

Studien zur Synthese von Populusone
Stereoselektiver Zugang zu Oxabicyclo[2.2.2]octanen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (*Dr. rer. nat.*)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Bence Hartmayer

2023

Bearbeitungszeitraum

Diese Arbeit wurde in der Zeit von November 2018 und August 2023 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann am Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Erster Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Rainer Haag

Tag der Disputation:

24.11.2023

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann für das interessante Forschungsthema und die Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Rainer Haag danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Ich bedanke mich bei meinen Laborkollegen Dr. Thomas Siemon und Marcel Gausmann für den Ideenaustausch und die Weitergabe und Pflege alter, sowie die Etablierung neuer wichtiger Labortraditionen.

Meinen Bachelorstudenten und Forschungspraktikanten, Robin Sievers, Andraž Oštrek, Sebastian Schötz, Amina Moshtaha, Nico Kub und Samantha Frank, danke ich für die tatkräftige Unterstützung und die schöne Zeit im Labor.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe für die angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, sowie allen Kollegen und Studenten, die sich beim Trainingsseminar eingebracht haben. Ganz besonders möchte ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bei Dr. Merlin Kleoff, Marcel Gausmann, Dr. Reinhold Zimmer, Kamar Shakeri, Lorenz Wiese, Dr. Florian Howaldt und Dr. Botond Hartmayer bedanken.

Weiterhin danke ich Anja Peuker, Gregor Drendel, Dr. Thomas Siemon, Dr. Guo Li He, Dr. Merlin Kleoff und Christiane Groneberg für die analytischen Messungen.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine Familie und Freunde für die Unterstützung seit Beginn meines Studiums und insbesondere an Kinga Wéber für die Rückendeckung und positiven Energien in jeglicher Situation.

Selbstständigkeitserklärung

Hierdurch versichere ich, dass ich meine Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Inhaltsverzeichnis

Bearbeitungszeitraum	I
Danksagung	II
Selbstständigkeitserklärung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Kurzzusammenfassung	VI
Abstract	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Geschichte und Rolle der Naturstoffsynthese	1
1.2 Chronische Hautschädigungen und ihre Therapiemöglichkeiten	4
1.3 Populusone	6
1.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung	6
1.3.2 Biosynthese	6
1.3.3 Biologische Aktivität	7
1.4 Synthese der wichtigen Strukturelemente von Populusone	8
1.4.1 Aufbau eines zehngliedrigen Ringes	8
1.4.2 Zugang zu [2.2.2]oxabicyclischen Strukturen	10
1.4.3 Aufbau der $\Delta_{13,14}$ -Doppelbindung	21
1.5 Retrosynthetische Analyse	24
1.6 Motivation und Zielsetzung	26
2 Ergebnisse und Diskussion	27
2.1 Syntheseroute über eine Hetero-Diels–Alder-Reaktion	27
2.1.1 Synthese des Dienophils	27
2.1.2 Synthese der Diene	28
2.1.3 Studien zur Hetero-Diels–Alder-Reaktion	37
2.1.4 Aldol- <i>oxa</i> -Michael-Strategie	41
2.2 Synthese über das Trien-Intermediat 127	44
2.2.1 Zugang zum Allylalkohol 129 über eine Cope-Eliminierung	44

2.2.2	Allylische Oxidation von Limonen.....	46
2.2.3	Acetylierung des tertiären Alkohols 129.....	52
2.2.4	Allylische Substitution zum Trien-Intermediat 127.....	53
2.2.5	Epoxidierung des Triens 127.....	53
2.3	Syntheseroute über die Epoxidöffnung vom Limonendioxid 101.....	54
2.3.1	Synthese des Bisepoxids 101 über eine Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung.....	55
2.3.2	Synthese des Bisepoxids 101 über eine Shi-Epoxidierung.....	56
2.3.3	Zugang zum Bisepoxid 101 über eine Jacobsen-Diastereomerentrennung.....	62
2.3.4	Öffnung des terminalen Epoxids.....	63
2.3.5	Intramolekulare Epoxidöffnung.....	67
2.3.6	Oxidation zu den Ketonen 131 und 8- <i>epi</i> -131.....	68
2.3.7	α -Alkylierung der Ketone 131 und 8- <i>epi</i> -131.....	70
2.3.8	Hydrazone.....	72
2.3.9	Synthese des Ketons 187 über das Enon 220.....	81
2.3.10	Reduktion des alkylierten Ketons 187 und Eliminierung des Alkohols 124.....	84
2.3.11	Studien zur Ringschlussmetathese.....	86
3	Zusammenfassung und Ausblick.....	89
3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	89
3.2	Ausblick.....	92
4	Experimenteller Teil.....	93
4.1	Allgemeine Arbeitsmethoden.....	93
4.2	Synthese der Verbindungen.....	95
5	Literaturverzeichnis.....	147
6	Anhang.....	153

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Strategien zur Darstellung von zentralen Strukturmotiven des Terpenoid-Naturstoffes Populusone untersucht. Dabei wurde zunächst eine konvergente Syntheseroute zum Oxabicyclo[2.2.2]octan-Schlüsselintermediat über eine Hetero-Diels–Alder-Cycloaddition entworfen. Das benötigte Dienophil wurde in fünf Stufen ausgehend von α -Methallylalkohol synthetisiert. Dieses und weitere aktivierte Carbonylverbindungen wurden in Kombination mit verschiedenen Dienen, die aus 3-Methylcyclohex-2-en-1-on hergestellt wurden, umgesetzt, jedoch konnte kein HDA-Produkt erhalten werden. In einer Aldol-Reaktion wurde das gewünschte β -Hydroxyketon in geringer Ausbeute synthetisiert. Die Synthese mit diesem Intermediat hätte aber weitere Modifikationen und damit mehrere zusätzliche Stufen beinhaltet und wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

Für die zweite Route wurde erst eine skalierbare Photooxidation von Limonen *in Fluss* durchgeführt, wobei ein selbstgebauter Reaktor und die in der Arbeitsgruppe mitentwickelte Anlage zum Einsatz kamen. Der erhaltene Allylalkohol wurde acetyliert und das erhaltene Allylacetat mit Homoallylmagnesiumbromid und Kupfer(I)cyanid in einer allylischen Substitution zu einem homoallylierten Limonenderivat umgesetzt. Die Epoxidierung desselben lieferte untrennbare Diastereomerenmischungen, sodass die Reihenfolge der Transformationen geändert und die dritte Synthesestrategie mit Fokus auf der stereoselektiven Epoxidierung von Limonen untersucht wurde.

Die diastereoselektive Synthese des (1*S*,4*S*,6*R*)-Bisepoxids ausgehend von (*S*)-Limonen wurde über die Epoxidierungen nach Jacobsen und Katsuki sowie nach Shi getestet. Mit dem aus D-Fructose hergestellten Shi-Katalysator zeigte die Epoxidierung der endocyclischen Doppelbindung eine hohe Selektivität, das 1,1-disubstituierte Olefin wurde jedoch ohne Diastereoselektivität epoxidiert. Über die selektive Alkylierung des terminalen Epoxids mit anschließender intramolekularer Zyklisierung wurde der [2.2.2]oxabicyclische Kern von Populusone aufgebaut. Das Epimerengemisch der bicyclischen sekundären Alkohole konnte getrennt werden, wonach das gewünschte Isomer erst oxidiert, dann in das entsprechende Trisylhydrazon umgesetzt wurde. Dieses Hydrazon konnte in einer Shapiro-Olefinierung in ein Oxabicyclo[2.2.2]octen umgewandelt, beziehungsweise mit Homoallyliodid alkyliert werden. Das alkylierte Hydrazon, das alle Kohlenstoffatome des Zielmoleküls beinhaltet, wurde mit Metathesekatalysatoren umgesetzt, der zehngliedrige Ring von Populusone konnte durch die Ringschlussmetathese aber nicht aufgebaut werden. Die Shapiro-Olefinierung des alkylierten Hydrazons zu einem Oxabicyclo[2.2.2]octen war im Gegensatz zum nichtfunktionalisierten Derivat nicht möglich. Auf dem Weg zur Synthese dieses Schlüsselintermediats wurde das Hydrazon gespalten und das erhaltene Keton zum Alkohol reduziert. Erste Versuche zur Eliminierung desselben scheiterten jedoch.

Abstract

In this work, three strategies were investigated to synthesize central structural motifs of the terpenoid natural product Populusone. First, a convergent synthetic route to the key oxabicyclo[2.2.2]octane intermediate via a hetero-Diels–Alder cycloaddition was planned. The required dienophile was synthesized in five steps from α -methallyl alcohol. This and further activated carbonyl compounds were reacted with dienes synthesized from 3-methylcyclohex-2-ene-1-one, yet no HDA product was obtained. In an aldol reaction the desired β -hydroxy ketone was synthesized in low yield. The synthesis with this intermediate would have contained further modifications and therefore several additional steps, hence it was not continued.

For the second route, first a scalable photooxidation of limonene *in flow* was conducted, using a self-built reactor and the *flow*-equipment co-developed by the working group. The acquired allylic alcohol was acetylated and the resulting allylic acetate was treated with homoallyl magnesium bromide and copper(I) cyanide in an allylic substitution yielding a homoallylated limonene derivative. Its epoxidation led to inseparable diastereomeric mixtures; hence the order of transformations was changed and the third synthetic strategy with focus on the stereoselective epoxidation of limonene was investigated.

The diastereoselective synthesis of the (1*S*,4*S*,6*R*)-bisepoxide of (*S*)-limonene was tested via Jacobsen–Katsuki and Shi epoxidations. With the Shi catalyst acquired from D-fructose the epoxidation of the endocyclic double bond showed high selectivity, however the 1,1-disubstituted olefine was epoxidized without diastereoselectivity. Through selective alkylation of the terminal epoxide followed by intramolecular cyclization the [2.2.2]oxabicyclic core of Populusone was constructed. The epimeric mixture of the bicyclic secondary alcohols could be separated, after which the desired isomer was first oxidized, then converted to the corresponding trisyl hydrazone. This hydrazone could be transformed to an oxabicyclo[2.2.2]octene via a Shapiro olefination or alkylated with homoallyl iodide. This alkylated hydrazone, carrying all carbon atoms of the target molecule, was treated with metathesis catalysts, however the ten-membered ring of Populusone could not be obtained via this ring closing metathesis. The Shapiro olefination of the alkylated hydrazone did not result in an oxabicyclo[2.2.2]octene in contrast to the unfunctionalized derivative. On the way to synthesize this key intermediate, the hydrazone was cleaved, and the acquired ketone was reduced to the corresponding alcohol. First efforts to eliminate it did not lead to success though.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström	<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Äq.	Äquivalent	ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer
Abb.	Abbildung	g	Gramm
Ac	Acetyl	GC	Gaschromatographie
Add.	Addition	ges.	gesättigt
AMP	1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin	h	Stunde
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluol	HDA	Hetero-Diels–Alder
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	hept	Heptett
Bn	Benzyl	hfc	(1 <i>R</i>)-3-(Heptafluorbutanoyl)-campherat
Bu	Butyl	HKE	hydrokinetische Racematspaltung
°C	Grad Celsius	HMDS	Hexametyldisilazid
CM	Kreuzmetathese	HMPA	Hexamethylphosphoramid
Cy	Cyclohexyl	HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
d	Tag/Dublett	HR	hochaufgelöst
DA	Diels–Alder	Hz	Hertz
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	<i>i</i>	<i>iso</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DCE	1,2-Dichlorethan	ID	Innendurchmesser
Deprot.	Deprotonierung	IDPi	Imidodiphosphorimidat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	IEDHDA	Hetero-Diels–Alder(-Reaktion) mit umgekehrtem Elektronenbedarf
DME	1,2-Dimethoxyethan	ImidH	Imidazol
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	KLC	keratinozytartige Zelle
DMM	Dimethoxymethan	k.P.	kein Produkt
DMP	Dess–Martin-Periodinan	lat.	lateinisch
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff	LED	light-emitting diode (Leuchtdiode)
DMSO	Dimethylsulfoxid	Lit.	Literatur, Literatúrausbeute
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan	LM	Lösungsmittel
d.r.	Diastereomerenverhältnis	LP	Flüssigkeitspumpe
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	LS	Lewis-Säure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	<i>m</i>	meta
Eintr.	Eintrag	m	Meter, Multiplert
Elim.	Eliminierung		
ESI	Elektrosprayionisation		
Et	Ethyl		

M	molar	s	Sekunde/Singulett
mbar	Millibar	sext	Sextett
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	SM	Startmaterial
Me	Methyl	t	Zeit/Triplett
MFC	Massendurchflussregler	<i>t</i>	<i>tert</i>
mg	Milligramm	T	Temperatur
µg	Mikrogramm	TBABS	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumhydrogen- sulfat/-bisulfat
min	Minute	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
mL	Milliliter	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
µL	Mikroliter	Tf	Trifluoromethylsulfonyl
mmol	Millimol	THF	Tetrahydrofuran
MPLC	Mittelleistungsflüssigchromato- graphie	TIPS	Triisopropylsilyl
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)	TMS	Trimethylsilyl
MS	Molekularsieb/ Massenspektromet- rie	Tol	Tolyl
MSC	mesenchymale Stammzelle	TPP	Tetraphenylporphyrin
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	<i>t_r</i>	Residenzzeit
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toloulsulfonyl)
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie	Tris	Trisyl (2,4,6-Triisopropylphenyl- sulfonyl)
<i>o</i>	ortho	UV	ultraviolett
Ox.	Oxidation	vis.	visualisiert mit
<i>p</i>	para	W	Watt
p	Quintett	wässr.	Wässrig
PCC	Pyridiniumchlorochromat	δ	chemische Verschiebung
PDC	Pyridiniumdichromat	$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
Ph	Phenyl)))	Ultraschall
PP	Pyrophosphat/Polypropylen		
ppm	parts per million		
PPO	4-Phenylpyridin- <i>N</i> -oxid		
Pr	Propyl		
PTFE	Polytetrafluorethylen		
q	Quartett		
RCM	Ringschlussmetathese		
Red.	Reduktion		
R _f	Retentionsfaktor		
ROM	Ringöffnungsmetathese		

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Rolle der Naturstoffsynthese

Verbindungen, die organischen Ursprungs und in der Natur auffindbar sind, werden Naturstoffe genannt. Wichtige Naturstoffgruppen sind Primärmetaboliten wie Proteine und Kohlenhydrate, sowie Sekundärmetabolite wie Alkaloide, Terpene und Terpenoide, darunter auch Steroide. Alkaloide sind stickstoffhaltige Sekundärmetabolite, von denen tausende Vertreter isoliert wurden.^[1] Ihr Name wurde von Carl F. M. Meißner aufgrund ihrer meist basischen („alkalischen“) Charakters eingeführt. Prominente Alkaloide sind Morphinium (1) und seine Derivate oder Coffein. Eine weitere bedeutende Gruppe der Naturstoffe bilden die Terpene, die aus n Isopreneinheiten mit $5n+5$ Kohlenstoffatomen bestehen.^[2] Ihr Name wird vom Terpentin (lat. *Balsamum terebinthinae*) abgeleitet, welches für ein Gemisch aus verschiedenen Kiefern gewonnener Harze und Öle steht.^[3] Terpene enthalten ausschließlich Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, durch ihre Verstoffwechslung können Sauerstoffatome durch Oxidation oder Hydratisierung in ihre Gerüste eingebaut werden. Diese Metaboliten werden Terpenoide genannt. Zu ihnen gehören beispielsweise der Antimalariastoff Artemisinin (2)^[4,5] und die Gruppe der Steroide, die oft ein anneliertes 6/6/6/5-Ringsystem als Grundgerüst besitzen, wie zu Beispiel das Sexualhormon Testosteron (3). Terpene und Terpenoide bilden eine riesige Naturstoffklasse mit Zehntausenden isolierter Verbindungen.^[6,7] Die immer wachsende Datenmenge über Naturstoffe in den digitalen Bibliotheken und Datenbanken^[8] bietet eine wichtige Grundlage zur Entdeckung neuer biologisch aktiver Stoffe und Medikamente.^[9]

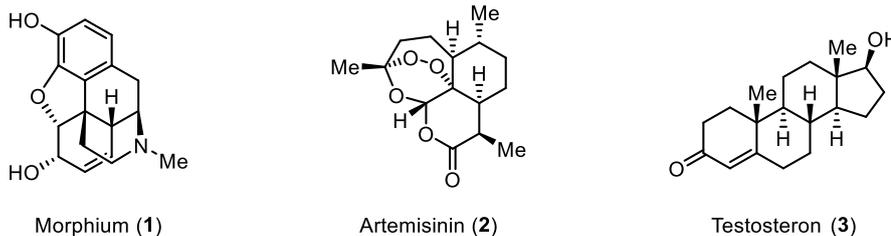
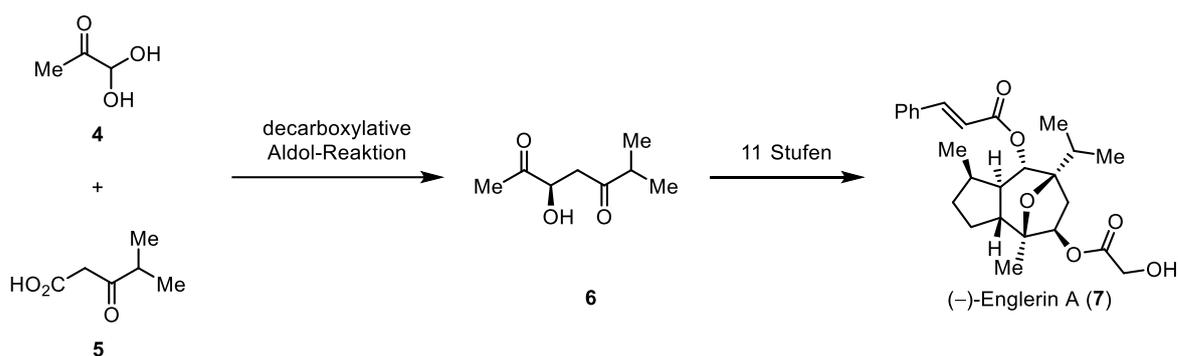


Abb. 1: Vertreter der Naturstoffklassen der Alkaloide, Terpenoide und Steroide.

In Organismen befinden sich Naturstoffe zusammen mit zahlreichen weiteren Naturstoffen in komplexen Gemischen, die oft eine historische Anwendung in der traditionellen Volksmedizin oder Naturheilkunde vorweisen. Obwohl Naturheilmittel breitflächig eingesetzt wurden, war die Ursache ihrer heilenden Wirkung lange unbekannt. Um den tatsächlichen Wirkstoff dieser Mischungen zu identifizieren, ist ihre Trennung und die Isolierung einzelner Bestandteile mittels Methoden wie Kristallisation, Extraktion und verschiedene Arten der Chromatographie notwendig. Nach dem Erhalt einer Verbindung in reiner Form müssen sie charakterisiert und ihre Struktur vollständig aufgeklärt werden. Als zuverlässigste Methode gilt die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse. Weitere wichtige Informationen können beispielsweise durch Elementaranalyse, Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie und hochaufgelöste Massenspektrometrie erhalten werden. Die vollständige Strukturaufklärung ist essentiell für dreidimensionale Protein-Wirkstoff-Modellierungen, aber auch für strategische Modifikationen ausgewählter

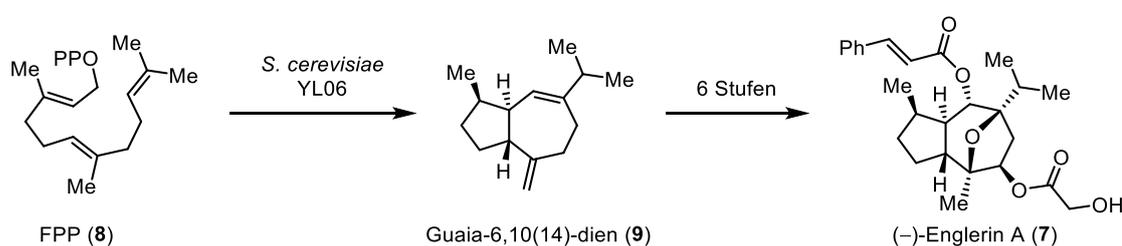
Struktur motive. Durch diese Derivatisierung können Studien zum Struktur-Aktivität-Verhältnis (SAR) durchgeführt und potentere Wirkstoffe erfasst werden. Die Derivatisierung ermöglicht auch die Optimierung physikochemischer Eigenschaften wie Lipophilie, die in der Pharmakokinetik eine entscheidende Rolle spielen.

Die Etablierung eines synthetischen Zugangs zu Biomolekülen heißt Naturstoffsynthese. Sie ermöglicht die Herstellung in der Natur befindlicher Stoffe aus meist einfacheren Molekülen über mehrere Reaktionsstufen. In der Totalsynthese werden gut verfügbare, meist strukturell einfache Startmaterialien über mehrere Stufen in das Zielmolekül umgesetzt.^[10] Die Arbeitsgruppe Plietker synthetisierte das Sesquiterpen Englerin (7) über zwölf Stufen beginnend mit der Umsetzung von Methylglyoxalhydrat (4) und dem β -Ketoester 5 (Schema 1).^[11]



Schema 1: Totalsynthese von (-)-Englerin A (7).

In der Semisynthese wird ein besser verfügbarer Naturstoff als Ausgangsmaterial eingesetzt, aus dem ein schlechter verfügbares, wertvolleres Produkt synthetisiert wird.^[12] Die Semisynthese von Englerin nach Siemon *et al.* beruhte auf Guaia-6,10(14)-dien (9) als Startmaterial, das aus Farnesylpyrophosphat (FPP, 8) durch genetisch modifizierte *S. cerevisiae* Bakterien synthetisiert wurde (Schema 2).^[13]



Schema 2: Semisynthese von (-)-Englerin A (7).

Wenn bei der Strukturaufklärung keine Kristallstrukturanalyse durchgeführt wurde, kann die Synthese der Verbindung mit der vorgeschlagenen Struktur zur Bestätigung oder Widerlegung und Korrektur dieser dienen.^[14] 2015 isolierten MacMillan und Mitarbeiter drei neuartige Metaboliten des Bakteriums *Actinomyces sp. chloa* SNC-032, die die Namen Thiasporine A–C (10, 11, 12) erhielten.^[15] Für Thiasporine B und C wurde ein Thiazol als zentrales Strukturelement vorgeschlagen, während Thiasporine A einen in Naturstoffen beispiellosen Heterocyclus, ein 1,3-Thiazin, enthalten sollte (Abb. 2).

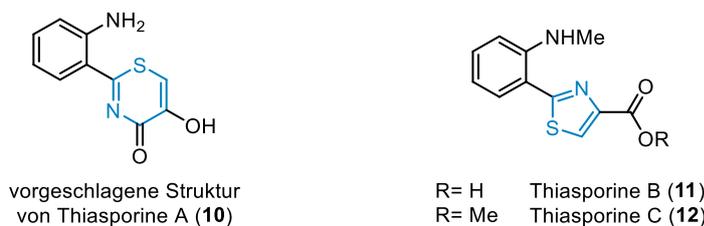
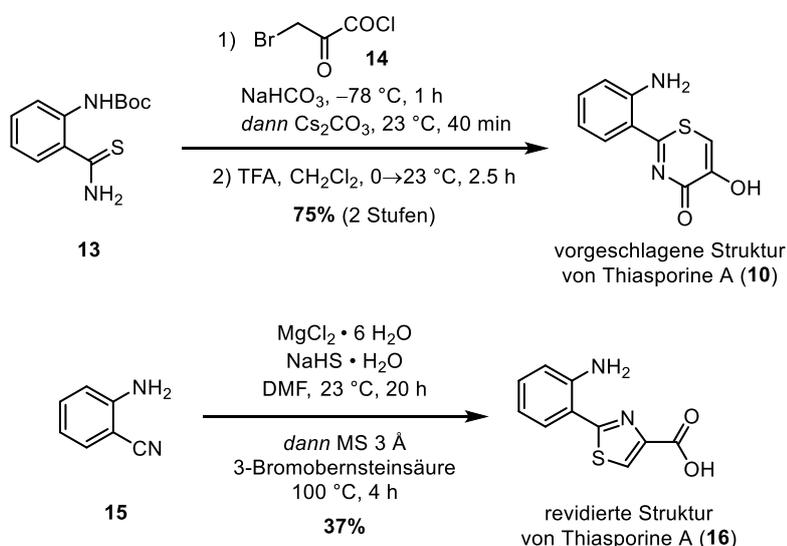


Abb. 2: Von MacMillan und Mitarbeitern vorgeschlagene Strukturen der Thiasporine A–C.

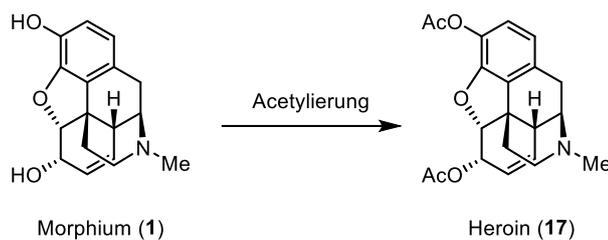
Im darauffolgenden Jahr wurde von Seitz *et al.* die vorgeschlagene Struktur von Thiasporine A (**10**) über eine [3+3]-Anellierung des Thioamids **13** mit 3-Bromopyruvylchlorid (**14**) synthetisiert.^[16] Durch Kristallisation des *N*-Boc geschützten Derivats konnte die Struktur des dargestellten 1,3-Thiazins bewiesen werden, die spektroskopischen Daten der synthetisierten Verbindung **10** stimmten aber nicht mit den von MacMillan *et al.* veröffentlichten^[15] überein (**Schema 3**, oben). Nach Synthese des Thiazols **16** wurden die NMR-Spektren seines Natriumsalzes mit denen des isolierten Naturstoffes verglichen. Da diese einander entsprachen, konnte die Struktur von Thiasporine A mithilfe der Naturstoffsynthese revidiert werden (**Schema 3**, unten).^[16]



Schema 3: Synthese der vorgeschlagenen Struktur und strukturelle Revision von Thiasporine A von Seitz *et al.*

In der Vergangenheit verliefen oft Jahrzehnte zwischen der Isolierung, Strukturaufklärung, Synthese und Derivatisierung eines Naturstoffes. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts beobachtete Sertürner bei der Isolierung des Alkaloids Morphinum (**1**) aus dem Milchsaft des Schlafmohns (lat. *Papaver somniferum*) eine signifikant gesteigerte Aktivität des reinen Naturstoffes im Vergleich zum Gemisch Opium. Somit wurde zwar einer der biologisch aktiven Bestandteile des Gemisches identifiziert, seine Struktur war zu der Zeit aber noch unbekannt. In seinen Zuschriften an das *Journal der Pharmacie* konnte Sertürner nur die Ergebnisse der mit Morphinum durchgeführten Reaktionen und Tests mitteilen, die nur Rückschlüsse auf funktionelle Gruppen lieferten.^[17] Eine erfolgreiche Derivatisierung des Naturstoffes erfolgte in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, durch die Acetylierung von Morphinum (**1**, **Schema 4**). Das entstandene Produkt wurde von Bayer als Heroin (**17**, abgeleitet aus dem Griechischen von *heros*, der Held)

vermarktet und besaß eine erhöhte Lipophilie durch die veresterten Hydroxygruppen, die zu einer deutlich gesteigerten biologischen Aktivität führte.^[18]



Schema 4: Synthese des Morphemderivats Heroin (17) durch Acetylierung.

Obwohl der Naturstoff erfolgreich derivatisiert wurde, war seine exakte Struktur weiterhin unaufgeklärt. So vergingen zwischen der ersten Isolierung von Morphem (1) und dessen vollständiger Strukturaufklärung mehr als 100 Jahre. Erst im Jahre 1925 wurde die Summenformel des Moleküls eindeutig ermittelt,^[19] die erste Synthese gelang erst 1952 Gates und Tschudi, die die psychoaktive Substanz als Racemat herstellen konnten.^[20,21] Seither beschleunigte sich das Tempo neuer Entwicklungen, es wurden zahlreiche Synthesen dieses Naturstoffes publiziert, die auch zur Entwicklung innovativer Reaktionen führten.^[22–24]

Die Zeitabstände zwischen Isolierung und Strukturaufklärung, sowie Synthese verkürzten sich deutlich durch immer genauere analytische Methoden und mächtige, neuartige chemische Transformationen. Dabei kann die Naturstoffsynthese ihre größten Vorteile entfalten. Die Derivatisierung kann durch strukturelle Variationen in den verwendeten Bausteinen oft leichter und vielfältiger erfolgen als durch Modifikationen des Naturstoffes selbst. Damit können zum Beispiel unterschiedliche Ringgrößen oder Heteroatome in Positionen eingeführt werden, die durch Derivatisierung des Naturstoffes nur unter großem Aufwand realisiert werden könnten.^[10] Technologien wie Robotisierung und computergestützte Syntheseplanung erhöhen die Möglichkeiten in der Totalsynthese weiter, wodurch sie auch in Zukunft ein wichtiges Forschungsfeld der organischen Chemie bleibt.^[25,26]

1.2 Chronische Hautschädigungen und ihre Therapiemöglichkeiten

Die in der modernen Medizin eingesetzten Therapien zur Behandlung schwerwiegender Schädigungen der Haut wie chronischer Wunden, Verbrennungen oder Wundinfektionen sind meist schwierig, langwierig und kostenträchtig.^[27] Nanopartikel beispielsweise auf Lipid- oder Polymerbasis können die Wirkstofffreigabe verbessern, indem sie die verabreichten Medikamente wie Wachstumsfaktoren gegen die Einwirkungen der Umgebung schützen und somit ihre Halbwertszeit in der Wunde verlängern.^[28] Dermale Ersatzschichten wie Integra® können die fehlende Schutzfunktion der beschädigten Haut übernehmen, womit sie die Gefahr von Infektionen absenken, sie können aber zur Verlangsamung des Heilprozesses führen.^[29] Stammzelltherapien stellen eine weitere wichtige Methode zur Behandlung chronischer Hautschädigungen dar.^[27,30] Eine bedeutende Rolle bei solchen Therapien spielen mesenchymale Stammzellen (MSC, engl. *mesenchymal stem cells*).^[31] Diese Vorläuferzellen können aufgrund ihrer hohen Multipotenz zu verschiedenen Zelltypen ausdifferenziert werden.^[32] Sie können die erkrankten

Zellen ersetzen, und so die Therapie vorantreiben. MSC können entweder aus dem Knochenmark, oder aus der Nabelschnur gewonnen werden. Aus der Nabelschnur erhaltene Stammzellen sind charakteristisch für ihre besonders hohe Multipotenz und Regenerationsfähigkeit und weisen eine vergleichsweise geringe Immunogenität bei Behandlungen auf.^[33] MSC beschleunigen die Wundheilung durch Differenzierung zu Keratinozyten und Fibroblasten, sowie Sekretion von Zytokinen; ihre eingeschränkte Lebensdauer im Wundbett schränkt ihre Einsatzmöglichkeiten aber ein.^[27,34] Biologisch aktive Naturstoffe können eine wichtige Grundlage zur Entwicklung neuer Medikamente bilden, die in Kombination mit Stammzelltherapien eingesetzt werden.^[35]

1.3 Populusone

1.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Aus den Blättern und dem Harz der Euphrat-Pappel^[36] (lat. *Populus euphratica*) wurden zahlreiche Naturstoffe wie das Salicinderivat 6'-*O*-*cis*-Cinammoylsalicin (**18**) durch Yang *et al.*^[37] oder das anti-inflammatorisch wirkende Diterpenoid Populusene A (**19**) durch die Arbeitsgruppen um Cheng und Zhang im Jahre 2021 isoliert.^[38] Zwei Jahre zuvor wurde ein strukturell verwandter Naturstoff von den Forschern um Cheng und Zhang aus dem Harz der Euphrat-Pappel erhalten, der in Anlehnung auf den lateinischen Namen der Pflanze, sowie seiner Carbonylfunktion den Namen Populusone (**20**) erhielt.^[35] Mit 17 Kohlenstoff und einer terpenoidalen Herkunft zählt Populusone zu den Trinorditerpenoiden. Diese Bezeichnung ist auf ursprünglich vier Isopreneinheiten und den Verlust von drei Kohlenstoff zurückzuführen. Durch den enthaltenen vierzehngliedrigen Ring kann Populusone (**20**) auch Cembran-Terpenoid genannt werden.^[35,39] Diese Naturstoffgruppe wird auf das Diterpen mit einem vierzehngliedrigen Ring, Cembren (**21**), zurückgeführt.^[40] Die wichtigsten Strukturmerkmale von Populusone (**20**) sind die einzigartigen Verknüpfungen seiner Ringe. Die Etherverbrückung zwischen C8 und C12 ist Teil eines Oxabicyclo[2.2.2]octens, das über C8, C9 und C14 mit einem zehngliedrigen Ring anneliert ist (**Abb. 3**). Die Struktur des Moleküls wurde mittels Einkristall-Röntgen-Strukturanalyse bestätigt.^[35]

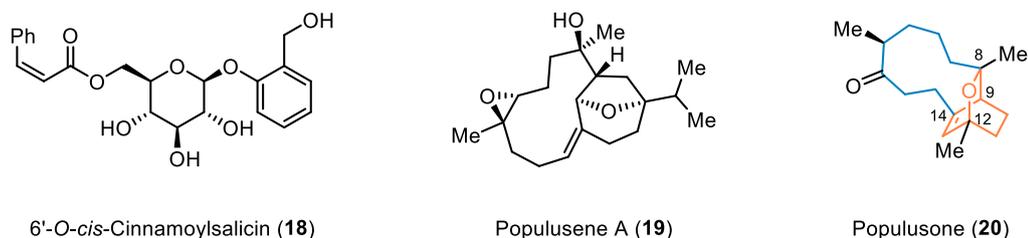
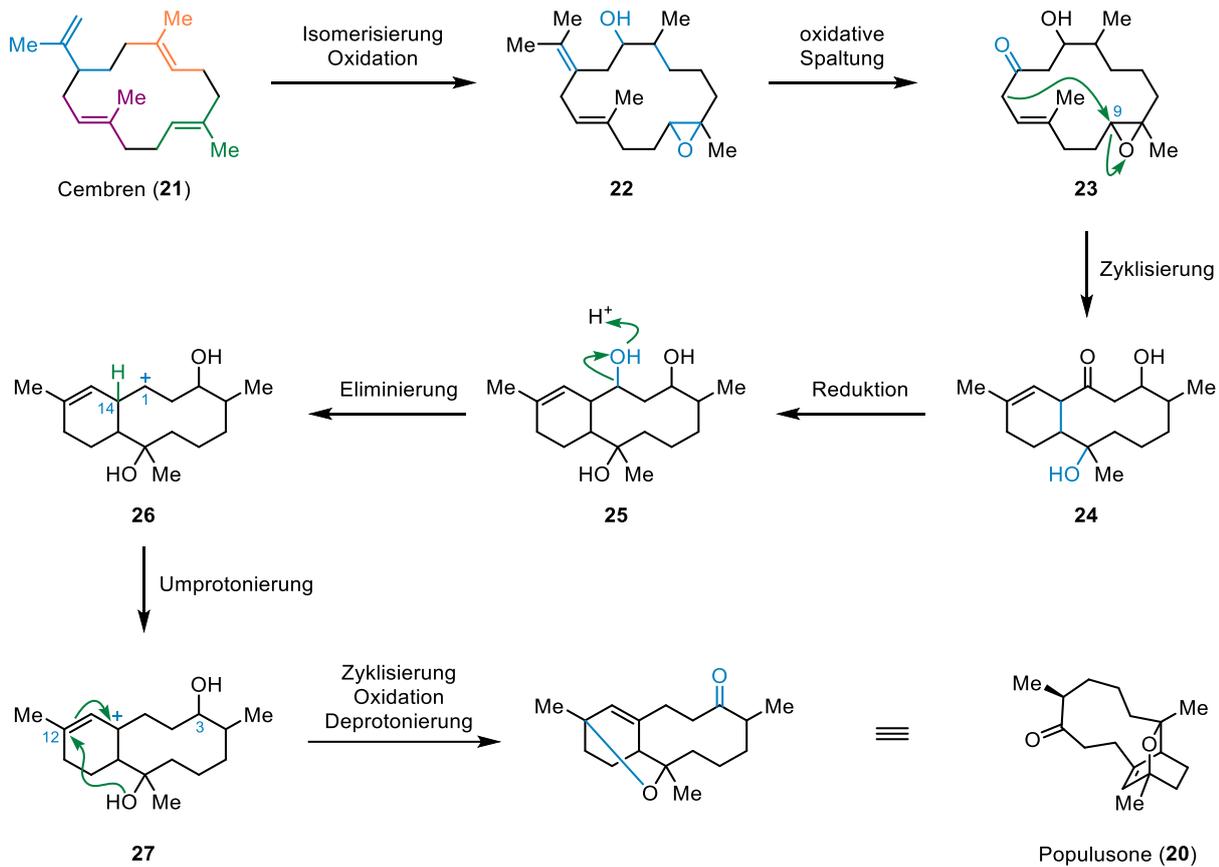


Abb. 3: Naturstoffe isoliert aus den Blättern, beziehungsweise dem Harz der Euphrat-Pappel.

1.3.2 Biosynthese

Die Forscher um Cheng und Zhang schlugen eine mögliche Biosynthese ausgehend von Cembren (**21**) vor. Dabei sollte dieses cyclische Olefin zunächst durch Doppelbindungs-Isomerisierungen und enzymatischen Oxidationen zum Epoxyalkohol **22** umgesetzt werden, der nach oxidativer Spaltung der tetrasubstituierten Doppelbindung und Verlust von drei Kohlenstoff zum Keton **23** umgewandelt wird. Dessen Enolat kann das Epoxid an C9 angreifen, wodurch das annelierte 10/6-Ringsystem im β,γ' -Dihydroxyketon **24** etabliert wird. Nach Reduktion der Carbonylgruppe entsteht der Alkohol **25**, der durch Protonierung und Eliminierung das kationische Zwischenprodukt **26** liefert. Nach Deprotonierung an C14 und Protonierung an C1 entsteht das Allylkation **27**, das durch den tertiären Alkohol an C12 angegriffen werden kann, wodurch das [2.2.2]oxabicyclische Strukturmotiv aufgebaut wird. Deprotonierung des entstandenen Oxoniumions und Oxidation des Alkohols an C3 zum entsprechenden Keton führen schließlich zur Bildung des Naturstoffes Populusone (**20**, **Schema 5**).



Schema 5: Von Cheng und Zhang vorgeschlagene Biosynthese von Populusone (20).

1.3.3 Biologische Aktivität

Der Harz der Euphrat-Pappel wird seit Jahrhunderten in der traditionellen chinesischen Medizin als Wundheilsalbe verwendet.^[37] Aufgrund der wundheilenden Wirkung des Harzes wurde Populusone (20) nach der Isolierung auf seine biologische Aktivität im Bereich der Hautheilungsprozesse untersucht. Dabei wurde eine Beschleunigung der Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen zu Keratinozyten – Zellen der oberen Hautschicht – beobachtet, die bis zu zehn Mal höher war als bei der Kontrollprobe.^[35] In vergleichbaren Studien konnte bisher die Erhöhung der Differenzierung um bis zu 60% erreicht werden.^[41] Diese Wirkung macht Populusone zu einem potenziellen Wirkstoff bei der Entwicklung neuartiger Stammzellentherapien und damit zu einem vielversprechenden Synthesziel der organischen Chemie.

1.4 Synthese der wichtigen Strukturelemente von Populusone

1.4.1 Aufbau eines zehngliedrigen Ringes

Ein mächtiges Werkzeug zur Knüpfung und Spaltung von C=C-Doppelbindungen ist die Olefinmetathese, eine Reaktion, die schon Mitte des letzten Jahrhunderts zuerst beschrieben, aber erst mit der Verfügbarkeit ausreichend reaktiver Katalysatoren in den letzten Jahrzehnten populär wurde (**Abb. 4**).^[42-51]

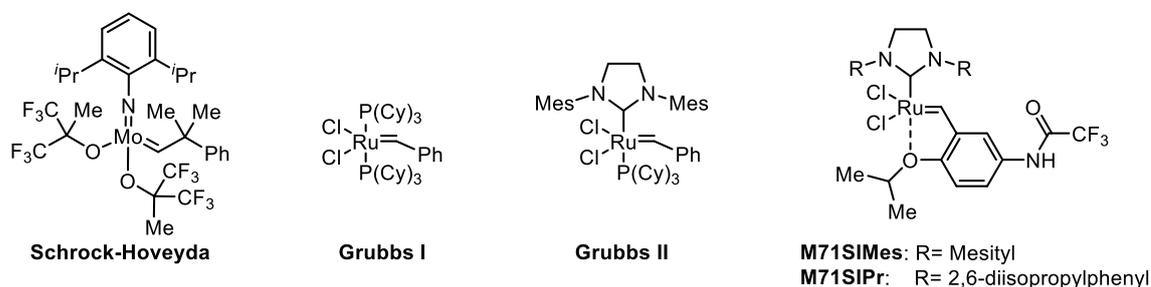
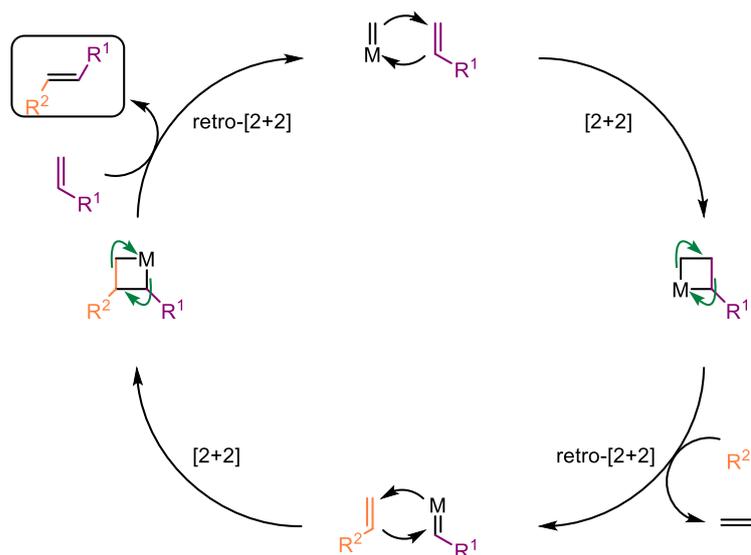


Abb. 4: Ausgewählte Metathesekatalysatoren.

Der Reaktionsmechanismus beginnt mit einer [2+2]-Cycloaddition zwischen dem Katalysator und dem ersten Olefin zu einem Metallacyclobutan. Dieser bildet über ein retro-[2+2]-Cycloaddition ein neues Metallalkyliden, sowie ein neues Olefin, oft Ethen oder Propylen, als Nebenprodukt der Reaktion. Das Metallalkyliden reagiert mit dem zweiten Olefin über die gleichen zwei Stufen zu dem gewünschten neuen Olefin und einem Metallalkyliden, womit der Katalysezyklus geschlossen wird (**Schema 6**).^[52-54]



Schema 6: Reaktionsmechanismus der Olefinmetathese mit zwei monosubstituierten Alkenen.

Je nach Produkttyp wird zwischen verschiedenen Arten der Metathese unterschieden. Davon die prominentesten in der Totalsynthese sind die Ringschlussmetathese (RCM, engl. *ring closing metathesis*), die zum Aufbau eines Ringes führt, die Ringöffnungsmetathese (ROM, engl. *ring opening metathesis*), die aus einem Cycloalken und meist Ethen ein Dien mit zwei terminalen Olefinen konstruiert, sowie die Kreuzmetathese (CM, engl. *cross metathesis*), die bei zwei unterschiedlichen Olefinen zum formalen Austausch der Substituenten unter sich führt. Insbesondere bei Letzterem können theoretisch zahlreiche

Nebenprodukte entstehen, da je nach Kombination und räumliche Orientierung der Olefine bei der Reaktion unterschiedliche Produkte gebildet werden können.^[55] Nach Studien zur Reaktivität und Selektivität verschiedener Olefine wurden sie zu insgesamt vier Gruppen, genannt Typen I–IV, zugeordnet, mithilfe derer eine zuverlässige Vorhersage des erwarteten Produktes bei der Kreuzmetathese zweier Olefine getroffen werden kann. Typ IV-Olefine wie Trisubstituierte Alkene mit einem geschützten Alkohol in α -Stellung sind zu unreaktiv und gehen keine Olefinmetathese ein. Zum Typ III werden Alkene gezählt, die eine geringe Reaktivität aufweisen, wodurch sie mit reaktiveren Alkenen ohne Homodimerisierung umgesetzt werden können. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise 1,1-disubstituierte Olefine. Typ II-Olefine wie sekundäre Allylalkohole weisen eine moderate Reaktivität auf, die Geschwindigkeit ihrer Homodimerisierung ist niedrig. Die reaktivsten Olefine wie monosubstituierte Alkene werden zum Typ I gezählt. Ihre Homodimere werden schnell gebildet, diese besitzen aber auch eine hohe Reaktivität, wodurch sie leicht weiterreagieren können (**Abb. 5**).^[56]

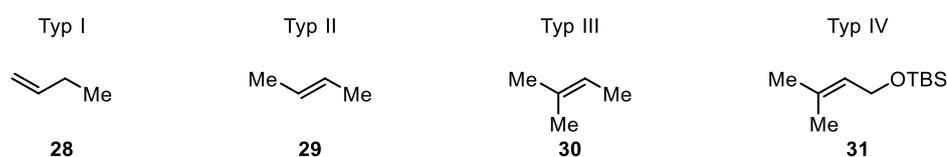
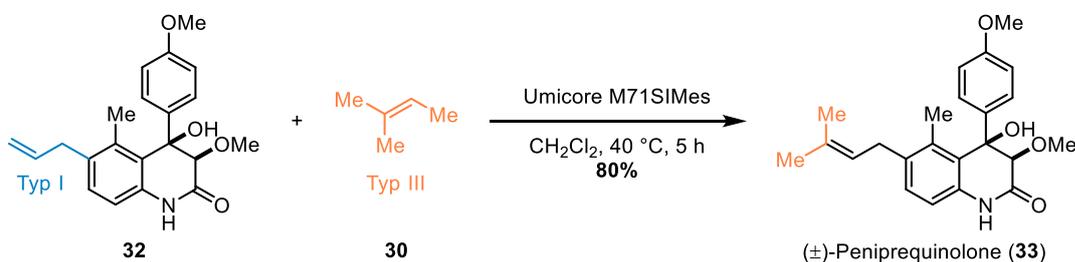


Abb. 5: Beispiele für die vier Typen der Olefine in der Metathese.

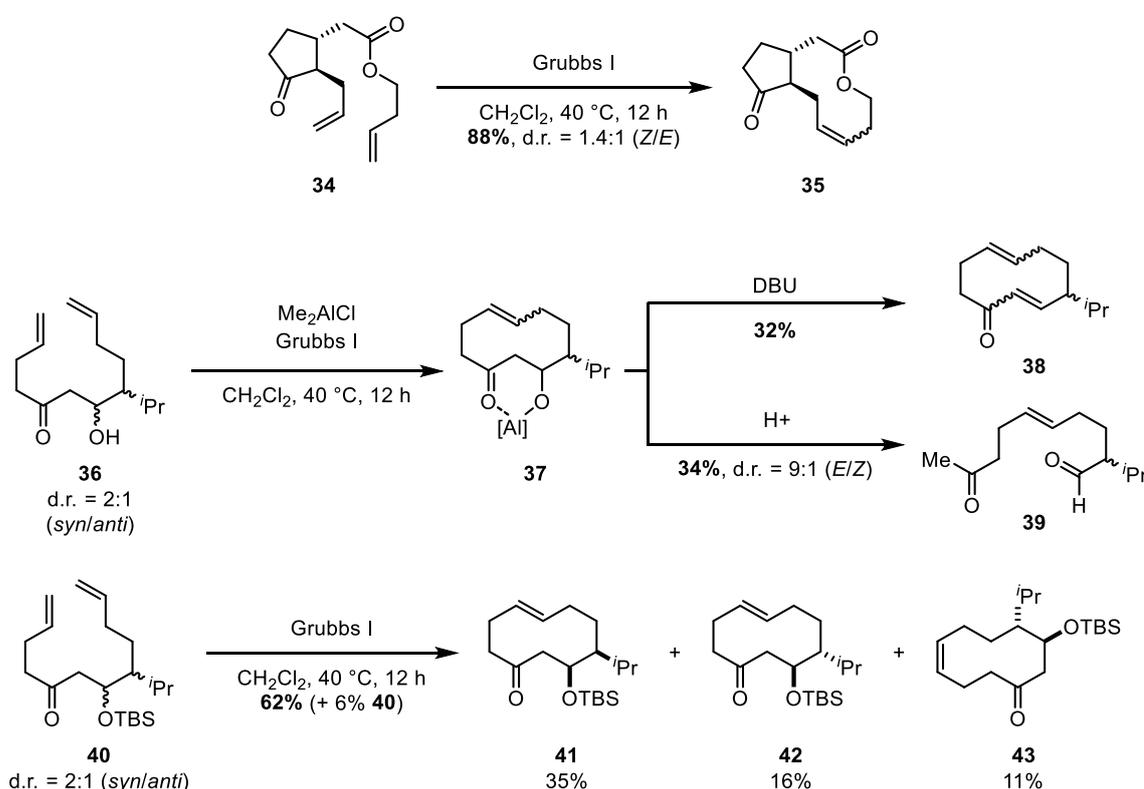
Generell können gute Selektivitäten bei der Umsetzung von Olefinen verschiedener Kategorien, zum Beispiel Typ I mit Typ III, erreicht werden.^[56] In der Synthese von Naturstoffen mit Prenylgruppen wird oft ein Allylrest, in das Molekül eingebaut, der ein Typ I-Olefin darstellt und auf einer späteren Stufe mit 2-Methylbut-2-en (**30**), einem Typ III-Olefin, in einer Kreuzmetathese zur Prenylgruppe umgesetzt wird, wie zum Beispiel in der Synthese des Alkaloid-Naturstoffes Peniprequinolone (**33**) aus dem Allylvorläufer **32** (**Schema 7**).^[57]



Schema 7: Aufbau der Prenylgruppe von Peniprequinolone (**33**) über eine Kreuzmetathese.

Die Olefinmetathese wurde bei der Synthese zahlreicher Naturstoffe eingesetzt,^[58–60] eine besondere Herausforderung stellt jedoch der Aufbau von acht- bis elfgliedrigen Ringen dar, da bei diesen mittleren Ringgrößen die Reaktionsentropie besonders ungünstig und die Spannung beim aufzubauenden Ring groß ist.^[61–66] Um diese Effekte zu verringern, muss die freie Beweglichkeit der Reste, die bei der Reaktion den Ring konstruieren, eingeschränkt werden. Außerdem sind hohe Verdünnungen vorteilhaft, da diese die Geschwindigkeit der Homodimerisierung senken.^[59,62,63] Der Arbeitsgruppe Fürstner gelang 1997 die erste Synthese eines zehngliedrigen Ringes durch Ringschlussmetathese durch die Umsetzung des Homoallylestere **34** mit dem Grubbs I-Katalysator (**Schema 8**, oben). Das Substrat **34** weist neben

der Estergruppe auch ein Cyclopentanonmotiv auf, die zusammen als Konformationsanker dienen.^[66] Nevalainen *et al.* nutzten zwei Strategien um die Ringschlussmetathese beim β -Hydroxyketon **36**, sowie seinem *O*-silylierten Derivat **40** zu begünstigen. Bei Ersterem wurde Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure eingesetzt, die von der Carbonylgruppe und dem Alkohol koordiniert wurde, womit die Rigidität des Moleküls erhöht wurde. Bei basischer Aufarbeitung wurde die Eliminierung des Alkohols beobachtet, wodurch das Enon **38** als untrennbares Diastereomergemisch in moderater Ausbeute erhalten wurde. Die saure Aufarbeitung führte zu dem retro-Aldol-Produkt **39**, bei dem das Diastereomerenverhältnis der in der Metathese aufgebauten Doppelbindung als 9:1 (*E/Z*) bestimmt wurde (**Schema 8**, Mitte). Durch Schützung des sekundären Alkohols als *tert*-Butyldimethylsilylether wurde neben der Isopropylgruppe ein zweiter sterisch anspruchsvoller Substituent im Dien **40** eingeführt, der als zusätzlicher Konformationsanker diente. Ohne Lewis-Säure wurde eine moderate Ausbeute von 62% erreicht bei einer *E/Z*-Selektivität von 9:1 (**Schema 8**, unten). Bei Zugabe von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ erhöhte sich die Ausbeute auf 74% und die *E/Z*-Selektivität auf 11:1.^[62]



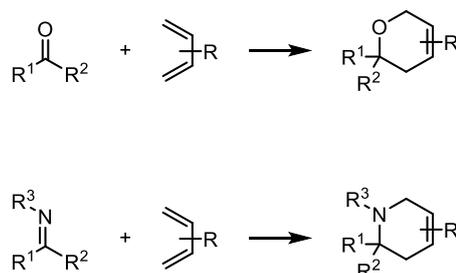
Schema 8: Synthese von zehngliedrigen Ringen mittels Ringschlussmetathese.

1.4.2 Zugang zu [2.2.2]oxabicyclischen Strukturen

1.4.2.1 Oxa-Diels–Alder-Reaktion

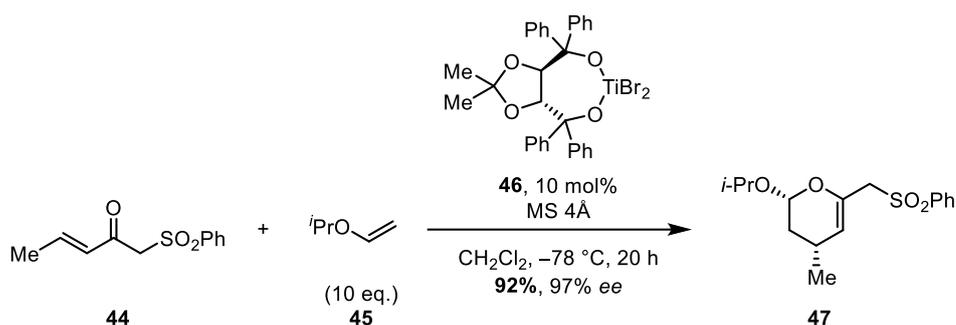
Das zentrale Strukturmotiv des Naturstoffes Populusone (**20**), ein 2-Oxabicyclo[2.2.2]octan (**Abb. 3**), enthält zwei sechsgliedrige Ringe als Teil eines Brückenringesystems. Zum Aufbau solcher sechsgliedrigen Ringe wird oft eine Cycloaddition nach Diels und Alder eingesetzt.^[67] Während die klassische Diels–Alder (DA) Reaktion eine [4+2] Cycloaddition zwischen einem Dien und einem Dienophil zum Aufbau eines Ringes mit sechs Kohlenstoffatomen führt, beinhaltet in der Hetero-Diels–Alder (HDA)

Reaktion einer der beiden Reaktionspartner mindestens ein Heteroatom, meistens Sauerstoff (*oxa-DA*)^[68] oder Stickstoff (*aza-DA*).^[69,70] Erstere liefern Dihydropyrane (**Schema 9**, oben), während *aza-DA*-Reaktionen zu Tetrahydropyridinen führen (**Schema 9**, unten).



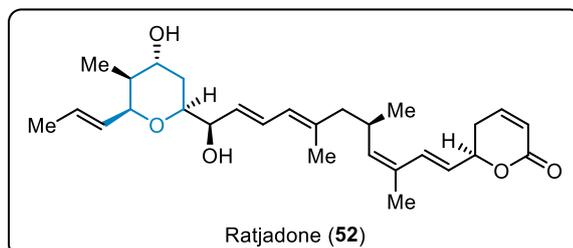
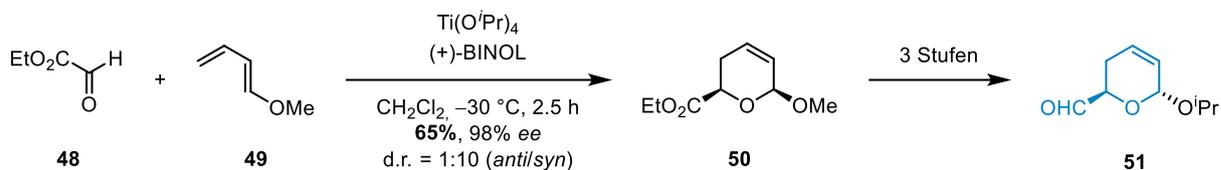
Schema 9: Allgemeine Darstellung von *oxa*- (oben) und *aza-DA*-Reaktionen (unten).

In der Hetero-Diels–Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDHDA, engl. *inverse electron demand HDA*) reagiert ein elektronenreiches Dienophil mit einem elektronenarmen Dien. Sie führen in der Regel zu den gleichen Produktklassen wie die HDA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf, das Heteroatom befindet sich aber meistens im Dien (Enon oder Enal) statt im Dienophil.^[71,72] Wada *et al.* beschrieben die Umsetzung von elektronenarmen, Sulfonyl-funktionalisierten Enonen mit Vinylethern unter Lewis-Säurekatalyse.^[73] Bei niedriger bis moderater Katalysatorenbelastung von 0.5–10 mol% lieferten $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$ und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ hohe Ausbeuten mit guter *endo*-Diastereoselektivität. Mit der chiralen Titan-Lewis-Säure **46** wurden Dihydropyrane mit Ausbeuten bis zu 96% und Enantio-merenüberschüssen bis zu 97% synthetisiert (**Schema 10**).



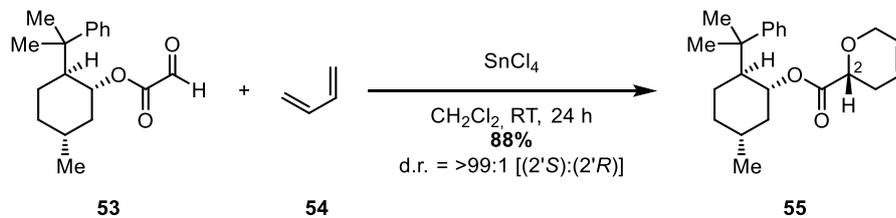
Schema 10: Asymmetrische IEDHDA-Reaktion mit dem chiralen Katalysator **46**.

Oxa-DA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf werden meistens mit Aldehyden durchgeführt, da sie elektronenarme und somit reaktive Diene darstellen. Sie wurden in zahlreichen Naturstoffsynthesen auch in asymmetrischer Form eingesetzt. In ihrer Synthese des Polyketid Naturstoffes Ratjadone (**52**) setzten Kalesse und Mitarbeiter eine asymmetrische HDA-Reaktion als Schlüsselschritt zum Fragment **51** ein.^[74,75] Beim Einsatz von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ und dem chiralen Liganden (+)-BINOL im Verhältnis 1:2 konnte der aktivierte Aldehyd Ethylglyoxylat (**48**) mit 1-Methoxybutadien (**49**) in guter Ausbeute und mit exzellenter Regio- Diastereo- und Enantioselektivität zum Dihyropyran **50** umgesetzt werden (**Schema 11**).



Schema 11: Diastereo- und enantioselective Synthese des Dihydropyrans **50** in der Totalsynthese von Ratjadone (**52**).

Es gibt eine Reihe synthetischer Anwendungen der asymmetrischen HDA-Reaktion mit Aldehyden.^[76] Eine Möglichkeit chiraler Induktion ist die Verwendung enantiomerenreiner Auxiliare in Form von Estern oder Amiden in der α -Position der Formylgruppe. Jurczak und Mitarbeiter beschrieben zwei chirale Aldehyde, *N*-glyoxyloyl-(2*R*)-bornan-10,2-sultam und (*R*)-8-Phenylmenthylglyoxylat (**53**), die bei der Zugabe von Lewis-Säuren wie ZnBr_2 oder SnCl_4 eine *oxa*-DA-Reaktion mit 1,3-Butadien (**54**) eingingen.^[77] Bei Raumtemperatur wurden hohe Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse bis >99:1 erreicht (**Schema 12**).



Schema 12: Asymmetrische HDA-Reaktion mithilfe eines chiralen Auxiliars.

Der Nachteil von Auxiliaren ist, dass diese in stöchiometrischer Menge benötigt werden und nach der Reaktion abgespalten werden müssen. Dadurch verschlechtern sich die Atomökonomie und die Idealität der Reaktion.^[78] Eine Alternative zu chiralen Auxiliaren bieten katalytische Methoden, die eine möglichst geringe Katalysatorenbeladung aufweisen sollen. Als chirale Katalysatoren werden meist Titan-^[74,75] oder Kupferkomplexe^[79,80] verwendet, HDA-Reaktionen mit chiralen Brønsted-Säuren sind aber auch in der Literatur beschrieben (**Abb. 6**).^[81]

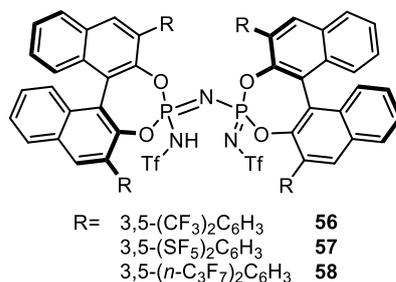
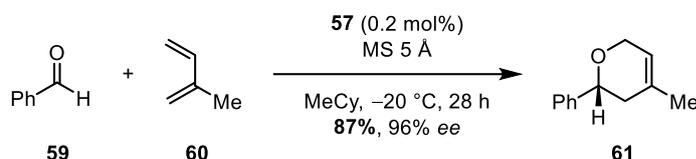


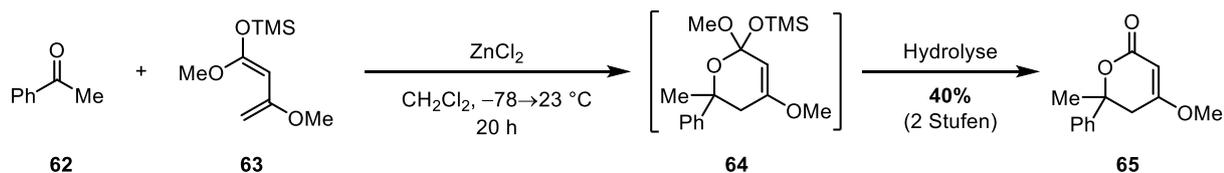
Abb. 6: Brønsted-Säure-Katalysatoren für asymmetrische HDA-Reaktionen.

2017 gelang es List und Mitarbeitern, aromatische und nicht-aromatische, nichtaktivierte Aldehyde mit zahlreichen Dienen mittlerer Reaktivität in HDA-Reaktionen umzusetzen. Mit dem Imidodiphosphorimidat (IDPi)-Katalysator **57** wurden Benzaldehyd (**59**) und Isopren (**60**) in hoher Ausbeute und mit 96% *ee* in den Duftstoff Verdirosa (**61**) umgesetzt (**Schema 13**).^[81]



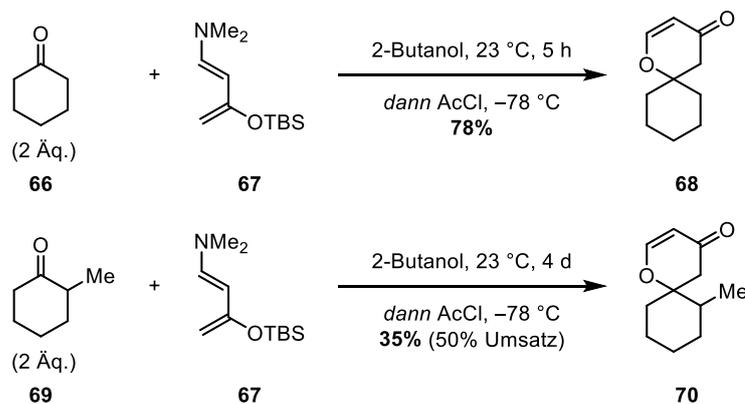
Schema 13: Asymmetrische Synthese des Duftstoffes Verdirosa (**61**) mithilfe einer HDA-Reaktion.

HDA-Reaktionen mit Ketonen bieten eine Möglichkeit zum Aufbau synthetisch wertvoller, quartärer Stereocentren.^[81] Sie stellen aber aufgrund der im Vergleich zu Aldehyden höheren sterischen Abschirmung und des geringeren Elektronenmangels eine große Herausforderung dar.^[72] Nur in wenigen Literaturbeispielen konnten nicht-aktivierte Ketone in Kombination mit einem Katalysator oder bei hohem Druck umgesetzt werden. Midland *et al.* ließen 1,3-Dimethoxy-1-(siloxy)butadien (**63**, Brassards Dien) als elektronenreiches Dien mit Carbonylverbindungen in Anwesenheit von Lewis-Säuren wie ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ reagieren.^[83] Dabei konnte das Diels-Alder Produkt **64** mit Acetophenon (**62**) als Zwischenprodukt isoliert werden, das leicht zum entsprechenden Lacton **65** weiterreagierte (**Schema 14**). Es wurde beobachtet, dass auch der chirale Katalysator $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ zur Bildung von Racematen führte.



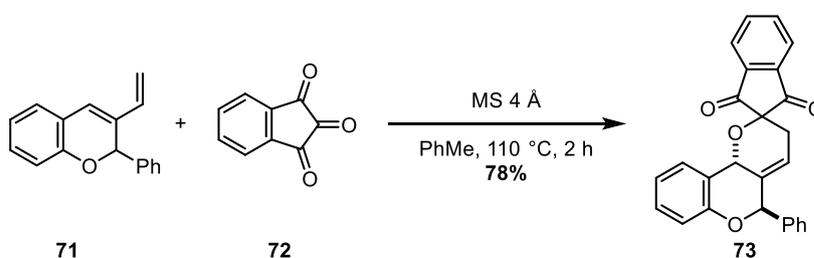
Schema 14: HDA-Reaktion von Acetophenon (**62**) und Brassards Dien (**63**).

Die Umsetzung nicht aktivierter Ketone in HDA-Reaktionen gelang Rawal und Mitarbeitern in protischen Lösungsmitteln wie 2-Butanol bei Raumtemperatur.^[84] Als Dien wurde das stark elektronenreiche 1-amino-3-siloxybutadien **67** (Rawals Dien)^[85] verwendet. Die Reaktion von Cyclohexanon (**66**) lieferte nach der Aufarbeitung mit Acetylchlorid das HDA-Produkt **68** in guter Ausbeute von 78%. Ein höherer Substitutionsgrad an der α -position wie beim Keton **69** verlangsamte die Reaktion drastisch und reduzierte die Ausbeute deutlich auf 35% (**Schema 15**).



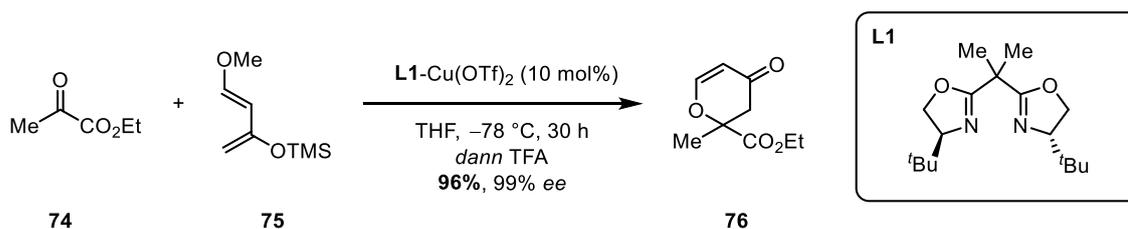
Schema 15: HDA-Reaktionen mit Rawals Dien (**67**).

Weniger elektronenreiche Diene können nur mit aktivierten Ketonen eine HDA-Reaktion eingehen, wie auch in der Synthese von potenziellen Antikrebsmitteln durch Panda *et al.*^[86] Die Forscher untersuchten die Reaktion von 3-vinylsubstituierten 2-Benzopyranen mit dem Triketon Indan-1,2,3-trion (**72**). Die 2-Carbonylgruppe dieses Moleküls ist durch die benachbarten elektronenziehenden Gruppen stark aktiviert, wodurch es mit Wasser das stabile Hydrat Ninhydrin bildet.^[87] Das Triketon **72** bildete mit dem phenylsubstituierten 3-Vinyl-2-Benzopyran **71** das DA-Produkt **73** bei erhöhter Temperatur in guter Ausbeute und mit hoher Diastereo- und Regioselektivität, wobei Molekularsieb (4 Å) die Reaktionszeit von 12 h auf 2 h verminderte, aber nicht essentiell war (**Schema 16**).



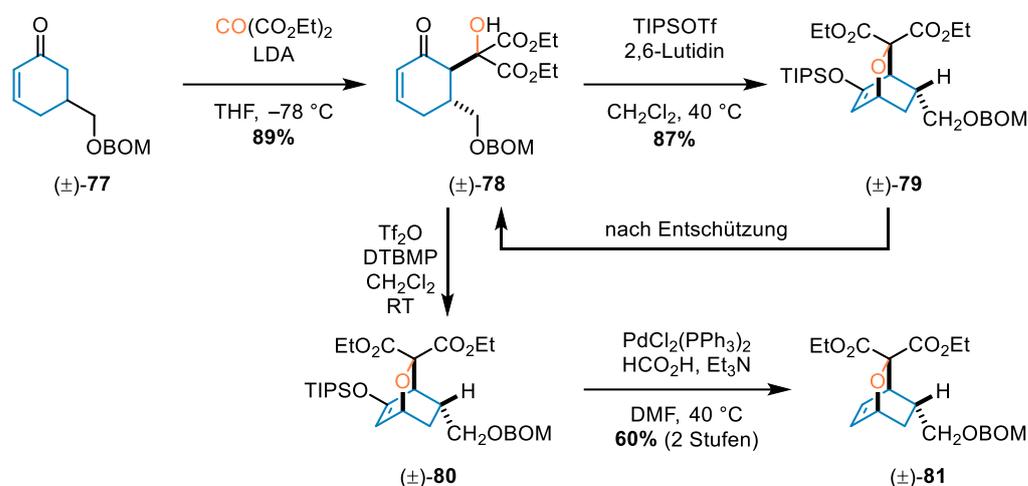
Schema 16: Diastereoselektive HDA-Reaktion des Diens **71** mit dem Triketon **72**.

Jørgensen und Mitarbeiter setzten α -Carbonyl- und Carboxylketone als aktivierte Carbonylverbindungen mit dem elektronenreichen Dien **75** (Danishefsky-Dien)^[88] in die entsprechenden Dihydropyranone um.^[89] Als Katalysator wurden Kupferkomplexe mit Box-Liganden umgesetzt, von denen der *t*-Butylfunktionalisierte Ligand **L1** die Enantiomerenüberschüsse bei hohen Ausbeuten produzierte. Mit Ethylpyruvat (**74**) als Dienophil wurde bei 10% Katalysatorenbeladung eine exzellente Ausbeute von 96% mit einem *ee* von 99% erreicht (**Schema 17**).



Schema 17: Asymmetrische *oxa*-DA-Reaktion mit Ethylpyruvat (**74**) und dem Danishefsky Dien (**75**).

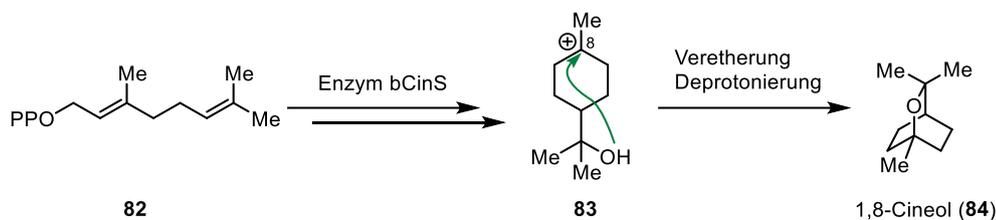
In der Literatur wird darüber diskutiert, ob der Reaktionsmechanismus konzertiert oder schrittweise ist.^[90,91] Die Sequenz aus einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion und nachfolgender *oxa*-Michael-Reaktion führt zum gleichen Produkt, wie eine *oxa*-DA-Reaktion.^[92] Es gibt auch Beispiele, wo diese zwei Schritte getrennt voneinander, stufenweise durchgeführt werden. Sunazuka und Mitarbeiter setzten das Cyclohexenon **77** mit Diethylketomalonat in einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion zum racemischen β -Hydroxyketon **78** um. Dieses wurde von den Forschern mit Triisopropylsilyltriflat (TIPSOTf) und 2,6-Lutidin über eine *oxa*-Michael-Reaktion in den bicyclischen Silylenolether **79** umgesetzt.^[93] Dieses Produkt, das das in Populusone (**20**) enthaltene oxabicyclische Strukturmotiv aufweist, wurde von der Arbeitsgruppe Sunazuka in das entsprechende Keton umgesetzt, das aber eine hohe Instabilität aufwies und leicht eine retro-Michael-Reaktion zum β -Hydroxyketon **71** einging. Sunazuka und Mitarbeiter konnten dieses Problem umgehen, indem sie das β -Hydroxyketon **78** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) zum Vinyltriflat **80** umsetzten.^[94] Dieses wurde unter Palladiumkatalyse zum bicyclischen Olefin **81** reduziert,^[95] wodurch die Öffnung des Bicyclus unterbunden wurde (**Schema 18**).^[93]



Schema 18: Sunazukas Synthese eines Oxabicyclo[2.2.2]octens.

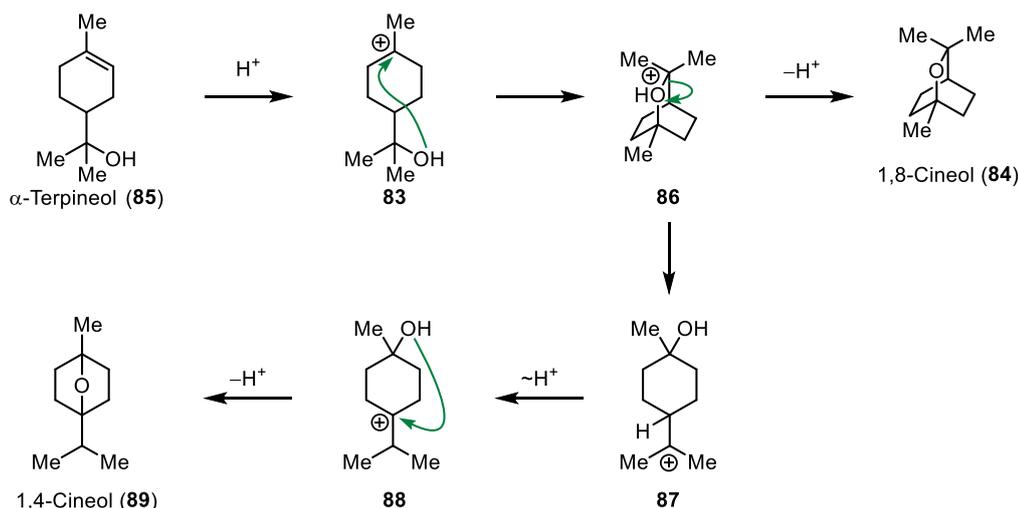
1.4.2.2 Intramolekulare Veretherung

Der [2.2.2]oxabicyclische Kern von Populusone ist auch im Terpen 1,8-Cineol (**84**) vorzufinden, das als Duft- und Geschmacksstoff verwendet wird.^[96] Es wurde auch als biologisch aktive Komponente in mehreren essentiellen Ölen identifiziert, die in der traditionellen Medizin eingesetzt werden.^[97] In der Natur wird dieser cyclische Ether durch das Enzym Cineol Synthase (bCinS) ausgehend von Geranylpyrophosphat (GPP, **82**) über kationische Zwischenstufen und durch Inkorporierung von Wasser synthetisiert.^[98] Der Bicyclus wird aufgebaut, indem der Alkohol des Intermediats **83** das positiv geladene Kohlenstoffatom C8 angreift (**Schema 19**).



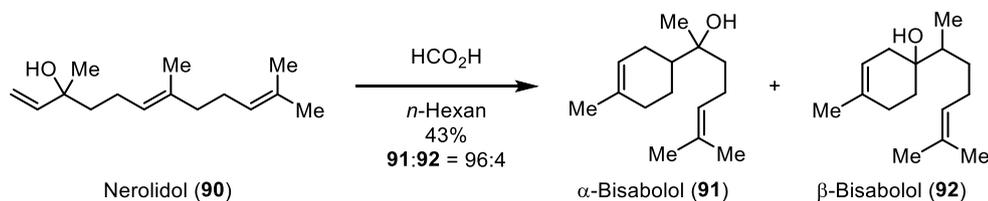
Schema 19: Veretherung in der Synthese von 1,8-Cineol (**84**) durch das Enzym bCinS.

Die säurekatalysierte Umwandlung von α -Terpineol (**85**) durchläuft auch die Zwischenstufe **83**, die Reaktion ist aber ohne das Enzym nicht selektiv und führt zu mehreren Nebenprodukten, primär zu 1,4-Cineol (**89**, **Schema 20**),^[99] das auch als Duft- und Geschmacksstoff verwendet wird, jedoch in kleinerem Maßstab.^[96]



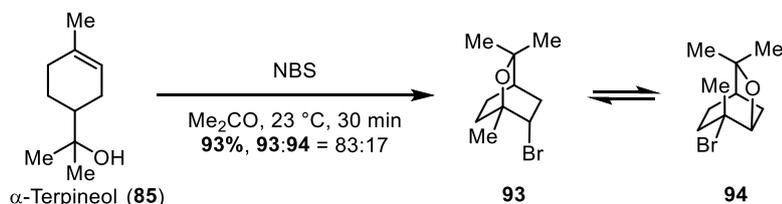
Schema 20: Möglicher Mechanismus zur Bildung von 1,8-Cineol (**84**) 1,4-Cineol (**89**) aus α -Terpineol (**85**).

Sowohl α -Terpineol (**85**) als auch strukturell verwandte Terpenoide lassen sich über säurekatalysierte Cyclisierungen darstellen.^[100,101] α -Bisabolol (**91**) lässt sich über eine kationische Reaktionskaskade auf das Sesquiterpen Nerolidol (**90**) zurückführen (**Schema 21**). Die Reaktion weist eine moderate Ausbeute mit nur Spuren des β -Isomers **92** auf, besitzt jedoch keine hohe Stereoselektivität.^[101]



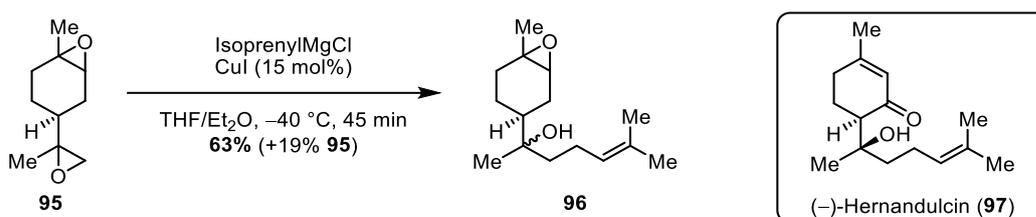
Schema 21: Säurekatalysierte Cyclisierung von Nerolidol (**90**) zu α -Bisabolol (**91**).

Da säurekatalysierte Veretherungen von Terpenoiden wie α -Terpineol (**85**) oft zu Nebenreaktionen führen,^[99] wurden andere Wege zur Aktivierung der Doppelbindung als Initialschritt der Veretherung etabliert.^[102,103] Die Umsetzung von α -Terpineol (**85**) mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) führt zum Bromocineol **93**, das sich laut Literaturangaben mit seinem Konstitutionsisomer **94** in einem Gleichgewicht befindet (**Schema 22**).^[104]



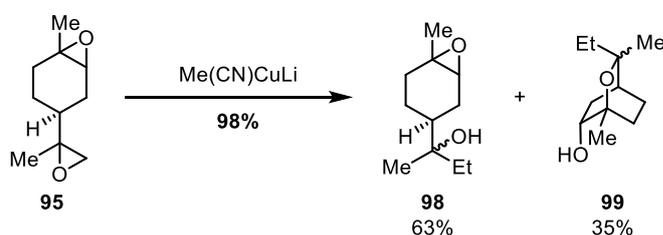
Schema 22: Bromoveretherung von α -Terpineol (85).

Eine weitere Methode zum Aufbau einer Etherverbrückung ist die Öffnung eines – durch eine Lewis- oder Brønsted-Säure aktivierten – Epoxids^[105–107] durch einen Alkohol, der wiederum aus der Öffnung eines anderen Epoxids durch ein geeignetes Nukleophil hervorgehen kann.^[108] So wurde der Epoxyalkohol **96** von Mori *et al.* als Intermediat in der Synthese des Sesquiterpens Hernandulcin (**97**) durch die Öffnung der terminalen Epoxids von Limonendioxid **95** durch Isoprenylmagnesiumchlorid und Kupfer(Diodid) synthetisiert (**Schema 23**).^[109,110]



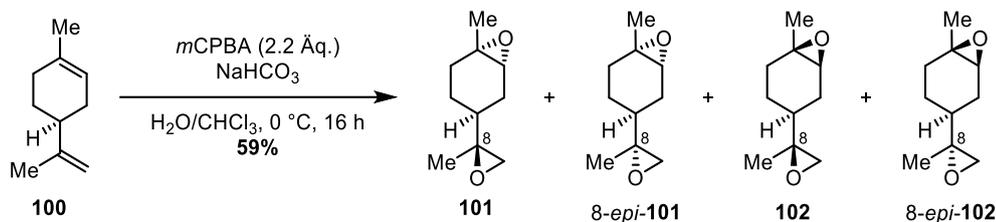
Schema 23: Chemoselektive Alkylierung von Limonendioxid (95) zum Epoxyalkohol **96**.

Die Öffnung von Epoxiden durch Nukleophile benötigt oft eine Aktivierung des Epoxids durch einen Katalysator,^[105–107,111] Acker beobachtete jedoch bei der Umsetzung von Limonendioxid mit Organo-cyanocupraten neben der Bildung der erwarteten Epoxyalkohole auch den partiellen Ringschluss zu Oxabicyclen, die mit dem bicyclischen Kern von Populusone (**20**) strukturell verwandt sind (**Schema 24**).^[112]



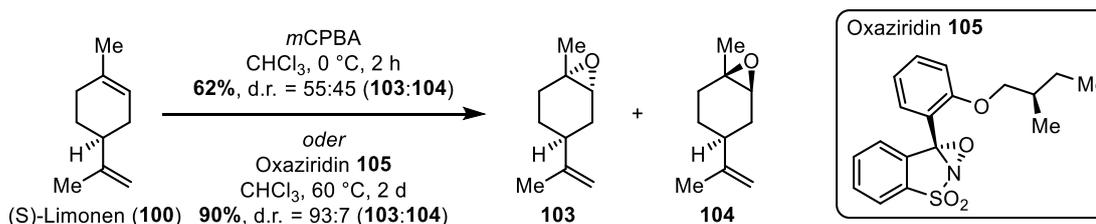
Schema 24: Epoxidöffnung von Bisepoxiden mit anschließender intramolekularer Cyclisierung.

Limonendioxid **95**, das bei den gezeigten Epoxidöffnungen^[109,112] verwendet wurde, kann aus einer Prileschajew-Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als Gemisch aus vier Diastereomeren hervorgehen (**Schema 25**).^[109] Von diesen Diastereomeren ist jedoch nur einer geeignet, durch eine chemoselektive Epoxidöffnung einen Epoxyalkohol zu bilden, der in einer intramolekularen Veretherung zu einem Oxabicyclus wie im Populusone (**20**) führen könnte. Während die Epoxide **102** und 8-*epi*-**102** die falsche Konfiguration am endocyclischen Epoxid vorweisen, sodass eine intramolekulare Epoxidöffnung in diesen Molekülen unmöglich wäre, würde die Öffnung des terminalen Epoxids im Diastereomer 8-*epi*-**101** zur ungewünschten Konfiguration an C8 führen.



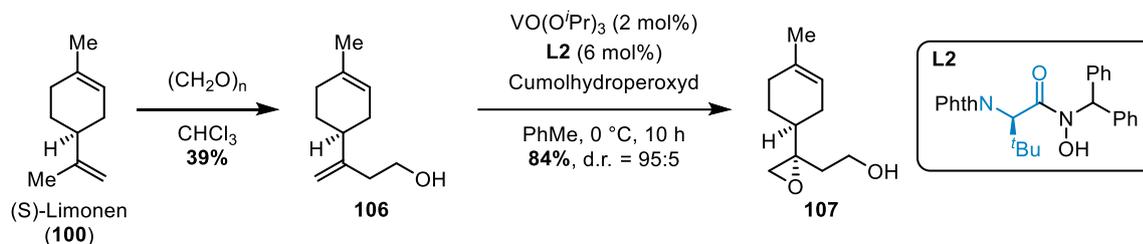
Schema 25: Prileschajew-Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**).

Epoxide sind wichtige Intermediate in der Synthese zahlreicher Pharmazeutika, ihre stereoselektive Synthese ist daher von großer Bedeutung.^[108] Enzymatische Epoxidierungen können hervorragende Selektivitäten vorweisen, sie tolerieren aber oft ein sehr eingeschränktes Spektrum an Substraten. Zudem kann die Selektivität nicht durch den Austausch des Katalysators mit seinem Enantiomer umgekehrt werden, wie bei klassischen katalytischen Prozessen.^[113] Bei der Epoxidierung chiraler Substrate kann auch ohne Katalysator eine (teilweise) diastereoselektive Funktionalisierung stattfinden, so zeigt die Monoepoxidierung von Limonen (**100**) mit Persäuren eine leichte Präferenz für das Stereoisomer **103**,^[114,115] analog zur entsprechenden Upjohn-Dihydroxylierung.^[116,117] Im Vergleich zu diesen durch Substratkontrolle leicht selektiven Reaktionen kann bei (*S*)-Limonen (**100**) eine deutlich verbesserte Diastereoselektivität mit dem chiralen Oxaziridin **105** erreicht werden (**Schema 26**). Die *cis*- und *trans*-Isomere **103** und **104** werden im Verhältnis 93:7 gebildet. Diese Nomenklatur bezieht sich auf die Methyl- und Isopropenylsubstituenten analog zur Literatur. Interessanterweise beobachteten Davis *et al.* ein Diastereomerenverhältnis von 55:45 bei der Epoxidierung von (*R*)-Limonen (*ent*-**100**) mit dem Oxaziridin **105**, was zeigt, dass die Selektivität durch das Substrat und den Katalysator kontrolliert ist.^[118]



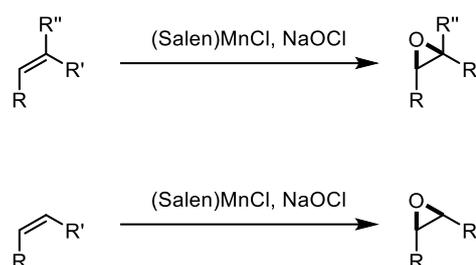
Schema 26: Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) mit *m*CPBA, sowie mit Davis' Oxaziridin **105**.

Der bedeutende Nachteil von Davis Methode ist die Notwendigkeit der Verwendung stöchiometrischer Mengen des chiralen Oxidationsmittels.^[118] Katalytische asymmetrische Epoxidierungen haben daher oft eine bessere Atomökonomie,^[78] manche benötigen jedoch dirigierende Gruppen wie im Fall der Sharpless Epoxidierung, die nur bei Allylalkoholen eine hohe Stereoselektivität aufweist.^[119,120] Eine ähnliche Epoxidierung wurde von der Arbeitsgruppe Yamamoto mit dem Homoallylalkohol **106** als Substrat durchgeführt, der zuvor aus (*S*)-Limonen (**100**) in einer Carbonyl-En-Reaktion dargestellt wurde. Dieser wurde mithilfe eines Vanadiumkomplexes mit dem chiralen Liganden **L2**, der aus *D*-*tert*-Leucin hervorging, mit einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 epoxidiert (**Schema 27**). Mit dem aus *L*-*tert*-Leucin synthetisierten Liganden wurde die Selektivität zugunsten des anderen Epimers umgedreht, das mit einem Diastereomerenverhältnis von 97:3 erhalten wurde.^[121]



Schema 27: Asymmetrische Epoxidierung des Homoallylalkohols **106** mit einem *in situ* generierten chiralen Vanadiumkatalysator mit Ligand **L2**.

Die bedeutendsten asymmetrischen Epoxidierungen ohne benötigte dirigierende Gruppe sind die Jacobsen–Katsuki-^[120,122,123] sowie die Shi-Epoxidierung.^[124–126] In der Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung wird ein chiraler Metallkatalysator mit einem stöchiometrisch eingesetzten Oxidationsmittel wie Natriumhypochlorit (NaOCl) für die stereoselektive Epoxidierung meist *cis*-disubstituierter und trisubstituierter C=C-Doppelbindungen eingesetzt (**Schema 28**).^[120,122,123,127]



Schema 28: Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung von tri- und *cis*-disubstituierten Doppelbindungen.

Die verwendeten Katalysatoren besitzen meistens Mangan als Metallzentrum und einen Salen-Liganden,^[128] der in dem oft verwendeten Katalysator **108** ein chirales 1,2-Diaminocyclohexanfragment in seiner Struktur enthält (**Abb. 7**).^[127]

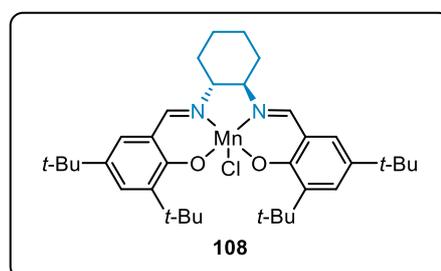
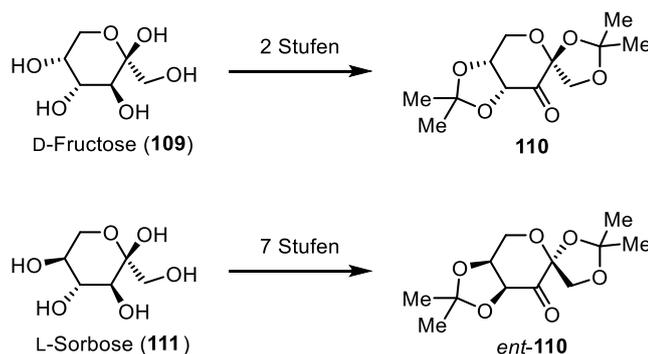


Abb. 7: Gängiger Mangan-Salen-Katalysator **108** für die Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung.

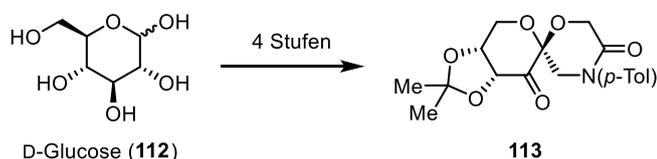
Die Shi-Epoxidierung nutzt Ketone als Katalysatoren, die aus meist leicht verfügbaren Zuckern wie D-Fructose (**109**) oder D-Glucose (**112**) zugänglich sind. Die Nutzung natürlicher Quellen für chirale Startmaterialien für asymmetrische Katalysatoren hat große Vorteile wie den erleichterten Zugang zu komplexeren Molekülen mit eingebauter chiraler Information.^[129] Da in der Natur aber oft nur eines der Enantiomere in größeren Mengen vorkommt, ist die Abhängigkeit von diesem sogenannten „chiral pool“ gleichzeitig ein Nachteil, wenn das unnatürliche Enantiomer des Katalysators benötigt wird. Der gängigste Katalysator der Shi-Epoxidierung, das Keton **110**, ist über zwei Stufen aus gut verfügbarer D-Fructose (**109**) erhältlich, sein Enantiomer *ent*-**110** muss hingegen entweder aus der unnatürlichen

L-Fructose (*ent*-**110**) synthetisiert werden, die in fünf zusätzlichen Stufen aus L-Sorbose (**111**) hergestellt wird (**Schema 29**).^[130,131]



Schema 29: Enantiomere des Shi-Ketons **110** und die Ausgangsstoffe ihrer Synthesen.

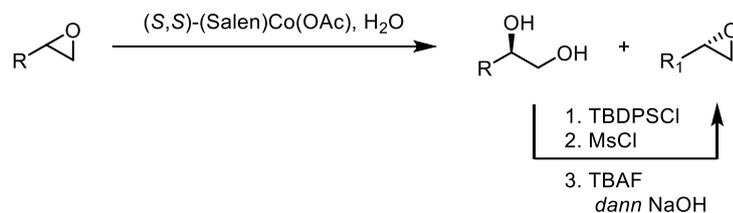
Das Shi-Fructose-Keton **110** liefert insbesondere bei *cis*-disubstituierten und trisubstituierten C=C-Doppelbindungen exzellente Enantiomerenüberschüsse. Für terminale Doppelbindungen wurden weitere Katalysatoren von der Arbeitsgruppe Shi entwickelt, von denen das Lactamketon **113** die besten Selektivitäten produziert. Dieses wird in vier Stufen aus dem natürlichen Zucker D-Glucose (**112**) synthetisiert (**Schema 30**).^[130,132]



Schema 30: Glucose-Lactamketon **113** und der Ausgangsstoff seiner Synthese, D-Glucose.

Das stöchiometrische Oxidationsmittel der Shi-Epoxidierung ist Oxone[®], das aus den Shi-Ketonen die entsprechenden, katalytisch aktiven Dioxirane bildet. Da Oxone[®] und das Keton **110** insbesondere bei pH-Werten unter 8 und über 11 eine Bayer–Villiger-Oxidation eingehen können, das Oxidationsmittel aber bei hohen Werten zersetzt wird, ist es essentiell, den pH-Wert der Lösung bei dem Optimum von pH=10.5 zu puffern.^[125,133,134]

Anstelle einer stereoselektiven Epoxidierung kann ein enantiomerenangereichertes Epoxid durch eine kinetische Spaltung seines Racemates erhalten werden. Eine etablierte Methode neben der enzymatischen Racematspaltung^[135] ist die von Jacobsen und Mitarbeitern entwickelte Jacobsen hydrolytische kinetische Racematspaltung.^[119,136] Dabei wird ein chiraler Cobalt-Salen Katalysator eingesetzt, der die hydrolytische Öffnung der Epoxide in unterschiedlichem Maße beschleunigt, wodurch Racemate oder Diastereomergemische getrennt werden können. Dabei wird eines der Isomere selektiv in das entsprechende 1,2-Diol umgesetzt, während das andere Isomer langsamer, beziehungsweise gar nicht hydrolysiert wird. Das abgetrennte Diol kann selektiv am primären Alkohol geschützt und an der sekundären Hydroxygruppe mesyliert werden. Nach Entschützung kann unter basischen Bedingungen das gewünschte Epoxid unter Inversion gebildet werden, wodurch bis zu 100% des Ausgangsmaterials in das gewünschte Isomer umgesetzt werden (**Schema 31**).^[119]



Schema 31: Hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen.

