

Metall-katalysierte Umlagerungsreaktionen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von
Peter Hannen
aus Mönchengladbach

2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2006

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Dezember 2002 bis September 2005.

Für Patricia

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung, den großzügig gewährten wissenschaftlichen Freiraum, sein stetig gezeigtes Interesse sowie das entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause, Universität Dortmund, danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Für das gründliche Korrekturlesen danke ich Christoph Müller, Tobias Greß und Melanie Bonnekessel recht herzlich.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für die gute Zusammenarbeit, das angenehme Arbeitsklima und die schönen Stunden innerhalb und außerhalb des Laboralltags.

Ich danke herzlich Helga Krause, Günter Seidel, Daniel Laurich, Karin Radkowski und Sigrid Holle für die ständige Hilfsbereitschaft im Labor.

Für die große Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten danke ich recht herzlich Frau Lickfeld.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen danke ich für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Herrn Dr. Mynott und Frau Philipps danke ich für die oft sehr zeitaufwendige Bearbeitung vieler NMR-Analysen. In der MS-Abteilung danke ich Frau Blumenthal, Herrn Scheppat, Herrn Klein, Herrn Jopek, Herrn Schmöller und Herrn

Danksagung

Abraham für die zuverlässige Messung zahlreicher Proben. Herrn Deege, Frau Hinrichs, Herrn Breitenbruch und Frau Jocks danke ich für die analytischen und präparativen HPLC Trennungen. Für die Durchführung von Kristallstrukturbestimmungen danke ich Herrn Dr. Lehmann und seinen Mitarbeitern. Frau Ruthe danke ich für die Durchführung verschiedener GC-Analysen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Patricia, meinen Eltern und Geschwistern!

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Einleitung	1
2	Synthese von Phenanthrenen durch Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierung	4
2.1	Einleitung	4
2.1.1	Phenanthrene durch Cycloisomerisierung	4
2.1.2	Konventionelle Synthesen von Phenanthrenen	8
2.2	Synthese polyoxygenerter Phenanthrene	10
2.2.1	Einleitung	10
2.2.2	Retrosynthetische Analyse	11
2.2.3	SUZUKI-MIYAJIMA Kreuzkupplung der Phenyleinheiten	12
2.2.4	Synthese der Biphenylalkin-Derivate	18
2.2.5	Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierung und Abschluss der Synthese	20
2.3	Synthese von Halophenanthrenen	24
3	Synthese von 2-Caren-Terpenen durch Au-katalysierte Cycloisomerisierung	27
3.1	Einleitung	27
3.1.1	Struktur und Vorkommen der 2-Caren-Terpene	27
3.1.2	Verschiedene Ansätze zur Synthese von 2-Caren-Terpenen	28
3.1.3	Die OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung	33
3.2	Retrosynthetische Betrachtung der 2-Caren-Terpene unter Berücksichtigung der OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung	36
3.3	Synthese von 2-Caren, 2-Sesquicaren und <i>epi</i>-2-Sesquicaren	38
3.3.1	Synthese der Substrate	38
3.3.2	Cycloisomerisierung mit PtCl ₂	39
3.3.3	Synthese verschiedener Propargylester	41

3.3.4	Katalysator- und Lösungsmittel-Screening	44
3.3.5	Spaltung der Enolester	47
3.3.6	2-Caren-Terpene durch Dehydratisierung	50
3.3.7	2-Caren-Terpene durch STILLE-Reduktion	55
4	Synthese von Cubeban-Terpenen durch Pt-katalysierte Cycloisomerisierung	60
4.1	Einleitung	60
4.1.1	Struktur und Vorkommen der Cubeban-Terpene	60
4.1.2	Bekannte Synthesen der Cubeban-Terpene	61
4.2	Synthese von (-)-α-Cubeben, (-)-β-Cubeben und (-)-Cubebol	63
4.2.1	Retrosynthetische Betrachtung	63
4.2.2	Konvergente Syntheserouten	64
4.2.3	Synthese einer von (-)-Menthon abgeleiteten Modellverbindung	66
4.2.4	Synthese von (+)-Carvomenthon	69
4.2.5	Synthese von Propargylacetat 161	70
4.2.6	Cycloisomerisierung von Propargylacetat 161	73
4.2.7	Synthese der Propargylacetate <i>R</i> - 161 und <i>S</i> - 161	75
4.2.8	Cycloisomerisierung der diastereomerenreinen Propargylacetate <i>R</i> - 161 und <i>S</i> - 161	78
4.2.9	Synthese von (-)- α -Cubeben, (-)- β -Cubeben aus Norketon 158	81
4.2.10	Synthese von (-)-Cubebol aus Norketon 158	83
5	Grenzen der Metall-katalysierten Umlagerung von Propargylacetaten	85
5.1	Studien zur Synthese von Thujopsan-Terpenen	85
5.1.1	Einleitung	85
5.1.2	Retrosynthetische Analyse	87
5.1.3	Synthese von Propargylacetat 224	88
5.1.4	Katalysator- und Lösungsmittel-Screening	89

5.1.5	Synthese verschiedener Propargylester	90
5.2	Untersuchung zur Cycloisomerisierung diverser Propargylacetate	92
6	Zusammenfassung	96
7	Experimentalteil	104
7.1	Allgemeine Hinweise	104
7.1.1	Arbeitstechniken	104
7.1.2	Lösungsmittel	104
7.2	Analytische Methoden	105
7.3	Synthese der Phenanthrene	107
7.4	Synthese der 2-Caren-Terpene	119
7.5	Synthese des (-)-Menthon Modells	135
7.6	Synthese der Cubeban-Terpene	142
7.7	Synthese der Vorstufen für die Thujopsan-Terpene	157
8	Literaturverzeichnis	162

Verzeichnis der Abkürzungen

$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert bei 20 °C gemessen
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Anal.	Analytisch
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CI	Chemische Ionisation
Cy	Cyclohexyl
cod	1,5-Cyclooctadien
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünschichtchromatographie
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Verhältnis der Diastereomeren (diastereomeric ratio)
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	Equivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
FC	Flash-Chromatographie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Abkürzungen

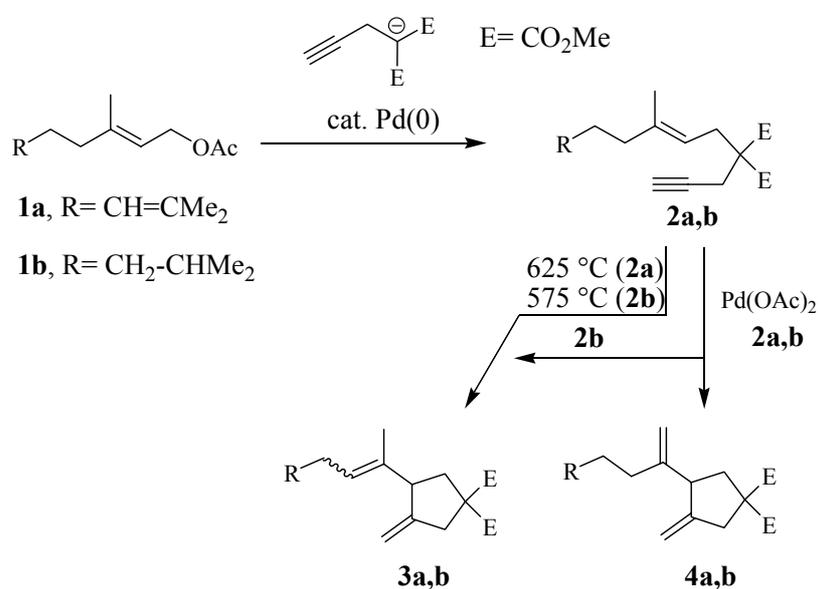
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid
konz.	konzentriert
LDA	Lithium-diisopropylamid
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid
m	Multipllett
M	Molar
Me	Methyl
MHz	Megahertz
Min.	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
m/z	Verhältnis Masse/Ladung
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
<i>p</i>	para
Pd	Palladium
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
^{<i>i</i>} Pr	<i>iso</i> -Propyl
q	Quartet
R	Organischer Rest
RCM	Ringschlussmetathese (ring closing metathesis)
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
s	Singulett
sep	Septett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt

Abkürzungen

t	Triplett
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
Tf	Trifluormethylsulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

1 Allgemeine Einleitung

Die Entwicklung leistungsstarker Methoden für den Aufbau funktionalisierter, polycyclischer Verbindungen ist in der organischen Synthese von großem Interesse. Im idealen Fall geschieht dieser Aufbau hoch selektiv und in möglichst wenigen Reaktionsschritten. Durch Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen mit ungesättigten Substraten wie Eninen, Dienen, Diinen, Allenylalkenen oder Alkynyl-, Alkenyl- und Allenylarenen lässt sich die molekulare Komplexität mit hoher Stereoselektivität und in oftmals nur einem Reaktionsschritt erhöhen. Seit den ersten Arbeiten von TROST und LAUTENS^[1] 1985 über Umlagerungsreaktionen von 1,6-Eninen hat sich die Methode der Cycloisomerisierung mit ihren vielfältigen Facetten^[2-4] zu einem für die organische Synthese wichtigen Instrument entwickelt. Diese Autoren stießen zufällig auf die Eigenschaft von Eninen in Gegenwart eines Übergangsmetalls eine Cycloisomerisierungsreaktion einzugehen. Ihr eigentliches Ziel war die Synthese von 1,6-Eninen durch Pd-katalysierte Addition entsprechender Propargylmalonate an Allylacetate. Die Anwesenheit von Pd(II) Salzen führte jedoch zur Cycloisomerisierung der primär gebildeten Produkte (Schema 1).



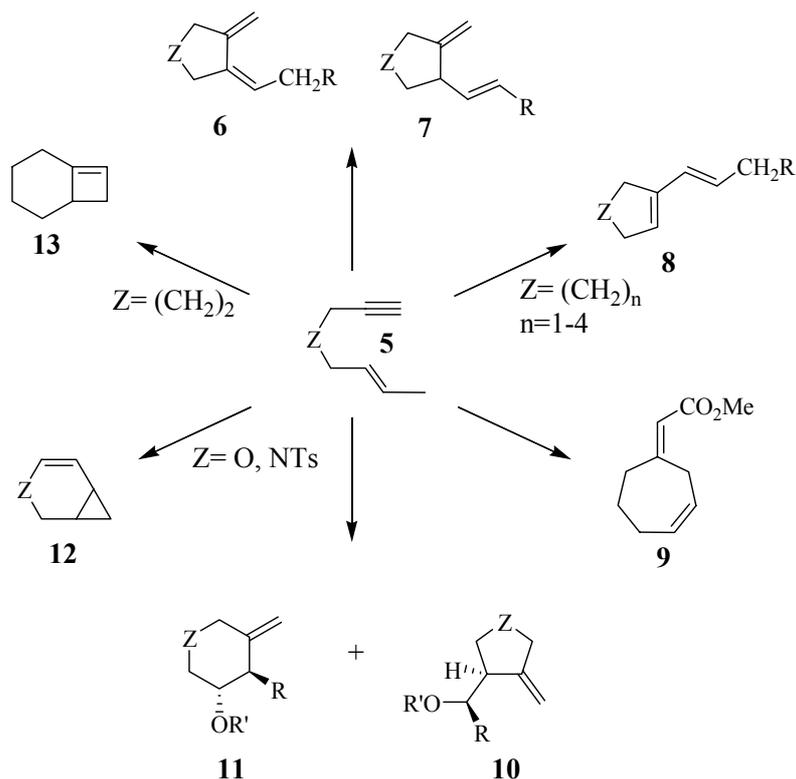
Schema 1: Synthese von 1,6-Eninen nach TROST und LAUTENS und deren thermische bzw. Pd(OAc)₂ katalysierte Cycloisomerisierung.

Bei der Untersuchung der Aktivität einer Reihe von Pd(II) Komplexen zeigte sich, dass sowohl Pd(OAc)₂ als auch [(PAr₃)₂Pd(OAc)₂] die Cycloisomerisierung effektiv katalysieren.

Die Reaktion wird manchmal als katalysierte „Alder-En“-Reaktion bezeichnet, obwohl der regio- als auch stereo-chemische Ausgang im Vergleich zum thermischen Prozess oftmals unterschiedlich ist. So reagiert 1,6-Enin **2a**, das aus der Pd(0) katalysierten Reaktion von Geranylacetat **1a** mit Dimethylpropargylmalonat erhalten wird, in einer Flash-Vakuum-Thermolyse (625 °C) zum 1,4-Dien **3a**, während das regioisomere 1,4-Dien **4a** bei der Pd(OAc)₂ katalysierten Cycloisomerisierung erhalten wird (Schema 1)^[5]. Bei der Reaktion des Dihydro-Analogen **2b** war die Selektivität zwischen **3b** und **4b** im Fall der Pd katalysierten Reaktion vernachlässigbar. Bei der Flash-Vakuum-Pyrolyse (575 °C) von **2b** bildete sich hingegen ausschließlich **3b**. Die Selektivität bei Pd vermittelten Umsetzung von **1a** wurde mit der Chelatisierung eines Pallada-(IV)-cyclopenten Intermediates durch die Alken Gruppe erklärt.

Seit den ersten Arbeiten von TROST *et al.* hat sich die Zahl Übergangsmetall-katalysierter Cycloisomerisierungen vervielfacht. Die Salze der späten Übergangsmetalle zeigen eine besonders hohe katalytische Aktivität bei der Cycloisomerisierung von Eninen. Aufgrund ihrer leichten Polarisierbarkeit besitzen sie einen ausgeprägten carbophilen Charakter. Neben Pt-Salzen^[6-8] finden Hg-^[9-12] und vor allem Au-Salze^[13-17] Verwendung. Aber auch LEWIS-Säuren wie InCl und InCl₃ sind in der Lage Cycloisomerisierungen von Eninen zu katalysieren. Oftmals sind diese Salze an der Luft stabil, nicht hygroskopisch und büßen selbst bei großen Ansätzen nichts von ihrer Aktivität ein.

Einfache 1,6-Enine wie **5** können zu cyclischen Dienen **6** und/oder **7**, zu 1-Vinylcycloalkenen **8**, zu siebengliedrigen, carbocyclischen Dienen **9** oder zu bicyclischen [4.2.0]-Octenen **13** reagieren. In Anwesenheit externer Nucleophile wie Wasser, eines Alkohols oder Ethers lässt sich **5** zu den Verbindungen **10** bzw. **11** umsetzen. Des Weiteren können Heteroatom-überbrückte Enine zu [4.1.0]-Heptenen **12** reagieren (Schema 2).^[18-48]



Schema 2: Bekannte Reaktionswege bei der PtCl₂-katalysierten Cycloisomerisierung von Eninen.

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Naturstoffe über eine Cycloisomerisierung im Schlüsselschritt aufgebaut. So soll im Folgenden zunächst die flexible Synthese von Phenanthrenen gezeigt werden, die effektiv durch Cycloisomerisierung von Biphenylalkin-Derivaten synthetisiert wurden.

Durch die Cycloisomerisierung von Propargylestern ließen sich in der Folge diverse Naturstoffe aus der Klasse der Mono- und Sesquiterpene synthetisieren.

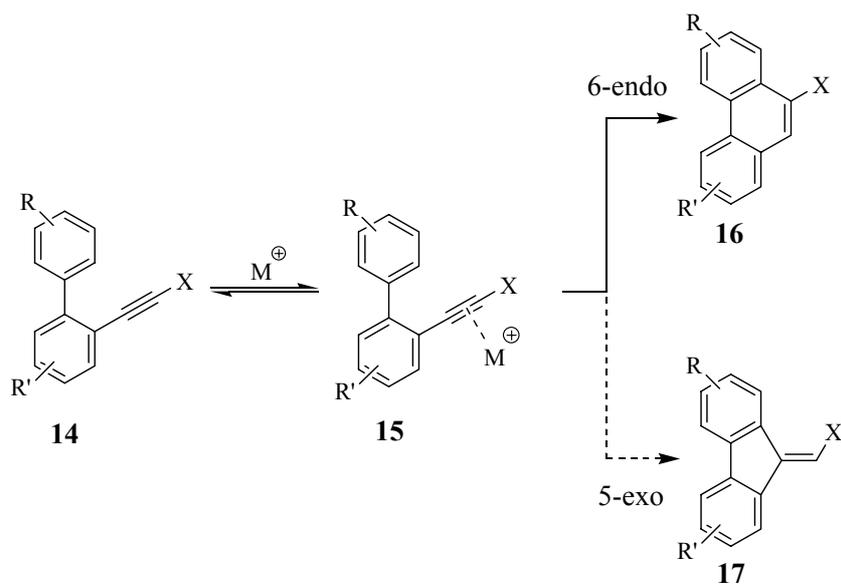
Zum Abschluss sollen die Grenzen der Cycloisomerisierung von Propargylestern anhand verschiedener Substrate gezeigt werden.

2 Synthese von Phenanthrenen durch Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierung

2.1 Einleitung

2.1.1 Phenanthrene durch Cycloisomerisierung

Im Zug ihrer Arbeiten auf dem Gebiet der Übergangsmetall-katalysierten Umlagerungen^[22, 23, 30, 48-51] haben FÜRSTNER *et al.* gezeigt, dass sich Phenanthrene und verschiedene annelierte Heteroaromaten durch Cycloisomerisierung aufbauen lassen.^[52, 53] Hierzu wurden leicht zugängliche Biphenyle **14** eingesetzt, die an einem der Phenylringe in *ortho*-Position eine Alkylgruppe tragen (Schema 3).



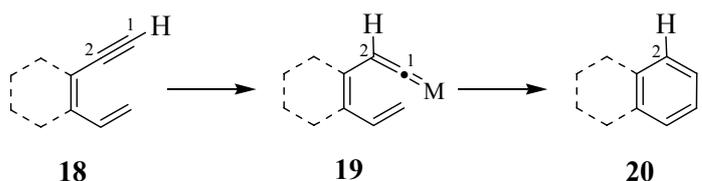
Schema 3: Konzept der Synthese von Phenanthrenen nach FÜRSTNER *et al.*: π -Komplexierung der Alkylgruppe von **14** durch ein Übergangsmetallsalz und anschließende Cycloisomerisierung zum Phenanthren **16** (6-*endo*) bzw. Fluoren **17** (5-*exo*).

Komplexiert ein elektrophiles Metallsalz oder ein Metallkomplex die Alkylgruppe des Biphenylderivates **14**, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen dem freien Alkin **14** und seinem η^2 -Metall Komplex **15** ein (Schema 3).^[54-56] Die aktivierte Alkylgruppe wird nun von dem zweiten Phenylring unter Knüpfung einer C-C Bindung nucleophil angegriffen. Der

Ringschluss kann über einen 6-*endo* oder 5-*exo* Reaktionsweg erfolgen und zu Phenanthren **16** bzw. Fluoren **17** führen. Bei Cycloisomerisierungen von Biphenylalkinderivaten hat sich PtCl₂ als sehr aktiver und breit einsetzbarer Katalysator erwiesen. Die Bildung von Phenanthrenen ist gegenüber der von Fluorenen bevorzugt.^[52, 57] Des Weiteren wurden kationische Platin-Komplexe, die man *in situ* aus [PtCl₂(PhCN)₂] durch Umsetzung mit Salzen schwach koordinierender Gegenionen (AgBF₄, AgSbF₆, NH₄PF₆)^[51, 58-66] herstellte, erfolgreich eingesetzt. Auch andere Metallsalze wie AuCl₃, GaCl₃ und InCl₃ zeigen bei der Cycloisomerisierung von Biphenylalkinen katalytische Aktivität. Die Salze RhCl₃, RuCl₃ sowie diverse Ruthenium-Komplexe haben sich hingegen als wenig aktiv bzw. unselektiv erwiesen.

Allgemein lässt sich sagen, dass sich die Salze der späten Übergangsmetalle aufgrund ihrer hohen Affinität zu π -Bindungen als Katalysatoren für Cycloisomerisierungen besonders eignen. Dass es sich bei der Reaktion um einen thermischen Elektrocyclisierungsprozess handelt, konnte aufgrund von Kontrollexperimenten ausgeschlossen werden, bei denen entsprechende Substrate ohne Katalysator in Toluol erhitzt wurden.

Viele mechanistische Details sind für die beschriebene Cycloisomerisierung noch nicht bekannt. Einige Vorschläge zu möglichen Mechanismen sollen im Folgenden erörtert werden. Formell gesehen spiegelt die neue Phenanthrensynthese die *endo*-selektive Cyclisierung von Dienylalkinen wie **18** wider, die z.B. durch $[(\eta^6\text{-Cymol})(\text{PPh}_3)\text{RuCl}_2]$ oder $[\text{W}(\text{CO})_5]\cdot\text{THF}$ katalysiert wird (Schema 4).^[67-75]

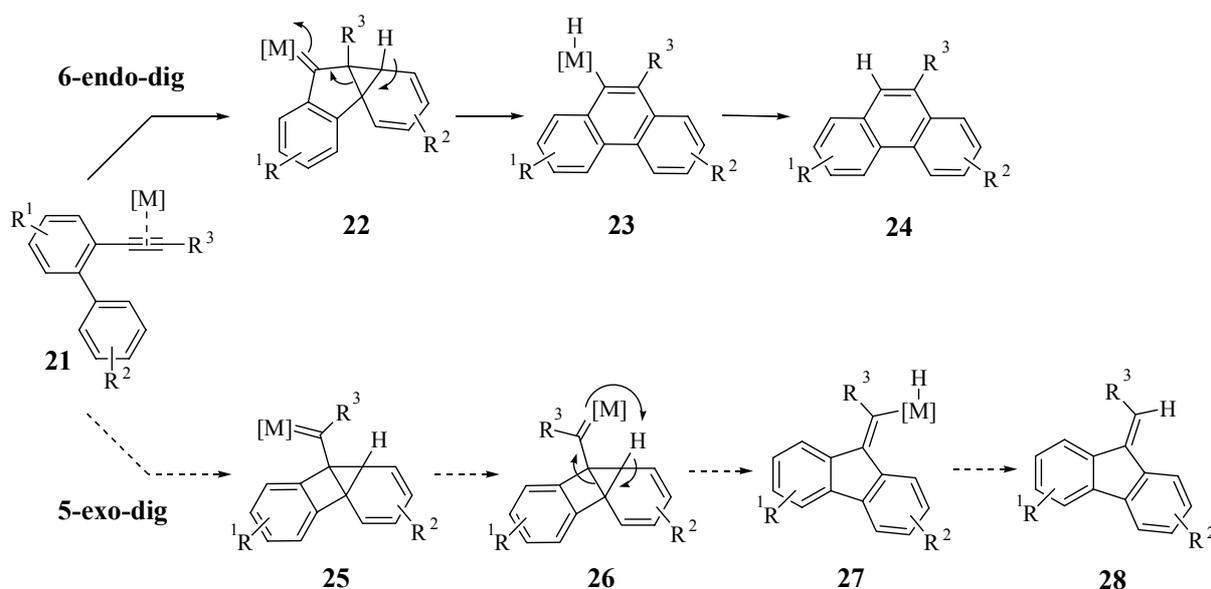


Schema 4: Elektrocyclisierung von Dieninen über Vinyliden-Metall Intermediate.

Diese Reaktionen verlaufen wahrscheinlich über Vinyliden-Komplexe wie **19**^[76-79], die in einer 6- π Elektrocyclisierung den neuen Arenring in Produkt **20** bilden. Da der Vinyliden-Komplex über einen 1,2-Hydridshift gebildet wird, kann dieser Mechanismus nur bei der Umsetzung terminaler Alkine zutreffen.

Ein weiterer Mechanismus,^[4] der mit dem Großteil experimenteller Ergebnisse übereinstimmt, geht von einer π -Komplexierung des Alkins **21** durch das Übergangsmetall aus. Der Ringschluss durch Angriff des zur Alkingruppe gegenüberliegenden Phenytringes

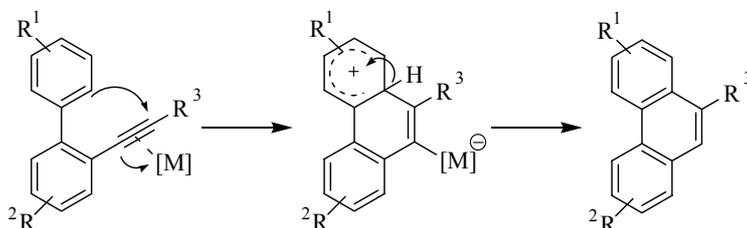
kann, wie bereits erwähnt, über den *6-endo-dig* Reaktionsweg erfolgen, der zu Phenanthren **24** führt, oder über den *5-exo-dig* Weg, der zum Fluorengerüst **28** führt. In beiden Fällen bilden sich im ersten Schritt die Metall-Carben Spezies **22** bzw. **25/26** die sich zum metallierten Phenanthren **23** bzw. Fluoren-Gerüst **27** umlagern. Nach Abspaltung des Katalysators wird das Phenanthren **24** oder das Fluoren **28** freigesetzt (Schema 5).



Schema 5: Bildung von Phenanthrenen **24** bzw. Fluorenen **28** durch Metall-katalysierte Cycloisomerisierung. Der Ringschluss kann über einen *6-endo-dig* bzw. *5-exo-dig* Reaktionsweg unter Bildung von Metallcarben Intermediaten (**22**, **25/26**) erfolgen.

Der gezeigte Mechanismus erklärt die bevorzugte Cyclisierung zu Phenanthrenen gegenüber Fluorenen. So bildet sich beim *6-endo-dig* Ringschluss das Metallcarben **22**, das eine Fünfring-Dreiring-annelierte Struktur aufweist. Der *5-exo-dig* Ringschluss hingegen bildet das Carben **25**, das ein deutlich gespannteres Vierring-Dreiring-Skelett besitzt. Aus diesem Grund sollte der *6-endo-dig* Ringschluss energetisch vorteilhafter sein, was die experimentellen Ergebnisse bestätigen.

Eine einfachere Vorstellung vom Reaktionsgeschehen stellt ein FRIEDEL-CRAFTS-artiger Mechanismus dar. Als Intermediat wird in diesem Fall ein WHELAND-Komplex angenommen (Schema 6).^[80-82]



Schema 6: FRIEDEL-CRAFTS-artiger Mechanismus bei der Bildung von Phenanthrenen.

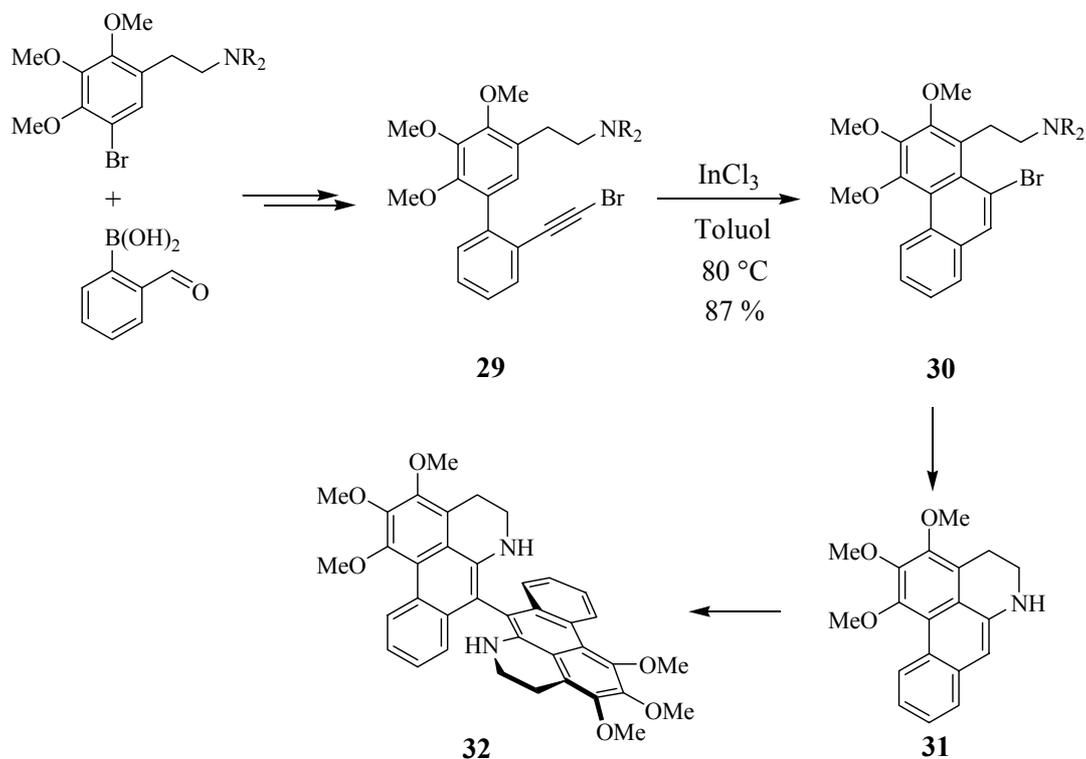
Ob die Synthese von Phenanthrenen durch Cycloisomerisierung über Metallcarbene oder einen FRIEDEL-CRAFTS Mechanismus führt, ist bisher nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass der Mechanismus stark vom Substrat, dem eingesetzten Katalysator und den Reaktionsbedingungen abhängt.

Obwohl $PtCl_2$ die Umsetzung vieler verschiedener Substrate katalysiert, war der Umsatz bei manchen Substraten mit substituierter Alkingruppe (Schema 3, $X = \text{Aryl-}, \text{Alkyl-}$) gering. Bei diesen Verbindungen zeigten sich die LEWIS-Säuren $GaCl_3$ und $InCl_3$ als effektivere Katalysatoren.

Handelte es sich bei dem terminalen Substituenten der Alkingruppe um ein Chloratom, so wurden bei Verwendung von $InCl_3$ als Katalysator die entsprechenden 10-Chlorphenanthrene in sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei $X = Br$ wurden bei Verwendung des gleichen Katalysators die 10-Bromphenanthrene in deutlich geringeren Ausbeuten erhalten. Die Iodsubstituierten Alkine führten zu komplexen Reaktionsgemischen und waren deshalb von keinem Nutzen.^[53, 57]

FÜRSTNER und MAMANE konnten in der Totalsynthese des Aporphin Alkaloids 7,7'-Bisdehydro-O-methylisopilin **32** in eindrucksvoller Weise den synthetischen Nutzen der 10-Halophenanthrene demonstrieren (Schema 7).^[53] Im Schlüsselschritt wurde das Bromalkin **29** unter Verwendung von $InCl_3$ als Katalysator cyclisiert. Um höhere Ausbeuten zu erzielen, wurde $InCl_3$ in stöchiometrischer Menge eingesetzt. In einer intramolekularen Aminierung ließ sich aus dem 10-Bromphenanthren **30** das O-Methyldehydroisopilin **31** aufbauen, das

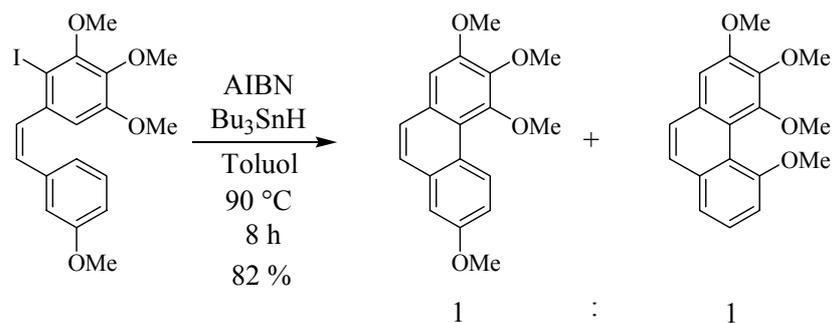
schließlich unter oxidativen Bedingungen zum 7,7'-Bisdehydro-O-methylisopilin **32** dimerisierte.



Schema 7: Totalsynthese des Aporphin Alkaloids 7,7'-Bisdehydro-O-methylisopilin **32**. Das Schlüsselintermediat **29** wurde in einer InCl₃ induzierten Cycloisomerisierung in sehr guter Ausbeute erhalten.

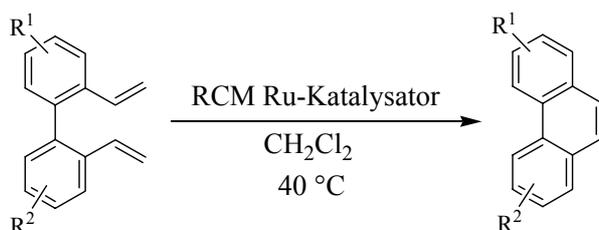
2.1.2 Konventionelle Synthesen von Phenanthrenen

Die klassische Synthese von Phenanthrenen geht von Stilbenen aus, die oxidativ cyclisiert werden.^[83-101] Der entscheidende Nachteil bei diesem Ansatz ist die oft geringe Regioselektivität beim Ringschluss. HARROWVEN *et al.* konnten die radikalische Cyclisierung von Stilben-Derivaten zwar verbessern, allerdings war auch hier die Regioselektivität oft nicht ausreichend (Schema 8).^[86]



Schema 8: Synthese polyoxygenerter Phenanthrene durch radikalische Cyclisierung eines Stilben-Derivates.

Ein anderer Ansatz geht von 2,2'-Divinylbiphenylen aus, bei denen die Phenanthrene durch Ringschlussmetathese (RCM) gebildet werden (Schema 9).^[102]



Schema 9: Synthese von Phenanthrenen durch RCM von 2,2'-Divinylbiphenylen.

Die Synthese von Phenanthrenen aus 2,2'-Divinylbiphenylen hat den Nachteil, dass zum Aufbau unterschiedlich substituierter Aryleinheiten längere Synthesesequenzen nötig sind und die Ringschlussmetathese eine hohe Substratabhängigkeit zeigt.

Im folgenden Kapitel werden die Vorzüge der Übergangsmetall-katalysierten Cycloisomerisierung bei der Synthese von Phenanthrenen gezeigt. Auf diese Weise gelang es natürlich vorkommende polyoxygenierte Phenanthrene in kurzen und konvergenten Synthesen aufzubauen.

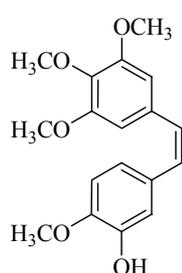
2.2 Synthese polyoxygenerter Phenanthrene

2.2.1 Einleitung

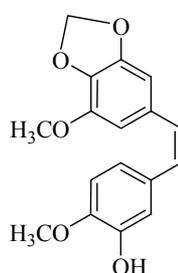
Die Combretastatine (Abbildung 1) sind eine sehr interessante Klasse von Naturstoffen, die wegen ihrer ausgeprägten cytotoxischen Eigenschaften,^[103, 104] ihrer antiangiogenen Wirkung^[105, 106] und ihrer recht einfachen Struktur^[107] viel Aufmerksamkeit erfahren haben.^[108]

Die wichtigsten Vertreter dieser Naturstoffe wurden erstmals aus dem afrikanischen Weidenbaum *Combretum caffrum* und verwandten Spezies wie *C.apiculatum*, *C. molle* und *C. psidioides* isoliert.^[109-112]

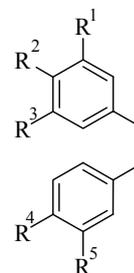
Unter den Combretastatinen inhibiert Combretastatin A-4 die Polymerisation von α - und β -Tubulin beim Zellteilungsprozess am stärksten ($IC_{50} = 2-3 \mu M$).^[104, 113-115] Bei den Tubulinen handelt es sich um zwei Proteine aus denen sich die Mikrotubuli aufbauen. Beim Zellteilungsprozess aggregieren die Mikrotubuli zur mitotischen Spindel, die für die Verteilung der Chromosomenpaare in die jeweiligen Hemisphären der sich teilenden Zelle von entscheidender Bedeutung ist.



Combretastatin A-4



Combretastatin A-2



Combretastatin B Serie

Abbildung 1: Wichtige Vertreter der Combretastatine.

Ein Ansatz der modernen Chemotherapie besteht in der Hemmung der Polymerisation von α - und β -Tubulin, da sich Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen sehr viel häufiger teilen. Die Inhibierung der Tubulin Polymerisation durch Combretastatin A-4 lässt sich auf seine starke Bindung in die „Colchicin-Tasche“ des Proteins zurückführen. Combretastatin A-4 und mehrere Derivate befinden sich zurzeit in Phase I bzw. II klinischer Studien.^[116]

Beispiele anderer antineoplastisch wirkender Chemotherapeutika, die an Tubulin binden, sind die *Vinca* Alkaloide, sowie Paclitaxel (Taxol) und Docetaxel (Taxotère).^[117]

Die in Abbildung 2 gezeigten Phenanthrene sind den Combretastatinen ähnlich und besitzen womöglich vergleichbare pharmakologische Eigenschaften. Besonders hervorzuheben sind die Phenanthren-Derivate **33** und **34**, die aus derselben *Combretum* Spezies isoliert wurden und im Fall von **33** ein identisches, bzw. von **34**, ein sehr ähnliches Substitutionsmuster wie Combretastatin A-4 besitzen. Phenanthren **35** wurde aus der Orchideenart *Bulbophyllum vaginatum*^[118] und Phenanthren **36** aus *Alnus maximowiczii*,^[119] aus der Familie der Betulaceae isoliert.

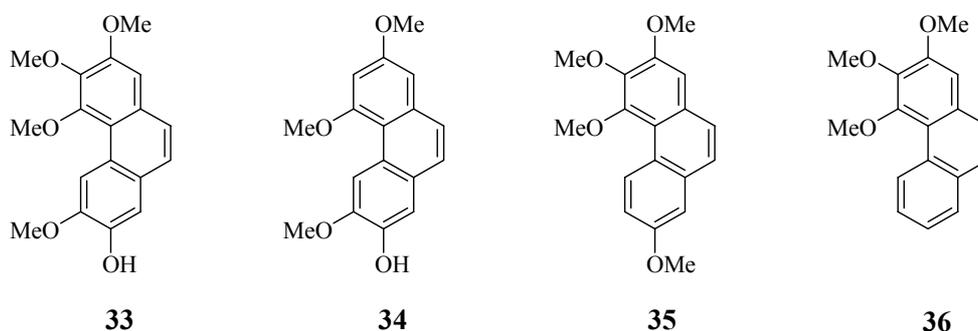
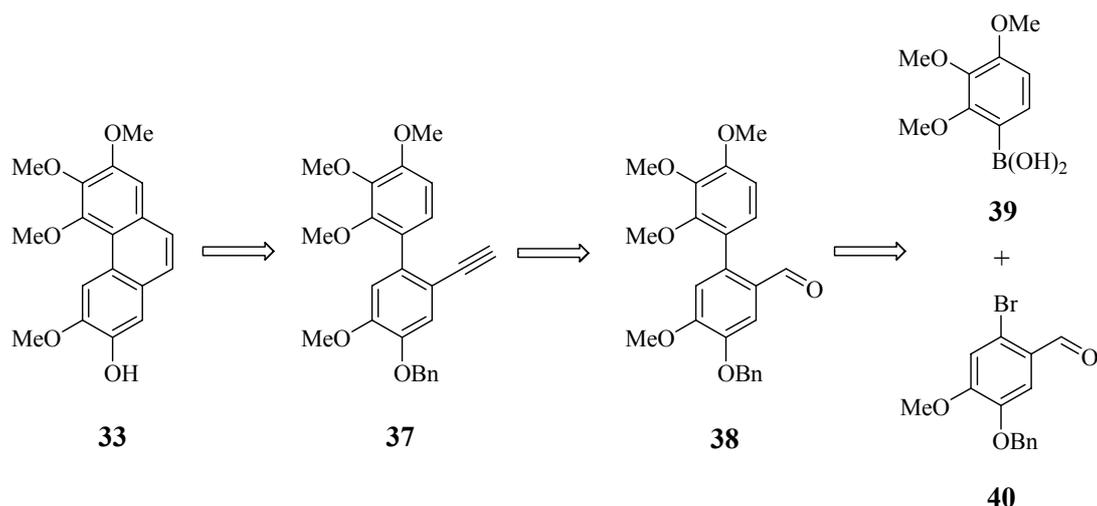


Abbildung 2: Zu den Combretastatinen strukturell verwandte Phenanthren Derivate.

Eine Synthese der gezeigten Phenanthrene muss wegen der unterschiedlichen Substitutionsmuster möglichst flexibel sein. Ob sich die PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung hierzu eignet, soll im Folgenden untersucht werden.

2.2.2 Retrosynthetische Analyse

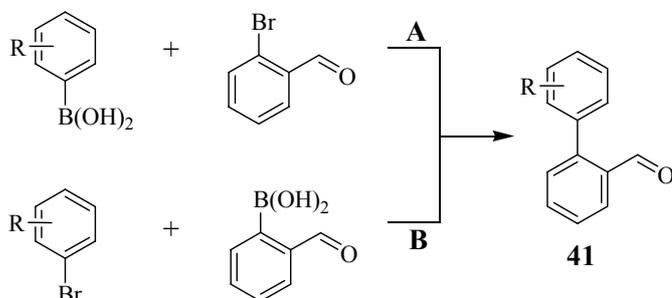
Die retrosynthetische Analyse erfolgte stellvertretend für die übrigen Phenanthrene anhand von Verbindung **33** (Schema 10). Demnach sollte Phenanthren **33** in einer Metall-katalysierten Cycloisomerisierung aus dem Alkin **37** gebildet werden. Die Alkingruppe ließe sich leicht aus der Carbonylverbindung **38** erhalten. Durch eine SUZUKI-MIYAUURA Kreuzkupplung sollte Biphenylverbindung **38** aufgebaut werden. In diesem konvergenten Schritt ließen sich verschiedene Phenyleinheiten in die Synthesesequenz einbringen. Die freien OH-Gruppen in Verbindung **33** und **34** müssten während der Synthese z. B. als Benzylether geschützt sein.



Schema 10: Retrosynthetische Analyse von Phenanthren **33**.

2.2.3 SUZUKI-MIYAJURA Kreuzkupplung der Phenyleinheiten

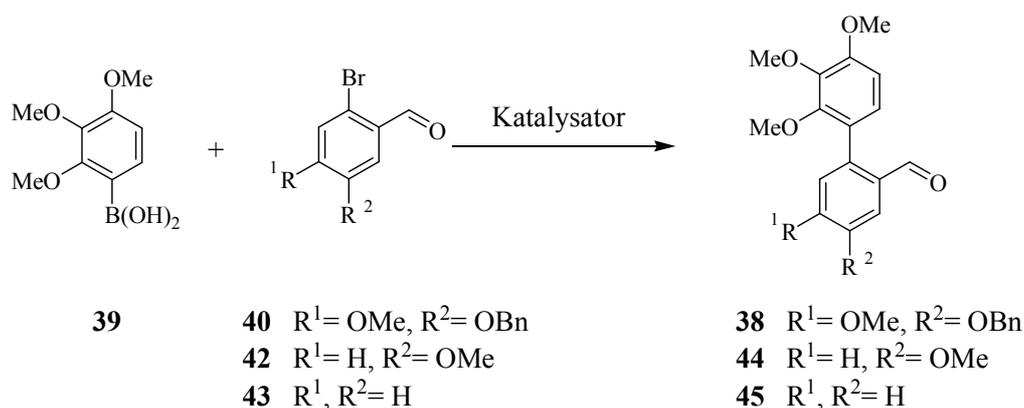
Der erste Schritt der Synthese bestand in der SUZUKI-MIYAJURA Kreuzkupplung^[120, 121] der beiden Phenyleinheiten. Hierbei lassen sich zwei Wege zum Biphenylaldehyd **41** verfolgen (Schema 11). Zum einen könnte man von 2-Brombenzaldehyd ausgehen (**A**), der mit einer Arylboronsäure umgesetzt wird; zum anderen ließe sich 2-Formylbenzolboronsäure als transmetallierende Spezies verwenden (**B**). Beim Einsatz von 2-Brombenzaldehyd wäre vermutlich die oxidative Insertion von Pd(0) aufgrund der elektronenziehenden Carbonylgruppe erleichtert.



Schema 11: Verschiedene Strategien zur Synthese des Biphenylcarbonyl-Derivats **41** durch SUZUKI-MIYAJURA Kreuzkupplung.

Die Kupplung von Phenylboronsäure **39** mit den Brombenzaldehyd-Derivaten **40**, **42** und **43** führte unter den von FÜRSTNER und MAMANE zuvor für andere Substrate beschriebenen Reaktionsbedingungen^[52] zu unbefriedigenden Ergebnissen.

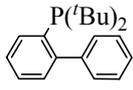
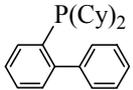
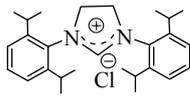
Daraufhin wurden verschiedene Katalysatoren getestet (Schema 12/Tabelle 1, Schema 13/Tabelle 2).



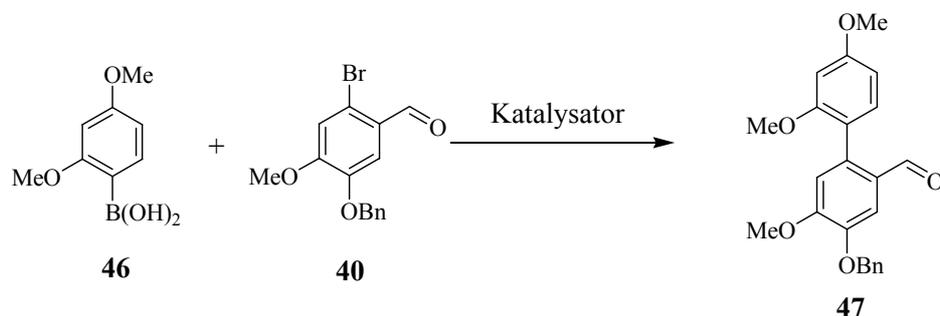
Schema 12: SUZUKI-MIYAURA Kreuzkupplung von Phenylboronsäure **39** mit Brombenzaldehyd-Derivaten **40**, **42** und **43**. Screening verschiedener Katalysatorsysteme (vgl. Tabelle 1).

Die Biphenyl-Derivate **38**, **44** und **45** wurden nur in moderaten Ausbeuten isoliert (Tabelle 1, Nr. 1-3). Bei Verwendung von BUCHWALD-Katalysatoren^[122] wurde keine Bildung von Biphenyl **44** und **45** festgestellt (Nr. 4 und 5). Unter den in Eintrag Nr. 6 gezeigten Bedingungen konnte Biphenyl **45** in einer Ausbeute von 41 % isoliert werden. NOLAN *et al.* zeigten, dass Palladiumkomplexe mit N-heterocyclischen Carbenliganden sehr effektive Katalysatoren für die Suzuki-Kupplung darstellen.^[123] Dies lässt sich vermutlich auf eine sehr elektronenreiche Pd-Spezies zurückführen, die bei der oxidativen Addition leichter in die Kohlenstoff-Halogen Bindung insertiert. Ein gutes Ergebnis wurde allerdings nur im Fall von Biphenyl **44** erzielt, das in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden konnte (Nr. 8). Biphenyl **38** ließ sich hingegen unter gleichen Bedingungen nur in einer Ausbeute von 21 % erhalten (Nr. 7). Bei Verwendung des von FU *et al.* entwickelten Katalysatorsystems wurde kein Umsatz festgestellt (Nr. 9).^[124]

Tabelle 1: Ergebnisse des Katalysator-Screenings für die in Schema 12 gezeigten SUZUKI-MIYAUURA Kreuzkupplungen.

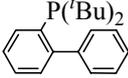
Nr.	Biphenyl-Derivat	Katalysatorsystem/Bedingungen	Ausbeute
1	38	[Pd(PPh ₃) ₄], Na ₂ CO ₃ , DME/H ₂ O, 80 °C	40 %
2	44	"	32 %
3	45	"	37 %
4	44	Pd(OAc) ₂ , KF, THF, 25 °C	Kein Umsatz
			
5	45	"	Kein Umsatz
6	45	Pd(OAc) ₂ , K ₃ PO ₄ , Toluol, 100 °C	41 %
			
7	38	Pd ₂ (dba) ₃ , Cs ₂ CO ₃ , 1,4 Dioxan, 80 °C	21 %
			
8	44	"	68 %
9	45	Pd ₂ (dba) ₃ , KF, P ^t Bu ₃	Kein Umsatz

Im Fall der SUZUKI-MIYAURA Kreuzkupplung von Phenylboronsäure **46** mit dem 2-Brombenzaldehyd-Derivat **40** (Schema 13) wurden unter den in Tabelle 2 aufgeführten Bedingungen ebenfalls nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt.

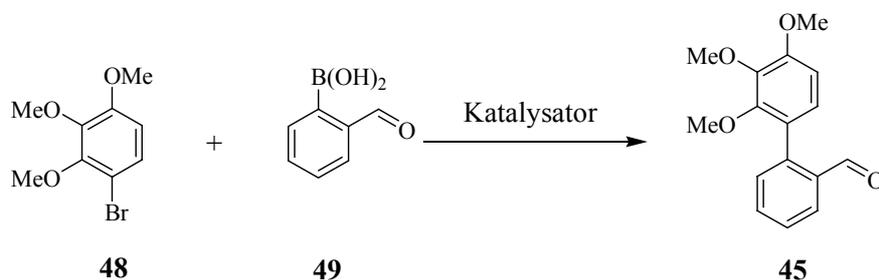


Schema 13: SUZUKI-MIYAURA Kreuzkupplung von Phenylboronsäure **46** mit Brombenzaldehyd-Derivat **40**. Screening verschiedener Katalysatorsysteme (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse des Katalysator-Screenings für die in Schema 13 gezeigte SUZUKI-MIYAURA Kreuzkupplung.

Nr.	Biphenyl-Derivat	Katalysatorsystem/Bedingungen	Ausbeute
1	47	[Pd(PPh ₃) ₄], Na ₂ CO ₃ , DME/H ₂ O, 80 °C	Kein Umsatz
2	"	Pd(OAc) ₂ , KF, THF, 25 °C	"
			
3	"	Pd ₂ (dba) ₃ , Cs ₂ CO ₃ , 1,4 Dioxan, 80 °C	46 %
			

Die Durchführung der SUZUKI-MIYAJIWA Kreuzkupplung mit „inversen“ Kupplungspartnern (vgl. Schema 11, **B**) führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse (Schema 14, Tabelle 3).



Schema 14: SUZUKI-MIYAJIWA Kreuzkupplung mit „inversen“ Kupplungspartnern.

Das Trimethoxyphenylderivat **48** wurde mit Phenylboronsäure **49** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse des Katalysator-Screenings der SUZUKI-MIYAJIWA Kreuzkupplung von Phenylbromid **48** mit Phenylboronsäure **49**.

Nr.	Biphenyl-Derivat	Katalysatorsystem/Bedingungen	Ausbeute
1	45	[Pd(PPh ₃) ₄], CsF, DME, 80 °C	40 %
2	"	Pd(OAc) ₂ , KF, 25 °C, THF	Kein Umsatz

Der Zusatz von LiCl um Katalysatorsystem $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/\text{Na}_2\text{CO}_3$ in einem DME/Wasser Gemisch, führte schließlich zu deutlich besseren Ergebnissen.^[125, 126] Die Biphenyl-Derivate **38**, **44**, **45** und **47** konnten so in einer sauber verlaufenden Reaktion mit hohen Ausbeuten synthetisiert werden (Tabelle 4).

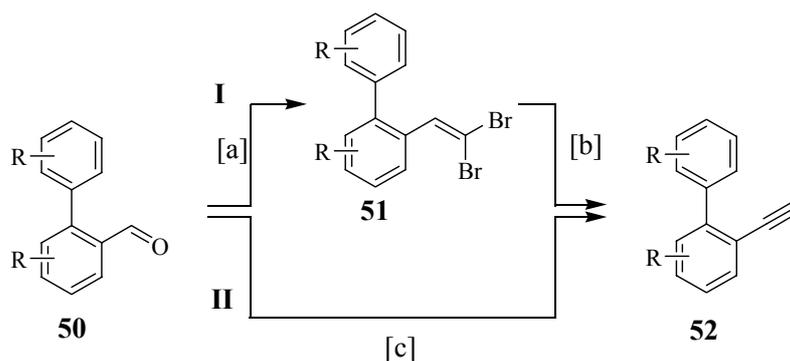
Tabelle 4: SUZUKI-MIYAURA Kreuzkupplung der Phenyleinheiten **40**, **42** und **43** mit Boronsäure **39** sowie die Kupplung von Phenyleinheit **40** mit Boronsäure **46** in Gegenwart von LiCl.

Nr.	Biphenyl-Derivat	Katalysatorsystem	Ausbeute
1	38	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Na_2CO_3 , LiCl (3 Equiv.) DME/ H_2O , 80 °C	87 %
2	44	"	89 %
3	45	"	85 %
4	47	"	88 %

AMATORE und JUTAND haben in ihren Untersuchungen von katalytisch aktiven Pd-Intermediaten den Effekt von Halogenidionen beschrieben.^[127-131] Diese Autoren vermuten, dass sich der koordinativ ungesättigte 14-Elektronenkomplex $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ als katalytisch aktive Spezies durch die Bildung von „at-Komplexen“ wie $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]^-$ oder $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]^{2-}$ stabilisiert. Bei der Koordination scheint vor allem die π -Rückbindung der p-Elektronen des Halogenatoms in entsprechende d-Orbitale des Übergangsmetalls ausschlaggebend. Diese Katalysatorspezies zeigen mitunter eine deutlich erhöhte Aktivität bei vielen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen.^[132]

2.2.4 Synthese der Biphenylalkin-Derivate

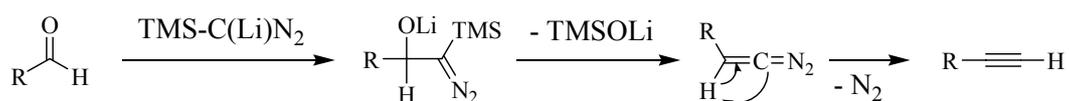
Der nächste Syntheseschritt bestand in der Transformation der Carbonylgruppe in ein Alkin. Dies ließ sich entweder über die zweistufige COREY-FUCHS Reaktion^[133, 134] erreichen (Weg I, Schema 15), oder durch Umsetzung der Carbonylverbindung mit Trimethylsilyldiazomethan^[135] und LDA bei -78 °C (Weg II).



Schema 15: Umsetzung von Biphenylcarbonylen zu Alkinen. I: [a] CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂. [b] *n*BuLi, THF, -78 °C. II: [c] LDA, Me₃SiCHN₂, THF, -78 °C bis RT.

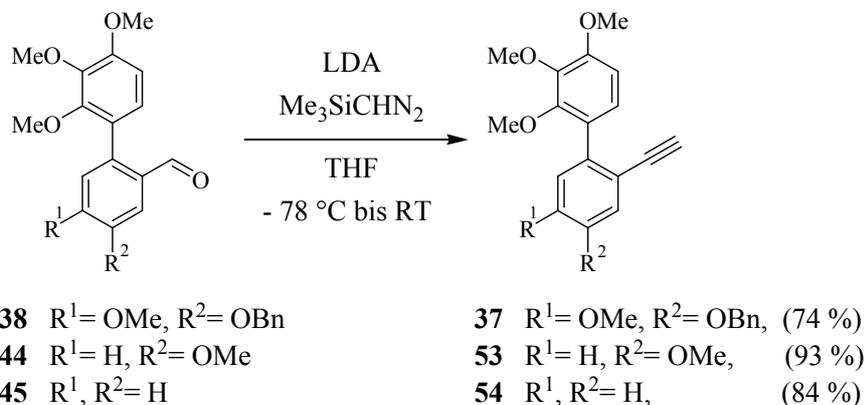
Bei der nach COREY und FUCHS benannten Methode erhält man aus der Carbonylverbindung **50** durch Umsetzung mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in einer WITTIG-artigen Reaktion zunächst das *gem*-Vinylidibromid **51**. Verbindung **51** lässt sich bei -78 °C mit *n*BuLi zum lithiierten Alkin umsetzen, das bei wässriger Aufarbeitung zum Biphenylalkin **52** hydrolysiert (Schema 15, I).

