitzt, bis sich kein weiteres Wasser mehr abscheidet. Das mit Borsäure verunreinigte Cyclohepten wurde destillativ, bei Normaldruck, von dieser getrennt und das trübe Destillat über Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 63.2 g (0.66 mmol, 76%) **39** Lit.^[74]: 85%

Sdp.: 111 °C Lit.^[74]: 72 °C (300 mm)

n_D²⁰: 1.4563 Lit.^[74]: 1.4570

Der Siedepunkt und der Brechungsindex^[74] von **39** stimmen mit der Literatur überein.

2.1.2 Synthese von Cycloheptenon (23)

2.1.2.1 Allyloxidation von Cyclohepten (39)^[75]

In einem Photolysereaktor wurden 21.1 g (0.22 mol) Cyclohepten mit 21.6 ml (0.22 mol) Essigsäureanhydrid, 8.0 ml (0.11 mol) Pyridin, 21 mg Triphenylporphin und 0.53 g (0.044 mol) Dimethylaminopyridin (DMAP) gemischt und in 200 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Dann wurde durch die Lösung ein Sauerstoffstrom geleitet und 3h bei -4 °C mit zwei Natriumdampflampen bestrahlt. Die Lösung wurde über Nacht stehen gelassen und nach Prüfung auf Peroxidfreiheit mit 200 ml Methylenchlorid verdünnt. Nach Extraktion mit zweimal 50 ml gesättigter Eisensulfatlösung wurde zweimal mit je 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 50 ml 1 M HCl Lösung und einmal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt destillativ gereinigt.

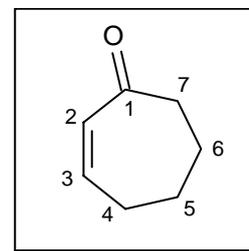
Ausbeute: 17.44 g (0.16 mol, 80%) **23** Lit.^[75]: 80%

Siedepunkt: 59 °C (10 mbar)

Lit.^[75]: 76 °C (18 Torr)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3010 (s, =CH), 2922 (s, CH), 2870 (s, CH), 1663 (s, C=O),
1553 (s, C=C), 1404 (s, CH-Def.), 1376 (m, CH-Def.),
1281 (m), 881 (s), 770 (s).



MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 110 (10) [M⁺], 95 (2) [M⁺ -CH₃], 91 (2), 81 (60) [M⁺ -HCO], 66 (50) [M⁺ -HCO -
CH₃], 53 (40) [M⁺ -HCO - C₂H₄], 39 (100) [C₃H₃⁺].

Das IR-Spektrum stimmt mit dem in der Literatur^[75] angegebenen überein. Da Cycloheptanon kommerziell erhältlich ist, wurden die Resonanzspektren nicht eingefügt. Sie stimmen jedoch mit der Literatur überein.^[75]

2.1.2.2 Oxidation von Cycloheptanol mit IBX^[76]

Zu einer Lösung von 1.14 g (10 mmol) Cycloheptanol in 60 ml Toluol und 30 ml DMSO wurden 5.6 g (20 mmol) Iodoxybenzoesäure (IBX) gegeben und die Lösung 4 h auf 60 °C erhitzt. Es wurde mit 100 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit je 50 ml 5% Natriumhydrogencarbonatlösung, einmal mit 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt destillativ gereinigt.

Ausbeute: 17.44 g (0.16 mol, 80%) **23**

Lit.^[76]: 88%

Die spektroskopischen Daten sind mit denen aus Abschnitt 2.1.2.1 identisch.

2.1.3 Synthese von 1-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)cyclohept-2-en-1-ol (**40**)^[77]

0.79 ml (13.6 mmol, 762 mg) Propargylalkohol wurden in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C unter Argon tropfenweise mit 17.1 ml (27.3 mmol) 1.6 M Butyllithium in Hexan versetzt. Die entstandene weiße Suspension wurde bei dieser Temperatur 4.5 h gerührt, anschließend auf -25 °C erwärmt und tropfenweise mit 1 g (9.1 mmol) Cycloheptanon in 10 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es wurde 16 h bei -25 °C gerührt,

auf Raumtemperatur aufgewärmt und weitere 60 min. gerührt. Dann wurde bei 0 °C 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugetropft, der entstandene Niederschlag durch Zugabe von 50 ml Wasser wieder gelöst und tropfenweise solange 1 M HCl zugegeben, bis beide Phasen klar wurden. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat= 2:1). Das Diol **40** wurde als gelbliches Öl erhalten, das im Kühlschrank kristallisierte.

Ausbeute: 965 mg (6 mmol, 65%) **40**, gelber Feststoff

Lit.^[77]: 64%

Smp.: 44 - 46°C

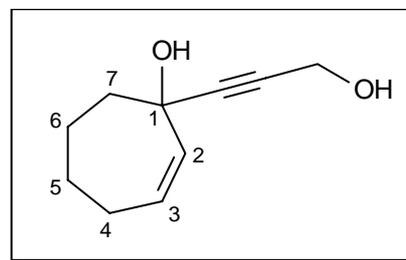
R_f-Wert: 0.1 (Cyclohexan:Ethylacetat = 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026 (br., OH), 3040 (m, =CH), 2922 (s, CH), 2851 (s, CH), 2160 (m, C≡C), 1448 (s, CH-Def.), 1382 (s, OH-Def.), 1355 (s), 1306 (s), 1257 (s), 1216 (s, C-O), 1196 (s), 1116 (s), 1072 (s, C-O), 1009 (s), 953 (s), 930 (w), 893 (w), 855 (w), 827 (w), 793 (s), 689 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.35 – 1.54, 1.62 – 1.79, 1.80 – 2.00, 2.02 – 2.25 (4m, 8H, je 2x 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.85, 3.05 (2s, 2x OH), 4.28 (s, 2H, CH₂O), 5.60 – 5.80 (m, 2H, 2-H, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 25.3, 26.8, 27.4, 40.9 (4t, C-4, C-5, C-6, C-7), 50.9 (t, CH₂OH), 71.1 (s, C-1), 82.8, 87.8 (2s, CC), 131.3 (d, C-3), 137.1 (s, C-2).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 166 (10) [M⁺], 148 (20) [M⁺ - H₂O], 133 (10) [M⁺ - H₂O - CH₃], 119 (50), 107 (40), 98 (50), 91 (100), 77 (50), 67 (50), 55 (50) [CCCH₂OH], 39 (50).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[77] beschriebenen überein. Der Schmelzpunkt ist nicht angegeben.

2.1.4 Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydroazulen-1(2H)-on (**24**)^[77]

7.6 g (45.8 mmol) des Diols **40** wurden mit 56 ml Essigsäureanhydrid und 5.6 ml abs. Pyridin versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt, und das Pyridin und das Essigsäureanhydrid im Anschluß im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Das erhaltene gelbliche Öl wurde in 450 ml Methanol p.a. gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Zu der erhaltenen gelblichen Lösung wurden 225 ml konzentrierte Schwefelsäure getropft, wobei sich die Reaktionsmischung dunkel färbte. Es wurde langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Dann wurde die dunkle Lösung mit 500 ml Methylenchlorid verdünnt und vorsichtig auf 1200 g gestoßenes Eis gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das schwarze Rohprodukt wurde durch Destillation gereinigt und ein gelbes Öl erhalten, in dem die beiden Regioisomere **24** und **41** als nicht trennbare Mischung vorlagen.

Ausbeute: 3.95 g (26.7 mmol, 58%) **24** Lit.^[77]: 49%

Sdp: 110 -111°C (0.05 mbar) Lit.^[77]: 124 °C - 126 °C (0.06 Torr)

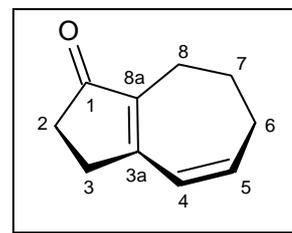
R_f-Wert: 0.29 (Petrolether:Diethyether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3010 (w, =CH), 2927 (s, CH), 2851 (s, CH), 1694 (s, C=O), 1605 (s, C=C), 1439 (m, CH-Def.), 1375 (m), 1283 (s), 1221 (w), 1165 (w), 1095 (m), 991 (w), 822 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.74 (m_c, 2H, 2x 6-H), 2.33 (m_c, 2H, 2x 2-H), 2.39 (m_c, 2H, 2x 3-H), 2.41 (m_c, 2H, 2x 7-H), 2.48 (m_c, 2H, 2x 8-H), 5.93 (dd, ⁴J = 1.4 Hz, ³J = 11.5 Hz, 4-H), 6.22 (nicht vollst. aufgespaltenes ddd, 1H, ³J_a = 11.5 Hz, ³J_b = 5.8 Hz, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.8, 25.3, 30.1, 32.6, 34.1 (5t, C-2, C-3, C-6, C-7, C-8), 125.0, 142.7 (2d, C-4, C-5), 140.7 (s, C-3a), 162.6 (s, C-8a), 203.4 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 148 (80) [M^+], 133 (20) [$M^+ - CH_3$], 120 (10) [$M^+ - CO$], 105 (60) [$M^+ - CO - CH_3$], 91 (100) [$M^+ - C_2H_4 - HCO$], 78 (25), 65 (10), 51 (10), 39 (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[77] beschriebenen überein.

2.2 Epoxidierung von **24** zu **25** und **46** und Cyclopropanierung von **25** zu **27** und **28**

2.2.1 Synthese von *rac*-(1*aS*,7*bR*)-2,3,4,6,7,7*b*-Hexahydroazuleno[4,5-*b*]oxiren-5(1*aH*)-on (**25**)

1087 mg (6.36 mmol) *m*-Chlorbenzoesäure wurden in 15 ml Methylenchlorid gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Filtrat zu einer Lösung von 787 mg (5.3 mmol) des Dienons **24** in 95 ml eisgekühltem Methylenchlorid getropft und die klare Lösung 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 70 ml 1 M Natriumhydroxid Lösung versetzt. Die beiden Phasen wurden getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 40 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 3:1), wobei **25** als farblose Kristalle und **46** als farbloses Öl erhalten wurden.

Ausbeute: 480 mg (2.92 mmol, 55%) **25**, farblose Kristalle
138 mg (0.93 mmol, 15%) **24**, Edukt

R_f-Wert: 0.08 (Petrolether:Diethylether = 3:1)

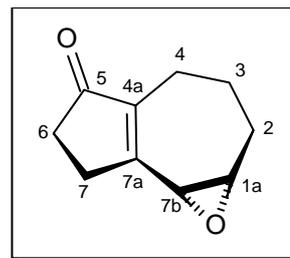
Smp.: 43 -44°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931 (m, CH), 2848 (m, CH), 1680 (s, C=O), 1650 (s, C=C), 1443 (m, CH-Def.), 1431 (m, CH-Def.), 1390 (m), 1363 (m), 1291 (m), 1273 (m), 1263 (m, Epoxid), 1181 (w), 1138 (w), 1101 (w), 981 (w), 970 (w), 862 (m), 808 (s, Epoxid).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.55 – 1.72, 1.77 – 1.93, 1.94 – 2.08, 2.28 – 2.40, 2.47 – 2.68, 2.72 – 2.88 (6m, 10H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 7-H), 3.31 (d, 1H, ³J = 4.1 Hz, 7b-H), 3.56 (ddd, 1H, ³J_a = 4.1 Hz, ³J_b = 1.67 Hz, ³J_c = 6.67 Hz, 1a-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 20.4, 25.3, 29.7 (3t, C-2, C-3, C-7), 30.8 (t, C-4), 34.5 (t, C-6), 53.8 (d, C-7b), 61.1 (d, C-1a), 144.0 (s, C-7a), 164.8 (s, C-4a), 209.0 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 164 (5) [M⁺], 148 (5) [M⁺ - O], 136 (100) [M⁺ - CO], 121 (15), 108 (40) [M⁺ - C₃H₄O], 93 (35), 91 (30) [M⁺ - H₂O - C₃H₃O], 79 (60), 66 (10), 51 (20), 39 (28).

CHN-Analyse:

C₁₀H₁₂O₂ (164.20) Ber.: C 73.15% H 7.37%
Gef.: C 72.82% H 7.68%

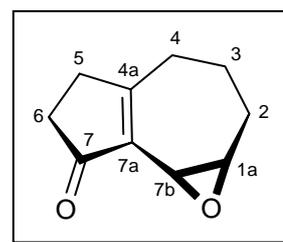
***rac*-(1a*R*,7b*S*)-2,3,4,5,6,7b-Hexahydroazuleno[4,5-*b*]oxiren-7(1a*H*)-on (46)**

Ausbeute: 40 mg (0.27 mmol, 5.1%) **46**, farbloses Öl

R_f-Wert: 0.05 (Petrolether:Diethylether = 3:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.05 – 1.30, 1.40 – 1.60, 1.62 – 2.20 (3m, 10H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.20 (pseudo-t, 1H, ³J = 4.3 Hz, 1a-H), 3.83 (d, 1H, ³J = 4.3 Hz, 7b-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 19.9, 29.2, 31.3, 34.4, 35.0 (5t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 38.2, 59.1 (2d, C-1a, C-7b), 135.4 (s, C-4a), 178.1 (s, C-7a), 207.4 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 165 (80) [M + H⁺], 146 (15) [M⁺ - H₂O], 136 (90) [M⁺ - CO], 121 (30), 117 (20), 108 (90) [M⁺ - C₃H₄O], 91 (55) [M⁺ - H₂O - C₃H₃O], 79 (75), 65 (30); 55 (50) [C₃H₃O⁺], 51 (30), 39 (100).

CHN-Analyse:

C₁₀H₁₂O₂ (164.20) Ber.: C 73.15% H 7.37%
Gef.: C 72.86% H 7.81%

Da die IR-Spektren der beiden Isomere identisch waren, wird nur das des Hauptisomers aufgeführt.

2.2.2 Cyclopropanierung des Epoxids 25**2.2.2.1 *rac*-(1a'S,4a'S,7a'S,7b'R)-Hexahydro-2'H,5'H-spiro[cyclopropane-1,8'-[1]oxa[4a,7a]methanoazuleno[4,5b]oxiren]-5'-on (27)**

91 mg (0.55 mmol) des Epoxids **25** wurden in 10 ml abs. DMSO gelöst und mit 174 mg (0.55 mmol) Cyclopropyldiphenylsulfoniumtetrafluoroborat versetzt. Zu der gerührten Mischung wurden schnell 31 mg (0.55 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid gegeben und die tiefbraune Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in eine gerührte Mischung aus 20 ml Eiswasser und 20 ml Diethylether gegeben und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur und vermindertem Druck entfernt. Das braune, ölige Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether: Diethylether = 1:1) und **27** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 23.2 mg (0.11 mmol, 21%) **27**, farbloser Feststoff

R_f-Wert: 0.32 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

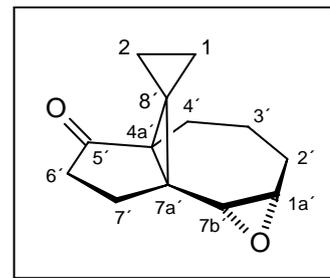
Smp.: 55 - 56°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2972 (m, CH), 2943 (m, CH), 2924 (m, CH), 2853 (w, CH), 1710 (s, C=O), 1638 (m), 1618 (m), 1456 (w), 1440 (m, CH-Def.), 1386 (m, CH-Def.), 1356 (w), 1300 (w), 1274 (w), 1187 (w), 1137 (m, Epoxid), 1102 (w), 1067 (m), 1035 (w), 974 (w), 888 (w), 814 (m), 626 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.4 – 0.6 (m, 4H, je 2x 1-H, 2-H), 0.85 – 1.0 (m, 1H, 3'-H_a), 1.20 – 1.26 (m, 1H, 3'-H_b), 1.57 – 1.74 (m, 4H, 2x 2'-H, je 1x 4'-H_a, 7'-H_a), 2.00 – 2.10 (m, 2H, 2x 6'-H), 2.22 – 2.32 (m, 1H, 7'-H_b), 2.60 – 2.68 (m, 1H, 4'-H_b), 2.73 (m_c, 1H, 1a'-H), 2.79 (m_c, 1H, 7b'-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 100.6 MHz):

δ (ppm) = 4.31, 4.77 (2t, C-1, C-2), 20.7 (t, C-3'), 23.9 (t, C-7'), 24.6 (t, C-4'), 29.7 (s, C-8' bzw. C-3), 30.1 (t, C-2'), 34.7 (t, C-6'), 37.2 (s, C-7a'), 40.6 (s, C-4a'), 55.7, 56.1 (2d, C-7b', C-1a'), 211.5 (s, C-5').

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 204 (10) [M⁺], 189 (6) [M⁺ - CH₃], 175 (33) [M⁺ - C₂H₅], 161 (20) [M⁺ - CH₃ - CO], 147 (40) [M⁺ - C₂H₅ - CO], 133 (50), 120 (40) [M⁺ - C₂H₅ - CO - C₂H₃], 105 (70) [C₇H₅O⁺], 91 (100), 77 (42), 65 (24), 51 (18), 39 (32).

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.26)	Ber.: C 76.44%	H 7.90%
	Gef.: C 76.11%	H 7.89%

Exakte Masse:

C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.26)	Ber.: 204.1150
	Gef.: 204.1173

2.2.2.2 *rac*-(1a*S*,4a*S*,7a*S*,7b*R*)-Hexahydro-2*H*,5*H*-4a,7a-methanoazuleno[4,5-*b*]oxiren-5-on (48)

73 mg (0.20 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid und 10.7 mg (0.20 mmol) 75%iges Natriumhydrid wurden in 5 ml abs. DMSO gelöst und die schäumende Mischung 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 50 mg (0.30 mmol) des Epoxids **25** in 1 ml abs. DMSO zugegeben und die Lösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in eine Mischung aus 20 ml Diethylether und 20 ml Wasser gegeben und nach der Trennung der Phasen die wässrige dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde

flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 1:1) gereinigt und **48** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 7.8 mg (0.04 mmol, 15%) **48**, farbloses Öl

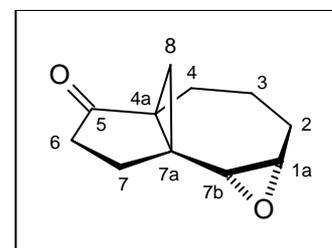
R_f-Wert: 0.23 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (m, CH), 2921 (m, CH), 2853 (w, CH), 1705 (s, C=O), 1452 (w, CH-Def.), 1430 (w, CH-Def.), 1352 (w), 1302 (w), 1270 (w), 1180 (w), 1127 (m, Epoxid), 1100 (w), 1025 (w), 934 (w), 854 (w).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.48 (d, 1H, ²J = 4.4 Hz, 8-H_a), 0.63 (d, 1H, ²J = 4.4 Hz, 8-H_b), 0.76 (m_c, 1H, 3-H_a), 1.02 – 1.19 (m, 1H, 3-H_b), 1.31 – 1.71 (m, 5H, 1x 6-H_a, 7-H_a, 4-H_a, 2x 2-H), 1.77 – 1.90, 2.03 – 2.19 (2m, 2H, 6-H_b, 7-H_b), 2.60 (m_c, 1H, 4-H_b), 2.83 (m_c, 1H, 1a-H), 2.97 (d, 1H, ³J = 4.4 Hz, 7b-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz):

δ (ppm) = 20.7 (t, C-3), 24.2, 24.6, 27.1 (3t, C-4, C-7, C-8), 30.2 (t, C-2), 32.1 (t, C-6), 35.2 (s, C-7a), 42.5 (s, C-4a), 55.7, 57.3 (2d, C-1a, C-7b), 211.0 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (20) [M⁺], 159 (6) [M⁺ - H₂O - H], 149 (30) [M⁺ - H - CO], 133 (10), 121 (30), 117 (12), 107 (30), 95 (30), 91 (60), 79 (70), 65 (30), 53 (22), 39 (100).

CHN-Analyse:

C ₁₁ H ₁₄ O ₂ (178.23)	Ber.: C 74.13%	H 7.92%
	Gef.: C 74.15%	H 7.61%

2.3 Baseninduzierte Öffnung von **25** mit LIKADOR

2.3.1 Synthese von **6,7,8,8a-Tetrahydroazulen-1(5H)-on (55)**

Im Vakuum wurden 348 μ l (5.56 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan vom Lösungsmittel befreit und bei -78 °C unter Argon in 4 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden unter

Rühren 498 mg Kaliumtertbutoxid (4.45 mmol) und 566 mg (408 μ l, 5.60 mmol) Diisopropylamin zugegeben und die Suspension 30 min. gerührt. Im Anschluß wurden 328 mg (2 mmol) des Epoxids **25** in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung färbte sich augenblicklich tiefrot, und nach 1 h Rühren hatte sich eine feste rote Masse gebildet. Es wurde mit 5 ml abs. Tetrahydrofuran verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 30 min. wurde mit 10 ml Wasser hydrolysiert und die wäßrige Phase mit 2 M Salzsäure angesäuert. Die Farbe änderte sich von rot nach hellgelb. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether und zweimal mit je 19 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether:Diethylether = 3:1) und **55** als orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 114 mg (0.69 mmol, 35%) **55**, orangefarbener Feststoff
Es konnten zusätzlich 192 mg eines farblosen Öles isoliert werden, das aus etwa 10 nicht weiter charakterisierten Produkten bestand.

R_f-Wert: 0.14 (Petrolether:Diethylether = 3:1)

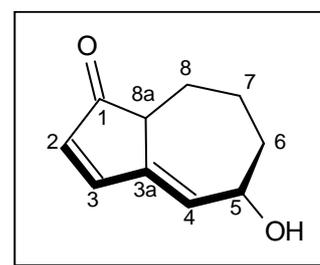
Smp.: 45 - 46°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3140 (br., OH), 2928 (s, CH), 2854 (s, CH), 1694 (s, C=O), 1690 (s, C=C), 1541 (s), 1445 (s, CH-Def.), 1351 (s, O-H-Def.), 1268 (s), 1068 (s), 1035 (s, C-O-Val.), 935 (w), 900 (s), 850 (s), 756 (w), 637 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.88 (ddd, 1H, ³J_a = 12.8 Hz, ³J_b = 2.6 Hz, ²J = 14.7 Hz, 8-H_a), 1.29 (m_c, 1H, 7-H_a), 1.42 (m_c, 1H, 6-H_a), 1.65 – 1.80 (m, 2H, 7-H_b, 6-H_b), 2.23 (m_c, 1H, ²J = 14.7 Hz, 8-H_b), 2.37 (m_c, 1H, ³J = 12.7 Hz, 8a-H), 2.45 (br. s, 1H, OH), 4.16 (m_c, 1H, 5-H), 5.99 (m_c, 1H, 4-H), 6.04 (m_c, 1H, ³J = 5.5 Hz, 3-H), 7.07 (m_c, 1H, ³J = 5.1 Hz, 2-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz):

δ (ppm) = 27.0 (t, C-7), 28.9 (t, C-8), 38.7 (t, C-6), 49.2 (d, C-8a), 72.3 (d, C-5), 132.4 (d, C-3), 137.5 (d, C-4), 141.9 (s, C-3a), 158.0 (d, C-2), 207.3 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 164 (100) [M^+], 146 (20) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 135 (35) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 131 (40), 117 (70), 108 (70) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}$], 91 (55), 79 (55), 65 (30), 51 (30), 39 (100).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (164.20) Ber.: C 73.15% H 7.37%
 Gef.: C 73.35% H 7.41%

2.4 Säurekatalytische Öffnung von **25**

2.4.1 Synthese von *rac*-(4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-5-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydroazulen-1(2*H*)-on (**52**)

397 mg (2.38 mmol) des Epoxids **25** wurden in 80 ml Methanol p.a. gelöst und unter Argon bei 0 °C mit 112 mg (0.48 mmol) Camphersulfonsäure versetzt. Die farblose Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 3 h gerührt. Dann wurde mit 16 ml 1 M NaOH-Lösung versetzt, mit 50 ml Wasser verdünnt und die Lösung dreimal mit je 80 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt (Laufmittel:Petrolether:Diethylether = 1:3) durch Kieselgel filtriert, wobei eine Mischung aus **52** und **56** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 457 mg (2.33 mmol, 98%), Mischung **52:56** = 10:1, farbloser Feststoff

Smp.: 57 - 58 °C

R_f -Wert: 0.1 (Petrolether:Diethylether = 1:3)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410 (br., OH), 2932 (s, CH), 2831 (s, CH), 1689 (s, C=O), 1636 (s, C=C), 1441 (m, CH-Def.), 1365 (m), 1305 (m), 1259 (m), 1163 (m), 1111, 1083 (s, C-O-C und C-O-Val.), 1062 (m), 1004 (m), 980 (m), 864 (m).

GHMBC-NMR (CDCl₃, 150.5/599.2 MHz):

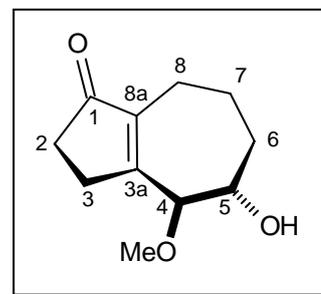
^{2,3}J-CH-Kopplungen mit C-3a und C-8a, die die Lage der Methoxyfunktion belegen:

δ (ppm) = 3.05 (OCH₃) / 86.7 (C-4).

3.49 (4-H) / 36.6 (t, C-6), 66.1 (OCH₃), 70.7 (C-5), 141.8 (s, C-3a), 170.8 (s, C-8a).

¹H-NMR (CDCl₃, 599.2 MHz):

δ (ppm) = 1.03 (m_c, 1H, 7-H_a), 1.47 – 1.54 (m, 1H, 7-H_b), 1.56 (m_c, 1H, 6-H_a), 1.68 (m_c, 1H, 8-H_a), 1.97 – 2.17 (m, 3H, 2-H_a, 3-H), 2.22 – 2.33 (m, 2H, 6-H_b, 2-H_b), 2.83 (m_c, 1H, 8-H_b), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (ddd, 1H, ³J_a = 3.1 Hz, ³J_b = 9.6 Hz, ³J_c = 10.6 Hz, 5-H), 3.49 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, 4-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

¹³C-NMR (CDCl₃, 150.5 MHz):

δ (ppm) = 22.9 (t, C-8), 23.7 (t, C-7), 26.6 (t, C-3), 33.6 (t, C-2), 36.6 (t, C-6), 66.1 (q, OCH₃), 70.7 (d, C-5), 86.7 (d, C-4), 141.8 (s, C-3a), 170.8 (s, C-8a), 206.8 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 196 (100) [M⁺], 181 (5) [M⁺ - CH₃], 178 (2) [M⁺ - H₂O], 167 (100) [M⁺ - HCO], 139 (40) [M⁺ - C₂H₄ - HCO], 135 (80) [M⁺ - H₂O - C₃H₇], 123 (20), 107 (20) [M⁺ - C₂H₄ - HCO - MeOH], 79 (40) [M⁺ - H₂O - C₃H₇ - CHCOMe], 67 (20), 53 (12), 51 (12) [C₄H₃⁺], 41 (20).

Die Verbindung **52** ließ sich nach der HPLC-Reinigung nicht vollständig von Lösungsmittelresten befreien, weshalb der Kohlenstoffwert der CH-Analyse leichte Abweichungen zeigt. Die Elementarzusammensetzung wurde deshalb zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

C ₁₁ H ₁₆ O ₃ (196.24)	Ber.: C 67.32%	H 8.22%
	Gef.: C 66.61%	H 8.11%

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

C ₁₁ H ₁₆ O ₃	Ber. 196.1099
	Gef. 196.1074

2.5 Eliminierung der OH-Gruppe aus **52**

2.5.1 Synthese von 4-Methoxy-3,6,7,8-tetrahydroazulen-1(2H)-on (**58**)

200 mg (1.02 mmol) des Alkohols **52** wurden in 10 ml Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 440 µl (611 mg, 5.5 mmol) Triethylamin und 128 µl (189 mg, 1.65 mol) Methansulfonsäurechlorid versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 16 h gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde in 8 ml Methylenchlorid gelöst und die Suspension bei 0 °C mit 440 µl (448 mg, 4 mmol) DBU versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Das Eisbad wurde entfernt und die Suspension 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 10 ml Wasser zugegeben, mit 1 M Salzsäure auf pH=2 angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel filtriert (Diethylether) und **58** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 163 mg (0.92 mmol, 90%) **58**, farbloses Öl

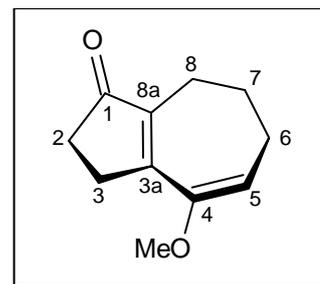
R_f-Wert: 0.47 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3040 (w, =CH), 2932 (s, CH), 2836 (s, CH), 1690 (s, C=C-OMe), 1651 (s, C=O), 1615 (s, C=C), 1448 (m, CH-Def.), 1371 (s), 1294 (s), 1182 (s), 1084 (m), 981 (w), 821 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.61 (m_c, 2H, ³J = 5.8 Hz, 2x 6-H), 2.04 – 2.18 (m, 4H, je 2x 7-H, 8-H), 2.46 – 2.65 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 3.19 (s, 4-OCH₃), 4.98 (t, 1H, ³J = 6.0 Hz, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 24.1, 26.3, 27.4, 28.4 (4t, C-3, C-6, C-7, C-8), 33.1 (d, C-2), 54.3 (q, 4-OCH₃), 108.2 (d, C-5), 141.1, 152.0 (2s, C-3a, C-8a), 160.8 (s, C-4), 207.0 (C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (100) [M^+], 163 (30) [$M^+ - CH_3$], 150 (20) [$M^+ - CO$], 135 (50) [$M^+ - CO - CH_3$], 121 (80) [$M^+ - CO - C_2H_5$], 108 (8), 105 (20), 91 (40), 77 (30), 55 (30) [$C_3H_3O^+$], 39 (20).

CHN-Analyse:

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23)	Ber.: C 74.13%	H 7.92%
	Gef.: C 74.15%	H 7.79%

2.6 Hydratisierung der Doppelbindung von **24**

2.6.1 Synthese von 5-Methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydroazulen-1(2H)-on (**63**)

Unter Argon wurden 106 mg (0.71 mmol) des Dienons **24** in 17 ml Methanol p.a. gelöst und bei 5 °C mit 227 mg (0.71 mmol) Quecksilber(II)acetat versetzt. Die Lösung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt und dabei regelmäßig der Umsatz überprüft. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl in 20 ml Methylenchlorid p.a. gelöst. Unter starkem Rühren wurden 719 mg (5.67 mmol) Natriumtrimethoxyborhydrid in 14 ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb von 1.5 h zugegeben. Aus der zuvor klaren Lösung fiel sofort nach Zugabe des Hydrids schwarzes Quecksilber aus, das durch Celite abfiltriert wurde. Das Lösungsmittel des Filtrates wurde im Vakuum entfernt und das zähflüssige Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether:Diethylether = 1:1 bis 1:2) gereinigt, wobei **63** als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 65.6 mg (0.36 mmol, 51%) **63**, farbloses Öl
13.2 mg (0.09 mmol, 12%) **24**, Edukt

R_f-Wert: 0.25 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (s, CH), 2855 (s, CH), 1696 (s, C=O), 1645 (s, C=C), 1443 (s, CH-Def.), 1390 (s, CH-Def.), 1284 (m), 1189 (m), 1094 (s, C-O-C), 964 (m), 905 (s), 841 (m), 810 (m).

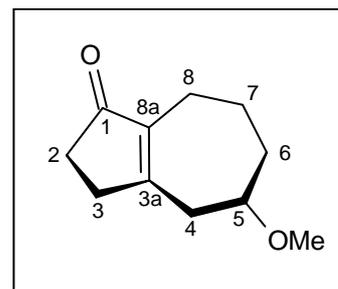
GHMBC-NMR (C₆D₆, 150.5/599.2 MHz):

^{2,3}J-CH-Kopplungen mit C-3a und C-8a, die die Lage der Methoxyfunktion belegen:

δ (ppm) = 1.92 – 2.01 (3-H) / 142.6 (C-3a), 168.7 (C-8a);
 2.10 (2-H) / 168.7 (C-8a), 206.5 (C-1);
 2.23 (8-H_a) / 142.6 (C-3a), 168.7 (C-8a);
 2.48 (8-H_b) / 142.6 (C-3a), 168.7 (C-8a), 206.5 (s, C-1);
 2.35 (4-H) / 142.6 (s, C-3a), 168.7 (s, C-8a), 77.5 (C-5)
 3.11 (5-OCH₃) / 77.5 (C-5)

¹H-NMR (C₆D₆, 599.2 MHz):

δ (ppm) = 1.20 (m_c, 1H, 6-H_a), 1.58 – 1.70 (m, 2H, 6-H_b, 7-H_a),
 1.85 – 1.91 (m, 1H, 7-H_b), 1.92 – 2.01 (m, 2H, 2x 3-H),
 2.10 (m_c, 2H, 2x 2-H), 2.23 (m_c, 1H, 8-H_a), 2.35
 (d, 2H, ²J = 5.9 Hz, 4-H), 2.48 (m_c, 1H, 8-H_b), 3.00
 (m_c, 1H, 5-H), 3.11 (s, 3H, 5-OCH₃).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 150.5 MHz):

δ (ppm) = 22.4 (t, C-6), 23.3 (t, C-8), 31.7 (t, C-3), 34.4 (t, C-2), 36.0 (t, C-7), 38.6 (t, C-4), 55.8 (q, 5-OCH₃), 77.5 (d, C-5), 142.6 (s, C-3a), 168.7 (s, C-8a), 206.5 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (70) [M⁺], 165 (25) [M⁺ - CH₃], 148 (10) [M⁺ - CH₃OH], 135 (20), 120 (10) [M⁺ - CH₃OH - CO], 109 (40), 79 (15), 71 (100) [C₅H₁₁⁺], 53 (7), 41 (19).

CHN-Analyse:

C ₁₁ H ₁₆ O ₂ (180.24):	Ber.: C 73.30%	H 8.95%
	Gef.: C 73.19%	H 9.13%

2.7 Cyclopropanierung von 63**2.7.1.1 Synthese von 1,1a,2,3,4,6,7,7b-octahydro-5H-cyclopropa[e]azulen-5-on (44) über die Cyclopropanierung von 63**

660 mg (3 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid wurden in 2 ml abs. DMSO gelöst und mit 34 mg (1 mmol) NaH (75% in Mineralöl) versetzt. Die schäumende Mischung wurde 40 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann tropfenweise mit 180 mg (1 mmol) des Enons **63** in 1 ml abs. DMSO versetzt. Die Lösung verfärbte sich von farblos nach

2.7.1.2 Synthese von 1,1a,2,3,4,6,7,7b-octahydro-5H-cyclopropa[e]azulen-5-on (**44**) über die Cyclopropanierung von **24**

334 mg (1.52 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid wurden in 10 ml abs. DMSO gelöst und mit 35.5 mg (1.52 mmol) NaH (75% in Mineralöl) versetzt. Die schäumende Mischung wurde 40 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann tropfenweise mit 200 mg (1.39 mmol) des Dienons **24** in 5 ml abs. DMSO versetzt. Es wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in 50 ml Eiswasser gegeben, dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das ölige Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether:Diethylether = 4:1) an Kieselgel gereinigt, wobei **44** als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 60 mg (0.37 mmol, 18%) **44**, farbloses Öl
124.2 mg (0.84 mmol, 61%) **24**, Edukt

R_f-Wert: 0.18 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus 2.7.1.1 überein.

2.7.1.3 2,3,4,6,7,7b-Hexahydrospiro[cyclopropa[e]azulen-1,1'-cyclopropan]-5(1aH)-on (**67**)

123 mg (0.68 mmol) des Methylethers **63** und 429 mg (1.36 mmol) Cyclopropyldiphenylsulfoniumtetrafluoroborat wurden in 4 ml abs. DMSO gelöst und unter Rühren mit 44 mg (0.79 mmol) feingepulvertem KOH versetzt, wobei sich die Lösung sofort tiefbraun färbte. Es wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend in eine Mischung aus 10 ml Eiswasser und 10 ml Diethylether gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das ölige Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 1:1) gereinigt und **67** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 51.0 mg (0.28 mmol, 41%) **67**, farbloses Öl
47.4 mg (0.32 mmol, 47%) **63**, Edukt

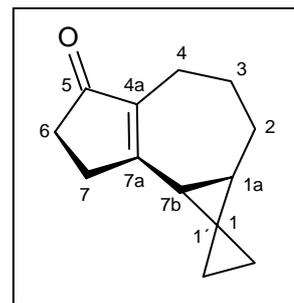
R_F-Wert: 0.36 (2% Dimethylethylamin in Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063 (w, CH Cyclopropan), 2982 (s, CH), 2934 (s, CH), 2858 (s, CH), 1696 (s, C=O), 1642 (s, C=C), 1444 (s, CH-Def.), 1388 (s, CH-Def.), 1275 (s), 1223 (w), 1162 (w), 1108 (w), 1041 (w), 1012 (w), 987 (w), 923 (w), 902 (w), 858 (w), 818 (w), 754 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.48 – 0.66, 0.67 – 0.80 (2m, 2x 1'-H, 2'-H), 1.48 – 1.75, 1.78 – 1.98, 2.03 – 2.18 (3m, 10H, 1a-H, 6-H_a, je 2x 7-H, 2-H, 3-H, 4-H), 2.14 (d, 1H, ³J = 5.5 Hz, 7b-H), 2.75 (m_c, 1H, 6-H_b).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 3.4, 7.6 (2t, C-2', C-3'), 23.8 (t, C-6), 23.9 (s, C-1' bzw. C-1), 25.1, 26.0 (2d, C-1a, C-7b), 23.8, 26.3, 28.6, 31.6, 34.6 (5t, C-2, C-3, C-4, C-6, C-7), 138.4, 170.4 (2s, C-4a, C-7a), 207.4 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 188 (20) [M⁺], 173 (10) [M⁺ - CH₃], 160 (30) [M⁺ - CO], 146 (50) [M⁺ - CH₂CO], 131 (100) [M⁺ - CH₂CH₃ - CO], 117 (95), 105 (60), 91 (100), 77 (35), 65 (30), 53 (15), 41 (25), 39 (35).

Da die Verbindung sehr leicht zersetzlich war konnte trotz HPLC-Reinigung eine korrekte CH-Analyse nicht erhalten werden. Deshalb wurde die Elementarzusammensetzung zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₁₆ O (188.26)	Ber.: C 82.94%	H 8.57%
	Gef.: C 81.97%	H 8.01%

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

C ₁₃ H ₁₆ O (188.26)	Ber.: 188.1201
	Gef.: 188.1203

2.8 Oxidation von **52** Synthese von 3,6,7,8-Tetrahydroazulen-1,4,5(2H)-trion (**72**)

2.8.1 Oxidation von **52** mit IBX

86 mg (0.44 mmol) des Alkohols **52** wurden in 1.5 ml DMSO gelöst und bei Raumtemperatur mit 290 mg (1.04 mmol) IBX versetzt. Es wurde 5 h gerührt und die rosafarbene Lösung dann in 10 ml Wasser gegeben. Es wurde dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch (Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1) an Kieselgel gereinigt, wobei **72** als gelblicher Feststoff isoliert werden konnte.

Der Großteil der Verbindung **72** zersetzte sich im Zuge der Reinigung an Kieselgel bzw. adsorbierte irreversibel an diesem.

Ausbeute: 17.8 mg (0.09 mmol, 18%) **72**, gelbe Kristalle
12.8 mg (0.07 mmol, 15%) **52**, Edukt

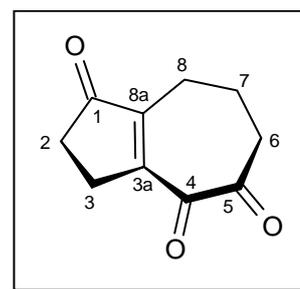
Smp.: 56 - 58°C (Zersetzung)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2921 (m, CH), 2848 (m, CH), 1712 (s, C=O), 1685 (s, C=O), 1670 (s, C=O), 1620 (s, C=C), 1434 (m, CH-Def.), 1370 (m), 1332 (m), 1270 (m), 1233 (m), 1138 (w), 1098 (w), 981 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 1-10 – 1-20 (m, 2H, 7-H), 1.78 (m, 2H, 8-H), 1.98 – 2.02 (m, 2H, 6-H), 2.04 – 2.09 (m, 2H, 2-H), 2.11 – 2.18 (m, 2H, 3-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 100.6 MHz):

δ (ppm) = 20.2, 25.0, 25.9 (3t, C-3, C-7, C-8), 33.3, 40.0 (2t, C-2, C-6), 151.1, 156.1 (2s, C-3a, C-8a), 192.0, 199.2, 207.5 (3s, C-1, C-4, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (40) [M⁺], 150 (50) [M⁺ - CO], 136 (10) [M⁺ - CH₂CO], 122 (100) [M⁺ - 2 CO], 107 (40) [M⁺ - 2 CO - CH₃], 94 (25), 79 (4) [M⁺ - 3 CO - CH₃], 66 (40), 55 (20) [C₃H₃O⁺], 39 (30).

CHN-Analyse:

$C_{10}H_{10}O_3$ (178.18): Ber.: C 67.41% H 5.66%
 Gef.: C 67.37% H 5.53%

2.8.2 Oxidation von 52 über eine Swern-Oxidation

Unter Argon wurden 2 ml Methylenchlorid mit 49 μ l Oxalylchlorid versetzt und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Man gab 86 μ l Dimethylsulfoxid in 253 μ l Methylenchlorid hinzu und ließ 2 min. Rühren. Innerhalb von 5 min. tropfte man 100.1 mg (0.51 mmol) des Alkohols **52** in 0.5ml Methylenchlorid gelöst hinzu und ließ weitere 15 min. Rühren, wobei sich die Lösung trübte, und ein weißer Niederschlag ausfiel. Nach Zugabe von 252 mg (349 μ l, 2.5 mmol) Triethylamin ließ man weitere 5 min. Rühren, erwärmte auf Raumtemperatur und versetzte die Lösung mit 2.6 ml Wasser. Es wurde dreimal mit je 4ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. **72** wurde flashchromatographisch (Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1) gereinigt.

Der Großteil der Verbindung **72** zersetzte sich im Zuge der Reinigung an Kieselgel bzw. adsorbierte irreversibel an diesem.

Ausbeute: 18.4 mg (0.1 mmol, 20%) **72**, gelbe Kristalle
 15.8 mg (0.09 mmol, 16%) **52**

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Abschnitt 2.8.1 überein.