Der gängige (Salen)Co(III)OAc-Katalysator **114** (Abb. 8) wird in der von Jacobsen beschriebenen hydrolytischen kinetischen Racematspaltung *in situ* aus dem entsprechenden (Salen)Co(II)-Komplex und Essigsäure hergestellt. Typischerweise werden 0.5 bis 0.7 Äq. Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben.^[119,136]

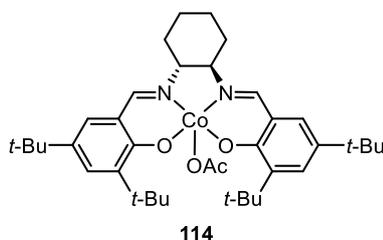
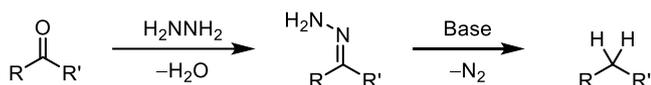
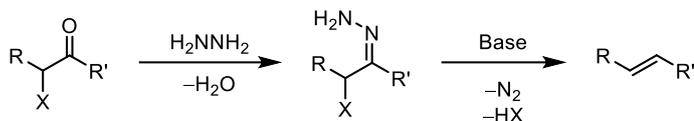
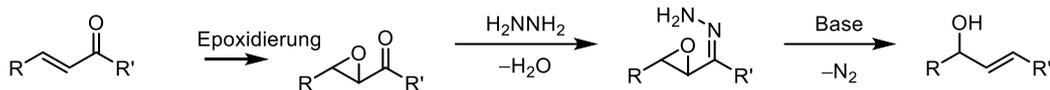


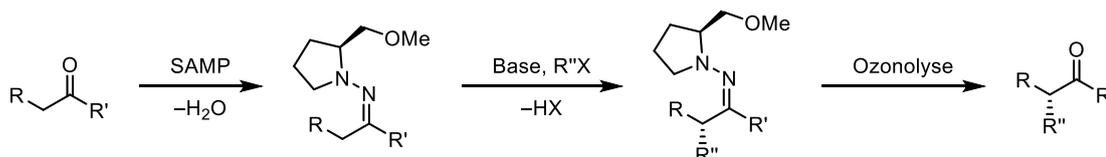
Abb. 8: Cobalt(III)-Katalysator **114** für die asymmetrische Öffnung terminaler Epoxide.

1.4.3 Aufbau der $\Delta_{13,14}$ -Doppelbindung

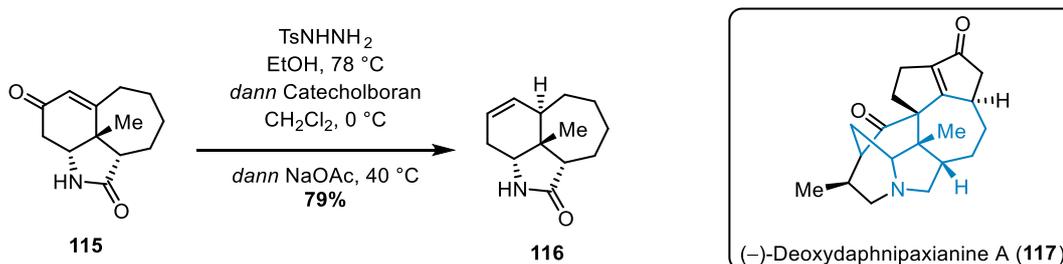
Hydrazone können durch die Kondensation von Aldehyden oder Ketonen mit Hydrazinderivaten unter meist sauren Bedingungen erhalten werden.^[137,138] Sie werden als Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren gebildet, die in der Regel aufgrund ihrer geringen Isomerisierungsbarriere im Gleichgewicht miteinander und dadurch nicht separierbar sind.^[139] Sie finden eine breite Anwendung in zahlreichen Namensreaktionen und wertvollen synthetischen Methoden der organischen Chemie.^[140–146] Seit mehr als 100 Jahren werden Carbonylverbindungen in der Wolff–Kishner-Reduktion über Hydrazone- oder Semicarbazon-Zwischenstufen im Basischen zu Alkanen reduziert.^[147,148] α -Funktionalisierte Ketone wie α -Hydroxyketone können mit Hydrazin und einer starken Base die entsprechenden Alkene liefern.^[149] Diese Reduktion-Eliminierung nach Kishner wurde in den 1960er Jahren von Wharton *et al.*^[150] und Huang *et al.*^[151] unabhängig voneinander weiterentwickelt, wobei zuerst Enone durch eine nukleophile Epoxidierung zu Epoxyketonen und diese dann mit Hydrazin und einer Base oder Säure zu umgelagerten Allylalkoholen, die an der ehemaligen β -Position des umgesetzten Enons die Hydroxygruppe tragen, umgesetzt wurden (**Schema 32**).^[150,152]

Wolff–Kishner-Reduktion:

Kishner-Reduktion-Eliminierung:

Wharton-Olefinsynthese:

Schema 32: Synthese von Alkanen, Alkenen und Allylalkoholen über Hydrazon-Intermediate.

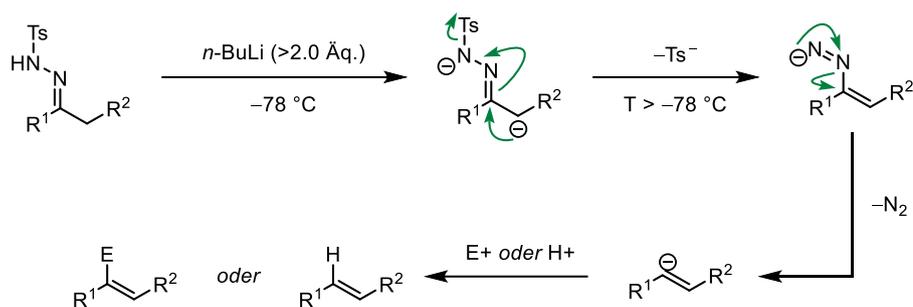
Ein klassisches, prominentes Beispiel für den Einsatz eines Hydrazons stellt das Enders-Auxiliar (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) dar,^[145,146] welches aus der natürlichen Aminosäure L-Prolin über sechs Stufen hergestellt wird.^[153] Sein Enantiomer RAMP ist entweder aus dem unnatürlichen und relativ teuren D-Prolin oder aus der gut verfügbaren L-Glutaminsäure zugänglich.^[154,155] Die primäre Verwendung des Enders-Auxiliars liegt in der stereoselektiven Synthese von α -funktionalisierten Carbonylverbindungen beispielsweise über Deprotonierung und α -Alkylierung des Hydrazons mit anschließender Spaltung des Hydrazons durch Ozonolyse (**Schema 33**).^[145,146]


Schema 33: Stereoselektive α -Funktionalisierung eines Ketons mithilfe des Enders Auxiliars.

Enone können auch direkt in α,β -ungesättigte Hydrazone überführt werden, die in der Hutchins–Kabalika-Reaktion mit Borhydriden,^[141] beziehungsweise Boranen eine reduktive Umlagerung zu Alkenen eingehen, die ein neu gebildetes Olefin an dem vorherigen Carbonylkohlenstoff und dessen α -Position besitzen. Diese Methode wurde kürzlich in der Synthese der Alkaloid-Naturstoffe (–)-Deoxydaphnipaxianine A (**117**), (+)-Daphlongamine E und (+)-Calyciphylline R erfolgreich eingesetzt, wobei das Enon **115** mit Tosylhydrazid kondensiert und dann mit Catecholboran und schließlich Natriumacetat zum Olefin **116** reduziert wurde (**Schema 34**).^[142]


Schema 34: Reduktive Umlagerung des Enons **115** zum Alken **116** in der Synthese des Alkaloids (–)-Deoxydaphnipaxianine A (**117**).

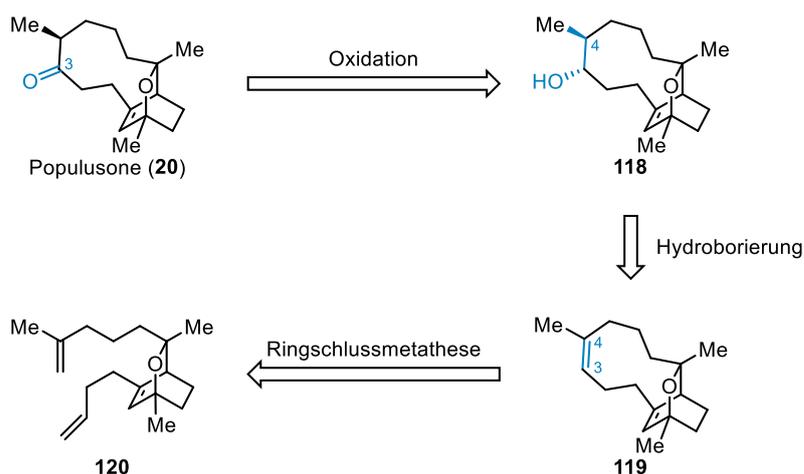
Die Synthese von Olefinen über Arylsulfonylhydrazonen ausgehend von Aldehyden und Ketonen wurde 1952 von Bamford und Stevens beschrieben. Bei der Untersuchung der Reaktion von Arylsulfonylhydrazonen mit Natriumalkoholaten und Natriumhydrid als Basen wurden neben den Olefinen auch Nebenprodukte beispielsweise über Wagner–Meerwein-Umlagerungen erhalten. Dies und spätere mechanistische Studien zeigten, dass die Bamford–Stevens-Reaktion über kationische Intermediate oder Carbenzwischenstufen verläuft.^[143] Die Reaktion wurde von Shapiro *et al.* weiterentwickelt, indem Lithiumorganyle wie *n*-Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Basen eingesetzt wurden, wodurch die Olefinierung über anionische Intermediate verläuft. Durch die Zugabe von Elektrophilen anstelle von Wasser kann die Vinylolithiumspezies damit abgefangen und dadurch ein höher funktionalisiertes Olefin dargestellt werden (**Schema 35**).^[144]



Schema 35: Reaktionsmechanismus der Shapiro-Olefinierung.

1.5 Retrosynthetische Analyse

Die retrosynthetische Analyse des Naturstoffes Populusone (**20**) ergab, dass die C3-Carbonylgruppe sich auf die Oxidation des entsprechenden sekundären Alkohols **118** zurückführen lässt.^[156,157] Dieser sollte über eine asymmetrische Hydroborierung der $\Delta_{3,4}$ -Doppelbindung im Alken **119** mit einem chiralen Boran eingeführt und dabei auch die Stereokonfiguration an Position 4 festgelegt werden.^[158] Das makrocyclische Olefin **119** sollte über eine Ringschlussmetathese zugänglich sein, wobei die Rigidität des Oxabicyclo[2.2.2]octens im Trien **120** als Konformationsanker dienen sollte.^[62,63,66] Die endocyclische Doppelbindung wird aufgrund der benachbarten, sterisch anspruchsvollen Positionen zu den Typ IV-Olefinen gezählt, wodurch es keine Ringöffnungs- oder Kreuzmetathese eingehen sollte (**Schema 36**).^[56]

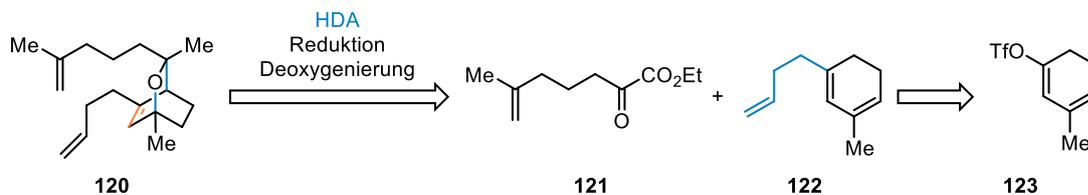


Schema 36: Rückführung von Populusone (**20**) auf das Schlüsselintermediat **120**.

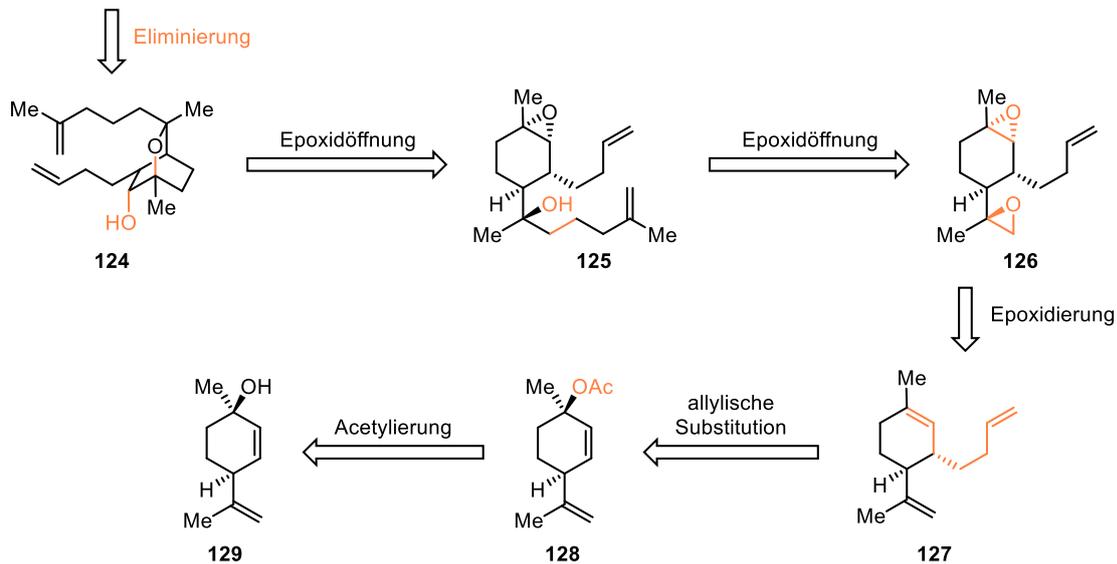
Für das Schlüsselintermediat **120** ergaben sich drei alternative Routen. Es sollte über eine Sequenz aus hetero-Diels–Alder-Reaktion^[68] des literaturbekannten α -Ketoesters **121**^[159] und des Olefins **122**, gefolgt von der Reduktion des Esters zum Alkohol mit anschließender Desoxygenierung zur Methylgruppe^[160,161] zugänglich sein. Das Olefin **122** sollte aus dem literaturbekannten Vinyltriflat **123**^[162,163] über eine Kumada-Kupplung synthetisiert werden (**Schema 37**, oben).^[164] Alternativ könnte das Trien **120** aus einer Eliminierungsreaktion des Sekundären Alkohols **124** hervorgehen, der über eine intramolekulare Epoxidöffnung durch den tertiären Alkohol auf das Intermediat **125** zurückgeführt werden kann. Dieses sollte über die Alkylierung des Epoxids **126** mit einem Cuprat synthetisiert werden. Das Epoxid **126** wurde über eine doppelte Epoxidierung auf das Trien **127** zurückgeführt, das aus dem literaturbekannten Allylalkohol **128** in zwei Stufen durch Acetylierung mit anschließender allylischer Substitution zugänglich sein sollte (**Schema 37**, Mitte). Als dritter möglicher Zugang zum Schlüsselintermediat **120** bietet sich eine Shapiro-Olefinierung des Hydrazons **130** an, das über eine Alkylierung und Kondensation mit Tosylhydrazid aus dem Keton **131** hervorgehen sollte. Das Schlüsselintermediat **120** sollte aus dem Keton **131** auch über eine Alkylierung mit anschließender Reduktion zugänglich sein. Das Keton **131** wurde auf die Oxidation des sekundären Alkohols **132** zurückgeführt, der über die zuvor beschriebenen zwei Epoxidöffnungen aus Limonendioxid **101** synthetisiert werden sollten. Das

Bisepoxid **101** sollte über die stereoselektive Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) erhalten werden (**Schema 37**, unten).

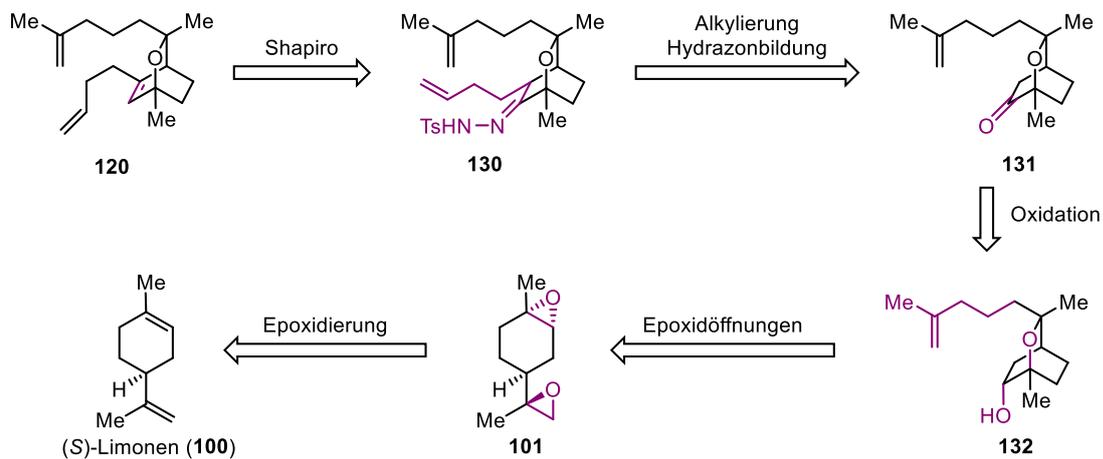
Route 1:



Route 2:



Route 3:

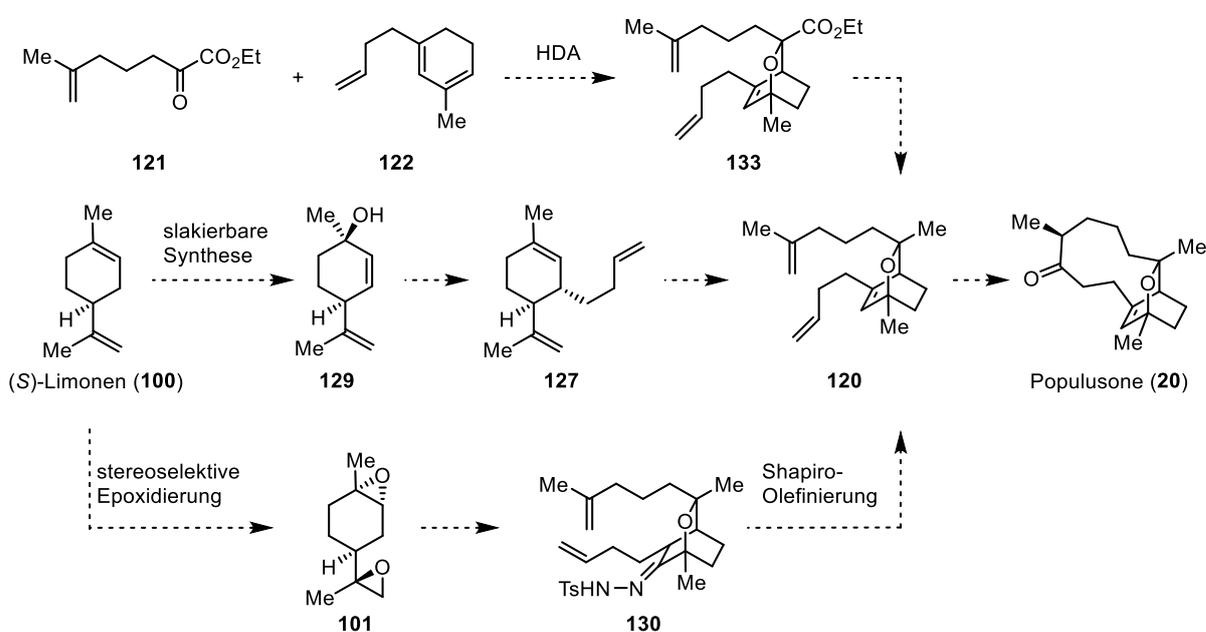


Schema 37: Retrosynthetische Analyse des Schlüsselintermediats **120**.

1.6 Motivation und Zielsetzung

Seine vielversprechende biologische Aktivität und neuartige Struktur machen den Terpenoid-Naturstoff Populusone (**20**) zu einem attraktiven Ziel der Totalsynthese.^[35] Die Etablierung eines synthetischen Zugangs zu diesem Trinorditerpenoid würde weitere Studien zu seiner biologischen Aktivität und therapeutischen Anwendbarkeit ermöglichen, wodurch Stammzelltherapien zur Behandlung schwerwiegender Hautschädigungen in Zukunft verbessert werden könnten.^[27,30–32,34] Die Totalsynthese von Populusone (**20**) könnte den Zugang zu Derivaten mit höherer biologischer Aktivität ermöglichen.

Ziel dieser Arbeit war die Synthese des Naturstoffes Populusone (**20**) mit besonderem Fokus auf die drei in der retrosynthetischen Analyse identifizierten Routen zum Schlüsselintermediat **120** und den stereoselektiven Aufbau [2.2.2]oxabicyclischer Systeme. Für die geplante hetero-Diels–Alder-Reaktion sollten geeignete Diene und Dienophile synthetisiert werden, mit denen die [4+2]-Cycloaddition untersucht werden sollte. Für die Route über das Trien-Intermediat **127** sollte eine skalierbare Synthese des Allylkohols **129** als Grundlage dieses Syntheseweges etabliert werden. Sowohl diese, als auch die dritte Route zum Intermediat **120** sind auf stereoselektive Epoxidierungen angewiesen. An dem gut verfügbaren Terpen (*S*)-Limonen (**100**) sollten asymmetrische Epoxidierungen nach Shi und Jacobsen durchgeführt werden, um eine geeignete Methode zur stereoselektiven Umwandlung der tri- und 1,1-disubstituierten C=C-Doppelbindungen in (*S*)-Limonen (**100**) und dem Trien **127** zu finden. Für den Zugang zu Systemen mit dem Oxabicyclo[2.2.2]octen-Strukturmotiv wie dem Schlüsselintermediat **120**, das alle Kohlenstoffatome und den Großteil der chiralen Information des Zielmoleküls trägt, sollte der Aufbau der $\Delta_{13,14}$ -Doppelbindung durch eine Shapiro-Olefinierung von Arylsulfonylhydrazonen untersucht werden (**Schema 38**).



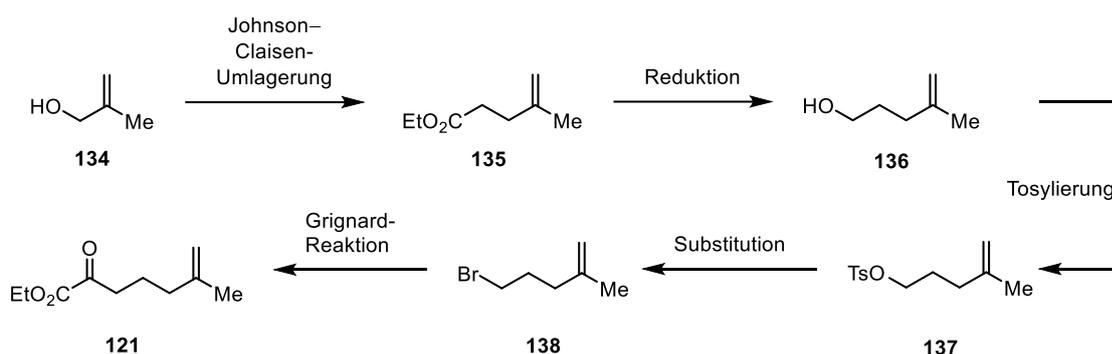
Schema 38: Schlüsselreaktionen in der Synthese von Populusone (**20**).

2 Ergebnisse und Diskussion

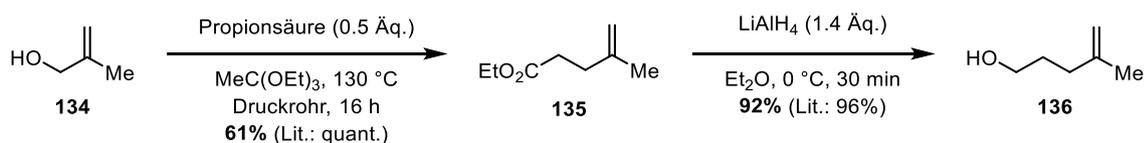
2.1 Syntheseroute über eine Hetero-Diels–Alder-Reaktion

2.1.1 Synthese des Dienophils

Das zur geplanten Hetero-Diels–Alder-Reaktion benötigte Dienophil, der Ketoester **121**, war bereits in der Literatur beschrieben und sollte über fünf Stufen ausgehend von α -Methallylalkohol (**134**) hergestellt werden. Der Alkohol **134** sollte über eine Johnson–Claisen-Umlagerung zum Ester **135**^[165–167] mit anschließender Reduktion zum Alkohol **136**^[103] führen. Nach Tosylierung,^[64,168] gefolgt von der Umsetzung des Tosylats **137** mit Lithiumbromid sollte das Bromid **138** zugänglich sein,^[168,169] das schließlich in einer Grignard-Reaktion den Ketoester **121** liefern sollte (**Schema 39**).^[159]

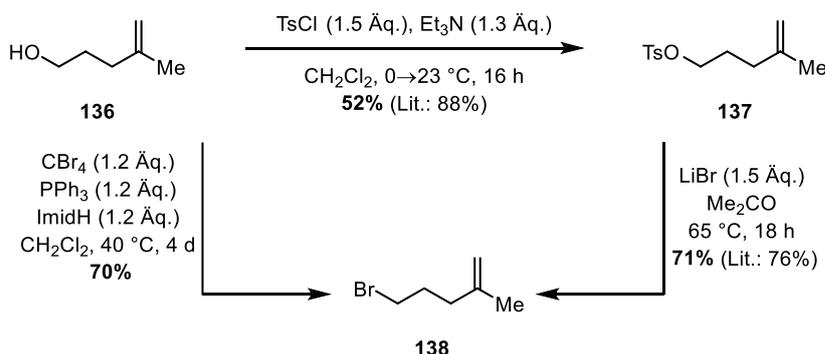


Die Darstellung des Dienophils **121** begann mit der Umsetzung von α -Methallylalkohol (**134**) mit Triethylorthoacetat im Sauren.^[165–167] Dabei konnte die quantitative Ausbeute aus der Literatur nicht erreicht werden, zudem musste ein verschlossenes Druckrohr als Reaktionsgefäß verwendet werden, um den Umsatz und die Ausbeute zu verbessern. Während der Aufarbeitung kam es stets zu starken Verlusten an dem flüchtigen Produkt. Auch die Verwendung einer Vigreux-Kolonnen bei der Abtrennung der Verunreinigungen lieferte eine Ausbeute deutlich unter Literaturangaben. Die Johnson–Claisen-Umlagerung führte somit zum γ,δ -ungesättigten Ester **135** in 61%, der mit Lithiumaluminiumhydrid in hoher Ausbeute von 92% zum entsprechenden Alkohol **136** reduziert wurde (**Schema 40**).^[64,103,167]



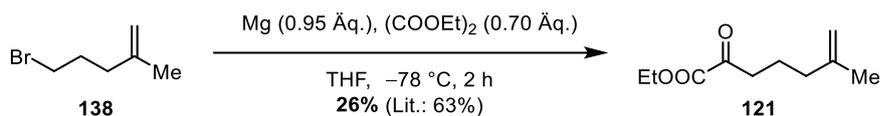
Der Alkohol **136** wurde zunächst unter Standardbedingungen tosyliert,^[64] dann über eine Finkelstein-artige Reaktion in das Bromid **138** umgewandelt.^[168,169] Da die Ausbeuten mit 52% beziehungsweise 71% unter den Literaturwerten lagen und eine geringe Gesamtausbeute von 37% über zwei Stufen ergaben, wurde versucht, das Bromid **138** statt über zwei Stufen über eine Appel-Reaktion aus dem Alkohol **136** darzustellen. Die Umsetzung mit Tetrabrommethan, Triphenylphosphin und Imidazol in Dichlormethan lieferte nach einer Reaktionszeit von 4 d das gewünschte Bromid **138** in 70% Ausbeute (**Schema**

41). Neben der höheren Ausbeute im Vergleich zu 67% über zwei Stufen laut Literaturangaben wies die Appel-Reaktion auch eine höhere Idealität auf, indem die Anzahl der benötigten Schritte reduziert wurde.^[78]



Schema 41: Darstellung des Alkylbromids **138** ausgehend vom Alkohol **136**.

Aus dem Bromid **138** wurde mit Magnesium das entsprechende Grignard-Reagenz hergestellt, das mit Diethyloxalat zum α -Ketoester **121** umgesetzt wurde (**Schema 42**). Die Ausbeute von 26% lag deutlich unter der Literatursausbeute von 63%.^[159] Bei Beachtung der höheren Elektrophilie des Produktes im Vergleich zum Startmaterial schien das Erreichen einer hohen Ausbeute problematisch, da diese Effekte die Bildung eines Ketons aus einem Grignard-Reagenz und einem Ester erheblich erschweren.^[170,171] Der erhaltene Ketoester **121** wurde als Dienophil in den Hetero-Diels–Alder-Reaktionen eingesetzt (**Tabelle 5, Tabelle 6**).

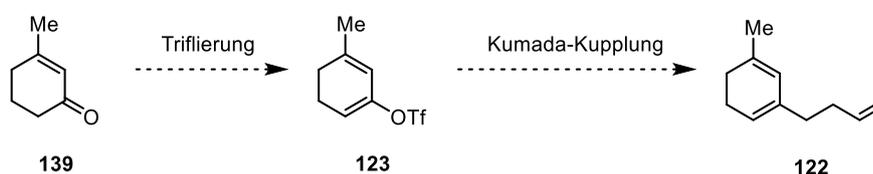


Schema 42: Grignard-Reaktion zum α -Ketoester **121**.

2.1.2 Synthese der Diene

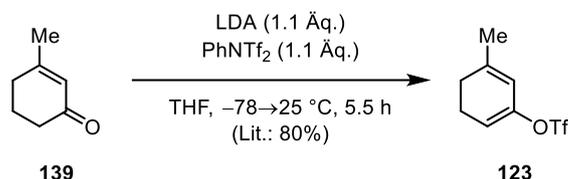
2.1.2.1 Synthese über eine Kumada-Kupplung

Als Ausgangsstoff für die Darstellung eines erforderlichen Diens zur *oxa*-Diels–Alder-Reaktion wurde 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**) ausgewählt, das an Position 1 mit einem Homoallylfragment verbunden werden sollte. Zu den verlässlichsten synthetischen Methoden beim Aufbau wichtiger C–C-Bindungen zählen übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen wie die Suzuki-,^[172] Sonogashira-,^[173] Stille-,^[174] Kumada-^[175] sowie Negishi-Kupplung,^[176] oder die Heck-Reaktion.^[177] Aufgrund der guten Zugänglichkeit von Homoallyl-Grignardverbindungen sollte das entsprechende Vinyltriflat **123** gebildet aus dem Enon **139** in einer Kumada-Kupplung^[164] zum Trien **122** umgesetzt werden (**Schema 43**).



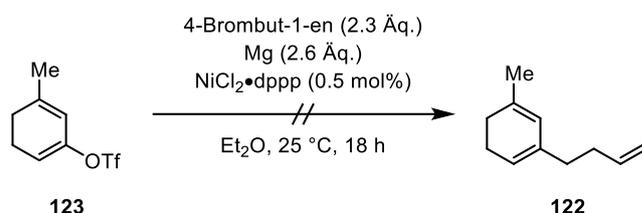
Schema 43: Geplante Synthese des Triens **122** aus dem Enon **139** über Triflierung und eine Kumada-Kupplung.

Um eine selektive Deprotonierung an der α -Position zu gewährleisten, wurde Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base verwendet.^[178] Das entstandene Enolat sollte mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ($\text{ Tf}_2\text{O}$) oder *N*-Phenyl-bis(trifluoromethylsulfonimid) (PhNTf_2) abgefangen werden.^[162,163] Mit $\text{ Tf}_2\text{O}$ wurde dabei Zersetzung beobachtet, wohingegen die Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie (DC) beim Einsatz von PhNTf_2 einen sauberen, vollständigen Umsatz zeigte (**Schema 44**). Beim Entfernen des Lösungsmittels wurde jedoch auch in diesem Fall starke Zersetzung beobachtet, sodass das Vinyltriflat **123** nicht isoliert und daher *in situ* hergestellt und direkt eingesetzt werden musste.



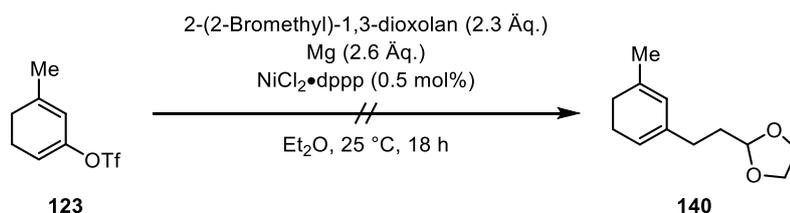
Schema 44: Triflierung von 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**).

Bei der versuchten Kumada-Kupplung mit dem Vinyltriflat **123** wurde der für diese Reaktion oft verwendete Nickel(II)-Katalysator 1,3-Bis(diphenylphosphino)propylnickel(II)chlorid ($\text{ NiCl}_2 \cdot \text{ dppp}$) eingesetzt.^[179] Das benötigte Homoallyl-Grignard-Reagenz wurde aus 4-Brombut-1-en und Magnesium dargestellt, dann mit dem Vinyltriflat **123** und dem Nickelkatalysator umgesetzt. Dabei wurde jedoch die Zersetzung des Startmaterials ohne isolierbare Produkte beobachtet (**Schema 45**).



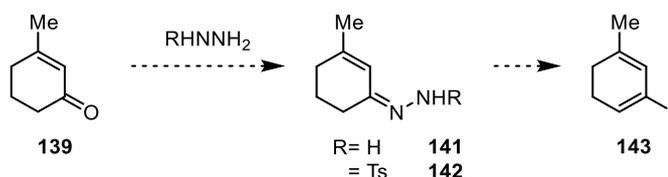
Schema 45: Versuchte Darstellung des Triens **122** über eine Kumada-Kupplung.

Als Alternative sollte zunächst die terminale Doppelbindung des Triens **122** durch einen geschützten Aldehyd ersetzt werden, aus dem später über eine Wittig-Olefinierung die gewünschte C=C-Doppelbindung zugänglich wäre.^[86] Der Einsatz der Grignard-Verbindung generiert aus 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan führte jedoch ebenfalls zur Zersetzung des Startmaterials (**Schema 46**).



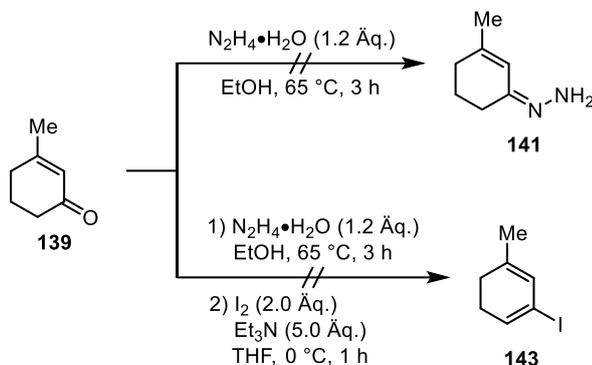
Schema 46: Versuchte Darstellung des Diens **140** über eine Kumada-Kupplung

Um die Verwendung des labilen Vinyltriflats **123** zu umgehen, sollte stattdessen das Vinylidid **143** in einer Kreuzkupplung eingesetzt werden. Dieses wurde auf die Hydrazone **141** und **142** zurückgeführt, die aus dem Enon **139** erhalten werden sollten (**Schema 47**).^[159,180,181]



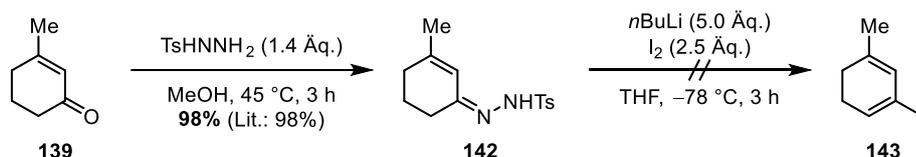
Schema 47: Geplante Synthese des Vinyliodids **143** über die Hydrazone **141** und **142**.

Die Umsetzung des Enons **139** mit Hydrazinhydrat in Ethanol führte zu einem komplexen Gemisch, aus dem kein Hydrazone isoliert werden konnte. Bei wiederholter Reaktion mit anschließender Zugabe von Iod und Triethylamin konnte das Vinyliodid **143** ebenfalls nicht erhalten werden (**Schema 48**).



Schema 48: Versuchte Darstellung des Vinyliodids **143** über das Hydrazone **141**.

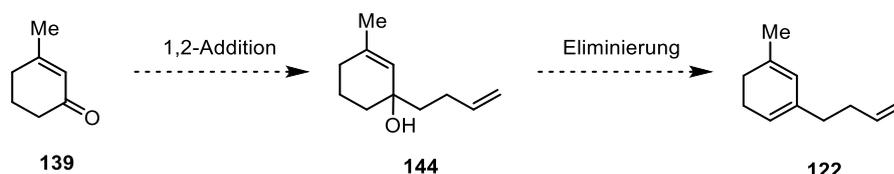
Das Tosylhydrazone **142** ließ sich hingegen nach Literaturbedingungen in 98% Ausbeute vom Enon **139** synthetisieren.^[159,180] Dieses wurde dann mit einem Überschuss an *n*-Butyllithium und Iod umgesetzt, wodurch das Vinyliodid **143** entstehen sollte.^[182] Dabei wurde jedoch die vollständige Zersetzung des Startmaterials beobachtet (**Schema 49**).



Schema 49: Synthese des Tosylhydrazons **142** und versuchte Umsetzung zum Vinyliodid **143**.

2.1.2.2 Synthese über Grignard- und Barbier-Reaktionen

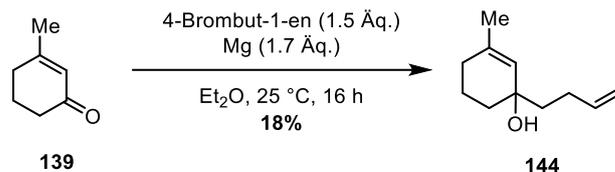
Da weder eine C–C-Kupplung zum Trien **122**, beziehungsweise zum Dien **140** über das labile Vinyltriflat **123**, noch die Synthese des Vinyliodids **143** möglich war, sollte stattdessen aus dem Enon **139** in einer 1,2-Addition an die Carbonylgruppe der tertiäre Alkohol **144** synthetisiert werden, der nach Eliminierung von Wasser zum Trien **122** führen sollte (**Schema 50**).



Schema 50: Geplante Darstellung des Triens **122** über eine 1,2-Addition mit anschließender Eliminierung.

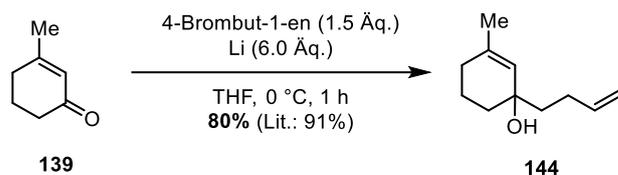
Die Addition eines Homoallylrestes an die Carbonylgruppe wurde zunächst in einer Grignard-Reaktion erprobt. Dabei wurde aus 4-Brombut-1-en und Magnesium das entsprechende Homoallyl-Grignard-

Reagenz dargestellt, das mit dem Enon **139** zum tertiären Alkohol **144** umgesetzt wurde. Dabei konnte jedoch nur eine geringe Ausbeute von 18% erreicht werden (**Schema 51**).



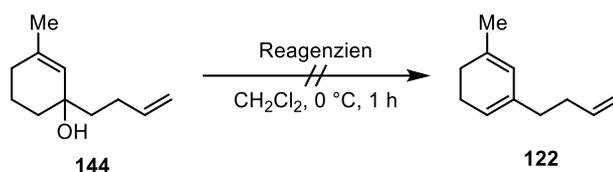
Schema 51: Synthese des tertiären Alkohols **144** über eine Grignard-Reaktion.

Bei der Verwendung von elementarem Lithium mit 4-Brombut-1-en und 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**) in einer Eintopfreaktion nach der Vorschrift von Chandrasekaran *et al.*^[183] wurde eine deutlich höhere Ausbeute beobachtet. In dieser Barbier-Reaktion wurden alle Reaktanden in THF gelöst und der Reaktionskolben wurde 1 h bei 0 °C im Ultraschallbad behandelt (**Schema 52**).



Schema 52: Synthese des tertiären Alkohols **144** über eine Barbier-Reaktion.

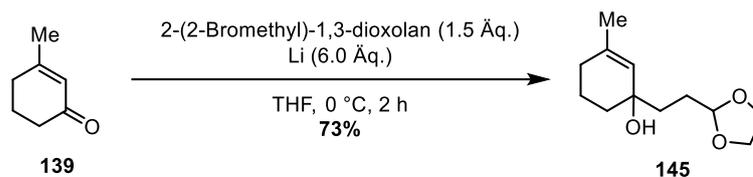
Obwohl die Ausbeute der 1,2-Addition hoch war, erwies sich die Isolierung des reinen Produktes als schwierig, da es sich im Zuge der Aufarbeitung teilweise zersetzte. Für die Charakterisierung durch NMR-Spektroskopie musste das verwendete Deuteriochloroform zuvor über Aluminiumoxid filtriert werden. Diese Beobachtungen wiesen auf eine bevorzugte, säurekatalysierte E1-Eliminierung des tertiären Alkohols hin. Um dies zu bestätigen, wurde der Alkohol **144** mit Chlorwasserstoffsäure in Dichlormethan umgesetzt, wobei das Startmaterial verbraucht wurde, jedoch kein Eliminierungsprodukt isoliert werden konnte (**Tabelle 1, Eintrag 1**). Auch basische Reaktionsbedingungen (**Eintrag 2**), sowie der Einsatz des Burgess-Reagenzes^[184–186] (**Eintrag 3**) führten zur Zersetzung des Startmaterials ohne isolierbare Eliminierungsprodukte.

Tabelle 1: Versuche zur Eliminierung des Allylalkohols **144**.

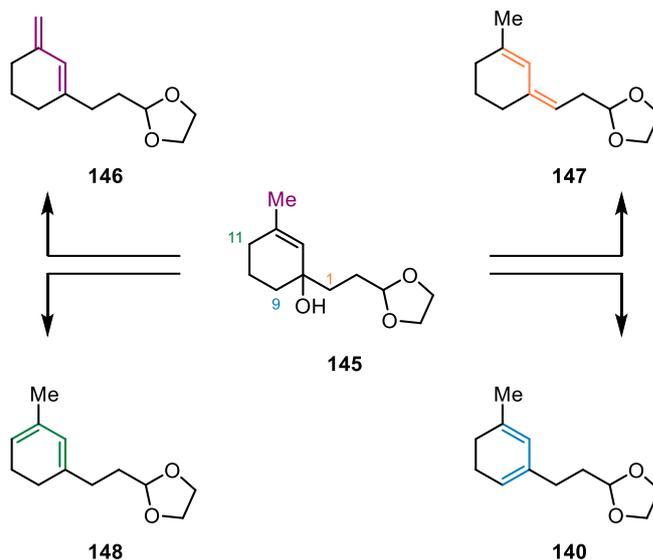
Eintrag	Reagenzien	Ergebnis ^[a]
1	HCl (0.3 Äq.)	Zersetzung
2	MsCl (1.1 Äq.), Et ₃ N (2.2 Äq.)	Zersetzung
3	Burgess (1.1 Äq.)	Zersetzung

[a] Ermittelt über Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Da bei allen Versuchen zur Synthese des Triens **122** eine starke Zersetzung des Startmaterials beobachtet wurde, wurde vermutet, dass es durch intramolekulare Diels–Alder-Reaktionen leicht oligomerisieren könnte. Eine intramolekulare Reaktion wurde als vernachlässigbar betrachtet, da sie zum Aufbau hoch gespannter Ringsysteme führen würde. Um die mögliche Zersetzung auf diesem Wege zu vermeiden, sollte die terminale Doppelbindung erst später installiert und an ihrer Stelle ein acetalgeschützter Aldehyd verwendet werden. Hierzu wurde analog zum Barbier-Protokoll zur Herstellung des Allylalkohols **145** eine Eintopfreaktion mit Lithium, 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan und dem Enon **139** durchgeführt. Nach 2 h Reaktionszeit im Ultraschallbad wurde das Acetal **145** in einer guten Ausbeute von 73% erhalten (**Schema 53**).

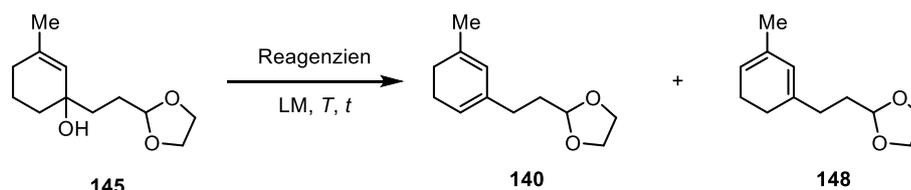
**Schema 53:** Synthese des Acetals **145** über eine Barbier-Reaktion.

Die Eliminierung des tertiären Alkohols im Acetal **145** kann zu vier möglichen Dienen führen. Dabei könnte die Deprotonierung an der Methylgruppe, beziehungsweise der exocyclischen Methylengruppe die exocyclischen Diene **146**, beziehungsweise **147** liefern. Deprotonierung an C11 ergäbe das endocyclische Nebenprodukt **148**. Allein die Eliminierung mit Deprotonierung an C9 würde das gewünschte Dien **140** hervorbringen (**Schema 54**).



Schema 54: Mögliche Eliminierungsprodukte ausgehend vom Acetal **145**.

Die Verwendung von Chlorwasserstoffsäure in Dichlormethan, was beim Trien **122** zur Zersetzung führte, lieferte bei 0 °C ein untrennbares Gemisch des gewünschten Diens **140** mit dem endocyclischen Nebenprodukt **148** im Verhältnis 3:2 (**Tabelle 2, Eintrag 1**). Die exocyclischen Produkte **146** und **147** waren im Produktgemisch nicht nachweisbar. Diese Beobachtungen stützen die Vermutung, dass die terminale C=C-Doppelbindung des Triens **122** eine entscheidende Rolle bei seiner Zersetzung spielte. Es wurden weitere Eliminierungsbedingungen untersucht, um eine selektive Bildung des Diens **140** zu ermöglichen (**Tabelle 2**).

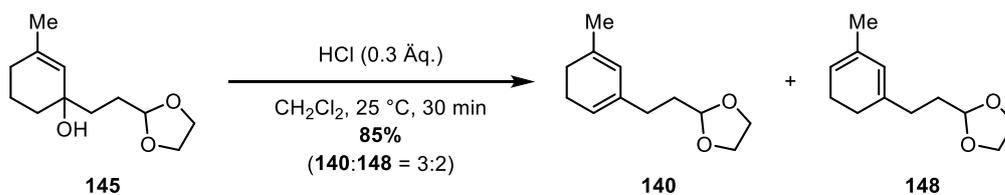
Tabelle 2: Eliminierung des tertiären Alkohols im Acetal **145**.

Eintrag	Reagenzien	LM	T [°C]	t [h]	140:148 ^[a]
1	HCl (0.3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	25	0.5	3:2
2	HCl (0.3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	3	3:2
3	HCl (0.3 Äq.)	PhMe	25	1	3:2
4	HCl (0.3 Äq.)	PhMe	0	3	3:2
5	<i>p</i> -TsOH (0.2 Äq.)	PhMe	25	0.5	3:2
6	MsCl (1.1 Äq.), Et ₃ N (2.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	1	3:2
7	MsCl (1.1 Äq.), DBU (2.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	3	3:2
8	MsCl (1.1 Äq.), DBU (2.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	−40	3	3:2
9	Burgess (1.2 Äq.)	PhMe	25	3	3:2
10	Burgess (1.2 Äq.)	PhMe	0	3	3:2
11	Burgess (1.2 Äq.)	PhMe	−78	3	3:2
12	Burgess (1.2 Äq.), Et ₃ N (1.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	3	– ^[b]
13	Burgess (1.2 Äq.), Et ₃ N (1.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	−40	3	– ^[b]

[a] Ermittelt über ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Kein Umsatz.

Zunächst wurde der Einfluss der leichten Verminderung der Temperatur und des Wechsels zwischen den Lösungsmitteln Dichlormethan und Toluol bei Verwendung von Chlorwasserstoffsäure untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass das Startmaterial erst nach längerer Reaktionszeit verbraucht, die Selektivität aber nicht beeinflusst wurde (**Tabelle 2, Einträge 1–4**). Der Wechsel der eingesetzten Säure zu *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) führte erwartungsgemäß auch zu den Dienen **140** und **148** im Verhältnis 3:2 (**Eintrag 5**). Als nächstes sollte die Eliminierung unter basischen Bedingungen durchgeführt werden (**Einträge 6–8**). Dabei sollte der tertiäre Alkohol in das entsprechende Mesylat umgesetzt und dieses anschließend eliminiert werden. Die Produktverteilung ließ sich jedoch weder durch verminderte Temperaturen noch durch Einsatz verschiedener Basen wie Triethylamin oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Kombination mit Mesylchlorid beeinflussen. Alle Ergebnisse deuteten darauf hin, dass sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen eine E1-Eliminierung über ein Allylkation ablief. Um eine *syn*-Eliminierung durchzuführen, die über einen gänzlich anderen Mechanismus verlaufen sollte als die bisher versuchten Reaktionen, wurde der Einsatz des Burgess-Reagenzes erwogen.^[184–186] Auch dessen Verwendung führte zum Isomerenverhältnis **140:148** = 3:2 (**Einträge 9–11**), wobei die Zugabe von Triethylamin zum Reaktionsgemisch zu keinem Umsatz führte (**Einträge 12, 13**). Da eine selektive Bildung des gewünschten Diens erfolglos blieb, wurde die Eliminierung in größerem Maßstab unter den zuerst getesteten Bedingungen durchgeführt (**Schema 55**)

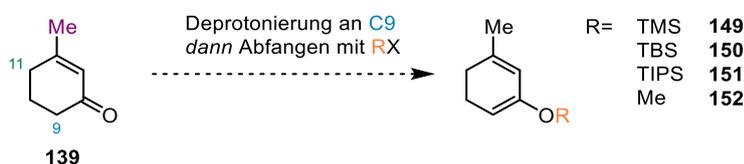
und das in guter Ausbeute erhaltene 3:2 Gemisch der Diene **140** und **148** bei den Studien zur geplanten Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingesetzt (**Tabelle 5**, **Tabelle 6**).



Schema 55: Eliminierung des tertiären Alkohols **145** mit HCl bei Raumtemperatur.

2.1.2.3 Synthese von Enolethern

Zur Darstellung noch elektronenreicherer und somit reaktiverer Diene sollte 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**) selektiv an der α -Position deprotoniert und das erzeugte Enolat mit einem geeigneten Reagenz abgefangen werden. Mithilfe von verschiedenen Silylchloriden sollten labilere Silylenolether (**149**, **150**, **151**), durch den Einsatz von Methylierungsreagenzien wie Dimethylsulfat oder einem Meerwein-Salz der robustere Methylenolether **152** zugänglich sein (**Schema 56**). Außerdem sollten weitere Bedingungen, wie der Einsatz von (Lewis)-Säuren bei der Synthese dieser elektronenreichen Diene untersucht werden.



Schema 56: Regioselektive Deprotonierung vom Enon **139** und Abfangen verschiedenen Elektrophilen.

Die Umsetzung des Enons **139** wurde sowohl unter basischen, als auch unter sauren Bedingungen mit unterschiedlichen Methylierungsreagenzien untersucht (**Tabelle 3**). Dabei wurden das Meerwein-Salz Trimethyloxoniumtetrafluorborat, Dimethylsulfat sowie Trimethylorthoformiat für die Methylierung verwendet.

Tabelle 3: Getestete Bedingungen zur versuchten Synthese des Methylenolethers **152**.



Eintr.	Reagenzien ^[a]	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	LDA (1.1 Äq.), Me ₃ OBf ₄ (1.1 Äq.)	THF	-78→25	12 ^[b]	Kein Produkt
2	LDA (1.1 Äq.), Me ₂ SO ₄ (1.1 Äq.)	THF	-78→25	12 ^[b]	Kein Produkt
3	EtCO ₂ H (0.2 Äq.), HC(OMe) ₃ (16 Äq.)	MeOH	60	2	Kein Umsatz
4	TfOH (0.2 Äq.), HC(OMe) ₃ (16 Äq.)	MeOH	60	1	Kein Produkt
5	p-TsOH (0.2 Äq.), HC(OMe) ₃ (16 Äq.)	MeOH	20	2	Kein Produkt

[a] LDA: *in situ* dargestellt aus *n*-BuLi und DIPA. [b] Reaktionszeit nach 2 h Deprotonierung und anschließender Zugabe des Methylierungsreagenzes.

Die Deprotonierung mit LDA bei verminderter Temperatur in THF mit anschließendem Abfangen des Enolats mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat oder Dimethylsulfat führten zu komplexen Produktgemischen (**Tabelle 3, Einträge 1, 2**). Aus den Reaktionsgemischen ließ sich nach Säulenchromatographie kein Methylenolether isolieren. Es wurde auch versucht, im Säuren mit Trimethylorthoformiat den Methylenolether **152** über die Bildung des entsprechenden Dimethylacetals und anschließende Eliminierung von Methanol zu synthetisieren (**Einträge 3, 4**). Der Einsatz von Propionsäure bei 60 °C lieferte keinen Umsatz (**Eintrag 3**), sodass Trifluormethansulfonsäure zugegeben wurde (**Eintrag 4**). Nach der Zugabe der stärkeren Säure färbte sich die Lösung zunächst gelb, dann stark grün. Die DC-Kontrolle zeigte jedoch die Bildung eines komplexen Gemisches, in dem kein Methylenolether nachgewiesen wurde. Daraufhin wurde eine ebenfalls starke Säure, *p*-Toluolsulfonsäure, bei geringerer Temperatur eingesetzt, wobei erneut die Zersetzung des Startmaterials beobachtet wurde (**Eintrag 5**).

Die Synthese verschiedener Silylenolether ausgehend vom Enon **139** wurde sowohl durch das Abfangen des entsprechenden Enolats mit Silylhalogeniden als auch durch den Einsatz von Silyltriflaten und schwachen Basen untersucht (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Getestete Bedingungen zur Synthese von Silylenolethern aus dem Enon **139**.

139

$\xrightarrow[\text{Bedingungen}]{\text{RX}}$

R= TMS **149**
TBS **150**
TIPS **151**

R= TMS **153**
TBS **154**
TIPS **155**

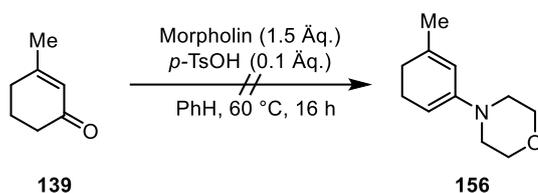
Eintrag	Base ^[a] (Äq.)	RX (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1 ^[b]	DIPEA (2.4)	TMSCl (2.2)	MeCN	0→23	16	153 , Zersetzung
2 ^[b]	Et ₃ N (1.9)	TBSCl (1.6)	MeCN	0→23	12	150/154 = 2:5
3	Et ₃ N (1.1)	TIPSOTf (1.1)	THF	-78→23	12	23% 155
4	LDA (2.0)	TMSCl (2.0)	THF	-78→23	16	Kein Produkt ^[c]
5	LDA (1.7)	TIPSCl (1.4)	THF	-78→23	1	Kein Produkt ^[c]
6	LDA (1.2)	TBSCl (1.2)	THF	-15→23	14	Kein Produkt ^[c]
7	LDA (1.1)	TIPSOTf (1.1)	THF	-78→23	12	151 verunreinigt
8	LDA (1.1)	TBSOTf (1.1)	THF	-78→23	12	Kein Produkt
9	LDA (1.1)	TMSCl (1.9)	DME	-15→23	2	71% 149
10	LDA (1.1)	TIPSCl (1.9)	DME	-15→23	2	80% 151

[a] LDA: *in situ* dargestellt aus *n*-BuLi und DIPA. [b] NaI (1.8 Äq.) wurde zugegeben. [c] Zersetzung bei der Aufarbeitung.

Zuerst wurden schwache Basen in Kombination mit *in situ* erzeugten Silyliodiden^[187] beziehungsweise mit Triisopropylsilyltriflat (TIPSOTf) umgesetzt (**Tabelle 4, Einträge 1–3**). Mit der Hünig Base, Trimethylsilylchlorid und Natriumiodid in Acetonitril ergab die Analyse des Rohproduktes durch NMR-Spektroskopie, dass größtenteils das falsche Isomer **153** gebildet wurde, welches sich bei der säulenchromatographischen Reinigung auf dem Kieselgel zersetzte (**Eintrag 1**). Bei der Verwendung von Triethylamin mit *in situ* erzeugtem *tert*-Butyldimethylsilyliodid (TBSI) zerlegte sich das Produkt auf

der Säule, obwohl dem Laufmittel *n*-Pentan 1% Triethylamin beigemischt wurde. Bei Wiederholung der Reaktion und Filtration über Aluminiumoxid mit Pentan ließ sich im NMR-Spektrum ein 2:5-Gemisch des gewünschten Produktes mit dem Isomer **154** beobachten (**Eintrag 2**). Beim Einsatz von TIPSOTf statt TBSI in Tetrahydrofuran wurde das ungewünschte Produkt **155** synthetisiert, das durch Filtration über neutrales Aluminiumoxid gereinigt werden konnte (**Eintrag 3**). Durch den Einsatz von LDA in THF bei tiefer Temperatur^[188–190] wurde unabhängig vom eingesetzten Silylchlorid und der Stöchiometrie der Base die Zersetzung der Produkte während der Isolierung beobachtet (**Einträge 4–6**). Mit LDA und TIPSOTf wurde bei unvollständigem Umsatz der gewünschte Silylenolether **151** erzeugt, der im ¹H-NMR des Rohproduktes nachgewiesen, aber von den starken Verunreinigungen nicht abgetrennt werden konnte (**Eintrag 7**). Auch der entsprechende TBS-Enolether **150** konnte mit TBSOTf nicht sauber erhalten werden (**Eintrag 8**). Schließlich wurde das Lösungsmittel basierend auf der Arbeit von Rubottom *et al.* zur regioselektiven Deprotonierung von Isophoron^[191] von THF zu 1,2-Dimethoxyethan (DME) gewechselt. Damit konnten der TMS-Enolether **149** und der TIPS-Enolether **151** in guter Ausbeute erhalten werden (**Einträge 9, 10**).

Es wurde weiterhin versucht, das Enon **139** mit Morpholin zum Dienamin **156** umzusetzen, das als elektronenreiches Dien in der HDA-Reaktion eingesetzt werden sollte. Dazu wurden die Reaktanden zusammen mit katalytischen Mengen an *p*-TsOH in Benzol gerührt.^[192] Das bei der Kondensation entstehende Wasser sollte mit Molekularsieb dem Reaktionsgemisch entzogen werden. Bei Raumtemperatur (23 °C) wurde dabei kein Umsatz beobachtet. Nach Erwärmen auf 60 °C wurde nach 16 h ein komplexes Gemisch erhalten, aus dem durch Säulenchromatographie kein Dienamin **156** isoliert werden konnte (**Schema 57**).



Schema 57: Versuchte Darstellung des Dienamins **156** durch Kondensation vom Enon **139** mit Morpholin.

2.1.3 Studien zur Hetero-Diels–Alder-Reaktion

Zur Untersuchung der Reaktivität des Diens **140** in Hetero-Diels–Alder-Reaktionen wurde erst ein stark elektrophiles Dienophil, Ethylglyoxylat (**48**), verwendet (**Tabelle 5**). Um die Elektrophilie des α -Formylesters zu erhöhen, wurden verschiedene Lewis-Säuren getestet, die von den Carbonylsauerstoffen koordiniert werden können.

Tabelle 5: Einsatz von Ethylglyoxylat (**48**) und verschiedenen Lewis-Säuren in der HDA-Reaktion mit dem Dien **140**.

Eintrag	Lewis-Säure	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1	–	PhMe	80	2	Kein Umsatz
2	Sc(OTf) ₃ (0.05 Äq.)	PhMe	80	20	Kein Produkt ^[b]
3	TiCl ₄ (0.05 Äq.)	PhMe	80	20	Zersetzung
4	Yb(OTf) ₃ (0.05 Äq.)	PhMe	80	20	Zersetzung
5	BF ₃ ·Et ₂ O (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	23	4	Zersetzung
6	BF ₃ ·Et ₂ O (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	24	Zersetzung
7	BF ₃ ·Et ₂ O (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	–41	4	Kein Produkt ^[b]
8	BF ₃ ·Et ₂ O (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	–78	4	Kein Produkt
9 ^[c]	BF ₃ ·Et ₂ O (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	25	24	Kein Umsatz
10 ^[c]	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0→40	24	Kein Umsatz
11 ^[c]	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	70	24	Zersetzung
12 ^[c,d]	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0→40	24	Kein Umsatz
13 ^[c,d]	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	70	24	Zersetzung
14 ^[c]	158 (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0→40	24	Kein Umsatz
15 ^[c]	158 (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	70	24	Zersetzung
16 ^[c]	159 (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0→40	24	Kein Umsatz
17 ^[c]	159 (0.05 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	70	24	Zersetzung

[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Geringfügiger, nicht kategorisierbarer Umsatz. [c] BHT (0.1 Äq.) wurde zugegeben. [d] (*S*)-BINOL (0.2 Äq.) wurde zugegeben.

Die Diene **140** und **148** wurden als erst ohne Lewis-Säure mit Ethylglyoxylat in Toluol auf 80 °C erhitzt (**Tabelle 5, Eintrag 1**). Unter diesen Bedingungen wurde kein Startmaterial verbraucht, sodass verschiedene Lewis-Säuren untersucht wurden. Mit Scandium(III)triflat wurde bei geringfügigem Umsatz ein neues Produkt auf der DC-Karte entdeckt, das nicht isoliert werden konnte (**Eintrag 2**). Bei der Verwendung von Titantetrachlorid (**Eintrag 3**) und Ytterbium(III)triflat (**Eintrag 4**) wurde starke Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Da hohe Temperaturen in Kombination mit Lewis-Säuren zu komplexen Gemischen führten, wurden die Testansätze mit Bortrifluorid-Etherat bei niedrigerer Temperatur durchgeführt. Das Lösungsmittel wurde auch gegen Dichlormethan gewechselt. Bei Raumtemperatur und bei 0 °C wurde dabei wieder komplette Zersetzung des Startmaterials festgestellt (**Einträge 5, 6**). Bei noch tieferen Temperaturen waren die Reaktanden erwartungsgemäß weniger labil, allerdings konnte auch unter diesen Bedingungen kein erwartetes Produkt im Rohprodukt nachgewiesen oder isoliert werden (**Einträge 7, 8**). Um der beobachteten massiven Zersetzung vorzubeugen, wurde

2,6-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol (BHT) in substöchiometrischen Mengen als Radikalfänger beige- mischt (**Eintrag 9**). Dadurch wurde jedoch auch bei 23 °C kein Umsatz festgestellt, was darauf hindeu- tete, dass die vorher beobachteten, unerwünschten Nebenreaktionen großenteils über radikalische Me- chanismen verliefen. Um diese Zersetzungswege zu blockieren, wurde in den folgenden Reaktionen auch BHT eingesetzt. Mit Titan(IV)-*iso*-propanoat wurden vier Testreaktionen, zwei davon mit dem chiralen Liganden (*S*)-BINOL, der zum Komplex **160** führt,^[81] angesetzt (**Einträge 10–13**). Bei stufen- weiser Erhöhung der Reaktionstemperatur von 0 °C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels Dich- lormethan bei Atmosphärendruck konnte kein Umsatz erreicht werden (**Einträge 10, 12**). Als daraufhin die verschlossenen Reaktionsgefäße auf 70 °C erhitzt wurden, zersetzte sich das Startmaterial vollstän- dig (**Einträge 11, 13**). Schließlich wurden zwei achirale Cobalt-Salen-Katalysatoren getestet (**Ein- träge 14–17**). Bei Temperaturen bis 40 °C konnte weder mit dem Cobalt(II)-Komplex **158**, noch mit dem Cobalt(III)-Katalysator **159** die Umsetzung des Diens **140** erzielt werden. Das Erhitzen auf 70 °C bei erhöhtem Druck führte wiederum zu komplexen Produktgemischen ohne isolierbares Produkt (**Ein- träge 15, 17**). Somit konnte unter keiner der getesteten Bedingungen das *oxa*-Diels–Alder-Produkt **157** erhalten werden.

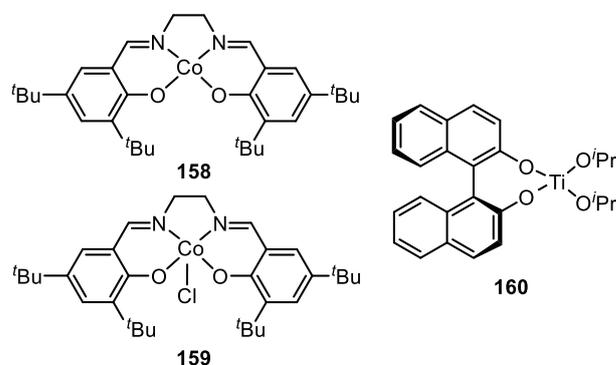
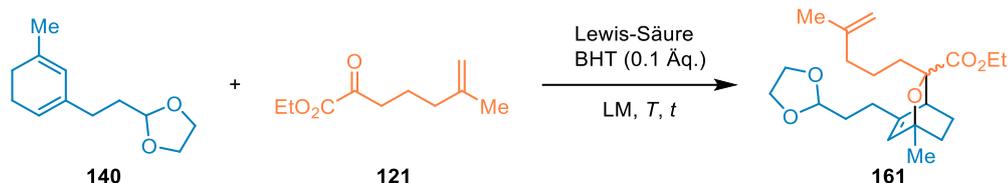


Abb. 9: In der HDA-Reaktion eingesetzte Cobalt- und Titan-Komplexe.

Als nächstes, wurde das aus der Eliminierung des Alkohols **145** hervorgegangene 3:2 Gemisch der Diene **140** und **148** auch mit dem aus α -Methallylalkohol (**134**) synthetisierten α -Ketoester **121** umge- setzt (**Tabelle 6**). Das Dienophil **121** weist zwar eine geringere Reaktivität als Ethylglyoxylat (**48**) auf, seine höhere Stabilität sollte aber zu einer erfolgreichen Diels–Alder-Reaktion führen. Um radikalische Abbauprozesse zu verhindern, wurde jeder Reaktion BHT beige- mischt.

Tabelle 6: Einsatz verschiedener Lewis-Säuren und BHT in der HDA-Reaktion zwischen dem Dien **140** und dem Dienophil **121**.

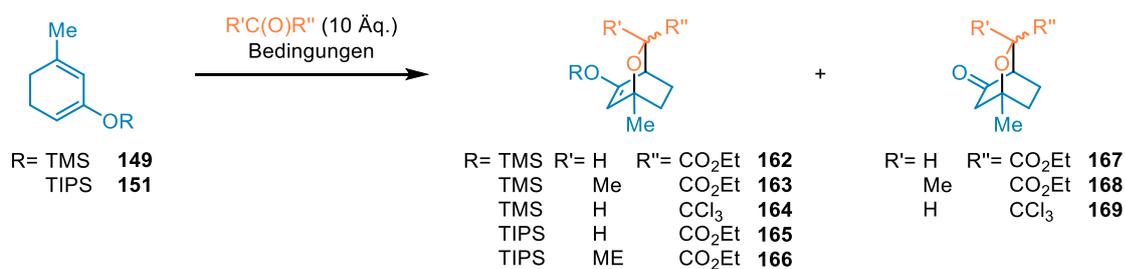
Eintrag	Lewis-Säure	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1	-	PhMe	100	24	Kein Produkt
2 ^[b]	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (0.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	8	Kein Produkt
3	158 (0.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	8	Kein Produkt
4	159 (0.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	8	Kein Produkt
5	Cu(OTf) ₂ (0.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0	8	Zersetzung

[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie, GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] (*S*)-BINOL (0.2 Äq.) wurde zugegeben.

Sowohl bei hoher Temperatur ohne Lewis-Säure (**Tabelle 6, Eintrag 1**) als auch im Eisbad mit dem Titan(IV)-BINOL-Komplex **160** (**Eintrag 2**)^[81] den Cobalt-Salen-Katalysatoren **158** und **159** (**Einträge 3, 4**) wurde der Umsatz des Startmaterials ohne Zersetzung erreicht. Die Analyse der Produkte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GC-MS zeigte jedoch keine HDA-Produkte. Beim Einsatz von Kupfer(II)-Triflat wurde die komplette Zersetzung des Startmaterials beobachtet (**Eintrag 5**).

Schließlich sollten die elektronenreicheren Silylenolether als Diene eingesetzt werden (**Tabelle 7**). Diese wurden ohne Zusatz von Lewis-Säuren mit 10 Äq. einer elektronenarmen Carbonylverbindung umgesetzt. In den Rohprodukten und erhaltenen Fraktionen nach Säulenchromatographie wurde nach den Cycloadditionsprodukten sowie den nach deren Entschützung erhältlichen Ketonen gesucht.

Tabelle 7: Einsatz verschiedener Silylenolether und aktivierter Carbonylverbindungen ohne Lewis-Säure in der HDA-Reaktion.



Eintrag	R	R'	R''	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1 ^[b]	TMS	H	CO ₂ Et	PhMe	23	16	Kein Produkt
2 ^[b]	TIPS	H	CO ₂ Et	PhMe	23	16	Kein Produkt
3	TIPS	Me	CO ₂ Et	PhMe	23	16	Kein Produkt
4 ^[b]	TMS	Me	CO ₂ Et	MeOH/PhMe	40	16	Zersetzung
5	TMS	Me	CO ₂ Et	–	50→130	24	Kein Produkt
6	TMS	H	CCl ₃	PhMe	23	16	Kein Produkt

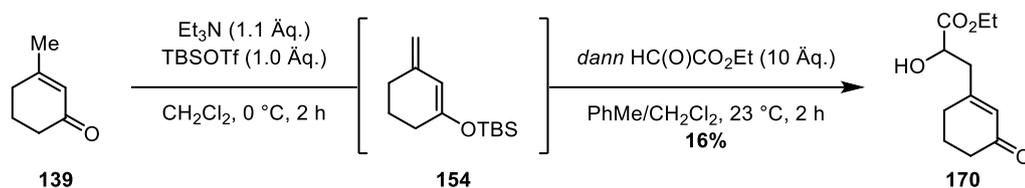
[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie, GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde HCl (1 M, wässr.) im Überschuss zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt.

Der TMS-Enolether **149** lieferte mit Ethylglyoxylat bei Raumtemperatur kein identifizierbares Additionsprodukt (**Tabelle 7, Eintrag 1**). Die Wiederholung der Reaktion mit dem stabileren TIPS-Enolether **151** führte ebenfalls zu keinem erwarteten Produkt, weder mit Ethylglyoxylat (**Eintrag 2**), noch mit Ethylpyruvat (**Eintrag 3**). Die Umsetzung des TMS-Enolethers **149** mit Ethylpyruvat in Methanol bei leicht erhöhter Temperatur führte zur Zersetzung des Startmaterials (**Eintrag 4**). Daraufhin wurden die Reaktanden ohne Lösungsmittel zuerst auf 50 °C erwärmt. Da die Reaktionskontrolle durch GC-MS nach 2 h noch viel Startmaterial zeigte, wurde das Gemisch auf 130 °C erhitzt, was zum Verbrauch des Eduktes führte (**Eintrag 5**). Aus dem Reaktionsgemisch konnte jedoch kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Schließlich wurde frisch destilliertes Chloral eingesetzt, womit ebenfalls kein Additionsprodukt erhalten wurde (**Eintrag 6**).

Damit scheiterten alle versuchten *oxa*-Diels-Alder-Reaktionen. Sowohl beim Einsatz der ursprünglich geplanten Reaktionspartner (**Tabelle 6**), als auch mit elektronenreicheren Dienen (**Tabelle 7**) und elektronenärmeren Dienophilen (**Tabelle 5**), die zu einer erhöhten Reaktivität beitragen sollten. Statt einer einstufigen Diels-Alder-Reaktion sollte daher der Aufbau des oxabicyclischen Systems über eine Aldol-Reaktion gefolgt von einer *oxa*-Michael-Addition erfolgen.

2.1.4 Aldol-*oxa*-Michael-Strategie

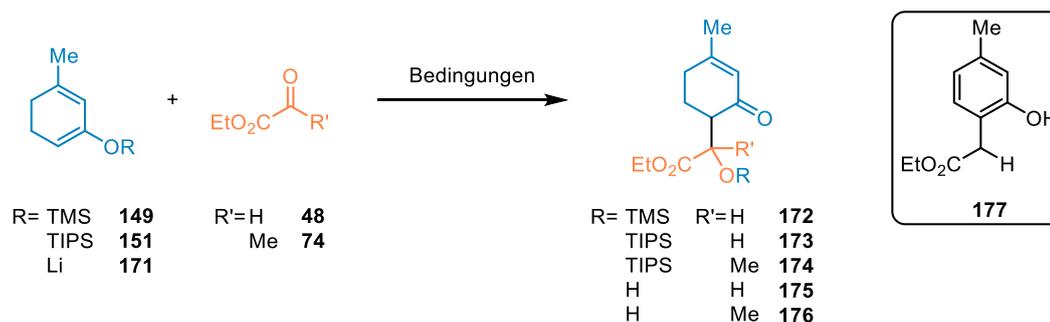
Die Studien zur Bildung der Silylenolether **149**, **150** und **151** zeigten, dass der Einsatz von schwachen Basen mit Silyltriflaten die falsche Selektivität aufweist und größtenteils zur Bildung des ungewünschten Enolethers führt (**Tabelle 4**). Bei der Zugabe von Ethylglyoxylat zum Reaktionsgemisch wurde das δ -Hydroxyenon **154** über eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion erhalten (**Schema 58**).



Schema 58: Synthese des δ -Hydroxyenons **170** über eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion.

Da die passende Reaktivität des Ethylglyoxylats in einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit einem aus dem Enon **139** erhaltenen Silylenolether bestätigt wurde, sollten die richtigen TMS- und TIPS-Enolether **149** und **151** zum Aufbau der C8–C9-Bindung führen. Dazu wurden diese mit Ethylglyoxylat und Ethylpyruvat in Anwesenheit von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ umgesetzt (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Getestete Bedingungen zur Aldol-Addition von Silylenolethern an aktivierte Carbonylverbindungen.



Eintrag	R	R'	LS (mol%)	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1	TMS	H	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (10)	DME/PhMe	-78→23	16	Kein Produkt
2	TMS	H	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (10)	DME/PhMe	23	4	5% 172
3	TMS	H	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (10)	<i>i</i> PrOH/PhMe	0	16	Kein Produkt
4	TIPS	H	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (10)	PhMe	-15→23	2	Spuren 175
5	TIPS	H	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (10)	CH_2Cl_2 /PhMe	-78→23	16	Kein Produkt
6 ^[b]	TIPS	Me	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (110)	DCE/PhMe	-35→23	16	Kein Umsatz
7 ^[b]	TIPS	Me	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (110)	PhMe	-78→23	16	Kein Umsatz
8 ^[b]	TIPS	Me	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (110)	DCE/PhMe	50	1	Kein Umsatz
9 ^[b]	TIPS	Me	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (110)	PhMe	50	1	Kein Umsatz
10	Li	H	–	DME	-15→23	18	Spuren 175 , 177
11	Li	Me	–	DME	-15→23	2.5	Komplexes Gemisch

[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie, GC-MS und ^1H -NMR-Spektroskopie. [b] Et_3N (1.0 Äq.) wurde zugegeben.

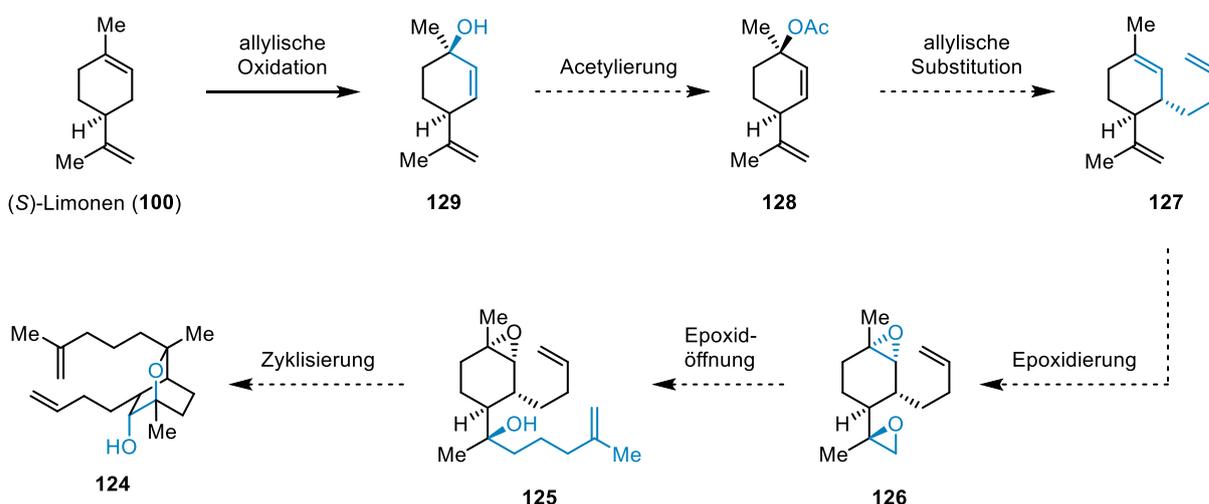
Die Umsetzung des TMS-Enolethers **149** mit Ethylglyoxylat (**48**) bei langsamer Erwärmung von -78 °C auf 23 °C führte zu einem Gemisch ohne isolierbares Aldolprodukt (**Tabelle 8**, **Eintrag 1**). Bei Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur wurde hingegen das erwartete Produkt **172** mit TMS-geschützter Hydroxygruppe in geringer Ausbeute von 5% isoliert, wobei der Silylether im Deuteriochloroform teilweise entschützt wurde (**Eintrag 2**). Beim Wechsel des verwendeten Lösungsmittels zu *iso*-Propanol konnte kein Aldol-Reaktion beobachtet werden (**Eintrag 3**). Aufgrund der beobachteten Neigung des TMS-Enolethers **149**, komplexe Produktgemische zu bilden, wurde stattdessen der TIPS-

Enolether in den folgenden Testreaktionen eingesetzt (**Einträge 4–9**). In Toluol bei verminderter Temperatur wurden nur Spuren des gewünschten Produktes im NMR-Spektrum des Rohproduktes beobachtet, auch die Masse des Produktes **175** mit freier Hydroxyfunktion wurde im hochaufgelösten Massenspektrum gefunden (**Eintrag 4**). Bei noch tieferer Temperatur in Dichlormethan/Toluol konnte kein Aldolprodukt isoliert werden (**Eintrag 5**). Der TIPS-Enolether **151** sollte auch mit Ethylpyruvat (**74**) umgesetzt werden. Dazu wurden stöchiometrische Mengen der Lewis-Säure und Triethylamin verwendet (**Einträge 6–9**). Als Lösungsmittel wurden Toluol oder ein Gemisch aus 1,2-Dichlorethan (DCE) und Toluol verwendet. Dabei konnte weder bei verminderter, noch bei leicht erhöhter Temperatur ein Umsatz beobachtet werden. Schließlich wurde die direkte Aldol-Reaktion zwischen dem aus dem Enon **139** selektiv gebildeten Enolat **171** und den elektronenarmen Carbonylverbindungen untersucht (**Einträge 10, 11**).^[191] Die Reaktion des Lithiumenolats **171** mit Ethylglyoxylat (**48**) lieferte ein Produktgemisch, in dem neben kleinen Mengen von Aldolprodukten auch das Phenol **177** erhalten wurde (**Eintrag 10**). Dieses wurde auf eine Aldol-Kondensation mit anschließender Isomerisierung zurückgeführt. Mit Ethylpyruvat (**74**) wurde ein komplexes Gemisch ohne das gewünschte Produkt erhalten (**Eintrag 11**).

Da die *oxa*-Diels–Alder ohne Erfolg blieben und die Aldol-Reaktionen nur Spuren des gewünschten Produktes lieferten, musste diese Route aufgegeben und das Schlüsselintermediat **120** über eine grundlegend andere synthetische Strategie – über den bicyclischen Alkohol **124** – erhalten werden.

2.2 Synthese über das Trien-Intermediat 127

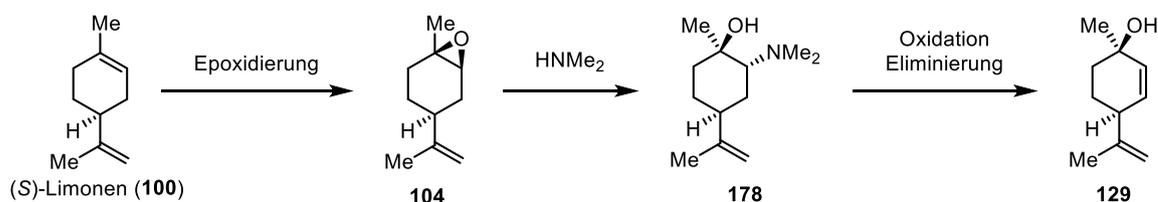
Die Synthese des bicyclischen Intermediats **124** ausgehend vom (*S*)-Limonen (**100**) sollte über sechs Stufen erfolgen. Dabei sollte (*S*)-Limonen (**100**) nach der Vorschrift von Schenk *et al.* in den tertiären Allylalkohol **129** umgewandelt werden.^[193] Nach dessen Acetylierung sollte eine allylische Substitution des Allylacetats **128** mithilfe eines Homoallylcuprats zum Trien **127** führen, das selektiv zum Bisepoxid **126** umgesetzt werden sollte. Öffnung des terminalen Epoxids mit einem Grignard-Reagenz sollte den tertiären Alkohol **125** liefern, der nach einer intramolekularen Epoxidöffnung den sekundären Alkohol **124** mit dem zentralen Oxabicyclo[2.2.2]octan Strukturmotiv zugänglich machen sollte (**Schema 59**).



Schema 59: Geplante Darstellung des sekundären Alkohols **124** in sechs Stufen.

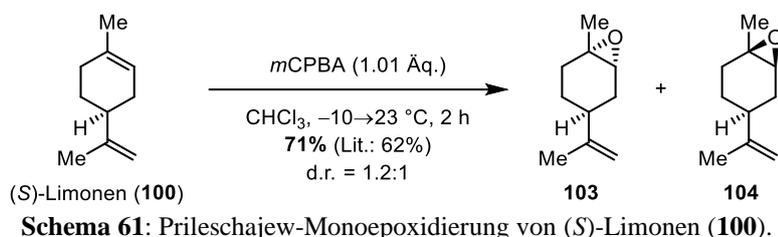
2.2.1 Zugang zum Allylalkohol 129 über eine Cope-Eliminierung

Zunächst sollte eine mehrstufige Synthese der Literatur über das Limonenoxid **129** reproduziert werden. Dabei sollte (*S*)-Limonen (**100**) zunächst selektiv an der elektronenreicheren Doppelbindung epoxidiert werden. Regioselektive Öffnung des Epoxids mit Dimethylamin sollte zum β -Aminoalkohol **178** führen, der nach Oxidation zu dem entsprechenden Ammoniumsalz und anschließender Eliminierung den Allylalkohol **129** liefern sollte (**Schema 60**).^[115]



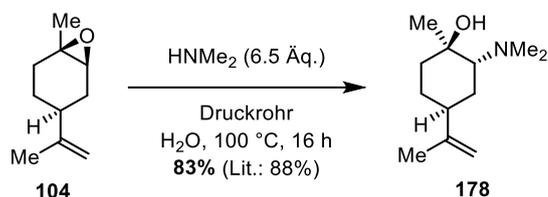
Schema 60: Geplante Darstellung des Allylalkohols **129** nach Kassiou.^[115]

Die chemoselektive Epoxidierung der trisubstituierten Doppelbindung von Limonen erfolgte unter Literaturbedingungen mit 1.01 Äquivalenten *m*CPBA in Chloroform bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$.^[115] Die Limonenoxide **103** und **104** wurden dabei als ein untrennbares Gemisch mit einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 erhalten (**Schema 61**).



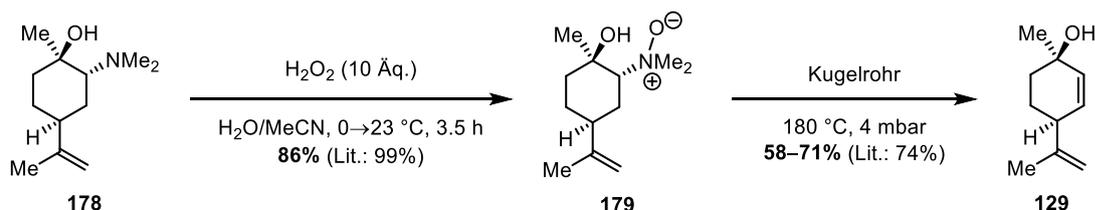
Schema 61: Prileschajew-Monoepoxidierung von (*S*)-Limonen (100).

Kassiou und Mitarbeiter beschrieben, dass bei der Umsetzung der Epoxide mit Dimethylamin nur das *trans*-Isomer **104**^[118] eine Reaktion zum β -Hydroxyamin **178** eingeht. Der nötige Rückseitenangriff des Epoxids durch das Nukleophil wird beim *cis*-Isomer **103** durch den Isopropenylsubstituenten so erschwert, dass dieses Diastereomer selbst bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C unverändert bleibt.^[115] Die angegebenen Reaktionsbedingungen, Lösen des Startmaterials in wässrigem Dimethylamin und Erhitzen zum Rückfluss über Nacht, führten zunächst zu einem geringen Umsatz, der sich bei verlängerter Reaktionszeit nur unerheblich steigern ließ. Als möglicher Grund wurde der starke Verlust des bei bereits 7 °C siedenden Dimethylamins in einem offenen Reaktionsgefäß vermutet. Durch Verwendung eines Druckrohrs konnte schließlich nach 16 h Reaktionszeit der vollständige Umsatz des reaktiveren *trans*-Isomers **104** erreicht und das β -Hydroxyamin **178** mit einer Ausbeute von 45% (83% bezogen auf Limonenoxid **104**) erhalten werden (**Schema 62**).



Schema 62: Öffnung des *trans*-Limonenoxids **104** mit Dimethylamin.

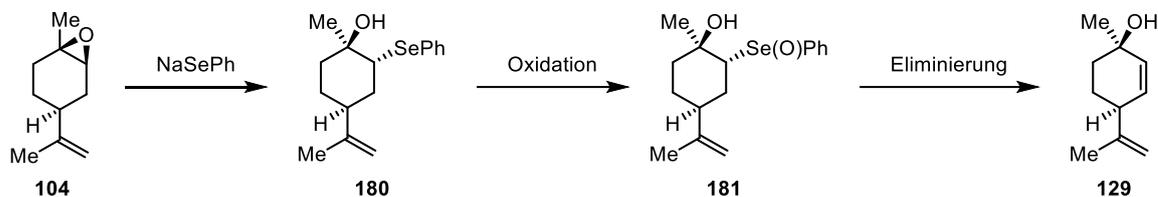
Das Hydroxyamin **178** wurde mit einem starken Überschuss an Wasserstoffperoxid oxidiert und die erhaltenen farblosen Kristalle wurden ohne vorherige Reinigung bei 180 °C und 4 mbar im Kugelrohr-ofen destilliert, wobei die Cope-Eliminierung bei einem 100 mg-Ansatz den Allylkohol **129** in 71% Ausbeute lieferte (**Schema 63**). Beim Hochskalieren sank jedoch die Ausbeute erheblich bis auf 58%, was auf Zersetzung bei hoher Temperatur hindeutete.



Schema 63: Synthese des Allylkohols **129** über eine Cope-Eliminierung

Obwohl der Allylkohol **129** basierend auf den Angaben von Kassiou und Mitarbeitern in einer Gesamtausbeute von 16–20% erhalten werden konnte, ging die formal vier Schritte enthaltende Route mit einer niedrigen Stufeneffizienz einher.^[78] Diese und die problematische Skalierbarkeit der Reaktion machten eine alternative Syntheseroute zum Allylkohol **129** notwendig. Eine ähnliche Sequenz von Rickards *et al.* enthält die Öffnung von Limonenoxiden **103** und **104** mit Natriumphenylselenid. Nach

Oxidation zu den entsprechen Selenoxiden zersetzt sich das ungewünschte Isomer, wodurch das Selenoxid **181** isoliert werden kann. Nach dessen thermischem Abbau entsteht der gewünschte Allylkohol **129** mit einer Gesamtausbeute von 45% für die drei Stufen beginnend mit dem Gemisch der Epoxide (**Schema 64**).^[194]



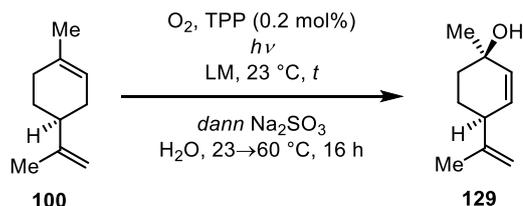
Schema 64: Rickards' Synthese des Allylkohols **129** über eine Selenoxideliminierung.

Diese Route benötigt jedoch genauso viele Schritte zum Produkt wie der Zugang über die Cope-Eliminierung. Sie ist zudem auf den Gebrauch hochtoxischer Selenverbindungen angewiesen. Die Selenoxideliminierung wurde in deutlich niedrigerem Maßstab publiziert, sodass auch in diesem Fall das Risiko der schlechten Skalierbarkeit vorhanden sein könnte. Aus diesen Gründen wurde diese Möglichkeit der Synthese verworfen und die kürzere Synthese über eine allylische Oxidation nach Schenck *et al.* untersucht. Diese Methode beinhaltet eine Photooxidation von Limonen mit Sauerstoff und einem Photosensibilisator, die ein Gemisch aus mehreren Hydroperoxiden liefert. Diese werden nach der Reduktion zu den entsprechenden Allylkoholen durch Destillation getrennt, wobei die Trennung laut Literaturangaben schwierig sein kann.^[193]

2.2.2 Allylische Oxidation von Limonen

Die Schenck-En-Reaktion von (*S*)-Limonen (**100**) mit Sauerstoff wurde im Gegensatz zur Literatur^[193] mit Tetraphenylporphyrin (TPP) als Photosensibilisator und 395 oder 420 nm LED als Lichtquelle statt Bengalrosa und einer Quecksilberdampf Lampe durchgeführt. Dazu wurden das Startmaterial und der Photosensibilisator in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst. Die Lösung wurde durch das Durchleiten von Sauerstoff für 15 min mit dem Gas gesättigt und – bei kontinuierlichem Einleiten von Sauerstoff mithilfe eines Ballons und einer Kanüle – mit der Strahlungsquelle bestrahlt, wonach die entstandenen Hydroperoxide mit wässrigem Natriumsulfit über Nacht zu den entsprechenden Alkoholen reduziert wurden. Für die optimalen Bedingungen wurden verschiedene Lösungsmittel und Lichtquellen eingesetzt, wobei der vollständige Umsatz in möglichst kurzer Zeit erreicht werden sollte, um eine gute Skalierbarkeit der Reaktion zu gewährleisten (**Tabelle 9**). Dies wurde während der Reaktion in regelmäßigen Zeitabständen durch GC-MS und DC kontrolliert.

Tabelle 9: Getestete Reaktionsbedingungen bei der Schenck-En-Reaktion von (*S*)-Limonen (**100**) im Kolben.



Eintrag	Licht- quelle	Ansatzgröße ^[a] [mmol]	LM	t [h]	Umsatz	Ausbeute
1 ^[b]	LED-Band (395 nm, 18 W)	7.3	MeOH	6	unvollständig	51% Allylalkohole ^[c]
2	LED-Chip (420 nm, 30 W)	19	MeOH	4	vollständig	19% 129 ^[d]
3	LED-Chip (420 nm, 30 W)	73	MeOH	30	unvollständig	20% 129 ^[d]

[a] Stoffmenge des eingesetzten Limonens. [b] (*R*)-Limonen wurde als Startmaterial eingesetzt. [c] Die Allylalkohole wurden durch Säulenchromatographie vom unverbrauchten Startmaterial, aber nicht voneinander getrennt. [d] Das erwünschte Produkt wurde mit weiteren Isomeren als Verunreinigung erhalten und nicht vollständig rein isoliert. Die beschriebene Ausbeute wurde anteilig berechnet.

In kleinem Maßstab konnte mit dem eingesetzten 18 W-LED-Band nach 6 h kein vollständiger Umsatz erreicht werden, das Reaktionsgemisch wurde jedoch aufgearbeitet, um die Bildung der Allylalkohole zu bestätigen (**Tabelle 9, Eintrag 1**). Diese wurden in insgesamt 51% Ausbeute erhalten und wiesen dieselbe Produktverteilung auf, wie durch Schenck *et al.* beschrieben. Sie konnten jedoch durch Säulenchromatographie nur von den weiteren Verunreinigungen, nicht voneinander getrennt werden. Um eine bessere Trennung durch Destillation zu ermöglichen, sollte die Reaktion in größerem Maßstab durchgeführt werden. Hierzu wurde auch eine leistungsstärkere Lichtquelle in Form eines 30 W-LED-Chips eingesetzt. Die Wellenlänge von 420 nm passte zudem besser mit dem Absorptionsmaximum von TPP (419 nm) überein.^[195] Mit der verbesserten technischen Ausrüstung wurde bei der 2.5-fachen Stoffmenge bereits nach 4 h der vollständige Umsatz erreicht (**Eintrag 2**). Nach Destillation über eine Vigreux-Kolonnen wurden sechs Fraktionen erhalten, aus denen drei das gewünschte Produkt mit unterschiedlich hohem Verunreinigungsgrad durch andere Isomere enthielten. Beim Hochskalieren der Ansatzgröße verlängerte sich die Reaktionszeit erheblich, was auf die sinkende Lichtintensität aufgrund geringer Penetration des Lösungsmittels beim größeren Reaktionskolben zurückzuführen war. Somit wurde bei der vierfachen Menge an Limonen selbst nach 7.5 Mal längerer Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz erreicht werden (**Eintrag 3**). Trotz der schlechteren Umsetzung erwies sich aber das Hochskalieren als wertvoll, denn die Destillation lieferte das gewünschte Isomer in einer Fraktion in 20% Ausbeute und weniger verunreinigt als nach der Destillation in kleinerem Maßstab.

Da der verschlechterte Umsatz auf die schwierige Skalierbarkeit in größeren Reaktionsgefäßen zurückzuführen war, sollte auf die Vorteile der Photo- und Gasreaktionen im kontinuierlichen Fluss zurückgegriffen werden.^[196] Dazu wurde zunächst ein passender Reaktor mit einem großen Innenvolumen von 10 mL entworfen. Basierend auf dem Design eines ähnlichen Photoreaktors von Kleoff *et al.*^[197] wurden auf eine Befestigung für einen PC-Lüfter zwei Säulen gebaut, um welche 20 m eines PFA-Schlauches (ID = 0.8 mm) gewickelt wurden (**Abb. 10**).