Unter den Bedingungen von Weg II addiert das zuvor mit LDA deprotonierte Trimethylsilyldiazomethan an die Carbonylgruppe von Verbindung **50**. Bei der Erwärmung auf Raumtemperatur kommt es unter Abspaltung von Stickstoff und gleichzeitiger Umlagerung zur Bildung von Biphenylalkin **52** (Schema 16).



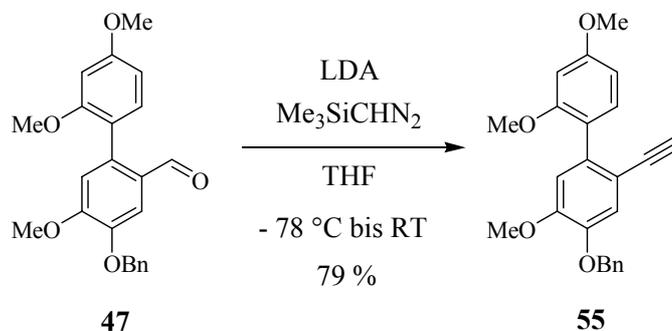
Schema 16: Mechanismus bei der Bildung von Alkinen aus Aldehyden durch Umsetzung mit TMS-C(Li)N₂.

Für die Umsetzung der Biphenylcarbonyl-Derivate **38**, **44**, **45** und **47** zu den entsprechenden Alkinen wurde die einstufige Umsetzung mit LDA und Trimethylsilyldiazomethan bevorzugt (Schema 17/ Schema 18).



Schema 17: Synthese der Biphenylalkine **37**, **53** und **54** durch Umsetzung der Aldehyde **38**, **44**, und **45** mit TMS-Diazomethan und LDA.

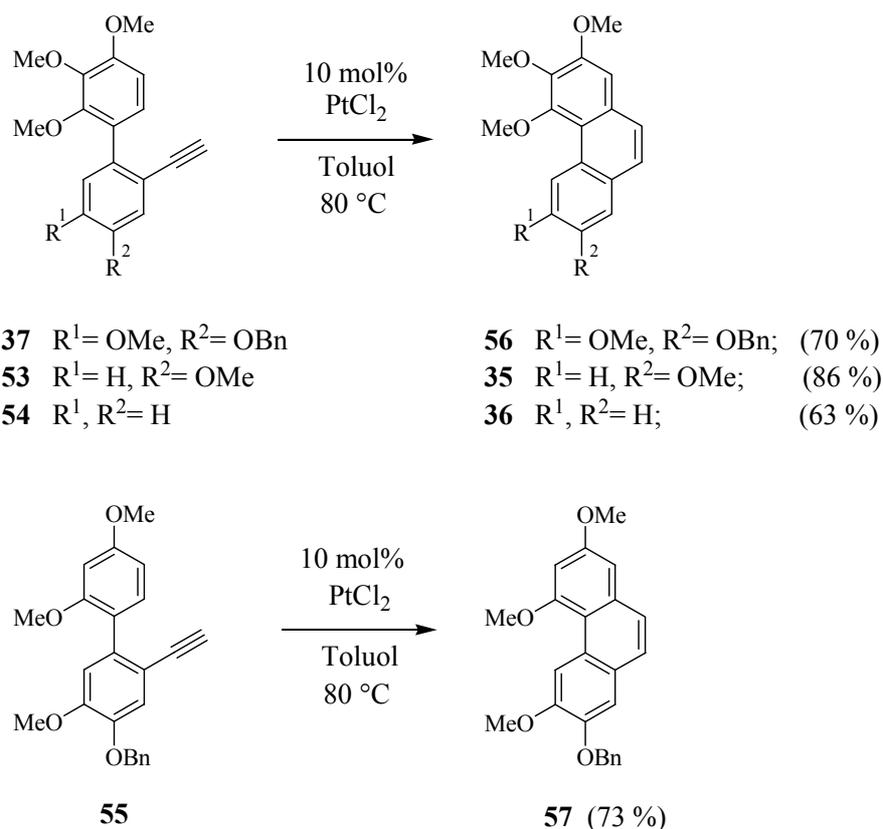
Die Biphenylalkine **37**, **53** und **54** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Verbindung **55** ließ sich ebenfalls in guter Ausbeute aus Substrat **47** darstellen (Schema 18).



Schema 18: Synthese von Biphenylalkin **55** durch Umsetzung von Aldehyd **47** mit TMS-Diazomethan und LDA.

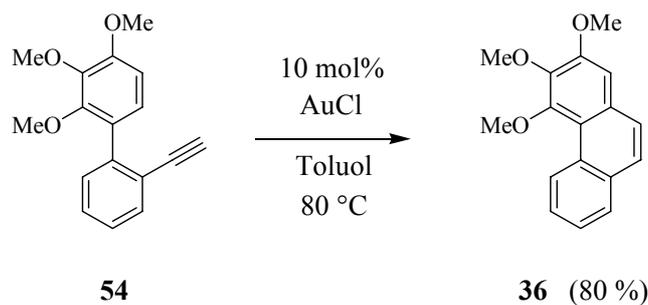
2.2.5 Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierung und Abschluss der Synthese

Wie bei der Cycloisomerisierung anderer Biphenylalkine erwies sich auch hier PtCl_2 als geeigneter Katalysator. Bei der Reaktion der Biphenylalkine **37**, **53**, **54** und **55** mit PtCl_2 (10 mol%) in Toluol bei 80 °C konnten die entsprechenden Phenanthrene in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 19).



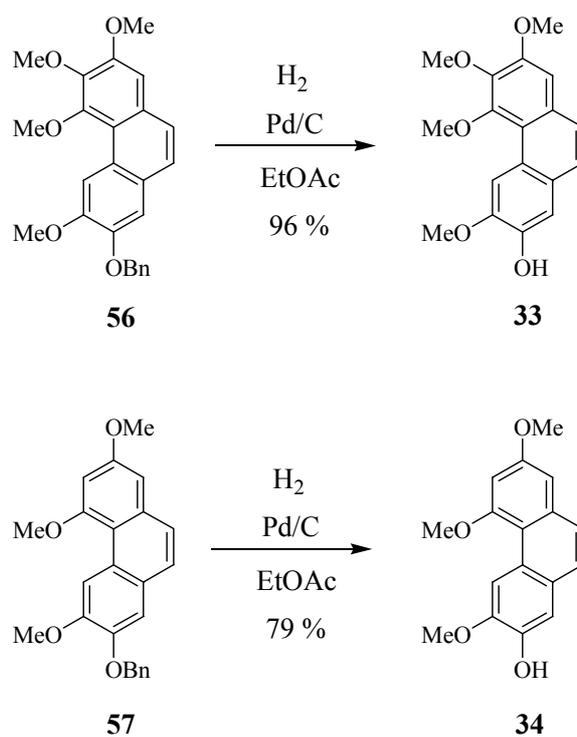
Schema 19: PtCl_2 -katalysierte Cycloisomerisierung diverser Biphenylalkine.

Das Phenanthren **36** wurde mit nur moderater Ausbeute erhalten. In diesem Fall konnte die Ausbeute durch Verwendung von AuCl (10 mol%) als Katalysator deutlich erhöht werden (Schema 20).



Schema 20: Steigerung der Ausbeute an Phenanthren **36** durch Einsatz von AuCl als Katalysator bei der Cycloisomerisierung von Alkin **54**.

Die geschützten Phenanthrene **56** und **57** wurden hydrogenolytisch entschützt, wobei man die Naturstoffe **33** und **34** mit guter Ausbeute erhielt (Schema 21).



Schema 21: Hydrogenolytische Entschützung der Phenanthrenbenzylether **56** und **57**.

Die Synthese der zu Combretastatin A-4 analogen Phenanthrene konnte so in wenigen Schritten und mit guten Gesamtausbeuten realisiert werden.

Von einigen Intermediaten der beschriebenen Synthese ließen sich Einkristalle erhalten und deren Struktur kristallographisch bestimmen (Abbildungen 3-6).

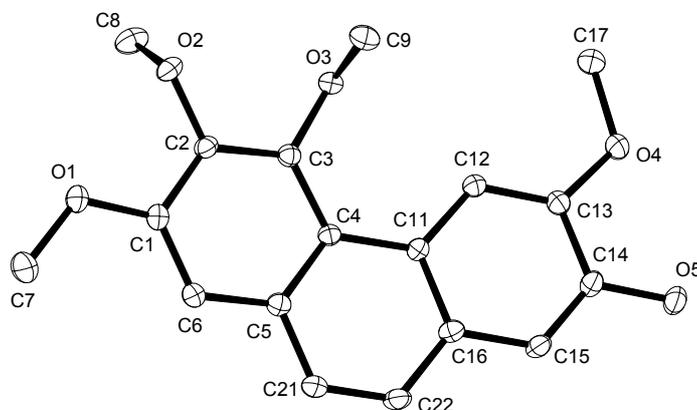


Abbildung 3: Struktur von Phenanthren **33**.

Es überrascht nicht, dass die Phenylringe der einzelnen Biphenyl-Derivate zueinander verdreht sind. Im Fall von Aldehyd **38** beträgt der Torsionswinkel 48.7° (Abbildung 4).

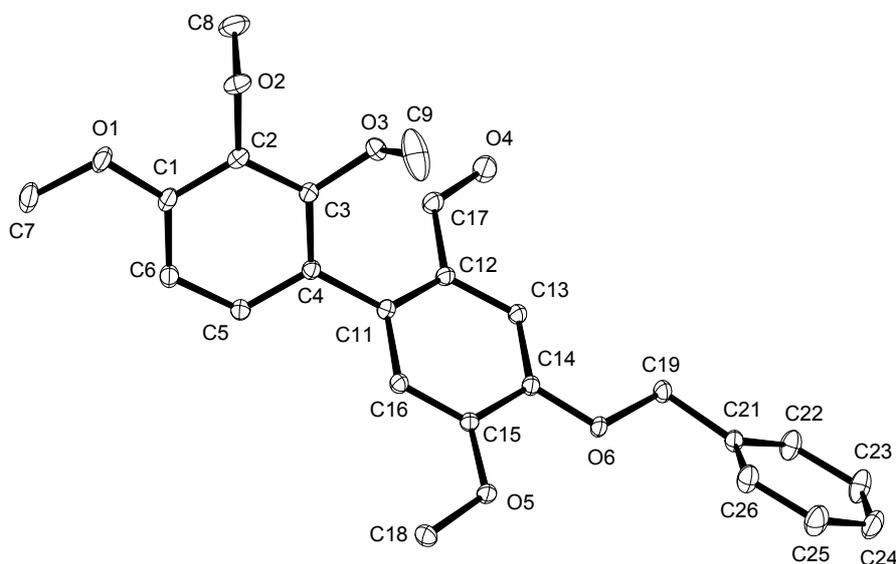


Abbildung 4: Struktur von Aldehyd **38**.

Bei Aldehyd **44** wurde ein Winkel von 59.0° gemessen und bei Biphenylalkin **54** stehen die Ebenen in einem Winkel von 72.8° zueinander (Abbildung 5 bzw. 6).

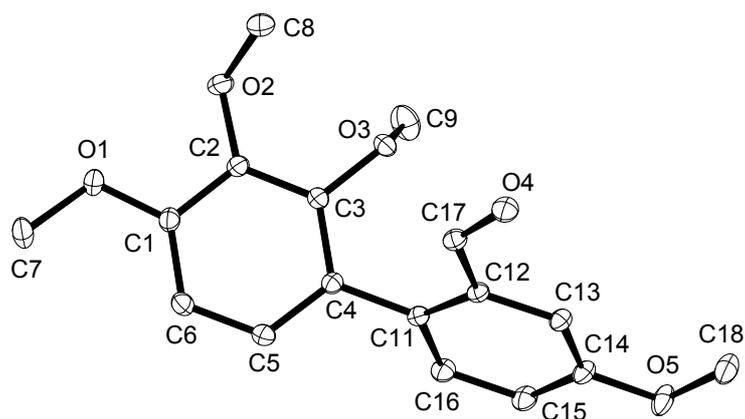


Abbildung 5: Struktur von Biphenylaldehyd **44**.

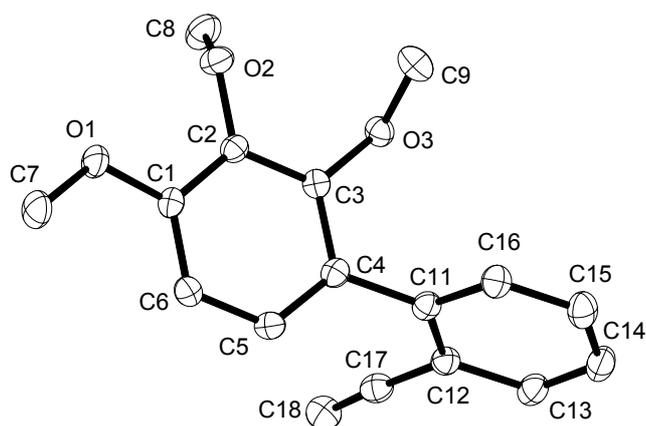
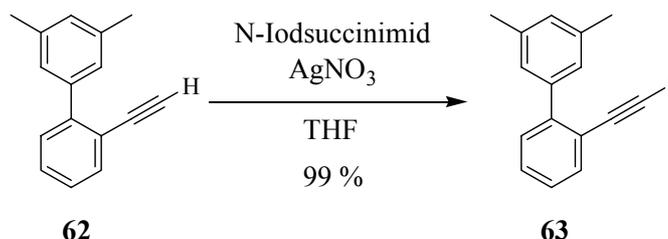


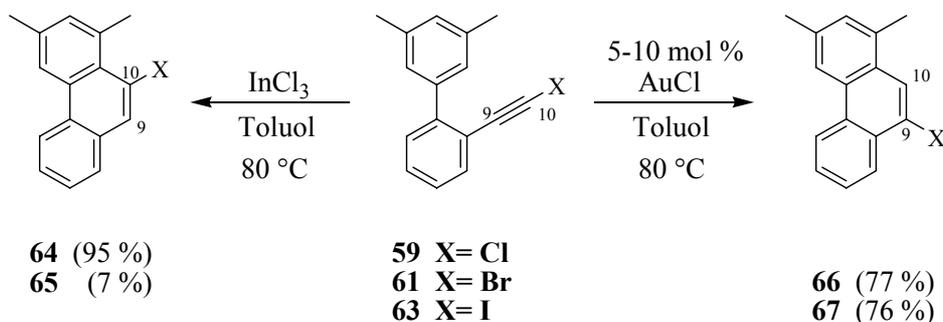
Abbildung 6: Struktur von Biphenylalkin **54**.

Bei der PtCl_2 -katalysierten Cycloisomerisierung müssen die Phenylringe in eine koplanare Orientierung zueinander gebracht werden, um eine maximale Wechselwirkung der beteiligten p-Orbitale zu gewährleisten. Der Energiebetrag, der zur Überwindung dieser Rotationsbarriere aufgebracht werden muss, wurde im Fall von Alkin **54** berechnet. Die *ab initio* Rechnung (B3LYP/6-31G*)^[136] ergab für die Planarisierung einen energetisch im Vergleich zum Grundzustand um $7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ höheren Übergangszustand.



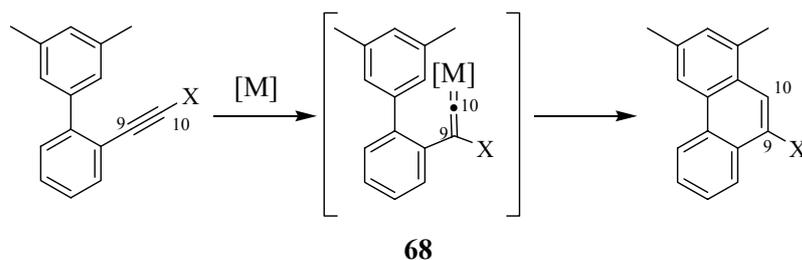
Schema 24: Synthese von Iodethynylbiphenyl **63**.

Bei den Versuchen zur Cycloisomerisierung erwies sich neben InCl₃ auch AuCl als sehr aktiv. Es war überraschend festzustellen, dass sich bei Umsetzung der Halobiphenylalkyne **61** und **63** mit AuCl nicht die entsprechenden 10-Halophenanthrene bildeten, sondern die regioisomeren 9-Halophenanthrene **66** und **67** (Schema 25).



Schema 25: Synthese von 10-Halo- bzw. 9-Halophenanthrenen.

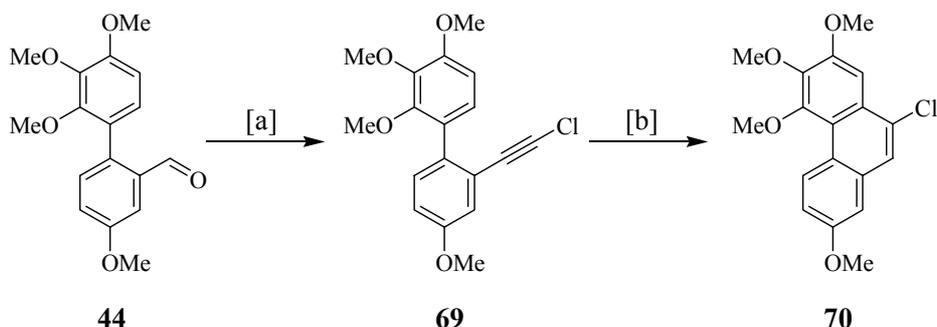
Bei der InCl₃-katalysierten Cyclisierung von Alkin **61** wurde nur ein geringer Umsatz festgestellt. 9-Brom- und 9-Iodphenanthren **66** und **67** wurden bei der AuCl-katalysierten Reaktion in nahezu identischen Ausbeuten erhalten. Das experimentelle Ergebnis der Au-katalysierten Reaktion lässt sich durch eine 1,2-Halogenverschiebung erklären, bei der vermutlich das Metall-vinyliden Intermediat **68** entsteht.^[139] Es folgt der nucleophile Angriff des Phenylrings unter Bildung des Phenanthrens (Schema 26).



Schema 26: Mechanistische Erklärung der 1,2-Halogenverschiebung bei der AuCl-katalysierten Cycloisomerisierung.

Diese Ergebnisse zeigten, dass man keinen allgemeingültigen Mechanismus postulieren kann. Es handelt sich bei der Cycloisomerisierung von Biphenylalkinen zu Phenanthrenen vielmehr um eine Reaktion, deren Mechanismus stark vom Substrat, den Reaktionsbedingungen und dem Katalysator abhängt.

Auch höher substituierte Halophenanthrene ließen sich synthetisieren. Ausgehend von Aldehyd **44** wurde Chlorethynylbiphenyl **69** in sehr guter Ausbeute erhalten. In einer InCl_3 -katalysierten Cycloisomerisierung wurde das 10-Chlorphenanthren **70** mit hoher Effizienz gebildet (Schema 27).



Schema 27: Synthese von 10-Chlorphenanthren **70**. [a] LiHMDS , $\text{HCl}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 90 %. [b] InCl_3 , Toluol, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 81 %.

Die 9- und 10-Halophenanthrene bieten z.B. über Kreuzkupplungen die Möglichkeit weiterer Funktionalisierung in diesen Positionen, was in herkömmlichen Phenanthren-synthesen nur schwer oder gar nicht möglich ist. Ein Beispiel hierfür stellt die eingangs erwähnte Synthese des Aporphin-Alkaloids **32** (Schema 7) dar, bei der eine intramolekulare Aminierung in Position 10 erfolgt.

3 Synthese von 2-Caren-Terpenen durch Au-katalysierte Cycloisomerisierung

3.1 Einleitung

3.1.1 Struktur und Vorkommen der 2-Caren-Terpene

Die in Abbildung 7 gezeigten Verbindungen mit ihrem charakteristischen [4.1.0]-bicyclischen Grundkörper gehören zu den Terpenen der 2-Caren Familie. Das Monoterpen (+)-2-Caren (**71**) wurde erstmals 1922 von SIMONSEN aus *Andropogon jwarancusa* (Jones) - auch „sweetgrass“ genannt - isoliert und charakterisiert.^[140]

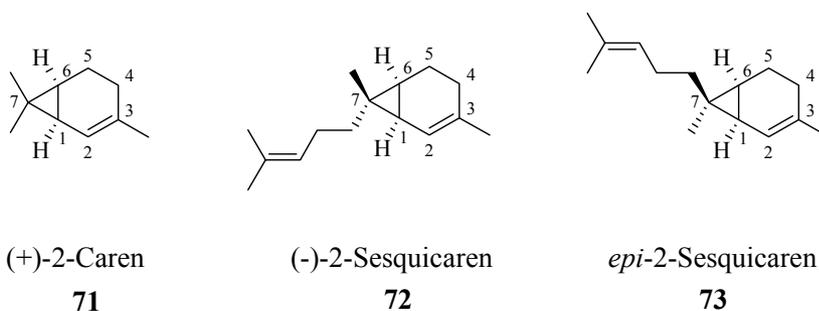


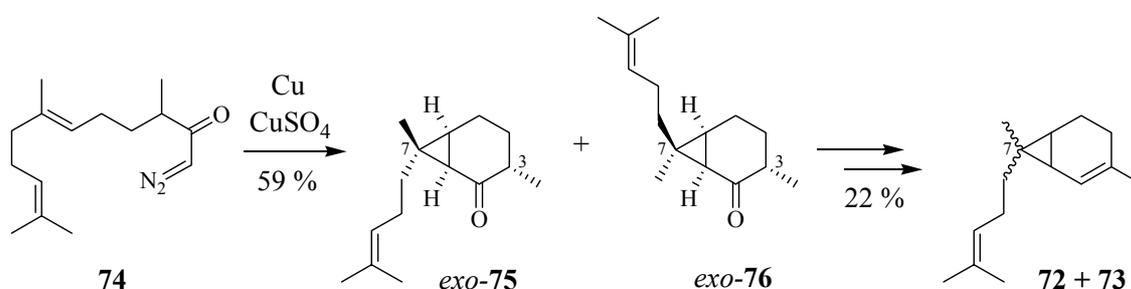
Abbildung 7: Vertreter der 2-Caren-Terpene.

Im Jahr 1968 isolierten OHTA und HIROSE das Isopentenyl-Homologe des 2-Carens, (-)-2-Sesquicaren (**72**) aus den Früchten von *Chisandra chinensis* und klärten dessen Struktur mit Hilfe chemischer und physikalischer Methoden auf.^[141]

Das C-7 Epimer von 2-Sesquicaren, das *epi*-2-Sesquicaren (**73**) wurde bisher nicht in natürlichen Quellen gefunden. In der Literatur fand es allerdings als Nebenprodukt bei der Synthese von 2-Sesquicaren Erwähnung.^[142]

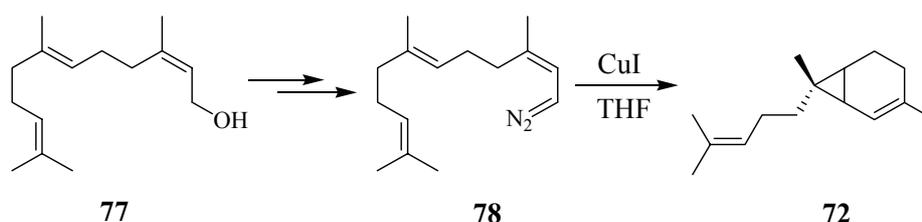
3.1.2 Verschiedene Ansätze zur Synthese von 2-Caren-Terpenen

Die erste Synthese von racemischem 2-Sesquicaren gelang MORI und MATSUI durch intramolekulare Addition eines α -Ketocarbens an eine Kohlenstoffdoppelbindung (Schema 28).^[142] Das in einer Cu-katalysierten Zersetzung von α -Diazoketon **74** gebildete Carben^[143-145] reagierte intramolekular zu Sesquicaran-2-on (*exo*-**75**) und seinem C-7 Epimer *exo*-**76**, die mit einer Ausbeute von 59 % (über zwei Stufen) und in einem Verhältnis von 2.4:1 erhalten wurden. Die Methylgruppe an C-3 nahm dabei jeweils die energetisch günstigere *exo*-Orientierung ein. Die entsprechenden Sesquicarene wurden in der Folge aus den Tosylhydrazonen der Ketone in einer SHAPIRO-Olefinierung^[146] mit einer Ausbeute von lediglich 22 % (über zwei Stufen) erhalten.



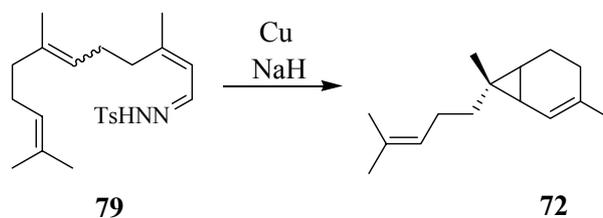
Schema 28: Synthese von *rac*-2-Sesquicaren **72** und *epi*-2-Sesquicaren **73** nach MORI und MATSUI.

COREY und ACHIWA gelang eine deutliche Verbesserung der Synthese durch die CuI-katalysierte Zersetzung von Diazoverbindung **78** und die intramolekulare Addition des Carbens an die interne Doppelbindung (Schema 29).^[147] Dabei konnte das 2-Sesquicaren (**72**) in racemischer Form ausgehend von Farnesol (**77**) in vier Schritten mit einer Ausbeute von 25 % gewonnen werden.



Schema 29: Synthese von 2-Sesquicaren **72** nach COREY und ACHIWA.

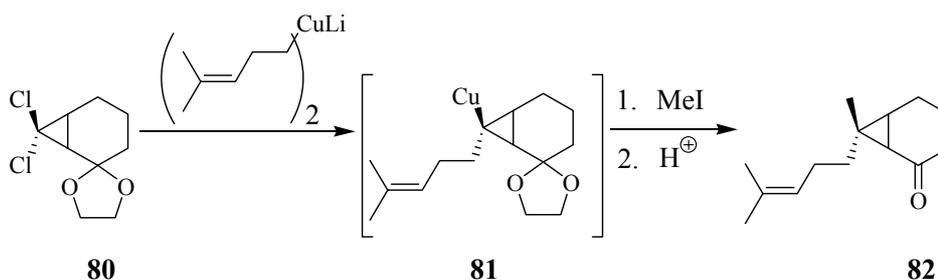
Zur gleichen Zeit berichteten COATES und FREIDINGER über einen ähnlichen Zugang zu 2-Sesquicaren (Schema 30).^[148] Trotz der Ähnlichkeit zum Ansatz von COREY und ACHIWA erhielten sie bei der Umsetzung von Tosylhydrazon **79** in Anwesenheit von Kupfer und Natriumhydrid 2-Sesquicaren (**72**) in einer Ausbeute von nur 5 %.



Schema 30: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) nach COATES und FREIDINGER.

Weitere Versuche von MORI und MATSUI sowie COATES und FREIDINGER, ihre Synthesen von 2-Sesquicaren zu verbessern, schlugen fehl.^[149, 150]

Einen völlig anderen Ansatz zur formalen Synthese von 2-Sesquicaren wählten HIYAMA *et al.* Sie setzten *gem*-Dihalocyclopropane im ersten Schritt mit Lithiumdialkylcupraten um. Die intermediär gebildeten Cuprate ließen sich mit Alkylhalogeniden abfangen.^[151]

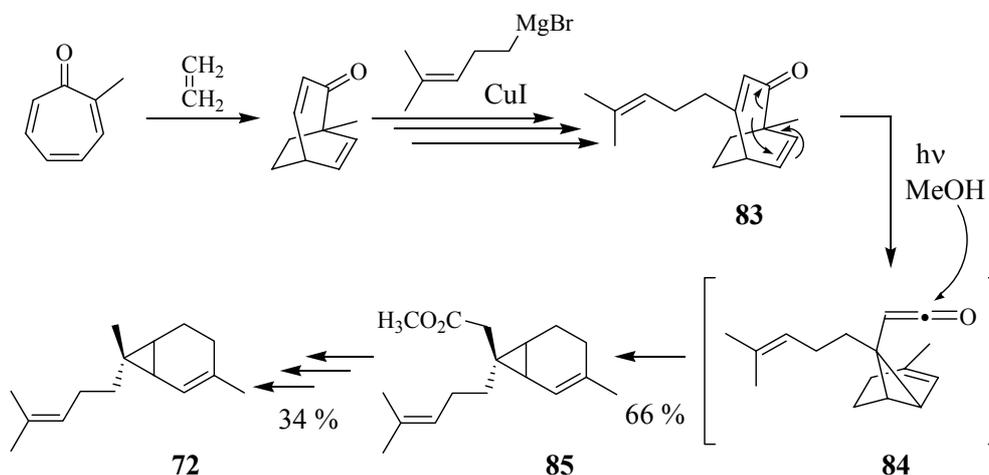


Schema 31: Synthese der Sesquicaren-2-on Vorstufe **82** nach HIYAMA *et al.*

Im ersten Schritt reagierte das Lithium-bis(isopentenyl)cuprat mit Acetal **80** stereospezifisch zum Cuprat **81**, das anschließend mit Methyljodid umgesetzt wurde. Nach saurer Aufarbeitung erhielt man das Keton **82** als Racemat in einer Ausbeute von 44 % (Schema 31). Für die Bildung von 2-Sesquicaren aus Keton **82** nach Einbringen des

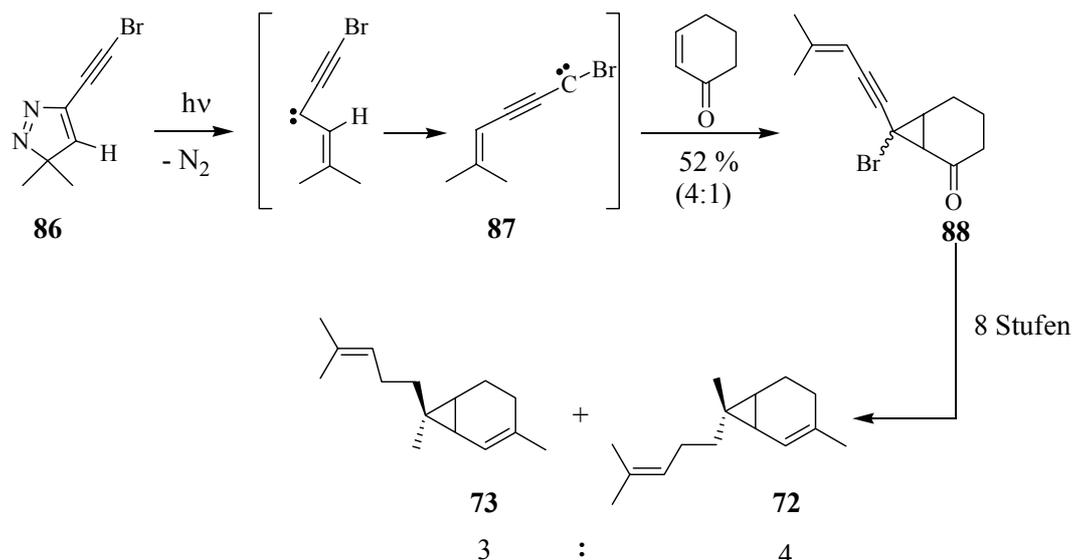
Methylsubstituenten in α -Stellung zur Ketogruppe, verwiesen die Autoren auf die in der Literatur beschriebene SHAPIRO-Olefinierung.

Ein weiterer, ungewöhnlicher Zugang zu 2-Sesquicaren über eine photochemische Umlagerung wurde von UYEHARA *et al.* beschrieben (Schema 32).^[152, 153] Die Synthese beginnt mit einer [4+2]-Cycloaddition von Ethylen an 2-Methyltropon. Nach vier Reaktionsschritten wird Verbindung **83** als Schlüsselintermediat der Synthese erhalten. Dieses ist in der Lage, bei Bestrahlung mit Licht über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung Keten **84** zu bilden, das schon das Caren-Skelett aufweist. Durch nucleophilen Angriff von Methanol entsteht der Carbonsäuremethylester **85**. Die Synthese wurde nach drei darauffolgenden Schritten mit der Bildung von 2-Sesquicaren (**72**) abgeschlossen.



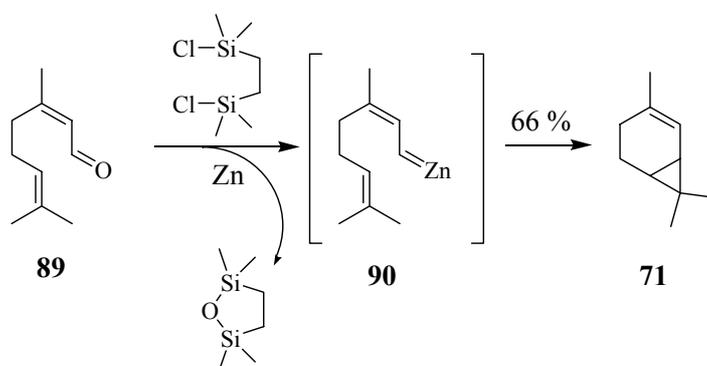
Schema 32: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) nach UYEHARA *et al.*

ZARAGOZA-DÖRWALD *et al.* fanden einen Weg C_7 -Vinylalkinylcarbene zur Synthese von 2-Sesquicaren zu nutzen (Schema 33).^[154] Durch photochemische Zersetzung von Pyrazol **86** bildet sich das umgelagerte Carben **87**, das an 2-Cyclohexenon addiert. Das Produkt **88** wurde bei diesem Schlüsselschritt in einem 4:1 Verhältnis der *endo/exo*-Stereoisomere erhalten.



Schema 33: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) und *epi*-2-Sesquicaren (**73**) durch Addition von C₇-Vinylalkynylcarben **87** an Cyclohexenon.

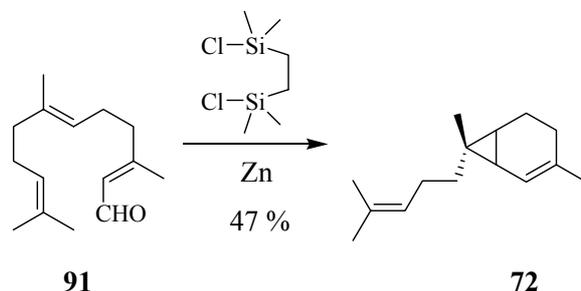
Die Synthese mehrerer Terpene aus der 2-Caren-Familie gelang MOTHERWELL und ROBERTS durch intramolekulare Cyclopropanierung mit Organozink-Carbenoiden, die direkt aus den entsprechenden Aldehyden gebildet wurden (Schema 34).^[155, 156]



Schema 34: Synthese von 2-Caren (**71**) durch intramolekulare Cyclisierung von Zink-Carbenoiden.

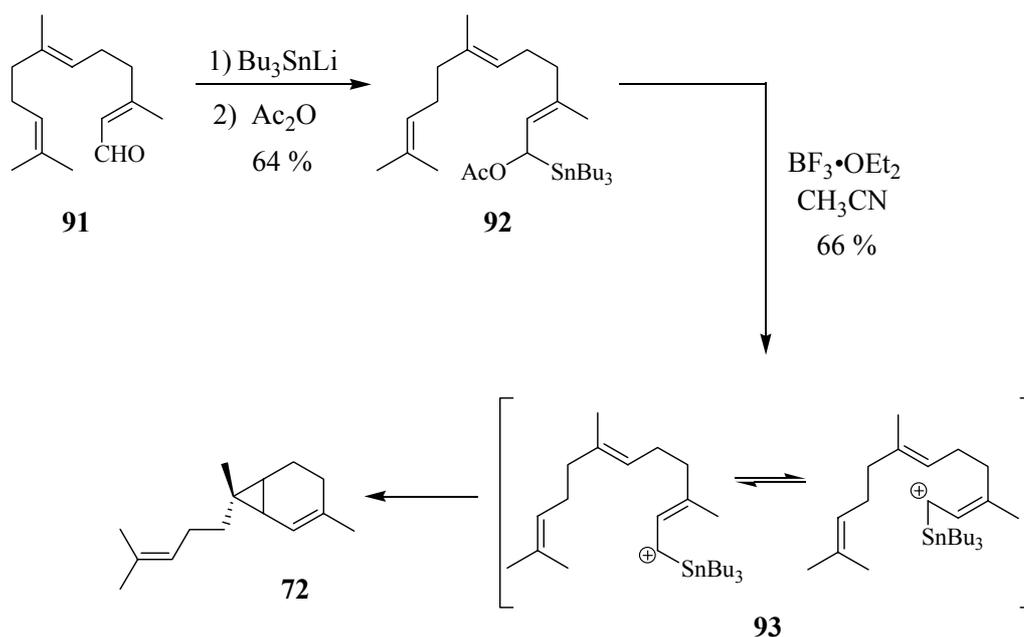
Das Carbenoid **90** wird in einer der CLEMMENSEN Reduktion ähnlichen Reaktion aus Neral (**89**) durch Reduktion mit Zinkamalgame in Gegenwart des oxophilen 1,2-Bis(chlorodimethylsilyl)ethan gebildet. Durch einen intramolekularen Angriff auf die distale Doppelbindung wird daraus 2-Caren (**71**) erhalten.

In gleicher Weise wurde 2-Sesquicaren (**72**) synthetisiert (Schema 35), das mit lediglich 47 % in deutlich geringerer Ausbeute erhalten wurde.



Schema 35: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) aus Aldehyd **91**.

Eine weitere Alternative zur Synthese von 2-Sesquicaren wurde von YOSHIDA *et al.* vorgestellt. Im Schlüsselschritt wurde α -Acetoxystannan **92** in einer LEWIS-Säure katalysierten Reaktion zum 2-Sesquicaren (**72**) umgesetzt (Schema 36).^[157]



Schema 36: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) durch Lewis-Säure-katalysierte, intramolekulare Cyclopropylierung von α -Acetoxystannan **92**.

Ausgehend von Aldehyd **91** wurde α -Acetoxystannan **92** synthetisiert. Mit der Acetoxygruppe als guter Abgangsgruppe bildet sich in Anwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ das Allylkation **93**, das wahrscheinlich in einem E/Z-Gleichgewicht vorliegt. Es folgt der

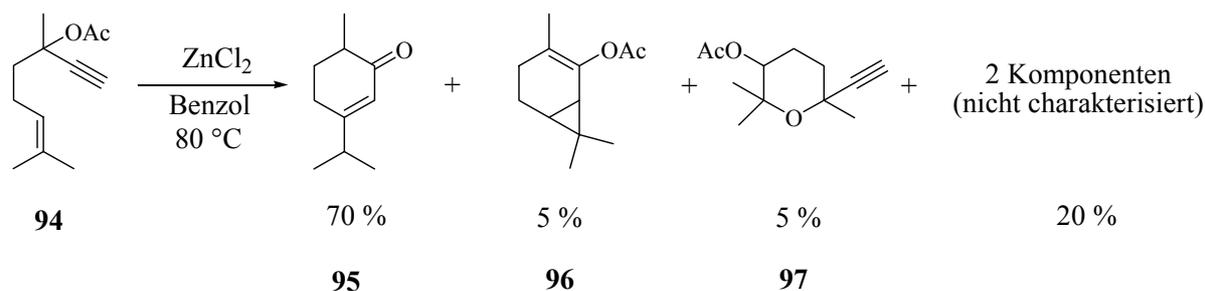
Ringschluss durch elektrophilen Angriff auf die distale Doppelbindung und nachfolgende γ -Eliminierung von Tributylstannan, durch die der Cyclopropylring von 2-Sesquicaren (**72**) gebildet wird.

Die Nachteile der dargestellten Synthesen von 2-Sesquicaren und 2-Caren liegen in der teilweisen geringen Ausbeute der Cyclisierung sowie in ihrer geringen Selektivität. Trotz interessanter Ansätze sind manche Synthesesequenzen sehr lang und dadurch wenig praktikabel. Die Verwendung von Diazoverbindungen, aus denen durch Zersetzung intermediär Carbene als reaktive Zwischenstufen gebildet werden, ist besonders bei größeren Ansätzen gefährlich. Eine weitere Schwachstelle stellt bei manchen Synthesen der letzte Reaktionsschritt, d.h. die Umwandlung der Ketonstufe zum Olefin, dar. Die hierzu eingesetzte SHAPIRO-Olefinierung liefert das 2-Sesquicaren in geringer Ausbeute und unter Bildung von isomeren Nebenprodukten, die schwierig abzutrennen sind. Aus diesen Gründen soll im Folgenden ein Ansatz zur Synthese von Caren-Terpenen beschrieben werden, der diese Nachteile umgeht.

3.1.3 Die OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung

Im Jahr 1976 veröffentlichten OHLOFF *et al.* eine Arbeit über die Cyclisierung von Dehydrolinalylacetat in Gegenwart von Zinkchlorid.^[158] Ziel ihrer Arbeit war die Verbesserung der Propargyl-Allenylester-Umlagerung von Dehydrolinalylacetat, einer Reaktion, die man auch als SAUCY-MARBET-Reaktion bezeichnet.^[159]

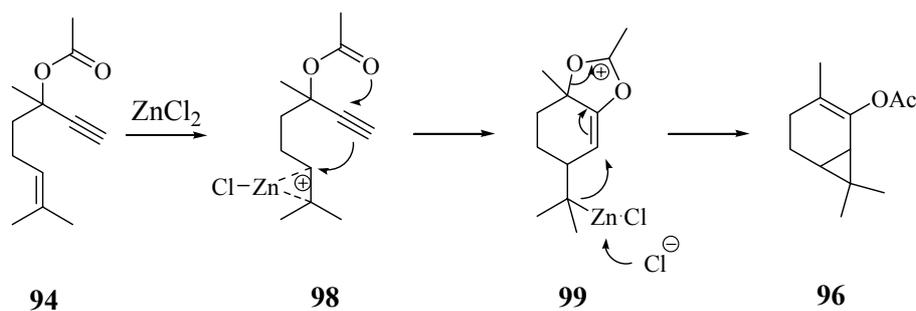
OHLOFF *et al.* setzten anstelle der sonst bei dieser Reaktion üblichen Silbersalze $ZnCl_2$ als Katalysator ein. Beim Erhitzen von Dehydrolinalylacetat (**94**) in Benzol bildete sich in Anwesenheit des Katalysators ein Gemisch verschiedener niedermolekularer Produkte mit Carvenon (**95**) als Hauptkomponente (Schema 37).



Schema 37: Cyclisierung von Dehydrolinalylacetat (**94**) nach OHLOFF *et al.* unter Verwendung von ZnCl_2 als Katalysator.

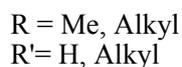
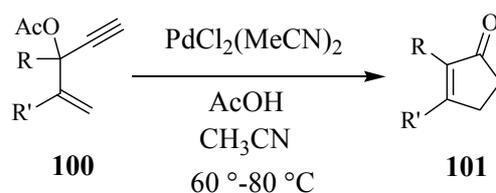
Neben einem Anteil von 20 % bestehend aus zwei nicht näher charakterisierten Verbindungen, fand man das Tetrahydropyran-Derivat **97** (5 %) und das 2-Acetoxy-2-carene (**96**) (5 %). Da bei der klassischen SAUCY-MARBET-Reaktion mit demselben Substrat nur acyclische Verbindungen entstanden, schlugen OHLOFF *et al.* einen Mechanismus vor, um dieses abweichende Ergebnis zu erklären (Schema 38).

Dabei wurde angenommen, dass der erste Schritt der Cyclisierungsreaktion in der Koordination von ZnCl_2 an die Doppelbindung des Dehydrolinalylacetats **94** unter Ausbildung eines positiv geladenen Metallkomplexes **98** besteht. Diese reaktive Spezies bildet durch einen anchimeren Angriff der Acetoxy-carbonylgruppe auf die Alkingruppe das Carbenium-Ion **99**, das sich in einer Cyclisierung zum 2-Acetoxy-2-carene (**96**) stabilisiert.



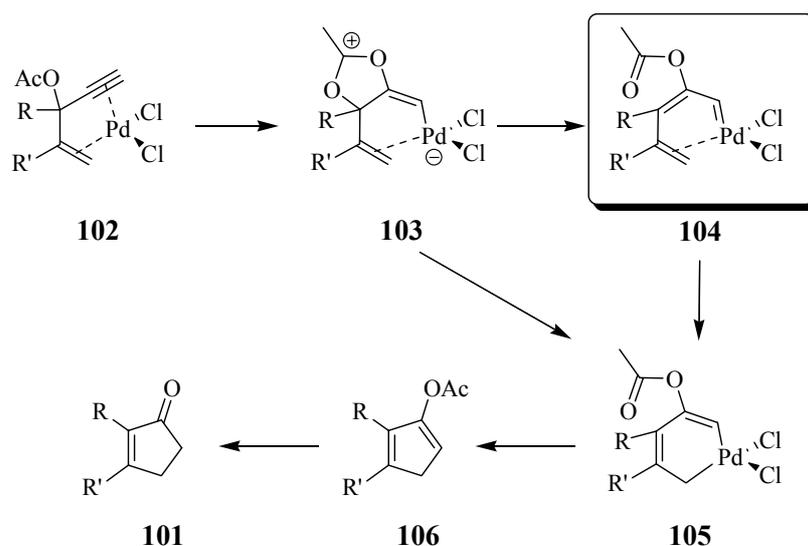
Schema 38: Vorgeschlagerener Mechanismus zur Bildung von 2-Acetoxy-2-carene (**96**) durch ZnCl_2 -katalysierte Cycloisomerisierung von Dehydrolinalylacetat (**94**).

Es war RAUTENSTRAUCH, der die Idee der Aktivierung von Eninen durch LEWIS-Säuren und der anchimeren Aktivierung der Alkingruppe durch die Acetoxygruppe weiterentwickelte und in Folge eine Methode zum Aufbau von 2-Cyclopentenonen aus 1-Ethynyl-2-propenylacetaten fand (Schema 39).^[160]



Schema 39: Pd-katalysierte Synthese von 2-Cyclopentenonen **101** aus 1-Ethynyl-2-propenyl-acetaten **100**.

Im Gegensatz zu OHLOFF *et al.* schlug RAUTENSTRAUCH die gleichzeitige Aktivierung der C-C Doppel- und Dreifachbindung durch Chelatisierung zum Metall vor (Schema 40, Verbindung **102**). Daraufhin folgt der anchimere Angriff der Carboxylgruppe auf die nun polarisierte C-C-Dreifachbindung, aus der die zwitterionische Pd-Spezies **103** hervorgeht. Von hier aus sind zwei Reaktionswege denkbar, die beide das gewünschte Produkt **101** ergeben. Ein erster Weg führt über eine oxidative Insertion von Palladium unter gleichzeitiger Umlagerung zum Palladacyclohexadien **105**. Die zweite Möglichkeit besteht in der Bildung der carbenoiden Spezies **104**, die ebenfalls mit der Öffnung des Acetoxoniumringes einhergeht. Es folgt die oxidative Insertion, die wie im ersten Fall zu Palladacyclohexadien **105** führt. Durch reduktive Eliminierung bildet sich Enolacetat **106**, das zum 2-Cyclopentenonen **101** hydrolysiert.

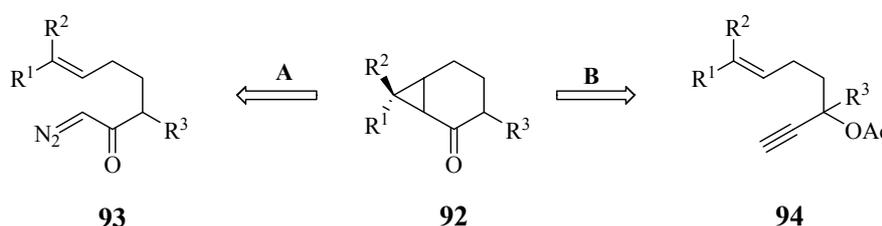


Schema 40: Von RAUTENSTRAUCH vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von 2-Cyclopentenonen **101** aus 1-Ethynyl-2-propenyl-acetaten.

Die von RAUTENSTRAUCH vorgeschlagene carbenoide Spezies **104** ist für den im Folgenden beschriebenen Ansatz zur Synthese von 2-Caren-Terpenen von entscheidender Bedeutung.^[161-168] So stellt sich die Frage, ob bei Verwendung von 1,6-Eninen eine Addition des vermuteten Carbens an die C-C Doppelbindung möglich wäre und sich somit das Bicyclo[4.1.0]hepten-Skelett der 2-Carene-Terpene aufbauen ließe.

3.2 Retrosynthetische Betrachtung der 2-Caren-Terpene unter Berücksichtigung der OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung

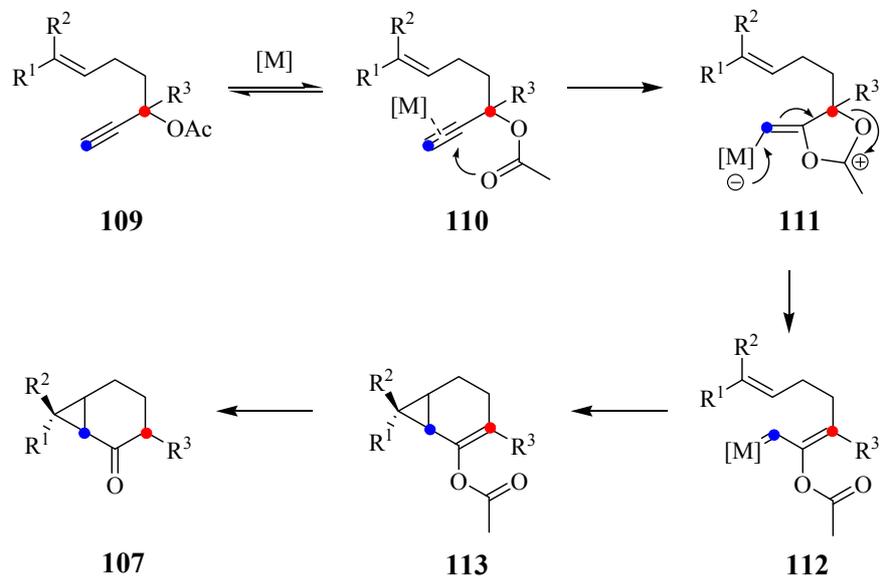
Es ist denkbar, aus Propargylacetaten carbenoide Spezies zu bilden, die in Folge durch intramolekulare Addition an eine C-C-Doppelbindung das Caren-Skelett aufbauen (Schema 41, **B**). Diese Transformation stellt ein synthetisches Äquivalent zu der bereits diskutierten Cu-katalysierten Zersetzung von Diazoverbindungen (**A**) dar.



Schema 41: Retrosynthetische Betrachtung von Caren-2-on Derivat **92**. **A**) Klassische Route ausgehend von α -Diazoketon-Derivaten **93**. **B**) Alternativer Ansatz ausgehend von Propargylacetaten **94**.

Im Vergleich zu den problematischen α -Diazoketon-Derivaten können die leicht zugänglichen Propargylacetate gefahrlos gehandhabt werden. Ein weiteres Ziel war die Verbesserung der Selektivität und Ausbeute im Cyclisierungsschritt.

Überträgt man den OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus auf die angestrebte Metall-katalysierte Umlagerung von Propargylacetaten zu Terpenen der 2-Caren Reihe, ist der in Schema 42 gezeigte Mechanismus denkbar.



Schema 42: Vorstellung zum Mechanismus der Synthese von Caren-2-on Derivat **107** aus Propargylacetat **109** durch Metall-katalysierte Umlagerung.

Zu Beginn wird durch Koordination des Metalls die Alkyngruppe polarisiert, worauf der intramolekulare Angriff des Carbonyl-Sauerstoffatoms der benachbarten Carboxylgruppe folgt (**109**→**110**). Es bildet sich die zwitterionische Spezies **111** mit einem Acetoxoniumring als besonderem Merkmal. Durch Öffnung dieses Ringes entsteht das Carben **112**, das nun an die benachbarte Doppelbindung addiert. Das so gebildete 2-Acetoxy-2-caren Derivat **113** hydrolysiert unter basischen Bedingungen zum Caren-2-on Derivat **107**.

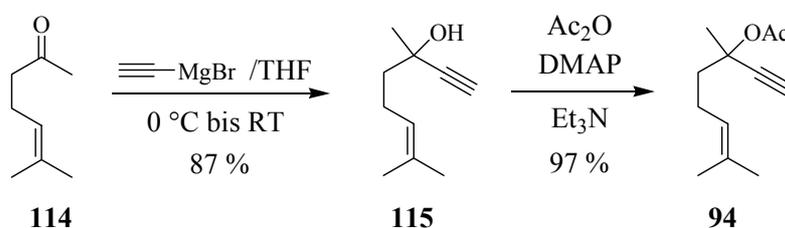
In den folgenden Kapiteln wird die Umsetzung dieses Konzepts beschrieben.^[161, 163, 165, 167-170] Es wird die Entwicklung des Katalysatorsystems erörtert und auf Probleme eingegangen. Abschließend wird eine deutlich verbesserte Methode zur Bildung von 2-Caren-Terpenen aus den entsprechenden Ketonen vorgestellt.

3.3 Synthese von 2-Caren, 2-Sesquicaren und *epi*-2-Sesquicaren

3.3.1 Synthese der Substrate

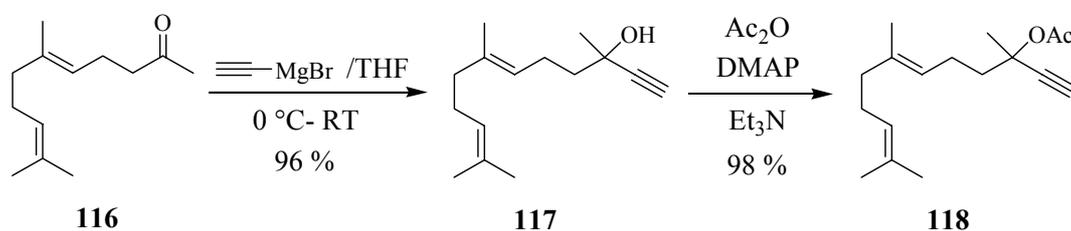
Die benötigten Propargylacetate lassen sich in zwei Reaktionsschritten mit hohen Ausbeuten aus kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen herstellen.

Das Propargylacetat **94** wurde aus 6-Methyl-hept-5-en-2-on (**114**) synthetisiert (Schema 43). Der erste Schritt bestand in einer Addition von Ethynylmagnesiumbromid an die Ketogruppe, wobei Propargylalkohol **115** in einer Ausbeute von 87 % erhalten wurde. Die Veresterung des tertiären Alkohols mit Essigsäureanhydrid unter Verwendung von DMAP^[171] führte in hoher Ausbeute zu Propargylacetat **94**.



Schema 43: Synthese von Propargylacetat **94**, ausgehend von 6-Methyl-hept-5-en-2-on (**114**).