2.8.3 Oxidation von 52 mit dem Pyridin-SO₃-Komplex

Zu einer gerührten Lösung von 102 mg (0.52 mmol) des Alkohols **52** in 1 ml Dimethylsulfoxid und 0.47 ml (3.42 mmol) Triethylamin wurde bei Raumtemperatur 248 mg (1.58 mmol) Pyridin-SO₃-Komplex so zugegeben, daß die Temperatur der Lösung $20\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritt. Die zunächst gelbe Lösung verfärbte sich dabei innerhalb von einer Stunde dunkelgrün. Es wurde 16 h gerührt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und solange halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben bis der pH-Wert 4.5 betrug. Die Lösung wurde unter starkem Rühren in 11 ml Wasser gegeben, dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether:Diethylether = 1:1) an Kieselgel gereinigt.

Der Großteil der Verbindung **72** zersetzte sich im Zuge der Reinigung an Kieselgel bzw. adsorbierte irreversibel an diesem.

Ausbeute: 22.6 mg (0.13 mmol, 25%) **72**, gelbe Kristalle
48.1 mg (0.25 mmol, 48%) **52**

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Abschnitt 2.8.1 überein.

2.9 Synthese und Cyclopropanierung von 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulen-1,4-dion (**75**)

2.9.1 Synthese von 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulen-1,4-dion (**75**)^[67]

12.0 g (120 mmol) über Phosphorpentoxid getrocknetes Chrom(VI)-oxid wurde in 100 ml abs. Methylenchlorid bei -20 °C suspendiert und mit 11.5 g (120 mmol) 3,5-Dimethylpyrazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei -20 °C gerührt und dann mit 1.5 g (10 mmol) Bicyclo[5.3.0]dec-1-en-on (**30**) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C und weiteren 2 h bei Raumtemperatur wurde 6 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde in Kieselgel aufgenommen, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Reaktionsprodukt durch etwa 15 cm Kieselgel (d = 5 cm) filtriert (Ethylacetat). Das Lösungsmittel der so gewonnenen Fraktion wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene braune Öl per Mitteldruckchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:1) gereinigt, wobei **75** und **77** als farblose Öle erhalten wurden.

1. Fraktion: 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulen-1,4-dion (**75**)

Ausbeute: 450 mg (2.7 mmol, 27%) **75**, gelbes Öl (Lit.^[67]: 40%)
496 mg (3.3 mmol, 33%) **30**, Edukt

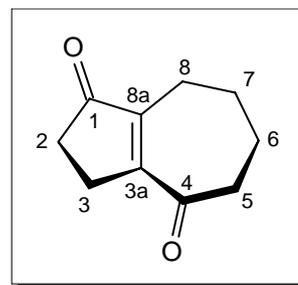
R_F-Wert: 0.12 (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:1)

FT-IR (Film)

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929 (s, CH), 2865 (m, CH), 1765 (w), 1708 (s, C=O), 1671 (s, C=O), 1449 (m, CH-Def.), 1346 (w), 1261 (m), 1230 (m), 1172 (m), 1094 (m), 1060 (m), 798 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.79 - 1.97 (m, 4H, je 2x 6-H, 7-H), 2.44 - 2.57 (m, 4H, je 2x 3-H, 8-H), 2.67 - 2.80 (m, 4H, je 2x 2-H, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.3, 24.0, 25.0, 25.0.7 (4t, C-3, C-6, C-7, C-8), 33.7, 43.8 (2t, C-2, C-5), 149.0, 161.9 (2s, C-3a, C-8a), 202.4, 210.1 (2s, C-1, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) : 164 (100) [M⁺], 136 (47) [M⁺ - CO], 121 (8) [M⁺ - CH₃ - CO], 108 (32) [M⁺ - 2 CO], 93 (42) [M⁺ - CH₂CO - CO], 91 (12), 79 (30), 77 (10), 66 (14), 52 (6), 41 (6), 39 (8).

2. Fraktion: 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-azulen-1,3-dion (77)

Ausbeute: 200 mg (1.7 mmol, 12%) **7**, gelbes Öl

(Lit.^[67]: 20%)

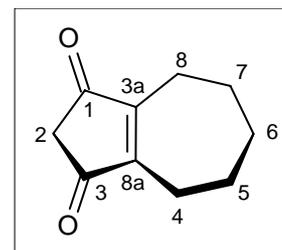
R_F-Wert: 0.16 (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:1)

FT-IR (Film)

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925 (s, CH), 2854 (s, CH), 1738 (s, C=O), 1700 (s, C=O), 1633 (m, C=C), 1432 (m, CH-Def.), 1385 (m), 1276 (m), 1246 (m), 1212 (m), 1080 (w), 950 (w), 926 (w), 878 (w), 820 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.51 - 1.62, 1.68 - 1.82 (2m, 6H, je 2x 5-H, 6-H, 7-H), 2.52 (t, 4H, ³J = 5.7 Hz, je 2x 4-H, 8-H), 2.75 (s, 2H, 2-H).



¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 23.9, 25.6 (2t, C-5, C-6, C-7), 30.5 (t, C-4, C-8), 40.4 (t, C-2), 161.2 (s, C-3a, C-8a), 199.7 (s, C-1, C-4).

MS (IT-GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) : 163 (40) [M⁺ - H], 149 (10) [M⁺ - CH₃], 135 (18) [M⁺ - HCO], 121 (100) [M⁺ - CH₂CO], 107 (18) [M⁺ - HCO - CO], 93 (36) [M⁺ - HCO - CH₂CO], 79 (90), 77 (30), 65 (28), 51 (28), 43 (30), 39 (68).

Die spektroskopischen Daten von **75** und **77** stimmen mit den in der Literatur^[67] angegebenen Werten gut überein.

2.9.2 Cyclopropanierung von **75**

172 mg (0.78 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid wurden schnell mit 25 mg (0.78 mmol) Natriumhydrid (75% in Mineralöl) gemischt und unter Schutzgas tropfenweise mit 5 ml abs. Dimethylsulfoxid versetzt. Es war eine Gasentwicklung zu erkennen. Es wurde 20 min gerührt, bis die Gasentwicklung zum Stillstand kam. Zu der milchig weißen Suspension tropfte man unter Wasserbadkühlung 105 mg (0.64 mmol) des Ketons **75**. Die Lösung färbte sich schlagartig dunkelbraun. Es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann portionsweise in 30 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel filtriert (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:2) und 98 mg eines farblosen Isomerenmischungs erhalten.

Ausbeute: 98 mg (Isomerenmischung aus 6 Isomeren mit Massen von $m/z = 178$ bzw. $m/z = 206$)

Die Verbindungen **76** und **78** konnten nach weiterer HPLC Reinigung (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:2) als farblose Öle erhalten werden.

Fraktion 1: Hexahydro-1H,4H-3a,8a-methanoazulen-1,4-dion (76)

Ausbeute: 15 mg (0.1 mmol, 13%) **76**, farbloses Öl

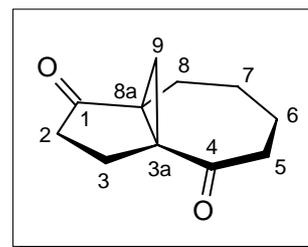
R_F-Wert: 0.17 (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:2)

FT-IR (Film)

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3081 (w, CH-Cyclopropyl), 2923 (s, CH), 2854 (s, CH), 1721 (s, C=O), 1675 (s, C=O), 1441 (m, CH-Def.), 1364 (m), 1250 (m), 1105 (m), 1072 (m), 1033 (m), 924 (w), 894 (w), 774 (w), 734 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.70 - 2.70 (m, 13H, je 2x 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H_a), 1.34 (d, ²J = 5.7 Hz, 1H, 9-H_b).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.3, 22.6, 23.7, 24.2, 25.4, 32.1, 40.2 (7t, C-2, C-3, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 43.9, 46.7 (s, C-3a, C-8a), 207.5, 211.9 (s, C-1, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (100) [M⁺], 163 (6) [M⁺ - CH₃], 150 (96) [M⁺ - CO], 135 (66) [M⁺ - CH₃ - CO], 122 (38) [M⁺ - 2 CO], 108 (44) [M⁺ - CH₂CO - CO], 93 (58) [M⁺ - CH₃CH₂CO - CO], 79 (74), 67 (14), 65 (15), 63 (8), 55 (33) [C₃H₃O⁺], 53 (16), 43 (10), 41 (24), 39 (16).

Fraktion 2: Spiro[bicyclo[5.3.0]dec-1(7)-en-8-on-2,2'-oxiran] (78)

Ausbeute: 16 mg (0.1 mmol, 14%) **78**, farbloses Öl

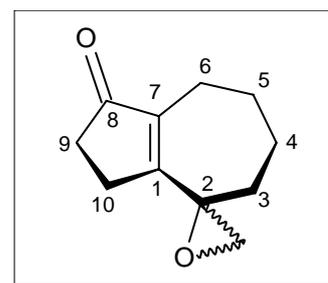
R_f-Wert: 0.22 (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:2)

FT-IR (Film)

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060 (w, CH), 2925 (s, CH), 2855 (s, CH), 1699 (s, C=O), 1637 (s, C=C), 1444 (m, CH-Def.), 1392 (w), 1299 (m), 1244 (s, Epoxid), 1185 (m), 1047 (m), 992 (m, Epoxid), 943 (w), 923 (w), 840 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.68 - 2.75 (m, 12H, je 2x 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 9-H, 10-H), 2.85 - 2.95 (m, 2H, CH₂-Oxiran).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 23.3, 25.4, 25.8, 26.1, 33.6 (5t, C-3, C-4, C-5, C-6, C-9, C-10), 35.5 (t, C-9), 52.7 (t, CH₂-Oxiran), 59.4 (s, C-2), 143.3 (s, C-1), 171.9 (s, C-7), 208.4 (s, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (100) [M⁺], 163 (20) [M⁺ - CH₃], 149 (12) [M⁺ - CHO], 135 (18) [M⁺ - CH₃ - CO], 121 (22) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 106 (44), 91 (60), 79 (18), 65 (6), 55 (5) [C₃H₃O⁺], 51 (6), 41 (7).

Die spektroskopischen Daten von **76** und **78** stimmen mit denen aus den Diplomarbeit überein.^[60f]

3 Untersuchungen zur hydrogenolytischen Spaltung des Dreiringes in 22

3.1 Synthese der Ausgangsverbindung 22

3.1.1 3,4,5,6,7,8-Hexahydroazulen-1(2H)-on (30)

3.1.1.1 3-Cycloheptenyl-3-ethyloxycarbonyl-propansäure (85)^[105]

360 ml *tert*-Butanol wurden unter Argon langsam mit 49.0 g (0.44 mmol) fein gepulvertem Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Es wurde so lange gerührt, bis sich das Salz vollständig gelöst hatte. Anschließend wurde innerhalb von 2 h ein Gemisch aus 44.8 g (0.40 mol) Cycloheptanon und 104.8 g (0.60 mol) Bernsteinsäurediethylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich im Laufe der Zugabe intensiv orange und wurde schließlich braun. Nachdem die Mischung 45 min. refluxiert worden war, wurde mit 2 N Salzsäure angesäuert, bis die Farbe ins Gelbe umschlug. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es blieb eine bräunliche Suspension zurück, die viermal mit je 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert wurde. Die vereinigten wäßrigen Carbonatextrakte wurden mit 60 ml Diethylether gewaschen und anschließend mit 2 N Salzsäure angesäuert, bis sich die Phasen trennten. Die gelbliche *tert*-Butanol Phase wurde abgetrennt und mit 300 ml dest. Wasser intensiv geschüttelt. Die resultierende weiße Emulsion wurde über Nacht bei 5 °C gelagert, wobei der Halbester **85** auskristallisierte. Es wurde durch einen Büchnertrichter filtriert und der gelbe Kristallkuchen mit wenig eiskaltem Petrolether gewaschen. Der Halbester **85** blieb als farblose, kristalline Substanz zurück.

Ausbeute: 54.0 g (0.23 mol, 56%) **85** Lit.^[105]: 50%

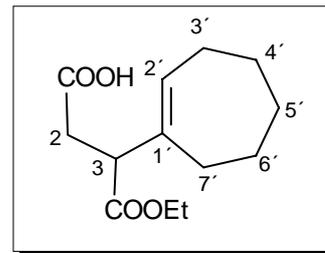
Smp.: 68 - 69 °C Lit.^[215]: 68.5 - 69 °C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3413 (s, br., COOH), 3038 (w, C=CH), 2922 (s, CH), 2852 (s, CH₂) 1732 (s, C=O_{Ester}), 1707 (s, C=O_{Säure}), 1638 (m, C=C), 1450 (m, CH-Def.), 1401 (m), 1325 (m), 1264 (m), 1231 (m), 1178 (s), 1027 (m), 942 (w), 845 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.24 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃), 1.35 - 1.48 (m, 4H, je 2x 4'-H, 6'-H), 1.63 - 1.75 (m, 2H, 2x 5'-H), 2.02 - 2.17 (m, 4H, je 2x 3'-H, 7'-H), 2.45 (dd, 1H, ²J = 16.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 2-H_a), 2.91 (dd, 1H, ²J = 16.9 Hz, ³J = 9.1 Hz, 2-H_b), 3.41 (dd, 1H, ³J_a = 5.9 Hz, ³J_b = 9.1 Hz, 3-H), 4.15 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 5.75 (dd, 1H, ³J_a = 6.4 Hz, ³J_b = 6.4 Hz, 2'-H), 12.2 (s, 1H, COOH).

**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 14.1 (q, CH₃), 26.6, 26.7, 28.3 (3t, C-4', C-5', C-6'), 30.5, 32.4, 35.3 (3t, C-2, C-3', C-7'), 50.5 (d, C-3), 60.9 (t, COOCH₂), 131.1 (d, C-2'), 140.1 (s, C-1'), 172.9 (s, C-4), 178.9 (s, C-1).

MS (Schubstange, 70 eV):

m/z (%) = 240 (46) [M⁺], 222 (32) [M⁺ - H₂O], 194 (86) [222 - CO], 166 (84) [194 - C₂H₄, *Mc Lafferty*], 149 (50) [222 - CO₂CH₂CH₃], 121 (38) [149 - CO], 107 (74), 93 (74), 79 (79), 67 (42), 55 (64).

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₂₀ O ₄ (240.30)	Ber.: C 64.93	H 8.39
	Gef.: C 64.53	H 8.60

3.1.1.2 3,4,5,6,7,8-Hexahydroazulen-1(2H)-on (30)^[105]

Ein Gemisch von 90 ml Eisessig und 60 ml Acetanhydrid wurden unter Schutzgas 45 min. refluxiert. Dann wurde mit Eiswasser auf 5 °C abgekühlt, und es wurden 20 ml Acetanhydrid, 30.0 g (125 mmol) Halbester **85** und 6.0 g wasserfreies fein gepulvertes Zinkchlorid unter Schutzgas zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3.5 h unter Rückfluß gekocht, wobei sie sich braunschwarz färbte. Es wurde wieder auf 5 °C gekühlt und mit 40 ml dest. Wasser sowie 25 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Anschließend wurde weitere 3.5 h unter Schutzgas refluxiert, wobei eine Kohlendioxidentwicklung zu beobachten war. Es wurde noch einmal mit Eiswasser auf 5 °C abgekühlt und 200 ml Diethylether wurden zugegeben. Danach wurde **sehr vorsichtig** und **langsam** soviel gesättigte Natriumcarbonatlösung zugegeben, bis sich die Phasen trennten (etwa 100 ml). Die organische Phase wurde nach halbstündigem Rühren abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal sehr vorsichtig (starke Kohlendioxidentwicklung) mit je 90 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit Natriumcarbonat-

lösung gewaschen, bis die Kohlendioxidentwicklung zum Stillstand kam. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt als rotbraunes Öl erhalten. Durch Vakuumdestillation wurde das Bicyclodecenon **30** als farbloses Öl, das bei -10 °C kristallisierte, erhalten.

Ausbeute: 9.0 g (60 mmol, 48%) **30** Lit.^[215]: 34%

Sdp.: 84 °C (0.4 mbar) Lit.^[216]: 83 - 84.5 °C (0.15 mm)

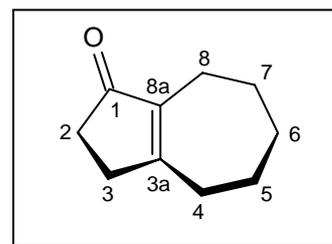
R_f-Wert: 0.34 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924 (s, CH), 2852 (s, CH₂), 1697 (s, C=O), 1644 (s, C=C), 1440 (s, CH-Def.), 1389 (m), 1285 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 Hz):

δ (ppm) = 1.48 - 1.60, 1.60 - 1.72, 1.74 - 1.86 (3m, je 2H, je 2x 5-H, 6-H, 7-H), 2.27 - 2.34, 2.28 - 2.43 (2m, je 2H, je 2x 8-H, 3-H), 2.43 - 2.54 (m, 4H, je 2x 4-H, 2-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 23.3, 26.2, 26.6 (3t, C-5, C-6, C-7), 31.1, 31.5, 33.6, 34.5 (4t, C-2, C-3, C-4, C-8), 142.2 (s, C-3a), 176.4 (s, C-8a), 209.2 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 150 (100) [M⁺], 135 (20) [M⁺ - CH₃], 122 (40) [M⁺ - CO], 107 (24) [M⁺ - CH₃CO], 91 (15), 79 (20), 65 (12), 53 (11), 39 (65).

Die Daten des IR- und des ¹H-NMR Spektrums von **30** stimmen gut mit den in der Literatur^[217] angegebenen Werten überein.

3.1.1.3 *rac*-(3a'*R*,8a'*S*)-Hexahydro-1'*H*,4'*H*-spiro[cyclopropane-1,9'-[3a,8a]methanoazulen]-1'-on (**86**)

628 mg (2.0 mmol) Cyclopropyldiphenylsulfoniumtetrafluoroborat wurden unter Schutzgas in 10 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst und mit 295 mg (2.0 mmol) des Hydroazulenons **30** versetzt. Unter Rühren wurden schnell 106 mg (2.0 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid zugegeben. Die Reaktionsmischung färbte sich innerhalb weniger

Sekunden dunkelbraun. Es wurde 16 h unter Luftausschluß bei Raumtemperatur gerührt und die braune Lösung dann in kleinen Portionen in eine Mischung von je 70 ml Diethylether und 70 ml dest. Wasser gegeben. Die wäßrige Phase färbte sich gelblich und ein weißer Niederschlag fiel aus. Es wurde 20 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit soviel festem Ammoniumchlorid versetzt, bis die Phasen sich trennten. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Cyclohexan/Essigester = 14:1) gereinigt und **86** als farbloses Öl erhalten, das nach längerem Stehen kristallisierte.

Ausbeute: 126 mg (0.66 mmol, 34%) **86**, farblose Kristalle
153 mg (1.02 mmol, 52%) **30**

Smp.: 41 - 42 °C

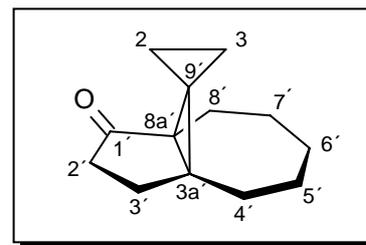
R_f - Wert: 0.19 (Cyclohexan:Ethylacetat = 14:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3063 (w, CH, Cyclopropan), 2921 (s, CH), 2848 (m, CH), 1716 (s, C=O), 1447 (w, CH-Def.), 1427 (w, CH-Def.), 1361 (w), 1307 (w), 1279 (w), 1068 (w), 966 (w), 901 (w), 845 (w), 804 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.38 - 0.65 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 0.90 - 1.83 (m, 13H, je 2x 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'H, 1x 2'-H_a), 1.96 - 2.20 (m, 1H, 2'-H_b).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 4.8, 5.0 (2t, C-2, C-3), 24.7, 27.2, 27.4, 29.2, 33.0, 33.5 (6t, C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8'), 33.4 (s, C-9'), 34.9 (t, C-2'), 39.6 (s, C-3a'), 44.5 (s, C-8a'), 213.0 (s, C-1').

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 190 (56) [M⁺], 175 (44) [M⁺ - CH₃], 162 (64) [M⁺ - CO], 148 (96) [M⁺ - CH₂CO], 133 (92) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 119 (56), 105 (86) [M⁺ - C₂H₄ - CH₃CH₂CO], 93 (38), 91 (100), 79 (56), 65 (26), 55 (22), 53 (20), 51 (14), 41 (36) [C₃H₅⁺].

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{18}O$ (190.29)	Ber.: C 82.06	H 9.53
	Gef.: C 81.96	H 9.35

Von **86** konnte eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden (siehe Anhang).

3.1.1.4 *rac*-(1'*R*,3a'*R*,8a'*S*)-1'-Methylhexahydro-1'*H*,4'*H*-spiro[cyclopropane-1,9'-[3a,8a]methanoazulen]-1'-ol (**21**)

Zu einer Lösung von 79 mg (0.42 mmol) der Spiroketoverbindung **86** in 25 ml abs. Diethylether wurden bei 0 °C unter Schutzgas 1.12 ml (3.36 mmol) 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether getropft. Es entstand ein weißer Niederschlag. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurde vorsichtig mit 25 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 30 ml Diethylether wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch getrennt. (Cyclohexan:Ethylacetat = 10:1). Der Alkohol **34** wurde als farbloses Öl erhalten, das bei -25 °C kristallisierte.

Ausbeute: 77 mg (0.37 mmol, 89%) **21**, farbloses Öl

R_f-Wert: 0.14 (Cyclohexan:Ethylacetat = 10:1)

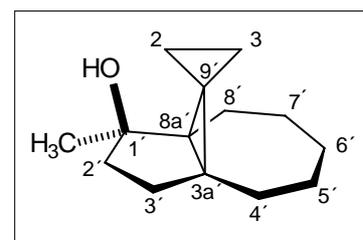
Smp.: 51 - 52 °C

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3364 (s, br., OH), 3056 (w, CH, Cyclopropan), 2917 (s, CH), 2849 (s, CH), 1450 (w, CH-Def.), 1369 (m, CH₃-Def.), 1259 (w), 1109 (m, C-OH), 1279 (w), 1068 (w), 1011 (w), 964 (w), 926 (w), 879 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.50 - 0.67, 0.67 - 0.78, 0.88 - 1.01 (3m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 1.16 - 1.87 (m, 13H, 1x 2'-H_a, je 2x 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H_a), 1.32 (s, 3H, 1'-CH₃), 2.09 - 2.24 (m, 1H, 2'-H_b).



^{13}C -NMR (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 4.2, 5.9 (2t, C-2, C-3), 26.7 (s, C-3a'), 27.3 (q, CH_3), 27.3, 28.5, 29.7, 30.0, 33.3, 33.8 (6t, C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8'), 34.5 (s, C-8a'), 38.5 (t, C-2'), 39.0 (s, C-9'), 82.8 (s, C-1').

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 190 (30) [$\text{M} + \text{H}^+ - \text{CH}_3$], 187 (28) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{O}$], 178 (23) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 173 (30) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$], 159 (65) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4$], 145 (62) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4$], 131 (70), 117 (52), 105 (63), 91 (100), 79 (50), 67 (30), 65 (28), 55 (22), 53 (20), 51 (28), 41 (58) [C_3H_5^+], 39 (99).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206.33)	Ber.: C 81.50	H 10.75
	Gef.: C 81.47	H 11.03

3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung von unsubstituierten Propellanen-

Die umzulagernde Verbindung wurde in Tetrahydrofuran p.a. gelöst und mit wässriger Trifluoressigsäure-Lösung versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit je 25 ml Diethylether und dest. Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt.

3.1.2.1 Synthese von *rac*-(1S)-8-Methylspiro[bicyclo[5.3.1]undecane-11,1'-cyclopropane]-7-en-1-ol (22)

Die Umsetzung wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **3.1.2** durchgeführt. Statt 16 h wurde jedoch nur 3 h gerührt.

Ansatz:

42 mg (0.20 mmol) Propellanol **21** in 4.5 ml Tetrahydrofuran p.a.
2 ml 0.9 M wässrige Trifluoressigsäurelösung

Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat = 10:1). **22** wurde dabei als farbloses Öl erhalten, das nach längerem Stehen bei -25°C kristallisierte.

Ausbeute: 36 mg (0.17 mmol, 87%) **22**, farbloses Öl

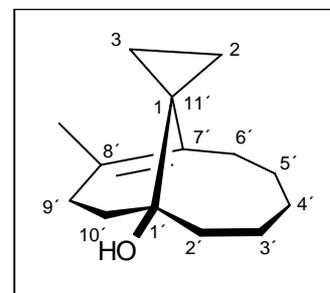
R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan:Ethylacetat = 10:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3455 (s, br., OH), 3079 (w, CH, Cyclopropan), 2925 (s, CH), 2849 (m, CH), 1450 (m, CH-Def.), 1376 (w), 1331 (w), 1261 (w), 1143 (m, C-O), 1100 (w), 1042 (w), 1002 (m), 928 (w), 890 (w), 797 (w).

¹H-NMR (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.07 - 0.18, 0.79 - 0.88, 0.93 - 1.06, 1.12 - 1.23 (4m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 1.27 - 1.90 (m, 12H, je 2x 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 10'-H, je 1x 6'-H_a, 9'-H_a), 1.62 (s, 3H, 8'-CH₃), 2.23 - 2.38 (m, 1H, 6'-H_b), 2.42 - 2.59 (m, 1H, 9'-H_b).



¹³C-NMR (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 8.3, 9.2 (t, C-2, C-3), 18.9 (q, 8'-CH₃), 24.4 (t, C-4'), 28.6 (t, C-3'), 28.8 (t, C-5'), 27.5 (t, C-6'), 28.1 (s, C-11'), 30.0 (t, C-9'), 37.6 (t, C-10'), 43.7 (t, C-2'), 73.5 (q, C-1'), 131.3 (s, C-8'), 134.6 (s, C-7').

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 206 (38) [M^+], 178 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 163 (38) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{CH}_3$], 149 (26), 135 (26) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 121 (24), 107 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11} - \text{CO}$], 93 (22), 91 (20), 79 (16), 77 (14), 67 (10), 55 (16), 41 (12) [C_3H_5^+].

CHN-Analyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206.33)	Ber.: C 81.50	H 10.75
	Gef.: C 81.19	H 11.03

3.2 Untersuchungen zur Hydrierung des Dreiringes in **22**

3.2.1 Hydrierung der Doppelbindung in **22** mit dem Adams-Katalysator:

3.2.1.1 Synthese von (1*S*,7*R*)-8-methylspiro[bicyclo[5.3.1]undecane-11,1'-cyclopropan]-1-ol **87**

34 mg (0.17 mmol) der Spiroverbindung **22** wurden in 4 ml Eisessig gelöst und mit 11.5 mg (0.044 mmol) Adams-Katalysator PtO₂ versetzt. Die Reaktionsmischung wurde an eine Hydrierapparatur angeschlossen und **22** 17 h hydriert. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml Wasser und 30 ml Diethylether versetzt und der Katalysator durch Celite abfiltriert. Dann wurde solange portionsweise mit pulverigem Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis die Kohlendioxidentwicklung zum Stillstand kam. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und **87** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 25.6 mg (0.12 mmol, 72%) **87**, farbloses Öl

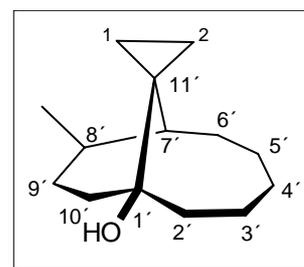
R_F-Wert; 0.22 (Cyclohexan/Etylacetat = 9:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) =$ 3493 (br., OH), 3084 (w, CH, Cyclopropan), 2999 (m), 2927 (s, CH), 2870 (m, CH), 1464 (m, CH-Def.), 1376 (m), 1295 (m), 1222 (m, C-O), 1140 (m), 1106 (m), 1039 (m), 987 (m), 949 (m), 891 (m), 833 (w), 740 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = -0.33 - -0.28 (m, 1H, 1-H_a), 0.5 - 0.73 (m, 2H, 2x 2-H), 0.75, 0.77 (2m_c, je 1H, 7'-H, 8'-H), 1.08 - 1.93 (m, 15H 1x 1-H_b, je 2x 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 9'-H, 10'-H), 1.44 (s, 3H, 8'-CH₃).



NOE-Diff.-NMR (C₆D₆, 60.0/599.9 MHz):

Einstrahlen bei	NOE bemerkbar bei	Intensität
1-H	8'-CH ₃	s

^{13}C -NMR (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 5.6, 13.3 (t, C-2, C-3), 19.0 (q, CH_3), 21.7, 28.8, 24.0, 27.2, 28.9, 32.9, 40.4 (t, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-9', C-10'), 26.0 (s, C-11'), 35.2, 48.2 (d, C-7', C-8'), 70.7 (s, C-1').

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 191 (20) [$\text{M} + \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 180 (80) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 175 (10) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$], 165 (28), 147 (20) [$175 - \text{C}_2\text{H}_4$], 137 (40), 123 (20), 119 (20), 109 (50), 105 (28), 95 (100), 81 (71), 67 (30), 55 (28), 53 (15), 41 (50) [C_3H_5^+], 39 (52).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Diplomarbeit überein. ^[60d]

3.2.2 Hydrierung von **22** mit Pd/C

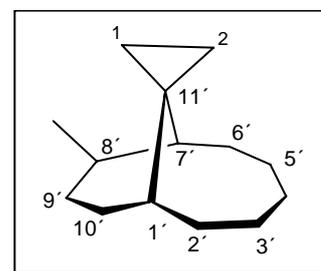
20.2 mg (0.07 mmol) des AB-Fragmentes **22** wurden in 1.5 ml abs. Methanol gelöst und mit 13 mg Pd/C 10% versetzt. Es wurde 8 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoffdruck gerührt. Anschließend wurden weitere 52 mg Pd/C 10% zugegeben und die Lösung 9 h bei 100 °C und 80 bar Wasserstoffdruck gerührt. Der Katalysator wurde durch Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei ein farbloses, nicht trennbares 24:1 Gemisch zurückblieb, in dem **89** als Minderkomponente per GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Ausbeute: 11.2 mg (0.058 mmol, 83%), farbloses Öl, 24:1 Mischung aus **88** und **89**

Bestandteil 1: 8-methylspiro[bicyclo[5.3.1]undecane-11,1'-cyclopropane] (**88**)

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 192 (3) [M^+], 177 (80) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 163 (40), 149 (20), 135 (20), 121 (25), 107 (30), 93 (40), 81 (100), 79 (50), 67 (60), 41 (40) [C_3H_5^+].



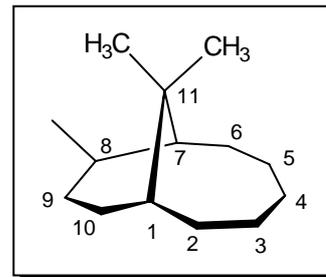
Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}$ Ber.: 192.1878

Gef.: 192.1916

Bestandteil 2: 8,11,11-trimethylbicyclo[5.3.1]undecane (89)**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 179 (3) [$M^+ - CH_3$], 165 (40), 151 (5), 149 (15), 137 (2), 123 (15), 109 (60), 95 (100), 81 (80), 67 (80), 55 (90), 41 (70) [$C_3H_5^+$].

**Exakte Masse** (GC/MS-Kopplung):C₁₄H₂₆ Ber.: 194.2035

Gef.: 194.2054

3.2.3 Weiterführende Untersuchungen zur Hydrierung des Dreiringes in tabellarischer Form**3.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift**

Eine Lösung von **22** oder **87** in 4 ml Lösungsmittel (Konzentration **c**) wurde mit dem Katalysator versetzt und 20 h bei Temperatur **T** und Wasserstoffdruck **p** in einem Autoklaven gerührt. Der Katalysator wurde durch Celite abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Rohprodukt per GC/MS-Kopplung untersucht.

3.2.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von hochreaktivem Raney-Nickel**Trockenens Raney-Nickel ist selbstentzündlich!**

In einem 500 ml Erlenmeyerkolben werden 5 g der 30 bis 50% Nickel enthaltenden gepulverten Aluminium-Nickel-Legierung in 50 ml Wasser aufgeschwemmt. Dann wird festes Natriumhydroxid ohne Kühlen so schnell zugegeben, daß die Lösung gerade nicht überschäumt. Die Mischung fängt an zu Sieden. Wenn bei weiterer Natriumhydroxidzugabe keine weitere Reaktion mehr stattfindet, wozu etwa 8 g benötigt werden, läßt man 10 min. stehen und hält 0.5 h auf dem Wasserbad bei 70°C. Das Nickel setzt sich schwammig zu Boden, die überstehende wäßrige Schicht wird dekantiert und das Nickel zweimal mit Wasser und zweimal mit dem zu verwendenden Lösungsmittel unter Schütteln und Dekantieren gewaschen.

3.2.3.3 Angabe der Reaktionsbedingungen der Hydrierungsversuche von **22** oder **86**

Variation der Katalysatormenge und Konzentration							
Verbindung	Menge	Lösungs- mittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	34 mg 0.17 mmol	4 ml Eisessig	0.04	RT, 20 h	Normal- druck	PtO ₂ , 11.5 mg 30 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	34 mg 0.17 mmol	4 ml Eisessig	0.04	RT, 72 h	Normal- druck	PtO ₂ , 12.5 mg 35 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	36 mg 0.17 mmol	4 ml Eisessig	0.04	RT, 16 h	Normal- druck	PtO ₂ , 17 mg 47 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	39 mg 0.19 mmol	4 ml Eisessig	0.05	RT, 16 h	Normal- druck	PtO ₂ , 20 mg 47 mol%	Hydrierung der Doppelbindung

Tabelle 11: Verwendete Reaktionsbedingungen zur Hydrierung von **22** mit PtO₂ in Eisessig.

Variation des Druckes und der Temperatur							
Verbindung	Menge	Lösungs- mittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	73 mg (0.35 mmol)	6 ml Eisessig	0.06	RT, 18 h	50 bar	PtO ₂ , 10 mg 13.8 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	28 mg (0.14 mmol)	2 ml Eisessig	0.07	50 °C, 17 h	35 bar	Pt/C 10%, 28 mg 10.6 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	28 mg (0.14 mmol)	2 ml Eisessig	0.07	RT, 17 h	150 bar	PtO ₂ , 13 mg 117 mol%	Hydrierung der Doppelbindung
	10 mg 0.05 mmol	10 ml Eisessig	0.005	60 °C, 17h	170 bar	PtO ₂ , 13 mg 117 mol%	Teilweise Hydrierung der Doppelbindung
	0.4 mg 0.1 mmol	10 ml Eisessig	0.01	50 °C – 70 °C 7.5 h	130 bar	PtO ₂ , 14.6 mg 64 mol%	Teilweise Hydrierung der Doppelbindung
	30 mg 0.15 mmol	20 ml Eisessig	0.007	110 °C, 17h	90 bar	PtO ₂ , 9.5 mg 28.7 mol%	Zersetzung
	70 mg 0.34 mmol	10 ml Eisessig	0.034	155 °C, 17h	170 bar	PtO ₂ , 14 mg 18.1 mol%	Zersetzung

Tabelle 12: Untersuchungen zur Hydrierung von **22** unter Variation des Druckes und Temperatur.

Ethanol							
Verbindung	Menge	Lösungs- mittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	70 mg 0.34 mmol 1	10 ml Ethanol	0.034	RT, 24 h	80 bar	Pd/C 10%, 20 mg	Keine Reaktion
	70 mg 0.34 mmol 2	10 ml Ethanol 5 ml EtOAc	0.023	65 °C, 24 h	80 bar	PtO ₂ , 10 mg,	Keine Reaktion
	28 mg 0.14 mmol 1	20 ml Ethanol	0.007	120 °C, 15 h	80 bar	PtO ₂ , 13 mg	Teilweise Hydrierung der Doppelbindung, teilweise Addition von Ethanol

Tabelle 13: Untersuchungen zur Hydrierung von **22** in Ethanol.

Methanol							
Verbindung	Menge	Lösungsmittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	18 mg 0.09 mmol	10 ml Methanol	0.01	RT, 14 h	88 bar	16 mg Pt/C 5%	Keine Reaktion
	18 mg 0.09 mmol	10 ml Methanol	0.01	100 °C, 14 h	88 bar	16 mg Pt/C 5%	Keine Reaktion
	62 mg 0.30 mmol	10 ml Methanol	0.03	RT, 1.5 h	88 bar	60 mg Raney Nickel	Keine Reaktion
	62 mg 0.30 mmol	10 ml Methanol	0.03	110 °C, 1.5 h	88 bar	60 mg Raney Nickel	Keine Reaktion
	62 mg 0.30 mmol	10 ml Methanol	0.03	150 °C, 16.5 h	88 bar	60 mg Raney Nickel	partielle Zersetzung, geringe Hydrierung der Doppelbindung
	62 mg 0.30 mmol	10 ml Methanol	0.03	180 °C, 18 h	88 bar	100 mg Raney Nickel	Starke Zersetzung, geringe Hydrierung der Doppelbindung
	0.2 mg 0.01 mmol	0.5 ml Methanol	0.07	RT, 8 h	Normaldruck	13 mg 10% Pd/C	Die Doppelbindung wird vollständig hydriert
	0.2 mg 0.01 mmol	0.5 ml Methanol	0.07	RT, 16 h	Normaldruck	13 mg 10% Pd/C	Keine Reaktion
	0.2 mg 0.01 mmol	10 ml Methanol	0.01	50 °C, 8 h	80 bar	13 mg 10% Pd/C	Keine Reaktion

Tabelle 14: Untersuchungen zur Hydrierung von **22** in Methanol.

Ethylacetat							
Verbindung	Menge	Lösungsmittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	70 mg 0.14 mmol	Ethylacetat		RT, 24h	Normaldruck	PtO ₂ , 15 mg 47 mol%	Keine Reaktion
	70 mg 0.14 mmol	30 ml Ethylacetat	0.005	80 °C, 24h	80 bar	42 mg Pd/C 67 mg Pt/C	Keine Reaktion

Tabelle 15: Untersuchungen zur Hydrierung von **22** in Ethylacetat.

Cyclohexan							
Verbindung	Menge	Lösungsmittel	c [mmol/ml]	T	p	Katalysator	Beobachtung
	64 mg 0.31 mmol	10 ml Cyclohexan	0.014	RT, 24 h	98 bar	13 mg PtO ₂	Keine Reaktion
	64 mg 0.31 mmol	10 ml Cyclohexan	0.014	140 °C, 23 h	70 bar	13 mg PtO ₂	Kaum Reaktion der Doppelbindung, partielle Zersetzung
	35 mg 0.17 mmol	20 ml Cyclohexan	0.008	110 °C, 17 h	90 bar	13 mg PtO ₂	Keine Reaktion
	64 mg 0.31 mmol	10 ml Cyclohexan	0.014	RT, 24 h	98 bar	20 mg 5% Pt/C	Keine Reaktion
	64 mg 0.31 mmol	10 ml Cyclohexan	0.014	RT, 24 h	98 bar	20 mg 10% Pd/C	Keine Reaktion

Tabelle 16: Untersuchungen zur Hydrierung von **22** in Cyclohexan.

4 Synthese eines an der „Nordseite“ funktionalisierten Hydroazulenons und Untersuchungen zu dessen Cyclopropanierung

4.1 Untersuchungen zur Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über eine Cyclopentenanellierung

4.1.1 Synthese von Trimethylsilylmethylallen (93)

4.1.1.1 Synthese vom Trimethylsilylpropin-1-ol (102)^[114]

In 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 5.60 g (100 mmol) Propargylalkohol auf 0 °C gekühlt und langsam mit 200 ml (200 mmol) 1 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Zu der weißen Suspension wurden anschließend bei 0 °C 21.7 g (200 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 150 ml 2 M Salzsäure versetzt und weitere 0.5 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und die verbleibende Flüssigkeit fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 11.2 g (87.5 mmol, 88%) **102** Lit.^[114]: 90%

Sdp.: 56 – 58 °C, 10 mbar Lit.^[114]: 64 – 67 °C, 10 Torr

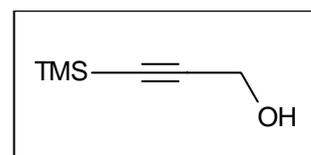
n_D²⁰: 1.4465

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300 (s, br., OH), 2948 (s, CH), 2900 (s, CH), 2850 (s, CH), 2176 (s, CC), 1400 (s, CH-Def.), 1118 (s, C-O), 948 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS), 2.04 (s, 1H, OH), 4.20 (s, 2H, CH₂).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 0.1 (q, TMS), 53.1 (t, CH₂), 53.1, 91.1 (2s, CC).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 113 (30) [$M^+ - CH_3$], 98 (6) [$M^+ - 2 CH_3$], 85 (80) [$M^+ - CCH_2OH$], 75 (20) [Me_2SiOH^+], 73 (15) [Me_3Si^+], 67 (10), 61 (50) [$SiOCH_5^+$], 55 (15) [$C_3H_3O^+$], 53 (20), 45 (100) [$SiOH^+$], 39 (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[114] angegebenen Werten überein.

4.1.1.2 Synthese von 1-Methyl-(trimethylsilyl)-allen (93)^[114]

30 g (234 mmol) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol (**102**) wurden in 230 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 78 ml (234 mmol) 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether versetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde die Mischung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur 2 h gerührt. Die inzwischen graue Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und 26.8 g (234 mmol) frisch über Phosphorpentoxid destilliertes Methansulfonsäurechlorid innerhalb von 10 min. zugegeben. Nach 30 min. wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die gelbe Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt.

21.4 g (246 mmol) Lithiumbromid und 35.3 g Kupfer(I)bromid (246 mmol) wurden gemischt und der Reaktionskolben nach dem Evakuieren kurz mit der Bunsenbrennerflamme erhitzt. Nach 30 min. wurde der Kolben mit Argon geflutet, mit 260 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt und der Kolben mit einem KPG-Rührer ausgestattet. Die resultierende grüne Lösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und anschließend schnell (1-2 min.) unter starkem Rühren 78 ml (235 mmol) 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung zugegeben. Nach 20 min. Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ bildete sich eine viskose, gelb-grüne Suspension, die auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dann mit dem zuvor dargestellten Mesylat-Derivat des Trimethylsilylpropinols über 45 min. versetzt wurde. Nach 30 min. Rühren wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die inzwischen blaugraue Mischung wurde in eine stark gerührte Mischung aus 200 ml Petrolether, 200 ml Wasser und 400 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung gegeben und die organische Phase abgetrennt. Anschließend wurde die organische Phase zweimal mit je 200 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, mehrmals mit Portionen von je einem Liter Wasser und zum Schluß mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei Normaldruck an einer Vigreuxkolonne abdestilliert. Die verbliebene klare Flüssigkeit wurde durch eine Vigreuxkolonne destilliert und 18 g des 1-Methyl-trimethylsilyllallens als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 18 g (143 mmol, 61%) **93**

Lit.^[114]: 71%

Sdp.: 52 - 53°C (4 mbar)

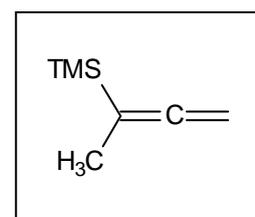
Lit.^[114]: 52 - 53 °C (90 Torr)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3150 (w), 3046 (w), 2950 (w, CH), 2847 (s, CH), 1628 (s, C=C=C), 1440 (m, CH₃-Def.), 1160 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.05 (s, 9H, TMS), 1.66 (t, 3H, -CH₃, ⁴J = 3.3 Hz), 4.22 (q, 2H, C=CH₂, ⁴J = 3.3 Hz).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = -2.0 (q, TMS), 15.3 (q, CH₃), 67.7 (t, =CH₂), 91.4 (s, =C(CH₃)TMS), 211.5 (s, C=C=C).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 126 (70) [M⁺], 111 (60) [M⁺ - CH₃], 83 (70) [M⁺ - C₃H₇], 73 (100) [(CH₃)₃Si⁺], 59 (10), 43 (10) [C₃H₇⁺], 39 (4).