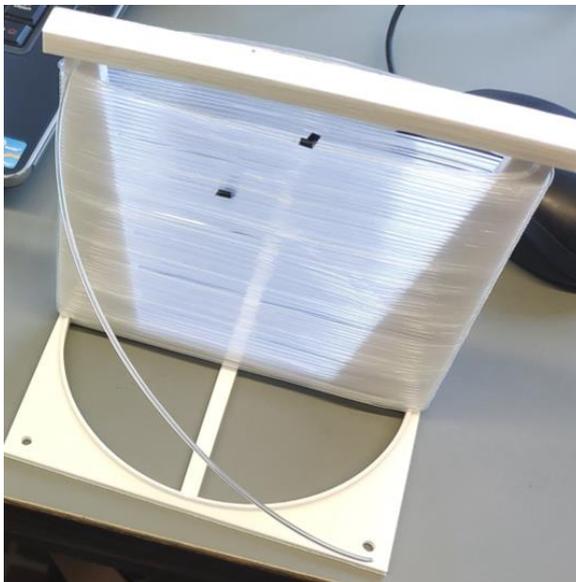


Abb. 10: 10 mL-Photoreaktor gebaut mithilfe eines selbstgedruckten PLA-Halters und eines PFA-Schlauches.

Um eine möglichst hohe Lichtintensität zu gewährleisten, wurde der Schlauch von beiden Seiten durch jeweils einen 30 W-LED-Chip (420 nm) bestrahlt (**Abb. 11**). Um Verstopfungen in der Anlage zu vermeiden, wurden Limonen und TPP in Dichlormethan gelöst, da dieses Lösungsmittel eine homogene Lösung lieferte, statt einer Suspension wie beim Gebrauch von Methanol. Die Reaktionslösung wurde in ein Becherglas mit wässriger Na_2SO_3 -Lösung geleitet, in der die Reduktion zu den entsprechenden Allylalkoholen stattfand, damit die Ansammlung der potenziell allergieerregenden Hydroperoxide vermieden wurde.^[198,199]

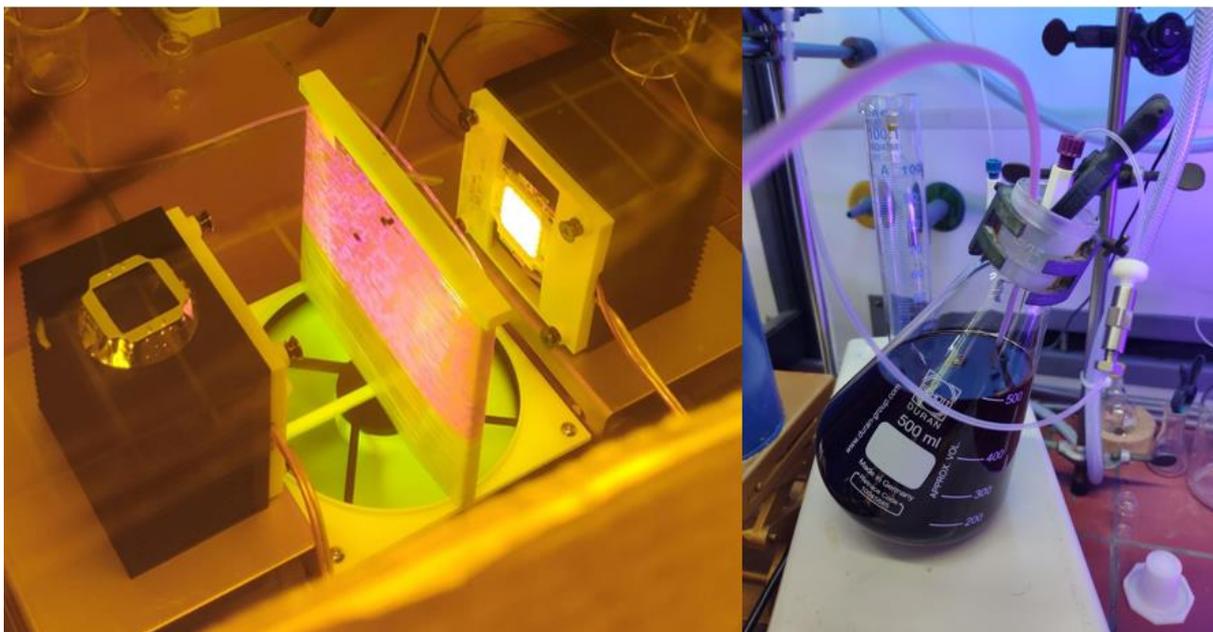


Abb. 11: Von beiden Seiten bestrahlter Reaktor (links) und in CH_2Cl_2 gelöstes Limonen und TPP (rechts).

Mithilfe der von Kleoff *et al.* entwickelten Anlage^[197] wurde die Lösung bestehend aus Limonen, TPP und Dichlormethan durch eine HPLC-Pumpe (LP) mit der Flussgeschwindigkeit v_{FlussO_2} in einem Metallrohr zu einem T-Stück befördert, an dem die Sauerstoffzufuhr angeschlossen war. Die Flussgeschwindigkeit v_{FlussO_2} des Sauerstoffstroms wurde durch einen Massendurchflussregler (MFC) eingestellt, der mithilfe des Computerprogramms *LabView* gesteuert wurde. Durch Zusammenführung der flüssigen und gasförmigen Phase im T-Stück entstand ein segmentierter Fluss, der durch den bestrahlten Reaktor geleitet wurde.

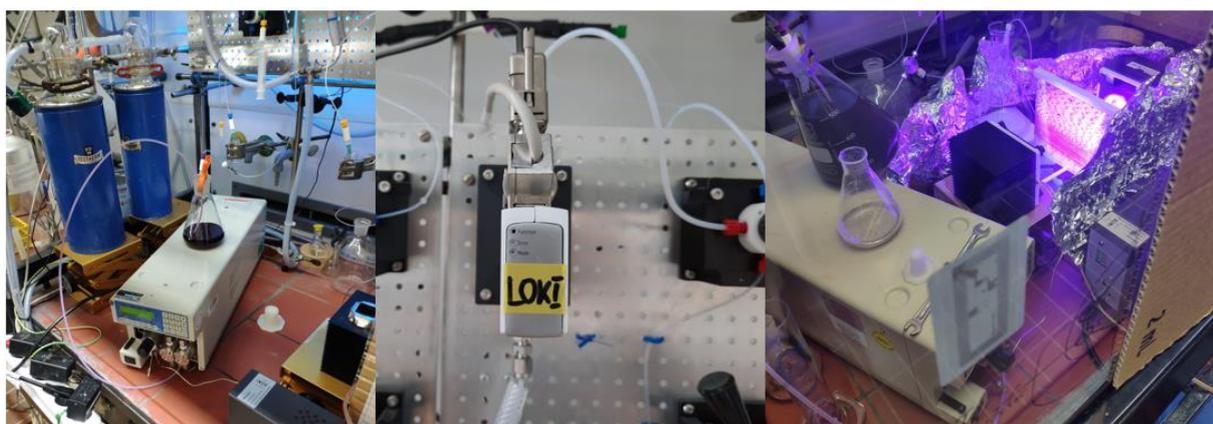
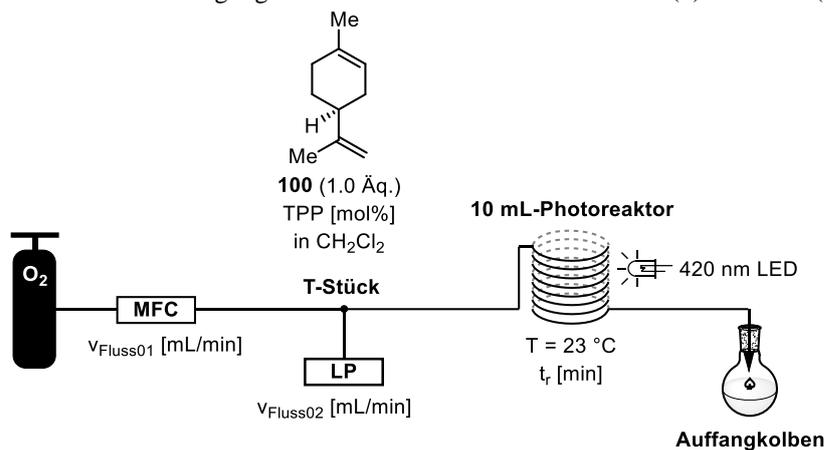


Abb. 12: Verwendete HPLC-Pumpe (links) Massendurchflussregler (mittig) und die Anlage im Betrieb (rechts).

Der Verbrauch an Sauerstoff konnte anhand des abnehmenden Volumens der Gassegmente beobachtet werden. Der Umsatz von Limonen wurde durch Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentane, vis. KMnO_4) kontrolliert. Durch die Steuerung der Flussgeschwindigkeiten, der Konzentration von Limonen in Dichlormethan, sowie der Katalysatorbeladung wurden die Reaktionsbedingungen für den vollständigen Verbrauch des Startmaterials bei möglichst hohem Umsatz pro Zeit optimiert (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Getestete Reaktionsbedingungen bei der Schenk-En-Reaktion von (*S*)-Limonen (**100**) im Fluss.

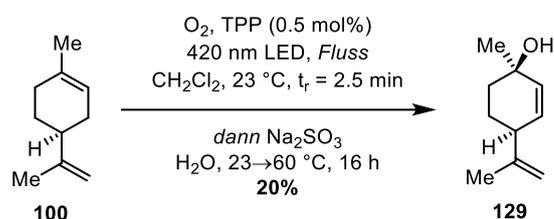
Eintrag	v_{Fluss01} [ml/min]	v_{Fluss02} [ml/min]	$v_{\text{Fluss}_{\text{tot}}}$ ^[a,b] [ml/min]	c ^[c]	TPP	Ergebnis ^[d]
1	1.0	0.5	1.5	0.071 M	1 mol%	vollst. Umsatz
2	0.7	0.7	1.4	0.071 M	1 mol%	vollst. Umsatz
3	1.0	1.0	2.0	0.10 M	1 mol%	unvollst. Umsatz ^[e]
4	1.5	1.0	2.5	0.10 M	1 mol%	vollst. Umsatz
5	1.0	1.0	2.0	0.20 M	0.5 mol%	unvollst. Umsatz ^[e]
6	1.5	1.0	2.5	0.20 M	0.5 mol%	unvollst. Umsatz ^[e]
7	2.0	1.0	3.0	0.20 M	0.5 mol%	unvollst. Umsatz ^[e]
8	2.5	1.0	3.5	0.20 M	0.5 mol%	unvollst. Umsatz ^[e]
9	3.0	1.0	4.0	0.20 M	0.5 mol%	vollst. Umsatz

[a] $v_{\text{Fluss}_{\text{tot}}} = v_{\text{Fluss01}} + v_{\text{Fluss02}}$. [b] Da im Laufe der Reaktion Sauerstoff verbraucht wird, ist die reale totale Flussgeschwindigkeit erheblich geringer als die berechnete Flussgeschwindigkeit $v_{\text{Fluss}_{\text{tot}}}$. [c] Konzentration von (*S*)-Limonen in CH₂Cl₂. [d] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie (SiO₂, *n*-Pentane, vis. KMnO₄). [e] Unvollständiger Umsatz bei vollständigem Verbrauch von Sauerstoff wurde beobachtet.

Zunächst wurde eine 0.071 M Lösung von Limonen (**100**) in Dichlormethan hergestellt, zu der 1 mol% TPP gegeben wurde. Bei der Pumpgeschwindigkeit von 0.5 mL/min für die Lösung und einem doppelt so hohen Sauerstoffstrom zeigte die Reaktionskontrolle den vollständigen Verbrauch des Startmaterials (**Tabelle 10, Eintrag 1**). Um mehr Limonen in derselben Zeit umzusetzen, wurde die Pumpgeschwindigkeit erhöht, gleichzeitig aber der Gasstrom gedrosselt, damit die theoretische totale Flussgeschwindigkeit fast konstant bleiben sollte (**Eintrag 2**). Auch unter diesen Bedingungen wurde kein verbleibendes Limonen bei der Reaktionskontrolle beobachtet. Die Erhöhung der Limonenkonzentration in Dichlormethan und der Pumpgeschwindigkeit sollte den Umsatz pro Zeit weiter erhöhen. Dabei wurde aber unverbrauchtes Limonen auf der DC-Karte nachgewiesen. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass die Sauerstoffblasen im Reaktor vollständig verbraucht wurden und am Ende des Reaktors nur noch eine flüssige Phase zu sehen war (**Eintrag 3**). Als die Flussgeschwindigkeit des Sauerstoffes auch erhöht wurde, konnte der vollständige Umsatz wieder erreicht werden (**Eintrag 4**). An dieser Stelle wurde die Konzentration an Limonen verdoppelt (**Einträge 5–9**). Um keine Verstopfungen in der Apparatur zu riskieren, wurde jedoch die Katalysatorbeladung halbiert, womit die Konzentration des Katalysators

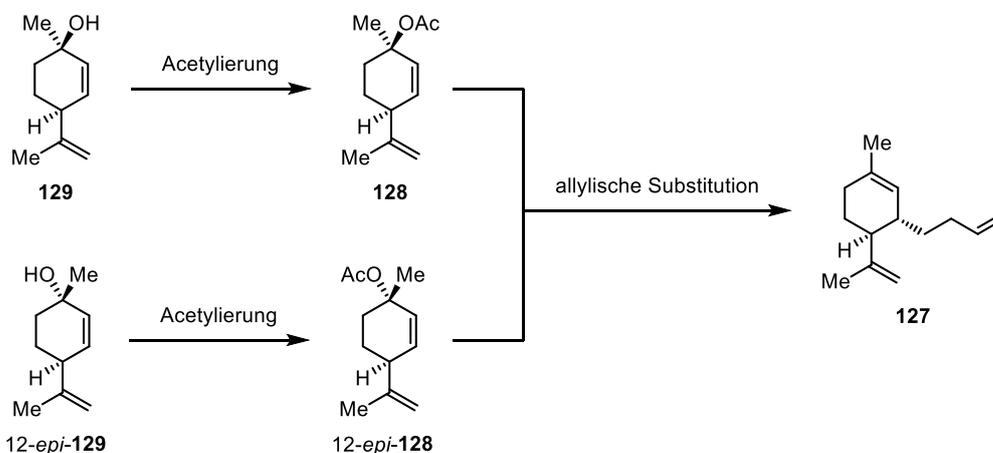
konstant blieb. Bei niedrigeren Sauerstoffflussraten (**Einträge 5–8**) wurde erneut unvollständiger Umsatz bei vollständigem Verbrauch des Sauerstoffes beobachtet. Mit einem Sauerstoffstromgeschwindigkeit von 4 mL/min konnte schließlich der vollständige Umsatz erreicht werden (**Eintrag 9**).

Unter diesen optimierten Bedingungen konnten 100 mmol Limonen in weniger als 9 h oxidiert werden (**Schema 65**). Die aus der Reduktion hervorgegangenen Allylalkohole wurden über eine Vigreux-Kolonne mit Vakuumummantelung destilliert, wodurch eine bessere Trennung erreicht wurde. Jedoch enthielt das Produkt auch in diesem Fall Verunreinigungen in Form von anderen Isomeren, die durch die Destillation nicht vollständig abgetrennt werden konnten.



Schema 65: 100 mmol-Ansatz zur allylischen Oxidation von Limonen (**100**) im *Fluss*.

Durch die Schenk-En-Reaktion von Limonen konnte der Allylalkohol in größerem Maßstab und in einer Stufe dargestellt werden, die Reinheit des Produktes war jedoch über die mehrstufige Sequenz nach Kassiou *et al.* höher. Die nicht vollständig abtrennbare Verunreinigung bei der allylischen Oxidation bestand zum Teil aus dem C12-Epimer des gewünschten Allylalkohols **129**, welches nach Acetylierung und allylischer Substitution das Allylacetat 12-*epi*-**128** liefern würde. Da dieses Stereozentrum im Laufe der geplanten Synthese zerstört werden sollte, sollte auch dieses Nebenprodukt schlussendlich zum Naturstoff Populusone (**20**) führen (**Schema 66**). Aus diesem Grund wurde in der nächsten Stufe nicht nur der aus der Cope-Eliminierung erhaltene, reine Allylalkohol, sondern auch die verunreinigten Produkte der allylischen Oxidation verwendet, wengleich dies teilweise zu Problemen bei der Isolierung vom reinen Allylacetat **128** führte.

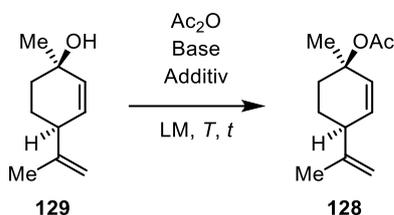


Schema 66: Stereokonvergente Synthese des Trien-Intermediats **127** aus den Allylalkoholen **128** und 12-*epi*-**128**.

2.2.3 Acetylierung des tertiären Alkohols 129

Für die Synthese des tertiären Allylacetats **128** wurde der Allylalkohol **129** mit Acetanhydrid und Triethylamin umgesetzt. Als nukleophiler Katalysator wurde DMAP eingesetzt. Durch Variierung der Stöchiometrie, Temperatur, Reaktionszeit und des Lösungsmittels sollte die Acetylierung optimiert werden (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Getestete Bedingungen zur Acetylierung des Allylalkohols **129**.



Eintrag	Ac ₂ O [Äq.]	Et ₃ N [Äq.]	DMAP [Äq.]	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	1.5	1.8	0.1	CH ₂ Cl ₂	0	2	Kein Produkt ^[a]
2	5.0	–	0.2	CH ₂ Cl ₂	0	48	Kein Produkt
3	20	2.0	–	–	23	22	Kein Produkt
4	5.0	36	0.2	–	23	2	56% 128
5	3.0	4.4	0.05	CH ₂ Cl ₂	23	28	59% 128
6	3.0	4.4	0.05	Et₂O	23	28	94% 128

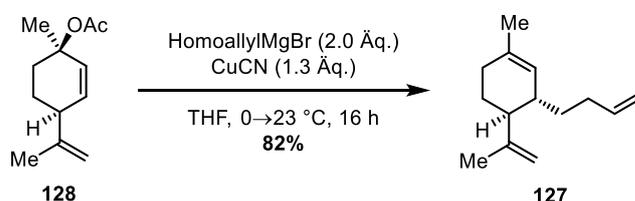
[a] 54% Startmaterial **129** wurde reisoliert.

Zunächst wurde der Allylalkohol **129** mit einem moderaten Überschuss an Acetanhydrid und Triethylamin, sowie mit 10 mol% DMAP in Dichlormethan bei verminderter Temperatur umgesetzt (**Tabelle 11, Eintrag 1**). Nach 2 h Reaktionszeit zeigte die DC-Kontrolle zahlreiche neue Spots, sodass der Ansatz trotz des unvollständigen Umsatzes aufgearbeitet wurde. Das Allylacetat **128** konnte nicht erhalten werden, stattdessen wurden 54% des Startmaterials reisoliert. Da befürchtet wurde, dass eine Eliminierung als Anschlussreaktion stattfinden könnte, wurden in zwei Testreaktionen größere Mengen an Acetanhydrid eingesetzt. Sowohl mit 5 Äq. Elektrophil ohne Triethylamin (**Eintrag 2**), als auch mit 2 Äq. Base und Acetanhydrid als Lösungsmittel (**Eintrag 3**) wurden komplexe Gemische ohne das erwartete Acetat **128** erhalten, wodurch die Hypothese, die Zersetzung würde durch die Base verursacht werden, widerlegt wurde. Im Gegensatz dazu führte die Verwendung von Triethylamin als Lösungsmittel zu weniger Zersetzung, wodurch das gewünschte Produkt in moderater Ausbeute erhalten wurde (**Eintrag 4**). Für weitere Optimierung wurden die Bedingungen einer vergleichbaren Acylierung mit Isobutyranhydrid aus der Literatur übernommen.^[200] In Dichlormethan wurde ein mit dem vorherigen Ansatz vergleichbares Ergebnis erzielt (**Eintrag 5**), in Diethylether ließ sich die Ausbeute auf 94% erhöhen (**Eintrag 6**). Damit konnte das Acetat **128** mit guter Ausbeute synthetisiert und in der geplanten allylischen Substitution eingesetzt werden.

Bei der Synthese des Acetats **128** stellten die durch die Destillation nicht vollständig abgetrennten Isomere des durch die Schenk-En-Reaktion dargestellten Allylkohols eine große Herausforderung dar. Erstens führte die Bildung der strukturell sehr ähnlichen Acetate zu erneuten Trennungproblemen, wodurch das gewünschte Produkt mittels Destillation gar nicht und über Säulenchromatographie nur schwer gereinigt werden konnte. Aus diesem Grund war es in Betracht der Folgestufen zielführender, den Allylkohol **128** über die Cope-Eliminierung in hoher Reinheit darzustellen, obwohl dies mehr Schritte erforderte.

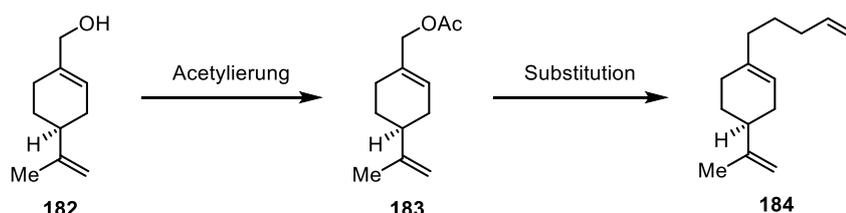
2.2.4 Allylische Substitution zum Trien-Intermediat **127**

Für die Umsetzung des Allylacetats **128** ins das Trien **127** wurde das benötigte Homoallylmagnesiumbromid aus Homoallylbromid und Magnesium dargestellt. Die allylische Substitution mit stöchiometrischen Mengen an Kupfer(I)cyanid^[201,202] erfolgte in THF bei langsamem Erwärmen von 0 °C auf Raumtemperatur in hoher Ausbeute. Das Trien ließ sich somit in guter Ausbeute als einziges Diastereomer isolieren (**Schema 67**).



Schema 67: Allylische Substitution des Allylacetats **128** zum Trien **127**.

Beim Einsatz des mit seinen Isomeren verunreinigten Allylacetats **128** wurde interessanterweise auch nur ein Diastereomer erhalten, welches aber mit dem Konstitutionsisomer **184** verunreinigt war. Dieses war auf das entsprechende Acetat **183** des primären Allylkohols **182**, der ein schwer abtrennbares Nebenprodukt der Photooxidation war,^[193] zurückzuführen (**Schema 68**). Die Trennung der Isomere war durch Destillation über eine Vigreux-Kolonnen mit Vakuummantel oder in kleinerem Maßstab durch Kugelrohrdestillation mit eingebauter Vigreux-Kolonnen möglich, wengleich schwierig. Dabei wurde neben den kleineren reinen Fraktionen eine größere Mischfraktion erhalten, die wiederholt destilliert werden musste.



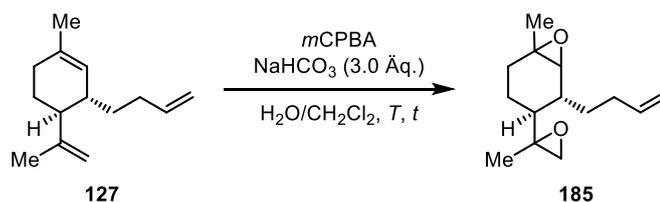
Schema 68: Bildung des ungewünschten Triens **184** aus dem primären Allylkohol **182**.

2.2.5 Epoxidierung des Triens **127**

Das Trien **127** sollte selektiv an den höhersubstituierten, elektronenreicheren Doppelbindungen epoxidiert werden, wozu eine elektrophile Epoxidierung mit einer Persäure geeignet sein sollte.^[115]

Verschiedene Stöchiometrien beim Einsatz von *m*CPBA in einem basischen Zweiphasensystem wurden getestet, um die optimalen Bedingungen zur chemoselektiven Epoxidierung zu finden (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Getestete Reaktionsbedingungen bei der Epoxidierung des Triens **127**.



Eintrag	<i>m</i> CPBA	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute
1	2.1 Äq.	0→23	72	42%
2	3.0 Äq.	0→23	20	7%
3	2.0 Äq.	0→4	20	65%
4	2.2 Äq.	0→4	72	44%

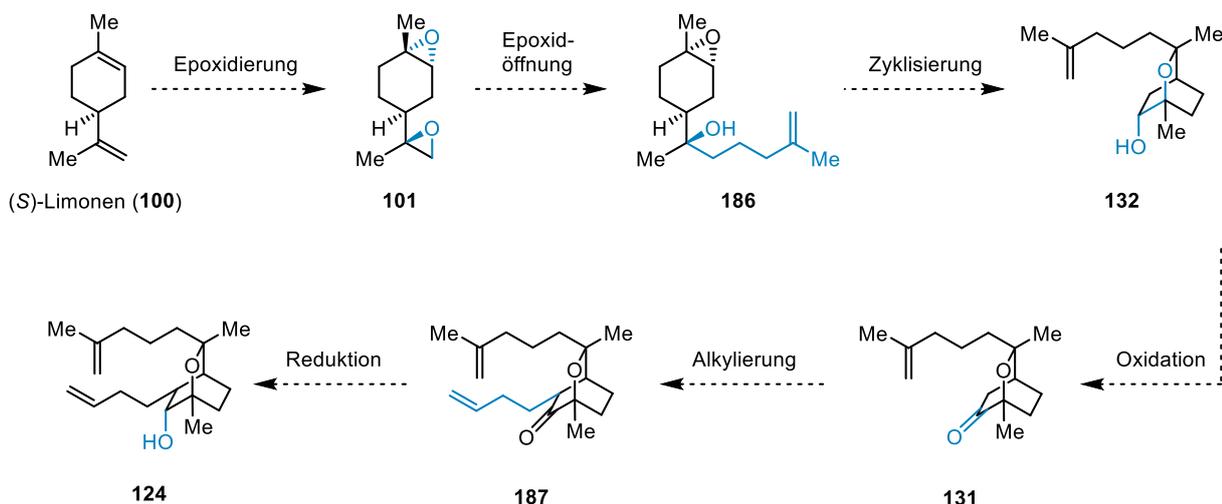
Zunächst wurden 2.1 Äquivalente der Persäure eingesetzt, womit die Bisepoxide in moderater Ausbeute gebildet wurden (**Tabelle 12, Eintrag 1**). Zur Erhöhung der Ausbeute wurde *m*CPBA in höherem Überschuss eingesetzt (**Eintrag 2**). Das monosubstituierte Olefin war aber nicht elektronenarm genug, um eine selektive Epoxidierung der anderen Doppelbindungen zu ermöglichen, sodass die Ausbeute an den Bisepoxiden auf 7% sank. Ein weiterer möglicher Grund für die verminderte Ausbeute war, dass bei der Trennung des Rohproduktes Ethylacetat verwendet wurde, bei dessen Entfernen bei vermindertem Druck Produktverluste denkbar sind. Um die Überoxidation zu verhindern, wurden 2.0 Äquivalente des Oxidationsmittels eingesetzt und das Gemisch wurde statt bei Raumtemperatur im Kühlschrank gerührt (**Eintrag 3**). Dadurch wurde die Ausbeute signifikant auf 65% erhöht. Ein etwas größerer Überschuss und verlängerte Reaktionszeit bei gleich niedriger Temperatur führten wieder zur Verminderung der Ausbeute (**Eintrag 4**).

Die erhaltenen diastereomeren Epoxide konnten durch manuelle Chromatographie nicht getrennt werden, sodass Destillation und HPLC als Trennungsmethoden getestet wurden. Die Diastereomere konnten jedoch nicht voneinander getrennt werden. Für den weiteren Verlauf der Synthese war es notwendig, das gewünschte Diastereomer **126** stereoselektiv herzustellen.

2.3 Syntheseroute über die Epoxidöffnung vom Limonendioxid 101

Da die Epoxidierung des Triens **127** zu einem untrennbaren Diastereomerengemisch der Bisepoxide führte, musste ein stereoselektiver Zugang zum gewünschten Diastereomer über eine asymmetrische Epoxidierung etabliert werden. (*S*)-Limonen wurde als Testsubstrat für die stereoselektiven Transformationen gewählt. Diese Studien sollten nicht nur mögliche Bedingungen für eine stereoselektive Epoxidierung des Triens **127** finden, sondern auch zu einer möglichen, alternativen Syntheseroute zum Alkohol **124** führen. Das Bisepoxid **101** sollte dabei nach einer inter- und einer intramolekularen Epoxidöffnung das wichtige bicyclische Strukturmotiv im sekundären Alkohol **132** liefern. Dieser sollte zum entsprechenden Keton **131** oxidiert werden, gefolgt von einer α -Substitution zum δ,ϵ -ungesättigten

Keton **186**. Nach anschließender Reduktion sollte der sekundäre Alkohol **124** zugänglich sein (**Schema 69**).

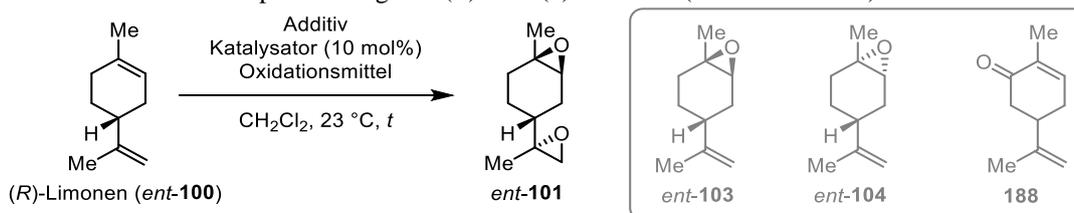


Schema 69: Geplante Syntheseroute zum Alkohol **124** über aufeinanderfolgende Epoxidöffnungen.

2.3.1 Synthese des Bisepoxids **101** über eine Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung

Mit dem Katalysator **108** (**Abb. 7**) und seinem Enantiomer *ent*-**108** wurde die Epoxidierung von (*R*)- und (*S*)-Limonen (*ent*-**100**, und **100**) in Dichlormethan untersucht, wobei verschiedene stöchiometrische Oxidationsmittel und Additive zum Einsatz kamen (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Jacobsen-Epoxidierung von (*R*)- und (*S*)-Limonen (*ent*-**100** und **100**).



Eintrag	Katalysator	Oxidationsmittel	Additiv	<i>t</i> [h]	Ergebnis ^[a]
1	108	NaOCl (4 Äq.)	-	6	kein Umsatz
2	<i>ent</i> - 108	NaOCl (4 Äq.)	-	6	wenig Epoxidierung
3	108	NaOCl (4 Äq.)	NMO (4 Äq.)	6	kein Umsatz
4	<i>ent</i> - 108	NaOCl (4 Äq.)	NMO (4 Äq.)	6	wenig Epoxidierung
5 ^[b]	<i>ent</i> - 108	NaOCl (4 Äq.)	PPO (4 Äq.)	48	wenig Epoxidierung
6	<i>ent</i> - 108	Iodosobenzol (0.5 Äq.)	PPO (4 Äq.)	24	Bildung von Carvon (188)

[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie, GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] (*S*)-Limonen (**100**) wurde als Substrat eingesetzt.

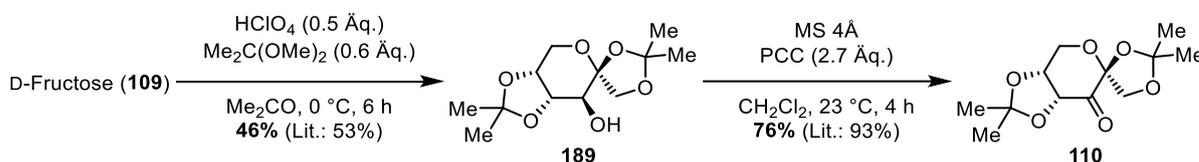
Die getestete Epoxidierung von (*R*)-Limonen (*ent*-**100**) mit dem (*R,R*)-Salen-Mangan-Katalysator **108** und dem stöchiometrischen Oxidationsmittel Natriumhypochlorit (NaOCl) in Dichlormethan bei 23 °C lieferte keinen Umsatz (**Tabelle 13, Eintrag 1**). Bei der Verwendung des (*S,S*)-Enantiomers des Katalysators, *ent*-**108**, zeigte die spektroskopische Analyse des Rohproduktes nur Spuren von

Limonendioxiden, sowie große Mengen unverbrauchten Startmaterials (**Eintrag 2**). Da *N*-Oxide als Additive oft zu einer verbesserten Stereoselektivität bei der Jacobsen-Epoxidierung trisubstituierter Doppelbindungen führen,^[203] wurde in den folgenden zwei Ansätzen *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) im Überschuss als Additiv zugegeben. Mit dem Katalysator **108** wurde erneut kein Umsatz beobachtet (**Eintrag 3**), wogegen bei seinem Enantiomer *ent*-**108** kleine Mengen der Limonenoxide *ent*-**103** und *ent*-**104** im Verhältnis 1:1 bei weiterhin geringem Umsatz erkennbar waren (**Eintrag 4**). Die Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) wurde mit dem Katalysator **108**, NaOCl und als Additiv 4-Phenylpiperidin-*N*-oxid (PPO) durchgeführt (**Eintrag 5**). Dabei wurde auch bei einer verlängerten Reaktionszeit von 48 h kein vollständiger Umsatz erzielt. Die Analyse des Reaktionsgemisches mittels GC-MS zeigte die Limonenoxide **103** und **104**, die in einem Diastereomerenverhältnis von 41:59 vorlagen, sowie die Bisepoxide, deren Bildung keine Stereoselektivität aufwies. In einem letzten Versuch wurde das bisher verwendete stöchiometrische Oxidationsmittel durch Iodosobenzol ersetzt. Als Startmaterial, Katalysator und Additiv wurden (*R*)-Limonen (*ent*-**100**), der (*S,S*)-Salen-Mangan-Komplex *ent*-**108** und PPO gewählt (**Eintrag 6**). Hier wurde das Edukt vollständig verbraucht, jedoch wurde statt der Epoxidierung eine allylische Oxidation zu Carvon (**188**) beobachtet. Da die Jacobsen-Epoxidierung sowohl hinsichtlich des Umsatzes, als auch der Selektivität keine gewünschten Ergebnisse lieferte, wurde diese Methode nicht weiterverfolgt, sondern nach einer alternativen, geeigneten asymmetrischen Epoxidierung gesucht.

2.3.2 Synthese des Bisepoxids 101 über eine Shi-Epoxidierung

2.3.2.1 Synthese des Katalysators 110

Der Shi-Katalysator **110** wurde unter Literaturbedingungen^[125] in zwei Stufen aus D-Fructose (**109**) synthetisiert. Die *syn*-Dirole wurden in Aceton mit Dimethoxypropan und Perchlorsäure als Acetonide geschützt. Der verbliebene Alkohol im Bisacetonid **189** wurde mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zum Shi-Keton **110** oxidiert (**Schema 70**).^[125]



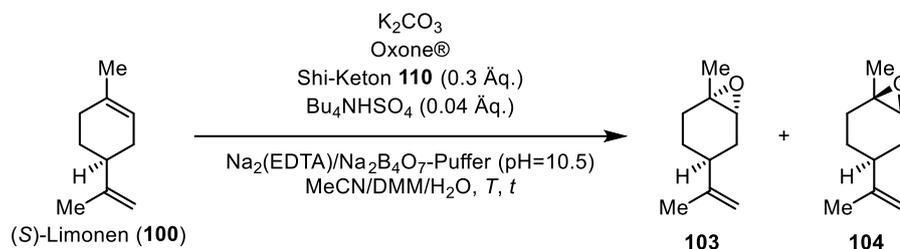
Schema 70: Darstellung des Shi-Ketons **110** aus D-Fructose (**109**).

2.3.2.2 Monoepoxidierung mit dem Fructose-Keton 110

Zunächst sollte die Selektivität des Shi-Fructose-Ketons **110** bei der Epoxidierung der trisubstituierten Doppelbindung in Limonen untersucht werden. Hierbei sollte neben der Katalysatorkontrolle auch der Einfluss des Substrats beachtet werden. Für die Untersuchungen wurde das Shi-Keton **110** bei der Epoxidierung sowohl des (*R*)-, als auch des (*S*)-Enantiomers eingesetzt, wobei die Stöchiometrie des Katalysators und des eingesetzten Oxones[®] für den vollständigen Umsatz mit guter Stereoselektivität optimiert wurden. Nach Literaturangaben wurde der pH-Wert mit Kaliumcarbonat und einer wässrigen Pufferlösung aus Natriumtetraborat und dem Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure [Na₂(EDTA)] auf 10.5 eingestellt. Die Epoxidierungen fanden in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril, 2,2-

Dimethoxymethan (DMM) und Wasser (1:2:3) statt, wobei Tetra-*n*-butylammonium-hydrogensulfat (TBABS) als Phasentransferkatalysator eingesetzt wurde. Oxone[®] und K₂CO₃ wurden als separate Lösungen mithilfe einer Spritzenpumpe parallel über 1.5 h zum Reaktionsgemisch mit allen anderen Komponenten gegeben und der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie und GC-MS in regelmäßigen Abständen verfolgt. (Tabelle 14).

Tabelle 14: Getestete Bedingungen zur Monoepoxidierung von (*S*)- und (*R*)-Limonen (**100** und *ent*-**100**).



Eintrag	T [°C]	t [h]	Oxone [®] [Äq.]	K ₂ CO ₃ [Äq.]	Umsatz ^[a]	Produktverteilung ^[a] [%]		
						<i>cis</i>	<i>trans</i>	Bisepoke
1	40	6	0.8	6.7	68%	94	6	0
2 ^[b]	23	20	1.1	3.1	33%	91	9	0
3 ^[b]	23	120	0.9	2.5	44%	93	7	0
4 ^[c,d]	-10→4	22	0.7	5.8	61%	16	84	0
5	40	72	1.6	6.7	87%	68	9	23
6	23	21	1.6	6.7	93%	78	6	16
7 ^[d,e]	-10→4	72	1.4	5.8	52%	58	4	38

[a] Ermittelt über GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Zugabe von Oxone[®] und K₂CO₃ über 30 min. [c] (*R*)-Limonen wurde eingesetzt. [d] Zugabe von Oxone[®] und K₂CO₃ über 2 h. [e] 0.2 Äq. Katalysator **110** wurde verwendet.

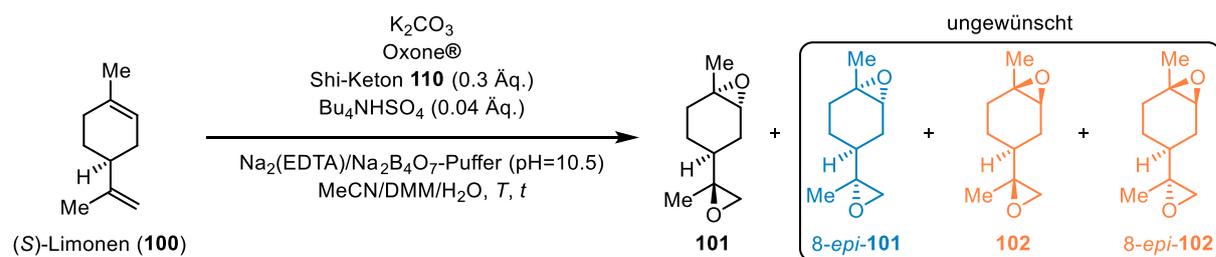
Die Studien zur Shi-Epoxidierung begannen mit der Umsetzung von (*S*)-Limonen (**100**) mit einem leichten Unterschuss an Oxone[®] bei 40 °C (Tabelle 14, Eintrag 1). In der Analyse mittels GC-MS wurden zwei Signale mit der Masse 136 gefunden, die den *cis*- und *trans*-Limonenoxiden (**103** und **104**) zugeordnet wurden. Ihr Integralverhältnis von 94:6 entsprach dem der Epoxidsignale im ¹H-NMR-Spektrum. Da diese Epoxide in der Literatur bekannt sind, konnten die Signale der einzelnen Diastereomere eindeutig identifiziert werden.^[115] Dabei ist zu beachten, dass die Bezeichnung als *cis* und *trans*-Produkte analog zur Literatur bezogen auf die relative Stellung der Methyl- und Isopropenylreste erfolgte. Es wurde versucht, die Selektivität durch Verminderung der Reaktionstemperatur zu erhöhen (Einträge 2, 3). Dabei wurde eine vergleichbare Präferenz zugunsten des *cis*-Isomers **103** beobachtet, das Startmaterial wurde aber zu weniger als 50% umgesetzt. Da der Shi-Katalysator **110** ein sterisch anspruchsvolles Molekül darstellt, war es vorstellbar, dass die beobachtete Selektivität durch die energetisch ungünstige Abstoßung des Katalysators mit der Isopropenylgruppe bei der Bildung des *trans*-Isomers **104** bedingt war. Um den Einfluss der Substratkontrolle zu untersuchen, wurde das Enantiomer des Substrats, (*R*)-Limonen (*ent*-**100**), bei verminderter Temperatur epoxidiert (Eintrag 4). Dabei wurde

das *trans*-Diastereomer *ent*-**104** bevorzugt gebildet, womit bestätigt werden konnte, dass die Stereoselektivität der Reaktion hauptsächlich über den Katalysator und weniger über das chirale Substrat gesteuert wird. Um den Umsatz an (*S*)-Limonen (**100**) zu erhöhen, wurde die Menge an Oxone® erhöht (**Einträge 5–7**). Dies führte bei 40 °C (**Eintrag 5**) zu einem erhöhten Umsatz von 87%, gleichzeitig sank aber das Diastereomerenverhältnis auf 68:9 und weitere 23% der Oxidationsprodukte bestanden aus den verschiedenen Limonendioxiden. Durch weitere Absenkung der Reaktionstemperatur ließ sich die Stereoselektivität auch nicht verbessern, außerdem wurde auch in diesen Versuchen bei einem moderaten Überschuss an Oxone® bereits die Bildung von Bisepoxiden beobachtet (**Einträge 5, 6**). Somit wurden die ursprünglich getesteten Bedingungen (**Eintrag 1**) als optimal für die stereoselektive Monoepoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) befunden, wobei der unvollständige Umsatz aufgrund der geringen Kosten des Startmaterials und der leichten Trennung der Produkte vom Edukt keine großen Nachteile darstellte. Weiterhin wurden bei keinem Ansatz Hydrolyseprodukte gefunden, obwohl der verwendete Phasentransferkatalysator TBABS in der Literatur als Katalysator für die Hydrolyse verschiedener Epoxide bei 20–45 °C beschrieben ist,^[106] und das verwendete Lösungsmittelgemisch zum Teil aus Wasser bestand.

2.3.2.3 Bisepoxidierung mit dem Fructose-Keton **110**

Nach der erfolgreichen Monoepoxidierung an der reaktiveren Doppelbindung von (*S*)-Limonen (**100**) sollte die doppelte, stereoselektive Shi-Epoxidierung mithilfe des Fructose-Ketons **110** untersucht werden (**Tabelle 15**). Für die bessere Vergleichbarkeit wurden jeweils 100 mg Startmaterial eingesetzt.

Tabelle 15: Getestete Bedingungen zur Epoxidierung von (*S*)-Limonen zu den entsprechenden Bisepoxiden.



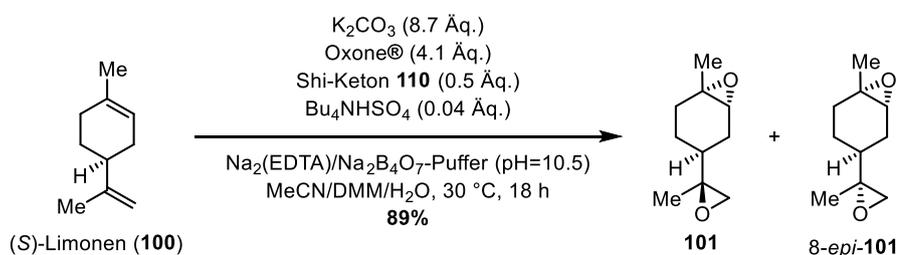
Eintrag	T [°C]	t [h]	Oxone® [Äq.]	K_2CO_3 [Äq.]	Produktverteilung ^[a]		
					SM : Mono- : Bisepoxide	101 : 8-epi-101	(102 + 8-epi-102)
1 ^[b]	40	6	2.4	6.7	50 : 40 : 10	1 : 1	Spuren
2 ^[c]	40	27	2.4	10	14 : 62 : 24	1 : 1	Spuren
3 ^[c]	23	120	2.4	10	0 : 0 : 100	1 : 1	Spuren
4 ^[b,d]	23	48	4.1	8.7	0 : 8.0 : 92	1 : 1	Spuren
5 ^[e]	30	18	4.1	8.7	0 : 0 : 100	1 : 1	Spuren

[a] Ermittelt über GC-MS und 1H -NMR-Spektroskopie. [b] Zugabe von Oxone® und K_2CO_3 über 2 h. [c] Zugabe von Oxone® und K_2CO_3 über 30 min. [d] 200 mg Limonen (**100**) wurde eingesetzt. [e] 0.5 Äq. Katalysator **110** wurde eingesetzt.

Zuerst wurde die Bisepoxidierung bei 40 °C mit einem leichten Überschuss an Oxone® durchgeführt (**Tabelle 15, Eintrag 1**). Nach 6 h Reaktionszeit wurde nur ein Umsatz von 50% erreicht. Die GC-Analyse ergab, dass 40% des eingesetzten Eduktes monoepoxidiert und 10% bisepoxidiert wurden. Das

gewünschte Bisepoxid **101**, sein C8-Epimer *8-epi-101* und die weiteren Diastereomere **102** und *8-epi-102* zeigten Signale in der Analyse durch GC-MS mit einem Integralverhältnis 1:1:0.02:0.02. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde von dem untrennbaren Gemisch aller Diastereomere ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, in dem die Signale der trisubstituierten Epoxide das gleiche Integralverhältnis aufwiesen. Damit konnte bestätigt werden, dass die Reaktionskontrolle und die Auswertung der gebildeten Produkte zuverlässig mittels GC-MS erfolgen konnten. Nach Erhöhung der Reaktionszeit wurde der Umsatz gesteigert, als Hauptprodukte wurden aber hauptsächlich die Monoepoxide **103** und **104** detektiert (**Eintrag 2**). Das Verhältnis der Bisepoxide war vergleichbar mit dem vorherigen Ergebnis. Es wurde vermutet, dass die Zersetzung des Katalysators oder des Oxidationsmittels zu dem schlechten Umsatz selbst bei langer Reaktionszeit führte. Daher wurde die Reaktionstemperatur auf 23 °C vermindert und das Reaktionsgemisch 5 d gerührt (**Eintrag 3**). Somit konnte die vollständige Umsetzung des kompletten Startmaterials zu den Bisepoxiden erreicht werden. Um die notwendige Reaktionszeit zu verkürzen, wurde ein höherer Überschuss an Oxone® eingesetzt, womit nach 24 h das eingesetzte Limonen (**100**) vollständig verbraucht wurde (**Eintrag 4**). Hier wurden im Reaktionsgemisch die monoepoxidierten Zwischenprodukte in einem Stoffmengenanteil von 8% gefunden. Durch leichte Erhöhung der Reaktionstemperatur und die Zugabe von einer erhöhten Katalysatormenge war die Bisepoxidierung nach 18 h vollständig abgeschlossen (**Eintrag 5**). Das Diastereomerenverhältnis der Bisepoxide ließ sich auch in diesen Ansätzen bei geringerer Reaktionstemperatur nicht verbessern (**Einträge 3–5**).

Die Ergebnisse zeigten, dass der erste Epoxidierungsschritt, in dem die Oxidation der endocyclischen Doppelbindung erfolgt, mit guter Diastereoselektivität durchgeführt werden kann. Die Epoxidierung der 1,1-disubstituierten Doppelbindung lieferte jedoch mit dem Shi-Fructose-Keton **110** keine zusätzliche Selektivität zugunsten eines Diastereomers. Unter den optimierten Bedingungen wurde die Epoxidierung im Grammaßstab durchgeführt (**Schema 71**). Die Bisepoxide **101** und *8-epi-101* wurden nach kurzer Säulenchromatographie in 89% Ausbeute isoliert.

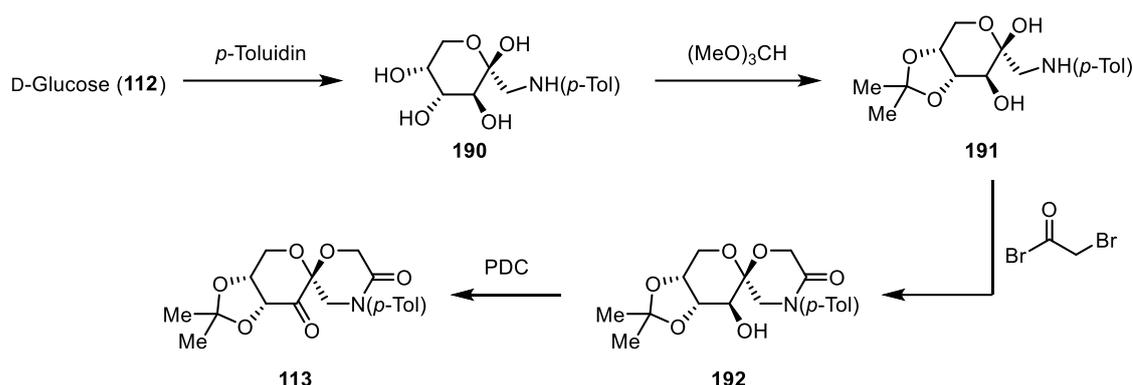


Schema 71: Doppelte Shi-Epoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**).

Mit dem Shi-Keton **110** wurde auch versucht, das Trien **127** zu epoxidieren, unter den getesteten Bedingungen wurden jedoch komplexe Produktgemische ohne erhalten, aus denen kein gewünschtes Produkt isoliert werden konnte.

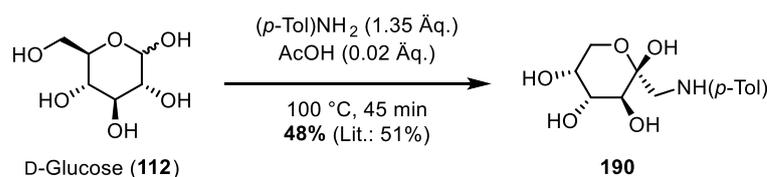
2.3.2.4 Synthese des Glucose-Lactamketons **113**

Die von Shi und Mitarbeitern beschriebene Synthese des Lactamketons **113** beginnt mit der Umsetzung von D-Glucose (**112**) mit *p*-Toluidin, wobei nach Kondensation der Aminogruppe in *p*-Toluidin mit dem im Traubenzucker befindlichen Aldehyd eine Amadori-Umlagerung stattfindet.^[130,132] Hierbei tautomerisiert das entstandene Imin zum Enamin, was gleichzeitig zur Bildung eines Enols führt. Nach erneuter Tautomerie werden eine Amino- sowie eine Carbonylgruppe gebildet. Letzteres wird durch die primäre Hydroxygruppe im Molekül angegriffen, wodurch ein Halbacetal und damit ein sechsgliedriger Ring aufgebaut wird.^[204] Durch selektive Acetonidschätzung des Aminotetraols **190** entsteht das Aminodiol **191**,^[132] das mit Bromoacetyl bromid *N*-acyliert und verethert wird, wodurch ein sechsgliedriger Ring entsteht. Nach anschließender Oxidation des sekundären Alkohols im Lactam **192** entsteht das Shi-Glucose-Lactamketon **113** (Schema 72).^[130]



Schema 72: Geplante Darstellung des Shi-Lactamketons **113** aus Glucose (**112**) nach Shi.

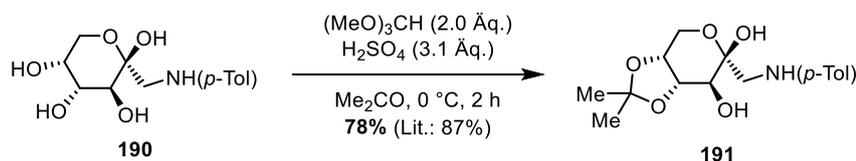
Die Amadori-Umlagerung bei der Umsetzung von D-Glucose (**112**) und *p*-Toluidin mit katalytischen Mengen an Essigsäure lieferte das Aminotetraol **190** in 48% Ausbeute, was fast genau der Literaturangabe entsprach (Schema 73). Allerdings wies das Produkt im aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum weitere Signale neben denen des Produktes auf, die einem nichtidentifizierbaren Nebenprodukt, oder einem möglichen Rotamer zugeschrieben wurden. Da die DC-Kontrolle keine weiteren Verbindungen aufwies und die zusätzlichen Signale auch nach Umkristallisation weiter vorhanden waren, wurde das Produkt in der folgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.



Schema 73: Amadori-Reaktion von D-Glucose (**112**) und *p*-Toluidin.

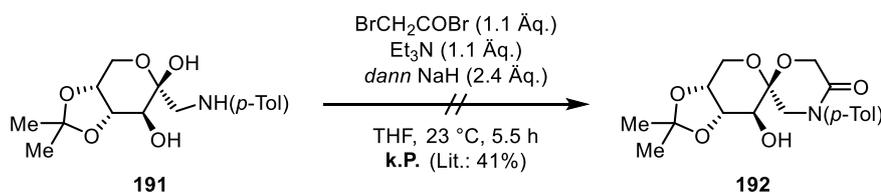
Die selektive Schätzung eines *cis*-Diols im Aminotetraol **190** erfolgte nach Literaturangaben mit Trimethylorthoformiat und konzentrierter Schwefelsäure in Aceton. Shi und Mitarbeiter beschrieben, dass die Isolierung des Produktes durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/*n*-Hexan (4:1) erfolgte. Die angegebene Vorschrift lieferte jedoch kein sauberes Produkt. Nach mehrmaliger, erfolgloser Umkristallisation aus CH₂Cl₂/*n*-Hexan und CH₃Cl/*n*-Hexan wurde schließlich eine Säulenchromatographie durchgeführt,

wodurch das reine Aminodiol **191** in 56% Ausbeute erhalten wurde. Die deutlich geringere Ausbeute als in der Literatur (87%) wurde auf eventuelle Verunreinigungen des Startmaterials und die aufwendige Reinigung zurückgeführt. Bei Wiederholung des Versuchs mit denselben Stoffmengen konnte die Ausbeute auf 78% erhöht werden, indem auf die Umkristallisation verzichtet und das Rohprodukt nur säulenchromatographisch gereinigt wurde (**Schema 74**). Der physikalische Zustand des Produktes, das als gelbliches Öl erhalten wurde, stimmte nicht mit der Literatur überein, die von einem farblosen Feststoff schrieb.^[132] Die Struktur und Reinheit des Produktes wurden jedoch mittels NMR-Spektroskopie eindeutig bestätigt.



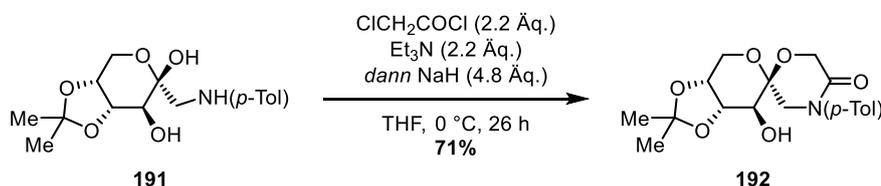
Schema 74: Acetonidschützung des Aminotetraols **190**.

Es wurde versucht, das Aminodiol **191** nach Literaturbedingungen zum Lactam **192** umzusetzen. Dabei wurde dieses zuerst mit Bromoacetyl bromid und Triethylamin umgesetzt, wobei die *N*-Acylierung stattfinden sollte. Nach Zugabe von Natriumhydrid zum Reaktionsgemisch sollte der Ringschluss durch Substitution des primären Bromids vonstattengehen.^[130] Stattdessen wurde ein komplexes Gemisch erhalten, in dem kein gewünschtes Produkt nachgewiesen werden konnte (**Schema 75**). Als Grund für die Zersetzung wurde die ungenügende Reinheit des eingesetzten Bromoacetyl bromids vermutet. Nach Destillation des Reagenzes und erneuter Versuchsdurchführung damit wurde jedoch wiederholt das gleiche Ergebnis festgestellt.



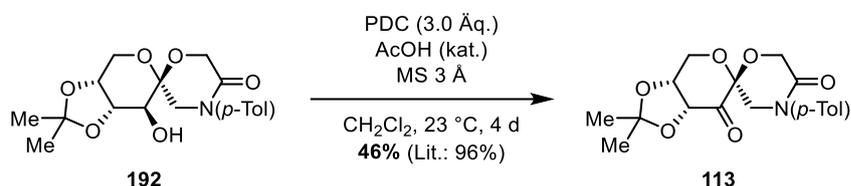
Schema 75: Versuchte Synthese des Lactams **192** nach Literaturangaben.

Aufgrund der Vermutung, dass das hochreaktive Bromoacetyl bromid die Ursache für die Zersetzung war, wurde stattdessen das mildere Chloroacetylchlorid zum Aufbau des Lactams **192** eingesetzt. Des Weiteren wurde die Reaktionstemperatur auf 0 °C vermindert. Nach 5 h Reaktionszeit mit einem leichten Überschuss von jeweils 1.1 Äq. an Triethylamin und Chloroacetylchlorid zeigte die Reaktionskontrolle einen sauberen, aber unvollständigen Umsatz, sodass nochmal je 1.1 Äq. der Reagenzien zugegeben wurden. Unter diesen Bedingungen wurde das Lactam **192** in 77% erhalten (**Schema 76**).



Schema 76: Synthese des Lactams **192** unter verbesserten Bedingungen.

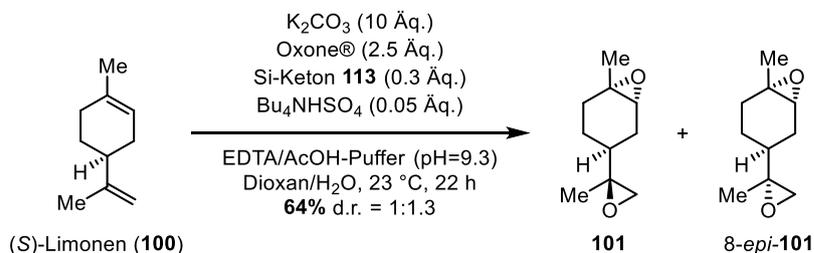
Die Oxidation zum Lactamketon **113** erfolgte mit Pyridiniumdichromat (PDC) nach der leicht modifizierten Vorschrift von Shi.^[130] Das Cornforth-Reagenz lieferte in Anwesenheit von 3 Å-Molekularsieb und katalytischen Mengen an Essigsäure das gewünschte Lactamketon **113** in moderater Ausbeute, die die Literatursausbeute deutlich verfehlte (**Schema 77**). Somit wurde der Shi-Katalysator **113**, der in der Literatur zur stereoselektiven Epoxidierung von 1,1-disubstituierten Olefinen verwendet wurde, erhalten.



Schema 77: Oxidation des Lactams **192** zum Shi-Lactamketon **113**.

2.3.2.5 Epoxidierung mit dem Glucose-Lactamketon **113**

Mit dem dargestellten Lactamketon **113** wurde die Bisepoxidierung von (*S*)-Limonen (**100**) untersucht. Dabei wurde EDTA statt Na₂(EDTA) in der Pufferlösung verwendet. Außerdem wurde der pH-Wert auf 9.3 statt 10.5 wie beim Fructose-Keton **110** eingestellt. Für diesen Katalysator wurde nach Literaturangaben 1,4-Dioxan statt MeCN/DMM als Lösungsmittel eingesetzt (**Schema 78**).^[130]



Schema 78: Epoxidierung mit dem Shi-Lactamketon **113**.

Unter den in der Literatur oft verwendeten Bedingungen^[130] wurde ein Gemisch der Limonendioxide in moderater Ausbeute erhalten. Analyse durch NMR-Spektroskopie zeigte, dass die Epoxidierung der endocyclischen Doppelbindung mit dem Lactamketon **113** ähnlich wie schon beim Fructose-Katalysator **110** mit einer akzeptablen, wenngleich etwas weniger ausgeprägten Selektivität von 4.25:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers erfolgte. Die Diastereoselektivität für die Epoxidierung der 1,1-disubstituierten Doppelbindung betrug lediglich 1:1.3. Da dies insgesamt eine schlechtere Selektivität als beim leichter zugänglichen Katalysator **110** bedeutete, und die erhaltenen Bisepoxide **101** und 8-*epi*-**101** weder durch Destillation noch durch Chromatographie trennbar waren, wurde nicht genau ermittelt, welches Isomer im Überschuss vorliegt und der Einsatz des Glucose-Katalysators **113** nicht weiter untersucht.

2.3.3 Zugang zum Bisepoxid **101** über eine Jacobsen-Diastereomerentrennung

Das 1:1-Gemisch der Bisepoxide **101** und 8-*epi*-**101** sollte durch Jacobsens asymmetrische Hydrolyse getrennt werden, wozu die Bisepoxide mit dem Katalysator **114** sowie mit seinem Enantiomer *ent*-**114** (**Abb. 8**) und Wasser bei Raumtemperatur gerührt wurden (**Tabelle 16**). Eine Abweichung von der

Literatur stellte die Verwendung eines Lösungsmittels dar, die aufgrund der geringen Substanzmengen nötig war.

Tabelle 16: Getestete Bedingungen zur hydrolytischen kinetischen Spaltung der Limonendioxide.

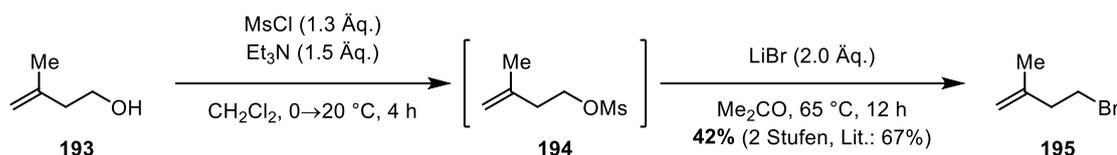
Eintrag	Katalysator	H ₂ O [Äq.]	t [d]	Ergebnis ^[a]
1	114	0.55	1	kein Umsatz
2	114	2	9	kein Umsatz
3	<i>ent</i> - 114	0.55	1	kein Umsatz
4	<i>ent</i> - 114	2	9	10% RSM, Hydrolyse des endocyclischen Epoxids

[a] Ermittelt über GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Der Katalysator **114** ergab mit substöchiometrischen Mengen an Wasser keinen Umsatz nach 1 d [**Tabelle 16, Eintrag 1**], sodass mehr Wasser zugegeben und die Reaktion weitergerührt wurde (**Eintrag 2**), jedoch ohne erkennbaren Umsatz. Mit dem Enantiomer des Katalysators, *ent*-**114**, wurde mit 0.55 Äq. Wasser ebenfalls kein Umsatz beobachtet (**Eintrag 3**). Nach Zugabe von mehr Wasser und 9 d Rühren wurde hingegen ein Großteil des Bisepoxids verbraucht (**Eintrag 4**). Neben 10% reisoliertem Startmaterial wurden Hydrolyseprodukte erhalten, deren Analyse durch NMR-Spektroskopie jedoch auf die selektive Hydrolyse des endocyclischen statt des terminalen Epoxids hinwies. Damit konnte die Trennung der Bisepoxide **101** und *8-epi*-**101** durch eine kinetische Diastereomerentrennung nach Jacobsen nicht erfolgen.

2.3.4 Öffnung des terminalen Epoxids

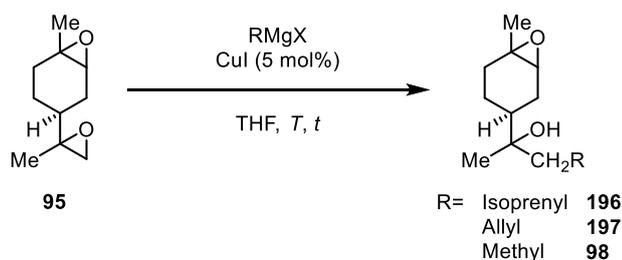
Zur Untersuchung der geplanten Öffnung des terminalen Epoxids wurde zunächst das Gemisch aller vier Diastereomere (**95**) eingesetzt, die aus der Prileschajew-Epoxidierung von Limonen hervorgingen.^[109] Diese sollten in Anwesenheit von substöchiometrischen Mengen Kupfer(I)iodid mit dem Grignard-Reagenz aus Isoprenylbromid (**195**) und Magnesium umgesetzt werden.^[205] Dafür wurde erst das Bromid **195** in zwei Stufen aus Isoprenol (**193**) über eine Mesylierung zum Mesylat **194**^[206] und anschließende Umsetzung des Rohproduktes in einer Finkelstein-artigen Reaktion mit Lithiumbromid in siedendem Aceton in 42% Ausbeute synthetisiert (**Schema 79**).^[207]



Schema 79: Darstellung des Homoallylbromids **195** aus Isoprenol (**193**).

Das Bromid wurde in THF mit Magnesium zum entsprechenden Grignard-Reagenz umgesetzt und die resultierende Lösung wurde zusammen mit Kupfer(I)iodid in der geplanten Öffnung des terminalen Epoxids der Bisepoxide **95** eingesetzt (**Tabelle 17**).

Tabelle 17: Testreaktionen zur selektiven Alkylierung des terminalen Epoxids.



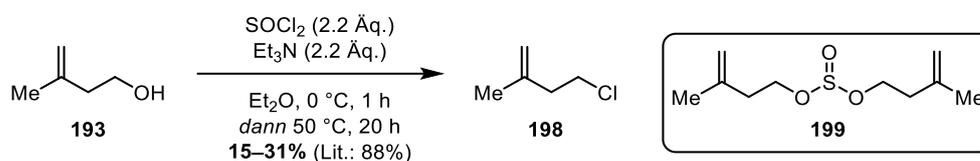
Eintrag	RMgX (Äq.)	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1	IsoprenylMgBr (1.0) ^[b]	-41	3	Kein Produkt, 61% 95
2	IsoprenylMgBr (1.0) ^[b]	-25	3	Spuren an 196
3	AllylMgBr (1.0)	-25→23	16	13% 197 + 37% 95
4	AllylMgBr (2.0)	-25→23	16	Umsatz unvollständig ^[c]
5 ^[d]	AllylMgBr (2.0)	-25→23	16	Umsatz unvollständig ^[c]
6	MeMgCl (1.5)	-25→23	1	61% 98 + 15% 95

[a] Ermittelt durch Dünnschichtchromatographie, GC-MS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Dargestellt aus Isoprenylbromid (**195**, 1.0 Äq.) und Magnesium (1.2 Äq.). [c] Aufgrund des schlechten Umsatzes wurde die Reaktion nach der Analyse des Rohproduktes ohne Isolierung der Produkte verworfen. [d] Das eingesetzte Kupfer(I)iodid wurde vor der Verwendung nach Literaturvorschrift gereinigt.

Bei der Reaktionstemperatur von -41 °C konnte mit einer äquimolaren Menge des hergestellten Grignard-Reagenzes zwar eine polarere Verbindung mittels DC beobachtet, aber kein Produkt erhalten werden. Nach Säulenchromatographie wurden 61% Startmaterial reisoliert (**Tabelle 17**, **Eintrag 1**). Die Wiederholung des Versuchs bei -25 °C führte zu Spuren an untrennbaren Produkten, die im ¹H-NMR-Spektrum eine Terminale Doppelbindung und jeweils drei Methylgruppen aufwiesen und damit auf die Bildung der richtigen Produkte hindeuteten (**Eintrag 2**). Um die möglicherweise geringe Qualität der Grignard-Verbindung aus Isoprenylbromid (**195**) als Fehlerquelle auszuschließen, wurde erworbenes Allylmagnesiumbromid in weiteren Testreaktionen eingesetzt (**Einträge 3–5**). Dabei wurden nach Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht neben 37% reisoliertem Startmaterial auch 13% der erwarteten tertiären Alkohole erhalten, die sich allerdings nicht voneinander trennen ließen (**Eintrag 3**). Die Ausbeute ließ sich weder durch Zugabe größerer Mengen des Grignard-Reagenzes (**Eintrag 4**), noch durch vorherige Reinigung des Kupfer(I)iodids (**Eintrag 5**) erhöhen.

Bei der Untersuchung der Reaktivität von Cupraten beobachteten Lipshutz und Mitarbeiter den stark negativen Einfluss der Anwesenheit von Lithiumbromid im Reaktionsgemisch auf Umsatz und Ausbeute.^[209,210] Um das Vorhandensein von Bromidionen zu umgehen, wurde kommerziell erhältlichliches Methylmagnesiumchlorid in einer weiteren Testreaktion eingesetzt (**Eintrag 6**). Dabei konnte nach 1 h Reaktionszeit ein unvollständiger, aber hoher Umsatz erreicht werden. Die erwarteten tertiären Alkohole wurden als untrennbares Gemisch erhalten. Weiterhin wurde 15% des Startmaterials isoliert. Damit wurde die Hypothese untermauert, dass die Bromidionen die Epoxidöffnung hemmten, weshalb diese mit dem aus Isoprenylchlorid (**198**) hergestellten Grignard-Reagenz durchgeführt werden sollte.

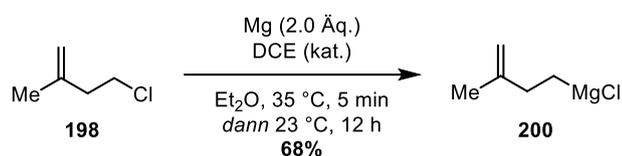
Vor der Darstellung des geeigneten Alkylmagnesiumchlorids musste das Chlorid **198** aus Isoprenol (**193**) synthetisiert werden. Die Umsetzung mit Thionylchlorid und Triethylamin in Diethylether nach Literaturbedingungen lieferte zunächst eine schwarz gefärbte Lösung, aus der durch Destillation Isoprenylchlorid (**198**) isoliert werden sollte.^[211] Bei mehrmaligem Wiederholen des Experiments schwankte die Ausbeute bei lediglich 15–31% (**Schema 80**). In der Literatur wurde für die Transformation eine Ausbeute von über 99% durch Gaschromatographie ermittelt, die Autoren des Patents beschrieben aber auch, dass die Destillation mit lediglich 50% Ausbeute erfolgte. Das Entfernen des Lösungsmittels erwies sich im Zuge der Aufarbeitung als besonders problematisch, da dies mit Verlusten am flüchtigen Produkt einherging. Die Versuche, Toluol beziehungsweise Benzol als Lösungsmittel einzusetzen, führten daher zu keinem isolierbaren Produkt. Starke Änderungen der Reaktionstemperatur waren problematisch, da niedrige Temperaturen zur Bildung von Diisoprenylsulfid (**199**) führten,^[212] während in der Hitze die Zersetzung des Startmaterials beobachtet wurde, sodass die Ausbeute nicht erhöht werden konnte. Die Verwendung von DMF und Benzoylchlorid nach der Vorschrift von Huy *et al.* wurde nicht getestet, da die schwierige Abtrennung der DMF-Reste vermieden werden sollte.^[213]



Schema 80: Darstellung von Isoprenylchlorid (**198**).

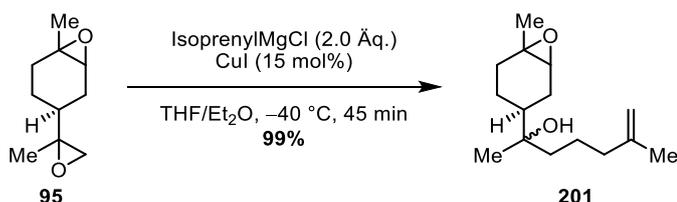
Die Umsetzung des Chlorids **198** zum entsprechenden Grignard-Reagenz **200** erfolgte mit einem Überschuss an elementarem Magnesium in Diethylether beziehungsweise Tetrahydrofuran. Der Beginn der Reaktion erwies sich dabei als schwierig, unabhängig vom Lösungsmittel konnte in vielen Ansätzen keine Bildung der Grignard-Verbindung beobachtet werden. Die Reaktivität des Magnesiums sollte dabei durch Mörsern sowie durch Waschen mit Salzsäure (1 M), *i*-Propanol und Diethylether erhöht werden. Des Weiteren wurden substöchiometrische Mengen an Iod, beziehungsweise 1,2-Dichlorethan (DCE) als Initiator eingesetzt. Die oft verwendeten Reaktionsinitiatoren 1,2-Dibromethan und 1,3-Dibrompropan kamen nicht zum Einsatz, da diese zur Anwesenheit von Bromidionen im darauffolgenden Schritt führen und somit die Epoxidöffnung hemmen würden. Eine weitere, häufig verwendete Methode, das Erhitzen des Reaktionsgemisches, konnte nur stark eingeschränkt genutzt werden, da hohe

Temperaturen zur Zersetzung des Chlorids **198** führten. Bei der Reaktionsoptimierung musste außerdem festgestellt werden, dass unter denselben Bedingungen, die zuvor zur Bildung des Grignard-Reagenzes **200** führten, bei Wiederholung des Versuchs oft keine Reaktion stattfand. Die besten Ergebnisse ließen sich in Diethylether mit wenigen Tropfen DCE als Initiator erreichen, wobei das Reaktionsgemisch mit einer Heißluftpistole kurz zum Sieden gebracht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde (**Schema 81**). Die Ausbeute der Reaktion wurde durch Messen des Volumens der erhaltenen Lösung und Titration eines kleinen Anteils mit Menthol (als 1 M Lösung in THF) und 1,10-Phenantrolin ermittelt.^[110,214,215]



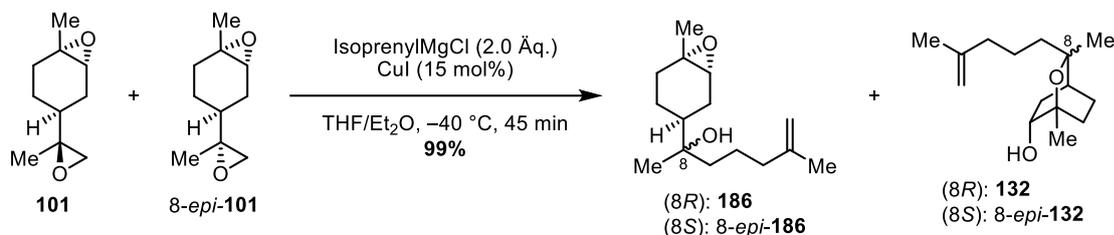
Schema 81: Darstellung des Grignard-Reagenzes **200** aus dem Chlorid **198**.

Mit dem hergestellten Isoprenylmagnesiumchlorid (**200**) sollte die selektive Alkylierung des terminalen Epoxids im Bisepoxid **101** untersucht. Zunächst wurde das aus der Prileschajew-Epoxidierung hervorgegangene Diastereomerengemisch **95** bei tiefer Temperatur umgesetzt (**Schema 82**). Bereits nach kurzer Reaktionszeit wurde das Startmaterial vollständig verbraucht. Die erhaltenen Produkte ließen sich durch Chromatographie nicht trennen und in die erneute Messung der NMR-Probe nach 7 d zeigte, dass die gebildeten tertiären Alkohole teilweise weiterreagierten. Dies war im Einklang mit der Literatur, in der die leichte Umsetzung strukturell ähnlicher tertiärer Alkohole zu den entsprechenden oxabicyclischen, sekundären Alkoholen beschrieben wurde.^[112]



Schema 82: Umsetzung des Gemisches aus 4 diastereomeren Bisepoxiden mit IsoprenylMgCl (**200**) und CuI.

Die Öffnung der durch Shi-Epoxidierung synthetisierten Limonendioxide **101** und 8-*epi*-**101** sollte nur zu zwei tertiären Alkoholen führen, die leichter trennbar sein sollten (**Schema 83**). Unter den zuvor getesteten Bedingungen wurde deren 1:1-Gemisch nach 1 h vollständig zu den Alkoholen **186** und 8-*epi*-**186** umgesetzt. Als diese durch Säulenchromatographie getrennt werden sollten, wurde als einziges reines Produkt eine geringe Menge des bicyclischen sekundären Alkohols 8-*epi*-**132** erhalten. Weiterhin wurde je eine Mischfraktion aus allen Alkoholen sowie aus den tertiären Alkoholen **186** und 8-*epi*-**186** erhalten.

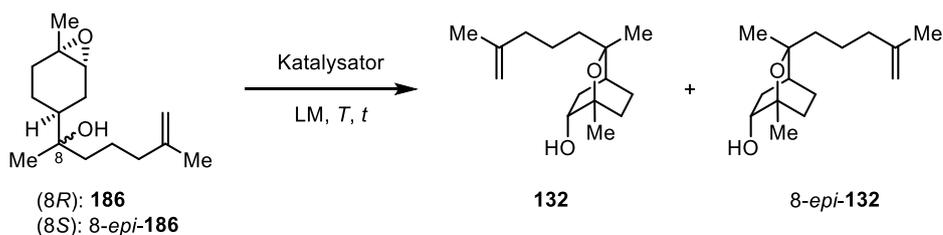


Aufgrund der schweren Trennung der Epoxyalkohole **186** und **8-epi-186** und ihrer Neigung, die intramolekulare Folgereaktion einzugehen, wurden sie ohne Isolierung direkt weiter umgesetzt.

2.3.5 Intramolekulare Epoxidöffnung

Für den Aufbau der sekundären Alkohole **186** und **8-epi-186** wurde das Rohprodukt der intermolekularen Epoxidöffnung in kleinere Proben aufgeteilt, die mit verschiedenen Katalysatoren umgesetzt wurden, die den Ringschluss beschleunigen sollten (**Tabelle 18**). Da das Startmaterial und die Produkte ein beinahe identisches Laufverhalten in allen getesteten Laufmittelgemischen aufwiesen, erfolgte die Reaktionskontrolle durch regelmäßige Entnahme von Proben und deren Analyse durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Die Signale der neben dem Epoxid befindlichen Wasserstoffe bei 3 ppm verschoben sich im Laufe der Reaktion weiter ins Tieffeld bis 3.7 ppm. Da diese Signale von allen anderen gut abgrenzbar waren, eigneten sie sich ideal zur Reaktionskontrolle.

Tabelle 18: Bedingungen zur intramolekularen Epoxidöffnung der Epoxyalkohole **186** und **8-epi-186**.



Eintrag	Katalysator	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[a]
1	HCl (1 M, wässr., 5 mol%)	CHCl_3	23	5	Kein Umsatz
2	NaOH (10% wässr., 20 mol%)	CHCl_3	23	16	Kein Umsatz
3	–	CHCl_3	23→45	17+7	Kein Umsatz
4	4 Å MS (20% w/w)	CHCl_3	23	18	Wenig Umsatz
5	4 Å MS (20% w/w)	CHCl_3	45	168	80% Umsatz
6	Amberlyst® 15 (20% w/w)	CHCl_3	23	20	Isomerisierung
7	4 Å MS (20% w/w)	–	90	16	69% 132 und 8-epi-132 ^[b]

[a] Ermittelt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. [b] Isolierte Ausbeute.

Die erst zuerst getesteten Bedingungen unter Katalyse einer Brønsted-Säure (**Tabelle 18, Eintrag 1**), beziehungsweise -Base (**Eintrag 2**) führten zu keinem Umsatz, genauso wie das Erhitzen in Chloroform ohne Katalysator (**Eintrag 3**). Durch den Einsatz von Molekularsieb wurde bei Raumtemperatur die

langsame Umsetzung des Startmaterials erreicht (**Eintrag 4**). Nach 7 d Rühren beim Sieden wiesen die betrachteten NMR-Signale der Produkte und der Edukte ein Verhältnis von 4:1 auf (**Eintrag 5**). Es wurde versucht, die Reaktion mit einer stärkeren Säure, dem Ionentauscher Amberlyst® 15 zu beschleunigen (**Eintrag 6**). Diese führte jedoch bereits bei Raumtemperatur zur Isomerisierung der 1,1-disubstituierten zur entsprechenden trisubstituierten Doppelbindung (**Abb. 13**). Schließlich sollte mit Molekularsieb als milderem Katalysator bei noch höherer Temperatur eine ausreichend kurze Reaktionszeit ohne Isomerisierung der C=C-Doppelbindung erreicht werden. Dazu wurde auf die Verwendung eines Lösungsmittels verzichtet und das Startmaterial mit dem Molekularsieb auf 90 °C erhitzt (**Eintrag 7**). Nach kürzerer Reaktionszeit wurde somit der vollständige Umsatz erreicht und die diastereomeren Produkte **132** und 8-*epi*-**132** wurden in guter Ausbeute erhalten. Durch mehrmalige Reinigung mittels Säulenchromatographie wurden die einzelnen Produkte in 34% und 35% isoliert, wobei die Ausbeuten bezogen auf das Gemisch der Limonendioxide **101** und 8-*epi*-**101** und über zwei Stufen berechnet wurden.

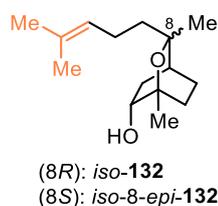
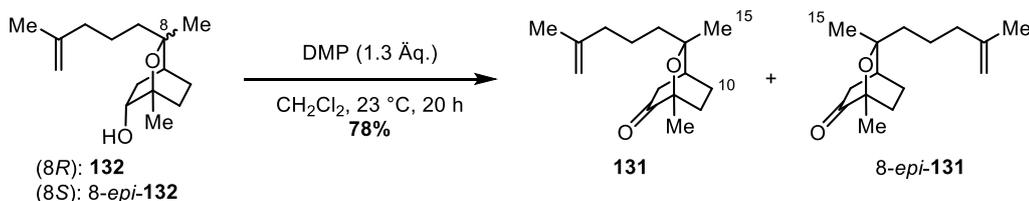


Abb. 13: Isomerisierungsprodukte mit Amberlyst® 15.

2.3.6 Oxidation zu den Ketonen **131** und 8-*epi*-**131**

Da sich die Trennung der sekundären Alkohole **132** und 8-*epi*-**132** als schwierig erwies, wurde versucht, deren 1:1-Gemisch zu oxidieren und die Ketone danach voneinander säulenchromatographisch zu trennen. Die Alkohole **132** und 8-*epi*-**132** sollten mit dem Dess–Martin-Periodinan (DMP) in Dichlormethan umgesetzt werden. Dafür wurde das Oxidationsmittel aus 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) und Acetanhydrid in Eisessig dargestellt.^[157] Bei der Oxidation mit DMP konnte bei 20 °C nach 1 h der vollständige Verbrauch der Startmaterialien festgestellt werden. Die Trennung der C8-Epimere erwies sich jedoch erneut als problematisch. Zwar konnten die Ketone **131** und 8-*epi*-**131** durch Säulenchromatographie teilweise voneinander getrennt werden, wobei aus 1.18 mmol Startmaterial 0.297 mmol reines **131** und 0.150 mmol reines 8-*epi*-**132** erhalten wurden. Allerdings befand sich ein erheblicher Teil der dargestellten Ketone in der Zwischenfraktion bestehend aus 0.149 mmol **131** und 0.316 mmol 8-*epi*-**131** (**Schema 84**).



Schema 84: Oxidation des 1:1 Epimerengemisches aus **132** und 8-*epi*-**132**.

Zur eindeutigen Identifikation der einzelnen C8-Epimere wurden NOE-Experimente durchgeführt, wobei das zuvor durch andere 2D-NMR-Spektren zugeordnete Signal der Position 15 (**Schema 84**)

angeregt wurde. Beim leicht polarerer Produkt wurde die Korrelation des α -Wasserstoffes der Carbonylgruppe bei 2.7 ppm mit der angeregten Methylgruppe durch der Kern-Overhauser-Effekt beobachtet. Die Voraussetzung hierfür ist die räumliche Nähe mit einer maximalen Entfernung von 4 Å, sodass dieses als das ungewünschte Epimer 8-*epi*-**131** identifiziert wurde (**Abb. 14**, unten). Beim unpolarerer Keton **131** wurde hingegen keine Korrelation zwischen dieser Position festgestellt. Stattdessen zeigte die Methylengruppe 10 die Korrelation mit der angeregten Methylgruppe (**Abb. 14**, oben).

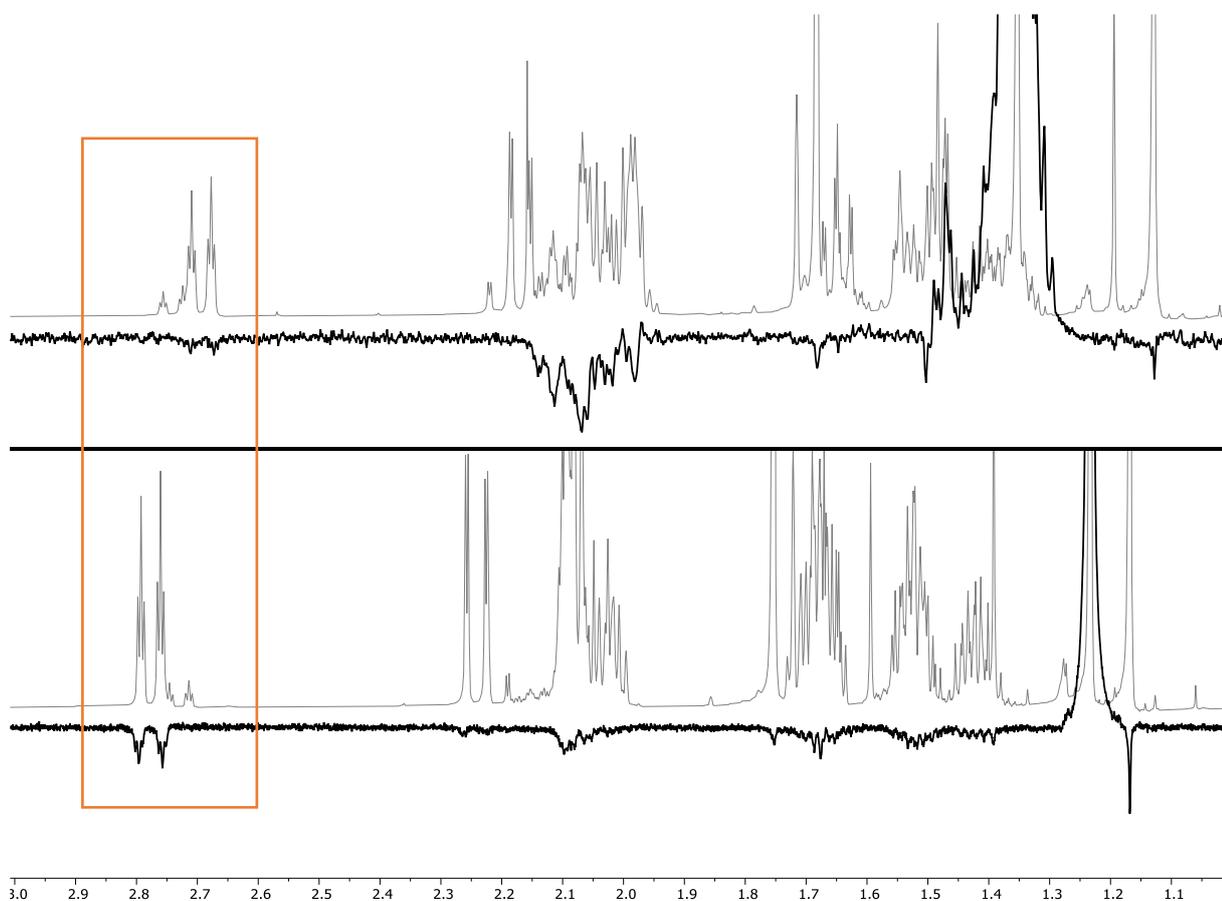
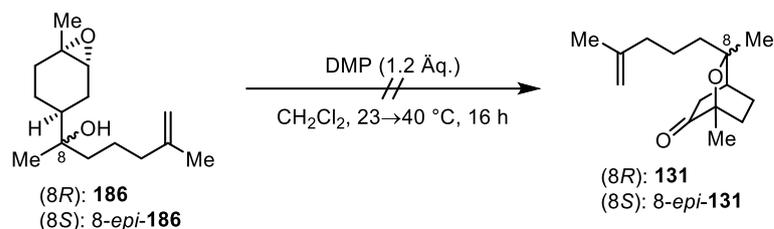


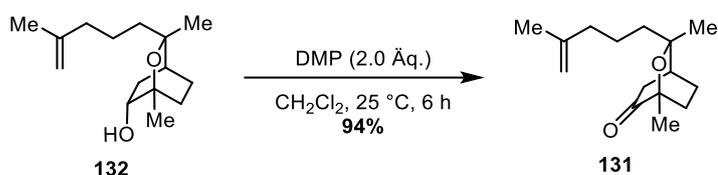
Abb. 14: Ausschnitte der NOE-Spektren der Ketone **131** (oben) und 8-*epi*-**131** (unten) mit den entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

Es wurde versucht, den intramolekularen Ringschluss der tertiären Alkohole **186** und 8-*epi*-**186** zusammen mit der darauffolgenden Oxidation als eine Eintopfreaktion durchzuführen. Dabei sollte die im DMP als Zersetzungsprodukt und Verunreinigung vorhandene Essigsäure den intramolekularen Angriff des Alkohols auf das Epoxid durch Protonierung des Letzteren katalysieren. Die somit *in situ* dargestellten Alkohole sollten dann mit der hypervalenten Iodverbindung direkt in die Ketone überführt werden (**Schema 85**). Da bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde das Gemisch zum Sieden erhitzt, dennoch wurden die intermediären sekundären Alkohole unter den Reaktionsbedingungen nicht erzeugt, sodass sie auch nicht oxidiert werden konnten.



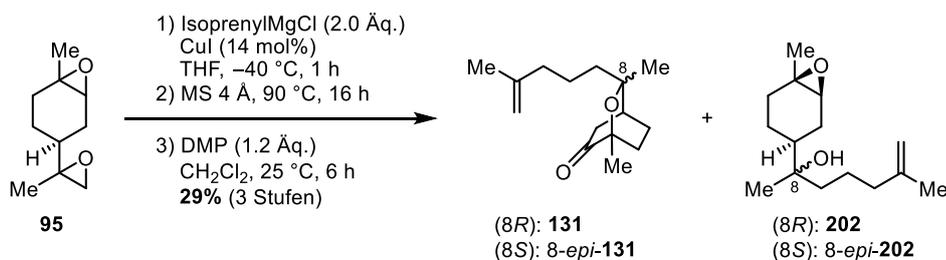
Schema 85: Versuchte Eintopfreaktion zur direkten Umsetzung der tertiären Alkohole **186** und 8-*epi*-**186** in die Ketone **131** und 8-*epi*-**131**.

Nach der Oxidation des Epimerengemisches wurde die Umsetzung der zuvor getrennten Alkohole untersucht, die ohne Schwierigkeiten verlief. Der sekundäre Alkohol **132** wurde unter den zuvor etablierten Bedingungen in sehr guter Ausbeute in das entsprechende Keton **131** überführt (**Schema 86**). Die Trennung von den Nebenprodukten erfolgte durch Säulenchromatographie, die deutlich einfacher verlief als beim Epimerengemisch, da in diesem Fall das Diastereomer 8-*epi*-**131** nicht abgetrennt werden musste. Die Oxidation des Alkohols 8-*epi*-**132** lieferte das Keton 8-*epi*-**131** in 76% Ausbeute.



Schema 86: Oxidation des sekundären Alkohols **132** zum Keton **131**.

Als präparativ vereinfachte Route wurde versucht, die Ketone **131** und 8-*epi*-**131** aus dem aus der Prileschajew-Epoxidierung hervorgegangenen Epoxidgemisch **95** über zwei Epoxidöffnungen mit anschließender Oxidation ohne Reinigungsschritte dazwischen zu synthetisieren. 7.5 mmol Epoxidgemisch **95** wurde mit Isoprenylmagnesiumchlorid umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt zunächst mit Molekularsieb erhitzt, dann wurde das erhaltene Öl mit einem leichten Überschuss an DMP in Dichlormethan oxidiert. Die Ketone wiesen eine deutlich geringere Polarität als die Epoxyalkohole **202** und 8-*epi*-**202** auf, von denen sie leicht separiert werden konnten, und sie wurden in 29% Ausbeute erhalten. Bezogen auf die Bisepoxide **101** und 8-*epi*-**101**, die 55% des Ausgangsmaterials ausmachten, ergab sich eine Ausbeute von 53% über drei Stufen (**Schema 87**).

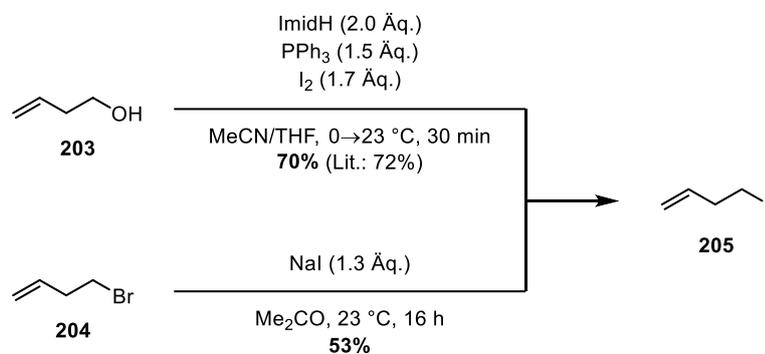


Schema 87: Reaktionssequenz zur Synthese der Ketone **131** und 8-*epi*-**131**.

2.3.7 α -Alkylierung der Ketone **131** und 8-*epi*-**131**

Als Testsystem wurde erst das Keton 8-*epi*-**131** als Substrat für die α -Alkylierung gewählt. Mit verschiedenen Homoallylhalogeniden und Basen sollte die Synthese α -funktionalisierter Ketone untersucht werden. Homoallylbromid ist kommerziell verfügbar, das reaktivere Iodid **205** musste hingegen

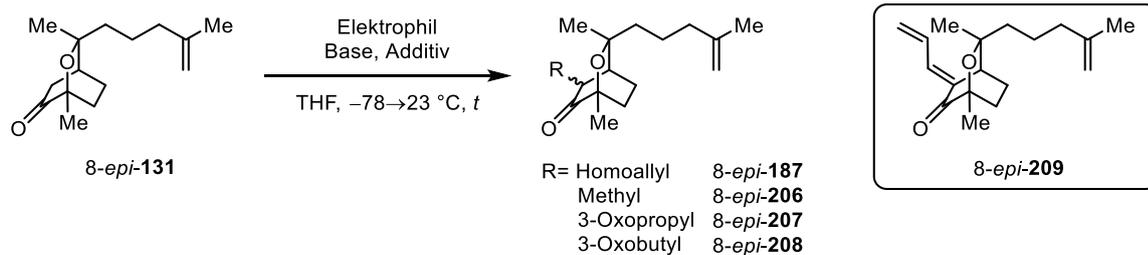
hergestellt werden. Dies erfolgte ausgehend vom entsprechenden Alkohol **203** über eine Appel-Reaktion,^[216] beziehungsweise über eine Finkelstein-Reaktion^[217] des Bromids **204** (Schema 88). In beiden Fällen wurde beim Entfernen des Lösungsmittels die schnelle Zersetzung des Produktes und die Bildung eines schwer löslichen Feststoffes beobachtet. Aufgrund der besseren Ausbeute und einfacheren Aufarbeitung wurde das aus der Appel-Reaktion hervorgegangene Iodid in den entsprechenden Testreaktionen eingesetzt.



Schema 88: Darstellung von Homoallyliodid (**205**)

Für die Alkylierungen wurde das Substrat mit NaHMDS oder *in situ* hergestelltem LDA bei verminderter Temperatur deprotoniert, wonach das Elektrophil hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde (Tabelle 19).

Tabelle 19: Getestete Bedingungen zur α -Funktionalisierung des Ketons 8-*epi*-**131**.