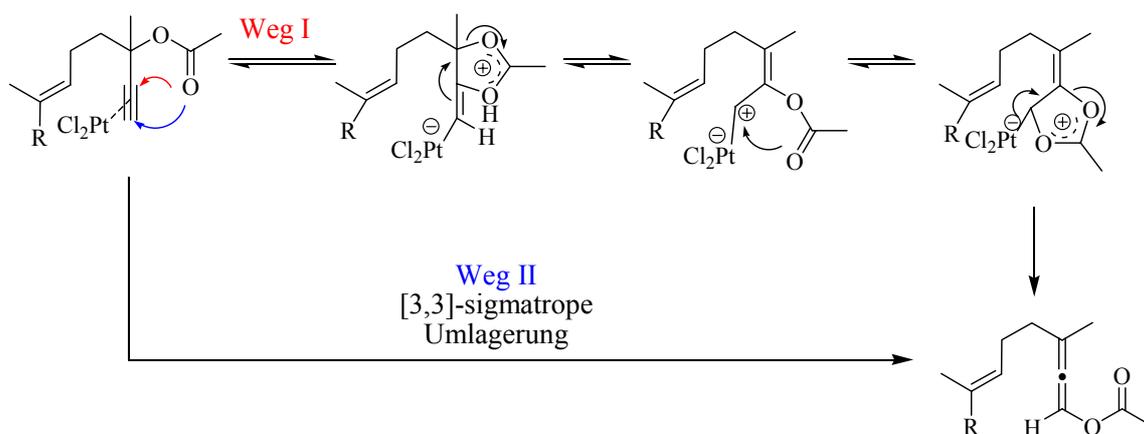
In gleicher Weise wurde Propargylacetat **118** synthetisiert, aus dem das 2-Sesquicaren **72** aufgebaut werden sollte (Schema 44). Der Alkohol **117** wurde mit einer Ausbeute von 96 % ausgehend von Geranylaceton (**116**) erhalten und nahezu quantitativ zum Propargylacetat **118** verestert.



Schema 44: Synthese von Propargylacetat **118**, ausgehend von Geranylaceton (**116**).

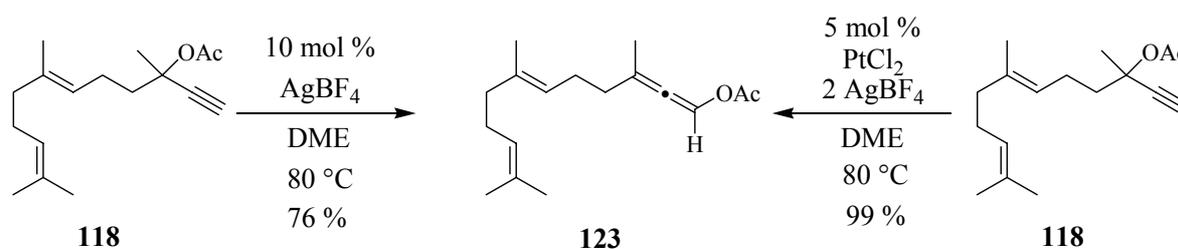
nicht, da die Bildung des Zehnrings sowohl thermodynamisch als auch kinetisch benachteiligt ist.

Als Nebenprodukt bildete sich allerdings Allenylacetat **123**, das über eine zweifache Verschiebung der Acetylgruppe entstehen könnte (Schema 47, Weg I).^[169] Dabei handelt es sich bis auf den letzten, irreversiblen Schritt wahrscheinlich um eine Gleichgewichtsreaktion. Aufgrund dieser Annahme konnte bei Verwendung anderer Substrate die Bildung weiterer Produkte neben Allenylacetat erklärt werden. Als Alternative wäre auch eine direkte [3,3]-sigmatrope Umlagerung denkbar (Weg II).



Schema 47: Bildung von Allenylacetaten aus Propargylacetaten. Weg I: Zweifache Verschiebung der Acetatgruppe. Weg II: [3,3]-sigmatrope Umlagerung.

Die Bildung von Allenen aus Propargylestern mittels Silbersalzen ist als SAUCY-MARBET Reaktion schon seit längerem bekannt.^[159, 172-175] Bei einem Kontrollexperiment konnte bei der Umsetzung von Propargylacetat **118** in Gegenwart von AgBF₄ das Allenylacetat **123** in einer Ausbeute von 76 % isoliert werden (Schema 48).



Schema 48: Synthese von Allenylacetat **123** durch katalytische Umlagerung mit AgBF₄ bzw. PtCl₂/2 AgBF₄.

Es war überraschend festzustellen, dass bei Verwendung eines Gemisches aus AgBF_4 und PtCl_2 das entsprechende Allenylacetat **123** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte. Das Ziel dieses Versuches war die Erzeugung einer reaktiveren, „kationischen“ Pt-Spezies durch Ersatz der Chloride durch schwächer koordinierende BF_4^- -Ionen.

Auch wenn die ersten Versuche zur Cyclisierung optimistisch zu bewerten waren, stellte sich bald heraus, dass sich Allenylacetat **123** mit Standardmethoden nicht aus dem Reaktionsgemisch abtrennen ließ. Dies widersprach der Zielsetzung, eine praktikable Methode zu entwickeln. Im Folgenden wird gezeigt, welche Versuche unternommen wurden, um dieses Problem zu lösen.

3.3.3 Synthese verschiedener Propargylester

Eine Möglichkeit, die Reaktion in die gewünschte Richtung zu lenken, bestand in der Variation der Estergruppe. Durch die elektronischen Eigenschaften der verschiedenen Estergruppen sollte die Reaktivität beeinflusst werden. Die tertiären Propargylalkohole ließen sich jedoch in vielen Fällen nicht funktionalisieren. Der Versuch, die in Abbildung 8 gezeigten Derivate zu synthetisieren, scheiterte.

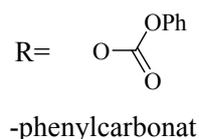
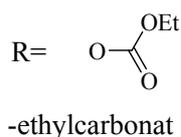
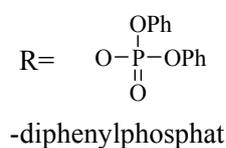
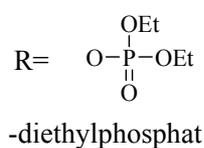
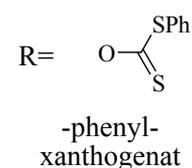
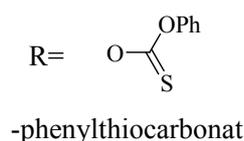
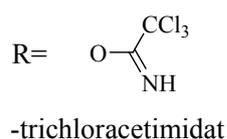
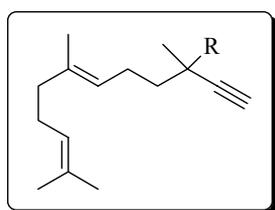
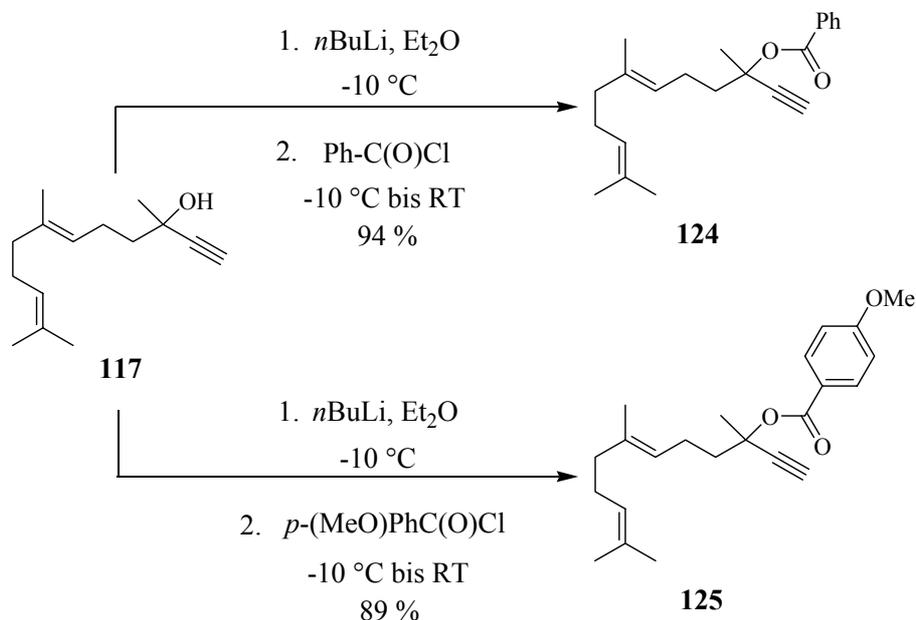


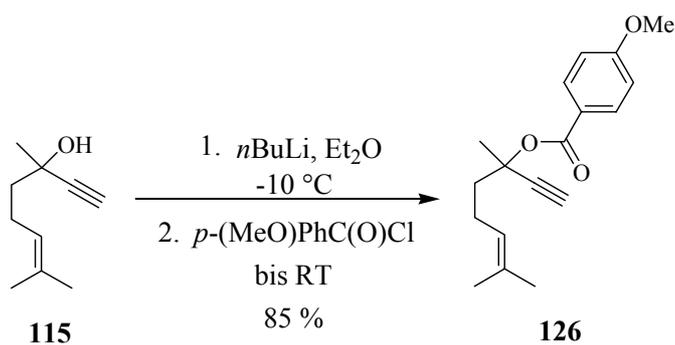
Abbildung 8: Propargylester-Derivate, die sich nicht synthetisieren ließen.

Das Propargylbenzoat **124** und der Propargyl-*p*-anisoyl ester **125** erhielt man hingegen in hohen Ausbeuten durch Veresterung von Propargylalkohol **117** mit Benzoylchlorid bzw. *p*-Anisoylchlorid (Schema 49).^[176]



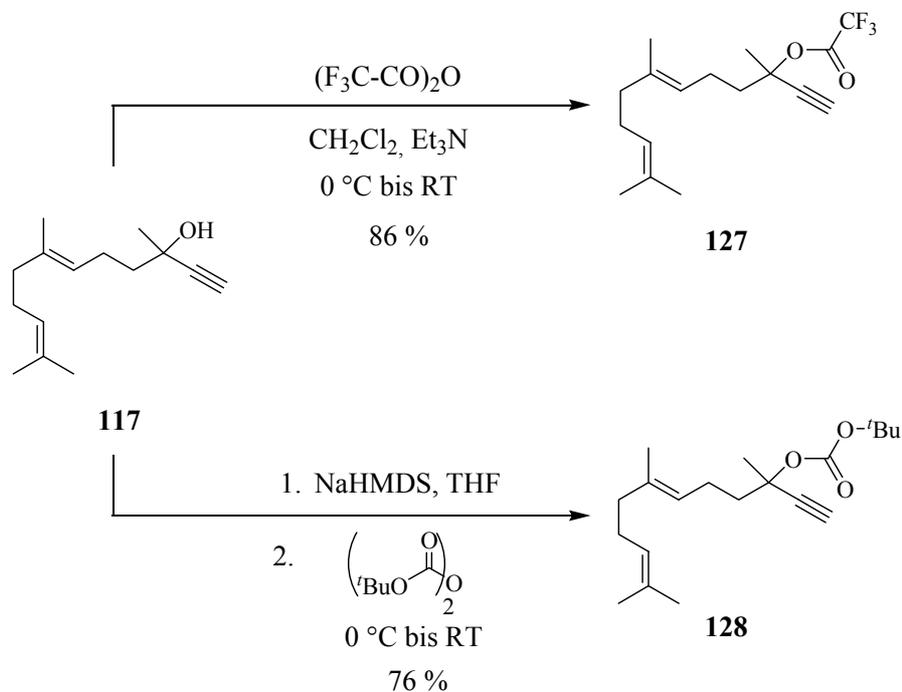
Schema 49: Erfolgreiche Synthese von Propargylarylester-Derivaten.

Ebenso problemlos ließ sich Propargylalkohol **115** mit *p*-Anisoylchlorid zu Ester **126** umsetzen (Schema 50).



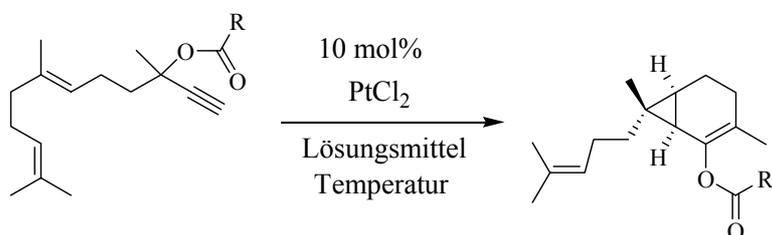
Schema 50: Veresterung von Propargylalkohol **115** mit *p*-Anisoylchlorid.

Es wurden auch nichtaromatische Ester wie das Trifluoracetat **127** und das *tert*-Butoxycarbonyl-Derivat **128** mit Ausbeuten von 86 % und 76 % synthetisiert (Schema 51).^[177]



Schema 51: Synthese der nichtaromatischen Ester **127** und **128**.

Mit den verschiedenen Propargylestern wurden im Folgenden die Cyclisierungsexperimente mit $PtCl_2$ durchgeführt. Neben Toluol wurde auch DME als Lösungsmittel eingesetzt (Schema 52, Tabelle 5).



Schema 52: Versuche zur $PtCl_2$ -katalysierten Cycloisomerisierung verschiedener Propargylester.

Im Fall von Propargylester **124** wurde bei Umsetzung in DME ein Produktgemisch erhalten, das sich nicht trennen ließ (Nr. 1). Die Propargylacetate **125** und **126** ergaben bei der Reaktion in Toluol und DME ebenfalls Produktgemische (Nr. 2 und 3).

Tabelle 5: Ergebnisse der PtCl₂-katalysierten Cycloisomerisierung der Propargylester **124-128** (10 mol% Katalysator, 0.1 molare Lösung des Substrats).

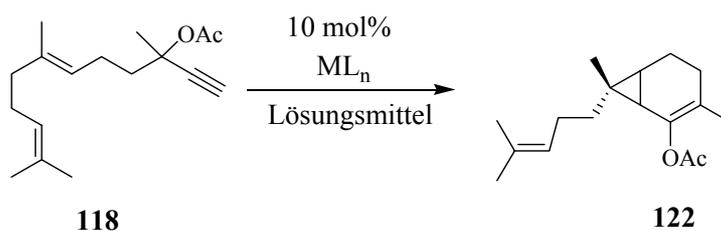
Nr.	Propargylester	Lösungsmittel/Temperatur	Ergebnis
1	124	DME, 80 °C	Produktgemisch
2	125	Toluol, 80 °C	"
		DME, 80 °C	"
3	126	"	"
		"	"
4	127	DME, 80 °C	geringer Umsatz
5	128	DME, 80 °C	geringer Umsatz

Propargylester **127** und **128** zeigten nur geringen Umsatz (Nr. 4 und 5). Mit längerer Reaktionszeit nahm gleichfalls die Menge an Nebenprodukten zu.

Da der Einsatz verschiedener Propargylester kein besseres Ergebnis hinsichtlich Selektivität und Ausbeute brachte, wurden im Folgenden ausschließlich Propargylacetate als Substrate verwendet. Das Ergebnis der Cycloisomerisierung sollte durch das Screening verschiedener Metallsalze und Lösungsmittel bei unterschiedlichen Bedingungen optimiert werden.

3.3.4 Katalysator- und Lösungsmittel-Screening

Bei der Durchführung des Katalysator- und Lösungsmittel-Screenings wurde Propargylacetat **118** als Substrat verwendet (Schema 53). Als Katalysatoren wurden überwiegend Salze und Komplexe der späten Übergangsmetalle in einer Menge von jeweils 10 mol% eingesetzt (Tabelle 6).



Schema 53: Katalysator- und Lösungsmittel-Screening mit Propargylacetat **118** als Substrat.

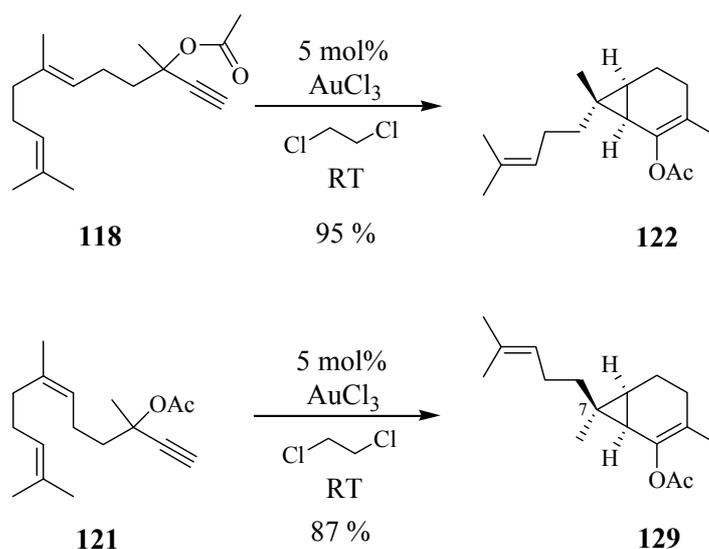
Die Temperatur wurde schrittweise gesteigert und der Reaktionsverlauf mit Hilfe von GC/MS-Analysen und DC verfolgt.

Tabelle 6: Übersicht der im Screening eingesetzten Metallsalze und Lösungsmittel

Katalysatoren	Lösungsmittel
PtCl ₂ , PtBr ₂ , PtI ₂ , Pt(CN) ₂ , Pt(acac) ₂ , [Pt(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂], [Pt(PPh ₃) ₄], [PtCl ₂ (cod)], PtCl ₂ /AgBF ₄ , [PtCl ₂ (cod)]/AgBF ₄ , [(PPP)PtI]/AgBF ₄ ^[178] , PtCl ₄ , AuCl, AuCl ₃ , [Au(PPh ₃)Cl], [Au(PPh ₃)Cl]/AgBF ₄ , AuCl ₃ /PPh ₃ , Hg(OAc) ₂ , Ag(OSO ₂ CF ₃), AgBF ₄ , PdCl ₂ , IrCl ₃ , [RuCl ₂ (CO) ₃] ₂ , RuCl ₃ •nH ₂ O, CoBr ₂ •nH ₂ O, NiCl ₂ , FeCl ₃ , ZnI ₂ , IrCl ₃ , GaCl ₃ , BiCl ₃ , InCl, InCl ₃	Toluol, DME, CH ₃ CN, THF, Et ₂ O, DMF, EtOH, MeOH, DMSO, Aceton, Pyridin, CH ₂ Cl ₂ , Cl(CH ₂) ₂ Cl

Es sollen nicht alle Ergebnisse im Einzelnen aufgeführt werden, zumal in den meisten Fällen kein zufrieden stellendes Resultat erzielt wurde. Bei Verwendung der Pt-Salze bildete sich neben dem gewünschten Produkt vor allem das Allenylacetat **123**. Unter den Lösungsmitteln waren neben Toluol und DME auch Dichlormethan und 1,2-Dichlorethan geeignet.

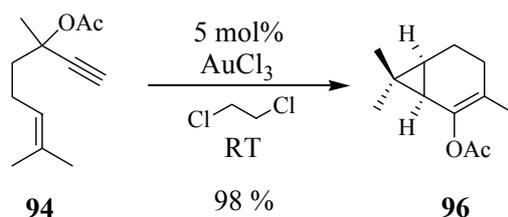
Als Durchbruch erwies sich schließlich die Umsetzung von Propargylacetat **118** mit katalytischen Mengen von AuCl oder AuCl₃ in Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur. Es bildete sich nahezu ausschließlich das 2-Sesquicarenylacetat (**122**) neben sehr geringen Mengen an Allenylacetat. Begleitet wurde die Reaktion von einem charakteristischen Farbwechsel von rosé über violett zu blau. Bei Verwendung von AuCl und AuCl₃ in Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel wurde nahezu dasselbe Ergebnis erzielt. Die Reaktionen mit AuCl₃ in 1,2-Dichlorethan verliefen allerdings schneller und sauberer (Schema 54).



Schema 54: Synthese von 2-Sesquicarenylacetat (**122**) und *epi*-2-Sesquicarenylacetat (**129**) mittels AuCl₃-katalysierter Cycloisomerisierung.

Auch bei der AuCl₃-katalysierten Cycloisomerisierung trat kein Angriff auf die distale Doppelbindung der Isopentenylkette auf, der zum Germacren-Skelett geführt hätte. Weiterhin stellt der stereospezifische Verlauf der Reaktion einen wichtigen Aspekt dar. So bildete sich bei der Cyclisierung des aus Nerylaceton abgeleiteten Propargylacetats **121** das C-7 Epimer **129**. Die Konfiguration der Doppelbindung wird bei der Reaktion stereospezifisch in ein neues Chiralitätszentrum umgesetzt.

Neben dem 2-Sesquicaren-Grundkörper konnte in ebenso guten Ausbeuten das 2-Caren-Skelett aufgebaut werden (Schema 55).



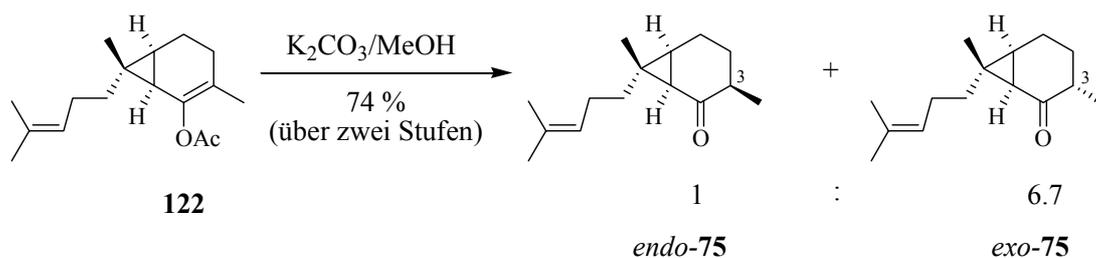
Schema 55: Synthese von 2-Carenylacetat (**69**) mittels AuCl_3 -katalysierte Cycloisomerisierung.

Goldsalze sind als weiche LEWIS-Säuren in der Lage C-C-Mehrfachbindungen zu aktivieren und werden in einer Vielzahl verschiedener Reaktionen eingesetzt.^[13-17] Au(I)- und Au(III)-Salze katalysieren, wie in diesem Fall, oftmals die gleiche Reaktion, wobei meistens nicht klar ist, in welcher Oxidationsstufe die eigentliche katalytische Spezies vorliegt.

3.3.5 Spaltung der Enolester

Der nächste Reaktionsschritt bestand in der Spaltung der Enolester-Gruppe des jeweiligen 2-Acetoxy-2-carenderivates, die auf unterschiedliche Weise erfolgen kann. Zum einen ist eine hydrolytische Spaltung unter basischen Bedingungen möglich, zum anderen kann der jeweilige Enolester durch Reaktion mit Metallhydriden reduktiv gespalten werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die 2-Acetoxy-2-carene **122**, **129** und **96** nicht sehr stabil sind und sich z.B. bei Kontakt mit Kieselgel leicht zersetzen. Aus diesem Grund wurde das jeweilige Rohprodukt aus dem Cycloisomerisierungsschritt ohne weitere Reinigung bei der Spaltung des Enolesters eingesetzt. Die Ausbeuten entsprechen somit dem Verlauf über zwei Reaktionsschritte.

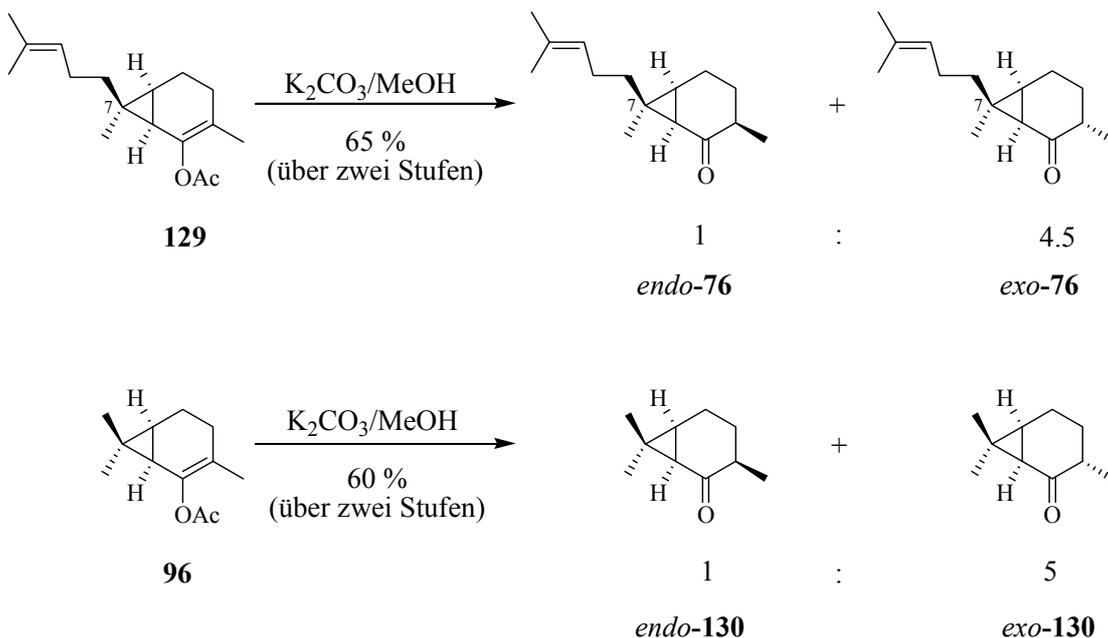
Bei der hydrolytischen Spaltung von 2-Acetoxy-2-sesquicaren (**122**) mit K_2CO_3 in Methanol wurden die Diastereomere *endo*-2-Sesquicaran-2-on (*endo*-**75**) und *exo*-2-Sesquicaran-2-on (*exo*-**75**) in einer Ausbeute von 74 % (über zwei Stufen) und in einem Verhältnis von 1:6.7 erhalten (Schema 56).



Schema 56: Spaltung der Enolester-Gruppe von 2-Acetoxy-2-sesquicaren (**122**) mit K_2CO_3 in Methanol.

Unter den protischen Bedingungen liegen die Diastereomere *endo*-**75** und *exo*-**75** in ihrem thermodynamischen Gleichgewicht vor. Das *exo*-Diastereomer **75** ist aus sterischen Gründen bevorzugt, da die Methylgruppe an C-3 und der Cyclopropylyring in entgegengesetzte Raumrichtungen weisen.

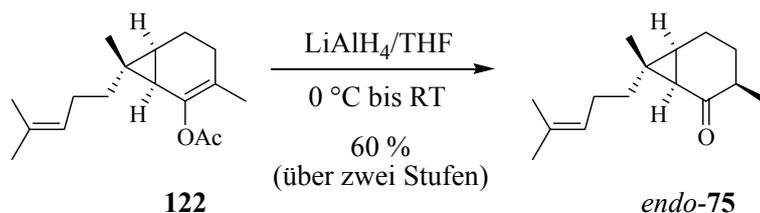
Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Spaltung der Enolester-Gruppe von *epi*-2-Acetoxy-2-sesquicaren (**129**) sowie 2-Acetoxy-2-caren (**96**) gemacht (Schema 57).



Schema 57: Spaltung der Enolester-Gruppe von *epi*-2-Acetoxy-2-sesquicaren (**129**) und 2-Acetoxy-2-caren (**96**) mit K_2CO_3 in Methanol.

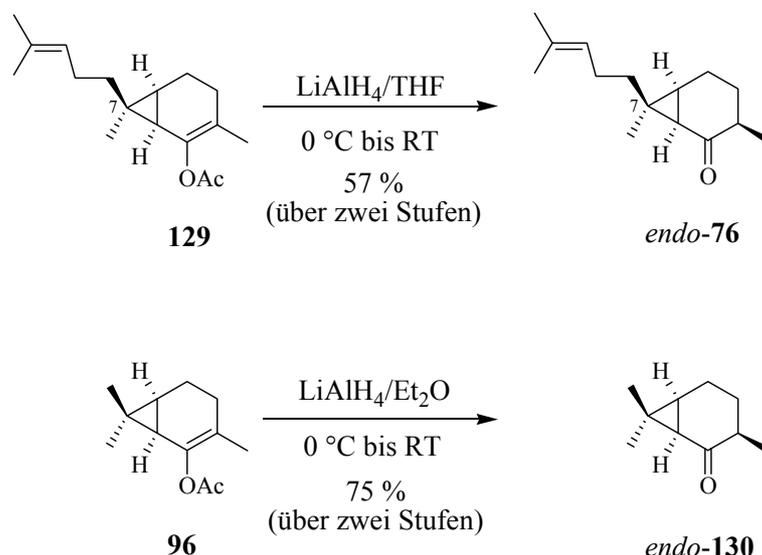
Bei aprotischen Enolesterspaltungen unter Verwendung von Metallhydriden wurden hingegen nur die *endo*-Diastereomere erhalten. Diese Beobachtung ließ sich durch den kinetischen kontrollierten Verlauf der Reaktion erklären. Die dem Cyclopropylring abgewandte Seite der Enoldoppelbindung ist in diesem Fall leichter zugänglich.

Bei der Umsetzung von 2-Acetoxy-2-sesquicarenen (**122**) mit LiAlH_4 in THF bei 0 °C erhielt man *endo*-**75** als alleiniges Diastereomer in 60 % Ausbeute über zwei Stufen (Schema 58).



Schema 58: Spaltung der Enolester-Gruppe von 2-Acetoxy-2-sesquicarenen (**122**) mit LiAlH_4 in THF.

Ein Nachteil gegenüber der Spaltung des Enolester unter protischen Bedingungen war jedoch die im Fall von *endo*-**75** und *endo*-**76** etwas geringere Ausbeute.



Schema 59: Spaltung der Enolester-Gruppe von *epi*-2-Acetoxy-2-sesquicarenen (**129**) und 2-Acetoxy-2-carenen (**96**) mit LiAlH_4 .

Gebräuchliche Reagenzien für die Dehydratisierung von Alkoholen sind z.B. das BURGESS-Reagenz **133** ^[179] oder das MARTIN-Persulfuran **134** ^[180] (Abbildung 9). Beide Reagenzien werden vor allem bei empfindlichen Alkoholen zur Dehydratisierung unter milden Bedingungen eingesetzt.

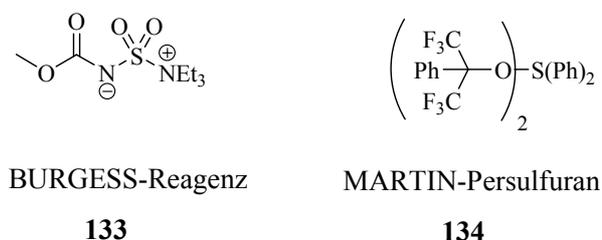
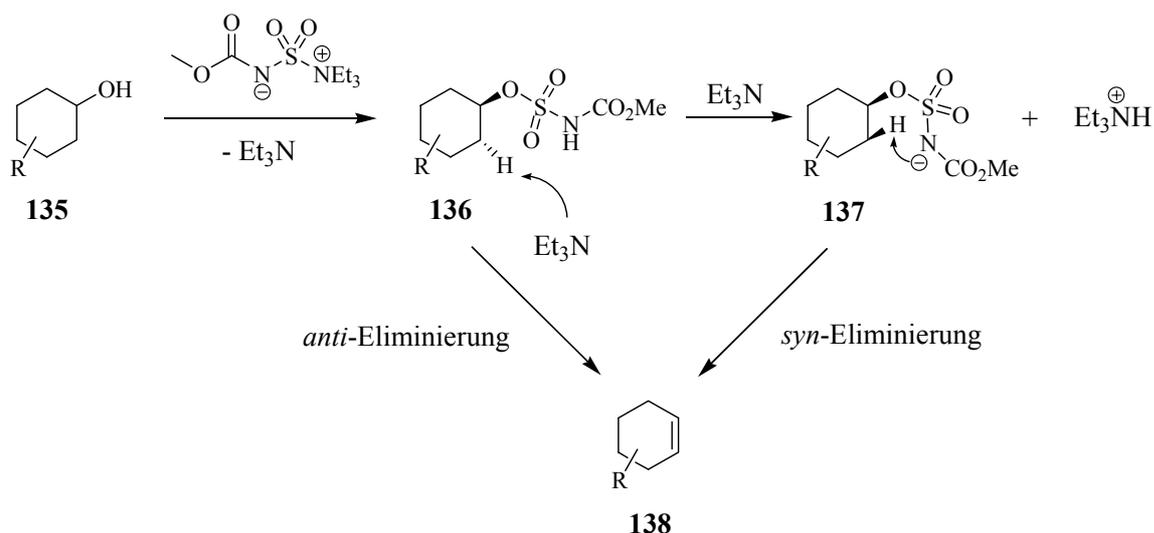


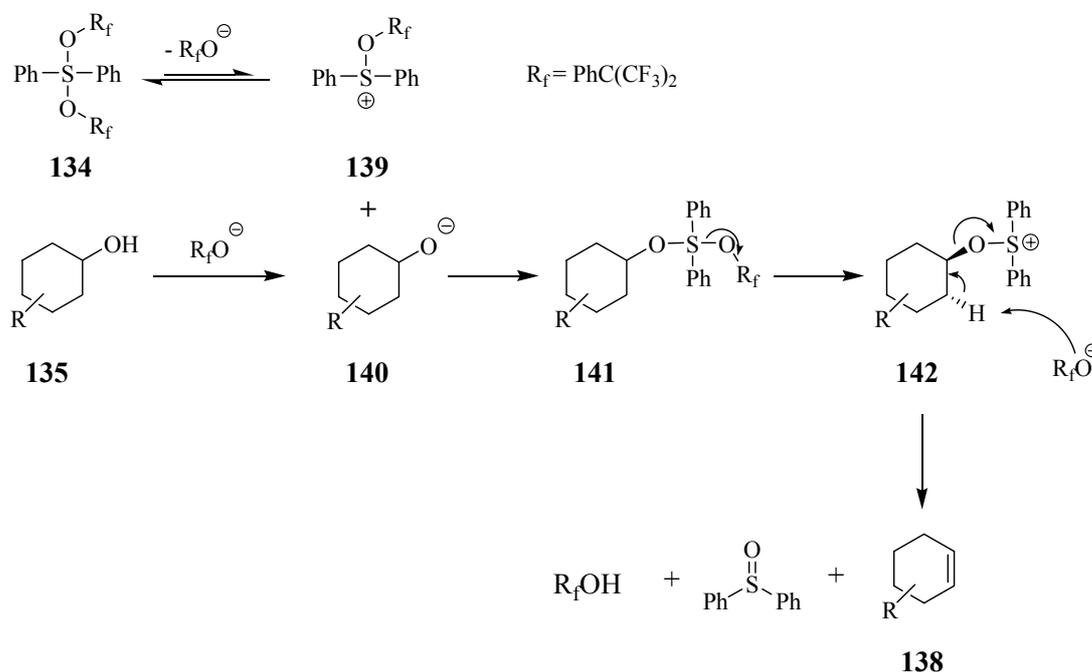
Abbildung 9: Wichtige Reagenzien zur Dehydratisierung von Alkoholen.

Die Dehydratisierung eines Alkohols mit dem BURGESS-Reagenz kann über eine *anti*- oder eine *syn*-Eliminierung verlaufen (Schema 61).^[181] Im ersten Schritt wird aus dem Alkohol **135** und dem BURGESS-Reagenz **133** der Amidoschwefelsäureester **136** gebildet. Dieser kann entweder mit Et₃N als Base zum Anion **137** reagieren oder im Sinne einer *anti*-Eliminierung über einen E2-Mechanismus direkt das Olefin **138** bilden. Das Sulfonamidanium **137** reagiert hingegen in einer *syn*-Eliminierung über einen cyclischen Übergangszustand zum Olefin **138**.



Schema 61: Dehydratisierung eines Alkohols mit dem BURGESS-Reagenz.

Das MARTIN-Persulfuran ist ein weiteres Reagenz für die Dehydratisierung eines Alkohols nach *in-situ*-Aktivierung. Der vermutete Mechanismus wird in Schema 62 gezeigt.^[181]

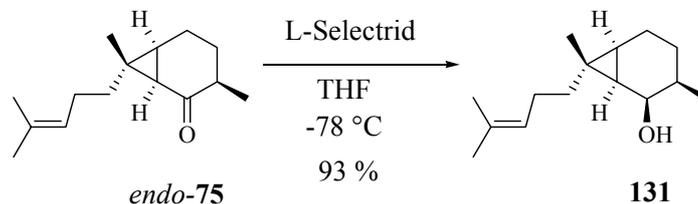


Schema 62: Dehydratisierung eines Alkohols mittels MARTIN-Persulfuran.

Bei der Dehydratisierung mit Hilfe des MARTIN-Persulfurans **134** wird zunächst der Alkohol **135** durch das tertiäre Alkoholat R_fO^- , das durch Dissoziation aus dem Persulfuran entsteht, deprotoniert. Das so gebildete Alkoholat **140** reagiert mit dem Sulfoniumion **139** zum Sulfuran **141**. Im Anschluss wird erneut R_fO^- abgespalten, das als Base fungiert und Verbindung **142** deprotoniert. Unter Abspaltung von Diphenylsulfoxid bildet sich das Olefin **138**. Die Dehydratisierung ist im Fall sekundärer Alkohole *anti*-selektiv und verläuft über einen E2-Mechanismus.

Zur Dehydratisierung des Gemisches der Alkohole **131** und **132** bietet sich das BURGESS-Reagenz an, da der Alkohol **131** über eine *anti*-Eliminierung dehydratisiert und Alkohol **132** über eine intramolekulare *syn*-Eliminierung zum Olefin reagieren kann. Bei der Reaktion wurde allerdings ein Gemisch verschiedener Isomere sowie Nebenprodukte erhalten, die sich mit den Standardmethoden nicht trennen ließen. Um mögliche Reaktionswege, die zu Nebenprodukten führen, einzuschränken, sollte ein diastereomerenreiner Alkohol bei der Dehydratisierung eingesetzt werden.

Das Sesquicaran-2-on *endo-75* wurde hierzu zunächst mit L-Selectrid[®] zum diastereomerenreinen Alkohol **131** reduziert (Schema 63). Der Alkohol wurde in einer Ausbeute von 93 % erhalten.



Schema 63: Stereoselektive Reduktion von Sesquicaranon *endo-75* mit L-Selectrid[®].

Ausgehend von Alkohol **131** sollte 2-Sesquicaren (**72**) über eine *syn*-Eliminierung zugänglich sein. Bei der Reaktion von **131** mit MARTIN-Persulfuran wurde jedoch ebenfalls ein komplexes Produktgemisch verschiedener Isomere sowie anderer Nebenprodukte erhalten.

Im Folgenden wurden weitere Methoden der Dehydratisierung von Alkohol **131** systematisch untersucht werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 gezeigt. Alle verwendeten Methoden beruhen auf der Aktivierung des Alkohols und nachfolgender Eliminierung. In den meisten Fällen wurde mit Alkohol **131** als Substrat kein befriedigendes Ergebnis erzielt. Einzig die *in situ* Aktivierung mit PPh₃ und DEAD mit anschließender Eliminierung (Nr. 1) führte zu einem vertretbaren Resultat. Allerdings konnte auch in diesem Fall das 2-Sesquicaren (**72**) nur zusammen mit isomeren Produkten erhalten werden, die sich mit den Standardmethoden der Chromatographie nicht abtrennen ließen.

Tabelle 7: Methoden zur Dehydratisierung von Alkohol **131**.

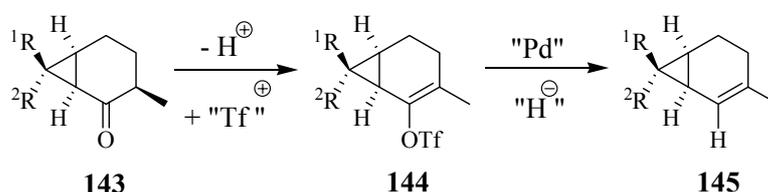
Nr.	Bedingungen	Beobachtung ^a
1 ^[182]	PPh ₃ , DEAD, THF, RT	64 % 2-Sesquicaren + Nebenprodukte
2 ^[183]	Ph ₃ P-I ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
3 ^[184]	P(O)Cl ₃ , Pyridin, 0 °C	57 % 2-Sesquicaren + Nebenprodukte
4 ^[185]	1) <i>n</i> -Bu ₃ P, 0 °C bis RT 2) H ₂ O ₂ , ^{<i>i</i>} Pr ₂ NH, 0 bis 45 °C	Keine Reaktion
5	Tosylchlorid, (^{<i>i</i>} Pr) ₂ EtN	Keine Reaktion
6	Tf ₂ O, 2,6-Lutidin, -78 °C bis RT	Zersetzung
7 ^[186]	P ₂ O ₅ , Pentan, RT	Zersetzung
8 ^[187]	PPh ₃ , CCl ₄ , MeCN, 70 °C	Isomere Produkte + Nebenprodukte
9 ^[188]	MsCl, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	51 % 2-Sesquicaren + Nebenprodukte
10	MsCl, Et ₃ N, -20 °C	Zersetzung

^a Der Reaktionsverlauf wurde mittels GC/MS-Analytik verfolgt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Synthese der 2-Caren-Terpene über die entsprechenden Alkohole umständlich ist und von der Bildung diverser Nebenprodukte begleitet wird. Im folgenden Abschnitt wird daher ein alternativer Zugang zu den 2-Caren-Terpenen über eine STILLE-Reduktion beschrieben.

3.3.7 2-Caren-Terpene durch STILLE-Reduktion

Eine weitere Möglichkeit, um in möglichst wenigen Schritten zu Terpenen der 2-Caren Serie zu gelangen, bestand in der Übergangsmetall-katalysierten Umsetzung von Enoltriflaten mit geeigneten Hydridendonoren (Schema 64). Ausgehend von Caran-2-on **143** sollte das Enoltriflat **144** durch regioselektive Deprotonierung unter kinetischer Kontrolle zugänglich sein. Das Enolation wird dabei mit einem geeigneten Trifluormethansulfonylgruppen-Donor abgefangen. Durch Umsetzung von Enoltriflat **144** mit einem Hydridüberträger in einer Pd-vermittelten STILLE-Reduktion^[189] sollte 2-Caren **145** zugänglich sein.



Schema 64: Konzept der Synthese von 2-Caren-Terpenen **145** durch Reduktion der Enoltriflate **144**.

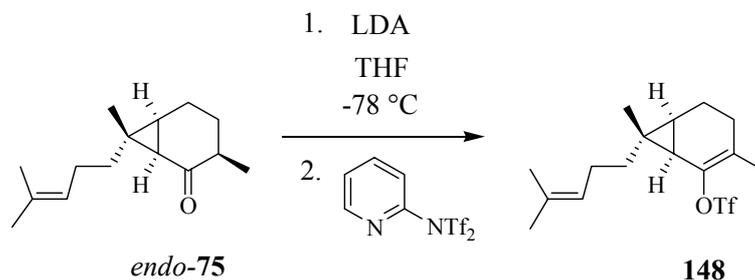
Als mögliche Trifluormethansulfonylgruppen-Überträger wurden die COMINS-Reagenzien^[190] **146** und **147** (Abbildung 10) in Betracht gezogen. Beide Reagenzien zeigen ähnliche Reaktivität. Sie zeichnen sich darin aus, dass sich die Trifluormethansulfonylgruppe bei niedrigen Temperaturen (-78 °C) übertragen lässt. Dadurch wird eine mögliche Isomerisierung, die bei höheren Temperaturen stattfindet, vermieden.



Abbildung 10: COMINS-Reagenzien, klassische Triflatgruppen-Überträger.

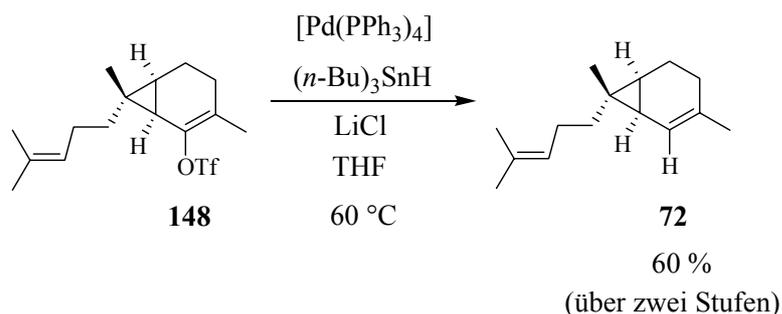
Aus Sesquicaran-2-on *endo*-**75** wurde auf diesem Weg das Enoltriflat **148** synthetisiert (Schema 65). Beim Versuch das Rohprodukt zu reinigen, kam es jedoch während der Flash-Chromatographie über eine Kieselgelsäule zur Spaltung des Enoltriflats. Aus diesem Grund

wurde auf die Reinigung verzichtet und das Rohprodukt direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.



Schema 65: Synthese von Enoltriflat **148** aus *endo*-**75**.

Bei der Pd-katalysierten Reaktion von Enoltriflat **148** mit (*n*-Bu)₃SnH als Hydriddonor erhielt man das 2-Sesquicaren (**72**) in einer Ausbeute von 60 % über zwei Stufen (Schema 66).^[189]



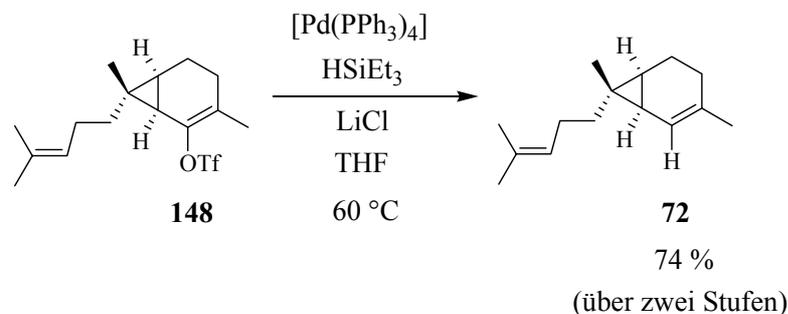
Schema 66: STILLE-Reduktion von Enoltriflat **148**.

Ein Problem stellte die Entfernung der zinnhaltigen Nebenprodukte dar, die sich erst bei Einsatz von AgNO₃-imprägniertem Kieselgel abtrennen ließen. Vermutlich reagierte das bei der Umsetzung gebildete Tributylstannylchlorid mit den Silberionen und blieb als schwarzer Niederschlag auf der Kieselgelsäule liegen.

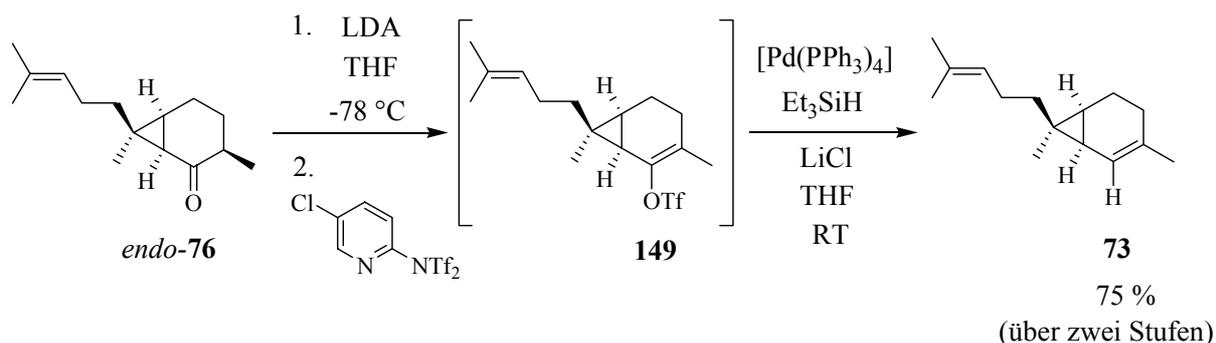
Tabelle 8: Verschiedene Methoden zur Reduktion von Enoltriflat **148**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Beobachtung
1 ^[191]	Et ₃ N, HCOOH, [(PPh ₃) ₂ Pd(OAc) ₂], DMF, 60 °C	41 % 2-Sesquicaren 72
2 ^[192]	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, CuI, LiCl, [(PPh ₃) ₄ Pd], THF, 60 °C	21 % 2-Sesquicaren 72 + Sn-Verunreinigungen
3 ^[189]	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, LiCl, [(PPh ₃) ₄ Pd], Benzol, 60 °C	33 % 2-Sesquicaren 72 + Nebenprodukte

Um die Ausbeute zu steigern, wurden weitere Methoden zur Umsetzung von Enoltriflaten zu den entsprechenden Olefinen untersucht (Tabelle 8). Keine der gezeigten Methoden führte jedoch zu einem besseren Ergebnis. Eine signifikante Verbesserung wurde erst erzielt, als das Enoltriflat **148** mit Et₃SiH als Hydriddonor umgesetzt wurde (Schema 67).^[193] Das 2-Sesquicaren (**72**) konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 74 % über zwei Stufen isoliert werden.

**Schema 67:** STILLE-Reduktion von Enoltriflat **148** mit Et₃SiH als Hydriddonor.

Neben der Verbesserung der Ausbeute lag ein weiterer Vorteil in der leichten Reinigung des Produktes. Nicht zuletzt konnte das giftige (*n*-Bu)₃SnH gegen das sicher zu handhabende Et₃SiH ausgetauscht werden.



Schema 68: *epi*-2-Sesquicaren (**73**) aus *endo*-**76**.

In analoger Weise wurde bei der Synthese von *epi*-Sesquicaren **73** verfahren. Das *epi*-Sesquicaran-2-on *endo*-**76** wurde unter kinetischer Kontrolle mit LDA deprotoniert und das Enolat als Enoltriflat **149** abgefangen (Schema 68). Das *epi*-2-Sesquicaren (**73**) wurde nach der Pd-katalysierten Hydridübertragung in einer Ausbeute von 75 % über zwei Stufen erhalten. Im Vergleich zur Synthese von 2-Sesquicaren (**72**) musste die Reduktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden, da es sonst zur Bildung von Nebenprodukten kam. Es ist zu vermuten, dass sich diese Nebenprodukte in einer HECK-artigen Reaktion bilden, da sich die Isopentenylkette in unmittelbarer Nähe zur Enoltriflatgruppe befindet. Es gelang allerdings nicht, die Nebenprodukte in reiner Form zu isolieren.

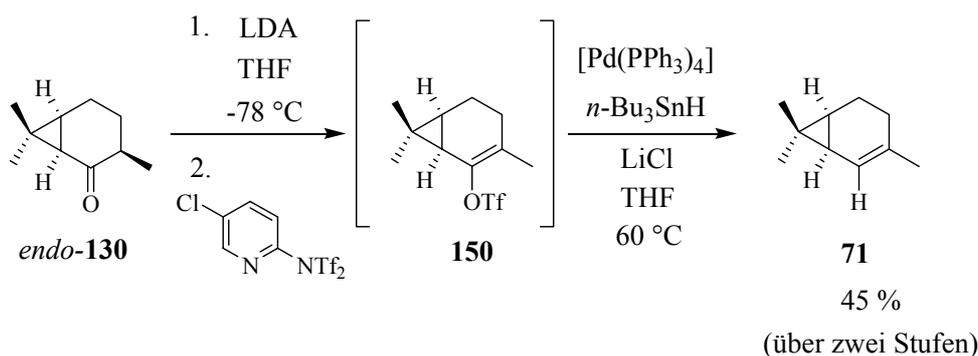
Auch bei der Synthese von *epi*-2-Sesquicaren (**73**) wurden im Vorfeld weitere Methoden der Pd-vermittelten Hydridübertragung auf das Enoltriflat **149** untersucht (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verschiedene Methoden zur Reduktion von Enoltriflat **149**.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Beobachtung
1 ^[189]	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, LiCl, [(PPh ₃) ₄ Pd], THF, 60 °C	<i>epi</i> -2-Sesquicaren 73 + Nebenprodukt (60 % Gesamtausbeute)
2 ^[191]	Et ₃ N, HCOOH, LiCl, [(PPh ₃) ₄ Pd], DMF, 60 °C	80 % Nebenprodukt (20 % Gesamtausbeute)
3	Et ₃ N, HCOOH, [(PPh ₃) ₂ Pd(OAc) ₂], DMF, 60 °C	Zersetzung

Unter den Standardbedingungen der STILLE-Reaktion (Nr. 1) und den Bedingungen nach CACCHI *et al.* (Eintrag 2) wurde die Bildung des isomeren Nebenproduktes beobachtet.

Bei der Synthese von 2-Caren (**71**) aus dem Keton *endo*-**130** ließ sich die STILLE-Reduktion unter Verwendung von *n*-Bu₃SnH als Hydriddonor erfolgreich einsetzen (Schema 69). Das 2-Caren **71** wurde jedoch nur in einer Ausbeute von 45 % über zwei Stufen isoliert, was vermutlich auf die Flüchtigkeit dieser Verbindung zurückzuführen war.



Schema 69: STILLE-Reduktion von Enoltriflat **150** mit *n*-Bu₃SnH als Hydriddonor.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine kurze und effiziente Synthese der Caren-Terpene 2-Caren (**71**), 2-Sesquicaren (**72**) und *epi*-2-Sesquicaren (**73**) entwickelt wurde. Im Schlüsselschritt wird in einer stereospezifischen Cycloisomerisierung das [4.1.0]Hepten-Skelett der Naturstoffe aufgebaut. Verglichen zu früheren Synthesen verläuft dieser Schritt selektiv und mit guten Ausbeuten. Die als Substrate eingesetzten Propargylacetate sind leicht und in hohen Ausbeuten zugänglich. Eine weitere entscheidende Verbesserung stellt auch die Bildung des Olefins aus der Ketonvorstufe dar. Anstelle der oft verwendeten SHAPIRO-Olefinierung konnten die Naturstoffe in hoher Reinheit und Ausbeute mittels einer STILLE-Reduktion der jeweiligen Enoltriflate erhalten werden.^[194]

4 Synthese von Cubeban-Terpenen durch Pt-katalysierte Cycloisomerisierung

4.1 Einleitung

4.1.1 Struktur und Vorkommen der Cubeban-Terpene

Die in Abbildung 11 gezeigten Verbindungen gehören zu den wichtigsten Vertretern der Cadinan Sesquiterpene. Die Alkene (-)- α -Cubeben (**151**) und (-)- β -Cubeben (**152**) sowie der tertiäre Alkohol (-)-Cubebol (**153**) sind wesentliche Inhaltsstoffe des Öls von *Piper cubeba* L. („Javapfeffer“) aus dem diese Verbindungen ursprünglich isoliert wurden.^[195-197]

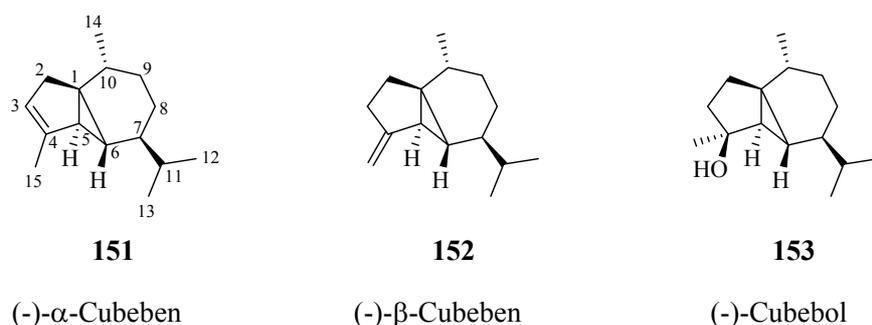


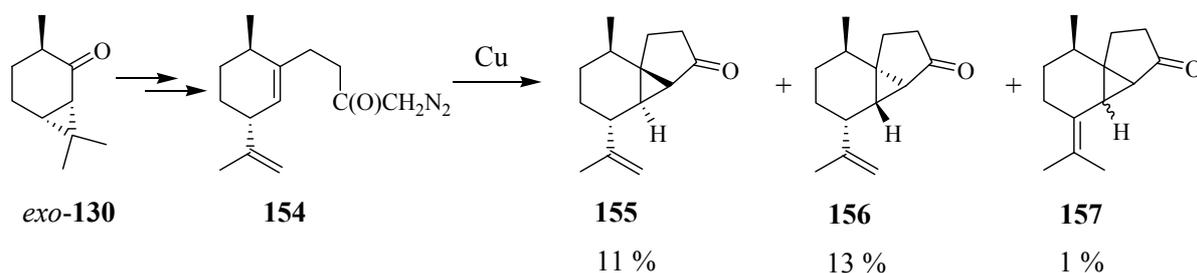
Abbildung 11: Wichtige Vertreter der Cadinan-Sesquiterpene.