Die spektroskopischen Daten von **93** stimmen gut mit den in der Literatur^[114] angegebenen Werten überein.

4.1.2 Cyclopentenanellierung von **93** an **23**^[114]

3.52 g (32 mmol) Cycloheptenon (**23**) und 6.0 g (47.6 mmol) des Allens **93** wurden unter Argon in 150 ml abs. Methylenchlorid gelöst und auf -78° gekühlt. Dann wurden 5.24 ml (47.6 mmol) Titan-tetrachlorid zugegeben und die tiefrote Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung portionsweise in eine stark gerührte Mischung aus 300 ml Wasser und 300 ml Diethylether gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und eine nicht trennbare Mischung der beiden Diastereoisomere **94a** und **94b** im Verhältnis 80:20 als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.94 g (29.4 mmol, 92%) **84a/b**, farbloses Öl Lit.^[114]: 94%

R_f-Wert: 0.70 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

Die Zuordnung der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren erfolgte aus der Mischung. Da das ¹H-NMR-Spektrum nicht vollständig aufgespalten war, werden die Signale zusammen aufgeführt.

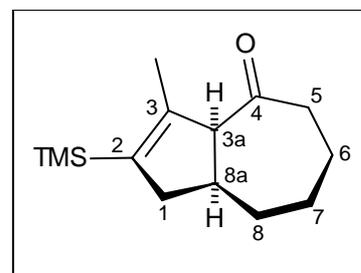
rac-(3a*S*,8a*S*)-3-Methyl-2-(trimethylsilyl)-3a,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-4(1*H*)-on 94a

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950 (s, CH), 2825 (s, CH), 2860 (s, CH), 1705 (s, C=O), 1450 (w, CH-Def.), 1325 (m), 1245 (m), 1065 (s), 845 (s), 830 (w), 750 (w), 685 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.06 (s, 9H, TMS, **83a**), 1.36 – 1.63 (m, 1H), 1.64 (br. s, 7H, **83b**), 1.66 (br s, 7H, **83a**), 1.80 – 2.04 (m, 1H), 2.08 – 2.36 (m, 3H), 2.43 – 2.66 (m, 2H), 3.60 (br. d, 1H, ³*J* = 9.0 Hz, **83a**), 3.68 (br. d, 1H, ³*J* = 9.7 Hz, **83b**).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 0.34 (s, TMS), 17.3 (q, 3-CH₃), 24.9, 32.2, 34.6, 42.8, 45.2 (5t, C-1, C-5, C-6, C-7, C-8), 39.4 (d, C-8a), 68.8 (d, C-3a), 137.8, 147.9 (2s, C-2, C-3), 210.8 (s, C-4).

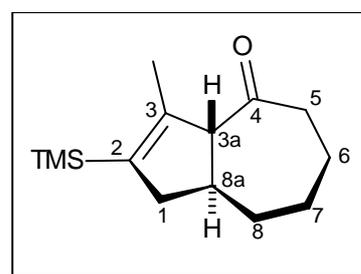
MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 236 (20) [M⁺], 221 (25) [M⁺ - CH₃], 207 (5) [M⁺ - HCO], 193 (12) [M⁺ - CH₃ - CO], 179 (5) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 166 (12), 146 (2), 131 (25) [M⁺ - HOSi(CH₃)₃ - CH₃], 119 (18), 105 (20), 91 (15), 73 (100) [(CH₃)₃Si⁺], 59 (10), 45 (10), 41 (4) [C₃H₅⁺].

rac-(3a*R*,8a*S*)-3-Methyl-2-(trimethylsilyl)-3a,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-4(1*H*)-on 94b

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 0.34 (s, TMS), 17.3 (q, 3-CH₃), 24.2, 29.5, 36.5, 42.8, 44.9 (5t, C-1, C-5, C-6, C-7, C-8), 46.0 (d, C-8a), 68.2 (d, C-3a), 137.4, 149.1 (2s, C-2, C-3), 210.8 (s, C-4).



Die Daten des IR- und des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums stimmen gut mit den in der Literatur^[114] angegebenen Werten überein.

4.1.3 Isomerisierung und Desilylierung von **94a/b**^[114]

4.1.3.1 Synthese von *rac*-(8a*S*)-3-Methyl-2,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-4(1*H*)-on (104)

660 mg (2.80 mmol) der Diastereoisomerenmischung aus **94a** und **94b** wurden in 14 ml Methanol p.a. gelöst und unter Argon mit 193 mg (1.40 mmol) trockenem Kaliumcarbonat p.a. versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in eine gerührte Mischung aus 20 ml dest. Wasser und 20 ml Diethylether gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel getrennt und **104** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 316 mg (1.94 mmol, 70%) **104**, farbloses Öl Lit.^[114]: 91%

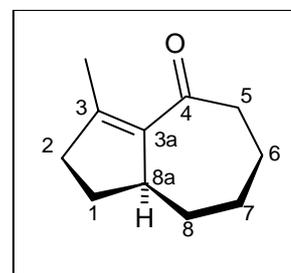
R_f-Wert: 0.06 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (s, CH), 2860 (s), 1670 (s, C=O), 1610 (s, C=C), 1445 (w, CH-Def.), 1430 (m, CH-Def.), 1470 (m, CH-Def.), 1320 (m), 1270 (s), 1245 (w), 1180 (w), 1160 (w), 865 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.16 – 1.65, 1.70 – 1.96, 2.03 – 2.12, 2.20 – 2.60 (4m, 12H, je 2x 1-H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.02 (s, 3H, 3-CH₃), 2.87 (m_C, 1H, 8a-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 17.1 (q, 3-CH₃), 25.7, 31.1, 31.2, 37.6, 39.1 (5t, C-1, C-2, C-6, C-7, C-8), 46.1 (t, C-5), 47.3 (d, C-8a), 140.1 (s, C-3a), 155.5 (s, C-3), 203.3 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 164 (100) [M^+], 149 (10) [$M^+ - CH_3$], 135 (20) [$M^+ - CH_2CH_3$], 121 (40) [$M^+ - CH_3 - CO$], 107 (50) [$M^+ - CH_3CH_2CO$], 94 (45), 79 (75) [$M^+ - C_4H_9CO$], 65 (4) [$M^+ - CO - C_5H_{11}$], 55 (2) [$C_3H_3O^+$], 41 (4).

Die Daten des IR- und des 1H -NMR Spektrums stimmen gut mit den in der Literatur^[114] angegebenen Werten überein.

4.1.4 Epoxidierung von **104**

4.1.4.1 Synthese von **1a-Methyloctahydro-8H-azuleno[1,8a-b]oxiren-8-on (105a)** und *rac*-(**1aS,3aS,8aR**)-**1a-Methyloctahydro-8H-azuleno[1,8a-b]oxiren-8-on (105b)**

4.66 g (28.4 mmol) des Enons **104** wurde in 300 ml Methanol p.a. gelöst und unter Rühren mit 8.82 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung in Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurden innerhalb von 20 min. 24.84 ml 6 M NaOH-Lösung zugetropft. Die zu Anfang klare Lösung trübte sich innerhalb von wenigen Minuten und nach etwas 10 min. bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Lösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 300 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Diethylether und je 100 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend zur Reduktion von gelöstem Wasserstoffperoxid mehrmals mit je 50 ml gesättigter Eisen(II)sulfatlösung gewaschen. Es wurde noch einmal mit 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das braune, ölige Rohprodukt durch Kieselgel filtriert (Petrolether:Diethylether = 4:1). Das Diastereoisomerengemisch (**105a:105b** = 3.5:1) des Epoxids **105a/b** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.40 g (24.4 mmol, 86%), **105a:105b** = 3.5:1, farbloser Feststoff

Die Diastereoisomeren wurden per HPLC (Petrolether:Diethylether = 4:1 oder Cyclohexan:Ethylacetat = 4:1) getrennt:

Fraktion 1: *rac*-(1a*R*,3a*S*,8a*S*)-1a-Methyloctahydro-8*H*-azuleno[1,8a-b]oxiren-8-on (105a)

***R_f*-Wert:** 0.38 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

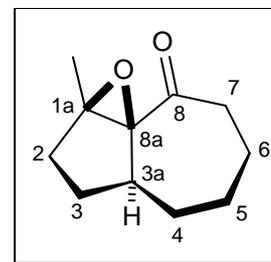
Smp.: 51°-53°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2964 (s), 2920 (s, CH), 2854 (s, CH), 1701 (s, C=O), 1446 (w, CH-Def.), 1402 (m, CH-Def.), 1371 (m), 1338 (m), 1315 (m), 1272 (m, Epoxid), 1098 (m), 878 (m, Epoxid), 867 (m), 807 (m), 723 (m), 637 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.02 – 1.23, 1.20 - 1.28, 1.39 – 1.50, 1.59 - 1.65, 1.68 – 1.77 (5m, 10H, je 1x 2-H_a, 7-H_a, je 2x 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.54 (s, 3H, 1-CH₃), 1.91, 2.32, 2.49 (3m_c, 3H, 2-H_b, 3a-H, 7-H_b).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 14.8 (q, 1-CH₃), 25.1, 26.9, 30.0, 30.4 (4t, C-3, C-4, C-5, C-6), 32.3 (t, C-2), 41.6 (d, C-3a), 44.6 (t, C-7), 71.3, 73.1(2s, C-1, C-8a), 206.3 (C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (20) [M⁺], 164 (20) [M⁺ - O], 152 (10) [M⁺ - CO], 137 (35) [M⁺ - CH₃CO], 123 (30) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 109 (60) [M⁺ - CH₃CH₂CH₂CO], 94 (50), 80 (60), 67 (50), 55 (30) [C₄H₇⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

Fraktion 2: *rac*-(1a*S*,3a*S*,8a*R*)-1a-Methyloctahydro-8*H*-azuleno[1,8a-b]oxiren-8-on (105b)

***R_f*-Wert:** 0.28 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

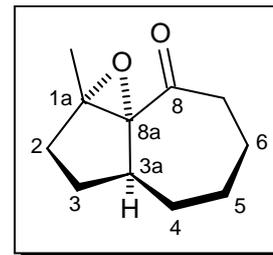
Smp.: 48°-50°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2962 (s), 2921(s, CH), 2853 (s, CH), 1700 (s, C=O), 1444 (s, CH-Def.), 1400 (m, CH-Def.), 1368 (m), 1338 (m), 1315 (m), 1271 (m, Epoxid), 1098 (m), 877 (m), 856 (m), 803 (m), 721 (m), 622 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.03 – 1.14, 1.18 – 1.39, 1.46 – 1.57, 1.58 – 1.69, 1.80 – 1.97 (5m, 10H, je 1x 2- H_a , 7- H_a , je 2x 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.73 (s, 3H, 1- CH_3), 2.27, 2.42, 2.59 (3m_c, 3H, 2- H_a , 3a-H, 7- H_a).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 14.7 (q, 1- CH_3), 23.6, 28.5, 28.8, 31.0 (4t, C-3, C-4, C-5, C-6), 33.0 (t, C-2), 41.0 (d, C-3a), 44.1 (t, C-7), 70.9, 72.8 (2s, C-1, C-8a), 205.0 (C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (20) [M^+], 164 (20) [$\text{M}^+ - \text{O}$], 152 (30) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 137 (30) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$], 123 (38) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$], 109 (50) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$], 94 (60), 80 (65), 67 (60), 55 (45) [C_4H_7^+], 43 (100) [C_3H_7^+].

CHN-Analyse: (Diastereoisomerenmischung).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180.24)	Ber.: C 73.30%	H 8.95%
	Gef.: C 72.95%	H 8.81%

4.1.5 Säurekatalysierte Öffnung der Epoxide **105a** und **105b**

4.1.5.1 Umsetzung des Epoxids **105a/b** mit CSA zu 3a-Hydroxy-3-methoxy-3-methyloctahydroazulen-4(1H)-on (**94a/b**)

100 mg (0.56 mmol) des Epoxyketons **105a/b** (als 2:1 Diastereoisomerengemisch) wurden in 4 ml Methanol p.a. gelöst, mit 100 mg (0.24 mmol) getrockneter (10 h im Hochvakuum bei 80 °C) Camphersulfonsäure versetzt und die klare Lösung 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 1 M NaOH-Lösung auf pH=12 eingestellt und die wässrige Phase viermal mit je 10 ml Diethylether und einmal mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt, und die Mischung (Verhältnis 7.8:1) der beiden Diastereoisomeren wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 62.7 mg (0.29 mmol, 53%) **106a:106b** = 7.8:1, farbloser Feststoff
28.0 mg (0.16 mmol, 28%) **94b**

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus 4.1.5.2 überein.

4.1.5.2 Umsetzung des Epoxids **105a/b** mit BF_3

677 mg (3.76 mmol) des Epoxyketons **105a/b** wurden in 11 ml abs. Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 890 mg (1.52 ml, 27.8 mmol) abs. Methanol versetzt. Die klare Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, 40 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ injiziert und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 μl Triethylamin p.a. zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 9:1) gereinigt. Die Mischung (Verhältnis 3.2:2) der beiden Diastereoisomeren **106a/b** wurde als farbloser Feststoff erhalten, der zur Charakterisierung der Einzelkomponenten per HPLC (Cyclohexan:Ethylacetat = 9:1) aufgetrennt werden konnte. Zusätzlich konnte der Allylmethylether **107** als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 502 mg (2.41 mmol, 65%), **106a:106b** = 3.3:1, farbloser Feststoff

Fraktion 1: *rac*-(3*S*,3*aS*,8*aS*)-3*a*-Hydroxy-3-methoxy-3-methyloctahydroazulen-4(1*H*)-on (106a)

Smp.: 66°- 68°C

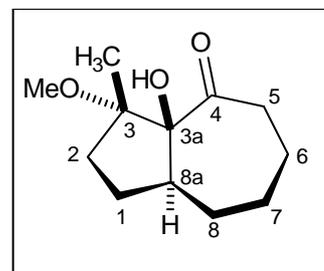
***R_f*-Wert:** 0.23 (Petrolether:Diethylether = 9:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3492 (br., OH), 2939 (m, CH), 2856 (m, CH), 1699 (s, C=O), 1449 (s, CH-Def.), 1376 (m, CH_3 -Def.), 1307 (m), 1273 (s, C-O), 1157 (m), 1131 (m), 1076 (m), 1063 (m), 1028 (m), 954 (m), 837 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400.1 MHz):

δ (ppm) = 1.24 (s, 3H, 3- CH_3), 1.34 (m_c , 1H, 6- H_a), 1.45 – 1.85 (m, 7H, 2- H_a , je 2x 1-H, 7-H, 8-H), 1.91 – 2.03 (m, 2H, 2- H_b , 6- H_b), 2.45 (ddd, 1H, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J_a = 3.0$ Hz, $^3J_b = 7.0$ Hz, 5- H_a), 2.87 (m_c , 1H, 8a-H), 2.97 (ddd, 1H, $^2J = 11.7$, $^3J_a = 3.0$ Hz, $^3J_b = 11.7$ Hz, 5- H_b), 3.10 (s, 3H, OCH_3).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 100.6 MHz):

δ (ppm) = 16.1 (q, 1- CH_3), 26.2, 26.3, 28.6, 29.7 (4t, C-1, C-6, C-7, C-8), 31.7 (t, C-2), 43.2 (t, C-5), 44.0 (d, C-8a), 49.2 (q, OCH_3), 86.3, 91.4 (2s, C-1, C-3a), 216.6 (s, C-4)

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 212 (1) [M^+], 194 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 180 (30) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 152 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CO}$], 127 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}$], 109 (5) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}$], 97 (4), 86 (60), 71 (10), 55 (20) [C_4H_7^+], 43 (30) [C_3H_7^+].

Von **106a** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

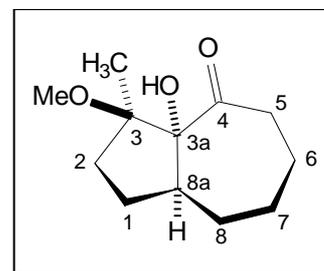
Fraktion 2: *rac*-(3*R*,3*aR*,8*aS*)-3*a*-Hydroxy-3-methoxy-3-methyloctahydroazulen-4(1*H*)-on (106b)

R_f -Wert: 0.20 (Petrolether:Diethylether = 9:1), farbloser Feststoff

Smp.: 53°- 56°C

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.19 (s, 3H, 3- CH_3), 1.23 – 2.17 (m, 10H, je 2x 1-H, 2-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.20 (m_c , 1H, 8a-H), 2.31 (ddd, 1H, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 5- H_a), 2.43 (nicht vollständig aufgespaltenes ddd, 1H, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 5- H_b).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 19.4 (q, 1- CH_3), 20.9, 21.6, 22.9, 27.4 (4t, C-1, C-6, C-7, C-8), 31.7 (t, C-2), 40.1 (t, C-5), 45.5 (d, C-8a), 51.4 (q, OCH_3), 78.8, 79.7 (2s, C-1, C-3a), 213.4 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 212 (1) [M^+], 184 (1) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 169 (8) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 152 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3\text{OH}$], 137 (10) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$], 124 (15), 111 (40), 98 (20), 85 (45), 71 (25), 55 (30) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$], 43 (30) [C_3H_7^+].

CHN-Analyse: (Diastereoisomerenmischung)

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212.28) Ber.: C 67.89% H 9.50%
Gef.: C 67.55% H 9.74%

Die IR-Spektren von **106a** und **106b** waren identisch.

Fraktion 3: 2-Methoxy-3-methyl-2,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-azulen-4-on (107)

Ausbeute: 67 mg (0.37 mmol, 10%) **107**, farblose Kristalle.

R_f-Wert: 0.15 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

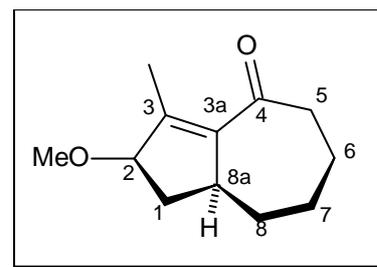
Smp.: 60 -62°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (s, CH), 2860 (s), 2813 (m, OCH₃), 1680 (s, C=O), 1620 (s, C=C), 1443 (w, CH-Def.), 1432 (m, CH-Def.), 1345 (m), 1271 (s), 1245 (w), 1180 (w), 1092 (s, C-O-C), 825 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.80 - 1.32, 1.42 - 1.72 (2m, 6H, je 2x 6-H, 7-H, 8-H), 1.36 (ddd, ³J_a = 4.9 Hz, ³J_a = 7.2 Hz, ³J_a = 12.2 Hz, 1-H_a), 1.94 (ddd, ³J_a = 4.2 Hz, ³J_a = 7.9 Hz, ³J_a = 12.2 Hz, 1-H_b), 2.17 (m_c, 1H, 5-H_a), 2.31 (dd, 3H, ⁵J_a = 1.04 Hz, ⁴J_b = 1.6 Hz, CH₃), 2.48 (ddd, nicht vollst. aufgesp., 1H, J_a = 2.1 Hz, J_b = 12.4 Hz, 5-H_b), 2.68 (m_c, 1H, 8a-H), 3.12 (s, 3H, 2-OCH₃), 4.01 (tq, 1H, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2-H)



¹³C-NMR (C₆D₆, 100.6 MHz):

δ (ppm) = 14.4 (q, 3-CH₃), 25.1, 31.0, 37.5, 2x 45.8 (5t, C-1, C-5, C-6, C-7, C-8), 44.7 (d, C-8a), 56.4 (q, 2-OCH₃), 88.0 (d, C-2), 141.7, 151.7 (2s, C-3, C-3a), 201.5 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 194 (20) [M⁺], 179 (100) [M⁺ - CH₃], 164 (30) [M⁺ - 2 CH₃], 151 (40) [M⁺ - CH₃ - CO], 147 (5) [M⁺ - CH₃ - CH₃OH], 133 (20), 123 (70), 119 (35) [M⁺ - CH₃ - CH₃OH - CO], 105 (40) [M⁺ - CH₃OH - CH₃CH₂CO], 91 (70) [M⁺ - CH₃OH - CH₃(CH₂)₂CO], 77 (50) [M⁺ - CH₃OH - CH₃(CH₂)₃CO], 67 (30), 55 (30) [C₃H₃O⁺], 51 (30), 39 (80).

CHN-Analyse:

$C_{12}H_{18}O_2$ (194.27)	Ber.: C 74.19%	H 9.34%
	Gef.: C 73.98%	H 9.53%

4.1.5.3 Öffnung von **105a/b** mit $BF_3 \cdot Et_2O$ im aprotischen Medium: Synthese von **3a-Hydroxy-3-methyl-3a,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-4(1H)-on (109)**

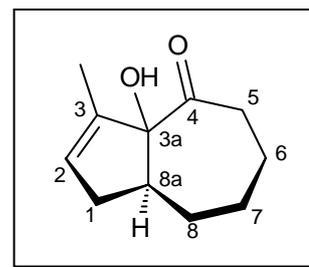
188 mg (1.04 mmol) der Mischung der beiden Epoxide **105a** und **105b** wurden in 3 ml abs. Methylenchlorid gelöst und bei 0 °C mit 10 μ l $BF_3 \cdot Et_2O$ versetzt. Die Lösung färbte sich sofort gelblich und wurde nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur tiefrot. Es wurde 10 μ l Triethylamin p.a. zugegeben, mit 3 ml Wasser verdünnt und mit 2 M Salzsäure auf pH = 2 angesäuert. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das ölige Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 4:1) gereinigt. Das α -Hydroxyketon konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 63 mg (0.35 mmol, 35%) **109**, farbloses Öl

R_f-Wert: 0.34 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

¹H-NMR (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.09 - 1.51, 1.81 - 2.18 (2m, 10H, 1-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.76 (m_c , 3H, 3-CH₃), 3.75 (m_c , 1H, 8a-H), 6.10 (m_c , 1H, 2-H).



¹³C-NMR (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 15.9 (q, 3-CH₃), 2x 20.3, 25.7, 28.3, 31.3 (5t, C-1, C-5, C-6, C-7, C-8), 39.7 (d, C-8a), 132.3 (s, C-3), 144.9 (d, C-2), 203.0 (s, C-4), 74.6 (s, C-3a).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (4) [M^+], 162 (3) [$M^+ - H_2O$], 152 (100) [$M^+ - CO$], 137 (4) [$M^+ - CO - CH_3$], 127 (4), 109 (10) [$M^+ - 2 CO - CH_3$], 98 (40), 82 (100), 70 (10), 54 (10), 43 (5) [$C_3H_7^+$].

Da die Reaktion nur zum Beweis des Mechanismus zur Bildung von **107** aus **105a/b** durchgeführt wurde, ist **109** nicht vollständig durchcharakterisiert worden.

4.1.6 Öffnung von **105a/b** mit der *Schlosser*-Base LIKADOR

4.1.6.1 Synthese von **7-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-inden-1-carbonsäure (112)**

1.25 ml (2.56 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan wurden in einem Schlenkkolben unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und bei -78 °C in 2 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden unter Rühren 224 mg (2 mmol) Kaliumtertbutoxid und 280 µl abs. Diisopropylamin zugegeben und 15 min. gerührt. Im Abschluß gab man 162 mg (0.9 mmol) des Epoxids **105a/b** als Feststoff schnell zu und erwärmte innerhalb von 45 min. auf 0 °C und versetzte die Mischung mit 20 µl BF₃*Et₂O. Die Suspension wurde innerhalb von 50 min. auf Raumtemperatur erwärmt und dann im geschlossenen Kolben 12 h auf 80 °C erhitzt. Es wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Diethylether:Eisessig = 1:1:0.02). Die Carbonsäure **112** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 30 mg (0.17 mmol, 19%) **112**, farbloser Feststoff

Es wird empfohlen die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH=1 anzusäuern um das Salz von **112** vollständig in die Säure zu überführen. Auf diese Weise sollte sich die Ausbeute deutlich steigern lassen.

R_f-Wert: 0.42 (Petrolether:Diethylether:Eisessig = 1:1:0.02)

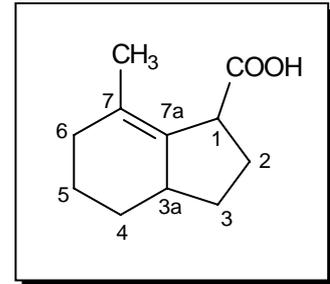
Smp.: 98°- 100°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3116 (br., COOH), 2931 (s, CH), 2844 (s, CH), 1699 (s, C=O), 1441 (m, CH-Def.), 1409 (m, CH-Def.), 1378 (w), 1319 (m), 1238 (s), 1180 (m), 1092 (w), 941 (m), 803 (w), 674 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 599.2 MHz):

δ (ppm) = 0.88 (ddd, 1H, $^2J = 15.7$ Hz, $^3J_a = 3.4$ Hz, $^3J_b = 12.3$ Hz, 4-H_a), 1.19 – 1.30 (m, 2H, 2-H_a, 5-H_a), 1.52 (m_c, 1H, $^3J_a = 3.6$ Hz, $^3J_a = 6.6$ Hz, 3-H_a), 1.77 (m_c, 1H, 3-H_b), 1.85 (ddd, 1H, $^2J = 15.7$ Hz, $^3J_a = 3.8$ Hz, $^3J_b = 12.5$ Hz, 4-H_b), 2.00 (dddd, 1H, $^3J_a = 2.6$ Hz, $^3J_b = 8.8$ Hz, $^3J_c = 8.8$ Hz, $^2J = 11.2$ Hz, 5-H_b), 2.09 – 2.28 (m, 3H, 6-H, 2-H_b), 2.75 (m_c, 1H, 3a-H), 3.49 (d, 1H, $^3J = 5.7$ Hz, 1-H), 12.56 (s, 1H, COOH).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 150.6 MHz):

δ (ppm) = 13.32 (q, 7-CH₃), 22.4 (t, C-3), 28.1 (t, C-2), 29.6 (t, C-5), 35.1 (t, C-4), 36.8 (t, C-6), 40.4 (d, C-1), 44.3 (d, C-3a), 132.6, 133.4 (2s, C-7, C-7a), 180.7 (s, 1-COOH).

ESI-MS (ES-) m/z (%) = 179 [M – H⁺]**ESI-MS** (ES+) m/z (%) = 203 [M + Na⁺]**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (30) [M⁺], 165 (40) [M⁺ - CH₃], 135 (100) [M⁺ - COOH], 119 (50) [M⁺ - C₂H₅O₂], 107 (20), 93 (50), 79 (30), 67 (20), 55 (15), 41 (20).

CHN-Analyse:C₁₁H₁₆O₂ (180.24)

Ber.: C 73.30% H 8.95%

Gef.: C 73.13% H 8.78%

4.2 Synthese einer Cyclopropanierungsvorstufe über Ozonolyse/Ringschluß

4.3 Synthese von 2,3,4,5,6,7-Hexahydroazulen-1,8-dion (119)

4.3.1.1 Synthese von 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1H-naphtalen-2-on (118)^[119]

In eine Lösung von 16.2 g (0.10 mol) 6-Methoxytetralon (**117**) in 200 ml abs. Ethanol wurden bei -75 °C 500 ml Ammoniak kondensiert. Unter Argon wurden dann innerhalb 1 h 20.0 g (0.87 mol) Natrium in erbsengroßen Stücken zugegeben. Dabei färbte sich die Lösung zunächst gelbgrün und schließlich tiefblau. Anschließend wurde 1 h bei -75 °C gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Man ließ langsam Raumtemperatur annehmen und rührte insgesamt 18 h, wobei der Ammoniak langsam verdampfte. Die inzwischen gelbgrüne, gallertartige Masse wurde auf -5 °C gekühlt und bei dieser Temperatur zunächst mit 100 ml Diethylether und dann vorsichtig mit insgesamt 500 ml Eiswasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase sechsmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Öl in 200 ml Dimethoxyethan (DME), 100 ml Wasser und 100 ml Eisessig gelöst. Es wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase sechsmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, zweimal mit je 100 ml ges. Natriumchloridlösung und einmal mit 100 ml dest. Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat und Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das ölige Rohprodukt wurde fraktioniert destilliert und das Enon **118** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 13.5 g (0.09 mol, 90%) **118**, farbloses Öl Lit.^[119]: 89%

Sdp.: 58 - 60°C (0.025 mbar)

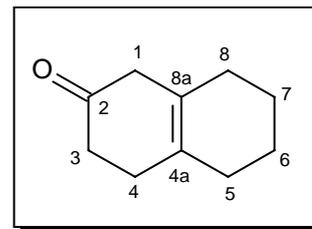
R_f-Wert: 0.50 (Petrolether:Diethylether = 1:9)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925 (s, CH), 2834 (s, CH), 1719 (s, C=O), 1445 (m, CH-Def.), 1402 (m, CH-Def.), 1375 (m), 1341 (w), 1309 (w), 1295 (w), 1273 (w), 1242 (w), 1206 (m), 1099 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.40 - 2.60 (m, 12H, je 2x 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.24 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, 1-H_a), 2.27 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, 1-H_b).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 23.1, 23.6, 30.2, 30.3, 31.3, 39.3, 40.9 (7t, C-1, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 123.7, 126.6 (2s, C-4a, C-8a), 208.1 (s, C-2).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 150 (100) [M⁺], 122 (12) [M⁺ - CO], 94 (82) [M⁺ - C₂H₄ - CO], 80 (98), 66 (26), 55 (29) [C₃H₃O⁺], 41 (30).

Die spektroskopischen Daten von **118** stimmen gut mit den in der Literatur^[119] angegebenen Werten überein.

4.3.1.2 Synthese des Dions 2,3,4,5,6,7-Hexahydroazulen-1,8-dion (**119**)^[126]

In eine Lösung von 3 g (20 mol) des Ketons **118** in 10 ml abs. Methanol und 10 ml abs. Methylenchlorid wurde bei -78 °C ein Ozonstrom eingeleitet, bis sich die Lösung sichtbar blau färbte (ca. 90 min.). Dann wurde sofort mit Argon gespült, bis die blaue Farbe wieder verschwunden war und die Lösung dann mit 10 ml (847 mg, 13.6 mmol) Trimethylphosphit versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt, und man ließ 16h bei Raumtemperatur Rühren. Nach negativem Peroxidtest (Peroxidteststreifender Fa. *Merck*) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt fraktioniert destilliert. Man erhielt das Dion **119** als leicht gelbliches Öl.

Ausbeute: 2.40 g (14.7 mmol, 73%) **119**,

Lit.^[126]: 72%

Sdp.: 81 -83°C (0.05 mbar)

Lit.^[126]: 86-87 °C(0.6 mm)

FT-IR (Film):

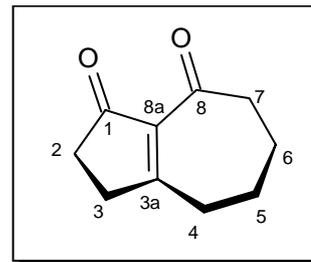
$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1935 (s, CH), 2867 (s, CH), 1719 (s, C=O), 1657 (s, C=O), 1612 (s, C=C), 1451 (s, CH-Def.), 1430 (s, CH-Def.), 1386 (s), 1294 (s), 1216 (s), 1171 (s), 912 (m), 889 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.30 – 1.65, 1.80 – 1.52 (2m, 12H, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7).

¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.9, 24.9, 33.6, 35.4 (4t, C-3, C-4, C-5, C-6), 37.8, 44.6 (2t, C-2, C-7), 117.1, 125.9 (2s, C-3a, C-8a), 197.6, 202.2 (2s, C-1, C-8).



ESI-MS (ES+)

m/z (%) = 187 (M + Na⁺), 165 (M⁺ + H).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 164 (100) [M⁺], 149 (50) [M⁺ - CH₃], 135 (30) [M⁺ - HCO], 121 (80), 107 (50) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 91 (20), 79 (35) [M⁺ - CO - CH₃CH₂CO], 65 (10) [M⁺ - CH₂CO - CH₃CH₂CO], 55 (20) [C₄H₇⁺], 39 (20).

Die Daten des Infrarotspektrums von **119** stimmen mit den Literaturangaben überein.^[126]

4.4 Synthese der Dithiolane **123** und **124**

500 mg (3.05 mmol) des Dions **119** wurden unter Argon in 25 ml CHCl₃ p.a. gelöst und mit 320 mg (286 ml, 3.4 mmol) Propandithiol versetzt. Die klare Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren wurden 91 ml BF₃*Et₂O zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 96 h gerührt. Dann wurden 100 ml Triethylamin p.a. zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether:Diethylether = 4:1) an Kieselgel gereinigt und **123** als farbloses Öl und **124** als farbloser Feststoff erhalten.

Fraktion 1: 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-8H-spiro[azulen-1,2'-[1,3]dithiolan]-8-on (**124**)

Ausbeute: 64 mg (0.2 mmol, 7%) **123**, farbloser Feststoff
161 mg (0.98 mmol, 32%) **119**, Edukt

Smp.: 66 -68°C

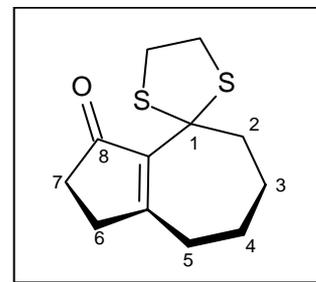
R_f-Wert: 0.08 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927 (s, CH), 2864 (s, CH), 1666 (s, C=O), 1606 (m, C=C), 1449 (w, CH-Def.), 1269 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.20 – 1.50, 1.80 – 1.90, 2.13 – 2.25 (3m, 8H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.38 – 2.50, 2.51 – 2.62 (2m, 4H, 6-H, 7-H), 2.97 – 3.13, 3.54 – 3.70 (2m, 4H, 2x S-CH₂).

**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 20.3, 22.0, 30.4, 37.7 (4t, C-3, C-4, C-5, C-6), 41.8 (t, 2x S-CH₂), 44.3 (t, C-2), 45.3 (t, C-7), 59.8 (s, C-1), 157.8 (s, C-3a), 177.5 (s, C-8a), 197.7 (s, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 240 (40) [M⁺], 212 (20) [M⁺ - CO], 207 (20) [M⁺ - HS], 179 (100) [M⁺ - HSCH₂CH₂], 152 (15), 148 (30), 137 (10), 120 (15), 91 (20), 77 (10), 71 (12), 45 (12), 39 (12).

CHN-Analyse:

C ₁₂ H ₁₆ O ₂ S ₂ (240.36)	Ber.: C 59.98%	H 6.72%
	Gef.: C 60.07%	H 6.80%

Fraktion 2: 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-3H-spiro[azulen-4,2'-[1,3]dithiolan]-3-on (123)

Ausbeute: 242 mg (1.01 mmol, 33.1%)

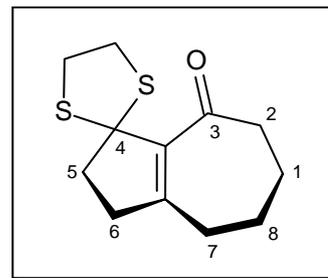
R_f-Wert: 0.19 (Petrolether:Diethylether = 4:1) **118**, farbloses Öl

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927 (s, CH), 2864 (s, CH), 1666 (s, C=O), 1609 (m, C=C), 1488 (w, CH-Def.), 1448 (m, CH-Def.), 1423 (m, CH-Def.), 1374 (m), 1328 (m), 1269 (w), 1046 (w), 898 (w), 835 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.45 – 1.57, 1.68 – 1.79, 1.80 – 1.98 (3m, 8H, 1-H, 2-H, 7-H, 8-H), 2.10, 2.46 (2m_c, 4H, 5-H, 6-H), 3.10, 3.77 (2m_c, 4H, 2x S-CH₂).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 24.5, 24.9, 30.3, 31.6 (4t, C-1, C-6, C-7, C-8), 35.1 (t, 2x S-CH₂), 42.0 (t, C-2), 44.0 (t, C-5), 62.0 (s, C-4), 143.6 (s, C-7a), 171.7 (s, C-3a), 204.0 (s, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 240 (60) [M⁺], 212 (30) [M⁺ - CO], 207 (30) [M⁺ - HS], 179 (100) [M⁺ - HSCH₂CH₂], 151 (15), 148 (40), 137 (10), 123 (15), 119 (30), 91 (30), 77 (15), 71 (12), 65 (10), 45 (15).

CHN-Analyse:

C ₁₂ H ₁₆ O ₂ S ₂ (240.36)	Ber.: C 59.98%	H 6.72%
	Gef.: C 60.19%	H 6.95%

5 Synthese eines am Achtring funktionalisierten Taxan-AB-Fragmentes

5.1 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 140

5.1.1 Synthese von 3,4-Dihydro-1(2H)-azulenon (125)

5.1.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Diazomethan

In einer Diazomethanapparatur wurde zu einer Mischung aus 84 ml Ethoxyethanol, 48 ml abs. Diethylether, 16 g KOH (0.296 mol) und 24 ml Wasser bei 60 °C eine Lösung von 31 g Diazogen (0.145 mmol) in 270 ml abs. Diethylether getropft. Die Zugabe sollte so schnell erfolgen, daß ebensoviel etherische Diazomethanlösung abdestilliert, wie Diazogenlösung zugegeben wurde. Nach Zugabe der Diazogenlösung wird solange reiner Ether zugetropft, bis das Destillat farblos und das Diazomethan vollständig aus der Lösung destilliert war. In der erhaltenen Lösung befanden sich etwa 96 mmol Diazomethan.

Ausbeute: ca. 96 mmol Diazomethan

5.1.1.2 1-Diazo-4-(4-phenyl)butan-2-on (130)^[130]

Bei 0 °C wurde Dihydrozimtsäurechlorid **126**, gelöst in 50 ml abs. Diethylether, vorsichtig zu der gemäß Abschnitt 5.1.1.1 hergestellten Diazomethanlösung getropft. Es wurde 6 h bei 0 °C gerührt und anschließend der Diethylether durch Einleiten von Argon an einer Diazomethanapparatur abdestilliert, wobei das Diazoketon **130** als gelbes Öl zurückblieb.

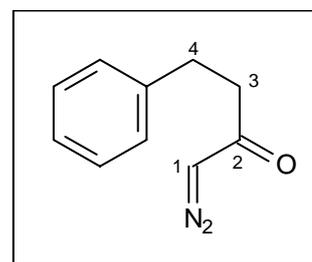
Ausbeute: 6.1 g (35.1 mmol, 99%) **130**, gelbes Öl

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3087 (w, aromat. CH), 3027 (w, aromat. CH), 2928 (w, CH), 2104 (s, N=N), 1638 (s, C=O), 1496 (m, N=N), 1453 (m, CH-Def.), 1376 (m), 1140 (m), 1099 (m), 1071 (m), 750 (m, aromat. CH-Def.), 699 (w, Ringdef.).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 2.45 (t, 2H, ³J = 8.1 Hz, 4-H), 3.05 (t, 2H, ³J = 8.1 Hz, 3-H), 4.59 (s, 1H, 1-H), 7.07 –7.62 (m, 5H, H-Aromat).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 30.1 (d, C-1), 42.5 (t, C-4), 53.8 (t, C-3), 126.4, 128.6, 128.7 (3d, 5x CH-Aromat), 141.3 (s, C_q-Aromat), 192.9 (s, C-2).

ESI-MS (ES+):

m/z (%) = 198.1 (100) [M + Na⁺]

Die Daten des IR-Spektrums und ¹H-NMR-Spektrums stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[130] Die Ausbeute ist in der Literatur nicht angegeben.

5.1.1.3 Synthese von 3,4-Dihydro-1(2H)-azulenon (**125**)^[130]

1.91 g (10.9 mmol) des Diazoketons **130** wurden in 20 ml Methylenchlorid p.a. gelöst und schnell zu einer siedenden Lösung von 50 ml Methylenchlorid und 2 mg [Rh(OAc)₂]₂ getropft. Nachdem die Lösung 30 min. unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde die gelblichbraune Lösung auf 0 °C gekühlt und unter starkem Rühren 0.2 ml Triethylamin p.a. zugegeben, wobei sich die Lösung dunkel verfärbte. Es wurde 30 min. bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Anschließend wurde zweimal mit je 20 ml 1 M Salzsäure gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Hydroazulenon **125** wurde als dunkelbraunes Öl erhalten, das für die weitere Umsetzung nicht weiter aufgereinigt werden mußte.

Ausbeute: 1.68 g (10.5 mmol, 95%) **125**, braunes Öl Lit.^[130]: 95%

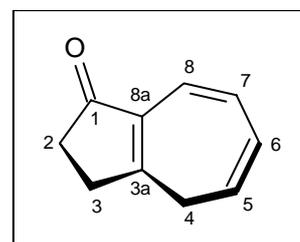
R_f-Wert: 0.27 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024 (m, =CH), 2924 (m, CH), 2829 (m, CH), 1697 (s, C=O), 1621 (m, C=C), 1561 (w), 1430 (m, CH-Def.), 1384 (m), 1334 (m), 1277 (s), 1140 (m), 1078 (m), 1005 (m), 822 (m), 793 (m), 737 (s), 699 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.93 – 2.01, 2.06 – 2.12 (2m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 2.42 (d, 2H, ³J = 6.2 Hz, 2x 4-H), 5.13 (dt, 1H, ³J_a = 10.2 Hz, ³J_b = 6.2 Hz, 5-H), 5.98 (dd, 1H, ³J_a = 10.6 Hz, ³J_b = 5.9 Hz, 7-H), 7.0 (d, 1H, ³J = 10.9 Hz, 8-H)



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 29.6, 31.1 (2t, C-3, C-4), 36.6 (t, C-2), 121.0 (s, C-3a), 123.4, 128.8 (2d, C-5, C-6), 130.4 (d, C-8), 137.5 (s, C-8a), 203.9 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 146 (50) [M^+], 131 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 117 (60) [$\text{M}^+ - \text{HCO}$], 115 (30), 104 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$], 91 (20) [C_7H_7^+], 78 (20), 63 (10), 51 (10), 39 (10).