Eintrag	Elektrophil (Äq.)	Additiv (1.0 Äq.)	Base (Äq.) ^[a]	Deprot. [min]	t [h]	Ergebnis ^[b]
1	Homoallyliodid (3.0)	–	NaHMDS (1.2)	60	19	Kein Umsatz
2	Homoallyliodid (1.5)	DMPU	NaHMDS (1.2)	30	20	Kein Umsatz
3	Homoallyliodid (1.5)	DMPU	LDA (1.2)	30	19	Kein Umsatz
4	Homoallyliodid (5.3)	–	LDA (2.5)	15	19	Kein Umsatz
5	Homoallyliodid (5.0)	–	LDA (1.5)	15	16	Kein Produkt
6	Homoallylbromid (5.0)	–	LDA (2.5)	15	16	Kein Produkt
7	Methylvinylketon (2.0)	–	LDA (1.5)	15	20	Kein Produkt
8	Acrolein (5.0)	–	LDA (2.5)	15	22	29% 8- <i>epi</i> - 209
9 ^[c]	Methyliodid (5.3)	–	LDA (2.5)	15	17	71% 206 und 8- <i>epi</i> - 206

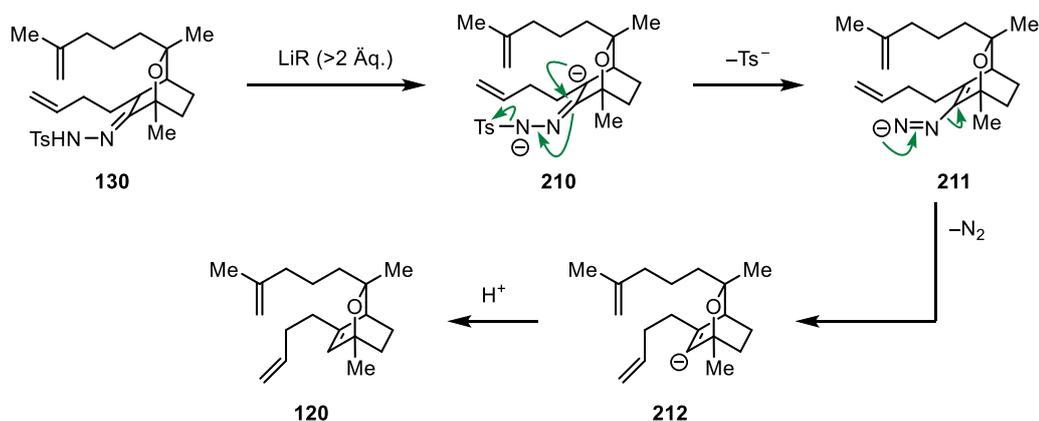
[a] NaHMDS: 1.9 M in THF, LDA: *in situ* dargestellt aus *n*-BuLi und DIPA. [b] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie. [c] Ein 1:1-Gemisch der Ketone **131** und 8-*epi*-**131** wurde eingesetzt.

Zunächst wurde NaHMDS in leichtem Überschuss mit 3 Äquivalenten Homoallyliodid eingesetzt, wobei kein Umsatz festgestellt wurde (**Tabelle 19, Eintrag 1**). Aufgrund der Vermutung, dass das Enolat eine ungenügende Reaktivität aufweisen könnte, wurde im nächsten Versuch DMPU als Additiv eingesetzt, das das Natriumion besser solvatisieren und das Enolat damit reaktiver machen sollte (**Eintrag 2**). Weder unter diesen Bedingungen, noch beim Einsatz von LDA als Base (**Eintrag 3**) wurde das Startmaterial umgesetzt. Durch Erhöhung der eingesetzten Mengen der Base und des Elektrophils konnte ebenfalls kein Umsatz erreicht werden (**Eintrag 4**). Dies deutete darauf hin, dass das Elektrophil unter den Reaktionsbedingungen zersetzt worden sein könnte, sodass weniger Base verwendet wurde, wobei das Startmaterial teilweise umgesetzt, aber ein komplexes Gemisch erhalten wurde (**Eintrag 5**). Der Versuch, Homoallylbromid statt -iodid als Elektrophil einzusetzen, führte auch zu einem komplexen Gemisch ohne isolierbares Produkt (**Eintrag 6**). Als weitere Elektrophile wurden auch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eingesetzt. Methylvinylketon lieferte dabei ein komplexes Gemisch (**Eintrag 7**), während bei Acrolein statt der 1,4-Addition eine Kondensation mit der Formylgruppe stattfand, was an den drei zusätzlichen olefinischen Signalen erkennbar war (**Eintrag 8**). Schließlich wurde Methyljodid als gutes und stabileres Elektrophil gewählt, womit die α -methylierten Produkte **206** und *8-epi-206* in 71% erhalten werden konnten (**Eintrag 9**). Damit wurde die Hypothese bekräftigt, dass der Misserfolg bei der α -Homoallylierung des Ketons *8-epi-131* zu einem erheblichen Teil an dem Elektrophil lag.

2.3.8 Hydrazone

2.3.8.1 Tosylhydrazone **130** und *8-epi-130*

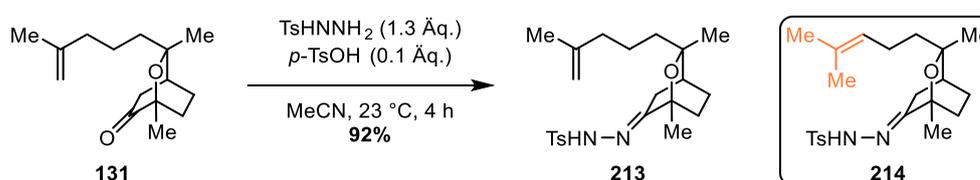
Die für den Zugang zum Trien **120** notwendige Olefinierung sollte entweder über die Eliminierung des Alkohols **124** oder über eine Shapiro-Reaktion des α -alkylierten Hydrazons **130** erfolgen. Das Hydrazone **130** sollte mit überstöchiometrischen Mengen an einem Lithiumorganyl versetzt werden, was unter Abspaltung von Lithiumtoluolsulfonat und elementarem Stickstoff das Vinylanion **212** liefern sollte. Protonierung der Vinylolithiumspezies bei der wässrigen Aufarbeitung sollte zum Trien **120** führen (**Schema 89**).



Schema 89: Mechanismus der Shapiro-Olefinierung am Beispiel des Tosylhydrazons **130**.

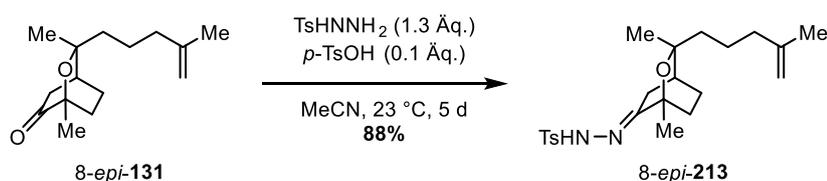
Zunächst wurde das nichtalkylierte Keton **131** in das entsprechende Tosylhydrazone **213** überführt. Dazu wurde das Substrat mit Tosylhydrazid zunächst ohne Säurekatalysator in MeCN gerührt, da eine

Isomerisierung der 1,1-disubstituierten Doppelbindung aufgrund der Erfahrungen bei der säurekatalysierten Cyclisierung des sekundären Alkohols **186** (Tabelle 18, Eintrag 6) vermieden werden sollte. Ohne Anwesenheit einer Säure waren 5 d für die vollständige Umsetzung des Startmaterials benötigt. Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde der Versuch mit katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure wiederholt.^[218] Dadurch wurde das Keton bereits nach 4 h vollständig umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Filtration über SiO₂ konnte das Tosylhydrazon **213** in exzellenter Ausbeute erhalten werden (Schema 90). Bei längerer Reaktionszeit wurde die langsame Isomerisierung der C=C-Doppelbindung und die Bildung des Hydrazons **214** beobachtet.



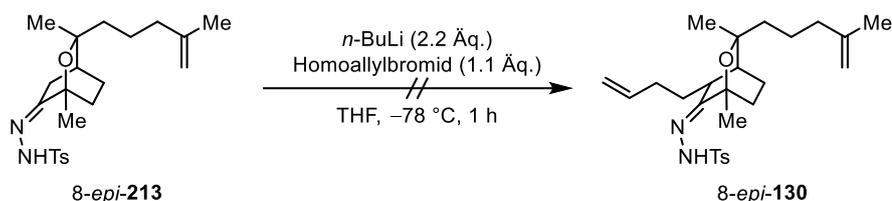
Schema 90: Darstellung des Tosylhydrazons **213** aus dem Keton **131**.

Die Synthese des C8-Epimers *8-epi-213* erfolgte unter den zuvor genutzten Bedingungen in ebenfalls sehr hoher Ausbeute (Schema 91). Im Gegensatz zu seinem C8-Epimer wurde beim Hydrazon *8-epi-213* nach mehreren Tagen keine Isomerisierung beobachtet. Der Versuch, das Gemisch beider diastereomerer Ketone **131** und *8-epi-131* zusammen zu den entsprechenden Tosylhydrazonen umzusetzen und diese dann voneinander zu trennen, wurde unternommen. Das 1:1-Gemisch der Ketone wurde zu den Hydrazonen **213** und *8-epi-213* umgesetzt, ihre Trennung scheiterte jedoch an dem identischen Laufverhalten beider Epimere mit verschiedenen Laufmittelgemischen. Dadurch konnte keine verbesserte Methode zur Trennung der C8-Epimere gefunden werden.



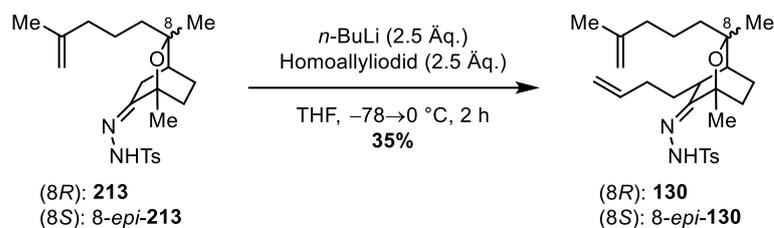
Schema 91: Darstellung des Tosylhydrazons *8-epi-213*.

Die Alkylierung des Tosylhydrazons *8-epi-213* wurde erst mit 2.2 Äq. *n*-BuLi als Base und Homoallylbromid als Elektrophil bei tiefer Temperatur versucht, wobei kein gewünschtes Produkt erhalten werden konnte (Schema 92).



Schema 92: Versuchte Alkylierung des Tosylhydrazons *8-epi-213*.

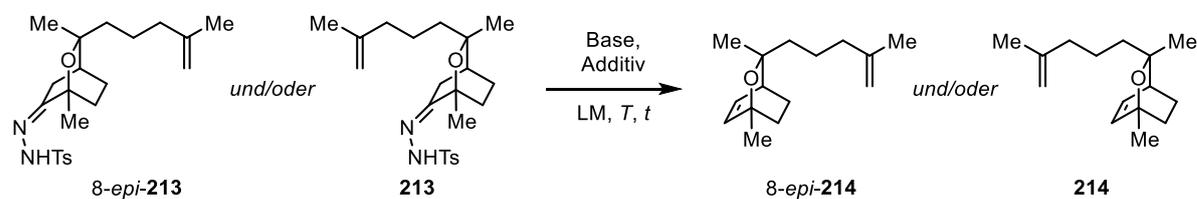
Mit dem reaktiveren Elektrophil Homoallyliodid konnte bei langsamer Erhöhung der Reaktionstemperatur von -78 °C auf 0 °C das 1:1-Gemisch der Epimere in moderater Ausbeute alkyliert werden (Schema 93).



Schema 93: Alkylierung des 1:1-Gemisches der Tosylhydrazone **213** und *8-epi-213*.

Für die Untersuchung der Shapiro-Reaktion wurden die Tosylhydrazone **213** und *8-epi-213* als Testsysteme ausgewählt, mit denen die vielversprechendsten Bedingungen für die Olefinierung der α -alkylierten Derivate **130** und *8-epi-130* gefunden werden sollten. Dazu wurden verschiedene Lithiumorganyle als Basen verwendet. Die Lösungen wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei tiefer Temperatur angesetzt und auf Raumtemperatur erwärmt, wobei in regelmäßigen Zeitabständen kleine Proben aus dem Reaktionsgemisch entnommen und untersucht wurden (**Tabelle 20**).

Tabelle 20: Bedingungen zur versuchten Shapiro-Olefinierung der Tosylhydrazone **213** und *8-epi-213*.



Eintrag	SM	Base ^[a] (Äq.)	Additiv (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[b]
1	<i>8-epi-213</i>	<i>n</i> -BuLi (10)	TMEDA (10)	<i>n</i> -Hexan	-78→23	2	Kein Umsatz
2	Gemisch ^[c]	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	Et ₂ O	-78→23	2	Kein Umsatz
3	<i>8-epi-213</i>	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	THF	-78→23	2	Kein Umsatz
4	Gemisch ^[c]	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	Et ₂ O	0→23	2	Kein Umsatz
5	<i>8-epi-213</i>	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	THF	0→23	3	Kein Umsatz
6	Gemisch ^[c]	<i>t</i> -BuLi (4.0)	–	Et ₂ O	0→23	2	Kein Umsatz
7	Gemisch ^[c]	MeLi (30)	–	Et ₂ O	0→23	2	Kein Umsatz
8	<i>8-epi-213</i>	<i>t</i> -BuLi (4.0)	–	THF	0→23	2	Kein Umsatz
9	<i>8-epi-213</i>	MeLi (30)	–	THF	0→23	2	Spuren ^[d]

[a] *n*-BuLi: 2.4 M in *n*-Hexan, *t*-BuLi: 1.7 M in *n*-Pentan, MeLi: 2.4 M in Et₂O. [b] Ermittelt durch DC und GC-MS. [c] Ein 1:1-Gemisch aus **213** und *8-epi-213* wurde als Startmaterial eingesetzt. [d] Die Masse des Produktes wurde durch GC-MS gefunden.

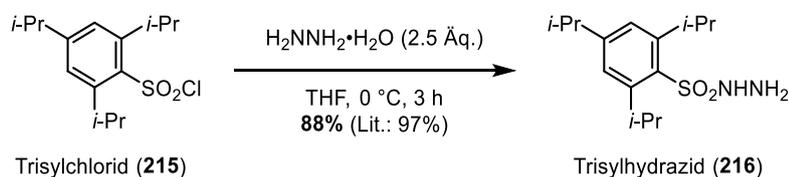
Erst wurde *n*-Butyllithium bei -78 °C in Anwesenheit von TMEDA im unpolaren Lösungsmittel *n*-Hexan, im polareren Diethylether und im polaren THF zur Deprotonierung eingesetzt. Keiner dieser Ansätze zeigte den Umsatz des Hydrazons (**Tabelle 20, Einträge 1–3**). Mit den polareren Lösungsmitteln wurden die Versuche bei höherer Temperatur wiederholt, ohne dass es zur Umsetzung des Startmaterials geführt hätte (**Einträge 4, 5**). Als nächstes wurden weitere Lithiumbasen, *tert*-Butyllithium und Methylithium in Diethylether und Tetrahydrofuran eingesetzt (**Einträge 6–9**). Auch unter diesen

Bedingungen konnte kein oder minimaler Umsatz festgestellt werden. Lediglich mit einem großen Überschuss an Methyllithium in Tetrahydrofuran wurden Spuren des gewünschten Produktes *8-epi-214* durch hochaufgelöste Massenspektrometrie gefunden werden (**Eintrag 9**).

Als mögliches Problem bei den misslungenen Shapiro-Reaktionen der Tosylhydrazone **213** sowie *8-epi-213* wurden die freien Wasserstoffe an den *ortho*-Positionen des Tolyrestes identifiziert. Diese können unter den stark basischen Reaktionsbedingungen deprotoniert und somit zu einem Trianion führen. Um diese *ortho*-Positionen zu blockieren, werden in der Shapiro-Olefinierung oft Trisylhydrazone eingesetzt, in denen die *ortho*- und *para*-Stellungen mit Isopropylgruppen substituiert sind. Dadurch kann die Bildung eines Trianions verhindert werden.^[139] Aus diesem Grund sollten aus den Ketonen die entsprechenden Trisylhydrazone dargestellt und diese in der Shapiro-Reaktion eingesetzt werden.

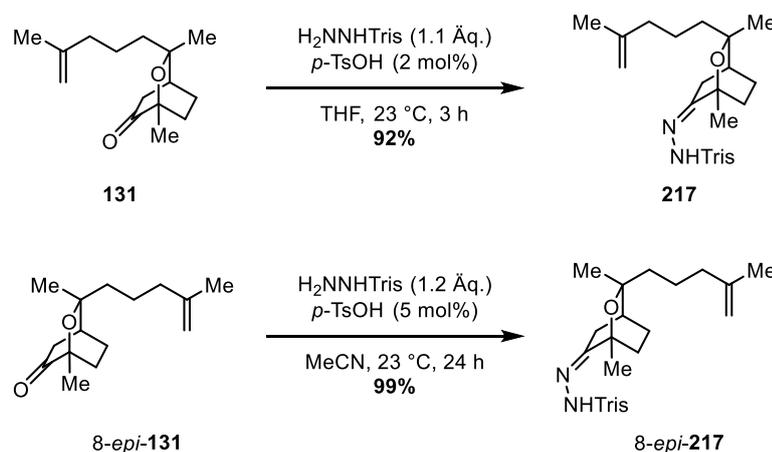
2.3.8.2 Trisylhydrazone **217** und *8-epi-217*

Für die Synthese der entsprechenden Trisylhydrazone aus den Ketonen **131** und *8-epi-131* wurde zunächst das benötigte Trisylhydrazid (**216**) aus Trisylchlorid (**215**) und Hydrazinhydrat gebildet. Nach Literaturbedingungen wurde das Sulfonylhydrazid in sehr guter Ausbeute erhalten (**Schema 94**).^[219]



Schema 94: Synthese von Trisylhydrazid (**216**) aus Trisylchlorid (**215**) und Hydrazinhydrat.

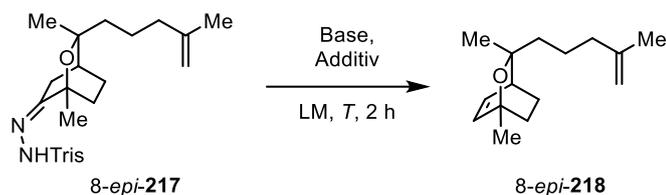
Die Ketone **131** und *8-epi-131* wurden analog zur Synthese strukturell ähnlicher Hydrazone^[218] in sehr guter Ausbeute in jeweils das entsprechende Trisylhydrazone überführt (**Schema 95**). Die Isolierung der erhaltenen Produkte wurde dadurch erschwert, dass das eingesetzte Trisylhydrazid ein fast identisches Laufverhalten aufwies, wie die Hydrazone. Bei der Umsetzung des Epimerengemisches der Ketone konnten die erhaltenen Diastereomere wie schon bei den Tosylhydrazonen **213** und *8-epi-213* nicht durch manuelle oder automatisierte Säulenchromatographie getrennt werden.



Schema 95: Synthese der Trisylhydrazone **217** und *8-epi-217*.

Die Shapiro-Olefinierung wurde mit dem Trisylhydrazon 8-*epi*-**217** weiter untersucht, wobei wie schon bei den Tosylhydrazonen verschiedene Lithiumorganyle zum Einsatz kamen (**Tabelle 21**).

Tabelle 21: Getestete Bedingungen zur Shapiro-Olefinierung des Trisylhydrazons 8-*epi*-**217**.

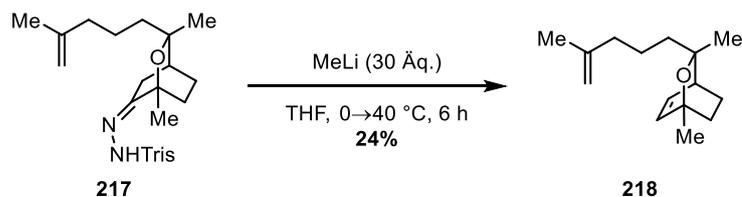


Eintrag	Base ^[a] (Äq.)	Additiv (Äq.)	LM	T [°C]	Ergebnis ^[b]
1	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	Et ₂ O	-78→23	Kein Umsatz
2	<i>n</i> -BuLi (5.0)	TMEDA (5.4)	Et ₂ O	0→23	Spuren ^[c]
3	<i>t</i> -BuLi (4.0)	–	Et ₂ O	0→23	Kein Umsatz
4	MeLi (30)	–	Et ₂ O	0→23	Spuren ^[c]
5	MeLi (30)	–	THF	0→40	23% 8-<i>epi</i>-218

[a] *n*-BuLi: 2.4 M in *n*-Hexan, *t*-BuLi: 1.7 M in *n*-Pentan, MeLi: 2.4 M in Et₂O. [b] Ermittelt durch DC, HRMS und ¹H-NMR-Spektroskopie. [c] Die Masse des Produktes wurde im hochaufgelösten Massenspektrum gefunden.

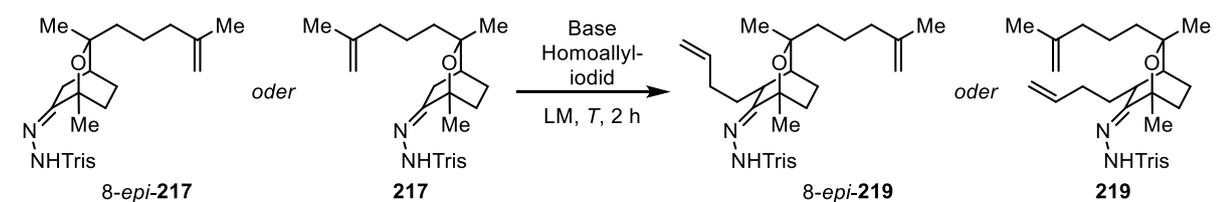
Zuerst wurde das Hydrazon 8-*epi*-**217** bei -78 °C in Diethylether mit *n*-Buli und TMEDA umgesetzt und das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wobei kein Umsatz beobachtet wurde (**Tabelle 21, Eintrag 1**). Als die Reaktion mit den gleichen Reagenzien bei 0 °C angesetzt wurde, konnte zwar die Masse des erwarteten Produktes im hochaufgelösten Massenspektrum gefunden, es aber nicht isoliert werden (**Eintrag 2**). Für die weiteren Reaktionen wurde andere Basen verwendet. Mit *t*-BuLi ließ sich wieder kein Umsatz erreichen (**Eintrag 3**). Mit Methylolithium wurden bei Raumtemperatur nur Spuren des Produktes gefunden (**Eintrag 4**), nach Erwärmen auf 40 °C in THF konnte das Olefin 8-*epi*-**218** in 23% isoliert werden (**Eintrag 5**).

Unter diesen Bedingungen wurde auch das Trisylhydrazon **217** umgesetzt. Trotz der längeren Reaktionszeit konnte hier keine maßgeblich höhere Ausbeute erzielt werden. Das Olefin **218** wurde mit 24% Ausbeute erhalten (**Schema 96**).



Schema 96: Darstellung vom Olefin **218** über eine Shapiro-Olefinierung des Hydrazons **217**.

Nach der erfolgreichen Umsetzung der Trisylhydrazone **217** und 8-*epi*-**217** in Shapiro-Olefinierungen sollten ihre α -funktionalisierten Derivate **219** und 8-*epi*-**219** hergestellt und unter Shapiro-Bedingungen ebenfalls umgesetzt werden (**Tabelle 22**).

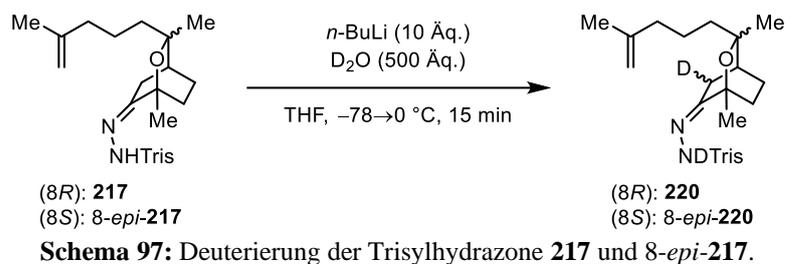
Tabelle 22: Getestete Bedingungen zur α -Alkylierung der Trisilylhydrazone **217** und 8-*epi*-**217**.

Eintrag	SM	Base ^[a] (Äq.)	Homoallyliodid ^[b]	LM	T [°C]	Ergebnis ^[c]
1	217	<i>n</i> -BuLi (2.5)	2.5 Äq.	THF	-78	38% 219
2	217	<i>n</i> -BuLi (2.5)	2.5 Äq.	THF	-100	Wenig Umsatz
3	8- <i>epi</i> - 217	MeLi (3.2)	4.0 Äq.	THF	-78→0	Wenig Umsatz
4	8- <i>epi</i> - 217	MeLi (3.2)	4.0 Äq.	Et ₂ O	-78→0	Wenig Umsatz
5	217	<i>n</i> -BuLi (10)	10 Äq.	THF	-78	7% 219
6	217	<i>n</i>-BuLi (2.5)	10 Äq.	THF	-78	45% 219 + 12% 217
7	217	<i>n</i> -BuLi (2.0)	3.6 Äq.	THF	-78	25% 219 + 28% 217
8	8- <i>epi</i> - 217	LDA (2.4)	2.0 Äq.	THF	-78	Kein Produkt

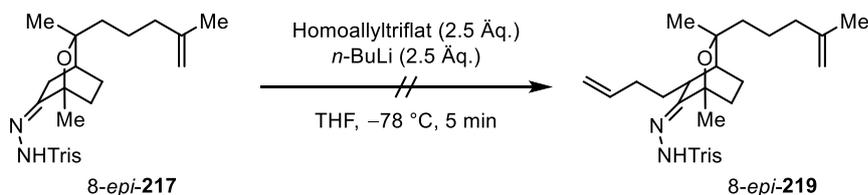
[a] *n*-BuLi: 1.6 oder 2.0 M in *n*-Hexan, MeLi: 2.4 M in Et₂O. [b] 69%w/w oder 71%w/w in *n*-Pentan. [c] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Die Alkylierung des Hydrazons **217** erfolgte zunächst unter den Bedingungen, die zu den α -funktionalisierten Tosylhydrazonen **213** und 8-*epi*-**213** führten (**Schema 93**), wodurch das gewünschte Produkt **219** in 38% erhalten wurde (**Tabelle 22, Eintrag 1**). Bei noch tieferer Temperatur wurde kaum Umsatz beobachtet (**Eintrag 2**). Es wurde versucht das C8-Epimer 8-*epi*-**217** mit MeLi als Base umzusetzen, was bei der Shapiro-Olefinierung zum Erfolg führte (**Einträge 3, 4**). Dies lieferte sowohl in THF (**Eintrag 3**) als auch Et₂O (**Eintrag 4**) sehr geringem Umsatz, sodass in den weiteren Versuchen wieder *n*-BuLi eingesetzt wurde. Ein hoher Überschuss an beiden Reagenzien führte zu sehr geringer Ausbeute (**Eintrag 5**), was möglicherweise durch die Zersetzung des Elektrophils durch überschüssiges *n*-BuLi verursacht wurde. Durch den Einsatz der Base in kleinem und des Elektrophils in großem Überschuss wurde die Ausbeute der Alkylierung auf 45% erhöht (**Eintrag 6**). Daneben wurden 12% des Startmaterials reisoliert, worauf basierend eine Ausbeute von 51% berechnet werden kann. Um die Zersetzung des Elektrophils durch überschüssig vorhandenes *n*-BuLi zu verhindern, wurde das Hydrazon **217** mit genau 2.0 Äquivalenten Base deprotoniert, bevor das Elektrophil zugegeben wurde (**Eintrag 7**). Dadurch wurde weniger Produkt erhalten und mehr Startmaterial reisoliert, was auf die unvollständige Deprotonierung hindeutete. Es wurde versucht, das Hydrazon mit LDA zu deprotonieren, wodurch das Startmaterial verbraucht, aber kein gewünschtes Produkt erhalten wurde (**Eintrag 8**).

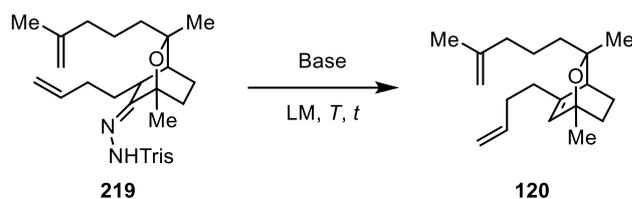
Um zu überprüfen, ob die Deprotonierung bei -78 °C vollständig erfolgt, wurde das 1:1-Gemisch der Hydrazone **217** und 8-*epi*-**217** bei dieser Temperatur mit einem hohen Überschuss an *n*-BuLi vermengt. Nach 15 min wurde D₂O zugegeben, wodurch die vorher deprotonierten Positionen deuteriert wurden (**Schema 97**).



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war das Singulett bei 7.24 ppm komplett verschwunden, was auf die vollständige Deuterierung am Stickstoff hindeutete. Die Signale der α -Protonen des Hydrazons bei 2.50 und 2.07 ppm, integrierten jeweils als 0.5 H. Zudem erschienen sie als Triplet (statt Dublett von Triplet) beziehungsweise Dublett (statt Dublett von Dublett), was durch den Austausch Kopplungspartners am selben Kohlenstoff durch Deuterium verursacht wurde. Da die Kopplungskonstanten mit Deuterium an derselben Position oft sehr niedrig sind, konnte im aufgenommenen Spektrum keine Kopplung mit dem Deuterium gesehen werden. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Deprotonierung in α -Stellung zum Hydrazon zwar vollständig ablief, sie oder das Abfangen durch D_2O aber ohne Stereoselektivität erfolgte. Dadurch wurde festgestellt, dass die Deprotonierung keine Hürde zur Alkylierung darstellte und die nur moderate Ausbeute durch das problematische Elektrophil verursacht wurde. Als alternatives Elektrophil wurde schließlich Homoallyltriflat^[220] eingesetzt, mit dem das Hydrazon 8-*epi*-**217** jedoch ein komplexes Gemisch ohne das alkylierte Produkt erhalten wurde (**Schema 98**).



Das aus der Alkylierung hervorgegangene Trisylhydrazone **219** sollte in einer Shapiro-Reaktion in das Olefin **120** umgesetzt werden, mit dem die Ringschlussmetathese zum Aufbau des zehngliedrigen Ringes durchgeführt werden sollte. Bei der Shapiro-Olefinierung wurde versucht, das Substrat ähnlich wie in den Testreaktionen (**Tabelle 21**) mit verschiedenen Lithiumbasen umzusetzen und dabei die optimalen Bedingungen zu finden (**Tabelle 23**).

Tabelle 23: Getestete Bedingungen zur Shapiro-Olefinierung des Trisylhydrazons **219**.

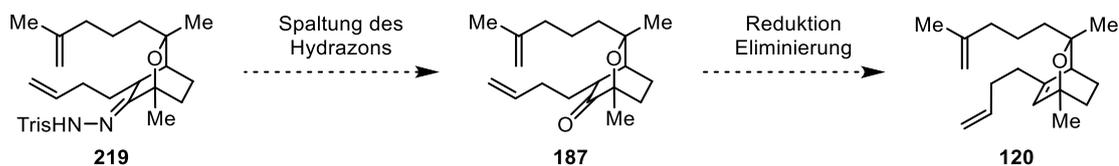
Eintrag	Base ^[a] (Äq.)	LM	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ergebnis ^[b]
1	MeLi (10)	THF	0→40	2	Kein Umsatz
2	MeLi (10)	THF	60	1	Kein gewünschtes Produkt
3	MeLi (15)	Et ₂ O	0→35	16	Komplexes Gemisch
4	MeLi (30)	THF	0→50	2	Kein gewünschtes Produkt
5	<i>n</i> -BuLi (3.0)	THF	0→40	1	Kein gewünschtes Produkt
6	<i>n</i> -BuLi (4.1)	THF	-78→40	2	Wenig Umsatz

[a] *n*-BuLi: 2.4 M in *n*-Hexan, MeLi: 2.4 M in Et₂O. [b] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Erst wurden die Bedingungen untersucht, bei denen die nichtfunktionalisierten Hydrazone **217** und *8-epi-217* in die Olefine **218** und *8-epi-218* überführt wurden, wobei jedoch kein Umsatz beobachtet wurde (**Tabelle 23, Eintrag 1**). Bei höherer Temperatur wurde ein Gemisch aus mehreren ungewünschten Produkten ohne das Trien **120** erhalten (**Eintrag 2**). Beim Wechsel des Lösungsmittels zum niedriger siedenden Diethylether wurde die Reaktion bei milderer Temperatur durchgeführt (**Eintrag 3**), Nach 2 h war wenig Umsatz erkennbar, sodass die Reaktion über Nacht weitergerührt wurde, wonach ein komplexes Produktgemisch erhalten wurde. Weder ein höherer Überschuss an MeLi, noch die Wahl einer anderen Base führten zum gewünschten Produkt (**Einträge 4, 5**). Als die Reaktion mit *n*-BuLi bei tiefer Temperatur durchgeführt wurde, konnte erneut nur ein minimaler Umsatz und keine Bildung des Olefins **120** erreicht werden (**Eintrag 6**). Alle Versuche zur Shapiro-Olefinierung der Trisylhydrazone **219** und *8-epi-219* führten entweder zu keinem Umsatz, oder zur Bildung von ungewünschten Nebenprodukten, sodass eine alternative Route zum Trien **120** notwendig war.

2.3.8.3 Spaltung des alkylierten Hydrazons **219**

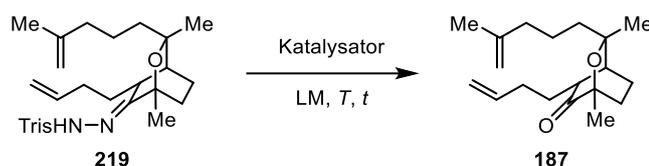
Da die Shapiro-Olefinierung nur mit den nichtfunktionalisierten Trisylhydrazonen **217** und *8-epi-217* aber nicht mit dem α -homoallylierten Derivat erfolgreich ablief, sollte das alkylierte Hydrazon **219** über eine alternative Sequenz von drei Stufen in das Olefin **120** überführt werden. Zuerst sollte das Hydrazon gespalten und in das alkylierte Keton **187** umgesetzt werden. Dieses sollte dann zum entsprechenden Alkohol **124** reduziert werden, der nach Eliminierung das Olefin **120** liefern sollte (**Schema 99**).



Schema 99: Geplante Synthese des Triens **120** aus dem Hydrazone **219** über drei Stufen.

In der Literatur gibt es zahlreiche Methoden zur Spaltung von Hydrazonen.^[221–224] Manche beschriebenen Reagenzien könnten jedoch beim Hydrazone **219** leicht zu Nebenreaktionen führen. So würde beispielsweise Dimethyldioxiran (DMDO) leicht die im Molekül vorhandenen Olefine epoxidieren.^[124] Aus diesem Grund wurde die Wahl der getesteten Methoden auf mildere Bedingungen eingeschränkt.^[221,222] Der Reaktionsverlauf wurde in jedem Fall durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (**Tabelle 24**).

Tabelle 24: Getestete Bedingungen zur Spaltung des alkylierten Trisylhydrazons **219** zum Keton **187**.



Eintrag	Reagenzien	LM	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ergebnis ^[a]
1	–	THF	80	18	Kein Umsatz
2	<i>p</i> -TsOH (6 mol%)	THF	50	72	Wenig Umsatz
3	<i>p</i> -TsOH (6 mol%) (CH ₂ O) _n (10 Äq.)	Me ₂ CO/H ₂ O (7:1)	23	72	25% 187 ^[b]
4	<i>p</i> -TsOH (6 mol%) (CH ₂ O) _n (10 Äq.)	THF/H ₂ O (7:1)	23	18	Kein Umsatz
5	<i>p</i> -TsOH (6 mol%) (CH ₂ O) _n (10 Äq.)	Me ₂ CO/THF/H ₂ O (7:7:1)	50	72	84% 187

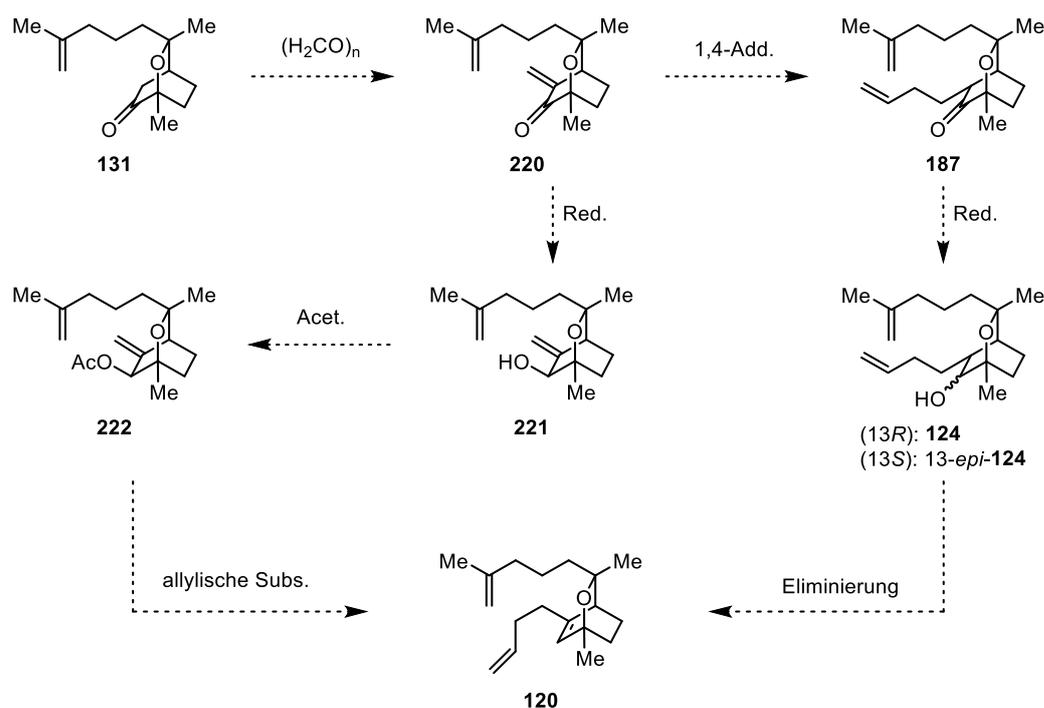
[a] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Bei unvollständigem Umsatz.

Das Hydrazone **219** wurde erst nach der Vorschrift der Arbeitsgruppe Erker in THF gelöst und in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 80 °C erhitzt (**Tabelle 24, Eintrag 1**).^[221] Nach 18 h wurde dabei kein Umsatz beobachtet. In Anwesenheit von katalytischen Mengen einer Säure wurde bei 50 °C die langsame Umsetzung des Hydrazons **187** erreicht (**Eintrag 2**). Um die Reaktion zu beschleunigen, wurden nach den Angaben von Rosini *et al.* Wasser und Paraformaldehyd zugegeben (**Einträge 3–5**).^[222,223] In einem Gemisch von Aceton und Wasser wurde bei Raumtemperatur nach 3 d das gewünschte Produkt **187** in 25% dargestellt, das mit Rückständen des nicht vollständig umgesetzten Hydrazons **219** verunreinigt war (**Eintrag 3**). Als Aceton durch THF ersetzt wurde, konnte das Hydrazone nicht umgesetzt werden (**Eintrag 4**). Schließlich wurden Aceton, THF und Wasser im Verhältnis 7:7:1 verwendet und das Gemisch auf 50 °C erhitzt, wodurch die Ausbeute auf 84% gesteigert wurde (**Eintrag 5**).

Da die Alkylierung des Hydrazons **217** nur moderate Ausbeuten lieferte, wurde vor der versuchten Reduktion des Ketons **187** und Eliminierung des Alkohols **124** nach einem besseren und atomökonomischeren Zugang zu dem Keton **187** gesucht.

2.3.9 Synthese des Ketons **187** über das Enon **220**

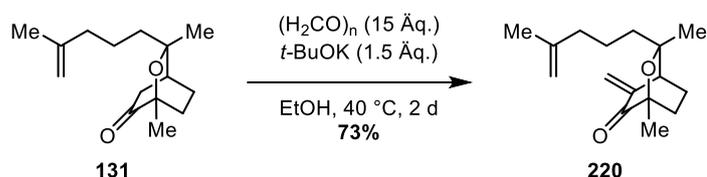
Aufgrund der Beobachtungen, dass das Keton **131** mit guten Elektrophilen wie Methyljodid oder Acrolein eine α -Funktionalisierung einging (**Kapitel 2.3.7**), wurden zwei synthetische Routen über das aus einer Kondensation mit Paraformaldehyd resultierende Enon **220** entworfen. Daraus sollte das Trien **120** entweder über eine 1,4-Addition mit anschließender Reduktion des Ketons **187** und Eliminierung des Alkohols **124**, oder durch Reduktion zum Allylalkohol **221**, Acetylierung und allylische Substitution des Allylacetats **222** erhalten werden (**Schema 100**).



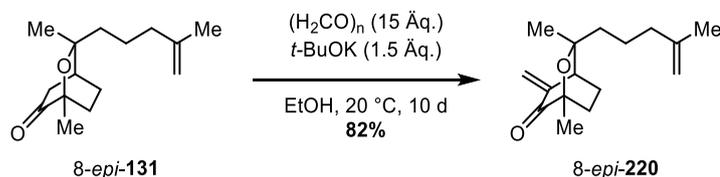
Schema 100: Geplante Syntheserouten über das Enon **220**.

2.3.9.1 Kondensation mit Formaldehyd

Die Umsetzung des Ketons **131** mit einem Überschuss an Paraformaldehyd in Ethanol ergab mit Natriumacetat als Base keinen Umsatz. Beim Einsatz der stärkeren Base Kalium-*tert*-butanolat wurde bei 20 °C eine langsame Umsetzung des Startmaterials beobachtet. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C wurde nach 2 d der vollständige Umsatz erreicht, allerdings wurde die Bildung von Nebenprodukten durch DC-Kontrolle festgestellt. Das Enon **220** wurde in 73% Ausbeute isoliert (**Schema 101**).

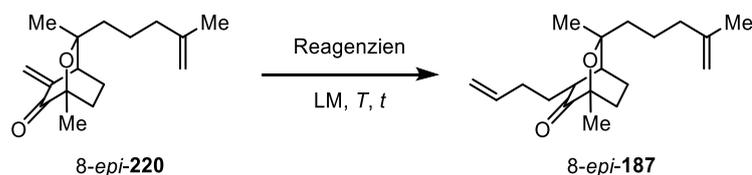
**Schema 101:** Kondensation des Ketons **131** mit Paraformaldehyd.

Um die Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde bei der Synthese des C8-Epimers **8-epi-220** die Reaktionstemperatur auf 20 °C gesenkt. Dies hatte zwar eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit zur Folge, jedoch konnte eine sehr gute Ausbeute von 82% erreicht werden (**Schema 102**).

**Schema 102:** Kondensation des Ketons **8-epi-131** mit Paraformaldehyd.

2.3.9.2 1,4-Addition an das Enon **220**

Die 1,4-Addition eines Allylrestes an das Enon **8-epi-220** wurde über eine Cuprataddition sowie über eine Sakurai-Allylierung getestet (**Tabelle 25**).

Tabelle 25: Getestete Bedingungen zur 1,4-Addition an das Enon **220**.

Eintr.	Reagenzien ^[a] (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^[b]
1	CuI (3.0), LiBr (3.0), AllylMgBr (2.6)	THF	-78→23	20	Kein Umsatz
2	AllylTMS (5.0), InCl ₃ (0.2), TMSCl (10)	CH ₂ Cl ₂	23	0.7	Kein Prod.
3	AllylTMS (1.3), TiCl ₄ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	-40	0.7	Kein Prod.

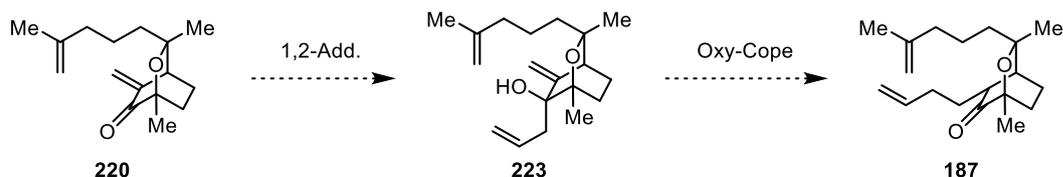
[a] AllylMgBr: 1.0 M in Et₂O, TiCl₄: 1.0 M in CH₂Cl₂. [b] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Die Cuprataddition lieferte bei tiefer Temperatur keinen Umsatz, sodass es auf Raumtemperatur erwärmt wurde (**Tabelle 25, Eintrag 1**), jedoch konnte auch dadurch kein Verbrauch des Startmaterials beobachtet werden. Die Sakurai-Allylierung unter Literaturbedingungen^[225] lieferte nach kurzer Reaktionszeit ein komplexes Produktgemisch, in dem kein alkyliertes Keton nachgewiesen wurde (**Eintrag 2**). Der Einsatz von TiCl₄ als Lewis-Säure bei verminderter Temperatur führte ebenfalls nach kurzer Zeit zu einem dunklen, komplexen Gemisch ohne das gewünschte Produkt (**Eintrag 3**).

2.3.9.3 Grignard-Addition und Oxy-Cope-Umlagerung

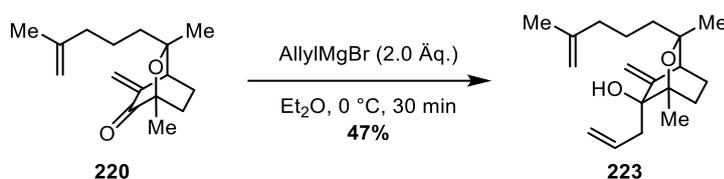
Eine Alternative zur 1,4-Addition könnte die 1,2-Addition gefolgt von einer Cope-Umlagerung des Allylhomoallylalkohols **223** bieten. Hierbei sollte das Enon **220** mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumbromid umgesetzt werden. Der erhaltene Allylhomoallylalkohol **223** sollte dann bei erhöhten

Temperaturen oder mit einer geeigneten Base in einer (anionischen) Oxy-Cope-Umlagerung in das α -substituierte Keton **187** umgewandelt werden (**Schema 103**).



Schema 103: Geplante 1,2-Addition an das Enon **220** und anschließende Oxy-Cope-Umlagerung

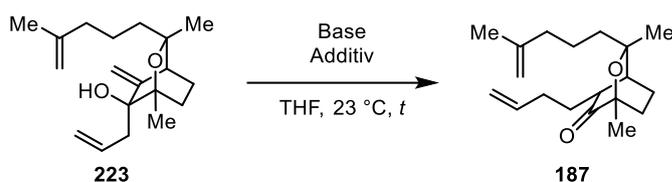
Für die Grignard-Reaktion wurde das kommerziell erhältliche Allylmagnesiumbromid als 1 M Lösung in Diethylether verwendet. Der saubere Umsatz lieferte den Allylhomoallylalkohol **223** als einziges Diastereomer in 47%. Hierbei wurde postuliert, dass der nukleophile Angriff von der sterisch weniger abgeschirmten unteren Seite des Moleküls erfolgte (**Schema 104**).



Schema 104: Grignard-Addition an das Enon **220**.

Die Oxy-Cope-Umlagerung des Allylalkohols **223** zum Keton **187** wurde als anionische Variante mit Natrium- und Kaliumhydrid untersucht (**Tabelle 26**).

Tabelle 26: Getestete Bedingungen zur anionischen Oxy-Cope-Umlagerung.



Eintrag	Base ^[a]	Additiv	<i>t</i>	Ergebnis ^[b]
1	NaH (2.0 Äq.)	–	15 h	Kein Umsatz
2	KH (10 Äq.)	[18]Krone-6 (3.0 Äq.)	1 h	Kein Umsatz
3	KH (10 Äq.)	[18]Krone-6 (3.0 Äq.)	3 d	Zersetzung

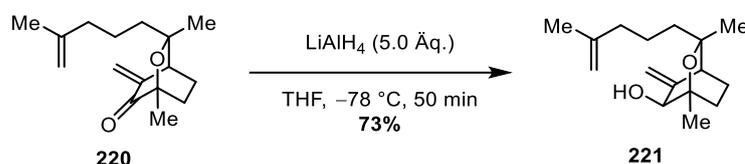
[a] NaH: 60% w/w in Mineralöl, KH: 30% w/w in Mineralöl. [b] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Mit Natriumhydrid wurde nach Rühren über Nacht kein Umsatz festgestellt (**Tabelle 26, Eintrag 1**), sodass das reaktivere Kaliumhydrid zum Einsatz kam. Als Additiv wurde 18[Krone]-6 verwendet, welches das Kaliumion koordinieren und das Anion reaktiver machen sollte.^[225] Nach 1 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde kein Umsatz beobachtet (**Eintrag 2**), sodass das Gemisch über das Wochenende weitergerührt wurde, wonach das Startmaterial sich zersetzte (**Eintrag 3**).

2.3.9.4 Reduktion zum Allylalkohol **221** und Allylische Substitution

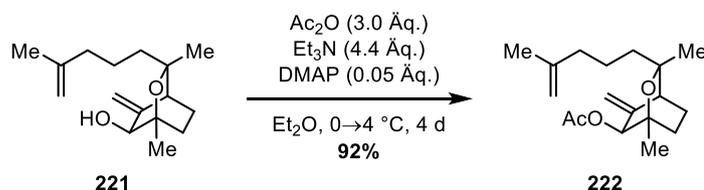
Als letztes wurde die Synthese des Ketons **187** über das Allylacetat **222** untersucht. Hierzu wurde das Enon **220** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid bei niedriger Temperatur zum Allylalkohol **221**

reduziert. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte der Allylkohol **221** diastereomerenrein mit einer Ausbeute von 73% dargestellt werden (**Schema 105**). Bei der anschließenden Analytik wurde die Struktur durch NMR-Spektroskopie bestätigt, die berechnete Masse wurde aber im hochaufgelösten Massenspektrum nicht gefunden. Eine mögliche Ursache war die Reaktivität des Allylkohols unter den Bedingungen der Massenspektrometrie.



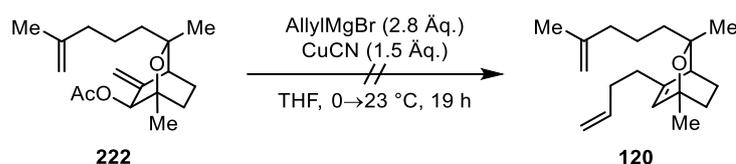
Schema 105: Reduktion des Enons **220** zum Allylkohol **221**.

Der Allylkohol **221** wurde unter den zuvor gefundenen Bedingungen (2.2.3 Acetylierung des tertiären Alkohols) acetyliert. Die Umsetzung des Allylkohols **221** mit Acetanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen an DMAP in Diethylether lieferte bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Allylacetat **222** zusammen mit schwer abtrennbaren Verunreinigungen. Die Ausbeute des reinen Allylacetats **222** betrug lediglich 19%. Die Bildung dieser Nebenprodukte ließ sich durch Verminderung der Reaktionstemperatur auf $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Erhöhung der Reaktionszeit von 1.5 h auf 4 d verhindern. Damit wurde die Isolierung des Produktes erheblich vereinfacht und die Ausbeute auf 92% erhöht (**Schema 106**).^[201]



Schema 106: Acetylierung des Allylkohols **221**.

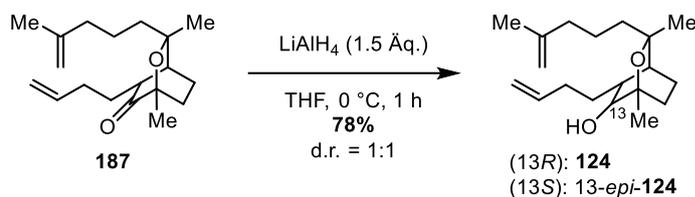
Die Substitution des Allylacetats **222** wurde analog zur allylischen Substitution des Acetats **222** mit einem Allylmagnesiumbromid und Kupfer(I)cyanid in THF durchgeführt (**Schema 107**). Erst wurden 1.4 Äq. Allylbromid bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingesetzt und das Gemisch langsam auf $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurden weitere 1.4 Äq. des Grignard-Reagenzes zugegeben. Dadurch wurde das Startmaterial vollständig verbraucht. Durch Massenspektrometrie wurde die Masse des gewünschten Produktes gefunden, durch Säulenchromatographie wurden jedoch nur Nebenprodukte isoliert.



Schema 107: Versuchte Substitution des Allylacetats **222**.

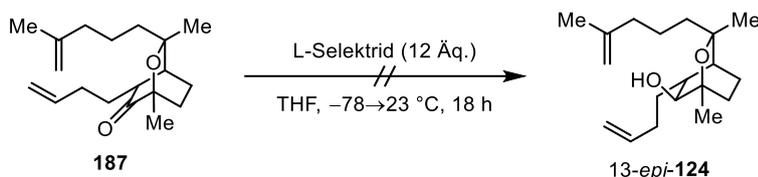
2.3.10 Reduktion des alkylierten Ketons **187** und Eliminierung des Alkohols **124**

Die Reduktion des Ketons **187** erfolgte bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Lithiumaluminiumhydrid in THF, wonach die Alkohole **124** und 13-*epi*-**124** in guter Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 isoliert wurden (**Schema 108**).



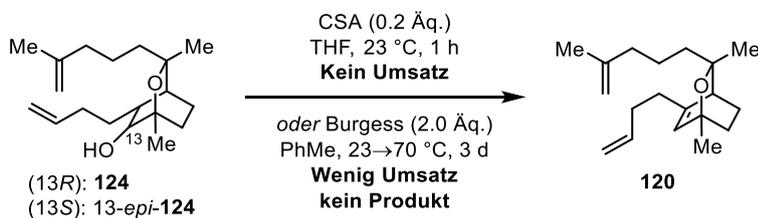
Schema 108: Reduktion des Ketons **187** mit LiAlH_4 .

Mit dem sperrigeren Reduktionsmittel L-Selektid sollte die Diastereoselektivität erhöht werden. Die Reaktion wurde erst bei -78 °C durchgeführt, wobei kein Umsatz beobachtet wurde. Nach Erwärmen des Gemisches und Zugabe von mehr Reduktionsmittel konnte nach längerer Reaktionszeit nur minimaler Umsatz erreicht werden (**Schema 109**).



Schema 109: Versuchte diastereoselektive Reduktion des Ketons **187** mit L-Selektid.

Die Eliminierung des sekundären Alkohols in den Verbindungen **124** und **13-epi-124** wurde mit Camphersulfonsäure (CSA) und dem Burgess-Reagenz untersucht (**Schema 110**). Mit CSA wurde bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet. Da bei der säurekatalysierten Eliminierung eine kationische Zwischenstufe durchlaufen würde, war eine Umlagerung unter härteren Bedingungen befürchtet. Statt die Reaktion weiter zu erhöhen, wurde das Startmaterial daher reisoliert und in Toluol mit dem Burgess-Reagenz umgesetzt. Die Reaktionstemperatur wurde stufenweise auf 70 °C erhöht, aber die DC-Kontrolle zeigte auch nach 3 d Startmaterial. Daneben wurden schwache Spots beobachtet, die auf Nebenprodukte oder Abbauprodukte des Reagenzes hindeuteten. In den $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren wurden keine Signale des gewünschten Produktes gefunden. Somit konnte das Trien **120** nicht synthetisiert werden.

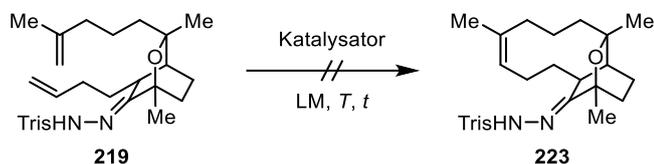


Schema 110: Versuchte Eliminierung der sekundären Alkohole **124** und **13-epi-124**.

2.3.11 Studien zur Ringschlussmetathese

Da das Olefin **120** nicht synthetisiert werden konnte, wurde versucht, den zehngliedrigen Ring mit dem alkylierten Hydrazon **219** aufzubauen. Dieses wurde im verschlossenen Gefäß mit verschiedenen Metathesekatalysatoren umgesetzt (**Tabelle 27**).

Tabelle 27: Getestete Bedingungen zur Ringschlussmetathese des Hydrazons **219**.

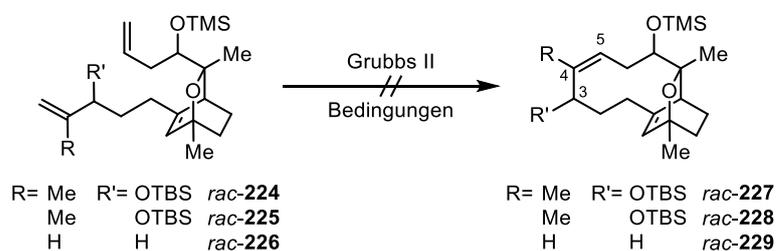


Eintrag	Katalysator	LM	c	T	t	Ergebnis ^[b]
1	Grubbs II (5 mol%)	CH ₂ Cl ₂	7 mM	40 °C	18 h	Kein Produkt
2	Grubbs II (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	3.5 mM	40 °C	3 d	Kein Produkt
3	Umicore M71SIPr (5 mol%)	PhMe	0.2 mM	100 °C	3 d	Kein Produkt

[a] Ermittelt durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

Das Hydrazon **219** wurde erst mit dem Grubbs Katalysator der 2. Generation bei 40 °C gerührt (**Tabelle 27, Eintrag 1**).^[48] Das Startmaterial war nach 18 h verbraucht, aus dem Gemisch wurde aber kein cyclisiertes Produkt isoliert. Der Versuch wurde mit mehr Katalysator und in höherer Verdünnung wiederholt, wobei das Hydrazon deutlich langsamer verbraucht wurde (**Eintrag 2**), doch auch in diesem Fall wurde kein gewünschtes Produkt erhalten. Schließlich wurde ein Rutheniumkatalysator der Firma Umicore in Toluol eingesetzt (**Eintrag 3**). Nach Säulenchromatographie des Rohproduktes wurden mehrere Nebenprodukte erhalten, die mehrere olefinische Signale zeigten. Dadurch war erkennbar, dass keine Ringschlussmetathese stattfand. Die meisten dieser Nebenprodukte beinhalteten weiterhin ein Hydrazon, das unter den Reaktionsbedingungen stabil erschien. Als Hauptgrund der Fehlversuche wurde die ungünstige Konfiguration an C14 identifiziert. Dadurch vergrößert sich der Abstand zwischen den zu reagierenden Olefinen, sowie die Ringspannung durch den Aufbau des 10-gliedrigen Ringes. Bei dem Trien **120** sollten diese negativen Effekte aufgrund des sp²-Zentrums vermindern, was den Ringschluss erleichtern sollte.

Ähnliche Studien wurden kürzlich von der Arbeitsgruppe Schmalz publiziert, die versucht hat, den zehngliedrigen Ring in der geplanten Synthese von Populusone (**20**) ebenfalls durch eine Ringschlussmetathese aufzubauen (**Schema 111**).^[226]



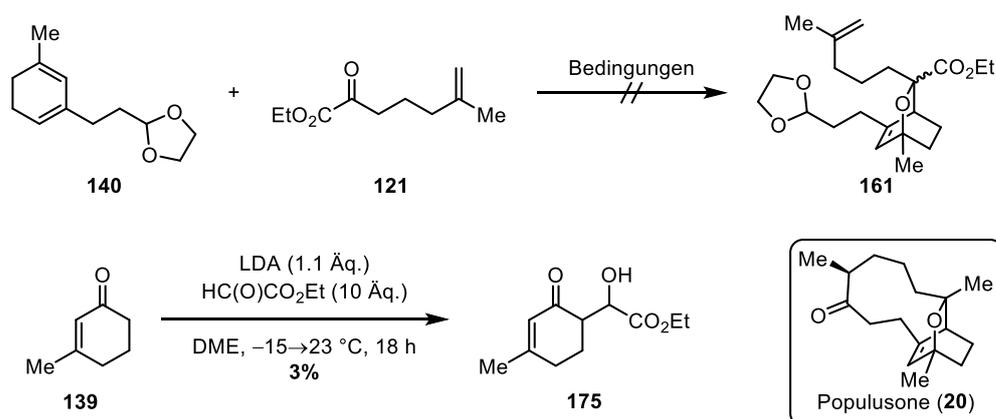
Schema 111: Versuchte Ringschlussmetathesen von der Arbeitsgruppe Schmalz.^[226]

Für die Synthese der Oxabicyclen wurde die Methode nach Sunazuka *et al.* verwendet, die die Produkte als Racemate lieferte.^[93] Aus diesen Bicyclen wurden über mehrere Stufen drei Triene synthetisiert, die mit dem Grubbs II Katalysator unter keinem der getesteten Bedingungen zur Zyklisierung führten. Die Forscher beschrieben das Verschwinden der terminalen olefinischen Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches, was auf eine Polymerisierung hindeutete.^[226] Alle von Hemmersbach *et al.* synthetisierten Vorläufer für den geplanten Ringschluss sollten zum Aufbau der $\Delta_{4,5}$ -Doppelbindung führen. Im Gegensatz dazu sollte in der geplanten Metathese dieser Arbeit die $\Delta_{3,4}$ -Doppelbindung aufgebaut werden. Dennoch zeigen die Ergebnisse sowohl dieser Arbeit, als auch der Arbeitsgruppe Schmalz, dass der Zugang zum zehngliedrigen Ring des Naturstoffes Populusone (**20**) über eine Ringschlussmetathese problematisch ist.

3 Zusammenfassung und Ausblick

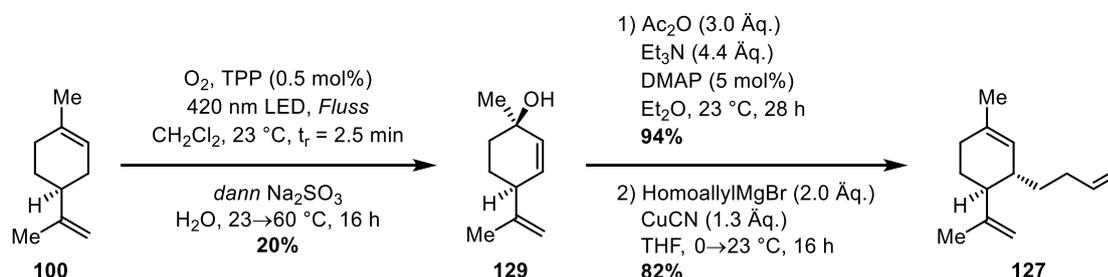
3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wichtigsten Strukturmodule von Populusone (**20**) sollten im Rahmen dieser Arbeit über drei mögliche Synthesewege zugänglich gemacht werden. Ausgehend vom Enon **139** wurden die zur HDA-Reaktion benötigten Diene **140**, **149** und **151** in wenigen Stufen synthetisiert. Das Dienophil **121** wurde in einer verkürzten Synthese über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 10% erhalten.^[103,159,165–167] Unter den getesteten Bedingungen lieferten diese Diene weder mit dem Dienophil **121**, noch mit weiteren aktivierten Carbonylverbindungen die erwarteten Oxabicyclen. Über eine Aldol-Reaktion ließ sich das β -Hydroxyketon **175** in geringer Ausbeute darstellen, das Fehlen der Seitenketten bedeutete aber, dass die modifizierte Syntheseroute um zusätzliche Stufen verlängert wurde, weshalb sie nicht weiterverfolgt wurde (**Schema 112**).



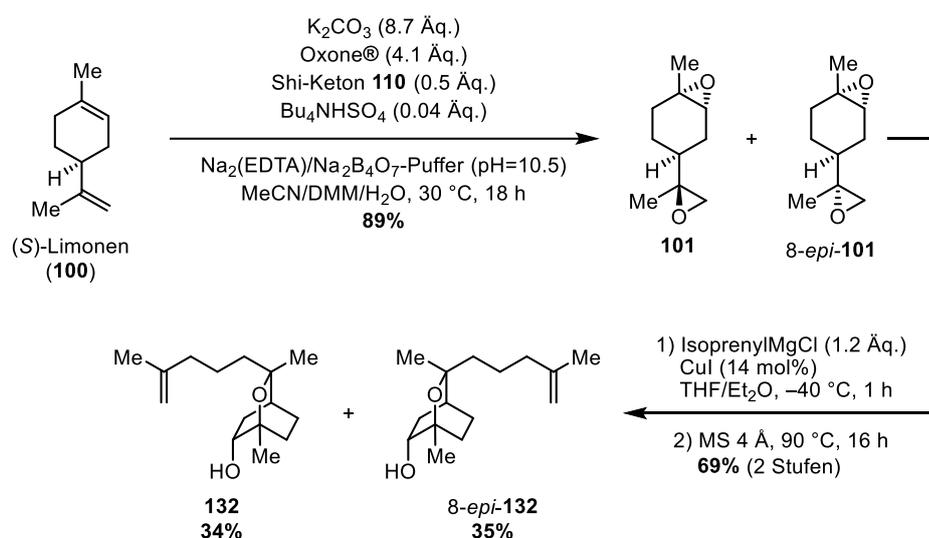
Schema 112: Gescheiterte HDA-Reaktion und nicht-optimierte Aldol-Reaktion zum β -Hydroxyketon **175**.

Die zweite untersuchte Route begann mit der Entwicklung einer skalierbaren allylischen Oxidation von Limonen nach Schenck^[193] *im Fluss*. Die von Kleoff *et al.* entwickelte Anlage^[197] wurde in Kombination mit einem mithilfe eines selbstgedruckten PLA-Halters und eines PFA-Schlauches gebauten 10 mL-Reaktor verwendet, der von beiden Seiten mit jeweils einem 30 W-LED-Chip (420 nm) bestrahlt wurde. Dies ermöglichte bei einer Residenzzeit von 2.5 min die Umsetzung von 100 mmol Limonen (**100**) in unter 9 h. Die Acetylierung mit anschließender allylischer Substitution lieferte das Trien **127** in hoher Ausbeute (**Schema 113**). Dessen Epoxidierung führte zu einem untrennbaren Gemisch von Diastereomeren, weshalb stereoselektive Synthesen von Bisepoxiden an ähnlichen Systemen getestet und damit eine dritte Route beginnend mit der Epoxidierung von Limonen (**100**) untersucht wurden.



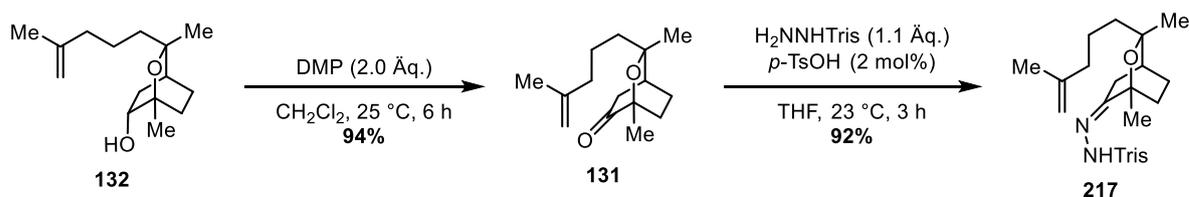
Schema 113: Synthese des Triens **127** ausgehend von (*S*)-Limonen (**100**).

Die Jacobsen–Katsuki-Epoxidierung von Limonen führte zu keinem Erfolg, ebenso wenig ließen sich die aus einer Prileschajew-Epoxidierung hervorgegangenen Bisepoxide durch eine kinetische Spaltung nach Jacobsen trennen. Mit dem Shi-Fructose-Keton **110** wurde das endocyclische Olefin mit der gewünschten Stereoselektivität epoxidiert, während bei der terminalen Doppelbindung keine Selektivität beobachtet wurde. Das gewünschte Limonendioxid **101** wurde als 1:1-Gemisch mit seinem Epimer 8-*epi*-**101** in guter Ausbeute erhalten. Dieses Epimerengemisch wurde mit Isoprenylmagnesiumchlorid und substöchiometrischen Mengen an Kupfer(Diodid) selektiv am terminalen Olefin alkyliert. Die resultierenden tertiären Alkohole wurden in Anwesenheit von Molekularsieb erhitzt, wobei in einer intramolekularen Epoxidöffnung die bicyclischen sekundären Alkohole **132** und 8-*epi*-**132** in guter Ausbeute erhalten wurden (**Schema 114**). Dadurch wurde ein robuster synthetischer Zugang zu funktionalisierten Oxabicyclo[2.2.2]octanen und somit auch zu dem zentralen Strukturmotiv des Naturstoffes Populusone (**20**) etabliert.



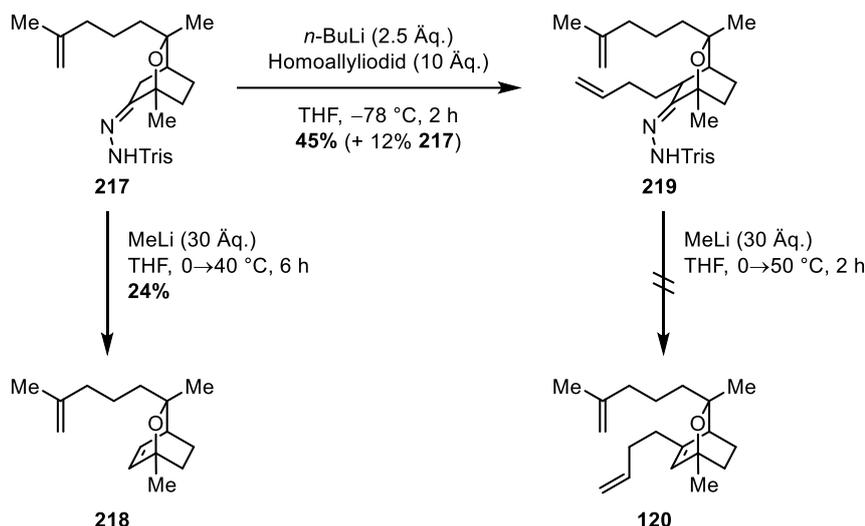
Schema 114: Synthese von Oxabicyclo[2.2.2]octanen über drei Stufen.

Der Alkohol **132** konnte durch Säulenchromatographie von seinem C8-Epimer getrennt und nach Oxidation mit Trisylhydrazid kondensiert werden, wodurch das Trisylhydrazon **217** in 86% Ausbeute über zwei Stufen erhalten wurde (**Schema 115**).



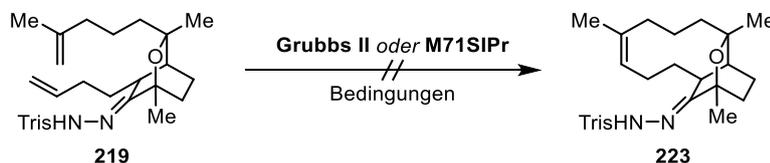
Schema 115: Umsetzung des sekundären Alkohols **132** zum Trisylhydrazon **217** in zwei Stufen.

Das entstandene Hydrazon **217** konnte im Gegensatz zum Keton **131** α -alkyliert werden, wodurch das Hydrazon **219** in moderater Ausbeute erhalten wurde. Die Synthese von Oxabicyclo[2.2.2]octenen über eine Shapiro-Olefinierung war jedoch nur ausgehend vom nichtalkylierten Hydrazon **217** möglich (**Schema 116**).



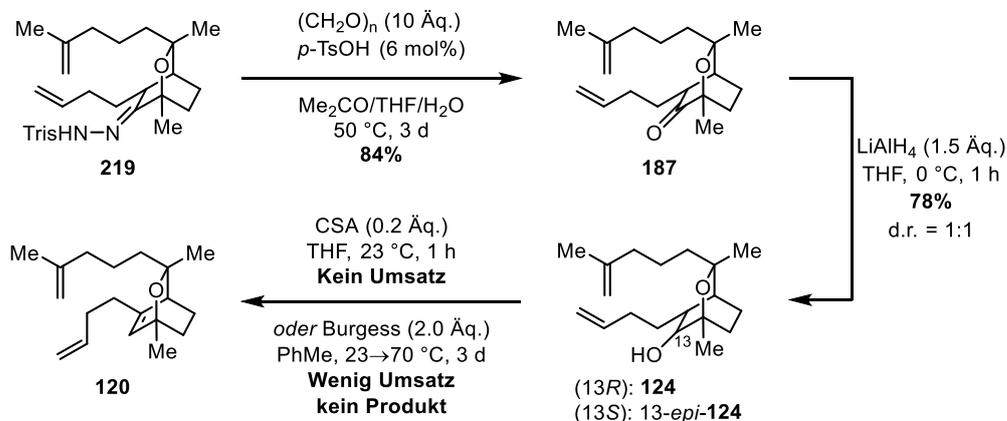
Schema 116: Synthese des Oxabicyclo[2.2.2]octens **218** über das Hydrazon **217**.

Mit dem Hydrazon **219** wurde der Aufbau des zehngliedrigen Ringes von Populusone (**20**) über eine Ringschlussmetathese untersucht, die getesteten Bedingungen lieferten aber kein zyklisiertes Produkt (**Schema 117**).



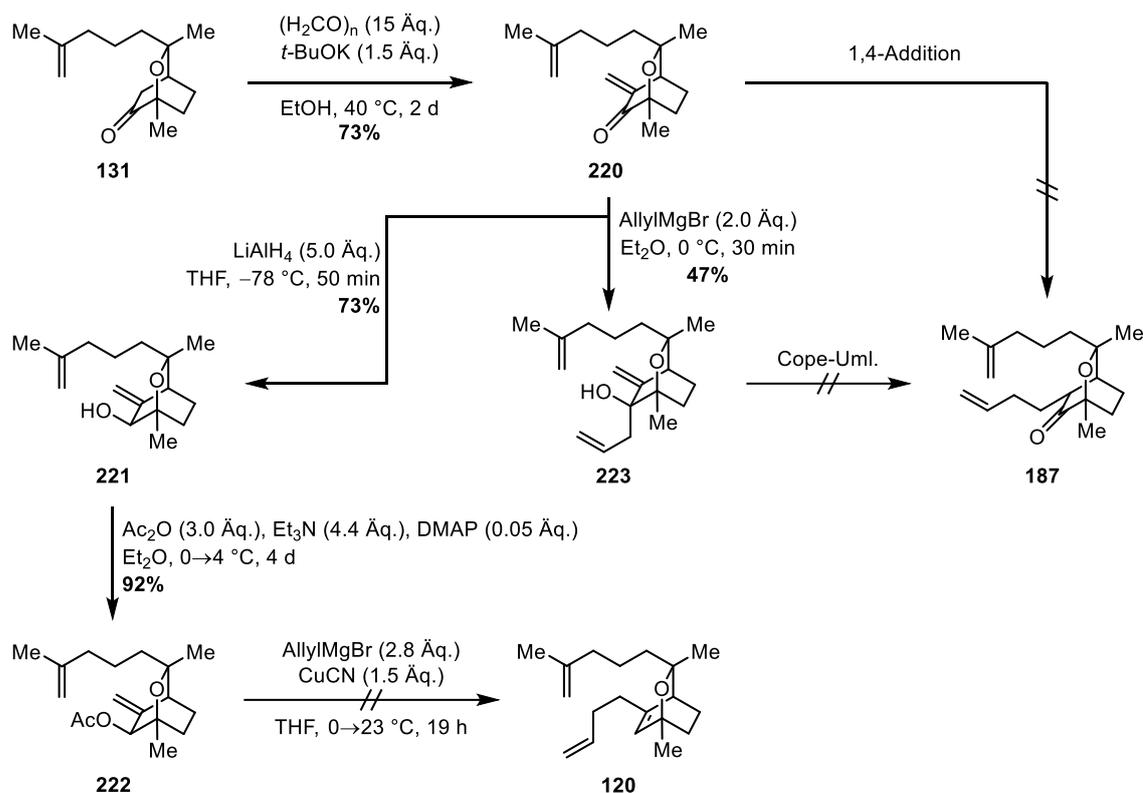
Schema 117: Versuchte Synthese des zehngliedrigen Ringes über eine Ringschlussmetathese.

Durch Spaltung des Hydrazons **219** war das alkylierte Keton **187** in guter Ausbeute zugänglich. Es wurde zu dem Alkohols **124** und seinem Epimer reduziert, die Eliminierung dieser Alkohole zum Trien **120** gelang jedoch nicht (**Schema 118**).



Schema 118: Synthese und Reduktion des Ketons **187** und versuchte Eliminierung der resultierenden Alkohole.

Als atomökonomischere Routen zum Keton **187** wurde das Keton **131** in das Enon **220** überführt. Dieses sollte dann in wenigen Stufen – über eine 1,4-Addition, oder über eine 1,2-Addition mit anschließender Cope-Umlagerung – in das Intermediat **187** umgesetzt werden. Dies war jedoch unter den getesteten Bedingungen nicht möglich. Eine allylische Substitution des aus dem Enon **220** über zwei Stufen erhaltenen Allylacetat **222** zum Trien **120** war ebenfalls nicht erfolgreich (**Schema 119**).



Schema 119: Versuchte Synthese des Ketons **187** und des Triens **120** über das Enon **220**.

3.2 Ausblick

Die etablierte, stereoselektive Route zu funktionalisierten Oxabicyclo[2.2.2]octanen könnte als Grundlage zur Synthese von Naturstoffen oder potenziellen Medikamenten mit diesem Strukturmotiv dienen. Zur Totalsynthese des Terpenoids Populusone (**20**) ist der Aufbau des zehngliedrigen Ringes erforderlich. Das Trien **120** sollte ein besseres Substrat für die Ringschlussmetathese sein, daher sollte die Eliminierung der Alkohole **124** und 13-*epi*-**124** mit weiteren Reagenzien wie Martins Sulfuran,^[227] oder unter harscheren Bedingungen getestet werden. Die aktuelle Publikation der Arbeitsgruppe Schmalz deutet jedoch darauf hin, dass die Olefinmetathese keinen Zugang zu dem gewünschten zehngliedrigen Ring in ähnlichen Systemen bietet.^[226] Stattdessen könnten Carbonylverbindungen anstelle der terminalen Olefine aufgebaut werden, mit denen eine Acyloin-Kondensation^[228] oder eine McMurry-Kuppelung^[229] zu einem zehngliedrigen Ring führen sollte.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonschutzatmosphäre durchgeführt. Wasserfreie Lösungsmittel (CH_2Cl_2 , Et_2O , THF, PhMe) wurden aus dem Lösungsmittelreinigungssystem MBRAUN SPS-800 entnommen und unter Argonschutzatmosphäre über Molekularsieb ($3/4 \text{ \AA}$) gelagert. Wasserfreies 1,2-Dimethoxyethan (DME) wurde über Natrium getrocknet und nach Destillation unter Argonschutzatmosphäre über Molekularsieb (4 \AA) gelagert. Sofern nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Reagenzien in der erhaltenen Qualität verwendet. Das Burgess-Reagenz wurde in der Arbeitsgruppe nach der Vorschrift von Burgess *et al.* synthetisiert.^[230] *p*-TsOH wurde als Monohydrat ohne vorheriges Trocknen eingesetzt. Molekularsieb wurde vor dem Verwenden zur Aktivierung mit einer Heißluftpistole 15 min im Feinvakuum erhitzt.

Die Lösungsmittel für Säulenchromatographie wurden durch Destillation über einen Rotationsverdampfer gereinigt. Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 M (0.04–0.063 mm) von MACHEREY-NAGEL oder mit Aluminiumoxid (basisch, 50–200 μm) von ACROS durchgeführt. Sofern nicht anders vermerkt, wurden Lösungsmittel bei vermindertem Druck unter Benutzung eines Rotationsverdampfers bei 40 °C entfernt.

Alle Reaktionen *im Kolben* wurden von Magnetrührern durchmischt und mittels DC-Analyse auf 0.20 mm Kieselgelplatten von MACHEREY-NAGEL G/UV254 untersucht. Die DC-Karten wurden durch UV-Licht ($\lambda=254 \text{ nm}$) visualisiert und mit Vanillin-Lösung (1 g Vanillin, 20 mL konz. Essigsäure, 10 mL konz. Schwefelsäure, 170 mL Methanol), Anisaldehyd-Lösung (3.7 mL Anisaldehyd, 1.5 mL konz. Essigsäure, 5 mL konz. Schwefelsäure, 135 mL Ethanol) und Kaliumpermanganat-Lösung (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 1.2 mL 10% NaOH, 200 mL Wasser) angefärbt.

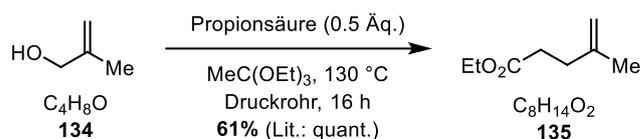
Experimente im *Fluss*: Die Experimente wurden mit der Anlage gebaut und publiziert von Kleoff *et al.* durchgeführt.^[197] Schläuche, Verbindungsstücke und Ventile: FEP-Schläuche (AD = 1/16“, ID = 1/32“) wurden von der Firma BOLA erworben. T-Stücke aus Edelstahl 316L wurden von der Firma VICI erhalten. Schläuche und T-Stücke wurden entweder mit konischen 10-32 UNF Verbindungsstücken der Firma Upchurch Scientific aus Edelstahl, oder mit flachen 1/428 UNF Verbindungsstücken der Firma DIBAFIT aus PP oder EFTE verbunden. Adapter für 1/428 UNF-Systeme wurden aus PP oder PTFE erstellt, und wurden von der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC erworben. HPLC-Pumpe: Eine HPLC-Pumpe der Firma ISCO wurde zur Dosierung verwendet.

NMR-Spektren wurden mit Instrumenten JEOL ECX 400 (400 MHz), JEOL ECP 500/ BRUKER Avance 500 (500 MHz), JEOL ECZ 600 (600 MHz) und BRUKER Avance 700 (700 MHz) aufgenommen. Chemische Verschiebungen wurden relativ zu den verwendeten Lösungsmitteln nach IUPAC-Standard^[231] angegeben. Signale wurden in ppm wie folgt angegeben: Chemische Verschiebung,

Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, sext = Sextett, hept = Heptett, m = Multipllett, und Kombinationen davon), Kopplungskonstante (J in Hz) und Integration. IR-Spektren wurden mit dem Instrument JASCO FT/IR-4100 gemessen. Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden mit einem VARIAN Inc. Ionspec QFT-7 erhalten. Hochaufgelöste EI-Spektren wurden mit dem Instrument WATERS Autospec Premier gemessen. Polarimetrische Messungen wurden mit einem P-2000 Polarimeter von JACSO in einer Messzelle mit einer Weglänge von 10 cm mit der Wellenlänge der Natrium-D-Linie bei der angegebenen Temperatur und Konzentration (in g/100 mL in dem angegebenen Lösungsmittel) aufgenommen. GC-MS-Messungen wurden mit dem System bestehend aus 5977E MSD Quadrupol Massenspektrometer (EI-Mode (70 eV)) mit einer 7820A GC von AGILENT TECHNOLOGIES (Agilent 190915-433UI, 30 m \times 250 μ m \times 0.25 μ m) durchgeführt.

4.2 Synthese der Verbindungen

Ethyl-4-methylpent-4-enoat (**135**)



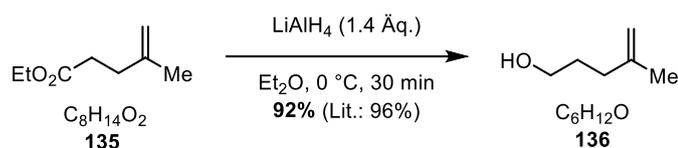
Der Ester **135** wurde nach der leicht modifizierten Vorschrift von Keese *et al.* synthetisiert.^[166]

Triethylorthoacetat (50 mL, 0.27 mol, 5.5 Äq.) wurde in einem 100 mL-Druckrohr vorgelegt. α -Methylalkohol (**134**, 3.6 mL, 50 mmol, 1.0 Äq.) und Propionsäure (1.8 mL, 25 mmol, 0.50 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 130 °C gerührt. Danach wurde es auf 23 °C gekühlt, mit Et₂O (70 mL) verdünnt und mit HCl (10% wässr., 70 mL), sowie anschließend mit NaHCO₃ (ges. wässr., 70 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Ester **135** (4.3 g, 30 mmol, 61%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.91$ [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. KMnO₄ (gelb)]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.74$ (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[166]

4-Methylpent-4-en-1-ol (**136**)

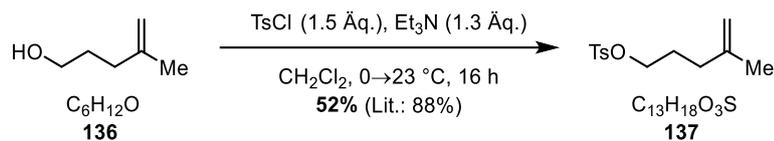
Der Alkohol **136** wurde nach der Vorschrift von Moloney *et al.* dargestellt.^[103]

In einem ausgeheizten 250 mL-Rundkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre Ethyl-4-methylpent-4-enoat (**135**, 4.3 g, 30 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (70 mL) bei 0 °C gelöst. Unter starkem Rühren wurde Lithiumaluminiumhydrid (4.1 g, 45 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurden Wasser (5 mL), NaOH (1 M wässr., 5 mL) und anschließend erneut Wasser (20 mL) zugetropft und weitere 20 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (100 mL) verdünnt und über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde mit NaCl (ges. wässr., 150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Alkohol **136** (2.8 g, 28 mmol, 92%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.44 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. KMnO₄ (gelb)]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.71–1.67 (m, 2H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[103]

4-Methylpent-4-en-1-yl-4-methylbenzensulfonat (**137**)

Das Tosylat **137** wurde nach der Vorschrift von Mazzocchi *et al.* dargestellt.^[169]

In einem ausgeheizten 250 mL-Rundkolben wurden unter Argonschutzatmosphäre 4-Methylpent-4-en-1-ol (**136**, 2.8 g, 28 mmol, 1.0 Äq) und Tosylchlorid (8.0 g, 42 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (150 mL) bei 23 °C vorgelegt. Triethylamin (3.7 g, 36 mmol, 1.3 Äq.) wurde bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 h gerührt, wobei es sich auf 23 °C erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (100 mL) und NaCl (ges. wässr., 100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 (4:1→1:1)] das Tosylat **137** (3.7 g, 15 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten.

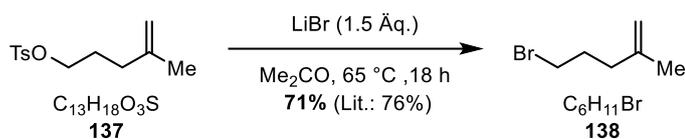
$R_f = 0.85$ [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. Vanillin (blau)]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

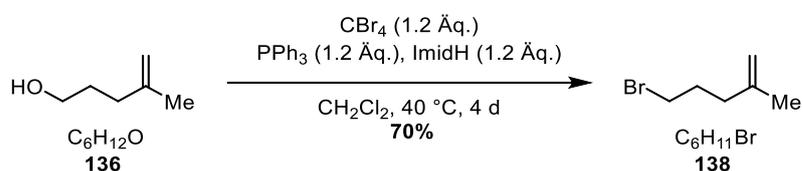
5-Brom-2-methylpent-1-en (**138**)

Synthese ausgehend vom Tosylat **137** nach der Vorschrift von Mazzocchi *et al.*:^[169]



In einem 50 mL-Rundkolben wurden 4-Methylpent-4-en-1-yl-4-methylbenzensulfonat (**137**, 1.7 g, 6.6 mmol, 1.0 Äq.) und Lithiumbromid (0.86 g, 9.8 mmol, 1.5 Äq.) in Me_2CO (40 mL) gelöst und 18 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (30 mL) versetzt und mit *n*-Pentan (30 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit *n*-Pentan (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan] wurde das Bromid **138** (0.75 g, 4.7 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

Synthese ausgehend vom Alkohol **136**:

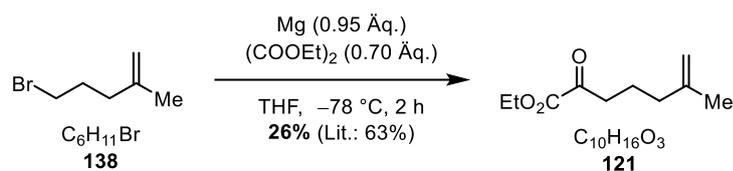


In einem 25 mL-Rundkolben wurde Triphenylphosphin (0.63 g, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) mit Tetrabrommethan (0.79 g, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und 20 min bei 23 °C gerührt. Imidazol (0.16 g, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) und 4-Methylpent-4-en-1-ol (**136**, 0.20 g, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden zugegeben. und. Das Reaktionsgemisch wurde 4 d bei 40 °C gerührt, anschließend auf 23 °C gekühlt, mit Et_2O (50 mL) verdünnt und mit NaCl (ges. wässr., 50 mL) gewaschen. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan] wurde das Bromid **138** (0.23 g, 1.4 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.88$ [SiO_2 , *n*-Pentan, vis. KMnO_4 (gelb)]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.76$ (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[169]

Ethyl-6-methyl-2-oxohept-6-enoat (**121**)

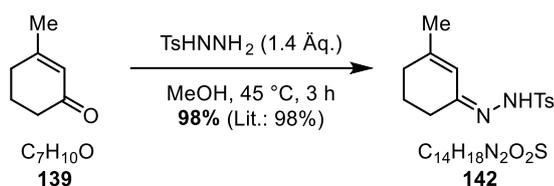
Der Ketoester **121** wurde nach der Vorschrift von Hodgson *et al.* dargestellt.^[159]

In einem ausgeheizten 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Argonschutzatmosphäre Magnesium (14 mg, 0.58 mmol, 0.95 Äq.) vorgelegt, 1 h gerührt und anschließend in wasserfreiem THF (1 mL) suspendiert. 5-Brom-2-methylpent-1-en (**138**, 0.10 g, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in wasserfreiem THF (1 mL) wurde zuge tropft und das Reaktionsgemisch 1 h im Ultraschallbad behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde einer Lösung aus Oxalsäurediethylester (58 μL , 0.43 mmol, 0.70 Äq.) in wasserfreiem THF (1 mL) bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend mit Et_2O (20 mL) verdünnt und mit NH_4Cl (ges. wässr., 30 mL), sowie NaCl (ges. wässr., 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O (20:1)] wurde der α -Ketoester **121** (20 mg, 0.11 mmol, 26%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ [SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O (4:1), vis. Vanillin (blau)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.73$ (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.79 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[159]

4-Methyl-*N'*-(3-methylcyclohex-2-en-1-yliden)benzoesulfonhydrazid (**142**)

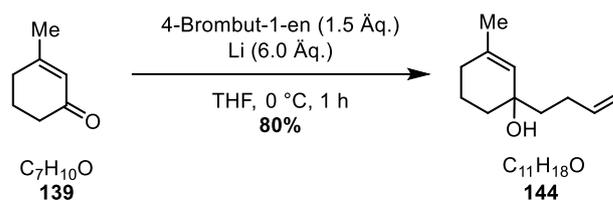
Das Tosylhydrazon **142** wurde nach der Vorschrift von Hodgson *et al.* dargestellt.^[159]

In einem 5 mL-Rundkolben wurden das Enon **139** (100 mg, 0.908 mmol, 1.0 Äq.) und Tosylhydrazid (237 mg, 1.27 mmol, 1.4 Äq.) in MeOH (1.2 mL) gelöst. Der Kolben wurde verschlossen und das Gemisch 3 h auf $45\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Danach wurden alle flüchtigen Verbindungen bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 mL) gelöst, mit H_2O (10 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Tosylhydrazon **142** (250 mg, 0.898 mmol, 98%) wurde ohne weitere Reinigung als 1:2-Gemisch seiner Diastereomere als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.75$ [SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O (4:1), UV-Aktiv, vis. $KMnO_4$ (weiß)]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.83$ (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.23 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 2.76–2.70 (m, 2H), 2.64–2.56 (m, 4H), 2.51–2.46 (m, 2H), 2.41 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.27–2.22 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.98–1.83 (m, 9H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[232]

1-(But-3-en-1-yl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol (**144**)

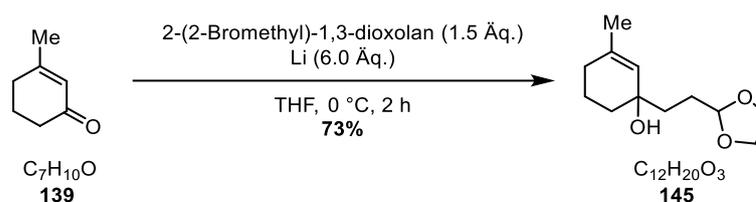
Der Allylkohol **144** wurde nach der Vorschrift von Chandrasekaran *et al.* dargestellt.^[183]

In einem ausgeheizten 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Argonschutzatmosphäre frisch geschnittenes Lithium (38 mg, 5.4 mmol, 6.0 Äq.) in wasserfreiem THF (5 mL) bei 0 °C vorgelegt. 3-Methylcyclohex-2-enon (**139**, 0.10 g, 0.90 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Brombut-1-en (0.14 mL, 1.4 mmol, 1.5 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C im Ultraschallbad behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (40 mL) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit NaCl (ges. wässr., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (7:1)] wurde der Allylkohol **144** (0.12 g, 0.72 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.73 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (8:1), vis. Vanillin (blau)]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.91–5.79 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 2H), 1.71–1.52 (m, 9H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[183]

1-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol (**145**)

In einem ausgeheizten 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Argonschutzatmosphäre frisch geschnittenes Lithium (38 mg, 5.4 mmol, 6.0 Äq.) in wasserfreiem THF (5 mL) bei 0 °C vorgelegt. 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**, 0.10 g, 0.90 mmol, 1.0 Äq.) und 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan (0.16 mL, 1.4 mmol, 1.5 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C im Ultraschallbad behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (40 mL) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit NaCl (ges. wässr., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (2:1→1:1)] wurde das Acetal **145** (0.14 g, 0.66 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.23 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. Vanillin (blau)]

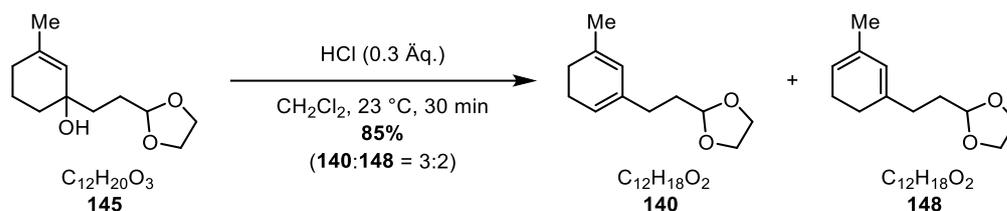
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.35 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.91–3.80 (m, 2H), 1.90–1.57 (m, 13H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 138.1, 127.1, 104.9, 69.9, 65.1, 36.5, 35.4, 30.4, 28.3, 23.9, 19.5 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3458 (m), 2930 (s), 2868 (s), 1669 (w), 1448 (m), 1407 (m), 1261 (w), 1205 (w), 1140 (s), 1108 (m), 1035 (s), 995 (m), 951 (s), 902 (w), 808 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₀NaO₃⁺ [M+Na⁺]: 235.1304; gefunden: 235.1305.

2-(2-(5-Methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)ethyl)-1,3-dioxolan (**140**) und 2-(2-(3-Methylcyclohexa-1,3-dien-1-yl)ethyl)-1,3-dioxolan (**148**)



In einem 10 mL-Rundkolben wurde der Allylalkohol **145** (90 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) mit HCl (1 M wässr., 15 µL, 0.3 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) 30 min bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (20 mL) verdünnt und mit NaCl (ges. wässr., 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (4:1)] wurden die Diene **140** und **148** als untrennbares Isomergemisch (70 mg, 0.36 mmol, 85%, **140:148** = 3:2) als farbloses Öl erhalten.