Die gleichen Verbindungen wurden später auch in völlig anderen Organismen, wie der braunen Alge *Taonia atomaria*^[198, 199] sowie der Cedern-Art *Cryptomeria japonica*^[200] gefunden. Als charakteristisches Strukturmerkmal weisen die Cubeban-Terpene das Tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan Skelett auf. In analoger Weise zu den Caren-Terpenen sollte das Cubeban-Skelett durch intramolekulare Cyclopropanierung aufgebaut werden.

4.1.2 Bekannte Synthesen der Cubeban-Terpene

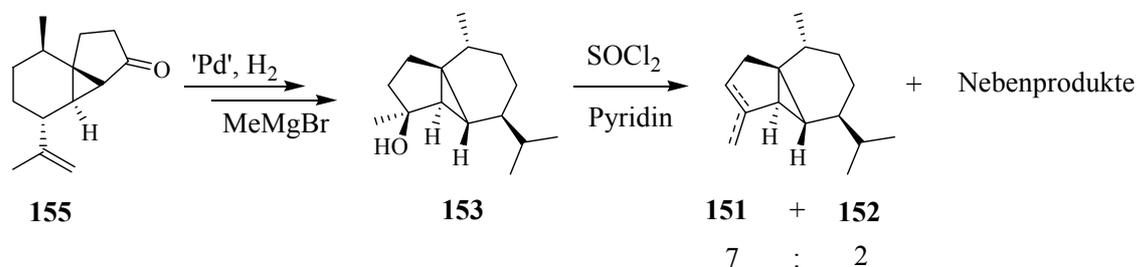
Die ersten Arbeiten zur Synthese von α -Cubeben, β -Cubeben und Cubebol wurden 1969 nahezu zeitgleich von YOSHIKOSHI *et al.* und PIERS *et al.* veröffentlicht.^[201, 202]

YOSHIKOSHI *et al.* haben ihre Synthesesequenz mit (-)-trans-Caran-2-on (*exo*-**130**) begonnen, aus dem sie in mehreren Stufen die Diazoverbindung **154** erhielten. Diese wurde in Anwesenheit von Kupferpulver zersetzt, wobei sich durch Addition des intermediär entstandenen Carbens an die Doppelbindung das Cubeban-Skelett bildete (Schema 70).



Schema 70: Aufbau des Cubeban-Skeletts nach YOSHIKOSHI *et al.*.

Das Norketon **155** wurde in nur sehr geringer Ausbeute neben dem Diastereomer **156** und dem Isomeren **157** erhalten. Nach der Hydrierung der Isopropenylgruppe von **155** wurde durch Addition von Methylmagnesiumbromid an die Ketogruppe das (-)-Cubebol (**153**) mit einer Ausbeute von lediglich 47 % isoliert (Schema 71). (-)- α -Cubeben (**151**) und (-)- β -Cubeben (**152**) wurden aus **153** durch Dehydratisierung mit Thionylchlorid in Pyridin gewonnen. Dabei entstanden weitere, nicht näher charakterisierte Kohlenwasserstoffe als Nebenprodukte.



Schema 71: Synthese von (-)-Cubebol und α -/ β -Cubeben ausgehend von Norketon **155**.

Wie dieses Beispiel zeigt, ist die Zersetzung von Diazoverbindungen mit anschließendem, intramolekularem Ringschluss nicht besonders gut zum Aufbau des Tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan Skeletts geeignet.

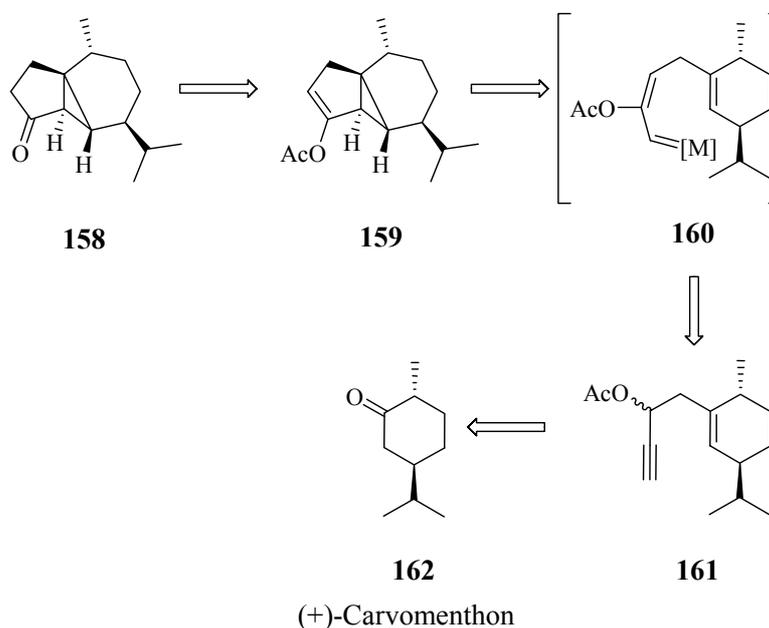
Die Synthese von PIERS *et al.* greift in ihrem Schlüsselschritt ebenfalls auf die entsprechende Diazoverbindung zum Aufbau des Cubeban-Skeletts zurück, wobei die gleichen Probleme auftraten. Weitere Syntheseansätze u.a. aus den oben genannten Arbeitskreisen führten zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.^[203-205]

Im Folgenden soll gezeigt werden, dass sich die Metall-katalysierte Umlagerung von Propargylacetaten sehr gut zum Aufbau des Cubeban-Skeletts eignet.

4.2 Synthese von (-)- α -Cubeben, (-)- β -Cubeben und (-)-Cubebol

4.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

Norketon **158** stellt eine Schlüsselverbindung für die Synthese der Cubeben-Terpene dar und diente somit als Ausgangspunkt der retrosynthetischen Analyse (Schema 72). Wie schon bei der Synthese der 2-Caren Terpene sollte auch in diesem Fall die Cyclopropyleinheit durch intramolekulare Addition eines Carbens an eine Doppelbindung aufgebaut werden.

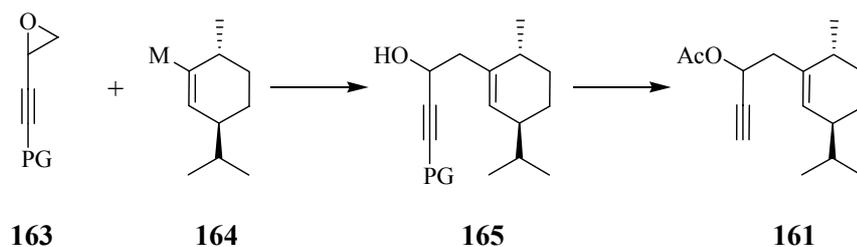


Schema 72: Retrosynthetische Analyse des Tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan Skeletts.

Das Norketon **158** ließe sich von Enolacetat **159** ableiten, das durch die intramolekulare Addition des Carben Intermediates **160** aufgebaut werden sollte, welches wiederum durch Metall-katalysierte OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung von Propargylacetat **161** zugänglich ist. Verbindung **161** lässt sich auf (+)-Carvomenthon (**162**) zurückführen.

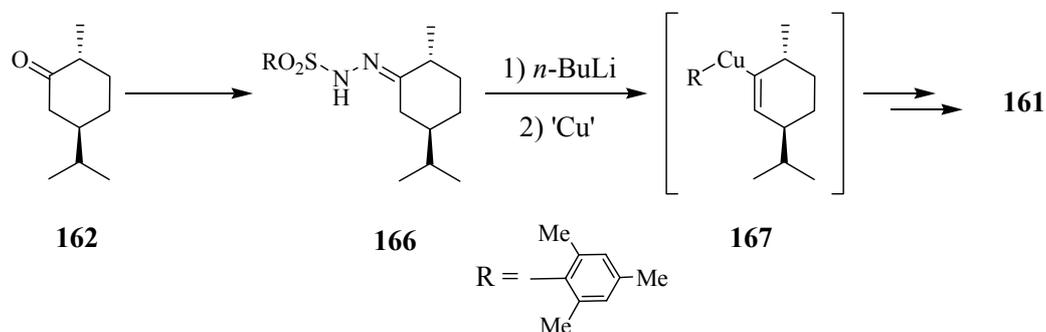
4.2.2 Konvergente Syntheserouten

Die ursprünglich anvisierte Synthese von Propargylacetat **161** bestand in einem modularen Aufbau aus einer Vinylmetallspezies **164** und Epoxid **163**. Durch regioselective Öffnung des Epoxids **163** erhalte man den Alkohol **165**, der sich mit Ac₂O zu Propargylacetat **161** verestern ließe (Schema 73).



Schema 73: Konzept zum modularen Aufbau von Propargylacetat **161**.

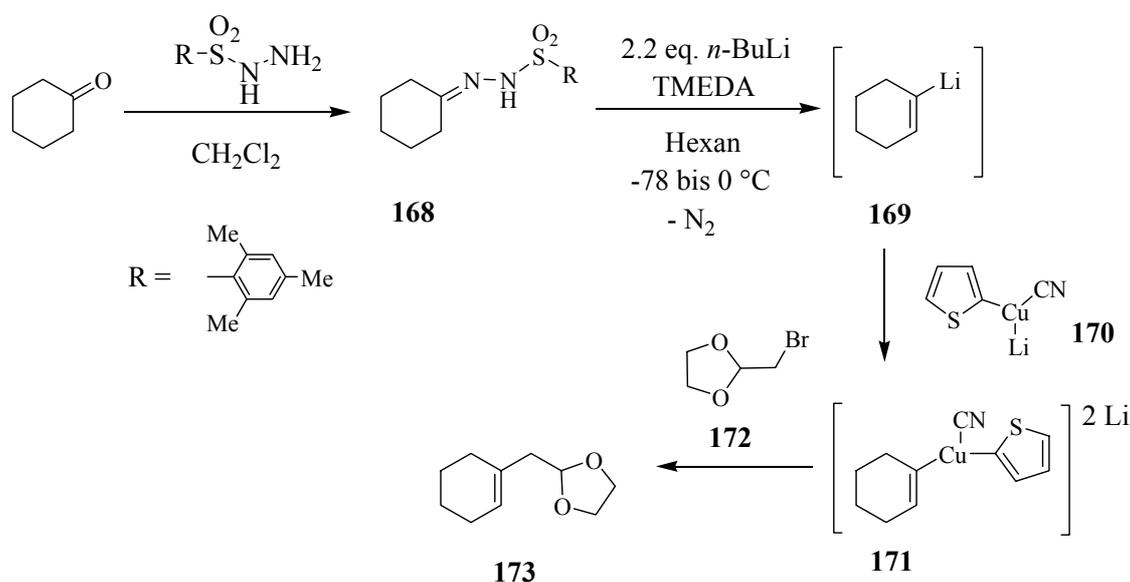
Die Vinylmetallspezies **164** sollte in einer SHAPIRO-Reaktion^[206] aus dem entsprechenden Mesitylhydrazon **166** durch Deprotonierung mit *n*-BuLi und anschließender Ummetallierung mit Kupfer erhalten werden (Schema 74).^[207]



Schema 74: Mögliche Bildung von Vinylcuprat **167** aus (+)-Carvomenthon.

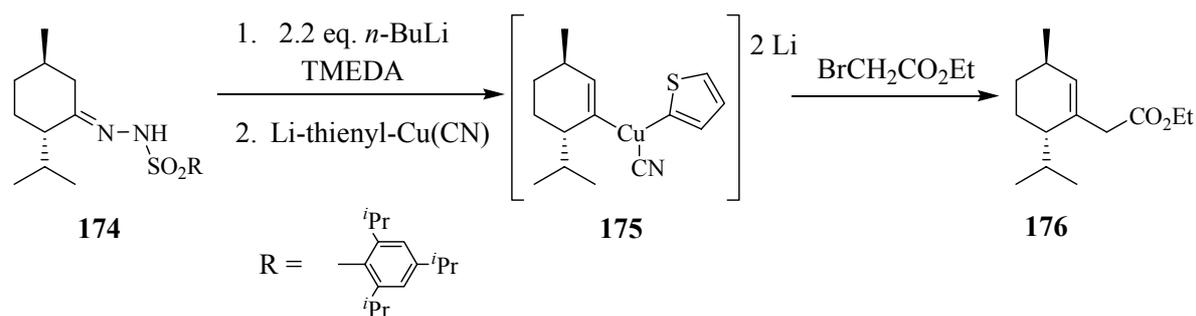
Das intermediär gebildete Cuprat **167** sollte aufgrund seiner reduzierten Basizität und gleichzeitig erhöhten Nucleophilie in der Lage sein, das Epoxid regioselectiv zu öffnen. Die umständliche Synthese des Epoxides stellte sich aber als wesentlicher Nachteil dieses Konzeptes heraus.^[208]

Mit Cyclohexanon als Modellverbindung sollte deshalb versucht werden, die intermediär erzeugte Vinylcuprat-Spezies mit anderen Elektrophilen umzusetzen. Das aus Cyclohexanon und Mesitylsulfonylhydrazin synthetisierte Mesitylsulfonylhydrazon **168** wurde unter den Bedingungen einer SHAPIRO-Reaktion mit *n*-BuLi umgesetzt. Unter N₂-Entwicklung bildete sich das Vinylolithium-Intermediat **169**, das mit dem Thienylkupferreagenz **170** ummetalliert wurde.^[209] Das dabei gebildete Cuprat höherer Ordnung **171** sollte mit dem Bromid **172** zu Verbindung **173** reagieren (Schema 75). Bei der Umsetzung des Cuprates **171** mit **172** wurde jedoch nur die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches beobachtet.



Schema 75: Versuch der Funktionalisierung von Cyclohexanon über eine Variante der SHAPIRO-Reaktion.

Bei einem Versuch, die Methodik zu verbessern, wurde (-)-Menthon mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylhydrazin zum Trisylhydrazon **174** umgesetzt (Schema 76). Das Trisylhydrazon sollte aufgrund seiner sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppen vor Nebenreaktionen durch Deprotonierung am Arylring geschützt sein. Durch Umsetzung mit *n*-BuLi und Ummetallierung wurde das Cuprat **175** erhalten, das mit Bromessigsäureethylester zum Ester **176** reagieren sollte.



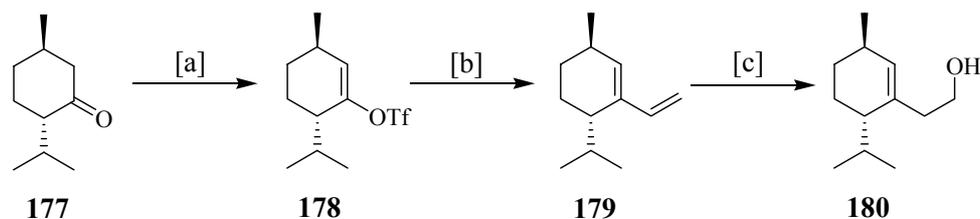
Schema 76: Versuch der Umsetzung von Cuprat **175** mit Bromessigsäureethylester.

Auch dieser Versuch führte nicht zum Erfolg. Da Stereozentren in α -Stellung zur Hydrazongruppe leicht racemisieren, war überdies die Synthese des Arylhydrazons von (-)-Menthon erschwert. Die Verbindung **174** war nicht über die sonst übliche, sauer katalysierte Kondensation zugänglich, sondern wurde unter neutralen Bedingungen unter Verwendung eines Überschusses an Keton gebildet.^[210] Die vollständige Entfernung des Ketons aus dem Reaktionsprodukt gestaltete sich schwierig.

4.2.3 Synthese einer von (-)-Menthon abgeleiteten Modellverbindung

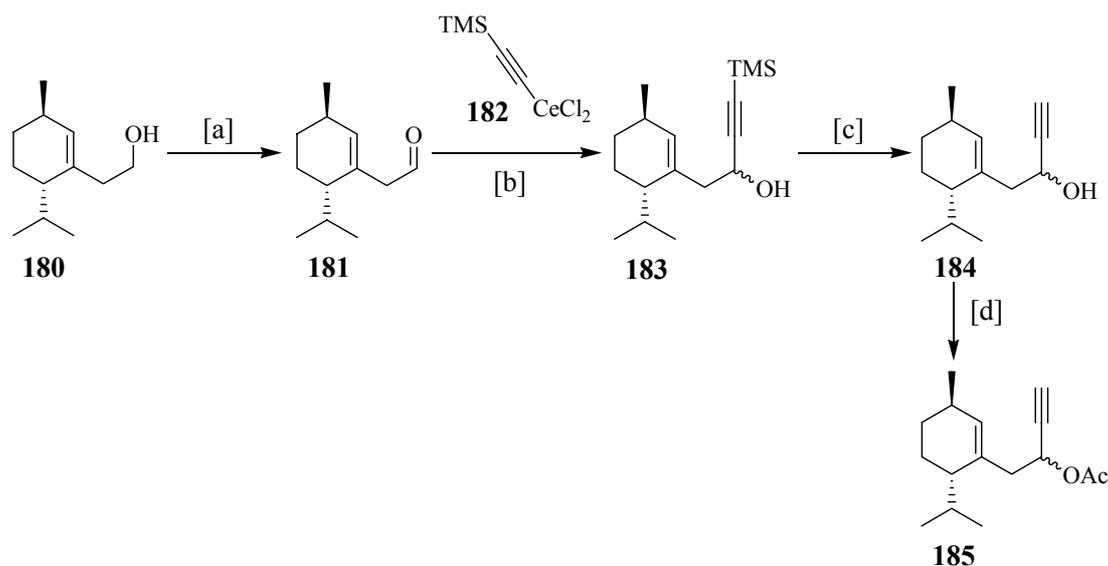
Nach diesen Misserfolgen sollte versucht werden, Verbindung **161** über eine lineare Synthese zu erhalten. Für die Ausarbeitung dieses Ansatzes wurde auf (-)-Menthon als kommerziell erhältliche Modellverbindung zurückgegriffen.

Im ersten Reaktionsschritt wurde (-)-Menthon (**177**) unter kinetischer Kontrolle mit LDA deprotoniert und das gebildete Enolat mit COMINS Reagenz als Enoltriflat **178** in einer Ausbeute von 88 % abgefangen (Schema 77). Das Enoltriflat ließ sich in einer STILLE Reaktion mit Tributylvinylstannan umsetzen, durch die man die Vinylverbindung **179** in 82 % Ausbeute erhielt. Die anschließende Hydroborierung verlief hoch regioselektiv, so dass der Homoallylalkohol **180** nach der oxidativen Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 86 % isoliert werden konnte.



Schema 77: Synthese von Homoallylalkohol **180** ausgehend von (-)-Menthon (**177**). [a] LDA, THF, -78 °C, N-(2-Pyridyl)-bis-trifluormethansulfonimid (COMINS Reagenz), 88 %. [b] Tributylvinylstannan, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, THF, 80 °C, 82 %. [c] 9-BBN, THF, dann NaOH, H_2O_2 , 86 %.

Der Homoallylalkohol **180** wurde zunächst mit DESS-MARTIN-Periodinan^[211, 212] zum Aldehyd **181** oxidiert, den man mit einer Ausbeute von 85 % erhielt (Schema 78).



Schema 78: Synthese von Propargylacetat **185**. [a] DESS-MARTIN Periodinan, CH_2Cl_2 , 85 %. [b] **182**, THF, -78 °C, 87 %, d.r. = 2.8:1. [c] TBAF, THF, 96 %. [d] DMAP, Ac_2O , Et_3N , 90 %.

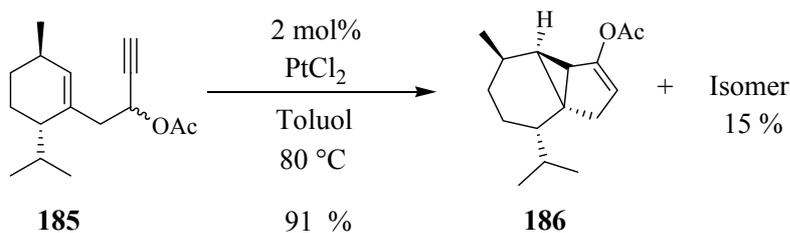
Bei der folgenden Addition der Ethynylgruppe musste auf eine spezielle Methode zurückgegriffen werden, da Ethynylmagnesiumbromid nur zur Zersetzung des Substrates führte. Dieses Ergebnis lässt sich mit der erhöhten Acidität der Methylengruppe in **181** erklären. Das GRIGNARD-Reagenz führt leicht zur Deprotonierung und Zersetzung des Substrates.

Das Problem wurde gelöst indem man TMS-Acetylen mit *n*-BuLi deprotonierte und das gebildete Lithiumacetylid im Anschluss mit CeCl₃ ummetallierte. Bei der Addition des so gewonnenen Reagenzes **182** an die Carbonylgruppe wurde der Propargylalkohol **183** mit einer Ausbeute von 87 % als Gemisch der Diastereomere in einem Verhältnis von 2.8:1 erhalten.

Cer-organische Verbindungen zeigen bei reduzierter Basizität eine erhöhte Nukleophilie. Die exakte Struktur von Cer-Oganylen ist noch unbekannt, da sie meistens *in situ* hergestellt werden und als heterogene Suspensionen vorliegen, die sich schwer charakterisieren lassen.^[213-219]

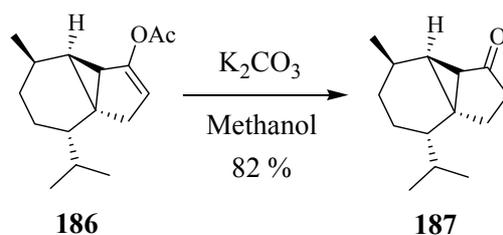
Der Propargylalkohol **183** wurde in den folgen Schritten zunächst unter Verwendung von TBAF entschützt und daraufhin Alkohol **184** zum Propargylacetat **185** verestert.

Bei der Umsetzung von **185** in Anwesenheit katalytischer Mengen an PtCl₂ in Toluol wurde das Enolacetat **186** sowie 15 % einer isomeren Nebenkomponente in einer Gesamtausbeute von 91 % erhalten (Schema 79).



Schema 79: PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat **186**.

Bei dem isomeren Nebenprodukt handelte es sich vermutlich um das Diastereomer von Verbindung **186**. Die bevorzugte Bildung von Enolacetat **186** lässt sich auf die sterisch begünstigte Annäherung des intermediären Carbens von der der Isopropylgruppe abgewandten Seite zurückführen. Enolacetat **186** wurde im Anschluss mit einer Ausbeute von 82 % zum Keton **187** hydrolysiert (Schema 80).



Schema 80: Keton **187** durch Spaltung des Enolesters **186** unter basischen Bedingungen.

Der Versuch Propargylacetat **186** mit Hilfe von AuCl_3 als Katalysator in 1,2-Dichlorethan umzusetzen, führte zur Zersetzung des Substrates.

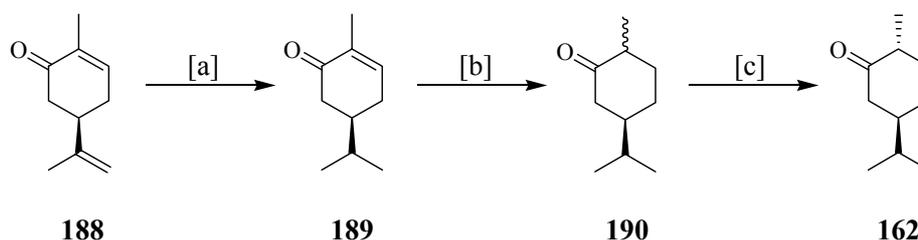
Mit (-)-Menthon als Modellverbindung konnte ein Syntheseweg zu den Cubeban-Terpenen erarbeitet werden. Die PtCl_2 -katalysierte Cycloisomerisierung verlief als Schlüsselschritt mit guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität.

4.2.4 Synthese von (+)-Carvomenthon

Ausgangsverbindung für die angestrebte Synthese der Cubeban-Terpene über den in Schema 72 gezeigten Weg war (+)-Carvomenthon, das durch Reduktion aus billigem (*R*)-(-)-Carvon gewonnen werden sollte. Dieser erste Reaktionsschritt erwies sich zunächst als problematisch. So wurden bei der direkten Hydrierung über Palladium auf Kohle^[220] Nebenprodukte erhalten, bei denen es sich vermutlich um Isomere handelte. Auch die Umsetzung mit NiCl_2 und Zn-Staub in einem Gemisch von Wasser und 2-Methoxyethanol unter Ultraschalleinwirkung führte zu keinem Erfolg.^[221] Die selektive 1,4-Reduktion mit L-Selectride[®]^[222] oder mit NaHTe ^[223] und anschließender Reduktion der Isopropenylgruppe war umständlich und führte nicht zu den erhofften Ergebnissen.

Hingegen ließ sich (+)-Carvomenthon (**162**) in einer von COREY et al. beschriebenen zweistufigen Reduktion aus (*R*)-(-)-Carvon erhalten (Schema 81).^[224] Im ersten Schritt wurde die isolierte Doppelbindung der Isopropylgruppe von **188** unter Verwendung des WILKINSON Katalysators hydriert. Der zweite Schritt bestand in der heterogen-katalysierten Hydrierung der konjugierten Doppelbindung von Enon **189**, bei der man ein 1:1 Gemisch der Diastereomeren **190** erhielt. Durch Equilibrierung in Methanol mit Natriummethanolat ließ sich (+)-Carvomenthon (**162**) in einem Diastereomerenverhältnis von $\geq 9:1$ gewinnen. Die enthaltene geringe Menge an *cis*-Carvomenthon ließ sich mittels präparativer HPLC

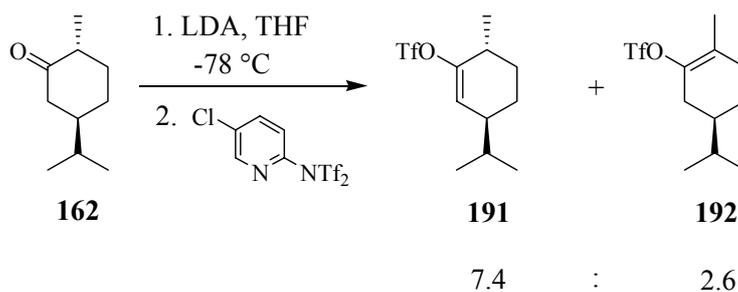
entfernen. Bei diesem zweistufigen Reduktionsprozess wird eine Isomerisierung der Doppelbindung verhindert.



Schema 81: Zweistufige Reduktion von (*R*)-(-)-Carvon (**188**) zu (+)-Carvomenthon (**162**). [a] [(PPh₃)₃RhCl] cat., H₂ (3 bar), Benzol, 98 %. [b] Pd/C (10 Gew.-%), H₂ (1 bar), MeOH, 96 %, d.r. = 1:1. [c] NaOMe, MeOH, 90 %, d.r. ≥ 9:1.

4.2.5 Synthese von Propargylacetat 161

Der nächste Reaktionsschritt bestand in der Bildung des Enoltriflates von (+)-Carvomenthon unter kinetischer Kontrolle (Schema 82). Im Gegensatz zu (-)-Menthon stellte es sich jedoch heraus, dass bei Verwendung von LDA eine unzureichende Regioselektivität erzielt wurde.



Schema 82: Bildung des Enoltriflats von (+)-Carvomenthon mit LDA als Base.

Neben dem kinetischen Enoltriflat **191** wurde auch das thermodynamische Enoltriflat **192** erhalten, das sich nicht mit Hilfe einfacher Chromatographiemethoden abtrennen ließ. Gerade in diesem frühen Stadium der Synthese mussten die Produkte in hoher Reinheit erhalten werden, da eine spätere Abtrennung von Nebenprodukten nicht oder nur unter großem Aufwand möglich war.

Aus diesem Grund wurden sterisch anspruchsvollere Amid-Basen auf ihre Eigenschaft hin untersucht, in ausreichendem Maße zwischen dem kinetischen und thermodynamischen Reaktionsweg bei der Deprotonierung des Ketons zu unterscheiden (Abbildung 12).^[225]

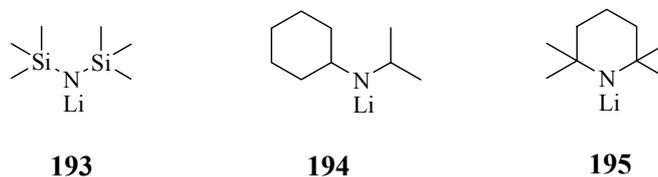
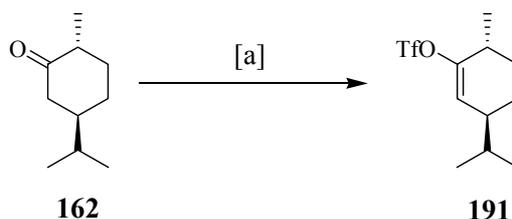


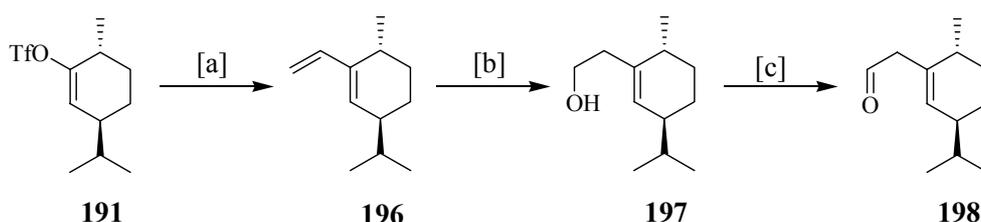
Abbildung 12: Sterisch anspruchsvolle Amid-Basen für regiospezifische Enolisierung.

LiHMDS (**193**) sollte unter kinetischen Bedingungen eine höhere Selektivität im Vergleich zu LDA aufweisen. Diese Eigenschaft ist auf den deutlichen Unterschied der Acidität der korrespondierenden Amine zurückzuführen ($i\text{Pr}_2\text{NH}$: $\text{pK}_a(\text{THF}) = 33.1$; $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$: $\text{pK}_a(\text{THF}) = 24.7$).^[226, 227] Der Einsatz von LiHMDS führte jedoch zu keiner verbesserten Selektivität. Stattdessen wurde die Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Bei Verwendung der sterisch anspruchsvollen Base Lithium-isopropylcyclohexylamid (LICA) (**194**) kam es zur Bildung der Enoltriflate **191** und **192** in einem Verhältnis von 7:3. Auch wenn der Unterschied zwischen **194** und Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (**195**) als nicht groß erscheinen mag, wurden bei Einsatz dieser Base die höchste Regioselektivität beobachtet. Das gewünschte Enoltriflat **191** wurde demnach regioselektiv in sehr guter Ausbeute von 87 % erhalten (Schema 83).



Schema 83: Regioselektive Bildung von Enoltriflat **191**. [a] Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (**195**), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann N-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis-trifluormethansulfonimid (COMINS Reagenz), 87 %.

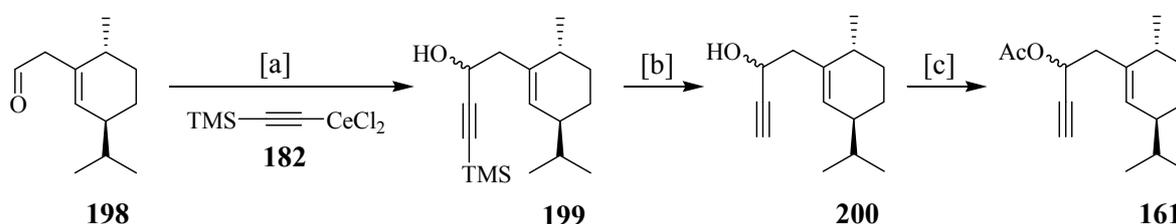
Nach der erfolgreichen Synthese von Enoltriflat **191** konnte als nächster Schritt die STILLE-Kupplung zur Bildung des Vinylderivates **196** erfolgen (Schema 84).



Schema 84: Synthese von Aldehyd **198** ausgehend von Enoltriflat **191**. [a] Tributylvinylstannan, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, LiCl, THF, 80 °C, 85 %. [b] 9-BBN, THF, dann NaOH, H_2O_2 , 87 %. [c] DESS-MARTIN Periodinan, CH_2Cl_2 , 86 %.

Durch regioselektive Hydroborierung von Vinylderivat **196** und oxidativer Aufarbeitung wurde der Homoallylalkohol **197** in guter Ausbeute erhalten, der mit DESS-MARTIN Periodinan zum Aldehyd **198** oxidiert wurde.

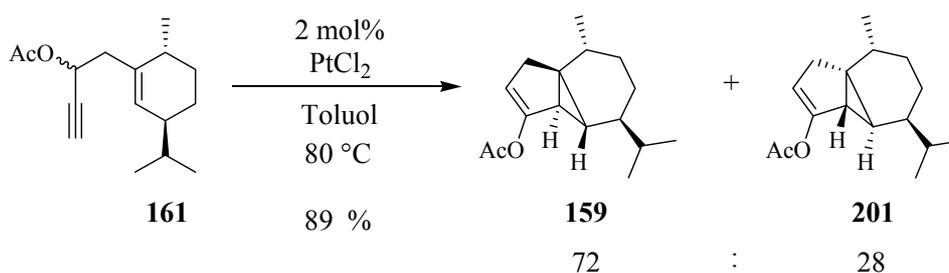
Die Addition des Cerorganyls **182** an die Carbonylgruppe verlief problemlos, sodass der Propargylalkohol **199** mit hoher Ausbeute in einem Diastereomerenverhältnis von 65:35 erhalten werden konnte (Schema 85). Durch Entschützung der Alkingruppe und Veresterung des Propargylalkohols **200** mit Essigsäureanhydrid erhielt man das Propargylacetat **161**.



Schema 85: Synthese von Propargylacetat **161** ausgehend von Carbonylverbindung **198**. [a] **182**, THF, -78 °C, 93 %, d.r. = 65:35. [b] TBAF, THF, 91 %. [c] DMAP, Ac₂O, Et₃N, CH_2Cl_2 , 89 %.

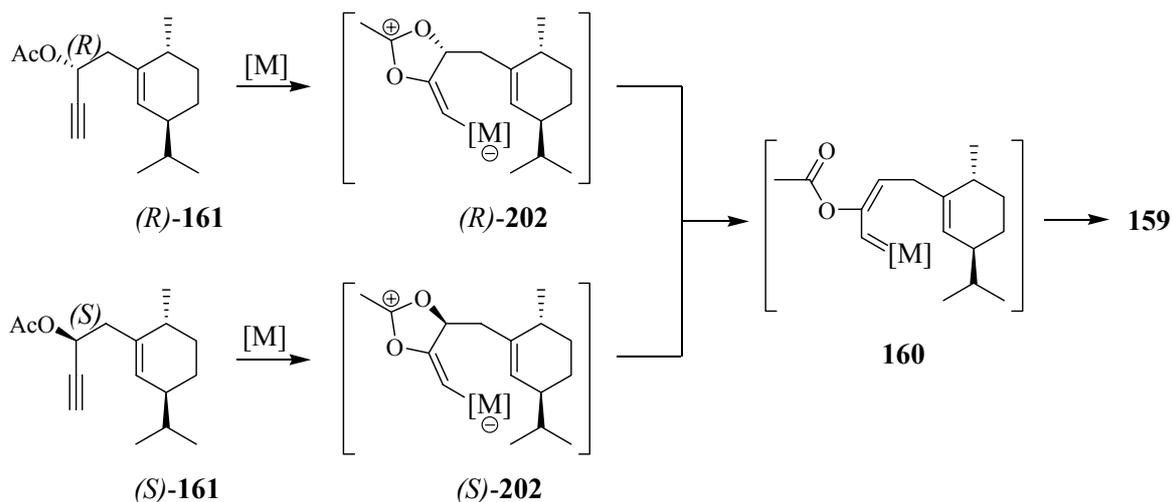
4.2.6 Cycloisomerisierung von Propargylacetat **161**

Die PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung von **161** führte wie im Fall des (-)-Menthon-Modells mit vergleichbarer Ausbeute zum Tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-Skelett (Schema 86). Das intermediär gebildete Carben addierte auch hier von der sterisch weniger gehinderten Seite, so dass als Hauptprodukt das Enolacetat **159** mit der den Cubeban-Terpenen entsprechenden Stereochemie gebildet wurde.



Schema 86: PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat **161**.

Im Vergleich zu der von (-)-Menthon abgeleiteten Modellverbindung bildeten sich bei der Cycloisomerisierung von Propargylacetat **161** aber größere Mengen eines isomeren Nebenproduktes, das später als das diastereomere Enolacetat **201** identifiziert wurde. Verbindung **201** stellt den Grundkörper der *epi*-Cubebane dar, die man aus dem Öl der kanadischen Goldrute *Solidago canadensis* isolierte.^[228] Bei der Reaktionskontrolle mittels GC/MS-Analyse fiel auf, dass die zwei diastereomeren Propargylacetate **161** mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten reagierten. Das in geringeren Mengen vorhandene Diastereomer cyclisierte rasch zum Enolacetat **159**, während das Hauptdiastereomer langsamer reagierte und neben dem erwünschten Produkt auch das Enolacetat **201** bildete. Diese Beobachtung stellte den OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus als Grundlage für die Erklärung der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten in Frage.

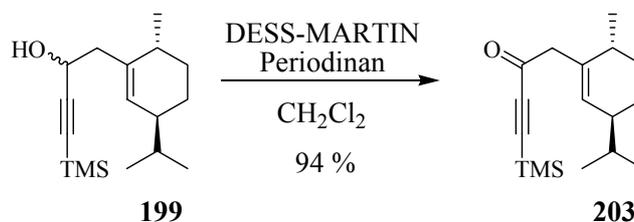


Schema 87: Stereokonvergenz bei Zugrundelegen des OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus.

Wie aus Schema 87 hervorgeht, sollten die diastereomeren Propargylacetate (*R*)-161 und (*S*)-161 bei Annahme des OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus über die zwitterionischen Zwischenstufen (*R*)-202 und (*S*)-202 zum gleichen Carben-Intermediat 160 reagieren. Das Stereozentrum des propargylischen Kohlenstoffs wird also im Laufe der Umlagerung planarisiert und hätte somit auf den weiteren Verlauf der Reaktion keinen Einfluss. Wie lässt sich das von dieser Vorstellung abweichende Ergebnis erklären? Um diese Frage näher zu untersuchen, sollten die diastereomeren Propargylacetate (*R*)-161 und (*S*)-161 in reiner Form hergestellt und einzeln cyclisiert werden.

4.2.7 Synthese der Propargylacetate (*R*)-161 und (*S*)-161

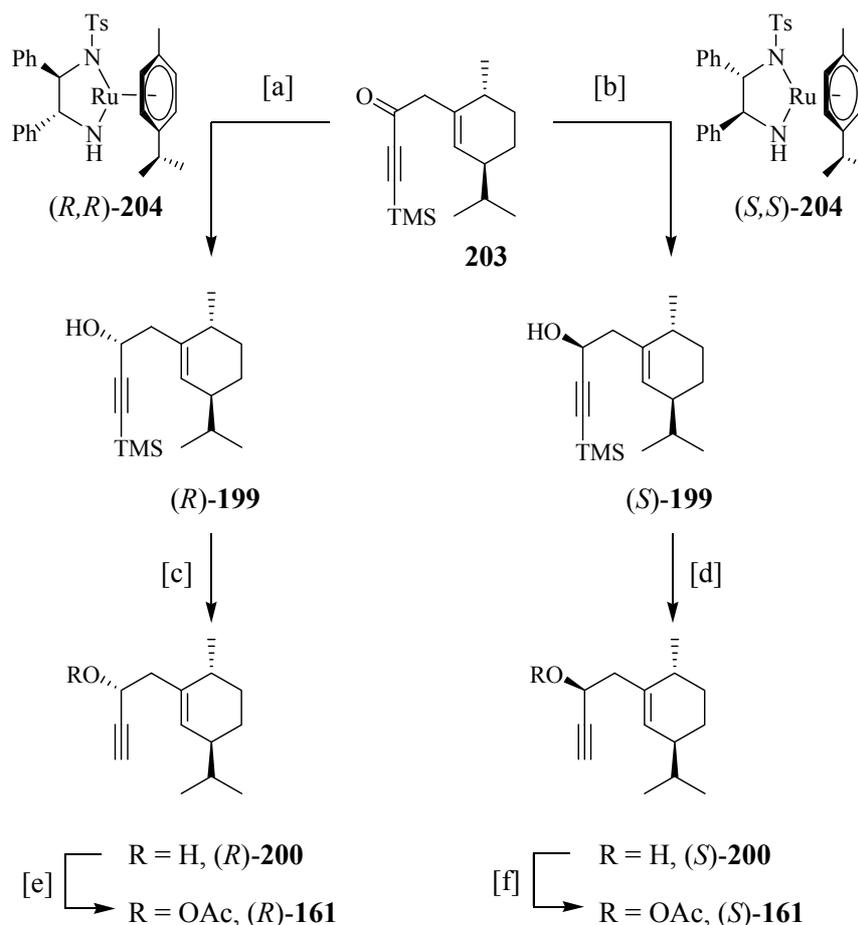
Die Synthese der Propargylacetate (*R*)-161 bzw. (*S*)-161 ging vom Gemisch der diastereomeren Propargylalkohole **199** aus. Durch Oxidation erhielt man daraus das entsprechende Keton **203** in hoher Ausbeute (Schema 88).



Schema 88: DESS-MARTIN Oxidation des Diastereomerengemisches von Propargylalkohol **199**.

Im nächsten Reaktionsschritt sollten die diastereomerenreinen Propargylalkohole (*R*)-**199** und (*S*)-**199** durch eine stereoselektive Reduktion erhalten werden. Auch wenn die direkte asymmetrische Hydrierung von α,β -Alkinylketonen als nahe liegend erscheint, war dies bisher in einer chemo- und enantioselektiven Weise mit den hierfür typischen Katalysatoren nicht möglich. NOYORI et al. gelang es als ersten, chirale Propargylacetate durch asymmetrische Transferhydrierung aus α,β -Alkinylketonen zu erhalten. Sie verwendeten hierzu chirale Ru-(II)-Katalysatoren und 2-Propanol als Wasserstoffdonor. Diese Methode erlaubte die hochselektive Umsetzung diverser Alkinylketone zu Propargylalkoholen mit hohen Enantiomerenüberschüssen ohne Reduktion der Alkingruppe. Die Reaktion ist beschränkt auf nicht-terminale Alkinylketone, da terminale Alkine den intermediär gebildeten Ru-H-Komplex irreversibel addieren. Daraus ergibt sich der Anspruch an die hohe Reinheit des Substrats, da schon geringe Mengen terminaler Alkine den Katalysator inhibieren.^[229, 230] Bei der Transferhydrierung von Substraten mit Stereozentren wird die Diastereoselektivität durch den chiralen Liganden des Ru-Komplexes gesteuert.

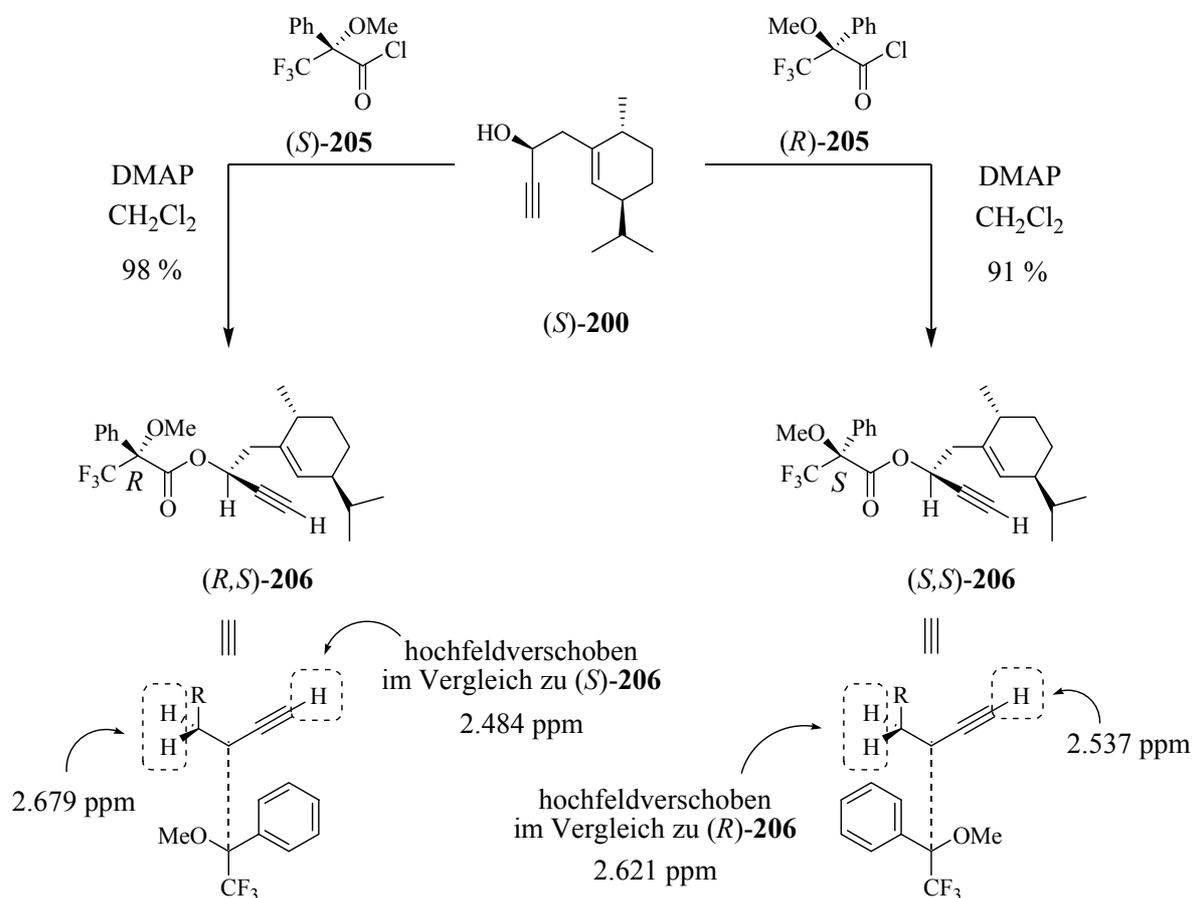
Propargylalkohol (*R*)-**199** wurde bei Verwendung des Ru-Katalysators (*R,R*)-**204** in einer Ausbeute von 93 % und einem d.r. von 85:15 erhalten (Schema 89). Das entsprechende Diastereomer (*S*)-**199** ließ sich in nahezu identischer Ausbeute und d.r. bei Einsatz des Ru-Katalysators (*S,S*)-**204** synthetisieren. Die Propargylalkohole (*R*)-**199** und (*S*)-**199** wurden trotz der relativ geringen Diastereoselektivität auf dieser Stufe durch chromatographische Trennung in reiner Form isoliert.



Schema 89: Diastereoselektive Synthese von *(R)*-161 und *(S)*-161. [a] *(R,R)*-204 (5 mol%), Isopropanol, 93 %, d.r. = 85:15. [b] *(S,S)*-204 (5 mol%), Isopropanol, 94 %, d.r. = 86:14. [c] TBAF, THF, 88 %. [d] TBAF, THF, 89 %. [e] Ac₂O, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂ 81 %. [f] Ac₂O, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂ 93 %.

Die nachfolgenden Reaktionsschritte wurden analog zu den vorher beschriebenen Operationen durchgeführt. Nach TBAF vermittelter Abspaltung der TMS-Schutzgruppe und Veresterung der Propargylalkohole *(R)*-200 bzw. *(S)*-200 zu den entsprechenden Propargylacetaten *(R)*-161 und *(S)*-161 konnten in der Folge die Cyclisierungsexperimente durchgeführt werden.

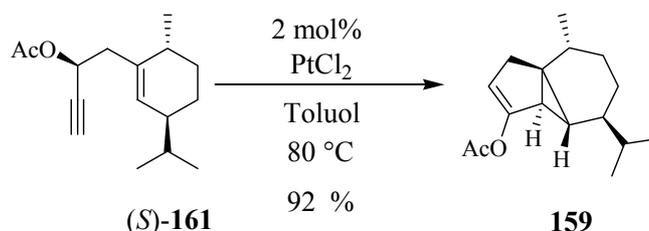
Die absolute Stereochemie wurde über die Analyse der MOSHER Ester bestimmt.^[231, 232] Durch Veresterung von Alkohol (*S*)-**200** mit Acetylchlorid (*S*)-**205** bzw. (*R*)-**205** erhielt man die Ester (*R,S*)-**206** bzw. (*S,S*)-**206** (Schema 90). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang durch den Vergleich der chemischen Verschiebung der markierten Protonen beider Diastereomere. So liegt das Proton der Alkylgruppe von (*R,S*)-**206** im Anisotropiekegel der Phenylgruppe, was bewirkt, dass das Signal dieses Protons im Vergleich zu dem in Verbindung (*S,S*)-**206** hochfeldverschoben ist. Umgekehrt verhält es sich mit dem Signal für die Protonen der Methylengruppe. In Verbindung (*R,S*)-**206** ist diese Signal tieffeldverschoben verglichen zu dem Signal der gleichen Protonen in Verbindung (*S,S*)-**206**, die durch den magnetischen Ringstrom der Phenylgruppe abgeschirmt werden.



Schema 90: Bestimmung der absoluten Konfiguration von (*S*)-**200** durch NMR-Analyse der MOSHER-Ester. (Es sei darauf hingewiesen, dass sich bei der Veresterung die Priorität der Trifluormethylgruppe ändert. Hat das entsprechende Stereozentrum im Säurechlorid die (*S*)-Konfiguration besitzt es im Ester eine (*R*)-Konfiguration. Bei Verwendung des (*R*)-Säurechlorids tritt der umgekehrte Fall ein).

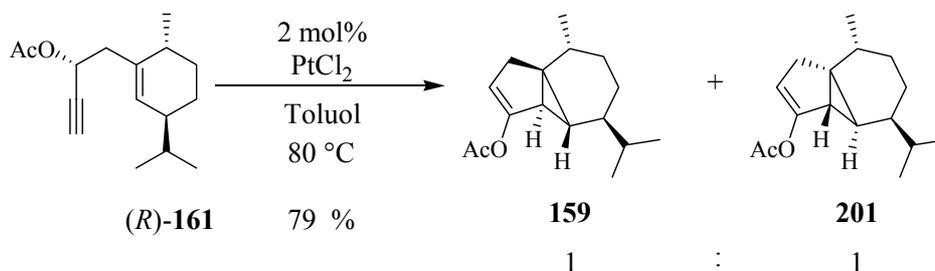
4.2.8 Cycloisomerisierung der diastereomerenreinen Propargylacetate (*R*)-161 und (*S*)-161

Die Reaktion von (*S*)-161 mit 2 mol% PtCl₂ in Toluol lieferte nach drei Stunden bei 80 °C das Enolacetat 159 mit einer Ausbeute von 92 % (Schema 91).



Schema 91: PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat (*S*)-161.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis bildete sich bei der Umsetzung von Propargylacetat (*S*)-161 unter den gleichen Bedingungen ein 1:1 Gemisch von Enolacetat 159 und dem diastereomeren Enolacetat 201 (Schema 92). Die vollständige Umsetzung dieses Substrates benötigte sechs Stunden bei 80 °C. Neben der doppelt so langen Reaktionszeit sank die Ausbeute auf 79 %.

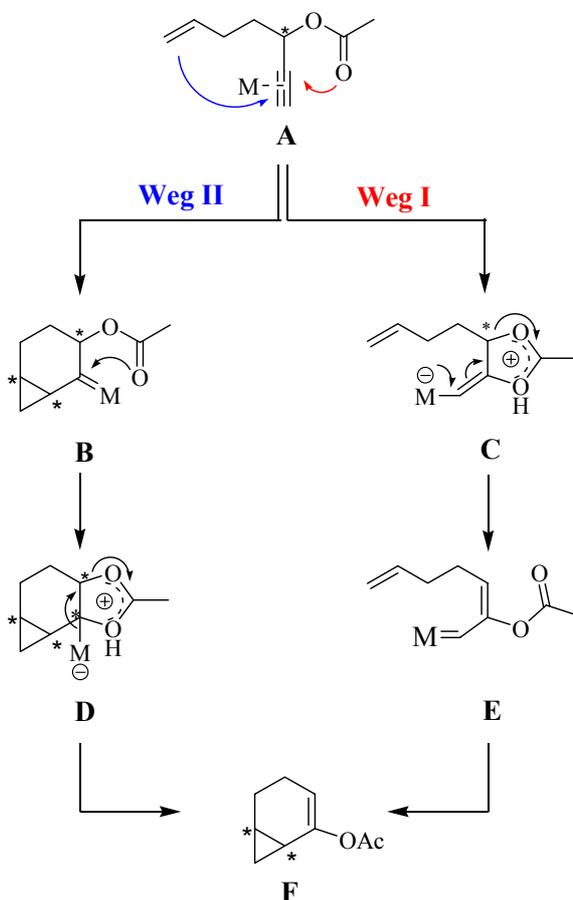


Schema 92: PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat (*R*)-161.

Das Ergebnis lässt sich unter der in Schema 93 gemachten Annahme deuten. Weg **I** zeigt den Mechanismus der OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung. Durch den Angriff der Acetatgruppe bildet sich zunächst das zwitterionische Intermediat **C**, das über Carben **E** zum Produkt **F** reagiert.