CHN-Analyse:

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ (146.18)	Ber.: C 82.16%	H 6.89%
	Gef.: C 82.47%	H 6.81%

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[130]

5.1.2 Cyclopropanierung des Hydroazulenons **125** und Alkylierung des Propellans **135**

5.1.2.1 *rac*-(3a*S*,8a*R*)-2,3-Dihydro-1*H*,4*H*-3a,8a-methanoazulen-1-on (**135**)^[140]

In einer ausgeheizten Apparatur wurden unter Argon zu einer Mischung von 2.27 g (10.30 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid und 148 mg (3.70 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) langsam 55 ml abs. Dimethylsulfoxid getropft. Sofort setzte eine heftige Wasserstoffentwicklung ein, die nach 15 bis 20 min nachließ. Zu der milchig-weißen Suspension tropfte man unter Rühren eine Lösung von 500 mg (3.42 mmol) des Hydroazulenons **125** in 8 ml abs. Dimethylsulfoxid. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 75 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde portionsweise in 100 ml Eiswasser gegossen und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung (Petrolether:Diethylether = 4:1) erhielt man das Propellanon **135** als gelbliches Öl.

Ausbeute: 775 mg (4.84 mmol, 72%) **135**, gelbes Öl Lit.:^[140] 76%

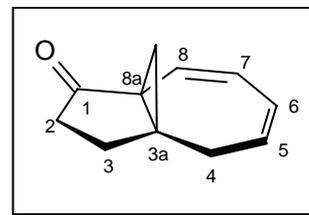
R_f-Wert: 0.22 (Petrolether:Diethylether = 4:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062 (w, =CH), 3028 (m, =CH), 2925 (s, CH), 2854 (m, CH), 1731 (s, C=O), 1603 (m, C=C), 1496 (m, CH-Def.), 1453 (m, CH-Def.), 1378 (m), 1266 (m), 1160 (m), 1098 (m), 982 (m), 754 (m), 699 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.78 (d, 1H, ²J = 4.4 Hz, 9-H_a), 1.31 – 1.87 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 2.26 (dd, 1H, ²J = 15.4 Hz, ³J = 8.1 Hz, 4-H_a), 2.35 – 2.50 (m, 1H, 4-H_b), 2.39 (d, 1H, ²J = 4.4 Hz, 9-H_b), 5.32 (m_c, 1H, ³J_a = 8.6 Hz, ³J_b = 15.4 Hz, 5-H), 5.60 (dd, 1H, ³J_a = 11.9 Hz, ³J_b = 6.0 Hz, 7-H), 5.75 (m_c, 1H, ³J_a = 6.0 Hz, ³J_b = 8.6 Hz, 6-H), 6.86 (d, 1H, ³J = 11.6 Hz, 8-H).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.0, 28.1, 31.9, 32.7 (4t, C-2, C-3, C-4, C-9), 41.4 (s, C-3a), 57.7 (s, C-8a), 122.3, 127.6, 128.4, 129.0 (4d, C-5, C-6, C-7, C-8), 209.7 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 160 (70) [M⁺], 145 (10) [M⁺ - CH₃], 142 (5) [M⁺ - H₂O], 133 (50), 117 (100) [M⁺ - CH₃ - CO], 104 (50) [M⁺ - C₃H₄O], 91 (40) [C₇H₇⁺], 78 (30), 65 (15), 51 (20), 39 (25).

Die spektroskopischen Daten des ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrums von **135** stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[140]

5.1.2.2 Alkylierung von **135**: Synthese von *rac*-(1*R*,7*S*,8*S*)-1-Methyl-2,3-dihydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-1-ol (**136a**)

Zu einer Lösung von 198 mg (1.24 mmol) Propellanon **135** in 80 ml abs. Diethylether wurden bei 0 °C unter Argon 3.33 ml (10.0 mmol) einer 3.0 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether getropft. Man rührte 3 h bei 0 °C und hydrolysierte dann sehr vorsichtig bei 0 °C mit 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer von dem Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Gemisch der beiden diastereoisomeren Alkohole **136a** und **136b** (11:1) analysenrein als nicht trennbaren, farblosen Feststoff.

Ausbeute: 217 mg (1.23 mmol, 99%) **136a**:**136b** = 11:1

R_f-Wert: 0.23 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

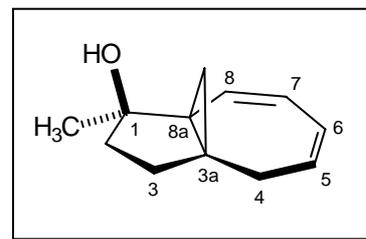
Smp.: 59 - 61°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3356 (br., OH), 3056 (w, CH Cyclopropan), 3018 (s, =CH), 2967 (s, CH), 2925 (s, CH), 2858 (s, CH), 2827 (w, CH), 1604 (m, C=C), 1553 (w), 1444 (w, CH-Def.), 1370 (m), 1297 (m, C-O), 1259 (w), 1135 (w), 1095 (m), 1068 (m), 927 (w), 704 (w), 641 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.77 (d, 1H, ²J = 4.60 Hz, 9-H_a), 1.28 – 1.42 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.41 (d, 1H, ²J = 4.4 Hz, 9-H_b), 2.27 – 2.46 (m, 2H, 2x 4-H), 5.60 (m_c, 1H, ³J_a = 6.1 Hz, ³J_b = 11.7 Hz, 5-H), 5.70 (dd, 1H, ³J_a = 6.1 Hz, ³J_b = 11.3 Hz, 6-H), 5.85 (dd, 1H, ³J_a = 6.1 Hz, ³J_b = 11.3 Hz, 7-H), 6.35 (d, 1H, ³J = 11.3 Hz, 8-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 13.7 (q, 1-CH₃), 24.6, 30.2, 32.3, 35.2 (4t, C-2, C-3, C-4, C-9), 38.3 (s, C-3a), 47.1 (s, C-8a), 79.0 (s, C-1), 122.4, 127.2, 128.3, 132.4 (4d, C-5, C-6, C-7, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 176 (30) [M⁺], 161 (30) [M⁺ - CH₃], 158 (28) [M⁺ - H₂O], 143 (70) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 133 (25) [M⁺ - CH₃ - CO], 128 (40), 117 (70) [M⁺ - H₂O - C₃H₅⁺], 105 (40), 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (45), 65 (25) [C₅H₅⁺], 51 (20), 43 (100) [C₃H₇⁺].

Da die Verbindung **136a/b** sich nach der HPLC-Reinigung nicht vollständig von allen Lösungsmittelresten befreien ließ, wurde die Elementarzusammensetzung zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

C ₁₂ H ₁₄ O (176.25)	Ber.: C 81.77%	H 9.15%
	Gef.: C 81.11%	H 8.77%

Exakte-Masse:

C ₁₂ H ₁₄ O	Ber.: 176.1202
	Gef.: 176.1234

5.2 Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung des Propellans **136a/b**: Synthese von Bicyclo[5.3.1]undeca-3,5,7-trien-1-ol (**137**)

120 mg (0.682 mmol) des Alkohols **136a/b** wurden in 8 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst und mit 5 ml 0.95 M Trifluoressigsäurelösung in Wasser versetzt. Nach 22 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 150 μ l Trifluoressigsäure zugesetzt und nach weiteren 22 h Rühren noch einmal 100 μ l Trifluoressigsäure zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde solange mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war und der pH Wert etwa 10 erreicht hatte. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 1:1) gereinigt und **137** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 93 mg (0.53 mmol, 78%) **137**, farbloses Öl

R_f-Wert: 0.23 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

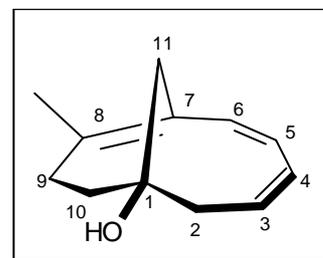
$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3334 (br., OH), 3011 (w, =CH), 2954 (s, CH), 2912 (s, CH), 1604 (m, C=C), 1549 (w), 1442 (w, CH-Def.), 1372 (m), 1287 (m, C-O), 1134 (w), 1092 (m), 1069 (m), 930 (w), 705 (w), 646 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.61 (d, 3H, ⁴J = 1.0 Hz, 8-CH₃), 1.65 (m_c, 2H, 2x 2-H), 1.73, 1.86 (2m_c, 4H, je 2x 9-H, 10-H), 1.97 (m_c, 2H, 2x 11-H), 5.39 – 5.52 (m, 2H, 3-H, 4-H), 5.89 (dd, 1H, ³J_a = 5.8 Hz, ³J_b = 11.7 Hz, 5-H), 6.20 (d, 1H, ³J = 11.7 Hz, 6-H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 24.9 (q, 8-CH₃), 26.1, 33.3, 36.5, 43.4 (4t, C-2, C-9, C-10, C-11), 75.0 (s, C-1), 125.8, 126.3, 128.7, 135.0 (4d, C-3, C-4, C-5, C-6), 147.3, 149.1 (2s, C-7, C-8).



MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 176 (70) [M⁺], 161 (50) [M⁺ - CH₃], 158 (5) [M⁺ - H₂O], 143 (45) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 133 (35) [M⁺ - CH₃CO], 119 (70), 105 (90), 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (45), 65 (20), 53 (15), 41 (40).

Die Verbindung **131** ist luftempfindlich und setzt sich innerhalb von einigen Tagen bei Raumtemperatur und Luftatmosphäre zu dem Endoperoxid **132** um. Die Elementarzusammensetzung wurde deshalb zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

C₁₂H₁₆O (176.25) Ber.: C 81.77% H 9.15%
 Gef.: C 81.22% H 9.12%

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

C₁₂H₁₆O (174.25) Ber.: 176.1201
 Gef.: 176.1998

5.2.1 [4+2]-Cycloaddition von ¹O₂ an 136a/b und Spaltung des Endoperoxides 138**5.2.1.1 Synthese von *rac*-(3*R*,3*aS*,4*R*,7*R*,8*aR*)-3-Methyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*,4*H*-4,7-epidioxo-3*a*,8*a*-methanoazulen-3-ol (138)**

900 mg (5.11 mmol) des Alkohols **136a/b** wurden in einem 100 ml Schlenkkolben in 25 ml Chloroform p.a. gelöst und mit 5 mg TPP versetzt. Der Kolben wurde mit Sauerstoff gespült, verschlossen und bei geringem Sauerstoffüberdruck in einer Becherglaszelle auf 5 °C gekühlt. Die Lösung wurde unter dünnschichtchromatographischer Umsatzkontrolle mehrere Stunden mit einer Natriumdampflampe bestrahlt und die Sauerstoffatmosphäre während dieser Zeit alle 20-30 min. regeneriert. Nach vollständigem Umsatz (nach ca. 10h) wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur und vermindertem Druck entfernt und das ölige Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Diethylether) gereinigt, wobei das Endoperoxid **138** als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 805 mg (3.87 mmol, 76%) **138**, farbloses Öl

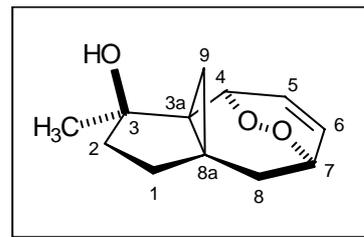
R_f-Wert: 0.19 (Diethylether)

FT-IR (Film)

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3361 (br., OH), 3020 (=CH), 2918 (w, CH), 2861 (w, CH), 1479 (m, CH-Def.), 1455 (m, CH-Def.), 1382 (s), 1355 (m), 1329 (w), 1294 (s, C-OO-C), 1233 (w), 1189 (s, C-OH), 1103 (s), 1075 (s), 1030 (s), 1002 (s), 948 (s), 905 (m), 746 (s), 653 (s).

¹H-NMR (CD₃OD, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.89 (d, 1H, ²J = 5.1 Hz, 9-H_a), 0.99 (d, 1H, ²J = 5.1 Hz, 9-H_b), 1.34 (ddd, 1H, ²J_a = 13.2, ³J_a = 8.2 Hz, ³J_b = 7.7 Hz, 1-H_a), 1.50 (s, 3H, 3-CH₃), 1.52 (dd, 1H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1-H_b), 1.71 (ddd, 1H, ²J = 12.3 Hz, ³J = 7.7 Hz, ³J = 8.2 Hz, 2-H_a), 1.88 (nicht vollständig aufgelöstes ddd, 1H, ²J = 12.3 Hz, ³J = 7.7 Hz, 2-H_b), 2.12 – 2.23 (m, 2H, 2x 8-H), 4.57, 5.15 (2m_c, 2H, 1x 4-H, 1x 7-H), 6.31 (m_c, 2H, 1x 5-H, 1x 6-H).



¹³C-NMR (CD₃OD, 100.5 MHz):

δ (ppm) = 20.7 (t, C-9), 27.5 (q, 3-CH₃), 30.7 (s, C-8a), 36.2 (t, C-2), 37.7 (t, C-1), 38.9 (s, C-3a), 39.1 (t, C-8), 77.4, 77.5 (2d, C-4, C-7), 81.8 (s, C-3), 118.6 (d, C-6), 122.1 (d, C-5).

ESI-MS (ES+)

m/z (%) = 231 (100) [M + Na⁺].

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 193 (3) [M⁺ - CH₃], 190 (3) [M⁺ - H₂O], 177 (2), 165 (5) [M⁺ - CH₃CO], 161 (5) [M⁺ - O₂ - CH₃], 147 (15), 133 (10) [M⁺ - O₂ - CH₃CO], 119 (20), 105 (30) [M⁺ - O₂ - CH₃CO - C₂H₄], 91 (60), 79 (30), 66 (15), 55 (15), 43 (100) [C₃H₇⁺], 41 (20).

CHN-Analyse:

C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208.25)	Ber.: C 69.21%	H 7.74%
	Gef.: C 69.01%	H 7.50%

5.2.1.2 Spaltung des Endoperoxides 138: Synthese von (1*R*,3*aR*,8*R*,8*aS*)-1,8-dihydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-5(8*H*)-on (140)

900 mg (5.11 mmol) des Alkohols **136a/b** wurden in einem 100 ml Schlenkkolben in 25 ml Chloroform p.a. gelöst und mit 5 mg TPP versetzt. Der Kolben wurde mit Sauerstoff gespült, verschlossen und bei geringem Sauerstoffüberdruck in einer Becherglaszelle auf 5 °C gekühlt. Die Lösung wurde unter dünnschichtchromatographischer Umsatzkontrolle mehrere Stunden mit einer Natriumdampflampe bestrahlt und die Sauerstoffatmosphäre während dieser Zeit alle 20-30 min. regeneriert. Nach vollständigem Umsatz (nach ca.

10h) wurde das Lösungsmittel etwa auf die Hälfte eingengt. Es wurden 1.2 ml Triethylamin p.a. zugegeben und 5d bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit bildete sich ein farbloser Niederschlag von **140**, der abfiltriert und mit möglichst wenig eiskaltem Diethylether gewaschen wurde. Die Mutterlauge wurde anschließend über mehrere Tage schrittweise vom Lösungsmittel befreit und nach jedem Schritt weitere 24 h gerührt. Die dabei analysenrein gewonnenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit möglichst wenig eiskaltem Diethylether gewaschen und mit den vorher gewonnenen Kristallen vereinigt. Nachdem 550 mg **140** erhalten wurden, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das rote Öl flashchromatographisch gereinigt (Diethylether). Auf diese Weise konnten weitere 81 mg **140** gewonnen werden.

Ausbeute: 631 mg (3.03 mmol, 59%) **140**, farbloser Feststoff

Smp.: 156 -158°C

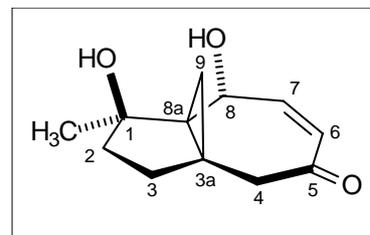
R_f-Wert: 0.12 (Diethylether)

FT -IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3363 (br., OH), 2936 (w, CH), 2858 (w, CH), 1646 (s, C=O), 1451 (w, CH-Def.), 1401 (w, CH-Def.), 1367 (m), 1305 (m), 1275 (s, C-OH), 1241 (m), 1193 (s, C-OH), 1158 (m), 991 (m), 949 (m), 757 (m).

¹H-NMR (CD₃OD, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.93 (d, 1H, ²J = 6.0 Hz, 9-H_a), 1.43 (s, 3H, 1-CH₃), 1.47 – 1.82 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 1.61 (d, 1H, ²J = 6.0 Hz, 9-H_b), 2.47 (d, 1H, ²J = 14.9 Hz, 4-H_a), 2.96 (d, 1H, ²J = 14.9 Hz, 4-H_b), 4.57 (m_c, 1H, 8-H), 5.88 (dd, 1H, ³J_a = 12.0 Hz, ³J_b = 4.5 Hz, 7-H), 6.99 (dd, 1H, ³J_a = 12.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 6-H).



¹³C-NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 26.1 (t, C-9), 28.6 (q, 1-CH₃), 29.1 (s, C-3a), 30.2, 39.0 (2t, C-2, C-3), 47.8 (s, C-8a), 51.2 (t, C-4), 77.2 (d, C-8), 82.5 (s, C-1), 130.2 (d, C-7), 158.1 (d, C-6), 202.9 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 208 (1) $[M^+]$, 193 (7) $[M^+ - CH_3]$, 190 (7) $[M^+ - H_2O]$, 175 (20) $[M^+ - H_2O - CH_3]$, 171 (15) $[M^+ - H_2O - H_3O]$, 161 (10), 147 (40) $[M^+ - H_2O - CH_3CO]$, 135 (100) $[M^+ - H_2O - H_2C=CHCO]$, 129 (30) $[M^+ - 2 H_2O - CH_3CO]$, 117 (20), 105 (30), 91 (70), 79 (30), 55 (35) $[C_3H_3O^+]$, 43 (60) $[C_3H_7^+]$, 39 (25).

Die Verbindung **140** ließ sich aufgrund ihrer hohen Polarität nach der HPLC-Reinigung nicht vollständig von allen Lösungsmittelresten befreien. Die Elementarzusammensetzung wurde deshalb zusätzlich durch eine exakte Masse abgesichert.

CHN-Analyse:

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.25)	Ber.: C 69.21%	H 7.74%
	Gef.: C 68.42%	H 8.27%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

$C_{12}H_{16}O_3 + Na^+$	Ber.: 231.0997
	Gef.: 231.1022

Von **140** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

5.3 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 144 mit Vinylgruppe an C-6

5.3.1 Addition von Vinylmagnesiumbromid an das Endoperoxid 138

5.3.1.1 Synthese von *rac*-(1*R*,3*aR*,5*R*,8*R*,8*aR*)-1-methyl-5-(vinyl-oxo)-2,3,5,8-tetrahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulene-1,8-diol (145) und *rac*-(3*R*,3*aR*,6*R*,7*R*,8*aR*)-3,7-Dihydroxy-3-methyl-6-vinylhexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4-on (144)

620 mg (2.79 mmol) des Endoperoxides **138** wurden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C mit 8.37 ml (8.37 mmol) Vinylmagnesiumbromid versetzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildete. Nach 45 min. Rühren bei -78 °C wurde auf -10 °C und nach 10 min. auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 12 h wurde die Lösung mit Wasser hydrolysiert und die wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether) und **145** als farbloses Öl bzw. **144** als farblose Kristalle erhalten.

Fraktion 1: *rac*-(1*R*,3*aR*,5*R*,8*R*,8*aR*)-1-methyl-5-(vinyl-oxo)-2,3,5,8-tetrahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulene-1,8-diol (145)

Ausbeute: 323 mg (1.37 mmol, 49%) **145**, farbloses Öl

R_f-Wert: 0.27 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3386 (br., OH), 3040 (m, =CH), 2968 (s), 2926 (s, CH), 2863 (s, CH), 1634 (s, C=C-Enolether), 1614 (s, C=C), 1441 (w, CH-Def.), 1373 (s, CH₃-Def.), 1177 (s, C-OH), 1070 (s, C-O-C), 989 (m), 823 (m), 737 (m).

GHMBC-NMR-Ausschnitt (CDCl₃, 100.6/400.1 MHz):

^{2,3}J-CH-Kopplungen die die Lage der Vinyl-oxo-funktion belegen

δ (ppm) = 1.54 – 1.74 (4-H_a) / 42.1 (C-3a), 26.7 (C-8a), 31.8 (C-3), 127.0 (C-6), 76.2 (C-5);
2.08 (4-H_b) / 42.1 (C-3a), 26.7 (C-8a), 31.8 (C-3), 127.0 (C-6), 76.2 (C-5) 6.23 (O-HC=) / 76.2 (C-5), 88.8 (=CH₂).

GCOSY-NMR-Ausschnitt (CDCl₃, 400.1 MHz):

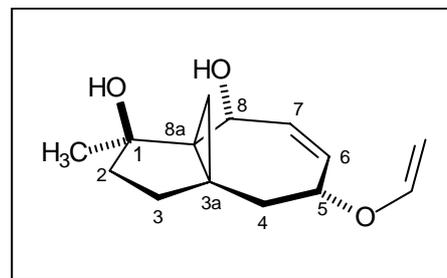
^{2,3}J-HH-Kopplung, die die Lage der 4-H Protonen neben 5-H belegt:

$$\delta \text{ (ppm)} = 1.54 - 1.74 \text{ (4-H}_a\text{)} / 2.08 \text{ (4-H}_b\text{)}, 4.15 \text{ (5-H)}$$

$$2.08 \text{ (4-H}_b\text{)} / 1.54 - 1.74 \text{ (m, 4-H}_a\text{)}, 4.15 \text{ (5-H)}.$$

¹H-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)

$$\delta \text{ (ppm)} = 0.26 \text{ (d, 1H, } ^2J = 5.2 \text{ Hz, 9-H}_a\text{)}, 1.13 \text{ (d, 1H, } ^2J = 5.2 \text{ Hz, 9-H}_b\text{)}, 1.25 - 1.48 \text{ (m, 2H, 2x 2-H)}, 1.54 - 1.74 \text{ (m, 2H, je 1x 4-H}_a\text{, 3-H}_a\text{)}, 1.55 \text{ (s, 3H, 1-CH}_3\text{)}, 1.95 \text{ (m}_c\text{, 1H, } ^2J = 11.7 \text{ Hz, } ^3J = 8.1 \text{ Hz, 3-H}_b\text{)}, 2.08 \text{ (dd, 1H, } ^2J = 14.5 \text{ Hz, } ^3J = 12.0 \text{ Hz, 4-H}_b\text{)}, 2.95, 3.93 \text{ (2s, 2H, 2x OH)}, 4.08 \text{ (dd, 1H, } ^2J = 1.8 \text{ Hz, } ^3J_{cis} = 6.8 \text{ Hz, =CH}_a\text{H}_b\text{)}, 4.15 \text{ (m}_c\text{, 1H, } ^4J = 1.6 \text{ Hz, } ^3J = 12.0 \text{ Hz, 5-H)}, 4.33 \text{ (m}_c\text{, 1H, 8-H)}, 4.40 \text{ (dd, 1H, } ^2J = 1.8 \text{ Hz, } ^3J_{trans} = 11.9 \text{ Hz, =CH}_a\text{H}_b\text{)}, 5.48 \text{ (dddd, 1H, } ^3J_a = 11.8 \text{ Hz, } ^3J_b = 4.5 \text{ Hz, } ^4J_a = 1.0 \text{ Hz, } ^4J_b = 2.8 \text{ Hz, 6-H)}, 6.04 \text{ (ddd, 1H, } ^3J_a = 11.8 \text{ Hz, } ^3J_b = 3.7 \text{ Hz, } ^4J = 1.6 \text{ Hz, 7-H)}, 6.23 \text{ (dd, 1H, } ^3J_a = 11.8 \text{ Hz, } ^3J_b = 6.9 \text{ Hz, HC=)}$$



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

$$\delta \text{ (ppm)} = 21.4 \text{ (t, C-9)}, 26.7 \text{ (s, C-8a)}, 28.0 \text{ (q, 1-CH}_3\text{)}, 31.8 \text{ (t, C-3)}, 34.8 \text{ (t, C-4)}, 36.7 \text{ (t, C-2)}, 42.1 \text{ (s, C-3a)}, 75.0 \text{ (d, C-8)}, 76.2 \text{ (d, C-5)}, 82.1 \text{ (s, C-1)}, 88.8 \text{ (t, =CH}_2\text{)}, 127.0 \text{ (d, C-6)}, 138.8 \text{ (d, C-7)}, 150.8 \text{ (d, CH=CH}_2\text{)}.$$

ESI-MS (ES⁺):

$$m/z \text{ (%) = } 258.8 \text{ (100) [M + Na}^+\text{]}.$$

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$$m/z \text{ (%) = } 175 \text{ (100) [M}^+ \text{- CH}_2\text{CHO - H}_2\text{O]}, 155 \text{ (20)}, 147 \text{ (25) [M}^+ \text{- CO]}, 145 \text{ (30)}, 130 \text{ (30)}, 117 \text{ (20)}, 105 \text{ (40)}, 91 \text{ (100)}, 79 \text{ (25)}, 67 \text{ (20)}, 55 \text{ (20)}, 43 \text{ (70) [C}_3\text{H}_7^+\text{]}.$$

CHN-Analyse:

C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.31)	Ber.: C 71.16%	H 8.53%
	Gef.: C 71.51%	H 8.73%

Fraktion 2: *rac*-(3*R*,3*aR*,6*R*,7*R*,8*aR*)-3,7-Dihydroxy-3-methyl-6-vinylhexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4-on (144)

***R_f*-Wert:** 0.09 (Diethylether)

Ausbeute: 253 mg (1.15 mmol, 40%) **144**, farbloses Öl

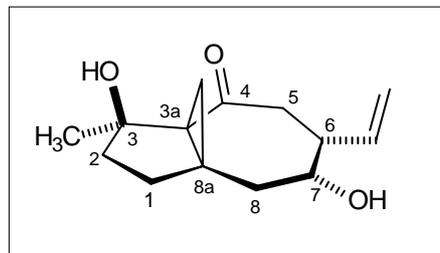
Smp.: 94 - 96°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3285 (br., OH), 3030 (w, =CH), 2958 (s, CH), 2924 (s, CH), 2863 (s, CH), 1651 (s, C=O), 1445 (s, CH-Def.), 1372 (s, CH₃-Def.), 1298 (s, C-OH), 1189 (w), 1133 (s, C-OH), 993 (m), 924 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.47 (d, 1H, ²*J* = 5.7 Hz, 9-H_a), 1.27 (d, 1H, ²*J* = 5.7 Hz, 9-H_b), 1.54 (s, 3H, 3-CH₃), 1.31 – 1.51 (m, 4H, je 2x 1-H, 2-H), 1.81 (dd, 1H, ²*J* = 13.8 Hz, ³*J* = 11.9 Hz, 8-H_a), 1.99 (dd, 1H, ²*J* = 13.8 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 8-H_b), 2.12 – 2.26 (m, 2H, 5-H_a, 6-H), 2.54 (dd, 1H, ²*J* = 16.4 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 5-H_b), 3.57 (s, 1H, OH), 3.79 (m_c, 1H, 7-H), 5.13 (dd, 1H, ³*J*_{cis} = 11.2 Hz, ²*J* = 1.0 Hz, =CH_aH_b), 5.19 (dd, 1H, ³*J*_{trans} = 17.6 Hz, ²*J* = 1.0 Hz, =CH_aH_b), 5.84 (ddd, 1H, ³*J*_a = 6.5 Hz, ³*J*_{cis} = 10.9 Hz, ³*J*_{trans} = 17.6 Hz, RCH=CH₂).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 18.4, 31.9, 34.0 (3d, C-1, C-2, C-9), 26.6 (q, 3-CH₃), 34.5 (s, C-8a), 36.8 (t, C-8), 42.6 (t, C-5), 44.1 (d, C-6), 51.2 (s, C-3a), 70.9 (d, C-7), 79.5 (s, C-3), 118.3 (t, =CH₂), 134.6 (d, CH=CH₂), 210.0 (C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 221 (70) [M⁺ - CH₃], 218 (10) [M⁺ - H₂O], 200 (100) [M⁺ - 2 H₂O], 185 (20), 172 (20) [M⁺ - 2 H₂O - CO], 161 (15), 135 (40), 111 (35), 107 (50), 91 (60), 79 (40), 55 (35), 43 (80) [C₃H₇⁺].

Die Verbindung **144** ließ sich aufgrund ihrer hohen Polarität nach der HPLC-Reinigung nicht vollständig von allen Lösungsmittelresten befreien. Die Elementarzusammensetzung wurde deshalb zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

$C_{14}H_{20}O_3$ (236.31) Ber.: C 71.16% H 8.53%
 Gef.: C 70.58% H 8.73%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

$C_{14}H_{20}O_3 + Na^+$ Ber.: 259.1310
 Gef.: 259.1333

Von **144** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

5.4 Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 155 mit Methylgruppe an C-6

5.4.1 Synthese von Tolyldihydrozimtsäure (151)

5.4.1.1 Synthese von Tolyldihydrozimtsäure (151) über eine Friedel-Crafts-Alkylierung von Toluol^[155]

100 g (0.92 mol) 3-Chlorpropansäure wurden in 450 ml Toluol p.a. gelöst und unter Argon und starkem Rühren **vorsichtig (!)** mit 246 g (1.62 mol) trockenem Aluminiumchlorid versetzt. Anschließend wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und die Mischung dann sehr vorsichtig und portionsweise zu einer Mischung aus 300 ml stark gerührtem Eiswasser und 200 ml konzentrierter Salzsäure gegeben. Die dunkelrot gefärbte wäßrige Phase wurde dreimal mit je 150 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein tiefrotes, fast schwarzes Öl erhalten, das anschließend im Hochvakuum fraktioniert destilliert wurde. Der erhaltene farblose Feststoff wurde aus Ligroin fraktioniert umkristallisiert und das gewünschte Produkt **150** als feine farblose Nadeln erhalten.

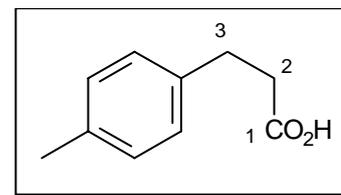
Ausbeute: 59.7 g (0.36 mol, 40%) **151** Lit.^[155]: 40%

Sdp.: 144 -147°C (0.01 mbar), Isomerenmischung

Smp.: 118 - 118.5°C Lit.^[155]: 118°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.60 (t, 2H, ³J = 5.1 Hz, 2x 2-H),
2.90 (t, 2H, ³J = 5.1 Hz, 2x 3-H), 7.2 (s, 4H, Arom-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.40 (q, CH₃), 30.61, 36.2 (2t, 2x CH₂), 128.5, 129.7 (2d, 4x CH-Aromat),
136.3, 137.5 (2s, 2x C_q-Arom.), 179.9 (s, C-1).

ESI-MS (ES+):

m/z (%) = 187 (100) [M + Na⁺].

Die analytischen Daten von **151** stimmen mit den in der Literatur angegebenen gut überein.^[155]

5.4.1.2 Synthese von **151** über eine *Knoevenagel*-Kondensation/Hydrierung

a) *Knoevenagel*-Kondensation von Malonsäure und Tolylaldehyd (**160**) zu Tolylzimtsäure (**160**)^[156]

124 g (1.20 mol) Malonsäure wurden in 180 ml Pyridin p.a gelöst und anschließend mit 106.1 g (1.00 mol) Tolylaldehyd und 9.9 g (0.10 mol) Piperidin versetzt. Es wurde solange unter Rückfluß erhitzt, bis die Kohlenstoffdioxidentwicklung zum Stillstand kam. Dann wurde das Pyridin unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene ölige Gemisch in eine Mischung aus 100 g Eis und 100 g Wasser gegeben. Die Carbonsäure **160** schied sich nach Zugabe von 2M Salzsäure in Form farbloser Nadeln ab, die abgetrennt und aus Ligroin umkristallisiert wurden. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhielt man **152** in Form farbloser Nadeln.

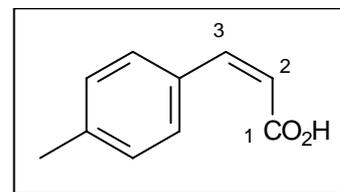
Ausbeute: 129.8 g (0.80 mol, 80%) **160**, farblose Nadeln

Smp.: 202 - 202.5°C

Lit.^[156]: 200°C

¹H-NMR (CD₃OD, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, CH₃), 6.30 (d, 1H, ³J = 15.5 Hz, 2-H),
7.15 (d, 2H, ³J = 7.5 Hz, H-Arom.), 7.45 (d, 2H,
³J = 7.5 Hz, H- Arom), 7.60 (d, 1H, ³J = 15.5 Hz, 3-H),



¹³C-NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.40 (q, CH₃), 125.8, 130.4 (2d, C-2, C-3), 118.0, 125.8 (2d, 4x CH-Aromat)
132.8, 138.3, 141.7, 146.2 (2x C_q-Aromat), 170.4 (s, C-1).

ESI-MS (ES⁺):

m/z (%) = 185 (100) [M + Na⁺].

Die analytischen Daten von **160** stimmen mit den in der Literatur angegebenen gut überein.^[157]

b) Reduktion von Tolylzimtsäure (**160**) zu Tolyldihydrozimtsäure (**151**)

100 g (0.62 mol) Tolylzimtsäure (**160**) wurden in 600 ml heißem Ethanol p.a. gelöst und mit 1 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. Die Mischung wurde solange unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis der Wasserstoffverbrauch zum Stillstand kam (etwa

20 h, Wasserstoffverbrauch ca. 14 l). Es wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose kristalline Rückstand wurde aus möglichst wenig Ligroin umkristallisiert und **151** als feine farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 93.5 g (0.57 mol, 92%) **151**, farblose Nadeln

Die analytischen Daten von **151** sind mit den unter 5.4.1.1 beschriebenen identisch und stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[155]

5.4.2 Synthese von 6-Methyl-3,4-dihydro-1(2H)-azulenon (**153**)

5.4.2.1 1-Diazo-4-(4-methylphenyl)butan-2-on (**152**)^[140]

6 g der Dihydrozimtsäure (**151**) wurden in 140 ml abs. Methylenchlorid gelöst und bei 0 °C mit 3.5 ml Oxalylchlorid versetzt. Anschließend wurde ein Tropfen DMF zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verblieb das Säurechlorid als leicht rötliche Flüssigkeit, die ohne weitere Reinigung in 50 ml Diethylether gelöst und bei 0 °C vorsichtig zu der gemäß Abschnitt 5.1.1.1 erhaltenen Diazomethanlösung getropft wurde. Man rührte 6 h bei 0 °C und destillierte das Lösungsmittel anschließend an einer Diazomethanapparatur ab, wobei das Diazoketon **152** als gelber nadelförmiger Feststoff zurückblieb.

Ausbeute: 6.4 g (36.4 mmol, 99%) **152**, gelbe Nadeln

Smp.: 50 – 52 °C

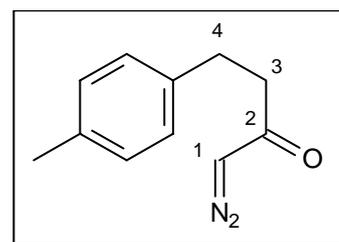
Lit.^[140]: 50 – 52 °C

FT -IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3079 (s, CH_{Aromat}), 2958 (w, CH), 292 (w, CH), 2120 (s, N=N), 1616 (s, C=O), 1515 (m, N=N), 1420 (m, CH-Def.), 1385 (m), 1339 (m), 1132 (m), 813 (m, CH-Def., Arom.), 776 (w, Ringdef. Arom.).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.27 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, 2x 4-H), 2.86 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, 2x 3-H), 4.32 (s, 1H, 1-H), 7.03 (s, 4H, H-Arom.).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.34 (q, CH_3), 31.0 (d, C-1), 42.7 (t, C-4), 53.6 (t, C-3), 128.9, 129.8 (2d, 4x CH-Aromat), 136.0, 138.6 (2s, 2x C_q -Aromat), 192.9 (s, C-2).

ESI-MS (ES+):

m/z (%) = 211 (30) [$\text{M} + \text{Na}^+$]

Die analytischen Daten des IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums stimmen mit den in der Literatur angegebenen gut überein.^[140] Die Ausbeute ist in der Literatur nicht angegeben.

5.4.2.2 6-Methyl-3,4-Dihydro-1(2H)-azulenon (**153**)^[140]

6.4 g (3.4 mmol) des Diazoketons **152** wurden in 150 ml Methylenchlorid p.a. gelöst und schnell zu einer siedenden Lösung von 500 ml Methylenchlorid und 10 mg Rhodium(II)-acetat-Dimer ($[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$) getropft. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sie sich gelblich verfärbte. Man kühlte auf 0 °C und gab unter starkem Rühren 1 ml Triethylamin p.a. zu, wobei sich die Lösung dunkel verfärbte. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die organische Phase anschließend zweimal mit je 80 ml 1 M Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Hydroazulenon **153** als orangefarbenes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden konnte.

Ausbeute: 5.80 g (36.3 mmol, 99%) **153**, orangefarbenes Öl Lit.^[130]: 95%

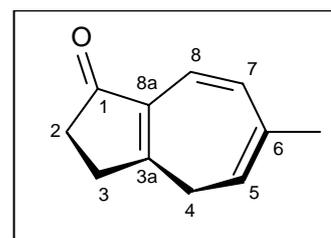
R_f -Wert: 0.20 (Petrolether:Diethylether = 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3022 (m), 2921 (m, CH), 2821 (m, CH), 1693 (s, C=O), 1611 (m, C=C), 1521 (w), 1429 (m, CH-Def.), 1384 (m), 1334 (m), 1277 (s), 1160 (m), 1073 (m), 1001 (m), 821 (m), 793 (m), 737 (s), 699 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.81 (s, 3H, 6- CH_3), 2.08 – 2.12, 2.15 – 2.23 (2m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 2.98 (d, 2H, $^3J = 6.0$ Hz, 2x 4-H), 5.08 (t, 1H, $^3J = 6.0$ Hz, 5-H), 6.5 (d, 1H, $^3J = 10.9$ Hz, 7-H), 7.04 (d, 1H, $^3J = 10.9$ Hz, 8-H).



^{13}C -NMR (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.78 (q, CH_3), 29.9, 31.0, 38.0 (t, C-2, C-3, C4), 117.9, 122.9, 134.2 (3d, C-5, C-7, C-8), 128.5, 137.6 (2s, C-6, C-8a), 166.9 (s, C-3a), 203.9 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 160 (50) [M^+], 145 (20) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 131 (10) [$\text{M}^+ - \text{HCO}$], 118 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$], 117 (85) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$], 104 (8), 103 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$], 91 (20) [C_7H_7^+], 77 (10), 65 (10), 51 (10).

Die spektroskopischen Daten von **153** stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[130]

5.4.3 Synthese von (Dimethylsulfoniummethyl)-carboxylat (**165**)

5.4.3.1 Methyloxycarbonylmethyl-dimethylsulfoniumbromid (**164**)^{[159],[160]}

17 ml Bromessigsäuremethylester wurden unter Schutzgas mit 17 ml Dimethylsulfid gemischt. Dann wurden 50 ml abs. Aceton zugegeben. Nach vollständiger Durchmischung wurde die Reaktionsmischung nicht weiter gerührt. Es bildete sich nach einigen Stunden eine ölige Phase, in der sich nach etwa 24 h weiße Kristalle formten. Nach drei Tagen wurde die überstehende Lösung abdekantiert und die Kristalle mehrmals mit abs. Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 39.0 g (180 mmol, 85%) **164**, farblose Kristalle

Lit.^{[159],[218]}: 86%

Smp.: 80 - 81 °C

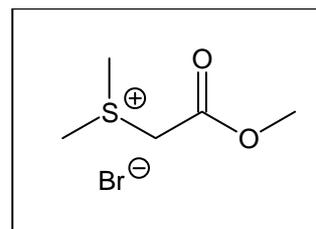
Lit.^{[159],[218]}: 81 - 82 °C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3995 (m), 3427 (s, br.), 2924 (m, CH), 2854 (m, CH), 1735 (s, C=O), 1434 (m, CH-Def), 1350 (m), 1214 (s, C-O), 1047 (m), 942 (m), 648 (m).

^1H -NMR (CD_3OD):

δ (ppm) = 3.13 (s, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (s, 2H, SCH_2CO , geringere Intensität wegen des schnellen H-D-Austausches).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD):

δ (ppm) = 26.2 (q, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 46.5 (t, SCH_2CO), 54.6 (q, OCH_3), 166.5 (s, $\text{C}=\text{O}$).

MS (MALDI-TOF):

m/z = 135 [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 77 [$\text{S}(\text{CH}_3)_3^+$].

Die Daten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **164** stimmen gut mit den in der Literatur^{[159],[218]} angegebenen Werten überein.

5.4.3.2 (Dimethylsulfoniummethyl)-carboxylat (**165**)^[160]

Eine mit Anionenaustauscherharz (Amberlite IRA-400) gefüllte Säule (3 cm Innendurchmesser, 12 cm Füllhöhe) wurde mit 600 ml 2 N Natriumhydroxid Lösung beladen (1 Tropfen pro Sekunde) und anschließend mit dest. Wasser neutral gewaschen. Dann ließ man eine Lösung von 5.00 g (23.2 mmol) Sulfoniumbromid **164** in 25 ml dest. Wasser mit einer Geschwindigkeit von 1 Tropfen pro Sekunde durch die Säule wandern. Dabei wurden in Portionen insgesamt 250 ml dest. Wasser aufgegeben, so daß das Harz jederzeit mit Lösung bedeckt war. Vom Eluat wurde die Hauptmenge an Wasser zunächst am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurden Wasserreste zuerst mit Benzol azeotrop abdestilliert, dann im Vakuumexsikkator über Phosphor(V)-oxid entfernt. Man erhielt das Sulfoniumsalz **165** in Form weißer, sehr hygroskopischer Kristalle.

Ausbeute: 2.70 g (22.5 mmol, 98%) **165**, farbloser Feststoff Lit.^[160]: 98%

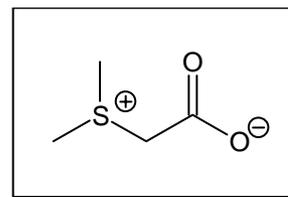
Smp.: 138 - 140 °C Lit.^[160]: 138 - 140 °C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434 (s, br.), 3016 (m), 2994 (m, CH), 1624 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1376 (s), 1240 (w, C-O), 1045 (w), 1044 (w), 942 (w), 902 (w), 669 (w), 648 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD):

δ (ppm) = 2.97 (s, 6H, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 4.11 (t, SCDHCO , $^2J = 2.2$ Hz, geringere Intensität wegen schnellen H-D-Austauschs).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD):

δ (ppm) = 25.9 (q, $-\text{S}(\text{CH}_3)_2$), 48.7 (quintett, SCD_2CO , schneller H-D-Austausch, $^2J(\text{D,D}) = 21.6$ Hz), 168.1 (s, $\text{C}=\text{O}$).