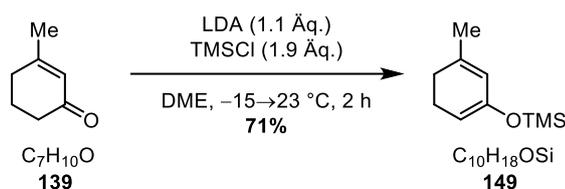
R_f = 0.89 [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (4:1), UV-aktiv, vis. Vanillin (blau)]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (**140**) = 5.85 (s, 1H), 5.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.91–3.82 (m, 2H), 2.54–2.43 (m, 2H), 2.30–2.19 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.71–1.64 (m, 2H) ppm; δ (**148**) = 6.16 (s, 1H), 5.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.91–3.82 (m, 2H), 2.54–2.43 (m, 2H), 2.30–2.19 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.71–1.64 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ (**140**) = 138.4, 136.9, 126.4, 117.1, 104.4, 65.1, 32.7, 30.7, 25.0, 24.0, 22.8 ppm; δ (**148**) = 139.6, 137.0, 120.0, 115.3, 104.5, 65.1, 32.1, 32.0, 31.3, 24.5, 23.4 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2927(m), 2881(m), 2829(w), 1650(w), 1474(w), 1434(m), 1398(m), 1376(m), 1321(w), 1254(w), 1207(w), 1131(s), 1034(s), 966(m), 943(m), 886(m), 859 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₈NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 217.1199; gefunden: 217.1196.

Trimethyl((5-methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)oxy)silan (**149**)

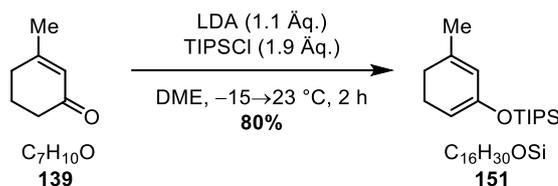
Der Silylenolether **153** wurde analog zur Vorschrift von Rubottom *et al.* zur Bildung des TMS-Enolethers von Isophoron dargestellt.^[191]

In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre DIPA (204 mg, 2.02 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem DME (3.8 mL) gelöst und auf -15 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.67 M in *n*-Hexan, 0.75 mL, 2.00 mmol 1.1 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 10 min bei -15 °C gerührt. 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**, 200 mg, 1.82 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugetropft, und das Gemisch wurde 10 min gerührt. TMSCl (0.441 mL, 3.45 mmol, 1.9 Äq.) wurde schnell zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 23 °C gerührt. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan (10 mL) aufgenommen und filtriert. Nach Entfernen des *n*-Pentans wurde der Silylenolether **149** (237 mg, 1.30 mmol, 71%) zusammen mit leichten Verunreinigungen durch Isomere (47 mg, 0.260 mmol, 14%) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

$R_f = 1$ [SiO_2 , *n*-Pentan, UV-aktiv, vis. KMnO_4 (weiß)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.48\text{--}5.42$ (m, 1H), 4.76 (td, $J = 4.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.25–2.16 (m, 2H), 2.08–2.04 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[190]

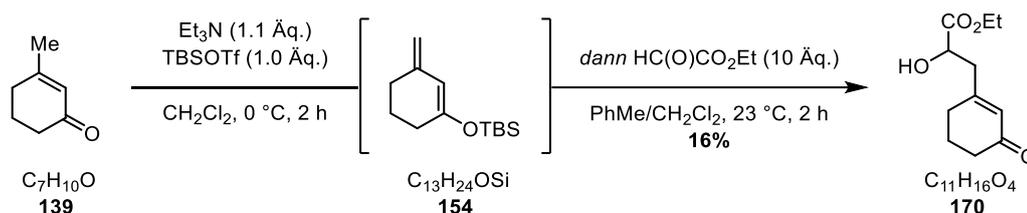
Triisopropyl((5-methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)oxy)silan (**151**)

In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre DIPA (204 mg, 2.02 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem DME (3.8 mL) gelöst und auf $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *n*-BuLi (2.67 M in *n*-Hexan, 0.748 mL, 2.00 1.1 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 10 min bei $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**, 200 mg, 1.82 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugetropft, und das Gemisch wurde 10 min bei $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. TIPSCl (665 mg, 3.45 mmol, 1.9 Äq.) wurde schnell zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan (10 mL) aufgenommen und filtriert. Nach Entfernen des *n*-Pentans wurde der Silylenolether **151** (388 mg, 1.46 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

$R_f = 1$ [SiO_2 , *n*-Pentan, UV-aktiv, vis. KMnO_4 (weiß)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.51$ (s, 1H), 4.77–4.74 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 2H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.14–1.06 (m, 21H) ppm.

Die restlichen analytischen Daten müssen nach erneuter Synthese aufgenommen werden.

Ethyl-2-hydroxy-3-(3-oxocyclohex-1-en-1-yl)propanoat (**170**)

In einem ausgeheizten 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Argonschutzatmosphäre 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**139**, 0.30 g, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (6 mL) bei 0 °C vorgelegt. Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol, 1.1 Äq.) und TBSOTf (0.63 mL, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden zugetropft und 2 h bei 0 °C gerührt. Ethylglyoxylat (50% w/w in PhMe, 5.5 mL, 27 mmol, 10 Äq.) wurde zugegeben und es wurde 16 h bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaHCO₃ (ges. wässr., 50 mL) verdünnt und mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (2:1 → 3:2)] wurde der Ester **170** (90 mg, 0.43 mmol, 16%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.2 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (2:1), UV-aktiv, vis. Vanillin (rot)]

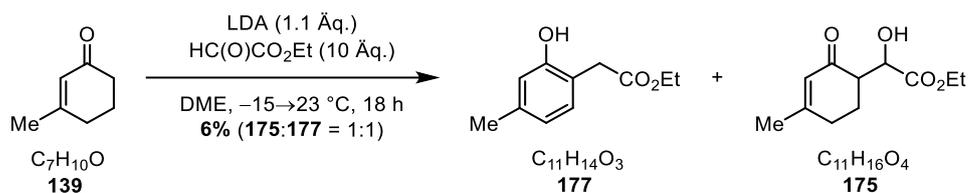
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.94 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.72 (dd, *J* = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.45–2.31 (m, 4H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 174.2, 161.0, 128.4, 69.1, 62.4, 42.7, 37.4, 30.1, 22.8, 14.4 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3731 (w), 3630 (w), 3202 (w), 2928 (w), 2544 (w), 2361 (s), 2337 (s), 1684 (m), 1645 (w), 1597 (m), 1505 (m), 1443 (m), 1318 (w), 1275 (m), 1222 (s), 1188 (m), 982 (m), 742 (s), 684 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₆NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 235.0941; gefunden: 235.0950.

Ethyl-2-hydroxy-2-(4-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-yl)acetat (**175**) und Ethyl 2-(2-hydroxy-4-methylphenyl)acetat (**177**)



In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre DIPA (0.43 mL, 3.0 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem DME (5.6 mL) gelöst und auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 1.3 mL, 3.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 10 min bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. 3-Methyl-cyclohex-2-en-1-on (**139**, 0.30 g, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und es wurde 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Ethylglyoxylat (50% w/w in PhMe, 5.5 mL, 27 mmol, 10 Äq.) wurde schnell zugegeben und es wurde 18 h weitergerührt, wobei es auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit NH_4Cl (ges. wässr., 10 mL) verdünnt und mit EtOAc ($3 \times 25\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (3:1→3:2)] wurden das Phenol **177** (17 mg, 88 μmol , 3%) als farbloses Öl und das Aldolprodukt **175** (19 mg, 89 μmol , 3%) als gelbliches Öl erhalten.

Phenol **177**:

$R_f = 0.8$ [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (3:2), UV-aktiv, vis. Vanillin (rot)]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3, 155.2, 139.5, 130.9, 121.7, 118.5, 117.7, 62.0, 37.9, 21.2, 14.2$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 217.0835; gefunden: 217.0843.

β -Hydroxyketon **175**:

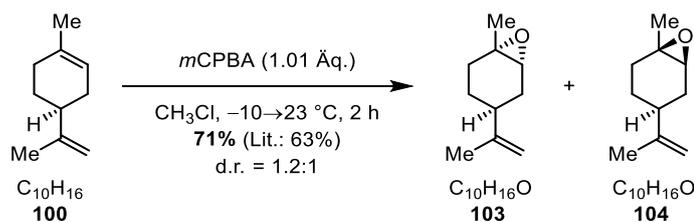
$R_f = 0.5$ [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (3:2), UV-aktiv, vis. Vanillin (rosa)]

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (s, 1H), 4.47 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 12.9, 5.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.49–2.29 (m, 2H), 2.10–1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.9, 172.8, 162.0, 127.0, 71.6, 61.1, 50.3, 30.8, 24.7, 24.5, 14.3$ ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 235.0941; gefunden: 235.0955.

(1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**103**) und (1*R*,4*S*,6*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**104**)



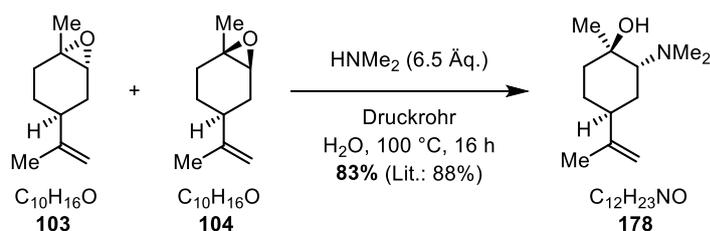
Die Limonenoxide **103** und **104** wurden nach der Vorschrift von Kassiou *et al.* dargestellt.^[115]

In einem 100 mL-Rundkolben wurde (*S*)-Limonen (**100**, 2.00 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq.) in CHCl₃ (40 mL) vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. *m*CPBA (70% w/w, 3.65 g, 14.8 mmol, 1.01 Äq.) wurde in CHCl₃ (16 mL) gelöst und über 30 min tropfenweise zugegeben. Nach 30 min Rühren bei -10 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 23 °C erwärmt und 1 h weitergerührt. NaOH (1 M, wässr., 20 mL) wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit NaHCO₃ (ges. wässr., 2 × 20 mL) und NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (10:1)] wurden die Limonenoxide **103** und **104** (1.2:1-Gemisch, 1.58 g, 10.4 mmol, 71%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.5 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (10:1), vis. Vanillin (blau), Anisaldehyd (rot)]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.73 (s, 1H), 4.67 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.17–2.00 (m, 4H), 1.91–1.70 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.66–1.49 (m, 2H), 1.41–1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28–1.16 (m, 2H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(Dimethylamino)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-ol (**178**)

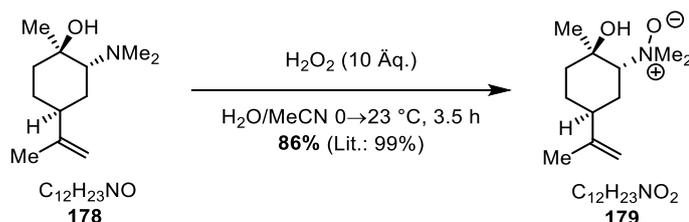
Das β -Hydroxyamin **178** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Kassiou *et al.* dargestellt.^[115]

In einem 20 mL Druckrohr wurden Dimethylamin (40%w/w, w\u00e4ssr., 2.2 mL, 23,9 mmol, 6.5 \u00c4q.) und Limonenoxide **103** und **104** (1.2:1-Gemisch, 560 mg, 3,68 mmol, 1.0 \u00c4q.) vorgelegt. Das Druckrohr wurde verschlossen und das Reaktionsgemisch wurde 16 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abk\u00fchlen auf 23 °C wurde mit Et₂O (3 \u00d7 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Mg₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle fl\u00fcchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach s\u00e4ulenchromatographischer Reinigung [Al₂O₃ (neutral), *i*-Hexan/EtOAc (10:1), dann CH₂Cl₂/MeOH (10:1)] wurde β -Hydroxyamin **178** (320 mg, 1.68 mmol, 45%, 83% bezogen auf **104**) als farbloses \u00d6l erhalten.

R_f = 0.1 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (10:1), KMnO₄ (wei\u00df)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.94–4.92 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.50 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.04 (dq, *J* = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 1.96–1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.59–1.45 (m, 4H), 1.23 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur \u00fcberein.^[115]

(1*R*,2*R*,5*S*)-*N,N*,2-Trimethyl-2-hydroxy-5-isopropenylcyclohexamine-*N*-oxid (**179**)

Das Aminoxid **179** wurde nach der Vorschrift von Kassiou *et al.* dargestellt.^[115]

In einem 100 mL-Rundkolben wurden β -Hydroxyamin **17**/ (720 mg, 3.65 mmol, 1.0 Äq.), H₂O (15 mL) und MeCN (18 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. H₂O₂ (30% w/w, wässr., 4.13 g, 36.5 mmol, 10 Äq.) wurde bei dieser Temperatur tropfenweise zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbades wurde das Reaktionsgemisch 3.5 h bei 23 °C gerührt, dann auf 0 °C gekühlt. Na₂SO₃ (4.60 g, 36.5 mmol, 10 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und es wurde 5 min weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CHCl₃ (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Mg₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Das Aminoxid **179** (671 mg, 3.14 mmol, 86%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

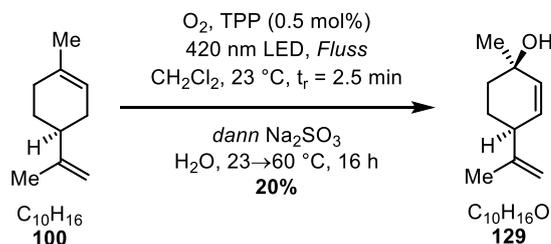
R_f = 0.5 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (3:1), vis. KMnO₄ (weiß)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.04–5.02 (m, 1H), 4.85–4.82 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.11 (dq, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55–1.51 (m, 2H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

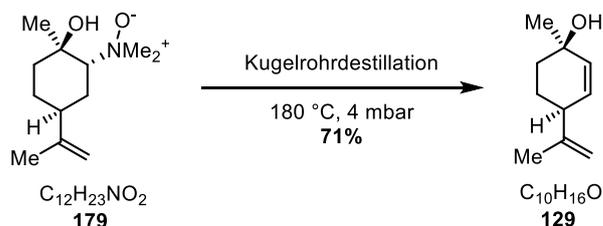
(1*R*,4*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ol (**129**)

Über eine allylische Oxidation von Limonen (**100**) im *Fluss* basierend auf einer modifizierten Vorschrift von Schenck *et al.*:^[193]



In einem 500 mL-Erlenmeyerkolben wurden (*S*)-Limonen (**100**, 13.6 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) und TPP (307 mg, 5.00 mmol, 0.5 mol%) in CH₂Cl₂ (490 mL) vorgelegt und 5 min geschwenkt, um eine homogene Lösung zu erhalten. Diese Lösung wurde mithilfe einer HPLC-Pumpe mit der Flussrate $v_{\text{Fluss}02}=1.0$ mL/min in ein T-Stück geleitet, wo es bei 23 °C mit einem durch einen Massendurchflussregler kontrollierten Sauerstoffstrom mit der Flussrate $v_{\text{Fluss}01}=3.0$ mL/min gemischt wurde. Der dadurch entstandene segmentierte *Fluss*-Bereich wurde durch den 10 mL-Photoreaktor geleitet, der durch einer PC-Kühler gekühlt und von beiden Seiten mit LED-Chips (420 nm, max. 30 W) bestrahlt wurde. Am Ende des Reaktors wurde das Reaktionsgemisch durch eine Kanüle gepumpt und in einen 1 L-Auffangkolben mit Na₂SO₃ (10% wässr., 150 mL) geleitet und gerührt. Das Rühren wurde nach Beendigung der *Fluss*-Reaktion 14 h bei 23 °C fortgesetzt, dann wurde dem Kolben ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Suspension 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach Vakuumdestillation (8 mbar, 140 °C Badtemperatur) über eine Vigreux-Kolonnen mit Vakuummantel wurde nach der ersten, verworfenen Fraktion (bis 60 °C) der Allylalkohol **129** (75 °C; 2.96 g, 19.5 mmol, 20%) zusammen mit Verunreinigungen als leicht gelbliches Öl erhalten.

Über eine Cope-Eliminierung vom Aminoxid **179** nach der Vorschrift von Kassiou *et al.*:^[115]



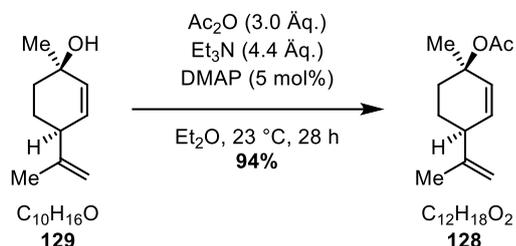
Das Aminoxid **179** (671 mg, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem 10 mL-Rundkolben vorgelegt, und mithilfe eines Kugelrohrföfens bei einem Druck von 4 mbar und einer Ofentemperatur von 180 °C destilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *i*-Hexan/EtOAc (4:1)] des erhaltenen Destillats wurde der Allylalkohol **129** (396 mg, 2.60 mmol, 71%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.3$ [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (10:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.71 (ddd, *J* = 10.0, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.66 (ddd, *J* = 10.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 2.70–2.61 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65–1.54 (m, 2H), 1.29 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

(1*R*,4*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ylacetat (**128**)



In einem 5 mL-Einhalskolben wurde unter Argonschutzatmosphäre der Allylalkohol **129** (78.8 mg, 0.518 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (0.32 mL) gelöst. Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol, 4.4 Äq.) und Ac₂O (0.15 mL, 1.55 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (3.16 mg, 25.9 µmol, 5 mol%) wurden in dieser Reihenfolge zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 28 h bei 23 °C gerührt, dann mit Et₂O (10 mL) verdünnt, mit NaHCO₃ (2 × 10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über SiO₂ (3 cm) filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (10:1)] wurde das Allylacetat **128** (94.8 mg, 0.488 mmol, 94%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

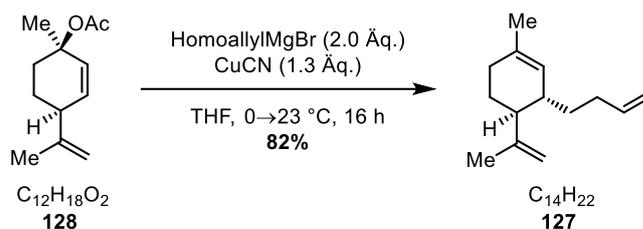
R_f = 0.6 [*i*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (blau)].

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.20 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 10.2, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.80–4.79 (m, 1H), 4.79–4.78 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.17–2.13 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.73 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.56–1.52 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 148.2, 133.5, 130.8, 110.9, 77.9, 43.6, 35.5, 25.9, 24.4, 22.4, 20.6 ppm.

α_D²² = +45.7° (CHCl₃, *c*=0.8)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₈NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 217.1199; gefunden: 217.1190.

(3*S*,4*S*)-3-(But-3-en-1-yl)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en (**127**)

In einem ausgeheizten 50 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre das Allylacetat **128** (515 mg, 2.65 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst. CuCN (309 mg, 3.45 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Homoallylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 7.6 mL, 5.30 mmol, 2.0 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h gerührt, wobei es auf 23 °C erwärmt wurde. H₂O (10 mL) wurde zugegeben und die Lösung mit wenigen Tropfen NH₄Cl (ges. wässr.) neutralisiert, dann mit *n*-Pentan (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über SiO₂ (2 cm) filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden entfernt. Nach Kugelrohrdestillation mit eingebauter Vigreux-Kolonnen (5 mbar, 120 °C Ofentemperatur) wurde das Trien **127** (414 mg, 2.18 mmol, 82%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

R_f = 1.0 [*n*-Pentan, vis. KMnO₄ (weiß)].

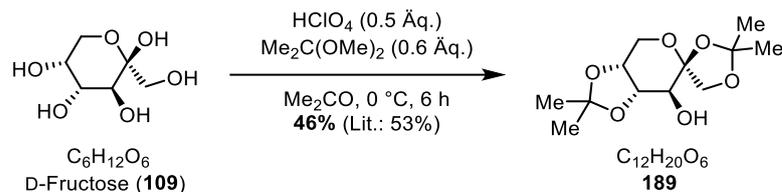
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.02–4.98 (m, 1H), 4.94–4.88 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 4.72–4.70 (m, 1H), 2.20–1.84 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.65–1.49 (m, 3H), 1.22–1.14 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 148.9, 139.5, 133.9, 124.8, 114.3, 110.9, 47.8, 37.4, 32.8, 30.6, 30.5, 28.9, 23.8, 19.5 ppm.

HRMS (ED): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₂⁺ [M⁺]: 190.1716; gefunden: 190.1703.

α_D²² = +29.3° (CHCl₃, c=1.0)

(3a'R,4S,7'S,7a'S)-2,2,2',2'-Tetramethyltetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-4,6'-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-7'-ol (**189**)



Der Alkohol **189** wurde nach der Vorschrift von Shi *et al.* synthetisiert.^[125]

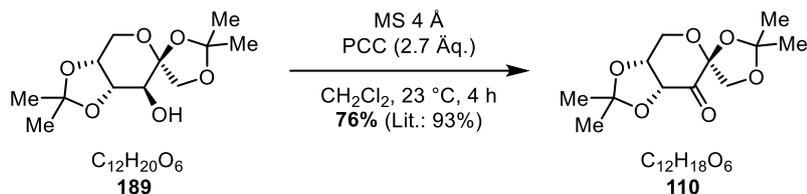
In einem 250 mL-Rundkolben wurden unter Argonschutzatmosphäre D-Fructose (**109**, 1.0 Äq., 5.04 g, 28.0 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (0.6 Äq., 1.75 g, 2.06 mL, 16.8 mmol) in Aceton (102 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Perchlorsäure (0.5 Äq., 2.01 g, 1.20 mL, 14.0 mmol) hinzugegeben. Nach 6 h Rühren bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch mit NH₃ (25% wässr.) neutralisiert und weitere 5 min gerührt. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus *i*-Hexan/CH₂Cl₂ (4:1) umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde 3 h im Tiefkühlschrank (−25 °C) gelagert, der gebildete Niederschlag wurde anschließend abfiltriert und getrocknet. Nach Vereinigung der umkristallisierten Produkte wurde der Alkohol **189** (3.38 g, 13.0 mmol, 46%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.12$ [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.21 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.14–4.09 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[125]

(3a'*R*,4*S*,7a'*R*)-2,2,2',2'-Tetramethyldihydrospiro[[1,3]dioxolan-4,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran]-7'(4'*H*)-on (**110**)



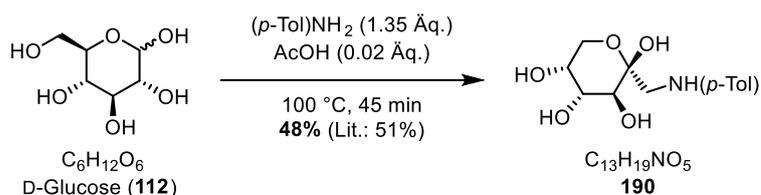
Das Keton **110** wurde nach der Vorschrift von Shi *et al.* synthetisiert.^[125]

In einem ausgeheizten 50 mL-Rundkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre zu einem Gemisch aus dem Alkohol **189** (1.0 Äq., 1.11 g, 4.26 mmol) und Molekularsieb (4 Å, 4.60 g, 414% w/w) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (22 mL) portionsweise PCC (2.7 Äq., 2.48 g, 11.5 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 23 °C gerührt und anschließend zweimal über Celite® und einmal über Kieselgel filtriert und jeweils mit Et₂O (2 × 20 mL) nachgespült. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (1:1)] wurde das Keton **110** (0.841 g, 3.24 mmol, 76%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f = 0.53 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (braun)].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.5, 1H), 4.54 (ddd, *J* = 5.6, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 13.5, 2.2 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 13.6, 0.9 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 6H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[125]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-((*p*-Tolylamino)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4,5-tetraol (**190**)

Das Aminotetraol **190** wurde nach der Vorschrift von Shi *et al.* mit Modifikationen synthetisiert.^[11]

In einem 50 mL-Rundkolben wurden D-Glucose (**112**, 10.0 g, 50.5 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-Toluidin (7.30 g, 68.1 mmol, 1.35 Äq.) vorgelegt. Essigsäure (60.6 mg, 1.01 mmol, 0.02 Äq.) gelöst in H₂O (3.0 mL) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 45 min auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 20 °C wurde EtOH (50 mL) zugegeben und das Gemisch für 24 h bei -26 °C (Gefrierschrank) stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit einem Gemisch von EtOH/Et₂O (1:1, 150 mL) gewaschen. Der Aminotetraol **190** (6.55 g, 24.3 mmol, 48%) wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

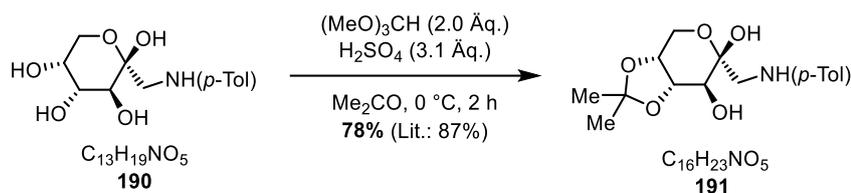
$R_f = 0.1$ [SiO₂, EtOAc, UV-aktiv, vis. KMnO₄ (weiß)]

Das NMR-Spektrum wies neben den literaturbeschriebenen Produktsignalen^[132] auch Signale unidentifizierter Verunreinigungen oder Rotamere auf. Dem Produkt wurden folgende Signale zugeordnet:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.89\text{--}6.84$ (m, 5H), $6.54\text{--}6.52$ (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.90–4.85 (m, 1H), 4.42–4.35 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.66–3.50 (m, 5H), 3.46 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 12.3, 7.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 12.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.14 (s, 6H) ppm.*

*Aufgrund von Überlappungen mit anderen Signalen ist die Summe der Integrale höher als für das Molekül erwartet.

(3a*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2,2-Dimethyl-6-((*p*-tolylamino)methyl)tetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]-pyran-6,7-diol (**191**)



Das Aminodiol **191** wurde nach der Vorschrift von Shi *et al.* mit leichten Modifikationen synthetisiert.^[11]

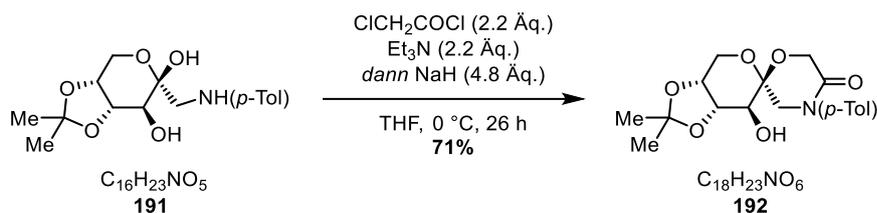
In einem 500 mL-Rundkolben wurden das Aminotetraol **190** (5.00 g, 18.6 mmol, 1.0 Äq.) und Trime-thylorthoformiat (4.06 mL, 37.1 mmol, 2.0 Äq.) bei 0 °C in Aceton (209 mL) gelöst. Nach Zugabe von Schwefelsäure (96% wässr., 3.11 mL, 58.1 mmol, 3.1 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei 0 °C gerührt, dann mit NH₃ (25% wässr., 15 mL) verdünnt und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO₂, EtOAc/*c*-Hexan (10→100%)] wurde das Aminodiol **191** (4.52 g, 14.6 mmol, 78%) als gelbliches Öl erhalten. Dieses bildete beim Trocknen im Feinvakuum einen farblosen Schaum, der bei Erhöhung des Druckes wieder zu einem gelblichen Öl zusammenfiel.

$R_f = 0.1$ [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (1:1), UV-aktiv, vis. KMnO₄ (weiß)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.01$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.27–4.15 (m, 3H), 4.01 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[132] Jedoch wurde anstelle eines farblosen Feststoffes ein gelbliches Öl erhalten.

(2*S*,3*a'**R*,7'*S*,7*a'**S*)-7'-Hydroxy-2',2'-dimethyl-4-(*p*-tolyl)tetrahydrospiro[morpholin-2,6'-[1,3]-dioxolo[4,5-*c*]pyran]-5-on (**192**)



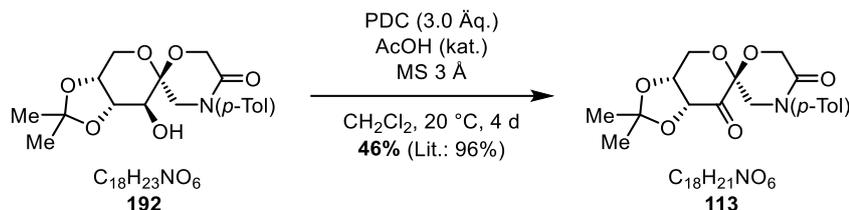
In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkcolben wurden unter Argonschutzatmosphäre Aminodiol **191** (500 mg, 1.62 mmol, 1.0 Äq.) und Et_3N (0.25 mL, 1.78 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem THF (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Chloroacetylchlorid (201 mg, 0.14 mL, 1.78 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in wasserfreiem THF (2.0 mL) wurde mithilfe einer Spritzenpumpe über 2 h tropfenweise zugegeben. Nach 5 h Rühren bei 0 °C wurden erneut Et_3N (180 mg, 0.25 mL, 1.78 mmol, 1.1 Äq.) und Chloroacetylchlorid (201 mg, 0.14 mL, 1.78 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 19 h bei 0 °C weitergerührt. NaH (60% in Mineralöl, 155 mg, 3.88 mmol, 2.4 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 1 h gerührt, bevor erneut NaH (60% in Mineralöl, 155 mg, 3.88 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben wurde. Nach weiteren 50 min Rühren wurde bei 0 °C MeOH (10 mL) zugegeben und das Gemisch über Celite® filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , EtOAc/c -Hexan (6:1→1:0)] wurde das Lactam **192** (432 mg, 1.26 mmol, 77%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.15$ [SiO_2 , EtOAc/c -Hexan (6:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (blau)]

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23\text{--}7.16$ (m, 4H), 4.40 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.33–4.22 (m, 4H), 4.14 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[130]

(2*S*,3*a'**R*,7*a'**R*)-2',2'-Dimethyl-4-(*p*-tolyl)dihydrospiro[morpholin-2,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran]-5,7'(4'*H*)-dion (**113**)



Das Lactamketon **113** wurde nach der Vorschrift von Shi *et al.* mit leichten Modifikationen synthetisiert.^[130]

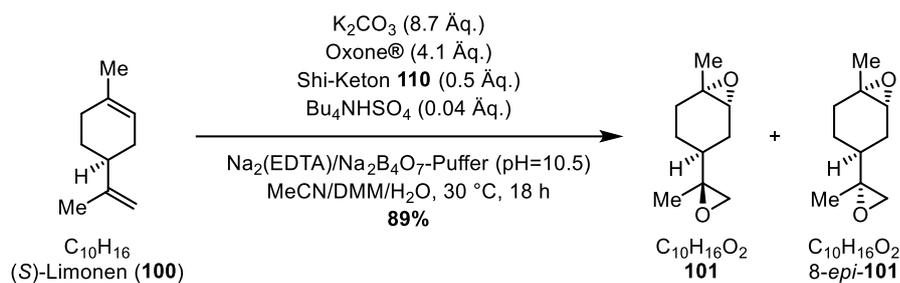
In einem 100 mL-Rundkolben wurden unter Argonschutzatmosphäre der sekundäre Alkohol **192** (525 mg, 1.50 mmol, 1.0 Äq.), gemörsertes, aktiviertes Molekularsieb (3 Å, 711 mg, 135% w/w) und wasserfreies CH₂Cl₂ (30 mL) vorgelegt. PDC (1.13 g, 3.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von PDC (558 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde weitere 24 h gerührt, bevor das Reaktionsgemisch über SiO₂ filtriert wurde. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung [SiO₂, EtOAc/*n*-Pentan (1:2→1:0)] wurde das Lactamketon **113** (241 mg, 0.695 mmol, 46%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f = 0.7 [SiO₂, EtOAc, UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (grün/blau)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 4H), 4.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 5.6, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.46–4.22 (m, 5H), 3.63 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[130]

(1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-((*S*)-2-methyloxiran-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**101**) und (1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-((*R*)-2-methyloxiran-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (8-*epi*-**101**)



In einem 2 L-Dreihalskolben mit zwei aufgesetzten Tropftrichtern wurden DMM (150 mL), MeCN (75 mL), wässrige $\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Lösung (4×10^{-4} M Na_2EDTA , 0.05 M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, 225 mL) vorgelegt. Bei 23 °C wurden (*S*)-Limonen (**100**, 2.00 g, 14.7 mmol, 2.4 mL, 1.0 Äq.), NBu_4HSO_4 (500 mg, 1.47 mmol, 0.1 Äq.) und das Shi-Fructose-Keton **110** (1.90 g, 7.34 mmol, 0.5 Äq.) wurden in dieser Reihenfolge zugegeben und das Gemisch wurde auf 30 °C erwärmt. Oxone® (18.5 g, 60.2 mmol, 4.1 Äq.) gelöst in wässriger Na_2EDTA -Lösung (4×10^{-4} M, 70 mL) und K_2CO_3 (17.7 g, 127.7 mmol, 8.7 Äq.) gelöst in H_2O (70 mL) wurden über 30 min gleichzeitig mithilfe der Tropftrichter zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 17.5 h bei 30 °C gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (4×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (4:1)] wurden die Bisepoxide **101** und 8-*epi*-**101** (1:1-Gemisch, 2.20 g, 13.1 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.5$ [SiO_2 , *i*-Hexan/EtOAc (4:1), Anisaldehyd (blau)]

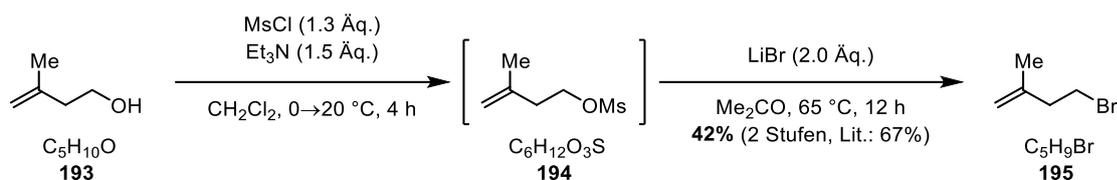
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.06\text{--}3.04$ (m, 1H), 3.02–3.01 (m, 1H), 2.61 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 4H), 1.62–1.42 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.6, 60.2, 58.9, 58.9, 57.5, 57.4, 53.3, 52.8, 35.5, 34.9, 28.9, 28.6, 27.9, 27.8, 24.5, 24.4, 23.7, 23.5, 19.0, 18.4$ ppm.

$\alpha_D^{20} = -21.6^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 191.1043; gefunden: 191.1049.

IR: $\tilde{\nu} = 3038$ (w), 2961 (m), 2925 (s), 2864 (w), 1438 (m), 1381 (m), 1359 (w), 1038 (m), 903 (m), 848 (s), 762 (m) cm^{-1} .

4-Brom-2-methyl-1-buten (**195**)

Das Mesylat **194** wurde nach der Vorschrift von Ryan *et al.* synthetisiert.^[206]

In einem ausgeheizten 250 mL-Rundkolben wurden unter Argonschutzatmosphäre 3-Methyl-3-buten-1-ol (**193**, 1.0 mL, 9.87 mmol, 1.0 Äq.) und Et₃N (2.1 mL, 14.1 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (100 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. MsCl (0.99 mL, 12.8 mmol, 1.3 Äq.) gelöst in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wurde tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten wurde. Das resultierende Gemisch wurde 3 h bei 0 °C gerührt, dann auf 23 °C erwärmt und 1 h weitergerührt. Wasser (80 mL) wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 50 mL) und NaCl (ges. wässr., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt und das Mesylat **194** (1.81 g, 112% w/w) wurde mit leichten Verunreinigungen als bräunliches Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

R_f = 0.4 [SiO₂, EtOAc/*n*-Pentan (1:4), vis. Anisaldehyd (blau)]

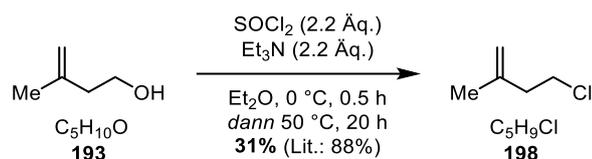
Das Bromid **195** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Houk *et al.* synthetisiert.^[207]

In einem 50 mL Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler wurde das rohe Mesylat **194** (1.81 g) in Me₂CO (25 mL) gelöst. LiBr (1.73 g, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 12 h auf 65 °C erhitzt, dann auf 23 °C gekühlt und mit Pentan (50 mL) und Et₂O (25 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Das Bromid **195** (0.621 g, 4.16 mmol, 42%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.9 [SiO₂, EtOAc/*n*-Pentan (1:4), vis. KMnO₄ (weiß)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.88–4.84 (m, 1H), 4.80–4.76 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[207] Im ¹H-NMR-Spektrum sind Signale von restlichem Diethylether vorzufinden, der nicht vollständig entfernt wurde, um Ausbeuteverluste zu minimieren.

4-Chloro-2-methylbut-1-en (**198**)

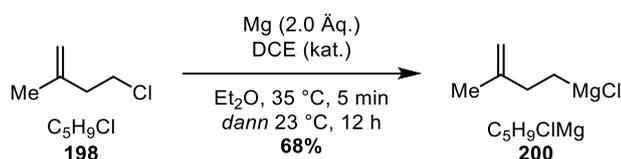
Das Chlorid **198** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Sato *et al.* synthetisiert.^[211]

In einem ausgeheizten 50 mL-Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler wurden unter Argon-
schutzatmosphäre der Alkohol **193** (4.0 mL, 39.4 mmol, 1.0 Äq.) und Et₃N (6.0 mL,
43.4 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (19.7 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde SOCl₂ (3.2 mL,
43.4 mmol, 1.1 Äq.) mithilfe einer Spritzenpumpe über 30 min zugegeben. Die resultierende Suspen-
sion wurde 16 h auf 50 °C erhitzt. Nach dem Nachweis von unverbrauchtem Startmaterial mittels DC
wurden bei 23 °C erneut Et₃N (4.39 g, 6.02 mL, 43.4 mmol, 1.1 Äq.) und SOCl₂ (5.17 g, 3.15 mL,
43.4 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Gemisch wurde weitere 4 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen
auf 0 °C wurde die braune Suspension mit *n*-Pentan (20 mL), Et₂O (10 mL), NaHCO₃ (ges. wässr.,
30 mL) und H₂O (30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit
NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde
vorsichtig bei vermindertem Druck (600 mbar, 30 °C) entfernt. Nach Vakuumdestillation (120 mbar,
40 °C) wurde das Chlorid **198** (1.29 g, 12.3 mmol, 31%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.7 [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. KMnO₄ (weiß)]

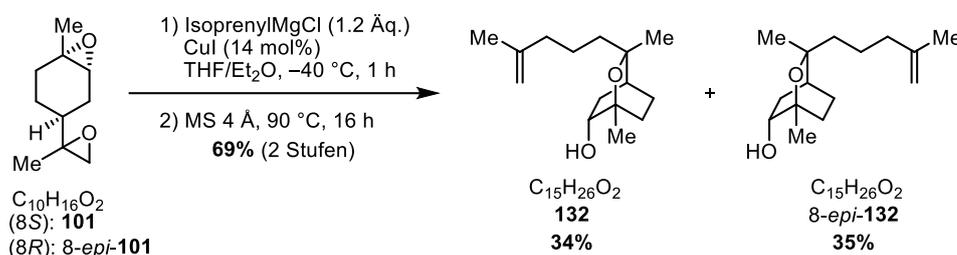
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.86 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz,
2H), 1.76 (s, 3H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[211]

Chloro-3-methylbut-3-enylmagnesium (**200**)

In einem ausgeheizten 25 mL-Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler wurde unter Argon-
schutzatmosphäre Magnesium (445 mg, 19.1 mmol, 2.0 Äq.) vorgelegt. Die Apparatur wurde erneut
evakuiert, ausgeheizt und schließlich mit Argon geflutet. Das Chlorid **198** (1.00 g, 9.56 mmol, 1.0 Äq.)
gelöst in wasserfreiem Et₂O (5.0 mL) und DCE (2 Tropfen) wurden zugetropft und das resultierende
Gemisch wurde mit einer Heißluftpistole 5 min erhitzt. Nach Rühren bei 23 °C über Nacht wurde 0.1 mL
der erhaltenen Lösung mit Menthol (0.1 M in wasserfreiem THF) und 1,4-Phenanthrolin als Indikator
titriert. Das Grignard-Reagenz **200** (0.65 M in Et₂O, 10 mL, 6.50 mmol, 68%) wurde ohne weitere Rei-
nigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

(1*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (**132**) und (1*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (8-*epi*-**132**)



In einem 50 mL-Schlenkkolben wurden wasserfreies THF (5.0 mL) und CuI (78.0 mg, 0.410 mmol, 0.14 Äq.) unter Argonschutzatmosphäre vorgelegt. Bei -40 °C wurde das Grignard-Reagenz **200** (1 M in Et₂O, 3.5 mL, 3.50 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. In einem weiteren 50 mL-Schlenkkolben wurde das 1:1-Gemisch der Limonendioxide **101** und 8-*epi*-**101** (500 mg, 2.97 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonschutzatmosphäre in wasserfreiem THF (5.0 mL) gelöst und auf -40 °C gekühlt. Die Lösung mit dem Grignard-Reagenz und dem CuI wurde mithilfe einer Spritze tropfenweise zur anderen Lösung gegeben und das resultierende Gemisch wurde 45 min bei -40 °C gerührt. NH₄Cl (ges. wässr., 5.0 mL) wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden tertiären Alkohole wurden ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ (10 mL) gelöst und in einem 25 mL-Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Molekularsieb (4 Å, 1.02 g, 200% w/w) versetzt und 16 h bei 40 °C und schließlich 4 h bei 90 °C gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (15:1 → 10:1)] wurden die sekundären Alkohole **132** (241 mg, 1.01 mmol, 34%) und 8-*epi*-**132** (248 mg, 1.04 mmol, 35%) als farblose Öle erhalten.

(1*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (**132**):

$R_f = 0.30$ [SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.71–4.69 (m, 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 2.42 (ddt, *J* = 13.7, 9.8, 3.4 Hz, 1H), 1.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62–1.60 (m, 1H), 1.57–1.27 (m, 7H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 145.8, 110.2, 75.7, 72.4, 71.2, 41.8, 38.4, 34.4, 31.8, 25.8, 25.4, 24.2, 22.6, 22.5, 22.1 ppm.

$\alpha_D^{24} = -8.55^\circ$ (CHCl₃, *c*=1.0)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₆NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 261.1831, gefunden: 261.1825.

(1*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (8-*epi*-**132**)

$R_f = 0.28$ [SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

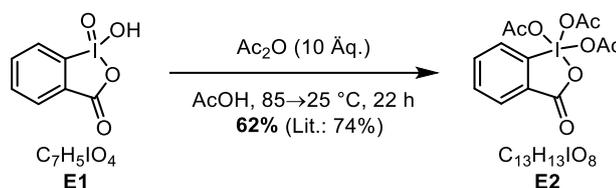
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = \delta$ 4.70 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.73 (ddd, $J = 9.8, 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.48 (ddt, $J = 13.6, 9.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.98–1.82 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67–1.29 (m, 8H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 145.9, 110.1, 84.8, 82.4, 72.6, 42.3, 39.5, 38.4, 33.3, 31.9, 29.0, 24.5, 23.1, 22.5, 20.7 ppm.

$\alpha_D^{25} = -9.66^\circ$ (CHCl₃, $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₂₆NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 261.1831, gefunden: 261.1863.

1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (DMP, **E2**)

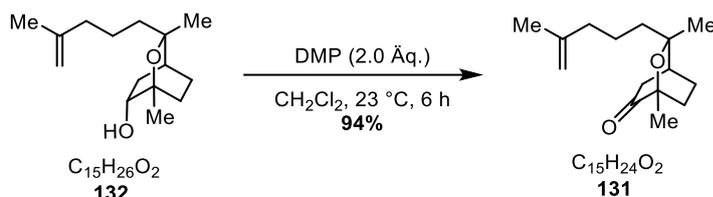


Das Dess–Martin-Periodinan (**E2**) wurde nach der Vorschrift von Boeckmann *et al.* synthetisiert.^[157]

In einem 50 mL-Rundkolben wurden Acetanhydrid (7.86 g, 72.1 mmol, 6.8 mL, 10.0 Äq.), Essigsäure (7.15 g, 119 mmol, 6.8 mL, 16.6 Äq.) und IBX (**E1**, 2.00 g, 7.14 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. Das Gemisch wurde auf 85 °C erhitzt und 30 min gerührt, bis alle Feststoffe gelöst wurden. Die Lösung wurde auf 23 °C gekühlt und 22 h bei dieser Temperatur stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit wasserfreiem Et₂O (3 × 3 mL) gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Dess–Martin-Periodinan (**E2**, 1.89 g, 4.45 mmol, 62%) wurde als farbloses Pulver erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta =$ 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04–8.02 (m, 1H), 8.02–7.97 (m, 1H), 7.87–7.81 (m, 1H), 1.91 (s, 9H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[157]

(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (**131**)

In einem 10 mL-Rundkolben wurde der sekundäre Alkohol **132** (44.0 mg, 0.185 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) gelöst. Dess–Martin-Periodinan (156 mg, 0.369 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 6 h bei 23 °C gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt, mit NaOH (1 M, wässr., 2×5.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (6:1)] wurde das Keton **131** (30.0 mg, 0.127 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.62$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (braun)]

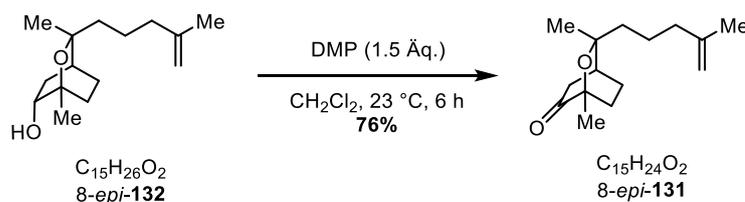
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.70$ (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.70 (dt, $J = 19.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 19.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.13–1.97 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.58–1.37 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.3, 145.5, 110.4, 76.5, 75.5, 40.7, 40.2, 38.2, 34.1, 29.2, 25.7, 22.5, 22.3, 21.8, 19.7$ ppm.

$\alpha_D^{24} = -41.7^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 259.1674 ; gefunden: 259.1661.

(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on
(8-*epi*-**131**)



In einem 50 mL-Rundkolben wurde der sekundäre Alkohol 8-*epi*-**132** (416 mg, 1.75 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (18 mL) gelöst. Dess–Martin Periodinan (1.10 g, 2.59 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 16 h bei 23 °C gerührt, dann mit NaOH (1 M, wässr., 20 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3 x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (6:1)] wurde das Keton 8-*epi*-**131** (316 mg, 1.33 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

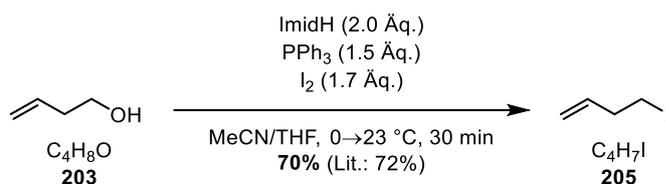
$R_f = 0.6$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (braun)]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.74$ (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.75 (dt, $J = 19.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 19.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.07–1.97 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.70–1.60 (m, 3H), 1.53–1.45 (m, 2H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.5, 145.6, 110.4, 76.4, 75.5, 41.3, 40.9, 38.3, 34.5, 29.0, 24.9, 23.1, 22.5, 21.6, 19.6$ ppm.

$\alpha_D^{25} = -88.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 259.1674 ; gefunden: 259.1665.

4-Iodobut-1-en (**205**)

Homoallyliodid (**205**) wurde nach der Vorschrift von Heathcock *et al.* synthetisiert.^[216]

In einem 25 mL-Rundkolben wurde Homoallylalkohol (**203**, 500 mg, 6.93 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (3.0 mL) und THF (10 mL) gelöst. Imidazol (943 mg, 13.9 mmol, 2.0 Äq.) und PPh₃ (2.73 g, 10.4 mmol, 1.5 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von Iod (2.99 g, 11.8 mmol, 1.7 Äq.) wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung 30 min bei 23 °C weitergerührt, dann mit Na₂S₂O₃ (0.5 M in H₂O, 5 mL) und *n*-Pentan (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *n*-Pentan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und über SiO₂ (2 cm) filtriert, wobei mit *n*-Pentan (10 mL) nachgespült wurde. Der Großteil der flüchtigen Verbindungen wurde vorsichtig bei vermindertem Druck entfernt.* Als Rückstand (1.28 g) wurde das Iodid **205** (69% w/w, 885 mg, 4.86 mmol, 70%) zusammen mit restlichem THF und *n*-Pentan als farblose Flüssigkeit erhalten.

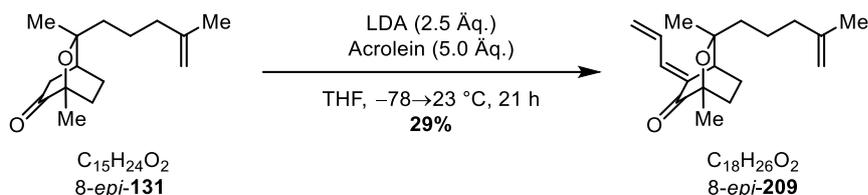
R_f = 0.99 [SiO₂, *n*-Pentan, vis. KMnO₄ (weiß)]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.80–5.71 (m, 1H), 5.15–5.13 (m, 1H), 5.13–5.10 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65–2.59 (m, 2H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[216] Im ¹H-NMR-Spektrum sind Signale von Lösungsmittelresten (THF und *n*-Pentan) vorzufinden, die nicht vollständig entfernt wurden, um Ausbeuteverluste zu minimieren und die Zersetzung des Produktes zu verhindern.

* Bei vollständigem Entfernen der Lösungsmittelrückstände wurden die rasche Zersetzung des Produktes und Bildung eines schwer löslichen Feststoffes beobachtet.

(1*R*,3*S*,4*S*)-5-Allyliden-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (8-*epi*-**209**)



In einem ausgeheizten 10 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre DIPA (39 μL , 0.28 mmol, 2.7 Äq.) in wasserfreiem THF (1.0 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 0.10 mL, 0.26 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 15 min bei dieser Temperatur gerührt. In einem 5 mL-Spitzkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre das Keton 8-*epi*-**131** (24 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (1.0 mL) gelöst und mithilfe einer Spritze tropfenweise zur gekühlten Lösung gegeben. Das resultierende Gemisch wurde weitere 15 min bei -78 °C gerührt, dann wurde Acrolein (34 μL , 0.51 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h weitergerührt, wobei es auf 23 °C erwärmt wurde, dann mit NH_4Cl (ges. wässr., 10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 , EtOAc/*c*-Hexan (0 \rightarrow 3%)] wurde das Dienon 8-*epi*-**209** (8.0 mg, 29 μmol , 29%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.85$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (10:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (blau)]

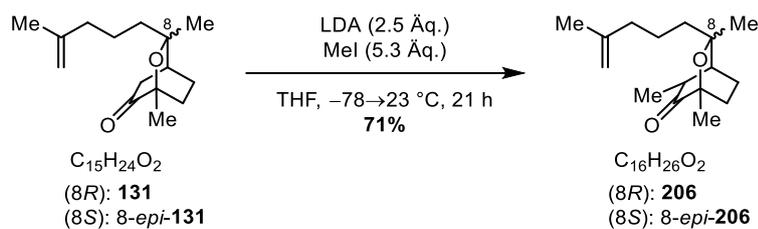
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.11$ (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.63–6.54 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.17–2.10 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72–1.63 (m, 3H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.6, 145.6, 137.6, 132.5, 131.1, 127.1, 110.4, 76.5, 76.1, 40.5, 38.4, 37.9, 29.0, 26.0, 23.1, 22.5, 20.7, 19.9$ ppm.

$\alpha_D^{22} = -134.4^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.4$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 297.1825; gefunden: 297.1833.

(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,5-Trimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (**206**) und (1*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1,3,5-Trimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (8-*epi*-**206**)



In einem ausgeheizten 25 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre DIPA (83 μL , 60 mg, 0.60 mmol, 2.8 Äq.) in wasserfreiem THF (2.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 0.21 mL, 0.53 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugetropft und das Gemisch 15 min bei dieser Temperatur gerührt. In einem 5 mL-Spitzkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre ein 1:1-Gemisch der Ketone **131** und 8-*epi*-**131** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (0.2 mL) gelöst und mithilfe einer Spritze tropfenweise zur gekühlten Lösung gegeben. Das resultierende Gemisch wurde weitere 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann wurde MeI (71 μL , 0.16 g, 1.1 mmol, 5.3 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h weitergerührt, wobei es auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wurde, dann mit NH_4Cl (ges. wässr., 10 mL) verdünnt und mit EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 , EtOAc/*c*-Hexan (0→10%)] wurden die methylierten Ketone **206** und 8-*epi*-**206** (1:1-Gemisch, 38 mg, 0.15 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.73$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

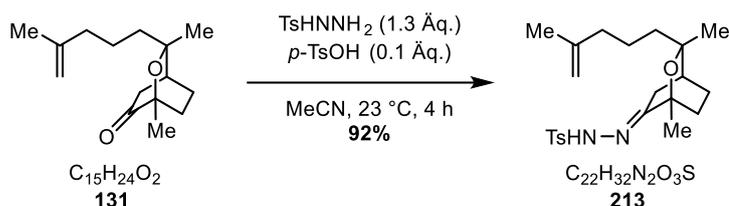
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.74$ (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.83 (qt, $J = 7.2$, 2.3 Hz, 1H), 2.77 (qt, $J = 7.2$, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.03–1.89 (m, 6H), 1.85–1.79 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67–1.47 (m, 8H), 1.40 (s, 3H), 1.39–1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.0$, 214.7, 145.6, 145.5, 110.4, 110.4, 77.1, 77.0, 76.1, 76.1, 41.8, 41.7, 41.3, 40.4, 39.8, 39.8, 38.4, 38.2, 30.4, 30.3, 26.3, 24.9, 23.2, 22.5, 22.4, 22.3, 19.7, 19.7, 15.9, 15.8, 13.3, 13.3 ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 273.1831; gefunden: 273.1837.

Nach getrennter Synthese der Epimere müssen die einzelnen optischen Rotationen gemessen werden.

N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzensulfonohydrazid (**213**)



In einem 25 mL-Rundkolben wurden das Keton **131** (10.1 mg, 42.7 μmol , 1.0 Äq.) und Tosylhydrazid (10.3 mg, 55.5 μmol , 1.3 Äq.) in MeCN (2.0 mL) gelöst. Nach Zugabe von *p*-TsOH (810 μg , 4.27 μmol , 0.1 Äq.) wurde das Gemisch 4 h bei 23 °C gerührt, dann mit NaHCO_3 (ges. wässr., 5 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über SiO_2 filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 , EtOAc/*c*-Hexan (0→15%)] wurde das Tosylhydrazone **213** (15.9 mg, 39.3 μmol , 92%) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.32$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc 4:1, vis. Vanillin (schwarz)]

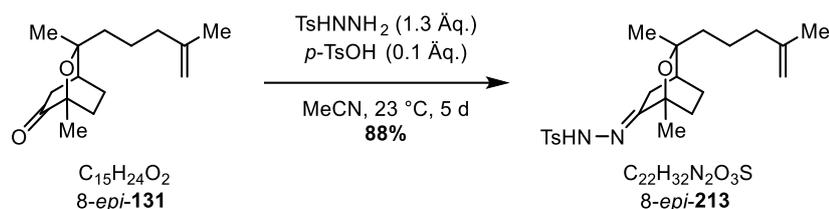
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84\text{--}7.81$ (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.50 (dt, $J = 18.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (dd, $J = 18.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.01–1.98 (m, 1H), 1.92–1.85 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (ddd, $J = 14.2, 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.38 (dddd, $J = 13.8, 11.7, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 1.33–1.25 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23–1.20 (m, 1H), 1.19 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.3, 145.5, 144.2, 135.3, 129.6, 128.2, 110.2, 75.8, 72.8, 40.3, 38.1, 32.0, 30.9, 29.0, 25.6, 22.4, 22.3, 21.7, 21.6, 21.6$ ppm.

$\alpha_D^{24} = -46.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 427.2026 ; gemessen: 427.2038.

N'-((1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzensäurehydrazid (8-*epi*-**213**)



In einem 5 mL-Rundkolben wurden das Keton **8-*epi*-131** (10.0 mg, 42.3 μmol , 1.0 Äq.) und Tosylhydrazid (8.67 mg, 46.5 μmol , 1.1 Äq.) in MeCN (1.0 mL) gelöst. Nach Zugabe von *p*-TsOH (805 μg , 4.23 μmol , 0.1 Äq.) wurde das Gemisch 4 d bei 23 °C gerührt, dann wurde erneut Tosylhydrazid (1.57 mg, 0.846 μmol , 0.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h weitergerührt, dann mit NaHCO_3 (ges. wässr., 5 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über SiO_2 filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 , EtOAc/*c*-Hexan (20%)] wurde das Tosylhydrazone **8-*epi*-213** (15.1 mg, 37.3 μmol , 88%) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.32$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc 4:1, vis. Vanillin (schwarz)]

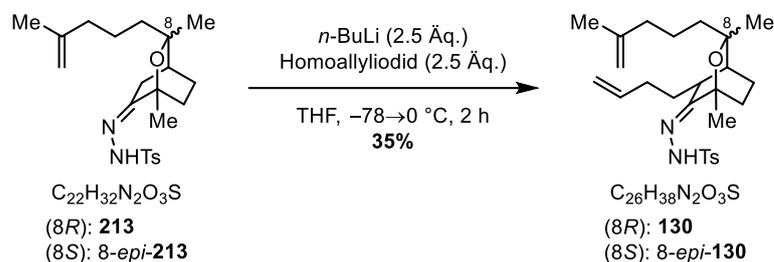
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85\text{--}7.81$ (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.71–4.69 (m, 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 2.52 (dt, $J = 18.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 18.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.95 (dt, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.91 (dq, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.9, 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60–1.49 (m, 3H), 1.43–1.29 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5, 145.6, 144.2, 135.3, 129.6, 128.2, 110.3, 75.8, 72.3, 41.1, 38.3, 32.4, 30.8, 29.2, 25.0, 22.8, 22.4, 21.7, 21.6, 21.5$.

$\alpha_D^{24} = -36.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 427.2026 ; gemessen: 427.2024.

N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzonsulfonohydrazid (**130**) und *N'*-((1*R*,3*S*,4*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzonsulfonohydrazid (*8-epi*-**130**).



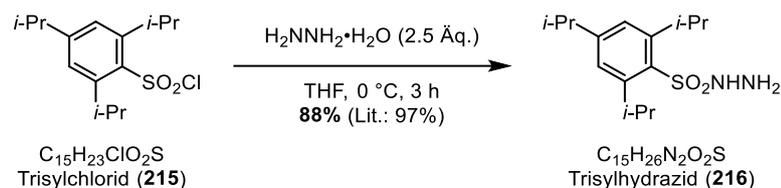
In einem ausgeheizten 10 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre das 1:1-Gemisch der Tosylhydrazone **213** und *8-epi*-**213** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (1.0 mL) gelöst. Bei $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ wurde *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 0.12 mL, 0.31 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei dieser Temperatur, dann weitere 15 min bei $0 \text{ } ^\circ\text{C}$ gerührt und erneut auf $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ gekühlt. Homoallyliodid (69% w/w in *n*-Pentan, 81 mg, 0.31 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Gemisch 1 h weitergerührt, dann mit NH_4Cl (ges. wässr., 5 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 (4 g), EtOAc/*c*-Hexan (0 \rightarrow 20%)] wurden die alkylierten Tosylhydrazone **130** und *8-epi*-**130** (1:1-Gemisch, 20 mg, 0.044 mmol, 35%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc 4:1, vis. Vanillin (schwarz)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85\text{--}7.77$ (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 4H), 5.84 (dd, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 2H), 5.12–5.00 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.20–1.11 (m, 28H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08–0.97 (m, 1H), 0.95–0.84 (m, 1H), 0.77 (s, 3H) ppm.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 481.2495 ; gemessen: 481.2513.

Nach getrennter Synthese der Epimere müssen die einzelnen ^{13}C -NMR-Spektren und die optischen Rotationen gemessen werden.

2,4,6-Triisopropylphenylsulfonylhydrazid (Trisylhydrazid, **216**)

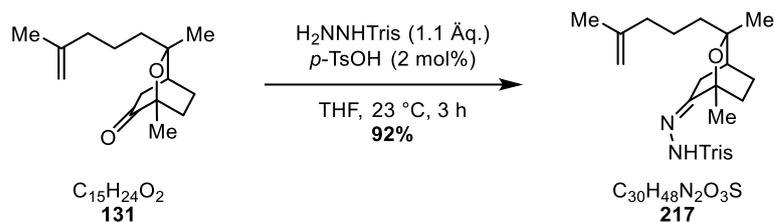
Trisylhydrazid (**216**) wurde nach der Vorschrift von Altman *et al.* synthetisiert.^[219]

In einem 100 mL-Rundkolben wurde Trisylchlorid (**215**, 10.0 g, 33.0 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hydrazinhydrat (4.13 g, 82.5 mmol, 2.5 Äq.) wurde über 30 min tropfenweise zugegeben und das Gemisch bei 0 °C 3 h weitergerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat mit eiskaltem NaCl (ges. wässr., 3 × 20 mL) gewaschen und bei 0 °C über MgSO₄ getrocknet und erneut filtriert. Bei vermindertem Druck und 20 °C wurde das Lösungsmittel so lange entfernt bis erste Kristalle aus der Lösung ausfielen, dann wurde Pentan (100 mL) zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 0 °C im Feinvakuum getrocknet. Trisylhydrazid (**216**, 8.71 g, 29.1 mmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.15 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.91 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[219]

N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzensulfonohydrazid (**217**)



In einem 50 mL-Rundkolben wurde das Keton **131** (206 mg, 0.872 mmol, 1.0 Äq.) in THF (9.0 mL) gelöst. Bei 23 °C wurden Trisylhydrazid (**216**, 286 mg, 0.959 mmol, 1.1 Äq.) und *p*-TsOH (3.32 mg, 17.4 μ mol, 2 mol%) zugegeben und das resultierende Gemisch wurde 3 h bei dieser Temperatur im geschlossenen Kolben gerührt, dann mit NaHCO₃ (ges. wässr., 50 mL) verdünnt und CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (20:1 \rightarrow 15:1)) wurde das Trisylhydrazon **217** (416 mg, 0.805 mmol, 92%) wurde als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.66$ [SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (4:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (schwarz)]

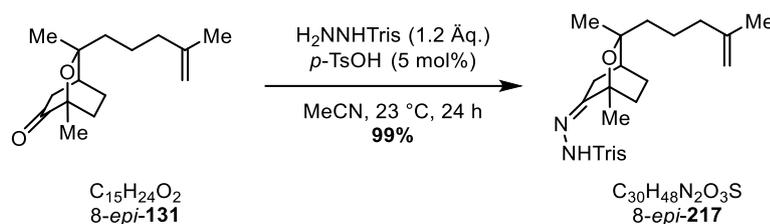
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.20 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.90 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J = 17.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.97–1.87 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (ddd, $J = 14.2, 11.7, 2.9$ Hz, 2H), 1.42–1.31 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.24 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.1, 153.5, 151.5, 145.4, 131.3, 123.3, 110.4, 75.8, 72.3, 40.6, 38.2, 34.3, 32.0, 31.0, 30.1, 29.0, 25.7, 25.1, 24.8, 23.7, 23.7, 22.5, 21.8, 21.6$ ppm.

$\alpha_D^{26} = -51.2^\circ$ (CHCl₃, $c=1.4$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₄₈N₂NaO₃S⁺ [M+Na⁺]: 539.3278 ; gemessen: 539.3291.

N'-((1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazid (**8-*epi*-217**)



In einem 10 mL-Rundkolben wurde das Keton **8-*epi*-131** (30,0 mg, 127 μmol , 1.0 Äq.) in MeCN (5.0 mL) gelöst. Bei 23 °C wurden Trisylhydrazid (**216**, 45.5 mg, 152 μmol , 1.2 Äq.) und *p*-TsOH (1.21 mg, 6.35 μmol , 5 mol%) zugegeben und das resultierende Gemisch wurde 24 h bei dieser Temperatur im geschlossenen Kolben gerührt, dann mit NaHCO_3 (ges. wässr., 5 mL) verdünnt und CH_2Cl_2 (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung (MPLC, SiO_2 , EtOAc/*c*-Hexan (5%)) wurde das Trisylhydrazone **8-*epi*-217** (64.8 mg, 125 μmol , 99%) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.66$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (4:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (schwarz)]

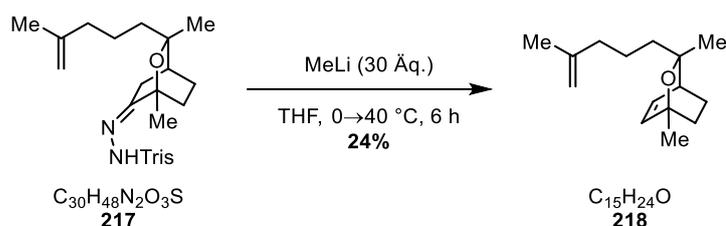
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.21 (hept, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.90 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 18.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.96–1.81 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62–1.48 (m, 4H), 1.41–1.34 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.3, 153.4, 151.5, 145.6, 131.3, 123.8, 110.3, 75.8, 72.3, 41.1, 38.3, 34.3, 32.6, 30.9, 30.0, 29.4, 25.0, 24.8, 23.7, 22.7, 22.5, 21.6$ ppm.

$\alpha_D^{24} = -36.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 539.3278 ; gemessen: 539.3305.

(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**218**)



Ein 2 mL-GC-Fläschchen mit dem Trisylhydrazon **217** (20 mg, 38 μmol , 1.0 Äq.) wurde mehrmals evakuiert und mit Argon geflutet. Unter Argonschutzatmosphäre wurde das Hydrazon **217** in wasserfreiem THF (0.20 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. MeLi (2.4 M in Et₂O, 0.48 mL, 1.1 mmol, 30 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C, dann 5 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde es mit H₂O (1 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (4 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (10:1)] wurde das bicyclische Dien **218** (2.0 mg, 9.1 μmol , 24%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.87$ [SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. KMnO₄ (weiß)]

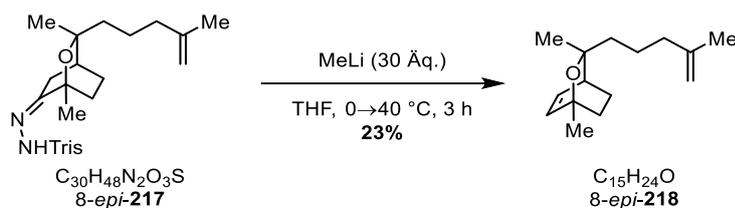
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.41$ (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.68–4.67 (m, 1H), 4.65–4.64 (m, 1H), 2.39–2.37 (m, 1H), 1.99–1.95 (m, 1H), 1.94–1.92 (m, 2H), 1.76–1.72 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.38–1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30–1.27 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23–1.22 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.1, 135.5, 135.0, 109.9, 76.7, 71.0, 41.6, 38.4, 37.5, 31.9, 29.9, 25.1, 24.8, 22.5, 20.3$ ppm.

$\alpha_D^{26} = +11.0^\circ$ (CHCl₃, $c=0.13$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₅H₂₄NaO⁺ [M+Na⁺]: 243.1725 ; gemessen: 243.1719.

(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en (8-*epi*-**218**)



Ein 2 mL-GC-Fläschchen mit dem Trisylhydrazon 8-*epi*-**217** (5.3 mg, 10 μmol , 1.0 Äq.) wurde mehrmals evakuiert und mit Argon geflutet. Unter Argonschutzatmosphäre wurde das Hydrazon 8-*epi*-**217** in wasserfreiem THF (0.05 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. MeLi (2.4 M in Et₂O, 0.13 mL, 0.30 mmol, 30 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C, dann 2 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde es mit H₂O (1 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (4 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O (10:1)] wurde das bicyclische Dien 8-*epi*-**218** (0.51 mg, 2.3 μmol , 23%) als farbloses Öl erhalten.

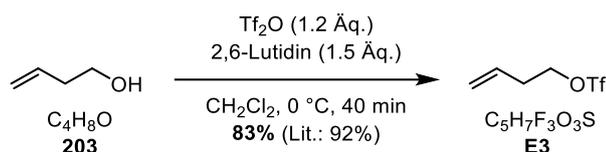
$R_f = 0.87$ [SiO₂, *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. KMnO₄ (weiß)]

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.43$ (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.38–2.36 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.59–1.36 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.19–1.14 (m, 1H), 0.95 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.0, 135.9, 135.2, 110.1, 76.6, 70.9, 41.0, 38.5, 37.1, 31.5, 25.9, 24.8, 23.3, 22.5, 20.2$ ppm.

$\alpha_D^{26} = +50.2^\circ$ (CHCl₃, $c=0.067$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₅H₂₄NaO⁺ [M+Na⁺]: 243.1725 ; gemessen: 243.1717.

1-Trifluoromethansulfonylbut-3-en (**E3**)

Homoallyltriflat (**E3**) wurde nach der Vorschrift von Crich *et al.* synthetisiert.^[220]

In einem ausgeheizten 25 mL-Rundkolben wurden unter Argonschutzatmosphäre Homoallylalkohol (**203**, 200 μL , 2.32 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Lutidin (404 μL , 3.49 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (8.0 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Tf_2O (469 μL , 2.79 mmol, 1.2 Äq.) tropfenweise zugegeben und das Gemisch 40 min bei dieser Temperatur gerührt. HCl (10%, wässr., 10 mL) wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert, mit NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, mit *n*-Pentan (25 mL) verdünnt, über Na_2SO_4 getrocknet und über SiO_2 (3 cm) filtriert. Der Großteil der flüchtigen Verbindungen wurde vorsichtig bei vermindertem Druck entfernt.* Als Rückstand (596 mg) wurde Homoallyltriflat (**E3**, 66% w/w, 394 mg, 1.93 mmol, 83%) zusammen mit restlichem CH_2Cl_2 als farblose Flüssigkeit erhalten.

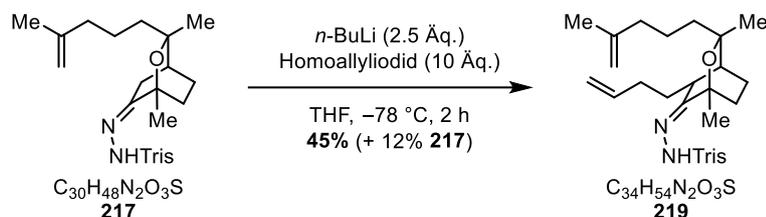
$R_f = 0.99$ [SiO_2 , *n*-Pentan, vis. KMnO_4 (weiß)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80\text{--}5.72$ (m, 1H), 5.24–5.22 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (qt, $J = 6.6, 1.3\text{ Hz}$, 2H) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[220] Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind Signale von Lösungsmittelresten (CH_2Cl_2) vorzufinden, die nicht vollständig entfernt wurden, um Ausbeuteverluste zu minimieren und die Zersetzung des Produktes zu verhindern.

* Bei vollständigem Entfernen der Lösungsmittelrückstände wurde die Zersetzung des Produktes beobachtet.

N'-((1*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonohydrazid (**219**)



In einem ausgeheizten 10 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre das Hydrazon **217** (100 mg, 0.194 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (2.5 mL) gelöst und das Gemisch auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *n*-BuLi (2.0 M in *n*-Hexan, 0.242 mL, 0.484 mmol, 2.5 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 70 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Homoallyliodid (71% w/w in *n*-Pentan, 489 mg, 1.94 mmol, 10 Äq.) gelöst in wasserfreiem THF (0.5 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die resultierende Lösung 2 h bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann mit NH_4Cl (ges. wässr., 10 mL) verdünnt und mit Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO_2 , $\text{EtOAc}/c\text{-Hexan}$ (0→20%)] wurden das alkylierte Hydrazon **219** (49.6 mg, 0.0869 mmol, 45%) als gelbliches Öl und Reste des Startmaterials **217** (12.0 mg, 0.0233 mmol, 12%) als farbloses Harz erhalten.

$R_f = 0.7$ [SiO_2 , *c*-Hexan/ EtOAc (4:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (braun)]

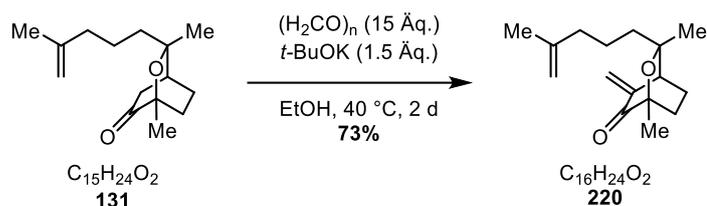
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 5.91–5.83 (m, 1H), 5.13–5.07 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.17 (hept, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.89 (hept, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.64 (dt, $J = 11.3, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.24 (dq, $J = 13.2, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.07 (dtd, $J = 14.2, 8.0, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.98 (dq, $J = 15.7, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.94–1.80 (m, 5H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.55 (ddd, $J = 13.7, 11.8, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.49–1.44 (m, 1H), 1.30–1.21 (m, 25H), 1.10 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1, 153.4, 151.6, 145.4, 137.1, 131.4, 123.8, 116.8, 110.4, 76.5, 72.3, 40.1, 38.1, 34.8, 34.3, 33.8, 31.3, 30.2, 30.1, 26.0, 25.2, 25.0, 24.5, 23.7, 23.6, 22.9, 22.6, 22.0, 15.2$ ppm.

$\alpha_D^{25} = -54.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 593.3753; gemessen: 593.3770.

(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (**220**)



In einem 25 mL-Rundkolben wurden Keton **131** (101 mg, 0.423 mmol, 1.0 Äq.) und Paraformaldehyd (191 mg, 6.35 mmol, 15 Äq.) in Ethanol (10 mL) gelöst. *t*-BuOK (71.2 mg, 0.635 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und das Reaktionsgemisch 2 d bei 40 °C gerührt, dann mit NH₄Cl (ges. wässr., 15 mL) verdünnt, mit EtOAc (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO₂, EtOAc/*c*-Hexan (5%)] wurde das Enon **220** (76.6 mg, 0.308 mmol, 73%) als gelbliches Öl erhalten.

R_f = 0.5 [SiO₂, Pentan/EtOAc (20:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (rot)]

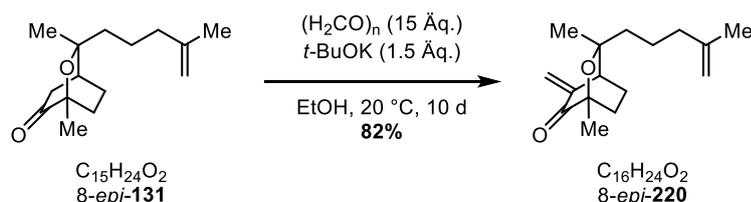
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.67–4.66 (m, 1H), 4.63–4.62 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 2.21–2.15 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 13.5, 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.70–1.58 (m, 2H), 1.42–1.36 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 197.6, 145.6, 145.2, 119.0, 110.2, 76.3, 76.2, 43.3, 41.6, 38.1, 29.1, 24.7, 22.4, 21.7, 21.4, 19.7 ppm.

α_D²⁴ = -54.6° (CHCl₃, *c* = 1.0)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₂₄NaO₂⁺ [*M*+Na⁺]: 271.1669; gemessen: 271.1662.

(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (8-*epi*-**220**)



In einem 10 mL-Rundkolben wurden Keton 8-*epi*-**131** (65.1 mg, 0.275 mmol, 1.0 Äq.) und Paraformaldehyd (124 mg, 4.13 mmol, 15 Äq.) in Ethanol (5 mL) gelöst. *t*-BuOK (46.4 mg, 0.413 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und das Reaktionsgemisch 10 d bei 20 °C gerührt, dann mit NH₄Cl (ges. wässr., 20 mL) verdünnt, mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter säulenchromatographischer Reinigung [MPLC, SiO₂, EtOAc/*c*-Hexan (0→5%)] wurde das Enon 8-*epi*-**220** (56.2 mg, 0.226 mmol, 82%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.45$ [SiO₂, Pentan/EtOAc (20:1), UV-aktiv, vis. Anisaldehyd (rot)]

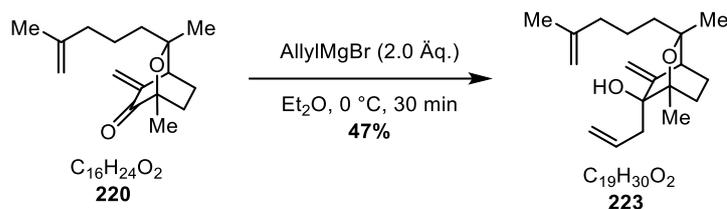
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.11$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.59 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.11 (tdd, $J = 13.0, 3.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.03–1.98 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70–1.34 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.8, 145.6, 145.3, 119.3, 110.4, 76.2, 76.1, 43.4, 40.3, 38.3, 28.9, 26.1, 23.0, 22.5, 21.1, 19.7$ ppm.

$\alpha_D^{25} = -95.3^\circ$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₂₄NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 271.1669; gemessen: 271.1668.

(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-6-Allyl-1,3-dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-ol (**223**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Enon **220** (24 mg, 0.098 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. Der Kolben wurde bei 10^{-3} mbar evakuiert und mit Argon geflutet. Dies wurde 5 × wiederholt. Wasserfreies Et₂O (2 mL) wurde zugegeben und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Allylmagnesiumbromid (1 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt, dann mit NH₄Cl (ges. wässr., 2 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, Pentan/EtOAc (30:1)] wurde der Allylhomoallyl-alkohol **223** (13 mg, 0.044 mmol, 47%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.3 [SiO₂, Pentan/EtOAc (20:1), vis. Anisaldehyd (blau)]

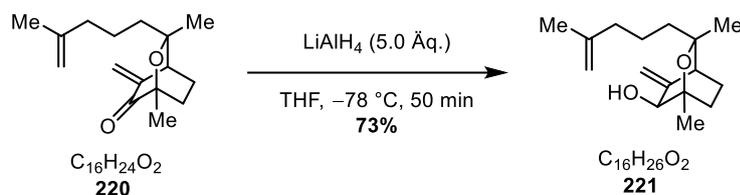
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.03 (dddd, *J* = 16.8, 10.4, 8.0, 6.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.07–5.05 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.45 (ddt, *J* = 14.5, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 2.28 (ddq, *J* = 14.6, 8.0, 1.1 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.00–1.94 (m, 3H), 1.83 (ddd, *J* = 14.6, 11.2, 7.8 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 14.6, 11.4, 2.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51–1.43 (m, 3H), 1.40–1.31 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 154.1, 145.8, 134.9, 117.1, 112.4, 110.2, 77.8, 76.0, 75.4, 43.7, 42.1, 41.6, 38.2, 28.4, 24.7, 22.5, 21.7, 20.8, 20.1 ppm.

α_D²⁴ = +24.2° (CHCl₃, *c* = 1.0)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₃₀NaO₂⁺ [*M*+Na⁺]: 313.2138; gemessen: 313.2145.

(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ol (**221**)



In einem ausgeheizten 5 mL-Schlenkrohr wurde unter Argonschutzatmosphäre das Enon **220** (58.6 mg, 0.236 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (2.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Im Argongegenstrom wurde LiAlH_4 (44.7 mg, 1.38 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von NH_4Cl (ges. wässr., 2 mL) wurde mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über SiO_2 (1 cm) filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (10:1→8:1)] wurde der Allylkohol **221** (43.4 mg, 0.173 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (9:1), vis. Anisaldehyd (rot)]

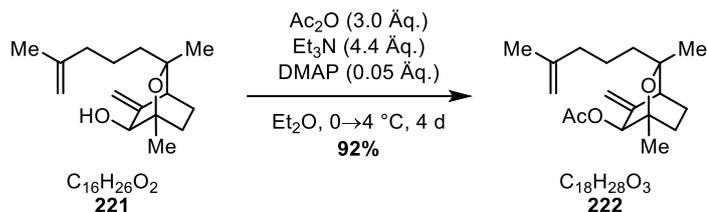
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.31$ (dd, $J = 1.8, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J = 2.1, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.70 – 4.69 (m, 1H), 4.66 – 4.65 (m, 1H), 3.79 (dt, $J = 10.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 2.17 (dd, $J = 3.6, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.96 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.90 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 1H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.53 – 1.44 (m, 4H), 1.40 – 1.35 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.3, 145.8, 112.8, 110.2, 76.1, 74.4, 73.3, 42.5, 42.0, 38.2, 29.6, 24.7, 22.9, 22.5, 21.7, 21.1$ ppm.

$\alpha_D^{24} = -40.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.50$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 273.1825; gemessen: 273.1833.

(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ylacetat (**222**)



In einem 5 mL-Rundkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre der Allylalkohol **221** (43.4 mg, 0.173 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (1 mL) gelöst. Bei 0 °C wurden Et₃N (0.11 mL, 0.763 mmol, 4.4 Äq.), Ac₂O (0.049 mL, 0.520 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (1.06 mg, 8.67 µmol, 0.05 Äq.) in dieser Reihenfolge zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 d im Kühlschrank bei 4 °C gerührt, dann mit NaHCO₃ (ges. wässr., 2 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (10 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen und über SiO₂ (1 cm) filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (20:1)] wurde das Allylacetat **222** (46.4 mg, 0.159 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.65$ [SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc (9:1), vis. Anisaldehyd (braun)]

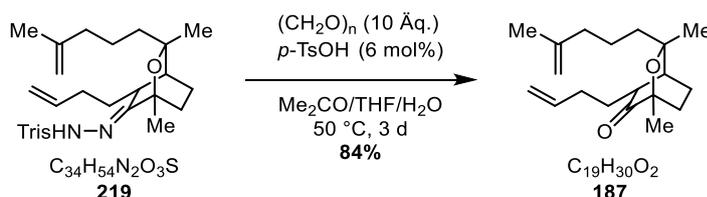
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 5.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 3.5, 2.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10–2.04 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.85–1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64–1.59 (m, 1H), 1.54–1.51 (m, 1H), 1.48–1.44 (m, 2H), 1.39–1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 171.6, 148.0, 146.0, 113.0, 110.0, 76.2, 73.6, 72.8, 42.2, 41.4, 38.4, 30.1, 24.8, 22.7, 22.5, 21.8, 21.3, 21.2 ppm.

$\alpha_D^{24} = +32.6^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0.14)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₈NaO₃⁺ [M+Na⁺]: 315.1931; gemessen: 315.1926.

(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(but-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-on (**187**)



In einem 10 mL-Spitzkolben wurde das Hydrazon **219** (20 mg, 35 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (1.4 mL), THF (1.4 mL) und H_2O (0.2 mL) gelöst. Paraformaldehyd (11 mg, 0.35 mmol, 10 Äq.) und $p\text{-TsOH}$ (0.40 mg, 2.1 μmol , 0.06 Äq.) wurden zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und das Reaktionsgemisch 3 d auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Wasser (10 mL) zugegeben und das resultierende Gemisch mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) und EtOAc (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) aufgenommen und über SiO_2 (2 cm) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Keton **187** (8.5 mg, 29 μmol , 84%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.7$ [SiO_2 , *c*-Hexan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (braun)]

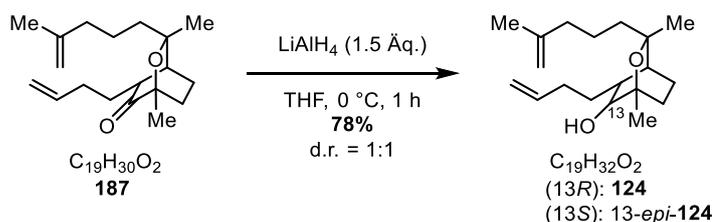
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 5.06 (dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.01 (dq, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.62 (ddt, $J = 9.3, 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.14–1.88 (m, 7H), 1.70 (s, 3H), 1.68–1.57 (m, 3H), 1.51–1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38–1.30 (m, 2H), 1.13 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.9, 145.4, 137.8, 115.8, 110.4, 77.1, 75.9, 45.8, 39.9, 38.2, 36.2, 31.7, 30.1, 26.9, 26.4, 22.5, 22.4, 19.8, 15.9$ ppm.

$\alpha_D^{24} = -14.5^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.50$)

Die erwartete Masse wurde im hochaufgelösten Massenspektrum nicht gefunden. Das Massenspektrum muss nach erneuter Synthese neu aufgenommen werden.

(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (**124**) und (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-(but-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxa-bicyclo[2.2.2]octan-6-ol (13-*epi*-**124**)



In einem 5 mL-Rundkolben wurde unter Argonschutzatmosphäre das Keton **187** (8.5 mg, 29 μmol , 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (0.3 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde LiAlH_4 (1.7 mg, 44 μmol , 1.5 Äq.) zugegeben und das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt, dann mit NH_4Cl (ges. wässr., 1 mL) und H_2O (2 mL) verdünnt, mit EtOAc (3 \times 5 mL) extrahiert und über SiO_2 (2 cm) filtriert. Alle flüchtigen Verbindungen wurden bei vermindertem Druck entfernt. Die Alkohole **124** und 13-*epi*-**124** (6.6 mg, 23 μmol , 78%) wurden ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ und 0.5 [SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc (4:1), vis. Anisaldehyd (braun)]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.85$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 2H), 5.08–5.01 (m, 2H), 5.01–4.95 (m, 2H), 4.72–4.69 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.26 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.20–1.76 (m, 15H), 1.70 (s, 6H), 1.65–1.31 (m, 18H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{KO}_2^+$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 331.2034; gemessen: 331.2177.

Nach Trennung der Epimere müssen die einzelnen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und die optischen Rotationen gemessen werden.

5 Literaturverzeichnis

- [1] N. Bribi, *Asian J. Bot.* **2018**, *1*, 1–6.
- [2] G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1307–1375.
- [3] E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, WILEY-VCH, Weinheim, **2006**.
- [4] Y. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210–10226.
- [5] J. Krieger, T. Smeilus, M. Kaiser, E. J. Seo, T. Efferth, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8293–8296.
- [6] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, Pflanzliche Und Tierische Naturstoffe*, Hierzel S. Verlag, Stuttgart, **1989**.
- [7] T. A. Pemberton, M. Chen, G. G. Harris, W. K. W. Chou, L. Duan, M. Köksal, A. S. Genshaft, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Biochemistry* **2017**, *56*, 2010–2023.
- [8] M. Sorokina, C. Steinbeck, *J. Cheminform.* **2020**, *12*, 20.
- [9] D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
- [10] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [11] L. Guo, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8346–8350.
- [12] S. Majhi, D. Das, *Tetrahedron* **2021**, *78*, 131801.
- [13] T. Siemon, Z. Wang, G. Bian, T. Seitz, Z. Ye, Y. Lu, S. Cheng, Y. Ding, Y. Huang, Z. Deng, T. Liu, M. Christmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2760–2765.
- [14] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [15] P. Fu, J. B. Macmillan, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 548–551.
- [16] T. Seitz, P. Fu, F. L. Haut, L. Adam, M. Habicht, D. Lentz, J. B. MacMillan, M. Christmann, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3070–3073.
- [17] R. Schmitz, *Pharm. Hist.* **1985**, *27*, 61–74.
- [18] W. Sneader, *Lancet* **1998**, *352*, 1697–1699.
- [19] J. M. Gulland, Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Philos. Soc.* **1925**, *69*, 79–86.
- [20] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109–1110.
- [21] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4839–4840.
- [22] G. Stork, A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki, J. J. Farmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402–11406.
- [23] Q. Zhang, F.-M. Zhang, C.-S. Zhang, S.-Z. Liu, J.-M. Tian, S.-H. Wang, X.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2507.
- [24] K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311–5313.
- [25] Y. Lin, R. Zhang, D. Wang, T. Cernak, *Science* **2023**, *379*, 453–457.
- [26] S. Steiner, J. Wolf, S. Glatzel, A. Andreou, J. M. Granda, G. Keenan, T. Hinkley, G. Aragon-Camarasa, P. J. Kitson, D. Angelone, L. Cronin, *Science* **2019**, *363*, eaav2211.
- [27] H. S. Kim, X. Sun, J.-H. Lee, H.-W. Kim, X. Fu, K. W. Leong, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2019**, *146*, 209–239.
- [28] Y. Chu, D. Yu, P. Wang, J. Xu, D. Li, M. Ding, *Wound Repair Regen.* **2010**, *18*, 499–505.
- [29] M. C. T. Bloemen, M. B. A. Van Der Wal, P. D. H. M. Verhaegen, M. K. Nieuwenhuis, M. E. Van Baar, P. P. M. Van Zuijlen, E. Middelkoop, *Wound Repair Regen.* **2012**, *20*, 797–805.
- [30] D. Nanba, *J. Dermatol. Sci.* **2019**, *96*, 66–72.
- [31] E. Maranda, L. Rodriguez-Menocal, E. Badiavas, *Curr. Stem Cell Res. Ther.* **2016**, *12*, 61–70.
- [32] I. Christodoulou, M. Goulielmaki, M. Devetzi, M. Panagiotidis, G. Koliakos, V. Zoumpourlis, *Stem Cell Res. Ther.* **2018**, *9*, 336.
- [33] S. Sriramulu, G. Jothimani, V. D. Subramaniam, S. Narasimhan, S. Priya, *Int. J. Hematol. Stem Cell Res.* **2017**, *12*, 153–165.
- [34] Y. Nakamura, H. Ishikawa, K. Kawai, Y. Tabata, S. Suzuki, *Biomaterials* **2013**, *34*, 9393–9400.
- [35] K.-X. Liu, Y.-X. Zhu, Y.-M. Yan, Y. Zhen, Y.-B. Jiao, F.-Y. Qin, J.-W. Liu, Y.-Y. Zhang, X. Cheng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1837–1840.
- [36] H. H. Zhou, Y. N. Chen, W. H. Li, Y. P. Chen, *Photosynthetica* **2010**, *48*, 257–268.
- [37] W. Wei, K. Rena, X. W. Yang, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 491–496.
- [38] Y.-Y. Liu, Y.-M. Yan, D.-W. Wang, Y.-X. Cheng, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8657–8661.

- [39] Z.-H. Chen, W.-S. Li, Z.-Y. Zhang, H. Luo, J.-R. Wang, H.-Y. Zhang, Z.-R. Zeng, B. Chen, X.-W. Li, Y.-W. Guo, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5621–5625.
- [40] D. J. Vanderah, N. Rutledge, F. J. Schmitz, L. S. Ciereszko, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1614–1616.
- [41] J.-W. Liu, M.-Y. Zhang, Y.-M. Yan, X.-Y. Wei, L. Dong, Y.-X. Zhu, Y.-X. Cheng, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2725–2733.
- [42] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329.
- [43] N. G. Anderson, A. W.; Merckling, *Polymeric Bicyclo-(2, 2, 1)-2-Heptene*, **1955**, US 2,721,189.
- [44] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [45] R. H. Grubbs, *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *24*, 1–50.
- [46] R. H. Grubbs, W. Tumas, *Science* **1989**, *243*, 907–915.
- [47] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–108.
- [48] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [49] H.-R. Bjørsvik, L. Liguori, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1509–1515.
- [50] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
- [51] D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, L. Gulajski, K. Grela, M. Mauduit, *Chem. Commun.* **2007**, 3771–3773.
- [52] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.
- [53] D. J. Nelson, J. M. Percy, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2014**, *48*, 81–188.
- [54] S. Brooks, G. Charlton, A. Letort, J. Prunet, G. Bucher, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13056–13070.
- [55] K. Grela, *Olefin Metathesis: Theory and Practice*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [56] A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [57] J. Schwan, M. Kleoff, B. Hartmayer, P. Heretsch, M. Christmann, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7661–7664.
- [58] M. Yoo, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13923–13928.
- [59] T. Siemon, S. Steinhauer, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1120–1122.
- [60] J.-N. Schäckermann, T. Lindel, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6948–6951.
- [61] F. D. Boyer, I. Hanna, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094–4096.
- [62] M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4060–4062.
- [63] M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077.
- [64] Z. Cai, N. Yongpruksa, M. Harmata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1661–1663.
- [65] M. T. Crimmins, Y. Zhang, P. S. Williams, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3907–3910.
- [66] A. A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, 1010–1012.
- [67] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [68] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839–2877.
- [69] D. L. Boger, S. Ichikawa, H. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12169–12173.
- [70] M. H. Cao, N. J. Green, S. Z. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3105–3129.
- [71] M. L. Shi, G. Zhan, S. L. Zhou, W. Du, Y. C. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6480–6483.
- [72] K. A. Jørgensen, *European J. Org. Chem.* **2004**, 2093–2102.
- [73] E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1637–1640.
- [74] M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364–4366.
- [75] M. Quitschalle, M. Christmann, U. Bhatt, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263–1265.
- [76] L. F. Tietze, G. Ketschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120.
- [77] M. Kosior, M. Asztemborska, J. Jurczak, *Synthesis* **2004**, 87–91.
- [78] J. Schwan, M. Christmann, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7985–7995.
- [79] J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1888–1898.
- [80] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757–5762.
- [81] L. Liu, H. Kim, Y. Xie, C. Farès, P. S. J. Kaib, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13656–13659.
- [82] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4911–4914.
- [83] M. M. Midland, R. S. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4294–4296.
- [84] Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662–9663.
- [85] S. A. Kozmin, M. T. Green, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045–8047.