Daneben ist ein weiterer Reaktionsweg denkbar, der die experimentelle Beobachtung erklären würde. Statt eines Angriffs der Acetatgruppe auf die polarisierte Dreifachbindung wäre auch

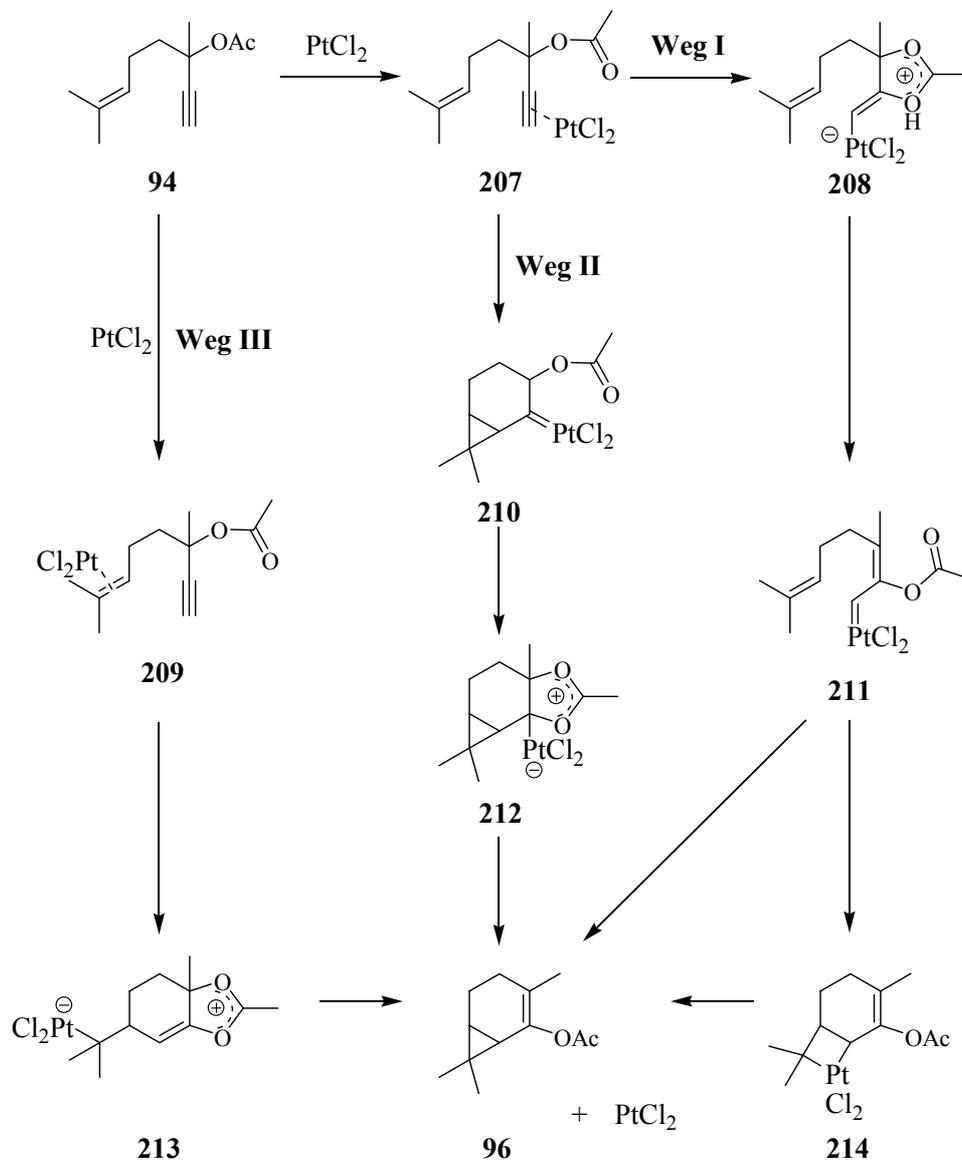
ein primärer Angriff des Olefins denkbar (Weg II). Dabei würde es zunächst zur Bildung einer carbenoiden Zwischenstufe **B** kommen. Die Umlagerung der Acetatgruppe über das zwitterionische Intermediat **D** zum Produkt **F** würde erst im nachfolgenden Schritt erfolgen.



Schema 93: Mögliche Reaktionswege bei der Umlagerung von Propargylacetaten. Weg **I**: OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus. Weg **II**: Alternativer Mechanismus.

Da das propargylische Stereozentrum nicht vor der Bildung des Cyclopropanrings verloren geht, werden diastereomere Intermediate und Übergangszustände gebildet, die sich in ihrer Energie unterscheiden und je nach Reaktionsbedingungen mehr oder minder bevorzugt sind. Es handelt sich bei Weg **II** also um einen stereodivergenten und nicht um einen stereokonvergenten Reaktionsverlauf.

Mit Berechnungen zur PtCl_2 -katalysierten Umlagerung des Propargylacetats **94** konnten MARCO-CONTELLES *et al.* zeigen, dass Weg **II** sowohl thermodynamisch als auch kinetisch gegenüber Weg **I** bevorzugt ist (Schema 94).^[233]



Schema 94: Mögliche Reaktionswege der PtCl_2 -katalysierten Cycloisomerisierung von Propargylacetat **94**.

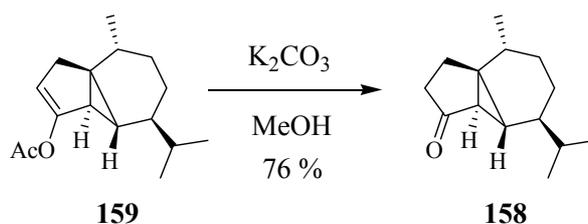
Der von OHLOFF *et al.* ursprünglich vorgeschlagene Mechanismus für die ZnCl_2 -katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat **94** entspricht Weg **III**. Dieser Weg führt über energetisch hoch liegende Übergangszustände zu den Intermediaten **209** und **213** und kann mit den Wegen **I** und **II** nicht konkurrieren.

Als eine Besonderheit der Reaktion über Weg **II** haben die Autoren die Bildung eines Platinacyclus **214** vorgeschlagen, über den das Produkt **96** durch reduktive Eliminierung entsteht.

Durch das Ergebnis bei der Synthese des Cubeban-Skeletts lassen sich die auf theoretische Berechnungen beruhenden Vermutungen erstmals experimentell belegen. Demnach reagiert Propargylacetat (*S*)-**161** bevorzugt über einen zu Weg **II** analogen Mechanismus.

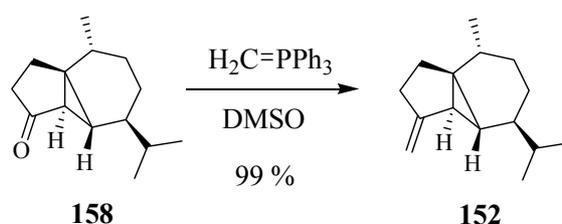
4.2.9 Synthese von (-)- α -Cubeben und (-)- β -Cubeben aus Norketon **158**

Mit dem durch Cycloisomerisierung von Propargylacetat (*S*)-**161** erhaltenen Enolacetat **159** wurde die Synthese der Cubeban-Terpene fortgesetzt. Der Enolester ließ sich mit K_2CO_3 in Methanol spalten wobei man Norketon **158** mit guter Ausbeute erhielt (Schema 95).



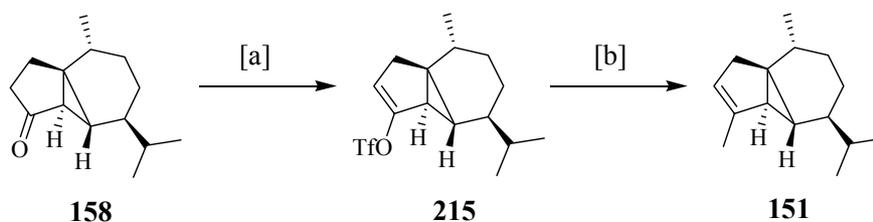
Schema 95: Synthese des Norketons **158** durch Methanolyse von Enolacetat **159**.

Dem Norketon **158** kam eine Schlüsselrolle zu, da sich von dieser Verbindung sowohl α/β -Cubeben als auch Cubebol ableiten ließen. Wie von PIERS *et al.* beschrieben, lässt sich Norketon **158** über eine WITTIG-Olefinierung nahezu quantitativ in (-)- β -Cubeben (**152**) überführen (Schema 96).^[203]



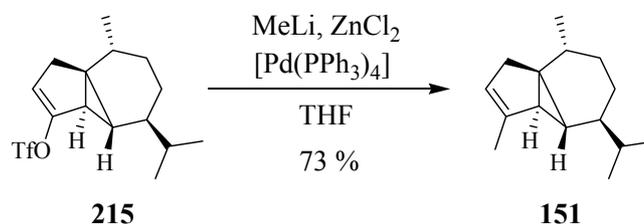
Schema 96: Synthese von (-)- β -Cubeben (**152**) aus Norketon **158**.

Das (-)- α -Cubeben (**151**) wurde ebenfalls in wenigen Schritten aus Norketon **158** erhalten. Hierzu überführte man das Keton in das Enoltriflat **215**, welches im Anschluss in einer Eisenkatalysierten Kreuzkupplung mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt wurde.^[234-249] Das (-)- α -Cubeben (**151**) erhielt man so als klares, farbloses Öl in einer Ausbeute von 90 % (Schema 97).



Schema 97: Synthese von (-)- α -Cubeben (**151**) aus Norketon **158**. [a] LDA, THF, -78 °C, dann N-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis-trifluormethansulfonimid (COMINS Reagenz) \rightarrow RT, 91 %. [b] MeMgBr, Fe(acac)₃ (10 mol%), THF/NMP, -30 °C, 90 %.

(-)- α -Cubeben (**151**) wurde auch über eine NEGISHI-Kreuzkupplung dargestellt (Schema 98).^[250] Das Produkt wurde mit einer deutlich geringeren Ausbeute von 73 % isoliert.



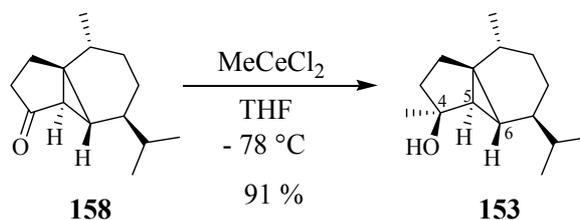
Schema 98: Synthese von (-)- α -Cubeben (**151**) durch NEGISHI-Kreuzkupplung.

Verglichen mit früheren Synthesen von (-)- α -Cubeben (**151**), bei denen das Produkt als Gemisch und in geringer Ausbeute anfiel (Schema 71), stellt die beschriebene Methode eine deutliche Verbesserung dar.

4.2.10 Synthese von (-)-Cubebol (153) aus Norketon 158

Die in der Literatur beschriebenen Synthesen von (-)-Cubebol (**153**) gehen von Norketon **158** aus, an dessen Ketogruppe ein Methyl-Nucleophil addiert wurde (Schema 71). Bei der Umsetzung mit MeLi oder MeMgBr erhielt man jedoch (-)-Cubebol (**153**) nur in geringer Ausbeute. Dieses Ergebnis lässt sich durch die zur Addition in Konkurrenz stehende Enolisierung von Norketon **158** durch das basische MeLi bzw. MeMgBr erklären.

Die Lösung dieses Problems bestand wiederum in der Verwendung von Cerorganyle, die wie bereits erwähnt, die vorteilhafte Eigenschaft einer gesteigerten Nukleophilie verbunden mit einer geringeren Basizität besitzen. MeCeCl₂ ist leicht durch Ummetallierung von MeLi mit CeCl₃ zugänglich. Die Reaktion von Cerorganyle mit Ketonen zeichnet sich vor allem durch milde Reaktionsbedingungen und schnelle Umsetzung aus. Tatsächlich reagierte Norketon **158** bei -78 °C innerhalb 30 Minuten mit MeCeCl₂ zu (-)-Cubebol (**153**), das in einer Ausbeute von 91 % als farbloses Öl in diastereomerenreiner Form erhalten wurde (Schema 99).



Schema 99: Synthese von (-)-Cubebol (**153**) durch Addition von MeCeCl₂ an Norketon **158**.

Die Diastereoselektivität ließ sich auf die Abschirmung der *si*-Seite der Carbonylgruppe durch den Cyclopropylteil des Ringsystems erklären. Die Konfiguration von (-)-Cubebol (**153**) wurde mit Hilfe von NMR-Spektroskopie über HSQC-(¹J_{C,H})- und NOESY-Messungen einwandfrei belegt.

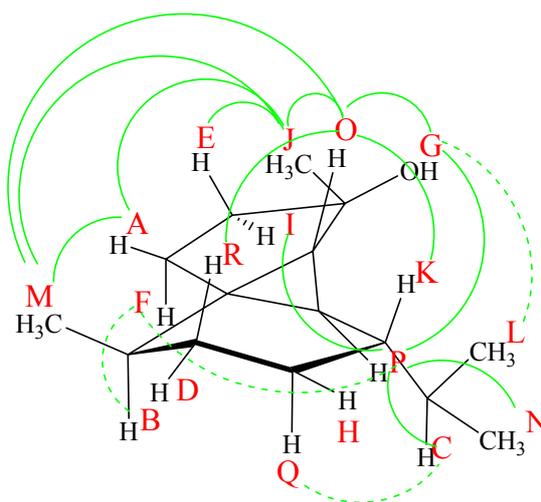
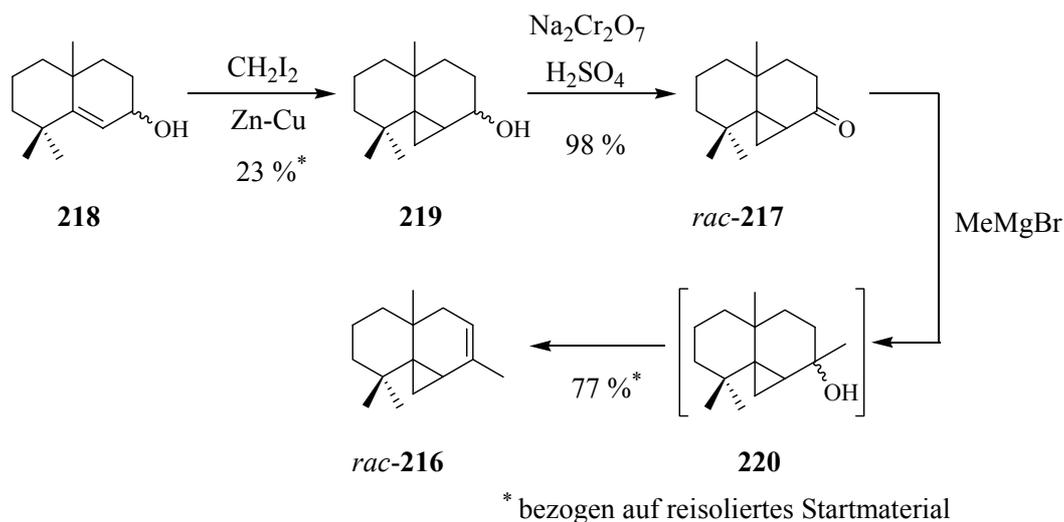


Abbildung 13: Aufklärung der Konfiguration (-)-Cubebol (**153**) durch NOESY-Messung (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Zuordnung der NOE-Signale.

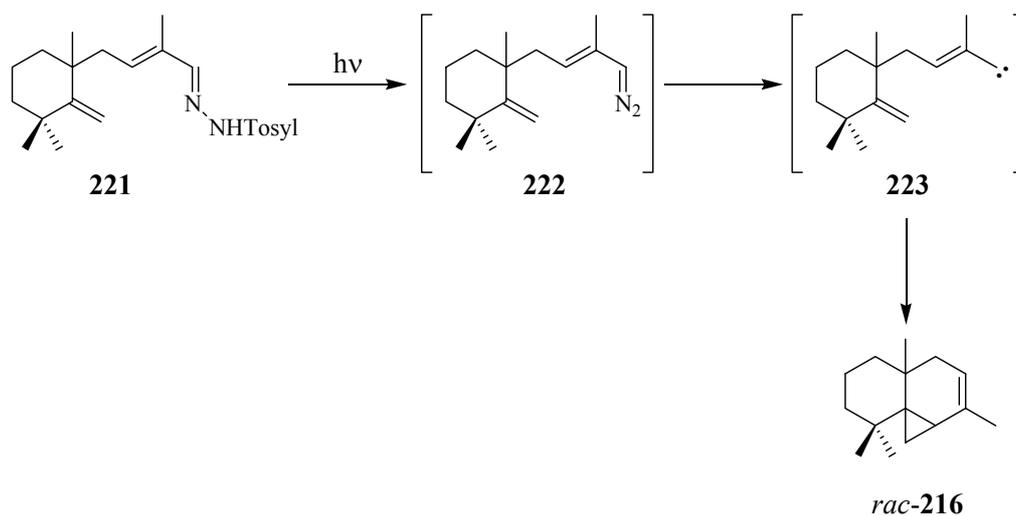
F ↔ (P) ^a	M ↔ A, J, O, R
G ↔ O, P	N ↔ P, (Q)
I ↔ P	O ↔ G, J, K, M, R
J ↔ A, E, O, (P), M	P ↔ C, G, I
K ↔ O	Q ↔ (C)
L ↔ (G), P	R ↔ O

^a schwaches Signal



Schema 100: Synthese von (\pm)-3-Thulopsen **216** nach DAUBEN und ASHCRAFT.

Einen anderen Ansatz zur Synthese der Thujopsan-Terpene wählten BÜCHI und WHITE:^[257] Über eine photochemische Zersetzung von Tosylhydrazon **221** wurde Diazoverbindung **222** gebildet, die ihrerseits unter den Reaktionsbedingungen instabil war und zu Carben **223** reagierte. Durch Addition des Carbens an die exocyclische Doppelbindung bildete sich das [5.4.0.0^{1,3}]Undecan-Skelett von *rac*-**216** (Schema 101).



Schema 101: Synthese von (\pm)-Thujopsen (**216**) nach BÜCHI und WHITE.

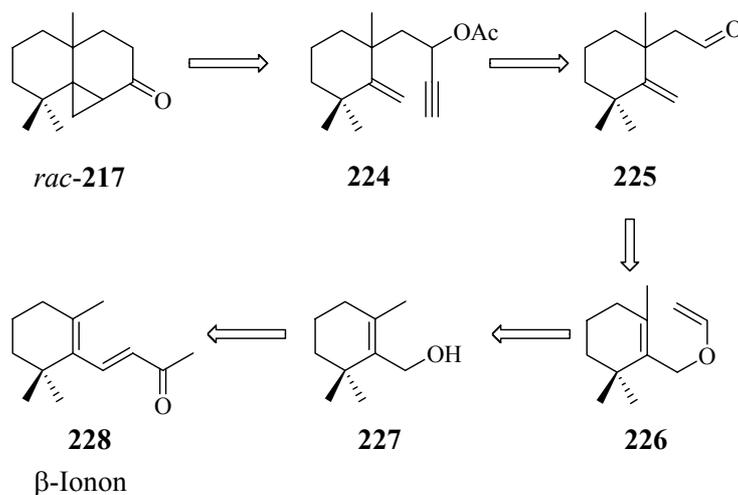
Das (\pm)-Thujopsen *rac*-**216** wurde neben anderen Kohlenwasserstoffen mit nur 4 % Ausbeute isoliert. Weitere Synthesen,^[258-261] die auf dem gleichen Konzept beruhen und von

Diazoverbindungen ausgehen, zeigen ähnliche Schwachstellen hinsichtlich Selektivität und Ausbeute.

Ihre Struktur und die Schwächen der klassischen Synthesen machten die Thujopsan-Terpene 3-Thujopsen (**216**) und Mayuron (**217**) zu idealen Zielverbindungen für den Aufbau durch die Metall-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetaten.

5.1.2 Retrosynthetische Analyse

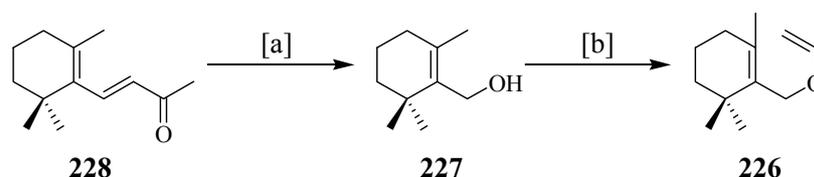
Bei der retrosynthetischen Analyse (Schema 102) wurde von (\pm)-Mayuron (*rac*-**217**) ausgegangen, aus dem (\pm)-3-Thujopsen (*rac*-**216**) zugänglich sein sollte. *rac*-**217** würde demnach über eine Metall-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetat **224** synthetisiert werden, das sich von Aldehyd **225** ableitet. In einer CLAISEN-Umlagerung von Vinylether **226** sollte dieser Aldehyd zugänglich sein. Der für die Synthese von Vinylether **226** benötigte Allylkohol **227** ließe sich durch Ozonolyse aus β -Ionon (**228**) erhalten.



Schema 102: Retrosynthetische Analyse von (\pm)-Mayuron (*rac*-**217**).

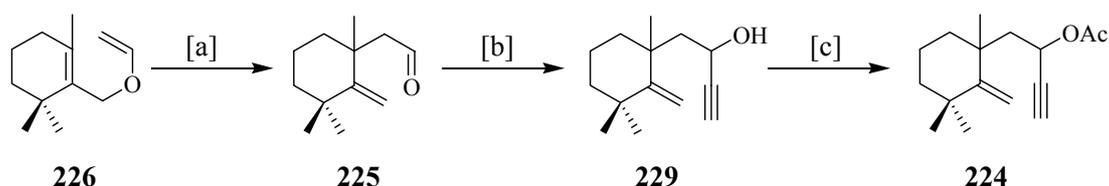
5.1.3 Synthese von Propargylacetat **224**

Der Allylkohol **227** ließ sich aus β -Ionon (**228**) als preiswertes Ausgangsmaterial durch Ozonolyse erhalten (Schema 103).^[262] In einer Ir-katalysierten Veretherung mit Vinylacetat wurde aus dem Allylkohol **227** der Vinylalkohol **226** gebildet.^[263]



Schema 103: Synthese von Vinylether **226** ausgehend von β -Ionon (**228**). [a] O_3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, MeOH, dann NaBH_4 , 40 %. [b] $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, Na_2CO_3 , Vinylacetat, $100\text{ }^\circ\text{C}$, Toluol, 55 %.

In der folgenden CLAISEN-Umlagerung wurde Aldehyd **225** mit einer Ausbeute von 95 % synthetisiert (Schema 104).^[262] Die nachfolgende Addition von Ethynylmagnesiumbromid an die Carbonylgruppe lieferte Propargylalkohol **229** mit einer Ausbeute von 83 % in einem Diastereomerenverhältnis von 7:3. Durch Veresterung mit Essigsäureanhydrid wurde Propargylacetat **224** erhalten.

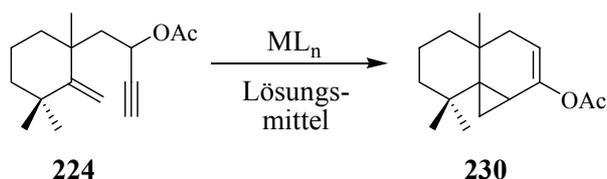


Schema 104: Synthese von Propargylacetat **224** aus Vinylether **226**. [a] $180\text{ }^\circ\text{C}$, Toluol, 95 %. [b] Ethynylmagnesiumbromid, THF, 83 %. [c] DMAP, Ac_2O , Et_3N , 95 %.

Nach erfolgreicher Synthese von Propargylacetat **224** konnte mit der Suche nach geeigneten Bedingungen für die Cycloisomerisierung begonnen werden.

5.1.4 Katalysator- und Lösungsmittel-Screening

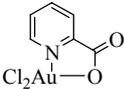
Bei der Suche nach einem geeigneten Katalysatorsystems für die Umlagerung von Propargylacetat **224** zu Enolacetat **230** (Schema 105) wurden verschiedene Metallsalze in Kombination mit diversen Lösungsmitteln (Tabelle 11) untersucht.



Schema 105: Cycloisomerisierung von Propargylacetat **224** zu Enolacetat **230**. Untersuchung verschiedener Katalysatoren und Lösungsmittel.

Wie zuvor bei den 2-Caren-Terpenen wurde das Screening in kleinen Schlenk-Gefäßen in einem Heizblock durchgeführt. Dabei steigerte man die Temperatur schrittweise und verfolgte den Reaktionsverlauf mittels GC/MS-Analytik und Dünnschichtchromatographie.

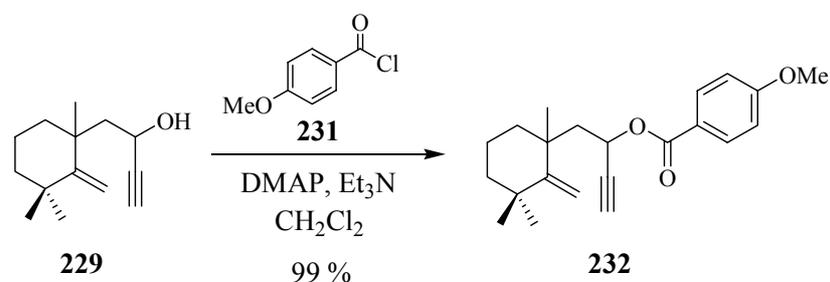
Tabelle 11: Übersicht über die im Screening eingesetzten Katalysatoren und Lösungsmittel.

Katalysatoren	Lösungsmittel
PtCl ₂ , PtBr ₂ , PtI ₂ , Pt(CN) ₂ , [Pt(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂], PtCl ₄	
AuCl, AuCl ₃ , [Au(PPh ₃)Cl]/AgSF ₆ [Au(PPh ₃)Cl]/AgBF ₄ ,  	Toluol, DME, CH ₃ CN, THF, CH ₂ Cl ₂ , Cl(CH ₂) ₂ Cl
Ag(OTf), Hg(OTf) ₂ , PdCl ₂ , [Rh ₂ (OAc) ₄], RhCl ₃ , RuCl ₃ , [RuCl ₂ (CO) ₃] ₂ , InCl	

In keinem der untersuchten Fälle kam es zur ausschließlichen Bildung des gewünschten Produktes. So wurden neben dem vermuteten Gemisch der diastereomeren Produkte weitere Nebenprodukte beobachtet, die sich nicht abtrennen ließen.

5.1.5 Synthese verschiedener Propargylester

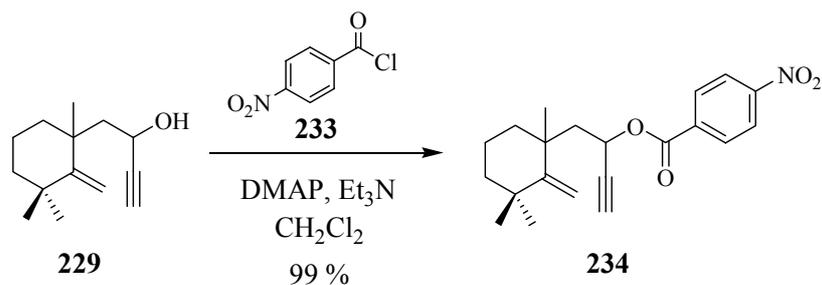
Um den Einfluss der Estergruppe auf den Reaktionsverlauf zu untersuchen, wurden verschiedene Propargylester synthetisiert. Durch Umsetzung von Propargylalkohol **229** mit 4-Methoxy-benzoylchlorid (**231**) ließ sich Propargylester **232** mit nahezu quantitativer Ausbeute isolieren (Schema 106).



Schema 106: Synthese von *p*-Methoxyaryl-Propargylester **232**.

Falls eine elektronenreichere Carbonylgruppe bei der Cycloisomerisierung von Vorteil sein sollte, wäre diese Voraussetzung bei Propargylester **232** durch den +M-Effekt der Methoxygruppe gegeben.

Der entgegengesetzte Effekt liegt bei *p*-Nitroarylester **234** mit seiner elektronenziehenden Nitrogruppe vor. Diese Verbindung wurde ebenfalls in nahezu quantitativer Ausbeute durch Umsetzung von Propargylester **229** mit 4-Nitro-benzoylchlorid (**233**) erhalten (Schema 107).



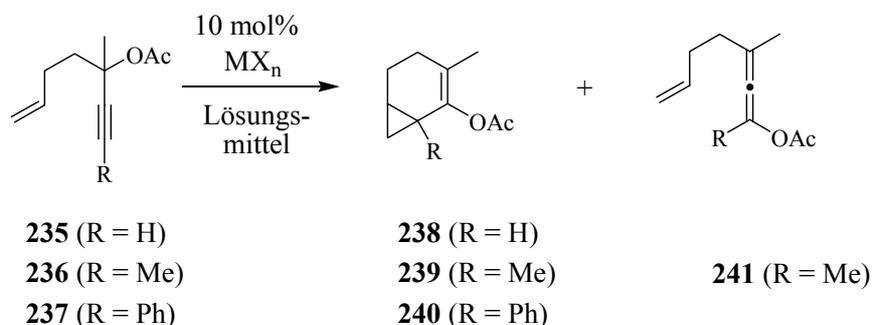
Schema 107: Synthese von *p*-Nitroaryl-Propargylester **234**.

Die Umsetzung der Arylester **232** und **234** bei Einsatz verschiedener Katalysatoren führte zu keinem brauchbaren Ergebnis. Beide Verbindungen reagierten langsam unter Bildung diverser Nebenprodukte.

Mit den Erfahrungen aus der Synthese der Cubeban-Terpene, bei der die verschiedenen diastereomeren Propargylacetate bei der Cycloisomerisierung zu unterschiedlichen Produkten reagierten, schien es wenig sinnvoll ein Gemisch von Diastereomeren einzusetzen. Auf weitergehende Untersuchungen in diese Richtung musste aus zeitlichen Gründen verzichtet werden.

5.2 Untersuchungen zur Cycloisomerisierung diverser Propargylacetate

Die systematische Untersuchung der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten für den Aufbau von Ringsystemen sollte anhand leicht zugänglicher Substrate erfolgen.^[264]



Schema 108: Versuch zur Cycloisomerisierung der Propargylacetate **235-237**.

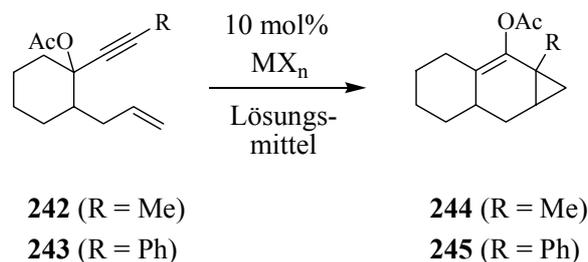
Für die in Schema 108 gezeigte Reaktion wurden unter Verwendung diverser Katalysatoren und Lösungsmittel die in Tabelle 12 aufgeführten Ergebnisse erhalten. In der PtCl_2 -katalysierten Umsetzung von Verbindung **235** konnte in einem größeren Maßstab das [4.1.0]Heptylacetat **238** mit einer Ausbeute von 75 % isoliert werden (Nr. 1).^[166] Bei der Reaktion von Verbindung **236** mit Methyl-substituierter Alkingruppe bildete sich unter gleichen Bedingungen das Allen **241** (Nr. 2), wohingegen sich das Phenyl-substituierte Alkin **237** zersetzte (Nr. 3). Im Fall der $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ ^[9-12] katalysierten Reaktion wurde bei Einsatz von Substrat **235** neben der Bildung diverser Nebenprodukte das [4.1.0]Heptylacetat detektiert (Nr. 4). Substrat **236** zersetzte sich unter den Reaktionsbedingungen (Nr. 5). Verbindung **237** reagierte zu einem Hauptprodukt, das aufgrund der schwer abzutrennenden Nebenprodukte nicht mit Sicherheit charakterisiert werden konnte (Nr. 6). Die Reaktionen, bei denen AuCl_3 und AuCl als Katalysatoren verwendet wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen. So reagierte Substrat **235** in beiden Fällen überwiegend zu Produkt **238**, begleitet von Bildung diverser Nebenprodukte (Nr. 7 und 10). Aus Verbindung **236** bildete sich Allen **241** als Hauptprodukt, sowie mehrere Nebenkomponenten (Nr. 8 und 11). Bei der Umsetzung von Propargylacetat **237** konnte nur die Zersetzung des Substrats beobachtet werden (Nr. 9 und 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der Cycloisomerisierung von Propargylacetats **235-237**. Es wurden 10 mol% Katalysator und eine 0.1 M Lösungen der Substrate eingesetzt.

Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	Substrat	Ergebnis ^a
1	PtCl ₂	Toluol	235	[4.1.0]Heptenylacetat 238 (75 %) ^b
2	"	"	236	Allen 240 (81 %)
3	"	"	237	Produktgemisch
4	Hg(OTf) ₂	"	235	[4.1.0]Heptenylacetat 238 (77 %) + Nebenprodukte
5	"	"	236	Zersetzung
6	"	"	237	70 % Produkt + Nebenprodukte
7	AuCl ₃	1,2-Dichlorethan	235	[4.1.0]Heptenylacetat 238 + Nebenprodukte
8	"	"	236	Allen 240 (78 %) + Nebenprodukte
9	"	"	237	Zersetzung
10	AuCl	"	235	[4.1.0]Heptenylacetat 238 + Nebenprodukte
11	"	"	236	Allen 240 (76 %) + Nebenprodukte
12	"	"	237	Zersetzung

^a GC/MS-Analyse, ^b isolierte Verbindung

Die Versuche zur Cycloisomerisierung der Propargylacetate **242** und **243** (Schema 109) sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Die PtCl₂-katalysierte Reaktion führte im Fall von Verbindung **242** zu einem komplexen Produktgemisch (Nr. 1). Bei Einsatz von Verbindung **243** wurde unter denselben Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet (Nr. 2). Verwendete man Hg(OTf)₂ als Katalysator bildete sich aus Substrat **242** eine Hauptkomponente (Produkt I) (Nr. 3). Es gelang jedoch nicht diese von den Nebenprodukten abzutrennen, um eine vollständige Charakterisierung durchzuführen. Verbindung **243** ergab ein komplexes Gemisch verschiedener Produkte (Nr. 4). Führte man die Reaktion mit AuCl₃ als Katalysator aus, wurde im Fall von Substrat **242** die Bildung von Produkt I beobachtet, das wiederum mit diversen Nebenprodukten verunreinigt war (Nr. 5). Bei dem Versuch Substrat **242** zu cyclisieren, konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden (Nr. 6), so auch bei Verwendung von AuCl als Katalysator (Nr. 8). Unter diesen Bedingungen reagierte Propargylacetat **242** zu zwei Hauptprodukten (Produkt I und II), die wiederum mit verschiedenen Nebenprodukten verunreinigt waren (Nr.7).



Schema 109: Versuch zur Cycloisomerisierung der Propargylacetate **242** und **243**.

Tabelle 13: Ergebnisse der Cycloisomerisierung der Propargylacetate **242** und **243**. Es wurden 10 mol% Katalysator und eine 0.1 M Lösungen der Substrate eingesetzt.

Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	Substrat	Ergebnis ^a
1	PtCl ₂	Toluol	242	Komplexes Produktgemisch
2	"	"	243	Kein Umsatz
3	Hg(OTf) ₂	"	242	Produkt I (61 %) + Nebenprodukte
4	"	"	243	Komplexes Produktgemisch
5	AuCl ₃	1,2-Dichlorethan	242	Produkt I (44 %) + Nebenprodukte
6	"	"	243	Zersetzung
7	AuCl	"	242	Produkt I (44 %) + Produkt II (31 %) + Nebenprodukte
8	"	"	243	Zersetzung

^a GC/MS-Analyse

Die Cycloisomerisierung der gezeigten Substrate führte in den meisten Fällen nicht zu den gewünschten Produkten. Eine Ausweitung der Untersuchungen auf weitere Metallsalze konnte aus zeitlichen Gründen nicht erfolgen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung und Anwendung von Metallkatalysierten Cycloisomerisierungen, mit deren Hilfe sich komplizierte aromatische und aliphatische Verbindungen aufbauen lassen.

So konnte die Synthese hochfunktionalisierter Phenanthrene in wenigen Schritten über eine PtCl₂-katalysierte Cycloisomerisierung realisiert werden. Bei den Verbindungen **33-36** handelt es sich um natürlich vorkommende Derivate des Combretastatins A-4 (Abbildung 15). Ein Derivat dieses Stilbens, das Combretastatin-A-4-phosphat, befindet sich in Phase I/II klinischer Studien und zeigt vielversprechende zytotoxische Eigenschaften gegenüber bestimmten Krebszellen. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit lässt sich vermuten, dass die synthetisierten Phenanthrene vergleichbare pharmakologische Eigenschaften besitzen.

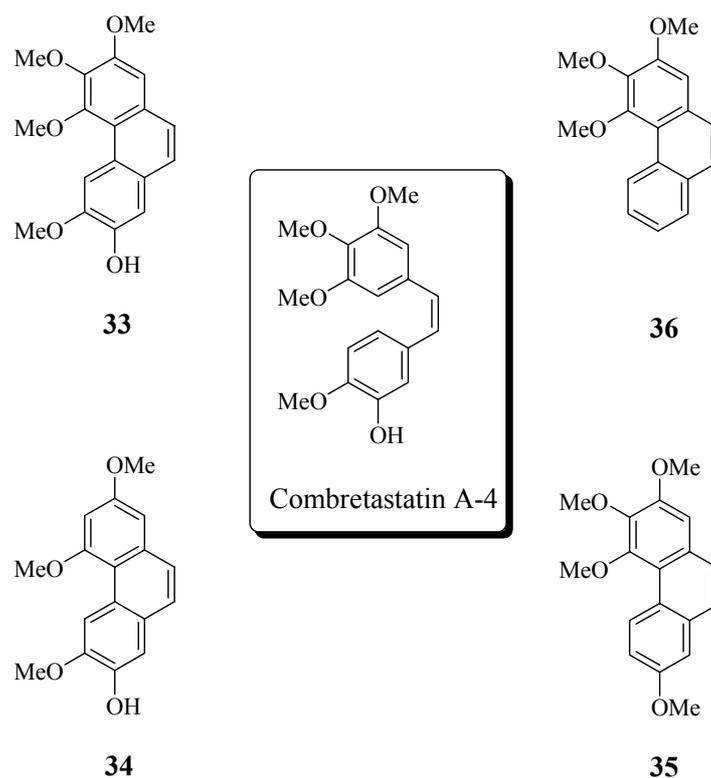
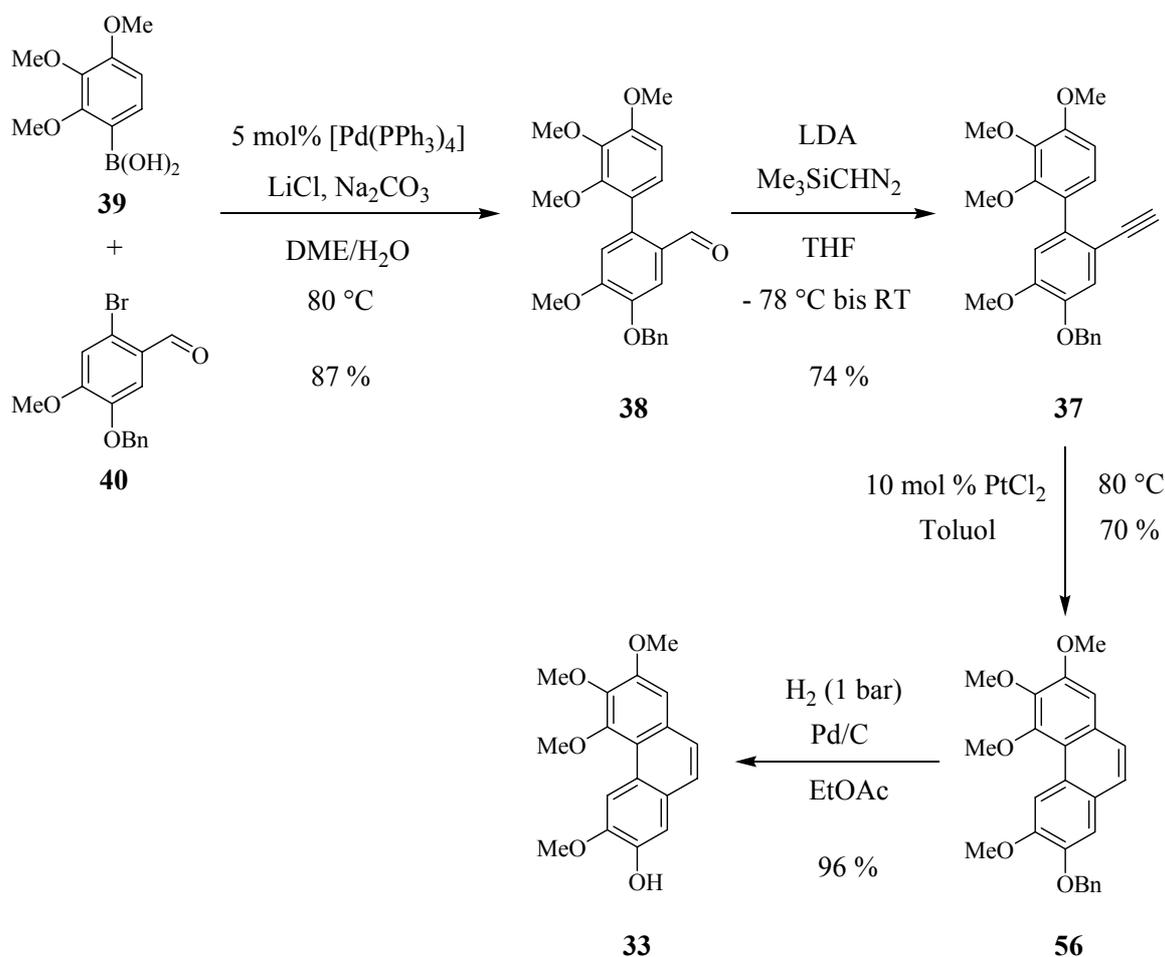


Abbildung 15: Phenanthren-Analoga von Combretastatin A-4.

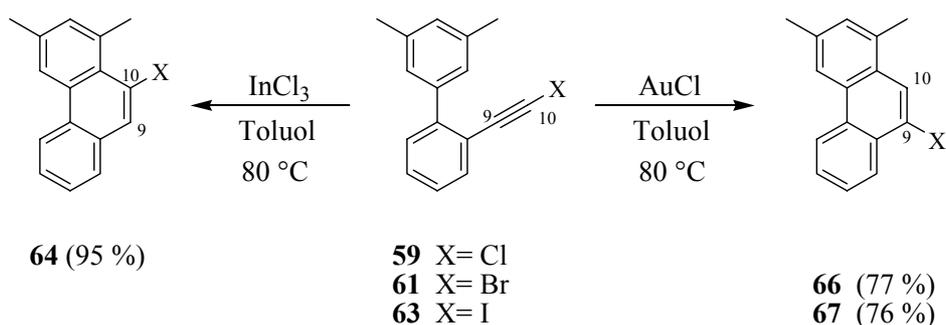
Das Konzept soll anhand der Synthese von Phenanthren **33** zusammengefasst werden. Der Aldehyd **38** war über eine SUZUKI-MIYAURA Kupplung der Boronsäure **39** mit Bromid **40** in guter Ausbeute zugänglich (Schema 110). Die Bildung des entsprechenden Alkins **37** gelang

durch Umsetzung mit TMS-Diazomethan und LDA. Bei der PtCl_2 -katalysierten Cycloisomerisierung als Schlüsselschritt bildete sich das Phenanthren **56** in guter Ausbeute. Der letzte Schritt der Synthese bestand in der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylschutzgruppe, bei der das Phenanthren **33** erhalten wurde. Die Synthese der Phenanthrene **34-36** erfolgte in analoger Weise mit vergleichbar guten Ergebnissen.



Schema 110: Synthese von Phenanthren **33**.

Die Methode der Synthese von Phenanthrenen mit Hilfe der Cycloisomerisierung eignet sich auch zum Aufbau von 9- und 10-Halophenanthrenen. Hier gelang es durch die Wahl des Metallsalzes und des Halogensubstituenten an der Alkingruppe den Verlauf der Reaktion präzise zu lenken (Schema 111). Demnach ließ sich ein Biphenylalkin wie **59**, dessen Alkingruppe ein Chloratom trägt, mit InCl_3 als Katalysator in sehr hoher Ausbeute zum 10-Chlorphenanthren **64** cyclisieren. War die Alkingruppe mit einem Brom- oder Iodatomb substituiert, wurde bei Einsatz von AuCl als Katalysator das 9-Halophenanthren **66** bzw. **67** mit guten Ausbeuten erhalten.



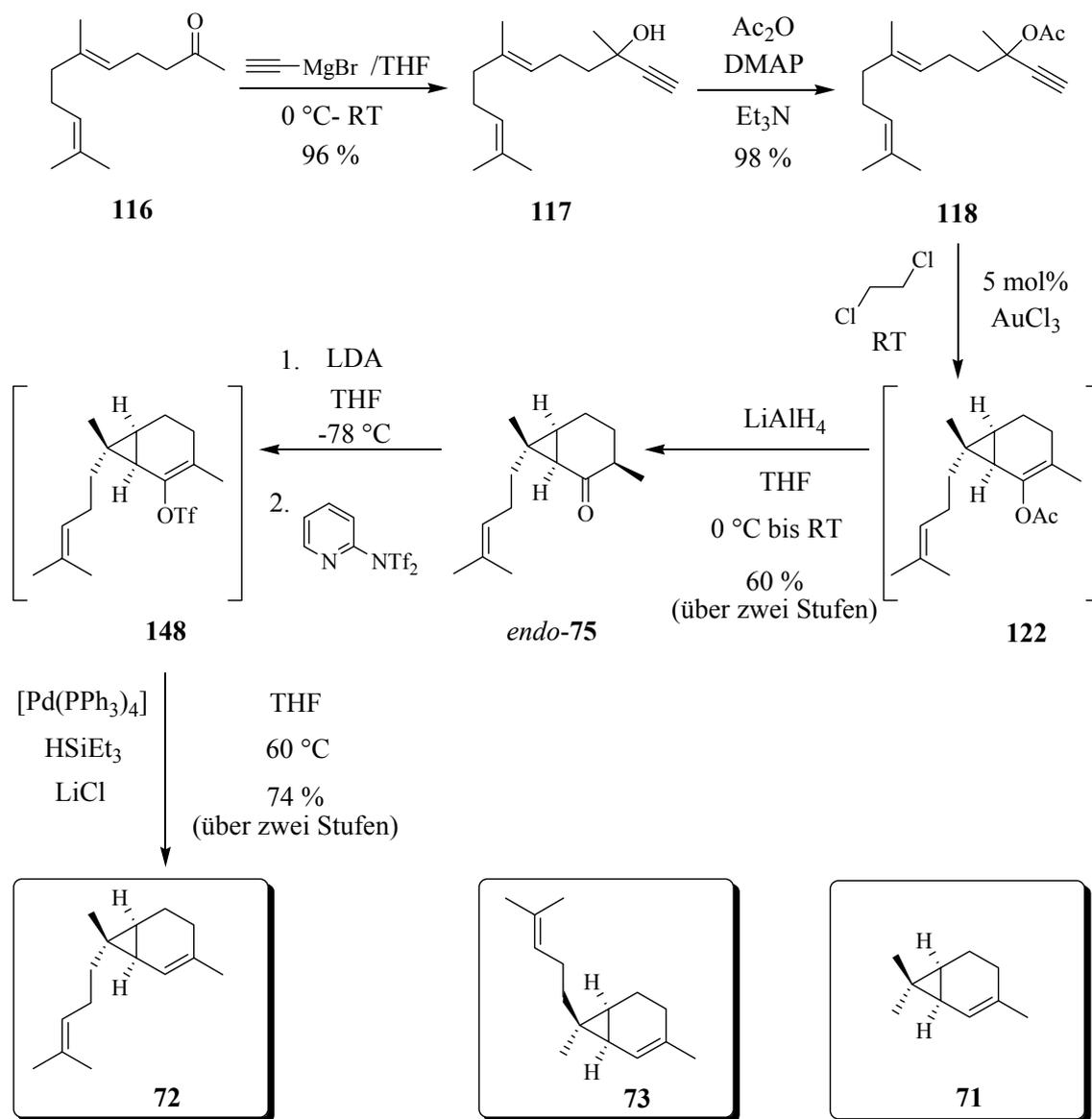
Schema 111: Synthese von 9- bzw. 10-Halophenanthrenen.

Der Zugang zu den 9- bzw. 10-Halophenanthrenen schließt ein wichtige Lücke, da nun die Möglichkeit besteht diese Positionen z.B. durch Kreuzkupplungen weiter zu funktionalisieren. Dies war vorher nicht möglich oder mit erheblichem synthetischem Aufwand verbunden.

Der Aufbau komplizierter aliphatischer Verbindungen durch Cycloisomerisierung konnte anhand der Synthese von Terpenen der 2-Caren Familie demonstriert werden. Hierzu wurde eine leistungsstarke Methode für die Umlagerung von Propargylacetaten entwickelt. Die Synthese von 2-Sesquicaren ist zusammenfassend in Schema 112 dargestellt. Ausgehend von Geranylacetat (**116**) ließ sich Propargylacetat **118** in wenigen Schritten mit hohen Ausbeuten darstellen. Im Schlüsselschritt der Synthese wurde das [4.1.0]-bicyclische Skelett des Produktes in einer AuCl_3 -katalysierten Cycloisomerisierung selektiv aufgebaut. Nach Spaltung des Enolacetats **122** ließ sich aus Keton *endo*-**75** das Enoltriflat **148** synthetisieren. In einer sauber verlaufenden Pd-vermittelten Reduktion mit Triethylsilan konnte das 2-Sesquicaren (**72**) in hoher Ausbeute isoliert werden. Die Terpene 2-Caren (**71**) sowie *epi*-2-Sesquicaren (**73**) wurden in analoger Weise synthetisiert.

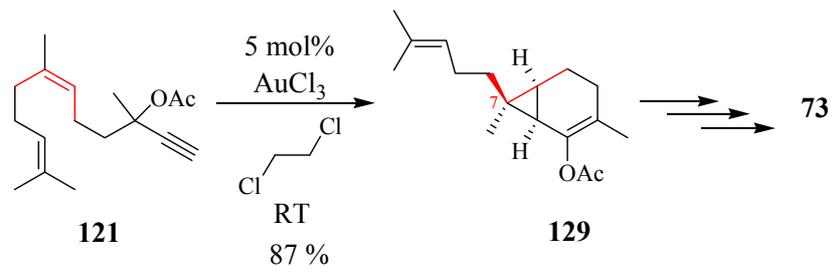
Die AuCl_3 -katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylacetaten ist den herkömmlichen Methoden zur Synthese von Terpenen der 2-Caren Familie hinsichtlich Zahl der Stufen, Selektivität sowie Ausbeute deutlich überlegen. Die Substrate sind leicht zugänglich und im Gegensatz zu den oftmals verwendeten Diazoverbindungen sicher zu handhaben. Neben der Cycloisomerisierung stellt auch der letzte Schritt der Synthese, die Bildung des Alkens **72** aus dem Keton **75**, eine deutliche Verbesserung gegenüber früheren Methoden dar. Die in diesen Fällen oftmals benutzte SHAPIRO-Olefinierung führt zu komplexen Produktgemischen, die

aufwändig getrennt werden mussten und den gewünschten Naturstoff nur in sehr geringen Ausbeuten lieferte.



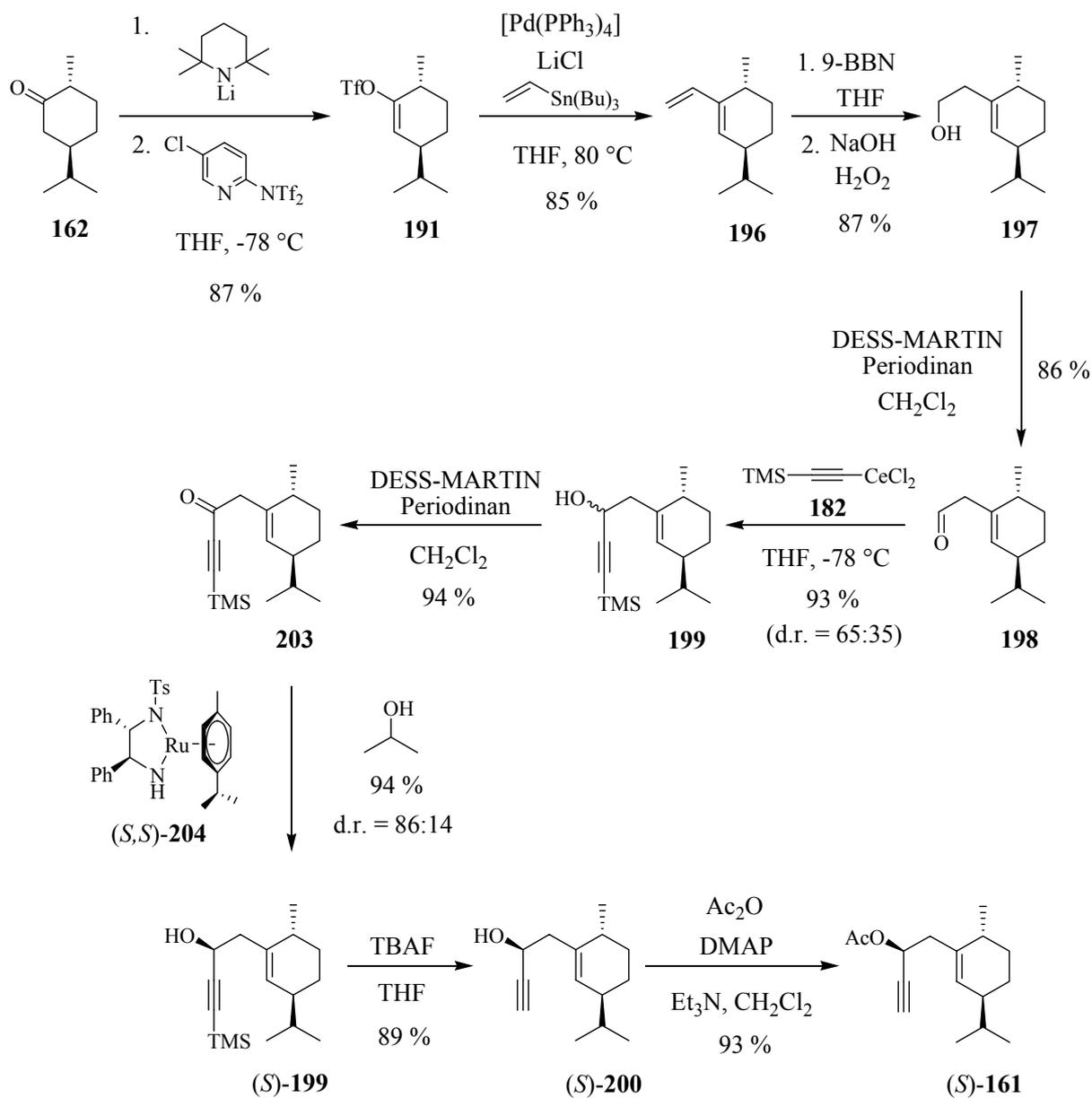
Schema 112: Synthese von 2-Sesquicaren (**72**).

Der stereospezifische Verlauf der Cycloisomerisierung konnte anhand der Synthese von *epi*-2-Sesquicaren (**73**) belegt werden. Dabei bildet das (*Z*)-konfigurierte Propargylacetat **121** im Cycloisomerisierungsschritt selektiv das C-7 Epimer **129** (Schema 113).