MS (Schubstange, 70 eV):

m/z (%) = 120 (30) [M^+], 103 (10), 88 (10), 74 (35), 62 (99).

Die Daten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **165** stimmen gut mit den in der Literatur^[219] angegebenen Werten überein.

5.4.4 Cyclopropanierung des Hydroazulenons **153** und Alkylierung des Propellans **169**

5.4.4.1 *rac*-(3a*S*,8a*R*)-6-Methyl-2,3-dihydro-1*H*,4*H*-3a,8a-methanoazulen-1-on (**169**)

275 mg (6.88 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) wurden mit 4.13 g (18.75 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid gemischt und unter Argon in 55 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst. Es wurde etwa 20 min. bei Raumtemperatur gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung nachließ. Dabei bildete sich eine klare, etwas schaumige Lösung. Anschließend wurden tropfenweise 1 g (6.25 mmol) Hydroazulenon **153** in 8 ml abs. Dimethylsulfoxid zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbte. Es wurde 30 min gerührt und anschließend etwa 3 h auf 60 °C erhitzt. Nachdem die Lösung sich vollständig aufgehellt hatte, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Reaktionsgemisch portionsweise in ein Gemisch aus 100 ml Eiswasser und 100 ml Diethylether gegeben. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus. Es wurde einige Minuten gerührt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 40 ml dest. Wasser gewaschen. Dann wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether:Diethylether = 4:1) gereinigt und **169** als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 782 mg (4.49 mmol, 72%) **169**, gelbes Öl

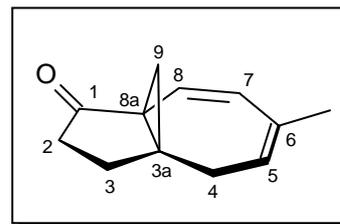
R_f-Wert: 0.39 (Petrolether:Diethylether = 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060 (w, =CH), 3018 (m, =CH), 2970 (s, CH), 2935 (s, CH), 2869 (s), 2835 (s), 1714 (s, C=O), 1649 (m, C=C), 1613 (m, C=C), 1438 (s, CH-Def.), 1376 (m), 1344 (m), 1296 (s), 1259 (m), 1158 (m), 1097 (m), 1054 (s), 860 (m), 750 (s), 698 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.85 (d, 1H, $^2J = 4.4$ Hz, 9- H_a), 1.66 (m_c , 3H, CH_3),
1.55 – 1.63, 1.70 – 1.90, 2.18 – 2.42 (3m, 7H, je 2x
2-H, 3-H, 4-H, 1x 9- H_b), 5.10 – 5.23 (m, 1H, 5-H),
5.51 (d, 1H, $^3J = 11.4$ Hz, 7-H), 6.77 (d, 1H,
 $^3J = 11.4$ Hz, 8-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.7 (t, C-9), 24.4 (q, CH_3), 27.9, 31.5, 32.1 (3t, C-2, C-3, C-4), 41.0 (s, C-3a), 57.1 (s, C-8a), 122.7, 126.2, 127.2 (3t, C-5, C-7, C-8), 136.3 (s, C-6), 209.9 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 174 (30) [M^+], 159 (30) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 146 (15) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 132 (50) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$], 117 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$], 103 (20), 91 (80) [C_7H_7^+], 77 (30), 65 (30), 51 (25), 39 (40).

Die Verbindung **169** war zersetzlich, weshalb die CH-Analyse leichte Abweichungen zeigt. Die Elementarzusammensetzung wurde deshalb zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert.

CHN-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ (174.24)	Ber.: C 82.72%	H 8.10%
	Gef.: C 82.38%	H 9.02%

Exakte Masse (Elektrospray):

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O} + \text{Na}^+$	Ber.: 174.1045
	Gef.: 174.1008

5.4.4.2 *rac*-(1R,3aS,7S,8S,8aR)-1,6-Dimethyl-2,3-dihydro-1H,4H-3a,8a-methanoazulen-1-ol (**170a**)

Zu einer Lösung von 482 mg (2.77 mmol) Propellanon **169** in 60 ml abs. Diethylether wurden bei 0 °C unter Argon 9.3 ml (28.0 mmol) 3.0 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether getropft. Man rührte 5 h bei 0 °C und hydrolysierte dann sehr vorsichtig bei 0 °C mit 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Der entstandene, farblose Niederschlag wurde durch Zugabe von möglichst wenig dest. Wasser gelöst und nach der Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Dann wurden die

vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das gelbliche Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 2:1) gereinigt und ein nicht trennbares Gemisch der beiden diastereoisomeren Alkohole **170a** und **170b** (**170a:170b** = 11:1) als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 506 mg (2.67 mmol, 96%) **170a:170b** = 11:1, farbloses Öl

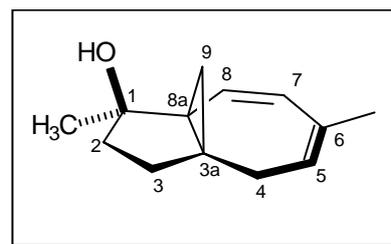
R_f-Wert: 0.18 (Petrolether:Diethylether = 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3357 (br., OH), 3067 (w, =CH), 3002 (s, CH), 2966 (s), 2917 (s, CH), 2958 (s, CH), 2829 (s), 1650 (w, C=C), 1609 (w, C=C), 1442 (s, CH-Def.), 1373 (s, CH₃-Def.), 1296 (s), 1261 (s, C-O), 1185 (s), 1189 (s), 1026 (s), 992 (s), 965 (s), 929 (s), 817 (s), 716(s).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.15 (d, 1H, ²J = 4.70 Hz, 9-H_a), 1.48 (d, 1H, ²J = 4.70 Hz, 9-H_b), 1.58 (s, 3H, 1-CH₃), 1.51 - 1.82 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 1.98 - 2.05 (m, 3-H, 6-CH₃), 2.35 - 2.75 (m, 2H, 2x 4-H), 6.70 - 5.81 (m, 1H, 5-H), 5.86 (d, 1H, ³J = 11.8 Hz, 7-H), 6.61 (d, 1H, ³J = 11.8 Hz, 8-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 13.5 (t, C-9), 22.7, 23.2 (2q, 6-CH₃, 1-CH₃), 29.6, 31.3, 35.7 (3t, C-2, C-3, C-4), 37.3 (s, C-3a), 46.2 (s, C-8a), 79.3 (s, C-1), 123.8, 127.4, 132.6 (3t, C-5, C-7, C-8), 134.6 (s, C-6).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 190 (25) [M⁺], 175 (20) [M⁺ - CH₃], 172 (40) [M⁺ - H₂O], 157 (100) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 147 (80) [M⁺ - CH₂COH], 142 (45) [M⁺ - 2 CH₃ - H₂O], 132 (100) [M⁺ - CH₃COHCH₂], 117 (100) [M⁺ - CH₃COHCH₂CH₃], 105 (65), 91 (30), 77 (30), 65 (10), 43 (70) [C₃H₇⁺].

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₁₈ O (190.28)	Ber.: C 82.06%	H 9.53%
	Gef.: C 81.80%	H 9.81%

5.4.5 Cyclopropylcarbinylumlagerung des Propellans 170a/b

5.4.5.1 Synthese von *rac*-(1*R*)-8-Methylbicyclo[5.3.1]undeca-3,5,7-trien-1-ol (171)

1 g (5.26 mmol) des Diens **170a/b** wurde in 13 ml Tetrahydrofuran p.a. und 4 ml Wasser gelöst. Dann wurden bei Raumtemperatur schnell 800 μ l Trifluoressigsäure zugegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit 10 ml Phosphatpuffer (pH=7) versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 1:1) gereinigt und **162** als farbloses, sehr leicht zersetzliches Öl erhalten.

Ausbeute: 785 mg (4.13 mmol, 79%) **171**, farbloses Öl

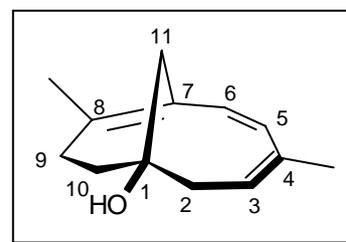
R_f-Wert: 0.29 (0.1% EtNMe₂ in Petrolether:Diethylether = 1:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3334 (br., OH), 3003 (s), 2928 (s, CH), 2859 (s, CH), 1638 (m, C=C-Trien), 1443 (s, CH-Def.), 1375 (w), 1326 (w), 1293 (m), 1264 (m, C-O), 1069 (m), 965 (w), 919 (w), 873 (w), 827 (w), 745 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.43 (m_c, 2H, 2x 2-H), 1.93, 2.04 (2s, je 3H, 4-CH₃, 8-CH₃), 2.54 – 2.70 (m, 1H, 11-H_a), 3.0 (d, 1H, ²J = 10.5 Hz, 11-H_b), 1.76 – 2.31 (m, 4H, je 2x 9-H, 10-H), 5.50 – 5.58 (m, 1H, 3-H), 5.66 (d, 1H, ³J = 13.1 Hz, 5-H), 6.50 (d, 1H, ³J = 13.1 Hz, 6-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 18.4, 25.5 (2q, 4-CH₃, 8-CH₃), 30.5, 37.9, 41.0, 42.0 (4t, C-2, C-9, C-10, C-11), 80.9 (s, C-1), 123.4, 125.7, 127.5 (3d, C-3, C-5, C-6), 133.0, 137.5, 139.4 (3s, C-4, C-7, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 190 (15) [M⁺], 175 (5) [M⁺ - CH₃], 172 (15) [M⁺ - H₂O], 161 (16), 147 (25), 132 (30), 123 (30), 105 (80), 91 (50), 79 (40), 77 (30), 71 (15), 55 (20) [C₄H₇⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

Aufgrund der Labilität von **162** zeigt die CHN-Analyse sowohl vom C- als auch H-Wert eine leichte Abweichung. Sie wurde daher zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung gesichert.

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{18}O$ (190.28)	Ber.:	C 82.06%	H 9.53%
	Gef.:	C 81.64%	H 10.26%

Exakte Masse (Elektrospray):

$C_{14}H_{20}O + Na^+$	Ber.:	213.1255
	Gef.:	213.1261

5.4.6 [4+2]-Cycloaddition von 1O_2 an **170a/b und Spaltung des Endoperoxides **173****

5.4.6.1 Synthese von *rac*-(3*R*,3*aS*,4*R*,7*R*,8*aR*)-3-Methyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*,4*H*-4,7-epidioxy-3*a*,8*a*-methanoazulen-3-ol (173**)**

1.55 g (8.16 mmol) des Alkohols **170a/b** wurden in 48 ml Tetrachlorkohlenstoff p.a. gelöst, mit 90 mg TPP (0.15 mmol) und etwa 20 mg (0.37 mmol) Natriummethoxid versetzt. Das Reaktionsgefäß mit der tiefroten Lösung wurde in einer Becherglaszelle auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Daraufhin wurde Sauerstoff durch die Lösung geleitet und die Lösung 55 min. mit einer Natriumdampflampe bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluß unter vermindertem Druck entfernt und das rote viskose Öl flashchromatographisch an Kieselgel (Gradient von Petrolether:Diethylether = 1:2 zu Diethylether) gereinigt. Das Produkt **173** wurde als rötliches Öl erhalten, das geringfügig mit TPP verunreinigt war und auch durch HPLC (Cyclohexan:Essigester = 1:10) nicht vollständig aufgereinigt werden konnte.

Ausbeute: 1.32 g (5.95 mmol, 73%) **173**, rötliches Öl

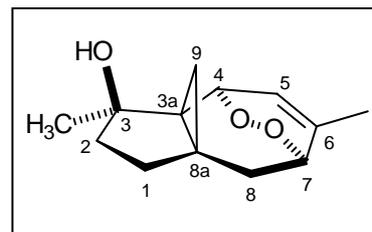
***R_f*-Wert:** 0.27 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3425 (br., OH), 3030 (w, =CH), 2961 (s, CH), 2914 (s, CH), 2859 (s, CH), 1442 (s, CH-Def.), 1378 (s, CH₃-Def.), 1292 (m, C-OH), 1183 (s, C-O-O-C), 1113 (m), 1076 (w), 1017 (w), 961 (w), 932 (w), 901 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.69 (d, 1H, ²J = 5.0 Hz, 9-H_a), 0.81 (d, 1H, ²J = 5.0 Hz, 9-H_b), 1.10 – 1.80 (m, 4H, je 2x 1-H, 2-H), 1.48 (s, 3H, 3-CH₃), 1.75 (d, 3H, ⁴J = 1.4 Hz, 6-CH₃), 2.05 – 2.13 (m, 2H, 2x 8-H), 4.28 (m_c, 1H, 7-H), 5.05 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz, 4-H), 5.88 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 19.8 (q, 3-CH₃), 20.4 (t, C-9), 27.0 (q, 6-CH₃), 29.1 (s, C-8a), 35.2 (t, C-1), 36.9 (t, C-8), 38.0 (s, C-3a), 75.2 (d, C-7), 80.2 (d, C-4), 81.3 (s, C-3), 123.8 (d, C-5), 135.9 (s, C-6).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 222 (1) [M⁺], 204 (5) [M⁺ - H₂O], 189 (5) [M⁺ - H₂O - CH₃], 175 (3), 161 (15), 147 (8), 133 (10), 105 (20), 95 (20), 91 (30), 79 (20), 55 (10), 43 (100) [C₃H₇⁺].

Die Verbindung **173** konnte trotz HPLC-Reinigung nicht vollständig von TPP befreit werden, weshalb die Elementarzusammensetzung zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert wurde.

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.28)	Ber.: C 70.24%	H 8.16%
	Gef.: C 69.64%	H 8.72%

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

C ₁₃ H ₁₈ O ₃ + Na ⁺	Ber.: 245.1154
	Gef.: 245.1169

5.4.6.2 Synthese von *rac*-(3*R*,3*aR*,7*R*,8*aR*)-3,7-Dihydroxy-3,6-dimethyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4-on (**154**)

434 mg (1.95 mmol) des Endoperoxides **173** wurden in einer Mischung aus 2 ml Diethylether p.a. und 2 ml Triethylamin p.a. gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 48 h bildete sich ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und mehrmals mit insgesamt 3 ml eiskaltem Diethylether gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit 5 ml Triethylamin p.a. versetzt und die Lösung solange bei Raumtemperatur gerührt,

bis das Edukt vollständig umgesetzt war. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert, mit eiskaltem Diethylether gewaschen und die beiden Niederschläge vereinigt. Auf diese Weise konnten 259 mg (1.17 mmol) des Enons **154** gewonnen werden. Weitere 55 mg (0.25 mmol) von **154** konnten erhalten werden, nachdem das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene viskose Öl flashchromatographisch (Diethylether) an Kieselgel gereinigt worden war.

Ausbeute: 314 mg (1.41 mmol, 73%) **154**, farblose Kristalle

Smp.: 153 – 154 °C

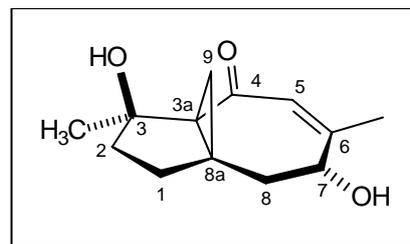
R_f-Wert: 0.15 (Diethylether)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3417 (br., OH), 2961 (m), 2922 (s, CH), 2852 (s, CH), 1632 (s, C=O), 1618 (s, C=C), 1441 (w, CH-Def), 1374 (m), 1301 (w), 1199 (m, C-O), 1175 (w), 1089 (w), 1068 (w), 1041 (w), 1024 (w), 991 (w), 935 (w), 641 (w).

¹H-NMR (CD₃OD, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 1.24 (d, 1H, ²J = 6.1 Hz, 9-H_a), 1.40 – 1.50 (m, 2H, 2x 2-H), 1.48 (s, 3H, 3-CH₃), 1.51 (d, 1H, ²J = 6.1 Hz, 9H_b), 1.70 – 1.90 (m, 2H, 2x 1-H), 1.95 (s, 3H, 6-CH₃), 2.12 (dd, 1H, ²J = 14.2 Hz, ³J = 10.1 Hz, 8-H_a), 2.35 (dd, 1H, ²J = 14.2 Hz, ³J = 3.9 Hz, 8-H_b), 4.11 (dd, 1H, ³J_a = 10.1 Hz, ³J_b = 3.6 Hz, 7-H), 5.71 (s, 1H, 5-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.5 MHz):

δ (ppm) = 21.4 (t, C-9), 24.5 (q, 6-CH₃), 25.9 (q, 3-CH₃), 32.3 (t, C-1), 33.7 (s, C-8a), 36.4 (t, C-2), 39.0 (t, C-8), 48.4 (s, C-3a), 70.6 (d, C-7), 80.4 (s, C-3), 127.6 (d, C-5), 158.4 (s, C-6), 201.5 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 222 (4) [M^+], 207 (100) [$M^+ - CH_3$], 204 (20) [$M^+ - H_2O$], 189 (18) [$M^+ - H_2O - CH_3$], 176 (18) [$M^+ - H_2O - CO$], 161 (45) [$M^+ - H_2O - CH_2CO$], 147 (20), 133 (20), 107 (25), 98 (40), 91 (90), 79 (25), 69 (30) [$C_4H_5O^+$], 55 (10) [$C_3H_3O^+$], 43 (60) [$C_3H_7^+$].

Die Verbindung **154** konnte nach der HPLC-Reinigung nicht vollständig von TPP befreit werden, weshalb die Elementarzusammensetzung zusätzlich durch eine exakte Massenbestimmung abgesichert wurde.

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{18}O_3$ (222.28)	Ber.: C 70.24%	H 8.16%
	Gef.: C 69.48%	H 7.98%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

$C_{13}H_{18}O_3 + H^+$	Ber. 223.1334
	Gef. 223.1358

Von **154** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

5.4.7 Untersuchungen zur Reduktion des Enons **154** und Oxidation von **154**

5.4.7.1 Synthese von *rac*-(3*R*,3*aS*,4*R*,7*S*,8*aR*)-7-Ethoxy-3-methylhexahydro-1*H*,4*H*-4,7-epoxy-3*a*,8*a*-methanoazulen-3-ol (**176**)

60 mg (0.29 mmol) des Enons **140** wurden in 5 ml Ethanol p.a. gegeben und mit 23 mg Pd/C (10% Pd) versetzt. Die Mischung wurde an eine Hydrierapparatur angeschlossen und bei 1 bar Wasserstoffdruck 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das farblose Öl wurde per HPLC gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat = 4:1) und **176** in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 27 mg (0.11 mmol, 39%) **176**, farblose Kristalle

Smp.: 89 - 90°C

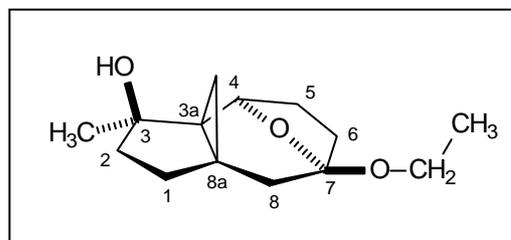
R_f-Wert: 0.11 (Petrolether:Diethylether = 1:2)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3335 (br., OH), 2983 (s), 2937 (s, CH), 2866 (s, CH), 1469 (s, CH-Def.), 1408 (m, CH-Def.), 1369 (m), 1273 (m, C-O), 1241 (m), 1221 (s, C-O), 1205 (m), 1156 (m), 1113 (m), 1087 (m), 1029 (m), 1011 (m), 991 (m), 929 (m), 821 (w), 794 (w), 776 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.41 (d, 1H, ²J = 6.3 Hz, 9-H_a), 0.76 (d, 1H, ²J = 6.3 Hz, 9-H_b), 1.23 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.19 – 1.33 (m, 2H, 2-H_a, 6-H_a), 1.40 – 1.51 (m, 3H, 2-H_b, 1-H_a, 5-H_a), 1.71 – 1.94 (m, 3H, 1-H_b, 5-H_b, 6-H_b), 2.03 (d, 1H, ²J = 13.2 Hz, 8-H_a), 2.09 (d, 1H, ²J = 13.2 Hz, 8-H_b), 3.53 (dq, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 7.0 Hz, OCH_aH_bCH₃), 3.74 (dq, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 7.0 Hz, OCH_aH_bCH₃), 4.94 (d, 1H, ³J = 6.7 Hz, 4-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 16.1 (q, CH₃-CH₂), 17.2 (t, C-9), 25.9 (q, 3-CH₃), 27.7 (s, C-8a), 29.3 (t, C-5), 30.6 (t, C-6), 34.1 (t, C-1), 39.1 (t, C-2), 41.4 (t, C-8), 41.5 (s, C-3a), 57.0 (t, OCH₂), 73.7 (d, C-4), 80.9 (s, C-3), 106.0 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 238 (10) [M⁺], 221 (60) [M⁺ - HO], 210 (10) [M⁺ - C₂H₄], 203 (30), 192 (10) [M⁺ - EtOH], 175 (100) [M⁺ - HO - EtOH], 161 (3), 148 (5), 131 (10), 109 (7).

Da der Wert für den Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff in der CH-Analyse trotz HPLC-Reinigung vermutlich aufgrund von Lösungsmittelresten etwas zu stark vom berechneten Wert abweicht, wurde zusätzlich die exakte Masse gemessen.

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (238.32)	Ber.: C 70.56%	H 9.30%
	Gef.: C 69.78%	H 8.63%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

C ₁₄ H ₂₂ O ₃ + Na ⁺	Ber.: 261.1467
	Gef.: 261.1474

5.4.7.2 Synthese von *rac*-(3*R*, 3*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aR*)-3,7-Dihydroxy-3,6-dimethylhexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4-on (**155**)

416 mg (1.87 mmol) des Enons **154** wurden in 16 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden schnell 1.90 ml (1.90 mmol) 1 M Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid-Lösung (L-Selectrid[®]) in Hexan zugegeben und die Mischung 5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde durch Zugabe von 100 ml Wasser und 1 ml 1 M Salzsäure hydrolysiert, das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt. Das Keton **155** wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 378 mg (1.69 mmol, 90%) **155**, farbloser Feststoff

R_f-Wert: 0.23 (Ethylacetat)

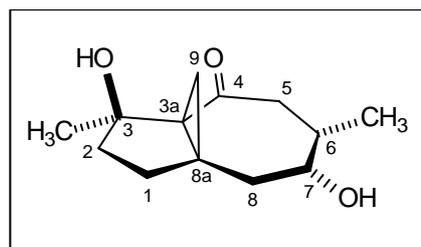
Smp.: 128 – 129 $^{\circ}\text{C}$

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3422 (s, OH), 3291 (s, OH), 3050 (w, Cyclopropan), 3020 (m, =CH), 2950 (m), 2907 (s, CH), 2849 (s, CH), 1655 (s, C=O), 1619 (m), 1456 (m, CH-Def.), 1371 (w), 1335 (w), 1300 (w), 1260 (m, C-OH), 1188 (w), 1176 (m, C-OH), 1118 (w), 1070 (w), 1040 (w), 1016 (w), 995 (w).

¹H-NMR (CD_3OD , 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.90 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, 6-CH₃), 1.55 (s, 3H, 3-CH₃), 1.41 – 1.90 (m, 6H, je 2x 1-H, 2-H, 9-H), 2.07 (dd, 1H, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.6$ Hz, 8-H_a), 2.27 (dd, 1H, $^2J = 14.1$ Hz, $^2J = 3.4$ Hz, 8-H_b), 2.29 (d, 1H, $^2J = 14.7$ Hz, 5-H_a), 2.83 (dd, 1H, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 5-H_b), 3.94 (ddd, 1H, $^3J_a = 3.4$ Hz, $^3J_b = 4.0$ Hz, $^3J_c = 11.6$ Hz, 7-H).



¹³C-NMR (CD_3OD , 75.5 MHz):

δ (ppm) = 11.3 (q, 6-CH₃), 20.4 (t, C-9), 26.7 (q, 3-CH₃), 33.3, 36.3, 36.5 (3t, C-1, C-2, C-8), 35.6 (d, C-6), 36.9 (s, C-8a), 46.3 (t, C-5), 52.4 (s, C-3a), 72.3 (d, C-7), 80.9 (s, C-3), 211.8 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 209 (35) [$M^+ - CH_3$], 206 (34) [$M^+ - H_2O$], 191 (18) [$M^+ - H_2O - CH_3$], 178 (18) [$M^+ - H_2O - CO$], 163 (20) [$M^+ - H_2O - CO - CH_3$], 149 (20), 135 (40) [$M^+ - H_2O - CH_2C(CH_3)CHOH$], 131 (15), 118 (24), 109 (20), 107 (50) [$M^+ - H_2O - CH_2C(CH_3)CHOH - CO$], 99 (40), 91 (50), 79 (50), 71 (35), 43 (100) [$C_3H_7^+$].

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{20}O_3$ (224.30)	Ber.: C 69.61%	H 8.99%
	Gef.: C 69.28%	H 8.71%

Von **155** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

5.4.7.3 Synthese von rac-(3R,3aR,8aR)-3-Hydroxy-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H,4H-3a,8a-methanoazulen-4,7-dion (**156a**)

577 mg (2.60 mmol) des Enons **154** wurden in 19 ml abs. DMSO gelöst und unter Argon mit 772 mg (2.86 mmol) IBX versetzt. Die Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und die erhaltene rosafarbene Lösung unter starkem Rühren in eine Mischung aus 100 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid gegeben. Die Suspension wurde durch Celite filtriert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase anschließend dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether:Diethylether = 1:1).

Ausbeute: 390 mg (1.77 mmol, 68%) **156a**, farbloser Feststoff

R_f-Wert: 0.11 (Petrolether:Diethylether = 1:1)

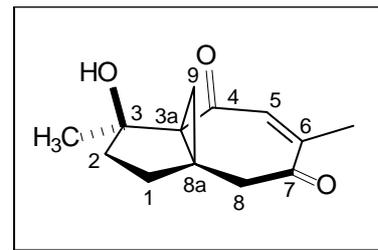
Smp.: 97 - 99°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3479 (br., OH), 2960 (w), 2923 (w, CH), 2863 (w, CH), 1679 (s, C=O), 1631 (s, C=O), 1628 (s, C=C), 1443 (w, CH-Def.), 1379 (m), 1362 (m), 1322 (m), 1298 (m), 1187 (m, C-OH), 1163 (m), 1099 (w), 999 (m), 935 (m), 867 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.99 (d, 1H, ²J = 5.8 Hz, 9-H_a), 1.41 (s, 3H, 3-CH₃), 1.45 – 1.77 (m, 4H, je 2x 1-H, 2-H), 1.81 – 1.92 (m, 1H, 9-H_b), 1.95 (d, 3H, ⁴J = 1.3 Hz, 6-CH₃), 2.86 (s, 1H, OH), 3.03 (d, 1H, ²J = 13.6 Hz, 8-H_a), 3.10 (d, 1H, ²J = 13.6 Hz, 8-H_b), 6.27 (d, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, 5-H),

**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 21.1 (q, 3-CH₃), 22.2 (t, C-9), 26.2 (q, 6-CH₃), 29.8, 34.4 (2t, C-1, C-2), 30.6 (s, C-8a), 47.2 (t, C-8), 48.8 (s, C-3a), 79.2 (s, C-3), 133.9 (d, C-5), 147.6 (s, C-6), 197.7, 198.3 (2s, C-4, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 220 (5) [M⁺], 205 (50) [M⁺ - CH₃], 187 (15) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 177 (70) [M⁺ - CH₃ - CO], 159 (30) [M⁺ - CH₃ - CO - H₂O], 149 (14) [M⁺ - CH₃ - 2 CO], 135 (86) [M⁺ - CH₃ - CO - CH₂CO], 123 (22), 105 (18), 96 (45), 91 (70), 79 (25), 69 (46), 55 (10) [C₃H₃O⁺], 43 (100).

Da der Wert für den Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff in der CH-Analyse trotz HPLC-Reinigung vermutlich aufgrund von Lösungsmittelresten etwas zu stark vom berechneten Wert abweicht, wurde zusätzlich die exakte Masse gemessen.

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₂₀ O ₃ (220.26)	Ber.: C 70.89%	H 7.32%
	Gef.: C 70.30%	H 7.44%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

C ₁₃ H ₁₆ O ₃ - CH ₃	Ber.: 205.0865
	Gef.: 205.0860

Von **156a** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Anhang).

5.4.7.4 Synthese von *rac*-(3*S*,3*aR*,8*aR*)-3-Hydroxy-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4,7-dion (**156b**)

199 mg (0.90 mmol) des Dions **156a** wurden in einer Mischung aus 5 ml Tetrahydrofuran p.a., 3 ml 1.9 M wässriger Trifluoressigsäure-Lösung, 20 ml Methylenchlorid p.a. und 20 ml

Trifluoressigsäure p.a. gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch Zugabe von 2 M NaOH-Lösung auf etwa pH=9 eingestellt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase anschließend dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Diethylether), wobei **156b** als farbloser Feststoff anfiel.

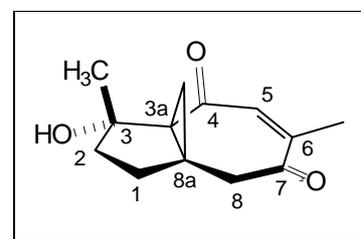
Ausbeute: 180 mg (0.82 mmol, 91%) **156b**, farbloser Feststoff

R_f-Wert: 0.51 (Diethylether)

Smp.: 75 - 77°C

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.25 – 1.48 (m, 3H, 1-H_a, 2x 9-H), 1.42 (s, 3H, 3-CH₃), 1.75 (dd, 1H, ²J = 14.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1-H_b), 1.88 (dd, 1H, ²J = 12.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, 2-H_a), 1.95 (d, 3H, ⁴J = 1.3 Hz, 6-CH₃), 2.08 – 2.24 (m, 1H, 2-H_b), 3.09 – 3.28 (m, 2H, 2x 8-H), 6.34 (d, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, 5-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 20.2 (q, 3-CH₃), 24.6 (q, 6-CH₃), 25.3, 31.5, 36.4 (3t, C-1, C-2, C-9), 35.2 (s, C-8a), 46.4 (t, C-8), 51.7 (s, C-3a), 81.5 (s, C-3), 134.5 (d, C-5), 144.7 (s, C-6), 197.0, 200.5 (2s, C-4, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 220 (8) [M⁺], 205 (60) [M⁺ - CH₃], 187 (20) [M⁺ - CH₃ - H₂O], 177 (70) [M⁺ - CH₃ - CO], 159 (30) [M⁺ - CH₃ - CO - H₂O], 149 (10) [M⁺ - CH₃ - 2 CO], 135 (80) [M⁺ - CH₃ - CO - CH₂CO], 123 (20), 105 (20), 96 (40), 91 (60), 79 (25), 69 (40), 55 (20) [C₃H₃O⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

Das IR-Spektrum von **156b** ist mit dem von **156a** identisch.

Da der Wert für den Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff in der CH-Analyse trotz HPLC-Reinigung aufgrund von Lösungsmittelresten etwas zu stark vom berechneten Wert abweicht, wurde zusätzlich die exakte Masse gemessen.

CHN-Analyse:

$C_{13}H_{20}O_3$ (220.26) Ber.: C 70.89% H 7.32%
 Gef.: C 70.08% H 7.23%

Exakte Masse (Elektrospray, ES+):

$C_{13}H_{16}O_3 - CH_3$ Ber.: 205.0865
 Gef.: 205.0858

5.5 Untersuchungen zur Synthese des am Siebenring oxygenierten Propellans 178 über eine 1,4-Bäckvall-Oxidation

90 mg Palladium(II)acetat (0.4 mmol) wurden mit 336 mg (8 mmol) Lithiumchlorid, 816 mg (8 mmol) Lithiumacetatdihydrat und 950 mg (8.8 mmol) *p*-Benzochinon in 14 ml Eisessig p.a. gelöst. Die Mischung wurde mit 626 mg (3.6 mmol) der Methylenverbindung **177** in 6 ml Eisessig p.a. versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung und 20 ml Diethylether versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde durch Celite filtriert und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 5 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und zweimal mit je 10 ml 2M Natriumhydroxidlösung extrahiert. Im Anschluß wurden die vereinigten wäßrigen Extrakte zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die Extrakte mit der organischen Phase vereinigt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das ölige Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Diethylether=20:1). Es wurde eine nicht trennbare Isomerenmischung aus drei Isomeren in Form eines farblosen Feststoffes erhalten. Die Addition von einem Chlor- und einem Acetatrest konnte per GC/MS wahrscheinlich gemacht, die genaue Struktur konnte jedoch nicht gesichert werden.

Ausbeute: 267 mg (1.0 mmol, 28%) **178**, Isomerenmischung, farbloser Feststoff

R_f-Wert: 0.22 (Petrolether:Diethylether=20:1)

Smp.: 51 - 53°C, Isomerenmischung

Alle Isomere zeigen identische Zerfallsmuster, deshalb wird nur ein Spektrum aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 266 (5) [M^+], 206 (20) [$M^+ - CH_3COOH$], 171 (50) [$M^+ - CH_3COOH - Cl$], 157 (100), 142 (40), 128 (20), 115 (10), 105 (5), 91 (5), 77 (5), 43 (20).

5.6 Synthese und Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung des am Siebenring oxygenierten Propellans 184

5.6.1 Reduktion der Carbonylgruppe von 155 mittels einer *Shapiro*-Reaktion

5.6.1.1 Synthese von *rac-N'*-[(3*R*,3*aS*,4*E*,6*S*,7*R*,8*aR*)-3,7-Dihydroxy-3,6-dimethylhexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-4-yliden]-4-methylbenzolsulfonylhydrazid (183)

103.2 mg (0.46 mmol) des Ketons **155** und 171.6 mg (0.92 mmol) Tosylhydrazin wurden unter kurzem Erwärmen in 0.5 ml Eisessig gelöst. Innerhalb von 7 Tagen bildete sich das Tosylhydrazon **183** als farbloser Niederschlag, der abfiltriert und mit möglichst wenig auf -78 °C gekühltem Eisessig gewaschen wurde. Das Filtrat wurde anschließend im Vakuum bis zur Trockene eingengt und zusammen mit weiteren 99 mg (0.53 mmol) Tosylhydrazin in 0.5 ml Eisessig in der Wärme gelöst. Nach 24 h wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit eiskaltem Ethylacetat gewaschen und mit dem Rückstand aus der vorherigen Filtration vereinigt. Das Tosylhydrazon wurde schließlich im Vakuum getrocknet und **171** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 167.5 mg (0.43 mmol, 93%) **183**, farbloser Feststoff

R_f -Wert: 0.10 (Diethylether)

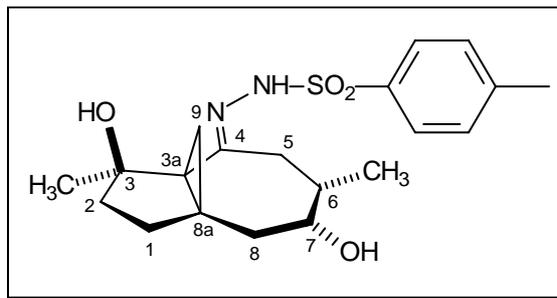
Smp.: 120 -122°C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3419 (br., OH), 3045 (s, CH Aromat), 2962 (m), 2924 (s, CH), 2857 (s, CH), 1721 (m), 1707 (m), 1678 (m, C=N), 1633 (m), 1453 (w, CH-Def.), 1343 (s, -SO₂-), 1248 (m, C-OH), 1167 (s, -SO₂-), 1089 (s, C-OH), 1033 (s), 949 (w), 923 (w), 904 (w), 814 (m, C-H-Def., zweifach subst. Aromat), 680 (s).

¹H-NMR (CD₃OD, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.26 (d, 1H, ²J = 5.9 Hz, 9-H_a), 1.37 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, 6-CH₃), 1.59 (s, 3H, 3-CH₃), 1.71 (d, 1H, ²J = 5.9 Hz, 9-H_b), 1.77 – 1.93 (m, 1H, 2-H_a), 1.99 (dd, 1H, ²J = 14.1 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1-H_a), 2.24 (dd, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 8.1 Hz, 2-H_b), 2.98 (s, 3H, Arom-CH₃), 2.47 – 2.64 (m, 6H, 1-H_b, 6-H, je 2x 8-H, 5-H), 3.64 (m_c, 1H, 7-H), 7.43 (d, 2H, ³J = 8.2 Hz, 2x H-Aromat), 7.84 (d, 2H, ³J = 8.2 Hz, 2x H-Aromat).



¹³C-NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 10.9 (q, 6-CH₃), 18.7 (t, C-9), 21.0 (s, C-8a), 21.8 (q, 3-CH₃), 24.4 (q, Toly-CH₃), 30.6, 34.4, 35.8, 37.2 (4t, C-1, C-2, C-8, C-5), 36.6 (d, C-6), 47.0 (s, C-3a), 72.5 (d, C-7), 85.0 (s, C-3), 129.5, 131.0 (2d, 4x C- Aromat), 137.9, 145.8 (2s, 2x C-Aromat), 162.7 (s, C-4).

ESI-MS (ES+):

m/z (%) = 415.0 (M + Na⁺) (100).

Da das Hydrazon nicht vollständig von Essigsäure befreit werden konnte, wurde eine exakte Masse angefertigt um die Elementarzusammensetzung zu bestätigen.

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

C₂₀H₂₈O₄N₂S + H⁺ Ber.: 393.1848

Gef.: 393.1811

5.6.1.2 Synthese von: *rac*-(1*R*,3*aR*,5*R*,6*S*,8*aR*)-1,6-Dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-1,5-diol (**184**)

450 mg (1.15 mmol) des Tosylhydrazons **183** wurden in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden unter starkem Rühren 5.0 ml 2.5 M (12.5 mmol) *n*-BuLi Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich intensiv orangefarben. Es wurde 3 h bei –78 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und die wäßrige Phase fünfmal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet,

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das ölige Rohprodukt durch Kieselgel filtriert (Diethylether), wobei das Diol **184** als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 149 mg (0.72 mmol, 62%) **184**, farbloses Öl

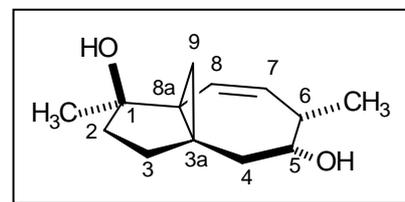
R_f-Wert: 0.43 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3664 (br., OH), 3057 (w, =CH), 2961 (s, CH), 2926 (s, CH), 2870 (s, CH), 1454 (m, CH-Def.), 1417 (m, CH-Def.), 1370 (m), 1218 (w), 1197 (s, C-OH), 1110 (s), 1087 (s, C-OH), 1046 (s), 1016 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.32 (d, 1H, ²J = 4.1 Hz, 9-H_a), 0.60 (d, 1H, ²J = 4.1 Hz, 9-H_b), 1.20 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz, 6-CH₃), 1.30 (s, 3H, 1-CH₃), 1.55 – 1.77 (m, 2H, 2x 4-H), 2.10 – 2.19 (m, 1H, 6-H), 2.36 – 2.63 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 3.67 – 3.85 (m, 1H, 5-H), 5.21 (dd, 1H, ³J_a = 4.1 Hz, ³J_b = 11.9 Hz, 7-H), 5.79 – 5.91 (d, 1H, ³J = 11.9 Hz, 8-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 19.7 (q, 6-CH₃), 22.8 (q, 1-CH₃), 25.1 (t, C-9), 29.9 (s, C-3a), 33.5, 36.7, 38.4 (3t, C-2, C-3, C-4), 40.5 (s, C-8a), 44.0 (d, C-6), 72.8 (d, C-5), 81.9 (s, C-1), 126.1 (d, C-7), 131.4 (d, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 208 (1) [M⁺], 193 (3) [M⁺ - CH₃], 190 (20) [M⁺ - H₂O], 175 (20) [M⁺ - H₂O - CH₃], 172 (10) [M⁺ - 2 H₂O], 161 (50), 157 (35) [M⁺ - 2 H₂O - CH₃], 146 (40), 135 (60), 132 (70), 119 (55) [M⁺ - H₂O - CH₂C(CH₃)CHOH], 105 (100), 91 (80) [M⁺ - H₂O - CH₂C(CH₃)CHOH - C₂H₄], 79 (40), 57 (20), 55 (40), 43 (100) [C₃H₇⁺].

Da der Alkohol **184** leicht zersetzlich war, wurde zusätzlich eine exakte Masse angefertigt um die Elementarzusammensetzung zu bestätigen.

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₂₀ O ₂ (208.30)	Ber.: C 74.96%	H 9.68%
	Gef.: C 74.27%	H 9.89%

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

$C_{13}H_{20}O_2 + Na^+$ Ber.: 231.1361

Gef.: 231.1368

5.6.2 Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung des Propellans **184**

5.6.2.1 Synthese von *rac*-(1*R*,3*R*,4*S*)-1,4,8-Trimethylbicyclo[5.3.1]undeca-5,7-dien-3-ol (**185**)

109 mg (0.52 mmol) des Alkohols **184** wurden in 2 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, mit 1 ml 1.9 M wässriger Trifluoressigsäure-Lösung versetzt und 3.5 h gerührt. Dann wurden weitere 50 μ l Trifluoressigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 13.5 h gerührt. Anschließend verdünnte man mit 3 ml Phosphatpuffer (pH=7) und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel (Diethylether) gereinigt. Dabei erhielt man das Bicyclodecen **173** und das Eliminierungsprodukt **162** jeweils als farbloses, wenig beständiges Öl.

Ausbeute: 25.1 mg (0.12 mmol, 23%) **185**, farbloses Öl
60.2 mg (0.32 mmol, 61%) **171**, farbloses Öl

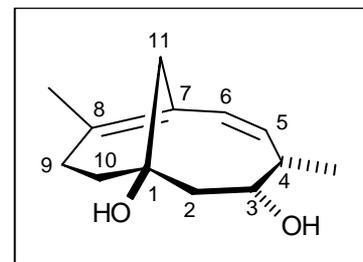
R_f -Wert: 0.23 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3660 (br., OH), 2959 (s), 2922 (s, CH), 2871 (s, CH), 1648 (s, C=C), 1600 (s, C=C), 1451 (m, CH-Def.), 1412 (m, CH-Def.), 1370 (m), 1210 (m, C-O), 1190 (m), 1082 (m, C-O), 1052 (m), 910 (w), 821 (w), 748 (w).