- [86] P. Panda, S. Nayak, S. K. Sahoo, S. Mohapatra, D. Nayak, R. Pradhan, C. N. Kundu, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 16802–16814.
- [87] D. J. McCaldin, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 39–51.
- [88] S. J. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7808.
- [89] S. Yao, M. Johannsen, H. Audrain, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8599–8605.
- [90] A. Khorief Nacereddine, L. Merzoud, C. Morell, H. Chermette, *J. Comput. Chem.* **2021**, *42*, 1296–1311.
- [91] A. Biswas, S. Kundu, D. Pal, A. Pal, M. S. Maji, *Synthesis* **2022**, *54*, 887–909.
- [92] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011–1014.
- [93] T. Sunazuka, M. Handa, T. Hirose, T. Matsumaru, Y. Togashi, K. Nakamura, Y. Iwai, S. Omura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5297–5300.
- [94] P. J. Stang, M. Hanach, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85–126.
- [95] M. Yang, S. Chang, S. Lu, P. D. Rao, C. Liao, **1999**, 225–227.
- [96] M. G. Chisholm, M. A. Wilson, G. M. Gaskey, *Flavour Fragr. J.* **2003**, *18*, 106–115.
- [97] Z. M. Cai, J. Q. Peng, Y. Chen, L. Tao, Y. Y. Zhang, L. Y. Fu, Q. De Long, X. C. Shen, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2021**, *23*, 938–954.
- [98] V. Karupiah, K. E. Ranaghan, N. G. H. H. Leferink, L. O. Johannissen, M. Shanmugam, A. N. Cheallaigh, N. J. Bennett, L. J. Kearsey, E. Takano, J. M. Gardiner, M. W. Van Der Kamp, S. Hay, A. J. Mulholland, D. Leys, N. S. Scrutton, A. Ní Cheallaigh, N. J. Bennett, L. J. Kearsey, E. Takano, J. M. Gardiner, M. W. Van Der Kamp, S. Hay, A. J. Mulholland, D. Leys, N. S. Scrutton, A. N. Cheallaigh, N. J. Bennett, L. J. Kearsey, E. Takano, J. M. Gardiner, M. W. Van Der Kamp, S. Hay, A. J. Mulholland, D. Leys, N. S. Scrutton, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6268–6282.
- [99] Davis; Curry Beach, *Extraction and Recovery of Cineole*, **1975**, 3923837.
- [100] E. J. Leão Lana, K. A. da Silva Rocha, I. V. Kozhevnikov, E. V. Gusevskaya, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *259*, 99–102.
- [101] N. A. Braun, M. Meier, G. Schmaus, B. Hölscher, W. Pickenhagen, B. H. lscher, W. Pickenhagen, B. Hölscher, W. Pickenhagen, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2698–2708.
- [102] R. M. Carman, M. T. Fletcher, *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1723–1738.
- [103] I. F. Cottrell, M. G. Moloney, K. Smithies, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1097–1099.
- [104] R. M. Carman, W. T. Robinson, C. J. Wallis, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 785.
- [105] T. Hansen, P. Vermeeren, R. Yoshisada, D. V. Filippov, G. A. Van Der Marel, J. D. C. Codée, T. A. Hamlin, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3565–3573.
- [106] R.-H. Fan, X.-L. Hou, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1565–1567.
- [107] S. E. Sen, Y. Z. Zhang, S. L. Roach, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9534–9537.
- [108] F. Moschona, I. Savvopoulou, M. Tsitopoulou, D. Tataraki, G. Rassias, *Catalysts* **2020**, *10*, 1117.
- [109] K. Mori, M. Kato, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5895–5900.
- [110] G. W. O'Donnel, M. D. Sutherland, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 2021–2034.
- [111] C. P. Morales, J. Catalán, V. Domingo, J. A. González Delgado, J. A. Dobado, M. M. Herrador, J. F. Quílez Del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2494–2501.
- [112] R.-D. Acker, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *27*, 2399–2402.
- [113] A. F. Dexter, F. J. Lakner, R. A. Campbell, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6412–6413.
- [114] W. Knöll, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1162–1171.
- [115] S. M. Wilkinson, J. Price, M. Kassiou, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 52–54.
- [116] Y. Wang, J. Ren, X. H. H. Huang, R. Tong, J. Z. Yu, *Environ. Sci. Technol.* **2017**, *51*, 6791–6801.
- [117] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [118] F. A. Davis, R. T. Reddy, J. P. McCauley, R. M. Przeslawski, M. E. Harakal, P. J. Carroll, R. ThimmaReddy, J. P. McCauley, R. M. Przeslawski, M. E. Harakal, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 809–815.
- [119] A. Ahmed, E. K. Hoegenauer, V. S. Enev, M. Hanbauer, H. Kaehlig, E. Ohler, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026–3042.
- [120] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [121] N. Makita, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 941–943.
- [122] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4373–4380.

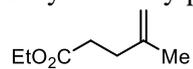
- [123] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [124] W. Adam, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, *Org. React.* **2002**, *61*, 220–516.
- [125] Z.-X. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. R. Zhang, Y. Shi, F. Collins, R. V July, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [126] K. A. Jørgensen, R. L. Davis, J. Stiller, T. Naicker, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7406–7426.
- [127] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.
- [128] S. Shaw, J. D. White, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 9381–9426.
- [129] H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [130] B. Wang, O. A. Wong, M.-X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9539–9543.
- [131] C. C. Chen, R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 265–271.
- [132] L. Shu, P. Wang, Y. Gan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293–296.
- [133] A. R. Gallopo, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1684–1688.
- [134] J. O. Edwards, R. H. Pater, R. Curcl, F. Di Furia, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 63–70.
- [135] X.-J. Chen, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5528–5532.
- [136] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- [137] M. Sasaki, T. Murae, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 528–540.
- [138] Q. Jiang, T. K. M. Shing, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5271–5273.
- [139] R. A. Chamberlin, S. H. Bloom, *Org. React.* **1990**, *39*, 1–83.
- [140] V. K. Aggarwal, J. De Vicente, R. V Bonnert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381–5383.
- [141] M. Kacher, L. Rualb, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 923–926.
- [142] Y. Zhang, Y. Chen, M. Song, B. Tan, Y. Jiang, C. Yan, Y. Jiang, X. Hu, C. Zhang, W. Chen, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 16042–16051.
- [143] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735–4740.
- [144] R. Shapiro, *Org. React.* **1976**, *23*, 405–507.
- [145] E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3–6.
- [146] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549–551.
- [147] L. Wolff, R. Krüche, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23–59.
- [148] N. Kishner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582–595.
- [149] N. J. Leonard, S. Gelfand, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3272–3278.
- [150] P. Wharton, D. Bohlen, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615–3616.
- [151] Huang-Minlon, Chung-Tungshun, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 666–668.
- [152] B. Czako, K. Laszlo, *Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, London, **2012**.
- [153] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 1–9.
- [154] D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933–2960.
- [155] G. Diaz-Muñoz, I. L. Miranda, S. K. Sartori, D. C. Rezende, M. Alves Nogueira Diaz, *Chirality* **2019**, *31*, 776–812.
- [156] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, V. A. Narsaiah, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2131–2135.
- [157] R. Boeckmann, P. Shao, S. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [158] S. Masamune, B. M. Kim, J. S. Petersen, T. Sato, S. Veenstra, T. Imai, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5832–5832.
- [159] Y. Fegheh-Hassanpour, F. Ebrahim, T. Arif, H. O. Sintim, T. D. W. Claridge, N. T. Amin, D. M. Hodgson, **2018**, *16*, 2876–2884.
- [160] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702–4708.
- [161] V. Singh, S. Prathap, M. Porinchu, *J. Org. Chem.* **2002**, *63*, 4011–4017.
- [162] A. S. E. Karlström, M. Rönn, A. Thorarensen, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2517–2522.
- [163] M. Hatano, T. Sakamoto, T. Mizuno, Y. Goto, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16253–16263.
- [164] M. Ikunaka, K. Maruoka, Y. Okuda, T. Ooi, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 644–648.
- [165] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [166] P. Weyermann, R. Keese, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3874–3880.

- [167] P. A. Clarke, M. Grist, M. Ebden, C. Wilson, A. J. Blake, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 353–363.
- [168] J. C. Jung, R. Kache, K. K. Vines, Y. S. Zheng, P. Bijoy, M. Valluri, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9269–9284.
- [169] P. H. Mazzocchi, P. Wilson, F. Khachik, L. Klingler, S. Minamikawa, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2981–2989.
- [170] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, **2012**.
- [171] A. Nagaki, D. Ichinari, J. I. Yoshida, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3242–3244.
- [172] S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed* **2002**, *41*, 512–515.
- [173] E. L. Grimm, S. Levac, L. A. Trimble, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6847–6850.
- [174] J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290–8291.
- [175] S. M. Berberich, R. J. Cherney, J. Colucci, C. Courillon, L. S. Geraci, T. A. Kirkland, M. A. Marx, M. F. Schneider, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6819–6832.
- [176] T. Sammakia, E. L. Stangeland, M. C. Whitcomb, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385–2388.
- [177] F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684–13687.
- [178] M. Kawanisi, Y. Itoh, T. Hieda, S. Kozima, T. Hitomi, K. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 647–650.
- [179] K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958–1969.
- [180] B. Lee, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2429–2437.
- [181] A. Abad, C. Agulló, M. Arnó, A. C. Cuñat, B. Meseguer, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5100–5106.
- [182] R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734–5735.
- [183] J. Das, P. K. Choudhury, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3389–3394.
- [184] E. M. Burgess, H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5224–5226.
- [185] S. Burckhardt, *Synlett* **2000**, 559.
- [186] J. S. O'Grodnick, R. C. Ebersole, T. Wittstruck, E. Caspi, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2124–2126.
- [187] B. Wang, T. M. Hansen, T. Wang, D. Wu, L. Weyer, L. Ying, M. M. Engler, M. Sanville, C. Leitheiser, M. Christmann, Y. Lu, J. Chen, N. Zunker, R. D. Cink, F. Ahmed, C. S. Lee, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484–1505.
- [188] W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2063–2066.
- [189] S. Romanski, B. Kraus, M. Guttentag, W. Schlundt, H. Rücker, A. Adler, J. M. Neudörfel, R. Alberto, S. Amslinger, H. G. Schmalz, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 13862–13875.
- [190] B. A. Barner, L. Yalei, R. Md. Abdur, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6101–6112.
- [191] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, H. D. J. Juve, D. A. Charleson, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 118.
- [192] H. Nozaki, T. Yamaguti, S. Ueda, K. Kondô, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1445–1453.
- [193] G. O. Schenck, K. Gollnick, G. Buchwald, S. Schroeter, G. Ohloff, *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *12*, 93–117.
- [194] R. W. Rickards, W. P. Watson, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 451–454.
- [195] J. B. Kim, J. J. Leonard, F. R. Longo, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3986–3992.
- [196] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [197] M. Kleoff, J. Schwan, M. Christmann, P. Heretsch, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2370–2374.
- [198] M. Matura, M. Sköld, A. Börje, K. E. Andersen, M. Bruze, P. Frosch, A. Goossens, J. D. Johansen, C. Svedman, I. R. White, A. T. Karlberg, *Contact Dermatitis* **2006**, *55*, 274–279.
- [199] A.-T. Karlberg, K. Magnusson, U. Nilsson, *Contact Dermatitis* **1992**, *26*, 332–340.
- [200] T. L. Ho, R. J. Chein, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 231–239.
- [201] C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884–2891.
- [202] C. C. Tseng, S. J. Yen, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2892–2895.
- [203] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.
- [204] J. E. Hodge, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1955**, *10*, 169–205.
- [205] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631.
- [206] M. A. Brodney, M. L. Cole, J. A. Freemont, S. Kyi, P. C. Junk, A. Padwa, A. G. Riches, J. H. Ryan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1939–1943.
- [207] A. G. Leach, R. Wang, G. Erich Wohlhieter, S. I. Khan, M. E. Jung, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4271–4278.

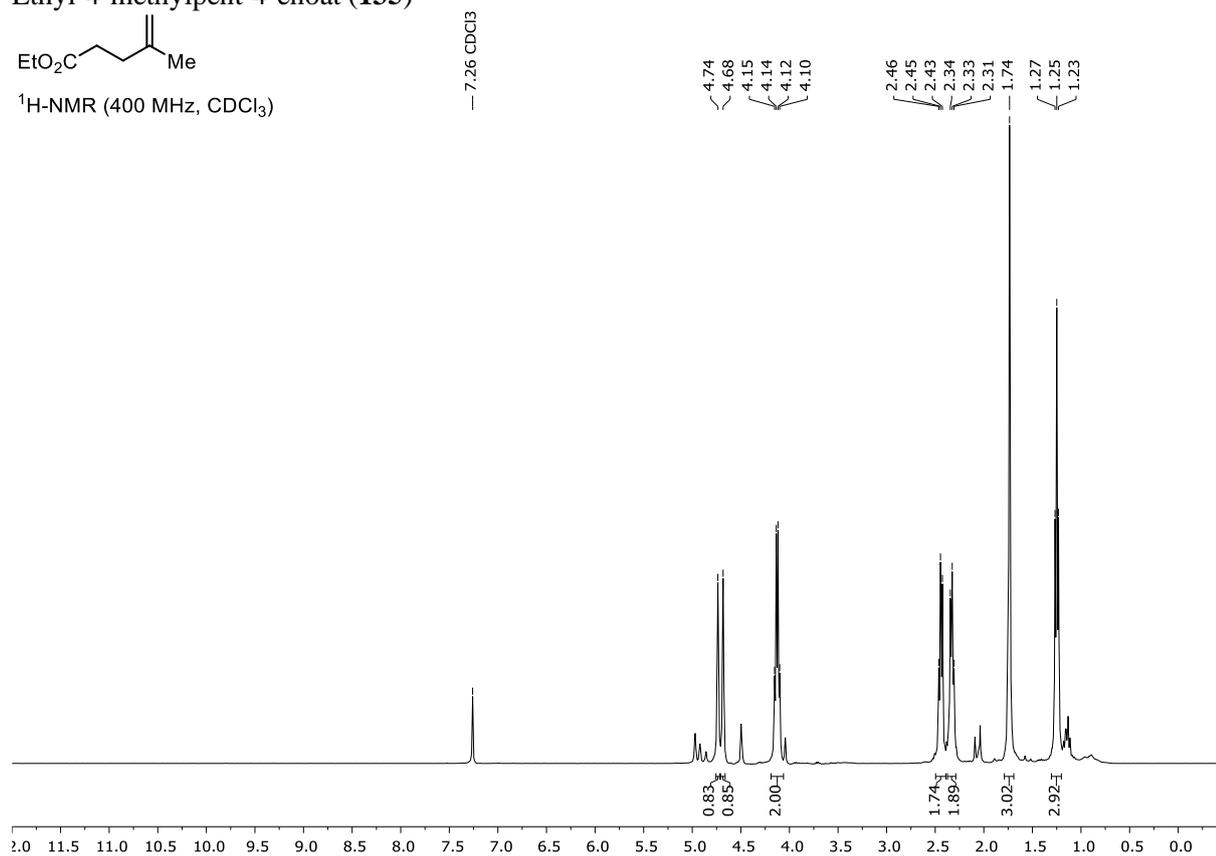
- [208] R. K. Dieter, L. A. Silks, J. R. Fishpaugh, M. E. Kastner, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679–4692.
- [209] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672–7674.
- [210] B. H. Lipshutz, J. Kozlowski, R. S. Wilhelm, J. Kolowski, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2305–2307.
- [211] J. Sato, K. Ujita, T. Tsuruta, T. Sugioka, *Homoallyl Halide Composition and Method for Storing Homoallyl Halide*, **2018**, US 2018/0244593 A1.
- [212] H. F. Van Woerden, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 557–571.
- [213] P. H. Huy, S. Motsch, S. M. Kappler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10145–10149.
- [214] H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503–2506.
- [215] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.
- [216] J. F. Liu, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263–8266.
- [217] C. Depken, F. Krätzschar, R. Rieger, K. Rode, A. Breder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2459–2463.
- [218] K. C. Rupert, C. C. Liu, T. T. Nguyen, M. A. Whitener, J. R. Sowa Jr., J. R. Sowa, J. R. Sowa Jr., *Organometallics* **2002**, *21*, 144–149.
- [219] M.-H. Yang, S. S. Matikonda, R. A. Altman, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3894–3897.
- [220] J. Hill, A. A. Hettikankanamalage, D. Crich, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14820–14825.
- [221] S. R. Maynez, L. Pelavin, G. Erker, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3302–3303.
- [222] G. Rosini, R. Ballini, M. Petrini, *Synthesis* **1986**, 46–48.
- [223] S. Cacchi, M. Felici, G. Rosini, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 826–829.
- [224] H. Zeng, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2497–2502.
- [225] S. Leisering, S. Ponath, K. Shakeri, A. Mavroskoufis, M. Kleoff, P. Voßnacker, S. Steinhauer, M. Weber, M. Christmann, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4305–4309.
- [226] L. Hemmersbach, H. G. Schmalz, *Synlett* **2023**, *34*, 238–242.
- [227] A. J. Rudge, I. Collins, A. B. Holmes, R. Baker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2416–2418.
- [228] K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 573–589.
- [229] J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255–3266.
- [230] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- [231] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.
- [232] P. K. Freeman, J. C. Dañino, B. K. Stevenson, G. E. Clapp, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3867–3875.
-

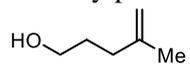
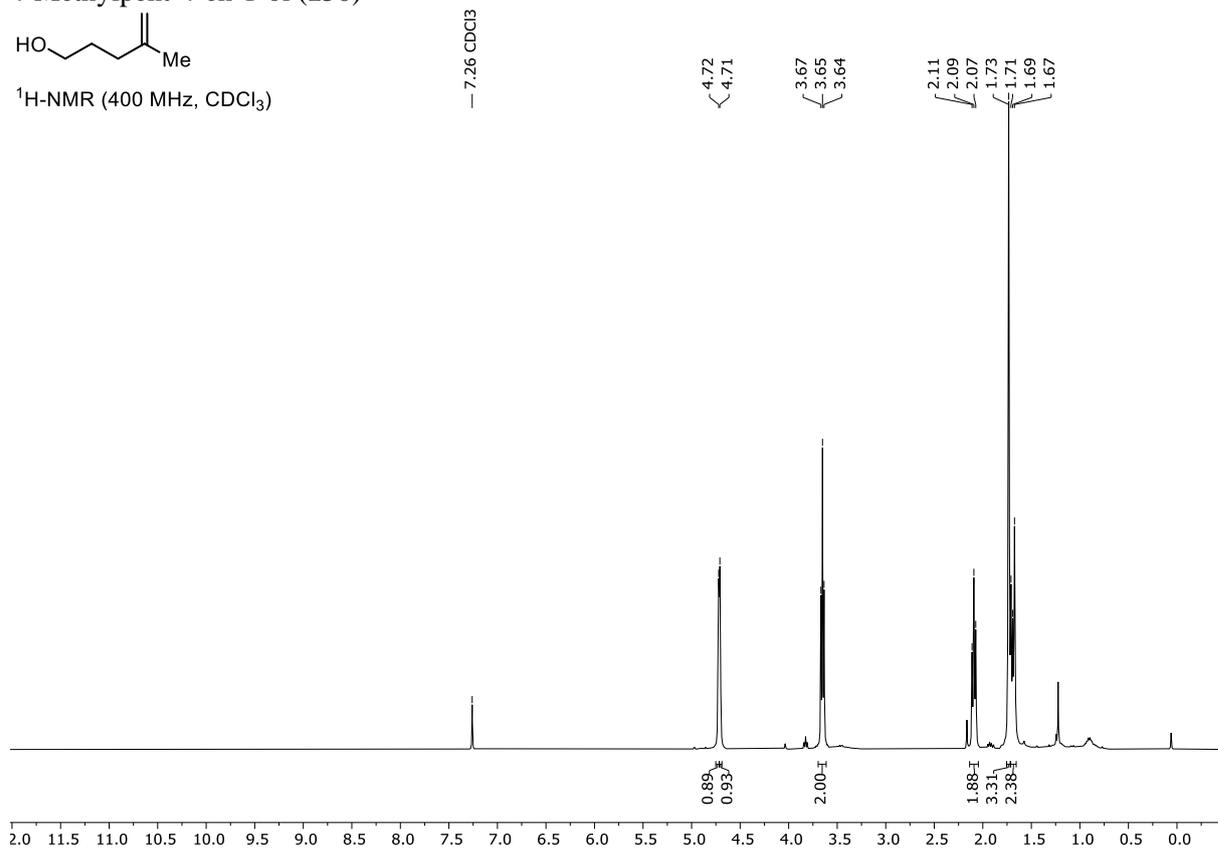
6 Anhang

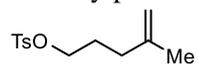
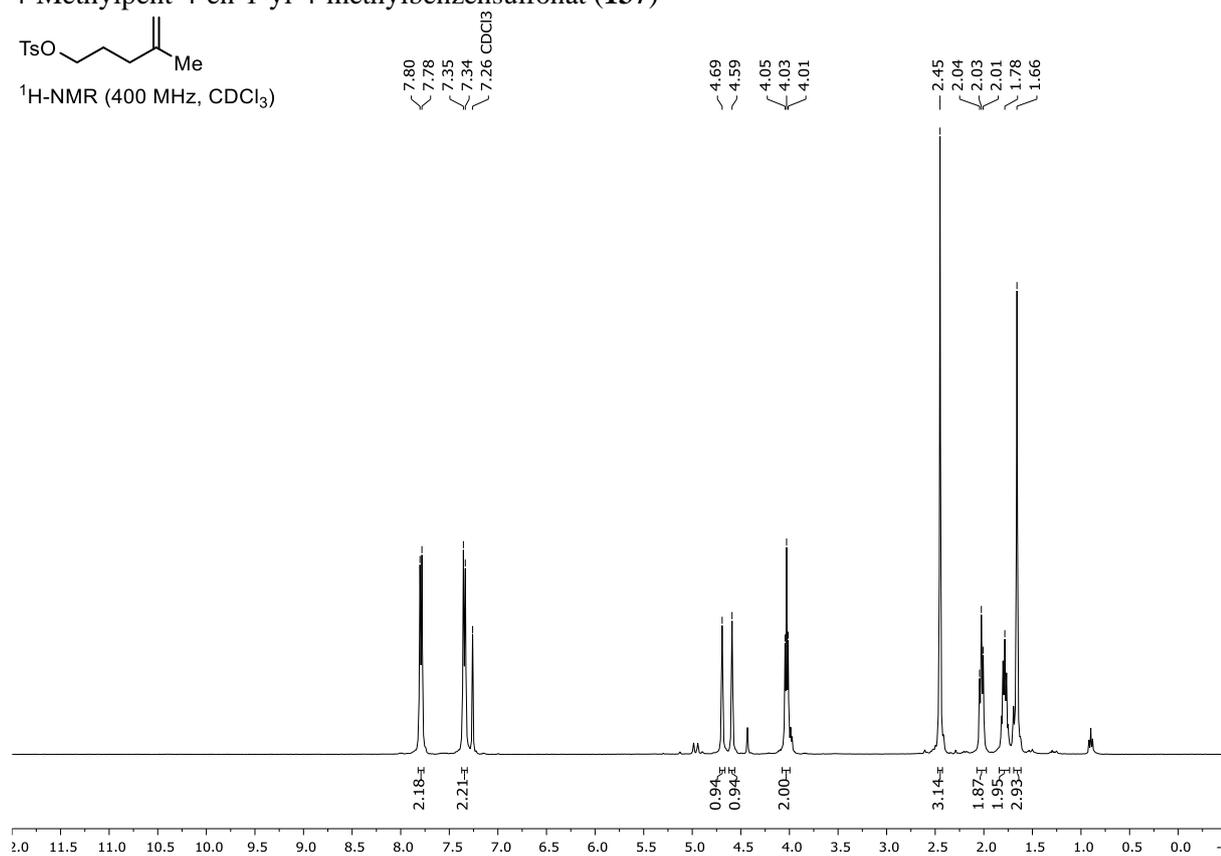
Ethyl-4-methylpent-4-enoat (**135**)

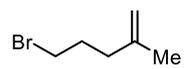
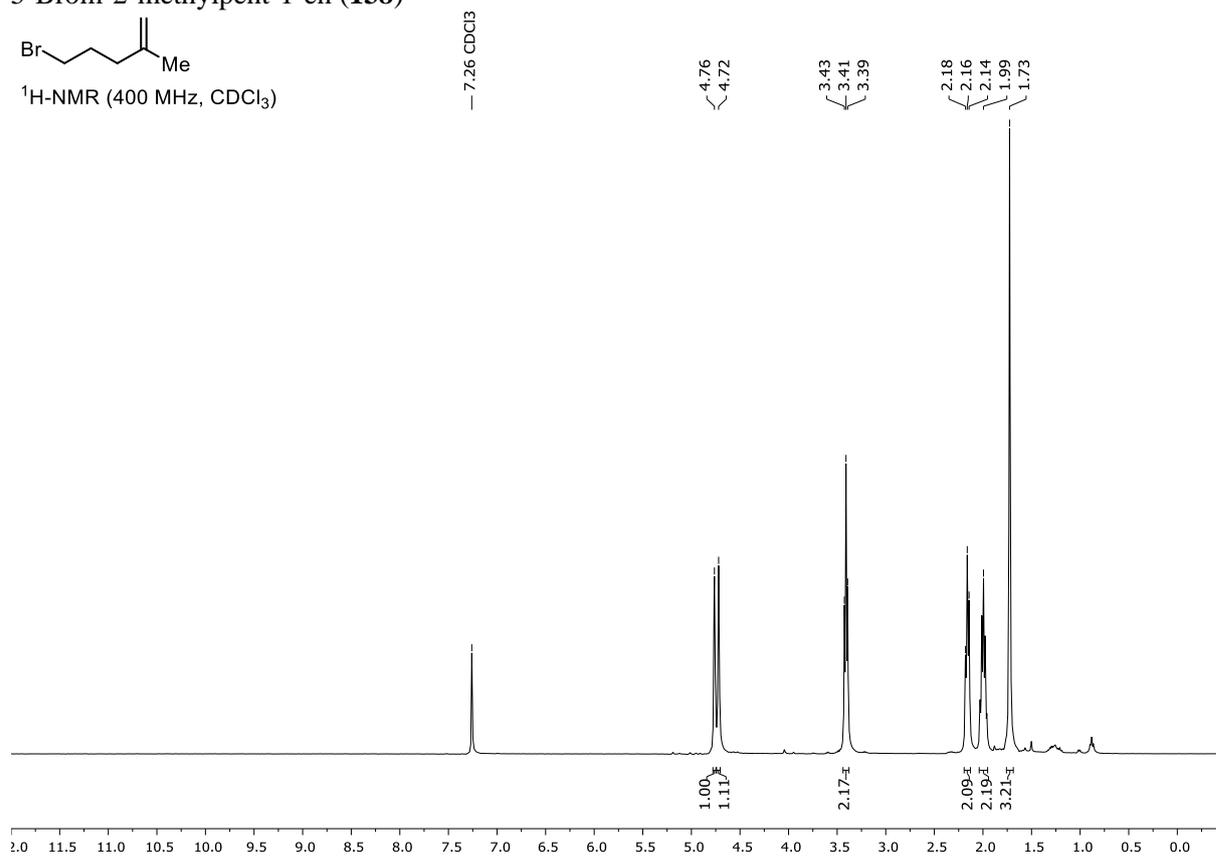


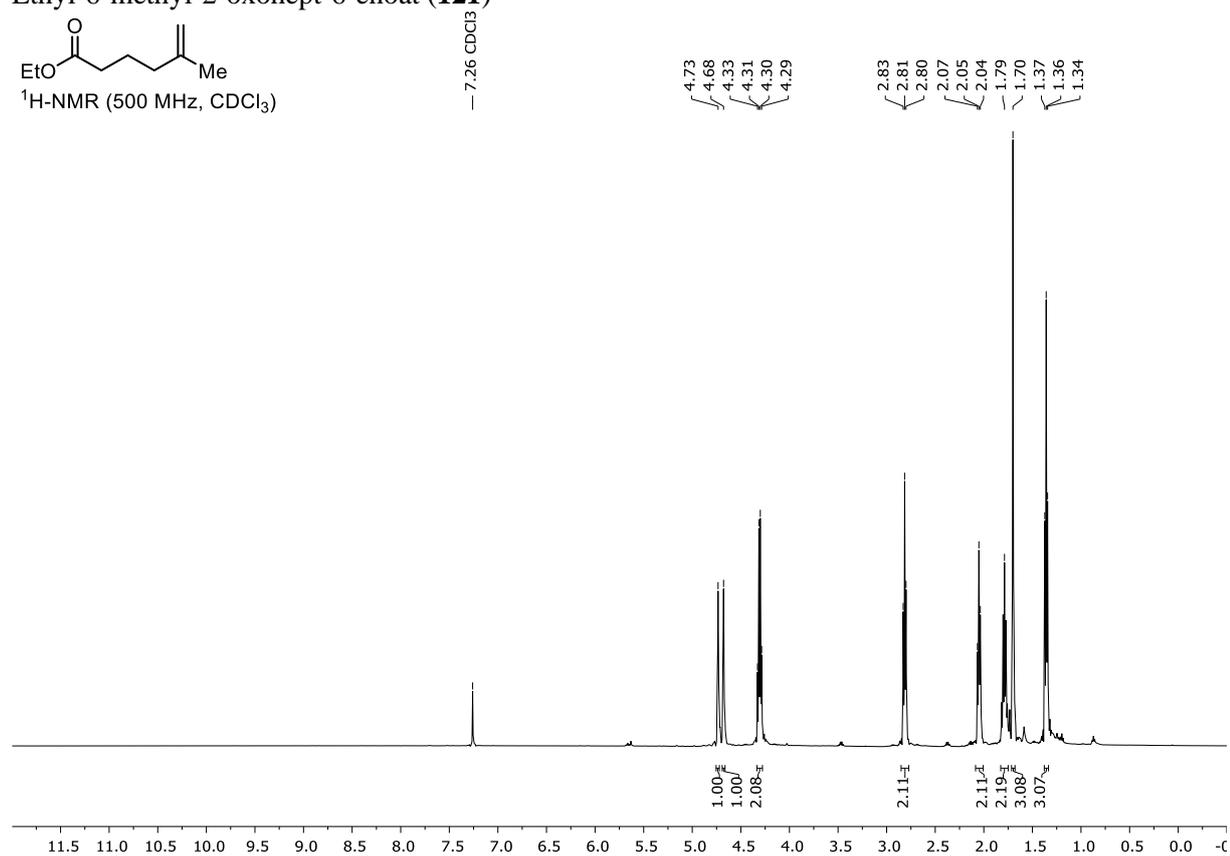
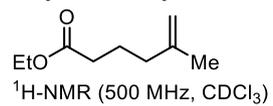
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

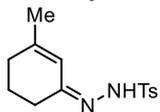
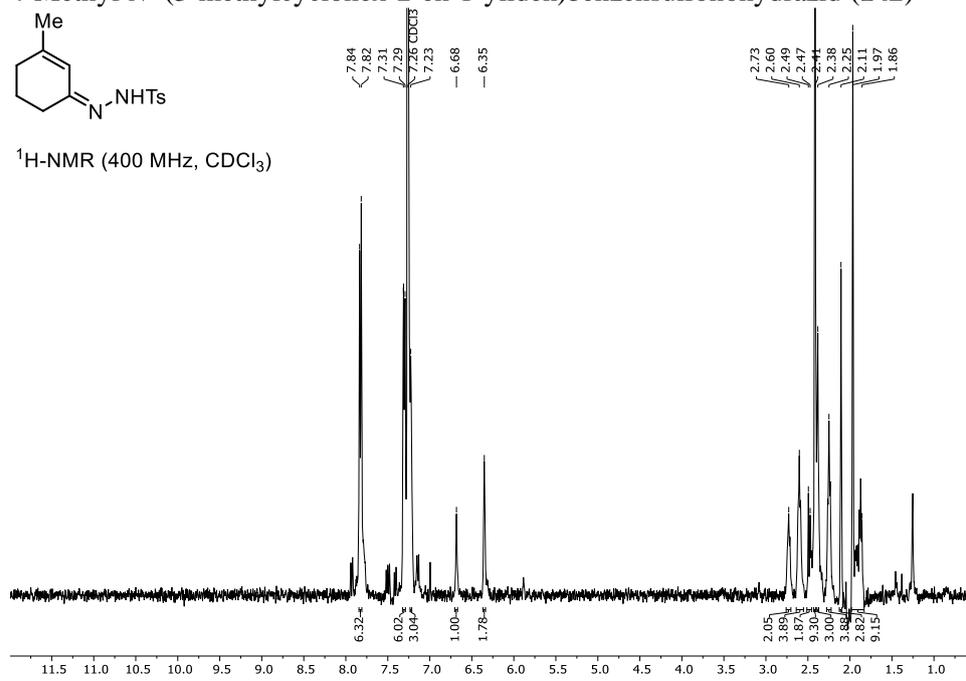


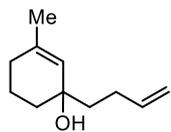
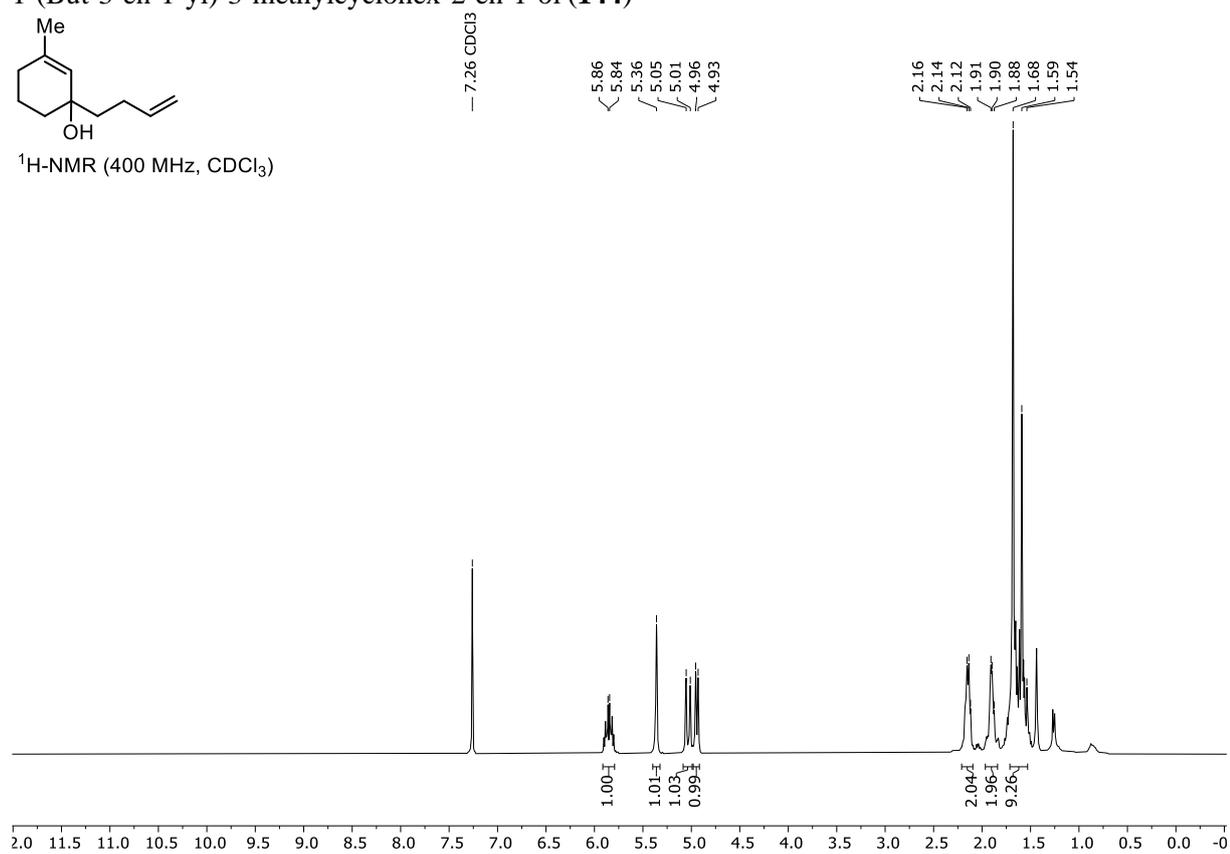
4-Methylpent-4-en-1-ol (**136**)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

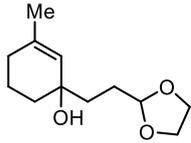
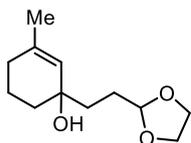
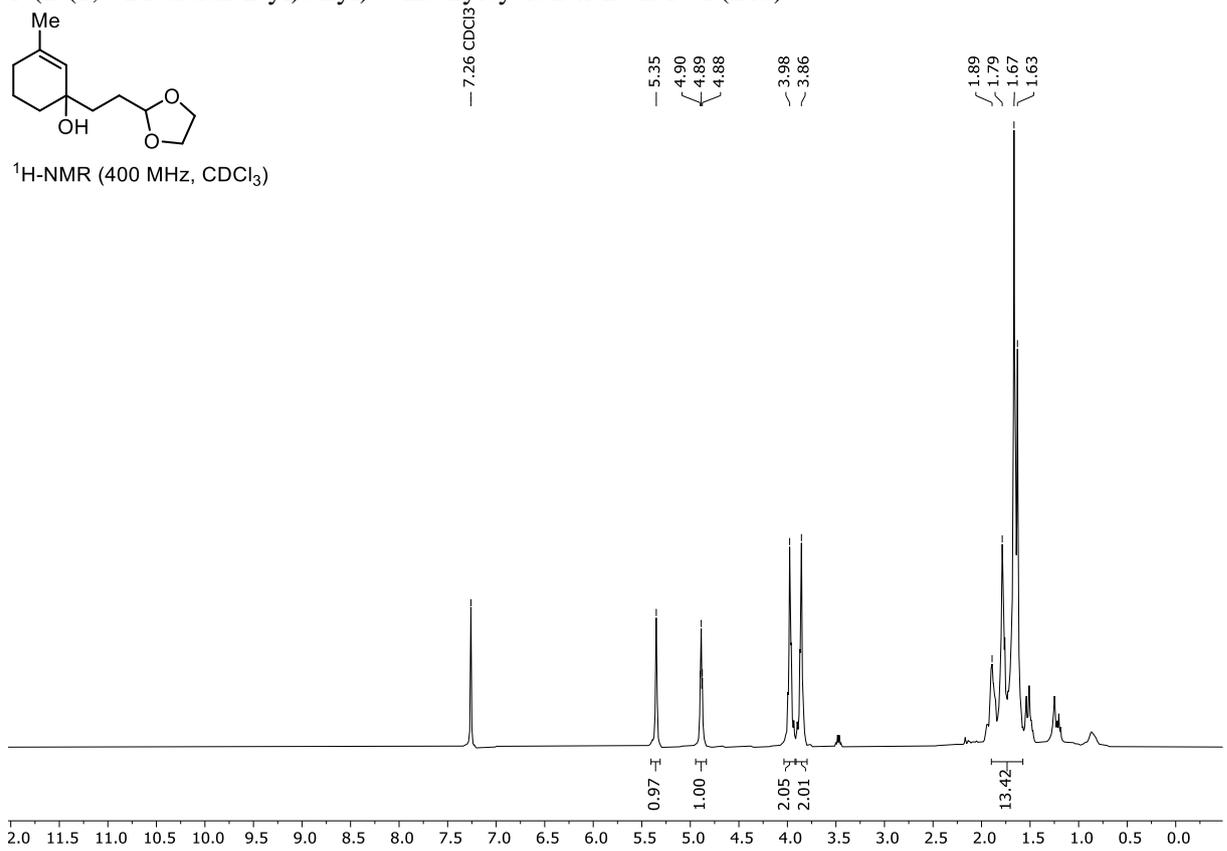
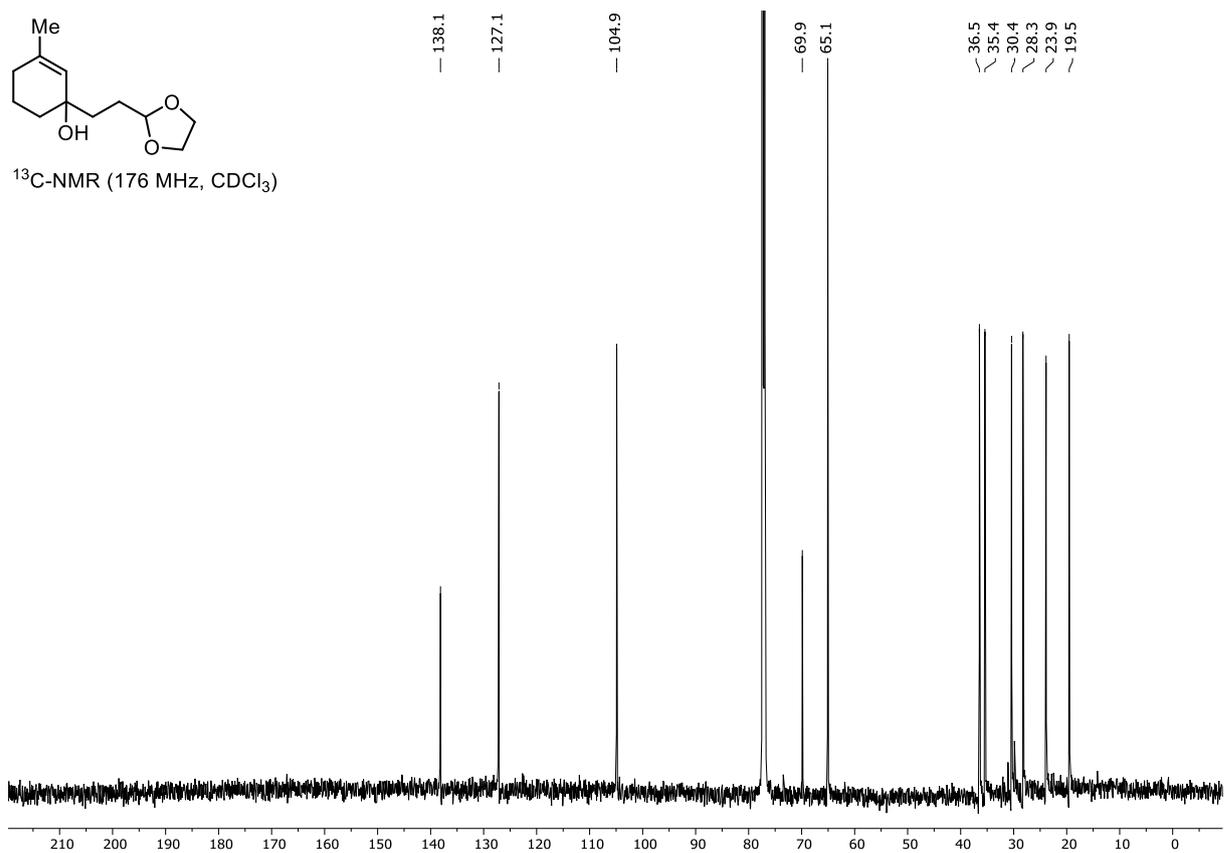
4-Methylpent-4-en-1-yl-4-methylbenzensulfonat (**137**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

5-Brom-2-methylpent-1-en (**138**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

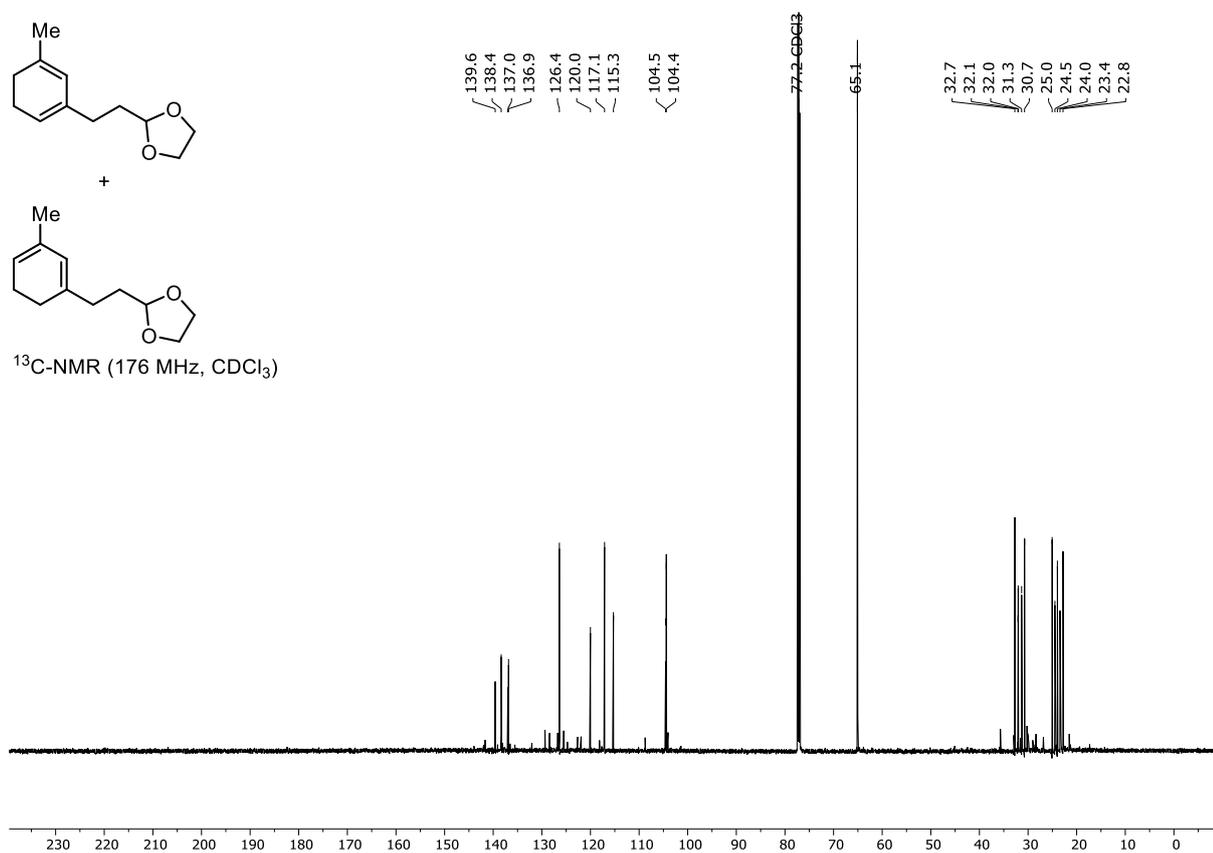
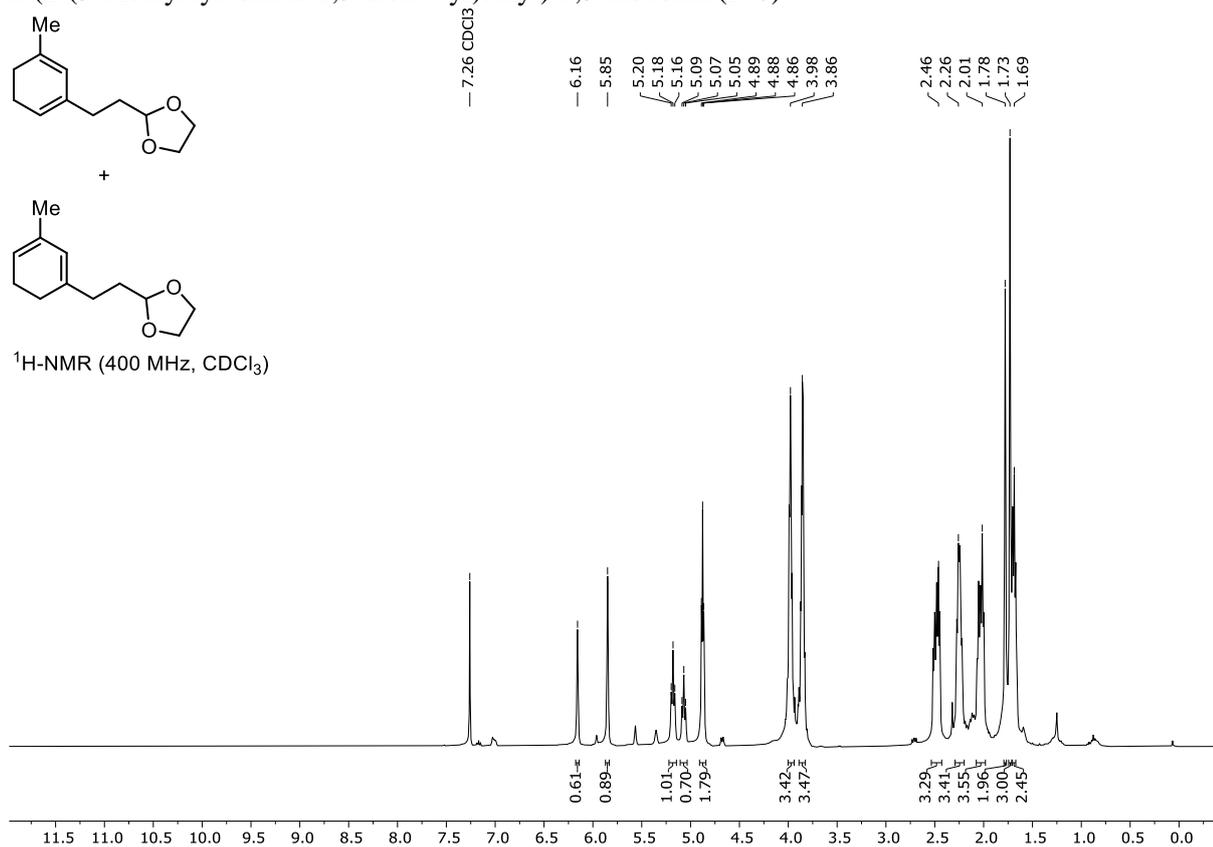
Ethyl-6-methyl-2-oxohept-6-enoat (**121**)

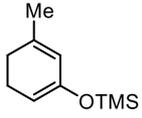
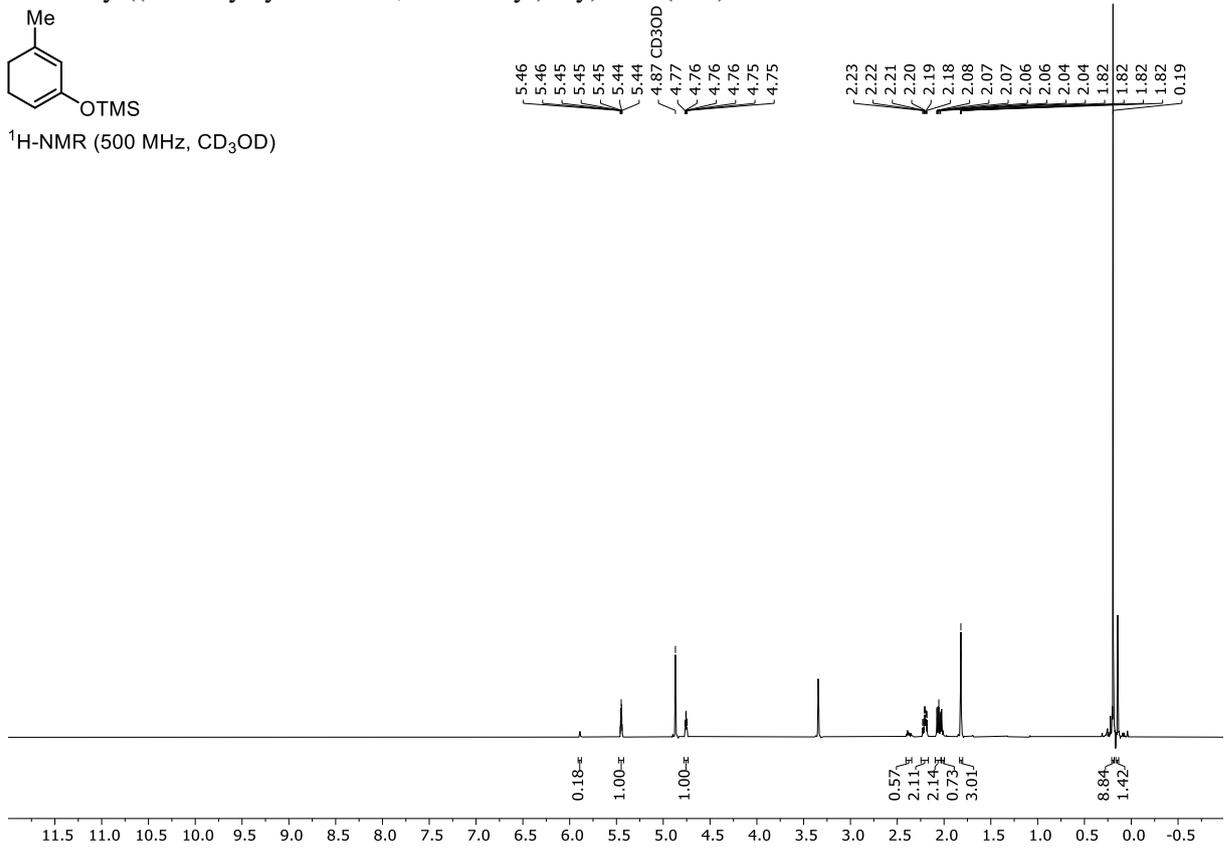
4-Methyl-*N'*-(3-methylcyclohex-2-en-1-yliden)benzoesulfonhydrazid (**142**)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

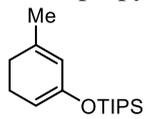
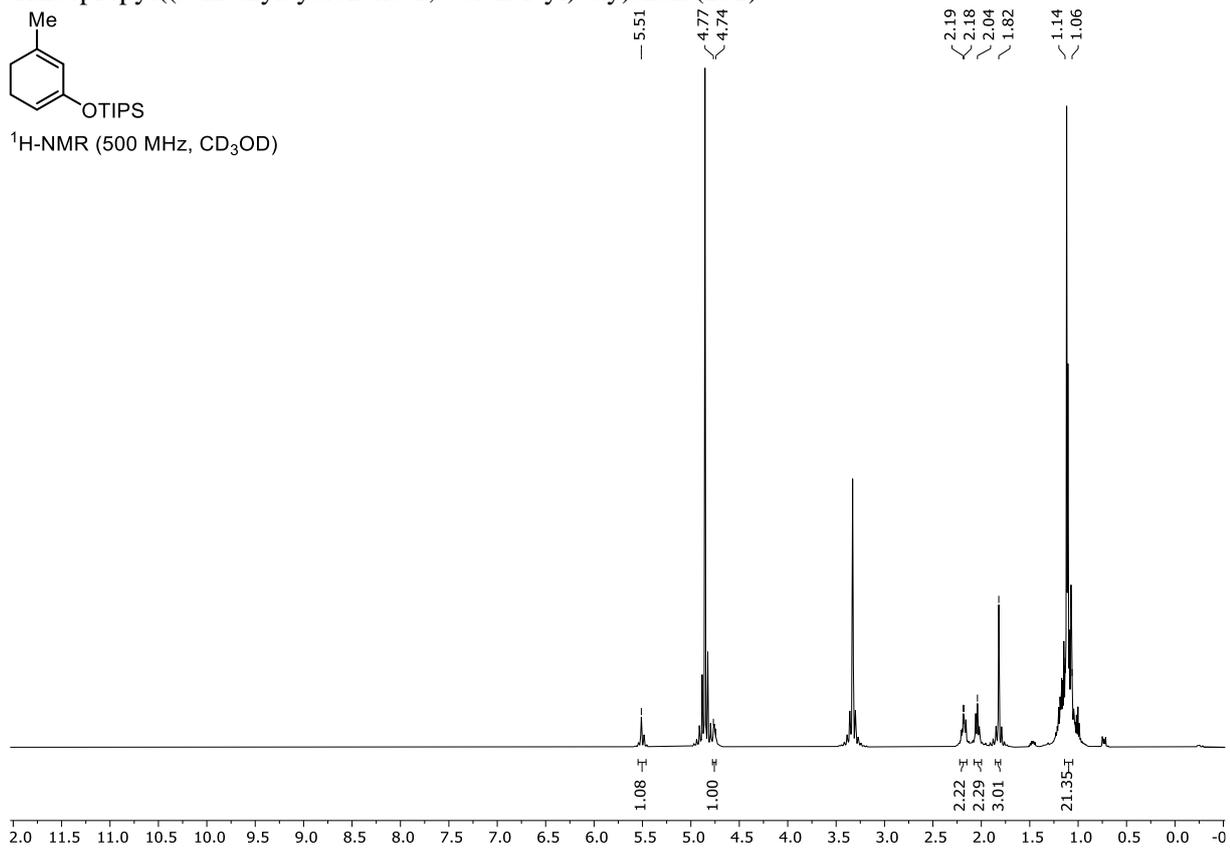
1-(But-3-en-1-yl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol (**144**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

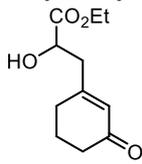
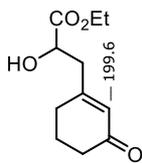
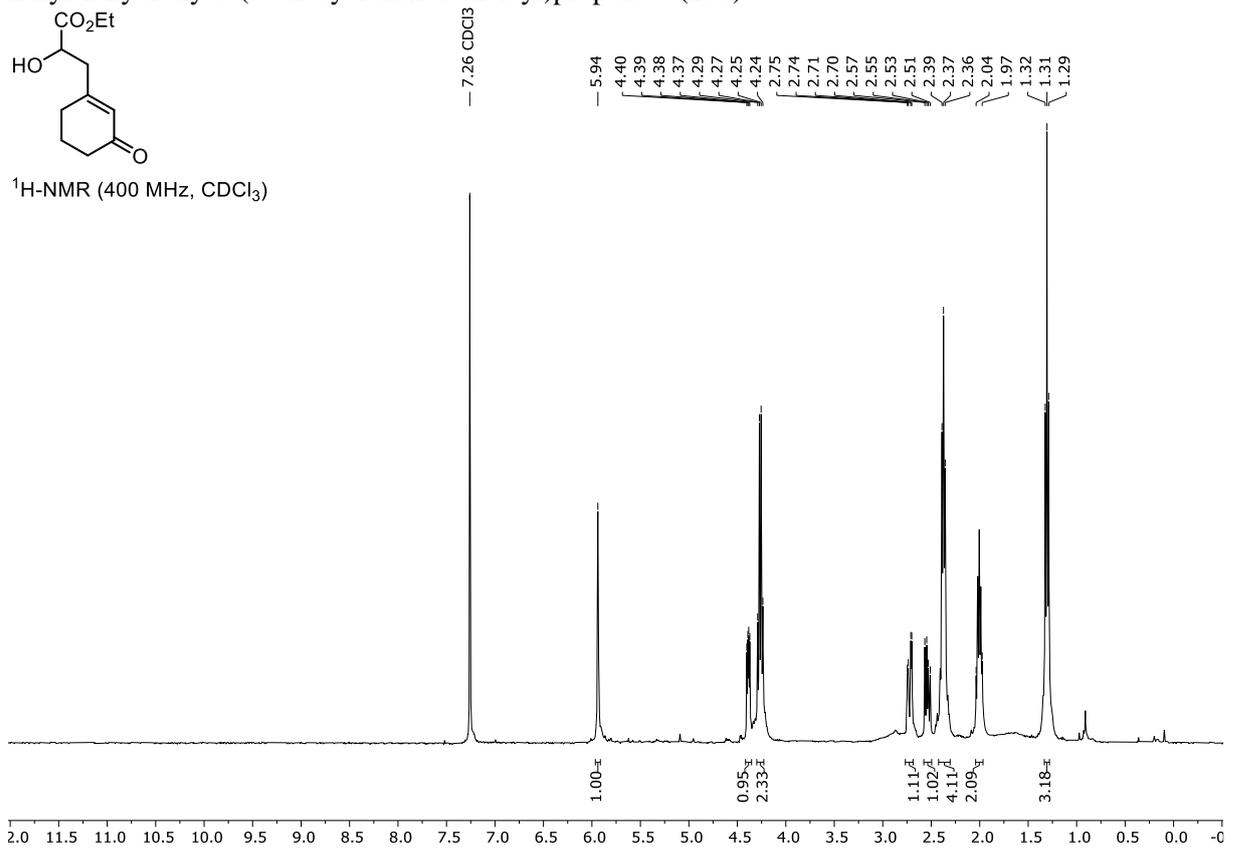
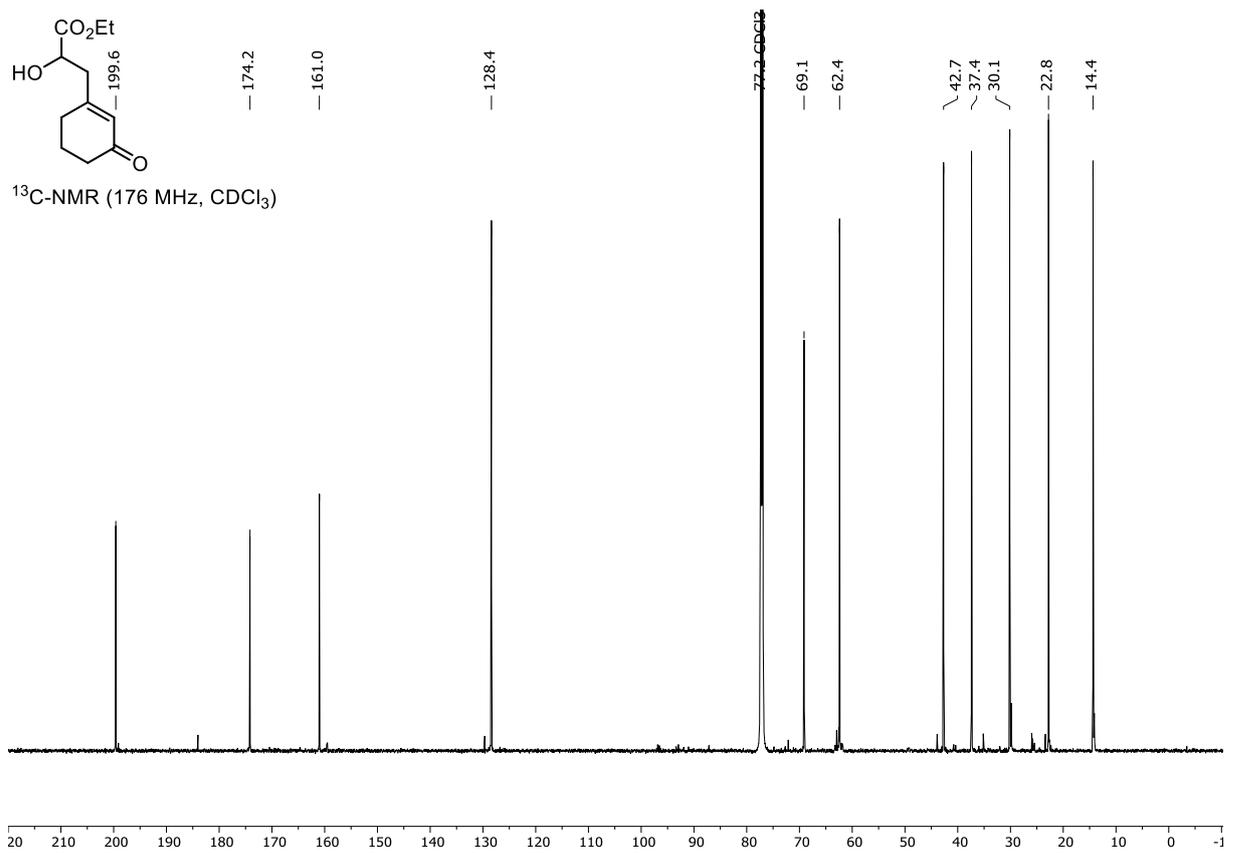
1-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol (**145**)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃)

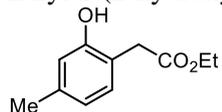
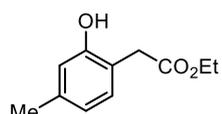
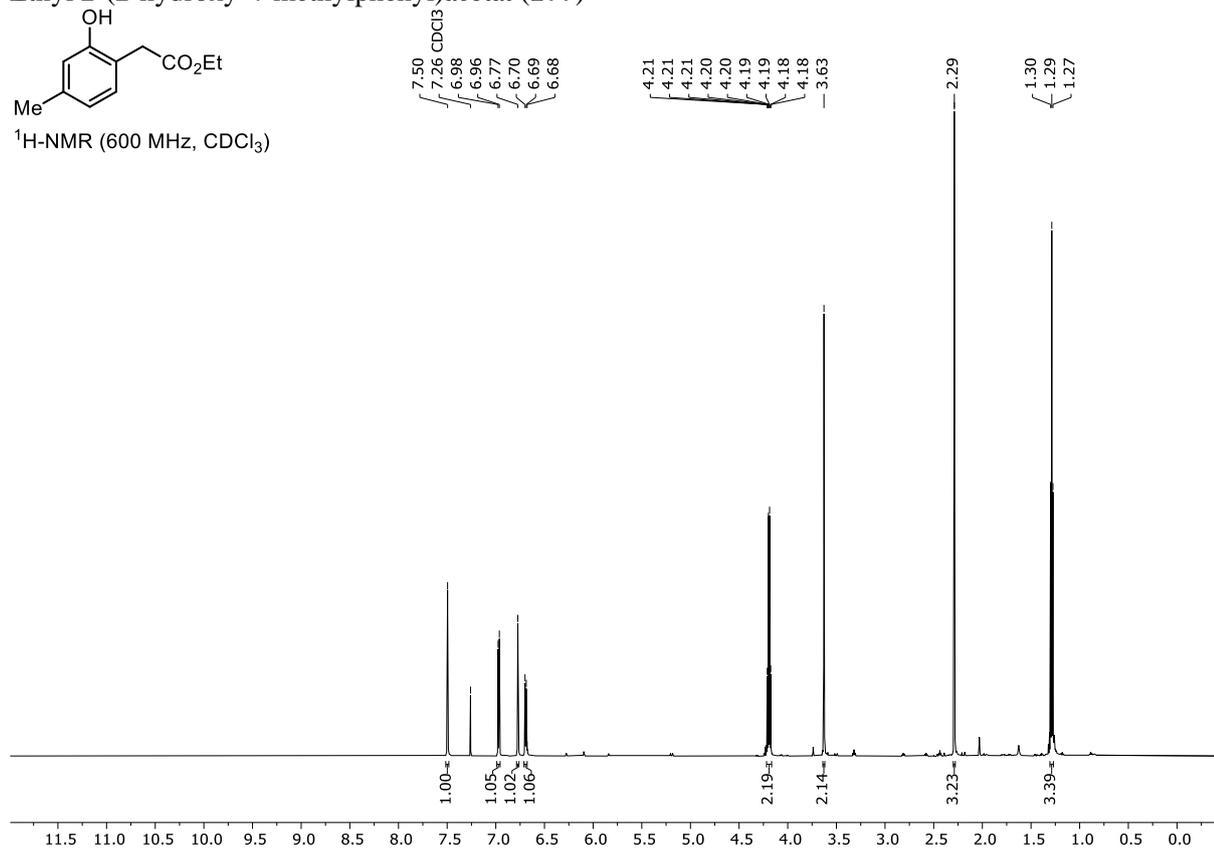
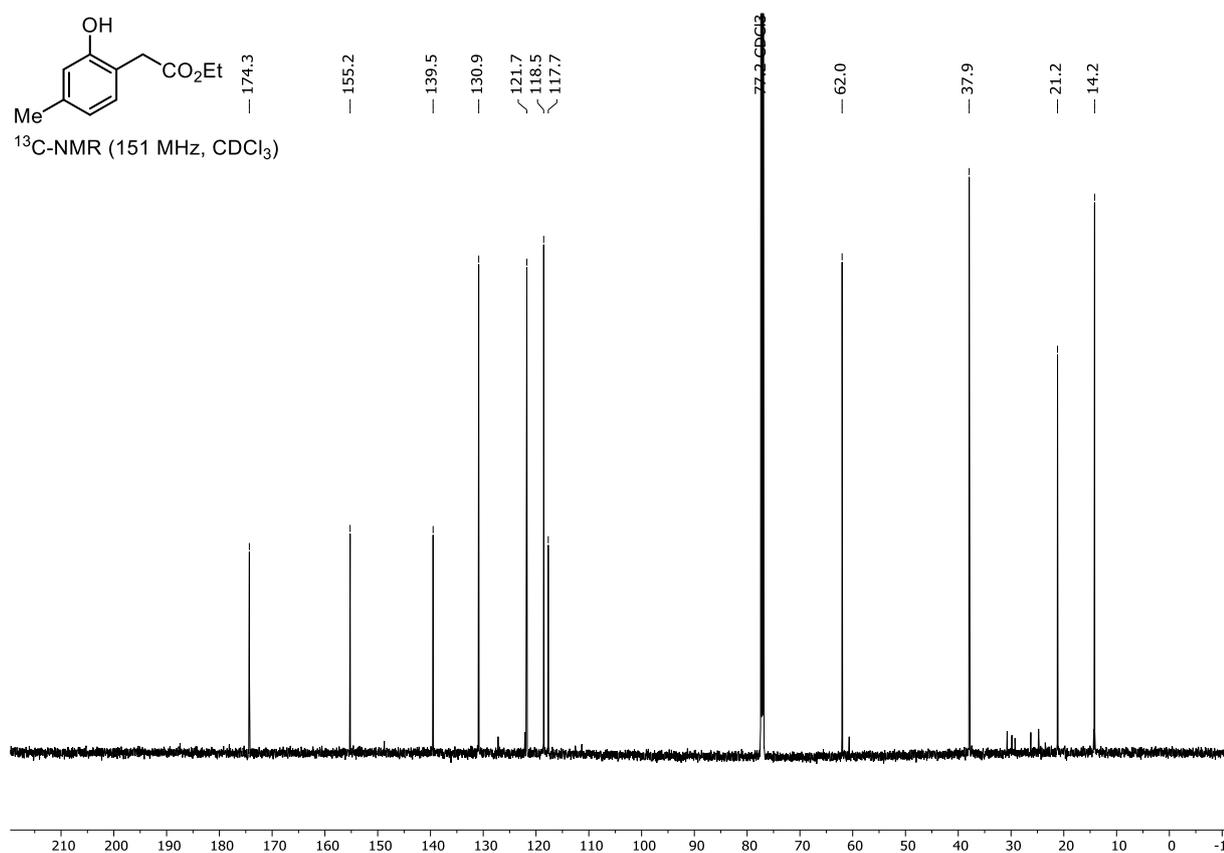
2-(2-(5-Methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)ethyl)-1,3-dioxolan (**140**) und
2-(2-(3-Methylcyclohexa-1,3-dien-1-yl)ethyl)-1,3-dioxolan (**148**)

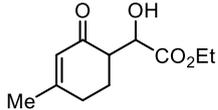
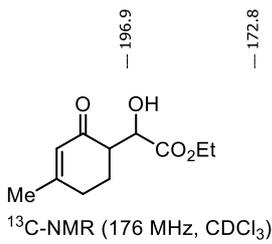
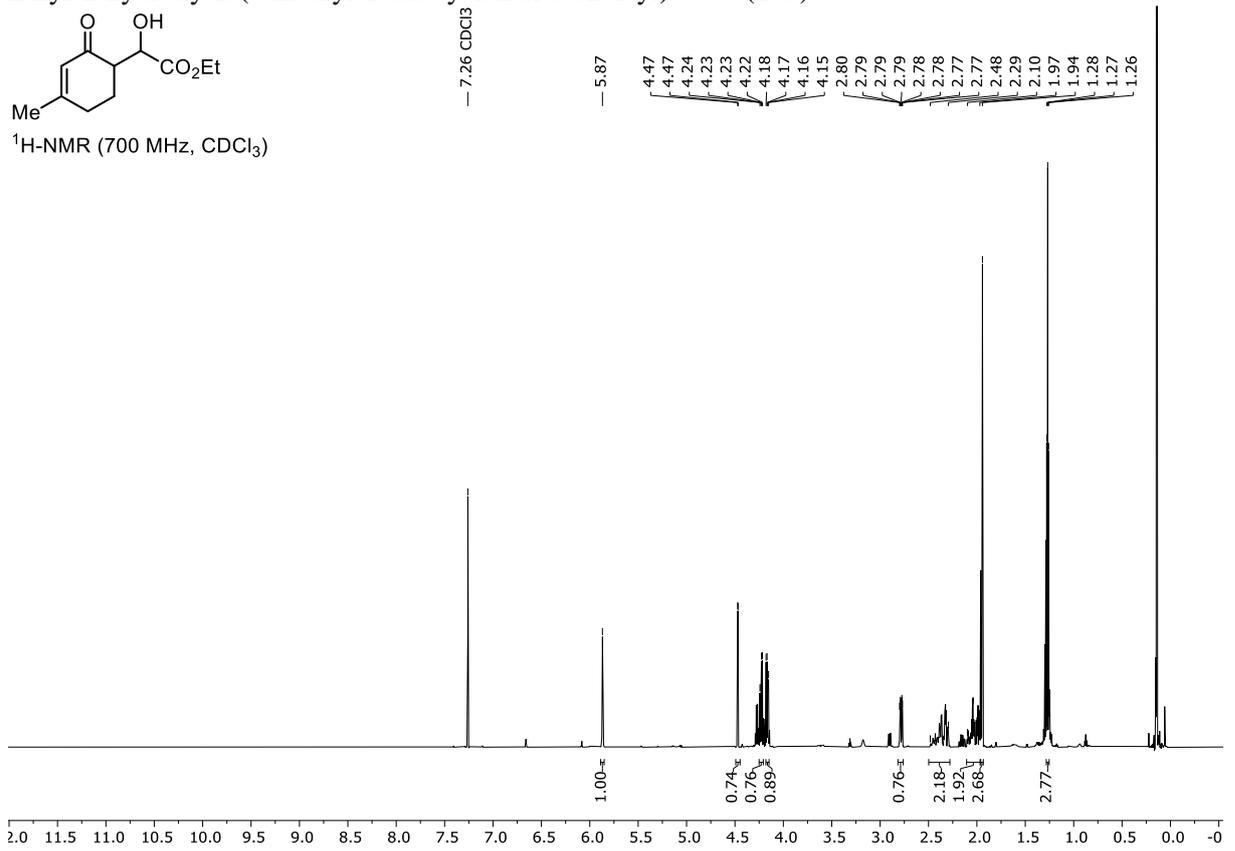
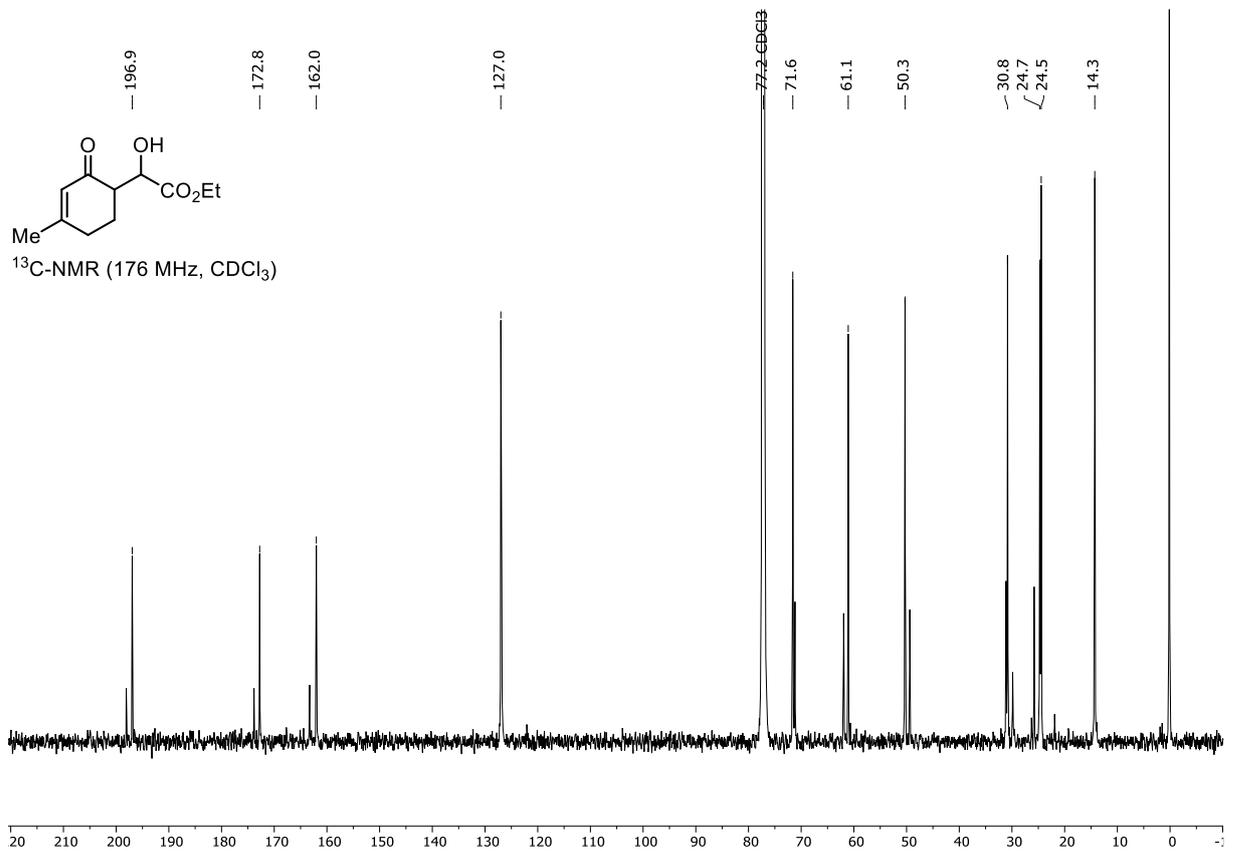


Trimethyl((5-methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)oxy)silan (**149**) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD)

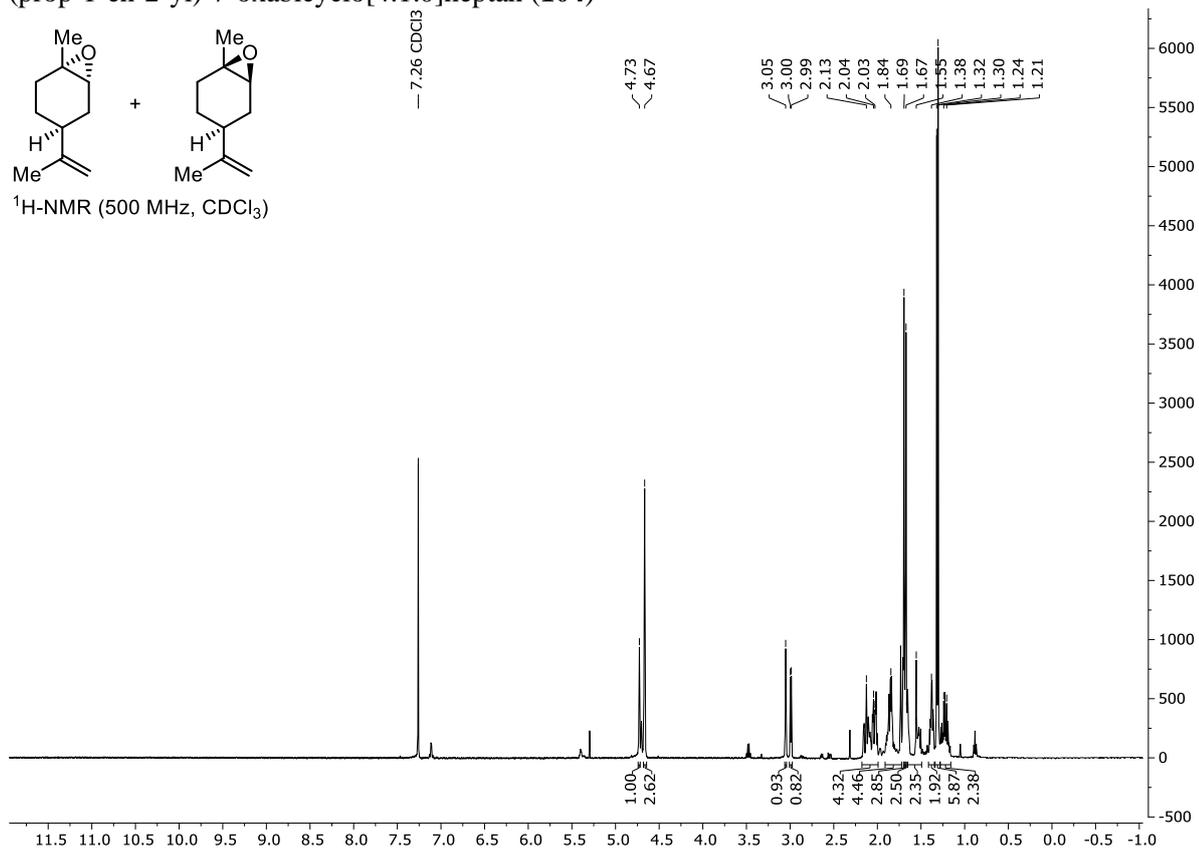
Triisopropyl((5-methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)oxy)silan (**151**)¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD)

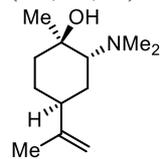
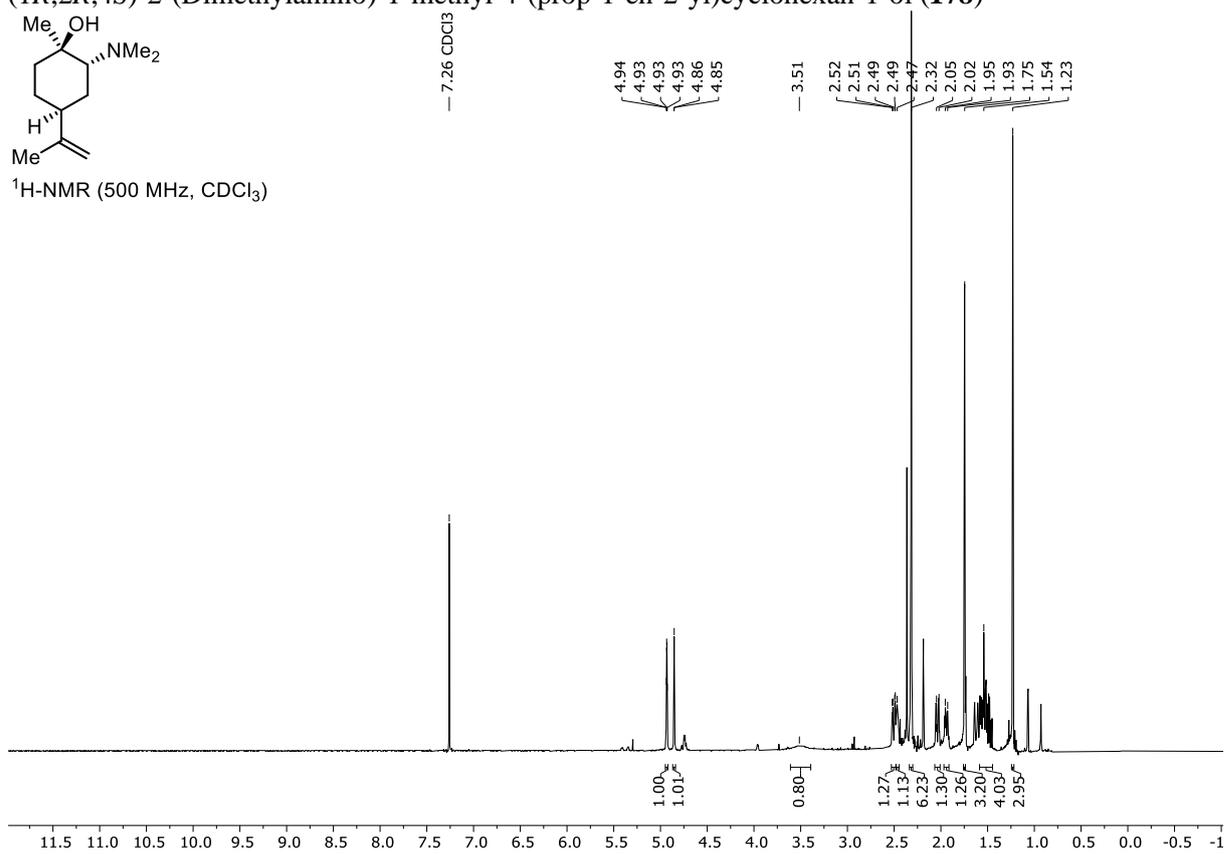
Ethyl-2-hydroxy-3-(3-oxocyclohex-1-en-1-yl)propanoat (**170**)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃)

Ethyl 2-(2-hydroxy-4-methylphenyl)acetat (**177**) $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3)

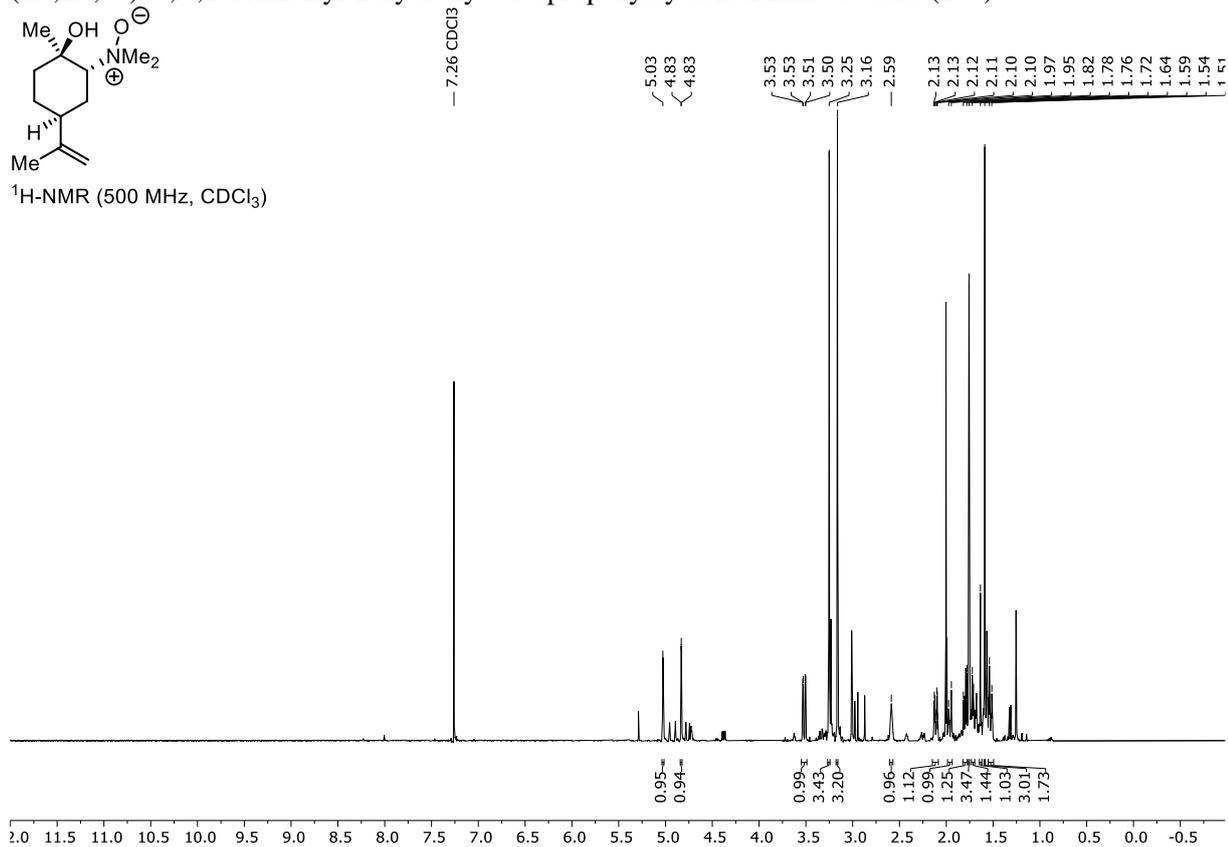
Ethyl-2-hydroxy-2-(4-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-yl)acetat (**175**) $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3)

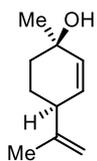
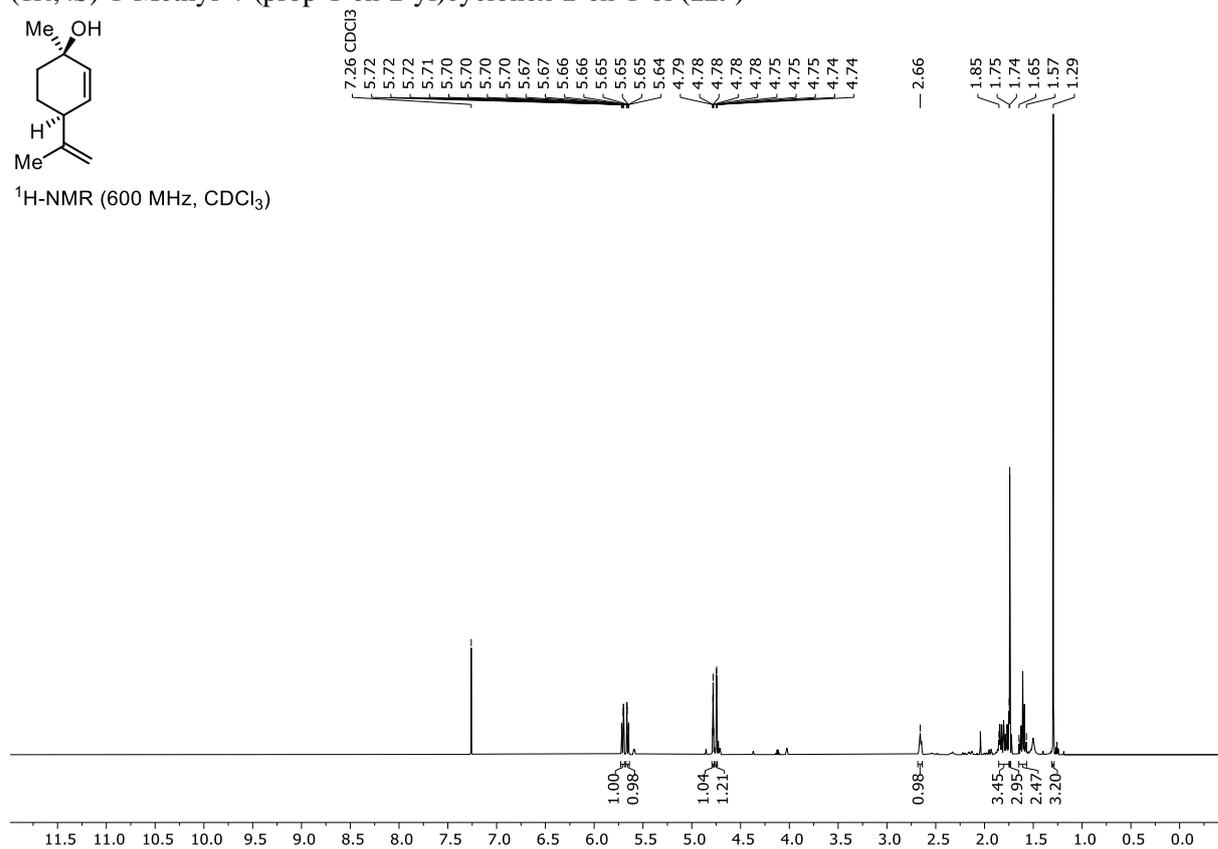
(1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**103**) und (1*R*,4*S*,6*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**104**)

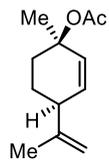
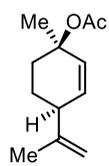
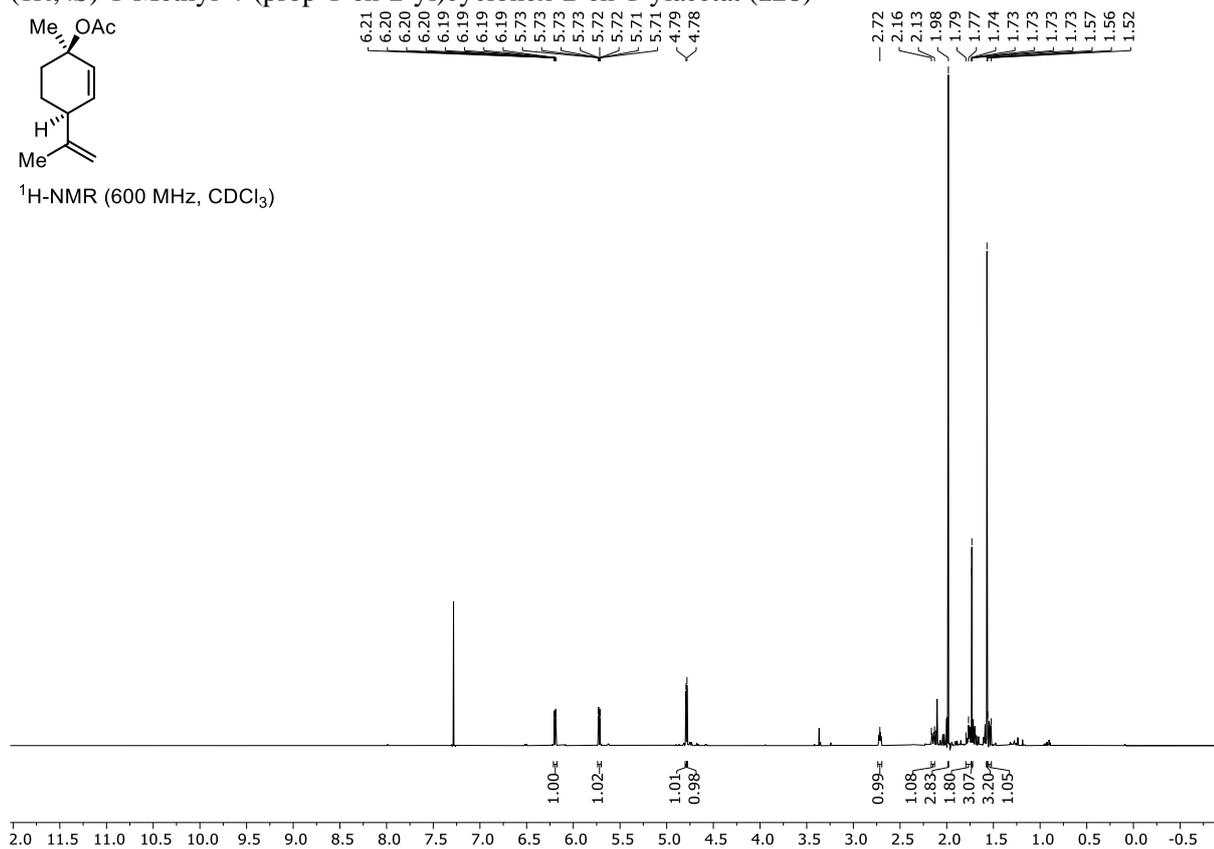
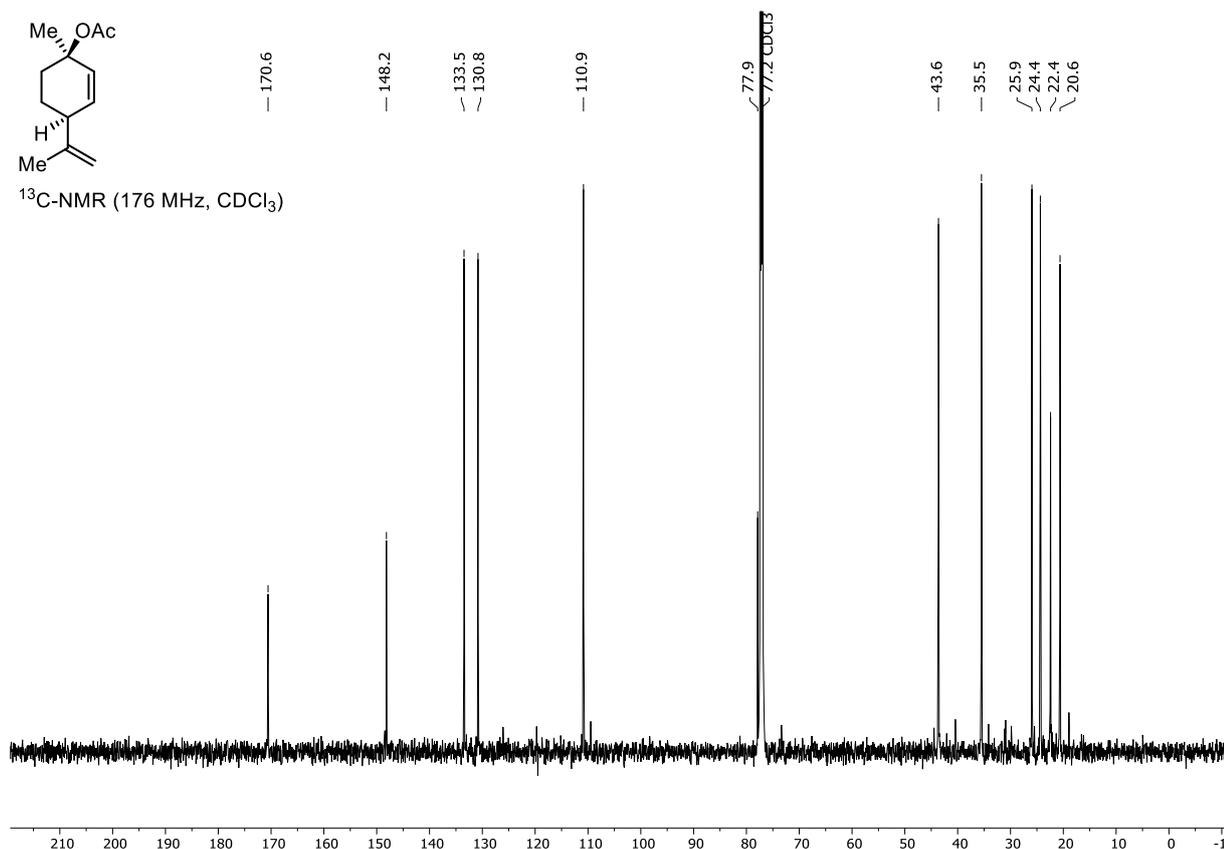