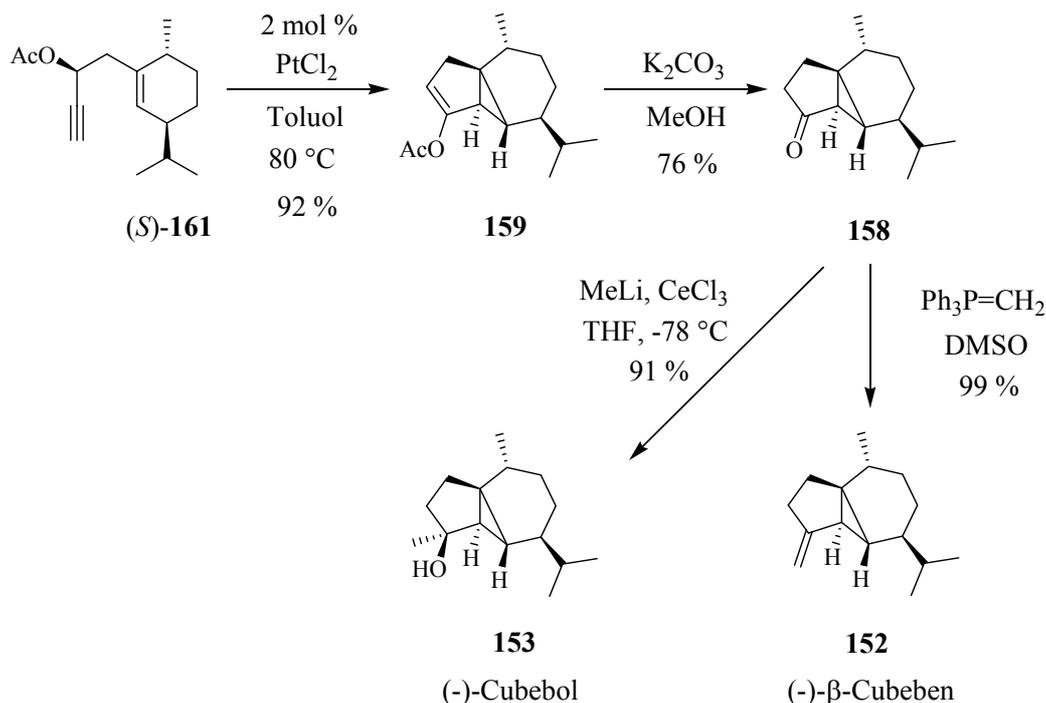
Schema 113: Stereospezifischer Verlauf der Cycloisomerisierung von Propargylacetat **121**.

Die Methode der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten wurde ebenfalls erfolgreich in der Synthese von Terpenen der Cubeban-Familie eingesetzt. Ausgehend von (+)-Carvomenthon (**162**) wurde das zur Cycloisomerisierung eingesetzte Propargylacetat (*S*)-**161** in wenigen Stufen synthetisiert (Schema 114).



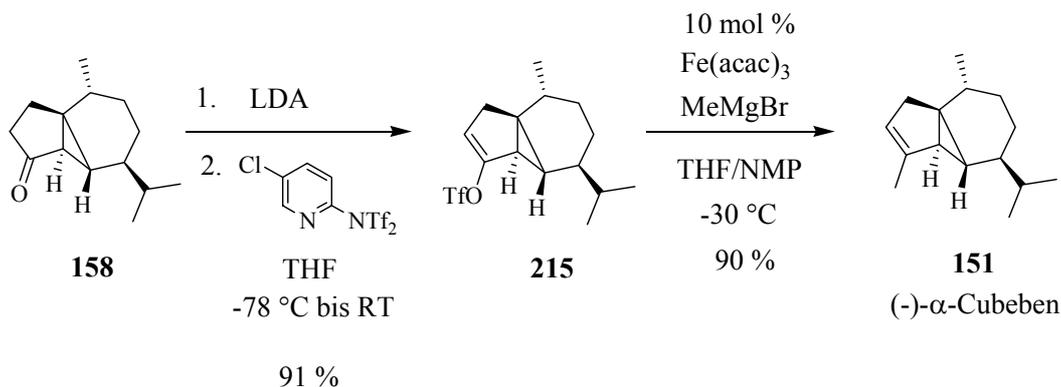
Schema 114: Synthese von Propargylacetat (*S*)-**161**.

Bei der PtCl₂-katalysierten Cycloisomerisierung von Propargylacetat (*S*)-**161** wurde nach Spaltung des Enolacetats **159** das Norketon **158** als Schlüsselintermediat in hoher Ausbeute erhalten (Schema 115).



Schema 115: Cycloisomerisierung Propargylacetat (*S*)-**161** und anschließender Synthese von (-)-Cubebol und (-)-β-Cubeben.

Ausgehend von Norketon **158** waren die Cubeban-Terpene (-)-β-Cubeben (**152**) und (-)-Cubebol (**153**) in wenigen Schritten und mit hohen Ausbeuten zugänglich. (-)-α-Cubeben (**151**) wurde über das Enoltriflat **215** in einer Fe-katalysierten Kreuzkupplung mit MeMgBr unter milden Bedingungen synthetisiert (Schema 116).

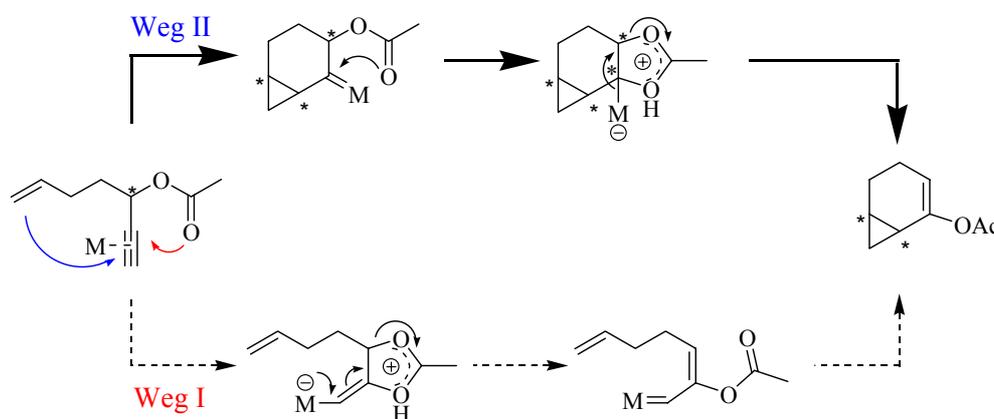


Schema 116: Synthese von (-)-α-Cubeben mittels Fe-katalysierter Kreuzkupplung.

Im Vergleich zu früheren Synthesen der Cubeban-Terpene, die im Schlüsselschritt auf der Zersetzung von Diazoverbindungen beruhen, ist die entwickelte Cycloisomerisierung von

Propargylacetat (*S*)-**161** diastereoselektiv und bildet das Cubeban-Skelett in hoher Ausbeute. Zwei weitere entscheidende Verbesserungen wurden bei der Synthese von (-)-Cubebol und (-)- α -Cubeben aus dem Norketon **158** erzielt. Bei der Fe-katalysierten Kreuzkupplung von MeMgBr mit dem Enoltriflat **215** zum (-)- α -Cubeben handelt es sich um eine sehr sauber verlaufende Reaktion, die den Naturstoff in hohen Ausbeuten liefert. Bisher wurde das Terpen mittels präparativer Gaschromatographie aus einem Gemisch verschiedener Isomere isoliert, das bei der Dehydratisierung von Cubebol entstand. (-)-Cubebol selbst wurde zuvor durch Addition von MeMgBr oder MeLi an die Carbonylgruppe von Norketon **158** in einer Ausbeute von lediglich 42 % erhalten. Durch den Einsatz von CeCl₃ konnte die Ausbeute in der hier entwickelten Synthese auf 91 % gesteigert werden.

Bei den Arbeiten zur Synthese der Cubeban-Terpene konnten erstmals Einblicke in den mechanistischen Verlauf der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten erhalten werden. Demnach verläuft die Reaktion über einen dem Weg II (Schema 117) entsprechenden Mechanismus und nicht wie bisher angenommen über eine OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Umlagerung (Weg I).



Schema 117: Mögliche Reaktionswege bei der Umlagerung von Propargylacetaten. Weg I: OHLOFF-RAUTENSTRAUCH Mechanismus. Weg II: Alternativer Mechanismus.

In Kapitel 5 wurden schließlich die Grenzen der Cycloisomerisierung von Propargylacetaten anhand der versuchten Synthese der Thujopsan-Terpene (\pm)-3-Thujopsen (**216**) und (\pm)-15-Nor-4-thujopsen-on (Mayuron) (**217**) gezeigt. Eine systematische Untersuchung der Cycloisomerisierung erfolgte unter Verwendung einfacher Propargylacetate.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine Hinweise

7.1.1 Arbeitstechniken

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) mit Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser) als stationärer Phase oder ggf. mit Hilfe automatisierter Chromatographieapparaturen (CombiFlash[®] von Isco, Inc.) durchgeführt.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurden 40x80 mm Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel eingesetzt (Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ und Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht oder durch Anfärbung mit wässriger, schwefelsaurer Cerammoniumnitrat/Ammoniummolybdat-Lösung oder basischer Kaliumpermanganat-Lösung.

7.1.2 Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über den folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton (CaH₂), Acetonitril (CaH₂), Benzol (Na), CCl₄ (P₄O₁₀), CH₂Cl₂ (P₄O₁₀), Diethylether (Na/K-Legierung), N,N-Diisopropylamin (CaH₂), DME (Na/K-Legierung), DMF (Dibutylzinn-dilaureat, Desmodur[®]), DMSO (CaH₂), Ethanol (Mg), Methanol (Mg), Pyridin (CaH₂), THF (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung), Toluol (NaAlEt₄ oder Na/K-Legierung), Triethylamin (CaH₂).

7.2 Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektren wurden an folgenden Bruker FT-NMR Geräten aufgenommen: AV 400 bzw. AMX 400 (^1H : 400.1 MHz; ^{13}C : 100.5 MHz) und DPX 300 bzw. AMX 300 (^1H : 300.1 MHz; ^{13}C : 75.5 MHz) Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan oder dem entsprechenden Lösungsmittelsignal als Referenz angegeben (CDCl_3 : $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm; CHCl_3 in CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm; CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{C}} = 53.8$ ppm; CH_2Cl_2 in CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{H}} = 5.32$ ppm; C_6D_6 : $\delta_{\text{C}} = 128.06$ ppm; C_6H_6 in C_6D_6 : $\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm). Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben.

Wo angegeben, wurden Zuordnungen anhand von 1D- und 2D-Spektren gemacht, die man mit den folgenden Pulssequenzen der Bruker Pulsprogrammibliothek erhielt: DEPT, COSY (cosygs und cosydqtq); HSQC (invietgssi) optimiert für $^1J(\text{C,H}) = 145$ Hz; HMBC (inv4gslplrnd) für Korrelationen via $^nJ(\text{C,H})$; HSQC-TOCSY (invietgsm1) mit einer MLEV17 Mischungszeit von 120 ms.

Infrarotspektroskopie:

Infrarotspektren wurden an einem Nicolet Magna-IR750 Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind als Wellenzahl $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie:

EI-Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 8200 oder Finnigan MAT 8400 Spektrometer aufgenommen. ESI-Messungen wurden an einem Bruker ESQ3000 durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer gemessen.

Analytische Gaschromatographie:

Analytische GC/MS-Messungen wurden an Hewlett-Packard HP 6890 bzw. Agilent 6890 Geräten mit einer $0.25\text{mm} \times 30\text{m} \times 0.25\mu\text{m}$ Kapillarsäule (HP-5MS, Crosslinked 5 % Phenylmethylsiloxan) und einem Agilent 5973Network Massendetektor, sowie an einem Hewlett-Packard HP 5890 Gaschromatographen mit Finnigan MAT SSQ 7000 Massendetektor durchgeführt. Der quantitativen Auswertung liegt die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung der Responsefaktoren zugrunde.

Analytische Flüssigkeitschromatographie:

HPLC-Messungen erfolgten an Shimadzu LC-10A Geräten mit Diodenarray- oder UV-Detektoren. LC-MS Kopplungen wurden an einem Shimadzu LCMS-2020 Gerät durchgeführt.

Präparative Flüssigkeitschromatographie:

Die präparative HPLC wurde an einem Shimadzu Lc-8A Gerät mit FRC-10A Fraktionssammler durchgeführt. Die Trennung erfolgte auf einer NW50-Säule (214 x 48 mm) mit LiChrospher-Si-60 (12 μm) als stationärer Phase.

Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium H. Kolbe in Mülheim an der Ruhr durchgeführt.

Schmelzpunktbestimmung:

Schmelzpunkte wurden mit der Schmelzpunktbestimmungsapparatur B-540 der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwertbestimmung:

Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer Modell 343 bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589 \text{ nm}$ in einer 10 cm Küvette bei 20 °C gemessen. Die Werte wurden als spezifische Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ angegeben.

Kristallstrukturanalyse:

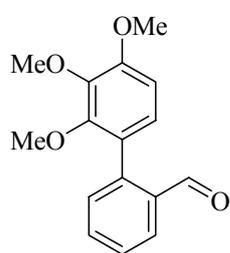
Kristallstrukturen wurden mit einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit einer Drehstromanode mit 0.3 mm Fokus gemessen. Die Elementarzellparameter wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt. Die Strukturen wurden mit Hilfe der Programme SHELXS-97 gelöst und mit SHELXL-97 verfeinert. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem Programm DIAMOND.

7.3 Synthese der Phenanthrene

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur SUZUKI-MIYAJIURA Kreuzkupplung (AV 1):

Das Arylbromid wurde zusammen mit der Boronsäure, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und LiCl in DME unter Argon vorgelegt. Nach Zugabe einer mit Argon gespülten Lösung von Na_2CO_3 in Wasser wurde die Suspension 12 Stunden auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Im Anschluss wurde mit Wasser verdünnt und mit *tert*-Butyl-methylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde am RV eingeeengt und der Rückstand mittels FC gereinigt.

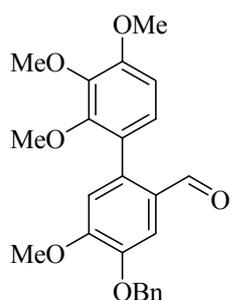
2,3,4-Tetramethoxy-2'-carboxy-biphenyl (45):



Gemäß AV 1 wurden 2-Brom-benzaldehyd (**43**) (4.00 g, 22.00 mmol), 2,3,4-Trimethoxy-phenylboronsäure (**39**) (6.90 g, 32.00 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1.25 g, 1.10 mmol) und LiCl (2.75 g, 65.0 mmol) in DME (150 ml) vorgelegt und Na_2CO_3 (9.16 g, 87 mmol) in Wasser (40 ml) zugesetzt. FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten (4.98 g, 85 %).

Smp.: $98\text{--}99\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.85$ (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 8.00 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.62 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.93 (s, 6 H), 3.55 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.4, 154.1, 151.2, 142.1, 141.4, 133.9, 133.5, 131.3, 127.6, 126.9, 125.6, 124.6, 107.5, 61.1, 60.7, 56.1$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2996, 2936, 2839, 2750, 1696, 1597, 1466, 1411, 1283, 1096, 765\text{ cm}^{-1}$. MS (EI) m/z : 272 (100) $[\text{M}^+]$, 257 (12), 241 (60), 198 (13), 115 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.3): C 70.58, H 5.92; gef.: C 70.63, H 6.04.

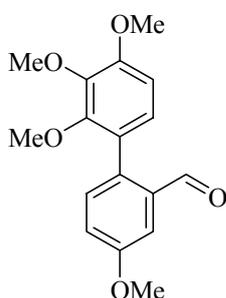
4-(Benzyl)oxy-2',3',4',5-tetramethoxy-2-carboxy-biphenyl (38):



Gemäß AV 1 wurden 5-(Benzyl)oxy-2-brom-4-methoxybenzaldehyd (**40**) (100 mg, 0.30 mmol), 2,3,4-Trimethoxy-phenylboronsäure (**39**) (100 mg, 0.47 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (18 mg, 0.016 mmol) und LiCl (40 mg, 0.93 mmol) in DME (15 ml) vorgelegt und eine Lösung von Na_2CO_3 (132 mg, 1.24 mmol) in Wasser (2 ml) zugesetzt. FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1). Das Produkt wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (110 mg, 87 %). Smp.: $143\text{--}144\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.69$ (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.45 (m, 5 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz,

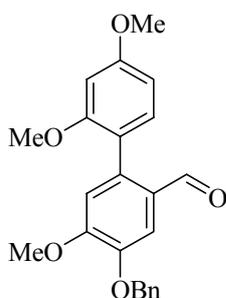
1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92 (s, 6 H), 3.59 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.2, 154.0, 153.9, 151.5, 147.8, 142.2, 137.0, 136.5, 128.6, 128.1, 127.63, 127.2, 125.9, 124.3, 113.6, 110.3, 107.3, 70.9, 61.1, 60.8, 56.2$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2931, 2856, 2836, 2776, 1680, 1594, 1491, 1454, 1254, 1015$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 408 (60.8) [M^+], 377 (27), 317 (100), 91 (39). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (408.45): C 70.58, H 5.92; gef.: C 70.68, H 5.99.

2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-carboxy-biphenyl (44):



Gemäß AV 1 wurden 2-Bromo-5-methoxybenzaldehyd (**42**) (100 mg, 0.47 mmol), 2,3,4-Trimethoxy-phenylboronsäure (**39**) (148 mg, 0.69 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (26.8 mg, 0.023 mmol) und LiCl (59 mg, 1.39 mmol) in DME (20 ml) vorgelegt und eine Lösung von Na_2CO_3 (197 mg, 1.24 mmol) in Wasser (3 ml) zugesetzt. FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1). Das Produkt wurde als bräunlich weißer Feststoff erhalten (125 mg, 89 %). Smp.: 102-103 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.80$ (s, 1 H), 7.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 3$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 6 H), 3.90 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.3, 159.1, 153.9, 151.4, 142.1, 134.7, 134.3, 132.5, 125.7, 124.4, 121.2, 109.5, 107.5, 61.1, 60.6, 56.1, 55.6$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2974, 2940, 2844, 2752, 1682, 1597, 1484, 1459, 1436, 1420, 1405$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 302 (100) [M^+], 287 (14), 271 (67), 228 (14); Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (302.33): C 67.54, H 6.00; gef.: C 67.66, H 5.91.

4-(Benzyl)oxy-2',4',5-trimethoxy-2-carboxy-biphenyl (47):



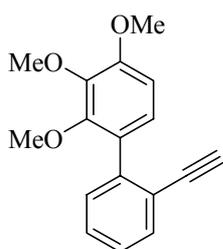
Gemäß AV 1 wurden 2-Bromo-5-(benzyl)oxy-4-methoxy-benzaldehyd (**40**) (1.00 g, 3.11 mmol), 2,4-Dimethoxy-phenylboronsäure (**46**) (850 mg, 4.67 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (180 mg, 0.156 mmol) und LiCl (396 mg, 9.34 mmol) in DME (20 ml) vorgelegt und eine Lösung von Na_2CO_3 (1.32 mg, 12.45 mmol) in Wasser (6 ml) zugesetzt. FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (1.04 g, 88 %). Smp. : 120-121 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.62$ (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.35 (m, 3 H),

7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.59 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 2.1$, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.6, 161.2, 157.7, 154.0, 147.7, 137.2, 136.6, 132.1, 128.6, 128.1, 127.6, 127.3, 119.2, 113.7, 110.1, 104.7, 98.5, 70.8, 56.2, 55.2$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2933, 2865, 1669, 1594, 1497, 1455, 1436, 1455, 1436, 1393, 1380, 1347, 1306, 1287, 1274, 1254, 1208$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 378 (50) [M^+], 287 (100), 91 (37). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (378.43): C 73, H 5.86; gef.: C 72.88, H 5.82.

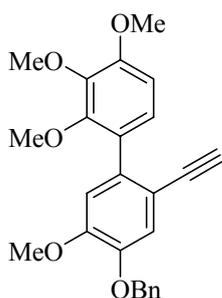
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Biphenylalkin-Derivate (AV 2):

Zu einer Lösung von $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ in THF wurde bei 0°C eine Lösung von $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan) zugetropft und eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen auf -78°C wurde eine Lösung von TMS-Diazomethan (2 M in Hexan) zugetropft und das Gemisch eine Stunde gerührt. Die Biphenylcarbonylverbindung wurde als Lösung in THF zugetropft. Es wurde über Nacht gerührt währenddessen das Kühlbad auftaute. Bei 0°C wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am RV entfernt.

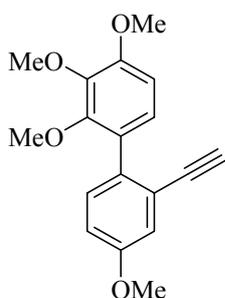
2,3,4-Trimethoxy-2'-ethinyl-biphenyl (54):



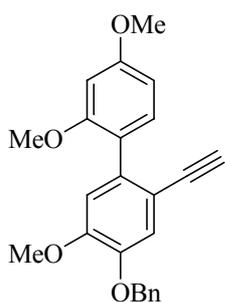
Durchführung gemäß AV 2: $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1 ml, 7.16 mmol) in THF (10 ml); $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 4.13 ml, 6.61 mmol); TMS-Diazomethan (2 M in Hexan, 3.30 ml, 6.61 mmol); 2,3,4-Trimethoxy-2'-carboxy-biphenyl (**45**) (1.50 g, 5.50 mmol) in THF (20 ml). Das Produkt wurde in Form weißer Kristalle erhalten (1.25 g, 84 %). Smp.: $89-90^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.9 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.97 (s, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.4, 151.6, 142.1, 141.4, 133.0, 128.4, 127.4, 126.9, 125.4, 122.0, 106.7, 83.2, 79.7, 61.1, 61.0, 56.0$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3274, 3004, 2965, 2939, 2840, 1600, 1591, 1502, 1479, 1458, 1432, 1410, 1308, 1289, 1269, 1098$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 268 (100) [M^+], 253 (15), 237 (16), 222 (31), 210 (17), 139 (33); Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (268.32): C 76.10, H 6.01; gef.: C 75.88, H 6.04.

4-(Benzyl)oxy-2',3',4',5-tetramethoxy-2-ethynyl-biphenyl (37):

Durchführung gemäß AV 2: i Pr₂NH (0.259 ml, 1.85 mmol) in THF (3 ml); *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 1.065 ml, 1.70 mmol); TMS-Diazomethan (2 M in Hexan, 0.852 ml, 1.70 mmol); 4-(Benzyl)oxy-2',3',4',5-tetramethoxy-2-carboxy-biphenyl (**38**) (580 mg, 1.42 mmol) in THF (7 ml). Das Produkt wurde in Form gelblich weißer Kristalle erhalten (423 mg, 74 %). Smp.: 121-122 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (m, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.83, (s, 1 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.7, 152.0, 150.3, 147.3, 142.5, 137.2, 135.7, 129.0, 128.4, 127.8, 127.5, 126.0, 118.1, 114.2, 114.0, 107.0, 83.7, 78.6, 71.5, 61.5, 61.4, 56.4, 56.4 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3287, 3007, 2936, 2841, 2098, 1596, 1561, 1517, 1492, 1453, 1434, 1415, 1381, 1357, 1289, 1278, 1257, 1207, 1144, 1098, 1065, 1014 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 404 (54.0) [M⁺], 313 (100), 239 (11), 91 (18); Anal. ber. für C₂₅H₂₄O₅ (404.47): C 74.24, H 5.98; gef.: C 74.12, H 5.94.

2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-ethynyl-biphenyl (53):

Durchführung gemäß AV 2: i Pr₂NH (0.182 ml, 1.20 mmol) in THF (2 ml); *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 0.75 ml, 1.20 mmol); TMS-Diazomethan (2 M in Hexan, 0.6 ml, 1.2 mmol), 2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-carboxy-biphenyl (**44**) (300 mg, 1.00 mmol) in THF (5 ml). Das Produkt wurde als gelblicher, kristalliner Feststoff erhalten (278 mg, 93 %). Smp.: 103-104 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H) 2.96 (s, 1 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.2, 153.2, 151.7, 142.1, 133.9, 131.5, 127.1, 125.6, 122.7, 117.4, 115.2, 106.6, 83.2, 79.5, 76.6, 61.0, 56.0, 55.4 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3226, 3007, 2938, 2835, 2103, 1597, 1572, 1561, 1476, 1460, 1440, 1414, 1402, 1288, 1273, 1233, 1206, 1096, 1078, 1037, 1005 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 298 (100) [M⁺], 283 (18), 267 (17), 252 (30), 237 (23), 169 (18), 126 (19); Anal. ber. für C₁₈H₁₈O₄ (298.34): C 72.47, H 6.08; gef.: C 72.36, H 6.15.

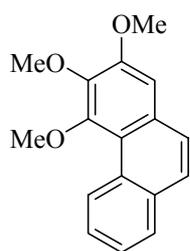
4-(Benzyl)oxy-2',4',5-trimethoxy-2-ethinyl-biphenyl (55):

Durchführung gemäß AV 2: $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0.457 ml, 3.26 mmol) in THF (3 ml); $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 1.88 ml, 3.00 mmol); TMS-Diazomethan (2 M in Hexan, 1.51 ml, 3.00 mmol); 4-(Benzyl)oxy-2',4',5-trimethoxy-2-carboxy-biphenyl (**47**) (950 mg, 2.51 mmol) in THF (7 ml). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten (740 mg, 79 %). Schmp.: 127-128 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 7.48 (m, 2 H), 7.36 (m, 3 H), 7.22 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H),

6.85 (s, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.69 (s, 1 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 160.9, 158.2, 150.3, 147.1, 137.3, 135.8, 132.2, 129.0, 128.3, 127.8, 122.6, 118.1, 114.4, 114.3, 104.5, 99.3, 83.8, 77.0, 71.5, 56.4, 56.0, 55.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} =$ 3261, 3014, 2937, 2097, 1597, 1579, 1564, 1515, 1498, 1466, 1454, 1443, 1430, 1415, 1385, 1337, 1306, 1203 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 374 (48) [M^+], 283 (100), 91 (20). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (374.44): C 76.99, H 5.92; gef.: C 76.87, H 5.98.

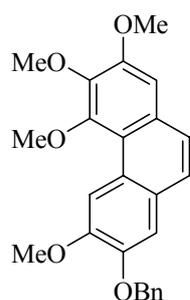
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloisomerisierung (AV 3):

PtCl_2 wurde unter Argon vorgelegt und eine Lösung des Biphenylalkin-Derivates in Toluol zugesetzt. Es wurde 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am RV eingengt und der Rückstand mittels FC gereinigt.

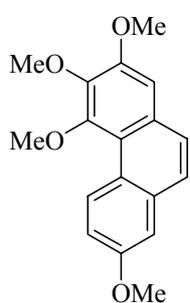
2,3,4-Trimethoxyphenanthren (36):

Durchführung gemäß AV 3: PtCl_2 (3 mg, 0.011 mmol); 2,3,4-Trimethoxy-2'-ethinyl-biphenyl (**54**) (60 mg, 0.22 mmol) in Toluol (10 ml); FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1). Das Produkt wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (38 mg, 63 %). Smp.: 86-87 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 9.5 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.59 (m, 4H), 7.1 (s, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H) ppm;

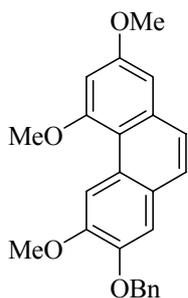
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 152.5, 152.5, 142.9, 131.8, 130.2, 129.9, 128.4, 127.2, 126.7, 126.5, 125.5, 119.0, 105.2, 61.3, 60.3, 55.9 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} =$ 2928, 2839, 2619, 1597, 1564, 1515, 1496, 1467, 1442, 1417, 1388, 1345, 1307, 1266, 1245, 1222, 1125 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 268 (M^+ , 100), 253 (40.4), 225 (19.4), 210 (30.9), 139 (31). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (268.32): C 76.1, H 6.01; gef.: C 75.99, H 6.07.

7-(Benzyl)oxy-2,3,4,6-tetramethoxy-phenanthren (56):

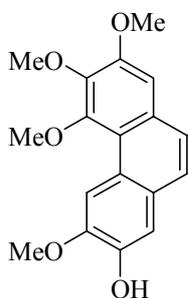
Durchführung gemäß AV 3: PtCl₂ (7 mg, 0.026 mmol); 4-(Benzyl)oxy-2',3',4',5-tetramethoxy-2-ethinyl-biphenyl (**37**) (106 mg, 0.26 mmol) in Toluol (3 ml); FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (74 mg, 70 %). Smp.: 125-126 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.03 (s, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.29 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.6, 151.6, 149.3, 147.3, 142.6, 137.0, 129.5, 128.6, 127.9, 127.4, 127.0, 126.2, 124.7, 118.6, 110.5, 108.0, 105.2, 70.7, 61.4, 60.5, 55.9, 55.8, 14.2 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2996, 2930, 2827, 1614, 1570, 1516, 1503, 1475, 1463, 1434, 1419, 1400, 1384, 1351, 1293, 1269, 1244, 1208, 1160, 1125 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 404 (69) [M⁺], 313 (100), 298 (16), 254 (12), 91 (18). Anal. ber. für C₂₅H₂₄O₅ (404.47): C 74.24, H 5.98; gef.: C 74.15, H 6.91.

2,3,4,7-Tetramethoxyphenanthren (35):

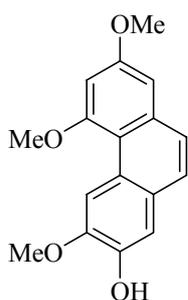
Durchführung gemäß AV 3: PtCl₂ (14.3 mg, 0.054 mmol); 2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-ethinyl-biphenyl (**53**) (160 mg, 0.54 mmol) in Toluol (4 ml); FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten (138 mg, 86 %). Smp.: 149-150 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.41 (d, *J* = 9.12 Hz, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.2, 151.8, 151.8, 142.9, 133.4, 129.1, 128.4, 127.1, 126.7, 124.2, 119.2, 116.8, 108.7, 105.2, 61.3, 60.2, 55.9, 55.3 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3005, 2929, 2837, 1611, 1566, 1520, 1497, 1473, 1454, 1431, 1420, 1399, 1383, 1346, 1303, 1273, 1223 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 298 (100) [M⁺], 283 (33), 255 (11), 240 (35), 197 (13), 169 (17), 148 (10); Anal. ber. für C₁₈H₁₈O₄ (298.34): C 72.47, H 6.08; gef.: C 72.08, H 5.96.

7-(Benzyl)oxy-2,4,6-trimethoxy-phenanthren (57):

Durchführung gemäß AV 3: PtCl_2 (13.5 mg, 0.051 mmol); 4-(Benzyl)-oxy-2',4',5-trimethoxy-2-ethinyl-biphenyl (**55**) (190 mg, 0.51 mmol) in Toluol (4 ml); FC (Kieselgel, Hexan/ Ethylacetat 9:1). Das Produkt wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (71 mg, 37 %). Smp.: 154-155 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.12 (s, 1 H), 7.53 (m, 4 H), 7.35 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.7, 157.6, 149.5, 147.2, 137.5, 135.2, 129.0, 128.2, 127.8, 127.7, 127.3, 125.8, 125.4, 115.8, 110.9, 109.8, 101.6, 99.6, 71.1, 56.3, 56.2, 55.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2999, 2963, 2936, 2837, 1618, 1578, 1521, 1503, 1481, 1468, 1457, 1407, 1382, 1370, 1295, 1271 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 374 (55) [M^+], 283 (100), 255 (12), 240 (10), 91 (16); Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (374.44): C 76.99, H, 5.92; gef.: C 77.11, H 6.03.

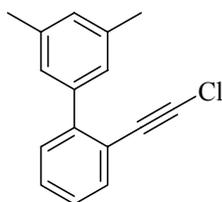
7-Hydroxy-2,3,4,6-tetramethoxyphenanthren (33):

Zu einer Lösung von 7-(Benzyl)oxy-2,3,4,6-tetramethoxyphenanthren (**56**) (100 mg, 0.25 mmol) in Ethylacetat (16 ml) wurde Pd/C (10 mg, 10 Gew.-%) gegeben und das Reaktionsgemisch drei Tage unter einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 bar) gerührt. Es wurde filtriert (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1) und das Filtrat am RV bis zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten (74 mg, 96 %). Smp.: 168-169 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.00 (s, 1 H), 7.52 (dd, J = 15.3, 9 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.1, 151.9, 147.1, 145.0, 142.9, 129.7, 128.1, 126.6, 125.3, 124.4, 119.1, 111.6, 107.4, 105.7, 77.6, 61.7, 60.8, 56.2 ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435, 3005, 2935, 2836, 1633, 1605, 1572, 1523, 1504, 1479, 1463, 1435, 1421, 1408, 1388, 1353, 1276 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 314 (100) [M^+], 299 (42), 271 (15), 256 (28); Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (314.34): C 68.78, H 5.77; gef.: C 68.71, H 5.73.

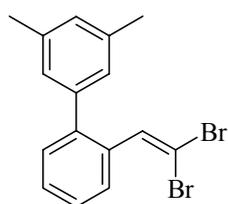
7-Hydroxy-2,4,6-trimethoxy-phenanthren (34):

7-(Benzyl)oxy-2,4,6-trimethoxyphenanthren (**57**) (100 mg, 0.27 mmol) wurde in Ethylacetat (15 ml) gelöst, Pd/C (20 mg, 10 Gew.-% Pd) zugesetzt und das Reaktionsgemisch sechs Tage unter einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 bar) gerührt. Es wurde filtriert (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1) und das Filtrat am RV bis zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde als ein gelblicher Feststoff erhalten (60 mg, 79 %).

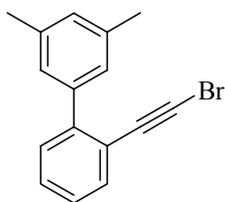
Smp.: 171-172 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.02 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 23.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.5, 157.7, 146.8, 144.5, 135.0, 127.9, 127.9, 125.6, 125.1, 116.1, 111.4, 108.6, 101.7, 99.6, 56.2, 56.1, 55.8 ppm; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434, 3158, 3010, 2962, 2934, 2840, 1612, 1581, 1529, 1503, 1486, 1464, 1451, 1443, 1417, 1394, 1374, 1361 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 284 (100) [M^+], 269 (22), 241 (12), 237 (20), 142 (14); Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (284.31): C 71.82, H 5.67; gef.: C 71.75, H 5.57.

2-Chlor-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenyl (59):

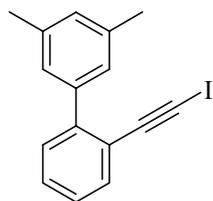
LiHMDS (239 mg, 1.43 mmol) wurde in THF (1 ml) vorgelegt und eine Lösung von 2-(3,5-Dimethylphenyl)-benzaldehyd (**58**) (100 mg, 0.48 mmol) und Dichlormethyl-diethylphosphonat (116 mg, 0.52 mmol) in THF (4 ml) bei -78 ° C zugetropft. Nach einer Stunde wurde der Reaktionsansatz durch Zusatz von Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Kochsalz gesättigt und mit *tert.*-Butylmethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohprodukt mittels FC (Kieselgel, Hexan) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten (101 mg, 88 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 2.38 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.7, 140.2, 133.7, 129.7, 129.3, 128.9, 127.1, 127.0, 120.5, 69.3, 21.5 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3025, 2917, 2216, 1603, 1468, 1443, 849, 755, 701, 670 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 240 (18) [M^+], 225 (18), 205 (100), 198 (47); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}$ (240.73): C 79.83, H 5.44; gef.: C 79.76, H 5.33.

2-(2,2-Dibromvinyl)-3',5'-dimethylbiphenyl (60):

Zu einer Lösung von PPh_3 (4.50 g, 20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde CBr_4 (3.30 g, 10.00 mmol) gegeben und die resultierende gelbe Lösung 10 Min. bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 2-(3,5-Dimethylphenyl)-benzaldehyd (**58**) (840 mg, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) wurde langsam zugesetzt und die Reaktionslösung eine Stunde bei gegebener Temperatur gerührt. Es wurde durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase im Anschluss mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (1.40 g, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (dd, J = 5.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 2.39 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 141.0, 139.7, 137.4, 133.4, 129.4, 128.8, 128.2, 127.0, 126.5, 90.0, 21.0 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3023, 2946, 2916, 2858, 1602, 1469, 1447, 851, 758 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 366 (1) [M^+], 285 (10), 206 (100), 191 (20).

2-Brom-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenyl (61):

2-(2,2-Dibromvinyl)-3',4'-dimethyl-biphenyl (**60**) (2.00 g, 5.50 mmol) wurde in DMSO (200 ml) vorgelegt und eine Lösung von DBU (2.45 ml, 16.4 mmol) in DMSO (25 ml) bei 15 °C zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 0.5 N HCl hydrolysiert. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (1.43 g, 91 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 1.2, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.27 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 2.29 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.8, 140.1, 137.7, 133.8, 129.7, 129.4, 129.0, 127.2, 127.0, 121.1, 80.1, 52.6, 21.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3022, 2915, 2858, 2194, 1602, 1443, 849, 755, 701, 686 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 284 (9) [M^+], 205 (100), 189 (35), 178 (7), 165 (6); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}$ (285.18): C 67.39, H 4.59; gef.: C 67.30, H 4.65.

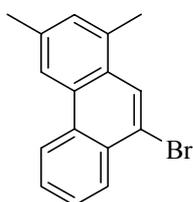
2-Iod-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenyl (63):

Zu einer Lösung von N-Iodsuccinimid (196 mg, 0.87 mmol) und 2-Ethinyl-3',4'-dimethyl-biphenyl (**62**) (150 mg, 0.73 mmol) in THF (6 ml) wurde AgNO_3 (12.4 mg, 0.073 mmol) gegeben und unter Ausschluss von Licht 1.5 Stunden gerührt. Es wurde durch Zusatz von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hydrolysiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach

Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten (242 mg, 99 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.23 (m, 3 H), 7.00 (q, J = 0.6 Hz, 1 H), 2.37 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.8, 139.7, 137.5, 133.9, 129.3, 129.2, 128.9, 127.0, 126.7, 121.6, 93.9, 21.4, 8.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3025, 2914, 2858, 2166, 1602, 1468, 1442, 849, 755, 700 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 332 (13) [M^+], 206 (18), 205 (100), 202 (20), 189 (41), 178 (11), 101 (12); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{I}$ (332.18): C 57.85, H 3.94; gef.: C 57.68, H 3.85.

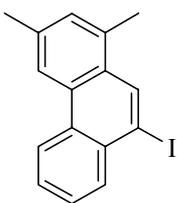
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloisomerisierung von Haloalkinen**mit AuCl (AV 4):**

AuCl wurde in einem ausgeheizten Schlenk-Gefäß unter Argon vorgelegt und eine Lösung der 2-Halo-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenylverbindung in Toluol zugesetzt. Es wurde auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Kieselgel adsorbiert und mittels FC gereinigt.

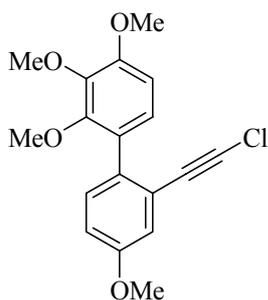
9-Brom-1,3-dimethyl-phenanthren (66):

Durchführung gemäß AV 4: AuCl (4.9 mg, 0.021 mmol); 2-Brom-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenyl (**61**) (30 mg, 0.105 mmol) in Toluol (1 ml); Reaktionszeit: 20 Stunden; FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7:3). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten (30 mg, 99 %). Smp.: 98-99 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.24 (d, J < 1 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H),

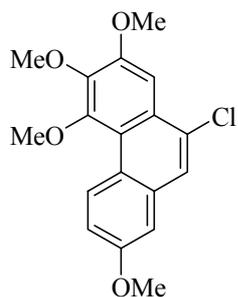
2.67 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 136.4, 134.0, 131.4, 130.21, 130.17, 130.0, 129.2, 128.0, 127.2, 127.1, 126.8, 123.1, 120.8, 120.6, 22.1, 19.6 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3069, 3014, 2965, 2941, 2917, 2853, 1616, 1598, 1492, 1456, 1441, 867, 749 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 284 (100) [M^+], 271 (13), 205 (43), 189 (43), 101 (18); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}$ (285.18): C 67.39, H 4.59; gef.: C 65.05, H 5.03.

9-Iod-1,3-dimethyl-phenanthren (67):

Durchführung gemäß AV 4: AuCl (3.5 mg, 0.015 mmol); 2-Iod-ethinyl-3',5'-dimethyl-biphenyl (**63**) (50 mg, 0.15 mmol) in Toluol (1 ml); Reaktionszeit: 16 Stunden; FC (Kieselgel, Hexan). Das Produkt wurde als kristalliner Feststoff erhalten (38 mg, 76 %). Smp.: 100-101 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.61 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 136.7, 134.9, 133.8, 133.1, 131.9, 130.8, 130.6, 130.1, 130.0, 127.5, 127.2, 123.1, 120.6, 97.7, 22.1, 19.6 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3009, 2970, 2935, 2914, 2856, 1612, 1588, 1566, 1510, 1487, 1456, 1439, 1412 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 332 (100) [M^+], 317 (4), 205 (25), 189 (19), 178 (5), 101 (8); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{I}$ (332.18): C 57.85, H 3.94; gef.: C 57.69, H 3.87.

2,3,4,4'-Tetramethoxy-2-chlor-ethinyl-biphenyl (69):

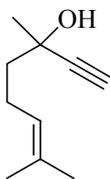
LiHMDS (692 mg, 4.13 mmol) wurde in THF (4 ml) vorgelegt. Bei -78 °C wurde eine Lösung von 2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-carboxy-biphenyl (**44**) (500 mg, 1.65 mmol) und Dichlormethyl-diethylphosphonat (402 mg, 1.82 mmol) in THF (4 ml) zugetropft. Nach 30 Min. wurde die Reaktionslösung durch Zusatz von Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und mit *tert.*-Butyl-methylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohprodukt mittels FC (Hexan/Ethylacetat 19:1) gereinigt. Das Produkt wurde als bräunlicher Feststoff erhalten (495 mg, 90 %). Smp.: 103-104 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.6, 153.6, 152.1, 142.5, 134.3, 131.8, 127.3, 125.9, 123.1, 117.5, 115.4, 107.1, 77.0, 70.1, 69.5, 61.4, 56.4, 55.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3009, 2955, 2936, 2853, 2214, 1597, 1562, 1479, 1463, 1289, 1279, 1079 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 332 (100) [M^+], 317 (19), 301 (23), 286 (31), 271 (27); Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Cl}$ (332.78): C 64.97, H 5.15; gef.: C 65.08, H 5.21.

10-Chloro-2,3,4,7-tetramethoxy-phenanthren (70):

InCl₃ (100 mg, 0.45 mmol) wurde in einem ausgeheizten Schlenk-Gefäß unter Argon vorgelegt und eine Lösung von 2,3,4,4'-Tetramethoxy-2'-chlor-ethinyl-biphenyl (**69**) (150 mg, 0.45 mmol) in Toluol (2.5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Reinigung mittels FC (Hexan/Ethylacetat 19:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten (122 mg, 81 %). Smp.: 105-106 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 9.3, 3 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 6 H), 3.98 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.5, 152.1, 151.8, 143.5, 133.0, 130.3, 128.4, 126.3, 126.1, 123.3, 120.5, 117.1, 107.9, 102.2, 61.3, 60.3, 55.9, 55.3 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3006, 2964, 2937, 2840, 1620, 1559, 1492, 1453, 1419, 1397, 1367, 1298, 1278, 1252, 1228, 1088 cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 332 (100) [M⁺], 317 (30), 274 (30), 231 (13), 203 (14). Anal. ber. für C₁₈H₁₇O₄Cl (332.78): C 64.97, H 5.15; gef.: C 64.88, H 5.06.

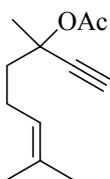
7.4 Synthese der 2-Caren-Terpene

3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-ol (**115**):^[265]



6-Methyl-5-hepten-2-on (**114**) (428 mg, 3.39 mmol) wurde in THF (10 ml) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt und eine Lösung von Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 10 ml, 5.00 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und eine Stunde gerührt bevor durch Zugabe von KHSO_4 -Lösung hydrolysiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung des Rückstandes mittels FC (Kieselgel, Pentan/Diethylether 6:1) wurde das Produkt als gelbe Flüssigkeit erhalten (447 mg, 87 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.17$ (ddd, $J = 1.4, 2.8, 8.1$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.27 (ddd, $J = 7.8, 14.7, 21.5$ Hz, 1 H), 2.19 (ddd, $J = 7.3, 13.8, 21.9$ Hz, 1 H), 2.07 (s, 1 H), 1.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 1.69 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.7, 123.8, 87.7, 71.6, 68.4, 43.3, 30.0, 25.8, 23.7, 17.9$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3400, 3307, 2972, 2938, 2856, 1740, 1449, 1375, 1119, 1083, 907\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 137 (41) [M-Me], 119 (84), 109 (18), 91 (36), 69 (99), 55 (74), 41 (100); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: 153.1279 (M+H); gef.: 153.1281.

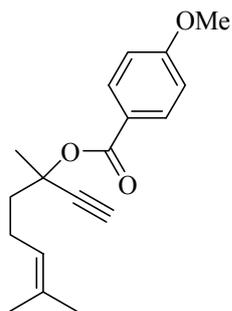
3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-yl-acetat (**94**):^[266]



DMAP (160 mg, 1.30 mmol) und Essigsäureanhydrid (0.62 ml, 6.57 mmol) wurden zu einer Lösung von 3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-ol (**115**) (200 mg, 1.30 mmol) in Et_3N (10 ml) gegeben. Nach drei Stunden Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Nach Reinigung des Rückstandes mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 5:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (248 mg, 97 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.11$ (tddd, $J = 1.3, 2.7, 5.6, 8.5$ Hz, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.94 (m, 1 H), 1.81 (ddd, $J = 6.6, 10.2, 13.5$ Hz, 1 H), 1.68 (s, 6 H), 1.62 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.5, 132.4, 123.3, 83.9, 74.9, 73.4, 41.5, 26.5, 25.8, 23.0, 22.0, 17.8$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3287, 2971, 2921, 2860, 1743, 1444, 1367, 1230, 1167, 1080,$

1014, 940, 830 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 152 (36), 137 (23), 119 (95), 109 (18), 91 (37), 79 (10), 69 (35), 55 (19), 43 (100); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 195.1385 (M+H); gef.: 195.1382.

3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-yl-4-methoxybenzoat (**126**):^[176]

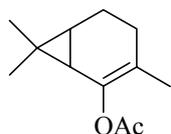


3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-ol (**115**) (500 mg, 3.28 mmol) wurde in Et_2O (7 ml) gelöst und bei -10°C eine Lösung von $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 2.05 ml, 3.28 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Min. gerührt und im Anschluss eine Lösung von *p*-Anissäurechlorid (560 mg, 3.28 mmol) in Et_2O (3 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 16 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde durch Zugabe von ges. NaCl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen

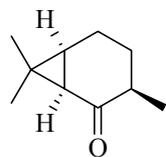
Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 6:1) als gelbes Öl isoliert (796 mg, 85 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (dm, J = 8.75 Hz, 2 H), 6.90 (dm, J = 8.75 Hz, 2 H), 5.97 (t, J = 6.95 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.60 (s, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.10 (ddd, J = 6.4, 9.8, 13.9 Hz, 1 H), 1.95 (ddd, J = 5.9, 10.8, 13.6 Hz, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.7, 163.5, 132.5, 131.8, 123.5, 123.4, 84.1, 75.0, 73.5, 55.6, 41.9, 26.8, 25.8, 23.2, 17.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3299, 2970, 2935, 2852, 1715, 1605, 1509, 1457, 1374, 1279, 1252, 1161, 1097, 1076, 1028, 846, 768, 737 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 152 (5) [M-Benzoat], 135 (100), 119 (59), 105 (5), 91 (12), 77 (9), 69 (8), 55 (2), 41 (12); HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 309.1461 (M+Na); gef.: 309.1462.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur AuCl₃-katalysierten Cycloisomerisierung (AV 5):

In einem ausgeheizten 25 ml Zweihalskolben wurde AuCl₃ vorgelegt und eine Lösung des entsprechenden Propargylesters in 1,2-Dichlorethan zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für die angegebene Zeit bei RT gerührt. Im Anschluss wurde über Celite filtriert (Hexan/Ethylacetat 3:1) und das Filtrat am RV bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (96):

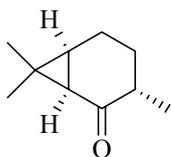
Gemäß AV 5 wurde 3,7-Dimethyloct-6-en-1-in-3-yl-acetat (**94**) (200 mg, 1.03 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) in Anwesenheit von AuCl₃ (16 mg, 0.052 mmol) innerhalb 12 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde als braune Flüssigkeit erhalten (197 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (dd, *J* = 7.6, 15.7 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.09 (m, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5, 140.5, 118.1, 29.8, 28.1, 25.0, 24.7, 24.0, 21.1, 17.7, 16.2, 15.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2918, 2865, 1753, 1698, 1449, 1367, 1208, 1165, 1097, 1044, 1009, 922, 889 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 194 (16) [M⁺], 152 (100), 137 (58), 119 (5), 109 (46), 95 (17), 81 (7), 67 (12), 55 (9), 43 (42); HRMS (EI) ber. für C₁₂H₁₈O₂: 194.1307 (M); gef.: 194.1304.

***rac*-(1*R*,3*R*,6*S*)-3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-130):**

LiAlH₄ (234 mg, 6.20 mmol) wurde in (15 ml) suspendiert und bei 0 °C eine Lösung von *rac*-3,7,7-Trimethylbicyclo-[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**96**) (800 mg, 4.10 mmol) in Et₂O (5 ml) zugetropft. Es wurde zwei Stunden gerührt und im Anschluss durch Zutropfen von ges. Na₂SO₄-Lösung hydrolysiert. Nach Filtration über Celite (*tert*-Butylmethylether) wurde das Filtrat mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) als gelbe Flüssigkeit mit einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 zugunsten des *endo*-Diastereomers erhalten (471 mg, 75 % über zwei Stufen). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.14 (ddd, *J* = 6.3, 12.0, 24.1 Hz, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.83 (dtd, *J* = 2.7, 6.6, 9.3 Hz, 1 H), 1.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 1.43 (ddd, *J* = 6.0, 12.0, 26.0 Hz, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.3, 42.8, 34.3, 30.0, 28.6, 25.8, 23.7,

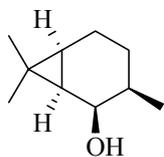
19.4, 17.8, 14.3 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2931, 2865, 1729, 1693, 1455, 1375, 1329, 1217, 1178, 1119, 1072, 1024, 986, 955, 935, 885, 786 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 152 (27) [M^+], 110 (26), 95 (26), 82 (100), 67 (59), 41 (35); HRMS (EI) ber. für $C_{10}H_{16}O$: 152.1201 (M); gef.: 152.1200.

***rac*-(1*R*,3*R*,6*S*)-3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*exo*-130):**



Zu einer Lösung von 3,7,7-Trimethylbicyclo-[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**96**) (100 mg, 0.51 mmol) in Methanol (5 ml) wurde K_2CO_3 (17 mg, 0.12 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) als gelbe Flüssigkeit mit einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 erhalten (47 mg, 60 % über zwei Stufen). *Exo*-Diastereomer (Hauptkomponente): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.07\text{-}1.92$ (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.08 (m, 1 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 212.0, 43.5, 35.7, 35.5, 32.2, 29.6, 28.0, 19.1, 16.8, 15.7$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2931, 2869, 1678, 1453, 1375, 1352, 1238, 1225, 1178, 1119, 1050, 1024, 987, 888, 765 \text{ cm}^{-1}$.

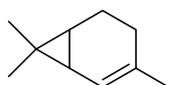
***rac*-(1*R*,2*R*,3*R*,6*S*)-3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-2-ol:**



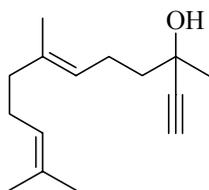
rac-(1*R*,3*R*,6*S*)-3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-2-on (93 mg, 0.61 mmol) wurde in THF (6 ml) gelöst und bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von L-Selectride[®] (1 M in THF, 1.34 ml, 1.34 mmol) zugetropft. Es wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und durch Zutropfen einer ges. Natrium-/Kalium-tartrat-Lösung bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Hexan/Ethylacetat 20:1) als klare Flüssigkeit isoliert (53 mg, 56 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.34$ (dd, $J = 3.7, 9.2$ Hz, 1 H), 1.83 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.25-1.15 (m, 3 H), 1.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.52 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 69.9, 34.3, 30.9, 26.9, 23.9, 20.5, 20.0$,

19.8, 17.9, 17.3 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3479, 2931, 2870, 1451, 1373, 1221, 1152, 1139, 984, 964, 939, 901, 798 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 154 (3) $[\text{M}^+]$, 121 (13), 111 (33), 96 (46), 81 (39), 67 (35), 59 (100), 55 (34), 41 (60), 29 (22); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: 154.1358 (M); gef.: 154.1356.

3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]hept-2-en (71):

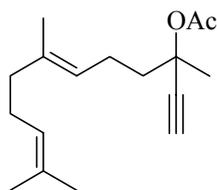


Eine Lösung von *n*BuLi (1.6 M, in Hexan 0.484 ml, 0.77 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von ${}^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.108 ml, 0.77 mmol) in THF (3 ml) getropft. Nach 30 Min. wurde auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von 3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-**130**) (107 mg, 0.70 mmol) in THF (2 ml) langsam zugetropft. Nach 16 Stunden wurde N-(5-Chlor-2-pyridyl)-bistriflimid (276 mg, 0.70 mmol) in THF (3 ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Es wurde mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und nacheinander mit Wasser, ges. Na_2CO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Zwischenprodukt, 3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-trifluormethansulfonat (**150**), wurde als braunes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt. Eine Lösung von 3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-trifluormethansulfonat (**150**) (200 mg, 0.70 mmol) in THF (3 ml) und Bu_3SnH (0.223 ml, 0.84 mmol) wurden zu einer Suspension von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (16 mg, 0.014 mmol) und LiCl (89 mg, 2.11 mmol) in THF (4 ml) gegeben. Nach 16 Stunden Rühren bei 60 °C wurde der Ansatz mit Pentan verdünnt und 3x mit verdünnter, wässriger NH_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (43 mg, 45 % über zwei Stufen). ${}^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.54 (m, 1 H), 1.92 (ddd, J = 2.2, 6.5, 7.3 Hz, 1 H), 1.83 (dd, J = 6.2, 13.4 Hz, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.64 (m, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 0.95 (dd, J = 4.4, 8.7 Hz, 1 H), 0.85 (s, 3 H), 0.81 (ddd, J = 3.0, 8.1, 8.5 Hz, 1 H) ppm; ${}^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 133.7, 119.6, 28.7, 27.6, 24.2, 24.0, 23.0, 21.2, 17.9, 15.6 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2924, 2860, 1689, 1450, 1374, 1260, 1213, 1098, 1022, 826, 804 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 136 (36) $[\text{M}^+]$, 121 (79), 105 (21), 93 (100), 79 (43), 65 (9), 53 (11), 41 (28).