1H -NMR (C_6D_6 , 400.1 MHz):

δ (ppm) = 1.10 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, 4- CH_3), 1.24 (s, 3H, 8- CH_3), 1.47 – 1.77 (m, 6H, je 2x 2-H, 9-H, 10-H), 1.99 – 2.40 (m, 3H, 2x 11-H, 1x 4-H), 4.02 (m_c , 1H, 3-H), 5.46 (dd, 1H, $^3J_a = 4.2$ Hz, $^3J_b = 11.7$ Hz, 5-H), 5.58 (d, 1H, $^3J = 11.7$ Hz, 6-H).



^{13}C -NMR (C_6D_6 , 100.6 MHz):

δ (ppm) = 16.4 (q, 8- CH_3), 28.1 (q, 4- CH_3), 31.1, 35.4 (2t, C-9, C-10), 40.9 (d, C-4), 42.1, 45.4 (2t, C-2, C-11), 68.4 (d, C-3), 74.7 (s, C-1), 126.8, 131.0 (2s, C-7, C-8), 130.0, 133.7 (2d, C-5, C-6).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 208 (10) [M^+], 190 (18) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 175 (20) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$], 172 (30) [$\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$], 161 (50), 157 (100) [$\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$], 147 (30), 143 (65), 132 (65), 128 (40), 120 (40), 117 (60), 105 (100), 91 (90), 79 (40), 65 (20), 55 (20) [C_4H_7^+], 43 (50) [C_3H_7^+].

Aufgrund der hohen Zersetzlichkeit von **185** wurde eine exakte Masse angefertigt um die Elementarzusammensetzung zu bestätigen.

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}^+$ Ber.: 231.1361

Gef.: 231.1374

Analytik von **171** siehe Abschnitt 5.4.5.1.

5.6.3 Oxidation von **184**, Dihydroxylierung von **185** und Synthese der Umlagerungsvorstufe **188**

5.6.3.1 Synthese von *rac*-(1*R*,3*aR*,6*S*,8*aR*)-1-Hydroxy-1,6-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-5(6*H*)-on (**186**)

103 mg (0.50 mmol) des Alkohols **184** wurden unter Argon in 1.5 ml abs. DMSO gelöst und bei Raumtemperatur mit 160 mg (0.59 mmol) IBX versetzt. Die anfänglich farblose Lösung färbte sich im Verlauf der Reaktion rosafarben. Nach 3 stündigem Rühren wurde mit 5 ml dest. Wasser verdünnt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete, der sich auch nach mehrmaliger Extraktion mit Methylenchlorid nur teilweise gelöst hatte. Es wurde fünfmal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend dreimal mit je 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das gelbe Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Diethylether) gereinigt und **186** als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 82.0 mg (0.40 mmol, 80%) **186**, farblose Kristalle

R_F-Wert: 0.47 (Diethylether)

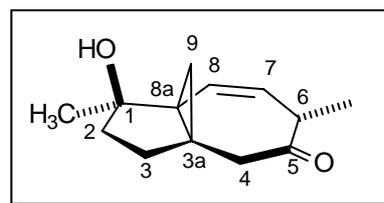
Smp.: 61 – 62 °C

FT-IR (KBr):

ν (cm⁻¹) = 3400 (br., OH), 3040 (w, =CH), 2961 (s, CH), 2926 (s, CH), 2870 (s, CH), 1720 (s, C=O), 1451 (m, CH-Def.), 1417 (m, CH-Def.), 1370 (m), 1265 (w), 1187 (m, C-O), 1106 (m), 1020 (w), 915 (w), 811 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.30 (d, 1H, ²J = 4.7 Hz, 9-H_a), 0.76 (d, 1H, ²J = 4.7 Hz, 9-H_b), 1.14 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, 6-CH₃), 1.20 (s, 3H, 1-CH₃), 1.46 – 1.63 (m, 2H, 2x 3-H), 1.85 – 2.09 (m, 2H, 2x 2-H), 2.48 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, 4-H_a), 2.72 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, 4-H_b), 2.93 (ddq, 1H, ³J_a = 7.2 Hz, ³J_b = 5.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 6-H), 5.62 (dd, 1H, ³J_a = 11.1 Hz, ³J_b = 5.7 Hz, 7-H), 5.76 (dd, 1H, ³J = 11.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 8-H)



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 16.1 (q, 6-CH₃), 21.7 (t, C-9), 23.4 (q, 1-CH₃), 27.8, 36.3 (2t, C-2, C-3), 28.3 (s, C-3a), 40.0 (s, C-8a), 45.5 (t, C-4), 50.1 (d, C-6), 80.4 (s, C-1), 124.7 (d, C-7), 132.8 (d, C-8), 206.1 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 206 (10) [M⁺], 188 (15) [M⁺ - H₂O], 178 (25) [M⁺ - CO], 163 (50) [M⁺ - CO - CH₃], 145 (60) [M⁺ - CO - CH₃ - H₂O], 131 (35), 123 (100), 105 (65), 98 (65), 91 (60), 81 (55), 79 (40), 55 (20), 43 (100) [C₃H₇⁺].

CHN-Analyse:

C ₁₃ H ₂₀ O ₃ (206.28)	Ber.:	C 75.69%	H 8.80%
	Gef.:	C 75.60%	H 8.64%

5.6.3.2 *rac*-(1*R*,3*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-1,7,8-Trihydroxy-1,6-dimethyltetrahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-5(6*H*)-on (187)

95 mg (0.46 mmol) des Ketons **186** wurden in 2 ml Aceton p.a. und 300 ml dest. Wasser gelöst und mit 300 ml 2.5%iger Osmiumtetroxid-Lösung in *tert*-Butanol versetzt.

Anschließend wurden 142 mg (1.22 mmol) NMO zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 90 min. bei Raumtemperatur gerührt und mit wenig festem Natriumbisulfid versetzt. Nach etwa 10 minütigem Rühren wurde mit 5 ml dest. Wasser verdünnt und die wäßrige Phase zehnmal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur und vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt das Produkt **187** als farbloses, leicht verunreinigtes Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Für analytische Zwecke wurde eine Probe über HPLC (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 91 mg (0.38 mmol, 82%) **187**, farbloses Öl

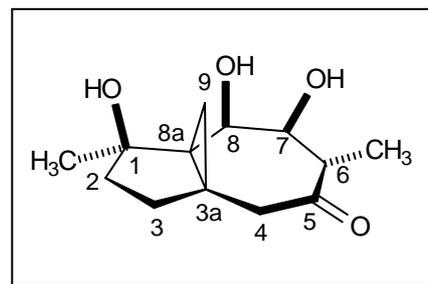
R_f-Wert: 0.17 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

ν (cm⁻¹) = 3450 (br., OH), 2941 (s, CH), 2916 (s, CH), 2848 (s, CH), 1715 (s, C=O), 1467 (m, CH-Def.), 1411 (m), 1368 (m.), 1241 (w), 1167 (m), 1101 (m), 915 (w), 811 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.69 - 0.82 (m, 2H, 2x 9-H), 1.08 (d, 3H, ³J = 7.5 Hz, 6-CH₃), 1.21 (s, 3H, 1-CH₃), 1.26 - 1.65 (m, 4H, je 2x 2-H, 3-H), 2.62 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, 4-H_a), 2.64 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, 4-H_b), 2.86 (m_c, 1H, 6-H), 3.88 (dd, 1H, ³J_a = 1.7 Hz, ³J_b = 9.8 Hz, 7-H), 4.47 (dd, 1H, ³J = 1.7 Hz, 8-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 14.4 (q, 1-CH₃), 15.8 (t, C-9), 23.5 (q, 6-CH₃), 29.6 (s, C-3a), 30.3 (t, C-3), 36.6 (t, C-2), 40.4 (s, C-8a), 44.9 (t, C-4), 49.7 (d, C-6), 70.2 (d, C-8), 76.8 (d, C-7), 82.4 (s, C-1), 209.8 (C-5).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 222 (1) [M⁺ - H₂O], 207 (40) [M⁺ - H₂O - CH₃], 204 (10) [M⁺ - 2 H₂O], 189 (30) [M⁺ - 2 H₂O - CH₃], 179 (20) [M⁺ - CH₃ - CO], 162 (50) [M⁺ - 2 H₂O - CH₂CO], 148 (10), 137 (30), 133 (20), 119 (20), 109 (25), 107 (30), 91 (50), 79 (40), 69 (20), 53 (20), 43 (100) [C₃H₇⁺], 41 (45).

CHN-Analyse:

C₁₃H₂₀O₄ (240.30) Ber.: C 64.98% H 8.39%
 Gef.: C 64.79% H 8.66%

5.6.3.3 *rac*-(3*R*,3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*aR*)-4-(Acetoxy)-3-hydroxy-3,6-dimethyl-7-oxohexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen-5-ylacetat (188**)**

Eine Lösung von 20 mg (0.09 mmol) des Triols **187** in 0.5 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt und der zurückbleibende farblose Feststoff flashchromatographisch an Kieselgel (Diethylether) gereinigt. Das Diacetat **188** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 23.3 mg (0.072 mmol, 87%) **188**, farbloses Öl

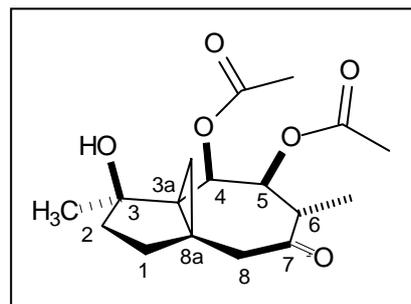
R_f-Wert: 0.37 (Diethylether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3471 (br., OH), 2954 (s), 2935 (s, CH), 2871 (s, CH), 1745 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1701 (m, C=O), 1454 (m, CH-Def.), 1372 (m), 1241 (s, C-O), 1096 (m), 1028 (s, C-O), 955 (w), 929 (w), 799 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 599.2 MHz):

δ (ppm) = 0.46 (d, 1H, ²J = 4.7 Hz, 9-H_a), 0.48 – 0.53 (m, 1H, 9-H_b), 1.11 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, 6-CH₃), 1.19 – 1.27 (m, 1H, 2-H_a), 1.30 (s, 3H, 3-CH₃), 1.57 (dd, 1H, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.8 Hz, 2-H_b), 1.68 (dd, 1H, ²J = 12.3 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1-H_a), 1.96 – 2.03 (m, 1H, 1-H_b), 2.07, 2.08 (2s, je 3H, 2x Acetyl-CH₃), 2.67 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, 8-H_a), 2.83 (dq, 1H, ³J_a = 7.1 Hz, ³J_b = 10.5 Hz, 6-H), 3.07 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, 8-H_b), 5.14 (d, 1H, ³J = 10.5 Hz, 5-H), 5.71 (s, 1H, 4-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC-, GHSQC- und GCOSY-Spektren.

NOE-Diff.-NMR (C_6D_6 , 60.0/599.9 MHz):

Einstrahlen bei	NOE bemerkbar bei	Intensität	Abstand der Protonen [Angström]
4-H	5-H	s	2.6
4-H	3-CH ₃	s	1.8
5-H	4-H	s	2.6
5-H	8-H	s	2.4
5-H	3-CH ₃	s	2.5
8-H _a	5-H	w	2.5
8-H _a	8-H _b	s	1.8
8-H _a	6-CH ₃	w	2.3
6-H	6-CH ₃	s	2.5
3-CH ₃	4-H	s	1.8
6-CH ₃	5-H	s	2.5
6-CH ₃	8-H _a	w	2.3
6-CH ₃	6-H	s	2.5

¹³C-NMR (C_6D_6 , 150.5 MHz):

δ (ppm) = 14.6 (q, 3-CH₃), 14.8 (t, C-9), 20.9, 21.0 (2q, 2x Acetyl-CH₃), 23.7 (q, 6-CH₃), 29.1 (s, C-8a), 31.1 (t, C-1), 35.7 (t, C-2), 39.6 (s, C-3a), 44.7 (t, C-8), 48.5 (d, C-6), 69.4 (d, C-4), 76.8 (d, C-5), 82.3 (s, C-3), 170.5 (2s, Acetyl-C=O), 207.0 (C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 324 (1) [M^+], 296 (3) [$M^+ - CO$], 265 (4) [$M^+ - COOCH_3$], 222 (4) [$M^+ - COOCH_3 - CH_3CO$], 204 (20) [$COOCH_3 - CH_3CO - H_2O$], 186 (18) [$COOCH_3 - CH_3CO - 2 H_2O$], 161 (15), 135 (12), 131 (12), 119 (8), 91 (12), 79 (8), 69 (5), 43 (100) [$C_3H_7^+$].

Da die CH-Analyse leichte Abweichungen von den Berechnungen zeigt, wurde die Elementarzusammensetzung zusätzlich durch eine exakte Masse abgesichert.

CHN-Analyse:

$C_{19}H_{24}O_6$ (338.40) Ber.: C 63.89% H 7.74%
 Gef.: C 63.41% H 8.02%

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

$C_{19}H_{24}O_6 + NH_4^+$ Ber.: 342.1917
 Gef.: 342.1903

5.6.4 Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung des Diacetats **188** zu dem am Achtring oxygenierten Taxan-AB-Fragment **189**

5.6.4.1 Synthese von (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Bis(acetyloxy)-4,8-dimethyl-3-oxobicyclo[5.3.1]undec-7-en-1-yltrifluoroacetat (**189**)

In einem ausgeheizten Reaktionsgefäß wurden unter Argon 10 mg (0.031 mmol) des Acetates **188** in 5 ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Dann wurden 60 μ l (0.6 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und die gelbliche Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnte mit 3 ml dest. Wasser und gab unter starkem Rühren solange tropfenweise 1 M NaOH-Lösung zu, bis der pH-Wert etwa bei 9 lag. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das ölige Rohprodukt wurde durch HPLC (Petrolether:Diethylether = 2:1) gereinigt und das Umlagerungsprodukt **189** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10.1 mg (0.024 mmol, 78%) **189**, farbloses Öl

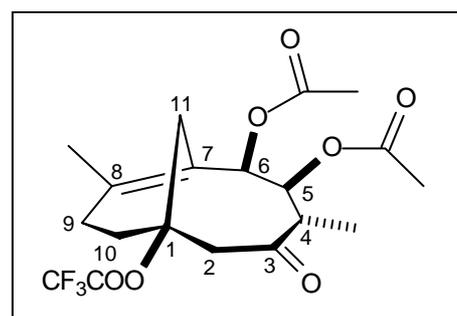
R_f-Wert: 0.21 (Petrolether:Diethylether = 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2918 (s), 2841 (s, CH), 1774 (s, C=O), 1742 (s, C=O), 1711 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1451 (m, CH-Def.), 1364 (m), 1208 (w, C-O), 1176 (m), 1100 (m), 1082 (m), 1050 (m, C-O), 829 (w), 748 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.99 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, 4-CH₃), 1.48 – 1.52 (m, 2H, 2x 10-H), 1.55 – 1.58 (m, 3H, 8-CH₃), 1.87, 1.88 (2s, je 3H, Acetyl-CH₃), 1.99 – 2.06 (m, 2H, 2x 9-H), 2.13 (d, 1H, ²J = 13.9 Hz, 11-H_a), 2.69 – 2.85 (m, 2H, 2x 2-H), 3.12 – 3.25 (m, 1H, 4-H), 3.33 (d, 1H, ²J = 13.9 Hz, 11-H_b), 5.31 (dd, 1H, ³J_a = 3.8 Hz, ³J_b = 10.8 Hz, 5-H), 6.42 (d, 1H, ³J = 3.8 Hz, 6-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHSQC- und GCOSY-Spektren.

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 100.1 MHz):

δ (ppm) = 14.8 (q, 4- CH_3), 18.8 (q, 8- CH_3), 20.6, 20.8 (2q, 2x Acetyl- CH_3), 30.4, 32.2, 33.4 (3t, C-9, C-10, C-11), 46.1 (d, C-4), 53.8 (t, C-2), 70.0 (d, C-6), 75.1 (d, C-5), 86.1 (s, C-1), 122.5 (s, C-8), 141.5 (s, C-7), 156.3 (m, $-\text{CF}_3$, [schwaches Signal]), 169.8, 169.9 (2s, Acetyl-C=O), 171.8 (s, Trifluoracetyl-C=O), 206.5 (C-3).

ESI-MS (ES+, Tochtterspektrum):

m/z (%) = 443.4 (60) [$\text{M} + \text{Na}^+$], 329.0 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$], 268.9 (5), 246.8 (2), 186.8 (20), 158.8 (14).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 360 (1) [$\text{M}^+ - \text{HOOCCH}_3$], 300 (3) [$\text{M}^+ - 2 \text{HOOCCH}_3$], 282 (2), 246 (5), 221 (10), 204 (15), 186 (15) [$\text{M}^+ - 2 \text{HOOCCH}_3 - \text{HOCCF}_3$], 175 (10), 158 (10), 148 (10), 135 (20), 122 (5), 105 (10), 93 (10), 57 (12), 43 (100) [C_3H_7^+].

Da aus dem Produkt **189** sehr leicht Trifluoressigsäure eliminiert, wurde anstelle einer CHN-Analyse die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse: (Elektrospray, ES+)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_7 + \text{NH}_4^+$ Ber.: 438.1740
Gef.: 438.1725

6 Untersuchungen zur Allyloxydation von **12**

6.1 Synthese der Ausgangsverbindung

6.1.1 Synthese von 8-Methylbicyclo[5.3.1]undec-7-enol (**12**)

6.1.1.1 (3a*S*,8a*R*)-Hexahydro-1*H*,4*H*-3a,8a-methanoazulen-1-on (**198**)

253 mg (7.92 mmol) Natriumhydrid (75% in Mineralöl) wurden mit 1.75 g (7.92 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid gemischt und unter Argon tropfenweise mit 11 ml abs. Dimethylsulfoxid versetzt. Es wurde etwa 20 min. bei Raumtemperatur gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung nachließ. Dabei bildete sich eine milchig weiße Suspension. Anschließend wurden tropfenweise 892 mg (5.95 mmol) Hydroazulenon **30** in 2 ml abs. Dimethylsulfoxid zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Die Farbe änderte sich von farblos nach leicht gelblich. Dann wurde 1 h auf 50 °C erhitzt, wobei die Farbe sich nach dunkelbraun änderte. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Reaktionsgemisch portionsweise in ein Gemisch aus 50 ml Eiswasser und 50 ml Diethylether gegeben. Dabei fiel ein gelblicher Niederschlag aus. Es wurde einige Minuten gerührt, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml dest. Wasser gewaschen. Dann wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Cyclohexan:Ethylacetat = 5:1) gereinigt und **198** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 450 mg (2.7 mmol, 45%) **198** Lit.^[220]: 63%
300 mg (2.0 mmol, 34%) **30**

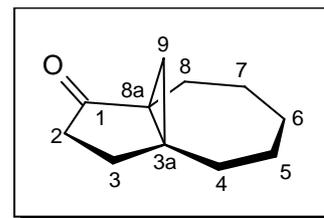
R_f - Wert: 0.36 (Cyclohexan:Ethylacetat = 4:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060 (w, CH, Cyclopropan), 2916 (s, CH), 2846 (m, CH), 1718 (s, C=O), 1453 (s, CH-Def.), 1371 (m), 1301 (m), 1076 (m), 1055 (m), 968 (m), 833 (m), 791 (m), 768 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.07 (s, 2H, 9H), 1.11 - 1.32 (m, 3H, 7H_a, 2x 6H),
1.36 - 1.68 (m, 5H, 7H_b, je 2x 5H, 8H), 1.78 - 2.18
(m, 5H, 2-H_a, je 2x 4-H, 3-H), 2.36 - 2.52 (m, 1H, 2-
H_b).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 26.1, 26.7, 27.1, 28.3, 28.3, 32.4, 33.3 (7t, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-
9), 35.1 (t, C-2), 38.0 (s, C-3a), 42.5 (s, C-8a), 215.6 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 164 (100) [M⁺], 149 (6) [M⁺ - CH₃], 136 (12) [M⁺ - CO], 122 (76) [M⁺ -
CH₂CO], 107 (28) [M⁺ - CH₃CH₂CO], 93 (34) [M⁺ - C₅H₁₁], 79 (22), 67 (8), 53
(4), 40 (14).

Die spektroskopischen Daten von **198** stimmen mit den in der Literatur^[220] angegebenen Werten überein.

6.1.1.2 *rac*-(1*R*,7*S*)-1-Methylenhexahydro-1*H*,4*H*-3*a*,8*a*-methanoazulen (**199**)

69 mg (2.88 mmol) Natriumhydrid und 1.03 g (2.88 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid wurden unter Schutzgas mit 10 ml abs. Dimethylsulfoxid versetzt. Die Reaktionslösung färbte sich gelb und es trat Gasentwicklung auf. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung zum Stillstand kam und dann tropfenweise mit 250 mg (1.52 mmol) Propellanon **198** in 3 ml abs. Dimethylsulfoxid versetzt. Es wurde 72 h gerührt, wobei sich die gelbe Farbe nach orange änderte. Das Gemisch wurde mit 15 ml Petrolether extrahiert und dann vorsichtig unter Eiskühlung mit 10 ml dest. Wasser versetzt. Anschließend wurde dreimal mit je 20 ml Petrolether extrahiert. Die Petroletherphasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Diethylether = 10:1). **199** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 240 mg (1.48 mmol, 97%) **199**, farbloses Öl

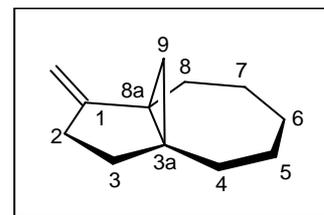
R_f-Wert: 0.90 (Petrolether:Diethylether = 10:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055 (w, CH, Cyclopropan), 2990 (m), 2924 (s, CH), 2852 (s, CH), 1649 (s, C=C), 1456 (s, CH-Def.), 1317 (w), 1259 (m), 1022 (m), 974 (m), 926 (m), 864 (s), 820 (m), 801 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.63 (d, 1H, ²J = 4.3 Hz, 9-H_a), 0.84 (d, 1H, ²J = 4.3 Hz, 9-H_b), 1.10 - 1.85 (m, 10H, je 2x 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.08 - 2.12 (m, 2H, 2x 3-H), 2.09 - 2.22 (m, 1H, 2-H_a), 2.28 - 2.42 (m, 1H, 2-H_b), 4.82 (m, 1H, C=CH_aH_b), 4.95 (m, 1H, C=CH_aH_b).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 26.9, 27.3, 29.9, 30.7, 31.5, 32.9, 35.3 (7t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-3, C-9), 36.6 (s, C-3a), 37.2 (s, C-8a), 101.9 (s, =CH₂), 155.9 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 162 (100) [M⁺], 147 (34) [M⁺ - CH₃], 134 (42) [M⁺ - C₂H₄], 119 (38), 105 (40), 93 (24), 91 (48) [M⁺ - C₅H₁₁], 79 (20), 67 (4), 53 (4), 44 (6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.^[60e]

6.1.1.3 8-Methylbicyclo[5.3.1]undec-7-en-1-ol (12)

Die Umsetzung wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.1.2 durchgeführt.

Ansatz:

42 mg (0.26 mmol) Methylenverbindung **199** in 3 ml Tetrahydrofuran p.a.
2 ml 0.95 M wäßriger Trifluoressigsäure

Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel filtriert (Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1) und das Umlagerungsprodukt **12** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 36 mg (0.20 mmol, 77%) **12**, farbloses Öl

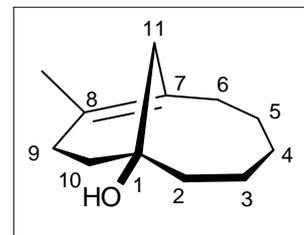
R_f - Wert: 0.46 (Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1)

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421 (s, br. OH), 2925 (s, CH), 2831 (s, CH), 1437 (s, CH-Def.), 1330 (m), 1263 (m), 1217 (m), 1173 (m), 1121 (m), 1092 (m), 1067 (m), 1039 (m), 1005 (m), 933 (m), 944 (m), 804 (m), 719 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.34 - 2.04 (m, 13H, OH, je 2x 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 9-H), 1.61 (t, 3H, CH₃), 2.17 (d, 1H, 11-H_a, ²J = 2.2 Hz), 2.21 (d, 1H, 11-H_b, ²J = 2.2 Hz), 2.23 - 2.44 (m, 2H, 2x 10-H).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 17.8 (q, CH₃), 24.7, 28.9, 29.1, 31.0, 31.0, 36.8 (6t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-9), 39.5 (t, C-11), 43.0 (t, C-10), 74.7 (s, C-1), 127.9 (s, C-7), 130.0 (s, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 180 (12) [M⁺], 165 (14), [M⁺ - CH₃], 162 (88), [M⁺ - H₂O], 151 (8) [M⁺ - C₂H₅], 147 (42) [165 - H₂O], 137 (25) [M⁺ - C₃H₇], 124 (20), 119 (55), 105 (100), 91 (78), 79 (42), 67 (35), 55 (25), 41 (56), 39 (82).

Die spektroskopischen Daten von **12** stimmen mit den in der Literatur^{[56],[54]} angegebenen überein.

6.2 Oxidation von 12 mit Pyridiniumchlorochromat**6.3 Synthese von 1-Hydroxy-8-Methylbicyclo[5.3.1]undec-7-en-9-on (196)**

621 mg (3.45 mmol) des Taxan-AB-Fragmentes **12** wurden in 300 ml Benzol gelöst und mit 16.8 g Celite, 2756 mg (11.5 mmol) Natriumacetat und 7.23 g (34.5 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Die dunkle Mischung wurde für 17 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 900 ml Diethylether verdünnt. Der entstandene braune Niederschlag wurde durch Celite abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene dunkle Öl wurde per HPLC gereinigt und das Keton **196** im Verhältnis 1:1 als farbloses Öl isoliert.

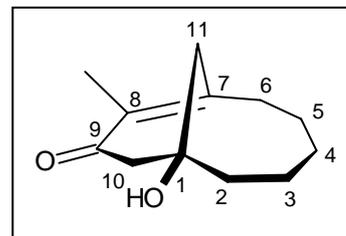
Ausbeute: 45.8 mg (0.08 mmol, 7%) **196**, farbloses Öl

FT -IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441 (s, br. OH), 2921 (s, CH), 2830 (s, CH), 1721 (s, C=O), 1432 (s, CH-Def.), 1331 (m), 1261 (m), 1211 (m), 1124 (m), 1078 (m), 1031 (m), 1001 (m), 930 (m), 801 (m), 711 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.10 - 2.34 (m, 12H, je 2x 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 11-H), 1.78 (t, 3H, 8-CH₃), 2.54 (d, 1H, 10-H_a, ²J = 11.7 Hz), 2.64 (d, 1H, 10-H_b, ²J = 11.7 Hz).

**¹³C-NMR** (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 10.7 (q, CH₃), 24.88, 28.5, 29.1, 32.3, 38.5 (5t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 41.9 (t, C-11), 43.0 (t, C-10), 54.1 (t, C-10), 74.0 (s, C-1), 132.5 (s, C-7), 157.7 (s, C-8), 202.4 (s, C-9).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 194 (2) [M⁺], 179 (14), [M⁺ - CH₃], 176 (81) [M⁺ - H₂O], 166 (8) [M⁺ - CO], 148 (41) [M⁺ - CO - H₂O], 152 (25) [M⁺ - CH₂CO], 124 (20), 119 (51), 105 (100), 91 (71), 79 (34), 67 (31), 55 (21), 41 (43), 39 (82).

CHN-Analyse:

C ₁₂ H ₁₈ O ₂ (194.27)	Ber.: C 74.19%	H 9.34%
	Gef.: C 73.98%	H 9.12%

6.4 Oxidation von 12 mit SeO₂:**6.4.1 Synthese von 8-Methylbicyclo[5.3.1]-6,8-dien-1-ol (211)**

257 mg (1.61 mmol) des AB-Fragmentes **12** wurden in einer Mischung aus 2 ml Dioxan und 0.75 ml Wasser gelöst und die klare Lösung mit 200 mg Selendioxid und 141 mg KH₂PO₄ versetzt. Es wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, das ausgefallene Selen durch Celite abfiltriert und das Filtrat mit 10 ml Wasser verdünnt. Man extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 15 ml Methylenchlorid, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und destillierte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das ölige Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 1:2) gereinigt und **211** als orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 65 mg (0.36 mmol, 22%) **211**, oranger Feststoff

Smp.: 50 - 51 °C

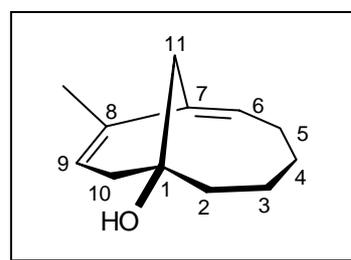
R_f - Wert: 0.55 (Petrolether:Diethylether = 1:2)

FT -IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421 (s, br. OH), 2921 (m, CH), 2852 (m, CH), 1444 (s, CH-Def.), 1320 (m), 1221 (m), 1120 (m), 1190 (m), 1060 (w), 1029 (w), 999 (w), 922 (m), 934 (m), 814 (m).

¹H-NMR (C₆D₆, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.11 (m, 1H, 4-H_a), 1.31 - 1.44 (m, 1H, 3-H_a), 1.58 - 1.85 (m, 4H, 3-H_b, 4-H_b, 2x 2-H), 1.80 (m, 3-H, 8-CH₃), 1.88 - 2.07 (m, 3H, 5-H_a, 10-H_a, 11-H_a), 2.28 (m_c, 1H, 10-H_b), 2.32 - 2.41 (m, 1H, 5-H_b), 2.96 (m_c, 1H, 11-H_b), 5.16 (m_c, 1H, 9-H), 5.66 (1H, ³J = 7.8 Hz, 6-H).



Die Signalzuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von GHMBC- GHSQC- und GCOSY-Spektren.

¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 18.13 (q, 8-CH₃), 24.8 (t, C-2), 27.6 (t, C-5), 34.2 (t, C-4), 37.9 (t, C-11), 38.7 (t, C-3), 43.1 (t, C-10), 75.6 (s, C-1), 121.1 (d, C-9), 124.9 (d, C-6), 135.3 (s, C-8), 142.2 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (50) [M⁺], 162 (100) [M - CH₄⁺], 159 (40) [M⁺ - H₃O], 149 (80) [M⁺ - C₂H₅], 145 (60), 135 (40), 121 (35), 119 (30), 107 (100), 91 (90), 79 (60), 67 (30), 55 (20), 41 (30).

Da der gefundene H- und C-Wert etwas von der berechneten Zusammensetzung abwich, wurde zusätzlich die exakte Masse gemessen.

CHN-Analyse:

C₁₂H₁₈O (178.27) Ber.: 80.85 H 10.18
Gef.: 80.10 H 9.70

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

$C_{12}H_{18}O$

Ber.: 178.1357

Gef.: 178.1307

7 Formale Totalsynthese des Trinorguaian Sesquiterpens (+/-)-Clavukerin A (*rac*-215a) und von (+/-)-Isoclavukerin (*rac*-215b)

7.1 Synthese von Methylcyclohepten 218 und Cyclopentenanellierung

7.1.1 Synthese von 3,5 Epoxycyclohepten (220)

Unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß wurden 5.0 g (53 mmol) Cycloheptadien und 23 g wasserfreies Natriumcarbonat in 60 ml abs. Methylenchlorid gegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde langsam eine Lösung aus 100 mg (1.21 mmol) Natriumacetat und 12 g (50 mmol) 32%iger Peroxyessigsäure getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Der Feststoff wurde mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats abdestilliert. Die verbleibende Flüssigkeit wurde über eine Vigreuxkollonne destilliert.

Ausbeute: 3.6 g (33 mmol, 62%) **220**, Lit.^[208]: 50%

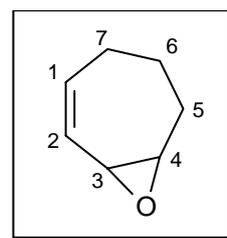
Sdp: 83 – 84 °C, 80 mbar Lit.^[208]: 90 – 96 °C, 76 Torr

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3025 (s, =CH), 2928 (s, br., CH), 2859 (s, CH), 1660 (m), 1446 (s, CH-Def.), 804 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.52 – 1.67, 1.92 – 2.0, 2.15 – 2.26 (3m, 6H, je 2x 5-H, 6-H, 7-H), 3.13 (m_c, 1H, 4-H), 3.35 (m_c, 1H, 3-H), 5.69 – 5.77 (m, 1H, 1-H), 5.81 – 5.92 (m, 1H, 2-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 22.1, 29.8, 36.2 (3t, C-5, C-6, C-7), 53.6, 60.6 (2d, C-3, C-4), 123.9, 138.4 (2s, C-1, C-2).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 110 (15) [M⁺], 95 (5) [M⁺ - CH₃], 91 (8) [M⁺ - H₂O - H], 81 (100) [M⁺ - HCO], 77 (20) [M⁺ - H₂O - CH₃], 67 (30) [M⁺ - C₃H₇], 54 (60), 39 (70) [C₃H₃⁺].

Die Daten des IR- und des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums stimmen gut mit den in der Literatur^[208] angegebenen Werten überein.

7.1.2 Synthese von 4-Methylcyclohept-2-en-1-on (**218**)

4.48 g (50 mmol) Kupfer(I)-cyanid wurden in 300 ml abs. Diethylether suspendiert und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 31.3 ml (50 mmol) 1.6 M Methyllithium in Diethylether zugetropft, die Mischung 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Zuhilfenahme eines KPG-Rührers gerührt und anschließend mit 1.1 g (10 mmol) des Epoxids **220** versetzt. Nach 60 min. wurde das Gemisch in 300 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 998 mg (7.9 mmol) des Methylcycloheptenol erhalten, das ohne weitere Reinigung mit 4 ml Wasser und 9.5 ml Methylenchlorid suspendiert und mit einer Eis/Kochsalzmischung auf $-7\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurde langsam unter starkem Rühren eine Mischung aus 872 mg (8.72 mmol) Chromtrioxid, 1.53 ml konzentrierter Schwefelsäure und 4 ml Wasser getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde noch eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu der grünen Emulsion wurden anschließend zu besseren Phasentrennung 15 ml Chloroform gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Petrolether:Diethylether = 3:1) wurde das Enon **218** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 750 mg (6.04 mmol, 60%) **218**, farbloses Öl

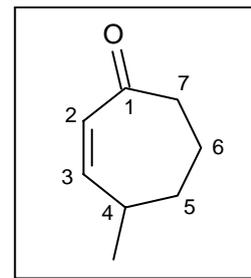
R_f-Wert: 0.39 (Petrolether:Diethylether = 3:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3017 (s), 2934 (s, CH), 2873 (s), 1667 (s, C=O), 1557 (s, C=C), 1401 (s), 1375 (m, CH-Def.), 1283 (m), 889 (s), 789 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 1.12 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz, 4-CH₃), 1.54, 1.76, 1.90, 2.55 (4m_c, 6H, je 2x 5-H, 6-H, 7-H, 1x 4-H), 5.90 (dd, 1H, ³J = 12.3 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 2-H), 6.32 (dd, 1H, ³J = 12.3 Hz, ³J = 3.8 Hz, 3-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 19.2, 34.6, 44.4 (3t, C-5, C-6, C-7), 20.95 (q, 4-CH₃), 36.3 (d, C-4), 130.5, 152.2 (2d, C-2, C-3), 204.5 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 124 (35) [M⁺], 109 (5) [M⁺ - CH₃], 96 (20) [M⁺ - CO], 95 (25) [M⁺ - HCO], 82 (20) [M⁺ - COCH₂], 81 (100) [M⁺ - C₃H₇], 68 (75) [M⁺ - C₄H₈], 67 (43), 55 (32) [C₃H₃O⁺], 53 (30), 41 (29) [C₃H₅⁺], 39 (30) [C₃H₃⁺].

Die Daten des IR- und des ¹H-NMR Spektrums von **218** stimmen gut mit den in der Literatur^[221] angegebenen Werten überein.

7.1.3 Anellierung des Allens **93** an Methylcycloheptenon (**218**)

500 mg (4.03 mmol) 4-Methylcycloheptenon (**218**) und 768 mg (6.98 mmol) des Allens **93** wurden in 20 ml abs. Methylenchlorid gelöst und auf -78° gekühlt. Dann wurden 0.69 ml (6.98 mmol) Titan-tetrachlorid zugegeben und die tiefrote Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung portionsweise unter starkem Rühren in eine Mischung aus 100 ml Wasser und 100 ml Diethylether gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, das farblose Rohprodukt zuerst flashchromatographisch an Kieselgel (Petrolether:Diethylether = 3:2) und die beiden Diastereoisomeren dann durch HPLC (Petrolether:Diethylether = 9:1) gereinigt, wobei **217a** und **217b** als farblose Öle erhalten wurden.

Ausbeute: 914 mg (3.66 mmol, 91%), **217a:217b=1:1**

Fraktion 1: *rac*-(3*aS*,8*R*,8*aR*)-3,8-Dimethyl-2-(trimethylsilyl)-3*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydroazulen-4(1*H*)-on (*rac*-217*a*)

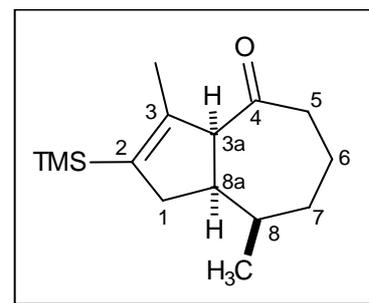
***R_f*-Wert:** 0.45 (Petrolether:Diethylether = 9:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955 (s, CH), 2929 (s, CH), 2859 (s, CH), 1699 (s, C=O), 1617 (m, C=C), 1455 (m, CH-Def.), 1380 (w), 1338 (w), 1248 (s), 1197 (w), 1181 (w), 1120 (w), 171 (w), 1008 (w), 975 (w), 942 (w), 837 (s), 753 (s), 624 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.17 (s, 9H, TMS), 0.81 (d, 3H, ³*J* = 7.2 Hz, 8-CH₃), 1.15 – 1.38, 1.48 – 1.57 (2m, 5H, je 2x 6-H, 7-H, 1x 8-H), 1.71 (ddd, 3H, ⁴*J_a* = 1.0 Hz, ⁴*J_b* = 1.9 Hz, ⁴*J_c* = 2.4 Hz, 3-CH₃), 2.19 (m_c, 2H, 2x 1-H), 2.32 (ddd, 1H, ³*J_a* = 2.2 Hz, ³*J_b* = 9.3 Hz, ³*J_c* = 18.4 Hz, 8*a*-H), 2.39 – 2.54 (m, 2H, 2x 5-H), 3.43 (m_c, 1H, 3*a*-H).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = 0.8 (q, TMS), 15.9 (q, 3-CH₃), 24.1 (q, 8-CH₃), 25.4, 31.9 (2t, C-6, C-7), 34.4 (d, C-8), 36.7 (t, C-1), 40.5 (t, C-5), 44.0 (d, C-8*a*), 72.5 (d, C-3*a*), 139.2 (s, C-2), 146.4 (s, C-3), 213.7 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 250 (15) [M⁺], 235 (18) [M⁺ - CH₃], 225 (1), 207 (12) [M⁺ - CH₃ - CO], 194 (15) [M⁺ - C₂H₄ - CO], 177 (12) [M⁺ - (CH₃)₃Si], 160 (4) [M⁺ - HOSi(CH₃)₃], 145 (18) [M⁺ - HOSi(CH₃)₃ - CH₃], 133 (6), 117 (6), 106 (12), 93 (8), 73 (100) [(CH₃)₃Si⁺], 59 (10), 45 (10), 41 (4) [C₃H₅⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[207] angegebenen Werten überein.

Fraktion 2: *rac*-(3*aS*,8*S*,8*aR*)-3,8-Dimethyl-2-(trimethylsilyl)-3*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydroazulen-4(1*H*)-on (217*b*)

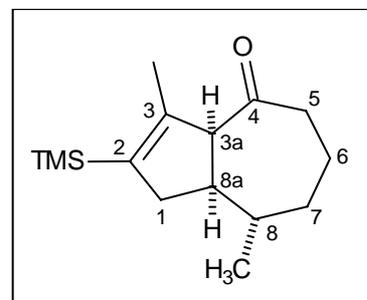
***R_f*-Wert:** 0.41 (Petrolether:Diethylether = 9:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954 (s, CH), 1705 (s, C=O), 1628 (m, C=C), 1456 (m), 1405 (m, CH-Def.), 1377 (m), 1328 (m), 1247 (s), 1202 (w), 1181 (w), 1160 (w), 1130 (w), 1077 (w), 997 (w), 931 (w), 836 (s), 754 (s), 690 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz):

δ (ppm) = 0.22 (s, 9H, TMS), 0.84 (d, 3H, ³J = 6.4 Hz, 8-CH₃), 1.12 – 1.74 (m, 5H, 1x 1-H_a, 2x 6-H, 7-H), 1.84 (ddd, 3H, ⁴J_a = 0.7 Hz, ⁴J_b = 1.4 Hz, ⁴J_c = 2.2 Hz, 3-CH₃), 2.08 (ddd, ⁴J = 1.6 Hz, ³J_a = 10.4 Hz, ³J_b = 18.6 Hz, 8a-H), 2.15 - 2.35 (m, 3-H, 1x 1-H_b, 2x 5-H), 2.59 (mc, 1H, ³J_a = 1.6 Hz, ³J_b = 8.5 Hz, 1x 8-H), 3.58 (dd, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, ³J = 10.4 Hz, 3a-H).

**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz):

δ (ppm) = -0.4 (q, TMS), 16.9, 21.3 (2q, 8-CH₃, 3-CH₃), 22.4, 34.6, 41.6, 43.8 (4t, C-1, C-5, C-6, C-7), 36.1 (d, C-8), 47.3 (d, C-8a), 66.3 (d, C-3a), 137.1 (s, C-2), 147.6 (s, C-3), 209.7 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 250 (15) [M⁺], 235 (18) [M⁺ - CH₃], 221 (6) [M⁺ - CO - H], 207 (12) [235 - CO], 194 (15), 177 (12) [M⁺ - (CH₃)₃Si], 160 (8), 145 (25) [M⁺ - HOSi(CH₃)₃ - CH₃], 133 (14), 117 (6), 105 (12), 97 (8), 73 (100) [(CH₃)₃Si⁺], 59 (10), 45 (10).

Die spektroskopischen Daten von **217a/b** stimmen gut mit den in der Literatur^[207] angegebenen Werten überein.