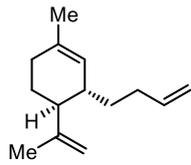
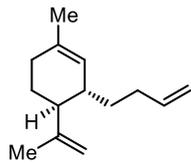
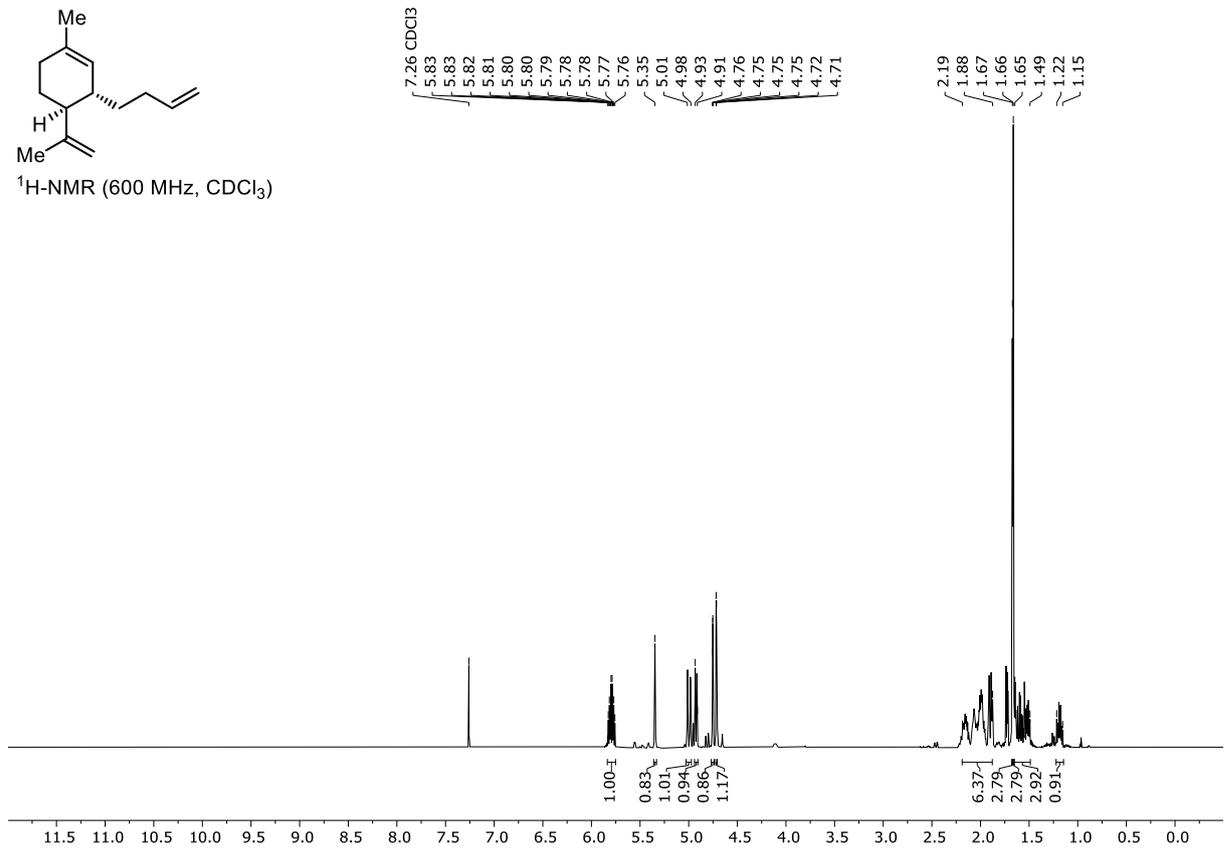
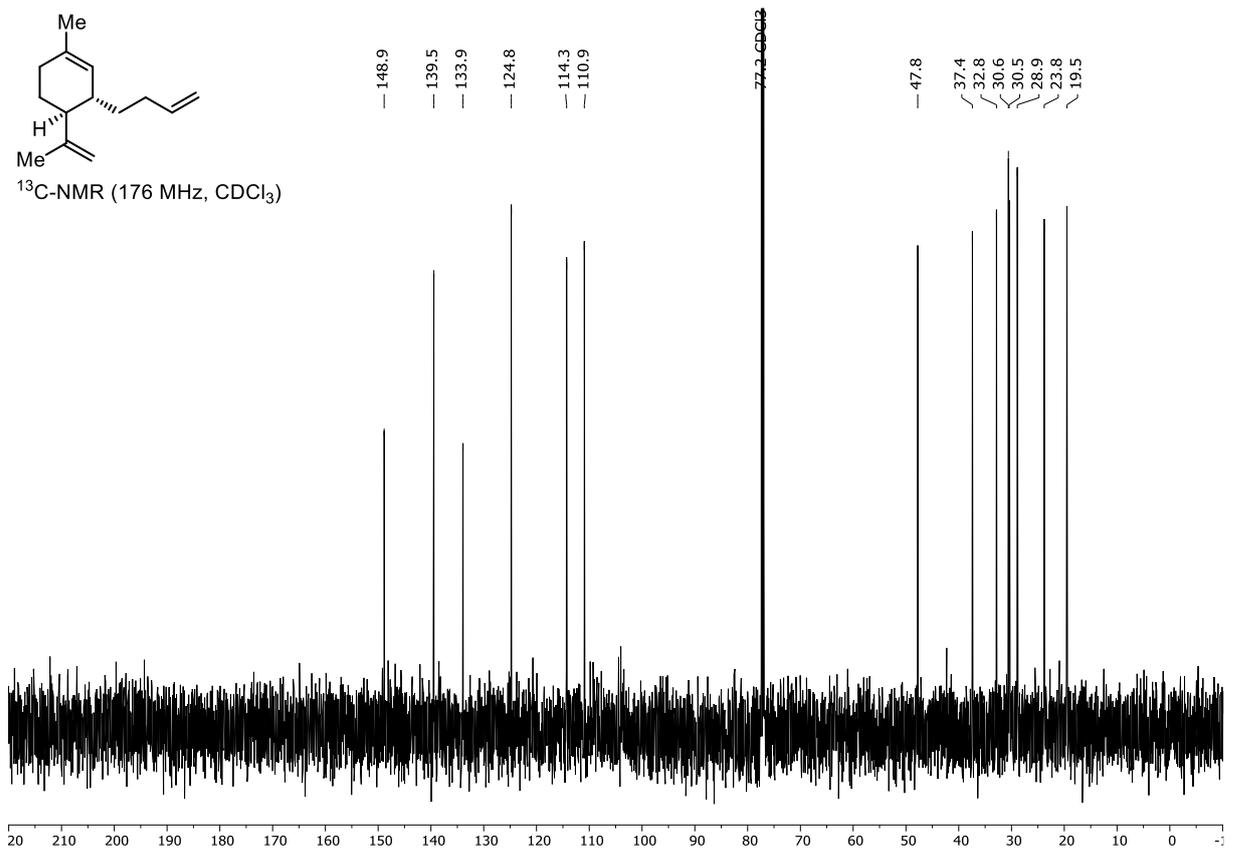
(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(Dimethylamino)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-ol (178)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

(1*R*,2*R*,5*S*)-*N,N*,2-Trimethyl-2-hydroxy-5-isopropenylcyclohexamine-*N*-oxid (**179**)

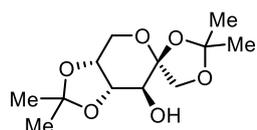


(1*R*,4*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ol (129)¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

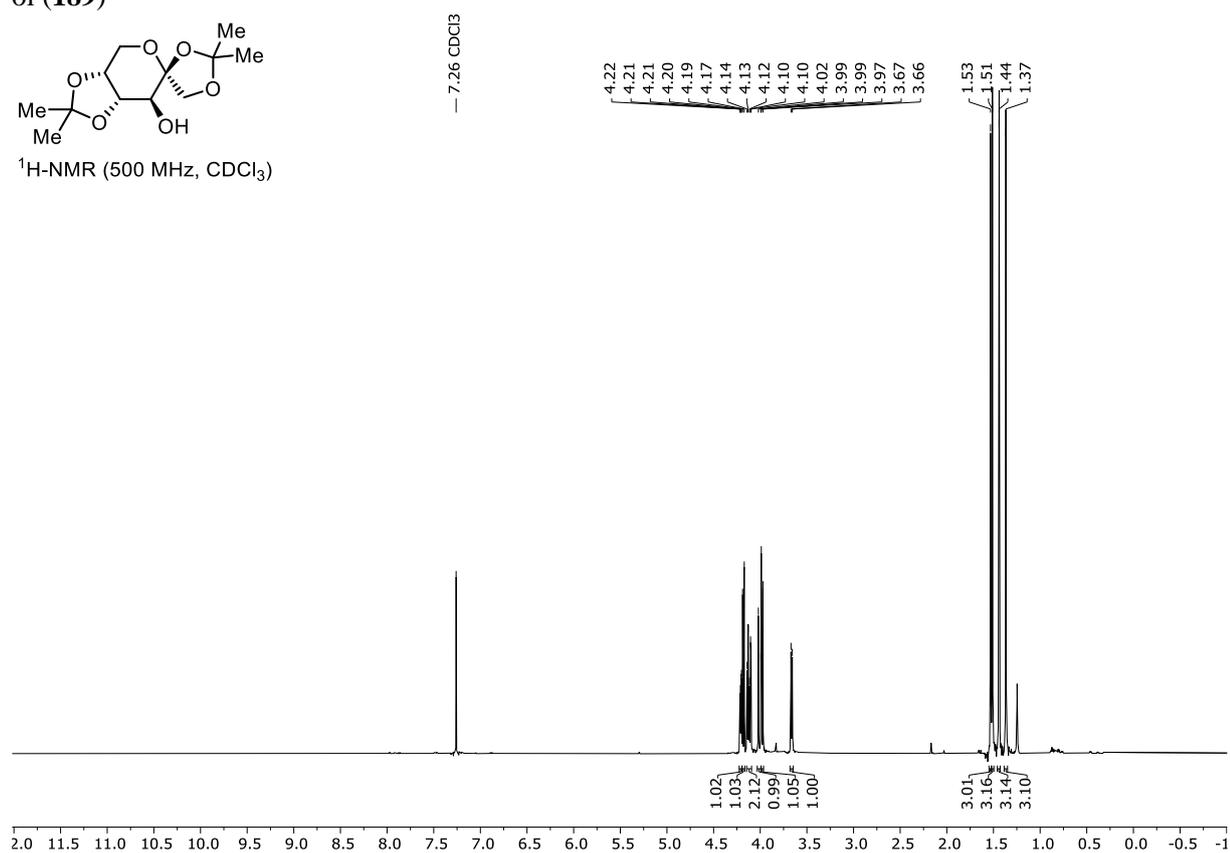
(1*R*,4*S*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ylacetat (**128**) $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3)

(3*S*,4*S*)-3-(But-3-en-1-yl)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en (**127**)¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃)

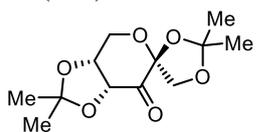
(3a'*R*,4*S*,7'*S*,7a'*S*)-2,2,2'-Tetramethyltetrahydrospiro[[1,3]dioxolan-4,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran]-7'-ol (**189**)



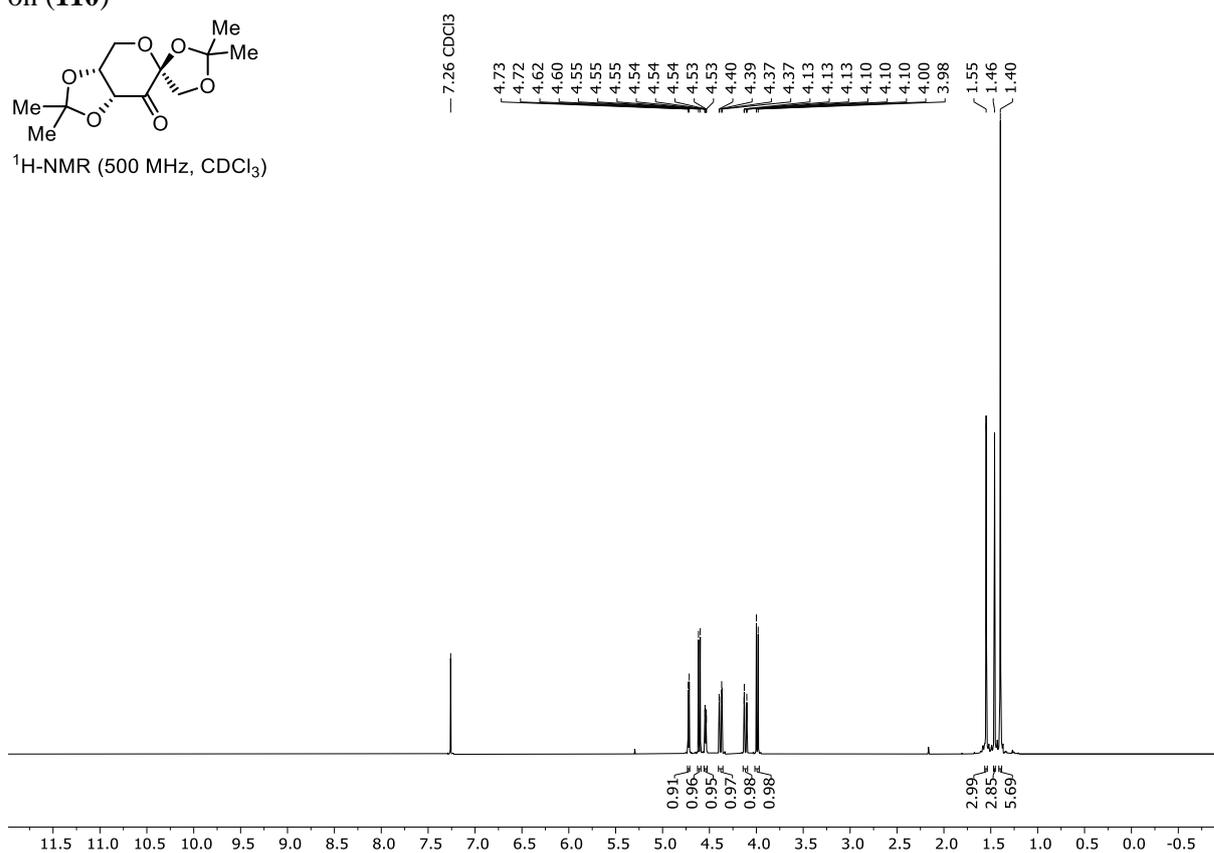
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



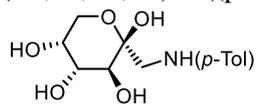
(3*a*'*R*,4*S*,7*a*'*R*)-2,2,2',2'-Tetramethyldihydrospiro[[1,3]dioxolan-4,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran]-7'(4'*H*)-on (**110**)



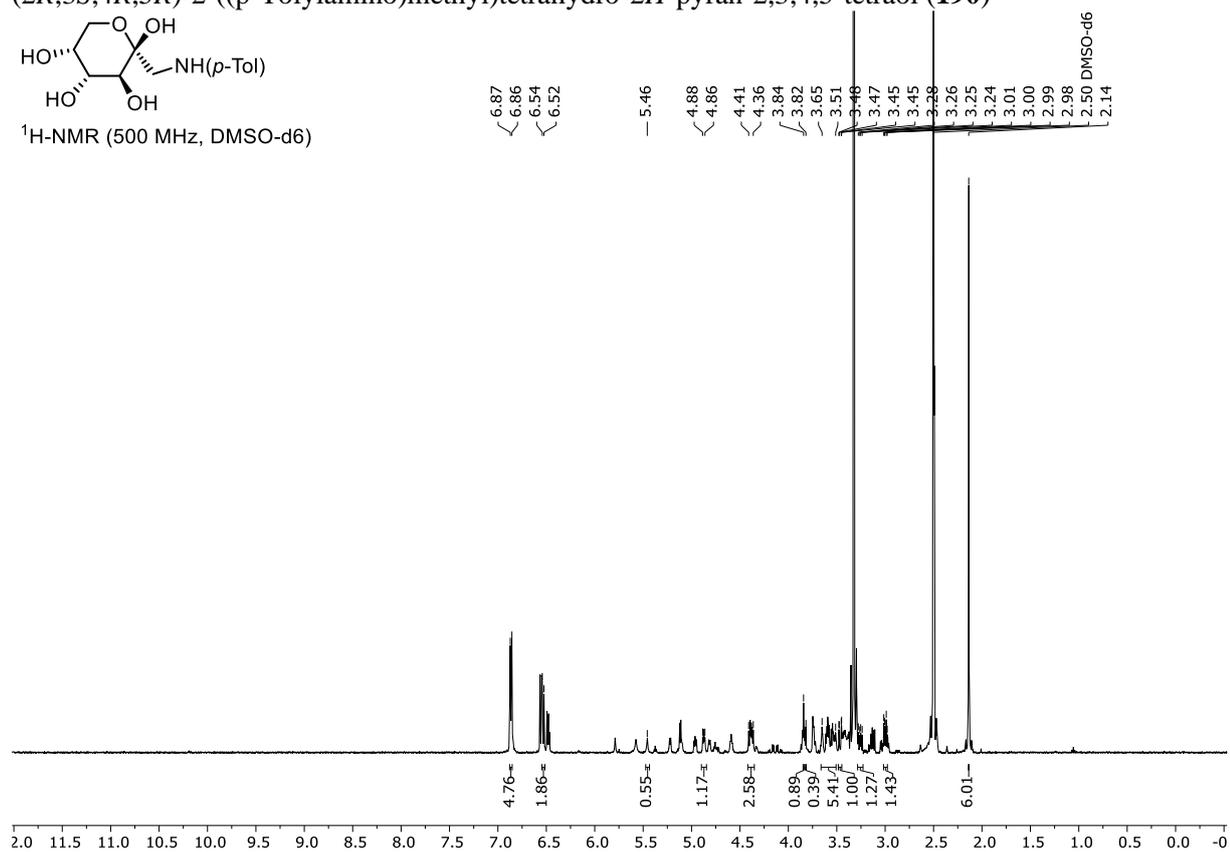
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



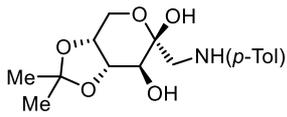
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-((*p*-Tolylamino)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4,5-tetraol (**190**)



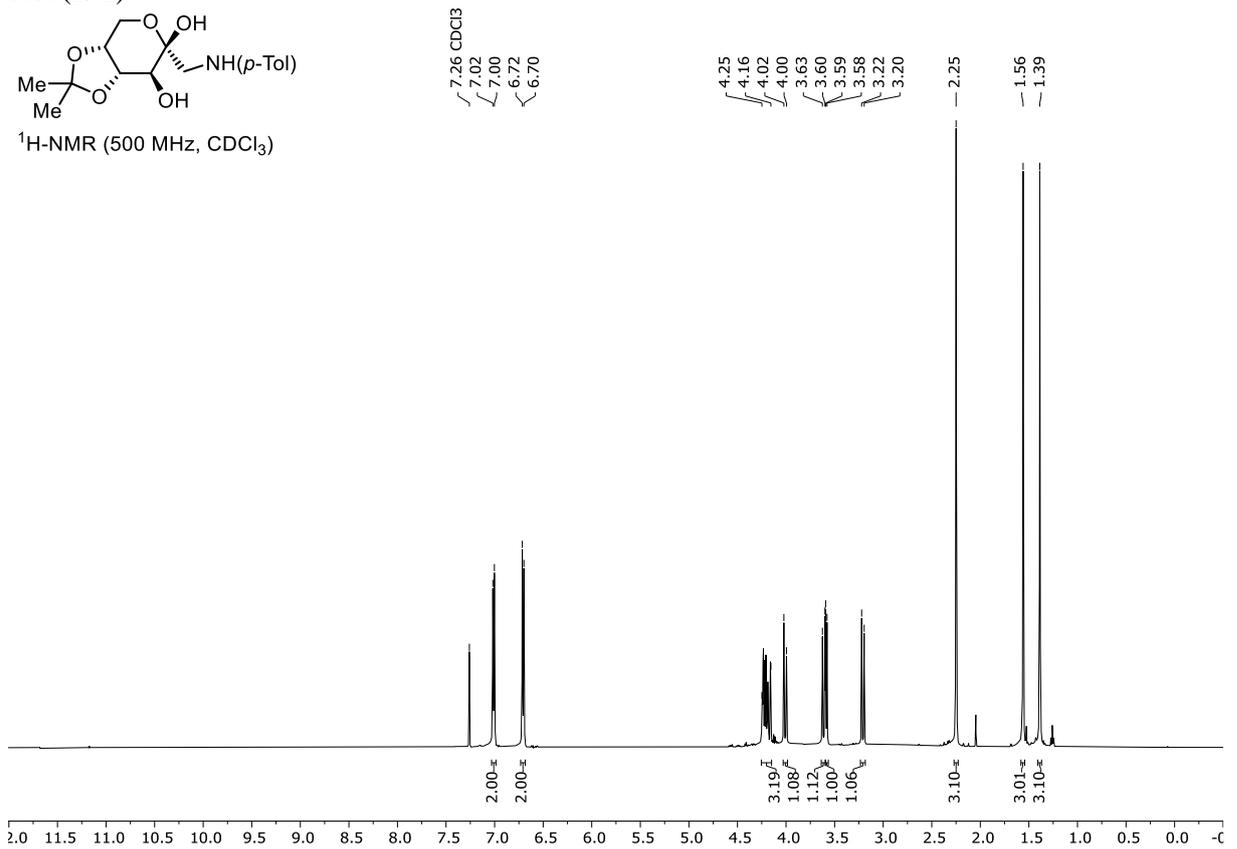
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)



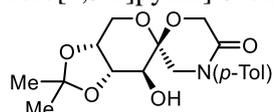
(3*aR*,6*R*,7*S*,7*aS*)-2,2-Dimethyl-6-((*p*-tolylamino)methyl)tetrahydro-4*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]-pyran-6,7-diol (**191**)



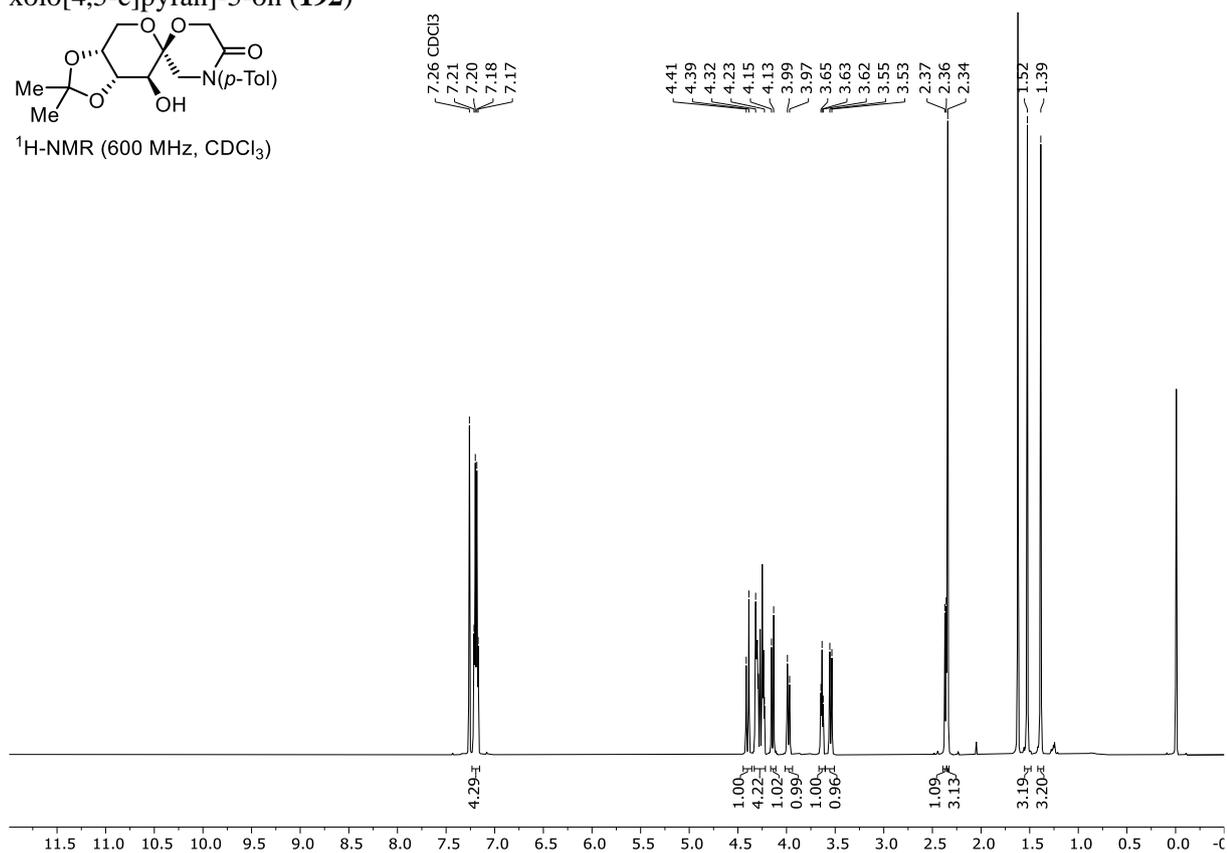
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



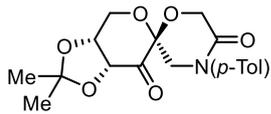
(2*S*,3*a'**R*,7'*S*,7*a'**S*)-7'-Hydroxy-2',2'-dimethyl-4-(*p*-tolyl)tetrahydrospiro[morpholin-2,6'-[1,3]-dioxolo[4,5-*c*]pyran]-5-on (**192**)



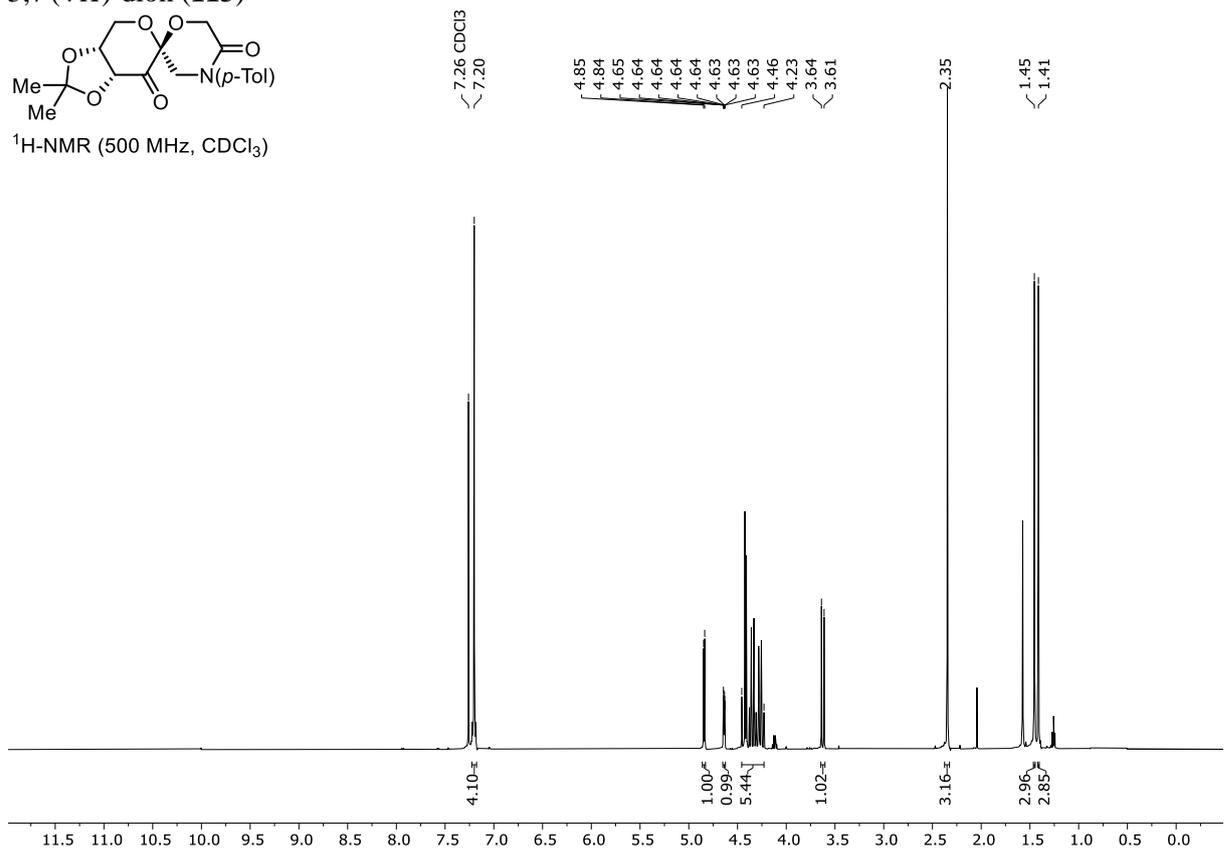
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)



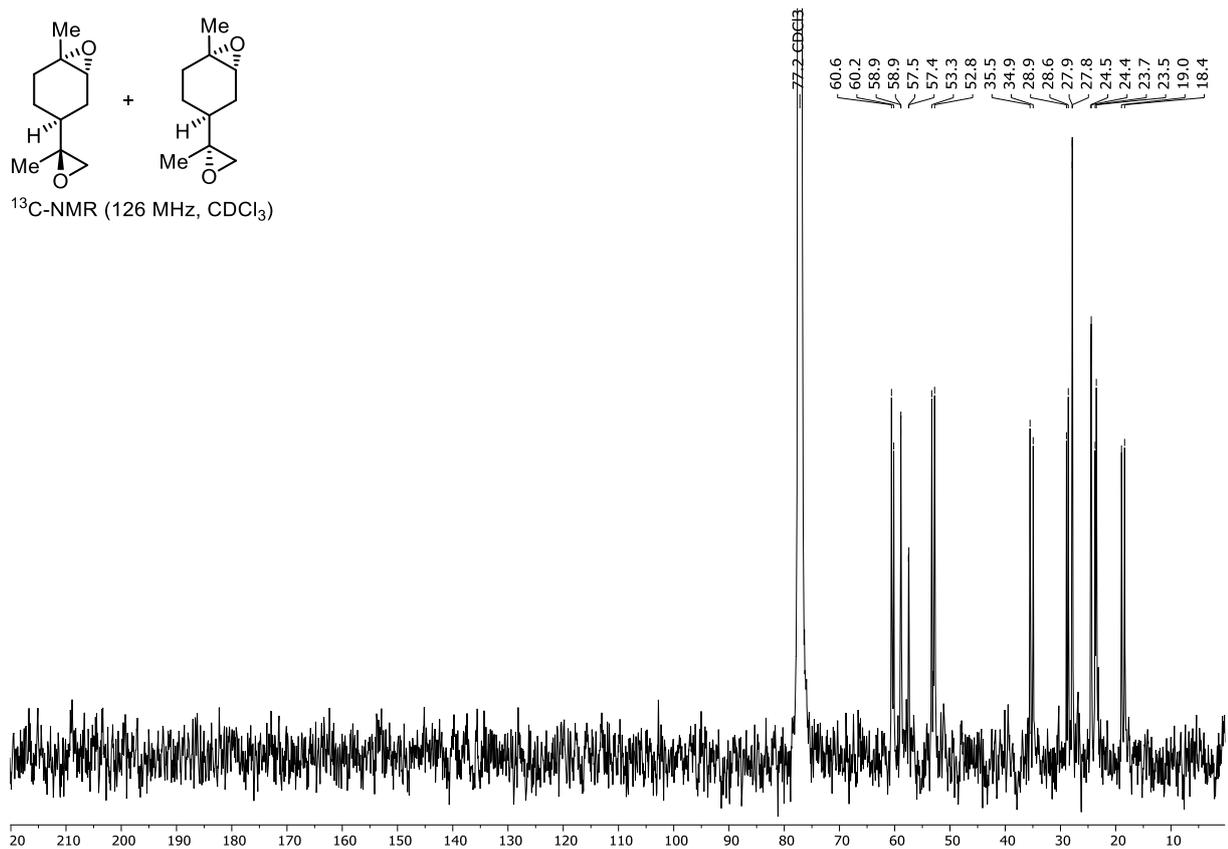
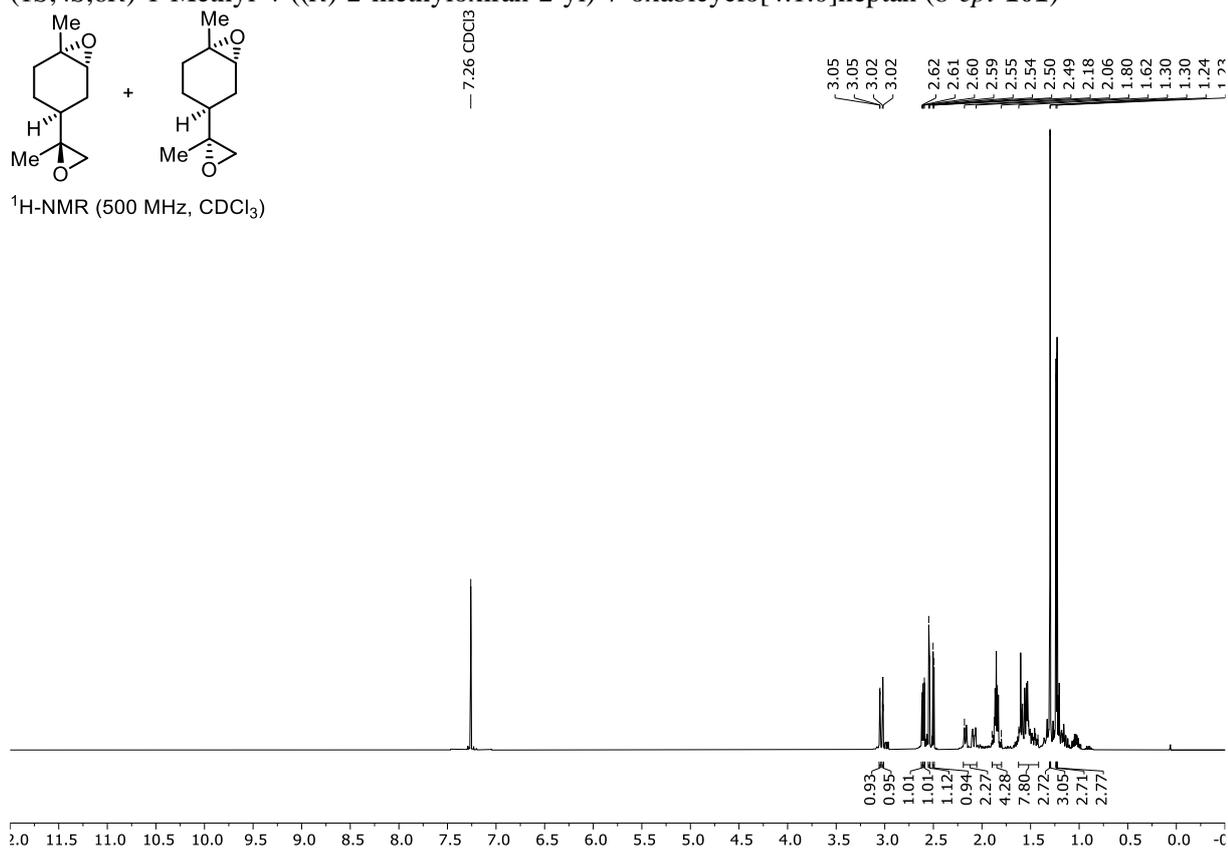
(2*S*,3*a'**R*,7*a'**R*)-2',2'-Dimethyl-4-(*p*-tolyl)dihydrospiro[morpholin-2,6'-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran]-5,7'(4'*H*)-dion (**113**)

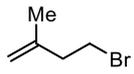
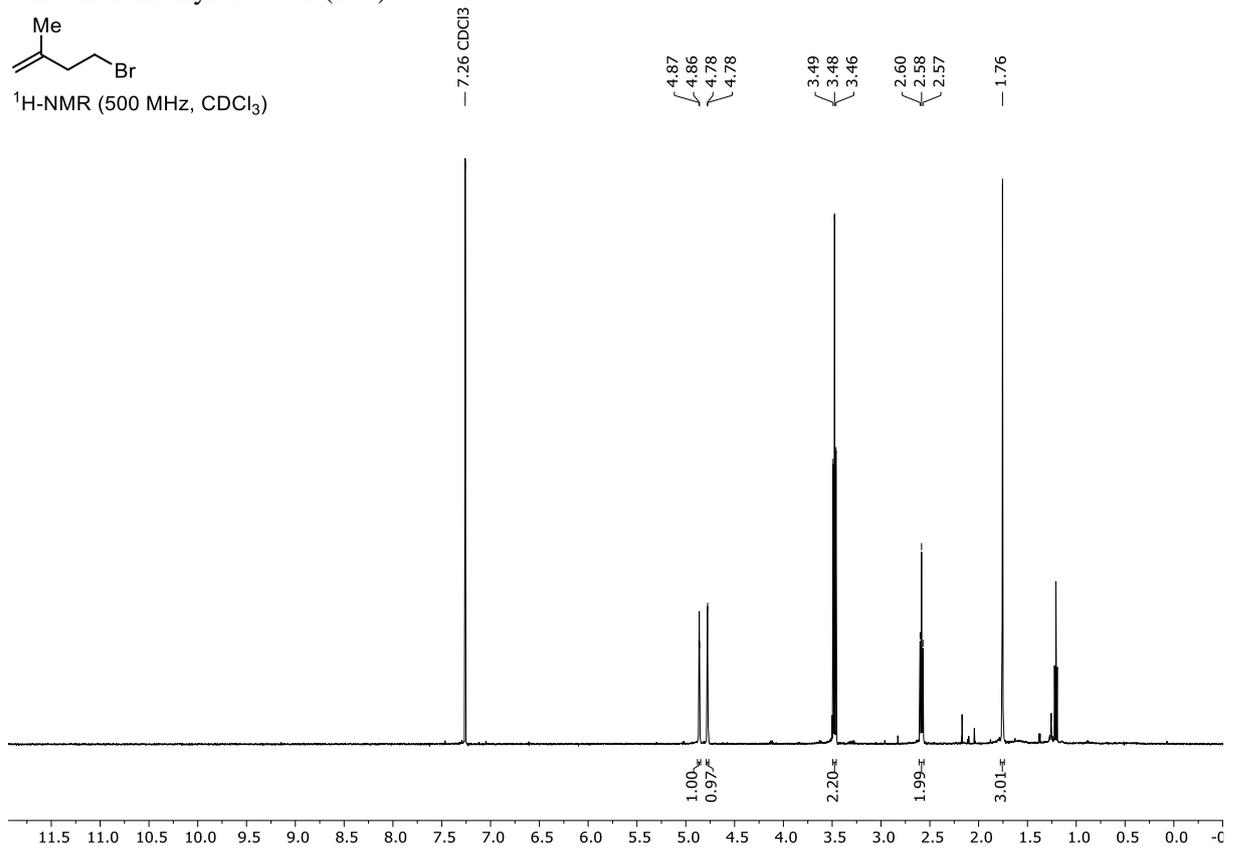
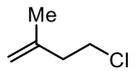
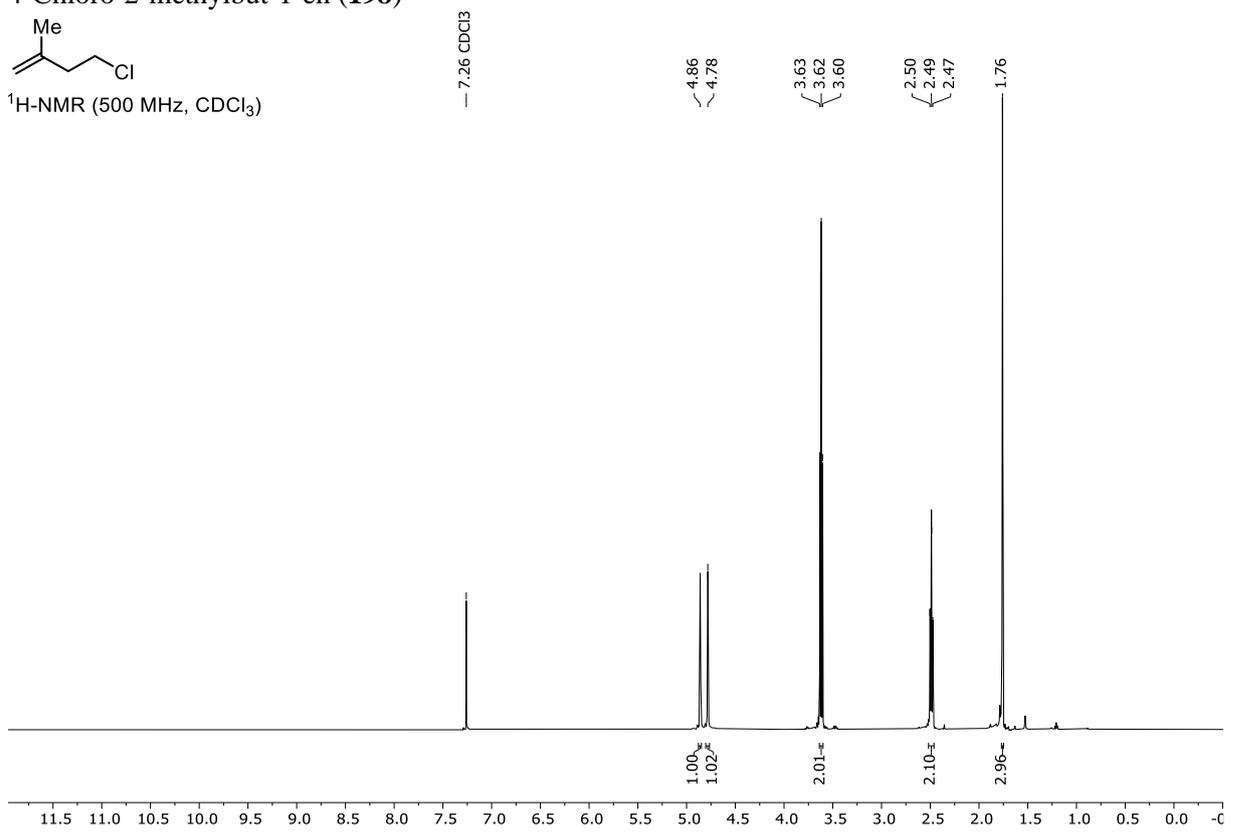


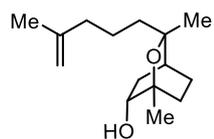
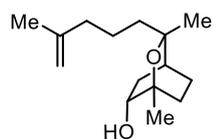
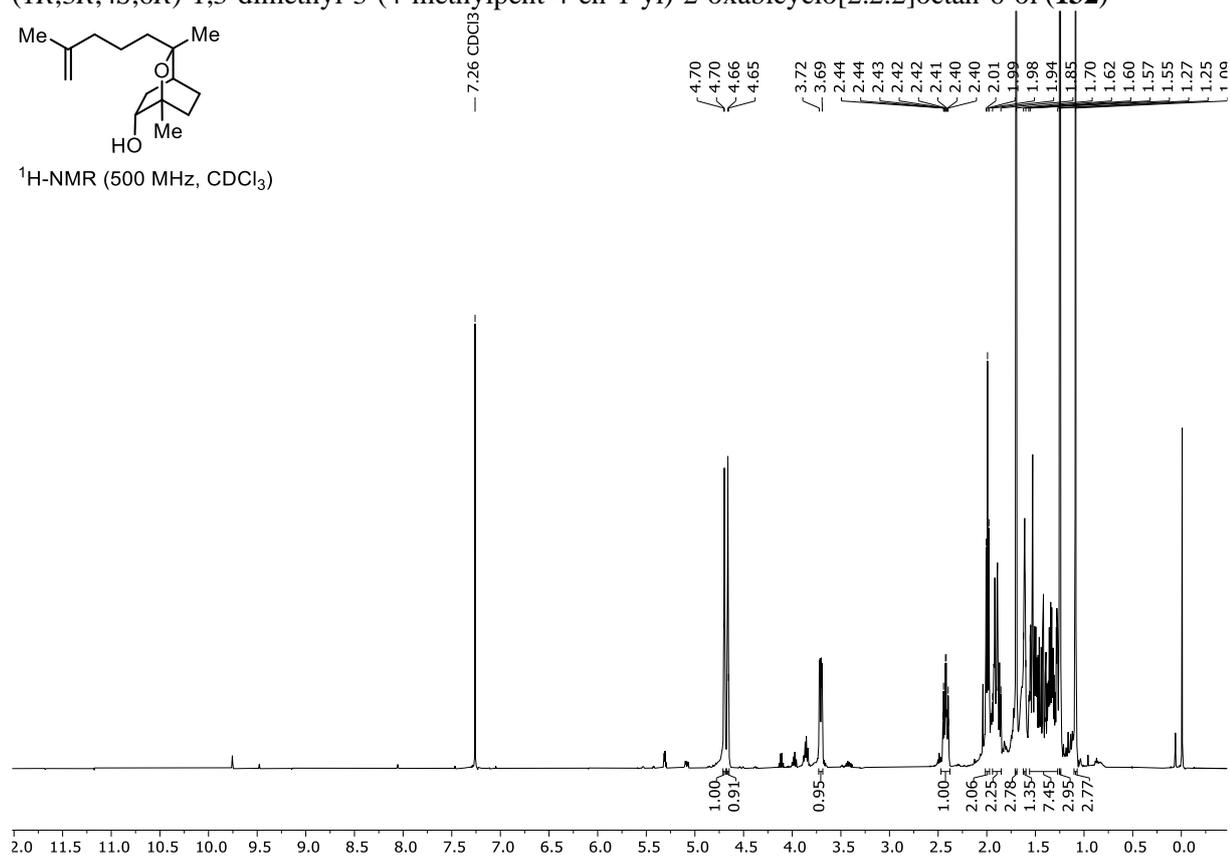
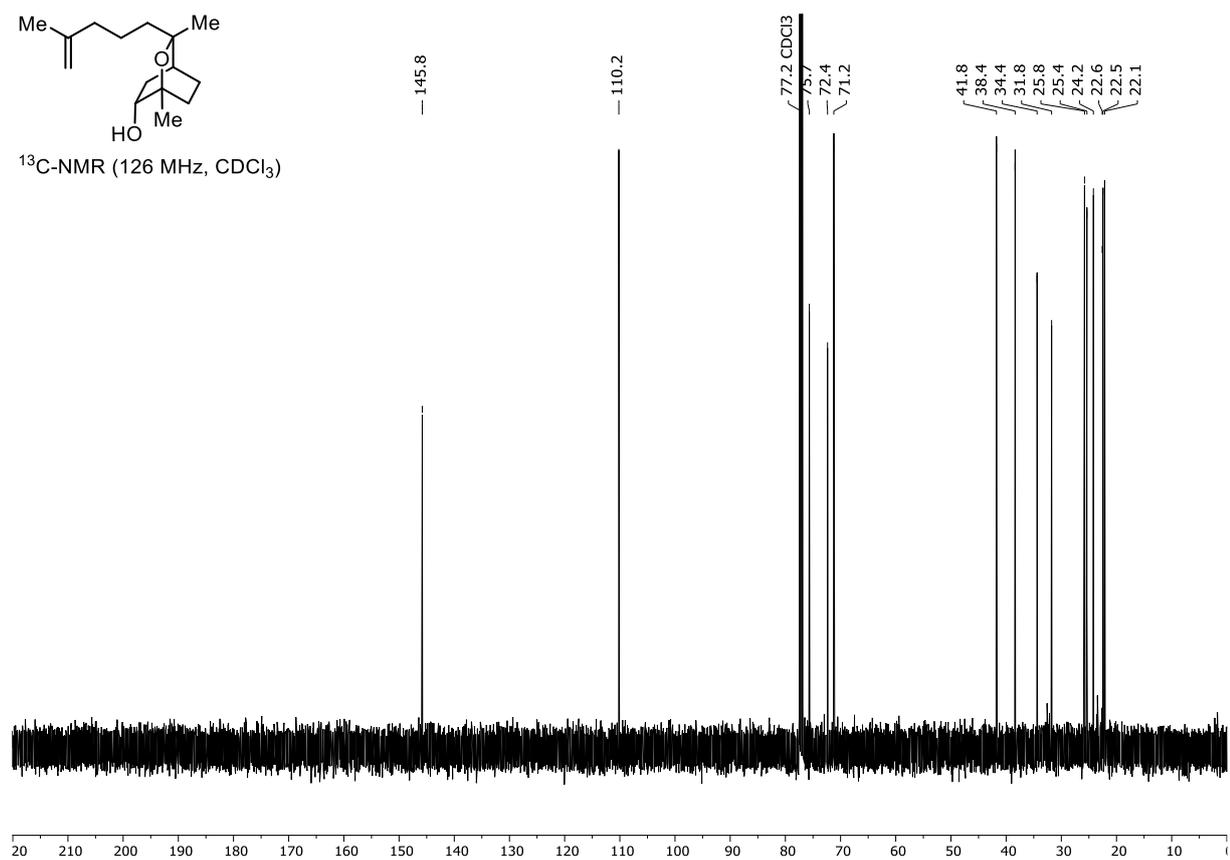
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

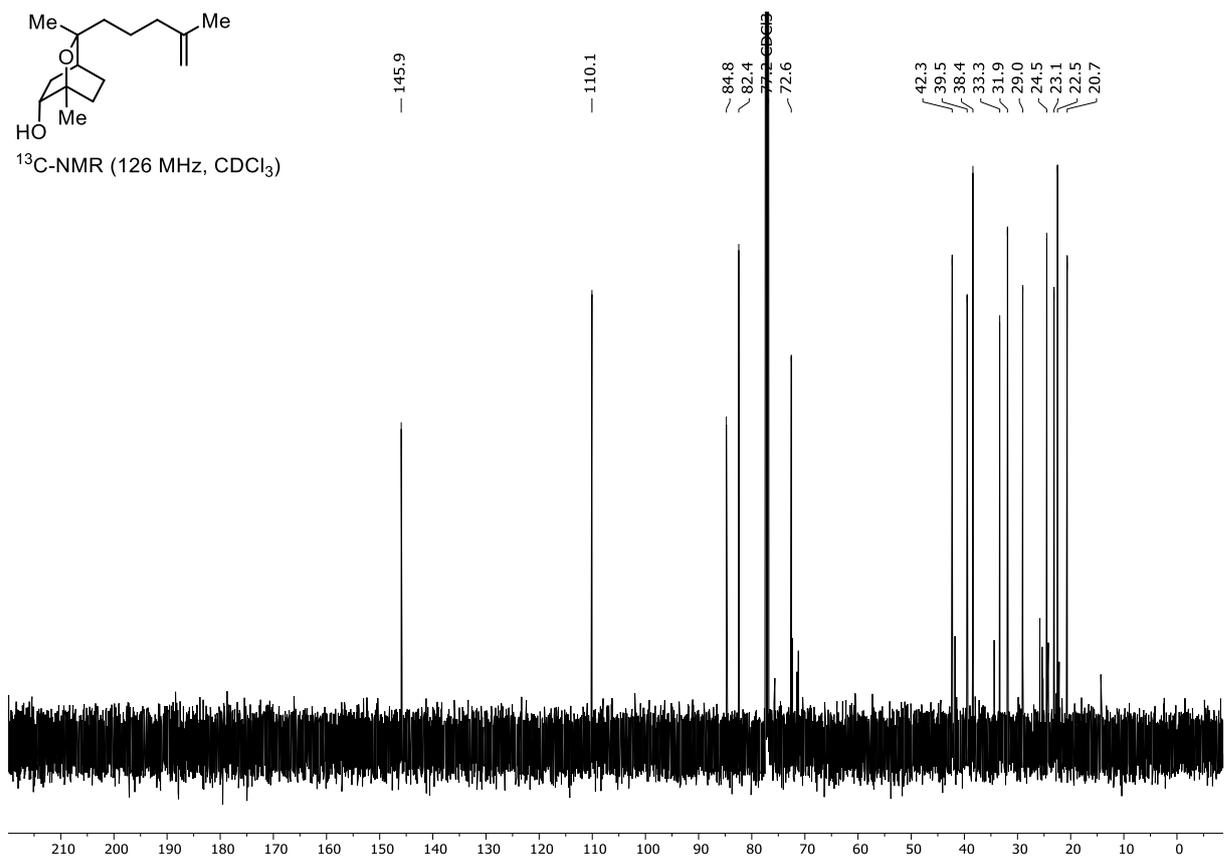
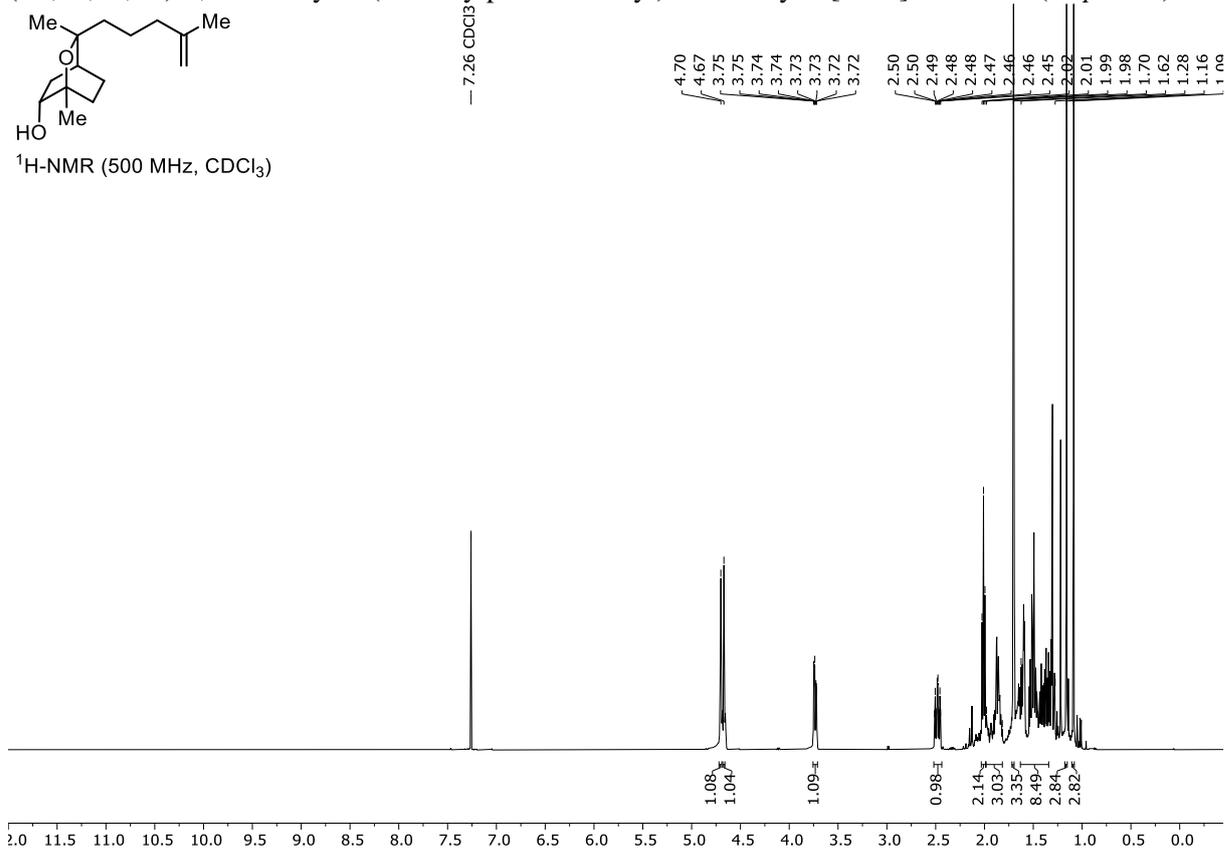


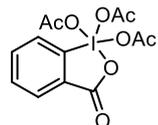
(1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-((*S*)-2-methyloxiran-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**101**) und
 (1*S*,4*S*,6*R*)-1-Methyl-4-((*R*)-2-methyloxiran-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (*8-epi*-**101**)



4-Brom-2-methyl-1-buten (**195**) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)4-Chloro-2-methylbut-1-en (**198**) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

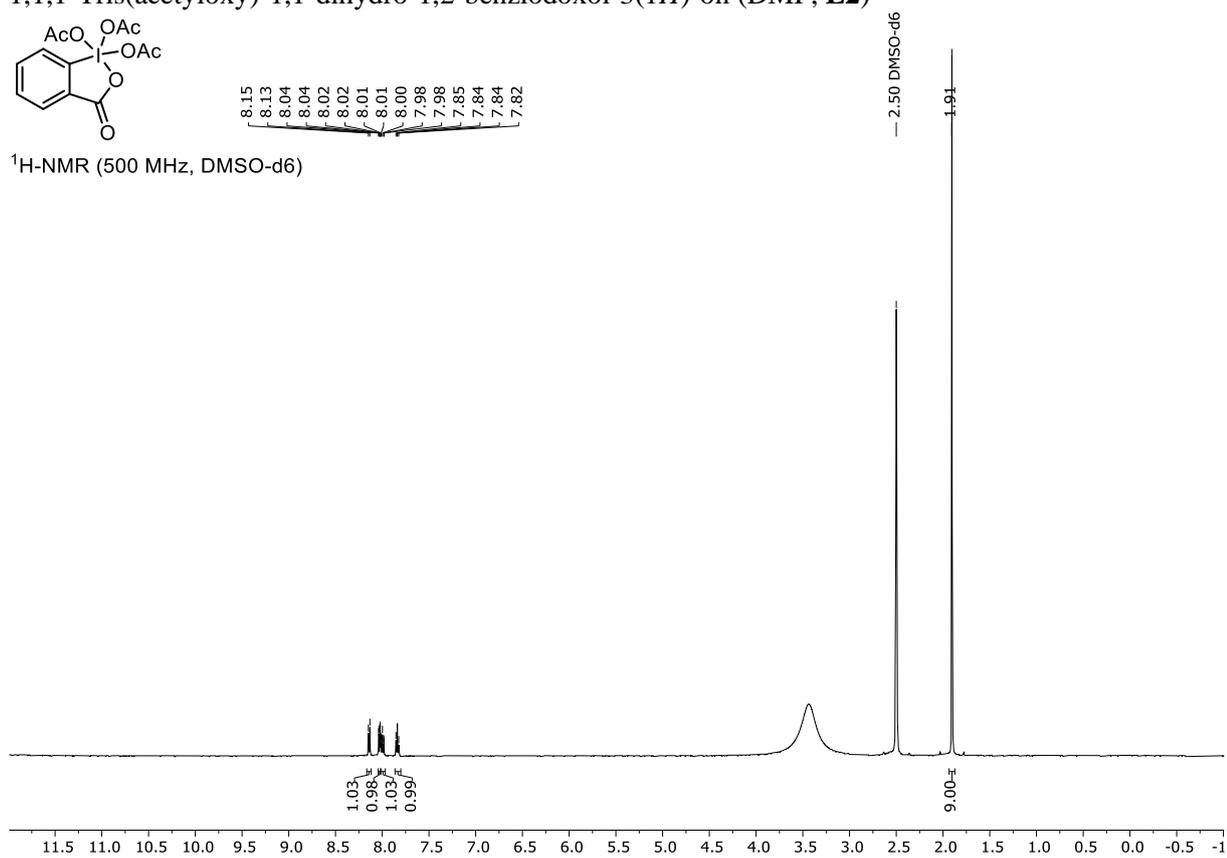
(1*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (132)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)

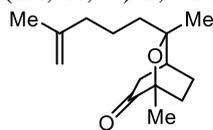
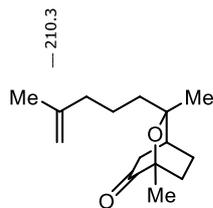
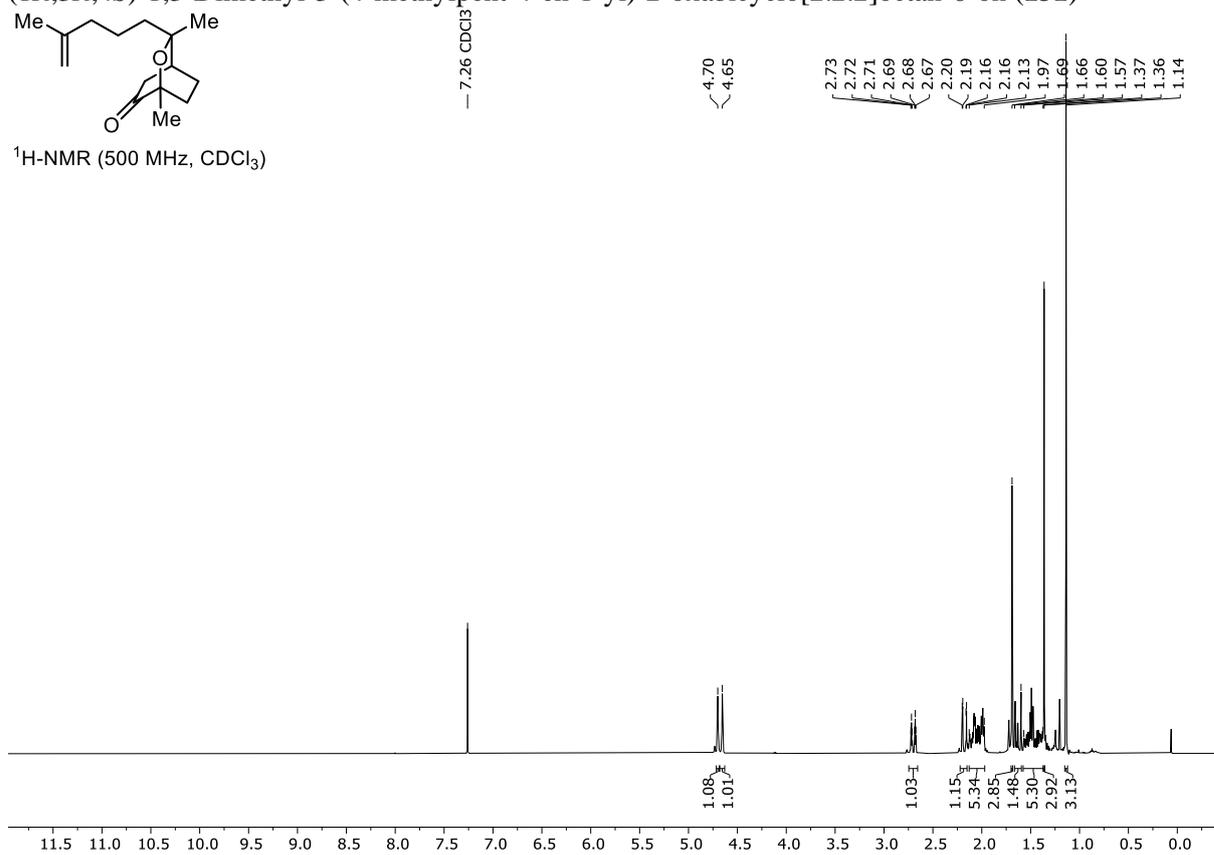
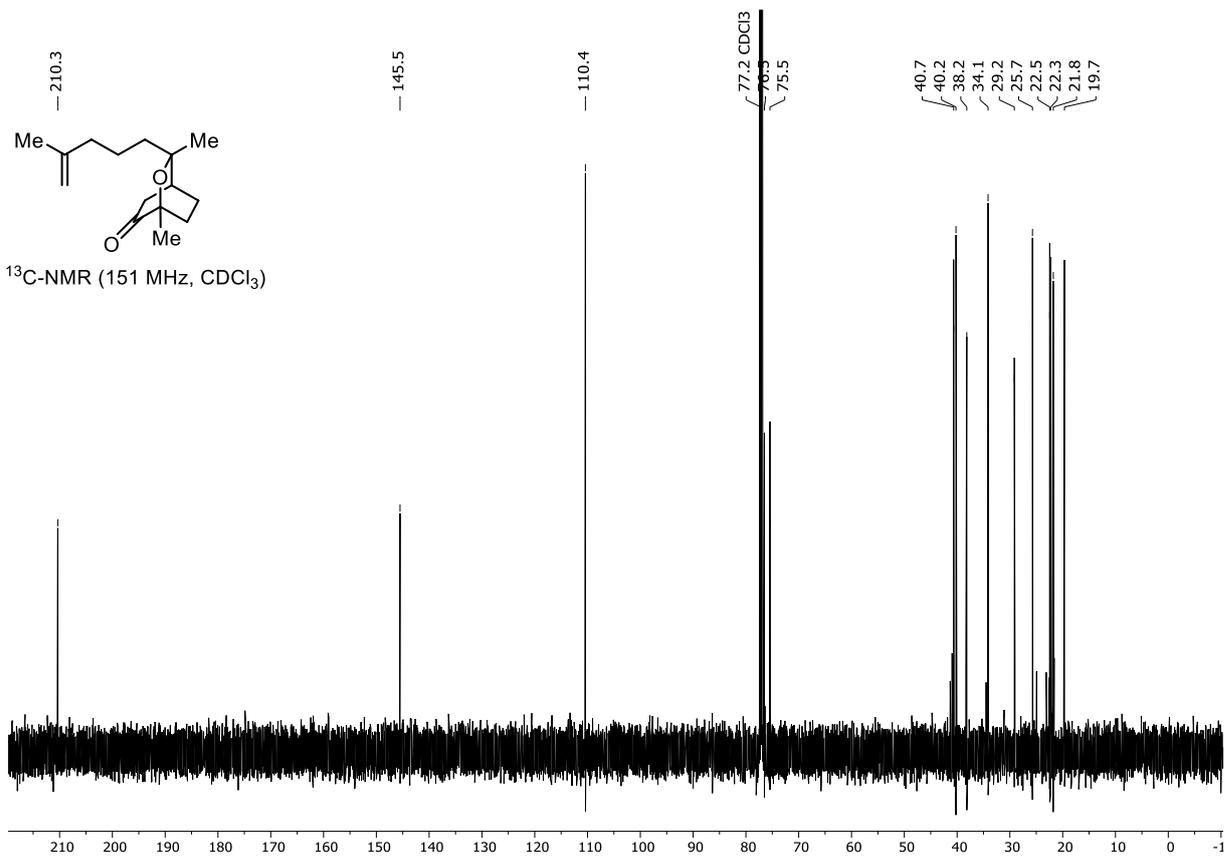
(1*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (8-*epi*-132)

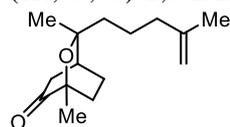
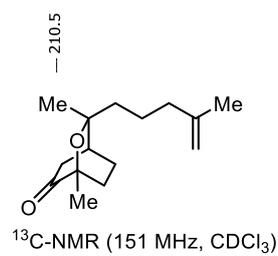
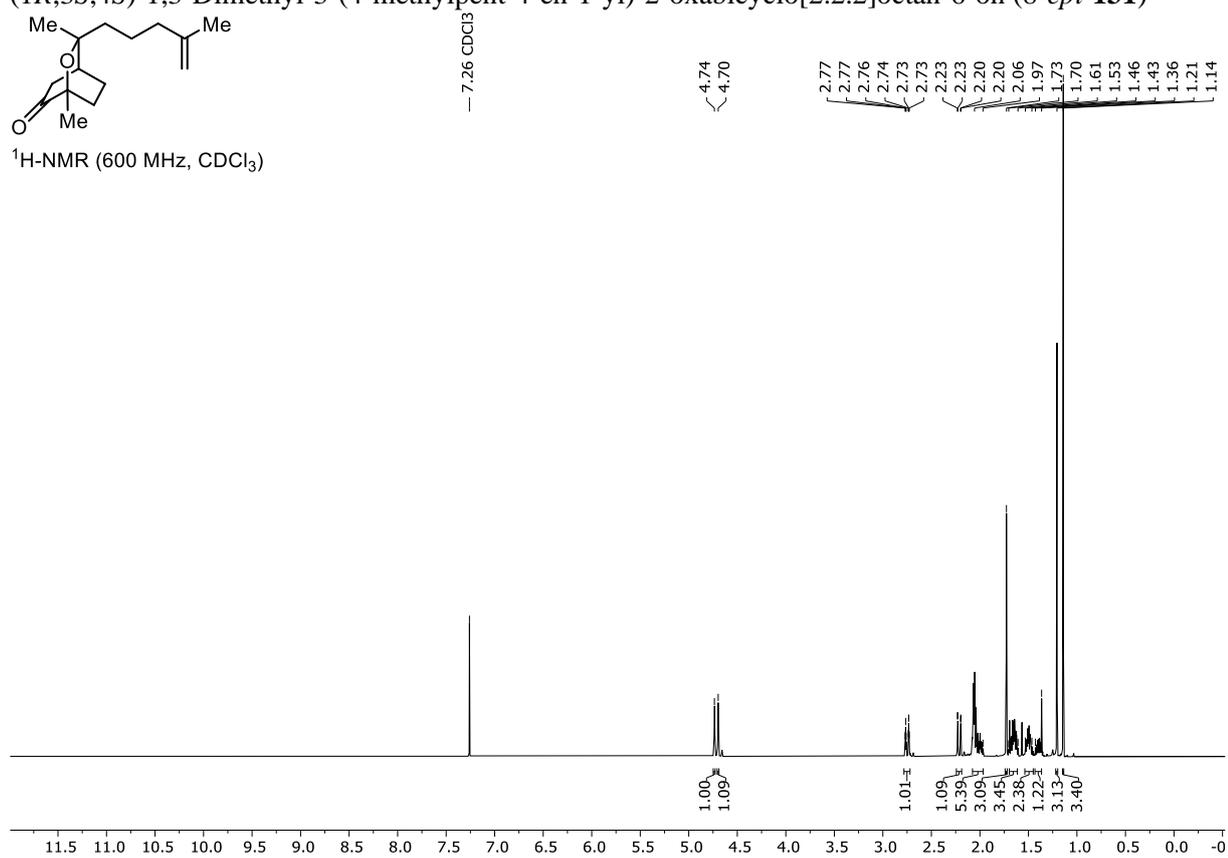
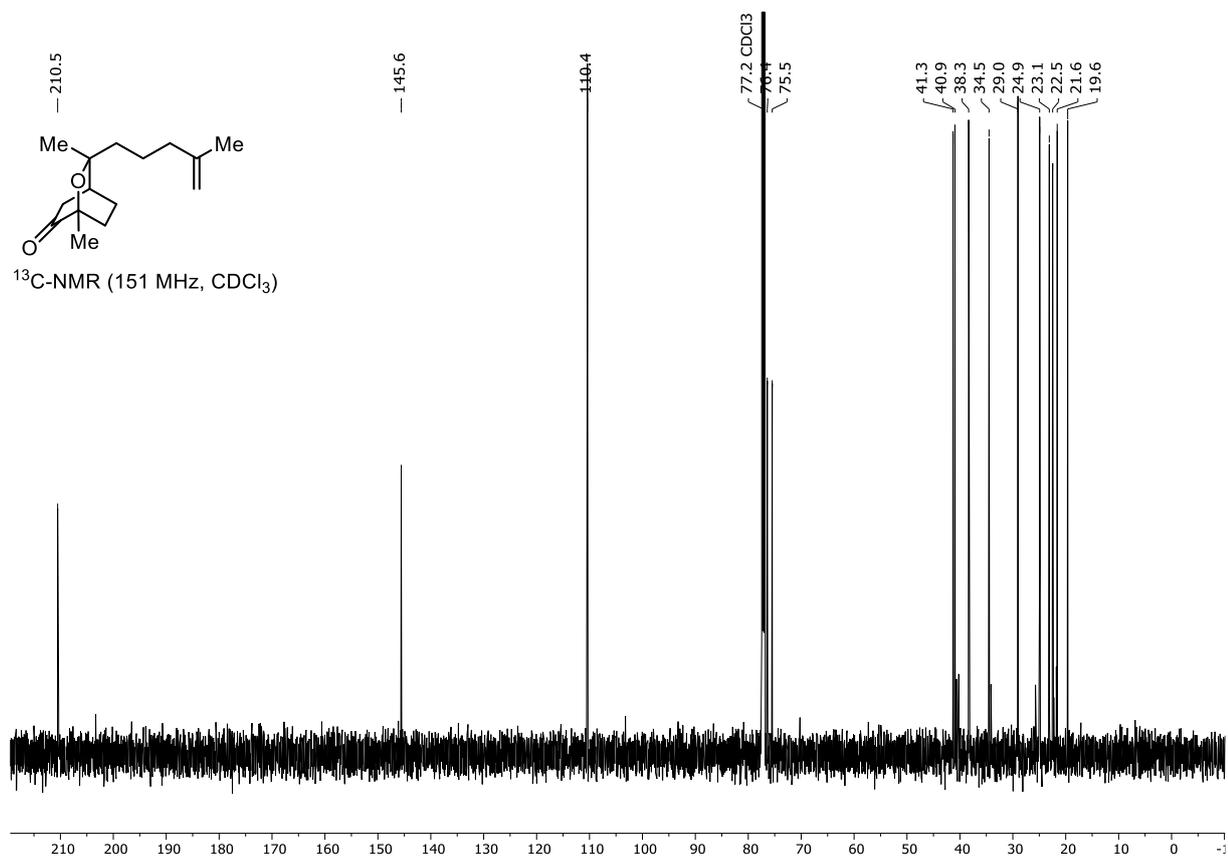
1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (DMP, **E2**)

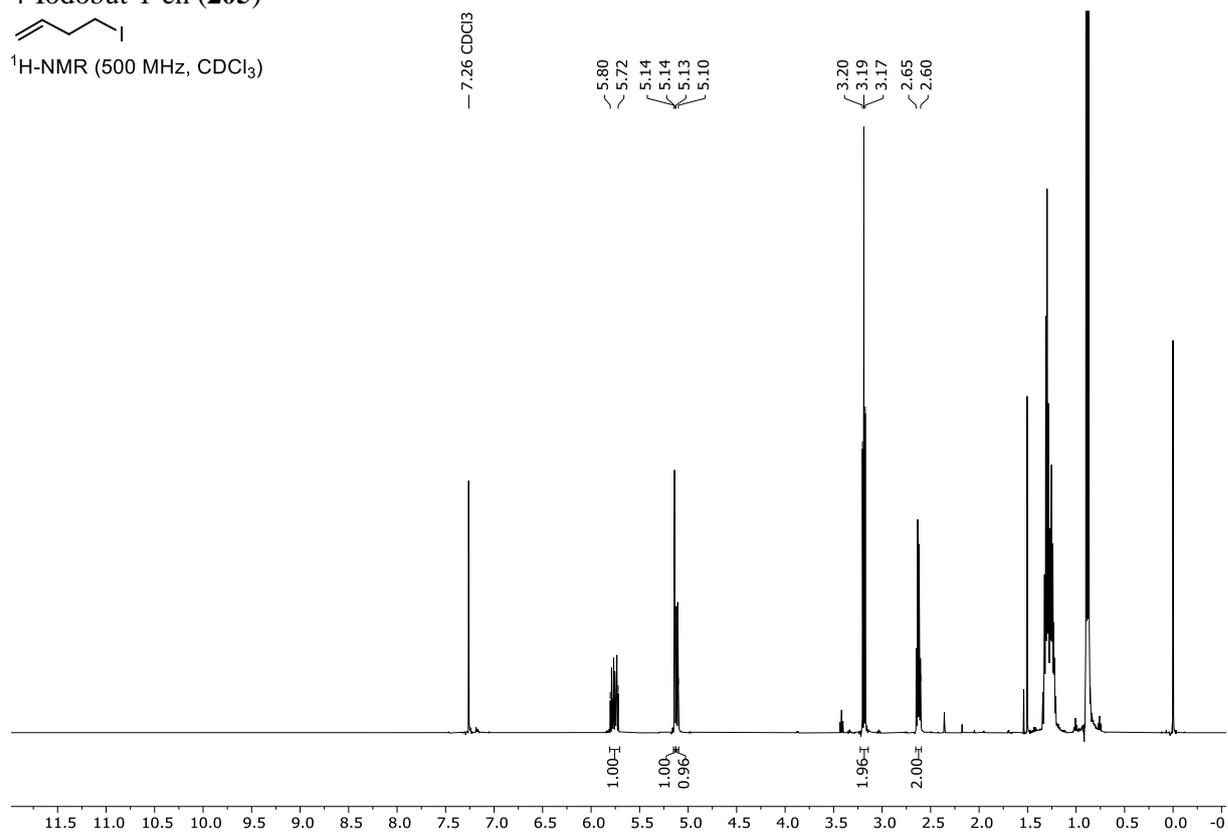
8.15
8.13
8.04
8.04
8.02
8.02
8.01
8.01
8.00
7.98
7.98
7.85
7.84
7.84
7.82

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

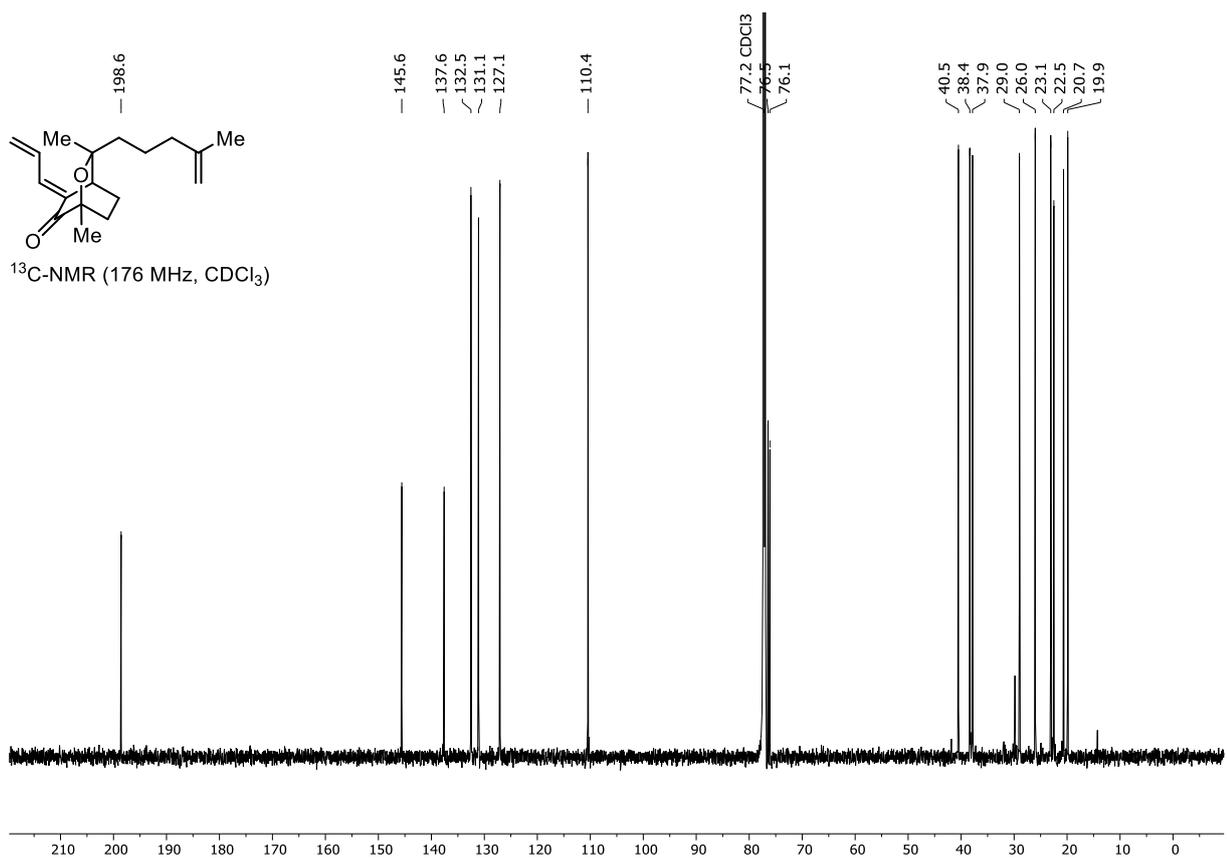
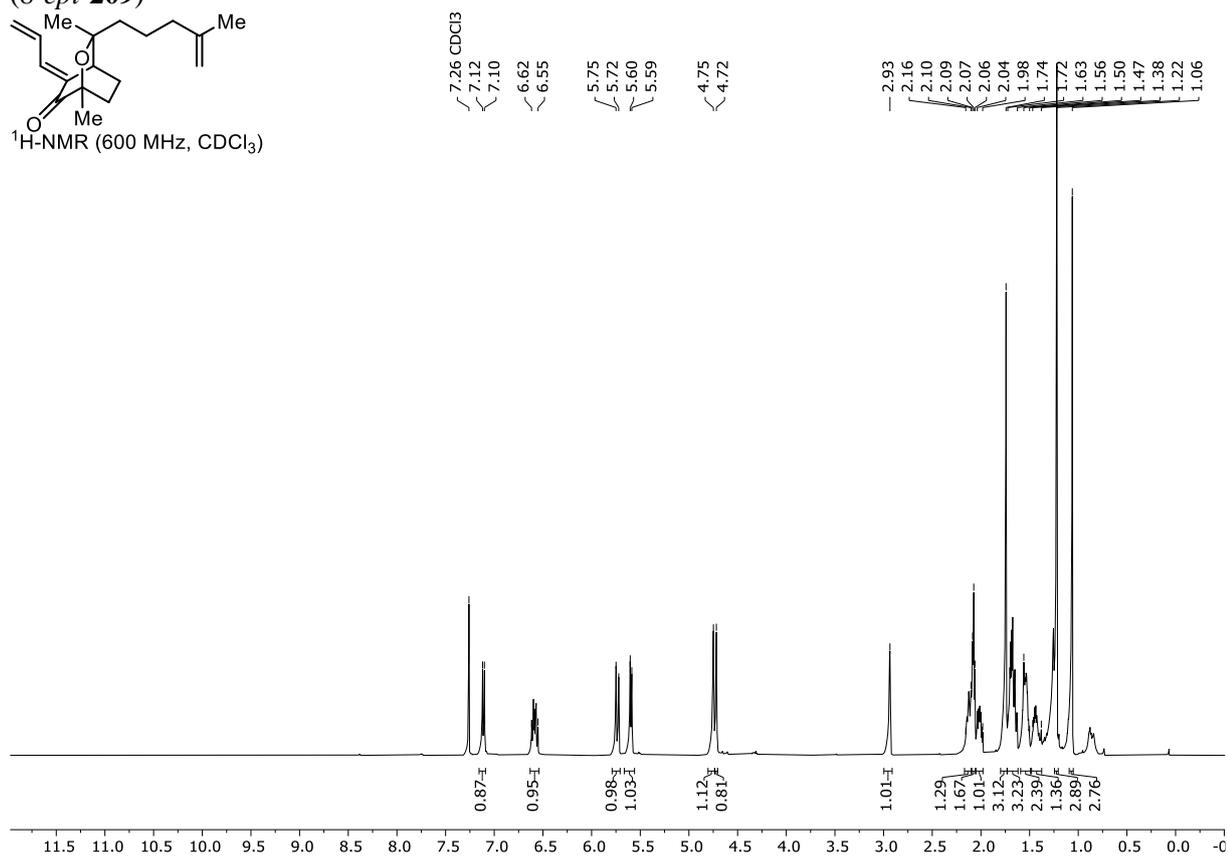
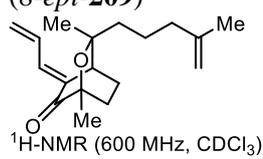


(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (131)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃)

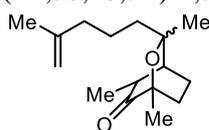
(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (8-*epi*-131)¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃)

4-Iodobut-1-en (**205**)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

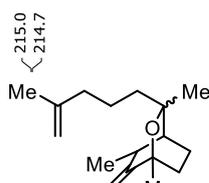
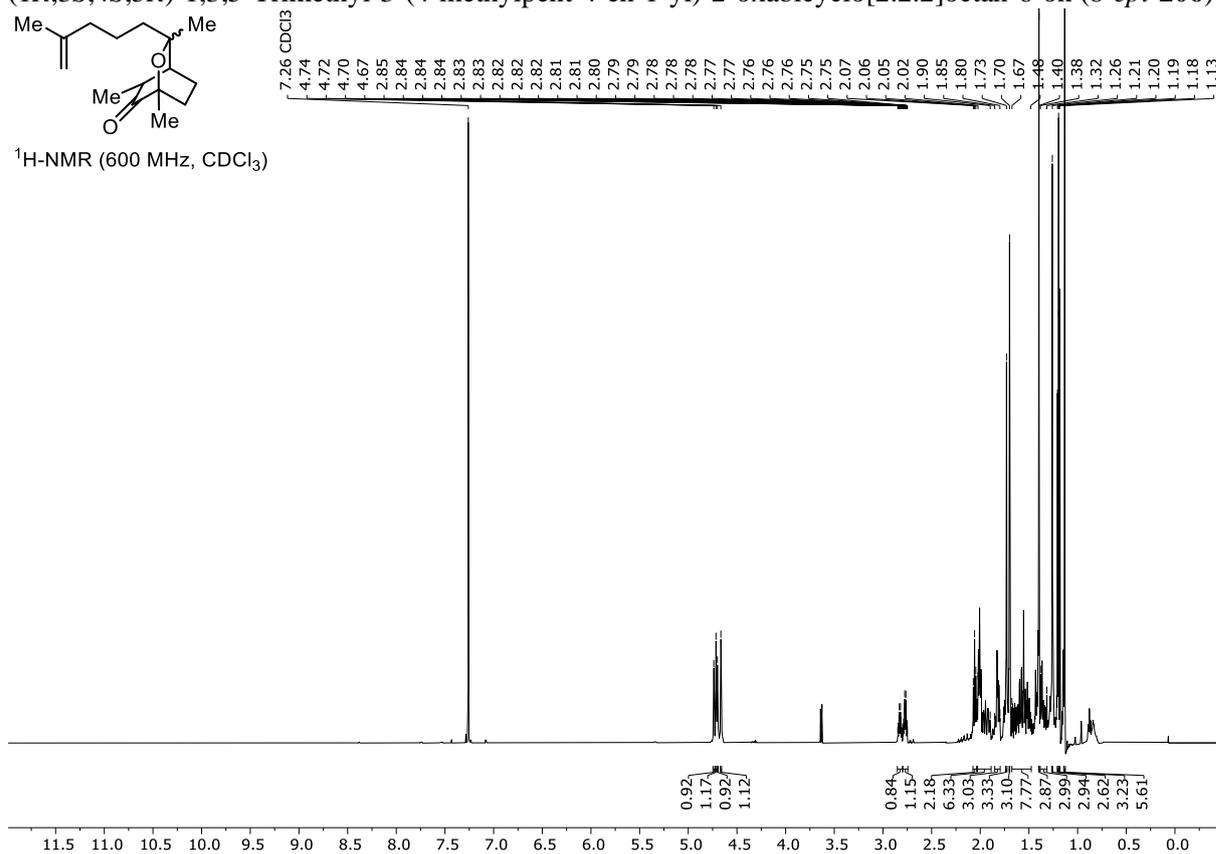
(1*R*,3*S*,4*S*)-5-Allyliden-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on
(8-*epi*-209)



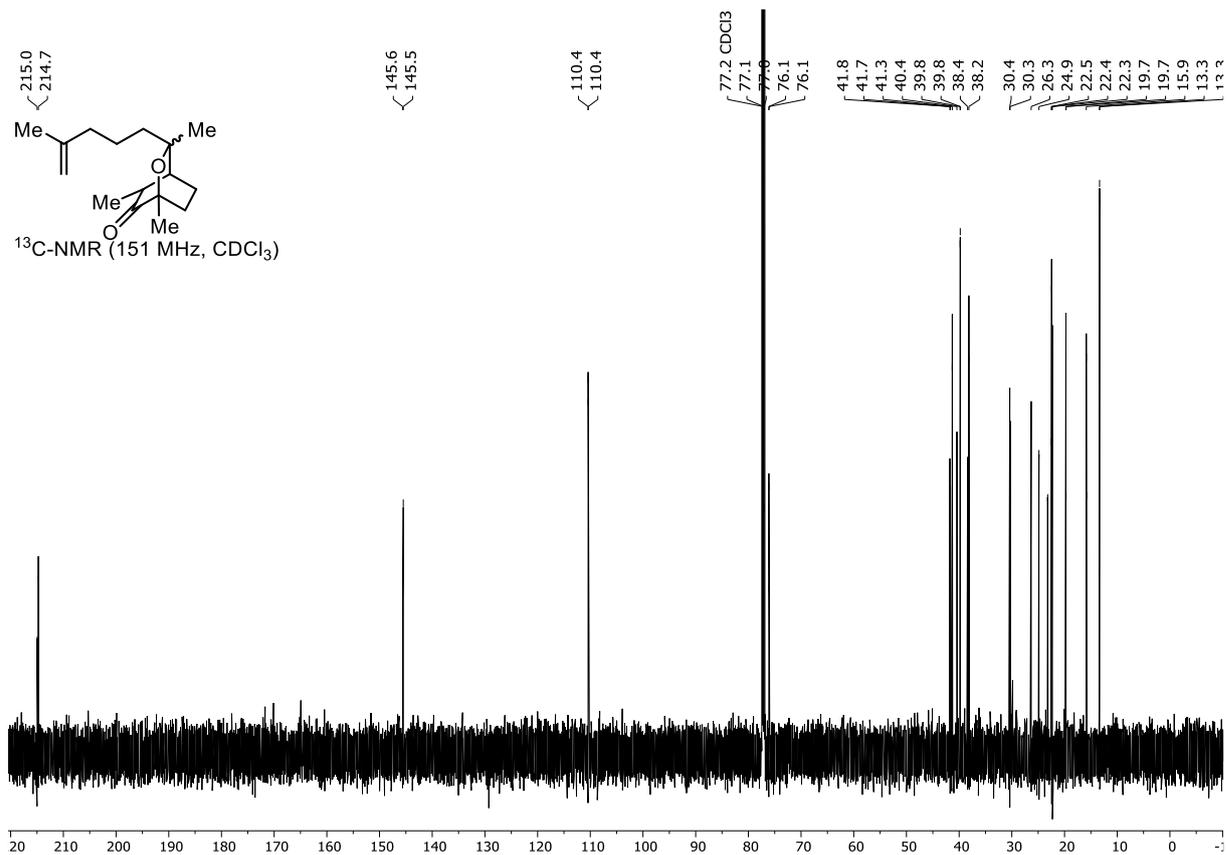
(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,5-Trimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (**206**) und
(1*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1,3,5-Trimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (8-*epi*-**206**)



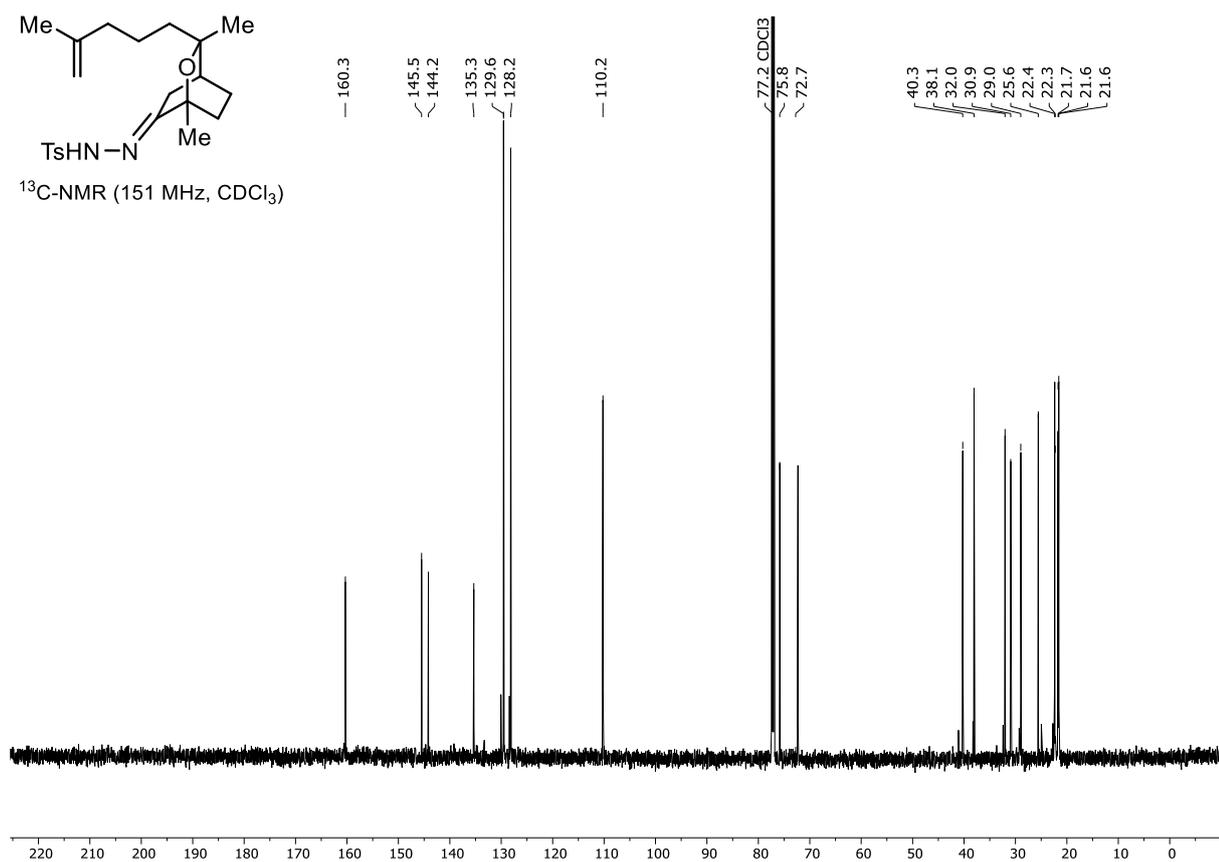
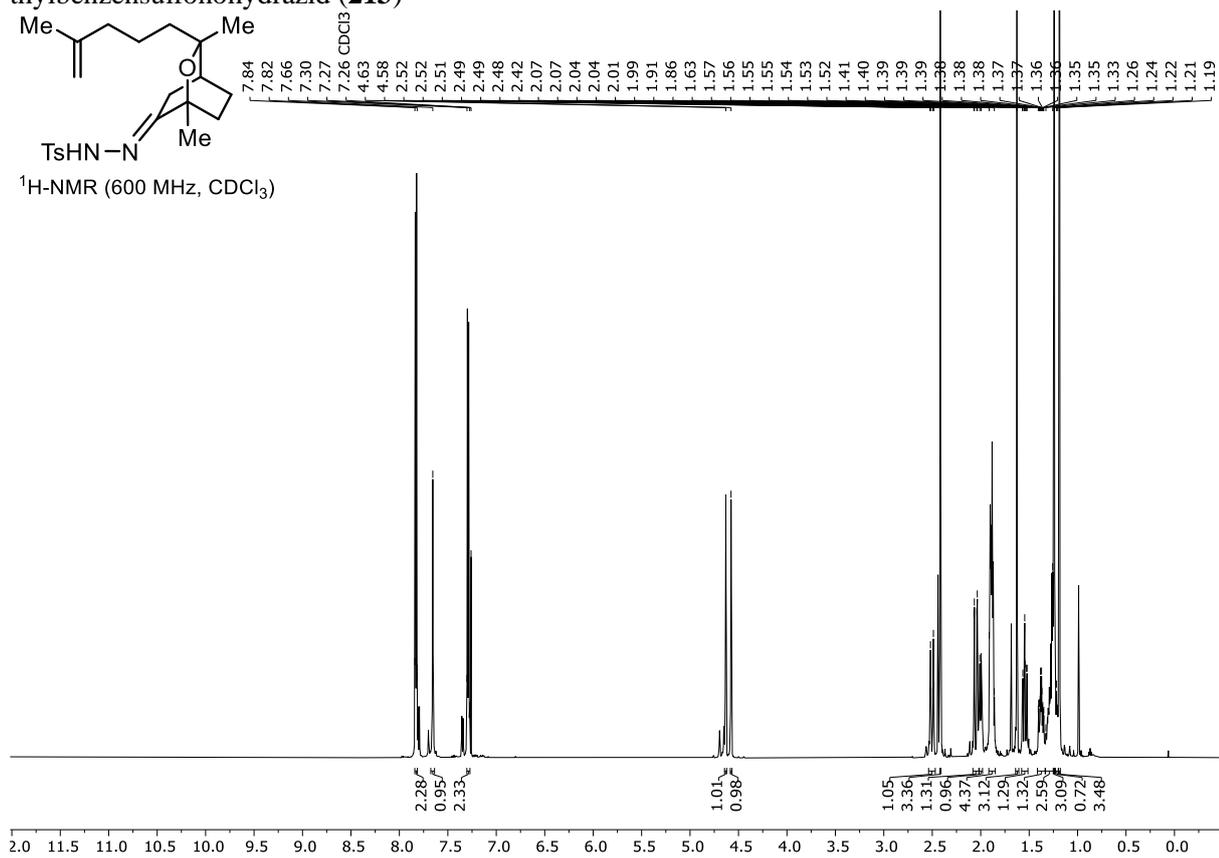
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)