(E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (117):^[267]

Eine Lösung von Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 41 ml, 20.6 mmol) wurde bei 0 °C vorgelegt und eine Lösung von (*E*)-6,10-Dimethylundeca-5,9-dien-2-on (**116**) (2.00 g, 10.30 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei RT gerührt, durch Zugabe von Methanol hydrolysiert und auf NH₄Cl-Lösung (50 ml) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether

extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, CH₂Cl₂) als gelb-braunes Öl erhalten (2.16 g, 96 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.18 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 7.8 Hz, 1 H), 5.08 (ddd, *J* = 1.4, 5.4, 6.9 Hz, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.15-1.96 (m, 5 H), 1.72 (m, 2 H), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.4, 131.7, 124.3, 123.7, 87.8, 71.6, 68.4, 43.3, 39.8, 30.0, 26.8, 25.8, 23.6, 17.8, 16.2 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3308, 2969, 2917, 1447, 1375, 1109, 907, 838 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 220 (0.1) [M⁺], 205 (10), 187 (13), 159 (14), 136 (15), 123 (13), 105 (38), 93 (35), 81 (19), 69 (100), 55 (18), 41 (83); HRMS (ESI) ber. für C₁₅H₂₄O: 243.1725 (M+Na); gef.: 243.1722.

(E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-acetat (118):^[266]

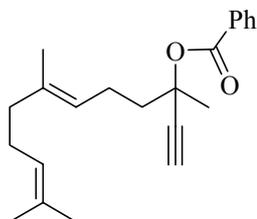
Zu einer Lösung von (*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**117**) (500 mg, 2.27 mmol) in Et₃N (3 ml) wurden DMAP (277 mg, 2.27 mmol) und Essigsäureanhydrid (1.07 ml, 11.30 mmol) gegeben.

Nach einer Stunde Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch über Florisil[®] filtriert (*tert*-Butylmethylether), das Filtrat eingengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂). Das Produkt wurde

als gelbliches Öl erhalten (581 mg, 98 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (dt, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 1 H), 5.08 (ddd, *J* = 1.4, 2.8, 7.0 Hz, 1 H), 2.56 (s, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02-1.92 (m, 3 H), 1.82 (ddd, *J* = 6.7, 10.2, 13.5 Hz, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.4, 135.9, 131.4, 124.3, 123.0, 83.8, 74.7, 73.3, 41.3, 39.7, 26.7, 26.4, 25.7, 22.8, 21.9, 17.7, 16.0 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3296, 2967, 2916, 1745, 1444, 1367, 1230, 1167, 1085, 1013, 940, 836 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 262 (0.3) [M⁺], 220 (30), 159 (18), 133 (37), 119 (17),

105 (59), 91 (31), 81 (18), 69 (100), 55 (16), 43 (69); HRMS (ESI) ber. für $C_{17}H_{26}O_2$: 285.1830 (M+Na); gef.: 285.1830.

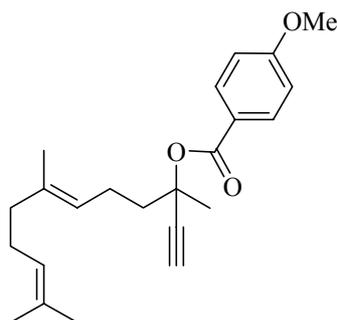
(E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-benzoat (124):^[176]



Zu einer Lösung von (E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**117**) (500 mg, 2.27 mmol) in Et_2O (10 ml) wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 1.42 ml, 2.27 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Min. gerührt, Benzoylchlorid (0.263 ml, 2.27 mmol) zugesetzt und die Lösung über einen Zeitraum von einer

Stunde auf RT erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 30:1) als gelbliche Flüssigkeit isoliert (691 mg, 94 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04-8.00 (m, 2 H), 7.55 (m, 1 H), 7.46-7.40 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 2.62 (s, 1 H), 2.30 (td, J = 6.4, 11.8 Hz, 2 H), 2.18-1.96 (m, 6 H), 1.84 (s, 3 H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 1.64 (d, J = 1 Hz, 3 H), 1.61 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.9, 136.2, 133.0, 131.6, 131.1, 129.7, 128.4, 124.4, 123.2, 83.9, 75.4, 73.7, 41.9, 39.8, 26.8, 26.7, 25.8, 23.1, 17.8, 16.1 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2968, 2919, 1724, 1450, 1374, 1313, 1275, 1167, 1106, 1094, 1068, 1025, 882, 849, 708 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 202 (5) [M-Benzoat], 187 (7), 159 (10), 145 (6), 133 (19), 105 (100), 91 (12), 77 (21), 69 (37), 55 (5), 41 (26); HRMS (ESI) ber. für $C_{22}H_{28}O_2$: 347.1987 (M+Na); gef.: 347.1988.

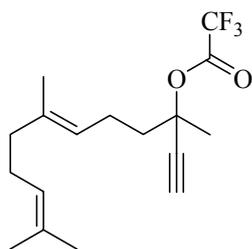
(E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-4-methoxybenzoat (125):^[176]



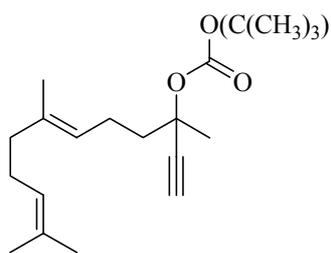
(E)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**117**) (300 mg, 1.36 mmol) wurde in Et_2O (6 ml) gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 0.85 ml, 1.36 mmol) zugetropft. Es wurde 20 Min. gerührt, *p*-Anissäurechlorid (348 mg, 2.04 mmol) in Et_2O (2 ml) zugesetzt und das Gemisch auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei RT gerührt und im Anschluss durch

Zugabe von ges. NaCl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 10:1) als farbloses Öl isoliert (428 mg, 89 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (dm, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.90 (dm, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 5.19 (dt, *J* = 1.1, 7.0 Hz, 1 H), 5.10 (tt, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.61 (s, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.07 (m, 3 H), 1.98 (m, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.0, 163.7, 136.4, 132.0, 131.8, 124.7, 123.7, 123.5, 113.9, 84.4, 75.3, 73.8, 55.8, 42.2, 40.1, 27.1, 27.0, 26.1, 23.3, 18.1, 16.4 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3303, 2966, 2921, 2847, 1716, 1605, 1509, 1454, 1443, 1374, 1279, 1252, 1162, 1095, 1029, 846, 769, 737 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 202 (9) [M-Benzoat], 187 (7), 159 (10), 135 (100), 105 (17), 91 (7), 77 (9), 69 (25), 55 (4), 41 (17); HRMS (ESI) ber. für C₂₃H₃₀O₃: 377.2087 (M+Na); gef.: 377.2087.

(*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-2,2,2-trifluoracetat (127):

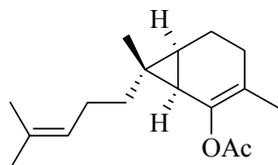


Zu einer Lösung von (*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**117**) (200 mg, 0.91 mmol) und Et₃N (0.383 ml, 2.72 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde bei 0 °C Trifluoressigsäureanhydrid (0.192 ml, 1.36 mmol) zugetropft. Es wurde 10 Min. gerührt und auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei RT gerührt, mit CH₂Cl₂ verdünnt, die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) als farblose Flüssigkeit isoliert (246 mg, 86 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.11 (m, 2 H), 2.70 (s, 1 H), 2.22 (m, 2 H), 2.10-1.89 (m, 6 H), 1.79 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.7, 131.5, 124.2, 122.1, 116.2, 112.4, 81.1, 80.2, 75.9, 41.0, 39.6, 26.6, 26.0, 25.7, 22.6, 17.7, 15.9 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3305, 2969, 2924, 2851, 1789, 1448, 1363, 1219, 1163, 1141, 1070, 846, 775 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 316 (0.7) [M⁺], 231 (5), 159 (7), 123 (6), 105 (10), 91 (7), 81 (7), 69 (100), 53 (6), 41 (36); HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₃O₂: 339.1548 (M+Na); gef.: 339.1551.

(E)-tert-Butyl 3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-carbonat (128):

Zu einer Lösung von (*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**117**) (70 mg, 0.32 mmol) in THF (2 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaHMDS (1 M in THF, 0.413 ml, 0.41 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. gerührt und eine Lösung von BOC-Anhydrid (1 M in THF, 0.095 ml, 0.41 mmol) zugetropft. Es wurde eine Stunde bei RT gerührt. Nach

Hydrolyse durch Zusatz von ges. NaCl-Lösung wurde die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20/1) wurde das Produkt als klare Flüssigkeit erhalten (78 mg, 76 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.10 (m, 2 H), 2.19 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 5 H), 1.85 (ddd, *J* = 6.2, 10.8, 13.4 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.56 (s, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.6, 136.1, 131.5, 124.4, 123.1, 83.8, 82.3, 73.6, 41.2, 39.8, 28.0, 27.6, 26.8, 26.6, 25.8, 23.0, 17.8, 16.1 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3291, 2980, 2931, 1811, 1748, 1456, 1370, 1280, 1254, 1150, 1118, 1095, 1069, 853, 792 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 264 (1), 220 (12) [M-BOC], 202 (15), 187 (26), 159 (34), 145 (20), 133 (56), 119 (22), 105 (45), 93 (29), 81 (33), 69 (100), 57 (92), 41 (58); HRMS (ESI) ber. für C₂₀H₃₂O₃: 343.2249 (M+Na); gef.: 343.2251.

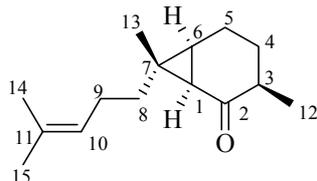
***rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (122):**

Gemäß AV 5 wurde (*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-acetat (**118**) (1.00 g, 3.81 mmol) in 1,2-Dichlorethan (40 ml) in Anwesenheit von AuCl₃ (57 mg, 0.19 mmol) innerhalb von vier Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde als braune Flüssigkeit erhalten (1.00 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.08 (m, 1 H), 2.24 (dd, *J* = 7.9, 16.2 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08-1.95 (m, 3 H),

1.82 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.23 (m, 1 H), 1.21 (ddd, *J* = 6.7, 9.3, 23.7 Hz, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 0.97 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5, 140.3, 130.2, 123.7, 118.3, 41.3, 28.8, 28.1, 24.8, 24.6, 23.2, 22.4, 20.0, 16.7, 16.65, 15.2, 12.1 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2966, 2916, 2852, 1753, 1447, 1367,

1209, 1096 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 262 (24) $[\text{M}^+]$, 220 (75), 151 (46), 135 (100), 109 (34), 69 (42), 43 (76); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 262.1933 (M); gef.: 262.1930.

***rac*-(1*R*,3*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-75):**



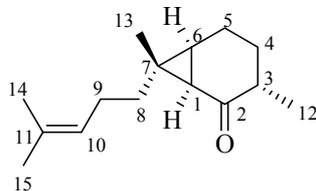
Zu einer Suspension von LiAlH_4 (217 mg, 5.72 mmol) in THF (15 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von *rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-

Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bi-cyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**122**) (1.00 g, 3.81 mmol) in THF (5 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde fünf Stunden gerührt währenddessen auf

RT erwärmt wurde. Durch Zutropfen von ges. Na_2SO_4 -Lösung bei

0 °C wurde hydrolysiert. Nach Filtration über Celite (*tert*-Butylmethylether) wurde das Filtrat mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) als gelbliche Flüssigkeit erhalten (507 mg, 60 % über zwei Stufen, *endo*-Diastereomer). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.04 (t(sept), J = 1.4, 7.2 Hz, 1 H, H-10), 2.13 (d(quint), J = 6.4, 12.4 Hz, 1 H, H-3), 2.10 (dddd, J = 6.2, 7.0, 12.2, 14.8 Hz, 1 H, H-5a), 2.01 (m, 2 H, H-9a,b), 1.98 (dddd, J = 1.8, 2.6, 6.0, 14.8 Hz, 1 H, H-5b), 1.80 (dddd, J = 2.6, 6.2, 7.2, 14.6 Hz, 1 H, H-4a), 1.65 (d, J = 1.2 Hz, 3 H, H-15), 1.58 (d, J = 1.2 Hz, 3 H, H-14), 1.40 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-1), 1.39 (dddd, J = 6.0, 12.0, 12.4, 14.6 Hz, 1 H, H-4b), 1.38 (ddd, J = 5.8, 9.6, 13.6 Hz, 1 H, H-8a), 1.20 (ddd, J = 1.6, 6.1, 7.8 Hz, 1 H, H-6), 1.05 (s, 3 H, H-13), 1.04 (m, 1 H, H-8b), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, H-12) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 211.2 (C-2), 131.6 (C-11), 124.0 (C-10), 43.8 (C-8), 42.8 (C-3), 33.6 (C-1), 28.6 (C-4), 27.2, 25.7 (C-15), 25.0 (C-6), 24.9, 19.4, 17.6 (C-14), 15.2 (C-13), 14.2 (C-12) ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2963, 2915, 1695, 1450, 1375, 1317, 1250, 1213, 1178, 1099, 1077, 886, 829 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 220 (14) $[\text{M}^+]$, 151 (37), 138 (22), 123 (31), 107 (25), 93 (26), 81 (100), 69 (94), 55 (27), 41 (94); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 220.1827 (M); gef.: 220.1826.

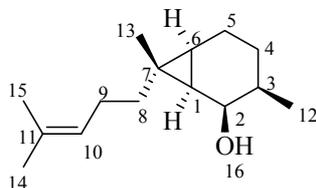
***rac*-(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*exo*-75):**



Zu einer Lösung von *rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**122**) (100 mg, 0.38 mmol) in Methanol (4 ml) wurde K₂CO₃ (35 mg, 0.25 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Nach Zusatz von Wasser wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase im Anschluss mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und

eingengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt als gelbe Flüssigkeit in einem Diastereomerenverhältnis von 6.7:1 zugunsten des *exo*-Diastereomeren erhalten (62 mg, 74 % über zwei Stufen). *Exo*-Diastereomer (Hauptkomponente): ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 5.07 (t(sept), *J* = 1.4, 7.2 Hz, 1 H, H-10), 2.06 (m, 2 H, H-9a,b), 2.03 (m, 1 H, H-5a), 1.95 (m, 1 H, H-3), 1.81 (m, 1 H, H-4a), 1.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H, H-15), 1.60 (s, 3 H, H-14), 1.62-1.50 (m, 3 H, H-4b, H-5b, H-6), 1.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-1), 1.31 (m, 1 H, H-8a), 1.24 (m, 1 H, H-8b), 1.17 (s, 3 H, H-13), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-12) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 211.2 (C-2), 131.9 (C-11), 124.3 (C-10), 43.8 (C-3), 43.7 (C-8), 35.9 (C-4), 34.9 (C-1), 31.49, 31.47 (C-6), 25.7 (C-15), 25.5, 19.2 (C-5), 17.7 (C-14), 15.8 (C-12), 14.1 (C-13) ppm.

***rac*-(1*R*,2*R*,3*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (**131**):**

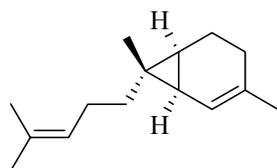


Zu einer Lösung von *rac*-(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-75) (200 mg, 0.91 mmol) in THF (9 ml) wurde bei -78 °C eine Lösung von L-Selectride® (1 M in THF, 2.72 ml, 2.72 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und

durch Zutropfen einer ges. Natrium-/Kalium-tartrat-Lösung bei 0 °C hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Hexan/Ethylacetat 20:1) als klares Öl erhalten (187 mg, 93 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.07 (t(sept), *J* = 1.4, 7.2 Hz, 1 H, H-10), 4.33 (dd, *J* = 3.8, 9.2 Hz, 1 H, H-2), 2.05 (m, 2 H, H-9a,b), 1.82 (d(m), *J* = 14.6 Hz, 2 H, H-

5a,b), 1.66 (q, $J = 1.2$ Hz, 3 H, H-15), 1.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, H-14), 1.36 (d(dquint), $J = 3.8, 6.9, 9.6$ Hz, 1 H, H-3), 1.27 (s, 3 H, H-13), 1.18 (ddd, $J = 13.5, 6.6, 9.3$ Hz, 1 H, H-8a), 1.175 (m, 2 H, H-4a,b), 1.08 (ddd, $J = 13.5, 6.9, 9.3$ Hz, 1 H, H-8b), 1.02 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-1), 1.00 (s, 1 H, H-16), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, H-12), 0.52 (dm, $J = 9.0$ Hz, 1 H, H-6) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.0$ (C-11), 124.8 (C-10), 69.8 (C-2), 44.5 (C-8), 34.3 (C-3), 26.4 (C-1), 25.7 (C-15), 25.2 (C-9), 24.1 (C-4), 23.7 (C-7), 20.5 (C-5), 19.1 (C-6), 17.6 (C-14), 17.3 (C-12), 14.7 (C-13) ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3489, 2913, 2871, 1451, 1376, 1240, 1138, 982, 832, 802$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 222 (3) [M^+], 204 (7), 161 (9), 148 (5), 127 (16), 109 (52), 95 (28), 82 (33), 69 (100), 55 (29), 41 (63), 29 (11); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$: 222.1984 (M); gef.: 222.1982.

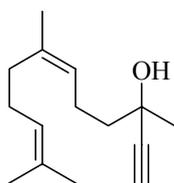
***rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en (72):**



Zu einer Lösung von $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.048 ml, 0.34 mmol) in THF (1 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 0.195 ml, 0.31 mmol) zugetropft und das Gemisch 30 Min. gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von *rac*-(1*R*,3*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-75) (63 mg, 0.28 mmol) in THF (2 ml) langsam zugetropft. Es wurde 16 Stunden gerührt und *N*-(2-Pyridyl)-bistriflimid (111 mg, 0.31 mmol) in THF (2 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf RT erwärmt, mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. *rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-enyl-trifluormethansulfonat (**148**) wurde als braunes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (6.6 mg, 0.0057 mmol) und LiCl (36 mg, 0.85 mmol) wurden in THF (2 ml) suspendiert und eine Lösung von *rac*-(1*R*,6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-enyl-trifluormethansulfonat (**148**) (100 mg, 0.28 mmol) und Et_3SiH (0.063 ml, 0.40 mmol) in THF (1 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 Stunden auf 60 °C erhitzt, mit Pentan verdünnt und nacheinander mit NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Pentan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (43 mg, 74 % über zwei Stufen). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.36$ (m, 1 H), 4.93 (tddd, $J = 1.3, 2.7, 5.5, 8.5$ Hz, 1 H), 1.87 (dd, $J =$

7.5, 15.1 Hz, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.53 (m, 1 H), 1.40 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H), 1.36 (ddd, $J = 2.9, 5.7, 13.7$ Hz, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 0.95 (ddd, $J = 7.2, 9.0, 13.4$ Hz, 1 H), 0.78 (dd, $J = 4.3, 8.4$ Hz, 1 H), 0.67 (s, 3 H), 0.55 (ddd, $J = 2.9, 5.0, 10.7$ Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 132.3, 129.3, 124.0, 118.6, 41.9, 27.1, 26.4, 24.7, 24.5, 22.6, 21.4, 19.4, 16.9, 16.3, 11.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2964, 2912, 2853, 1448, 1377, 1209, 1098, 1066, 993, 983, 968, 953, 825$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 204 (40) [M^+], 189 (4), 161 (15), 147 (9), 134 (21), 119 (100), 107 (36), 93 (78), 79 (36), 69 (31), 55 (37), 41 (68), 29 (15); Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ (204.35): C 88.16, H 11.84; gef.: C 88.26, H 11.78.

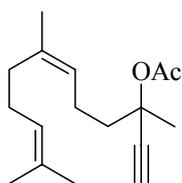
(Z)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (120):^[267]



Zu einer Lösung von Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 31.0 ml, 15.40 mmol) wurde bei 0 °C (Z)-6,10-Dimethylundeca-5,9-dien-2-on (**119**) (2.00 g, 10.30 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden bei RT gerührt, durch Zusatz von Methanol hydrolysiert und auf NH_4Cl -Lösung (50 ml) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wobei man das Produkt als gelbliche Flüssigkeit erhielt (2.19 g, 96 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.17$ (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.24 (m, 2 H), 2.08 (m, 5 H), 1.69 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.4, 131.8, 124.5, 124.4, 87.7, 71.6, 68.4, 43.6, 32.1, 29.9, 26.7, 25.9, 23.6, 23.5, 17.8$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3350, 3308, 2966, 2928, 2857, 1448, 1375, 1146, 1112, 1024, 907, 833$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 220 (1) [M^+], 205 (8), 187 (9), 159 (10), 133 (9), 119 (11), 105 (22), 93 (25), 81 (15), 69 (100), 55 (14), 41 (74). Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein (A. G. Myers, K. R. Condroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7926.7927).

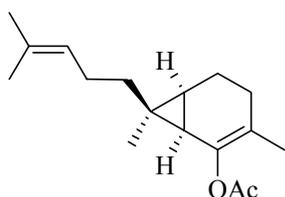
(Z)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-acetat (121):^[266]

Zu einer Lösung von (Z)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-ol (**119**) (2.03 g, 9.21 mmol) in Et_3N (20 ml) wurden DMAP (1.13 g, 9.21 mmol) und Essigsäureanhydrid (4.35 ml, 46.00 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei RT gerührt, auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die



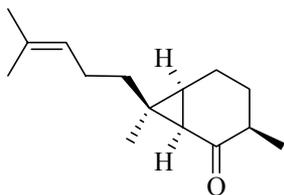
vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (2.23 g, 92 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.18 (dd, *J* = 7.9, 16.4 Hz, 1 H), 2.18 (dd, *J* = 8.0, 15.5 Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.94 (m, 1 H), 1.80 (ddd, *J* = 6.9, 10.0, 13.5 Hz, 1 H), 1.69 (m, 3 H), 1.687 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.5, 136.2, 131.8, 124.4, 124.0, 83.9, 74.8, 73.4, 41.8, 32.1, 26.7, 26.5, 25.9, 23.5, 22.8, 22.0, 17.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3308, 2966, 2919, 2858, 1745, 1445, 1367, 1231, 1170, 1085, 1014, 940, 830 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 220 (21) [M-AcOH], 187 (11), 159 (12), 136 (28), 119 (15), 105 (32), 93 (22), 81 (16), 69 (100), 55 (13), 43 (77); HRMS (ESI) ber. für C₁₇H₂₆O₂: 285.1830 (M+Na); gef.: 285.1829.

***rac*-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (129):**



Gemäß AV 5 wurde (*Z*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1-in-3-yl-acetat (**121**) (262 mg, 1.00 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) in Anwesenheit von AuCl₃ (15 mg, 0.05 mmol) innerhalb von vier Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde als braunes Öl (258 mg) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11-1.94 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.31 (ddd, *J* = 5.7, 10.6, 10.8 Hz, 1 H), 1.12 (m, 2 H), 1.04 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.6, 141.2, 131.2, 125.2, 119.8, 30.2, 30.0, 28.8, 25.9, 25.4, 25.3, 25.2, 24.2, 21.1, 18.1, 17.6, 16.2 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2857, 1753, 1728, 1448, 1368, 1227, 1210, 1095, 1009, 889 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 262 (24) [M⁺], 220 (74), 202 (20), 177 (12), 164 (11), 151 (53), 135 (100), 121 (20), 109 (37), 91 (17), 79 (13), 69 (37), 55 (22), 43 (81); HRMS (EI) ber. für C₁₇H₂₆O₂: 262.1933 (M); gef.: 262.1934.

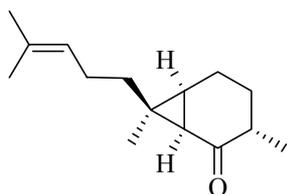
***rac*-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-76):**



Zu einer Suspension von LiAlH₄ (217 mg, 5.72 mmol) in THF (15 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von *rac*-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**129**) (1.00 g, 3.81 mmol) in THF (5 ml) getropft. Es wurde fünf Stunden gerührt, währenddessen das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zutropfen von

ges. Na₂SO₄-Lösung bei 0 °C hydrolysiert und über Celite filtriert (*tert*-Butylmethylether). Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung des Rückstandes mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt als *endo*-Diastereomer in Form einer gelben Flüssigkeit erhalten (478 mg, 57 % über zwei Stufen). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.07 (m, 1 H), 2.19-2.08 (m, 4 H), 2.03 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.53 (ddd, *J* = 5.2, 11.2, 14.4 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.26 (m, 1 H), 1.25 (m, 1 H), 1.11 (s, 3 H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.3, 130.8, 123.3, 41.9, 34.1, 32.4, 27.9, 27.4, 26.2, 25.6, 24.8, 24.3, 19.0, 16.7, 13.5 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2962, 2928, 2868, 1692, 1452, 1376, 1327, 1181, 1083, 1071, 1000, 889 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 220 (3) [M⁺], 151 (25), 138 (100), 111 (23), 93 (13), 81 (52), 69 (56), 55 (16), 41 (60); HRMS (EI) ber. für C₁₅H₂₄O: 220.1827 (M); gef.: 220.1828.

***rac*-(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*exo*-76):**

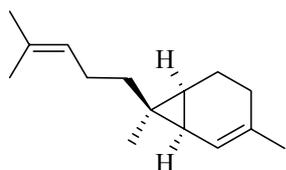


rac-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en-2-yl-acetat (**129**) (131 mg, 0.50 mmol) wurde in Methanol (5 ml) mit K₂CO₃ (17 mg, 0.12 mmol) versetzt und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser verdünnt und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 40:1) wurde das Produkt als gelbe Flüssigkeit in einem Diastereomerenverhältnis von 4.5:1 zugunsten des *endo*-Diastereomers erhalten (62 mg, 65 % über zwei Stufen). *Endo*-Diastereomer (Hauptkomponente): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =

5.07 (m, 1 H), 2.15-1.89 (m, 5 H), 1.80 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.59 (m, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.49 (dd, $J = 5.4, 11.1$ Hz, 1 H), 1.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.8, 132.1, 124.0, 43.6, 35.9, 35.8, 33.1, 32.0, 30.9, 26.7, 25.8, 25.1, 19.1, 17.6, 15.7$ ppm.

***rac*-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-en (73):**

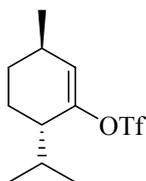


Zu einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.091 ml, 0.65 mmol) in THF (2 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von $n\text{BuLi}$ (1.5 M in Hexan, 0.40 ml, 0.60 mmol) zugetropft und die Lösung 30 Min. gerührt. Es wurde auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von *rac*-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-on (*endo*-76) (120 mg, 0.54 mmol) in THF (1.4 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden gerührt und *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)-bistriflimid (235 mg, 0.60 mmol) in THF (2 ml) zugesetzt. Es wurde über Nacht auf RT erwärmt und mit *tert*-Butylmethylether verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. *rac*-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-enyl-trifluormethansulfonat (**149**) wurde als braunes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde. Zu einer Suspension von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (9.80 mg, 0.0085 mmol) und LiCl (54.00 mg, 1.28 mmol) in THF (3 ml) wurde eine Lösung von *rac*-(1*R*,6*S*,7*S*)-3,7-Dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[4.1.0]hept-2-enyl-trifluormethansulfonat (**149**) (150 mg, 0.28 mmol) und Et_3SiH (0.680 ml, 4.26 mmol) in THF (1 ml) zugetropft. Nach fünf Stunden Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit Pentan verdünnt und mit NaHCO_3 -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Pentan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (83 mg, 75 % über zwei Stufen). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.66$ (m, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 2.13 (dd, $J = 7.4, 15.8$ Hz, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.84 (ddd, $J = 5.9, 11.1, 15.0$ Hz, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.66 (d, $J = 0.82$ Hz, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.39-1.34 (m, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (m, 1 H), 0.81 (ddd, $J = 3.4, 8.0, 8.1$ Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.9, 130.7, 125.8, 119.9, 30.4, 28.1, 27.9, 26.2, 25.9, 25.8, 24.0, 23.9, 22.1, 18.6, 17.6$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2956, 2912, 2858, 1448, 1376, 1078, 1025, 990, 969, 827$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 204 (41) [M^+], 161 (16), 147 (9), 134 (20),

119 (100), 107 (36), 93 (79), 79 (39), 69 (29), 55 (36), 41 (66), 29 (15); Anal. ber. für C₁₅H₂₄ (204.35): C 88.16, H 11.84; gef.: C 88.24, H 11.73.

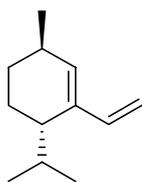
7.5 Synthese des (-)-Menthon-Modells

(3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl-trifluormethansulfonat (**178**):



Zu einer Lösung von ⁱPr₂NH (1.00 ml, 7.13 mmol) in THF (18 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von *n*BuLi (1.67 M in Hexan, 4.27 ml, 7.13 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 30 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung von (-)-(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanon (**177**) (1.00 g, 6.50 mmol) in THF (7 ml) zugetropft. Es wurde 1.5 Stunden gerührt und daraufhin mit N-(2-Pyridyl)-bistriflimid (2.55 g, 7.13 mmol) in THF (15 ml) versetzt. Über Nacht wurde auf RT erwärmt, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.65 g, 88 %). $[\alpha]_D^{20} = +48.8^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (s, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.16 (dddd, *J* = 4.0, 6.9, 6.9, 13.8 Hz, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.42 (m, 1 H), 1.13 (dddd, *J* = 2.2, 7.2, 12.0, 12.0 Hz, 1 H), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.0, 126.1, 117.2 (q, *J*_{CF} = 318.2 Hz), 43.3, 30.8, 30.1, 27.5, 22.6, 21.4, 20.0, 16.5 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2963, 2929, 2875, 1415, 1246, 1201, 1141, 1046, 975, 944, 893, 874, 817 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) *m/z* (%): 286 (10) [M⁺], 153 (39), 121 (14), 111 (17), 93 (26), 79 (93), 69 (79), 55 (42), 43 (100); HRMS (ESI) ber. für C₁₁H₁₇F₃O₃S: 309.0747 (M+Na); gef.: 309.0743.

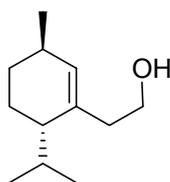
(3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methyl-1-vinyl-cyclohex-1-en (**179**):



Eine Suspension von [Pd(PPh₃)₄] (222 mg, 0.192 mmol) und LiCl (489 mg, 11.53 mmol) in THF (8 ml) wurde 10 Min. bei RT gerührt. Eine Lösung von (3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl-trifluormethansulfonat (**178**) (1.10 g, 3.84 mmol) und Tributyl-(vinyl)-stannan (1.13 ml, 3.84 mmol) in THF (3 ml) wurde zugetropft und das Gemisch zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit Pentan verdünnt, auf

ein Gemisch aus ges. NH_4Cl -Lösung und 10 %iger NH_3 -Lösung gegeben und 30 Min. gerührt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Nach Reinigung durch FC (Kieselgel, Pentan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (515 mg, 82 %). $[\alpha]_D^{20} = +95.6^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.23$ (ddd, $J = 0.7, 10.9, 17.7$ Hz, 1 H), 5.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 4.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.14 (ddd, $J = 6.9, 13.8, 13.8$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 6.9, 16.1$ Hz, 1 H), 1.79 (ddd, $J = 5.8, 9.3, 12.1$ Hz, 1 H), 1.68 (dddd, $J = 3.3, 6.5, 6.5, 13.2$ Hz, 1 H), 1.43 (m, 1 H), 1.04 (m, 1 H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7, 139.3, 135.9, 111.3, 39.7, 30.7, 30.0, 29.0, 22.0, 21.4, 21.1, 16.7$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2956, 2927, 2869, 1456, 1384, 1366, 1166, 989, 895, 857$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 164 (51) [M^+], 149 (26), 135 (18), 121 (86), 105 (25), 93 (100), 79 (90), 67 (19), 55 (35), 41 (46); Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}$ (164.29): C 87.73, H 12.27; gef.: C 87.62, H 12.17.

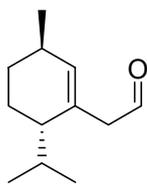
2-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-ethanol (180):



Zu einer Lösung von 9-BBN (717 mg, 4.36 mmol) in THF (15 ml) wurde eine Lösung von (3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methyl-1-vinyl-cyclohex-1-en (179) (533 mg, 2.18 mmol) in THF (6 ml) getropft. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei RT gerührt und im Anschluss bei 0 °C durch Zugabe von NaOH -Lösung (1.80 ml, 3 M) und 30 %iger H_2O_2 -Lösung (1.50 ml) hydrolysiert. Der Niederschlag wurde durch Ansäuern mit verd. HCl -Lösung aufgelöst und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 50 % *tert*-Butylmethylether) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten (686 mg, 86 %). $[\alpha]_D^{20} = +21.9^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.42$ (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 2.37 (m, 1 H), 2.13 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.58 (s, 1 H), 1.29 (dddd, $J = 3.0, 9.8, 12.9, 12.9$ Hz, 1 H), 0.96 (m, 1 H), 0.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H), 0.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8, 134.0, 60.5, 41.9, 37.9, 31.6, 31.1, 27.9, 22.6, 21.8, 20.9, 15.8$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3316, 2955, 2925, 2868, 1454, 1385, 1366, 1285, 1178, 1144, 1038, 863, 844$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 182 (39) [M^+], 139 (53), 121 (81), 105 (23),

93 (100), 79 (64), 67 (32), 55 (34), 41 (53), 29 (19); Anal. ber. für C₁₂H₂₂O (182.30): C 79.06, H 12.16; gef.: C 78.63, H 12.05.

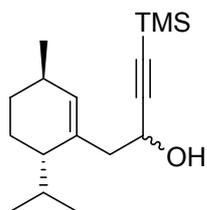
2-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-acetaldehyd (**181**):



Zu einer Lösung von DESS-MARTIN-Periodinan (1.00 g, 2.36 mmol)^[211] in CH₂Cl₂ (15 ml) wurde 2-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-ethanol (**180**) (359 mg, 1.97 mmol) in CH₂Cl₂ (7 ml) gegeben und die Lösung 40 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in *tert*-Butylmethylether aufgenommen und nacheinander mit ges.

NaHCO₃-, ges. Na₂S₂O₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 5 % *tert*-Butylmethylether). Das Produkt wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten (301 mg, 85 %). $[\alpha]_D^{20} = +148.9^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.47 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.08 (ddd, *J* = 2.4, 4.1, 5.4 Hz, 1 H), 2.91 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 15.6 Hz, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.31 (dddd, *J* = 2.9, 9.7, 12.9, 12.9 Hz, 1 H), 1.04 (tq, *J* = 2.7, 12.6 Hz, 1 H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.3, 136.8, 131.6, 49.8, 43.3, 31.3, 31.2, 27.8, 22.2, 21.8, 20.8, 15.9 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2956, 2927, 2869, 1727, 1455, 1386, 1367, 1142, 1043 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) *m/z* (%): 180 (31) [M⁺], 165 (61), 135 (27), 109 (43), 93 (100), 81 (42), 67 (42), 55 (29), 41 (50); Anal. ber. für C₁₂H₂₀O (180.29): C 79.94, H 11.18; gef.: C 80.08, H 11.14.

1-((6*S*,3*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**183**):

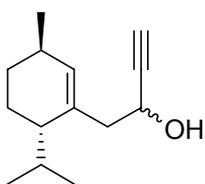


Trockenes CeCl₃^[215] (402 mg, 1.63 mmol) wurde in THF (4 ml) suspendiert und 16 Stunden gerührt. In einem Schlenk-Gefäß wurde bei -78 °C *n*BuLi (1.7 M in Hexan, 0.79 ml, 1.32 mmol) zu einer Lösung von Trimethylsilylacetylen (0.198 ml, 1.40 mmol) in THF (4 ml) getropft und die Lösung 30 Min. gerührt. Die so erhaltene Lösung von 2-Trimethylsilylethynyllithium wurde über eine Kanüle zu der auf -78 °C gekühlten CeCl₃-Suspension getropft. Nach 30 Min. Rühren bei dieser Temperatur wurde 2-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-acetaldehyd (**181**) (140 mg, 0.78 mmol) in THF (5 ml) zugetropft. Nach 1.5 Stunden wurde durch Zugabe von ges.

NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Es wurde auf RT erwärmt, der Niederschlag durch Ansäuern mit verd. HCl-Lösung aufgelöst und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 20 % *tert*-Butylmethylether) wurde das Produkt als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 2.8:1 (188 mg, 87 %) erhalten. Diastereomer I (Hauptkomponente): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.47 (s, 1 H), 4.45 (dd, *J* = 5.2, 7.5 Hz, 1 H), 2.59 (dd, *J* = 3.6, 13.5 Hz, 1 H), 2.19 (dd, *J* = 8.0, 13.9 Hz, 2 H), 2.10 (m, 3 H), 1.79 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.27 (dddd, *J* = 2.8, 10.0, 13.1, 13.1 Hz, 1 H), 0.95 (m, 1 H), 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 6 H), 0.70 (d, *J* = 6.73 Hz, 3 H), 0.16 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 135.6, 134.95, 106.6, 89.4, 61.5, 42.6, 42.5, 31.4, 31.2, 27.9, 22.5, 21.8, 20.9, 15.9, 0.07 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3359, 2957, 2926, 2869, 1454, 1249, 1041, 1030, 839, 759, 733, 698 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 278 (5) [M⁺], 234 (22), 191 (35), 145 (32), 109 (68), 95 (74), 81 (34), 73 (100), 67 (24), 55 (23), 43 (37); Anal. ber. für C₁₇H₃₀OSi (278.51): C 73.31, H 10.86; gef.: C 73.26, H 10.77.

Diastereomer II: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.51 (s, 1 H), 4.35 (dd, *J* = 4.5, 9.6 Hz, 1 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.3, 134.99, 106.7, 89.0, 60.6, 43.7, 41.5, 31.39, 28.0, 27.1, 22.4, 21.7, 20.9, 15.8, 0.04 ppm.

1-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol (184):

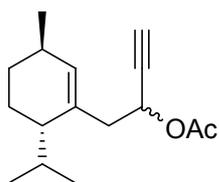


Zu einer Lösung von 1-((6*S*,3*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**183**) (627 mg, 2.25 mmol) in THF (5 ml) wurde eine Lösung von TBAF (1 M in THF, 2.70 ml, 2.70 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung zwei Stunden bei RT gerührt. Es wurde mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 40 % *tert*-Butylmethylether). Das Produkt wurde als gelbes Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:3 erhalten (447 mg, 96 %). Diastereomer I (Hauptkomponente): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 4.46 (ddd, *J* = 2.1, 5.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 4.9, 14.4 Hz, 1 H), 2.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.09 (m, 2 H), 1.94 (s, 1 H), 1.80 (dddd, *J* = 3.6, 7.7, 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 1.68 (dddd, *J* = 3.4, 3.4, 5.6, 8.3 Hz, 1 H), 1.28 (dq, *J* = 3.0, 12.9 Hz, 1 H), 1.02 (m, 1 H),

0.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.5, 134.5, 83.8, 72.0, 60.1, 41.7, 41.5, 30.4, 30.18, 27.0, 21.4, 20.8, 19.8, 14.9$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3311, 2955, 2926, 2865, 1453, 1385, 1367, 1285, 1142, 1032, 996$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (9) [M^+], 163 (35), 151 (38), 145 (50), 136 (21), 117 (20), 109 (47), 105 (30), 95 (100), 81 (54), 67 (41), 55 (61), 41 (56); Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206.32): C 81.50, H 10.75; gef.: C 81.37, H 10.62.

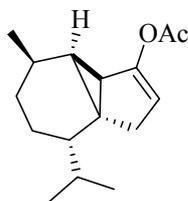
Diastereomer II: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.52$ (s, 1 H), 4.37 (ddd, $J = 2.1, 4.1, 9.8$ Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.9, 133.8, 83.9, 71.6, 58.8, 42.8, 40.5, 30.39, 30.2, 27.1, 26.1, 20.7, 14.8$ ppm.

1-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl-acetat (**185**):



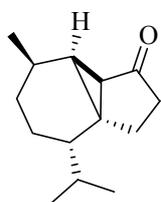
Eine Lösung von 1-((3*R*,6*S*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol (**184**) (412 mg, 2.04 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde bei 0 °C nacheinander mit DMAP (249 mg, 2.04 mmol), Essigsäureanhydrid (0.58 ml, 6.12 mmol) und Et_3N (0.86 ml, 6.12 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 Min. bei RT gerührt und im Anschluss auf Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 10 % *tert*-Butylmethylether) wurde das Produkt als gelbes Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 2.6:1 erhalten (456 mg, 90 %). Diastereomer I (Hauptkomponente): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.46$ (d, $J = 1.12$ Hz, 1 H), 5.41 (ddd, $J = 2, 6, 10.8$ Hz, 1 H), 2.57 (dd, $J = 5.8, 13.7$ Hz, 1 H), 2.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 2.27 (dd, $J = 8.9, 13.6$ Hz, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 1.66 (dddd, $J = 3.0, 5.3, 8.3, 10.7$ Hz, 1 H), 1.26 (m, 1 H), 0.96 (m, 1 H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 135.4, 134.1, 81.1, 74.0, 63.6, 42.3, 39.9, 31.3, 31.1, 27.8, 22.3, 21.8, 21.1, 20.87, 15.8$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3311, 2956, 2927, 2869, 1740, 1454, 1442, 1227, 1021, 971, 909$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 248 (1) [M^+], 188 (20), 173 (37), 163 (26), 145 (66), 131 (20), 117 (26), 95 (29), 81 (18), 67 (14), 55 (16), 43 (100);

Diastereomer II: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.48$ (dd, $J = 2.2, 4.5$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J = 9.2, 14.1$ Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8, 135.7, 134.05, 81.7, 73.4, 62.0, 41.6, 40.7, 31.2, 28.0, 22.3, 21.7, 20.9, 20.8, 15.8$ (+ Schulter) ppm.

(1S,2R,6S,7S,10R)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{2,6}]dec-3,4-en-3-yl-acetat (186):

Zu einer Suspension von PtCl_2 (8.1 mg, 0.03 mmol) in Toluol (25 ml) wurde eine Lösung von 1-((3R,6S)-6-Isopropyl-3-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl-acetat (**185**) (376 mg, 1.52 mmol) in Toluol (5 ml) gegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels FC gereinigt

(Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1). Das Produkt wurde in Form eines gelben Öls erhalten, das 15 % einer isomeren Nebenkomponente enthielt (341 mg, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.96 (dt, J = 0.7, 2.5 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 2.2, 17.1 Hz, 1 H), 2.27 (dddd, J = 0.3, 2.5, 3.2, 17.2 Hz, 1 H), 2.15 (dt, J = 6.9, 3.6 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.87 (ddd, J = 3.6, 7.2, 10.0 Hz, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.49 (t, J = 3.1 Hz, 1 H), 1.43 (ddt, J = 3.8, 7.2, 13.6 Hz, 1 H), 1.36 (dq, J = 4.5, 13.3 Hz, 1 H), 1.08 (dddd, J = 4.4, 10.0, 13.2, 13.6 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.76 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 0.63 (ddt, J = 3.8, 12.0, 13.0 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.5, 154.0, 107.4, 40.2, 38.0, 35.5, 29.4, 29.0, 28.3, 27.8, 27.6, 21.7, 21.6, 21.4, 21.1, 16.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2927, 2869, 1757, 1656, 1639, 1457, 1367, 1329, 1202, 1169, 1149, 1033, 1004, 798 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 248 (15) [M^+], 206 (71), 163 (100), 135 (14), 121 (63), 107 (41), 94 (17), 77 (12), 69 (10), 55 (29), 43 (50); HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 271.1672 (M+Na); gef.: 271.1669.

(1S,2R,6S,7S,10R)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{2,6}]decan-3-on (187):

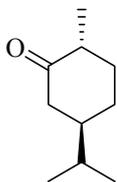
Zu einer Lösung von (1S,2R,6S,7S,10R)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{2,6}]dec-3,4-en-3-yl-acetat (**186**) (341 mg, 1.37 mmol) in Methanol (5 ml) wurde K_2CO_3 (380 mg, 2.75 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 30 Min. bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit *tert*-Butylmethylether wurde die organische Phase nacheinander mit Wasser und

ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 10 % *tert*-Butylmethylether) wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten, das zu 13 % mit einer isomeren Nebenkomponente verunreinigt war (232 mg, 82 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.20 (ddd, J = 3.2, 6.9, 17.2 Hz, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.09-1.85 (m, 5 H), 1.59 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 1.55 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 1.44 (m, 2 H), 1.12 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 5.7 Hz, 3 H),

0.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 0.67 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.6, 40.0, 37.7, 36.7, 36.5, 32.9, 28.9, 28.3, 27.0, 26.96, 21.6, 21.4, 21.1, 17.1$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2954, 2930, 2869, 1720, 1457, 1368, 1290, 1245, 1191, 1154, 1123, 912, 879, 838$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (18) [M^+], 163 (34), 149 (15), 135 (63), 124 (100), 107 (60), 93 (80), 79 (82), 67 (31), 55 (68), 41 (72); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$: 206.1671 (M); gef.: 206.1672.

7.6 Synthese der Cubeban-Terpene

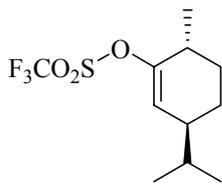
(+)-(2*R*,5*R*)-5-Isopropyl-2-methylcyclohexanon (**162**):^[224]



Eine Lösung von (-)-(*R*)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohex-2-enon (**188**) (4.00 g, 26.6 mmol) und [Rh(PPh₃)₃Cl] (246 mg, 0.266 mmol) in Benzol (25 ml) wurde in einem Autoklaven 40 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre von 3 bar bei RT gerührt. Es wurde eingeeengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) wobei (*R*)-5-Isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon (**189**) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde (3.95 g, 98 %). **189** wurde in Methanol (40 ml) gelöst, mit Pd/C (195 mg, 5 Gew.-%) versetzt und sechs Stunden bei RT unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck gerührt. Es wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten (3.81 g, 96 %). Das Gemisch der Diastereomeren wurde in Methanol (15 ml) gelöst und mit NaOMe (267 mg, 4.94 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei RT gerührt und anschließend mit *tert*-Butylmethylether verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das gewünschte *trans*-Diastereomer wurde nach Entfernen des Lösungsmittels am RV als farblose Flüssigkeit erhalten (3.42 g, 90 %). $[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ (c 3, EtOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.39$ (ddd, $J = 2.3, 3.4, 13.0$ Hz, 1 H), 2.31 (dddd, $J = 1.2, 6.4, 13.1, 13.1$ Hz, 1 H), 2.06 (m, 2 H), 1.85 (dddd, $J = 2.8, 2.8, 5.4, 12.4$ Hz, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.42 (m, 1 H), 1.29 (ddd, $J = 3.3, 12.8, 25.6$ Hz, 1 H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 4.2$ Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.7, 45.7, 44.5, 44.1, 34.3, 31.9, 28.1, 18.7, 18.5, 13.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2960, 2931, 2871, 1710, 1455, 1428, 1387, 1368, 1315, 1240, 1220, 1197, 1127$ cm⁻¹. Die analytischen Daten stimmen mit den Werten aus der Literatur überein.

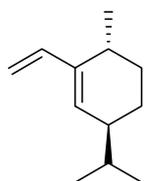
(3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl-trifluormethansulfonat (**191**):

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (1.42 ml, 8.43 mmol) wurde in THF (15 ml) bei 0 °C vorgelegt, eine Lösung von *n*BuLi (1.55 M in Hexan, 5.02 ml, 7.78 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 Min. gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe eine Lösung von (+)-(2*R*,5*R*)-5-Isopropyl-2-methylcyclohexanon (**162**) (1.00 g, 6.48 mmol) in THF (7 ml) über einen Zeitraum von 30 Min. zugetropft. Die



Reaktionslösung wurde zwei Stunden gerührt und im Anschluss eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von N-(5-Chlor-2-pyridyl)-bistriflimid (3.05 g, 7.78 mmol) in THF (15 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt, das Lösungsmittel am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.61 g, 87 %). $[\alpha]_D^{20} = +41^{\circ}$ (c 1.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.64$ (s, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.01 (td, $J = 5.5, 10.6$ Hz, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.898 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.6, 122.0, 118.7$ (q, $J_{\text{CF}} = 318$ Hz), 42.3, 33.2, 32.1, 32.0, 24.1, 19.5, 19.4, 18.0 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2963, 2940, 2876, 1677, 1415, 1246, 1201, 1141, 1048, 1027, 1008, 938, 894, 875, 861, 828\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 286 (10) $[\text{M}^+]$, 243 (64), 153 (7), 113 (16), 93 (100), 69 (36), 55 (22), 41 (36); Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ (286.31): C 46.14, H 5.98; gef.: C 46.08, H 6.04.

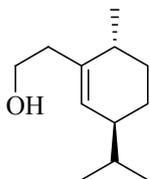
(3S,6R)-3-Isopropyl-6-methyl-1-vinylcyclohex-1-en (196):



$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (307 mg, 0.265 mmol) und LiCl (675 mg, 15.93 mmol) wurden in THF (12 ml) suspendiert und 10 Min. gerührt. Nach Zusatz einer Lösung von (3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl-trifluormethansulfonat (**191**) (1.52 g, 5.31 mmol) und Tributyl(vinyl)stannan (1.55 ml, 5.31 mmol) in THF (4 ml) wurde das Gemisch vier Stunden zum Sieden erhitzt. Es wurde mit Pentan verdünnt und auf eine Mischung aus ges. NH_4Cl -Lösung und 10 %iger NH_3 -Lösung gegossen. Nach 30 Min. Rühren wurde die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (737 mg, 85 %). $[\alpha]_D^{20} = +172.3^{\circ}$ (c 2, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.25$ (ddd, $J = 0.4, 10.9, 17.7$ Hz, 1 H), 5.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.61 (dddd, $J = 6.7, 6.7, 6.7, 13.4$ Hz, 1 H), 1.35 (m, 2 H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.6, 139.5, 132.5, 110.8, 41.7, 32.7, 29.7, 28.7, 22.3, 20.5, 20.37, 20.35$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2957, 2927, 2871, 1635, 1600, 1462, 1384, 1367, 1164, 1113, 989, 892\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 164 (29) $[\text{M}^+]$, 121

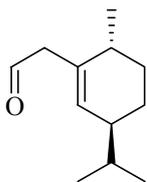
(100), 93 (69), 79 (43), 55 (26), 41 (22); Anal. ber. für C₁₂H₂₀ (164.29): C 87.73, H 12.27; gef.: C 87.64, H 12.22.

2-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)ethanol (**197**):



Zu einer Lösung von 9-BBN (568 mg, 2.33 mmol) in THF (30 ml) wurde eine Lösung von (3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methyl-1-vinylcyclohex-1-en (**196**) (765 mg, 4.66 mol) in THF (12 ml) zugetropft und die resultierende Reaktionslösung zwei Stunden bei RT gerührt. Es wurde bei 0 °C durch Zugabe eines Gemisches aus NaOH-Lösung (1.9 ml, 3 M) und 30 %iger H₂O₂-Lösung hydrolysiert. Nach 12 Stunden Rühren wurde der Ansatz in Wasser und *tert*-Butylmethylether aufgenommen und mit verd. HCl-Lösung angesäuert. Dabei löste sich der Niederschlag auf. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat-Gradient, max. 35 % Ethylacetat) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (737 mg, 87 %). $[\alpha]_D^{20} = +39.3^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.39 (s, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.17 (ddd, *J* = 4.1, 7.8, 15.0 Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.84 (ddd, *J* = 5.5, 5.5, 10.8 Hz, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.21 (m, 2 H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.4, 128.9, 60.6, 42.4, 38.2, 32.4, 32.2, 32.17, 24.8, 20.0, 19.5, 19.1 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3336, 2955, 2928, 2871, 1462, 1444, 1384, 1367, 1039, 1015, 848 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) *m/z* (%): 182 (35) [M⁺], 139 (71), 121 (90), 93 (100), 79 (58), 67 (24), 55 (26), 41 (39); Anal. ber. für C₁₂H₂₂O (182.30): C 79.06, H 12.16; gef.: C 79.13, H 12.07.

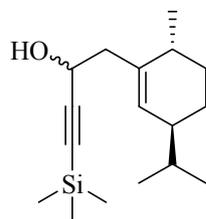
2-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)acetaldehyd (**198**):



Zu einer Lösung von DESS-MARTIN-Periodinan^[211] (1.85 g, 4.36 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde eine Lösung von 2-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)ethanol (**197**) (722 mg, 3.96 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) zugetropft. Nach 1.5 Stunden wurde der Reaktionsansatz mit Pentan verdünnt. Es wurde über Kieselgel filtriert (Pentan/*tert*-Butylmethylether 4:1) und das Filtrat am RV eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (611 mg, 86 %). $[\alpha]_D^{20} =$

+ 99.4° (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.45 (d, *J* = 0.7 Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.96 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 15.6 Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.58 (ddd, *J* = 6.8, 12.5, 13.5 Hz, 1 H), 1.24 (m, 2 H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.1, 133.8, 132.0, 50.2, 42.6, 33.5, 32.3, 32.1, 24.6, 19.8, 19.7, 19.5 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2929, 2872, 1724, 1461, 1385, 1368, 1043 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 180 (8) [M⁺], 136 (23), 95 (16), 93 (100), 81 (10), 67 (13), 55 (9), 41 (19); Anal. ber. für C₁₂H₂₀O (180.29): C 79.94, H 11.18; gef.: C 79.86, H 11.09.

1-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**199**):

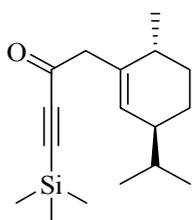


Trockenes CeCl₃^[215] (1.61 g, 6.54 mmol) wurde in THF (15 ml) suspendiert und 16 Stunden gerührt. In einem Schlenk-Gefäß wurde bei -78 °C eine Lösung von *n*BuLi (1.7 M in Hexan, 3.12 ml, 5.30 mmol) zu einer Lösung von Trimethylsilylacetylen (0.793 ml, 5.61 mmol) in THF (15 ml) getropft und die Reaktionslösung 30 Min. gerührt. Diese Lösung von 2-Trimethylsilylethynyllithium wurde über eine Kanüle zu der auf -78 °C gekühlten CeCl₃-Suspension getropft. Nach weiteren 30 Min. bei dieser Temperatur wurde 2-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)acetaldehyd (**198**) (562 mg, 3.12 mmol) in THF (20 ml) zugetropft. Nach 2.5 Stunden wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und der Reaktionsansatz auf RT erwärmt. Der Niederschlag wurde durch Ansäuern mit verd. HCl-Lösung aufgelöst und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat-Gradient, max. 15 % Ethylacetat) wurde das Produkt als farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 65:35 erhalten (803 mg, 93 %). Diastereomer I (Hauptkomponente): $[\alpha]_D^{20} = + 56.2^\circ$ (c 0.93, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.46 (s, 1 H), 4.44 (dd, *J* = 5.3, 7.4 Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.27 (dd, *J* = 7.4, 13.7 Hz, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.94 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.57 (dddd, *J* = 6.8, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.4, 130.7, 106.9, 89.4, 61.5, 43.0, 42.5, 32.9, 32.5, 32.3, 24.7, 20.1, 20.0, 19.7, -0.03 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2956, 2927, 2872, 1460, 1444, 1382, 1367, 1249, 1040, 1013, 894, 839, 759, 734, 698 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 278 (1) [M⁺], 217 (12), 173 (10), 145 (11), 136 (11), 109 (100), 99 (22),

95 (58), 73 (43), 43 (19); Anal. ber. für C₁₇H₃₀OSi (278.51): C 73.31, H 10.86; gef.: C 73.26, H 10.81;

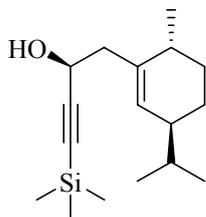
Diastereomer II: $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (s, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.27 (dd, *J* = 9.3, 14.0 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.94 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.57 (dddd, *J* = 6.8, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.17 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.5, 131.0, 106.7, 89.1, 60.6, 43.8, 42.4, 32.4, 32.1, 31.9, 24.6, 20.0, 19.8, 19.6, 0.0 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3349, 2956, 2928, 2871, 1462, 1443, 1385, 1367, 1249, 1054, 1031, 1012, 894, 838, 759, 735, 698 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) *m/z* (%): 278 (1) [M⁺], 173 (13), 145 (12), 109 (100), 99 (22), 95 (59), 81 (19), 73 (43), 43 (14); Anal. ber. für C₁₇H₃₀OSi (278.51): C 73.31, H 10.86; gef.: C 73.46, H 10.77.