7.2 Synthese der (+/-)-Clavukerin A-Vorstufe**7.2.1 Synthese von *rac*-(8*R*,8*aR*)-3,8-Dimethyl-2,5,6,7,8,8*a*-hexahydroazulen-4(1*H*)-on (*rac*-216*a*)**

70 mg (0.28 mmol) des Ketons **217a** wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und unter Argon mit 14 mg (0.14 mmol) trockenem Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 82 mg festes Tetrabutylammoniumfluorid-Monohydrat zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde die gelbliche Lösung mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, einmal mit 5 ml Wasser und einmal mit 10 ml

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das ölige Rohprodukt per HPLC (Petrolether:Diethylether = 9:1) gereinigt, wobei **216a** als farbloses Öl anfiel.

Ausbeute: 45.2 mg (0.25 mmol, 90%) **216a**, farbloses Öl

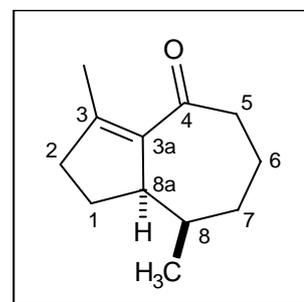
R_f-Wert: 0.24 (Petrolether:Diethylether = 9:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927 (s, CH), 2825 (s, CH), 1671 (s, C=O), 1610 (s, C=C), 1506 (m), 1455 (m, CH-Def.), 1374 (w), 1315 (w), 1247 (w), 1181 (w), 1056 (w).

¹H-NMR (C₆D₆, 400.1 MHz):

δ (ppm) = 0.68 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, 8-CH₃), 1.25 – 1.89, 1.95 – 2.30 (2m, 10H, 1-H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.17 (d, 3H, ⁴J = 1.2 Hz, 3-CH₃), 2.50 (dd, 1H, ³J_a = 9.6 Hz, ³J_b = 5.4 Hz, 8a-H), 2.91 (m_c, 1H, 8-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 100.6 MHz):

δ (ppm) = 12.1, 16.7 (2q, 3-CH₃, 8-CH₃), 19.9, 28.2, 37.6, 39.5, 46.1 (5t, C-1, C-2, C-5, C-6, C-7), 37.0, 51.0 (2d, C-8a, C-8), 136.2, 154.9 (2s, C-3, C-3a), 200.7 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (40) [M⁺], 163 (10) [M⁺ - CH₃], 149 (15) [M⁺ - HCO], 135 (40) [M⁺ - CH₃ - CO], 122 (20), 109 (70), 91 (30), 79 (100), 67 (20), 55 (30) [C₄H₇⁺], 41 (40) [C₃H₅⁺].

Die Daten des IR- und des ¹H-NMR Spektrums von **216a** stimmen gut mit den in der Literatur^[203] angegebenen Werten überein.

7.3 Synthese der (+/-)-Isoclavukerin A-Vorstufe *rac*-216b

7.3.1 Synthese von (8*S*,8*aR*)-3,8-Dimethyl-2,5,6,7,8,8*a*-hexahydroazulen-4(1*H*)-on (*rac*-216b)

60 mg (0.24 mmol) des Ketons **217b** wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst und unter Argon mit 12 mg (0.12 mmol) trockenem Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde 3.5 h bei

Raumtemperatur gerührt und dann 74 mg festes Tetrabutylammoniumfluorid-Monohydrat zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde die gelbliche Lösung mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, einmal mit 5 ml Wasser und einmal mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das ölige Rohprodukt per HPLC (Petrolether:Diethylether = 9:1) gereinigt, wobei **197b** als farbloses Öl anfiel.

Ausbeute: 33.3 mg (0.19 mmol, 78%) **216b**, farbloses Öl

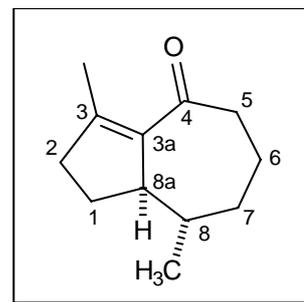
R_f-Wert: 0.23 (Petrolether:Diethylether = 9:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (s, CH), 2825 (s, CH), 1672 (s, C=O), 1613 (s, C=C), 1432 (s, CH-Def.), 1373 (w), 1314 (m), 1294 (w), 1240 (w), 1182 (w), 1150 (w), 1007 (w), 928 (w), 854 (m), 806 (w), 754 (w).

¹H-NMR (360 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.82 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, 8-CH₃), 0.95 – 2.45 (m, 11H, 1x 8-H, je 2x 1-H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.19 (d, 3H, ⁴J = 1.0 Hz, 3-CH₃), 2.58 (m_c, 1H, 8a-H).



¹³C-NMR (C₆D₆, 90.6 MHz):

δ (ppm) = 17.1 (q, 8-CH₃), 21.4 (q, 3-CH₃), 24.5, 29.2, 39.8, 40.4, 46.5 (5t, C-1, C-2, C-5, C-6, C-7), 38.1, 52.6 (2d, C-8a, C-8), 45.4 (t, C-7), 139.9, 154.2 (2s, C-3, C-3a), 201.0 (s, C-4).

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

m/z (%) = 178 (40) [M⁺], 163 (12) [M⁺ - CH₃], 149 (12) [M⁺ - HCO], 135 (46) [M⁺ - CH₃ - CO], 122 (21), 109 (67), 91 (33), 79 (100), 67 (20), 55 (30) [C₄H₇⁺], 41 (40) [C₃H₅⁺].

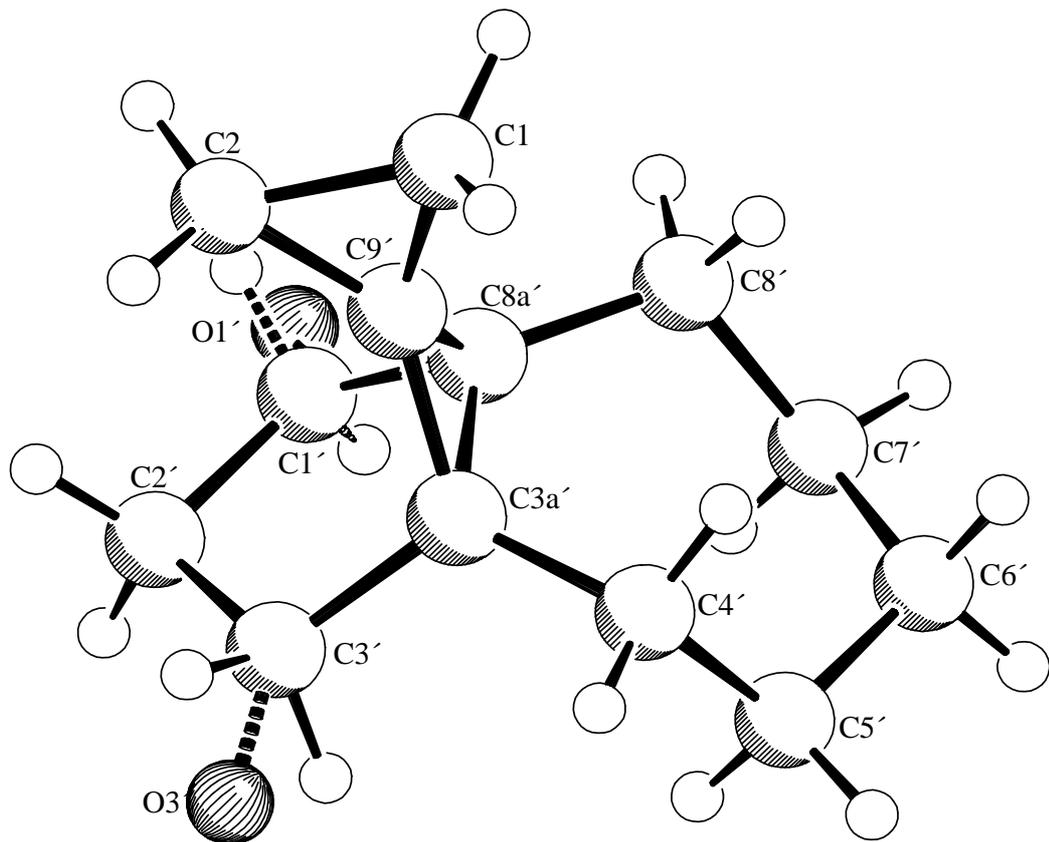
Die Daten des IR- und des ¹H-NMR Spektrums von **216b** stimmen gut mit den in der Literatur^[203] angegebenen Werten überein.

IV. Anhang

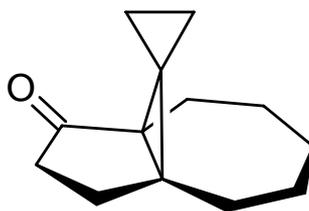
IV Anhang

1 Kristallstrukturen

1.1 Kristallstrukturanalyse von 86



SCHAKAL

**86**Abbildung 27: Übersichtszeichnung von 86.^[*]

- ♦ Die Röntgenstruktur zeigt eine Fehlordnung der Carbonylgruppe. Diese schränkt den Strukturbeweis der *spiro*-Einheit jedoch nicht ein.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 86

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ O
Formula weight	190.27
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 6.668(2) Å α = 91.16(2)°. b = 8.311(3) Å β = 106.11(2)°. c = 10.432(3) Å γ = 104.65(2)°.
Volume	534.8(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.182 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.555 mm ⁻¹
F(000)	208
Crystal size	0.10 x 0.10 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.43 to 74.17°.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -13 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	2375 / 2180 [R(int) = 0.0570]
Completeness to 2theta	= 74.17 100.0%
Max. and min. transmission	0.9466 and 0.9466
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2180 / 0 / 137
Goodness-of-fit on F ²	1.006
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0528, wR ² = 0.1256
R indices (all data)	R1 = 0.1147, wR ² = 0.1524
Largest diff. peak and hole	0.174 and -0.229 eÅ ⁻³

Bindungslängen [Å]

C(1)-C(7)	1.5000(17)
C(1)-C(2)	1.5068(16)
C(1)-C(11)	1.5084(16)
C(1)-C(10)	1.5463(17)
C(2)-C(3)	1.527(2)
C(3)-C(4)	1.519(2)
C(4)-C(5)	1.528(2)
C(5)-C(6)	1.5274(18)
C(6)-C(7)	1.5086(18)
C(7)-C(8)	1.5374(16)
C(7)-C(11)	1.5380(16)
C(8)-C(9)	1.527(2)
C(9)-C(10)	1.5245(19)
C(10)-O(10)	1.4811(15)
C(10)-C(101)	1.505(2)
O(10)-C(12)	1.3502(17)
C(11)-C(12)	1.4724(19)
C(12)-O(12)	1.2059(17)

Bindungswinkel [°]

C(7)-C(1)-C(2)	126.72(11)
C(7)-C(1)-C(11)	61.49(8)
C(2)-C(1)-C(11)	126.13(11)
C(7)-C(1)-C(10)	103.86(9)
C(2)-C(1)-C(10)	120.66(11)
C(11)-C(1)-C(10)	102.90(9)
C(1)-C(2)-C(3)	115.95(11)
C(4)-C(3)-C(2)	116.45(12)
C(3)-C(4)-C(5)	116.56(12)
C(6)-C(5)-C(4)	115.66(13)
C(7)-C(6)-C(5)	118.36(12)
C(1)-C(7)-C(6)	124.95(10)
C(1)-C(7)-C(8)	108.74(11)
C(6)-C(7)-C(8)	115.56(11)
C(1)-C(7)-C(11)	59.52(8)
C(6)-C(7)-C(11)	119.38(11)
C(8)-C(7)-C(11)	117.17(11)
C(9)-C(8)-C(7)	104.41(10)
C(10)-C(9)-C(8)	103.20(11)
O(10)-C(10)-C(101)	106.97(11)
O(10)-C(10)-C(9)	105.76(11)
C(101)-C(10)-C(9)	115.77(12)
O(10)-C(10)-C(1)	105.83(9)
C(101)-C(10)-C(1)	117.77(11)
C(9)-C(10)-C(1)	103.76(11)
C(12)-O(10)-C(10)	111.00(10)
C(12)-C(11)-C(1)	107.96(11)
C(12)-C(11)-C(7)	117.87(10)
C(1)-C(11)-C(7)	58.99(7)
O(12)-C(12)-O(10)	121.47(13)
O(12)-C(12)-C(11)	128.37(14)
O(10)-C(12)-C(11)	110.16(11)

1.2 Kristallstrukturanalyse von 106a

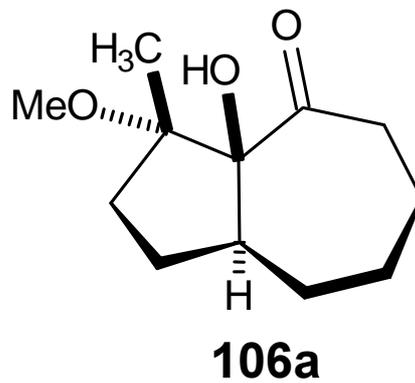
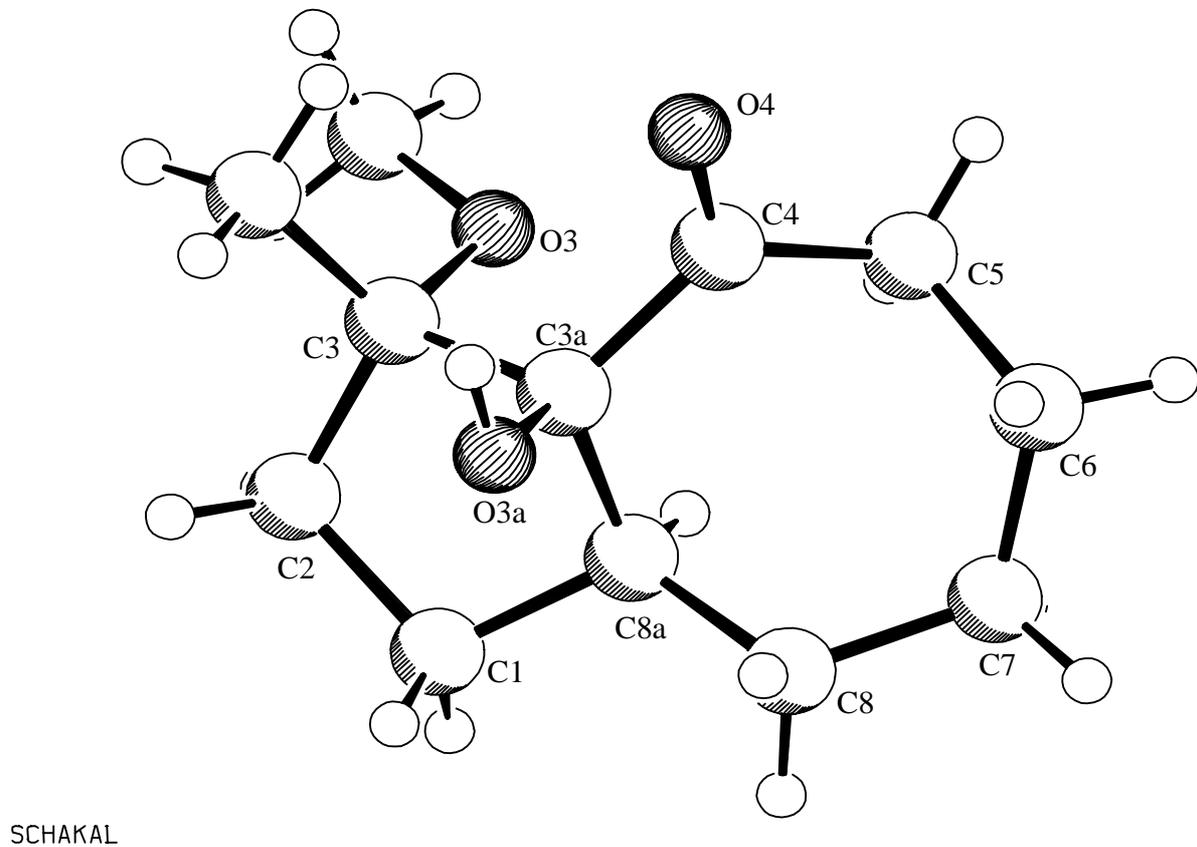


Abbildung 28: Übersichtzeichnung von 106a.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 106a

Identification code	SCF1060
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₀ O ₃
Formula weight	212.28
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /c (No.14)
Unit cell dimensions	a = 9.202(1) Å b = 8.057(1) Å β = 105.15(1)°. c = 16.486(2) Å
Volume	1179.8(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.195 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.679 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.50 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.98 to 74.09°.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 0, -10 ≤ k ≤ 0, -19 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	2541 / 2390 [R(int) = 0.0183]
Completeness to theta = 74.09	99.8 %
Max. and min. transmission	0.9352 and 0.7275
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2390 / 0 / 140
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0404, wR ² = 0.1147
R indices (all data)	R1 = 0.0495, wR ² = 0.1225
Extinction coefficient	0.0074(9)
Largest diff. peak and hole	0.298 and -0.183 eÅ ⁻³

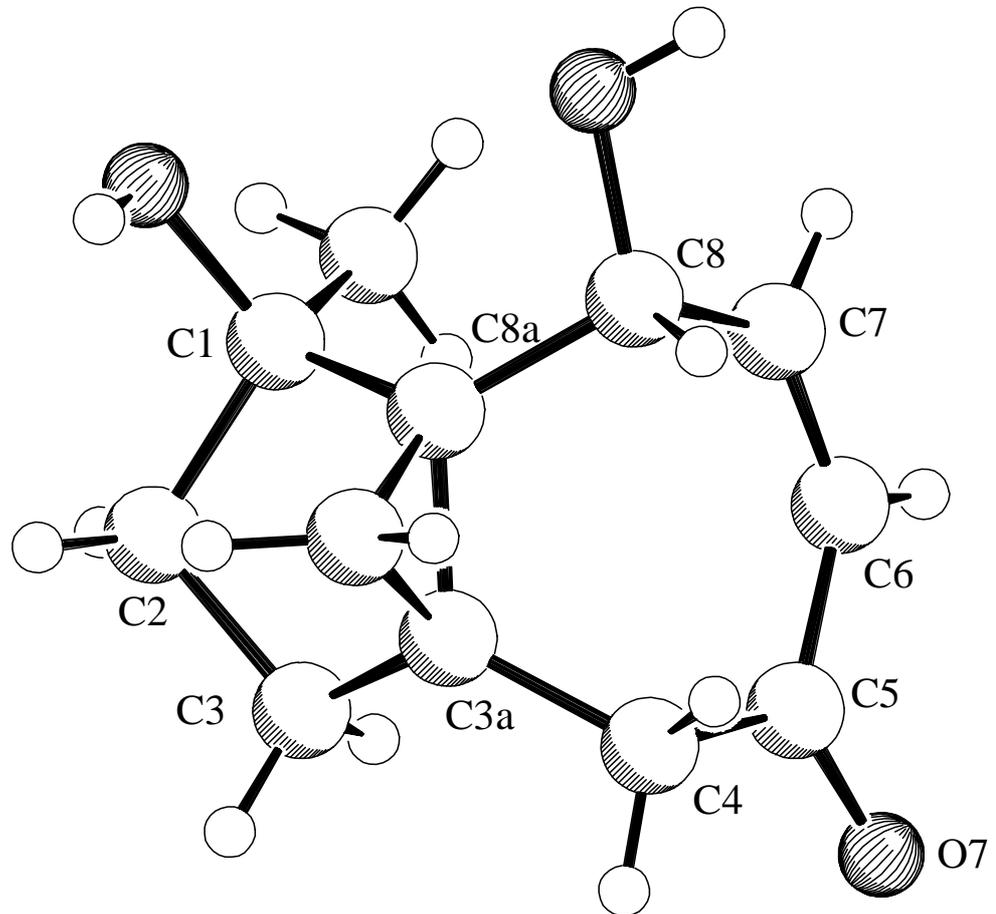
Bindungslängen [Å]

C(1)-C(2)	1.5233(17)
C(1)-C(10)	1.5279(17)
C(1)-C(7)	1.5300(15)
C(2)-C(3)	1.527(2)
C(3)-C(4)	1.525(2)
C(4)-C(5)	1.5455(18)
C(5)-C(6)	1.5003(16)
C(6)-O(6)	1.2150(14)
C(6)-C(7)	1.5262(16)
C(7)-O(7)	1.4188(13)
C(7)-C(8)	1.5551(16)
C(8)-O(12)	1.4437(15)
C(8)-C(11)	1.5215(17)
C(8)-C(9)	1.5475(17)
C(9)-C(10)	1.5403(19)
O(12)-C(12)	1.4231(15)

Bindungswinkel [°]

C(2)-C(1)-C(10)	116.78(10)
C(2)-C(1)-C(7)	115.25(10)
C(10)-C(1)-C(7)	101.80(9)
C(1)-C(2)-C(3)	113.38(11)
C(4)-C(3)-C(2)	116.86(11)
C(3)-C(4)-C(5)	116.30(11)
C(6)-C(5)-C(4)	109.38(10)
O(6)-C(6)-C(5)	120.30(11)
O(6)-C(6)-C(7)	119.22(10)
C(5)-C(6)-C(7)	120.24(10)
O(7)-C(7)-C(6)	109.09(9)
O(7)-C(7)-C(1)	107.32(9)
C(6)-C(7)-C(1)	115.68(9)
O(7)-C(7)-C(8)	110.71(9)
C(6)-C(7)-C(8)	111.66(9)
C(1)-C(7)-C(8)	102.15(9)
O(12)-C(8)-C(11)	111.67(10)
O(12)-C(8)-C(9)	111.53(11)
C(11)-C(8)-C(9)	113.56(11)
O(12)-C(8)-C(7)	102.24(9)
C(11)-C(8)-C(7)	114.00(10)
C(9)-C(8)-C(7)	103.02(9)
C(10)-C(9)-C(8)	106.79(10)
C(1)-C(10)-C(9)	104.58(10)
C(12)-O(12)-C(8)	116.56(11)

1.3 Kristallstrukturanalyse von 140



SCHAKAL

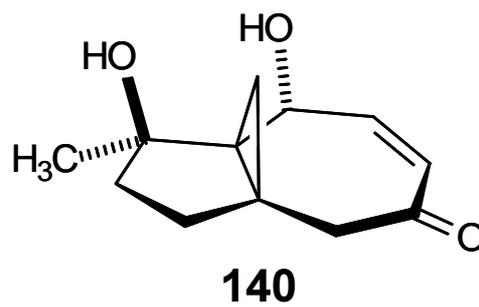
**140**

Abbildung 29: Übersichtszeichnung von 140.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 140

Identification code	SCF1444
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₆ O ₃
Formula weight	208.25
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 10.727(2) Å. b = 7.623(2) Å β = 90.83(2)°. c = 12.737(3) Å.
Volume	1041.4(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.328 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.769 mm ⁻¹
F(000)	448
Crystal size	0.35 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for data collection	4.12 to 74.29°.
Limiting indices	-13<=h<=0, -9<=k<=0, -15<=l<=15
Reflections collected / unique	2250 / 2136 [R(int) = 0.0391]
Completeness to theta = 74.29	100.0 %
Max. and min. transmission	0.8934 and 0.7747
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2136 / 0 / 140
Goodness-of-fit on F ²	0.998
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0352, wR ² = 0.1071
R indices (all data)	R1 = 0.0379, wR ² = 0.1098
Extinction coefficient	0.0166(13)
Largest diff. peak and hole	0.252 and -0.182 eÅ ⁻³

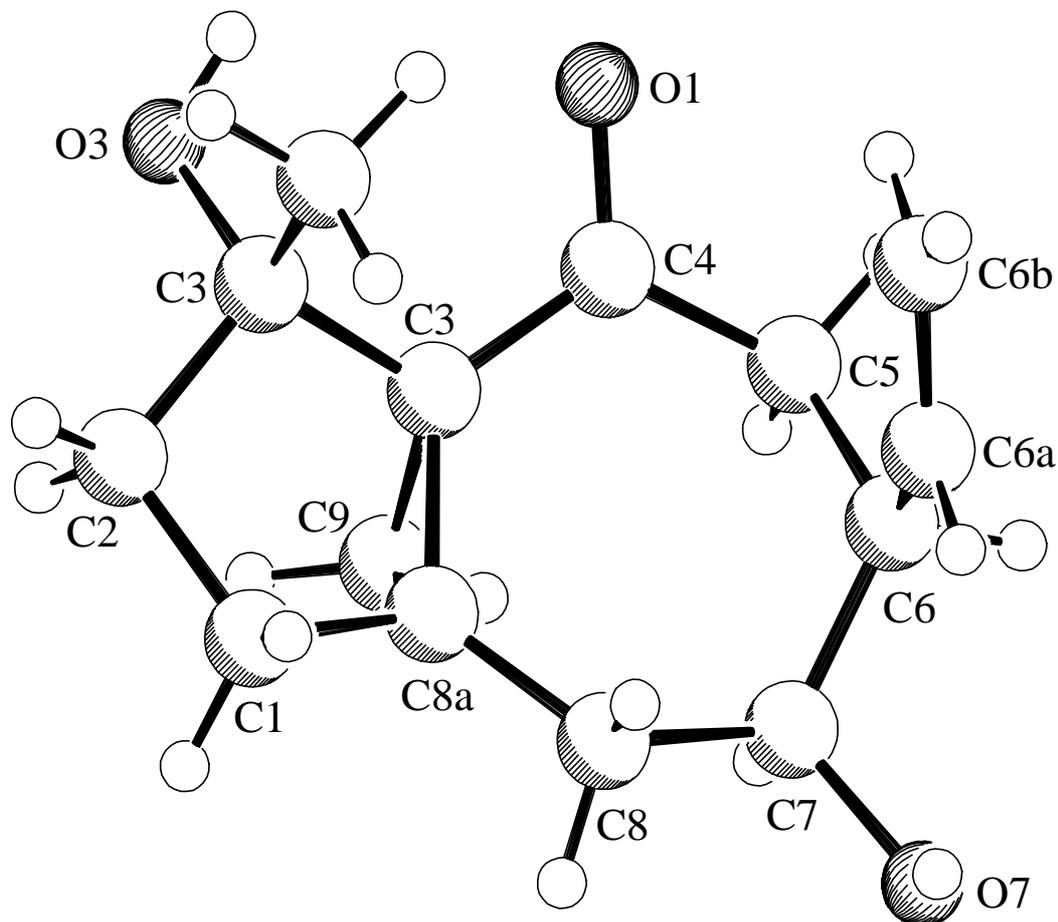
Bindungslängen [Å]

C(1)-C(11)	1.5083(16)
C(1)-C(7)	1.5109(15)
C(1)-C(2)	1.5114(16)
C(1)-C(10)	1.5156(16)
C(2)-C(3)	1.5104(16)
C(3)-O(3)	1.2290(15)
C(3)-C(4)	1.4698(18)
C(4)-C(5)	1.3371(18)
C(5)-C(6)	1.5118(17)
C(6)-O(6)	1.4227(14)
C(6)-C(7)	1.5136(15)
C(7)-C(11)	1.5146(15)
C(7)-C(8)	1.5324(15)
C(8)-O(8)	1.4354(13)
C(8)-C(81)	1.5224(16)
C(8)-C(9)	1.5464(16)
C(9)-C(10)	1.5311(17)

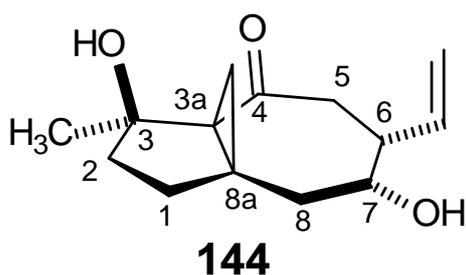
Bindungswinkel [°]

C(11)-C(1)-C(7)	60.22(7)
C(11)-C(1)-C(2)	118.97(10)
C(7)-C(1)-C(2)	121.01(10)
C(11)-C(1)-C(10)	116.54(10)
C(7)-C(1)-C(10)	107.98(9)
C(2)-C(1)-C(10)	118.50(10)
C(3)-C(2)-C(1)	113.85(10)
O(3)-C(3)-C(4)	119.79(11)
O(3)-C(3)-C(2)	119.57(11)
C(4)-C(3)-C(2)	120.61(10)
C(5)-C(4)-C(3)	127.71(11)
C(4)-C(5)-C(6)	128.77(11)
O(6)-C(6)-C(5)	111.59(10)
O(6)-C(6)-C(7)	109.40(9)
C(5)-C(6)-C(7)	111.28(9)
C(1)-C(7)-C(6)	116.80(9)
C(1)-C(7)-C(11)	59.81(7)
C(6)-C(7)-C(11)	118.59(10)
C(1)-C(7)-C(8)	108.20(9)
C(6)-C(7)-C(8)	121.65(9)
C(11)-C(7)-C(8)	115.32(9)
O(8)-C(8)-C(81)	105.09(9)
O(8)-C(8)-C(7)	113.37(9)
C(81)-C(8)-C(7)	113.08(9)
O(8)-C(8)-C(9)	110.86(9)
C(81)-C(8)-C(9)	110.99(10)
C(7)-C(8)-C(9)	103.61(9)
C(10)-C(9)-C(8)	105.98(9)
C(1)-C(10)-C(9)	104.52(9)
C(1)-C(11)-C(7)	59.97(7)

1.4 Kristallstrukturanalyse von 144



SCHAKAL

Abbildung 30: Übersichtszeichnung von 144.^[*]

- ♦ Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **144**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 144

Identification code	SCF1726
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₀ O ₃
Formula weight	224.29
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /n (No. 14)
Unit cell dimensions	a = 6.665(1) Å b = 16.870(2) Å β = 99.01(1)° c = 10.539(1) Å
Volume	1170.4(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.273 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.716 mm ⁻¹
F(000)	488
Crystal size	0.25 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.99 to 74.16°.
Limiting indices	-8<=h<=8, 0<=k<=21, 0<=l<=13
Reflections collected / unique	2520 / 2394 [R(int) = 0.0655]
Completeness to theta = 74.16	100.0 %
Max. and min. transmission	0.9319 and 0.8414
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2394 / 0 / 149
Goodness-of-fit on F ²	0.995
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0466, wR ² = 0.1224
R indices (all data)	R1 = 0.0775, wR ² = 0.1336
Largest diff. peak and hole	0.222 and -0.253 eÅ ⁻³

Bindungslängen [Å]

C(1)-O(1)	1.220(2)
C(1)-C(8)	1.475(2)
C(1)-C(2)	1.510(2)
C(2)-C(3)	1.543(3)
C(3)-C(12)	1.527(3)
C(3)-C(4)	1.530(3)
C(4)-O(2)	1.426(2)
C(4)-C(5)	1.524(3)
C(5)-C(6)	1.511(2)
C(6)-C(7)	1.486(2)
C(6)-C(11)	1.521(2)
C(6)-C(8)	1.544(2)
C(7)-C(8)	1.534(2)
C(8)-C(9)	1.532(2)
C(9)-O(3)	1.4402(18)
C(9)-C(13)	1.527(2)
C(9)-C(10)	1.531(2)
C(10)-C(11)	1.528(2)

Bindungswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(8)	119.55(14)
O(1)-C(1)-C(2)	119.14(15)
C(8)-C(1)-C(2)	121.29(15)
C(1)-C(2)-C(3)	114.03(15)
C(12)-C(3)-C(4)	113.56(19)
C(12)-C(3)-C(2)	111.57(17)
C(4)-C(3)-C(2)	112.84(17)
O(2)-C(4)-C(5)	109.28(16)
O(2)-C(4)-C(3)	110.60(17)
C(5)-C(4)-C(3)	115.27(15)
C(6)-C(5)-C(4)	119.76(15)
C(7)-C(6)-C(5)	123.38(15)
C(7)-C(6)-C(11)	114.01(14)
C(5)-C(6)-C(11)	114.76(14)
C(7)-C(6)-C(8)	60.79(10)
C(5)-C(6)-C(8)	127.04(14)
C(11)-C(6)-C(8)	105.81(13)
C(6)-C(7)-C(8)	61.47(10)
C(1)-C(8)-C(9)	119.13(13)
C(1)-C(8)-C(7)	116.24(13)
C(9)-C(8)-C(7)	115.85(13)
C(1)-C(8)-C(6)	126.06(13)
C(9)-C(8)-C(6)	107.37(12)
C(7)-C(8)-C(6)	57.74(10)
O(3)-C(9)-C(13)	110.02(13)
O(3)-C(9)-C(10)	107.90(13)
C(13)-C(9)-C(10)	109.63(13)
O(3)-C(9)-C(8)	113.21(12)
C(13)-C(9)-C(8)	111.83(13)
C(10)-C(9)-C(8)	103.97(13)
C(11)-C(10)-C(9)	104.37(13)
C(6)-C(11)-C(10)	105.64(13)

1.5 Kristallstrukturanalyse von 154

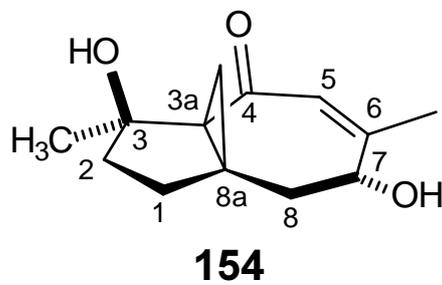
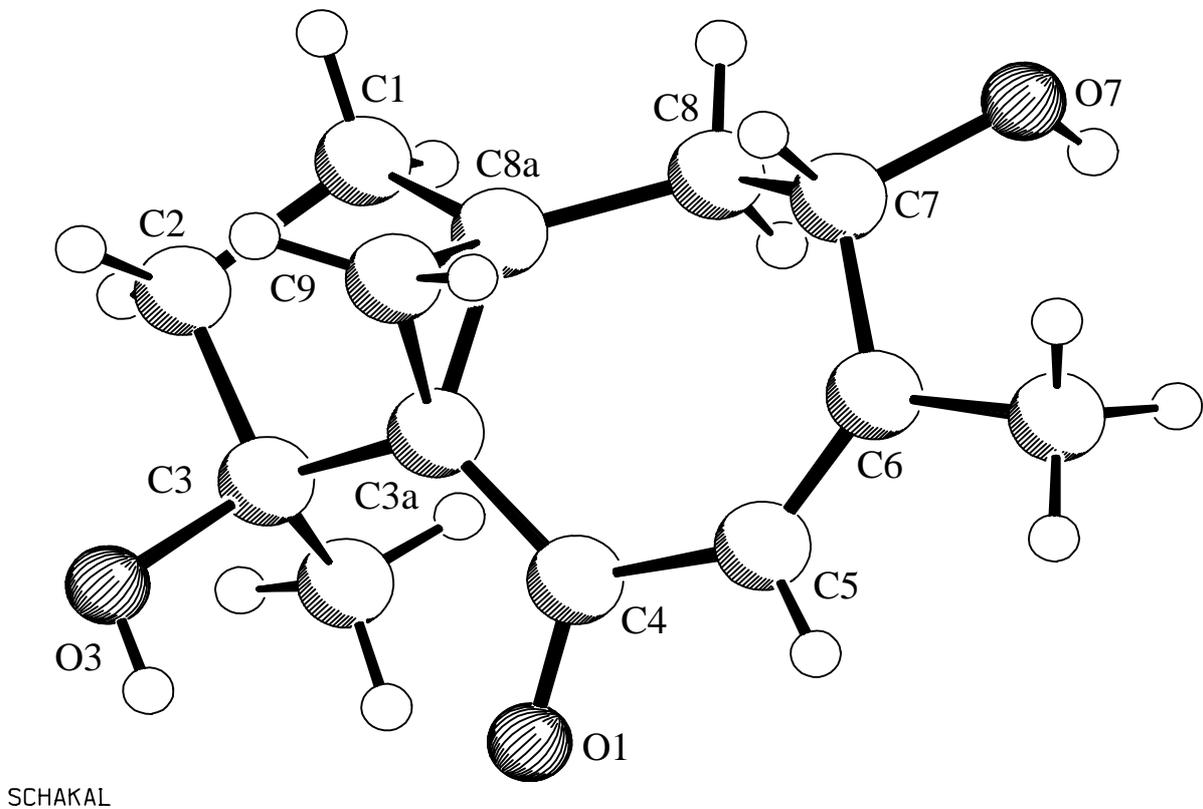


Abbildung 31: Übersichtszeichnung von **154**.^[*]

- ♦ Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **154**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 154

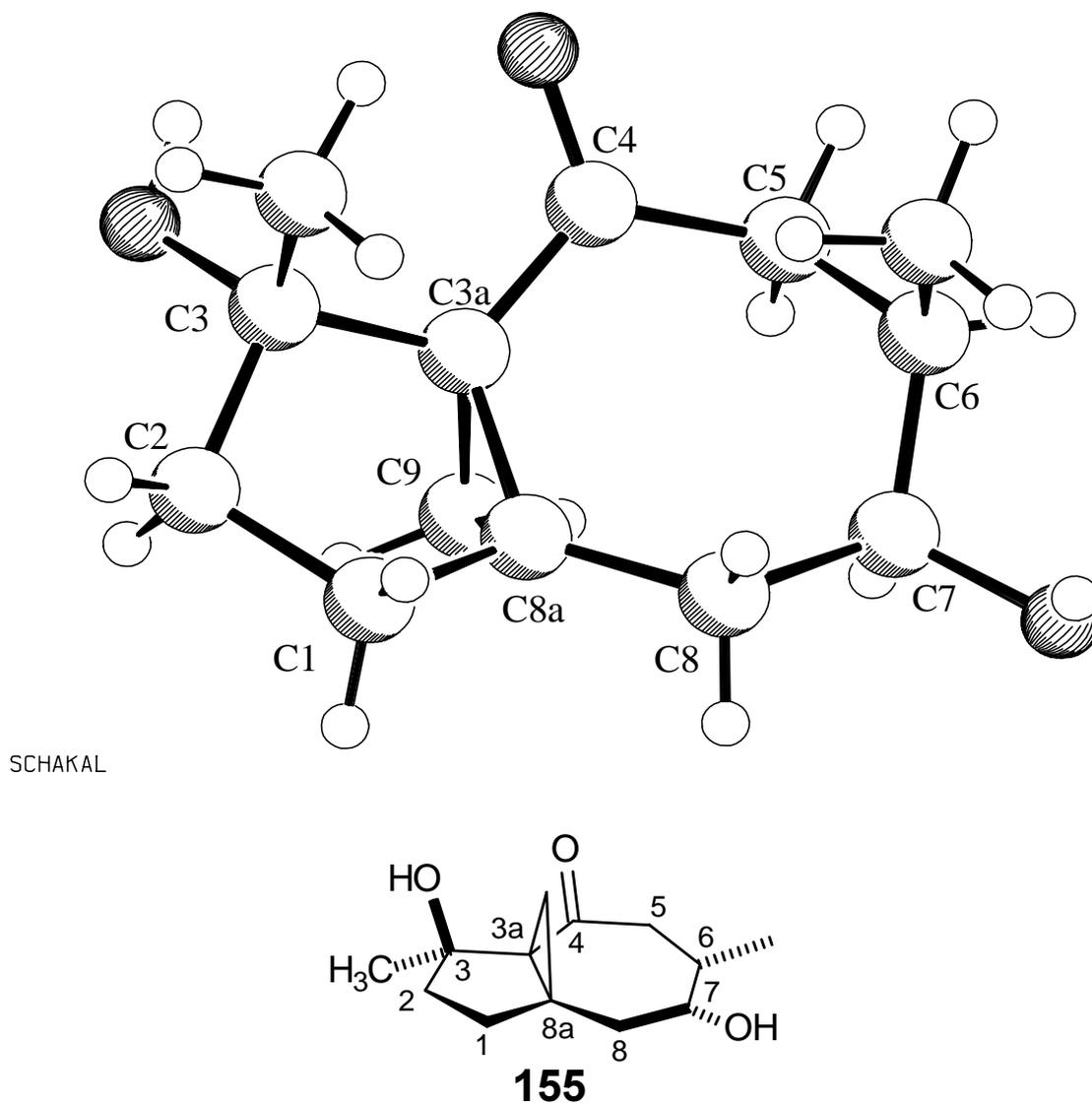
Identification code	SCF1699
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ O ₃
Formula weight	222.27
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P1bar (No. 2)
Unit cell dimensions	a = 6.532(2) Å α = 94.68(2)°. b = 7.851(1) Å β = 96.75(2)°. c = 11.313(3) Å γ = 90.64(2)°.
Volume	574.1(2) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.286 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.729 mm ⁻¹
F(000)	240
Crystal size	0.40 x 0.40 x 0.25 mm
Theta range for data collection	3.95 to 74.07°.
Limiting indices	-8<=h<=8, 0<=k<=9, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	2504 / 2325 [R(int) = 0.0281]
Completeness to theta = 74.07	99.9 %
Max. and min. transmission	0.8388 and 0.7592
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2325 / 0 / 150
Goodness-of-fit on F ²	1.072
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0377, wR ² = 0.1027
R indices (all data)	R1 = 0.0403, wR ² = 0.1049
Extinction coefficient	0.0166(17)
Largest diff. peak and hole	0.297 and -0.162 eÅ ⁻³

Bindungslängen [Å]

C(1)-O(1)	1.2293(16)
C(1)-C(10)	1.4764(17)
C(1)-C(2)	1.4766(18)
C(2)-C(3)	1.3413(19)
C(3)-C(31)	1.5063(19)
C(3)-C(4)	1.5176(19)
C(4)-O(4)	1.4228(14)
C(4)-C(5)	1.5193(19)
C(5)-C(6)	1.5071(17)
C(6)-C(11)	1.4929(16)
C(6)-C(7)	1.5253(18)
C(6)-C(10)	1.5260(16)
C(7)-C(8)	1.5278(18)
C(8)-C(9)	1.5370(17)
C(9)-O(9)	1.4330(14)
C(9)-C(91)	1.5275(18)
C(9)-C(10)	1.5319(16)
C(10)-C(11)	1.5365(16)

Bindungswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(10)	118.63(11)
O(1)-C(1)-C(2)	116.93(11)
C(10)-C(1)-C(2)	124.34(11)
C(3)-C(2)-C(1)	134.31(12)
C(2)-C(3)-C(31)	118.02(13)
C(2)-C(3)-C(4)	128.01(12)
C(31)-C(3)-C(4)	113.96(12)
O(4)-C(4)-C(3)	110.67(11)
O(4)-C(4)-C(5)	109.38(11)
C(3)-C(4)-C(5)	116.57(10)
C(6)-C(5)-C(4)	117.07(10)
C(11)-C(6)-C(5)	123.03(11)
C(11)-C(6)-C(7)	114.49(10)
C(5)-C(6)-C(7)	116.73(10)
C(11)-C(6)-C(10)	61.18(8)
C(5)-C(6)-C(10)	122.55(10)
C(7)-C(6)-C(10)	106.16(10)
C(6)-C(7)-C(8)	105.46(10)
C(7)-C(8)-C(9)	104.98(10)
O(9)-C(9)-C(91)	110.25(10)
O(9)-C(9)-C(10)	113.08(10)
C(91)-C(9)-C(10)	111.49(10)
O(9)-C(9)-C(8)	108.12(10)
C(91)-C(9)-C(8)	110.19(11)
C(10)-C(9)-C(8)	103.45(10)
C(1)-C(10)-C(6)	123.51(10)
C(1)-C(10)-C(9)	119.41(10)
C(6)-C(10)-C(9)	108.27(10)
C(1)-C(10)-C(11)	116.10(10)
C(6)-C(10)-C(11)	58.35(8)
C(9)-C(10)-C(11)	116.81(10)
C(6)-C(11)-C(10)	60.47(8)