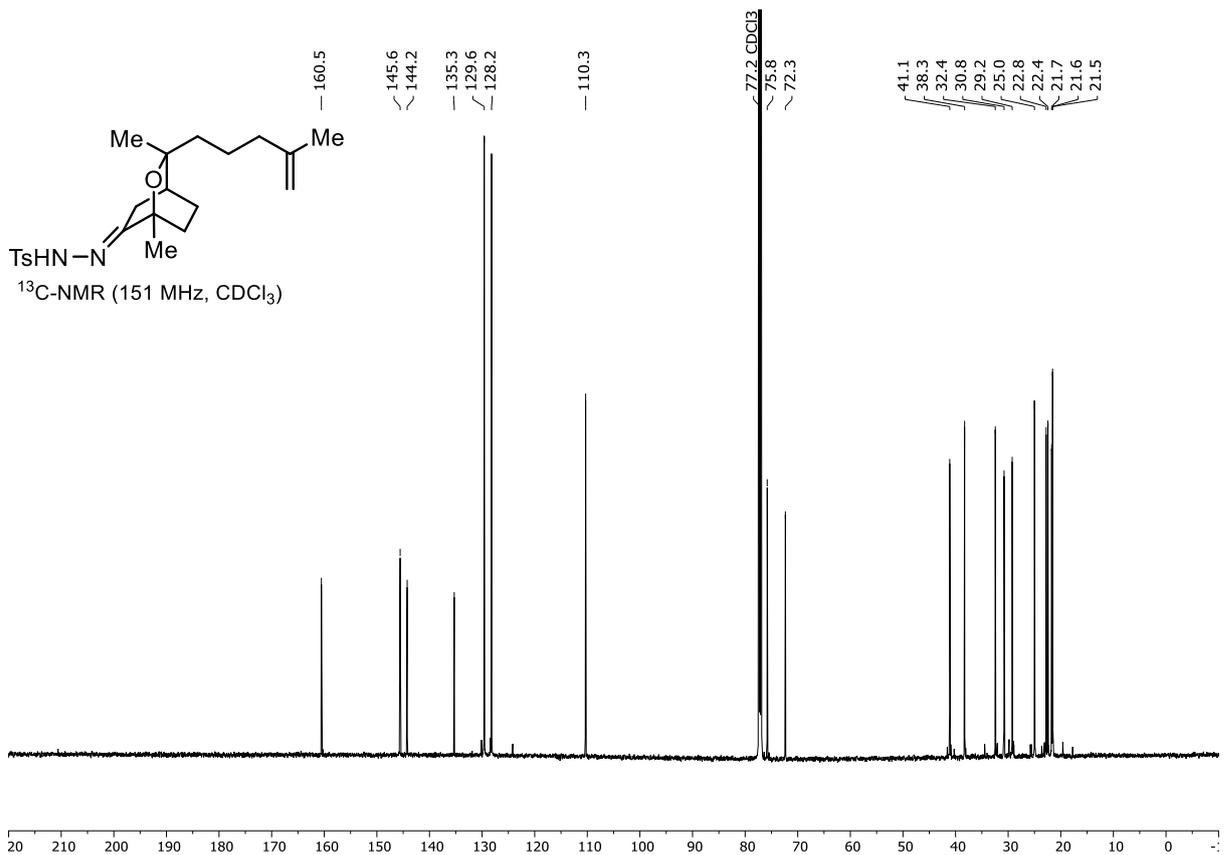
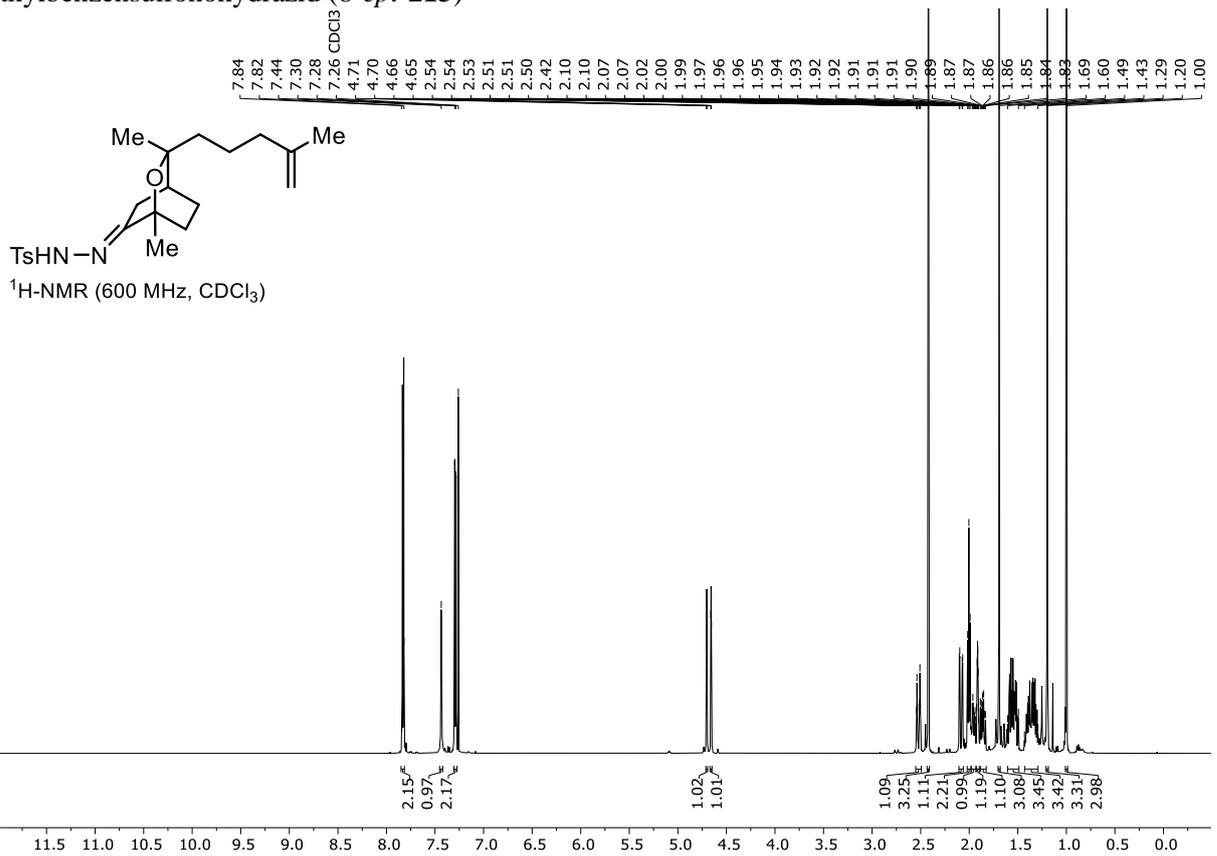
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3)



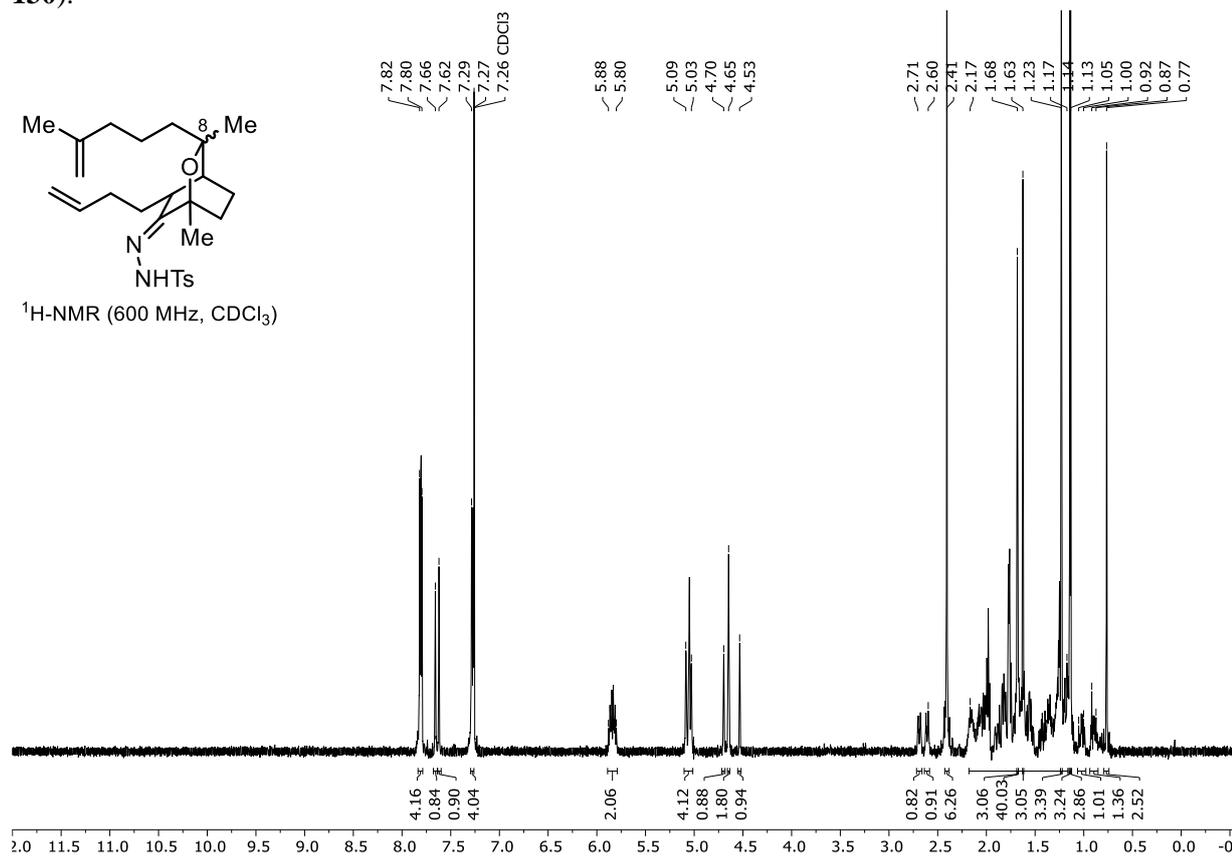
N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzensulfonohydrazid (**213**)

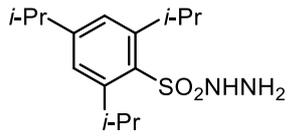
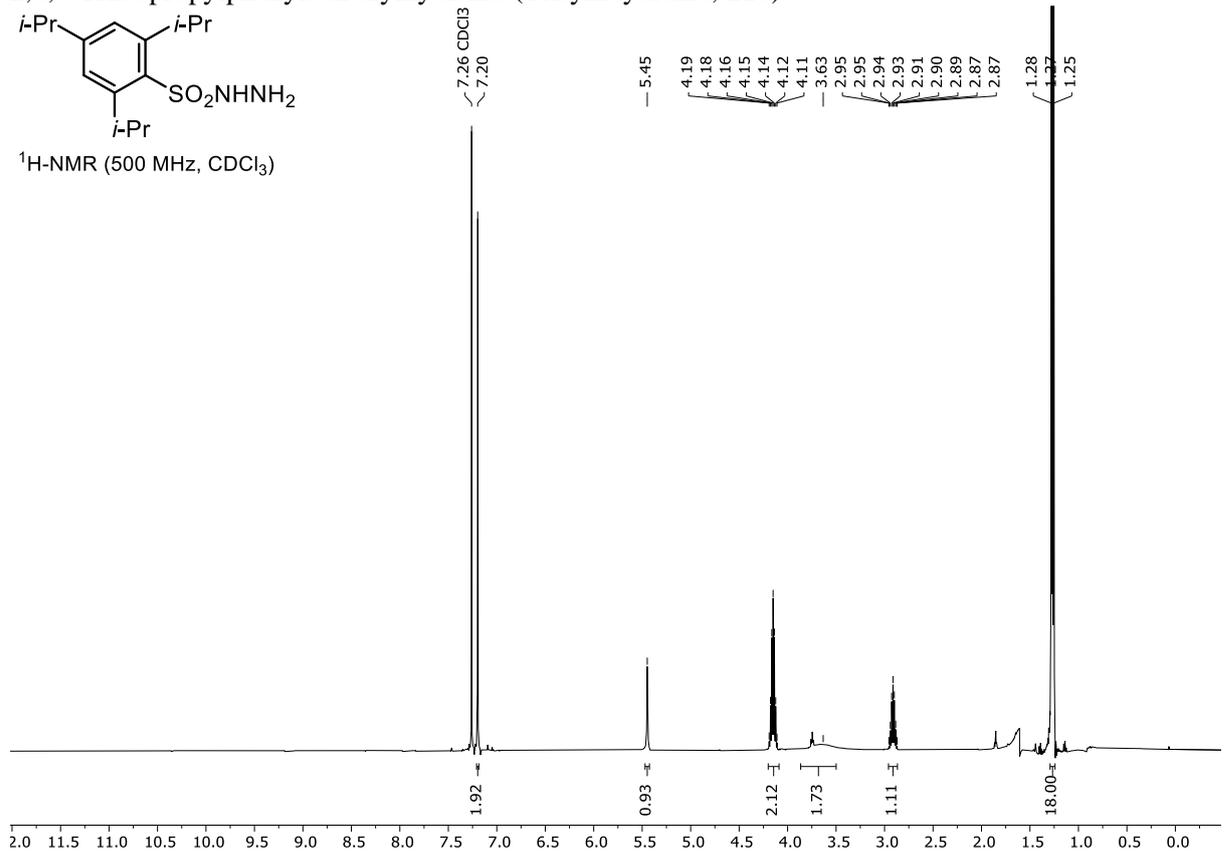


N'-((1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzylsulfonhydrazid (*8-epi*-**213**)

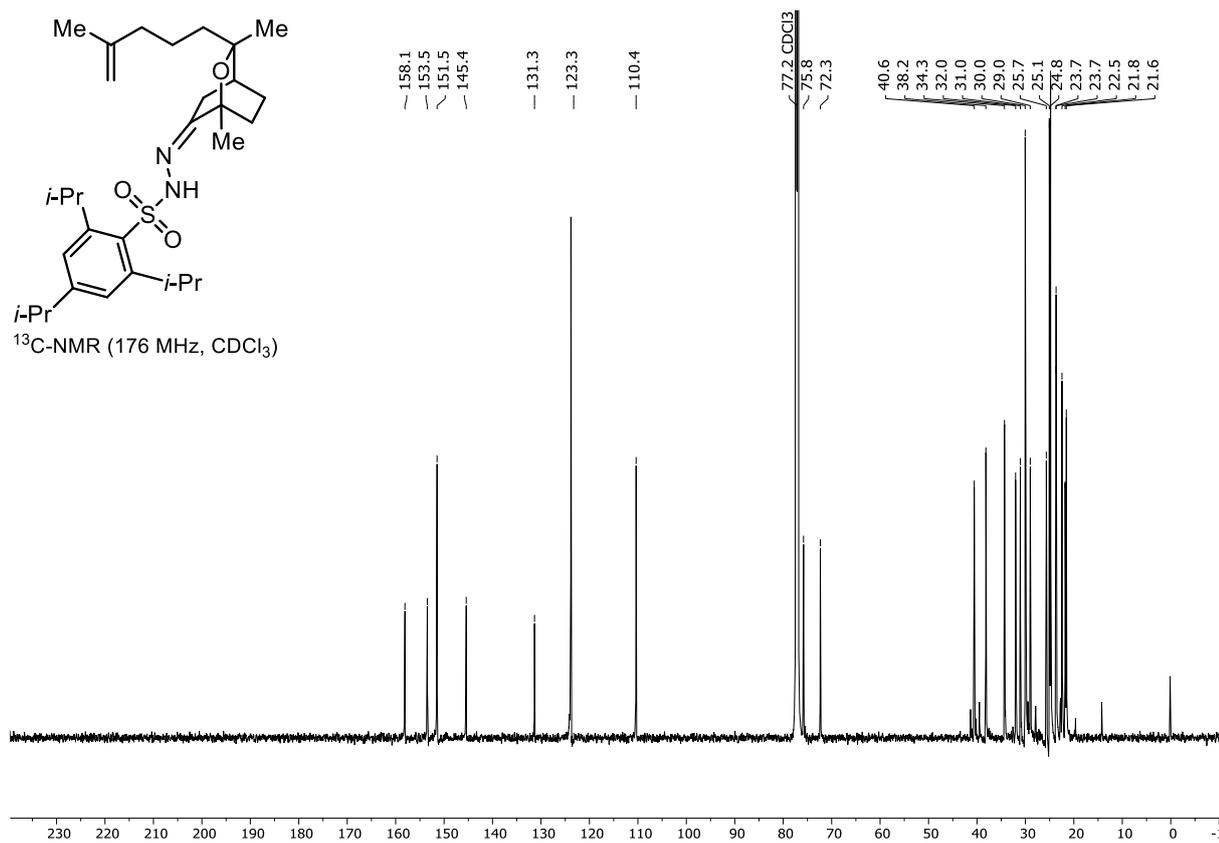
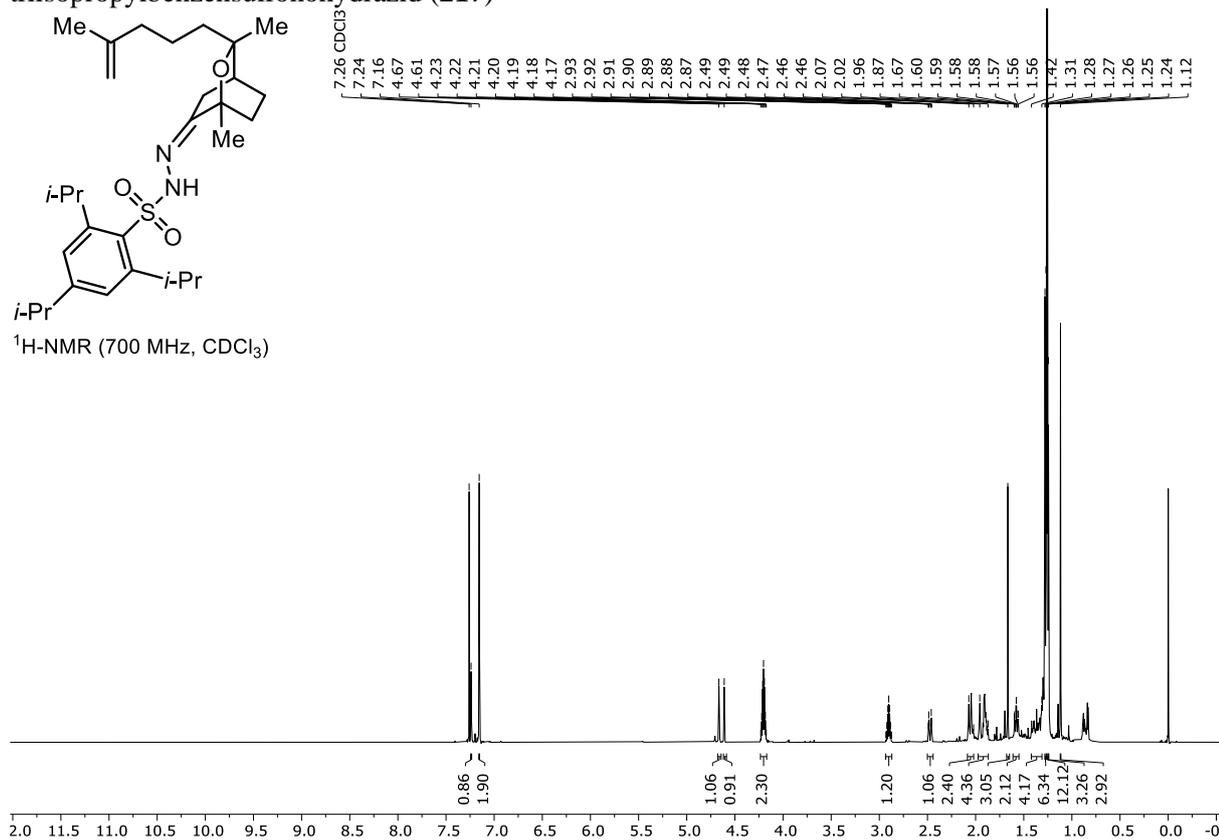


N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzensulfonohydrazid (**130**) und *N'*-((1*R*,3*S*,4*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-4-methylbenzensulfonohydrazid (8-*epi*-**130**).

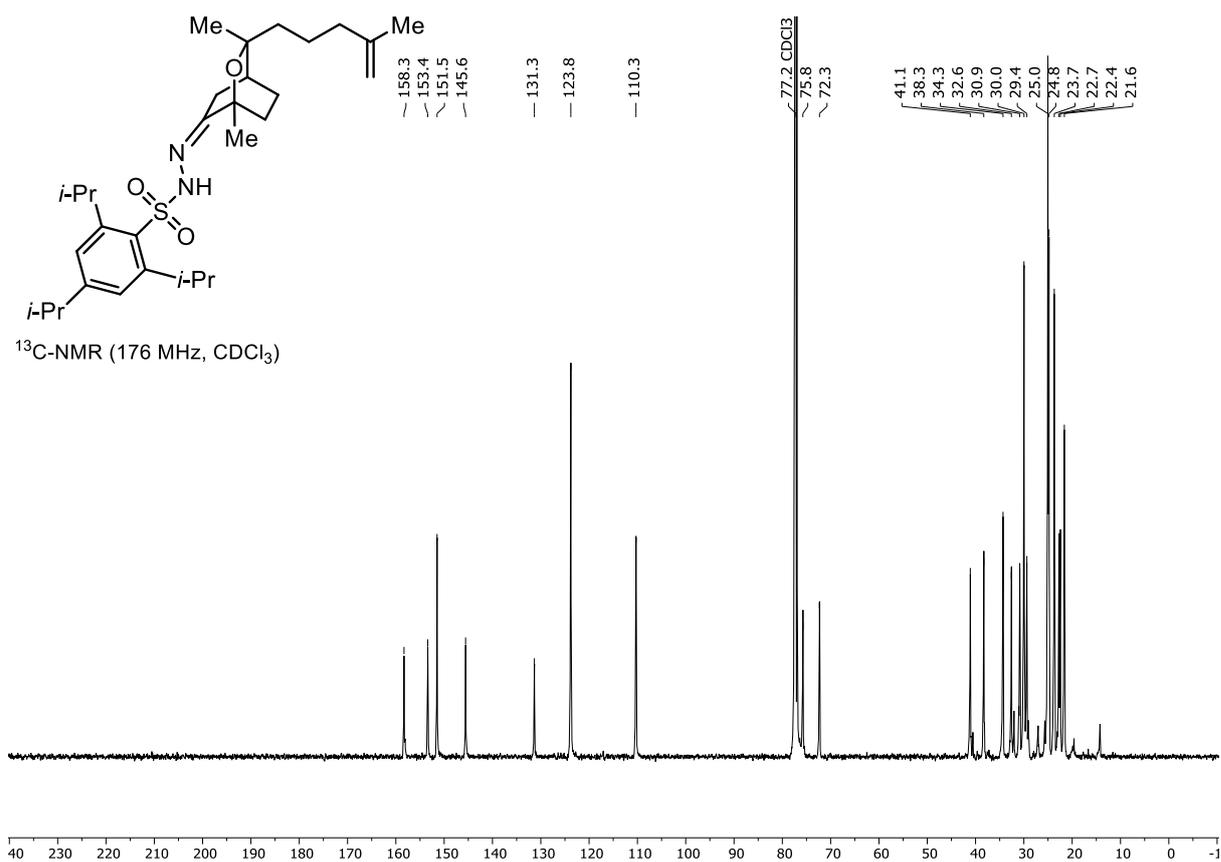
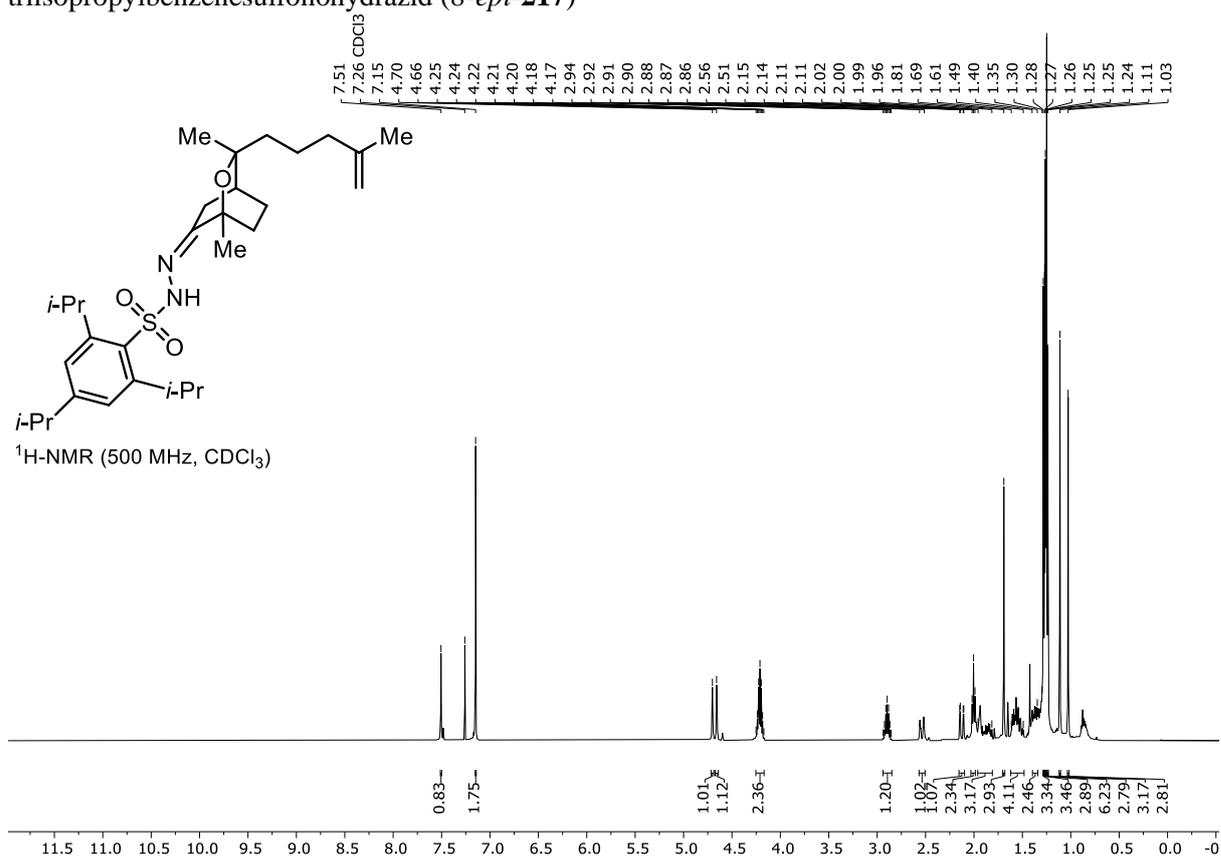


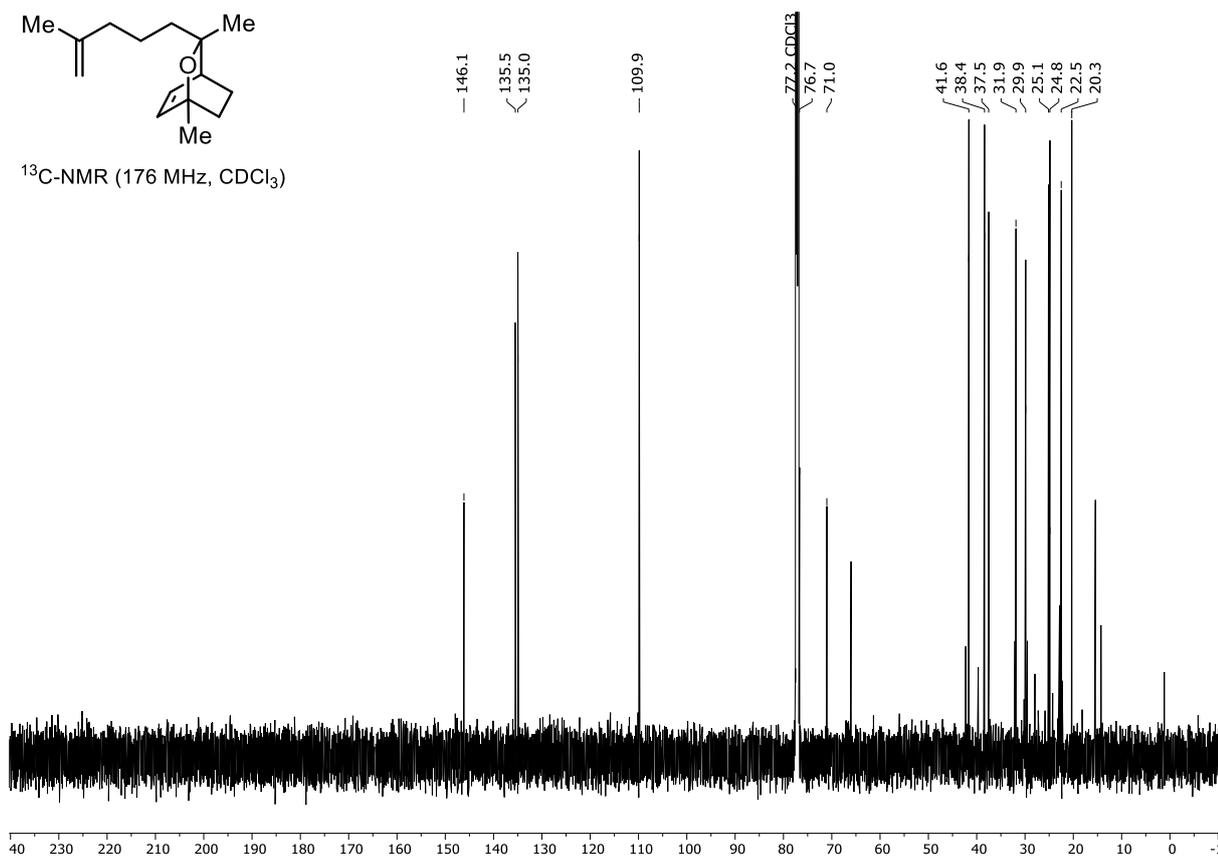
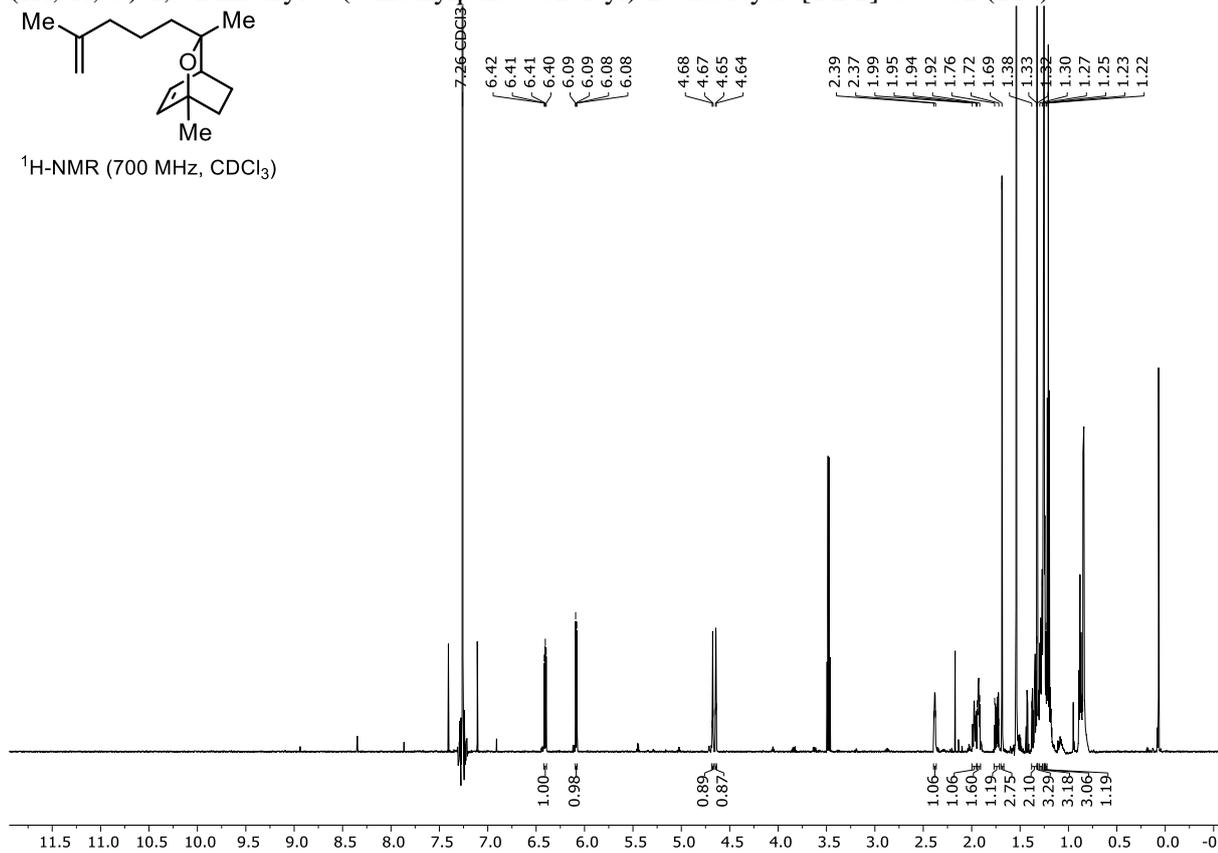
2,4,6-Triisopropylphenylsulfonhydrazid (Trisylhydrazid, **216**) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

N'-((1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazid (**217**)

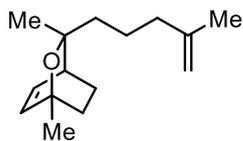


N'-((1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazid (8-*epi*-**217**)

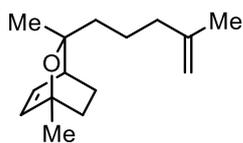
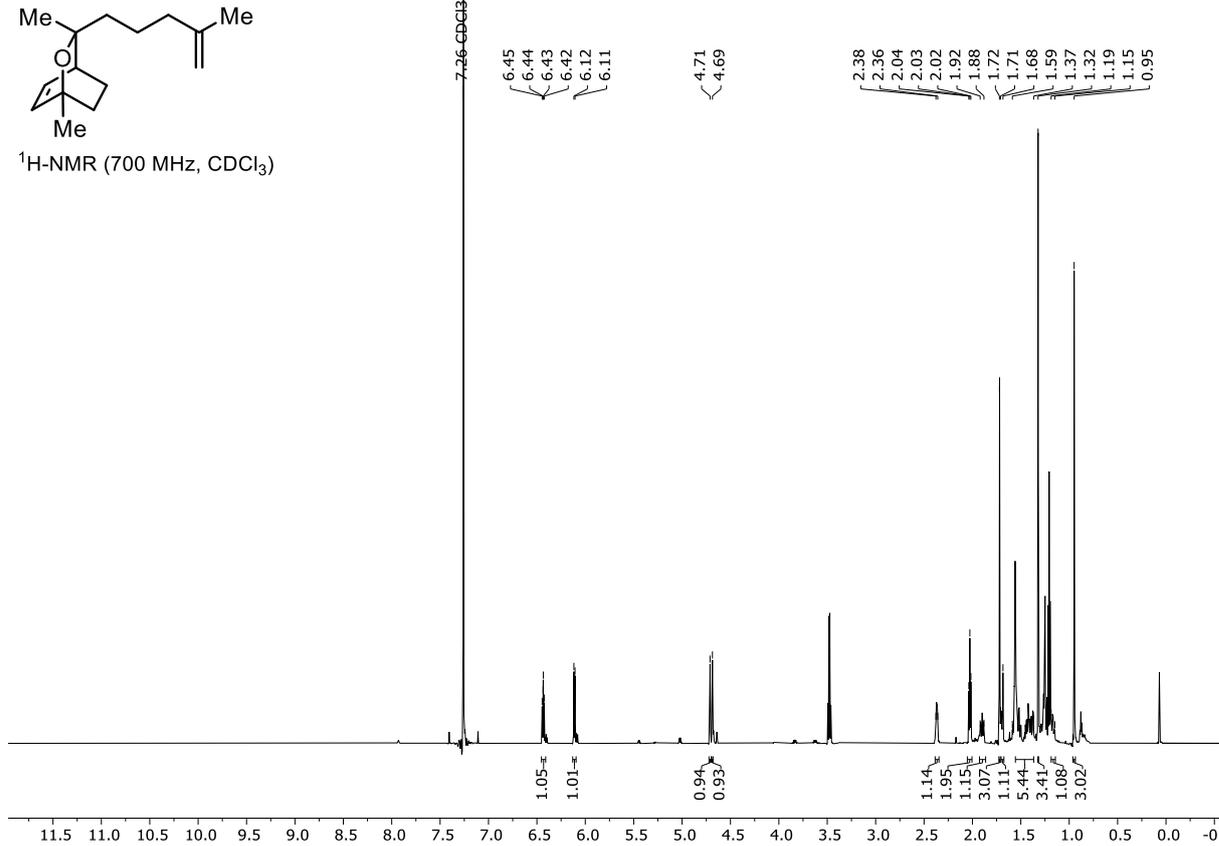


(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en (218)

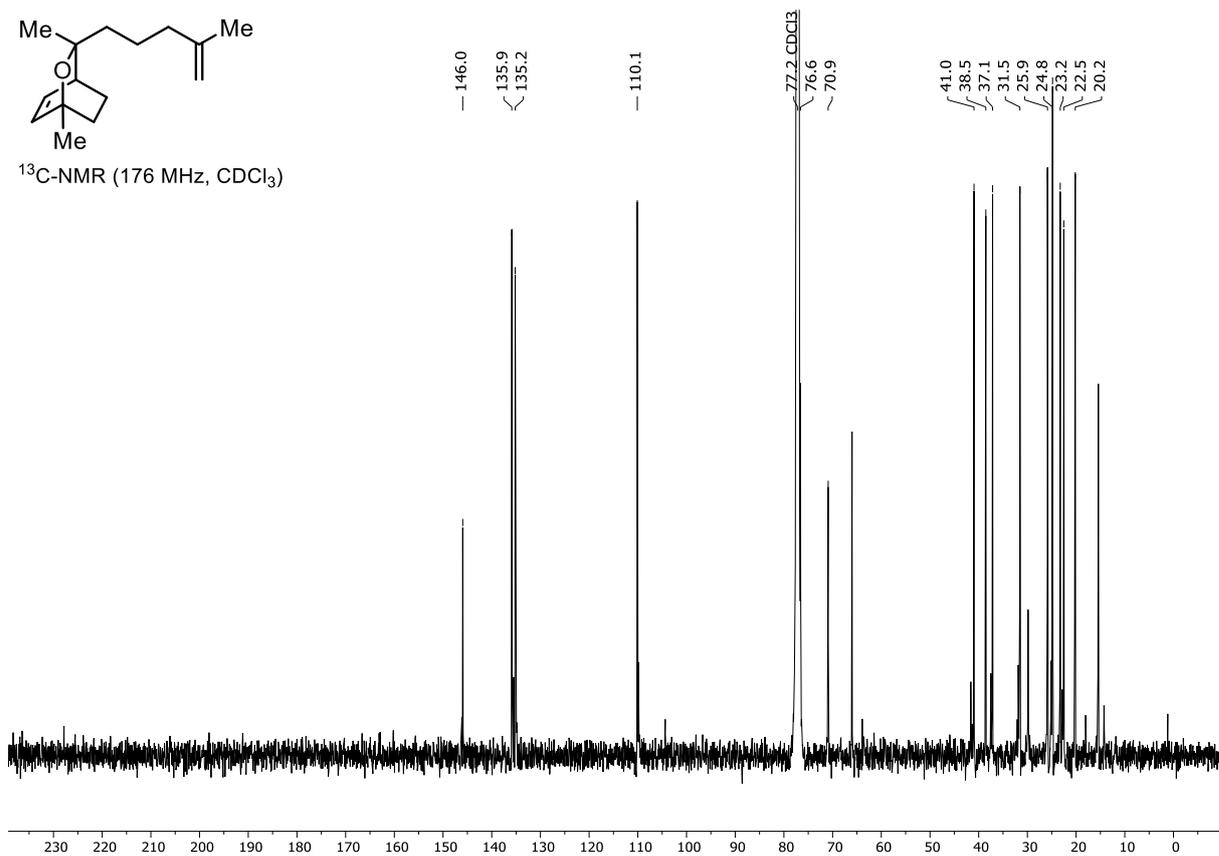
(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en (8-*epi*-**218**)

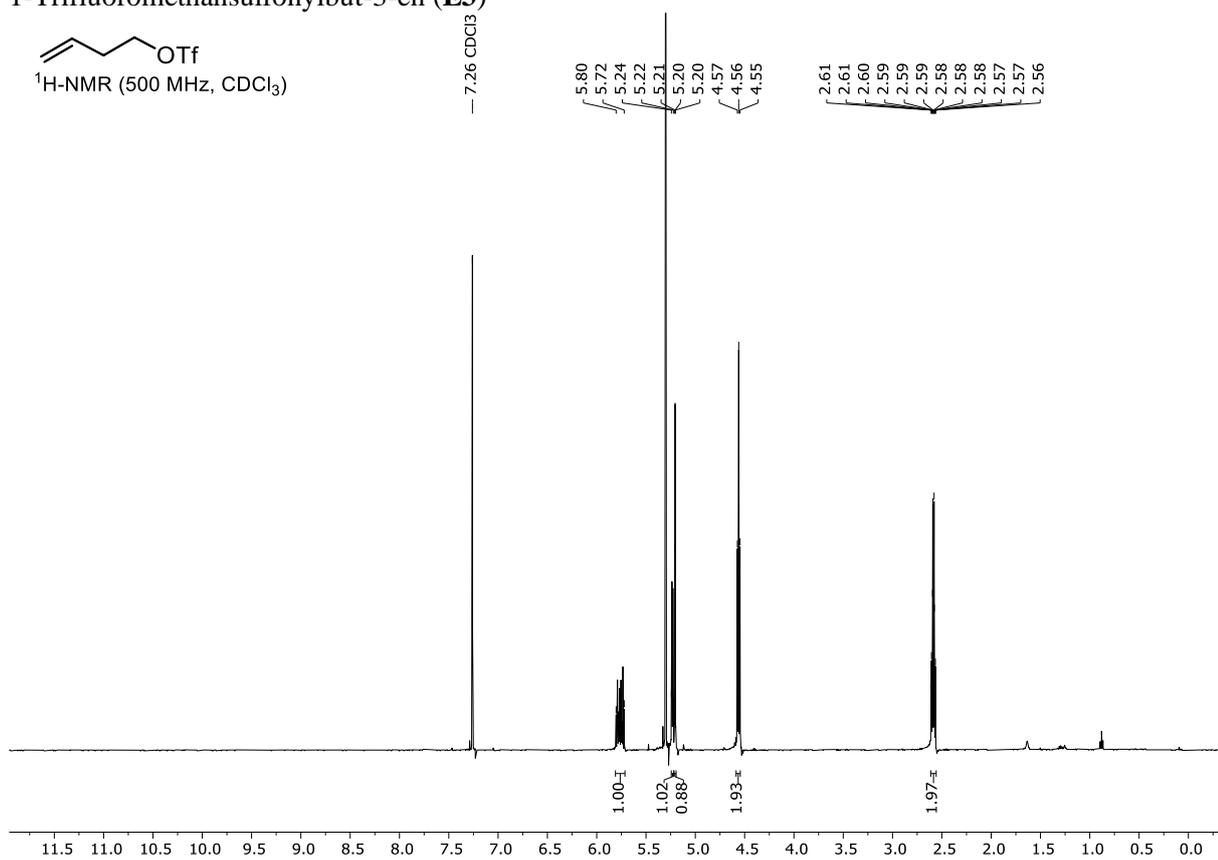
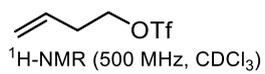


¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃)

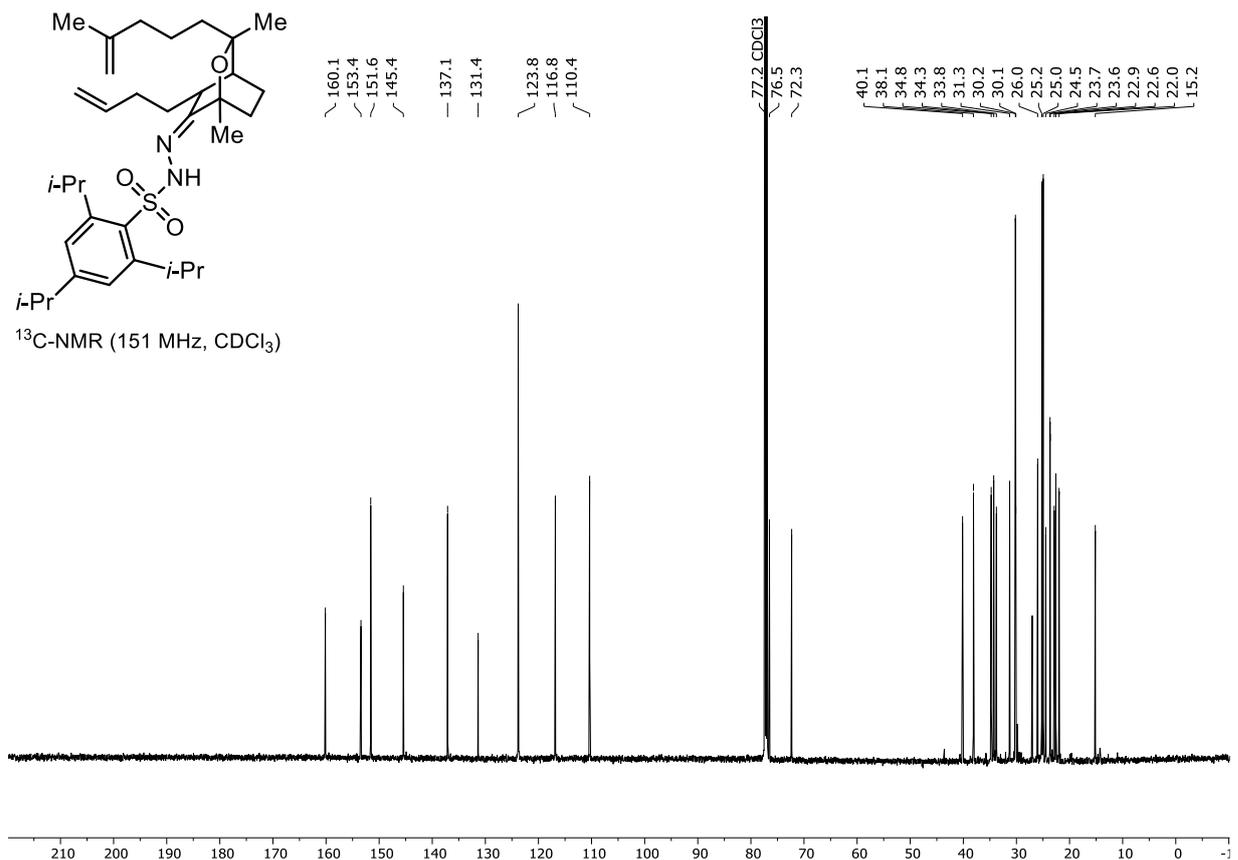
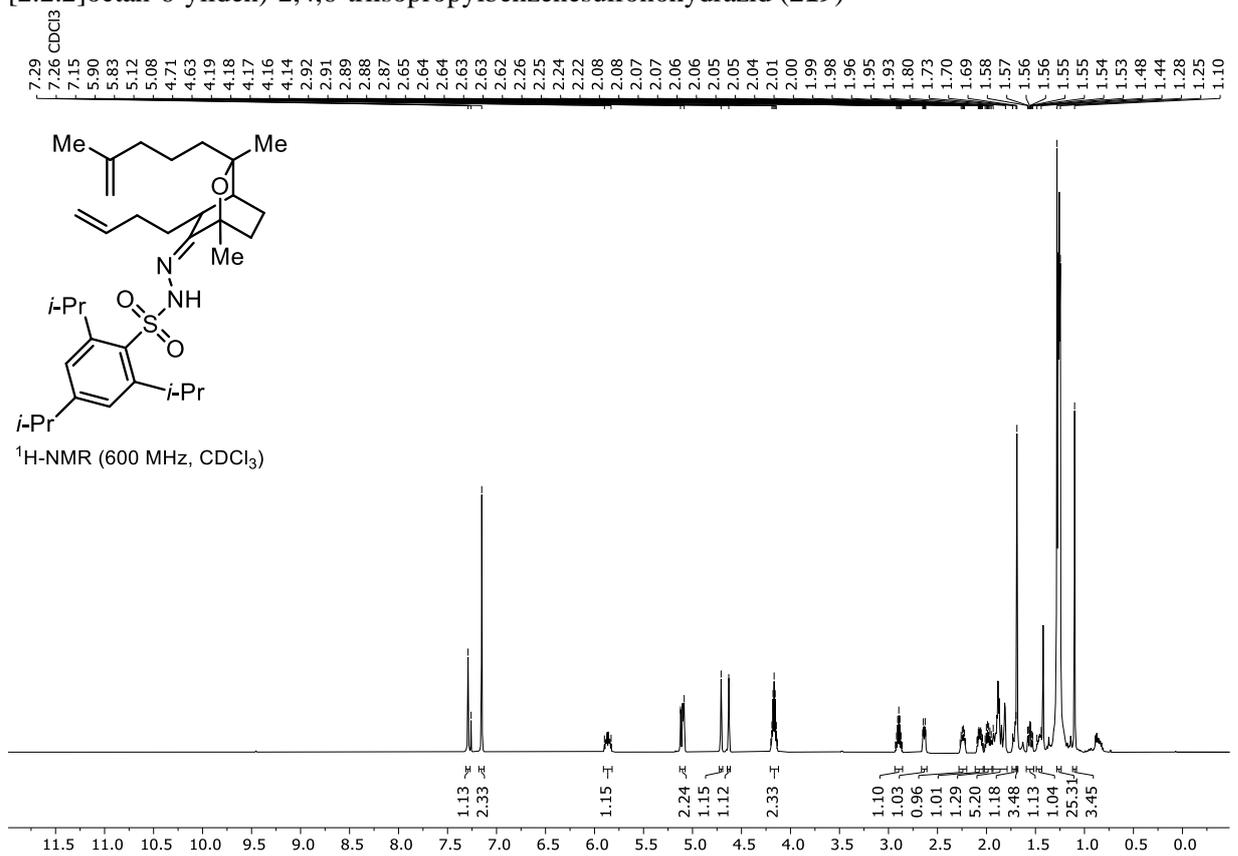


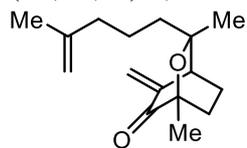
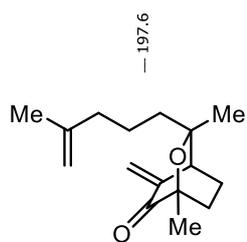
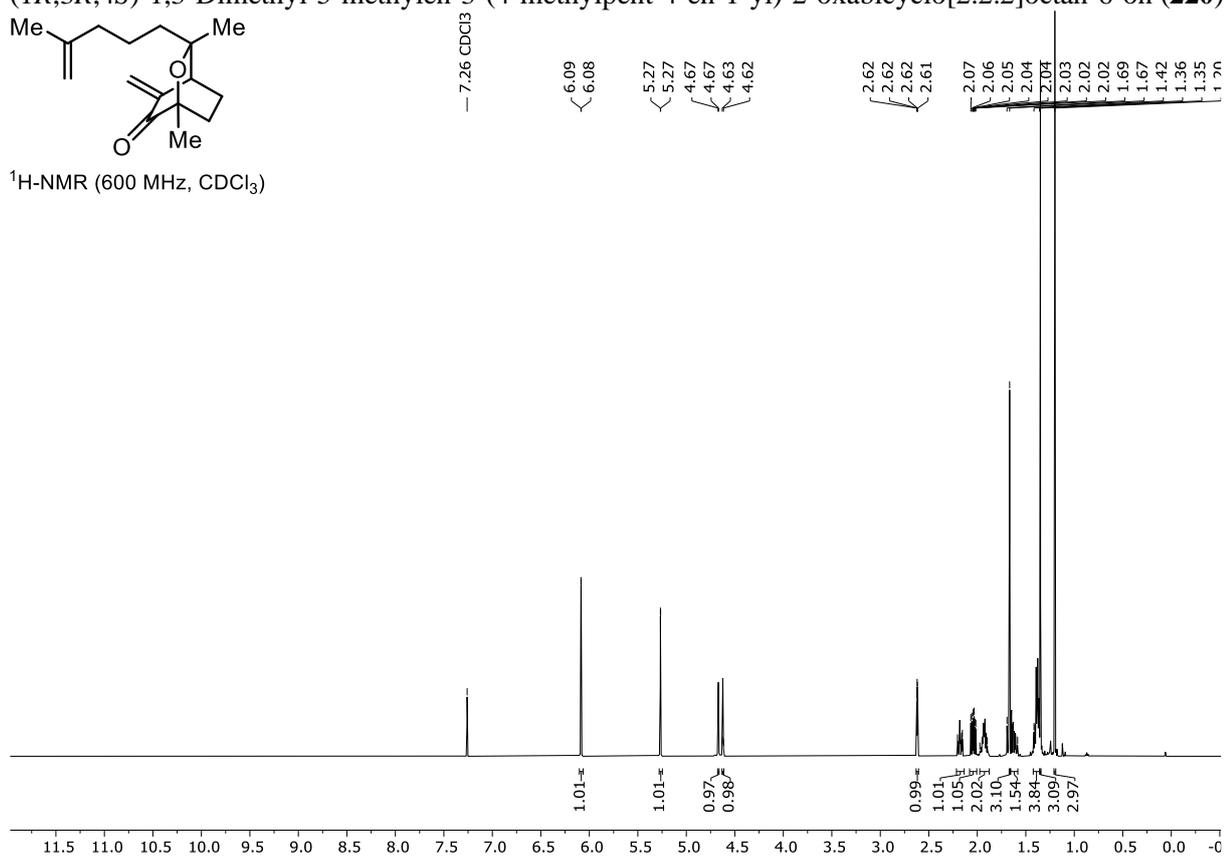
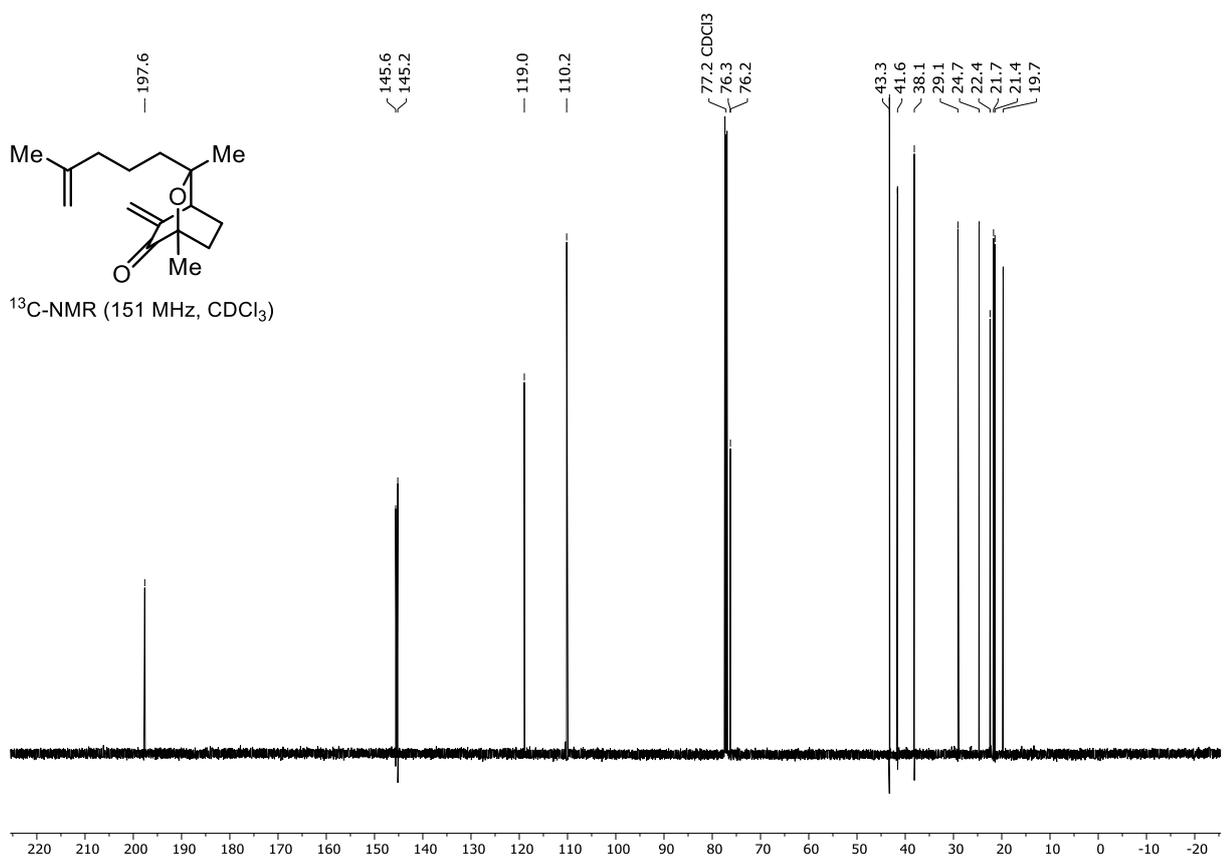
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃)



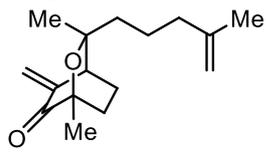
1-Trifluoromethylsulfonylebut-3-en (**E3**)

N'-((1*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-yliden)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonohydrazid (**219**)

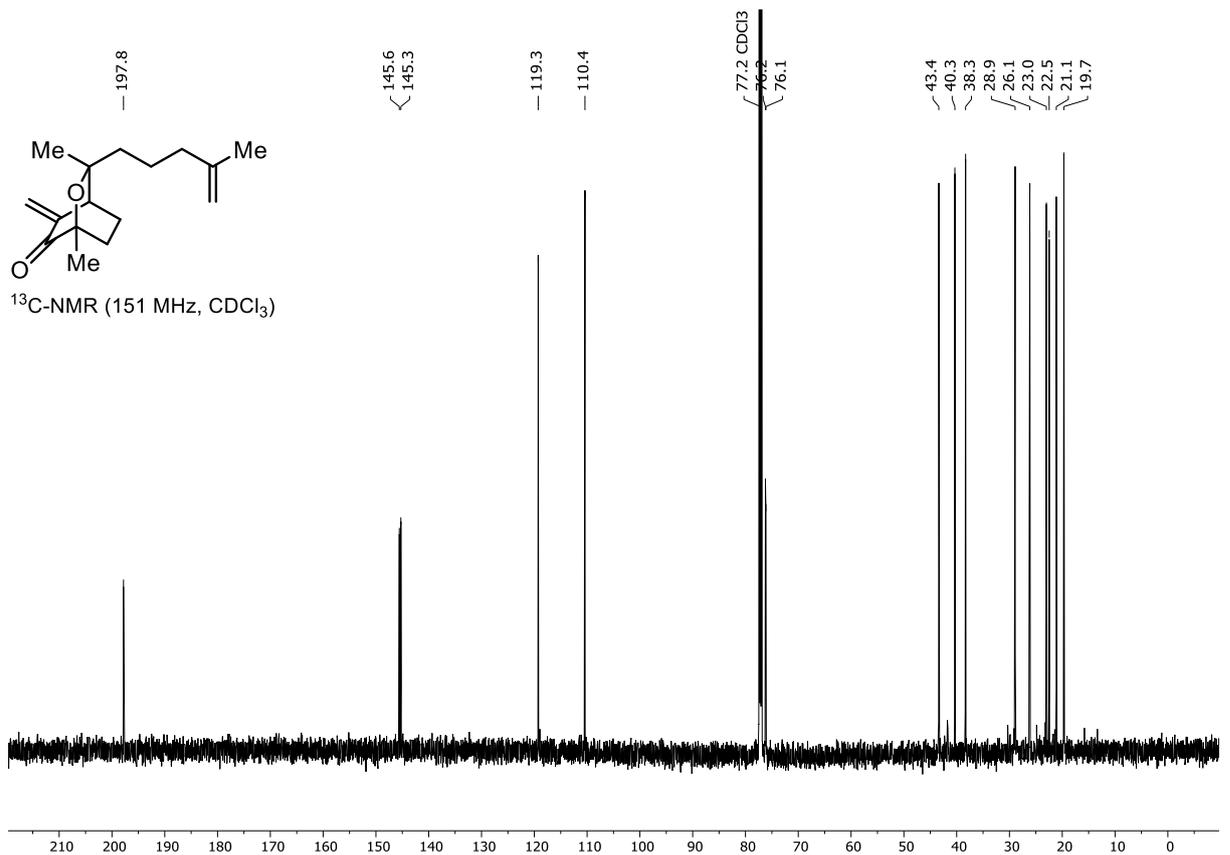
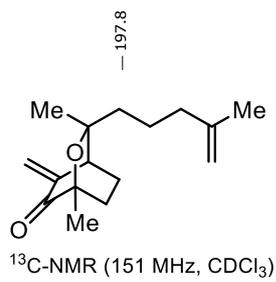
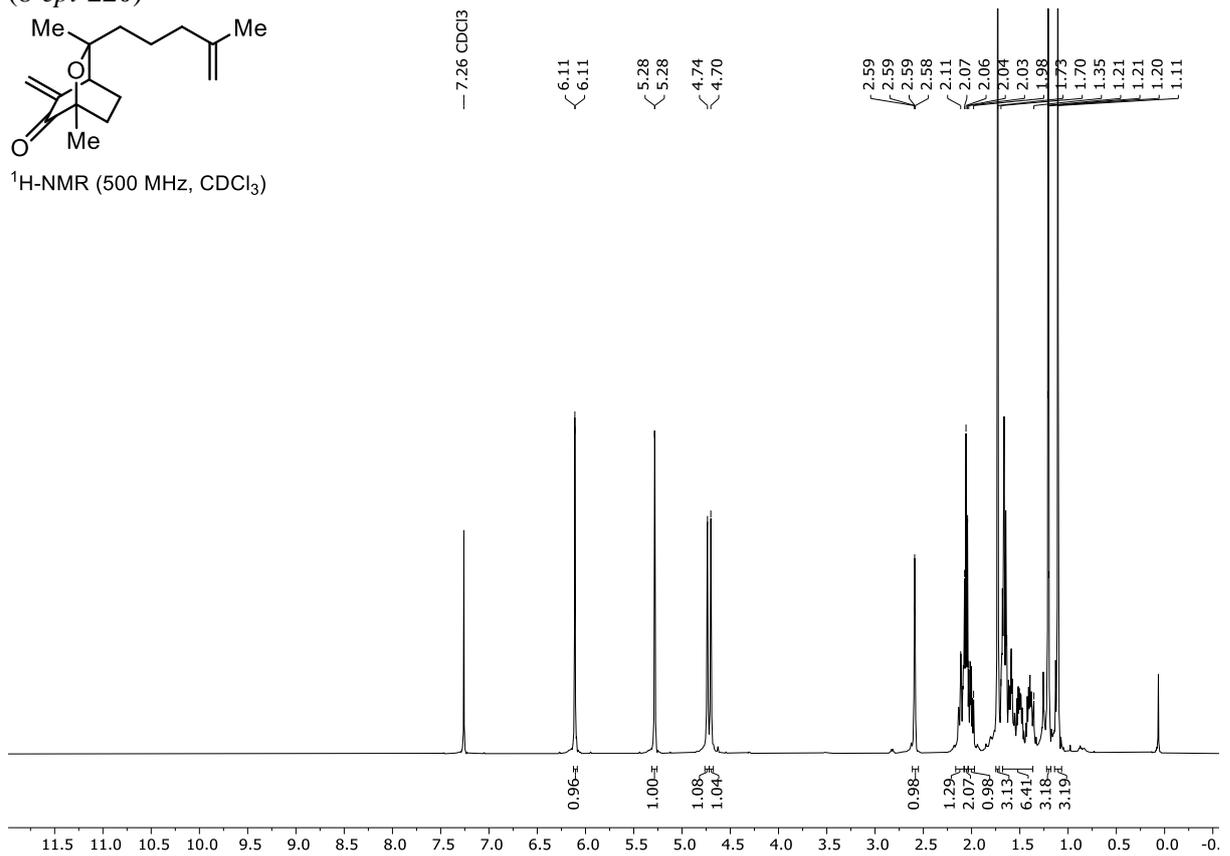


(1*R*,3*R*,4*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on (220)¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃)

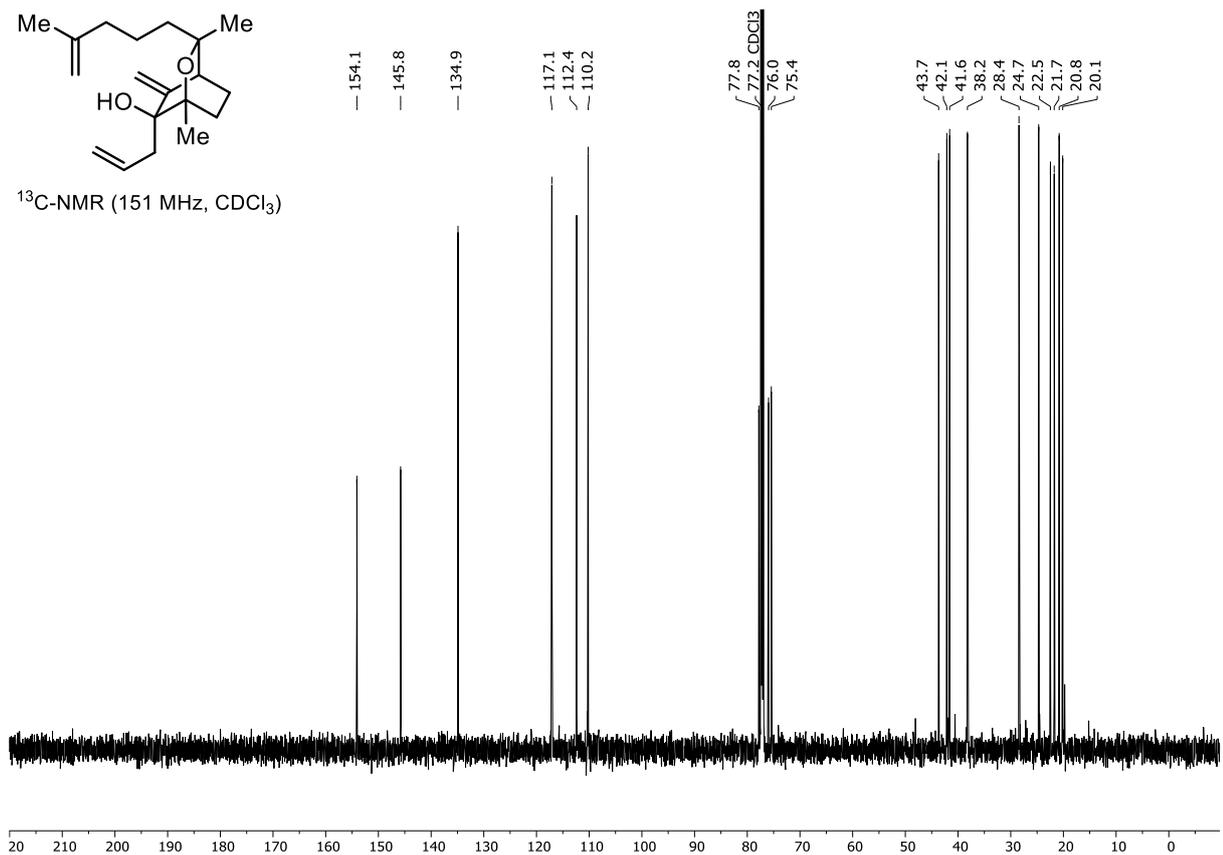
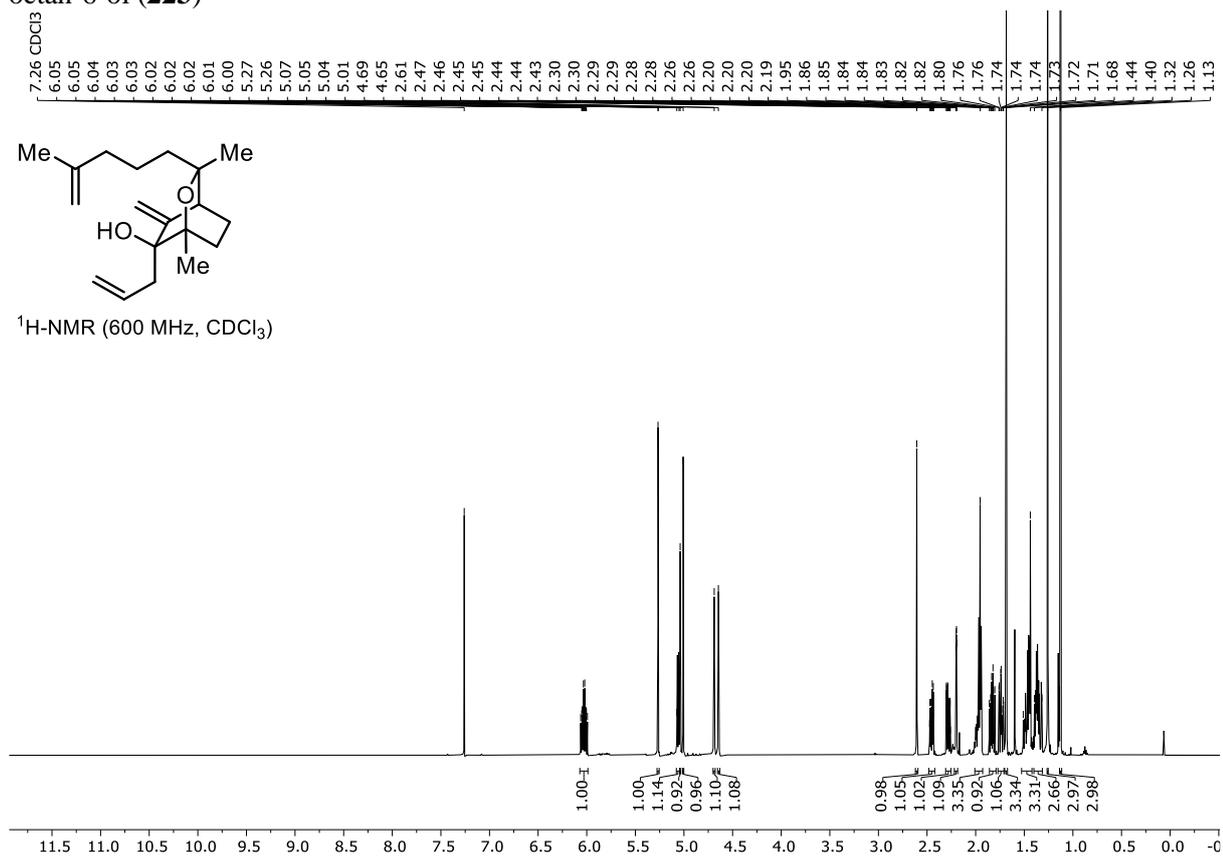
(1*R*,3*S*,4*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-on
(8-*epi*-**220**)



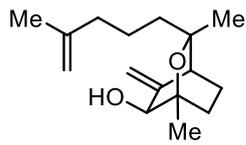
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)



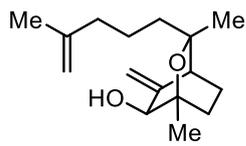
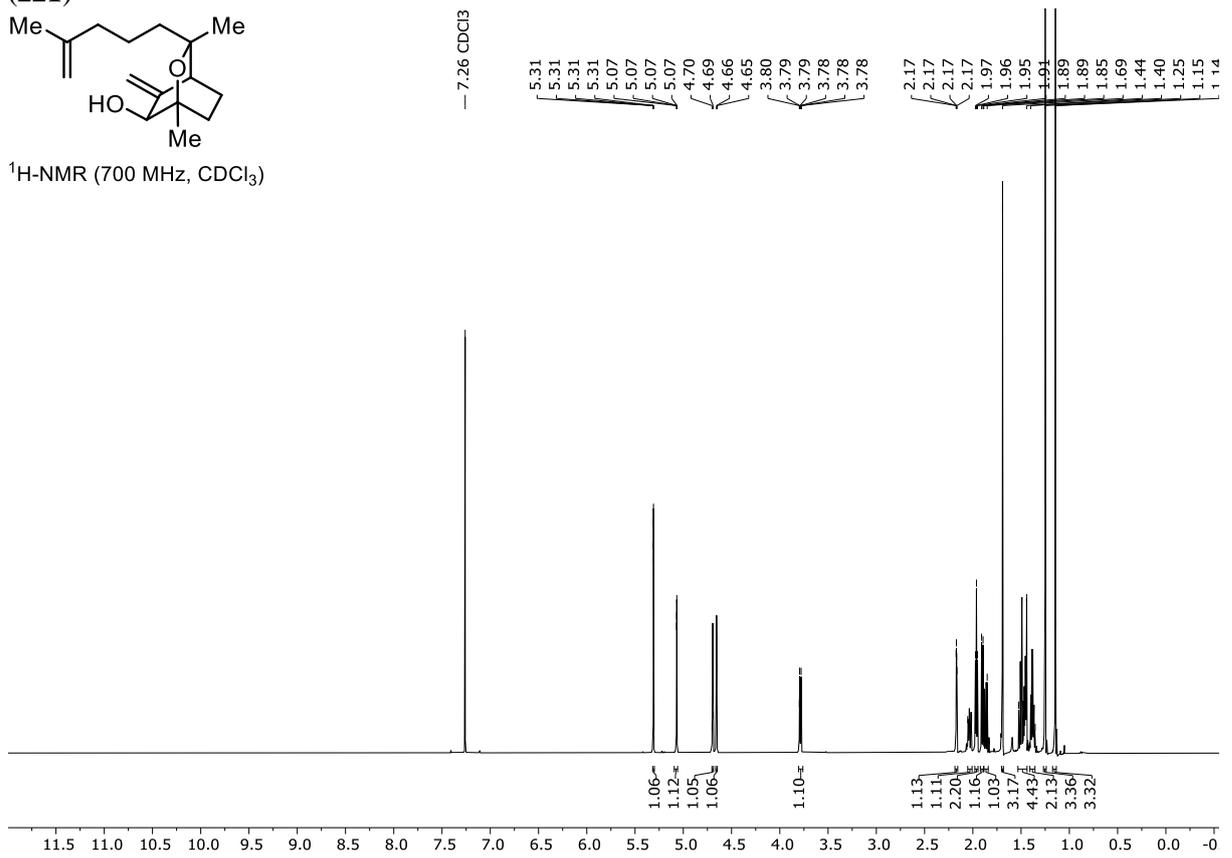
(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-6-Allyl-1,3-dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ol (**223**)



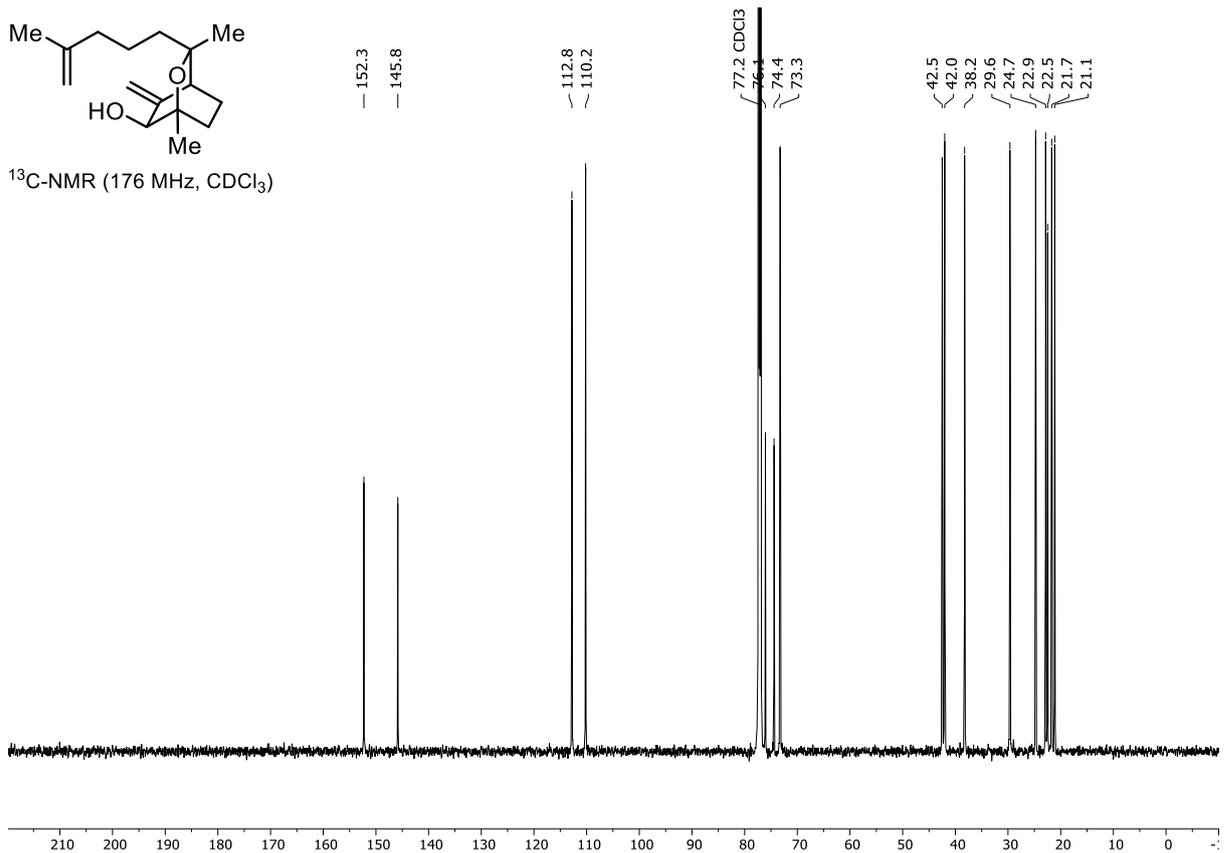
(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ol
(**221**)



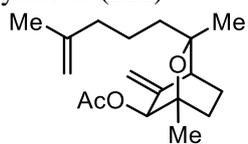
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3)



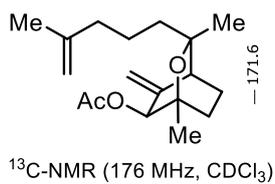
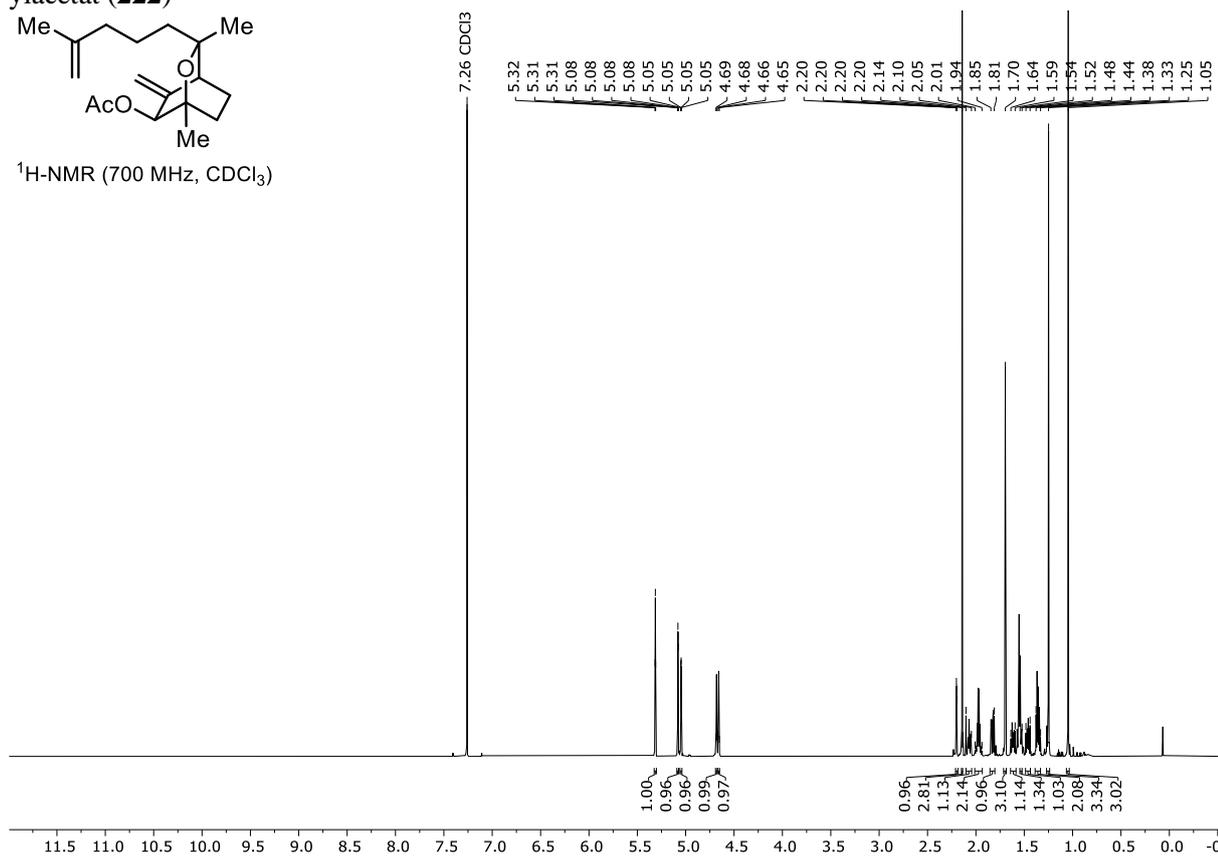
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3)



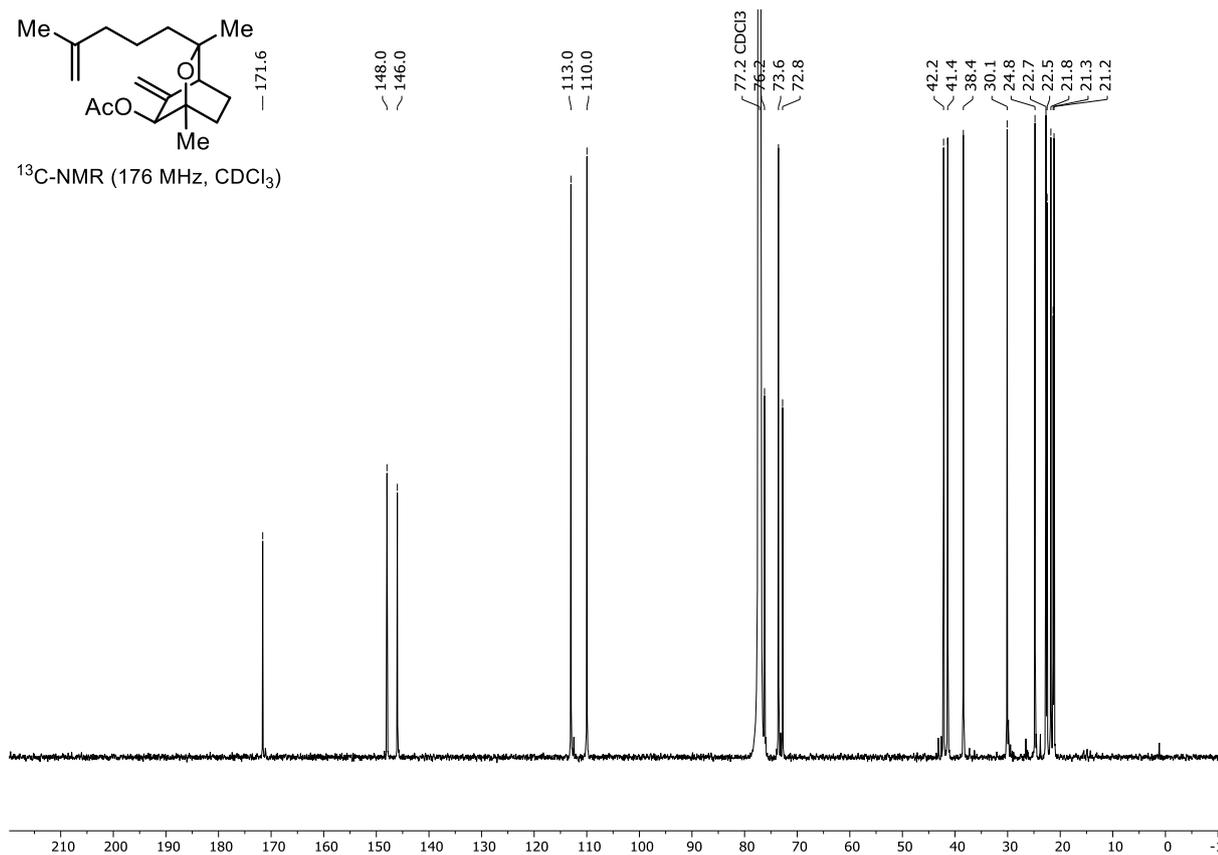
(1*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-5-methylen-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ylacetat (**222**)



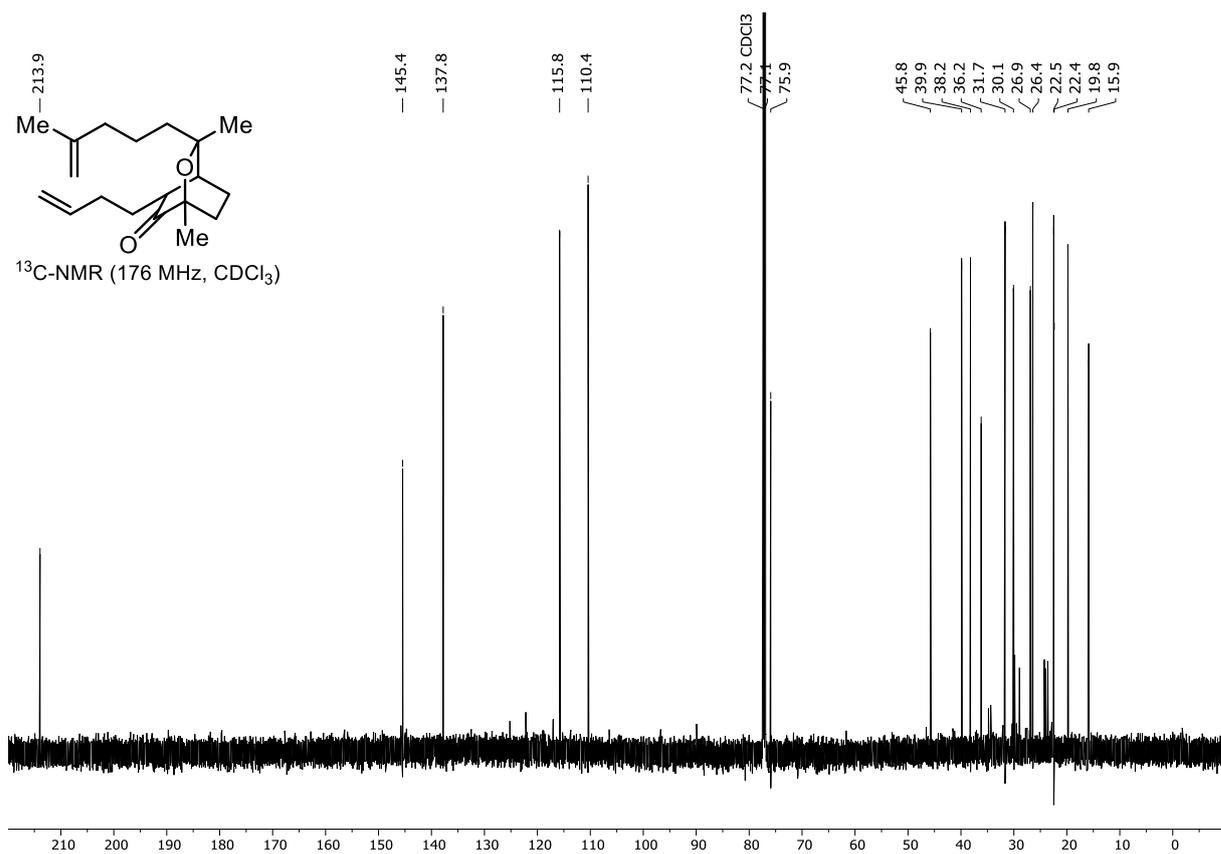
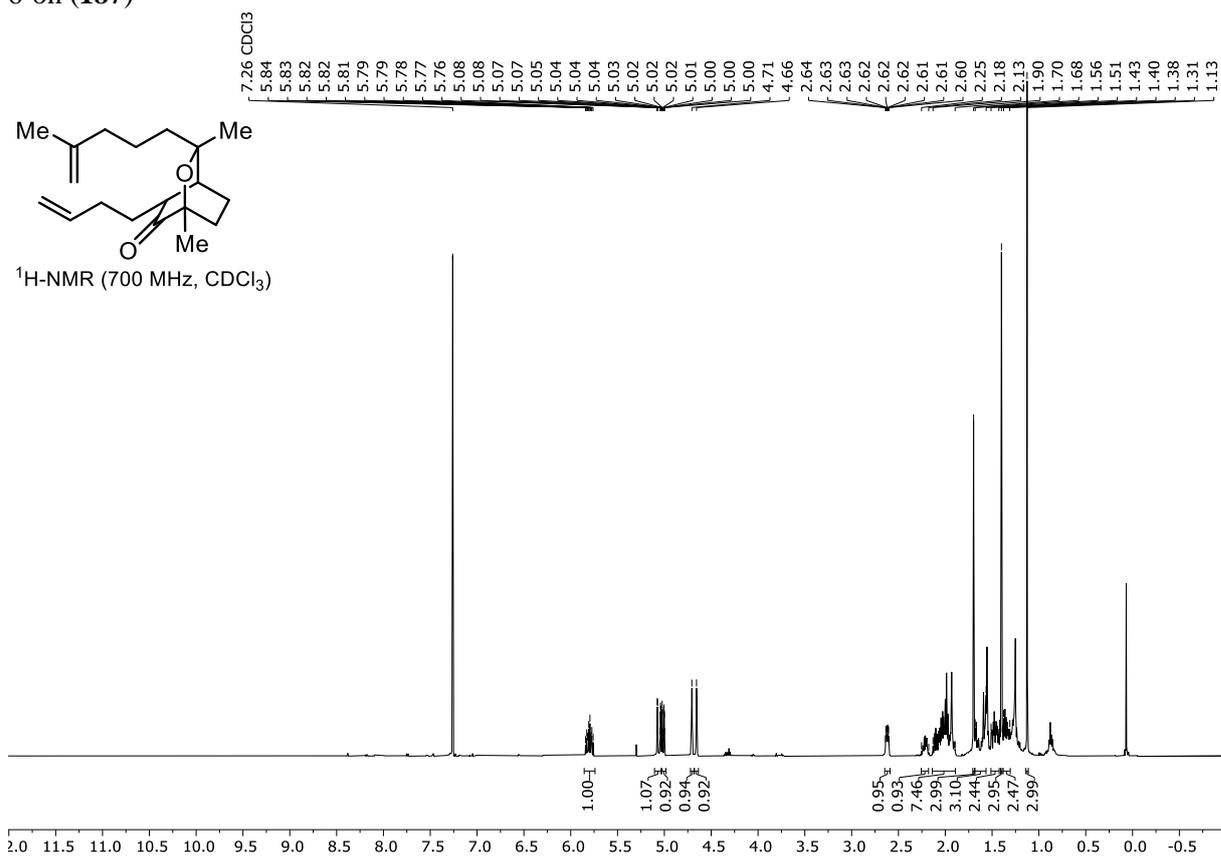
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3)



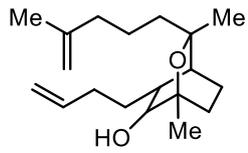
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3)



(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(but-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo-[2.2.2]octan-6-on (**187**)



(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (**124**) und (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-(but-3-en-1-yl)-1,3-dimethyl-3-(4-methylpent-4-en-1-yl)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-6-ol (13-*epi*-**124**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