1-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-on (203):



Zu einer Lösung von 1-((3*S*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**199**) (810 mg, 2.90 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde bei 0 °C DESS-MARTIN Periodinan^[211] (1.36 g, 3.20 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und eine Stunde gerührt. Im Anschluss wurde mit Pentan verdünnt, über Kieselgel filtriert (Pentan/*tert*-Butylmethylether 4:1) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat-Gradient, max. 10 % Ethylacetat) als gelbe Flüssigkeit erhalten (753 mg, 94 %). $[\alpha]_D^{20} = +105.5^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.50 (s, 1 H), 3.29 (ddd, *J* = 1.2, 1.2, 14.8 Hz, 1 H), 3.11 (dd, *J* = 0.5, 14.8 Hz, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.22 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 186.6, 134.9, 132.5, 102.2, 98.0, 51.8, 42.6, 32.9, 32.5, 32.2, 24.4, 20.0, 19.7, 19.6, -0.6 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2957, 2929, 2872, 1674, 1462, 1368, 1251, 1220, 1110, 1089, 842, 760 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) *m/z* (%): 276 (5) [M⁺], 261 (36), 234 (31), 191 (27), 136 (22), 125 (100), 97 (34), 95 (45), 93 (45), 73 (63); Anal. ber. für C₁₇H₂₈OSi (276.49): C 73.85, H 10.21; gef.: C 73.89, H 10.15.

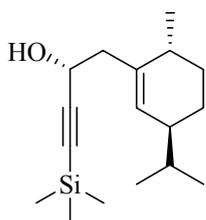
(S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol ((S)-199):



Zu einer Lösung von 1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-on (**203**) (200 mg, 0.72 mmol) in *iso*-Propanol (3 ml) wurde eine Lösung von [(1S,2S)-N-*p*-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylen-diamin-Ru- η^6 -*p*-cymol]^[229] ((S,S)-**204**) (22 mg, 0.036 mmol) in *iso*-Propanol (4 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch vier Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss

am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 82:18 erhalten (189 mg, 94 %). $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.48$ (s, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.27 (dd, *J* = 9.3, 14.0 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.94 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.57 (dddd, *J* = 6.8, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.17 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.5, 131.0, 106.7, 89.1, 60.6, 43.8, 42.4, 32.4, 32.1, 31.9, 24.6, 20.0, 19.8, 19.6, 0.0$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3349, 2956, 2928, 2871, 1462, 1443, 1385, 1367, 1249, 1054, 1031, 1012, 894, 838, 759, 735, 698$ cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 278 (1) [M⁺], 173 (13), 145 (12), 109 (100), 99 (22), 95 (59), 81 (19), 73 (43), 43 (14); Anal. ber. für C₁₇H₃₀OSi (278.51): C 73.31, H 10.86; gef.: C 73.46, H 10.77.

(R)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol ((R)-199):

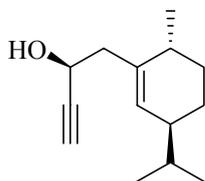


Zu einer Lösung von 1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-on (**203**) (20 mg, 0.0723 mmol) in *iso*-Propanol (1 ml) wurde eine Lösung von [(1R,2R)-N-*p*-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylen-diamin-Ru- η^6 -*p*-cymol]^[229] ((R,R)-**204**) (4.3 mg, 0.0072 mmol) in *iso*-Propanol (1 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch vier Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel

wurde im Anschluss am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 erhalten (18.6 mg, 93 %). $[\alpha]_D^{20} = +56.2^\circ$ (c 0.93, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.46$ (s, 1 H), 4.44 (dd, *J* = 5.3, 7.4 Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.27 (dd, *J* = 7.4, 13.7 Hz, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.94 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H),

1.67 (m, 1 H), 1.57 (dddd, $J = 6.8, 12.4, 12.4, 12.4$ Hz, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.4, 130.7, 106.9, 89.4, 61.5, 43.0, 42.5, 32.9, 32.5, 32.3, 24.7, 20.1, 20.0, 19.7, -0.03$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3310, 2956, 2927, 2872, 1460, 1444, 1382, 1367, 1249, 1040, 1013, 894, 839, 759, 734, 698$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 278 (1) [M^+], 217 (12), 173 (10), 145 (11), 136 (11), 109 (100), 99 (22), 95 (58), 73 (43), 43 (19); Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{OSi}$ (278.51): C 73.31, H 10.86; gef.: C 73.26, H 10.81.

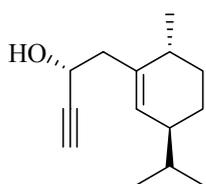
(S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((S)-200):



Zu einer Lösung von (S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol ((S)-199) (154 mg, 0.55 mmol) in THF (4 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von TBAF (1 M in THF, 0.663 ml, 0.66 mmol) getropft und die Reaktionslösung eine Stunde bei RT gerührt. Es wurde mit *tert*-Butylmethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten (102 mg, 89 %). $[\alpha]_D^{20} = -13.1^\circ$ (c 1.05, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.49$ (s, 1 H), 4.38 (ddd, $J = 2.1, 4.4, 9.5$ Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.28 (dd, $J = 9.6, 14.1$ Hz, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H), 1.58 (dddd, $J = 6.8, 12.3, 12.2, 12.2$ Hz, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.2, 131.2, 84.9, 72.7, 59.8, 43.8, 42.5, 32.3, 32.1, 31.8, 24.6, 20.0, 19.8, 19.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3411, 3311, 2955, 2927, 2871, 1462, 1443, 1385, 1367, 1297, 1255, 1029, 836$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (15) [M^+], 163 (52), 135 (52), 107 (43), 93 (100), 79 (97), 67 (50), 55 (62), 41 (68).

(R)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((R)-200):

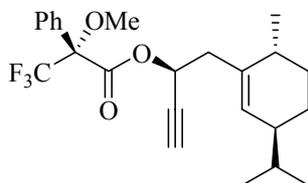
Zu einer Lösung von (R)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ol ((R)-199) (136 mg, 0.49 mmol) in THF (4 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von TBAF (1 M in THF, 0.586 ml, 0.59 mmol) getropft und die Reaktionslösung eine Stunde bei RT gerührt. Es wurde mit *tert*-Butylmethylether verdünnt, die organische



Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (89 mg, 88 %).

$[\alpha]_D^{20} = +65.6^\circ$ (c 1.05, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.46$ (s, 1 H), 4.47 (ddd, $J = 2.1, 5.7, 7.7$ Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.29 (dd, $J = 7.4, 13.6$ Hz, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.59 (ddd, $J = 4.9, 10.2, 13.5$ Hz, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.2, 130.7, 84.9, 73.2, 61.1, 43.2, 42.4, 32.8, 32.4, 32.3, 24.5, 20.0, 19.8, 19.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3362, 3311, 2955, 2927, 2871, 1462, 1443, 1385, 1367, 1260, 1037, 1014$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (12) $[\text{M}^+]$, 191 (12), 173 (13), 163 (21), 145 (44), 109 (46), 95 (100), 81 (36), 67 (37), 55 (49), 41 (45); Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206.32): C 81.50, H 10.75; gef.: C 81.37, H 10.65.

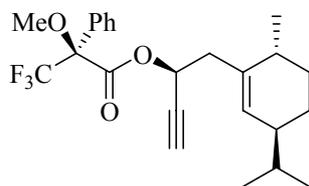
(R)-((S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat ((R,S)-206):



Zu einer Lösung von (S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((S)-**200**) (21 mg, 0.102 mmol) und DMAP (37 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde (S)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylechlorid ((S)-**205**) (0.023 ml, 0.122 mmol) zugetropft. Das

Reaktionsgemisch wurde 40 Min. bei RT gerührt. Im Anschluss wurde über Kieselgel filtriert (Hexan/Ethylacetat 10:1) und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (42 mg, 98 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (m, 2 H), 7.43-7.38 (m, 3 H), 5.62 (ddd, $J = 2.1, 5.7, 8.1$ Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.54 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 2.68 (m, 1 H), 2.53 (dd, $J = 8.3, 14.7$ Hz, 1 H), 2.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.83 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.47 (td, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1 H), 1.18 (m, 2 H), 0.99 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9, 135.8, 132.1, 130.4, 129.7, 128.5, 127.4, 124.8, 121.9, 80.2, 74.8, 65.1, 55.7, 42.6, 39.8, 32.4, 32.2, 32.1, 24.7, 20.1, 19.9, 19.8$ ppm.

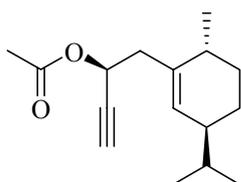
(S)-((S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat ((S,S)-206):



Zu einer Lösung von (S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((S)-**200**) (21 mg, 0.102 mmol) und DMAP (37 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde (R)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid ((R)-**205**) (0.023 ml, 0.122 mmol) zugetropft. Das

Reaktionsgemisch wurde 40 Min. bei RT gerührt. Im Anschluss wurde über Kieselgel filtriert (Hexan/Ethylacetat 10:1) und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (39 mg, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (m, 2 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 5.64 (ddd, *J* = 2.1, 5.9, 8.0 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 3.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 2.46 (dd, *J* = 8.0, 14.8 Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H), 1.41 (qd, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1 H), 1.20-1.04 (m, 2 H), 0.91 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 135.6, 132.3, 130.4, 129.7, 128.5, 127.4, 124.8, 121.9, 80.4, 75.0, 65.0, 55.7, 42.6, 39.6, 32.3, 32.2, 32.1, 24.5, 20.1, 19.8, 19.7 ppm.

(S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl acetat ((S)-161):

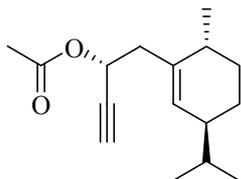


Eine Lösung von (S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((S)-**200**) (215 mg, 1.04 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde mit DMAP (127 mg, 1.04 mmol), Essigsäureanhydrid (0.295 ml, 3.13 mmol) und Et₃N (0.439 ml, 3.13 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 40 Min. bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf

Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/ Ethylacetat 20:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (241 mg, 93 %). [α]_D²⁰ = -25.2° (c 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.47 (ddd, *J* = 2.2, 4.8, 9.1 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 1.82 (ddd, *J* = 5.7, 5.7, 9.9 Hz, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 136.4, 130.5, 81.8, 73.4, 62.0, 42.4, 40.9, 32.4, 32.1, 31.8, 24.4, 21.1, 20.0, 19.8, 19.4 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3302, 3288, 2956, 2929, 2871, 1741, 1462, 1444, 1431, 1368,

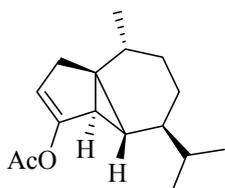
1227, 1024 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 248 (0.5) $[\text{M}^+]$, 188 (22), 173 (21), 145 (100), 117 (25), 105 (20), 95 (26), 43 (88); Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (248.36): C 77.38, H 9.74; gef.: C 77.45, H 9.71.

(R)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl-acetat ((R)-161):



Eine Lösung von (R)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-ol ((R)-200) (65 mg, 0.315 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde mit DMAP (38 mg, 0.315 mmol), Essigsäureanhydrid (0.081 ml, 0.945 mmol) und Et_3N (0.133 ml, 0.945 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 40 Min. bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/ Ethylacetat 20:1) als gelbliches Öl (63 mg, 81 %) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45$ (dd, $J = 2.4, 6$ Hz, 1 H), 5.43 (dd, $J = 2.4, 6$ Hz, 1 H), 2.63 (ddt, $J = 1.2, 6.0, 13.6$ Hz, 1 H), 2.41 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J = 8.9, 13.4$ Hz, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0, 136.4, 130.4, 81.3, 63.2, 42.4, 40.5, 32.4, 32.3, 24.4, 21.2, 19.9, 19.8, 19.4$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3312, 2956, 2928, 2872, 1740, 1463, 1443, 1370, 1227, 1021, 960$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 248 (0.7) $[\text{M}^+]$, 188 (21), 173 (21), 145 (100), 117 (26), 105 (21), 95 (28), 43 (80); HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 271.1666 (M+Na), gef. 271.1668.

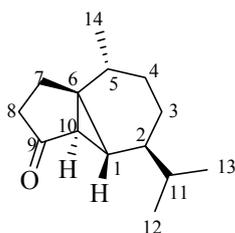
(-)-(1R,5R,6R,7S,10R)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en-4-yl-acetat (159):



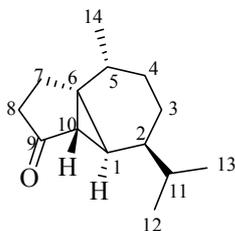
PtCl_2 (2.1 mg 0.0081 mmol) wurde in Toluol (1 ml) suspendiert und nach Zusatz einer Lösung von (S)-1-((3S,6R)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl)but-3-in-2-yl-acetat ((S)-161) (100 mg, 0.403 mmol) in Toluol (3 ml) 3 Stunden bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1). Das Produkt wurde als gelbes Öl (92 mg, 92 %) erhalten. $[\alpha]_D^{20} =$

- 2.8° (c 0.74, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 2.1, 17.0 Hz, 1 H), 2.20 (td, *J* = 2.7, 17.0 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.79 (sept, *J* = 2 Hz, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.40 (ddd, *J* = 2.5, 4.8, 5.1 Hz, 1 H), 1.36 (dd, *J* = 2.6, 5.7 Hz, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H); 0.85 (m, 1 H), 0.61 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 0.51 (m, 1 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 154.9, 108.1, 43.8, 36.0, 34.3, 33.5, 32.6, 31.4, 31.2, 30.4, 26.3, 21.2, 20.0, 19.7, 19.6 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2926, 2870, 2852, 1763, 1649, 1458, 1368, 1202, 1161, 1141 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 248 (16) [M⁺], 206 (86), 163 (100), 152 (18), 121 (57), 107 (39), 93 (17), 55 (33), 43 (45); HRMS (ESI) ber. für C₁₆H₂₄O₂: 271.1666 (M+Na), gef. 271.1668.

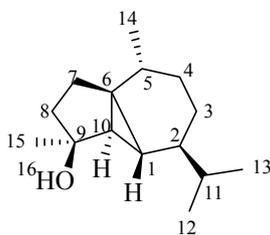
(-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-on (158):



(-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-3,4-en-4-yl-acetat (**159**) (214 mg, 0.86 mmol) wurde in Methanol (4 ml) gelöst und mit K₂CO₃ (60 mg, 0.43 mmol) versetzt. Nach 45 Min. Rühren bei RT wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt in Form eines gelben Öls erhalten, das langsam kristallisierte (135 mg, 76 %). Smp.: 58.5-60° C; [α]_D²⁰ = - 21.8° (c 0.72, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (m, 1 H, H-8a), 2.10 (m, 1 H, H-7a), 2.00 (m, 1 H, H-8b), 1.797 (d(qi), *J* = 6.0, 6.0, 12.0 Hz, 1 H, H-5), 1.796 (m, 1 H, H-7b), 1.63 (dddd, *J* = 2.4, 4.8, 5.2, 13.6 Hz, 1 H, H-4a), 1.61 (oct, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H-11), 1.455 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-10), 1.45 (ddt, *J* = 2.4, 4.7, 4.7, 12.8 Hz, 1 H, H-3a), 1.23 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-1), 1.15 (dddd, *J* = 2.6, 4.8, 6.0, 12.8 Hz, 1 H, H-2), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-14), 0.92 (ddt, *J* = 2.4, 12.8, 12.8, 13.2 Hz, 1 H, H-3b), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-12), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-13), 0.55 (ddt, *J* = 2.4, 11.4, 13.2, 13.2 Hz, 1 H, H-4b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 214.4 (C-9), 43.3 (C-2), 40.3 (C-6), 39.7 (C-10), 33.3 (C-8), 33.2 (C-11), 32.5 (C-1), 31.3 (C-5), 30.8 (C-4), 26.6 (C-7), 26.0 (C-3), 19.9 (C-12), 19.4 (C-13), 18.9 (C-14) ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2926, 2889, 2859, 1707, 1455, 1249, 1185, 912 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 206 (97) [M⁺], 191 (20), 164 (99), 149 (36), 135 (23), 122 (100), 110 (46), 93 (61), 79 (69), 69 (30), 55 (62), 41 (68); HRMS (ESI) ber. für C₁₄H₂₂O: 229.1563 (M+Na), gef. 229.1563.

(1*S*,5*S*,6*S*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-on :

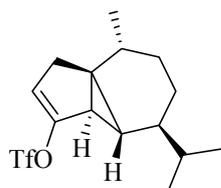
Bei der Cycloisomerisierung von (*R*)-**161** konnte nach Spaltung des Enolesters eine analytisch reine Probe mittels HPLC-Trennung aus dem Produktgemisch isoliert werden. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (m, 1 H, H-7a), 2.06 (m, 1 H, H-8a), 2.01 (m, 1 H, H-7b), 1.98 (m, 1 H, H-8b), 1.93 (d(dq), *J* = 6.2, 6.8, 10.2 Hz, 1 H, H-5), 1.59 (m, 1 H, H-4), 1.57 (dt, *J* = 3.2, 3.6 Hz, 1 H, H-1), 1.565 (m, 1 H, H-3), 1.555 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H, H-10), 1.545 (m, 1 H, H-2), 1.40 (m, 1 H, H-11), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, H-14), 0.95 (m, 1 H, H-4), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-12), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-13), 0.72 (m, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 215.2 (C-9), 40.5 (C-2), 37.6 (C-6), 37.5 (C-10), 33.0 (C-8), 32.8 (C-11), 32.2 (C-1), 32.1 (C-4), 30.7 (C-5), 26.8 (C-7), 23.1 (C-3), 20.7 (C-12), 20.5 (C-13), 18.7 (C-14) ppm. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte mit Hilfe inverser, ¹*J*_{C,H} korrelierter NMR Experimente.

(-)-(1*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-4,10-dimethyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-ol (153**):**

Eine Suspension von CeCl₃ (50 mg, 0.204 mmol) in THF (1ml) wurde 16 Stunden bei RT gerührt und danach bei -78 °C mit einer Lösung von MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.118 ml, 0.189 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. gerührt und eine Lösung von (-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-on (**158**) (30 mg, 0.145 mmol) in THF (1ml) zugegeben. Es wurde 45 Min. gerührt und der Reaktionsansatz durch Zusatz von ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 10:1) als farbloser Feststoff erhalten (29.2 mg, 91 %). Smp.: 59-60.4 °C; [α]_D²⁰ = - 51° (c 1, CHCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (ddd, *J* = 8.6, 11.6, 12.6 Hz, 1 H, H-7a), 1.63 (d(quint.), *J* = 6.2, 6.2, 11.4 Hz, 1 H, H-5), 1.60 (oct., *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-11), 1.57 (dddd, *J* = 2.2, 4.6, 5.2, 13.6 Hz, 1 H, H-4a), 1.51 (ddt, *J* = 0.8, 0.8, 8.8, 13.2 Hz, 1 H, H-8a), 1.50 (ddd, *J* = 0.8, 8.6, 12.6 Hz, 1 H, H-7b), 1.42 (s, 1 H, H-16), 1.36 (ddt, *J* = 2.3, 4.4, 12.4 Hz, 1 H, H-3a), 1.33 (dddd, *J* = 1.0, 8.6, 11.6, 13.2 Hz, 1 H, H-8b), 1.26 (d, *J* = 0.9 Hz,

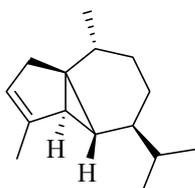
3 H, H-15), 0.97 (dddd, $J = 3.2, 4.4, 6.2, 12.4$ Hz, 1 H, H-2), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, H-12), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, H-14), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, H-13), 0.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-10), 0.80 (t, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-1), 0.79 (d(dt), $J = 2.2, 12.6, 12.6, 13.6$ Hz, 1 H, H-3b), 0.49 (dddd, $J = 2.0, 11.1, 13.2, 13.6$ Hz, 1 H, H-4b) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 80.9$ (C-9), 44.2 (C-2), 39.1 (C-10), 36.4 (C-8), 33.7 (C-11), 33.5 (C-6), 31.7 (C-4), 31.0 (C-5), 29.6 (C-7), 28.0 (C-15), 26.5 (C-3), 22.6 (C-1), 20.1 (C-12), 19.7 (C-13), 18.8 (C-14) ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3279, 2952, 2925, 2865, 1462, 1451, 1384, 1369, 1300, 1184, 1133, 1099, 1032, 929$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 222 (12) [M^+], 207 (100), 161 (82), 121 (34), 105 (35), 93 (26), 81 (26), 55 (26), 43 (78); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$: 222.1987 (M), gef. 222.1984.

(-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en-4-(trifluoromethansulfonat) (215):



Zu einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.042 ml, 0.296 mmol) in THF (2 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von $n\text{BuLi}$ (1.55 M in Hexan, 0.176 ml, 0.273 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde nach 30 Min. auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von (-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-on (**158**) (47 mg, 0.228 mmol) in THF (1 ml) langsam zugetropft. Es wurde zwei Stunden gerührt und mit N -(5-Chlor-2-pyridyl)-bistriflimid (107 mg, 0.273 mmol) in THF (2 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Kieselgel, Pentan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (70 mg, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.20$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 2.56 (dd, $J = 2.3, 17.5$ Hz, 1 H), 2.27 (td, $J = 2.8$ Hz, 17.5 Hz, 1 H), 1.80 (sept, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.62 (ddd, $J = 6.5, 13.4, 13.5$ Hz, 1 H), 1.47 (t, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.92 (m, 1 H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3-H), 0.70 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 0.52 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.1, 117.2$ (q, $J_{\text{CF}} = 318$ Hz), 113.0, 43.4, 35.4, 34.4, 33.6, 33.4, 31.4, 30.9, 29.3, 26.3, 19.8, 19.77, 19.5 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2959, 2930, 2857, 1643, 1421, 1245, 1203, 1140, 1113, 1098, 905, 855, 821$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 338 (54) [M^+], 295 (83), 253 (100), 239 (46), 145 (43), 105 (27), 91 (53), 77 (31), 69 (63), 55 (88), 41 (56); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: 338.1165 (M), gef. 338.1164.

(-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10,4-dimethyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en (151):



Fe(acac)₃ (5.6 mg, 0.016 mmol) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon (0.147 ml) wurden in THF (1 ml) vorgelegt, eine Lösung von (-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en-4-trifluormethansulfonat (**215**) (54 mg, 0.16 mmol) in THF (2 ml) zugesetzt bevor bei -30 °C MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.106 ml, 0.319 mmol) zugetropft wurde.

Nach 40 Min. wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht und auf RT erwärmt. Es wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Man erhielt das Produkt nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Pentan) als farbloses Öl (29.2 mg, 90 %). [α]_D²⁰ = -18.4° (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 2.52 (td, *J* = 2, 16.8 Hz, 1 H), 2.15 (ddd, *J* = 2.2, 4.5, 17.1 Hz, 1 H), 1.82 (sep, *J* = 6 Hz, 1 H), 1.76 (dd, *J* = 2.0, 3.8 Hz, 3 H), 1.60 (ddd, *J* = 5.7, 5.7, 13.1 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, *J* = 6.7, 14.4, 24.5 Hz, 1 H), 1.38 (m, 1 H), 1.15 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.08 (m, 1 H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 0.91 (m, 1 H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.52 (dddd, *J* = 2.3, 13.4, 13.3, 13.3 Hz, 1 H), 0.22 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.9, 120.3, 44.8, 40.6, 36.3, 34.9, 34.5, 33.6, 31.6, 31.3, 26.7, 20.0, 19.8, 19.78, 16.8 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2927, 2909, 2870, 2852, 1457, 1444, 1385, 1369, 1319, 1165, 1032, 931, 825, 776 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 204 (33) [M⁺], 161 (100), 119 (69), 105 (67), 91 (25), 81 (18), 41 (21); HRMS (EI) ber. für C₁₅H₂₄: 204.1881 (M), gef. 204.1878;

Negishi Reaktion:

Eine Lösung von MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.091 ml, 0.145 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Suspension von ZnCl₂ (23 mg, 0.17 mmol) in THF (2 ml) getropft. Nach 5 Min. wurde auf 0 °C erwärmt und mit einer 0 °C kalten Lösung von (-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en-4-trifluormethansulfonat (**215**) (41 mg, 0.12 mmol) und [Pd(PPh₃)₄] (7 mg, 0.0061 mmol) in THF (2 ml) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde eine Stunde bei RT gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und wässrig aufgearbeitet. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man das Produkt als farblose Flüssigkeit (18.2 mg, 73 %).

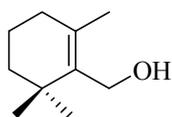
Stöchiometrische Variante der Fe(acac)₃ vermittelten Kreuzkupplungsreaktion:

Fe(acac)₃ (35 mg, 0.1 mmol) wurde in einem Schlenk-Gefäß vorgelegt und eine Lösung von (-)-(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*R*)-7-Isopropyl-10-methyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]dec-3,4-en-4-trifluormethansulfonat (**215**) (34 mg, 0.1 mmol) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon (0.090 ml) in THF

(2 ml) zugesetzt. Bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.120 ml, 0.36 mmol) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 Min. gerührt. Es wurde durch Zusatz von ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, wässrig aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels FC (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit isoliert (18.4 mg, 88 %).

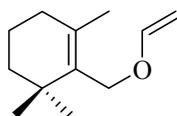
7.7 Synthese der Vorstufen für die Thujopsan-Terpene

(2,6,6-Trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (**227**):



Zu einer Lösung von β -Ionon (**228**) (9.60 g, 50.0 mmol) in Methanol (90 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ozon eingeleitet. Nach sechs Stunden wurde NaBH_4 (9.44 g, 250 mmol) in kleinen Portionen vorsichtig zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, eingengt, und der Rückstand in verd. HCl-Lösung aufgenommen. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wurde eingengt und der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 35 % *tert*-Butylmethylether). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (3.09 g, 40 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13$ (s, 2 H), 1.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.58 (ddd, $J = 5.7, 11.7, 11.5$ Hz, 1 H), 1.59 (dd, $J = 6.2, 12.4$ Hz, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.439 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.04 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.9, 132.7, 58.0, 38.6, 33.2, 31.9, 27.6, 18.7, 18.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3390, 2928, 2867, 1712, 1456, 1380, 1361, 1271, 1235, 1204, 1171, 1066, 1011, 986\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 154 (45) [M^+], 139 (34), 136 (15), 121 (100), 105 (13), 93 (67), 79 (53), 67 (20), 55 (36), 41 (47); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: 154.1358 (M); gef.: 154.1357.

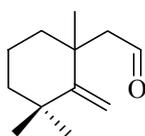
1,3,3-Trimethyl-2-(vinylloxymethyl)cyclohex-1-en (**226**):



Zu einer Suspension von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (65 mg, 0.097 mmol) und Na_2CO_3 (618 mg, 5.83 mmol) in Toluol (7 ml) wurde eine Lösung von (2,6,6-Trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (**227**) (1.50 g, 9.72 mmol) und Vinylacetat (1.79 ml, 19.45 mmol) in Toluol (3 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unmittelbar nach erfolgter Zugabe auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt (vorgeheiztes Ölbad!) und vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in Wasser und Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase nacheinander 3x mit Wasser und 2x mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 10 % *tert*-Butylmethylether). Das Produkt wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten (967 mg, 55 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.55$ (dd, $J = 6.8, 14.3$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J = 1.9, 14.4$ Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 4.00 (dd, $J = 1.9, 6.8$ Hz,

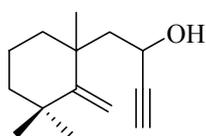
1 H), 2.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.62 (dd, $J = 6.2, 12.3$ Hz, 1 H), 1.61 (dd, $J = 6.0, 12.1$ Hz, 1 H), 1.47 (m, 1 H), 1.468 (m, 1 H), 1.01 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.0, 135.6, 133.0, 85.8, 63.9, 39.3, 34.1, 32.8, 28.3, 19.7, 19.3$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2956, 2928, 2867, 1645, 1605, 1456, 1379, 1362, 1314, 1191, 981, 807$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 180 (2) [M^+], 137 (100), 121 (7), 109 (6), 95 (68), 81 (43), 69 (20), 55 (15), 41 (22); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: 180.1514 (M); gef.: 180.1516.

2-(1,3,3-Trimethyl-2-methylencyclohexyl)acetaldehyd (225):



Eine Lösung von 1,3,3-Trimethyl-2-(vinylloxymethyl)cyclohex-1-en (**226**) (400 mg, 2.22 mmol) in Toluol (1 ml) wurde vier Stunden in einem Schlenkgefäß mit Teflon-Schraubverschluss auf 180 °C erhitzt. Nach Reinigung des Reaktionsgemisches mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (381 mg, 95 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.69$ (dd, $J = 2.8, 3.4$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 2.65 (dd, $J = 2.7, 15.4$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J = 3.4, 15.4$ Hz, 1 H), 1.72-1.60 (m, 3 H), 1.47-1.41 (m, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.159 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.3, 159.6, 109.5, 53.2, 40.8, 40.2, 38.5, 36.4, 32.2, 30.6, 30.2, 18.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 2956, 2927, 2870, 2847, 1719, 1623, 1464, 1380, 1103, 903, 733$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 180 (0.3) [M^+], 138 (33), 123 (100), 95 (15), 81 (17), 67 (10), 55 (12), 41 (21); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: 181.1592 (M+H); gef.: 181.1591.

1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylencyclohexyl)but-3-in-2-ol (229):

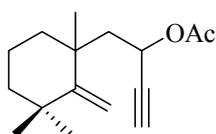


Eine Lösung von 2-(1,3,3-Trimethyl-2-methylencyclohexyl)acetaldehyd (**225**) (617 mg, 3.42 mmol) in THF (3 ml) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 10.3 ml, 5.13 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei RT gerührt. Im Anschluss wurde der Reaktionsansatz auf NH_4Cl -Lösung (100 ml) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 30 % *tert*-Butylmethylether) als gelbliche Flüssigkeit mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:3 erhalten (588 mg, 83 %).

Diastereomer I (Hauptkomponente): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13$ (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 2.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.19 (dd, $J = 3.0, 15.0$ Hz, 1 H), 1.76 (dd, $J = 8.4, 15.0$ Hz, 1 H), 1.82-1.26 (m, 7 H), 1.21 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.0, 109.8, 86.3, 72.1, 60.6, 47.9, 41.2, 40.8, 39.5, 36.4, 32.6, 30.6, 30.2, 18.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3380, 3310, 2959, 2924, 2870, 2848, 1624, 1464, 1380, 1097, 1056, 1005, 993, 903$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (0.1) [M^+], 173 (9), 145 (12), 138 (19), 123 (100), 119 (12), 105 (10), 95 (26), 81 (23), 69 (17), 55 (28), 41 (29); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$: 207.1749 (M); gef.: 207.1750.

Diastereomer II: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.11$ (s, 1 H), 4.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 2.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.27 (dd, $J = 6.2, 14.4$ Hz, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.4, 109.6, 86.28, 72.9, 60.3, 48.2, 41.17, 40.9, 38.9, 36.6, 30.7, 29.7, 27.0, 18.3$ ppm.

1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-yl-acetat (224):

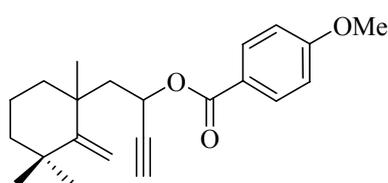


1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-ol (**229**) (200 mg, 0.97 mmol) wurde in Et_3N (4 ml) gelöst und nacheinander mit Essigsäureanhydrid (0.46 ml, 4.85 mmol) und DMAP (118 mg, 0.97 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1.5 Stunden gerührt und bei 0°C durch Zugabe von Wasser hydrolysiert. Es wurde mit *tert*-

Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FC gereinigt (Kieselgel, Hexan/*tert*-Butylmethylether-Gradient, max. 5 % *tert*-Butylmethylether). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit mit einem Diastereomerenverhältnis von 73:27 erhalten (227 mg, 95 %). **Diastereomer I (Hauptkomponente):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.26$ (ddd, $J = 2.3, 2.9, 8.7$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 2.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.24 (dd, $J = 2.8, 15.4$ Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.94 (dd, $J = 8.8, 15.2$ Hz, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.61-1.26 (m, 5 H), 1.13 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8, 159.1, 110.1, 82.5, 72.7, 62.3, 44.7, 41.2, 40.7, 39.3, 36.28, 32.6, 30.0, 29.96, 21.1, 18.3$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3293, 2961, 2927, 2868, 1742, 1465, 1371, 1227, 1100, 1052, 1016, 904$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 206 (17) [$\text{M}-\text{Ac}^+$], 173 (16), 145 (12), 138 (32), 123 (100), 105 (13), 95 (23), 81 (21), 69 (16), 55 (20), 43 (65); HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 271.1674 (M+Na); gef.: 271.1671;

Diastereomer II: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.34$ (ddd, $J = 2.1, 5.8, 6.4$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 2.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 2.26 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 1.20 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6, 159.6, 109.6, 83.0, 73.3, 61.7, 45.1, 41.1, 40.3, 38.8, 36.3, 30.3, 29.7, 21.1, 18.3$ ppm.

1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-yl 4-methoxybenzoat (232):

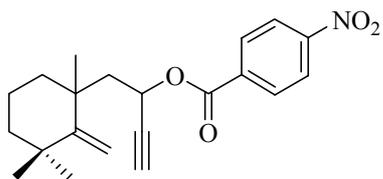


DMAP (89 mg, 0.73 mmol), Et_3N (1.0 ml) und 4-Methoxybenzoylchlorid (124 mg, 0.73 mmol) wurden zu einer Lösung von 1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-ol (**229**) (150 mg, 0.73 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) gegeben und die Reaktionslösung 45 Min. gerührt. Bei 0 °C wurde durch Zugabe von Wasser

hydrolysiert und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt in Form eines gelblichen Öls mit einem Diastereomerenverhältnis von 72:28 erhalten (245 mg, 99 %).

Diastereomer I (Hauptkomponente): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (m, 2 H), 6.92 (m, 2 H), 5.49 (td, $J = 2.4, 9.0$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.36 (dd, $J = 2.6, 15.4$ Hz, 1 H), 2.11 (dd, $J = 9.0, 15.4$ Hz, 1 H), 1.82-1.68 (m, 2 H), 1.56-1.44 (m, 2 H), 1.42-1.32 (m, 2 H), 1.16 (s, 6 H), 1.14 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.1, 163.6, 159.0, 131.8, 113.7, 110.3, 82.7, 72.8, 62.7, 55.4, 44.9, 41.2, 40.8, 39.4, 36.2, 32.6, 30.1, 30.09, 18.5$ ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu} = 3294, 2956, 2926, 2846, 1713, 1604, 1510, 1463, 1251, 1166, 1092, 1028, 905, 846, 768$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 340 (0.2) [M^+], 173 (4), 135 (100), 123 (15), 95 (4), 77 (7), 55 (4), 41 (5); HRMS (ESI) ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 363.1936 (M+Na); gef.: 363.1933;

Diastereomer II: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.55$ (ddd, $J = 2.1, 5.6, 6.7$ Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 3.855 (s, 3 H), 2.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J = 5.6, 14.4$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 6.7, 14.6$ Hz, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.108 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.0, 163.5, 159.9, 122.4, 113.6, 109.7, 83.3, 73.4, 62.2, 45.6, 40.9, 39.8, 39.0, 32.5, 30.6, 29.9, 18.3$.

1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-yl 4-nitrobenzoat (234):

DMAP (118 mg, 0.97 mmol), Et₃N (0.272 ml, 1.94 mmol) und 4-Nitrobenzoylchlorid (216 mg, 1.16 mmol) wurden zu einer Lösung von 1-(1,3,3-Trimethyl-2-methylcyclohexyl)but-3-in-2-ol (**229**) (200 mg, 0.97 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) gegeben und die Reaktionslösung eine Stunde

gerührt. Bei 0 °C wurde durch Zugabe von Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase im Anschluss mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels FC (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 20:1) wurde das Produkt in Form eines gelben Öls in einem Diastereomerenverhältnis von 73:27 erhalten (340 mg, 99 %). Diastereomer I (Hauptkomponente): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (m, 2 H), 8.22 (m, 2 H), 5.54 (td, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 2.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 2.8, 15.4 Hz, 1 H), 2.13 (dd, *J* = 8.8, 15.5 Hz, 1 H), 1.78-1.29 (m, 6 H), 1.16 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6, 158.1, 149.9, 134.4, 130.0, 122.8, 109.5, 80.9, 72.8, 63.3, 44.0, 40.3, 40.0, 38.5, 35.5, 31.7, 29.3, 29.2, 21.8, 17.6, 17.4 ppm; IR (KAP): $\tilde{\nu}$ = 3282, 3110, 2928, 2869, 1728, 1607, 1520, 1351, 1340, 1268, 1239, 1097, 976, 897, 873, 847, 716 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 355 (1.4) [M⁺], 205 (6), 188 (6), 173 (42), 150 (98), 138 (39), 123 (100), 95 (24), 81 (20), 69 (19), 55 (17), 41 (19); HRMS (ESI) ber. für C₂₁H₂₅NO₄: 378.1676 (M+Na); gef.: 378.1673;

Diastereomer II: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.60 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 2.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 2.38 (dd, *J* = 5.9, 14.1 Hz, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.5, 158.6, 149.8, 134.5, 122.7, 109.1, 81.5, 73.5, 62.8, 44.5, 40.5, 40.1, 39.2, 38.1, 31.67, 29.6, 29.0, 28.2, 19.6, 18.6, 17.9 ppm.

8 Literaturverzeichnis

- [1] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781-1783.
- [2] G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236.
- [3] C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.
- [4] M. Méndez, V. Mamane, A. Fürstner, *Chemtracts* **2003**, *16*, 397-425.
- [5] B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887-4890.
- [6] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049-6050.
- [7] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.
- [8] N. Chatani, H. Inoue, T. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294-10295.
- [9] H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451-453.
- [10] H. Imagawa, T. Kurisaki, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3679-3681.
- [11] M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563-4565.
- [12] M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609-1611.
- [13] A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391.
- [14] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237-4239.
- [15] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3-9.
- [16] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51-56.
- [17] G. Dyker, in *Organic synthesis highlights V* (Eds.: H. G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp. 48-55.
- [18] N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.
- [19] J. Blum, H. Beer-Kraft, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567-5569.
- [20] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104-9105.
- [21] N. Chatani, H. Inoue, T. Ikeda, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4913-4918.
- [22] A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786.
- [23] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

- [24] M. Méndez, M. P. Munoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.
- [25] C. Fernández-Rivas, M. Méndez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1221-1222.
- [26] M. Méndez, M. P. Munoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550.
- [27] B. Martín-Matute, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4754-4757.
- [28] B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757-5766.
- [29] C. Nevado, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627-2635.
- [30] A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314.
- [31] B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824-832.
- [32] E. Mainetti, V. Mouries, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132-2135.
- [33] K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505-8513.
- [34] Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, I. Y., M. D. Milton, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681-2684.
- [35] K. Miki, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5260-5261.
- [36] H. Kusama, H. Funami, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 605-608.
- [37] J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809-5812.
- [38] J. W. Herndon, Y. Zhang, K. Wang, *J. Organometallic Chem.* **2001**, *634*, 1-4.
- [39] M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563-4565.
- [40] M. A. Ciufolini, T. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1127-1130.
- [41] F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehldorf, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6815-6818.
- [42] S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8859-8869.
- [43] S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053-4055.
- [44] S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055-1058.
- [45] M. Gulias, J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1975-1977.
- [46] S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.
- [47] A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523-1533.

- [48] A. Fürstner, D. Voigtländer, *Synthesis* **2000**, 959-969.
- [49] A. Fürstner, P. W. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024-15025.
- [50] A. Fürstner, P. W. Davis, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244-8245.
- [51] A. Fürstner, D. Voigtländer, W. Schrader, D. Giebel, M. T. Reetz, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 417-420.
- [52] A. Fürstner, V. Mamame, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264-6267.
- [53] A. Fürstner, V. Mamame, *Chem. Commun.* **2003**, 2112-2213.
- [54] U. Belluco, R. Bertani, R. A. Michelin, M. Mozzon, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 37-55.
- [55] M. H. Chisholm, H. C. Clark, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 202-209.
- [56] K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 169-175.
- [57] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.
- [58] S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.
- [59] G. Strukul, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 33-42.
- [60] N. M. Brunkan, M. R. Gagne, *Organometallics* **2002**, *21*, 4711-4717.
- [61] N. M. Brunkan, M. R. Gagne, *Organometallics* **2002**, *21*, 1576-1582.
- [62] J. H. Koh, A. O. Larsen, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1233-1236.
- [63] F. Gorla, L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 690-697.
- [64] Y. Kataoka, O. Matsumoto, M. Ohashi, T. Yamagata, K. Tani, *Chem. Lett.* **1994**, 1283-1284.
- [65] A. K. Ghosh, H. Matsuda, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2157-2159.
- [66] S. Oi, E. Terada, K. Ohuchi, T. Kato, Y. Tachibana, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660-8667.
- [67] C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11319-11320.
- [68] C. A. Merlic, D. M. McInnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7661-7664.
- [69] P. M. Donovan, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3108-3112.
- [70] Y. Wang, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8045-8046.
- [71] J. M. O'Connor, S. J. Friese, M. Tichenor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3506-3507.
- [72] K. Ohe, T. Yokoi, K. Miki, F. Nishino, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 526-527.
- [73] K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344-1346.
- [74] K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928-1929.
- [75] N. Iwasawa, H. Kusama, K. Maeyama, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **2002**, *60*, 1036-1048.

- [76] C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311-323.
- [77] F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103-3106.
- [78] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096.
- [79] M. I. Bruce, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 197-257.
- [80] C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992-1995.
- [81] C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252-7263.
- [82] C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516-7522.
- [83] A. J. Floyd, S. F. Dyke, S. E. Ward, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 509-562.
- [84] F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, *30*, 1-456.
- [85] P. Hanson, P. W. Lovenich, S. C. Rowell, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc. Perk., Trans. 2* **1999**, 49-64.
- [86] D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3185-3187.
- [87] M. M. V. Ramana, P. V. Potnis, *Synthesis* **1996**, 1090-1092.
- [88] G. W. Morrow, T. M. Marks, D. L. Sear, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10115-10124.
- [89] J. Bao, W. D. Wulff, J. B. Dominy, M. J. Fumo, E. B. Grant, A. C. Rob, M. C. Whitcomb, S.-M. Yeung, R. L. Ostrander, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392-3405.
- [90] K. Y. Jung, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5667-5675.
- [91] F. B. Mallory, M. J. Rudolph, S. M. Oh, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4619-4626.
- [92] C. Brown, B. J. Sikkell, C. F. Carvalho, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1982**, 3007-3010.
- [93] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769-3775.
- [94] H. Meier, M. Fetten, C. Schnorpfeil, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 779-786.
- [95] J.-M. Fu, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905-919.
- [96] C. B. de Koning, J. P. Michael, A. L. Rousseau, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2000**, 787-797.
- [97] C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Synthesis* **2001**, 1462-1470.
- [98] G. A. Kraus, N. Zhang, A. Melekhov, J. H. Jensen, *Synlett* **2001**, 521-522.
- [99] J. F. Almeida, L. Castedo, D. Fernandez, A. G. Neo, V. Romero, G. Tojo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4939-4941.
- [100] S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8842-8846.

- [101] G. Hilt, T. J. Korn, K. I. Smolko, *Synlett* **2003**, 241-243.
- [102] A. Iuliano, P. Piccioli, D. Fabbri, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3711-3714.
- [103] M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, H. M. He, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2293-2306.
- [104] G. R. Pettit, S. B. Singh, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit, J. M. Schmidt, F. Hogan, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666-1672.
- [105] S. Liekens, E. De Clercq, J. Neyts, *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 253-270.
- [106] G. G. Dark, S. A. Hill, V. E. Prise, G. M. Tozer, G. R. Pettit, D. J. Chaplin, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 1829-1834.
- [107] M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, A. K. Chakraborti, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.
- [108] N. Nam, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697-1722.
- [109] A. Cirila, J. Mann, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 558-564.
- [110] M. C. Bibby, *Drugs of the Future* **2002**, *27*, 475-480.
- [111] D. J. Chaplin, G. R. Pettit, S. A. Hill, *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 189-196.
- [112] K. Gaukroger, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, S. Nolan, A. T. McGown, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3033-3037.
- [113] G. R. Pettit, S. B. Singh, E. Hamel, C. M. Lin, D. S. Alberts, D. Garcia-Kendall, *Experientia* **1989**, *45*, 209-211.
- [114] J. A. Woods, J. A. Hadfield, G. R. Pettit, B. W. Fox, A. T. McGown, *Brit. J. Cancer* **1995**, *71*, 705-711.
- [115] A. Fürstner, K. Nikolakis, *Liebigs Ann.* **1996**, 2107-2113.
- [116] G. M. Cragg, D. J. Newman, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 232-244.
- [117] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 15-44.
- [118] Y.-W. Leong, L. J. Harrison, A. D. Powell, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1237-1241.
- [119] M. Tori, A. Hashimoto, K. Hirose, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1263-1264.
- [120] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [121] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [122] S. L. Buchwald, J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
- [123] S. P. Nolan, G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.
- [124] G. C. Fu, A. F. Littke, C. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- [125] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280.

- [126] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, T. Kataoka, K. Nagai, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 60-68.
- [127] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C41-C45.
- [128] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375-8384.
- [129] C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541.
- [130] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278.
- [131] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.
- [132] M. Lautens, K. Fagnou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47.
- [133] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
- [134] V. Ratovelomanana, Y. Rollin, C. Gebehenne, C. Gosmini, J. Perichon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4777-4780.
- [135] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.
- [136] An dieser Stelle sei Herrn Dr. M. Bühl für die Durchführung der DFT-Berechnungen herzlich gedankt.
- [137] J. Carran, R. Waschbuesch, A. Marinetti, P. Savignac, *Synthesis* **1996**, 1494-1498.
- [138] F. Eymery, B. Iorga, P. Savignac, *Synthesis* **2000**, *2*, 185-213.
- [139] P. Michel, D. Gennet, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575-8578.
- [140] J. L. Simonsen, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 2292-2299.
- [141] Y. Ohta, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *10*, 1251-1254.
- [142] K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *32*, 2729-2732.
- [143] G. Stork, J. Ficini, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4678.
- [144] W. von Doering, E. T. Fossel, R. L. Kaye, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 25-30.
- [145] M. M. Fawzi, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1390-1393.
- [146] R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734-5735.
- [147] E. J. Corey, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *38*, 3257-3258.
- [148] R. M. Coates, R. M. Freidinger, *Chem. Commun.* **1969**, 871-872.
- [149] K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2801-2814.
- [150] R. M. Coates, R. M. Freidinger, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3487-3493.
- [151] K. Kitatani, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2362-2364.
- [152] T. Uyehara, K. Ogata, J. Yamada, T. Kato, *Chem. Commun.* **1983**, 17-18.
- [153] T. Uyehara, J. Yamada, K. Ogata, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 211-216.
- [154] M. Franck-Neumann, P. Geoffroy, M. Miesch, F. Zaragoza-Dörwald, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4121-4124.
- [155] W. B. Motherwell, L. R. Roberts, *Chem. Commun.* **1992**, 1582-1583.

- [156] W. B. Motherwell, L. R. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1121-1124.
- [157] J.-i. Yoshida, M. Sugawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11986-11987.
- [158] H. Strickler, J. B. Davis, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328-1332.
- [159] G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1945-1955.
- [160] V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950-952.
- [161] E. Mainetti, V. Mouries, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132-2135.
- [162] K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6587-6590.
- [163] K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505-8513.
- [164] C. Blaszykowski, Y. Harrak, M.-H. Conclaves, J.-M. Cloarec, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771-3774.
- [165] Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouries, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656-8657.
- [166] S. Anjum, J. Marco-Contelles, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4793-4803.
- [167] X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802-5803.
- [168] B. A. B. Prasad, F. K. Yoshimoto, T. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468-12469.
- [169] K. Cariou, E. Mainetti, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9745-9755.
- [170] K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2019-2022.
- [171] W. Steglich, G. Höfle, *Synthesis* **1972**, 619-621.
- [172] U. Koch-Pomeranz, H. J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2981-3004.
- [173] H. Schlossarczyk, W. Sieber, M. Hesse, H. J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 875-944.
- [174] D. G. Oelberg, M. D. Schiavelli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1804-1806.
- [175] K. M. Saplay, R. Sahn, N. P. Damodaran, S. Dev, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1455-1461.
- [176] C. G. Knudsen, R. A. S. Chandraratna, L. P. Walkeapää, Y. S. Chauhan, S. C. Carey, T. M. Cooper, R. R. Birge, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1626-1631.
- [177] A. B. Smith III, V. A. Doughty, C. Sfougataki, C. S. Bennet, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 783-786.
- [178] J. H. Koh, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3459-3462.
- [179] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.
- [180] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327-4329.

- [181] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Ed., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [182] Q. Wang, Y. Li, Q. Chen, *Syn. Comm.* **2003**, 33, 2125-2134.
- [183] E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera Torres, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4453-4455.
- [184] P. Sundararaman, G. Barth, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5231-5236.
- [185] W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2063-2066.
- [186] O. Deeg, P. Bäuerle, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1609-1624.
- [187] S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama, *Synlett* **2000**, 6, 883-886.
- [188] P. A. Wender, M. Harmata, D. Jeffrey, C. Mukai, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 909-912.
- [189] J. K. Stille, W. J. Scott, G. T. Crisp, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4630-4632.
- [190] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.
- [191] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4821-4824.
- [192] R. D. Mazzola, S. Giese, C. L. Benson, F. G. West, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 220-223.
- [193] J. K. Stille, W. J. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033-3040.
- [194] A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546-2547.
- [195] F. Vonasek, V. Herout, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1960**, 25, 919-925.
- [196] Y. Ohta, T. Sakai, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6365-6370.
- [197] Y. Ohta, K. Ohara, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4181-4184.
- [198] S. De Rosa, A. De Giulio, C. Iodice, N. Zavodink, *Phytochemistry* **1994**, 37, 1327-1330.
- [199] C. Tringali, M. Piatelli, C. Spatafora, *Phytochemistry* **1995**, 40, 827-831.
- [200] X. H. Chen, C.-S. Kim, T. Kashiwagi, S.-i. Tebayashi, M. Horiik, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, 65, 1434-1437.
- [201] A. Tanaka, H. Uda, A. Yoshikoshi, *Chem. Commun.* **1969**, 6, 308.
- [202] E. Piers, R. W. Britton, W. de Waal, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 16, 1251-1253.
- [203] E. Piers, R. W. Britton, W. de Waal, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 12-19.
- [204] A. Tanaka, R. Tanaka, H. Uda, A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1972**, 1721-1727.
- [205] S. Torii, T. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 771-774.
- [206] R. H. Shapiro, *Org. React.* **1976**, 23, 405-407.
- [207] E. J. Corey, J. Lee, B. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8915-8918.

- [208] T. Kanger, P. Niidas, A.-M. Müürisepp, T. Pehk, M. Loop, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 2499-2508.
- [209] B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945-948.
- [210] C. M. Garner, B. C. Mossman, M. E. Prince, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4273-4276.
- [211] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [212] R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141-152.
- [213] H.-J. Liu, K.-S. Shia, X. Shang, B.-Y. Zhu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803-3830.
- [214] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.
- [215] V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787-6790.
- [216] H. Tanaka, T. Yoshioka, *Chem. Lett.* **1994**, 953-956.
- [217] Y. Tamura, S. Akai, H. Kishimoto, M. Sasho, M. Kirihara, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3897-3914.
- [218] Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, H. Kishimoto, J.-I. Sekihachi, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1405-1412.
- [219] M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1531-1539.
- [220] C. Kashima, Y. Miwa, S. Shibata, H. Nakazono, *Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1235-1240.
- [221] D. F. Schneider, M. S. Viljoen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5307-5315.
- [222] J. M. Fortunato, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194-2200.
- [223] M. Yamashita, Y. Kato, R. Suemitsu, *Chem. Lett.* **1980**, 847-848.
- [224] E. J. Corey, D. Y. Gin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7163-7166.
- [225] J. d'Angelo, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2979-2990.
- [226] S. L. Schreiber, R. C. Hawley, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5971-5974.
- [227] B. L. Lucht, D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1035-1042.
- [228] A. A. Kasali, E. Olusegun, C. Paul, A. W. König, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 805-810.
- [229] K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285-288.
- [230] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- [231] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [232] J. M. Seco, E. Quinoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.
- [233] E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2005**, *24*, 3182-3191.
- [234] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.

- [235] A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624-629.
- [236] A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440-444.
- [237] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
- [238] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863.
- [239] A. Fürstner, M. Méndez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357.
- [240] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
- [241] A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.
- [242] A. Fürstner, A. Leitner, G. Seidel, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 33-42.
- [243] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 308-311.
- [244] A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358-5360.
- [245] G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950-3952.
- [246] B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11960-11965.
- [247] O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.
- [248] A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462-3466.
- [249] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aissa, D. De Souza, O. Müller, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 8103-8108.
- [250] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- [251] E. Breitmeier, *Terpene-Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone*, 1 Ed., Teubner Studienbücher, **1999**.
- [252] M. Yano, *J. Soc. Chem. Ind. Jpn.* **1913**, *16*, 443-447.
- [253] S. Uchida, *J. Soc. Chem. Ind. Jpn.* **1928**, *31*, 501-503.
- [254] T. Norin, *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1676.
- [255] T. Norin, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 738.
- [256] W. G. Dauben, A. C. Ashcraft, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3673-3676.
- [257] G. Büchi, J. D. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2884-2887.
- [258] K. Mori, M. Ohki, A. Kobayashi, M. Matsui, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2815-2819.
- [259] J. E. McMurry, L. C. Blaszczyk, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2217-2222.
- [260] S. J. Branca, R. L. Lock, A. B. Smith III, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3165-3168.
- [261] A. Srikrishna, K. Anebouselvy, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7102-7106.
- [262] A. Srikrishna, K. Krishnan, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1993**, 667-673.
- [263] Y. Okimoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590-1591.

- [264] An dieser Stelle sei Herrn Laurich für die Synthese der Substrate recht herzlich gedankt.
- [265] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036.
- [266] K. M. Brummond, J. Lu, J. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4915-4920.
- [267] D. E. Cane, R. Iyengar, M.-S. Shiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 914-931.