1.6 Kristallstrukturanalyse von **155**Abbildung 32: Übersichtszeichnung von **155**.^[*]

- ♦ Bei der abgebildeten Struktur handelt es sich um das Enantiomer zu **155**, was nicht von Wichtigkeit ist, da die Synthese racemisch ist.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 155

Identification code	SCF1731
Empirical formula	C ₁₄ H ₂₀ O ₃
Formula weight	236.30
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /n (No. 14)
Unit cell dimensions	a = 7.255(1) Å b = 16.894(2) Å β = 98.84(1)° c = 10.227(1) Å
Volume	1238.6(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.267 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.705 mm ⁻¹
F(000)	512
Crystal size	0.30 x 0.30 x 0.05 mm
Theta range for data collection	5.10 to 74.23°.
Limiting indices	-9<=h<=0, 0<=k<=21, -12<=l<=12
Reflections collected / unique	2721 / 2522 [R(int) = 0.0469]
Completeness to theta = 74.23	100.0 %
Max. and min. transmission	0.9656 and 0.8163
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2522 / 0 / 158
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0387, wR ² = 0.1138
R indices (all data)	R1 = 0.0496, wR ² = 0.1219
Extinction coefficient	0.0073(9)
Largest diff. peak and hole	0.298 and -0.209 eÅ ⁻³

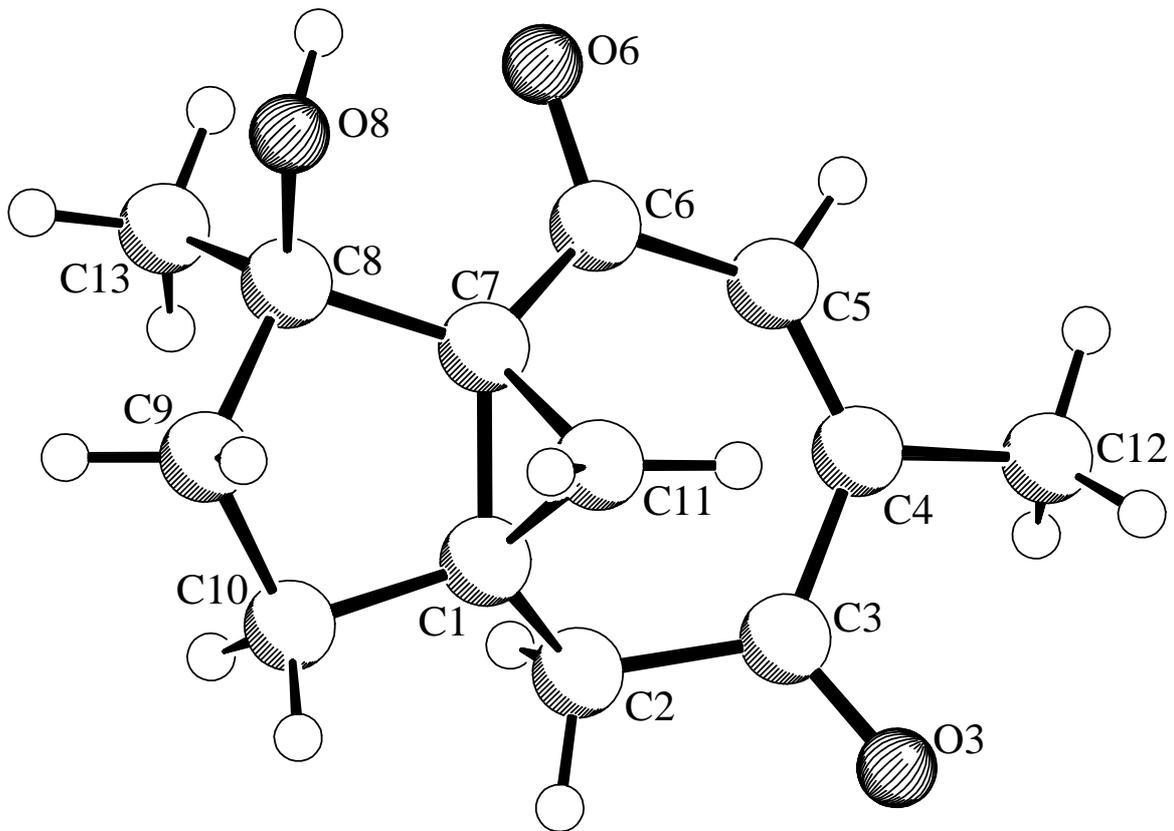
Bindungslängen [Å]

C(1)-O(1)	1.2188(16)
C(1)-C(8)	1.4755(16)
C(1)-C(2)	1.5138(17)
C(2)-C(3)	1.5381(18)
C(3)-C(12A)	1.503(2)
C(3)-C(4)	1.5328(19)
C(12A)-C(12B)	1.306(2)
C(4)-O(2)	1.4310(15)
C(4)-C(5)	1.515(2)
C(5)-C(6)	1.5134(17)
C(6)-C(7)	1.4863(17)
C(6)-C(11)	1.5258(19)
C(6)-C(8)	1.5361(16)
C(7)-C(8)	1.5395(17)
C(8)-C(9)	1.5336(16)
C(9)-O(3)	1.4379(14)
C(9)-C(10)	1.5285(18)
C(9)-C(13)	1.5290(19)
C(10)-C(11)	1.533(2)

Bindungswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(8)	118.88(11)
O(1)-C(1)-C(2)	118.77(11)
C(8)-C(1)-C(2)	122.25(11)
C(1)-C(2)-C(3)	116.96(10)
C(12A)-C(3)-C(4)	111.64(12)
C(12A)-C(3)-C(2)	114.25(11)
C(4)-C(3)-C(2)	113.77(11)
C(12B)-C(12A)-C(3)	127.99(14)
O(2)-C(4)-C(5)	109.54(11)
O(2)-C(4)-C(3)	110.31(11)
C(5)-C(4)-C(3)	115.00(11)
C(6)-C(5)-C(4)	119.23(11)
C(7)-C(6)-C(5)	123.76(12)
C(7)-C(6)-C(11)	113.62(11)
C(5)-C(6)-C(11)	114.50(11)
C(7)-C(6)-C(8)	61.22(8)
C(5)-C(6)-C(8)	127.07(10)
C(11)-C(6)-C(8)	105.91(11)
C(6)-C(7)-C(8)	60.99(8)
C(1)-C(8)-C(9)	118.38(10)
C(1)-C(8)-C(6)	126.54(10)
C(9)-C(8)-C(6)	107.87(10)
C(1)-C(8)-C(7)	115.59(11)
C(9)-C(8)-C(7)	116.81(10)
C(6)-C(8)-C(7)	57.80(8)
O(3)-C(9)-C(10)	108.52(10)
O(3)-C(9)-C(13)	109.67(11)
C(10)-C(9)-C(13)	110.29(12)
O(3)-C(9)-C(8)	113.49(10)
C(10)-C(9)-C(8)	103.51(10)
C(13)-C(9)-C(8)	111.17(11)
C(9)-C(10)-C(11)	104.82(11)
C(6)-C(11)-C(10)	105.40(11)

1.7 Kristallstrukturanalyse von 156a.



SCHAKAL

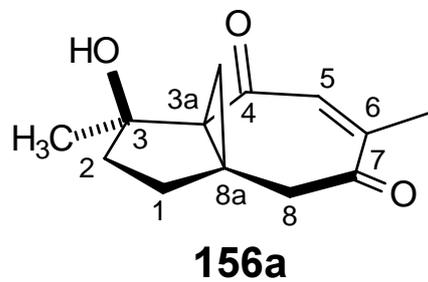


Abbildung 33: Übersichtszeichnung von 156a.

Daten der Kristallstrukturanalyse von 156a

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₆ O ₃
Formula weight	220.26
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1 (No.2)
Unit cell dimensions	a = 6.714(1) Å α = 90.40(1)°. b = 7.246(1) Å β = 99.40(1)°. c = 11.945(1) Å γ = 96.23(1)°.
Volume	569.75(13) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.284 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	236
Crystal size	0.15 x 0.10 x 0.05 mm
Theta range for data collection	1.73 to 25.00°.
Limiting indices	-7<=h<=7, -8<=k<=8, -12<=l<=14
Reflections collected / unique	3026 / 1951 [R(int) = 0.0728]
Completeness to theta = 25.00	97.5 %
Max. and min. transmission	0.9955 and 0.9866
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1951 / 0 / 148
Goodness-of-fit on F ²	1.076
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0722, wR ² = 0.1427
R indices (all data)	R1 = 0.1186, wR ² = 0.1660
Largest diff. peak and hole	0.192 and -0.227 eÅ ⁻³

Bindungslängen [Å]

C(1)-C(11)	1.489(4)
C(1)-C(2)	1.506(4)
C(1)-C(10)	1.517(4)
C(1)-C(7)	1.519(4)
C(2)-C(3)	1.499(5)
C(3)-O(3)	1.212(4)
C(3)-C(4)	1.490(5)
C(4)-C(5)	1.349(4)
C(4)-C(12)	1.510(4)
C(5)-C(6)	1.476(4)
C(6)-O(6)	1.226(4)
C(6)-C(7)	1.491(4)
C(7)-C(8)	1.533(4)
C(7)-C(11)	1.535(4)
C(8)-O(8)	1.428(3)
C(8)-C(9)	1.525(5)
C(8)-C(13)	1.533(5)
C(9)-C(10)	1.542(4)

Bindungswinkel [°]

C(11)-C(1)-C(2)	122.0(3)
C(11)-C(1)-C(10)	115.1(3)
C(2)-C(1)-C(10)	116.2(3)
C(11)-C(1)-C(7)	61.4(2)
C(2)-C(1)-C(7)	123.8(3)
C(10)-C(1)-C(7)	106.5(2)
C(3)-C(2)-C(1)	116.7(3)
O(3)-C(3)-C(4)	118.6(3)
O(3)-C(3)-C(2)	120.0(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(3)
C(5)-C(4)-C(3)	126.4(3)
C(5)-C(4)-C(12)	119.6(3)
C(3)-C(4)-C(12)	113.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)	133.7(3)
O(6)-C(6)-C(5)	116.6(3)
O(6)-C(6)-C(7)	118.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	124.6(3)
C(6)-C(7)-C(1)	123.5(2)
C(6)-C(7)-C(8)	119.3(3)
C(1)-C(7)-C(8)	108.4(2)
C(6)-C(7)-C(11)	116.5(3)
C(1)-C(7)-C(11)	58.4(2)
C(8)-C(7)-C(11)	116.5(3)
O(8)-C(8)-C(9)	107.7(2)
O(8)-C(8)-C(7)	114.0(2)
C(9)-C(8)-C(7)	103.5(3)
O(8)-C(8)-C(13)	110.3(3)
C(9)-C(8)-C(13)	110.2(3)
C(7)-C(8)-C(13)	110.9(2)
C(8)-C(9)-C(10)	105.1(2)
C(1)-C(10)-C(9)	104.9(3)
C(1)-C(11)-C(7)	60.3(2)

2 Literaturverzeichnis

- [1] H. Maehr, *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.
- [2] L. A. Paquette, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 9 -21.
- [3] **Isolierung**: a) W. R. Chan, T. G. Halsall, G. M. Hornby, A. W. Oxford, W. Sabel, K. Bjåmer, G. Ferguson, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 923 - 925; b) M. Miyazaki; K. Shimizu.; H. Mishima, H. Kurabayashi, *M. Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 546 - 550.
- [4] **Erste Totalsynthese**: R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6558 - 6560.
- [5] **Isolierung**: G. Appendino, P. Gariboldi, M. G. Valle, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, 118, 55 - 57.
- [6] **Isolierung**: R. F. Raffauf, P.-K. C. Huang, P. W. LeQuesne, S. B. Levery, T. F. Brennan, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6884 - 6886.
- [7] **Synthese**: R. K. Boeckman Jr., S. K. Yoon, D. K. Heckendorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9682 - 9686; **Review**: D. S. Brown, L. A. Paquette, *Heterocycles* **1992**, 34, 807 - 810.
- [8] **Isolierung**: M. S. Tempesta, T. Iwashita, F. Miyamoto, K. Yoshihara, Y. J. Naya, *Chem. Commun.* **1983**, 1182 - 1186.
- [9] **Synthese**: L. A. Paquette, S. Hormuth, C. J. Lovely, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4813 - 4821.
- [10] **Isolierung**: a) M. Node, N. Ito, K. Fuji, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 2639 - 2640; b) M. Node, N. Ito, I. Uchida, E. Fujita, K. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1029 - 1032.
- [11] **Synthese**: L. A. Paquette, D. Backhaus, R. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11990 - 11991.
- [12] **Isolierung**: a) S. B. Mahato, B. C. Pal, T. Kawasaki, K. Miyahara, O. Tanaka, Y. Yamasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4720 - 4723; b) B. A. Burke, W. R. Chan, V. A. Honkan, J. F. Blount, P. S. Manchand, *Tetrahedron* **1980**, 36, 3489 - 3493.
- [13] **Synthese**: L. A. Paquette, T.-Z. Wang, C. M. G. Philippo, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3367 - 3374.
- [14] **Isolierung**: M. C. Wani, H. L. Taylor, M. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325 - 2326.
- [15] 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. Zang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597-1600.
- [16] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Uendo, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Clouadouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630-634.

- [17] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886-1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1725.
- [18] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758.
- [19] a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161; b) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Jpn. Acad. B-Phys* **1997**, *73(6)*, 95 -100.
- [20] K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980 - 12981.
- [21] K. C. Nicolalou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2247 - 2259, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *34*, 2079.
- [22] J. Rohr, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, *41*, 559 - 564.
- [23] H. C. Wani, H. L. Taylor, H. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325 - 2326.
- [24] D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160 -167.
- [25] *Deutsches Ärzteblatt* **1996**, *93*, A-951.
- [26] a) J. N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917 - 5919; b) D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, M. T. Adeline, L. Mangatal, P. Potier, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4177 - 4190; c) I. Barasoain, C. de Ines, F. Duz, J. M. Andreia, V. Peyrot, D. Leynadier, P. Garcia, C. Brinad, G. De Suusa, R. Rahmani, *Proc. Am. Chem. Soc. Cancer Res.* **1991**, *32*, 329; d) I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288 - 291; e) J. F. Diaz, J. M. Andreu, *Biochemistry* **1993**, *32*, 2747 - 2755; f) V. Fromes, P. Guonon, M. C. Bissery, A. Fellous, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, *33*, 511.
- [27] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, J. L. Gunzer, *MedChem News* **1997**, *7*, 12-18.
- [28] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38 - 69, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15.
- [29] B. Schneider, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1994**, *36*, 3389 - 3400.
- [30] A. Wahl, F. Gueritte-Voegelein, D. Guenhard, M. T. Le Goff., P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6965 - 6974.
- [31] a) S. Timashiff, J. Andreu, M. Gorbunoff, F. Medranot, V. Prakash, *Cell. Pharmacoll.* **1993**, *1*, 27 - 33; b) R. J. Toso, M. A. Jordan, K. W. Farrel, B. Matsumoto, L. Wilson, *Biochemistry* **1993**, *32*, 1285 - 1293; c) S. B. Hastie, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *51*, 377 - 401.

- [32] a) T. Mitchison, M. W. Kirschner, *Nature* **1984**, *312*, 237 - 242; b) T. Mitchison, M. W. Kirschner, *Cell* **1986**, *45*, 329 - 342; c) T. Mitchison, M. W. Kirschner, *Nature* **1986**, *324*, 621 - 622.
- [33] B. A. Boggs, M. L. Gonzales-Garey, W. E. O'Brian, S. B. Barlow, F. Carbral, *Cell. Pharmacol.* **1993**, *1*, 95 - 101.
- [34] Für einen Artikel über die Bindungsstelle des Taxols an Microtubuli siehe: S. Rao, L. He, S. Chakravarty, I. Ojima, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 37990 - 37994.
- [35] **Zur Entdeckung:** G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), Patent DE-B 4138042, **1993** [Chem. Abstr. **1993**, *120*, 52841]
Übersichtartikel: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120 - 2153, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2014-2045.
Wirkmechanismus: D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325 - 2333; b) R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534 - 2541.
- [36] E. ter Haar, R. J. Kowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekera, H. S. Rosenkranz, B. W. Day, *Biochemistry* **1996**, *35*, 243 - 250.
- [37] S. L. Mooberry, G. Tien, A. H. Hernandez, A. Plubukarn, B. S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 653 - 660.
- [38] E. Hamel, D. Sackett, D. Vourloumis, K. C. Nicolaou, *Biochemistry*, **1999**, *38*, 5490 - 5498.
- [39] a) Y. Shintani, T. Tanaka, Y. Nozaki, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *40*, 513 - 520; b) T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Faichild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744 - 8745.
- [40] J. D. Winkler, P. H. Axelsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2963 - 2966.
- [41] a) I. Ojima, S. Chakravarty, T. Inoue, S. Lin, L. He, S. B. Horwitz, S. D. Kuduk, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4256 - 4261; b) *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 1228 - 1233.
- [42] P. Giannakakou, R. Gussio, E. Nogales, K. H. Downing, D. Zaharevitz, B. Bollbuck, G. Poy, D. Sackett, K. C. Nicolaou, T. Fojo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 2904 - 2909.
- [43] M. Wang, X. Xia, Y. Kim, D. Hwang, J. M. Jansen, M. Botta, D. C. Liotta, J. P. Snyder, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 43 - 46.
- [44] L. He, P. G. Jagtab, D. G. I. Kingston, H.-J. Shen, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *Biochemistry* **2000**, *39*, 3972 - 3978.
- [45] W. S. Fang, Q. C. Fang, X. T. Liang, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2305 - 2310.
- [46] K. C. Nicolaou, J. Renaud, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, R. K. Guy, W. Wrasidlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2409 - 2420.
- [47] R. Kaczmarek, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2845 - 2848.

- [48] K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Clouladourous, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591- 1592.
- [49] R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5731 - 5732.
- [50] Warner hat in einem Übersichtsartikel über gespannte Brückenkopfdoppelbindungen gezeigt, daß bicyclische *Bredt*-Olefine schon ab acht Kohlenstoffatomen stabil sein können: P. M. Warner, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067 - 1093.
- [51] P. G. Gassman, R. N. Steppel, E. A. Armour, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3287 - 3290.
- [52] a) E. G. Friedrich, M. A. Saleh, S. Winstein, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 860 - 864; b) E. G. Friedrich, M. A. Saleh, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *94*, 2617 - 2623; c) E. G. Friedrich, J. D. Cooper, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4397 - 4400; d) Friedrich, J. D. Cooper, *J. Org. Chem.* **1979**, *24*, 4224 - 4229.
- [53] L. T. Scott, M. M. Hashemi, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1823 - 1830.
- [54] W. Thielemann, H. J. Schäfer, S. Kotila, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12027 - 12034.
- [55] W. Thielemann, *Diplomarbeit*, Universität Münster **1994**.
- [56] W. Thielemann, *Dissertation*, Universität Münster **1997**
- [57] D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160 - 167.
- [58] R. A. Roberts, V. Schüll, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1982**, *48*, 2076 - 2084.
- [59] A. Nivlet, L. Dechoux, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3251 - 3256.
- [60] Jan Friese, *Diplomarbeit*, Universität Münster **1998**; a) S. 40 ff.; b) S. 28 - 34; c) S. 86; d) S. 93, e) S. 77; f) S. 81 - 83.
- [61] a) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5292 - 5307; b) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5307 - 5310; c) J. Adams, L. Hoffman, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1600 - 1604, d) W. Ando, T. Yagihara, S. Tizune, T. Migita, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2786 - 2787, e) K. W. Ratts, A. N. Yao, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1185 - 1188, f) A. J. Speziale, C. C. Tung, K. W. Ratts, A. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3460 - 3462.
- [62] Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lysenko, I. E. Boldeskul, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609 - 2649.
- [63] a) B. M. Trost, L. S. Melvin, Jr., *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York, **1975**, S. 47; b) E. Block, *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York, **1978**, S. 91ff.
- [64] E. V. Doering, W. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162 - 6165.
- [65] E. V. Dehmlov, *Phase Transfer Catalysis*, VCH Verlag Weinheim, **1993**, S. 303-308; b) E. V. Dehmlov, M. Lissel, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3873-3878.
- [66] a) M. Makosza, W. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659; b) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439; c) M. Makosza, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1977**, *46*, 1151.

- [67] D. Bröcher, *Diplomarbeit*, Universität Münster **1997**.
- [68] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454 - 5459.
- [69] J. Cossy, S. Bouzbouz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 11, 1931 - 1932.
- [70] Cyclopropanierung: M. Bekhazi, J. Warkentin *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 619 - 624.
- [71] Photolyse des Oxadiazolins: a) M. Bekhazi, J. Warkentin *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2473 - 2474; b) M. Bekhazi, J. Warkentin *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1289 - 1292.
- [72] J. Schmidt, H. Gehlen, *Z. Chem.* **1965**, *5*, 303 - 304.
- [73] Cyclisierung des Acetylhydrazons: J. Warkentin, *Synthesis* **1970**, *6*, 279 - 286.
- [74] A. C. Cope, R. A. Pike, C. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3113 - 3115.
- [75] E. D. Mihelich, D. J. Eickhoff, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4135 - 4137.
- [76] K. C. Nicolaou, Y. L. Zhong, P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.
- [77] T. Hiyama, M. Shinoda, H. Saimoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2747 - 2758.
- [78] Review zur Nazarov-Cyclisierung: C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429 - 442.
- [79] M. Uerdingen, N. Krause, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2799 - 2804.
- [80] J. E. Burdett, P. N. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2877 - 2880.
- [81] a) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5298 - 5306.
b) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5307 - 5310.
- [82] T. Masamune, S. Sato, A. Abiko, M. Ono, A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2895 - 2904.
- [83] J. T. Kohrt, G. J. Xi, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5088 - 5093.
- [84] R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899 - 3910.
- [85] A. Mordini, E. B. Rayana, C. Margot, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2401 - 2410.
- [86] M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *8*, 9-16
M. Schlosser, S. Strunk, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741 - 744.
M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627 - 1634.
- [87] G. G. Habermehl, I. Wippermann, *Z. Naturforsch.* **1991**, *46b*, 1421 - 1424.
- [88] K. Morgan, S. Gronert, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1461 - 1466.
- [89] J. W. Huffman, R. H. Wallace, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8691 - 8698.
- [90] Review zur Swern-Oxidation: A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165 - 185.
- [91] R. Ratcliffe, R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000 - 4001
- [92] IBX: D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156 - 4158, b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272 - 7276.

- [93] A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179 - 183; b) T. M. Sudgen, *Nature* **1947**, *160*, 367 - 370; c) W. W. Schoeller, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 929 - 934.
- [94] Vgl. M. Charton in J. Zabicky: *The Chemistry of Alkenes*, Interscience, London **1970**, Bd.2, S. 511 ff.
- [95] R. Willstätter, J. Bruce, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3979 - 4456.
- [96] R. Stober, H. Musso, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 430 - 433; *Angew. Chem. Int. Engl.* **1977**, *16*, 415 - 418.
- [97] a) E. Osawa, P. v. R. Schleyer, L. W. Chang, V. V. Kane, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4189 - 4192; b) H. Musso, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 337 - 340.
- [98] R. W. Shortridge, R. A. Craig, K. W. Greenlee, J. M. Derfer, C. E. Boord, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 946 - 949.
- [99] K. J. Stahl, W. Hertzsch, H. Musso, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *7*, 1474 - 1484.
- [100] S. Nakamura, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *24*, 4145 - 4148.
- [101] a) G. E. Gream, C. F. Pincombe, *Aus. J. Chem.* **1974**, *27*, 543 - 565; b) L. Fitjer, H. J. Scheuermann, U. Klages, D. Wehlen, D. S. Stephenson, G. Binsch, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1144 - 1161; c) R. Kiwus, W. Schwarz, I. Rossnagel, H. Musso, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 435 - 438.
- [102] P. Lang, H. Musso, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 439 - 441.
- [103] A. G. Bessmertnykh, K. A. Blinov, Yu. K. Grishin, N. A. Donskaya, E. V. Tveritinina, N. M. Yuréva, I. P. Beletskaya, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6069 - 6076.
- [104] Für Mechanismus siehe: W.S. Johnson, G.H. Daub, *Org. React.* **1951**, *6*, 1-73
- [105] E. Kovats, A. Fürst, H. H. Günthard, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *34*, 534 - 542.
- [106] Für weitere Synthesemöglichkeit siehe: T. Hiyama, M. Shinoda, M. Tsukanaka, H. Nozaki, *Bull. Chem Soc. Jpn* **1980**, *53*, 1010-1014.
- [107] G. Samaranyake, K. A. Neidigh, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 884 - ⁸⁸⁶.
- [108] a) Die Z-Matrixes der einzelnen Konformationen wurden zunächst durch Optimierung des Kraftfeldes mit dem Programm Moby 1.6, entwickelt von U. Höweler, Universität Münster, erzeugt. Die Bildungsenthalpien wurden dann mit dem Programm MOPAC 7.0 berechnet (MOPAC 7.0, J. J. Stewart, F. J. Seler Research Laboratory, U. S. Airforce Academy, Colorado Springs). b) Zur Darstellung des Moleküls wurde die Option „overlapping spheres“ verwendet.
- [109] a) B. M. Trost, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 886 - 887; b) B. M. Hiemstra, M. J. Fray, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4605 - 4608.
- [110] T. E. Janini, P. Sampson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5069 - 5073.
- [111] B. Lei, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2186 - 2195.
- [112] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* - 2640.
- [113] Für Reviews siehe: a) A. L. Nussbaum, C. H. Robinson, *Tetrahedron* **1962**, *17*, 35 - 70; b) M. Akhtar, *Advan. Photochem.* **1964**, *2*, 263 ff.

- [114] R. L. Danheiser, D. J. Carini, A. Basak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1604 - 1606.
R. L. Danheiser, D. J. Carini, D. M. Finf, A. Basak, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 935 - 947.
- [115] M. F. Ansell, J. S. Mason, M. P. L. Caton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1061 - 1067.
- [116] Zur Synthese des Enons siehe:
B. J. Bunn, P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 207 - 218.
- [117] Für einen aktuellen Übersichtsartikel zur Singulett-Sauerstoff-Oxidation bzw. Cycloaddition: E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151-9179.
- [118] Zur Favorskii-Umlagerung siehe: a) A. Favorskii, *J. Prakt. Chem.* **1895**, *51*, 533 - 563; b) A. S. Kende, *Org. React.* **1960**, *11*, 261 - 316; c) H. H. Wassermann, G. M. Clark, P. C. Turley, *Top. Curr. Chem.* **1974**, *47*, 73 - 156.
- [119] A. J. Birch, J. A. K. Quartey, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1768 - 1774.
- [120] N. N. Gaidamovich, I. V. Torgov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Trans.)* **1961**, 1682 - 1687.
- [121] M. V. Bhatt, *Synthesis* **1983**, 249 - 282.
- [122] a) G. A. Olah, A. Husain, B. P. Singh, A. K. Mehrotra, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3667 - 3671; b) Z. Kosarych, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3959 - 3962; c) B. Ganem, V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3728 - 3730; d) M. Demuyneck, P. D. Clercq, M. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4863 - 4866.
- [123] H. Heap, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 164 - 170.
- [124] W. Naves, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1940 - 1942.
- [125] W. von E. Doering, L. Birladeanu, X. Cheng, T. Kitagawa, K. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4558 - 4563.
- [126] R. A. Kretchmer, W. M. Schafer, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 95 - 100.
- [127] W. S. Knowles, Q. E. Thompson, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1031 - 1033.
- [128] a) V. Kumar, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3959 - 3962; b) E. J. Corey, K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 169 - 172.
- [129] Gemäß M. Hesse, H. Meier, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage **1995**, Thieme, Stuttgart.
- [130] M. Kennedy, M. A. McKerver, A. R. Maguire, S. M. Tuladhar, M. F. Twohig, *J. Chem. Perkin Trans 1* **1990**, 1047 - 1054.
- [131] L: T. Scott, M. H. Hashemi, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1823 - 1830.
- [132] H. J. Reich, J. M. Renga, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133 - 2135.
- [133] a) T. J. de Boer, H. J. Backer, *Org. Synth. Coll.* **1963**, *4*, 250 - 2253, b) M. Hudlicky, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5377 - 5378.
- [134] Review über Diazocarbonyle in der Synthese: T. Ye, A. McKerver, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091 - 1160.
- [135] Review über metallkatalysierte Reaktionen von Diazocarbonylverbindungen:

- G. Maas, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 137, 75 - 260.
- [136] a) L. T. Scott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 882 - 883; b) L. T. Scott, M. A. Minton, M. A. Kirms, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6311 - 6314.
- [137] Eine zuvor beschriebene Cyclisierung von **124** mit anderer Produktverteilung wird beschrieben bei: A. Constantino, G. Linstrumelle, S. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 907, 912 - 913.
- [138] M. A. McKervey, S. M. Tuladhar, M. F. Twohig, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 129 - 131.
- [139] Zu kupferkatalysierten Reaktionen siehe: a) R. Paulissen, A. J. Hubert, P. Teyssie, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1465 - 1466; b) A. J. Hubert, A. F. Noels, A. J. Anciaux, P. Teyssie, *Synthesis*, **1976**, 600 - 602; c) A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 695 - 702; d) A. Demonceau, A. F. Noels, A. J. Hubert, P. Teyssie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688 - 689.
- [140] L. T. Scott, W. Brunsvold, M. A. Kirms, I. Erden, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5216 - 5220.
- [141] Für Artikel zur [4+2]-Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ an Diene siehe: a) M. Balci, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 91 - 108; b) G. O. Schenk, D. E. Dunlop, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 248 - 249; c) C. Kaneko, A. Suggimoto, S. Tanaka, *Synthesis* **1974**, 876 - 877; d) K. Gollnick, A. Griesbeck, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3303 - 3306.
- [142] L. T. Scott, I. Erden, W. R. Brunsvold, T. H. Schulz, K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3659 - 3664.
- [143] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157 - 3167.
- [144] M. K. Schwaebe, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6635 - 6638.
- [145] J. Frater, A. Habich, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 335 und 1156.
- [146] a) J. P. Ryan, P. R. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5866 - 5869; b) C. D. Hurd, L. Schmerling, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 107 - 110; c) J. W. Ralls, R. E. Lundin, G. F. Bailey, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3521 - 3525; d) F. W. Schuler, G. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 27, 3155 - 3160; e) P. Vitorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 1457 - 1460; H. -J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1959 - 1963.
- [147] a) H.T. Lowry, K.S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3. Ed., Harper & Row, New York, **1987**, Kap. 10; b) F.E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; F.E. Ziegler, *Acc.Chem.Res.* **1977**, 10, 227 - 260; c) P. Birner, H.J. Hoffmann, C.Weiss, *MO-theoretische Methoden in der Organischen Chemie*, Akademie-Verlag, Berlin **1997**
- [148] R. L. Vance, N.G. Rondan, K.N. Houk, F. Jensen, W.T. Borden. A. Kormonicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314 - 2315.
- [149] Zum Einfluß des Substitutionsmusters auf die Reaktionsgeschwindigkeit siehe: a) S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 301 - 305; J. J. Gajewski, K.R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1813 - 1822; b) D. P. Curran, Y.-G. Suh, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5002 - 5004; c) D. P. Curran, Y.-G. Suh,, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161 - 164; d) S. E. Denmark, M.A. Marmata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4972 - 4974; e) C. J. Burrows, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983 - 6984 und 6984 - 6986.
- [150] Zur Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den Reaktionsbedingungen siehe: a) R. M. Coates, B. D. Rogers, S. J. Hobbs, D. R. Peck, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1160 - 1170; b) J. J. Gajewski, J. Jurayj, D. R. Kimbrough, M. E. Gande, B. Ganem; B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1170 - 1186; c) E. Brandes, P. A. Grieco, J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849 - 5851.
- [151] Für eine aktuelle Übersicht zur RCM siehe: A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140 - 3172, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *112*, 3012 - 2043.
- [152] Beispiele für Einsatz der RCM in der Org. Chem.: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. b) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371. c) A. Fürstner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 37 - 41. d) K. J. Ivin, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1998**, *133*, 1. e) M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1998**, *133*, 29- 34. (f) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. g) S. A. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195. h) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. i) H. G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833.
- [153] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974. b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858. c) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. d) P. Schwab, R. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- [154] a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Baznan, J. Robbins, M. Dimare, M. O`Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875 - 3878; b) G. C. Baznan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O`Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378 - 8382; c) G. C. Baznan, J. H. Oskam, H. N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899 - 6902.
- [155] K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2600 - 2604.
- [156] a) L. Jalander; *Act. Chem. Scand. Ser B*, **1981**, *35*, 419 - 428; b) C. Reedy, S. Sangeeva, E. V. Sunderam, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2109 - 2126.
- [157] M. J. Collins, J. E. Grady, S. Sternhell, C. W. Tansey, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1547 - 1457.
- [158] An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß von Diazomethan ein nicht zu unterschätzendes Gefahrenpotential ausgeht, da die Verbindung zum einen explosionsgefährlich und zum cancerogen ist.
- [159] A. W. Johnson, R. T. Amel, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1240 - 1247.

- [160] V. I. Mel'nikova, L. G. Sheimina, A. E. Grigorév, K. K. Pivnitkii, *J. Gen. Chem USSR (Engl. Transl.)* **1978**, *48*, 606 - 615; für NMR-Daten siehe: J. Adams, L. Hoffman, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1600 - 1604.
- [161] Zur Regioselektivität der En-Reaktion siehe: M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595 - 1615.
- [162] A. G. Griesbeck, M. Fiege, M. S. Gudipati, *Eur J. Org. Chem.* **1998**, *12*, 2833-2838.
- [163] D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677 - 5680.
- [164] Bezüglich Palladiumkatalyse siehe: a) L. S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*; b) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, **1985**, Academic Press, New York; c) S. A. Goldleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, B. M. Trost, I. Fleming, Ed., Pergamon: Oxford, UK, Vol.4, 585 - 661; d) G. Consiglio, M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257 - 276.
- [165] Für einen Übersichtsartikel siehe: G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959 - 5989.
- [166] Für eine Übersicht siehe: a) J.-E. Bäckvall, *The Chemistry of Dienes and Polyenes*, Editor: Z. Rappoport, Wiley: New York **1997**, Vol. 1, S. 653 ff; b) J. E. Bäckvall, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Editors: P. J. Stang, F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 339 ff.
- [167] Für Chloroacetylierung siehe: J.-E. Bäckvall, J.-E. Nyström, R. E. Nordberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676 - 3686.
- [168] Für Methoxyacetylierung siehe: J.-E. Bäckvall, E. Hupe, K. Itami, A. Aranyos, K. J. Szabo, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5375 - 5384.
- [169] Für Diacetylierung siehe: J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4959 - 4960; b) J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619 - 4631.
- [170] Für eine enantioselektive Variante siehe: J.-E. Bäckvall, K. Itami, A. Palmgren, A. Thorarensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6466 - 6471.
- [171] J.-E. Bäckvall, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1065 - 1070.
- [172] C. A. Coulson, W. E. Moffit, *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 151.
- [173] Übersicht über stereoelektronischen Effekte die bei verschiedenen Reaktionen zum Tragen kommen: A. J. Kirby, *Stereoelectronic Effects*, Oxford Chemistry Primer Nr. 36, Oxford, University Press, Oxford, **1996**, S. 76 - 81.
- [174] R. O. Hutchins, C. A. Milewsky, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662 - 3668.
- [175] J. E. Stemke, F. T. Bond, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *22/23*, 1815 - 1818.
- [176] P. A. Grieco, N. Nishizawam *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1717 - 1720.
- [177] P. Vinczer, L. Novak, C. Szantay, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 281 - 288.
- [178] L. A. Paquette, W. E. Fristad, D. S. Sime, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3017 - 3028.
- [179] V. van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973

- [180] Die Rechnungen wurden mit dem Programmpaket HyperChem 5.11 der Fa. *HyperCube* durchgeführt. Zur Vorooptimierung diente das MM+ Kraftfeld (vgl. N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127). Zur semiempirischen Berechnung wurde das PM3 Verfahren angewandt. Als Rechenmethode wurde Eigenvector following benutzt und als Zielgradient >0.1 kcal/(Angström mol) vorgegeben.
- [181] S. Py, C. W. Harwig, S. B. Banerjee, D. L. Brown, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6139 - 6142.
- [182] A. Nickon, T. Iwadare, F. J. McGuire, J. R. Mahajan, S. A. Narang, B. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1688 - 1699.
- [183] M. T. Reetz, J. Westermann, S. H. Kyung, *Chem. Ber.* **1983**, *118*, 1050 - 1057.
- [184] Y. Tobe, D. Yamashita, T. Takahashi, M. Inata, J. I. Sato, K. Kakiuchi, K. Kobiro, Y. Odaira, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 775 - 779.
- [185] D. R. Williams, J. W. Benbow, J. J. McNutt, E. Ellen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 833 - 843.
- [186] H. L. Holland, U. Daum, E. Riemland, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5127 - 5128.
- [187] a) S. Tori, K. Uneyama, M. Ono, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2653 - 2654; b) S. Tori, K. Uneyama, M. Ono, T. Bannou, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4606 - 4608; c) K. Uneyama, H. Matsuda, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4315 - 4317.
- [188] a) F. Freeman, *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, Editor W.J. Mills, C. R. H. I. de Jonge, Plenum Press, New York **1986**; b) K.B. Wiberg, *Oxidation in organic chemistry*, ed. K.B. Wiberg, Academic Press, New York **1986**.
- [189] c) M. H. Kress, R. Ruel, W. H. Miller, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5999 - 6002.
- [190] a) W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3587 - 3592; b) R. Ratcliffe, R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000 - 4001.
- [191] J. Detering, H.-D. Martin, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 714 - 716, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 695 - 697.
- [192] a) W. G. Salamond, M. A. Barta, J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057-2059; b) E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499- 4501.
- [193] Y. Queneau, W. J. Krol, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4043 - 4047.
- [194] B. Lehnemann, *Diplomarbeit*, Universität Münster **1998**.
- [195] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, Vol. 7, S. 88ff, Pergamon Press.
- [196] Für eine „Allyloxidation“ von Cyclopropanen siehe: M.G. Banwell, N. Haddad, J. A. Huglin, M. F. MacKay, M. E. Reum, J. H. Ryan, K. A. Turner, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 954 - 957.
- [197] G. Cainelli, G. Cardillo, *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*, Springer Verlag, New York **1984**.
- [198] W. Holweger, M. Hannack, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3004 - 3020.

- [199] D. A. Singleton, C. Hang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7554 - 7560.
- [200] M. Kobayashi, B. W. Son, M. Kidom M., Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 6 - 9.
- [201] S. K. Kim, S. Pak, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6829-6832.
- [202] E. Lee, H. C. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *33*, 5929 - 5930.
- [203] M. Asaoka, T. Kosaka, H. Itahana, H. Takei, *Chemistry Letters* **1991**, 1295 - 1298.
- [204] I. Shimizu, T. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1905 - 1908.
- [205] T. Honda, H. Ishige, H. Nagase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1994**, 3305 - 3310.
- [206] B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094 - 10105.
- [207] S. Krause, *Dissertation*, Universität Münster **1993**,.
- [208] J. K. Crandall, D. B. Banks, R. J. Coyler, R. J. Watkins, J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 423 - 425.
- [209] J. P. Marino, D. M. Floyd, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *8*, 675 - 678.
- [210] G. H. Ramusson, H. O. House, E. F. Zawesky, C. H. Depuy, *Org. Synth.* **1974**, *42*, 36 - 38.
- [211] a) H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents*, Oxford University Press, New York **1999**; b) H. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vol.1 bis Vol. 3, Wiley VCH, Weinheim **2000**.
- [212] a) H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH, Weinheim **1988**; b) R. Benn, H. Gunter, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 381 - 411; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 390 - 401.
- [213] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 - 2925.
- [214] a) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, S.638 - 659; b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York **1981**, 547.
- [215] P. A. Plattner, G. Büchi, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1608 - 1611.
- [216] H. H. Günthard, R. Süess, L. Marti, A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 959 - 962.
- [217] F. Cooke, R. Moerck, J. Schwindemann, P. Magnus, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1046 - 1053
- [218] a) J. Casanova, D. A. Rutolo, *Chem. Commun.* **1967**, 1224 - 1225; b) G. B. Payne, M. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1285 - 1287; c) G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3517 - 3523; d) G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1284 - 1285
- [219] J. Adams, L. Hoffman, Jr., B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1600 - 1604.
- [220] Y. Tobe, Y. Fukuda, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2012 - 2015
- [221] C. Heathcock, T. C. Germroth, S. L. Graham, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4481 - 4487.

Lebenslauf

Name: Jan Christoph Friese
Geburtsdatum: 4. April 1973
Geburtsort: Wilhelmshaven
Eltern: Rainer Friese
Dagmar Friese, geb. Schmidt
Familienstand: ledig

Schulbildung

08/79 - 07/83 Grundschule Loppersum
08/83 - 05/92 Johannes-Althusius Gymnasium Emden
14.05.1992 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

07/92 - 06/93 Wehrdienst beim ABC-Abwehrbataillon Emden

Studium

10/93 - 07/98 Studium der Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
11/12/95 Diplom-Chemiker-Vorexamen
08/96 - 04/97 Studium der Chemie an der *University of Toledo* in Ohio/USA
22.10.97 mündliches Diplom-Chemiker-Hauptexamen
12/97 - 7/98 Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer, Thema:
Untersuchungen zum Aufbau des Taxan-AB-Ringes über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung
17.07.98 Diplom-Chemiker-Hauptexamen
08/98 Beginn der Dissertation bei Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer, Thema:
Synthese eines Taxan-AB-Fragmentes über eine Cyclopropylcarbinyll-Umlagerung und formale Synthese von (+/-)-Clavukerin A und (+/-)-Isoclavukerin

Stipendien

08/1998 - 12/1998 Promotionsstipendium des Graduiertenkollegs "*Hochreaktive Mehrfachbindungssysteme*"
01/1999 - 12/2000 Promotionsstipendium vom Fonds der chemischen Industrie

Tätigkeiten

03/98 - 08/98 studentische Hilfskraft am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster
07/99 - 12/99 Wissenschaftliche Hilfskraft am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster
seit 01/2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster