

1422

Tandemreaktionen der Sequenz

***Diels-Alder* Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung**

ausgehend von

***O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen**

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

**Réactions tandem de la séquence *Diels-Alder*/
Réarrangement [3,3]-Sigmatropique à partir d'*O*-
Butadiényle-*O*-Trialkylsilyl-Cétène Acétals**

de M. Jörg Velker

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

MM. R. Neier (directeur de thèse), R. Tabacchi,
H. Stoeckli-Evans et B. Giese (Bâle)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 2 décembre 1998

Le doyen:


F. Stoeckli

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

Tandemreaktionen der Sequenz

***Diels-Alder* Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung**

ausgehend von

***O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen**

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel

pour l'obtention du grade de docteur ès Science

par

Jörg Velker

de Rheine, Allemagne

Chimiste diplômé de la RWTH Aachen

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

Octobre 1998

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Juni 1995 bis Oktober 1998 am Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Reinhard Neier.

Diese Dissertation wurde von einem Doktorvater im besten Sinne des Wortes betreut. Für sein Verständnis dieser Rolle möchte ich mich ganz herzlich bei Reinhard Neier danken. Dieses Verständnis hat sicher nicht nur die vorliegende Arbeit geprägt.

Ich danke Prof. Dr. Helen Stoeckli-Evans, Prof. Dr. Bernd Giese und Prof. Dr. Raffaele Tabacchi für ihr Engagement in der Prüfungskommission dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt meinem Labornachbarn Dr. Thomas Engeloch. Ein gut gelaunter Kollege hilft beträchtlich, die kleinen und grösseren Probleme einer Dissertation zu meistern. In diesem Sinne möchte ich meinen Arbeitskollegen Dr. Pavel Bobal, Dr. Janette Bobalova, Dr. Christiane Bobillier, Dr. André Chaperon, Dr. Elena Cires, Dr. Andreas Franz, Alain Greppi, Dr. Matthias Henz, Caroline Jarret, Dr. Maurus Marty, Pierre-Yves Musard, Klaus Neuschütz, Dr. JOP, Jean-Mary Simone, Carole und Nicolas Soldermann, Frédéric Stauffer, Dr. Thomas Thyran und Eleonora Zizzari für die schöne Zeit die wir miteinander verbracht haben danken.

Ich möchte meinen Studenten Jean-Mary Simone, Vincent Linder und Jessica Passifico, die im Rahmen ihres 4.-Jahres-Praktikums mit mir zusammengearbeitet haben, für ihr Engagement danken. Ausserdem gilt mein herzlicher Dank meiner Auszubildenden Paola Vivone, die mich während eines Jahres selbstständig und tatkräftig unterstützt hat.

Für die Röntgenstrukturaufnahmen gilt mein herzlicher Dank Dr. Antonia Neels und Prof. Dr. Helen Stöckli-Evans. Die Molecular Modelling-Rechnungen wurden in der gleichen Arbeitsgruppe von Ana Tesouro durchgeführt. Auch ihr sei an dieser Stelle herzlich für die gute Zusammenarbeit gedankt.

Die Versuche unter Anwendung von hohem Druck wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Frank-Gerrit Klaerner and der Universität Essen durchgeführt. Ihm, Jan-Stefan Gehrke und der gesamten Arbeitsgruppe danke ganz herzlich für die freundliche und unkomplizierte Aufnahme in Essen und die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Für die Ausführung analytischer Arbeiten danke ich Dr. Claude Saturnin, Heinz Bursian, Dr. Christiane Bobillier, Christine Poliart, Armelle Michel, Dr. Guy-Marie Dubin, sowie Freddy Nydegger und Prof. Dr. Titus Jenny an der Universität Fribourg.

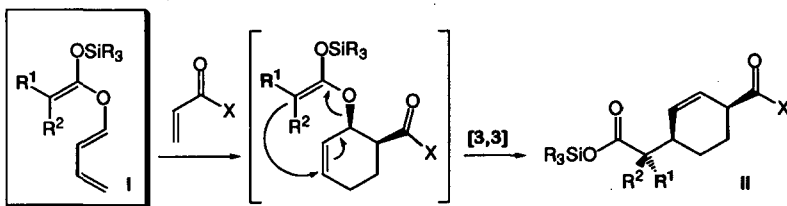
Dem Schweizer *Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und der Université de Neuchâtel möchte ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken.

Für den Dank an meine Eltern, Christine und Oliver, meine Grosseltern und Timoté ist hier nicht genügend Platz; deshalb einfach ein ganz grosses Dankeschön.

**Im Gedenken meines Vaters geschrieben,
meiner Mutter und Anna gewidmet.**

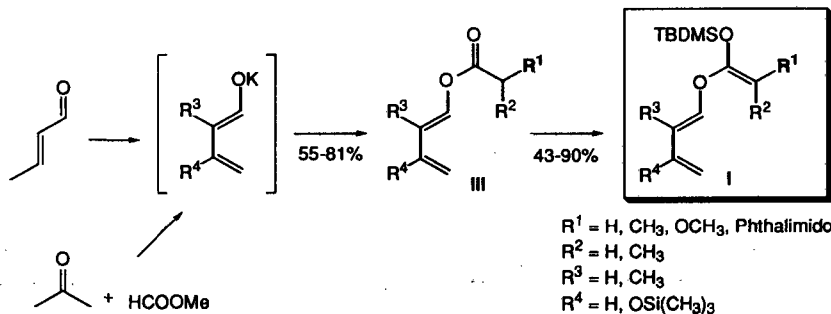
Zusammenfassung

Ausgehend von *O*-Butadienyl-ketenacetale **I** wurde eine neue Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/[3,3]-sigmatrope Umlagerung entwickelt (Schema I). Diese Tandemreaktion führt mit verschiedenen Dienophilen in zum Teil hoher Diastereoselektivität zu substituierten Cyclohexenen **II**. Durch den Einsatz unsymmetrisch substituierter Ketenacetale **I** wird bei der Tandemreaktion ein exocyclisches chirales Zentrum erzeugt.



Schema I: Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung

Zur Durchführung der Tandemreaktion war die Entwicklung einer vielseitigen und stereoselektiven Synthese von *O*-Butadienyl-ketenacetale **I** in einer einheitlichen relativen Konfiguration notwendig (Schema II). Diese konnten in einer zweistufigen Synthese, ausgehend von käuflich erhältlichen oder einfach zugänglichen Edukten, in guten Ausbeuten erhalten werden.

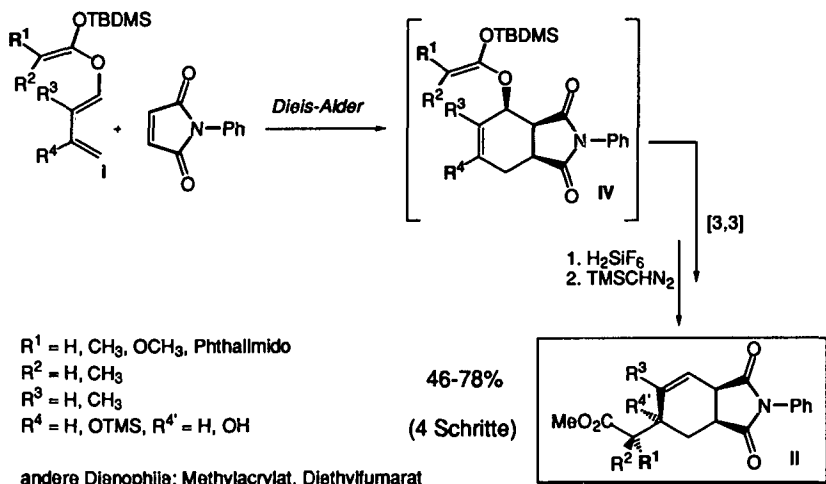


Schema II: Darstellung der *O*-Butadienyl-ketenacetale **I**

In der ersten Stufe konnten (*E*)-Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester **III** stereoselektiv durch *O*-Acylierung des Kaliumenolats von Crotonaldehyd bei tiefer Temperatur synthetisiert werden. Diese Methode erlaubt die Verwendung unterschiedlicher Acylierungsmittel, während die Möglichkeit, Substituenten in den Butadienylrest einzuführen, beschränkt ist. Alternative Möglichkeiten zur Synthese substituierter (*E*)-Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester **I** wurden aufgezeigt. In der zweiten Stufe wurden die Ester **III** in meist sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Ketenacetale **I** überführt. Die Reaktionsbedingungen dieser

Reaktion wurden optimisiert. Unsymmetrisch substituierte Ketenacetale **1** wurden stereoselektiv in (*Z*)-Konfiguration erhalten.

Die Butadienyl-substituierten (*Z*)-Ketenacetale **1** gingen mit unterschiedlichen Dienophilen eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen-Umlagerung* ein (Schema III). Die Reaktion verlief in der Regel quantitativ zu den Silylestern als Rohprodukte. Diese konnten in Form der Methylester **II** in guten Ausbeuten isoliert werden. Durch die Tandemreaktion können in hoher Diastereoselektivität drei C-C-Bindungen geknüpft werden. Die relative Konfiguration an bis zu vier chiralen Zentren wird dabei eindeutig durch den Reaktionsverlauf bestimmt.



Schema III: Tandemreaktion der *O*-Butadienyl-ketenacetale **1**:
 dia diastereoselectiva Reaktion mit *N*-Phenylmaleimid

Die Tandemreaktion ergab mit acyclischen Dienophilen aufgrund der *endo/exo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion Isomerenmische. Während die Umlagerung der aus der *endo-Diels-Alder* Reaktion entstandenen Addukte **IV** hochselektiv verlief, wurden ausgehend von den *exo*-Addukten zwei epimere Produkte gebildet. Dagegen konnten die Produkte der Tandemreaktion mit dem cyclischen Dienophil *N*-Phenylmaleimid (Schema III) diastereomerenrein isoliert werden. In allen Fällen wurde eine bootförmige Konformation des Übergangszustands der Umlagerung bevorzugt.

Die im Verlauf der Tandemreaktion gefundenen Selektivitäten der Umlagerung an substituierten Cyclohexenen, welche durch die *Diels-Alder* Reaktion gebildet wurden, veranlassten uns zu einer Studie der in der Literatur bekannten Ergebnisse. Ausgehend von unseren Ergebnissen und den, durch Röntgenstrukturanalysen und Modellrechnungen bekannten Konformationen der *Diels-Alder*-Addukte wurde ein Mechanismus für die *Ireland-Claisen*-Umlagerung an cyclischen Allylsystemen vorgeschlagen.

Résumé

A partir d'*O*-butadiényl-cétène-acétals **I** une nouvelle réaction tandem *Diels-Alder*/réarrangement sigmatropique [3,3] a été développée (schéma I). Cette réaction tandem, impliquant plusieurs diénoophiles, a permis d'obtenir des cyclohexènes substitués **II** avec une bonne diastéréosélectivité. A partir de cétène-acétals non-symétriques un centre chiral exocyclique s'est formé.

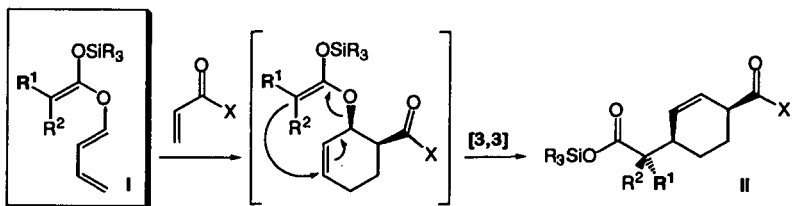


Schéma I: Réaction tandem de la séquence de réaction *Diels-Alder* / réarrangement

Pour réaliser cette réaction tandem, le développement d'une synthèse versatile et stéréosélective des *O*-butadiényl-cétène-acétals **I**, de configuration relative uniforme a été nécessaire. A partir de produits commerciaux ou facilement synthétisables, les cétène-acétals **I** ont été obtenus en deux étapes avec de bons rendements (schéma II).

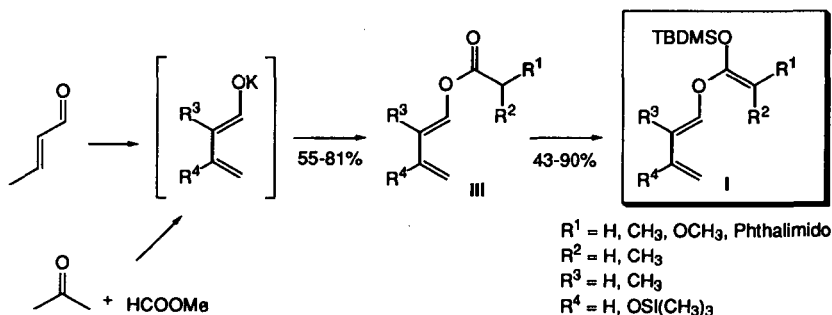


Schéma II: Synthèse des *O*-butadiényle-cétène-acétals **I**

Dans la première étape, une *O*-acylation de l'énolate de l'aldéhyde crotonique a été réalisée à basse température et fournit stéréosélectivement les esters (*E*)-butadiéniques **III**. Cette méthode permet l'utilisation de différents réactifs d'acylation. Par contre l'introduction de substituants dans le reste butadiényle est limitée. Cependant des alternatives pour l'obtention d'esters **I** substitués ont été démontrées. La deuxième étape a consisté à transformer les esters **III** en cétène-acétals **I** correspondants par une réaction d'énolisation dont les conditions

expérimentales ont été optimisées. Les cétène-acétals non-symétriques ont été obtenus stéréosélectivement dans leur configuration (*Z*).

Les *O*-butadiényl-cétène-acétals **II** ont réagi avec différents diénoophiles dans une séquence tandem *Diels-Alder*/réarrangement *Claisen* (schéma III). Le brut réactionnel est en général quantitatif et les esters de silyle obtenus ont été isolés sous forme d'esters de méthyle **IV** avec de bons rendements. Lors de cette réaction tandem trois liaisons C-C ont été formées. Les produits peuvent être obtenus diastéromériquement purs et la configuration relative impliquant jusqu'à quatre centres chiraux est déterminée sans ambiguïté par le processus de la réaction.

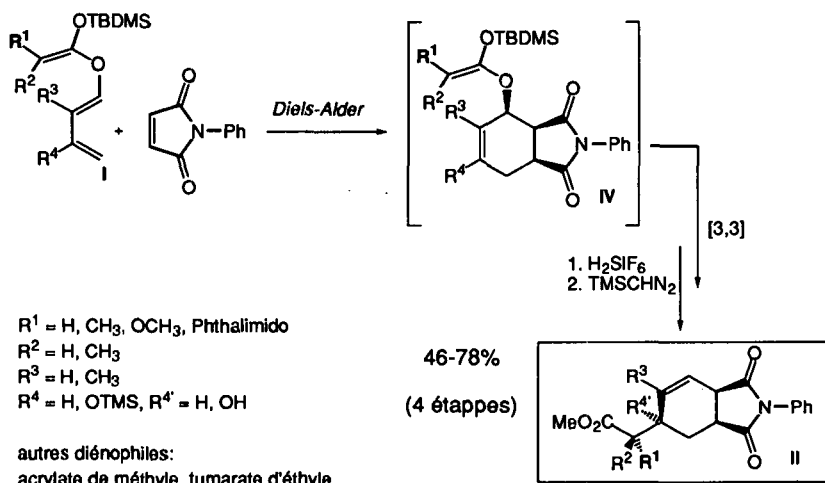


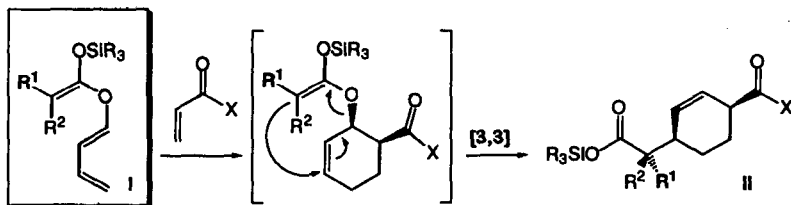
Schéma III: La réaction tandem à partir des *O*-butadiényl-cétène-acétals: la réaction diastérosélective avec *N*-phénylmaléimide

Un mélange d'isomères a été obtenu à partir des diénoophiles acycliques à cause de la sélectivité *endo/exo* de la réaction de *Diels-Alder*. Bien que le réarrangement des intermédiaires formés par la réaction *endo-Diels-Alder* **IV** ait été sélectif, deux produits épimères ont été obtenus à partir des intermédiaires résultants de la réaction *exo-Diels-Alder*. Cependant les produits **II** de la réaction tandem avec le diénoophile cyclique, le *N*-phénylmaléimide, (schéma III) ont été obtenus diastéromériquement purs.

Les sélectivités observées lors du réarrangement des cyclohexènes substitués, résultant de la réaction de *Diels-Alder*, ont nécessité une étude de la littérature traitant de réarrangements comparables. En utilisant les informations sur les conformations des produits de *Diels-Alder*, connue par l'analyse aux rayons-X et par la modélisation moléculaire, un mécanisme pour le réarrangement de *Ireland-Claisen* à partir de composés cycliques a été proposé.

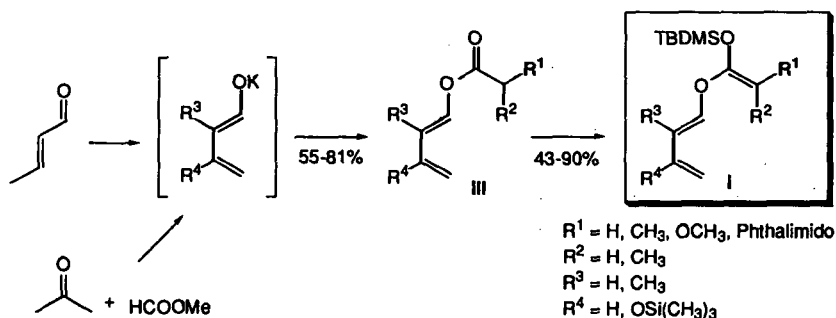
Summary

Starting from *O*-butadienyl-ketene acetals **I** a new tandem reaction *Diels-Alder* reaction/[3,3]-sigmatropic shift has been developed. This tandem reaction leads with different dienophiles in high diastereoselectivity to substituted cyclohexenes **II**. When unsymmetrically substituted ketene acetals **I** are employed, an exocyclic chiral carbon-center is formed (scheme I).



Scheme I: Tandem reaction *Diels-Alder* reaction / [3,3]-sigmatropic rearrangement

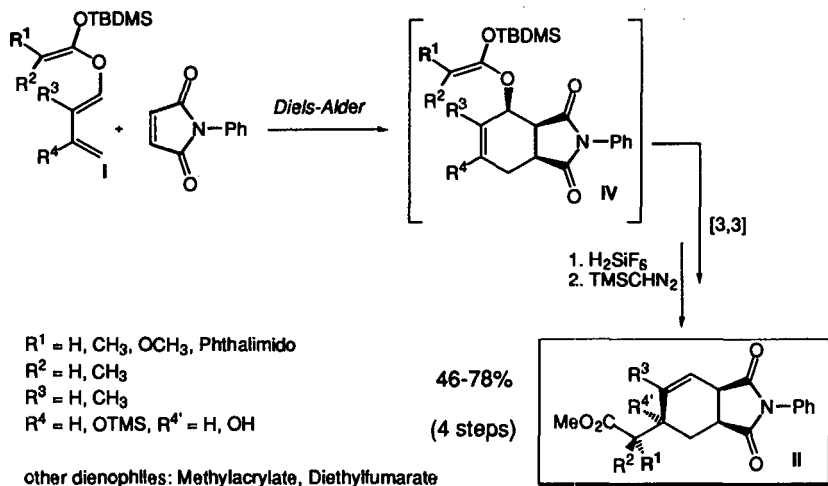
For the purpose of this new tandem reaction the development of a stereoselective and versatile synthesis of ketene acetals **I** with an uniform relative configuration was necessary. Using commercially available or easily synthesisable starting materials the ketene acetals **I** were obtained in two steps in good overall yields (scheme II).



Scheme II: Synthesis of the *O*-butadienyl-ketene acetals **I**

In the first step, (*E*)-carboxylic acid buta-1,3-dien-1-yl-esters **III** were formed stereoselectively by *O*-acylation of crotonaldehyde enolate at low temperatures. This method allows variation of the acylating reagent, whereas the possibility to introduce substituents to the butadienyl-part is limited. Alternatives to the synthesis of (*E*)-carboxylic acid buta-1,3-dien-1-yl-esters **III** providing access to further substitution have been demonstrated. In a second step the esters **III** were transformed into the corresponding ketene acetals **I**. The conditions of this enolisation reaction have been optimised. Unsymmetrically substituted ketene acetals were obtained stereoselectively in (*Z*)-configuration.

The butadienyl-substituted ketene acetals **I** reacted with various dienophiles in a smooth tandem *Diels-Alder/Claisen* rearrangement sequence. In general the crude silyl esters were formed quantitatively. They could be isolated as the corresponding methyl esters **II** in good yields. Via the tandem reaction three new carbon-carbon-bonds can be formed in high diastereoselectivity. The relative configuration of up to four chiral carbon centers is unambiguously determined by the reaction pathway.



Scheme III: Tandem reaction of *O*-butadienyl-ketene acetals: the diastereoselective reaction with *N*-phenylmaleimide

The use of acyclic dienophiles led to the formation of isomeric mixtures due to the *endo/exo*-selectivity of the *Diels-Alder* reaction. Whereas the rearrangement starting from *endo-Diels-Alder*-adducts **IV** was diastereoselective, two epimeric products were obtained from the corresponding *exo-Diels-Alder*-adducts. The products **II** of the tandem reaction with the cyclic dienophile *N*-phenylmaleimide (scheme III) were isolated as single diastereoisomers. In each rearrangement reaction the boat-shaped transition state dominated over the chair-like transition state.

The selectivities observed in the rearrangement of the substituted cyclohexenes, obtained by the *Diels-Alder* reaction of the tandem sequence, have been compared to results known from literature. On the basis of our results and the conformations of the *Diels-Alder*-adducts, known from X-ray structures and molecular modelling, a mechanism of the *Ireland-Claisen* rearrangement on cyclic allyl systems has been proposed.

ABKÜRZUNGEN

APT	engl.: Attached proton test
COSY	engl.: ^1H - ^1H -Homonuclear shift-correlated 2D NMR
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
GC	Gaschromatographie
DEPBr	Diethylphosphorobromidat
DEP	Diethoxyphosphoryl
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(<i>1H</i>)-pyrimidin
HETCOR	engl.: ^1H - ^{13}C -Heteronuclear shift-correlated 2D-NMR
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	engl. High Resolution Mass Spectroscopy
^{<i>i</i>} Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kalium Hexamethyldisilazid
LDA	Lithium Diisopropylamin
LHMDS	Lithium Hexamethyldisilazid
LTMP	Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
NaHMDS	Natrium Hexamethyldisilazid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Magnetische Kernresonanz (engl.: Nuclear Magnetic Resonance)
NOE	Kern-Querhauser Effekt (engl.: Nuclear Magnetic Resonance)
NPM	<i>N</i> -Phenylmaleimid
Ph	Phenyl
<i>rac</i>	Racemisches Gemisch (±)
r.t.	Raumtemperatur
<i>t</i>	<i>tert.</i> = tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-ethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl

INHALTSVERZEICHNIS

EINFÜHRUNG

Sequentielle Transformationen in der organischen Synthese	1
---	---

PROBLEMSTELLUNG 5

THEORETISCHER TEIL

1.	Tandemreaktionen der Sequenz <i>Diels-Alder</i> Reaktion/[3,3]-sigmatrope Umlagerung	8
2.	(<i>E</i>)-Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester	13
2.1.	Literaturübersicht	13
2.2.	Synthese der Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester	17
2.2.1.	Synthese nach der Anhydridmethode	17
2.2.2.	<i>E</i> -Selektive Synthese der Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester	18
2.2.3.	Synthese von (<i>E</i>)-Propionsäure-(3-trimethylsilanyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)	22
3.	Darstellung der Ketenacetale	23
3.1.	Methoden zur selektiven Darstellung von Esterenolaten	23
3.2.	Darstellung der Ketenacetale	28
3.2.1.	Erste Versuche	29
3.2.2.	Darstellung der Ketenacetale: Optimierte Synthesebedingungen	34
3.2.3.	Struktur der Ketenacetale	36

4.	Tandemreaktion <i>Diels-Alder</i> Reaktion/ <i>Claisen</i>-Umlagerung ausgehend von <i>O</i>-Butadienyl-ketenacetalen	38
4.1.	Die <i>Diels-Alder</i> Reaktion	38
4.2.	Aliphatische <i>Claisen</i>-Umlagerungen	39
4.2.1.	Stereokontrolle bei Umlagerungen an acyclischen Allylsystemen	40
4.2.2.	Stereokontrolle bei Umlagerungen an cyclischen Allylsystemen	42
4.3.	Tandemreaktion <i>Diels-Alder</i> Reaktion/ <i>Claisen</i>-Umlagerung der <i>O</i>-((<i>E</i>)-Buta-1,3-dien-1-yl)- <i>O</i>-<i>tert.</i>-butyldimethylsilyl-ketenacetale	54
4.3.1.	Tandemreaktion mit dem Dienophil <i>N</i>-Phenylmaleimid	54
4.3.1.1.	Synthese der Tandemprodukte	55
4.3.1.2.	Strukturbestimmung der Tandemprodukte	59
4.3.1.3.	Vorschlag für den Mechanismus der Tandemreaktion	61
4.3.2.	Tandemreaktion mit den acyclischen Dienophilen Diethylfumarat und Methylacrylat	64
4.3.2.1.	Tandemreaktion von 10b mit Methylacrylat unter hohem Druck	65
4.3.2.2.	Tandemreaktion mit den Dienophilen Diethylfumarat und Methylacrylat unter thermischen Bedingungen	66
4.3.2.3.	Konfigurationsanalyse der Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen	68
4.3.2.4.	Vorschlag für den Mechanismus der Tandemreaktion mit acyclischen Dienophilen	72
4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Tandemreaktionen ausgehend von <i>O</i>-Butadienyl-ketenacetalen	78
5.	Perspektiven	80

EXPERIMENTELLER TEIL

6.	Analytische Methoden und Geräte	83
6.1.	Chromatographie	83
6.2.	Gaschromatographie (GC)	83
6.3.	Infrarot-Spektroskopie (IR)	84
6.4.	NMR-Spektroskopie	84
6.5.	Massenspektroskopie (MS)	84
6.6.	Elementaranalysen (EA)	84
6.7.	Schmelzpunkte (Smp)	85
6.8.	Röntgenstrukturaufnahmen (X-RAY)	85
6.9.	Molecular Modelling	85
6.10.	Glasapparaturen, Kühl- und Heizsysteme	85
6.11.	Hockdruckreaktionen	85
6.12.	Lösungsmittel	85
6.12.1.	Standardlösungsmittel	85
6.12.2.	Trockene Lösungsmittel	86
6.13.	Chemikalien und Gase	87
7.	Synthesen	89
7.1.	Synthese der (<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienylester	89
7.1.1.	Synthese nach der Anhydridmethode	89
7.1.1.1.	Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b)	89
7.1.2.	Stereoselektive Synthese der (<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienylester	91
7.1.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1)	91
7.1.2.2.	(<i>E</i>)-Essigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14a)	92
7.1.2.3.	(<i>E</i>)-Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b)	92
7.1.2.4.	(<i>E</i>)-Isobuttersäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14c)	93
7.1.2.5.	(<i>E</i>)-Methoxyessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14d)	94
7.1.2.6.	(<i>E</i>)-Phthalimidoessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14e)	95
7.1.2.7.	(<i>E</i>)-Propionsäure-(2-methyl-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14f)	96
7.1.2.8.	(<i>E</i>)-BOC-Alanin-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14h)	97
7.1.2.9.	(<i>E</i>)-Acetessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14i)	98

7.1.3.	Synthese von (<i>E</i>)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxybuta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)	99
7.1.3.1.	Kalium-3-oxo-but-1-en-1-olat (36)	99
7.1.3.2.	(<i>E</i>)-Propionsäure-(3-oxo-but-1-en-1-yl)-ester (51)	100
7.1.3.3.	(<i>E</i>)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxybuta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)	101
7.2.	Synthese der Ketenacetale	102
7.2.1.	Erste Versuche: Synthese von 1-(Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en (10h)	102
7.2.1.1.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((<i>E</i>)-10h ₁)	103
7.2.1.2.	(<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((<i>E</i>)-10h ₂)	104
7.2.1.3.	(<i>Z</i>)-1-((<i>Z</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((<i>Z</i>)-10h ₁)	104
7.2.1.4.	(<i>E</i>)-1-((<i>Z</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((<i>Z</i>)-10h ₂)	105
7.2.1.5.	(<i>E</i>)-1-Diethoxyphosphoryloxybuta-1,3-dien (64 ₁)	106
7.2.1.6.	(<i>Z</i>)-1-Diethoxyphosphoryloxybuta-1,3-dien (64 ₂)	106
7.2.1.7.	(<i>Z</i>)-3-Diethoxyphosphoryloxy-2-methyl-pent-2-ensäure-((<i>E</i>)-1-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (65 ₁)	107
7.2.1.8.	(<i>Z</i>)-3-Diethoxyphosphoryloxy-2-methyl-pent-2-ensäure-((<i>Z</i>)-1-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (65 ₂)	108
7.2.2.	Synthese der <i>O</i>-((<i>E</i>)-Buta-1,3-dien-1-yl)-<i>O</i>-<i>tert</i>-butyldimethylsilyl-ketenacetale (10)	109
7.2.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)	109
7.2.2.2.	1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxyethen (10a)	110
7.2.2.3.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxyprop-1-en (10b)	111
7.2.2.4.	1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-2-methyl-prop-1-en (10c)	112
7.2.2.5.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-2-methoxy-ethen (10d)	113
7.2.2.6.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-2-phthalimido-ethen (10e)	114
7.2.2.7.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-2-Methyl-1-buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-prop-1-en (10f)	115
7.2.2.8.	(<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-3-Trimethylsilyloxy-1-buta-1,3-dienyloxy)-1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-prop-1-en (10g)	116

7.3.	Tandemreaktion der <i>O</i>-Butadienyl ketenacetale	118
7.3.1.	Tandemreaktionen mit <i>N</i>-Phenylmaleimid, ausgehend von (<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy- prop-1-en ((<i>E</i>)-10h₁)	118
7.3.1.1.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- propionsäure-diethoxyphosphoryl-ester (<i>rac</i> -113h)	118
7.3.1.2.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- propionsäure-diethylamid (<i>rac</i> -115a)	119
7.3.1.3.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- propionsäure-isopropylamid (<i>rac</i> -115b)	120
7.3.2.	Tandemreaktionen mit <i>N</i>-Phenylmaleimid, ausgehend von <i>O</i>-((<i>E</i>)-Buta-1,3-dien-1-yl)-<i>O</i>-<i>tert.</i>-butyldimethylsilyl- ketenacetalen (10)	122
7.3.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)	122
7.3.2.2.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- essigsäuremethylester (<i>rac</i> -114a)	123
7.3.2.3.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- propionsäure-methylester (<i>rac</i> -114b)	124
7.3.2.4.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- 2-methyl-propionsäuremethylester (<i>rac</i> -114c)	125
7.3.2.5.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- 2-methoxy-essigsäuremethylester (<i>rac</i> -114d)	126
7.3.2.6.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- 2-phthalimido-essigsäuremethylester (<i>rac</i> -114e)	127
7.3.2.7.	2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-5-yl)- 2-phthalimido-essigsäure (<i>rac</i> -116e)	128
7.3.2.8.	2-(1,3-Dioxo-6-methyl-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> - isoindol-5-yl)-propionsäuremethylester (<i>rac</i> -114f)	129
7.3.2.9.	2-(1,3-Dioxo-5-hydroxy-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1 <i>H</i> - isoindol-5-yl)-propionsäuremethylester (<i>rac</i> -114g)	131
7.3.3.	Tandemreaktionen mit acyclischen Dienophilen, ausgehend von <i>O</i>-((<i>E</i>)-Buta-1,3-dien-1-yl)-<i>O</i>-<i>tert.</i>-butyldimethylsilyl- ketenacetalen (10)	132
7.3.3.1.	Tandemreaktionen mit Acrylsäuremethylester	132
7.3.3.1.1.	4-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohex-2-en-1-carbonsäure- methylester (<i>rac</i> -122b)	132
7.3.3.1.2.	4-(1-Methoxycarbonyl-phthalimido-methyl)-cyclohex-2-en-1-carbonsäure- methylester (<i>rac</i> -122e)	135
7.3.3.1.3.	4-(1- <i>tert.</i> -Butyldimethylsilyloxy-carbonyl-ethyl)-4-trimethylsilyloxy- cyclohex-2-en-1-carbonsäure-methylester (<i>rac</i> -120g)	136

7.3.3.2.	Tandemreaktionen mit Fumarsäurediethylester	139
7.3.3.2.1.	5-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohex-3-en-1,2-dicarbonsäure-diethylester (<i>rac</i> -123b)	139
7.3.3.2.2.	5-(Methoxycarbonyl-phthalimido-methyl)-cyclohex-3-en-1,2-dicarbonsäure-diethylester (<i>rac</i> -123a)	142
7.3.3.2.3.	5-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-4-methyl-cyclohex-3-en-1,2-dicarbonsäure-diethylester (<i>rac</i> -123f)	144
7.3.4.	Synthese der <i>Diels-Alder</i> Produkte	147
7.3.4.1.	2-Phthalimido-essigsäure-(1,3-dioxo-1-phenyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -isoindol-4-yl)-ester (<i>rac</i> -117)	147
7.3.4.2.	2-(2-Phthalimido-acetoxy)-cyclohex-3-en-carbonsäure- <i>tert.</i> -butylester (<i>rac</i> -124)	148
7.3.4.3.	3-(2-Phthalimido-acetoxy)-cyclohex-4-en-dicarbonsäure-diethylester (<i>rac</i> -125)	150

LITERATUR 153

ANHANG

I.	Molecular Mechanics Rechnungen	I
II.	Röntgenstrukturanalysen	II
III.	Liste der neuen Verbindungen	V
III.I.	Ester 14 und Ketenacetale 10	V
III.II.	Tandemprodukte mit NPM	VI
III.III.	Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen	VII
III.IV.	<i>Diels-Alder</i> -Produkte	VII

EINFÜHRUNG

Sequentielle Transformationen in der organischen Synthese

Eine der wichtigsten Aufgaben synthetischer organischer Chemie ist sicherlich die Entwicklung synthetischer Methoden, die es erlauben, komplexe Zielmoleküle in ausreichenden Mengen herzustellen. Mit dieser Aufgabe nimmt die organische Synthese eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer Technologien, aber auch dem Verständnis biologischer Prozesse ein. Gerade auch im industriellen Rahmen müssen Synthesen gegen alternative Methoden konkurrieren. Alternativen zur Totalsynthese eines Moleküls können die Isolierung aus einem Naturstoff, Fermentation, biochemische Transformationen oder biotechnologische Prozesse sein. Die Entscheidung für eines dieser Verfahren wird letztendlich in Abhängigkeit vom Preis, der Zuverlässigkeit der Methode, der produzierbaren Menge und in zunehmendem Maße auch von der Umweltverträglichkeit und der öffentlichen Akzeptanz der Methode gefällt werden. Diese Konkurrenz rückt ein neues Ziel organischer Methodik in den Vordergrund: Die ideale Synthese, wie sie von P. A. Wender [1] definiert wurde, stellt ein komplexes Molekül aus einfach zugänglichen, preiswerten Ausgangsstoffen in einem einzigen, sicheren, umweltfreundlichen und ökonomischen synthetischen Schritt rasch und in quantitativer Ausbeute her. In der Praxis bedeutet dies, dass vielstufige Totalsynthesen hochkomplexer Moleküle zwar von hohem akademischen Interesse sind, häufig aber nicht einmal die für weitergehende Studien erforderlichen Produktmengen synthetisiert werden können [2]. Vor diesem Hintergrund ist es für einen organischen Synthetiker interessant, einen genaueren Blick auf die Effizienz biosynthetischer Prozesse [2-8] zu werfen. Werden in der Biosynthese sequentielle Reaktionen [4] verwendet, so verlaufen diese Sequenzen zur Synthese hochkomplexer Naturprodukte in der Regel über

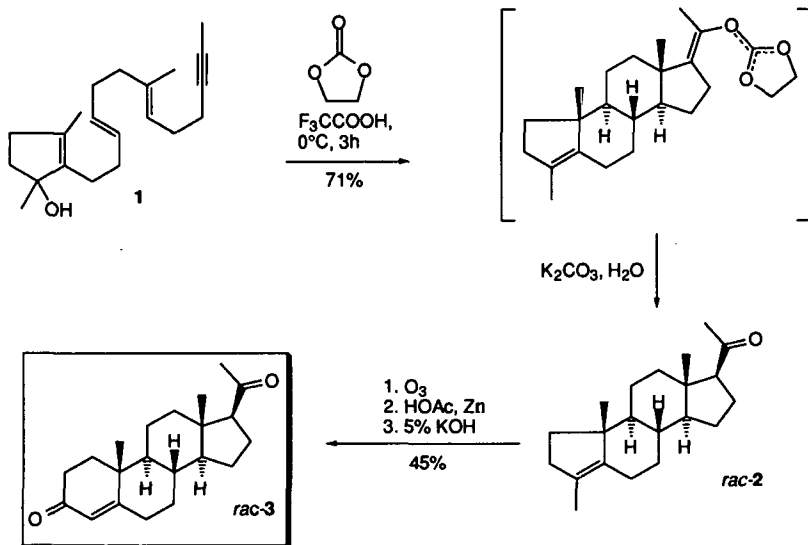
intramolekulare, enzymatisch eingeleitete Reaktionskaskaden in einem speziell funktionalisierten Startmolekül,

den schrittweisen Aufbau eines Moleküls durch repetitive enzymatische Katalyse einer immer gleichen Reaktion bis zu einem genau definierten Zielmolekül oder

durch Multienzymkomplexe, die in der Lage sind, an einem Molekül eine Sequenz verschiedener Transformationen in genau definierter Reihenfolge vorzunehmen.

Die Vorteile von Enzymkatalysatoren sind, dass sie meist Substratspezifität zeigen, und zum anderen verschiedene Enzyme häufig miteinander kompatibel sind. Im Labor konnte diese Kompatibilität in verschiedenen mehrstufigen, durch komplexe Enzymmischungen katalysierten Eintopfreaktionen eindrucksvoll genutzt werden [9,10]. In Anlehnung daran

wurden auch Kombinationen von enzymatischen mit nichtenzymatischen Reaktionen entwickelt [11]. Andererseits half biomimetisches Denken bei neuartigen und effizienten Synthesepilanungen. Gerade das Prinzip der enzymatisch initiierten Kaskadenreaktionen hat, nicht zuletzt aufgrund seiner einfachen Übertragbarkeit, in der synthetischen organischen Chemie breite Verwendung gefunden [12-18]. Eine genaue Analyse [7,8] des stereochemischen Ablaufs der Cyclisierung von Squalenoxid führte zu eleganten und effizienten Synthesen von Terpenen und Steroiden.

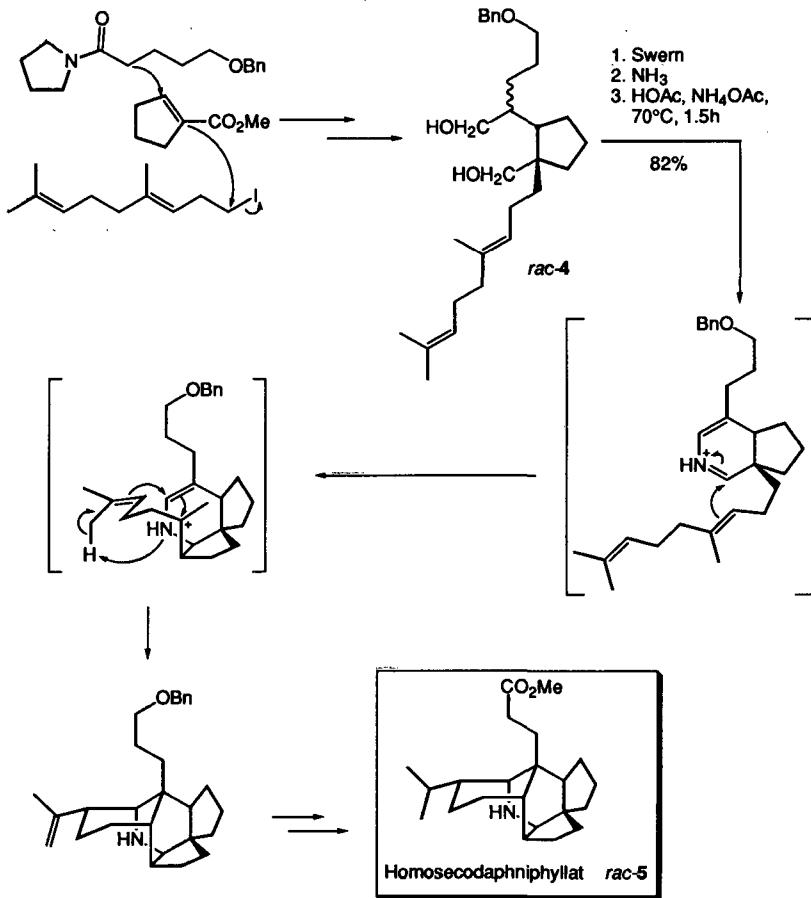


Schema 1: Biomimetische Synthese (±)-Progesteron (*rac-3*)

Schema 1 zeigt die Synthese von (±)-Progesteron (*rac-3*) durch Johnson et al. [19]. Das Hydroxypolyenin 1 cyclisierte in Anwesenheit von Ethylencarbonat unter Säurekatalyse zum Keton *rac-2*, das in zwei Folgeschritten ohne Isolierung weiterer Zwischenprodukte in *rac-3* überführt werden konnte. Angesichts der hohen Komplexität des Produkts ist die Ausbeute von 71% für die Cyclisierung ein eindrucksvolles Zeichen für die Effizienz einer solchen biomimetischer Synthesepilanung. Die Anwendung solcher Cyclisierungskaskaden ist nicht auf Polyene beschränkt. Ebenfalls kationisch induziert können Cyclisierungsreaktionen von Polyepoxiden zu einem selektiven Aufbau von Polyethern genutzt werden [17].

Allen diesen Beispielen ist gemeinsam, dass die Edukte schon einen relativ hohen Grad an Komplexität besitzen und in der Regel nicht einfach zugänglich sind. Bei der Kaskadenreaktion wandert das reaktive Zentrum im Laufe der Reaktionssequenz durch das Molekül. Der Reaktionstyp der einzelnen Transformationen wechselt also nicht im Laufe der

Sequenz. Nicht immer ist es synthetisch sinnvoll, derartige Reaktionskaskaden einzusetzen. Trotzdem kann es sehr effizient sein, mehrere unterschiedliche Reaktionen in einer Sequenz zu verbinden. Ein eindrucksvolles Beispiel dieses Prinzips ist der Aufbau des Daphniphyllatgerüsts durch Heathcock et al. [20] (Schema 2). Die Faltung des in situ aus *rac-4* hergestellten Startmoleküls konnte zu einer hochselektiven Sequenz von verschiedenen Cyclisierungsreaktionen zur Synthese von Homosecodaphniphyllat *rac-5* benutzt werden.



Schema 2: Aufbau des Daphniphyllatgerüsts nach Heathcock

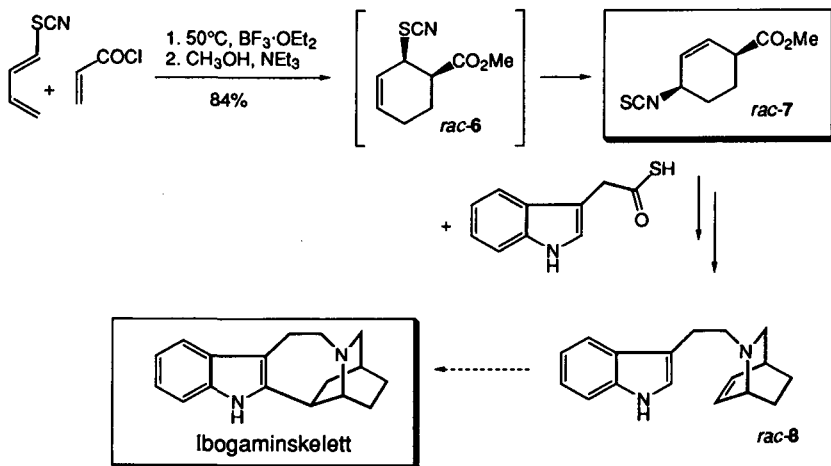
Diese Methodik konnte später zu einer extrem kurzen Synthese (11 Schritte, 9% Gesamtausbeute) von Daphnilaktin angewandt werden. Eine Totalsynthese dieser Effizienz wäre durchaus geeignet, im industriellen Rahmen konkurrenzfähig zu sein.

Trotz der zunehmenden Bedeutung von sequentiellen Transformationen in moderner Syntheseplanung [2,21-23] findet man in der Literatur noch keine einheitliche Namensgebung. Tandem-, Domino- oder Kaskadenreaktion sind die gebräuchlichsten Bezeichnungen, wobei mehrere ausführliche Übersichten [13,14] veröffentlicht wurden, deren Ziel eine weitgehende Zusammenstellung und Klassifizierung von sequentiellen Reaktionen nach involvierten Reaktionstypen ist. Gemeinsam ist sequentiellen Reaktionen, dass die für die nachfolgende Reaktion benötigte Funktionalität erst durch die erste Reaktion geformt wird. Dies birgt den Nachteil, dass häufig energiereiche Edukte benötigt werden. Eine Stärke sequentieller Reaktionen ist, dass für den Ablauf der nachfolgenden Reaktion(en) im Idealfall weder ein Wechsel der Reaktionsbedingungen, noch die Zugabe eines weiteren Reagenzes notwendig sind. Dies erlaubt die Einbeziehung labiler, schwer isolierbarer Zwischenstufen in die Syntheseplanung. Gleichzeitig kann eine nachfolgende Reaktion Gleichgewichte zu vermehrter Produktbildung verschieben oder sogar den Ablauf der initialen Reaktion an sich erst ermöglichen. Auf diese Weise können häufig sowohl Ausbeute als auch Selektivität im Vergleich zu einem schrittweisen Ablauf der Reaktionen gesteigert werden. Zusätzliche Reinigungsschritte werden gespart und Ausbeuteverluste vermieden. Diese aus synthetischer Sicht interessanten Vorteile sequentieller Reaktionen spiegeln sich in der zunehmenden Bedeutung der Methodik, dokumentiert einer Vielzahl umfangreicher Übersichtsartikel [4,13,14,16,24-26], wieder. Diese geben einen eindrucksvollen Überblick über die Effizienz sequenzieller Transformationen.

PROBLEMSTELLUNG

Eine moderne Syntheseplanung unter Einbeziehung von Tandemreaktionen erlaubt es häufig, in einem einzigen synthetischen Schritt zu komplexen Molekülen zu gelangen [13,14,23]. Werden in diesem Schritt stereogene Zentren gebildet, sollten diese möglichst stereoselektiv geformt werden. Der synthetische Wert und die hohe Selektivität pericyclischer Reaktionen machen eine Eingliederung besonders von Cycloadditionen in eine Tandemsequenz aus synthetischer Sicht interessant [4,14,15,25,26]. Eine Kombination von *Diels-Alder* Reaktionen mit sigmatropen Umlagerungen stellt in diesem Zusammenhang eine interessante Kombination dar [4].

Ein Beispiel ist die diastereoselektive Synthese des Isothiocyanatocyclohexens *rac-7*. Diese erstmals von S. Huber, R. Neier und Mitarbeitern [27] veröffentlichte Tandem *Diels-Alder* Reaktion/[3,3]-sigmatrope Thiocyanat/Isothiocyanat-Umlagerung konnte in nachfolgenden Arbeiten von J. Schoepfer et al. zur Synthese einer Vorstufe des Ibogamin-Alkaloid-Skeletts *rac-8* angewandt werden [28] (Schema 3).

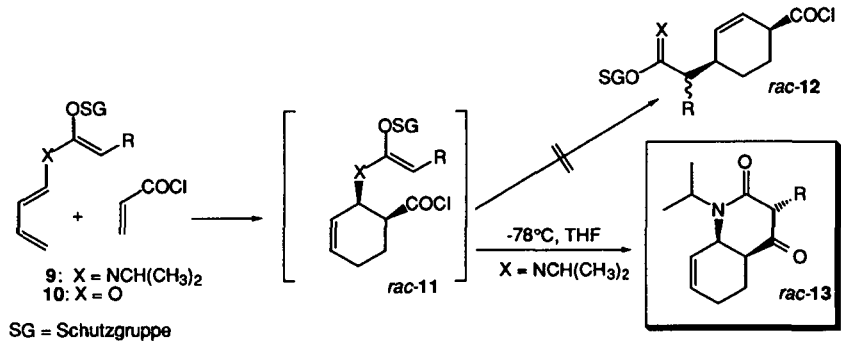


Schema 3: Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/[3,3]-sigmatrope Thiocyanat/Isothiocyanat-Umlagerung: Synthese des Ibogaminskeletts

Die Konfiguration des intermediären Produkts *rac-6* in Schema 3 wird durch die regio- sowie *endo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion eindeutig bestimmt. Aufgrund der suprafacialen Umlagerung wird ausschliesslich das *cis*-1,4-substituierte Cyclohexen *rac-7* gebildet.

Eine interessante Variation dieses Ansatzes wäre eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/Hetero-Cope-Umlagerung. Eine solche Tandemreaktion könnte, ausgehend von

Ketenacetale **9** oder **10**, unter Bildung von drei neuen C-C-Bindungen zu substituierten Cyclohexenen *rac-12* führen. Bei Verwendung unsymmetrisch substituierter Ketenacetale **9**, $R \neq H$, würde durch die Umlagerung ein neues exocyclisches Chiralitätszentrum gebildet. Die in Schema 4 zusammengefassten Arbeiten von M. Baak, A. Franz, R. Neier und Mitarbeitern [29-31] zeigten, dass die relativ einfach zugänglichen *N,O*-Ketenacetale **9** [29] unter den Reaktionsbedingungen nicht die gewünschte *Aza-Claisen-Umlagerung* eingingen, sondern über eine Tandem *Diels-Alder* Reaktion\Acylierung zum Bicyclus *rac-13* führten.

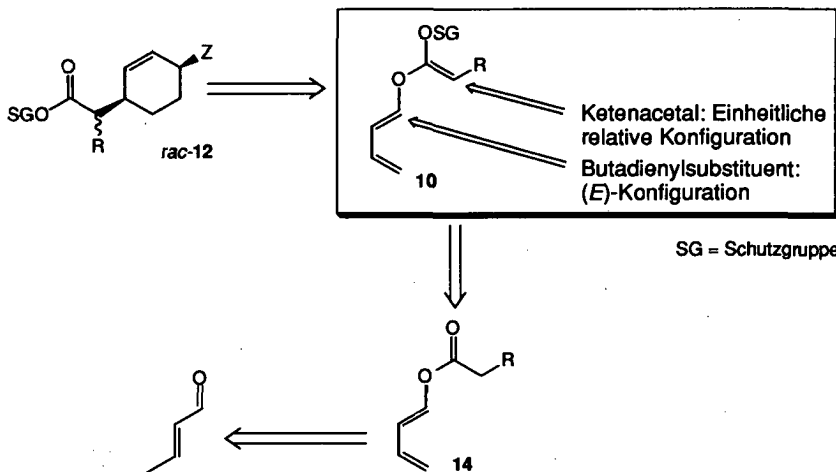


Schema 4: Ambivalenz der Tandemreaktion ausgehend von Ketenacetalen:
 Tandem *Diels-Alder* Reaktion\Acylierung *N,O*-Ketenacetalen **9**

Ziel dieser Arbeit war es die Möglichkeit einer Tandemreaktion der Sequenz *Diels-Alder* Reaktion\ [3,3]-sigmatrope Umlagerung, ausgehend von *O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilylketenacetalen des Typs **10** ($X=O$), auszuleuchten. Durch den Wechsel von *N,O*-Ketenacetalen **9** zu *O,O*-Ketenacetalen **10** könnte die zur Umlagerung notwendige Temperatur auf etwa 60°C gesenkt werden [32].

Die *O*-Butadienylketenacetale **10** sollten dabei durch Enolisierung der entsprechenden Butadienylester **14** erhalten werden. Diese wiederum könnten durch *O*-Acylierung von Crotonaldehyd synthetisiert werden.

Wie in Schema 5 veranschaulicht, war es notwendig, die *O,O*-Ketenacetale **10** in einer bestimmten relativen Konfiguration zu synthetisieren. (*Z*)-Butadiene reagieren in der Regel nicht in *Diels-Alder* Reaktionen. Im Falle einer Reaktion mit sehr reaktiven Dienophilen würde zudem das Produkt in einer anderen relative Konfiguration gebildet [33-37]. Entsprechend sollte der in der *Diels-Alder* Reaktion reagierende Butadienylrest von **10** (*E*)-Konfiguration aufweisen. Da weiterhin die Enolat-Konfiguration die Geometrie des Übergangszustands der Umlagerung beeinflusst [38], sollten unsymmetrisch substituierte Ketenacetale **10** ($R \neq H$) in einheitlicher relativer Konfiguration dargestellt werden.



Schema 5: Geplante Tandemreaktion von *O,O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen **10** und Synthesevorschlag für die Ketenacetale

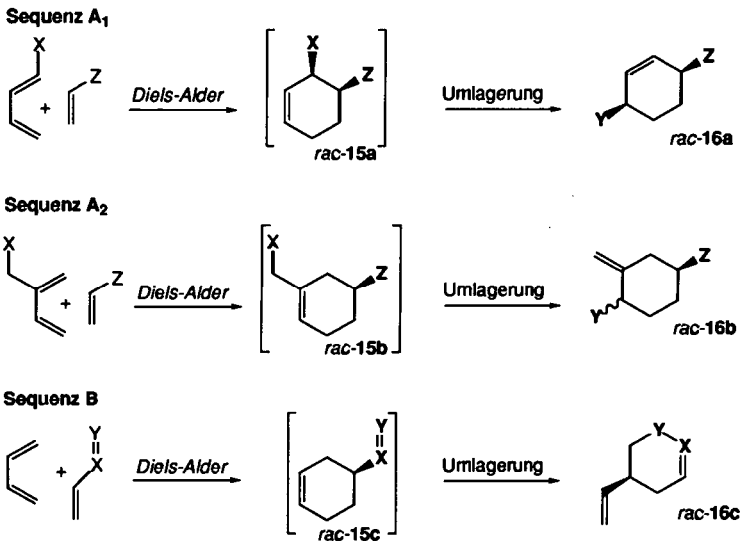
Ausgehend von *O,O*-Ketenacetalen **10** einheitlicher Konfiguration sollten Bedingungen für eine Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung erarbeitet werden. Desweiteren sollte die relative Konfiguration der erhaltenen Produkte bestimmt und mit einem Modell für den Übergangszustand der Umlagerung in Einklang gebracht werden.

THEORETISCHER TEIL

1. Tandemreaktionen der Sequenz *Diels-Alder* Reaktion/[3,3]-sigmatrope Umlagerung

Der Weg zur „idealen Synthese“ komplexer Moleküle führt nach P. Wender entweder über „strategy level“-Reaktionen, die in einem Schritt den gezielten Aufbau komplexer Strukturen gestatten, oder über die Kombination von mehreren Reaktionen in einer Sequenz [1,2]. Eine solche Kombination sollte möglichst zu einem höheren Niveau an Komplexität als die einzelne Reaktion führen. Die Einbindung von „strategy level“-Reaktionen wie der *Diels-Alder* Reaktion in eine Tandemsequenz hat also einen besonderen Reiz vor dem Hintergrund des Aufbaus komplexer Molekülstrukturen. Aufgrund des pericyclischen Charakters der *Diels-Alder* Reaktion bietet es sich an, sie mit einer weiteren pericyclischen Reaktion in einer Sequenz zu koppeln [4,15]. Ein wichtiger Grund hierfür ist sicherlich, dass pericyclische Reaktionen reagenzienunabhängig, d.h. thermisch verlaufen können. In einer Kombination zweier pericyclischer Reaktionen kann also das Problem unkompatibler Reagenzien vermieden werden. Eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/sigmatrope Umlagerung bietet den Vorteil, dass beide Reaktionen aus mechanistischer Sicht gut verstanden sind [33-36,39,40]. Hinzu kommt eine in der Regel hohe Selektivität dieser Reaktionen. Dies erlaubt die gezielte Konstruktion bestimmter Produktkonfigurationen durch Einsatz ausgewählter Startmaterialien. Dementsprechend sind in der Literatur viele Beispiele einer Sequenz *Diels-Alder* Reaktion/sigmatrope Umlagerung in Form von „taktischen Kombinationen“ [4], also in schrittweiser Durchführung bekannt.

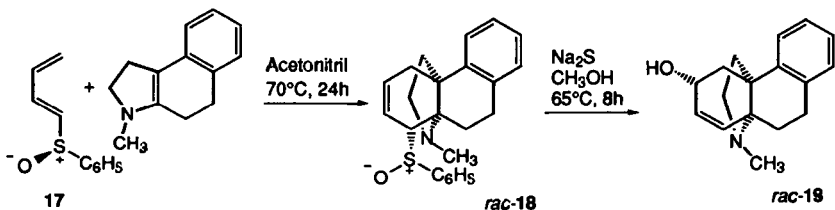
In einer solchen Sequenz gibt es prinzipiell drei mögliche Reaktionswege: Nach der *Diels-Alder* Reaktion zum cyclischen Intermediat 15a-c kann die Umlagerung aus dem Dienteil (Sequenzen A1 und A2, Schema 6) oder aus einem reaktiven Dienophil (Sequenz B, Schema 6) heraus folgen. Die Sequenz A1 führt formal zu einem *Diels-Alder*-Addukt (16a) von Ethen an ein, in elektronisch ungünstiger Weise 1,4-disubstituiertes Dien. Ein solches Produkt wäre in der Praxis meist nicht in einem Schritt synthetisierbar. Eine ähnliche Aussage kann für das aus Sequenz B gewonnene Produkt (16c) gemacht werden. Die der *Diels-Alder* Reaktion folgende Umlagerung aus dem Dienophilteil führt formal zu einem Produkt, das auf direktem Weg durch einen Rollentausch von Dien und Dienophil gebildet würde.



Schema 6: Möglichkeiten einer Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung

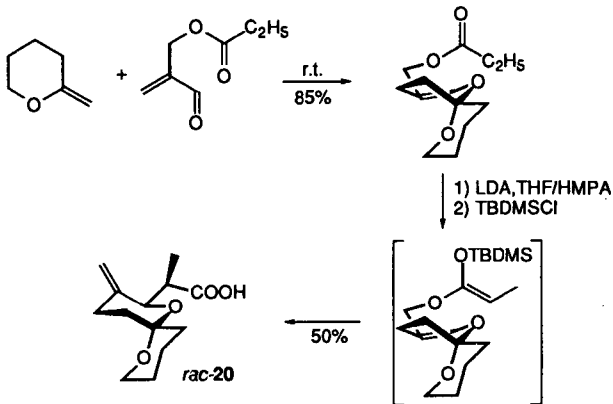
Verschiedene Beispiele [4] demonstrieren eindrucksvoll die Effizienz solcher Kombinationen. In einer eleganten Synthese des Hasubanan-Gerüsts *rac-19* (Schema 7) benutzten D. A. Evans et al. eine (taktische) Kombination von [4+2]-Cycloaddition und nachfolgender [2,3]-sigmatroper Umlagerung. Das durch die Cycloaddition entstandene Produkt *rac-18* lagerte in einem zweiten Schritt unter Einwirkung von Natriumsulfid in den Allylalkohol *rac-19* um.

Diese Sequenz *Diels-Alder* Reaktion/[2,3] sigmatrope Umlagerung von 1-Sulfinylbutadienen 17 konnte später [41-43] in einem Tandemprozess zur enantioselektiven Darstellung von Cyclohexenolen, ausgehend von chiralen 1-Sulfinylbutadienen, ausgebaut werden. Diese Reaktionen entsprechen, wie auch die schon in der Problemstellung (Schema 1) diskutierte Umlagerung von Butadienylthiocyanaten [27,28], der Sequenz A1 in Schema 6.



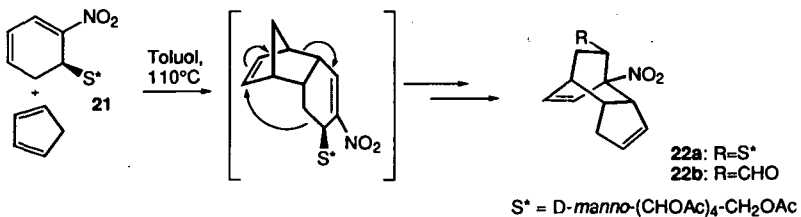
Schema 7: Umlagerung aus dem Dien: Aufbau des Hasubanan-Gerüsts 19 nach Evans

Ebenfalls eine taktische Kombination nach Sequenz A2 (Schema 6) wurde von P. Deslongchamps und Mitarbeiter [44] zur Synthese von Bicyclus *rac-20* (Schema 8) verwendet. Nach der *Diels-Alder* Reaktion wurde durch eine *Ireland-Claisen* Umlagerung das exocyclische chirale Zentrum in *rac-20* unter gleichzeitiger Bildung einer *exo*-Methylengruppe geformt.



Schema 8: Umlagerung aus dem Dien: Einführung eines exocyclischen chiralen Zentrums

J. A. Serrano und Mitarbeiter [45] setzten chirale 1-Nitro-cyclo-1,3-diene **21** in einer *Diels-Alder* Reaktion mit Cyclopentadien um. Das in facialer Stereoselektivität und hoch *endo*-selektiv gebildete *Diels-Alder*-Addukt lagerte unter den Reaktionsbedingungen direkt über einen bootförmigen Übergangszustand zum Tricyclus **22a** (Schema 9) um. Formal handelt es sich bei dem so gewonnenen Produkt um das Cycloaddukt einer Doppelbindung von Cyclopentadien an das Diensystem des 1-Nitro-cyclo-1,3-diens **21** (Sequenz B, Schema 6). Die als chirales Auxiliar benutzte Zuckerseitenkette konnte anschliessend in zwei Schritten zum enantiomerenreinen Tricyclus **22b** abgebaut werden.

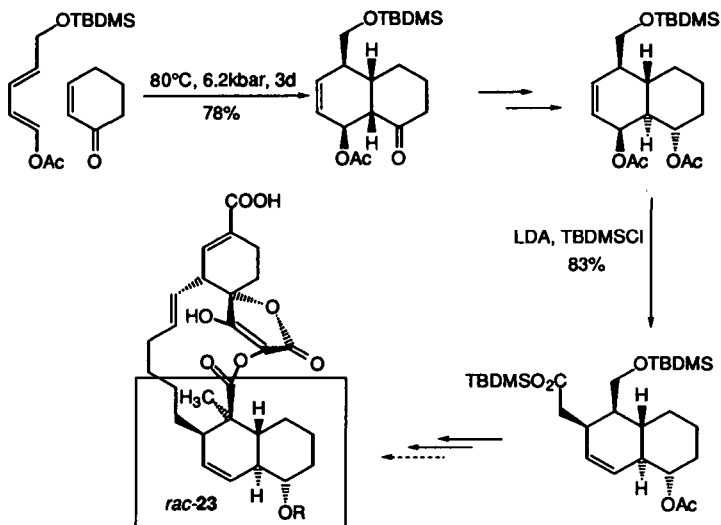


Schema 9: Umlagerung aus dem Dienophil: enantioselektive Synthese des Tricyclus **22b**

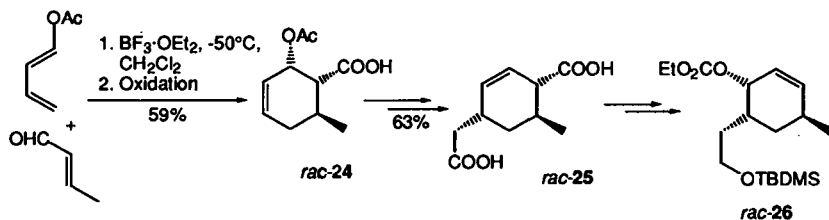
Auch die von uns im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung ist in Form taktischer Kombinationen in der Literatur bekannt. R. Hirsenkorn et al. benutzten die in Schema 10A zusammengefasste Kombination von *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung in einem Ansatz zur Darstellung der unteren Hälfte von Chlorothricolid (*rac*-23) [46]. Nach der *Diels-Alder* Reaktion, gefolgt von Epimerisierung und Reduktion/Veresterung der aus dem Dienophil stammenden Carbonylgruppe, lieferte die sich anschließende Umlagerung das gewünschte Substitutionsmuster am Ringsystem des Zielmoleküls.

J. M. Takacs et al. [47] benutzte eine ähnliche Reaktionsfolge (Schema 10B), um zu dem für mechanistische Studien der Palladium-katalysierten Eliminierung allylischer Carbonate benötigten Zielmolekül *rac*-26 zu gelangen. Die Lewis-Säure-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion von Butadienylacetat mit Crotonaldehyd ergab nach Jones Oxidation das *Diels-Alder*-Addukt *rac*-24. Dieses konnte nach TIPS-Veresterung der Carboxylgruppe und Enolisierung der Acetoxygruppe mit KHMDS/TBDMSCl in siedendem Benzol umgelagert werden. Nach Entschützung mit TBAF wurde die Säure *rac*-25 erhalten, die in fünf weiteren Schritten zum Endprodukt transformiert wurde.

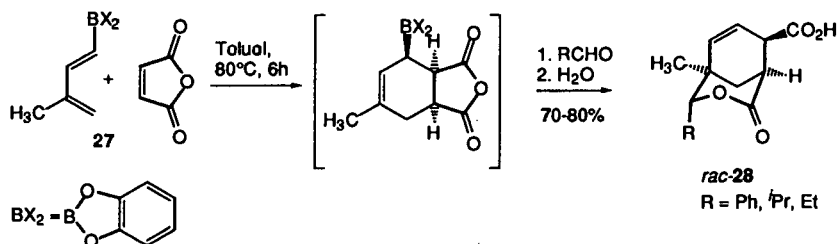
Schema A



Schema B

Schema 10: Taktische Kombinationen von *Diels-Alder* Reaktion mit *Ireland-Claisen* Umlagerung

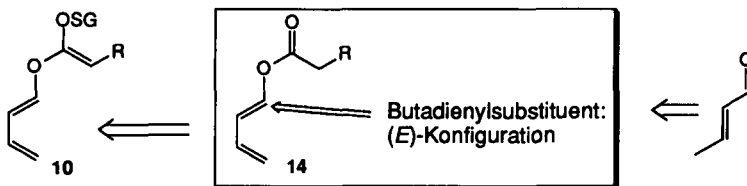
Zum Abschluss soll noch eine Methode erwähnt werden, die die selektive Bildung eines exocyclischen chiralen Zentrums an einem Cyclohexenderivat erlaubt [48,49]. Ausgehend von 1,3-Dienylboranaten **27** konnten die intermediären bicyclischen *Diels-Alder*-Addukte in einem zweiten Schritt mit Aldehyden abgefangen werden. Der so gebildete Alkohol cyclisierte mit dem aus Maleinsäureanhydrid stammenden cyclischen Anhydrid zum Bicyclus *rac-28*. Die Produkte wurden in guten Ausbeuten diastereoselektiv erhalten.

Schema 10: Diastereoselektive Einführung eines exocyclischen chiralen Zentrums an Cyclohexenderivate durch eine Sequenz *Diels-Alder* Reaktion/Aldolreaktion

Aus diesen Beispielen wird deutlich, dass sich die Effizienz mehrstufiger Synthesen durch Einbindung der Schlüsselreaktionen in einen Tandemprozess deutlich steigern liesse. Die ersten beiden hier zitierten Arbeiten benutzen für die Umlagerung das unsubstituierte, aus dem Acetat gebildete Ketenacetal. Entsprechend kann über die Selektivität der Umlagerung in Bezug auf die Bildung eines exocyclischen Chiralitätszentrums keine Aussage gemacht werden. Für unsere Zwecke interessant sind dagegen die jeweils zur selektiven Durchführung der *Diels-Alder* Reaktion verwendeten Bedingungen. Drei wichtige Methoden zur Durchführung von *Diels-Alder* Reaktionen: Anwendung von hohem Druck, Lewis-Säure-Katalyse und thermische Reaktion sind in diesen Beispielen beschrieben.

2. (E)-Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester

Wie in der Problemstellung dargelegt, wollten wir im Rahmen dieser Arbeit eine Tandemreaktion *Diels-Alder/Claisen-Umlagerung* ausgehend von variabel substituierten *O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen **10** untersuchen. Die Darstellung der Ketenacetale sollte dabei ausgehend von Carbonsäurebutadienylestern **14** erfolgen.



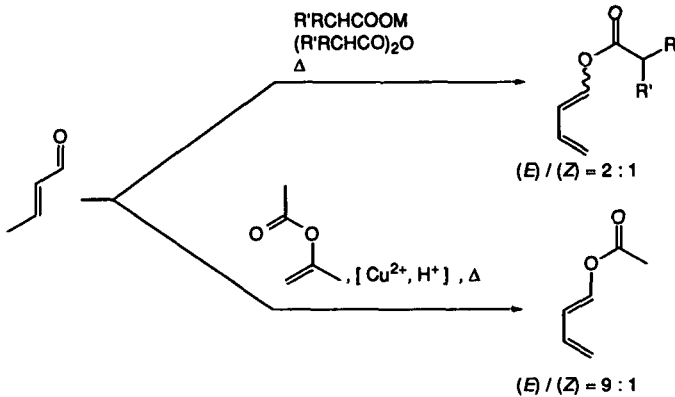
SG = Schutzgruppe

Schema 12: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung der Edukte für eine Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung

Da (*Z*)-substituierte Diene in *Diels-Alder* Reaktionen in der Regel nicht reagieren [33,34], sollte die von uns benutzte Methode zudem möglichst selektiv zu (*E*)-Butadienylestern führen. Weiterhin waren wir daran interessiert, eine möglichst variable Methode zur Darstellung unterschiedlich substituierter Carbonsäurebutadienylester **14** zur Verfügung zu haben.

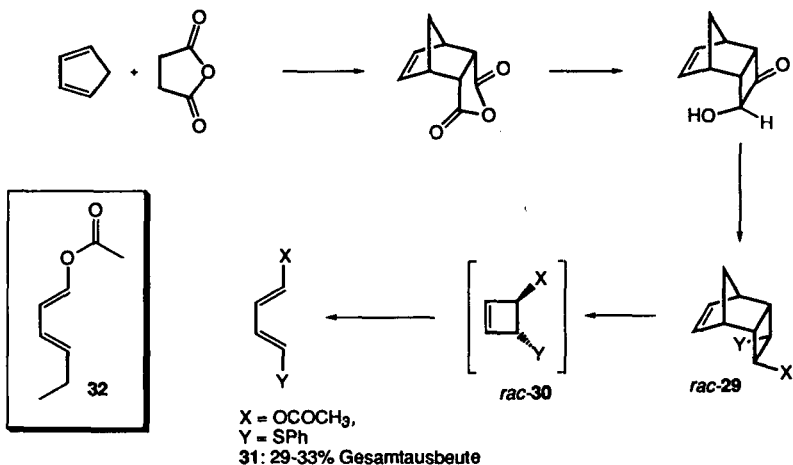
2.1. Literaturübersicht

Die meisten literaturbekanntesten Synthesen von Essigsäure- und Propionsäurebutadienylester beruhen auf einer *O*-Acylierung von Crotonaldehyd durch Erhitzen mit dem entsprechenden Säureanhydrid in Gegenwart eines Alkalisalzes der Säure [50,51]. Diese vielseitige Methode führt zu *E/Z*-Gemischen im Verhältnis von etwa 2:1. Entsprechend wird der käuflich erhältliche Essigsäurebutadienylester in *Diels-Alder* Reaktionen häufig als Isomerenmisch eingesetzt [50]. Wie in Schema 13 zusammengefasst, kann als Acylierungsmittel auch Essigsäureisopropenylester in Anwesenheit von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und TsOH verwendet werden. Diese Methode erlaubt die Darstellung von (*E*)-Acetoxybutadien in Ausbeuten >80% mit einer Selektivität von etwa 9:1 [52,53]. Da die Isopropenylester anderer Säuren als Essigsäure nicht käuflich erhältlich oder direkt zugänglich sind, erfüllt diese Methode nicht das Kriterium der Vielseitigkeit.



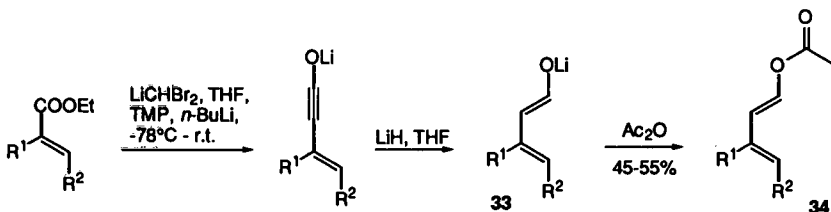
Schema 13: Klassische Methoden zur Darstellung von Butadienylestern 14

Weitere Methoden zur Synthese heterosubstituierter Diene wurden von M. Petzilka und J. I. Grayson in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [54]. Herauszuheben ist eine Methode, die in den Laboratorien von M. E. Jung [55] entwickelt und von B. M. Trost [56] et al. zu einer zuverlässigen Methode ausgearbeitet wurde. Sie beruht auf der pyrolytischen *Retro-Diels-Alder* Reaktion des entsprechend modifizierten Cycloaddukts *rac-29* mit nachfolgender conrotatorischer Ringöffnung des intermediär gebildeten Cyclobutens *rac-30*. Wie aus Schema 14 deutlich wird, hat diese Methode besonderen Wert, wenn individuell 1,4-substituierte Butadiene wie die Ester **31** oder **32** isomerenrein benötigt werden. Ein grosser Nachteil ist jedoch der hohe apparative und synthetische Aufwand.



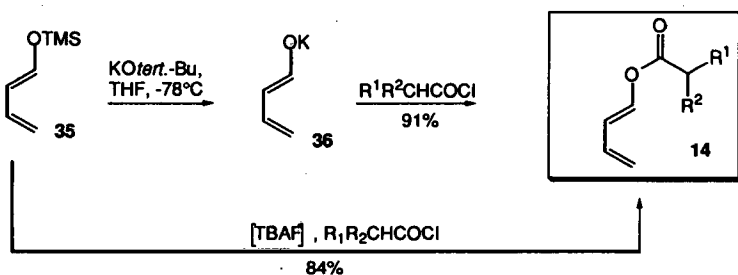
Schema 14: Darstellung von (E,E)-Butadienylestern durch Ringöffnung von Cyclobutenen

Eine Methode, die in guter Ausbeute *E,E*-selektiv zu 4-Alkyl- oder Aryl-substituierten Butadienylestern führt, wurde in der Gruppe von C. J. Kowalski [57] entwickelt. Ausgehend von α,β -ungesättigten Estern werden in einer Eintopfreaktion durch reduktive Homologisierung (*E,E*-Dienolate **33** gebildet, die dann mit einem Säureanhydrid zum entsprechenden Ester **34** abgefangen werden können (Schema 15).



Schema 15: Darstellung von (*E,E*)-Butadienylestern durch reduktive Homologisierung

Einen anderen Ansatz wählten P. Duhamel et al. [58,59]. Spaltung von (*E*)-Trimethylsilyloxybutadien **35** durch Kalium *tert*-Butanolat führt zum Kaliumbutadienolat **36**, das mit Carbonsäurechloriden zum (*E*)-Carbonsäurebutadienylester **14** abgefangen werden kann (Schema 16). Diese Methode lässt die Verwendung anderer harter Elektrophile zu. Der (*E*)-Silylenolether **35** ist nach einer von P. Cazeau et al. entwickelten Methode in 55% Ausbeute zugänglich [60]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die von D. Limat und M. Schlosser veröffentlichte Methode zur *in situ* Entschützung und Acylierung von Silylenolether **35** mit Acylfluoriden in Anwesenheit katalytischer Mengen TBAF (Schema 16) [61].

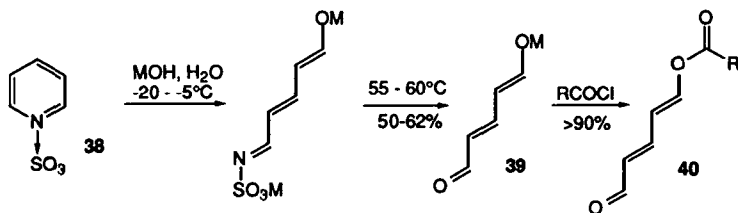


Schema 16: Synthese von Butadienylestern durch Desilylierung-Acylierung

Zwei weitere Methoden, in denen zuerst resonanzstabilisierte Enolate isoliert und dann in einem zweiten Schritt acyliert werden, sind im folgenden zusammengefasst.

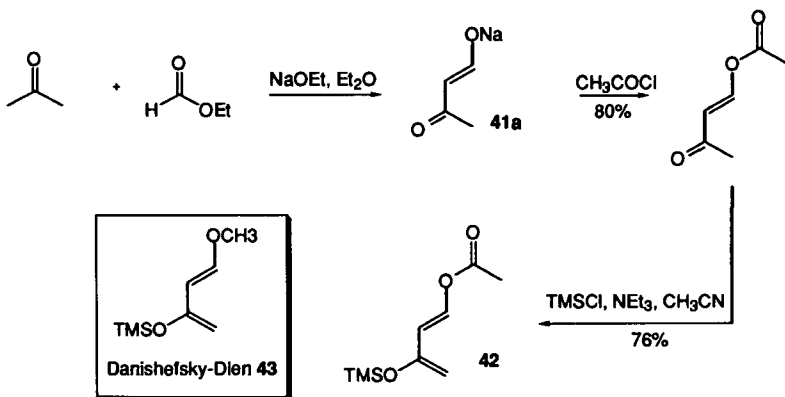
Durch basische Öffnung von Pyridinium-1-sulfonat **38** wird ein Alkalisalz von Glutaconaldehyd erhalten, dass als (*E,E*)-Isomer vorliegt [62-64]. Dieses kann anschliessend,

wie in Schema 17 gezeigt, acyliert und weiter modifiziert werden. Die verschiedenen synthetischen Möglichkeiten ausgehend von Glutaconaldehyd wurden von J. Becher in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [64]. Dieser Ansatz bietet gegenüber der Eintopfreaktion von C. J. Kowalski [57] (Schema 15) den Vorteil, dass der Ester 40 eine funktionelle Gruppe trägt, die entsprechend den synthetischen Anforderungen modifiziert werden kann.



Schema 17: Darstellung und Veresterung von Glutaconaldehyd ausgehend von Pyridinium-1-sulfonat

In Analogie zum wohl populärsten in *Diels-Alder* Reaktionen verwendeten Dien, dem Danishefsky-Dien 43 [65], kann das Butadienylsystem auch durch Acylierung [66] eines Salzes von Acetoacetaldehyd 41a [67] und anschließende Enolisierung [60,66,68] erhalten werden. Dieser in Schema 18 zusammengefasste Ansatz ist in der Literatur ausschliesslich für (*E*)-Essigsäure-3-TMSO-buta-1,3-dienylester (42) beschrieben. Eine Variation, vor allem des Acylierungsmittels, sollte jedoch ohne Probleme möglich sein.



Schema 18: Darstellung von (*E*)-Essigsäure-3-TMSO-buta-1,3-dienylester (42)

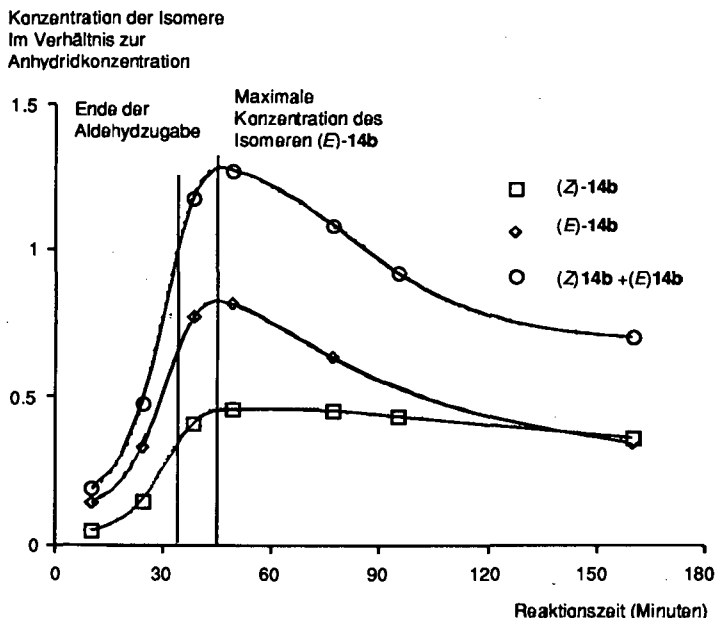
Die Einführung der Trialkylsilanyloxygruppe in Position 3 der Diene 42 und 43 hat eine im Vergleich zum unsubstituierten Dien erheblich höhere Reaktivität in *Diels-Alder* Reaktionen zur Folge [33,65,69,70].

2.2. Synthese der Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester

2.2.1. Synthese nach der Anhydridmethode

Die ersten Versuche auf dem Weg zur Darstellung der Ketenacetale **10** wurden ausgehend von Propionsäurebutadienylester **14b** durchgeführt. Dieser Ester und seine Derivate zeigen einfach zu überprüfende NMR-Spektren, und die Isomerenverhältnisse sind durch GC überprüfbar. Aufgrund der einfachen Zugänglichkeit des Esters durch Acylierung von Crotonaldehyd mit Propionsäureanhydrid in der Hitze, entschlossen wir uns, zuerst mit dieser Methode zu arbeiten. Dabei wird Crotonaldehyd langsam zu einer auf etwa 150°C geheizten Mischung von Anhydrid und Salz der Säure getropft. In der Literatur werden sowohl das Natrium- [51] als auch das Kalium Salz [53] verwendet. Die angegebenen Ausbeuten für die entsprechenden Essigsäurebutadienylester sind 35% (Na⁺), respektive 73% (K⁺).

Untersuchungen des Reaktionsverlaufs mittels GC zeigten eine unterschiedliche Reaktivität in Abhängigkeit des eingesetzten Salzes. Die Reaktion war in Anwesenheit von Natriumpropionat (145°C) erst etwa 90 Minuten nach Ende der Zugabe von Crotonaldehyd beendet. Mit Kaliumpropionat (155°C) war die Reaktion dagegen schon etwa 10 Minuten nach Ende der Zugabe beendet.



Figur 1: Verlauf der Acylierung von Crotonaldehyd mit Propionsäureanhydrid

Ein interessantes Ergebnis war die in Figur 1 erkennbare Abnahme des (*E*)-Isomeren im Verhältnis zum (*Z*)-Isomeren bei fortgesetztem Erhitzen nach Ende der Reaktion. Daraus resultiert letztendlich eine Annäherung *E/Z*-Verhältnisses an 1. Dies bedeutet, dass für ein optimales *E/Z*-Verhältnis die Reaktion unmittelbar nach dem vollständigen Umsatz von Crotonaldehyd abgebrochen werden muss. Wir erhielten unter diesen Bedingungen maximal 60% Ausbeute bei einem Isomerenverhältnis von $\approx 2:1$.

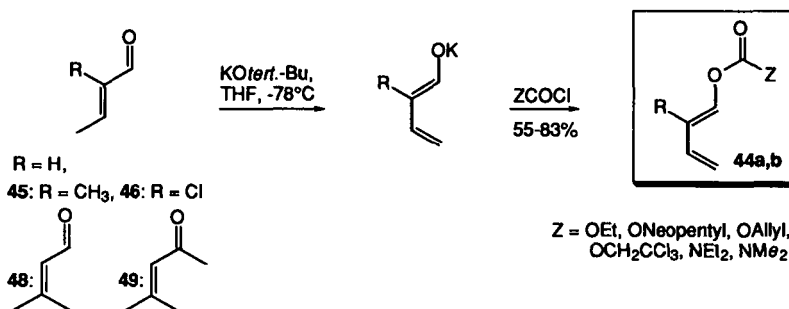
Ein Nachteil dieser Methode ist die nur langsame Hydrolyse des überschüssigen Säureanhydrids bei der wässrigen Aufarbeitung des Produkts. Da das Anhydrid bei der folgenden Destillation nur schwer vom Produkt zu trennen ist und zudem im $^1\text{H-NMR}$ fast identische Verschiebungen zeigt, zogen wir eine Hydrolyse des Anhydrids durch Rühren im Zweiphasensystem Ether/gesättigte NaCO_3 -Lösung für etwa 7 Stunden (in der Regel über Nacht) einer destillativen Trennung vor. Diese Methode führt vermutlich zu einer Hydrolyse des Esters und damit zu einer verringerten Ausbeute im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Werten. Hingegen konnte auf diese Weise das Anhydrid vollständig hydrolysiert werden.

2.2.2. *E*-Selektive Synthese der Carbonsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester

Da die nach der oben beschriebenen Methode erhaltenen Isomerenverhältnisse für unsere Zwecke unzureichend waren, entschlossen wir uns, nach einer Alternative zu suchen, die einen stereoselektiven Zugang zu (*E*)-Butadienylestern erlaubte. Eine solche Alternative sollte nach Möglichkeit das Säurechlorid zur Acylierung verwenden, da dieses in der wässrigen Aufarbeitung problemlos hydrolysiert werden kann. Zudem sind Säurechloride in der Regel leichter zugänglich als die entsprechenden Anhydride. Dies war wichtig im Hinblick auf die Vielseitigkeit der Methode.

Aus den Ergebnissen von P. Duhamel und Mitarbeitern (Schema 16) [59] wurde klar, dass das Kalium-Enolat von Crotonaldehyd mit Säurechloriden selektiv *O*-acyliert werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur: je stärker die Trennung des Ionenpaares Enolatanion-Kation, desto besser ist das Verhältnis von, *O*- zu *C*-Acylierung [71-73]. Entsprechend kann eine Acylierungsreaktion durch geeignete Wahl des Gegenions, der Lösungsmittelpolarität und des Acylierungsmittels weitgehend gesteuert werden. Zudem wussten wir aus eigenen Versuchen, dass Crotonaldehyd mit LHMDs in THF/DMPU bei -80°C selektiv zum (*E*)-Enolat deprotoniert werden kann. Wir suchten also eine Base, die stark genug ist, um Crotonaldehyd bei etwa -80°C vollständig zu deprotonieren und gleichzeitig ein möglichst nacktes Enolat-Ion erzeugt. Versuche mit LHMDs in THF/HMPA führten zum (*E*)-Propionsäurebutadienylester, allerdings in sehr geringen Ausbeuten. Hier musste die Abfangreaktion mit dem Säureanhydrid vorgenommen werden; nach Abfangen mit Propionsäurechlorid wurde kein Produkt isoliert.

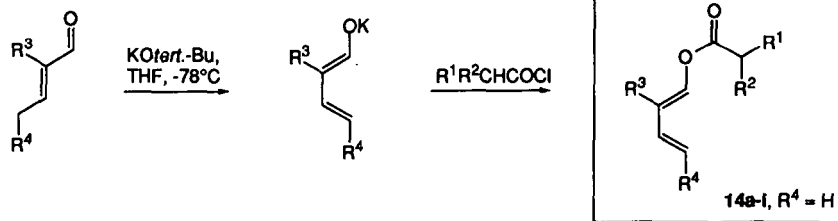
Eine gezielte Literatursuche führte uns daraufhin zu einer Veröffentlichung von P.F. De Cusati und R. A. Olofson. Sie verwendeten Kalium *tert.*-Butanolat in THF zur vollständigen Deprotonierung von Crotonaldehyd bei -80°C [74,75]. Eine vollständige Deprotonierung ist notwendig, da sonst Seitenreaktionen wie Aldol- und Michaelkondensationen des Aldehyds zu beobachten wären. Das Enolat wurde *E*-selektiv gebildet und konnte mit Chloroformaten und Carbamoylchloriden zu Butadienylcarbonaten 44a und -carbamaten 44b abgefangen werden. Unter den Reaktionsbedingungen reagieren *tert.*-Butanol und überschüssiges Butanolat nicht oder nur geringfügig mit dem Acylierungsmittel. Die Produkte konnten in 55-83% Ausbeute isoliert werden (Schema 19).



Schema 19: Darstellung der (*E*)-Butadienylcarboxylate und Carbamate nach DeCusati und Olofson

Die von De Cusati und Olofson beschriebene Methode ist nicht auf die Acylierung von Crotonaldehyd beschränkt. Auch Tiglinaldehyd 45, 2-Chlorocrotonaldehyd 46 und Mesityloxid 49 können selektiv deprotoniert werden, während die Acylierung von Senecioaldehyd 48 zu Isomerengemischen führt.

Wir entschlossen uns, diese Methode für die Synthese der (*E*)-Butadienylester zu modifizieren. Es zeigte sich, dass das durch Kalium *tert.*-Butanolat gebildete (*E*)-Enolat von Crotonaldehyd durch verschiedene Säurechloride abgefangen werden kann. Dabei wurde zuerst durch langsames Zufließenlassen von Crotonaldehyd in eine -80°C kalte Lösung von Kalium *tert.*-Butanolat in THF das Enolat gebildet, was durch eine tief-gelbe Färbung der Lösung erkennbar war. Anschliessend wurde eine Lösung des Säurechlorids zugegeben, wobei die Temperatur auf maximal -50°C stieg. Die Bildung von *tert.*-Butylestern als Nebenprodukt konnte durch einen bei dieser Temperatur ausgeführten wässrigen Quench der Reaktion unterdrückt werden. Wässrige Aufarbeitung und Reinigung durch Destillation (bzw. Rekrystallisation) ergaben die (*E*)-Butadienylester 14a-i in 55-81% Ausbeute (Schema 20).



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute
14a	H	H	H	55
14b	CH ₃	H	H	66
14c	CH ₃	CH ₃	H	63
14d	OCH ₃	H	H	58
14e	Phthalimido	H	H	81 ^{*1}
14f	CH ₃	H	CH ₃	71
14h	BOC-NH	CH ₃	H	47 ^{*2}
14i	COCH ₃	H	H	38

*¹ Reinigung durch Rekrystallisation

*² Rohprodukt, Ausbeute vor Chromatographie

Schema 20: Darstellung der (E)-Carbonsäurebutadienylester

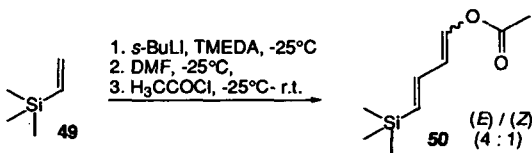
Die NMR-Spektren der Rohprodukte zeigen vollständigen Umsatz von Crotonaldehyd und abgesehen von noch vorhandenem *tert*-Butanol keine Verunreinigungen. Der nach der Destillation zurückgebliebene Rückstand zeigt breite Signale im Alken- und Alkanbereich des ¹H-NMR-Spektrums die vor der Destillation nicht erkennbar waren. Dies lässt den Schluss zu, dass der Hauptteil des Verlusts in der Ausbeute auf Nebenreaktionen während der Destillation zurückzuführen ist. Die vergleichsweise hohe Ausbeute des durch Rekrystallisation gereinigten Phthalimidoessigsäure-butadienylesters 14e bestätigt diese Vermutung. Der Zusatz von BHT als Radikalinhibitor während der Destillation führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse. Bereits destilliertes Produkt konnte praktisch ohne Rückstand (auch in Anwesenheit von *tert*-Butanol) redestilliert werden. Um Verunreinigungen, die eine Polymerisation hervorrufen könnten, weitgehend zu entfernen, wurde deshalb mit Hexan als unpolarem Lösungsmittel extrahiert und nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ über Celite filtriert.

Um die Vielseitigkeit dieser Methode im Hinblick auf synthetisch interessante, unkonventionell substituierte (E)-Butadienylester auszuleuchten, wurden *N*-BOC-Alanin-*N*-Carboxyanhydrid und Diketen [76] als Acylierungsmittel verwendet. Die entsprechenden *N*-BOC-Alanin- und Acetessigsäurebutadienylester 14h und 14i wurden in 47 respective 38%

Ausbeute erhalten. Mit Lithium-Essigsäureesterenolaten reagierten *N*-geschützte *N*-Carboxyanhydride unter vergleichbaren Bedingungen selektiv unter *C*-Acylierung [77].

Die Methode ist dagegen nicht zu Darstellung terminal substituierter Butadienyl-Ester (Schema 20, $R^4 \neq H$) anzuwenden. Offensichtlich reicht die Basizität von Kalium *tert*-Butanolat in THF nicht aus, um zum Beispiel 2-Hexenal vollständig zu deprotonieren. Eine Untersuchung von C. A. Brown [78] zeigte, dass die Basizität von Kalium-trialkylmethoxiden mit zunehmender Grösse der Alkylreste stark zunimmt. Dieser Effekt wurde anhand der Gleichgewichtskonstante für die Enolisierung von Pinacolon ($(CH_3)_3COCH_3$, $pK_a = 20.8$) in THF festgestellt. Für Kalium *tert*-Butanolat wurde $K = 6.7$ gefunden, während das Gleichgewicht mit Tri-*sek*-alkylmethanolaten wie Kalium Tricyclohexylmethanolat etwa um den Faktor 100 zum Enolat verschoben war. Der Wechsel von Kalium *tert*-Butanolat zu sterisch stärker gehinderten Kalium Alkoholaten könnte also zu einer Erweiterung des Spektrums der hier vorgestellten Methode auch auf 4-substituierte α,β -ungesättigte Aldehyde führen.

Dies wäre besonders im Hinblick auf mit raumgreifenden Gruppen substituierte Aldehyde interessant. In einer von M. Koreeda und M. A. Ciufolini [79,80] vorgestellten Eintopfreaktion (Schema 21) kann ausgehend von Allyl-TMS der Essigsäure-(4-TMS-buta-1,3-dienyl)-ester erhalten werden. Bei der Reaktionstemperatur von $-25^\circ C$ wird das Produkt in 4-Position *E*-selektiv gebildet. An Position 1 dagegen wurde ein *E/Z*-Verhältnis von 4:1 beobachtet. Dieses Verhältnis entspricht dem nach den Beobachtungen von De Cusati et al. [74] für diese Temperatur erwarteten Ergebnis. Ein Zwischenschritt von Isolierung des Aldehyds und anschliessender Deprotonierung bei tieferer Temperatur könnte also zu einer *E/E*-selektiven Synthese führen.



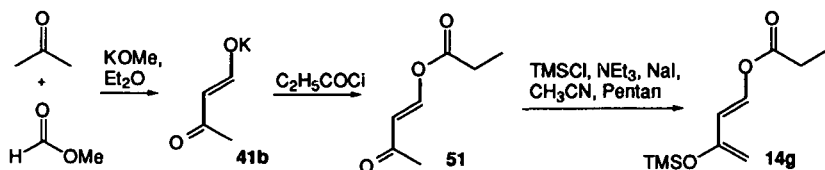
Schema 21: Darstellung von Essigsäure-(4-TMS-buta-1,3-dienyl)-ester (50)

Alternativ könnte die von P. Duhamel [58,59] (Schema 16) vorgeschlagene Methode zum Ergebnis führen. Dies setzt voraus, dass der aus 4-TMS-Crotonaldehyd gebildete Silylenolether *E,E*-selektiv darstellbar ist. Gleiches gilt für die Acylierung von Senecioaldehyd 48 (Schema 19), die nach der hier beschriebenen Methode unselektiv verläuft. Der entsprechende Silylenolether ist *E*-selektiv erhältlich [81], so dass über diesen Umweg auch der Enolester synthetisierbar sein sollte.

Zusammengefasst stellt die Deprotonierung von Crotonaldehyd durch Kalium *tert.*-Butanolat mit nachfolgender *O*-Acylierung eine einfache und vielseitige Methode zur *E*-selektiven Darstellung von Carbonsäurebutadienylestern dar. In einem Schritt können die Ester, ausgehend von in der Regel kommerziell erhältlichen Ausgangsprodukten, in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Methode lässt sowohl eine breite Variation des Acylierungsmittels als auch eine gewisse Variation des eingesetzten Aldehyds zu.

2.2.3. Synthese von (*E*)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)

Die Darstellung des in der Literatur nicht bekannten (*E*)-Propionsäure-(3-TMSO-buta-1,3-dien-1-yl)-esters (14g) erfolgte in Anlehnung an die bekannte Synthese des Essigsäurederivats 42 [66] (Schema 18). Aufgrund der Erfahrungen in Bezug auf die Reaktivität des Enolats in Abhängigkeit vom Gegenion entschlossen wir uns, im ersten Schritt Kalium buten-3-on-1-oxid (41b) [82] statt des in der Literatur verwendeten Natriumsalzes [66,67] zu synthetisieren. Dazu kondensierten wir Ameisensäuremethylester mit dem unter Einwirkung von Kalium Methanolat gebildeten Acetonenolat. Das Produkt konnte als beige-weißer Feststoff in 78% Ausbeute erhalten werden. Die Acylierung mit Propionsäurechlorid erfolgte nach der Vorschrift von R. P. Potman et al. [66]. Der (*E*)-Propionsäure-buten-3-on-1-yl-ester 51 [83] konnte in 55% Ausbeute isoliert werden.



Schema 22: Darstellung von (*E*)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)

Aufgrund der Bedeutung des zu 14g analogen Danishefsky-Diens 43 in der organischen Synthese sind viele Methoden zur Transformation eines Ketons wie 51 in das entsprechende Silylenolat 14g bekannt [50,60,65,66,68-70,81,84]. Ausgehend von der von R. P. Potman et al. zur Darstellung des Essigsäurederivats verwendeten Methode (TMSCl, TEA, CH₃CN, 50°C, 12h, nicht-wässrige Aufarbeitung) benutzten wir eine mildere, von P. Cazeau et al. [60] veröffentlichte Methode (TMSCl, TEA, NaI, Pentan\CH₃CN, -15°C-r.t., 12h, wässrige Aufarbeitung). Auf diese Weise konnte (*E*)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester 14g in 76% Ausbeute isoliert werden. Die im letzten Schritt verwendete Methode zur Enolisierung hat den Nachteil, nur auf in Pentan lösliche Ester anwendbar zu sein. Alternativ kann die Enolisierung jedoch mit Trialkylsilyltriflats erreicht werden [85]. Dieser Weg bietet also einen vielseitigen und einfachen Einstieg in die Synthese von 3-TMSO-substituierten (*E*)-Butadienylestern.

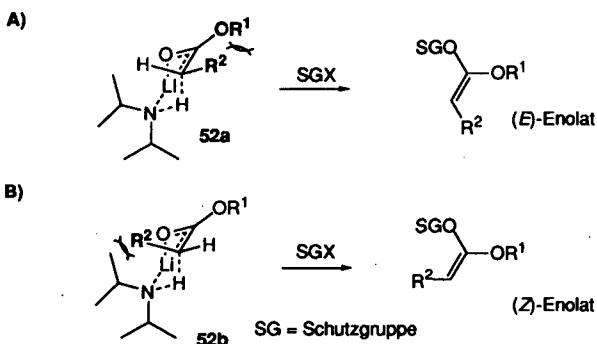
3. Darstellung der Ketenacetale

3.1. Methoden zur selektiven Darstellung von Esterenolaten

Esterenolate sind unverzichtbare Schlüsselverbindungen zur stereoselektiven Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Sie können in Aldolreaktionen [86,87], aber auch in *Claisen*-Umlagerungen [32,38] eingesetzt werden. Die relative Konfiguration der Produkte dieser Reaktionen hängt in der Regel von der Konfiguration der Enolate ab. Die kontrollierte Darstellung von Esterenolaten bestimmter relativer Konfiguration gehört deshalb zu den Grundwerkzeugen synthetischer organischer Chemie. Dies machte systematische Studien zur gezielten Darstellung von Ketenacetalen definierter Konfiguration notwendig [88].

Um Missverständnisse bei der folgenden Diskussion der Enolatkonfigurationen vorzubeugen, wird grundsätzlich dem Enolatsauerstoffatom höhere Priorität als dem Alkoxy-sauerstoffatom gegeben [89]. Dies entspricht in einigen Fällen nicht den CIP-Regeln [90], erlaubt aber eine einheitliche Bezeichnung der Konfiguration für Lithium- und Silylenolate unabhängig vom Gegenion.

Ansatzpunkt zum Verständnis der stereoselektiven Bildung von Lithium Esterenolaten mit Dialkylamidbasen sind die zwei in Figur 2 dargestellten Übergangszustände [38,88]. Der sechsgliedrige cyclische Übergangszustand **52a** in Figur 2A stellt ein Modell für die Deprotonierung in Abwesenheit von komplexierenden Zusätzen dar [38,91].



Figur 2: Übergangszustände der Bildung von (E)- und (Z)-Esterenolaten

Durch die starke koordinative Bindung des Lithiumions sowohl an den Carbonylsauerstoff als auch an die Aminbase verhindern 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen R^2 und dem Amin den alternativen Übergangszustand **52b**. Der Zusatz von polaren, aprotischen Lösungsmitteln erhöht dagegen die Solvatisierung des Kations und die starken koordinative Bindungen im cyclischen Übergangszustand werden gelockert. Im Grenzfall kann selbst ein

acyclischer Übergangszustand angenommen werden. Der Einfluss der 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen R^2 und dem Amin nimmt also ab, während die sterische Wechselwirkung von OR^1 und R^2 bestehen bleibt. Entsprechend wird Übergangszustand 52b gegenüber 52a bevorzugt.

Systematische Untersuchungen in der Gruppe von R. E. Ireland [88] zielten auf ein besseres Verständnis der zur selektiven Bildung von Esterenolaten notwendigen Bedingungen. In einer ersten Testreihe wurde die Lösungsmittelzusammensetzung bei der Deprotonierung von Ethylpropionat durch Lithium Diisopropylamid (LDA) variiert (Tabelle 1). Während in THF selektiv das (*E*)-Enolat im Verhältnis 94:6 erzeugt wird, kann durch Zusatz von polaren, aprotischen Lösungsmitteln das Verhältnis von (*E*)/(*Z*)-Enolat auf bis zu 7:93 in THF/ 45% DMPU geändert werden.

Tabelle 1: Verschiedene Versuchsreihen zur Selektivität der Bildung von Esterenolaten

Lösungsmittel	Ester : Base	<i>E</i> : <i>Z</i>	Ausbeute
THF	1 : 1	94 : 6	90
THF / 30% DMPU	1 : 1	31 : 69	85
THF / 45% DMPU	1 : 1	7 : 93	90
THF / 23% HMPA	1 : 1	15 : 85	90
THF	1.4 : 1	50 : 50	5
THF	1.2 : 1	80 : 20	35
THF	1.1 : 1	94 : 6	90
THF	0.6 : 1	94 : 6	90
THF / 30% DMPU	1.2 : 1	2 : 98	70
THF / 30% DMPU	0.5 : 1	40 : 60	95

In einer zweiten Testreihe, in der das Verhältnis von Ester zu Base systematisch geändert wurde, konnten zusammenfassend die folgenden Punkte beobachtet werden:

1. In THF verändert eine Abnahme des Verhältnisses Ester/Base nicht die *E*-Selektivität der Enolatbildung. In gemischten Lösungsmittelsystemen nimmt dagegen die *Z*-Selektivität ab.
2. Ein Esterüberschuss führt in THF zu einer drastischen Abnahme der Ausbeute und einer deutlichen Abnahme der *E*-Selektivität. Im gemischten Lösungsmittelsystem führt ein Esterüberschuss zu deutlich höherer *Z*-Selektivität und leicht geringeren Ausbeuten. Die Abnahme der Ausbeute wurde durch Nebenprodukte, die unter anderem aus *Claisen*-Kondensationen entstanden und NMR-spektroskopisch nachweisbar waren, erklärt.

Aus diesen Ergebnissen und aus Equilibrierungsversuchen an vorgefertigten Enolatmischungen zogen Ireland und Mitarbeiter den Schluss, dass beide Enolatkonfigurationen kinetisch kontrolliert gebildet werden. Die bei einem Überschuss an Ester beobachtbaren Änderungen der Selektivität sind auf eine kinetische Diastereomerentrennung der Enolatmischung zurückzuführen. Das (*E*)-Enolat ist 2.6mal (THF) bis 1.4mal (THF/HMPA) reaktiver gegenüber Abfangreagenzien (wie TBDMSCl oder einem Estermolekül im Überschuss) als das (*Z*)-Enolat [88].

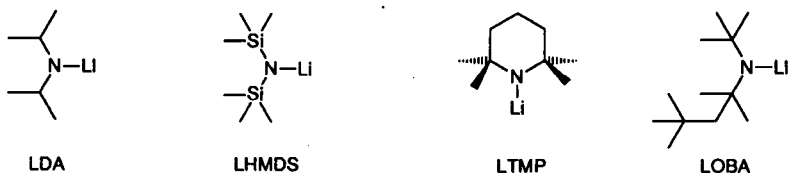
Diese Ergebnisse widersprechen scheinbar einer Untersuchung von E. J. Corey und A. W. Gross [92]. Sie konnten die Verträglichkeit von Trialkylsilylchloriden mit Trialkylamidbasen in einem eleganten Experiment nutzen, um durch einen grossen Überschuss von TMSCl bei der Deprotonierung von Diethylketon im THF/HMPA-Lösungsmittelsystem das kinetisch kontrollierte *E/Z*-Verhältnis festzuhalten. Ihre Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Selektivität der Bildung von Ketonenolaten bei Abfang durch internen Quench

Lösungsmittel	Methode	Äquivalente TMSCl	<i>Z</i> : <i>E</i>
THF	interner Quench		2 : 98
THF / HMPA	interner Quench	8	63 : 37
THF / HMPA	interner Quench	17	54 : 46
THF / HMPA	sequentieller Quench		82 : 18

Corey und Gross schlossen daraus, dass im polaren Lösungsmittelsystem einer eher unselektiven Deprotonierung des Ketons eine Isomerisierung des Enolats zum (*Z*)-Enolat nachfolgt. Dieser Schluss konnte von Ireland für die Esterenolate nicht bestätigt werden [88]. Trotzdem verhinderte diese Studie vermutlich einen breiteren Einsatz von in situ Abfangreagenzien bei der gezielten Darstellung von (*Z*)-Esterenolaten in gemischten Lösungsmittelsystemen.

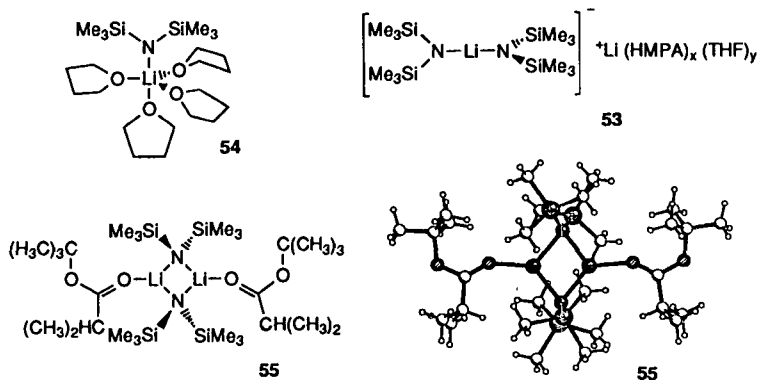
Der grossen Bedeutung einer selektiven Enolatbildung entsprechend sind in der Literatur viele Arbeiten zur Optimierung der Selektivitäten bekannt. Der erste Ansatzpunkt war die zur Deprotonierung verwendete Base.



Figur 3: Sterisch anspruchsvolle Lithium-Dialkylamidbasen

In THF zeigten sich sterisch anspruchsvollere Basen wie Lithium *tert.*-Octyl-*tert.*-butylamid (LOBA) [92] oder Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid (LTMP) [91,93,94] im Vergleich zu LDA überlegen. LTMP konnte zur *E*-selektiven Deprotonierung von α - oder β -heterosubstituierten Estern verwendet werden [95]. Unter normalen Deprotonierungsbedingungen formen diese Ester in der Regel intramolekulare Chelate und entsprechend (*Z*)-Enolate [95-97]. Die selektiven Deprotonierungen durch LOBA und LTMP konnten jeweils durch den Abgang des Enolats per internem Quench mit TMSCl unterstützt werden. B. H. Lipshutz et al. konnten zeigen, dass TMSCl (im Gegensatz zu TBDMSCl) in Anwesenheit von LDA zur Bildung von LiCl führt [98]. LDA und TMSCl sind folglich nicht vollständig kompatibel. Andererseits führt gerade die *in situ* Bildung von Lithiumsalzen zu besseren Selektivitäten bei der Deprotonierung von Ketonen [93,98].

Zur selektiven Darstellung von (*Z*)-Enolaten kann dagegen die weichere Base Lithium Hexamethyldisilazid (LHMDS) in polaren Lösungsmittelgemischen verwendet werden [88,99,100]. Unter diesen Bedingungen ist LHMDS gegenüber LDA überlegen. Detaillierte Untersuchungen in der Gruppe von D. B. Collum [100] zeigten, dass LHMDS in Anwesenheit schon geringer Mengen HMPA leicht das Ionenpaar 53 bildet (Figur 4). Damit zeichnet es sich im Vergleich zu den anderen üblichen Lithium Dialkylamidbasen aus. Dieser vermutlich durch die bessere Stabilisierung des Anions im TMS_2N^- -Fragment verursachte Effekt könnte unserer Meinung nach für die im Experiment beobachteten höheren Selektivitäten von LHMDS/HMPA verantwortlich sein.

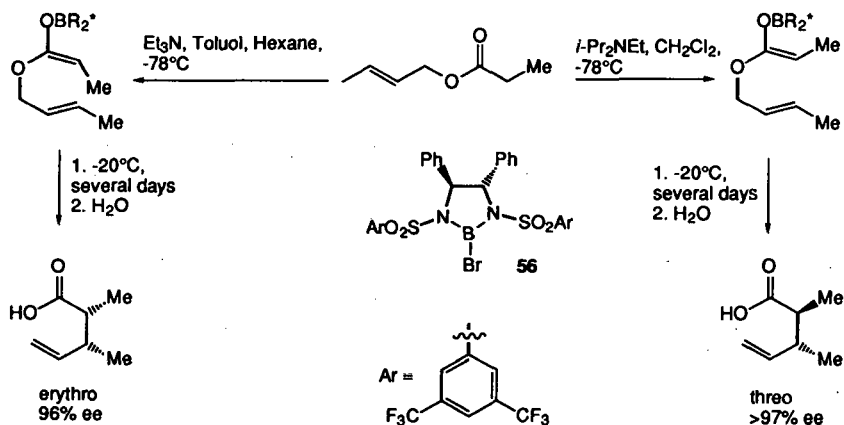


Figur 4: Strukturen von LHMDS in Anwesenheit unterschiedlicher Liganden

Dagegen scheint LHMDS nach Berichten von Ireland [88] und Heathcock [89] in reinem THF nicht genügend reaktiv zu sein, um eine effiziente Deprotonierung von Estern zu erreichen. Von Ireland et al. [101] stammt die widersprüchliche Angabe, dass eine Deprotonierung mit LHMDS in THF bei -100°C selektiv das (*Z*)-Enolat erzeugt. Dies ist

vermutlich dadurch zu erklären, dass die Deprotonierung erst nach Zugabe des Abfangreagenzes TBDMSCl, welches in HMPA gelöst zugegeben wurde, und somit in Anwesenheit von HMPA stattfand. Nach Untersuchungen von Collum und Mitarbeitern liegt LHMDS in THF, vor allem bei tiefen Temperaturen, vermehrt als tetrasolvatisierter Komplex mit vermutlich trigonal bipyramidaler Struktur **54** vor [99]. Zudem ist der Ligandenaustausch etherischer Lösungsmittel (bis auf stark gehinderte Ether wie *i*-Pr₂O, 2,2,5,5-Tetramethyl-THF) an LHMDS in der NMR-Zeitskala langsam. Der Grund für die ungenügende Reaktivität von LHMDS in THF könnte also in einer gesättigten Koordinationssphäre des Lithiumions bei langsamem Ligandenaustausch liegen. Zum anderen bildet LHMDS mit Carbonsäureestern stabile dimere Addukte **55**, die für *tert*-Butylpivalat und selbst das im Prinzip enolisierbare *tert*-Butylisobutyrat kristallisiert werden konnten [102]. Diese Komplexe sind strukturell nicht in der Lage, die zur Deprotonierung notwendige Geometrie einzunehmen.

In der Literatur sind wenige Alternativen zum bis hier beschriebenen Prinzip - zuerst Deprotonierung, dann Abfang des Enolats - bekannt. Koordinierung des Abfangreagenzes an den Estercarbonylsauerstoff und anschließende Deprotonierung durch Trialkylaminbasen führt nur für wenige Abfangreagenzien zum Ziel. So reagieren Trialkylsilyltriflate nur mit besonders aktivierten Estern [85]. Esterenolborinate konnten in den Arbeitsgruppen von H. C. Brown ((*c*-Hex)₂BI, NEt₃) [103] und S. Masamune (Bu₂BOTf, *i*-Pr₂NEt) [104] synthetisiert werden. Die Verbindungen wurden direkt in Aldolreaktionen weiterverwendet.



Schema 23: Stereoselektive Bildung von Borenolaten und ihre *Claisen* Umlagerung

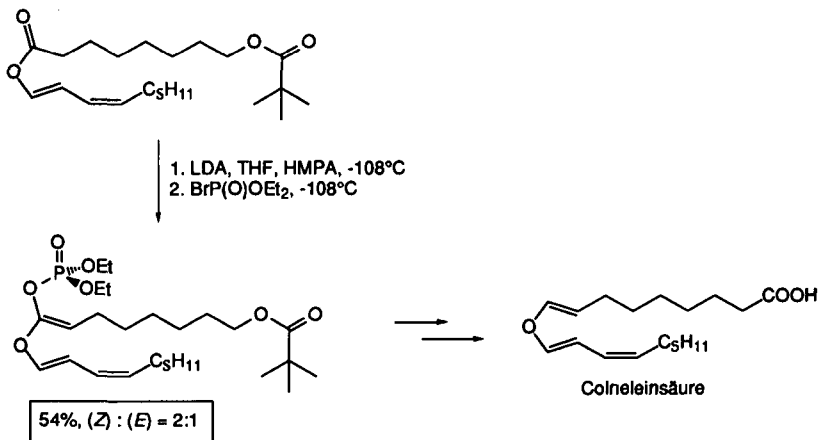
E. J. Corey und D. H. Lee [105] verwendeten das recycelbare, chirale Borreagenz **56** zur stereoselektiven Bildung von Allylesterenolaten und deren hoch diastereoselektiven Umlagerung zu chiralen γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren. Wie in Schema 23 deutlich wird,

führt der einfache Wechsel der *tert.*-Aminbase von NEt_3 zu *i*- Pr_2NEt bei gleichzeitigem Wechsel des Lösungsmittels zur selektiven Bildung des (*Z*)- bzw. des (*E*)-Enolats. Die anschliessende Umlagerung der acyclischen Esterenolate erfolgt über einen sesselförmigen Übergangszustand. Dieser Ansatz konnte zur enantioselektiven Totalsynthese von β -Elementen und Fuscol genutzt werden [106].

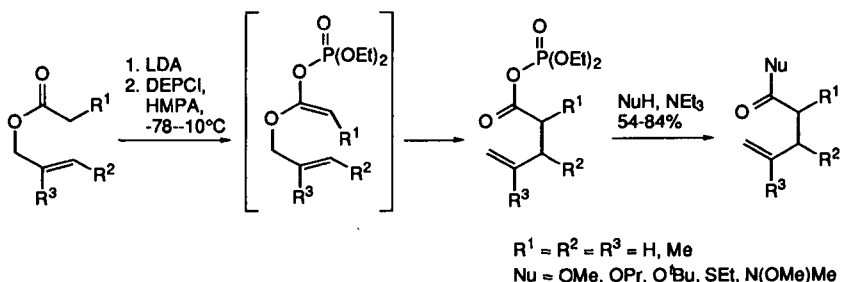
3.2. Darstellung der Ketenacetale

Wir entschlossen uns, zur Darstellung der Ketenacetale **10** nach dem Prinzip Deprotonierung/Abfang des Esterenolats vorzugehen. Die grosse Aktivität von Borenolaten in Aldolreaktionen [103,104] könnte im Zusammenhang mit den für eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung benötigten Dienophilen (die in der Regel eine angreifbare Carbonylgruppe und ein Michael-System enthalten) zu Nebenreaktionen führen. Geeignete Abfangreagenzien schienen uns zum einen *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) [50] und das zu Enolphosphaten führende Diethylphosphorobromidat (DEPBr) [107,108] zu sein. TBDMSCl führt zu Silylenolaten, die in der Regel stabil genug sind, um eine wässrige Aufarbeitung ohne Hydrolyse zu überstehen [38]. Es ist das routinemässig für *Ireland-Claisen*-Umlagerungen verwendete Abfangreagenz [38,88]. DEPBr [107,109] wurde von E. J. Corey und S. W. Wright in der einzigen uns bekannten Synthese einer der *O*-Butadienyl-*O*-trialkylsilyl-ketenacetalen **10** verwandten Verbindung **57** benutzt. Das Enolphosphat **57** stellt eine Zwischenstufe zur Synthese von Colneleinsäure **58** dar [107] (Schema 24). Die Darstellung des als (*Z*)-Enolat benötigten **57** erfolgte im Lösungsmittelsystem THF/HMPA bei -108°C . Corey und Wright stellten oberhalb dieser Temperatur, besonders in Anwesenheit von HMPA, lebhaftes Ketenbildung fest. Bei Temperaturen unterhalb -108°C begann HMPA aus der Reaktionsmischung auszufallen. Nach dieser Methode wurde **57** als 2:1-Mischung des (*Z*)/(*E*)-Enolats erhalten. Dabei zeigte sich das Enol **57** stabil genug, um über Säulenchromatographie gereinigt zu werden.

Die *Claisen*-Umlagerung von Enolphosphaten wurde von R. L. Funk et al. beschrieben [110]. Die Umlagerung acyclischer Allylester-phosphorenolate erfolgte bei vergleichbarer Diastereoselektivität in etwas höherer Geschwindigkeit als die der entsprechenden Silylenolate (Schema 25). Zudem bieten die nach der Umlagerung entstehenden gemischten Anhydride gegenüber Silylestern den Vorteil, direkt vielseitig über nucleophilen Angriff zu Amid, Thioestern oder Estern derivatisierbar zu sein [110]. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Reinheit der Enolphosphate und ihrer Umlagerungsprodukte über ^{31}P -NMR leicht zu kontrollieren ist.



Schema 24: Totalsynthese von Colneleinsäure (58):
Darstellung von *O*-Butadienyl-*O*-phosphoryl-ketenacetalen

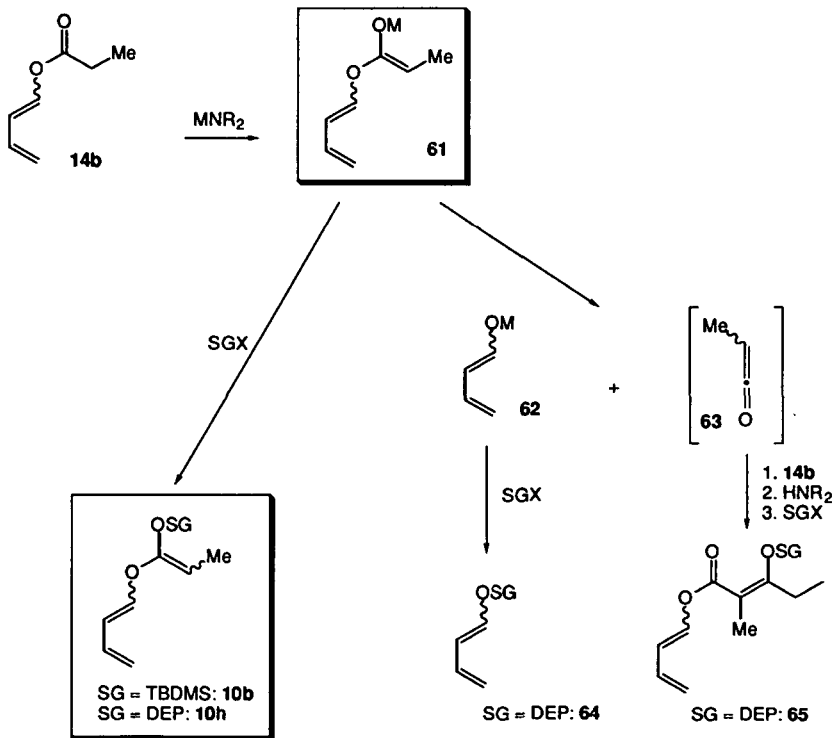


Schema 25: Umlagerung von Enolphosphaten

3.2.1. Erste Versuche

Unsere ersten Versuche lehnten sich an die Vorschrift von Corey und Wright [107] an. Aufgrund der Toxizität von HMPA entschlossen wir uns, zu Beginn ohne diesen Lösungsmittelzusatz zu arbeiten. Zur Deprotonierung wurde LDA verwendet. Dies sollte bevorzugt das (*E*)-Enolat ergeben [88]. Dabei wurde die Lösung des Propionsäure-butadienylesters **14b** zu einer frisch hergestellten Lösung von LDA in THF bei einer Temperatur kleiner -108°C zugetropft. Anschliessend wurde DEPBr, in THF gelöst, bei gleicher Temperatur zugegeben. Die Reagenzienzugabe erfolgte jeweils über eine gekühlte Kanüle (gefrorenes MeOH, -95°C). Es zeigte sich, dass die nach wässriger Aufarbeitung erhaltenen Produkte ohne Zersetzung durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden

können. Dieses Verfahren ergab im besten Fall eine Ausbeute von 15% bei einem Verhältnis der (*E*)/(*Z*)-Enolate von etwa 3:1.



Schema 26: Synthese der Enolate 10h und bei der Synthese beobachtete Zerfallsprozesse

Tabelle3: Charakteristische Daten^{*1} für die Enolate 10h und die Zerfallsprodukte 64 und 65

	10h: (<i>E</i>)-Enolat	10h: (<i>Z</i>)-Enolat	(<i>E</i>)-64	(<i>Z</i>)-64	(<i>E</i>)-65	(<i>Z</i>)-65
³¹ P-NMR ^{*2}	-6.2	-6.0	-4.0	-4.1	-7.4	-7.3
<i>R_T</i> ^{*3}	0.50		0.44		0.40	

^{*1} SG = P(O)(OEt)₂; ^{*2} in ppm, gegen H₃PO₄; ^{*3} (Hexan/EtOAc = 1:1)

Schon die ersten Versuche zeigten die Temperaturempfindlichkeit der Reaktion. Es konnte beobachtet werden, dass die ursprünglich gelbe Reaktionslösung bei einer Temperatur grösser als -106°C schlagartig in dunkles Orange übergeht. Schema 26 zeigt den Zerfallsweg zu den von uns beobachteten Nebenprodukten. Nach der Deprotonierung des Esters 14b kann

entweder durch Abfang des Enolats das gewünschte Enolphosphat **10h** gebildet werden; oder es folgt ein Zerfall in das Keten **63** und Butadienolat **62**. Offensichtlich stellt in der Synthese der Ketenacetale **10** die Stabilität des Butadienolats, die uns zu der Synthese der Ester **14** geführt hatte, ein Problem dar. Diese Stabilität macht **62** zu einer guten Abgangsgruppe und fördert damit den Zerfall des Esterenolats. Das dabei gebildete Keten reagiert im folgenden unter anderem mit einem weiteren Enolatmolekül zu einem Kondensationsprodukt, das als Enolphosphat **65** isoliert werden konnte. Die verschiedenen Produkte sind im Proton-entkoppelten ^{31}P -NMR leicht identifizierbar. Die verschiedenen chemischen Verschiebungen für die einzelnen Isomere sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Da die R_f -Werte der drei Produkte nahezu identisch sind, musste eine Bildung der Nebenprodukte möglichst unterdrückt werden.

Ein Ziel war es nun, die Reaktionstemperatur besser kontrollierbar zu machen. Die Zugabe der Reagenzien über eine gekühlte Kanüle hatte sich als umständlich erwiesen. Da mit flüssigem Stickstoff gekühlt werden musste, war ständig die Gefahr eines Einfrierens der Lösung in der Kanüle gegeben (Smp. (THF) = -108°C). Dadurch war die Lösung beim Eintreten in die Reaktionsmischung nicht kalt genug und führte einen deutlich beobachtbaren Anstieg der Kolbentemperatur mit sich. Eine Alternative war die Zugabe der Reagenzien durch Zufließenlassen über die gekühlte Kolbenwand. Mit dieser Methode konnten grössere Mengen Reagenzienlösung ohne deutlichen Wechsel der Innentemperatur zugegeben werden. Für das Kältebad erwies sich letztendlich Ethanol, der eine geringe Menge Wasser enthalten sollte (und deshalb nicht einfriert), als beste Lösung. Die Abkühlung erfolgte über eine mit flüssigem Stickstoff gespeiste Kühlschlange.

Als nächstes erschien es uns notwendig, die Abfangreaktion des Enolats zu beschleunigen. Deshalb entschlossen wir uns, die Reaktivität des Enolats durch Zusatz von HMPA zu erhöhen. Die nicht-toxische Mischung THF / 45% DMPU [88] konnte nicht benutzt werden, da sie schon bei Temperaturen oberhalb -100°C zum Einfrieren der Reaktionslösung führte. Um die Zusammensetzung der Reaktionslösung besser variieren zu können wechselten wir gleichzeitig zu einer 1 molaren Lösung von LHMDs in THF als Base. Die bei der Darstellung von LDA implizierte Menge Hexan (Lösungsmittel für das verwendete *n*-BuLi) konnte so variabel durch Pentan oder andere Lösungsmittel ersetzt werden. Zudem hatte LHMDs für die in Anwesenheit von HMPA entstehenden (*Z*)-Enolate die besseren Selektivitäten gezeigt [88]. Es zeigte sich bald, dass das Enolphosphat **10h** nach diesen Modifikationen in besseren Ausbeuten und *Z*-selektiv erhalten werden konnte. Im besten Fall konnte **10h** nach wässriger Aufarbeitung und Filtration über Silica zur Entfernung von HMPA in 73% Rohausbeute erhalten werden.

Trotzdem blieben die Ergebnisse weit von der Reproduzierbarkeit entfernt. Ein Faktor war das schon in der Publikation von Corey et al. [107] erwähnte Einfrieren von HMPA bei zu tiefer Temperatur. In diesem Fall schien die Abfangreaktion des Enolats derart verlangsamt,

dass nach wässrigem Quench unter -110°C grosse Mengen Edukt beobachtet wurden. Der Prozess des Einfrierens schien unter anderem abhängig von der Geschwindigkeit des Abkühlens und damit kaum kontrollierbar. Häufig froh die Reaktionsmischung erst etwa 30 Minuten nach Beendigung der Reagenzienzugabe aus. Eine scheinbare Lösung dieses Problems war der Ersatz von Pentan durch 2-Methyl-THF als Co-Lösungsmittel. Durch die Methylgruppe ist die Symmetrie von THF gebrochen und 2-Methyl-THF friert nicht ein, sondern erstarrt bei etwa -135°C zu einem Glas. 2-Methyl-THF hat im Vergleich zu THF sehr ähnliche Lösungseigenschaften für LHMDS [99]. Die von uns verwendete Mischung THF/2-Methyl-THF (2:1) mit 15-25Vol% HMPA blieb auch bis zu Temperaturen von -125°C klar und rührbar. Allerdings erhöhten wir durch Ersatz von Pentan durch 2-Methyl-THF die Polarität des Lösungsmittelgemisches. Zudem konnten B. L. Lucht und D. B. Collum in ihrer Studie herausfinden, dass das LHMDS-Monomer in 2-Methyl-THF auch bei tiefen Temperaturen nur trisolvatisiert ist [99]. Eine veränderte Solvatisierung von Base oder Enolat könnte also dessen Reaktivität im Vergleich zu reinen THF-Lösungen erhöhen. Trotz der praktischen Vorteile des neuen Lösungsmittelsystems gelang es uns nicht, das Produkt frei von Nebenprodukten zu erhalten. Tabelle 4 fasst einige Ergebnisse in unterschiedlichen Lösungsmittelsystemen, mit verschiedenen Basen und Abfangreagenzien zusammen.

Tabelle 4: Ergebnisse charakteristischer Versuche zur Darstellung des Ketenacetals 10h

Versuch ^{*1}	Base	Co-Lösungsmittel ^{*1}	Lösungsmittelzusatz	Abfangreagenz	relative Ausbeute ^{*3} 10h:64:14h
1 ^{*2}	LDA	Hexan	-	DEPBr	7 ^{*4} : 59 : 34
2 ^{*2}	LHMDS	-	-	DEPBr	kein 10h
3	LHMDS	2-Me-THF	-	TMSOTf	58 : 5 : 37
4	LHMDS	2-Me-THF	TMEDA	DEPBr	24 ^{*4} : 3 : 73
5	LHMDS	Pentan	HMPA	DEPBr-intern	2 : 14 : 84
6 ^{*2}	LHMDS	Pentan	HMPA	DEPBr	96 : 4 : 0
7 ^{*2}	LHMDS	Ether	HMPA	DEPBr	44 : 22 : 34
8	LHMDS	2-Me-THF	HMPA	DEPBr	11 : 35 : 54
9	NaHMDS	Pentan	-	DEPBr	21 : 26 : 53
10 ^{*2}	KHMDS	-	-	DEPBr	kein 10h

*¹ Standardbedingungen: THF, T < -108°C , sequentieller Quench, wässriger Quench bei T < -108°C ;

*² wässriger Quench erst bei T > -108°C ;

*³ mol%, nicht isolierte Produkte, bestimmt durch ³¹P- und ¹H-NMR;

*⁴ hauptsächlich (E)-Enolat.

Diese Ergebnisse lassen sich zu folgenden Beobachtungen zusammenfassen:

1. Je stärker die Ionenpaartrennung, d.h. je polarer das Lösungsmittelsystem oder je grösser das Kation, desto stärker ist der Zerfall des Enolats in die Nebenprodukte (Versuche 6-10).
2. Die Basen LHMDs und NaHMDs (Versuche 2 und 9) führen ohne Zusatz von HMPA zu keiner [88,89] oder unvollständiger Deprotonierung. Die Verwendung des Lösungsmittelsystems THF/2-Methyl-THF für LHMDs in Kombination mit einem reaktiveren Abfangreagenz (TMSOTf, Versuch 3) kann den Reaktionsverlauf zur Bildung des gewünschten Produkts hin verändern. Ein Zusatz von TMEDA hat den gleichen Effekt und führt bevorzugt zur Bildung des (*E*)-Enolats (Versuch 4).
3. Die Polarität des Lösungsmittelsystems THF/Pentan/HMPA scheint für den Reaktionsablauf Deprotonierung/Abfang des Enolats (sequentieller Quench) am besten geeignet zu sein. Es hat aber den Nachteil, dass es durch das nicht kontrollierbare Einfrieren von HMPA zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führt. Der Zusatz von 2-Methyl-THF vermeidet dieses Problem, führt aber zu verstärktem Zerfall des Enolats in die Nebenprodukte.
4. Die Abfangreaktion ist in Abwesenheit von HMPA (nicht zugegeben oder ausgefroren) langsam. Dies führt letztendlich zur Zersetzung des Esterenolats. Eine Veränderung des Lösungsmittelsystems oder des Abfangreagenzes können die Abfangreaktion beschleunigen.

Aufgrund dieser Beobachtungen sahen wir zwei Methoden, um die stereoselektive Synthese der Esterenolate **10** zu erreichen:

1. (*E*)-Esterenolate **10** sollten mit einer harten, sterisch gehinderten Base wie LTMP erzeugt werden. Die Reaktivität und Selektivität von LTMP kann durch verschiedene Zusätze erhöht werden. So kann das für Ketonenolisierung wesentlich effizientere LTMP·LiBr aus dem stabilen, nicht-hygrokopischen TMP·HBr in situ durch Deprotonierung mit *n*-BuLi hergestellt werden [93]. Im Gegensatz zu LDA und LHMDs kann LTMP durch das chelatisierende Diamin TMEDA auch in Anwesenheit von THF zu einer Mischung von TMEDA-solvatisiertem Monomer und THF-solvatisiertem Dimer deaggregiert werden [91]. Dies sollte die Reaktivität der Base (und des Enolats?) erhöhen. Unabhängig davon könnte ein Zusatz von 2-Methyl-THF oder vermutlich besser 2,2-Dimethyl-THF sowohl die Deprotonierung als auch die Abfangreaktion des Esterenolats beschleunigen (2,2-Dimethyl-THF führt mit LHMDs präferenziell zum trisolvatisierten Monomer im Verhältnis 34:1, während 2-Methyl-THF ein Verhältnis von 1:7.3 zugunsten des Dimers zeigt [99]). Nach der Deprotonierung sollte kein Temperaturwechsel mehr stattfinden. Dies lässt als einzige Möglichkeit einen internen Quench durch basenkompatible (Silyl-) Abfangreagenzien zu. Dazu sollten möglichst

reaktive Reagenzien verwendet werden. Kann auch so kein vollständiger Abfang des Enolats erreicht werden, müsste eine entsprechende Menge HMPA-Lösung unter genauer Kontrolle der Temperatur nachträglich zugegeben werden. Diese letzte Möglichkeit birgt jedoch die Gefahr einer Zersetzung des Enolats und sollte möglichst vermieden werden.

2. Für die selektive Bildung des (Z)-Enolats hatten wir dagegen die optimalen Verhältnisse mehr oder weniger gefunden. Für die Reproduzierbarkeit der Ausbeuten war ein Lösungsmittelsystem wie THF/2-Methyl-THF/HMPA unerlässlich. Ziel war es also, den Zeitraum zwischen Entstehung des Enolats und Abfangreaktion zu minimisieren und jede nachträgliche Temperaturerhöhung zu vermeiden. Dies konnte nur durch Anwesenheit des Abfangreagenzes in der Reaktionsmischung während der Deprotonierung erreicht werden. In der Literatur wurde die „internal quench“-Methode in Anwesenheit von HMPA schon zum Abfang labiler geschützter β -Amino-Esterenolate verwendet [112]. Dies war allerdings mit einem Verlust der Z-Selektivität verbunden. Vermutlich aufgrund des Einflusses des Corey-Artikels [92] über die kinetische Kontrolle bei der Deprotonierung von Ketonen sind uns keine weiteren Beispiele eines „internal quench“-Verfahrens in Anwesenheit von HMPA bekannt. Da wir für die Durchführung dieses Prozesses schon die entsprechenden Erfahrungen hatten, entschlossen wir uns, die weiteren Experimente in diese Richtung zu lenken.

3.2.2. Darstellung der Ketenacetale: Optimierte Synthesebedingungen

Das von uns anvisierte „internal quench“-Verfahren schloss die weitere Benutzung von DEPBr als Abfangreagenz aus. Schon während der in Kapitel 3.2.1 erwähnten Versuche hatte sich gezeigt, dass die Zugabe des Esters zu einer vorgefertigten Mischung von LHMDs/DEPBr in THF/2-Methyl-THF/HMPA nicht zu einer sauberen Produktbildung führt (Versuch 5, Tabelle 4). Es ist zu vermuten, dass DEPBr und LHMDs unter den Versuchsbedingungen nicht kompatibel sind. Aus diesem Grund entschlossen wir uns, das zu relativ hydrolysestabilen Produkten führende TBDMSCI als Abfangreagenz zu benutzen. Dies sollte eine wässrige Aufarbeitung der Ketenacetale und damit eine rasche und kontrollierte Entfernung von HMPA erlauben.

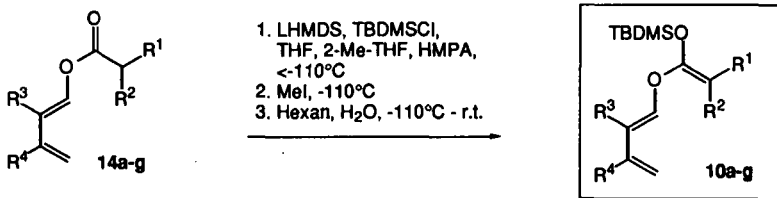
Entsprechend wurde eine Lösung von LHMDs (1.3eq.) in THF in einem Sulfierkolben mit mechanischem Rührer und Innenthermometer vorgelegt und auf etwa -115°C abgekühlt. Während des Abkühlprozesses wurde erst HMPA bei etwa -50°C direkt in die Lösung eingespritzt, anschliessend eine Lösung von TBDMSCI (1.3eq.) in 2-Methyl-THF bei etwa der gleichen Temperatur. Es wurde darauf geachtet, dass sich eine klare Lösung gebildet hatte. Andernfalls konnten ausgefallenes oder am Kolbenrand eingefrorenes HMPA durch Aufwärmen auf maximal etwa -30°C in Lösung gebracht werden. Die so erhaltene Lösung

enthielt THF/2-Methyl-THF im Verhältnis von etwa 2:1 mit 15-25 Vol% HMPA. Zu der nun -115°C kalten Lösung wurde dann eine Lösung des Esters (1eq.) in einer 2:1-Mischung von THF/2-Methyl-THF über die Kolbenwand zugegeben. Die Zugabe im Lösungsmittelgemisch war einer Zugabe in reinem THF vorzuziehen, da auch schwerer lösliche Ester so während der Zugabe nicht auskristallisierten. Nach 1.5h Rühren bei einer Temperatur von maximal -110°C wurde die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur mit wässriger Natriumdihydrogenphosphatlösung gequench, auf r.t. aufgewärmt und mit Pentan extrahiert. Spektren der Rohprodukte zeigten vollständigen Umsatz des eingesetzten Esters. Die Produkte wurden anschliessend destillativ gereinigt. Diese Methode erlaubte die Isolierung der analysereinen Ketenacetale **10a-d** und **10f** in 75-90% Ausbeute. Selbst wenn der Quench bei einer Temperatur oberhalb -110°C vorgenommen wurde, wurden keine der in Kapitel 3.2.1 beobachteten Zersetzungsprodukte gefunden.

Dagegen scheiterte die Synthese des Phthalimido-substituierten Ketenacetals **10e** nach dieser Methode. Es konnte nur der als Edukt eingesetzte Ester **14e** isoliert werden. Allerdings wurden auch keine Zersetzungsprodukte gefunden. Auch die von J. M. McIntosh et al. [97] für die Deprotonierung mit NaHMDS berichteten Arylkopplungsprodukte wurden unter unseren Bedingungen nicht gefunden. Dagegen deutete die dunkelviolette Farbe der Reaktionslösung auf die von McIntosh [97] vermuteten Elektronentransfer-Reaktionen hin. Vor der wässrigen Aufarbeitung aufgenommene ¹H-NMR-Spektren und DC-Versuche zeigten eine vollständige Bildung des Ketenacetals und deuteten auf eine erst nachfolgend stattfindende Hydrolyse zum Ester **14e**. Dies machte eine Überarbeitung der Aufarbeitungsbedingungen notwendig. Um HMPA zu entfernen, sollte die wässrige Aufarbeitung beibehalten werden. Ziel war es also, das Ketenacetal möglichst schnell in die organische Phase zu bringen und gleichzeitig den pH-Wert der wässrigen Lösung möglichst neutral zu halten. Der Quench mit NaH₂PO₄-Lösung führte zu einem pH der ersten wässrigen Extraktionslösung von etwa 9. Die Benutzung einer stärkeren Säure kam nicht in Betracht, also musste die Neutralisierung des bei der Reaktion entstehenden HMDS (und des Überschusses LHMS) noch in der Reaktionslösung erfolgen. Dies konnte durch Zugabe von 1.6eq. Methylidid, gelöst in THF, bei -110°C und nachfolgendem Rühren für 30 Minuten erreicht werden [111]. Das vermutlich gebildete Trialkylammoniumiodid verhielt sich bei der nachfolgenden Extraktion mit wässriger Ammoniumchloridlösung nahezu neutral, so dass nach dieser Methode das Milieu der ersten wässrigen Phase bei pH 7 lag. Gleichzeitig mit dieser Änderung wurden bei tiefer Temperatur etwa 100ml Pentan (oder Hexan) noch vor dem wässrigen Quench zugegeben. Dies führte zu einer direkten Phasentrennung bei der wässrigen Aufarbeitung. Ausserdem ist eventuell nicht umgesetzter Ester **14e** in Pentan nur gering löslich. Nach diesen Änderungen konnte das Ketenacetal **10e** als Rohprodukt ohne Zersetzung isoliert werden. Zur weiteren Reinigung musste das in Pentan recht gut lösliche Produkt bei -18°C auskristallisiert werden. Auf diese Weise konnte **10e** in 43% Ausbeute analyserein erhalten werden.

Zur Darstellung des wegen der TMSO-Gruppe hydrolyseempfindlichen Ketenacetals **10g** wurde die gleiche Vorgehensweise gewählt. **10g** konnte so in 53% Ausbeute destilliert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Synthese der *O*-Butadienyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-ketenacetale



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
10a	H	H	H	H	80
10b	CH ₃	H	H	H	83
10c	CH ₃	CH ₃	H	H	90
10d	OCH ₃	H	H	H	75
10e	Phthalimido	H	H	H	43*
10f	CH ₃	H	CH ₃	H	80
10g	CH ₃	H	H	TMSO	53

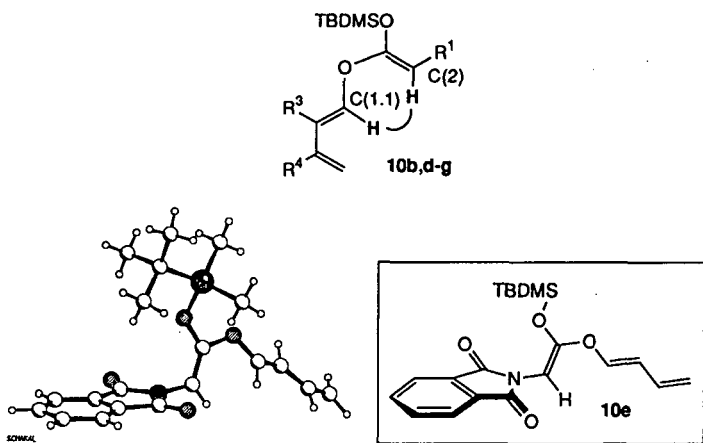
* Reinigung durch Rekrystallisation aus Pentan

In Versuchen, das toxische HMPA zumindest für die Synthese der unsymmetrisch substituierten Ketenacetale **10a,c** ersetzen zu können, wurde die Deprotonierung mit NaHMDS und KHMDS in Abwesenheit von HMPA versucht. Es zeigte sich, dass diese Basen im Lösungsmittelsystem THF/2-Methyl-THF in der Lage sind, Ester zu deprotonieren. Mit TBDMSCI als Abfangreagenz wurde der Ester jedoch nicht vollständig zum Ketenacetal umgesetzt. Mit der Kombination NaHMDS/TESCI in 2-Methyl-THF/THF konnte das Ketenacetal **10b** als 3:1-Mischung der Isomere (*E/Z* nicht zugeordnet) isoliert werden. Allerdings war auch hier das Rohprodukt durch geringe Mengen nicht umgesetzten Esters und anderer nicht identifizierter Nebenprodukte verunreinigt. Diese Versuche machen genauere Untersuchungen zur Substitution von LHMDS/HMPA eventuell durch ein System NaHMDS mit geringem Zusatz von DMPU sinnvoll.

3.2.3. Struktur der Ketenacetale

Die nach dieser Methode synthetisierten unsymmetrisch substituierten Ketenacetale **10b,d,e-g** wurden *Z*-selektiv erhalten. Das dem (*E*)-Isomer zuzuordnende, bei tieferem Feld als für das

(*Z*)-Ketenacetal erscheinende Quartett des Protons an C(2) wurden im $^1\text{H-NMR}$ nicht beobachtet. Die erwartete (*Z*)-Geometrie der Ketenacetale wurde durch NOESY Experimente überprüft. Dabei zeigt sich ein charakteristischer Crosspeak zwischen dem H-C(2) des Ketenacetals und H-C(1.1) des Butadienylrests. Diese Kopplung ist nur mit dem in Figur 6 gezeigten (*Z*)-Ketenacetal vereinbar.



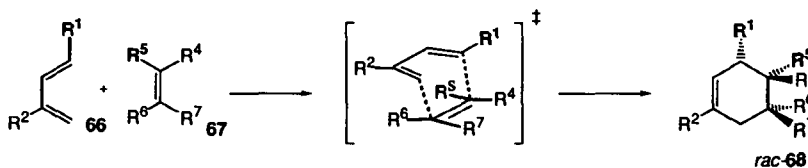
Figur 6: Relative Konfiguration der *O*-Butadienyl-*O-tert.*-butylsilyl-ketenacetale: NMR-spektroskopische Untersuchungen und Kristallstruktur von **10e**

Diese NMR-spektroskopischen Ergebnisse konnten durch die Röntgenstruktur des Ketenacetals **10e** bestätigt werden. Figur 6 zeigt den Schakalplot [114] von **10e**. Deutliche Merkmale sind einerseits die *s-trans* Konformation des Butadienylrests und andererseits die „pinwheel“-Konformation der Substituenten an den beiden Sauerstoffatomen des Ketenacetals. Diese nahezu planare Anordnung bestätigt die Argumentation von C. S. Wilcox und R. E. Babston zur Konformation der thermodynamisch bevorzugten (*Z*)-Ketenacetale [115]. Während der *O*-Butadienylrest die bevorzugte *s-cis* Konformation einnehmen kann, zwingt die Nähe des Phthalimidosubstituenten den *O*-Trialkylsilylrest zu einer *s-trans* Konformation. Dabei wird dieser Rest geringfügig um etwa 1.6 Grad aus der durch das Ketenacetal geformten Ebene gehoben.

4. Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung ausgehend von *O*-Butadienyl-ketenacetalen

4.1. Die *Diels-Alder* Reaktion

Die sicherlich vielseitigste Methode zur Bildung sechsgliedriger Ringsysteme ist die *Diels-Alder* Reaktion [33,116]. Dabei reagiert in der elektronisch normalen *Diels-Alder* Reaktion [34,35] ein elektronenreiches, konjugiertes Dien mit einem elektronenarmen Alken, dem Dienophil. Die präparative Bedeutung dieser pericyclischen [36] Reaktion ist in der grossen Variationsbreite sowohl der verwendbaren Diene [54,117,118] als auch der Dienophile [69,117,119-122] begründet. Sie kann durch Lewis-Säuren [122-125] katalysiert werden. Aufgrund des in der Regel stark negativen Aktivierungsvolumens intermolekularer *Diels-Alder* Reaktionen kann auch durch hohen Druck [126,127] eine erhebliche Beschleunigung erreicht werden. Die *Diels-Alder* Reaktion zeigt eine grosse Regio- und Stereoselektivität [33,128]. So reagieren unsymmetrisch substituierte Diene wie **66** mit unsymmetrisch substituierten Dienophilen **67** bevorzugt zum *ortho*- bzw. *para*-Produkt. Wie in Schema 27 verdeutlicht, wird dabei die relative Konfiguration der Substituenten sowohl des Diens als auch des Dienophils im Produkt beibehalten (*cis*-Regel). Zudem bildet sich unter kinetischer Kontrolle in der Regel bevorzugt das *endo*-Produkt *rac-68a*.



R^1, R^2 = dirigierende Donorgruppen des Diens

$R^5, R^6 \neq H$: R^5 = dirigierende Akzeptorgruppe des Dienophils, *endo*-Produkt-*rac-68a*

$R^4, R^7 \neq H$: R^4 = dirigierende Akzeptorgruppe des Dienophils, *exo*-Produkt-*rac-68b*

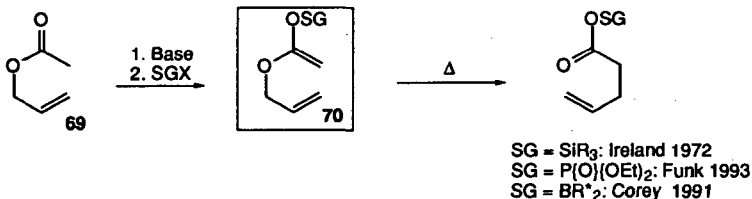
Schema 27: Regio- und Stereoselektivität der *Diels-Alder* Reaktion

Die *endo*-Regel ist strenggenommen nur für die Reaktion von cyclischen Dienen mit cyclischen Dienophilen gültig [33], erlaubt in der Regel jedoch auch für Reaktionen acyclischer Verbindungen eine Vorhersage der relativen Konfiguration der Produkte. Bei *trans*-substituierten Dienophilen wie Fumarsäureestern kann es dabei zu einer Konkurrenz der individuellen *endo*-Präferenz der Substituenten kommen. In der Regel bildet sich bevorzugt das *endo* Produkt ortho in Bezug auf den dirigierenden Substituenten des Diens. Die *endo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion kann durch Lewis-Säure-Katalyse erhöht werden [123,124]. Gezielt entwickelte Substrate [129] oder Katalysatoren [113,130] sind dagegen

notwendig, um die Reaktion selektiv zum *exo*-Produkt zu führen. Durch Verwendung chiraler Katalysatoren [124,131] oder chiraler Substrate [132-141] kann die *Diels-Alder* Reaktion enantioselektiv durchgeführt werden.

4.2. Aliphatische *Claisen*-Umlagerungen

[3,3]-Sigmatrope Umlagerungen, wie die 1912 erstmals von L. Claisen beobachtete Umlagerung von Phenylallylthern und vor allem die im selben Artikel [142] erwähnte Umlagerung des aliphatischen *O*-Allyl-acetessigsäureesters haben sich zu Standardreaktionen in der organischen Synthese entwickelt. Aufgrund ihrer suprafacialen Natur [143] ist die *Claisen*-Umlagerung zur selektiven Bildung neuer C-C-Bindungen geeignet. Sie wurde in verschiedenen umfassenden Übersichtsartikeln [39,40,144,145], sowie speziell unter den Gesichtspunkten Katalyse [146-148] und ihrer Anwendung in der asymmetrischen Synthese [149] zusammengefasst. Zur Darstellung des zur Umlagerung notwendigen Allyl-Vinylether-Systems wurden verschiedene Methoden entwickelt [39,144]. Ein Ziel war dabei, die Umlagerung möglichst vielseitig anwendbar zu machen. Ein weiteres Anliegen war es, der zunehmenden Bedeutung stereoselektiver Synthesen Rechnung zu tragen. In der Folge wurden Methoden entwickelt, die Allyl-Vinylether stereoselektiv zugänglich machten und entsprechend hohe Selektivitäten in der Umlagerung erreichten. Herausstechend ist die 1972 von R. E. Ireland und Mitarbeitern vorgestellte Methode [32], die durch Enolisierung von Allylestern **69** das benötigte Allyl-Vinylether-System in Form der Esterenolate **70** formt (Schema 28).

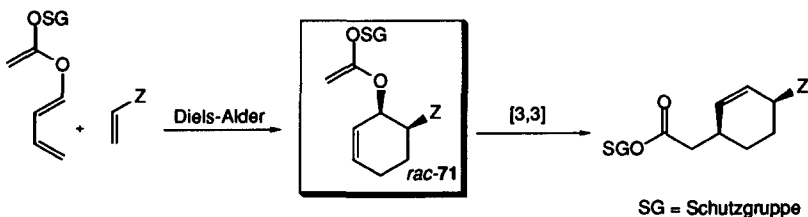


Schema 28: Prinzip der *Ireland-Claisen* Umlagerung

Das verwendete *O*-Trialkylsilylsterenolat lagert schon unter milden Bedingungen um. Werden substituierte Allylster verwendet, erlaubt eine stereoselektive Bildung des Enolats [88] die Kontrolle der relativen Konfiguration an den neu gebildeten Kohlenstoffzentren. Diese hoch-diastereoselektive Bildung der Produkte macht das Ireland-Protokoll und seine Variationen [105,110,150] zu einem wertvollen Werkzeug für die gezielte Knüpfung neuer C-C-Bindungen zu hochkomplexen Molekülen. Dies gilt besonders für die Umlagerung an acyclischen Systemen [39,88]. Dagegen ergeben Umlagerungen an Systemen, die die

allylische Doppelbindung in einem Ring enthalten, zum Teil Mischungen der Diastereoisomere [151].

Diese cyclischen Systeme sind für uns im Rahmen einer Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung von Interesse. Eine solche Sequenz sollte in situ (Schema 29) zu substituierten *O*-Cyclohexenyl-ketenacetalen *rac*-71 als intermediärem *Diels-Alder* Addukt führen. Die nachfolgende Umlagerung ist analog zu einer *Ireland-Claisen*-Umlagerung.

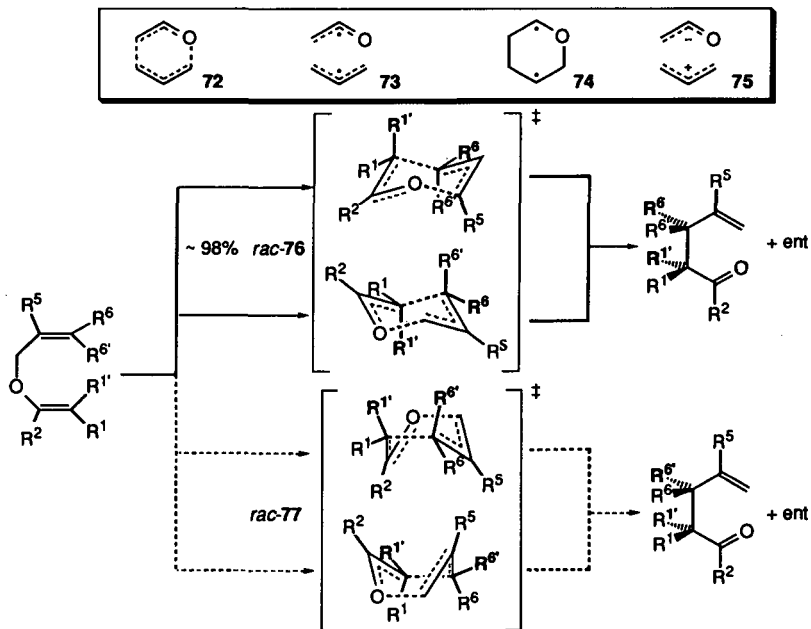


Schema 29: Prinzip der Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen* Umlagerung

4.2.1. Stereokontrolle bei Umlagerungen an acyclischen Allylsystemen

Die *Claisen*-Umlagerung ist ein suprafacialer, konzertierter, nichtsynchroner Prozess [39,152-156]. Dabei deuten theoretische Studien auf einen frühen Übergangszustand hin, in dem der Bruch der Bindungen weiter fortgeschritten ist als die Bildung der neuen Bindungen. Aus mechanistischer Sicht müssen die in Schema 30 dargestellten Übergangszustände in Betracht gezogen werden. Zu grossen Teilen in Abhängigkeit der eingebrachten Substituenten kann die Umlagerung über den aromatischen Übergangszustand 72, das Oxaallyl-Allyl-Radikalpaar 73, 2-Oxacyclohexan-1,4-diyd 74 oder den ionische Übergangszustand 75 verlaufen. Dabei kann der Übergangszustand sesselförmige *rac*-76 oder bootförmige Geometrie *rac*-77 annehmen. In den in Schema 30 gezeigten Beispielen ist das Produkt jeweils das Racemat. In acyclischen Systemen erfolgt die Umlagerung in der Regel über den sesselförmigen Übergangszustand *rac*-76. Crotylpropenylether lagert zum Beispiel bei 142°C mit 97-98 prozentiger Selektivität über den Übergangszustand *rac*-76 um. Dies entspricht einer Differenz der freien Aktivierungsenergie von etwa 3kcal mol⁻¹ zugunsten des sesselförmigen Übergangszustands [39].

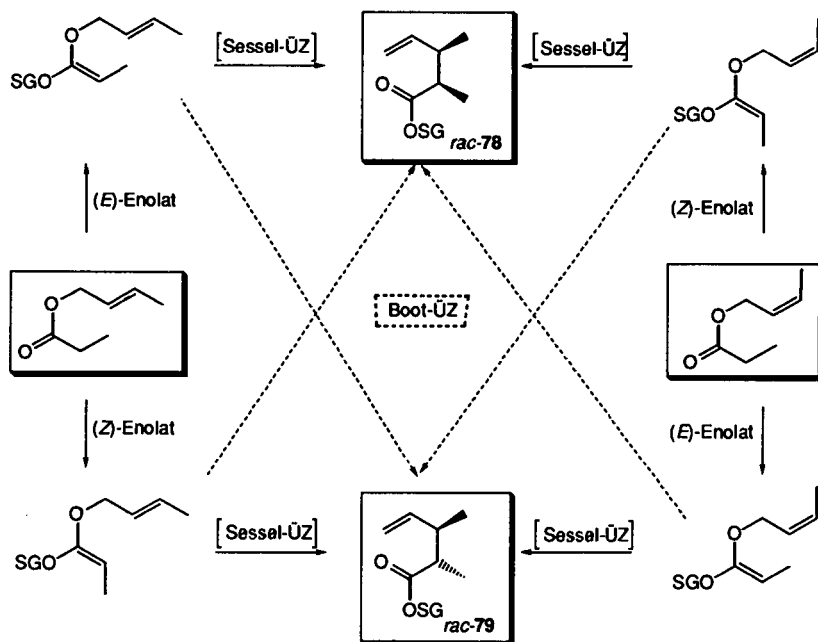
Befindet sich an Position 4 ein chirales Zentrum, so unterscheiden sich die beiden sesselförmigen Übergangszustände energetisch. Im Laufe der Umlagerung wird die Chiralität zu C(1) und/oder C(6) transferiert und das ursprünglich vorhandene chirale Zentrum an C(4) zerstört (self-immolative process [39]).



Schema 30: Übergangszustände der Claisen Umlagerung: Sessel- und bootförmige Geometrie

Aufgrund der starken Bevorzugung des sesselförmigen Übergangszustands kann durch die Geometrie des eingesetzten Allylvinylothers die relative Konfiguration des Umlagerungsprodukts bestimmt werden. In diesem Zusammenhang zeigt sich die Stärke des Ireland-Protokolls. Schema 31 zeigt, das durch kontrollierte Enolisierung von (*E*)- oder (*Z*)-Crotylpropionat die zwei Umlagerungsprodukte *rac*-78 und *rac*-79 auf komplementären Reaktionswegen gebildet werden können [88].

Bei der Claisen Umlagerung kann es je nach Geometrie des Ketenacetals zu einer Wechselwirkung mit einem eventuellen Substituenten an C(5) kommen [157]. So wurde bei der Ireland-Claisen Umlagerung von Propionsäure-(2-methylallyl)-ester eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit des (*Z*)-Enolats beobachtet. Daraus konnte eine Differenz der freien Energie der Übergangszustände von 2kcal mol^{-1} zugunsten des (*Z*)-Enolats (equatoriale Ketenacetal-Methylgruppe gegenüber einer axialen Methylgruppe im (*E*)-Ketenacetal) abgeschätzt werden. Diese Ergebnisse konnten mit Substituenteneffekten an Tetrahydropyranen verglichen und nachvollzogen werden, auch wenn das rigidere, gesättigte Tetrahydropyran als Modell dem flexibleren Übergangszustand nicht vollständig gerecht wird.

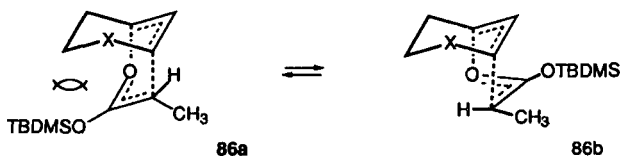
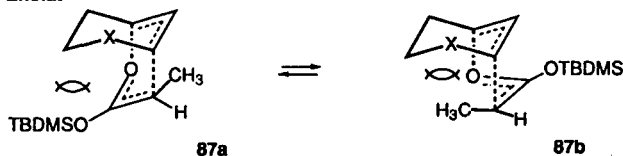


Schema 31: Diastereoselektive Umlagerung durch selektive Bildung der Esterenolate:
Die Ireland-Claisen Umlagerung

4.2.2. Stereokontrolle bei Umlagerungen an cyclischen Allylsystemen

Im Gegensatz zu den acyclischen Systemen kann in Systemen, in denen die allylische Doppelbindung in ein Ringsystem eingebettet ist, der sesselförmige Übergangszustand destabilisiert werden. Entsprechend kann es zu einer zum Teil selektiven Bevorzugung der bootförmigen Konformation des Übergangszustands kommen. Im einfachsten Fall, der Umlagerung der aus Cyclohexenylpropionat gebildeten Ketenacetale (*E*)-/(*Z*)-**81**, wurden in Abhängigkeit von der Geometrie des Enolats die in Schema 32 wiedergegebenen Produktverhältnisse gefunden [151,158].

Während das (*E*)-Enolat von *rac*-**80** eine klare Präferenz für einen sesselförmigen Übergangszustand zeigte, lagerte das (*Z*)-Enolat präferenziell über einen bootförmigen Übergangszustand um. Im Fall des verwandten Dihydropyranylesters *rac*-**83** lagern dagegen beide Esterenolate bevorzugt über einen bootförmigen Übergangszustand um (Schema 32). Aus den Isomerenverhältnissen und den daraus berechneten Energien der Übergangszustandskonformationen schlossen Ireland et al. [151], dass die im Dihydropyran beobachtete Stabilisierung des bootförmigen Übergangszustands eher auf elektronische, denn

(Z)-Enolat**(E)-Enolat**

Figur 7: Bicyclische Übergangszustände der Umlagerung von *rac*-81 und *rac*-84

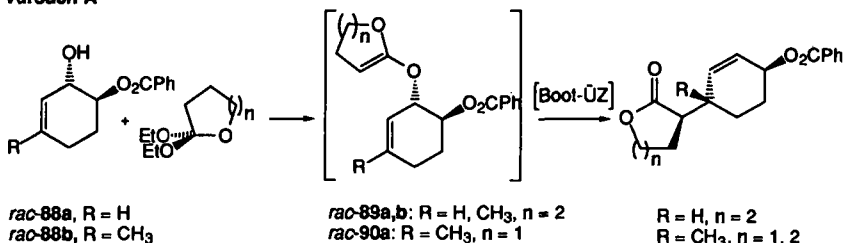
Die von Ireland et al. [151] gewählte Darstellung des Ringsystems in Sesselkonformation erfüllt die Ansprüche eines qualitativen Modells und erklärt hinreichend die beobachteten Selektivitäten der Umlagerung. Es gibt unserer Meinung nach jedoch nicht die korrekte Konformation des Ringsystems wieder. Cyclohexene (und Dihydropyrane) liegen bevorzugt in der Halbsessel-Konformation vor, können aber auch leicht unter dem Einfluss von Substituenten in Sofa- oder Boot-Konformationen wechseln [160-163]. Die unterschiedliche räumliche Anordnung der H-Atome der Methylengruppen des Ringsystems (oder die der Substituenten) in den verschiedenen Konformationen könnte die Selektivität der Umlagerung beeinflussen. Solche Konformationseffekte könnten nach unserer Ansicht zur Erklärung der Umlagerung des (*E*)-Enolats am Dihydropyransystem [164] präferenziell über einen bootförmigen Übergangszustand beisteuern. So könnte neben den von Ireland et al. angeführten elektronischen Effekten auch der Einfluss des Sauerstoffatoms auf die Konformation des Rings eine Rolle spielen. Die Wechselwirkung des axialen H-Atoms der homoallylischen Methylengruppe mit dem TBDMSO-Rest im sesselförmigen Übergangszustand sollte durch den anomeren Effekt und die im Verhältnis zur C-C-Bindung kürzere C-O-Bindung verstärkt werden. Zudem ist die sterische Wechselwirkung eines freien Elektronenpaares des Sauerstoffatoms auf den Substituenten des (*E*)-Ketenacetals im bootförmigen Übergangszustand vermutlich geringer als die des pseudoaxialen H-Atoms im Cyclohexensystem.

Das relativ klare Bild bezüglich der Selektivität der Umlagerungen an unsubstituierten Ringsystemen wird weniger eindeutig, wenn Substituenten am Ringsystem eingeführt werden. Diese können entweder indirekt über ihren Einfluss auf die Konformation des Rings (und somit über die räumliche Anordnung des Ringskeletts) oder durch direkte sterische

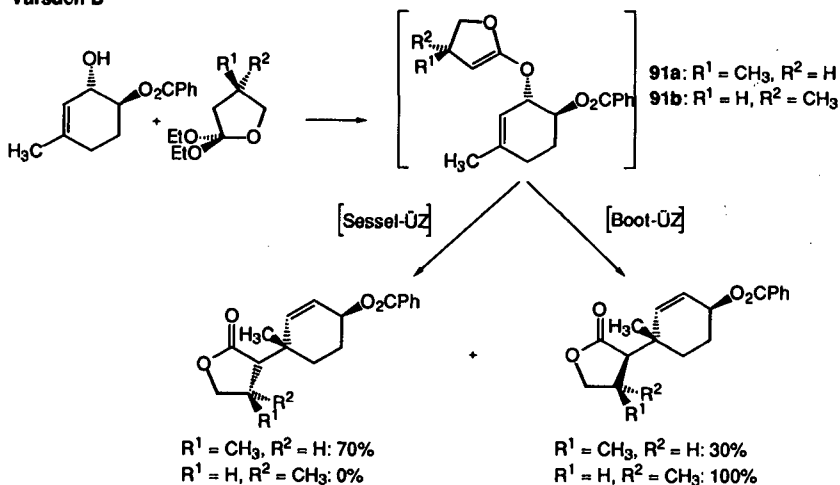
Wechselwirkungen auf den cyclischen Übergangszustand der Umlagerung Einfluss nehmen. Wir waren an einem besseren Verständnis dieser Effekte interessiert, da im Zusammenhang der geplanten Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung zwangsläufig Substituenten in das intermediär durch die *Diels-Alder* Reaktion gebildete Cyclohexensystem *rac*-71 (Schema 29) eingeführt würden. Eine systematische Übersicht der Literatur wurde unseres Wissens in diesem Zusammenhang nicht veröffentlicht. Zudem sind uns in der Literatur nur wenige Beispiele von Umlagerungen von Esterenolaten definierter Geometrie an Ringsystemen und vor allem an Cyclohexenylsystemen bekannt [165-176].

Den Einfluss einer Methylgruppe in Position 3 des Cyclohexens auf die Bildung der (quaternären) Umlagerungsprodukte wurde in einer ausführlichen Arbeit von B. Lythgoe und Mitarbeitern [177] untersucht. Ausgehend von den substituierten Cyclohexenolen *rac*-88a,b wurden die sterisch anspruchsvollen, cyclischen (*Z*)-Ketenacetale *rac*-89a,b und *rac*-90a-c sowie die enantiomerenreinen Ketenacetale *rac*-91a,b nach der Johnson Methode [178] synthetisiert. Schema 33 fasst die verschiedenen Versuche zusammen.

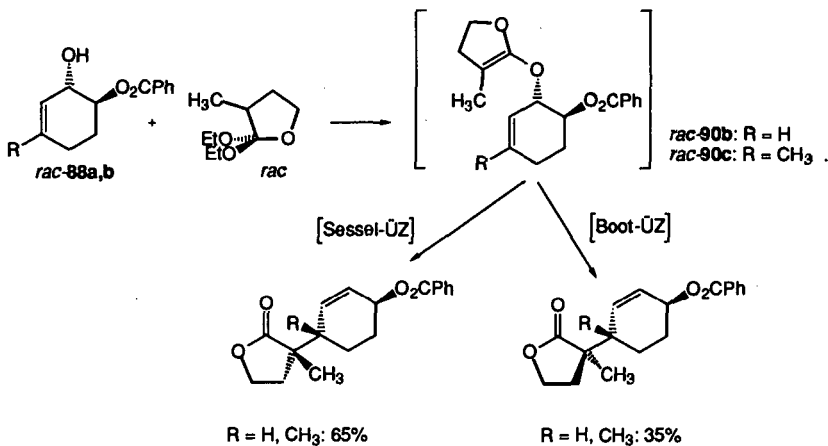
Versuch A



Versuch B



Versuch C



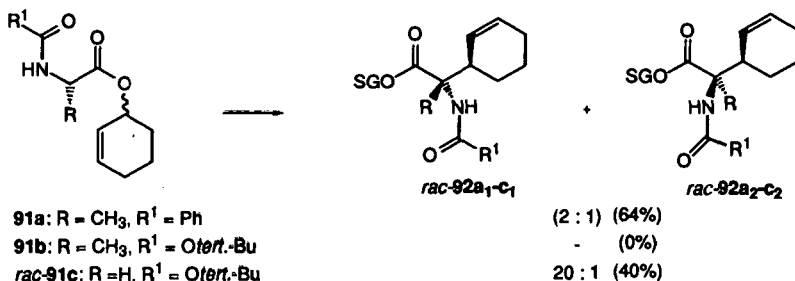
Schema 33: Umlagerung cyclischer Ketenacetale an substituierten cyclischen Allylsystemen

Zusammengefasst wurden die folgenden Beobachtungen gemacht:

1. Sterisch anspruchsvolle (in diesem Fall cyclische) (Z)-Ketenacetale wie *rac-89a,b* und *rac-90* können die Umlagerung in einen selektiv über einen bootförmigen Übergangszustand verlaufenden Reaktionsweg zwingen (Schema 33A).
2. Der elegante Einsatz der enantiomerenreinen Ketenacetale *91a,b* zeigt, dass sterische Wechselwirkungen zwischen dem Ketenacetal und der Methylgruppe an Position 3 des Cyclohexens in *91a* den bootförmigen Übergangszustand derart destabilisieren können, dass das Produkt bevorzugt (70:30) über den sesselförmigen Übergangszustand gebildet wird (Schema 33B). In *91b* kommt es nicht zu einer solchen Wechselwirkung und folglich wird das Produkt wie in den in Schema 33A diskutierten Fällen selektiv über den bootförmigen Übergangszustand gebildet.
3. Die Einführung des Methylsubstituenten in die Ketenacetale *rac-90b,c* führt zu einer Wechselwirkung mit dem Cyclohexenring und somit zu einer Destabilisierung des bootförmigen Übergangszustands. Entsprechend wurde bevorzugte Produktbildung über den sesselförmigen Übergangszustand (65:35) (Schema 33C) beobachtet.

In Bezug auf die Umlagerung von disubstituierten Ketenacetalen beobachteten P. A. Bartlett und J. F. Barstow für die Umlagerung des Alaninderivats *91a* ein ähnliches Produktverhältnis. Sie isolierten das Produkt als 2:1-Mischung der Isomere [179,180] (Schema 34). Ohne eindeutige spektroskopische Beweise in Händen zu haben, ordneten sie allerdings dem Hauptisomer *rac-92a₁* die aus dem Boot-Übergangszustand resultierende Konfiguration zu.

Aus der Umlagerung des sterisch anspruchsvolleren BOC-Alaninderivat **91b** konnten sie kein Produkt isolieren. Im Gegensatz dazu lagert das BOC-Glycinderivat *rac*-**91c** selektiv (20:1) über einen bootförmigen Übergangszustand um. Dieses letzte Beispiel bestätigt unserer Meinung nach, dass der sterische Anspruch des Ketenacetals einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Selektivität der Umlagerung hat.



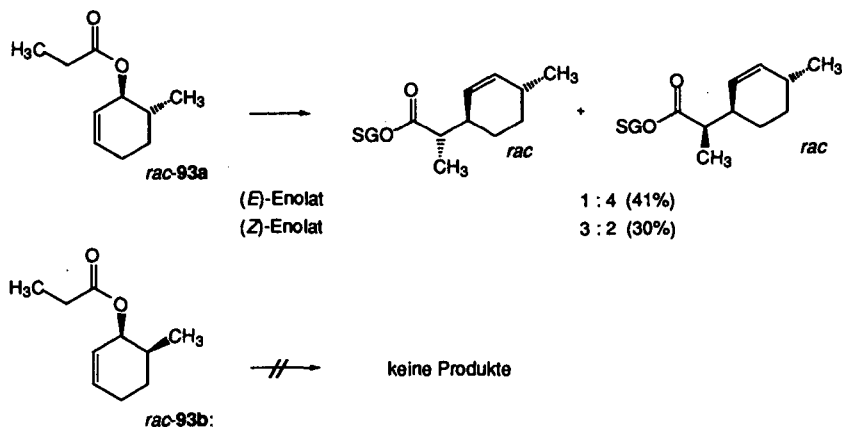
Schema 34: Umlagerung von α -Aminosäurederivaten

Zusätzlich zu den oben diskutierten systematischen Untersuchungen wurden *Claisen*-Umlagerungen an cyclischen Allylsystemen in verschiedenen Naturstoffsynthesen eingesetzt. Im folgenden sollen einige Beispiele, die uns aufgrund der Substitutionsmuster am Cyclohexenring im Zusammenhang mit der geplanten Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung interessierten, diskutiert werden. Umlagerungen an den konformell ähnlichen Dihydropyranen sollten Rückschlüsse auf die Selektivität der Umlagerungen an Cyclohexensystemen zulassen. Aufgrund der veränderten elektronischen Struktur des Dihydropyranrings sollte ein solcher Vergleich jedoch nur zu tendenziellen Aussagen betrieben werden. Zum Beispiel erfährt im Dihydropyranenring ein axialer Substituent α zum Sauerstoffatom wegen des anomeren Effekts eine deutliche Stabilisierung [164].

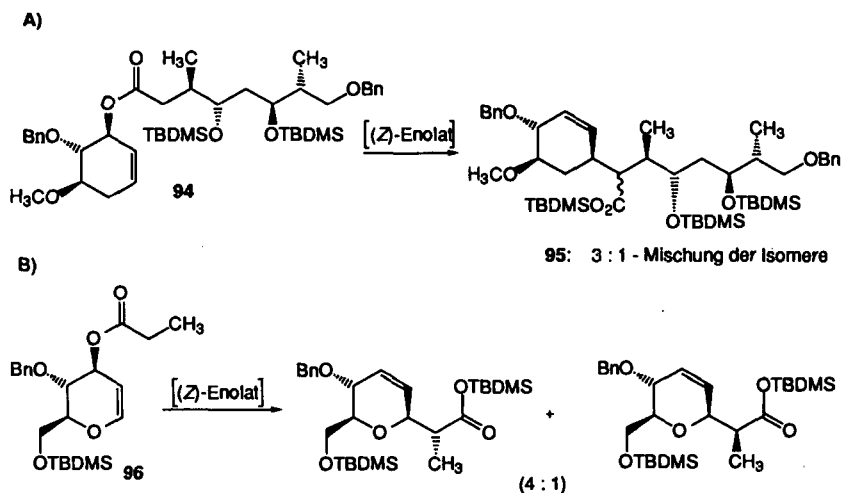
Im Versuch eines stereoselektiven Aufbaus eines Terpen-Synthons wurden von P. A. Bartlett und C. F. Pizzo gezielte Studien [158] an α -Methyl-substituierten Cyclohexenylestern *rac*-**93a,b** durchgeführt. Die Ergebnisse der Umlagerung des *trans*-Isomers *rac*-**93a** sind in Schema 35 zusammengefasst. Während das (*E*)-Enolat eine dem unsubstituierten Fall vergleichbare 4:1 Präferenz für den sesselförmigen Übergangszustand zeigt, lagert das (*Z*)-Enolat mit deutlich geringerer Selektivität von 3:2 über den Boot-Übergangszustand um. Für beide Umlagerungen wurden nur moderate Ausbeuten von 41 bzw. 30% gefunden. Die Umlagerungsprodukte des entsprechenden *cis*-Isomers *rac*-**93b** konnten nicht in einer für genaue Analysen ausreichenden Menge isoliert werden.

In der Gruppe von S. J. Danishefsky wurde in Studien zu einer Totalsynthese von Rapamycin die Umlagerung von **94** nach **95** benutzt [181]. Das in THF/HMPA gebildete (*Z*)-Enolat lagerte unter ungewöhnlich drastischen Bedingungen in siedendem Toluol um. Das Produkt

95 wurde in einem Verhältnis der Epimere von etwa 3:1 erhalten (Schema 36A). Die hohe Reaktionstemperatur wurde durch eine zur Umlagerung notwendige Konformation des Rings erklärt, die alle Substituenten in pseudoaxialer bzw. axialer Position enthält. Da die Synthesestrategie eine Entfernung der durch die Umlagerung gebildeten Carboxylatgruppe vorsah, wurde die Selektivität der Umlagerung nicht weiter untersucht.



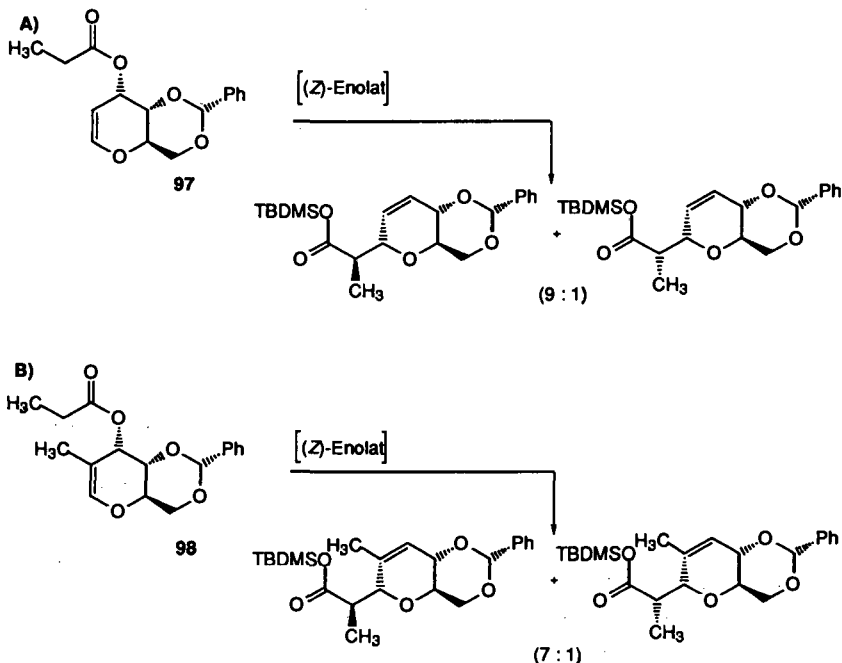
Schema 35: Umlagerung von α -Methylcyclohexenylestem *rac-93*



Schema 36: Umlagerung an Systemen mit *trans-trans*-Substitutionsmuster

Ein vergleichbares Substitutionsmuster am Ring zeigt das Dihydropyran **96**. Ireland et al. fanden, dass die Umlagerung des (*Z*)-Enolats mit einer Selektivität von etwa 4:1 über einen bootförmigen Übergangszustand verlief (Schema 36B) [182]. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit dem für unsubstituierte Systeme festgestellten verstärkten Anteil des Boot-Übergangszustands in Dihydropyransystemen. Nach der Annahme von Danishefsky et al. befinden sich für die Umlagerung vermutlich alle Substituenten in pseudoaxialer bzw. axialer Position. Eine solche Konformation würde durch den anomeren Effekt im Dihydropyransystem erleichtert.

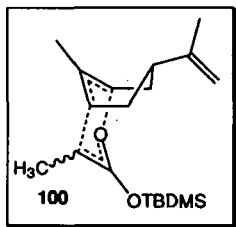
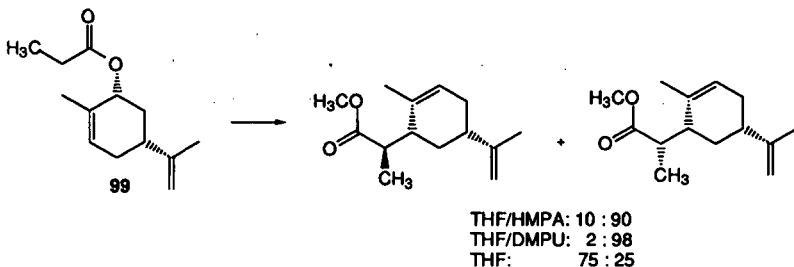
Ein verwandtes System wurde von Ireland et al. im Zuge einer Synthese des Prelog-Djerassi Laktons untersucht [101]. Das *cis-trans*-Substitutionsmuster in **97** (Schema 37A) im Vergleich zu der oben besprochenen *trans-trans*-Anordnung in **96** (Schema 36B) mündet in einer hohen Selektivität der Umlagerung (9:1). Auch in diesem Fall wurde das (*Z*)-Ketenacetal gebildet und die Umlagerung erfolgte bevorzugt über einen bootförmigen Übergangszustand (Schema 37A). Die relative Konfiguration des Cyclohexenrings in **97** erlaubt eine diequatoriale Positionierung des fusionierten Ringes unter Beibehaltung der zur Umlagerung notwendigen pseudoaxialen Position [151] des Ketenacetal-Substituenten.



Schema 37: Umlagerung an Systemen mit *cis-trans*-Substitutionsmuster; Einfluss eines Methylsubstituenten auf die Selektivität der Umlagerung

Besonders interessant ist im Vergleich das bei Studien zu einer Monensin-Totalsynthese [183] untersuchte, bis auf die α -Methylgruppe mit 97 identische Derivat **98**. Die Umlagerung des (*Z*)-Enolats erfolgte mit einer Selektivität von 7:1 über den Boot-Übergangszustand (Schema 37B). Diese deutliche Abnahme der Selektivität kann nur auf eine sterische Wechselwirkung der Methylgruppe mit dem Trialkylsilyloxy-Substituenten des Ketenacetals zurückzuführen sein.

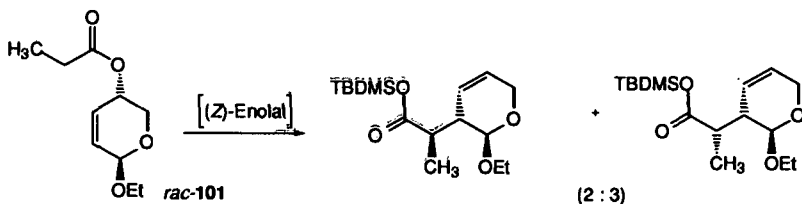
Beim Zusammenstellen dieser Übersicht stiessen wir auf ein Beispiel, das nicht zu der bis hierher beobachteten Präferenz für einen bootförmigen Übergangszustand passt. Ireland et al. beobachteten eine vollkommen selektive Umlagerung des aus Carvon synthetisierten Esters **99** über den sesselförmigen Übergangszustand [151]. Sowohl für das (*E*)-Enolat als auch die in THF/DMPU bzw. THF/HMPA gebildeten (*Z*)-Enolate wurden exakt die auch für die Enolatbildung erwarteten Isomerenverhältnisse gefunden.



Schema 38: Umlagerung an einem System mit einem raumgreifenden β -*cis*-Substituenten

Ireland erklärte die Bildung der in einem früheren Bericht [165] falsch zugeordneten Produktkonfigurationen mit dem sesselförmigen-Übergangszustand **100**, der den Cyclohexenring in Boot-Konformation enthält. Diese Erklärung ist unserer Meinung nach nicht korrekt, da sich die Doppelbindung in einer Boot-Konformation des Cyclohexens in der Ebene und nicht in der Spitze des Bootes befinden sollte. Unsere Ergebnisse (Kapitel 4.3.1.3) zeigen, dass in diesem Fall die Umlagerung selektiv über eine bootförmigen Übergangszustand verlaufen sollte.

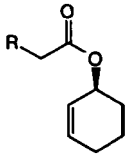
Ein letztes Beispiel zeigt den Einfluss einer homoallylischen Positionierung des Sauerstoffatoms in Dihydropyran *rac*-101. Die Umlagerung des (*Z*)-Enolats erfolgte bevorzugt über den sesselförmigen Übergangszustand in einem Verhältnis von 2:3 (Schema 39) [184]. Dies stellt einen Präferenzwechsel im Vergleich zu den für das Dihydropyran *rac*-83 und Cyclohexenylpropionat *rac*-80 erhaltenen Selektivitäten von 86:14 respektive 72:28 zugunsten des bootförmigen Übergangszustandes dar. Nimmt das Enol die für die Umlagerung notwendige pseudoaxiale Stellung ein, ist eine sterische Einflussnahme der *para*-Ethoxygruppe wegen ihrer daraus resultierenden pseudoequatorialen Stellung vermutlich zu vernachlässigen. Wir vermuten daher den Grund für die veränderte Selektivität der Umlagerung im Ersatz der homoallylischen Methylengruppe in *rac*-83 und *rac*-80 gegen den Ringsauerstoff in *rac*-101.



Schema 39: Einfluss eines homoallylischen Sauerstoffatoms auf die Selektivität der Umlagerung

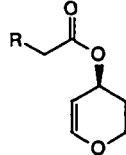
Die oben beschriebenen Literaturergebnisse wurden in Schema 40 zu einem Bild der Diastereoselektivität der *Claisen*-Umlagerung in Abhängigkeit der Substitutionsmuster am Allyl-Ringsystem verdichtet. Ohne den sterischen Anspruch der Substituenten im Einzelfall zu berücksichtigen, wurde dabei nur auf das Substitutionsmuster am Ring Wert gelegt. Der Übersichtlichkeit halber wurden zudem nur Umlagerungen berücksichtigt, die von einem (*Z*)-Enolat ausgehen. Diese Enolatkonfiguration interessierte uns vor allem, da wir die von uns zur Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung dargestellten Ketenacetale selektiv in (*Z*)-Konfiguration erhalten hatten. Die Ergebnisse der von uns geplanten Tandemreaktion sollten die Schema 40 zusammengefassten Ergebnisse bestätigen und gegebenenfalls ergänzen können.

a) unsubstituiert

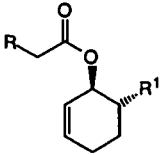


7 : 3*

rac-102 * sterisch anspruchsvolles Ketenacetal:
selektive Umlagerung über Boot-ÜZ

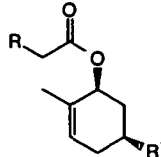


6 : 1

*rac-103*b) *trans*-Substituent, β -*cis*-Substituent

3 : 2*

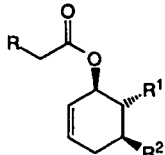
rac-104 * cyclisches Ketenacetal:
selektive Umlagerung über Boot-ÜZ



<2 : 98*

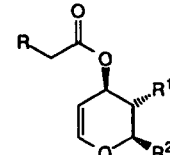
rac-105

* R¹ = Isopropenyl:
selektive Umlagerung
über Sessel-ÜZ

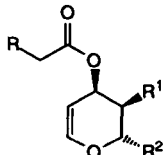
c) *trans-trans*-Substitutionsmuster

3 : 1*

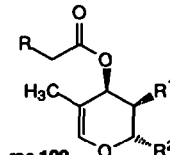
rac-106 * Konfiguration nicht bestimmt



4 : 1

*rac-107*d) *cis-trans*-Substitutionsmuster

9 : 1

rac-108

7 : 1

rac-109

Schema 40. Selektivität der Umlagerung von cyclischen Allylsystem über ihre (Z)-Enolate
(Verhältnis von Boot- : Sessel-Übergangszustand)
Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des Ringsystems

Damit lassen sich die in diesem Kapitel beschriebenen Beispiele zu folgenden Punkten zusammenfassen:

1. An unsubstituierten Cyclohexenylestern *rac*-102 findet die Umlagerung der (*Z*)-Enolate bevorzugt (7:3) über den bootförmigen Übergangszustand statt. Sterisch anspruchsvollere Ketenacetale wie das BOC-Glycin-substituierte Derivat *rac*-91c erhöhen die Selektivität drastisch.

2. Die Einführung eines zum Ketenacetal *trans* angeordneten Substituenten in *rac*-104 führt zu stark verminderter Selektivität (3:2). Ein *trans-trans*-Substituentenmuster in *rac*-106 bewirkt eine geringfügige Zunahme der Selektivität (3:1). Ein raumgreifender β -*cis*-Substituent (*rac*-105) bewirkt eine selektive Umlagerung über den sesselförmigen Übergangszustand. Im Dihydropyranfall nimmt die Selektivität von etwa 6:1 für den Boot-Übergangszustand im unsubstituierten Fall *rac*-103 auf 4:1 für das *trans-trans*-Substitutionsmuster in *rac*-107 ab.

3. Wie die Resultate von Lythgoe et al. zeigen, kann der selektivitätsmindernde Effekt eines *trans*-Substituenten (*rac*-104) durch den Einfluss eines sterisch anspruchsvollen (cyclischen) Ketenacetals überlagert werden.

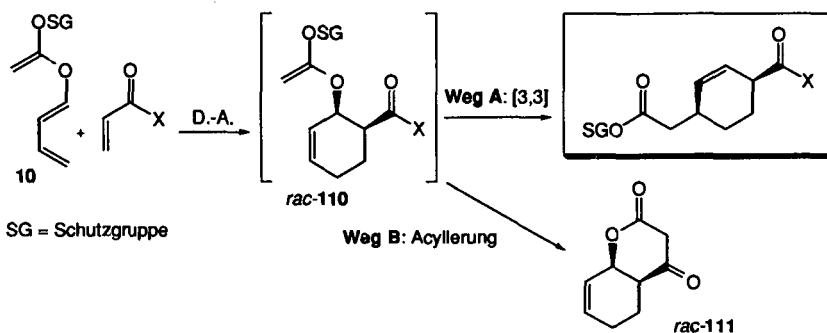
4. Ein *cis-trans*-Substitutionsmuster *rac*-108 bewirkt im Dihydropyranfall einen erhöhten Anteil des Boot-Übergangszustand (9:1). Ein Beispiel für eine entsprechende Umlagerung an einem Cyclohexen ist uns nicht bekannt.

5. Substituenten an der allylischen Doppelbindung, wie in *rac*-109, können mit den Substituenten des Enolats wechselwirken. In Abhängigkeit von Grösse der Substituenten und des übrigen Substitutionsmusters am Ring kann dies zu einer Abnahme der Boot-Selektivität bis hin zu einem Wechsel zum sesselförmigen Übergangszustand führen.

Diese Übersicht zeigt deutlich den empfindlichen Einfluss von Substituenten auf die *Claisen*-Umlagerung an cyclischen Allylsystemen. Durch gezielte Verwendung verschiedener Substitutionsmuster und durch Variation der Grösse der Substituenten könnte eine genaue Planung des stereochemischen Verlaufs von *Claisen*-Umlagerungen möglich sein.

4.3. Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung der *O*-((*E*)-Buta-1,3-dien-1-yl)-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-ketenacetale

Die Reaktion von *O*-Butadienyl-ketenacetalen **10** mit Dienophilen kann, wie in der Problemstellung erwähnt, zu verschiedenen Reaktionswegen führen. Zum einen kann nach einer anfänglichen *Diels-Alder* Reaktion das Ketenacetal in *rac*-**110** die gewünschte sigmatrope Umlagerung (Schema 41, Weg A) eingehen. Zum anderen ist aber auch ein Angriff des Enolats auf die im Dienophil vorhandenen Carbonylgruppe möglich (Schema 41, Weg B). Dieser zum Bicyclus *rac*-**111** führende Weg wurde für die Tandemreaktion der entsprechenden *N,O*-Ketenacetale (vergleiche Problemstellung) als einziger Reaktionsweg beobachtet.



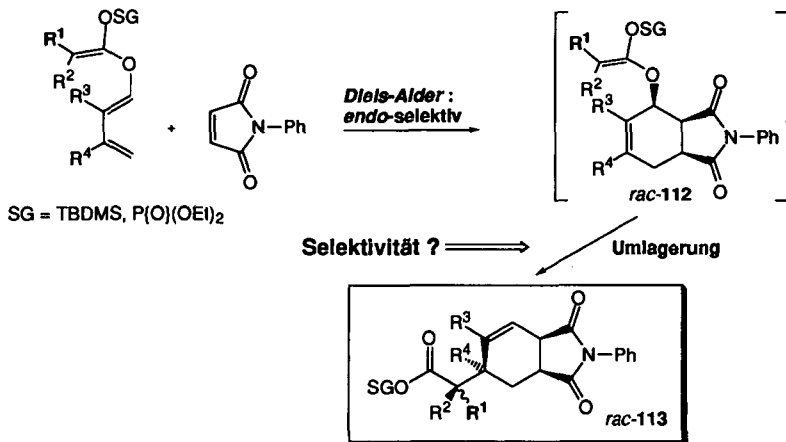
Schema 41: Ambivalenz der Tandemreaktion ausgehend von Butadienylketenacetalen **10**

Eine solche Acylierung könnte mit reaktiven Dienophilen auch vor einer *Diels-Alder* Reaktion geschehen. Zudem kann das Ketenacetal auch die Doppelbindung des Dienophils in einer Michael Reaktion nucleophil angreifen. Unser Ziel war es, den Reaktionsverlauf durch eine geeignete Wahl des Dienophils so zu steuern, dass ausschliesslich die Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung auftritt.

4.3.1. Tandemreaktion mit dem Dienophil *N*-Phenylmaleimid

Wir entschieden uns, zunächst *N*-Phenylmaleimid (NPM) als Dienophil zu verwenden. Dieses Dienophil zeichnet sich sowohl durch seine Reaktivität [35] als auch durch seine hohe *endo*-Selektivität aus. Somit war zu erwarten, dass in der *Diels-Alder* Reaktion nur ein einziges diastereomeres Cycloaddukt *rac*-**112** gebildet wird (Schema 42). Dies sollte die Analyse der Selektivität der nachfolgenden Umlagerung zum Endprodukt *rac*-**113** erleichtern. Zudem sollten sich die Carbonylgruppen von NPM im Vergleich zu beispielsweise

Maleinsäureanhydrid unreaktiv gegenüber einem Acylierungsangriff des Ketenacetals verhalten.



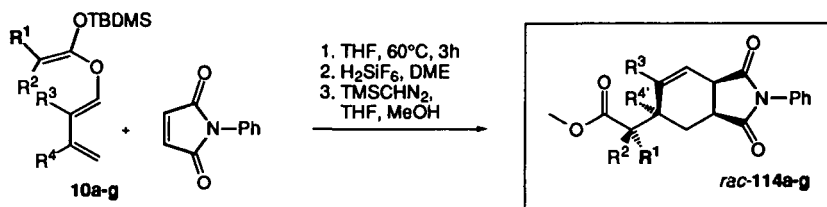
Schema 42: Tandemreaktion Diels-Alder Reaktion/Umlagerung mit NPM als Dienophil

4.3.1.1. Synthese der Tandemprodukte

Die *O*-Butadienyl-ketenacetale **10a-g** reagierten bei 60°C innerhalb 3h vollständig mit NPM. Bei Einsatz eines leichten Überschusses des Ketenacetals konnte vollständiger Umsatz durch DC und ¹H-NMR-Studien gezeigt werden. Während der Reaktion aufgenommene Spektren zeigten keine dem intermediären Diels-Alder-Addukt *rac*-112 zuzuordnenden Signale. Ein für *rac*-112 typisches Substitutionsmuster besitzt das H-Atom der Ketenacetal-substituierten Position. Im ¹H-NMR wäre das Signal dieser Methingruppe H-C_{Ring}-O_{Ketenacetal} bei etwa 5.5ppm zu erwarten. Ein solches Signal war in den Spektren der von uns erhaltenen Rohprodukte nicht zu erkennen. Ein vergleichbares Signal wäre auch für ein mögliches Acylierungsprodukt zu erwarten.

Die Aufarbeitung [185-189] der als Rohprodukte erhaltenen Silylester *rac*-113a-g gestaltete sich schwierig. Basische Konditionen der Desilylierung, beispielsweise mit TBAF in THF, führten zu Zersetzung des Produkts (Nachweisbar mittels DC). Aus demselben Grund wollten wir keine starke Säure verwenden. Bedingungen wie HF in Acetonitril konnten nicht verwendet werden, da die Produkte nicht in Acetonitril löslich waren. Alternativ versuchten wir die Hydrolyse mit HF (40% in H₂O) in THF. Dies führte zu guten Ergebnissen, allerdings stellte sich die Entfernung der HF als Problem dar. Die freien Säuren waren in gängigen, zur Extraktion verwendbaren Lösungsmitteln nicht ausreichend löslich. Um einerseits die Verwendung des toxischen HF zu vermeiden und andererseits die Acidität des

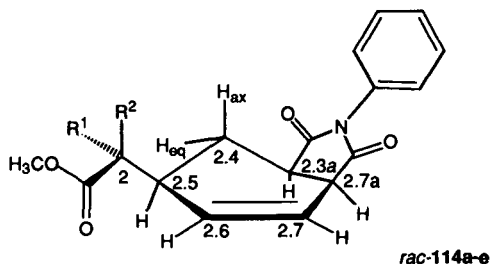
Entschützungsreagenzes herabzusetzen, versuchten wir alternativ die von A. S. Pilcher und P. DeShong [190] erfolgreich eingesetzte Hexafluorokieselsäure. Aus den oben erwähnten Löslichkeitsgründen verwendeten wir wieder THF als Lösungsmittel. Innerhalb 0.5h bei r.t. konnten die Silylester *rac*-113a-g durch Zugabe von etwa 20mol% H_2SiF_6 (25% in H_2O) vollständig entschützt werden. Dabei fielen die Säuren *rac*-116a,e aus der Reaktionsmischung aus. Anschließend wurde zur weitgehenden Entfernung des Wassers mit DME eingeeengt. Auch nach darauf folgendem Fällen in Pentan oder chromatographischer Reinigung (THF/CH_2Cl_2) konnten nicht alle Produkte analysenrein erhalten werden. Wir entschlossen uns also, die freien Säuren vor der Isolierung zu verestern. Eine sichere Alternative für Diazomethan ist Trimethylsilyldiazomethan. Zur Veresterung von Carbonsäuren wurde in der Literatur [50] eine Lösungsmittelmischung von Benzol/Methanol verwendet. Aufgrund der Unlöslichkeit der freien Säuren in Benzol verwendeten wir statt dessen THF als Co-Lösungsmittel. Nach maximal 1h bei r.t. zeigte das DC keine Spuren der freien Säure mehr an. Anschließende Chromatographie ergab die Tandemprodukte in Form der Methylester *rac*-114a-g in guten Gesamtausbeuten von 46-78% über die vier synthetischen Schritte. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von je 82-94% pro Reaktionsschritt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung mit NPM als Dienophil

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
<i>rac</i> -114a	H	H	H	H	70
<i>rac</i> -114b	CH ₃	H	H	H	77
<i>rac</i> -114c	CH ₃	CH ₃	H	H	57
<i>rac</i> -114d	OCH ₃	H	H	H	66
<i>rac</i> -114e	Phthalimido	H	H	H	65
<i>rac</i> -114f	CH ₃	H	CH ₃	H	78
<i>rac</i> -114g	CH ₃	H	H	OH	46

Das von uns erhaltene Ringsystem zeigte typische, in Tabelle 6 zusammengefasste, $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Für die Bestimmung der relativen Konfiguration am Cyclohexenring war besonders das Kopplungsmuster der Protonen an C(2.4) interessant. Die Diskussion der Konfigurationsanalyse erfolgt in Kapitel 4.3.1.2.

Tabelle 6: Typische $^1\text{H-NMR}$ -Daten der mit NPM erhaltenen Tandemprodukte



H-C	Verschiebung (ppm)	Aufspaltung	Signifikante Kopplungen ^{*1}
2.5	2.7-2.5	<i>dqd</i> (<i>m</i>) ^{*2}	-, ^{*3}
2.6	≈ 5.9	<i>dt</i>	10, ≈ 2
2.7	≈ 6.1	<i>ddd</i>	10, 3.5, 3
2.7a	3.5	<i>dq</i>	9, 3
2.3a	3.2	<i>ddd</i>	11, 9, 6
2.4 equatorial	2.3	<i>dddd</i>	13, 6, 3.5
axial	1.4	<i>ddd</i> (<i>q</i>) ^{*2}	13, 11, 10; (<i>q</i> : ≈ 12)

^{*1} Spektren: 400Mhz, die Kopplungskonstanten (in Hz) wurden auf ganze Zahlen gerundet.

^{*2} Kopplungskonstanten nicht für alle Produkte aufgelöst.

^{*3} Kopplungen zu H₂C(2.4), H-C(2.6) und H-C(2.7) über COSY-Experimente nachgewiesen.

Charakteristisch sind zudem die Spektren der unsymmetrisch substituierten Produkte *rac-114b,d-g*. Die ausgehend von den heterosubstituierten (*Z*)-Ketenacetalen **10d,e** erhaltenen Produkte *rac-114d,e* ($\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, NPhth , $\text{R}^2 = \text{H}$) zeigen jeweils nur ein Dublett für das H-Atom der *exo*-Methingruppe (H-C(2)) bei 3.75ppm ($J=5.3\text{Hz}$) bzw. 4.77ppm ($J=8.9\text{Hz}$). Der Kopplungspartner ist die benachbarte Methingruppe (H-C(2.5)) des Cyclohexenrings. Diese steht wiederum α zur Doppelbindung und zu C(2.4). In *rac-114b,f,g* ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$) ist das Signal der exocyclischen Methylgruppe jeweils zum Dublett aufgespalten. Diese NMR-spektroskopischen Daten sind nur mit dem Produkt einer Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung vereinbar. Für alle hier erwähnten Dubletts wurde jeweils nur

Umlagerung der (*E*)-Ketenacetale könnte mit einem gegenüber Acylierungen reaktiveren Dienophil wie Maleinsäureanhydrid ausgenutzt werden, um selektiv eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/Acylierung zu bekommen.

4.3.1.2. Strukturbestimmung der Tandemprodukte

Durch die von uns entwickelte Tandemreaktion werden selektiv bis zu vier chirale Zentren neu gebildet. Dabei wird die relative Konfiguration durch

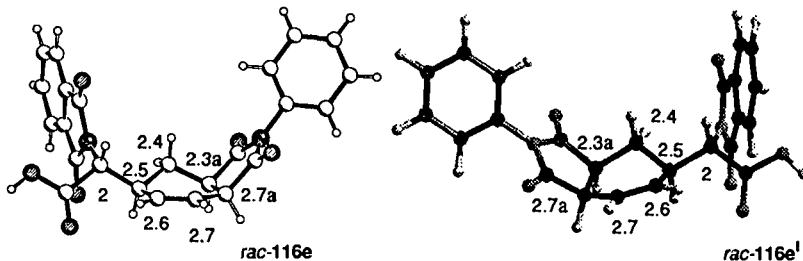
- die *endo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion,
- die suprafaciale Umlagerung,
- die relative Konfiguration des eingesetzten Ketenacetals und
- die Konformation des Übergangszustands der Umlagerung bestimmt.

Die relative Konfiguration der Substituenten am Cyclohexenring konnte durch die quartettartigen Signale für H_{ax} der Methylengruppen ($H_2C(2.4)$) in *rac*-114a-f bestimmt werden. Neben der geminalen Kopplung mit dem zweiten Proton der Methylengruppe ($^2J \approx 13\text{Hz}$) zeigt $H_{ax}-C(2.4)$ zwei weitere Kopplungen von $J = 11\text{Hz}$ bzw. $J \approx 10\text{Hz}$ zu den benachbarten H-Atomen. Diese Kopplungen entsprechen jeweils einer *trans*-Kopplung an einem cyclischen System. Ein solches *trans*-Kopplungsmuster ist nur mit einem Produkt vereinbar, in dem die zur Methylengruppe $H_2C(2.4)$ benachbarten H-Atome H-C(2.5) und H-C(2.3a) *cis*-ständig sind. Daraus folgt, dass das Produkt auch die Substituenten an diesen Positionen *cis*-ständig trägt. Dies ist nur mit einem Reaktionsverlauf über eine *endo-Diels-Alder* Reaktion und nachfolgender suprafacialer Umlagerung vereinbar.

Die relative Konfiguration am exocyclischen Kohlenstoff konnte dagegen durch NMR-Methoden nicht bestimmt werden. Versuche, den aus unseren ersten Versuchen erhaltenen Phosphorylester *rac*-113h oder das *sek.* Amid *rac*-115a direkt mit I_2 oder *N*-Bromsuccinimid zu lactonisieren [191], führten zu in allen gängigen Lösungsmitteln unlöslichen Produkten. Eine Analyse der relativen Konfiguration am exocyclischen Kohlenstoff über Kopplungskonstanten konnte deshalb auf diesem Weg nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

Aufschluss über die Struktur der Tandemprodukte musste also über eine Röntgenstrukturanalyse gesucht werden. Die von uns isolierten Methylester verfestigten sich aus verschiedenen Lösungsmitteln in Form von Pulvern. Schliesslich konnten für die freie Säure *rac*-116e aus Chloroform Kristalle erhalten werden. Die Struktur eines der Enantiomeren *rac*-116e ist in Figur 8 gezeigt. Ausgehend von den Daten der Röntgenstrukturanalyse (Daten des anderen Enantiomeren) konnten in Zusammenarbeit mit Ana Tesouro und Prof. H. Stoeckli-Evans Molecular Mechanics Rechnungen (Universal Force Field [192-194]) vorgenommen werden. Die für eine Konformationsanalyse des

Ringsystems aussagekräftigen Torsionswinkel der Kristallstruktur wurden in Tabelle 7 mit denen der berechneten Konformation *rac-116e*¹, sowie mit Literaturwerten für die Halbsessel, bzw. Sofakonformation von Cyclohexen verglichen.



Figur 8. Struktur des Tandemprodukts *rac-116e* in Form der freien Säure

Tabelle 7: Charakteristische Torsionswinkel der Kristalle *rac-116e*, sowie der berechneten Konformation *rac-116e*¹

Torsionswinkel*	Kristall	MM	Halbsessel ²	Sofa ³
4-5-6-7 ⁺¹	-23.8	-38.7	-14 - -16	-20
5-6-7-7a ⁺¹	-3.7	0.7	0	-5.7
6-7-7a-3a ⁺¹	3.5	15.9	-14 - -16	0
7-7a-3a-4 ⁺¹	24.5	7.7	44 - 51	32
7a-3a-4-5 ⁺¹	-52.0	-45.0	-60 - -68	-58
3a-4-5-6 ⁺¹	50.4	59.4	44 - 51	51
H-2-2.5-H	160	172.8	-	-
³ J(H ₂ ,H _{2.5}) ⁺⁴	-	7.8 (8.9)	-	-

* Die Torsionswinkel wurden auf die Zehntel genau angegeben. Diese Werte sind als Tendenzen zu verstehen, da sie in den Bereich der Fehlergrenze stossen. Die Vorzeichen der Torsionswinkel der MM-berechneten Konformation wurden dem anderen Enantiomeren entsprechend angeglichen.

¹ Der Übersichtlichkeit halber wurden die Ringatome an sich nummeriert: z.B. C(2.5) = C(5).

² Literaturwerte für die Cyclohexen-Halbsessel Konformation [160].

³ Literaturwerte für Cyclohexen-Sofa Konformation [195].

⁴ ¹H-NMR, 400MHz. In Klammern die beim Methyl ester *rac-114e* beobachtete Kopplungskonstante.

Aus den Torsionswinkeln ist erkennbar, dass *rac-116e* im Kristall nahezu in einer Sofa-Konformation vorliegt. Die aus den Molecular Mechanics-Rechnungen erhaltenen Daten deuten dagegen eher auf eine stark verzerrte Konformation hin.

Weiterhin zeigt die Kristallstruktur die *cis*-Anordnung des vom NPM stammenden Fünfrings relativ zum aus der Umlagerung stammenden Alkylrest. Diese relative Konfiguration ist auf

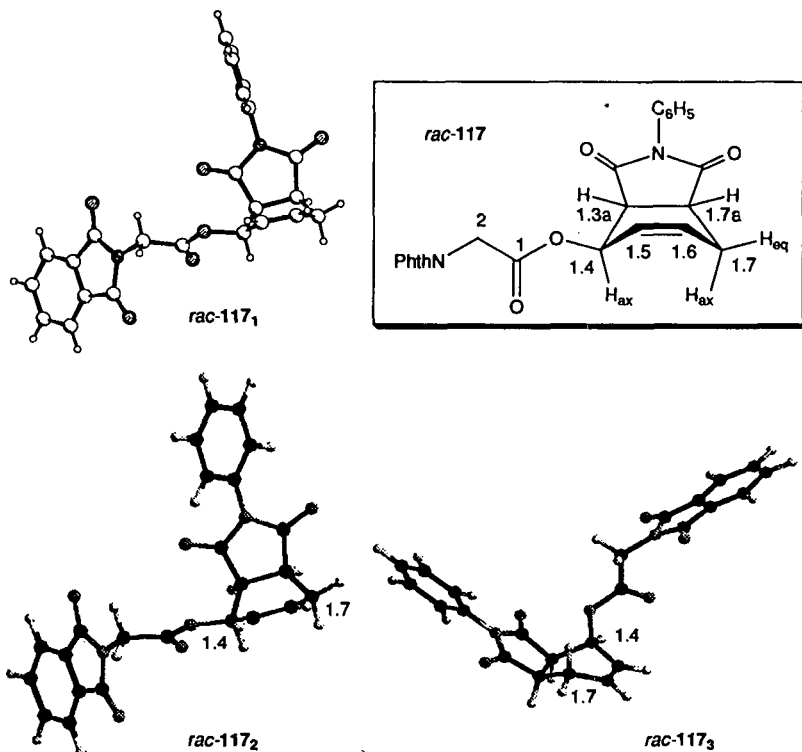
eine *endo-Diels-Alder* Reaktion und eine sich anschliessende suprafaciale Umlagerung zurückzuführen.

Deutlich erkennbar ist ausserdem die relative Konfiguration am exocyclischen chiralen Zentrum. Diese Konfiguration ist nur mit einer Umlagerung über einen bootförmigen Übergangszustand vereinbar. Sowohl in der Kristallstruktur als auch in der berechneten Struktur sind die Carbonylgruppe der Säure und eine der Carbonylgruppen des Phthalimido-rests ekliptisch zum axialen H-Atom der Methingruppe (H-C(2.5)) angeordnet. Diese Stellung der Carbonylgruppen zwingt das H-Atom des exocyclischen chiralen Zentrums (H-C(2)) in eine nahezu *trans*-diaxiale Stellung zum benachbarten H-C(2.5). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spiegelt sich diese Anordnung in einer grossen vicinalen Kopplungskonstanten wieder. Für die Säure *rac*-116e wurde $^3J = 7.8\text{Hz}$ und für den Methylester *rac*-114e $^3J = 8.9\text{Hz}$ gefunden.

4.3.1.3. Vorschlag für den Mechanismus der Tandemreaktion

Die uns bekannten mechanistischen Untersuchungen [152-156] der *Claisen*-Umlagerung deuten auf einen frühen Übergangszustand hin. Dies bedeutet, dass die Struktur des Übergangszustands eher mit der des Edukts vergleichbar ist als mit der des Produkts. Eine Erklärung für die hochselektive Bildung der Tandemprodukte über eine Umlagerung mit bootförmigen Übergangszustand musste also in der Struktur des intermediären *Diels-Alder*-Addukts *rac*-112 gesucht werden. Das aus dem Ester 14e und NPM gebildete Cycloaddukt *rac*-117 (Figur 9) sollte als Modell für das nicht isolierbare *Diels-Alder*-Intermediat der Tandemreaktion tauglich sein. Für einen solchen Sechsring, der zwei Elemente enthält, die die Konformation des Sechsrings einebnen, nämlich die Doppelbindung und den gespannten Fünfring, enthält, kann eine Boot-Konformation vorhergesagt werden [140,163].

Durch eine Röntgenstrukturanalyse von *rac*-117 konnten wir zeigen, dass der Cyclohexenring in *rac*-117 tatsächlich die Boot-Konformation *rac*-117₁ annimmt (Figur 9). In der Kristallstruktur *rac*-117₁ befindet sich der Ester am Flagpol-Kohlenstoffatom und nimmt eine equatoriale Position ein. Der vom NPM stammende Fünfring befindet sich in axialer Position. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *rac*-117 zeigt Kopplungskonstanten zwischen dem Alkenproton H-C(1.6) und den beiden Protonen H_{ax,eq}C(1.7) mit einen Wert von jeweils 3.2Hz. Dies stellt eine Mittelung der aus der Literatur [196] erwarteten Werte dar und ist somit ein Indiz dafür, dass in Lösung bei *r.t.* ein schneller Wechsel der Konformation möglich ist. In Tabelle 8 sind die charakteristischen Torsionswinkel aus der Kristallstruktur *rac*-117₁ mit denen des, ausgehend von *rac*-117₁, durch Molecular Mechanics Rechnungen [192-194] erhaltenen Energieminimums *rac*-117₂ verglichen. Diesen Werten wurden diejenigen der Konformation *rac*-117₃ gegenübergestellt, die den Esterrest in axialer sowie den Fünfring in equatorialer Stellung enthält. Für die beiden berechneten Konformationen wurde eine vernachlässigbare Energiedifferenz von 0.1 kcal mol⁻¹ berechnet.

Figur 9: Röntgenstruktur und verschiedene Konformationen von *rac*-117Tabelle 8: Charakteristische Torsionswinkel der Konformationen des *Diels-Alder*-Addukts *rac*-117

Torsionswinkel*	Kristall		Molecular Mechanics	
	<i>rac</i> -117 ₁ * ¹	<i>rac</i> -117 ₂ * ¹	<i>rac</i> -117 ₃ * ²	Boot* ³
7-6-5-4* ⁴	2.9	0.6	0.6	0.0
7a-7-6-5* ⁴	42.3	43.5	44.6	46.3
3a-7a-7-6* ⁴	-46.0	-40.5	-41.7	-43.3
4-3a-7a-7* ⁴	8.2	-1.2	-1.2	0.0
5-4-3a-7a* ⁴	35.3	42.4	43.3	46.3
6-5-4-3a* ⁴	-44.0	-44.7	-45.7	-43.3

* Die Torsionswinkel wurden auf die Zehntel genau angegeben. Diese Werte sind als Tendenzen zu verstehen, da sie in den Bereich der Fehlergrenze stossen.

*¹ pseudoequatorialer Estersubstituent.; *² pseudoaxialer Estersubstituent.; *³ [161].

*⁴ Der Übersichtlichkeit halber wurden die Ringatome an sich nummeriert: z.B. C(1.5) = C(5).

Die Konformation von *rac*-1173, bei der sich die Estergruppe (Ketenacetalgruppe) in axialer Stellung und der Fünfring in equatorialer Position befinden, ist notwendig, um den Übergangszustand für die Umlagerung zu erreichen. Nur in einer solchen Konformation können sich Ketenacetal und Ringdoppelbindung auf die zur Umlagerung notwendige Distanz nähern. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse und der MM'-Berechnungen führten uns zu dem in Figur 10 gezeigten Strukturvorschlag für die Eduktkonformation, welche zum Übergangszustand führt. Diese Eduktkonformation bewirkt die hohe Selektivität der vom (*Z*)-Ketenacetal ausgehenden Umlagerung.



Der vom NPM stammende Fünfring wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

Figur 10: (*Z*)-Ketenacetale: Sterische Wechselwirkungen der Eduktkonformationen, welche zu einer Umlagerung über den Boot- oder den Sessel-ÜZ führen

Ein sesselförmiger Übergangszustand 118a führt zu einer starken Wechselwirkung zwischen dem Trialkylsilyloxy-Substituenten des (*Z*)-Ketenacetals und dem axialen H-Atom an gegenüberliegenden Flagpol-Position des Cyclohexenrings. Diese Wechselwirkung wird im bootförmigen Übergangszustand 118b, in dem keiner der beiden raumgreifenden Substituenten des Ketenacetals über dem Ringsystem zu finden ist, vermieden. Folglich wird in der Tandemreaktion von (*Z*)-Ketenacetalen mit NPM nur ein Diastereoisomer gebildet, dessen relative Konfiguration durch einen bootförmigen Übergangszustand der Umlagerung bestimmt wird.

Bei der Tandemreaktion zwischen einem (*E*)-Ketenacetal und NPM würde es dagegen während der Umlagerung zu einer starken Wechselwirkung zwischen dem Substituenten des Ketenacetals und der Methylengruppe des Rings kommen (119b, Figur 11).



Der vom NPM stammende Fünfring wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

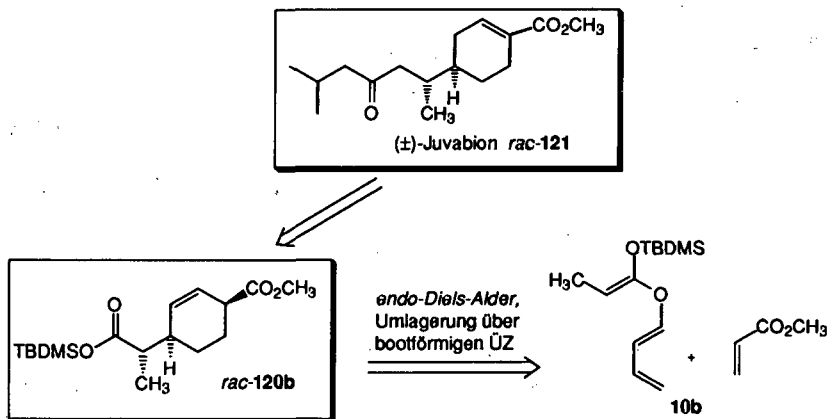
Figur 11: (*E*)-Ketenacetale: Sterische Wechselwirkungen der Eduktkonformationen, welche zu einer Umlagerung über den Boot- oder den Sessel-ÜZ führen

Im Experiment wurden jedoch auch für das dimethylsubstituierte Ketenacetal **10c** Tandemprodukte in guten Ausbeuten ohne Nebenprodukte erhalten. Entsprechend muss eine Umlagerung auch für (*E*)-Ketenacetale oder disubstituierte Ketenacetale möglich sein. Die Umlagerung könnte entweder über den sesselförmigen Übergangszustand **119a** oder aber über eine andere Konformation des Cyclohexenrings verlaufen. Experimente mit (*E*)-Ketenacetalen und vor allem auch unsymmetrisch disubstituierten Ketenacetalen könnten in diesem Zusammenhang weiteren Aufschluss bringen. Vor allem (*E*)-Ketenacetale mit raumgreifenden Substituenten sollten selektiv über eine sesselförmigen Übergangszustand umlagern. Eine genauere Vorhersage des Reaktionsverlaufs für (*E*)-Ketenacetale sollte aber auch durch gezielte Modellrechnungen erreichbar sein. Es wäre interessant, die Umlagerung, eventuell unter Einsatz zusätzlicher dirigierender Substituenten am Ketenacetal oder an der gegenüberliegenden Folgpol-Position, zu einer stereoselektiven Bildung eines quaternären exocyclischen chiralen Zentrums zu dirigieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Butadienyl-substituierte (*Z*)-Ketenacetale **10** mit NPM eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung eingehen. Die Reaktion verläuft quantitativ und die Produkte können in Form der Methylester *rac*-**114** in guten Ausbeuten isoliert werden. Durch die Tandemreaktion werden in hoher Diastereoselektivität drei C-C-Bindungen geknüpft. Die relative Konfiguration an bis zu vier chiralen Zentren wird dabei eindeutig durch den Reaktionsverlauf bestimmt.

4.3.2. Tandemreaktion mit den acyclischen Dienophilen Diethylfumarat und Methylacrylat

Weitere Versuche zielten darauf, das Spektrum der zur Tandemreaktion verwendeten Dienophile zu erweitern. Interessant waren für uns vor allem acyclische Dienophile. Das intermediär gebildete *Diels-Alder*-Addukt würde vermutlich nicht die für das NPM-Addukt gefundene Boot-Konformation annehmen. Die bevorzugte Konformation acyclisch substituierter Cyclohexene ist vielmehr die Halbsesselkonformation. Wir erwarteten also im Vergleich zu den oben beschriebenen Tandemreaktionen mit NPM verschiedene Ergebnisse. Vielmehr sollten sich die in diesen Reaktionen gefundenen Produkte mit denen der in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Umlagerungen an substituierten Ringsystemen vergleichen lassen. Um auch hier einen zu Acylierungsprodukten führenden Reaktionsweg möglichst auszuschließen, entschieden wir uns, die Versuche mit den α,β -ungesättigten Estern Methylacrylat und dem in *Diels-Alder* Reaktionen reaktiveren Diethylfumarat durchzuführen. Es war zu erwarten, dass diese acyclischen Dienophile zu Isomerenmischungen von *endo/exo*-Produkten aufgrund einer nicht einheitlich verlaufenden *Diels-Alder* Reaktion führten. Von besonderem Interesse war die Tandemreaktion von **10b** mit Methylacrylat. Das aus dieser Reaktion gewonnene Produkt *rac*-**120b** könnte als Schlüssel-molekül einer geradlinigen Synthese von (\pm)-Juvabion *rac*-**121** benutzt werden (Schema 44).

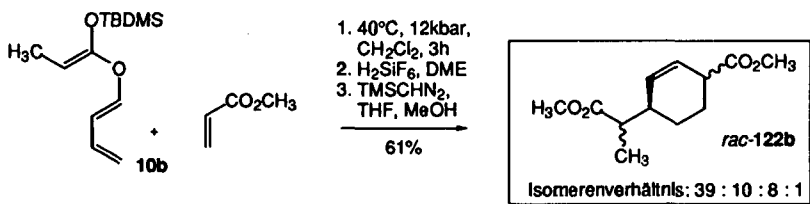


Schema 44: Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung mit acyclischen Dienophilen:
Vorschlag zur Synthese von (±)-Juvabion *rac*-121

Die Konfiguration am exocyclischen, chiralen Zentrum dieser Verbindung wäre durch eine Umlagerung mit bootförmigen Übergangszustand zu erreichen. Aus der in Schema 40, Kapitel 4.2.2 vorgestellten Übersicht ist ersichtlich, dass tatsächlich mit einer bevorzugten Bildung des gewünschten Produkt gerechnet werden kann.

4.3.2.1. Tandemreaktion von 10b mit Methylacrylat unter hohem Druck

Die Reaktivität der Ketenacetale in *Diels-Alder* Reaktionen war etwa mit der der entsprechenden Butadienylester [50] vergleichbar. Für die Reaktion mit einem eher unreaktiven Dienophil wie Methylacrylat wären also relativ drastische Bedingungen oder lange Reaktionszeiten notwendig [33,47,54]. Um solche Bedingungen möglichst zu vermeiden, entschlossen wir uns, die Tandemreaktion unter hohem Druck durchzuführen. Drücke von 10-12kbar können Reaktionen mit negativem Aktivierungsvolumen, also insbesondere auch intermolekulare *Diels-Alder* Reaktionen, erheblich beschleunigen [126,127]. Ein Nachteil ist jedoch, dass auch Polymerisationsreaktionen unter hohem Druck beschleunigt verlaufen. Entsprechend erhielten wir aus ersten Versuchen einer Reaktion von 10b mit *tert*-Butylacrylat nur polymeres Material. Die Zugabe von Radikalinhibitoren wie Bis(3-*tert*-butyl-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)sulfid (BHMS) oder 2,6-Di-*tert*-butylphenol brachte keine Änderung. Erst durch einen Wechsel des Dienophils zu Methylacrylat (Schema 45) konnte die Reaktion erfolgreich durchgeführt werden. Während die Rohprodukte der Reaktionen des Dimethyl-substituierten Ketenacetals 10c und des Methoxyderivats 10d hauptsächlich aus polymerem Material bestanden, konnten wir mit dem Methyl-substituierten Ketenacetal 10b das rohe Tandemprodukt *rac*-120b in quantitativem Umsatz nach ¹H-NMR erhalten.



Schema 45: Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/Umlagerung des Ketenacetals **10b** mit Methylacrylat

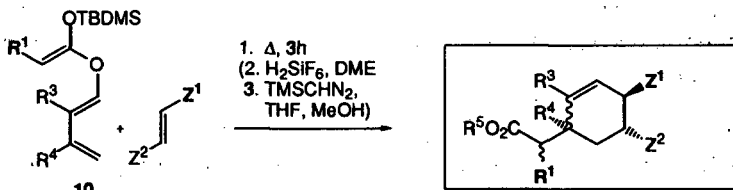
Dabei wurde die präparative Reaktion bei 40°C unter einem Druck von 12kbar über 3h in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel mit 4mmol **10b** und 2eq. Dienophil durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte auf dem für die NPM-Produkte ausgearbeiteten Weg. Der Methyl ester *rac*-**122b** wurde als Gemisch der Isomeren in 61% Ausbeute isoliert. Die Analyse der Isomerenverhältnisse dieses Produkts erfolgt im Zusammenhang mit den Ergebnissen weiterer Tandemreaktionen mit acyclischen Dienophilen in Kapitel 4.3.2.2.

4.3.2.2. Tandemreaktion mit den Dienophilen Diethylfumarat und Methylacrylat unter thermischen Bedingungen

Um die aus den Hochdruckversuchen erhaltenen Ergebnisse vergleichen zu können, wurden die Ketenacetale **10b,e,f** thermisch mit Diethylfumarat bei 125°C umgesetzt. Bei der gleichen Temperatur reagierte das in *Diels-Alder* Reaktionen reaktivere Ketenacetal **10g** mit Methylacrylat. Dabei wurden die Ketenacetale jeweils quantitativ mit einem Überschuss Dienophil umgesetzt. Nur das Rohprodukt der Reaktion von **10e** zeigte als Nebenprodukt das aus der *Diels-Alder* Reaktion des Esters **14e** (durch Hydrolyse des Ketenacetals **10e** entstanden) stammende Produkt. Nach der üblichen Aufarbeitung zum Methyl ester wurden die Tandemprodukte *rac*-**123b** in 64%, *rac*-**123e** in 40% und *rac*-**123f** in 63% Ausbeute erhalten (Tabelle 9). Das Rohprodukt *rac*-**120g** aus der Reaktion von Methylacrylat mit **10g** konnte dagegen auf diese Weise nicht aufgearbeitet werden. Nach der Entschützung mit H₂SiF₆ zeigten ¹H-NMR-Spektren neue Signalgruppen bei 7.19, 6.98 und 6.10ppm. Dabei waren die beiden Signale bei höherem Feld durch eine Kopplung von $J \approx 10.2\text{Hz}$ verbunden. Ein solches Signalmuster lässt auf Eliminierung der nach der Entschützung entstandenen Hydroxygruppe zu einem Cyclohexadiensystem schließen. Da wir im Rahmen dieser Arbeit nur an der Isomerenverteilung im Produkt *rac*-**120g** interessiert waren, wurden keine weitere Versuche zur Optimierung der Aufarbeitung unternommen. Das silylierte Rohprodukt *rac*-**120g** wurde über Flash-Chromatographie gereinigt und konnte so in 17% Ausbeute in ausreichender Reinheit erhalten werden. Erste Versuche einer thermischen Reaktion aus **10e** und Methylacrylat ergaben nach Entschützung, Veresterung und Chromatographie die isomeren Tandemprodukte *rac*-**122e** in verunreinigte Form. Die Auswertung der Spektren

wurde auf die Analyse der Isomerenverteilung beschränkt. Die Ausbeuten und Isomerenverhältnisse der Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Isomerenverhältnisse wurden durch Integration der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, sowie durch GC-Untersuchungen bestimmt.

Tabelle 9: Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen

**Tandemreaktion mit Methylacrylat:** $\text{Z}^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{Z}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$:

rac-122b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$
rac-122e: $\text{R}^1 = \text{NPhth}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$
rac-120g: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{OTMS}$, $\text{R}^5 = \text{TBDMS}$

Tandemreaktion mit Diethylfumarat: $\text{Z}^1 = \text{Z}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$

rac-123b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
rac-123e: $\text{R}^1 = \text{NPhth}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
rac-123f: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

Produkt (<i>rac</i>)	Ausbeute	<i>endo/exo</i> - Verhältnis ⁺¹		<i>endo</i> -Produkt: Isomerenverhältnis		<i>exo</i> -Produkt: Isomerenverhältnis	
		$^1\text{H-NMR}$	GC	$^1\text{H-NMR}$	GC	$^1\text{H-NMR}$	GC
Methylacrylat							
122b ⁺²	61	1.7 : 1	1.9 : 1	* ⁵	39 : 1	1.3 : 1	1.3 : 1
122e	≈60 ⁺³	1.2 : 1	-	1 Isomer	-	7.6 : 1	-
120g	17 ⁺⁴	5.2 : 1	4.7 : 1	1.9 : 1	1.6 : 1	≈2.5 : 1	* ⁵
Diethylfumarat							
123b	64	1.6 : 1	1.5 : 1	21 : 1	19 : 1	1.7 : 1	* ⁵
123e	40	1.5 : 1	-	1 Isomer	-	2.8 : 1	-
123f	63	1.6 : 1	1.9 : 1	15 : 1	13 : 1	1.5 : 1	1.7 : 1

⁺¹ Aus der Literatur vermutete Zuordnung der Isomeren; Erklärung der Zuordnung: s. unten.

⁺² Produkt aus Hochdruckversuchen.

⁺³ Enthält Nebenprodukte, nicht genau bestimmbare Ausbeute.

⁺⁴ Silyliertes Rohprodukt, gereinigt durch Flash-Chromatographie.

⁺⁵ Nicht quantifizierbares Isomerenverhältnis.

In Tabelle 9 sind einige interessante Tendenzen sichtbar:

1. Die *Diels-Alder* Reaktion der Ketenacetale **10b,e,f** mit acyclischen Dienophilen verläuft mit einer Selektivität von weniger als 2:1 zugunsten des *endo*-Addukts. Die Einführung eines 3-TMSO-Substituenten in das Dien (**10g**) erhöht die *endo*-Selektivität auf etwa 5:1.
2. Die *endo-Diels-Alder*-Addukte lagern mit grosser Selektivität um. Die Einführung des Methylsubstituenten in **10f** führt zu einer leichten Minderung der Selektivität. Der 3-TMSO-Substituent in **10g** bewirkt dagegen eine drastische Abnahme der Selektivität der Umlagerung.
3. Die *exo-Diels-Alder*-Addukte lagern mit geringer Selektivität von 1.3:1 (**10b** → *rac*-**122b**) bis 2.8:1 (**10e** → *rac*-**123e**) um. Das aus **10b** mit Methylacrylat gebildete *exo-Diels-Alder*-Addukt lagert mit etwas geringerer Selektivität (*rac*-**122b**) als die disubstituierten, mit Diethylfumarat gebildeten *exo-Diels-Alder*-Addukte (*rac*-**123b,e,f**) um. Dagegen lagert das aus **10e** und Methylacrylat gebildete *exo-Diels-Alder*-Addukt mit deutlich höherer Selektivität von 7.6:1 (**10e** → *rac*-**122e**) um.

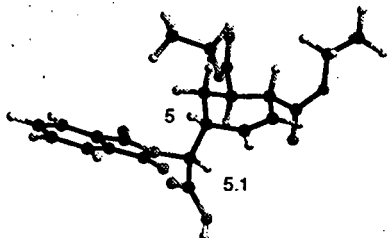
4.3.2.3. Konfigurationsanalyse der Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen

Die aus diesen Versuchen mit acyclischen Dienophilen erhaltenen Produkte wurden als Öle erhalten. Zur Strukturklärung waren wir also auf NMR-Spektroskopie [197,198] angewiesen. Erstes Ziel war es, zwischen den Isomeren, entstanden aus der *endo*- bzw. *exo-Diels-Alder* Reaktion, zu unterscheiden. Für das TMSO-substituierte Produkt *rac*-**120g** konnte wegen des quaternären Zentrums an C(5) keine Analyse der Kopplungskonstanten am Ringsystem vorgenommen werden. Die beiden Hauptisomere konnten aufgrund von NOESY-Kreuzpeaks (Figur 12) zwischen der Methoxygruppe des Methylesters und den Methylgruppen des durch die Umlagerung entstandenen TBDMS-Esters identifiziert werden. Eine räumliche Nähe dieser Gruppen ist nur mit einer *cis*-Anordnung der entsprechenden Substituenten am Cyclohexen zu erklären. Somit sind diese Produkte aus einem *endo-Diels-Alder*-Addukt entstanden.

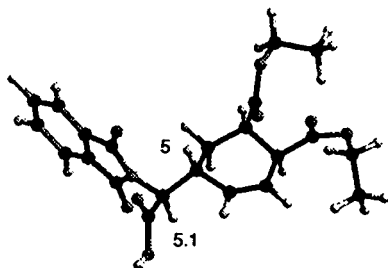
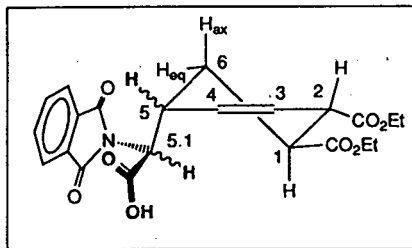
Für alle anderen Produkte konnte zwischen den Isomeren, entstanden aus der *endo*- bzw. *exo-Diels-Alder* Reaktion, in Analogie zu den NPM-Tandemprodukten unterschieden werden.

Besonders eindeutig war dieses Verfahren für die mit Diethylfumarat entstandenen Produkte *rac*-**123b,e,f**. Das axiale H-Atom der Methylengruppe (H_{ax} -C(6)) der Hauptisomeren *rac*-**123b₁,e₁,f₁** zeigte neben der geminalen Kopplung eine mittlere und eine grosse Kopplung. Geht man für das *endo*-Produkt von der Halbsesselkonformation aus, bei der die beiden Estergruppen equatorial bzw. pseudoequatorial und die Seitenkette pseudoaxial angeordnet sind, kann dieses Kopplungsmuster einfach rationalisiert werden (Figur 13). Für

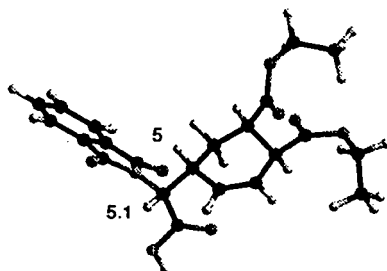
NPM erhaltenen Tandemprodukten *rac*-116e (Säure) und *rac*-114e (Methylester) betragen 7.8Hz bzw. 8.9Hz. Für diese Verbindungen wurden die grossen Kopplungen mit einer nahezu *trans*-diaxialen Stellung der beiden H-Atome begründet. Dies veranlasste uns, Konformationsrechnungen für die Tandemprodukte unterschiedlicher relativer Konfiguration durchzuführen, deren Ergebnisse in Figur 14 gezeigt sind. Diese Rechnungen wurden ausgehend von *rac*-116e durchgeführt. Sie behandeln entsprechend die freien Säuren anstelle der in unseren Versuchen isolierten Methylester *rac*-123e.



rac-123e₁: gebildet aus dem *endo*-Diels-Alder-Addukt über einen Boot-ÜZ der Umlagerung



rac-123e₂: gebildet aus dem *exo*-Diels-Alder-Addukt über einen Boot-ÜZ der Umlagerung



rac-123e₃: gebildet aus dem *exo*-Diels-Alder-Addukt über einen Sessel-ÜZ der Umlagerung

Figur 14: Berechnete Konformationen der Isomere des Produkts *rac*-123e (in Form der freien Säure)

Wie aus den in Tabelle 10 wiedergegebenen Torsionswinkel der in Figur 14 gezeigten Strukturen deutlich wird, entsprach die Konformation der Ringsysteme jeweils einem Halbsessel. Die Carbonylgruppen des Methylesters sowie des Phthalimidrings bevorzugten eine ekliptische Stellung in Bezug auf das axiale H-Atom der Ringmethingruppe C(5). Wie schon für das NPM-Produkt *rac*-116e beobachtet, erzwingt diese Konformation eine *trans*-diaxiale Stellung der Protonen H-C(5.1) und H-C(5) in den aus bootförmigen Übergangszuständen der Umlagerung gebildeten Produkten *rac*-123e₁ und *rac*-123e₂. In dem durch eine Umlagerung mit sesselförmigem Übergangszustand entstandenen C(5.1)-Epimer

rac-123e₃ ist eine solche *trans*-diaziale Anordnung dagegen nicht möglich. In Übereinstimmung dazu wurde die kleinere Kopplungskonstante von 5.4Hz beobachtet.

Tabelle 10: Relative Konfigurationen, sowie Konformationen der Isomeren *rac*-123e₁₋₃ (freie Säure):
Vergleich von Rechnungen mit ¹H-NMR-Daten von *rac*-123e₁₋₃

Torsionswinkel*	Molecular Mechanics Rechnungen				Halbsessel* ¹
	<i>endo</i> : 123e ₁ (Boot-Umlagerung)	<i>exo</i> : 123e ₂ (Boot-Umlagerung)	<i>exo</i> : 123e ₃ (Sessel-Umlagerung)	116e (NPM-Addukt)	
6-5-4-3	19.2	15.5	12.7	38.7	14 - 16
5-4-3-2	-2.0	-1.0	-0.6	-0.7	0
4-3-2-1	13.8	16.8	18.5	-15.9	14 - 16
3-2-1-6	-42.5	-46.5	-48.1	-7.7	-44 - -51
2-1-6-5	61.3	62.3	61.2	45.0	60 - 68
1-6-5-4	-48.3	-45.5	-42.6	-59.4	-44 - -51
H-5.1-5-H	171.4	173.7	57.1	172.8	-
³ J(H _{5.1} , H ₅)* ²	9.6	7.6	5.4	8.9 (7.8* ³)	-
H _{ax} -C(4)* ²	<i>ddd</i> 13.8, 9.5, 5.4	<i>q</i> 12.4	<i>q</i> 12.8	<i>q</i> 12.3 (12.4* ³)	-

* Die Torsionswinkel wurden auf die Zehntel genau angegeben. Diese Werte sind als Tendenzen zu verstehen, da sie in den Bereich der Fehlergrenze stossen.

*¹ Werte für die Cyclohexen-Halbsessel Konformation [160].

*² ¹H-NMR, 400MHz, die Kopplungskonstanten (Hz) entsprechen den für die Methylester *rac*-123e beobachteten Werten.

*³ In Klammern die bei der Säure *rac*-116e beobachtete Kopplungskonstante.

Das aus dem Phthalimido-substituierten Ketenacetal 10e und Methylacrylat erhaltene Produkt *rac*-122e zeigte ähnliches Verhalten. Die beiden Hauptisomere zeigten Kopplungskonstanten zwischen dem exocyclischen H-Atom (H-C(4.1)) und der Methingruppe (H-C(4)) von *J*=9.5Hz (*endo*-*Diels-Alder*-Produkt) und *J*=8.6Hz (*exo*-*Diels-Alder*-Produkt). Für ein drittes Isomer in geringer Konzentration wurde *J*=3.7Hz gefunden. Für die Produkte *rac*-122b und *rac*-123b,f, die keine Phthalimidogruppe enthalten, konnte eine ähnliche Analyse der relativen Konfiguration am exocyclischen chiralen Zentrum nicht durchgeführt werden. Die Zuordnung erfolgte aufgrund der vergleichbaren Isomerenverhältnisse in Analogie zu den Phthalimido-substituierten Produkten *rac*-123e und *rac*-122e. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration am exocyclischen chiralen Zentrum des TMSO-substituierten Produkts *rac*-120g konnte dagegen nicht vorgenommen werden.

Aus diesen Analysen lassen sich die folgenden Punkte zusammenfassen:

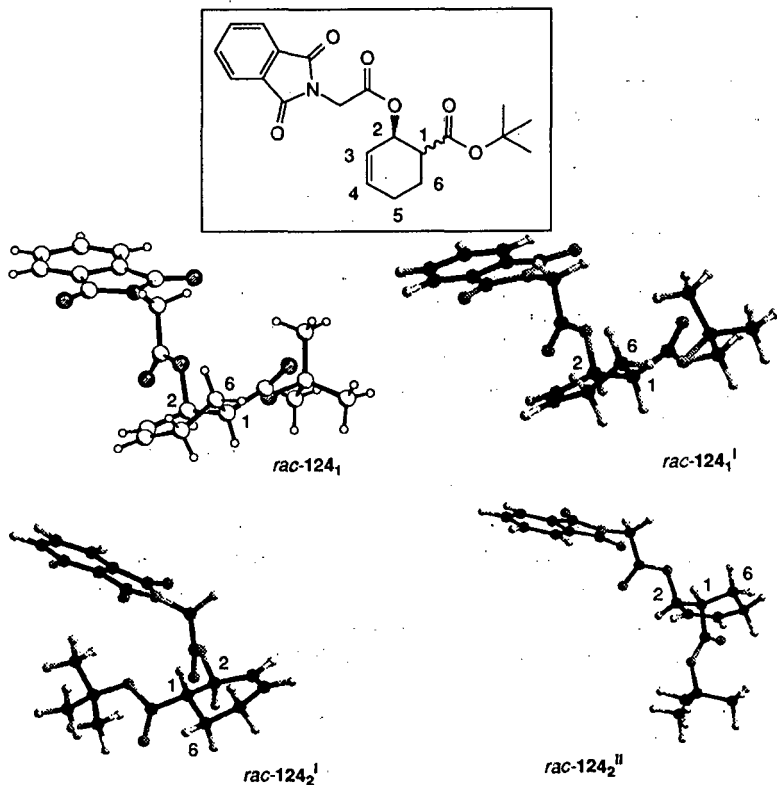
1. In den Reaktionen der Ketenacetale mit acyclischen Dienophilen lagern die *endo-Diels-Alder*-Addukte selektiv über einen bootförmigen Übergangszustand um. Die Selektivität der Umlagerung wird geringfügig durch einen α -Methylsubstituenten ($10f \rightarrow rac-123f$) und stark durch einen β -TMSO-Substituenten ($10g \rightarrow rac-120g$) an der Ringdoppelbindung gemindert. Diese Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit den in Kapitel 4.2.2, Schema 40 zusammengefassten Literaturergebnissen.

2. Die *exo-Diels-Alder*-Addukte lagern mit einer Ausnahme mit geringer Präferenz über den bootförmigen Übergangszustand um. Dabei zeigen die mit Diethylfumarat erhaltenen Produkte *rac-123* eine etwas höhere Selektivität als das mit Methylacrylat erhaltene Produkt *rac-122b*. In dieser Serie wurde dagegen für das Phthalimido-substituierte Produkt *rac-122e* eine wesentlich selektivere Umlagerung über den bootförmigen Übergangszustand gefunden. Die unterschiedlichen Isomerenverhältnisse bei den Methyl- und den Phthalimido-substituierten Produkten *rac-122b* und *rac-122e* zeigen, dass ein grösseres Substituent am Ketenacetal die Umlagerung über einen bootförmigen Übergangszustand fördert.

4.3.2.4. Vorschlag für den Mechanismus der Tandemreaktion mit acyclischen Dienophilen

Als Ansatzpunkt für die Analyse der von uns gefundenen Isomerenverhältnisse in den Tandemprodukten mit acyclischen Dienophilen untersuchten wir wiederum die Konformationen der intermediären *endo*- bzw. *exo-Diels-Alder*-Addukte. Das aus Phthalimidoessigsäure-butadienylester **14e** und Acrylsäure-*tert.*-butylester gebildete Cycloaddukt *rac-124* sollte als Modell für das nicht isolierbare *Diels-Alder*-Intermediat der Tandemreaktion mit acyclischen Dienophilen tauglich sein. Für einen solchen Sechsring kann eine Halbsessel-Konformation vorhergesagt werden [160,161,199]. Ein Isomer des Cycloaddukts *rac-124* konnte kristallisiert werden. Durch eine Röntgenstrukturanalyse konnten wir zeigen, dass im *endo*-Addukt *rac-124₁* der Cyclohexenring tatsächlich eine Halbsessel-Konformation annimmt (Figur 15). Der Halbsessel enthält die *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe in equatorialer Position und den Phthalimidoacetoxyrest in pseudoaxialer Position. Dies ist in Übereinstimmung mit literaturbekannten Strukturen von *Diels-Alder*-Addukten ausgehend von Acrylestern [199]. Das *exo*-Produkt wurde dagegen nicht in isomerenreiner Form erhalten und konnte nicht kristallisiert werden. Auch für das entsprechende, mit Fumarsäurediethylester gebildete *Diels-Alder*-Addukt (*rac-125*) konnten keine Kristalle erhalten werden. In Tabelle 11 sind die charakteristischen Torsionswinkel aus der Kristallstruktur *rac-124₁* mit denen des, ausgehend von *rac-124₁*, durch Molecular Mechanics Rechnungen [192-194] erhaltenen Energieminimums *rac-124₁¹* (Figur 15) verglichen. Weiterhin wurden, ausgehend von *rac-124₁¹*, die Konformationen des

exo-Diels-Alder-Addukts *rac*-124₂ berechnet. Die energetisch günstigere Konformation enthält die Substituenten in pseudoequatorialer, bzw. equatorialer Position (*rac*-124₂^I). Rund 4 kcal mol⁻¹ höher liegt die Energie der Konformation *rac*-124₂^{II}, die die Substituenten in pseudoaxialer und axialer Position enthält. Diese Konformation wurde unter Fixierung der Geometrie an den Bindungen C(4)-C(3)-C(2)-O erhalten. Die hier diskutierten Konformationen und relativen Energien sind deshalb qualitativ zu werten. Im Vergleich zu der hier berechneten relativen Energie ist in der Literatur für die entsprechenden Konformere von 3,4-Dimethylcyclohexen eine Energiedifferenz von 0.7 kcal mol⁻¹ [160] berechnet worden.



Figur 15: Kristallstruktur und berechnete Konformationen der Isomere von *rac*-124

Die Konformationen *rac*-124₁ und *rac*-124₂^{II}, in denen sich die Phthalimido-acetoxygruppe (als Modell für die Ketenacetalgruppe) in pseudoaxialer Stellung befindet, sind vermutlich notwendig, um im Verlauf der Tandemreaktion zu einer Umlagerung zu führen. Sie stellen unserer Meinung nach die Konformationen dar, in denen sich Ketenacetal und Ringdoppelbindung auf eine zur Umlagerung notwendige Distanz nähern können. Während diese

Konformation für das *endo*-Diels-Alder-Addukt *rac*-124₁ die stabilste Konformation ist, stellt sie für das *exo*-Diels-Alder-Addukt *rac*-124₂ eine energetisch ungünstige Konformation dar.

Tabelle 11: Kristallstruktur und berechnete Konformationen der Isomere von *rac*-124 im Vergleich: Torsionswinkel

Torsionswinkel*	Kristall	Molecular Mechanics			Halbsessel* 4
	124 ₁ : <i>endo</i> * ¹	124 ₁ ^I : <i>endo</i> * ¹	124 ₂ ^I : <i>exo</i> - diequatorial* ²	124 ₂ ^{II} : <i>exo</i> - diaxial* ³	
1-2-3-4	12.0	18.3	15.4	15.8	14-16
2-3-4-5	1.7	1.9	1.4	1.1	0
3-4-5-6	15.9	15.2	17.4	12.9	14-16
4-5-6-1	-46.0	-44.4	-46.8	-42.8	-44-51
5-6-1-2	60.8	61.3	61.3	59.2	60-68
6-1-2-3	-43.1	-47.1	-44.5	-45.4	-44-51
Energie* ⁵	-	90	86	90	-

* Die Torsionswinkel wurden auf die Zehntel genau angegeben. Diese Werte sind als Tendenzen zu verstehen, da sie in den Bereich der Fehlergrenze stossen.

*¹ Substituenten in pseudoaxialer und equatorialer Position.

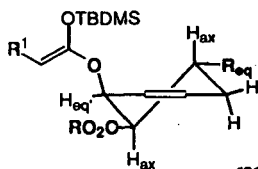
*² Substituenten in pseudoequatorialer und equatorialer Position.

*³ Substituenten in pseudoaxialer und axialer Position.

*⁴ Werte für Cyclohexen-Halbsessel [160].

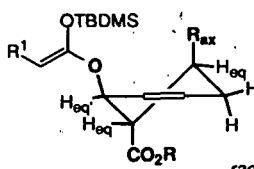
*⁵ Gerundete Werte in kcal mol⁻¹; die Werte für *rac*-124₂^I wurden unter Fixierung der Geometrie an den Bindungen C(4)-C(3)-C(2)-O erhalten.

Diese Situation wird für die mit Diethylfumarat gebildeten Produkte noch verschärft. Ein mit *rac*-124₂^{II} vergleichbares *exo*-Diels-Alder-Addukt *rac*-125₂^{II} würde die Substituenten in triaxialer Stellung tragen, während im *endo*-Diels-Alder-Addukt *rac*-125₁ eine energetisch günstige pseudoaxial-diequatoriale Stellung der Substituenten möglich ist. Diese Situation ist in Figur 16 noch einmal für die Diels-Alder-Addukte der Tandemreaktion zusammengefasst.



rac-126₁: R_{eq} = H
rac-127₁: R_{eq} = CO₂Et

endo-Diels-Alder-Addukt,
pseudoaxial-diequatoriale Position
der Substituenten

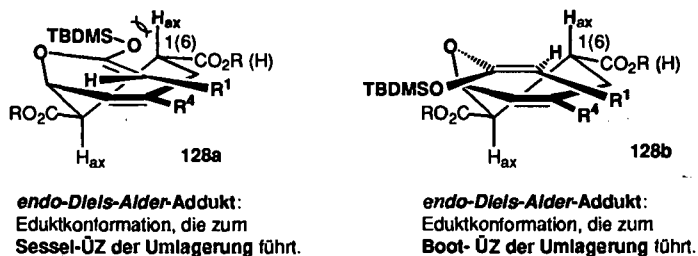


rac-126₂: R_{ax} = H
rac-127₂: R_{ax} = CO₂Et

exo-Diels-Alder-Addukt,
pseudoaxial-diaxiale Position
der Substituenten

Figur 16: Konformation der Diels-Alder-Addukte: Ketenacetal-Substituent in pseudoaxialer Position

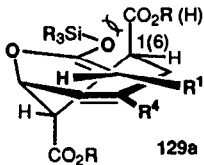
Die Konformation der intermediären *endo-Diels-Alder*-Addukte *rac*-126₁ und *rac*-127₁ erlaubt eine Begründung der von uns gefundenen hohen Selektivitäten der Umlagerungen in diesen Systemen. Die equatoriale Stellung der Substituenten an den homoallylischen Methylengruppen des Cyclohexen-Halbsessels zwingt das H-Atom β zum Ketenacetal-Substituenten (H-C(6) in *rac*-126₁, H-C(1) in *rac*-127₁) in eine axiale Position. Aufgrund dieser Stellung des H-Atoms kann es während der Umlagerung zu einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung mit dem Ketenacetal-Substituenten kommen. Diese Situation ist in Figur 17 verdeutlicht.



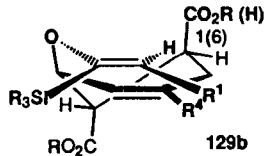
Figur 17: Sterische Wechselwirkungen der Edukt-Konformationen der *endo-Diels-Alder*-Addukte, welche zu einer Umlagerung über den Boot- oder den Sessel-ÜZ führen: (Z)-Ketenacetale

Ein sesselförmiger Übergangszustand **128a** ruft eine starke Wechselwirkung zwischen dem Trialkylsilyloxy-Substituenten des (Z)-Ketenacetals und dem axialen H-Atom der β -Methylengruppe hervor. Diese Wechselwirkung kann wiederum durch den bootförmigen Übergangszustand **128b** vermieden werden, in dem keiner der beiden raumgreifenden Substituenten des Ketenacetals über dem Ringsystem zu finden ist. Diese dirigierende Wirkung des axialen H-Atoms wurde durch die Einführung eines TMSO-Substituenten ($R^4 = \text{OTMS}$, Figur 17) an der Ringdoppelbindung (**10g** \rightarrow *rac*-**120g**) gebrochen. Dies zeigt im Vergleich zu den mit NPM erhaltenen Ergebnissen, dass die dirigierende 1,3-diaxiale Wechselwirkung in der hier vorliegenden Halbsessel-Konformation des Ringsystems geringer zu bewerten ist, als die bei den NPM-Addukten gefundene 1,4-diaxiale Wechselwirkung in der Bootkonformation des Cyclohexenrings. Dort lagerte das TMSO-substituierte *Diels-Alder*-Addukt selektiv zu nur einem Diastereomeren *rac*-**114g** um. Allerdings ist zusätzlich die Bootkonformation im bicyclischen NPM-*Diels-Alder*-Addukt wesentlich unflexibler als die Halbsessel-Konformation der *Diels-Alder*-Addukte mit acyclischen Dienophilen.

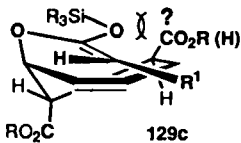
Die konformelle Flexibilität des mit acyclischen Dienophilen gebildeten Cyclohexenrings könnte auch eine entscheidende Rolle bei der Umlagerung der *exo-Diels-Alder*-Addukte spielen. Unter der Annahme, die Umlagerung verlief nach dem gleichen Schema wie im Fall der *endo*-Addukte, sollte gerade im Fall der mit Diethylfumarat entstandenen Produkte *rac*-**123b,e,f** eine hohe Selektivität der Umlagerung zu erwarten sein.



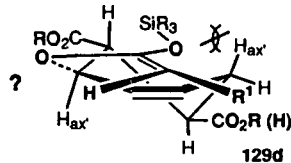
exo-Diels-Alder-Addukt,
Halbsesselkonformation,
axiale Position der Substituenten:
Eduktkonformation, die zum
Sessel-ÜZ der Umlagerung führt.



exo-Diels-Alder-Addukt,
Halbsesselkonformation,
axiale Position der Substituenten:
Eduktkonformation, die zum
Boot-ÜZ der Umlagerung führt.



exo-Diels-Alder-Addukt,
offene Konformation:
Eduktkonformation, die zum
Sessel-ÜZ der Umlagerung
führen könnte.



exo-Diels-Alder-Addukt,
Halbsesselkonformation,
equatoriale Position der Substituenten:
Konformation, die zum
Sessel-ÜZ der Umlagerung führen könnte.

Figur 18: Sterische Wechselwirkungen der Edukt-Konformationen der *exo-Diels-Alder-Addukte*, welche zu einer Umlagerung über den Boot- oder den Sessel-ÜZ führen: (*Z*)-Ketenacetale

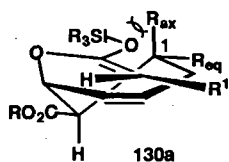
Figur 18 zeigt, dass anstelle des axialen β -H-Atoms der raumgreifendere Ethoxycarbonylrest die dirigierende Wirkung ausüben würde (129a und 129b, vergleiche *rac*-1272, Figur 16). Die von uns beobachtete geringe Selektivität der Umlagerung zeigt jedoch, dass dies nicht der Fall ist. Für diese Ergebnisse sind unserer Meinung nach zwei Begründungen vorstellbar.

Zum einen könnte die konformelle Flexibilität des Cyclohexens die Umlagerung aus einer Konformation 129c heraus erlauben, in der die Substituenten an den Methylengruppen weitestgehend eine axiale Position vermeiden. In einer solchen Konformation wäre die Wechselwirkung zwischen umlagerndem Ketenacetal und Substituent in einem sesselförmigen Übergangszustand wesentlich geringer. Entsprechend würde die Selektivität der Umlagerung sinken.

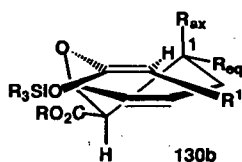
Zum anderen muss, wie schon in Kapitel 4.3.1.3 angedeutet, ein Wechsel des Reaktionsmechanismus' der Umlagerung in Betracht gezogen werden. In einem Übergangszustand, in dem die Bindung zwischen dem Cyclohexen und dem Sauerstoffatom des Ketenacetals weitgehend gebrochen ist, könnten sterische Wechselwirkungen des Ketenacetals mit dem Ringsystem vermieden werden. In diesem Zusammenhang müsste die von uns gemachte Voraussetzung, dass für die Umlagerung eine pseudoaxiale Anordnung des Ketenacetals essentiell ist, überprüft werden. Es könnte

sein, dass in Anwesenheit der zwei Ethoxycarbonylsubstituenten deren diequatoriale Stellung derart bevorzugt ist, dass die Umlagerung letztendlich teilweise aus der daraus resultierenden pseudoequatorialen Position des Ketenacetals heraus erfolgt. In einer solchen Konformation (129d) des Ringes wäre die Umlagerung über den sesselförmigen Übergangszustand sterisch nicht gehindert. Erfolgt dagegen die Umlagerung aus der pseudoaxialen Stellung des Ketenacetal-Substituenten, so müsste der Mechanismus eine Annäherung der reagierenden Doppelbindungen nach 129b einschliessen. Im Verlauf der Umlagerung könnten Konformationswechsel zuerst des Ringsystems und dann des Umlagerungssystems zu einer mit 129d vergleichbaren Konformation führen, wobei die C_{Ring}-O_{Ketenacetal}-Bindung gebrochen wäre. Ein Vergleich mit der von Ireland et al. beobachteten Umlagerung des β -*cis*-Isopropenyl-substituierten Derivats 99 (Kapitel 4.2.2, Schema 38), welche selektiv über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft, machen diese Überlegungen plausibel. Genaue Berechnungen des Zusammenspiels von Konfiguration und Konformation des Ringsystems mit dem Reaktionsmechanismus könnten hier mehr Aufschluss bringen.

Experimentell wäre es sinnvoll, durch Einführung eines equatorialen Substituenten in β -Position zum Ketenacetalsubstituenten am Ring die axiale Stellung des H-Atoms bzw. des zweiten Substituenten an dieser Position (R_{ax}-C(1) in 130b, Figur 19) zu erleichtern. Dies wäre durch die Verwendung eines *cis*-1,2-disubstituierten Dienophils und vor allem eines 1,2,2-trisubstituierten Dienophils in der Tandemreaktion möglich. Bei genügender Stabilisierung des axialen Substituenten sollte die Umlagerung in diesen Fällen selektiv über einen bootförmigen Übergangszustand verlaufen. Dagegen sollte eine Versuchsreihe mit zunehmender Grösse der axialen Substituenten eine zunehmende Präferenz für den sesselförmigen Übergangszustand zeigen. In der Literatur sind unseres Wissens keine Beispiele einer Umlagerung an vergleichbaren Systemen bekannt.



Halbsesselkonformation,
stabilisierter axialer Substituent:
Eduktkonformation, die zum
Sessel-ÜZ der Umlagerung führt.



Halbsesselkonformation,
stabilisierter axialer Substituent:
Eduktkonformation, die zum
Boot-ÜZ der Umlagerung führt.

Figur 19: Umlagerung an einer stabilisierten Konformation des Cyclohexens mit axialem β -Substituenten

In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse von Lythgoe et al. [177] (Schema 33A, Kapitel 4.2.2) interessant. Die in den von ihm beschriebenen Experimenten benutzten raumgreifenden cyclischen Ketenacetale lagerten selektiv über den bootförmigen Übergangszustand um. Das Substitutionsmuster des Cyclohexenrings in diesen Versuchen ist dem der *exo-Diels-Alder* Addukte der Reaktion mit Methylacrylat vergleichbar. Für diese α -monosubstituierten Systeme ist also zu erwarten, dass raumgreifende Substituenten am Ketenacetal und insbesondere cyclische Ketenacetale die Umlagerung selektiv in einen bootförmigen Übergangszustand lenken können. Unsere Ergebnisse der Tandemreaktion des Phthalimido-substituierten Ketenacetals mit Methylacrylat (10e \rightarrow *rac*-122e) bestätigen diese Überlegung. Dies ist wahrscheinlich auch eine Methode, um eine selektive Umlagerung von (*Z*)-Ketenacetalen an unsubstituierten Cyclohexenen zu erreichen, wie die Umlagerung von Cyclohexyl-*N*-BOC-Glycin *rac*-91c [179,180] (Kapitel 4.2.2, Schema 34) zeigt, die selektiv über den Boot-ÜZ verläuft.

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Tandemreaktionen ausgehend von *O*-Butadienyl-ketenacetalen

Butadienyl-substituierte (*Z*)-Ketenacetale 10 gehen mit unterschiedlichen Dienophilen eine Tandemsequenz *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung ein. Die Reaktion verläuft in der Regel quantitativ zu den Silylestern als Rohprodukte. Diese können in Form der Methylester in guten Ausbeuten isoliert werden. Durch die Tandemreaktion werden in zum Teil hoher Diastereoselektivität drei C-C-Bindungen geknüpft. Die relative Konfiguration an bis zu vier chiralen Zentren wird dabei eindeutig durch den Reaktionsverlauf bestimmt. Isomerengemische entstehen durch die geringe *endo*-Selektivität der von uns verwendeten acyclischen Dienophile in der *Diels-Alder* Reaktion. Die *endo-Diels-Alder*-Addukte lagern anschliessend mit hoher Selektivität über einen bootförmigen Übergangszustand um. Dagegen wurden zwei epimere Umlagerungsprodukte ausgehend von den *exo-Diels-Alder*-Addukten gefunden. Diese geringe Selektivität kann durch Einführung grosser Substituenten am Ketenacetal verbessert werden. Die Umlagerung verläuft auch hier bevorzugt über den bootförmigen Übergangszustand. Die aus der Tandemreaktion mit dem cyclischen *N*-Phenylmaleimid entstandenen Produkte wurden diastereomerenrein erhalten. Die relative Konfiguration der Produkte erklärt sich durch eine *endo-Diels-Alder* Reaktion mit nachfolgender Umlagerung über einen bootförmigen Übergangszustand.

Aus einem Überblick der Literatur ergaben sich eindeutige Tendenzen hinsichtlich der Selektivität von *Claisen*-Umlagerungen von (*Z*)-Ketenacetalen an verschiedenen Cyclohexen- und Dihydropyranderivaten. Es zeigte sich, dass der Reaktionsverlauf in empfindlicher Weise von der Art und der Konfiguration der Substituenten, sowohl des Ketenacetals als auch des Ringsystems, beeinflusst wird. In den Tandemreaktionen von (*Z*)-(*O*-Butadienyl)-

Ketenacetalen **10** konnte dieses in der Literatur gefundene Bild bestätigt und durch neue Erkenntnisse ergänzt werden. Dabei müssen prinzipiell zwei unterschiedliche Fälle betrachtet werden:

1. An substituierten, konformell flexiblen Ringsystemen hängt die Selektivität der Umlagerung in erster Linie vom Substitutionsmuster und damit von der Konformation des Rings ab. Erst in zweiter Linie kann die Art und Grösse der Ring-Substituenten eine Rolle spielen. Dagegen hat der sterische Anspruch des Substituenten am Ketenacetal erheblichen Einfluss. In gleicher Weise kann die Selektivität der Umlagerung durch Substituenten an der Ringdoppelbindung empfindlich beeinflusst werden.

Auf einen einfachen Nenner gebracht, könnte man diesen zum Teil gegenläufigen Einfluss von Substituenten auf die Umlagerung von (*Z*)-Ketenacetalen an sechsgliedrigen Ringsystemen als „Nicht-Sessel-Selektivität“ bezeichnen. Im an sich energetisch bevorzugten sesselförmigen Übergangszustand (**128a**, **129a**, **130a** in Figur 17-19) kommt es zu einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen dem axialen Substituenten der homoallylischen Methylengruppe und den Substituenten des Ketenacetals. Jeder Substituent, der diese Wechselwirkung verstärkt, fördert eine Umlagerung über den alternativen bootförmigen Übergangszustand (**128b**, **129b**, **130b** in Figur 17-19). Solche Substituenten sind equatoriale Substituenten am Ringsystem und raumgreifende Substituenten am Ketenacetal. Gegenläufigen Effekt haben Substituenten (z.B. $R^4=OTMS$, Figur 17) an der Ringdoppelbindung. Sie erhöhen die Energie des bootförmigen Übergangszustands und führen zu einem stärkeren Anteil des sesselförmigen Übergangszustands der Umlagerung. Ebenfalls gegenläufigen Effekt haben axiale Substituenten an den Methylengruppen des Ringsystems. Sie führen vermutlich zu einer anderen Konformation des Cyclohexens und damit zu einer Abschwächung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung und somit zu einer Stabilisierung des sesselförmigen Übergangszustands. Es ist möglich, dass axiale Substituenten eine Umlagerung aus einer pseudoequatorialen Position des Ketenacetals oder aber Konformationswechsel im Verlauf der Umlagerung erzwingen, indem sie selbst bevorzugt eine equatoriale Position einnehmen. Auch diese Situation würde zu einer starken Bevorzugung des sesselförmigen Übergangszustands führen.

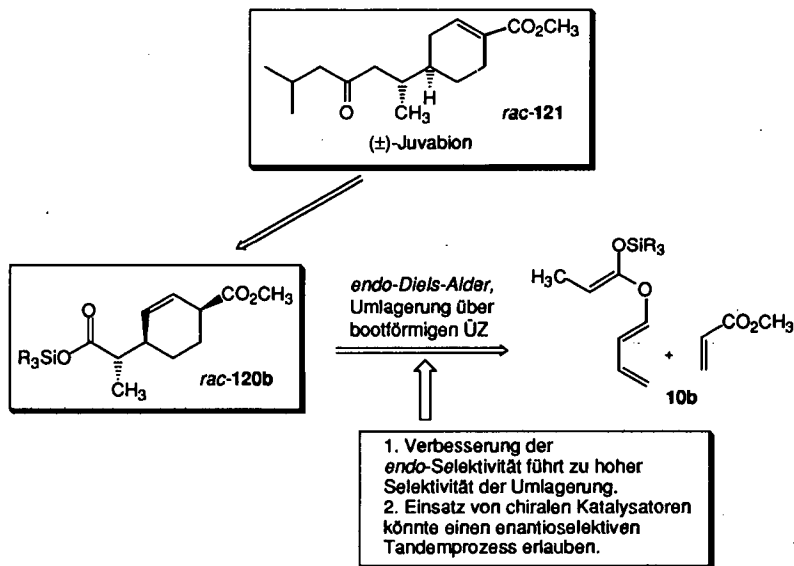
2. An konformell rigiden Ringsystemen wie dem aus *N*-Phenylmaleimid mit den (*Z*)-Ketenacetalen **10** gebildeten bicyclischen *Diels-Alder*-Addukt ist der Einfluss weiterer Substituenten gering. Aufgrund der Boot-Konformation des Ringsystems ist die dirigierende Wechselwirkung in diesem Fall eine 1,4-diaxiale Wechselwirkung zwischen dem axialen Flagpol-H-Atom der allylischen Methylengruppe und den Substituenten des Ketenacetals. Die Umlagerung erfolgt entsprechend selektiv über den bootförmigen Übergangszustand (**118b** in Figur 10). In diesem System haben Substituenten an der Ringdoppelbindung keinen Einfluss auf die Selektivität der Umlagerung.

5. Perspektiven

Nach Abschluss dieser Dissertation sehen wir drei interessante Projekte, die den hier vorgestellten Ergebnissen folgen können:

1. Die Verbesserung und Komplementierung der in dieser Arbeit beschriebenen Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen*-Umlagerung.
2. Die Entwicklung alternativer Systeme, die die in dieser Arbeit beschriebene Tandemreaktion komplementär ergänzen können.
3. Die Durchführung detaillierter Studien der Selektivität von *Ireland-Claisen* Umlagerungen an cyclischen Allylsystemen, nicht notwendigerweise im Rahmen von Tandemreaktionen.

1. In dieser Arbeit wurden ausschliesslich Tandemreaktionen ausgehend von (*Z*)-Ketenacetalen diskutiert. Erste Versuche hatten jedoch gezeigt, dass (*E*)-Ketenacetale in unterschiedlicher Weise reagieren können. Vergleichende Studien mit (*E*)-Ketenacetalen und vor allem auch ihre Synthese wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Auch der Einfluss von terminalen Substituenten an Position 4 des Diens auf die Tandemreaktion wurde nicht untersucht. Die Tandemreaktionen der (*Z*)-Ketenacetale mit dem cyclischen Dienophil *N*-Phenylmaleimid führen zu diastereomerenreinen Produkten. Aufgrund der Stabilität des in diesen Reaktionen geformten Isoindolringsystems ist eine Verwendung der Produkte für weitere synthetische Schritte jedoch unwahrscheinlich. Die Einführung synthetisch wertvollerer funktioneller Gruppen in den Fünfring des Dienophils [200-203] könnte zu synthetisch interessanteren Tandemprodukten unter Beibehaltung der von uns gefundenen hohen Selektivität führen. Desweiteren haben wir aus den *Diels-Alder* Reaktionen mit acyclischen Dienophilen *endo-exo*-Isomeren gemische erhalten. Um synthetisch verwertbare Produkte zu erhalten, muss die Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion durch Einsatz geeigneter Reagenzien [123,204] erhöht werden. Bezüglich der von uns ins Auge gefassten Synthese von (\pm)-Juvabion (*rac*-121) würden wir unter den hier für das Tandemprodukt *rac*-122b beschriebenen Bedingungen mit einer Selektivität von etwa 5:1 die richtige relative Konfiguration am exocyclischen chiralen Zentrum erzeugen. Dieses Produktverhältnis ist unzureichend, um in sinnvoller Weise zur Naturstoffsynthese verwendet zu werden. Durch grössere *endo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion oder aber auch den Einsatz sterisch anspruchsvollerer Ketenacetale könnte eine verwertbare Selektivität der Tandemreaktion bewirkt werden.



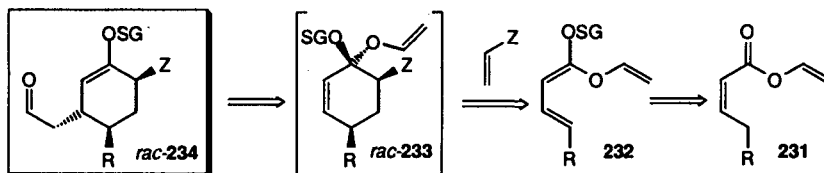
Schema 47: Totalsynthese von (±)-Juvabion (*rac*-121): Punkte zu einer Verbesserung der Tandemreaktion

Die *endo*-Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion konnte in vielen Reaktionen durch Einsatz von Lewis-Säure-Katalysatoren gesteigert werden [33,122,123,125]. In der Regel wurden aber Reaktionstemperaturen von unter 0°C verwendet. Bei solchen Temperaturen verläuft die *Ireland-Claisen* Umlagerung langsam und die Bildung von Nebenprodukten würde somit gefördert. Sollen Lewis-Säure-Katalysatoren eingesetzt werden, muss also ein Weg gefunden werden, die Reaktion bei einer Temperatur von minimal etwa 40°C (vergleiche die Ergebnisse der Hochdruckversuche bei 40°C) ohne Verlust an Selektivität durchzuführen.

Ein temperaturabhängiger Selektivitätsverlust wäre insbesondere ein Problem, wenn eine enantioselektive Katalyse [124] ins Auge gefasst würde. Aufgrund der suprafacialen Natur der *Claisen*-Umlagerung ist mit grosser Wahrscheinlichkeit eine enantioselektive Durchführung der *Diels-Alder* Reaktion ausreichend, um den gesamten Tandemprozess enantioselektiv durchführen zu können. Dies stellt also ein sehr attraktives Ziel dar. Alternativ zu einer enantioselektiven Katalyse könnte der Einsatz chiraler Reagenzien anvisiert werden. Trotz der Fülle publizierter enantioselektiver *Diels-Alder* Reaktionen [132-139] gibt es jedoch nur wenige Lösungen [121,131,135,136,141,206,208], die im Rahmen des von uns entwickelten Tandemprozesses attraktiv erscheinen. Für die hier beschriebene Tandemreaktion stellen die, unter anderem in den Gruppen von Wulff und Barluenga [119-121,129,207,208] entwickelten, α,β -ungesättigten Fischer-carbenkomplexe sicherlich eine interessante Lösung dar. Ihre Reaktivität ist der von *N*-Phenylmaleimid vergleichbar, und

sie sind nach der Reaktion auf äusserst variable Weise abzubauen. Zudem sind Substrate bekannt, um die *Diels-Alder*-Reaktionen *exo*- und auch enantioselektiv durchführen zu können. Ein grosser Nachteil ist jedoch, dass nach Ende der Reaktion rund die Hälfte des Molekulargewichts in Form des Übergangsmetalls entfernt werden muss. Dies ist im Sinne der von B. M. Trost definierten „Atom Economy“ [209] kein zukunftsweisender Ansatz.

2. Ein alternatives System zur Durchführung einer Tandemreaktion *Diels-Alder* Reaktion/*Claisen* Umlagerung kann von α,β -ungesättigten Carbonsäurevinylestern **231** ausgehen. Diese sind leicht [210-212] durch Umesterung aus Vinylacetat und α,β -ungesättigten Carbonsäuren erhältlich. Problematisch ist jedoch die selektive Einführung von Substituenten in den Vinylrest. Dafür sind in der Literatur Methoden bekannt [213], um α,β -ungesättigte Carbonsäureester (es wurden die Methylester verwendet) selektiv zu enolisieren. Dies würde die einfache und selektive Einführung von terminalen Substituenten (R) in das Diensystem **232** erlauben. Nach einer initialen *Diels-Alder* Reaktion würde man ein System *rac*-**233** erhalten, das als geschütztes *Claisen*-Analogon der *Oxy-Cope* Umlagerung zu sehen ist (Schema 48).



Schema 48: Tandemreaktion ausgehend von α,β -ungesättigten Carbonsäurevinylestern **231**

Umlagerungen an solchen Systemen sind unseres Wissens in der Literatur nicht bekannt. Durch die Umlagerung würde der Aldehyd *rac*-**234** geformt, der noch die durch die gewanderte Ringdoppelbindung entstandene Enolatstruktur enthält. An diesem, reaktive funktionelle Gruppen enthaltenden Produkt könnten weitere unmittelbar folgende Reaktionen zu einem höheren Grad an Komplexität vorgenommen werden.

3. Die von uns beobachteten Selektivitäten der Umlagerung an Cyclohexensystemen haben vor allem eine Frage offen gelassen: Warum fördern axiale Substituenten in β -Position zum Ketenacetal den sesselförmigen Übergangszustand in variablen Selektivitäten? Zur Beantwortung dieser Frage müsste eine systematische Analyse von Substituenteneffekten bei Umlagerungen an cyclischen Systemen vorgenommen werden. In dem Moment, wo die Selektivität einer *Claisen*-Umlagerung an einem cyclischen System bestimmten Substitutionsmusters schon in der Synthesepaltung abgeschätzt werden kann, würde es sicherlich zu einer weiteren Aufwertung dieser an sich schon synthetisch wertvollen Methode kommen. In einem zweiten Schritt wäre es interessant, über die Möglichkeit eines gezielten Einsatzes von dirigierenden und nach der Reaktion leicht entfernbaren Hilfssubstituenten nachzudenken.

EXPERIMENTELLER TEIL

6. Analytische Methoden und Geräte

6.1. Chromatographie

Herstellung der Lösungsmittelgemische: Zuerst das polarere Lösungsmittel abmessen und mit dem apolareren auf das gewünschte Volumen auffüllen.

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC):

DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, (Schichtdicke 0.2 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck, D-Darmstadt, oder DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, (Schichtdicke 0.25 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel, D-Düren. Als Sprühreagenz diente eine Lösung von KMnO₄. Die Laufweite der Lösungsmittelfront betrug 5 bzw. 8 cm.

Säulenchromatographie - Flash Chromatography (FC) [214]:

Die in Klammer stehenden Angaben bedeuten: eingewogene Trockenmasse Kieselgel: 60, Korngröße 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) für die Flash-Chromatographie der Firma Merck, D-Darmstadt. Die verwendeten Säulen entsprechen den üblichen Dimensionen von ca. 10 : 1 (Säulenhöhe/Durchmesser). Das Laufmittel ist im benutzten Verhältnis angeführt. Alle Säulenchromatographien wurden bei erhöhtem Druck (p = 0.5 - 0.9 atm) durchgeführt.

6.2. Gaschromatographie (GC)

Gaschromatographische Untersuchungen wurden auf einem Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID. Kolonne: 25 m MN OV-1701, aufgenommen. Für die Analyse der Ester 14b wurde folgendes Standardprogramm verwendet:

T-Injektor: 250°C T-Detektor: 280°C

Temperaturprogramm: Ini-T 80°C, Ini-Zeit 2min, Ramp rate 7°Cmin⁻¹,
Final-T 180°C, Final-time 10 min.

Für die Analyse der Tandemprodukte wurde das folgende Standardprogramm verwendet:

T-Injektor: 250°C T-Detektor: 280°C

Temperaturprogramm: Ini-T 120°C, Ini-Zeit 2min, Ramp rate 5°Cmin⁻¹,
Final-T 250°C, Final-time 15 min.

Abweichungen vom Standardprogramm sind jeweils angegeben.

6.3. Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem Gerät des Typs Perkin Elmer FT-IR Spektrometer 1720 X aufgenommen. Die Auflösung beträgt 10 cm^{-1} zwischen 4000 und 2000 cm^{-1} und 4 cm^{-1} zwischen 2000 und 600 cm^{-1} . Von kristallinen Substanzen wurden KBr-Pillen hergestellt, von Flüssigkeiten wurden Filme verwendet. Die Absorptionsbanden sind durch die Abkürzungen s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach), br (breit) und sh (Schulter) charakterisiert und in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

6.4. NMR-Spektroskopie

Kernresonanz-Messungen (NMR) erfolgten auf einem Varian XL-200-Gemini [^1H (200 MHz) resp. ^{13}C (50MHz)] oder einem Bruker AMX-400 [^1H (400 MHz) resp. ^{13}C (100 MHz)].

In Klammer stehen jeweils die Messfrequenz, das verwendete Lösungsmittel (meistens CDCl_3 99.8% (Deuterierungsgrad) der Firma CIL USA-Andover). Die Zuordnung der Signale erfolgte durch spezielle Experimente wie COSY, APT, HETCOR, NOESY. Bei Zuordnung durch Vergleich mit anderen Verbindungen ist dies angegeben. Die Daten von NOESY-Experimenten sind, falls sie für eine eindeutige Identifizierung der Verbindung nötig waren, angeführt.

Die Angaben der chemischen Verschiebungen erfolgt in ppm bezüglich Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Als interner Standard diente im ^1H -NMR CHCl_3 (7.26 ppm) und im ^{13}C -NMR CDCl_3 (77.0 ppm). ^{13}C Experimente wurden immer Breitband entkoppelt. Die Multiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, m = Multiplett und br = breit.

6.5. Massenspektroskopie (MS)

Zur Messung diente ein Gerät der Marke Nermag RC 30-10 (EI: 70 eV; CI: NH_4^+) gemessen. In Klammern sind die einzelnen Intensitäten angegeben; der protonierte Molekülpeak ist zusätzlich mit $[M + 1]^+$ resp. $[M + 18]^+$ gekennzeichnet. Die Signale werden in m/e und in Prozenten zum Basispeak (100%) angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden freundlicherweise von F. Nydegger (Prof. T. Jenny) an der Universität Fribourg durchgeführt.

6.6. Elementaranalysen (EA)

Die CHN-Analysen führte freundlicherweise die Firma Ciba-Geigy SA (Abteilung Kunststoffe und Additive) in CH-1723 Marly durch.

6.7. Schmelzpunkte (Smp)

Gemessen mit einem Gerät der Marke Gallenkamp MFB-595.

6.8. Röntgenstrukturaufnahmen (X-RAY)

Die Einkristallröntgenstrukturanalysen wurden von Dr. Antonia Neels und Prof. Dr. Helen Stoeckli-Evans an der Universität Neuchâtel durchgeführt. Nähere Angaben sind dem Anhang zu entnehmen.

6.9. Molecular Modelling

Die Konformationsrechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Ana Tesouro und Prof. Dr. Helen Stoeckli-Evans an der Universität Neuchâtel durchgeführt. Nähere Angaben sind dem Anhang zu entnehmen.

6.10. Glasapparaturen, Kühl- und Heizsysteme

Apparaturen für Reaktionen unter N_2 -Gas oder H_2O -Ausschluss wurden im Ofen über Nacht während mehreren Stunden bei mind. $120^\circ C$ ausgeheizt, heiss zusammengebaut und unter N_2 -Schutzgas auf r.t. abgekühlt.

Tieftemperaturreaktionen wurden in einem Kühlbad aus EtOH mit einer N_2 -Kühlschlange durchgeführt.

Reaktionen bei Temperaturen bis $150^\circ C$ wurden in einem Ölbad (magnetisches Rührwerk) mit Kontaktthermometer durchgeführt.

6.11. Hochdruckreaktionen

Die Reaktionen unter hohem Druck wurden an der Universität Essen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Frank-Gerrit Klaerner durchgeführt.

6.12. Lösungsmittel

6.12.1. Standardlösungsmittel

Standardlösungsmittel wurden für die Reaktionsaufarbeitung, Extraktionen, sowie für Chromatographien (DC, Säulen) verwendet.

Lösungsmittel	im Text	Destillation über:
Chloroform	CHCl ₃	CaCl ₂
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	CaCl ₂
Diethylether	Ether	CaCl ₂
Essigsäureethylester	EtOAc	K ₂ CO ₃
Heptan	Hept	CaCl ₂
Hexan	Hex	CaCl ₂
Methanol	MeOH	CaO

6.12.2. Trockene Lösungsmittel

Für alle Reaktionen unter Schutzgas wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Ausgehend von Standardlösungsmitteln wurden diese unter N₂-Atmosphäre über dem angegebenen Trocknungsmittel destilliert.

Lösungsmittel	im Text:	Trocknungsmittel
Acetonitril	CH ₃ CN	CaH ₂
Chloroform	CHCl ₃	P ₂ O ₅ oder CaH ₂
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	CaH ₂
Diethylether	Ether	LiAlH ₄
Heptan	Hept	Natrium
Hexan	Hex	Kalium
Methanol	MeOH	Magnesium
2-Methyl-Tetrahydrofuran	2-Me-THF	LiAlH ₄
Pentan		LiAlH ₄
Tetrahydrofuran	THF	Kalium (Benzophenon)
Toluol	Toluol	Natrium

6.13. Chemikalien und Gase

Chemikalien	Abkürzung	Qualität
Aceton		Fluka puriss p.a.
Acrylsäuremethylester		Fluka purum (~99%)
Acrylsäure- <i>tert.</i> butylester		Fluka purum (~99%)
Ameisensäuremethylester		Fluka puriss, absolut
BOC-Glycin- <i>N</i> -Carboxyanhydrid		Fluka purum (~97%)
<i>tert.</i> -Butyldimethylsilylchlorid	TBDMSCI	Fluka purum (~97%)
Celite 535		Fluka (10 - 40 µm) Kieselgur
Crotonaldehyd		Fluka puriss, dest. über CaH ₂
Diethylphosphorobromidat	DEPBr	hergestellt gemäss [108]
Diketen		Fluka purum (~98%)
p-Dimethylaminopyridin	DMAP	Fluka purum (~98%)
Dimethylformamid	DMF	Fluka purum (~99%)
Dimethoxyethan	DME	Fluka purum (~99%)
Essigsäureanhydrid	Ac ₂ O	Fluka puriss p.a.
Essigsäurechlorid	AcCl	Fluka puriss p.a.
Fluorwasserstoffsäure	HF	Fluka puriss p.a. (40% in H ₂ O)
Fumarsäurediethylester	FDE	Fluka purum (~97%)
Hexafluorokieselsäure	H ₂ SiF ₆	Fluka purum (25% in H ₂ O)
Hexamethylphosphorsäuretriamid	HMPA	Fluka purum, dest. über Na
Isobuttersäurechlorid		Fluka purum (~98%)
Kalium <i>tert.</i> -Butanolat	<i>t</i> BuOK	Fluka pract. (~97%)
Kalium-Hexamethylidisilazid	KHMDS	Aldrich pract. (~95%)
Lithium-Hexamethylidisilazid	LHMDS	Aldrich pract. (~1molar in THF)
Kaliummethylat	KOMe	Fluka pract. (95%)
Methoxyessigsäurechlorid		Fluka pract. (97%)
Methyliodid	CH ₃ I	Fluka purum (~99%)
Natriumcarbonat	NaCO ₃	Prochimie techn.
Natrium-Hexamethylidisilazid	NaHMDS	Fluka pract. (~1molar in THF)
Natriumhydroxid Plätzchen	NaOH	Fluka puriss p.a. ACS
Natriumhydrogencarbonat	NaHCO ₃	Prochimie Ph.Helv. VII

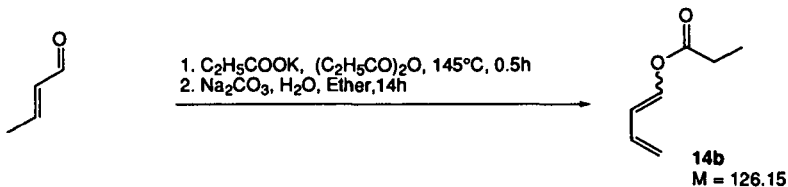
Natriumiodid	NaI	Fluka puriss
<i>N</i> -Phenylmaleimid	NPM	Aldrich pract. (97%)
Phthalimidoessigsäurechlorid		hergestellt gemäss [215]
Propionsäureanhydrid		Fluka purum (~98%)
Propionsäurechlorid		Fluka purum (~98%)
Pyridin		Fluka purum (~99%)
Schwefelsäure	H ₂ SO ₄	Merck p.a. (konz.; 97%)
Stickstoff	N ₂	Carbagas techn.
Tetrabutylammoniumfluorid	TBAF	Fluka purum (~97%)
Tiglaldehyd		Fluka purum (~97%)
Triethylamin	TEA	Fluka purum (~98%)
Trimethylchlorsilan	TMSCl	Fluka puriss (~99%)
Trimethylsilyldiazomethan	TMSCHN ₂	Fluka pract. (~2M in Hexan)
Trimethylsilyltriflat	TMSOTf	Fluka purum (~98%)
Triethylphosphit	PPh ₃	Fluka purum (~97%)
Wasser	H ₂ O	bidest.

7. Synthesen

7.1. Synthese der (*E*)-1-Buta-1,3-dienylester

7.1.1. Synthese nach der Anhydridmethode

7.1.1.1. Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b):



In einem 500ml Kolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler mit Stickstoff-Ballon aufsatz, Innenthermometer und mechanischer Rührung wurde eine Mischung von 52.5g (0.47mol) Kaliumpropionat und 96ml (0.75mol) Propionsäureanhydrid während 0.5h auf 160°C erhitzt. Anschliessend wurden zu der auf 145°C abgekühlten Mischung 41ml (0.5mol) Crotonaldehyd innerhalb 0.5h zutropft. Anschliessend wurde noch 5 Minuten erhitzt und 15ml DME zugegeben. Nach weiteren 15 Minuten wurde abgekühlt und über Nacht in einem Zweiphasensystem aus etwa 300ml ges. Na_2CO_3 -Lösung, H_2O (1:1) und 300ml Ether verrührt. Anschliessend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch einmal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit 2mal H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (Rohausbeute 56.5g) und über eine 15cm Kolonne fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 38.0g (60%). Sdp.: $58\text{-}59^\circ\text{C}$ (22mm Hg).

Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester 14b [58] wurde als Gemisch der Isomeren im Verhältnis $E/Z = 2:1$ erhalten.

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.58.

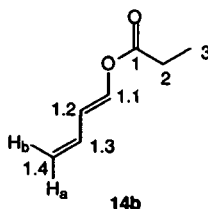
IR (Film, KBr): 3090_w , 2986_w , 2945_w , 2886_{vw} , 1762_s , 1658_m , 1464_w , 1421_m , 1360_m , 1270_w , 1232_m , 1153_s , 1114_m , 1086_m , 1028_w , 997_m , 974_w , 925_w , 904_w , 877_w , 806_w , 790_w .

MS (EI, 70 eV): 126 (34, M^+), 97 (2, $[M-29]^+$), 86 (21), 84 (35), 70 (16), 69 (11), 57 (100), 51 (11), 49 (29).

(*E*)-Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b) :

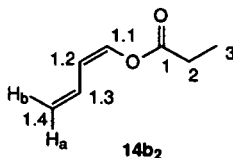
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40 (*dq*, ³*J*(1.1,1.2) = 12.4, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_a) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.1)); 6.26 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 16.9, ³*J*(1.3,1.2) = 11.0, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴*J*(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 6.01 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.4, ³*J*(1.2,1.3) = 11.0, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.18 (*ddt*, ³*J*(1.4_b,1.3) = 16.9, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.8, 1H, H_b-C(1.4)); 5.05 (*ddt*, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.3, ²*J*(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ⁴*J*(1.4_a,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 2.40 (*q*, ³*J*(2,3) = 7.5, 2H, H-C(2)); 1.16 (*d*, ³*J*(3,2) = 7.5, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.2 (C(1)); 138.7 (C(1.1)); 131.7 (C(1.3)); 116.9 (C(1.4)); 115.8 (C(1.2)); 27.2 (C(2)); 8.7 (C(3)).

**(*Z*)-Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b₂) :**

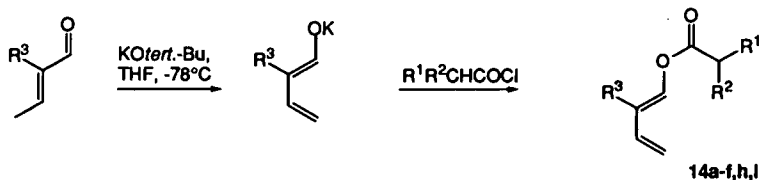
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (*ddt*, ³*J*(1.1,1.2) = 6.4, ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 1.6, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_a) = 0.9, 1H, H-C(1.1)); 6.69 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 17.2, ³*J*(1.3,1.2) = 10.9, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.4, ⁴*J*(1.3,1.1) = 1.0, 1H, H-C(1.3)); 5.48 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 10.9, ³*J*(1.2,1.3) = 6.4, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.8, 1H, H-C(1.2)); 5.22 (*ddt*, ³*J*(1.4_b,1.3) = 17.2, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.7, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.8, 1H, H_b-C(1.4)); 5.08 (*ddt*, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.4, ²*J*(1.4_a,1.4_b) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 1.7, ⁴*J*(1.4_a,1.2) = 0.8, 1H, H_a-C(1.4)); 2.45 (*q*, ³*J*(2,3) = 7.5, 2H, H-C(2)); 1.18 (*d*, ³*J*(3,2) = 7.5, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.5 (C(1)); 134.1 (C(1.1)); 128.8 (C(1.3)); 117.4 (C(1.4)); 113.1 (C(1.2)); 27.2 (C(2)); 8.7 (C(3)).



7.1.2. Stereoselektive Synthese der (*E*)-1-Buta-1,3-dienylester

7.1.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1)



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	M [g/mol]
14a	H	H	H	112.13
14b	CH ₃	H	H	126.16
14c	CH ₃	CH ₃	H	140.18
14d	OCH ₃	H	H	142.15
14e	Phthalimido	H	H	257.24
14f	CH ₃	H	CH ₃	140.18
14h	BOC-NH	H	H	241.29
14i	COCH ₃	H	H	154.16

In einem 500ml Sulfierkolben mit Innenthermometer, mechanischem Rührer, Ballonaufsatz für N₂ und Septum werden zu einer Lösung von 31.4g (0.28mol) *tert.*-BuOK in 150ml THF bei -80°C 20ml (16.8g, 0.24mol) Crotonaldehyd innerhalb 10 Minuten über die Kolbenwand zugegeben. Nach weiteren 5 Minuten werden 0.3mol des entsprechenden Säurechlorids, gelöst in 10ml THF, innerhalb 10 Minuten zugegeben. Die Lösung wird vorübergehend dunkel orange und hellt sich zum Ende der Zugabe wieder auf. Nach weiteren 15 Minuten Rühren wird die nun auf maximal etwa -50°C erwärmte Lösung mit 50ml Wasser gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit insgesamt 300ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 mal 30ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen um überschüssiges Säurechlorid zu entfernen. Anschliessend wird mit NH₄Cl- und NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis 30°C, 100mbar eingengt. Das Rohprodukt wird fraktionierend destilliert.

7.1.2.2. (*E*)-Essigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14a)

Die Darstellung von **14a** [51,53] erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 8.1g (70mmol) *tert.*-BuOK in 80ml THF wurden 5ml (60mmol) Crotonaldehyd (gelöst in 15ml THF, Zugabe über Syringe-pump, 30 Minuten) zugegeben. Der Quench erfolgte mit 5ml (70mmol) Acetylchlorid. Zur Extraktion wurde Pentan verwendet.

Ausbeute: 3.67g (55%). **Sdp.:** 32-34°C (14mm Hg).

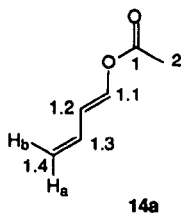
R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.51.

IR (Film, KBr): 3090*w*, 3041*w*, 2979*w*, 1762*s*, 1660*s*, 1420*m*, 1373*s*, 1305*w*, 1289*w*, 1218*s*, 1176*s*, 1109*s*, 1047*m*, 998*s*, 958*w*, 926*s*, 893*s*, 836*w*, 653*w*.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39 (*dd**, ³*J*(1.1,1.2) = 12.4, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_b) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.1)); 6.26 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 16.9, ³*J*(1.3,1.2) = 11.0, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴*J*(1.3,1.1) = 0.5, 1H, H-C(1.3)); 6.03 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.4, ³*J*(1.2,1.3) = 11.0, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.21 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ³*J*(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.08 (*ddt*, ²*J*(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.2, ⁴*J*(1.4_a,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 0.6, 1H, H_a-C(1.4)); 2.14 (*s*, 3H, H-C(2)). * nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.8 (C(1)), 138.7 (C(1.1)), 131.7 (C(1.3)), 117.2 (C(1.4)), 116.0 (C(1.2)), 20.6 (C(2)).

MS (EI, 70 eV): 112 (51, *M*⁺), 70 (34), 69 (23), 43 (100).

**7.1.2.3. (*E*)-Propionsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14b):**

Die Darstellung von **14b** [58] erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 47g (0.42mol) *tert.*-BuOK in 200ml THF wurden 30ml (0.36mol) Crotonaldehyd (0.5h über Tropftrichter) zugegeben. Der Quench erfolgte mit 39ml (0.45mol) Propionsäurechlorid.

Ausbeute: 30.2g (66%). **Sdp.:** 50°C (14mm Hg).

Die Daten dieser Verbindung sind identisch mit dem unter 7.1.1.1 beschriebenen Ester **14b**₁.

7.1.2.4. (*E*)-Isobuttersäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14c):

Die Darstellung von **14c** erfolgte nach der AAV 1. 31.4g (0.28mol) *tert.*-BuOK in 220ml THF wurden mit 19.8ml (0.24mol) Crotonaldehyd umgesetzt. Der Quench erfolgte mit 31.7ml (0.3mol) Isobuttersäurechlorid. Nach dem Trocknen wurde über Celite filtriert.

Ausbeute: 21.3g (63%). **Sdp.:** 50°C (12mm Hg).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.62.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238 nm, log(ε) = 4.32.

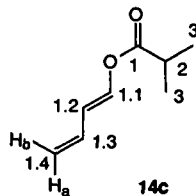
IR (Film, KBr): 3089w, 2979m, 2939w, 2879w, 1757s, 1660m, 1471m, 1420w, 1389w, 1350w, 1291w, 1238m, 1190m, 1142s, 1101m, 1023w, 996m, 925m, 909w, 842w, 747w, 659w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40 (*dq*, ³*J*(1.1,1.2) = 12.3, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_a) = ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.1)); 6.27 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 16.9, ³*J*(1.3,1.2) = 11.0, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴*J*(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 6.04 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.3, ³*J*(1.2,1.3) = 11.0, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7Hz, 1H, H-C(1.2)); 5.19 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ³*J*(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.8, 1H, H_b-C(1.4)); 5.06 (*ddt*, ²*J*(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.2, ⁴*J*(1.4_a,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 2.62 (*sept*, ³*J*(2,3) = 7.0, 1H, H-C(2)); 1.20 (*d*, ³*J*(3,2) = 7.0, 6H, H₃C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.9 (C(1)); 138,9 (C(1.1)); 131.8 (C(1.3)); 117.0 (C(1.4)); 115.9 (C(1.2)); 33.8 (C(2)); 18.6 (C(3)).

MS (EI, 70 eV): 140 (3, *M*⁺), 85 (8), 71 (67), 55 (16), 43 (100), 41 (33), 39 (18).

C₈H₁₂O₂: ber.: C 68.55, H 8.63; gef.: C 68.21, H 8.51.



7.1.2.5. (E)-Methoxyessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14d):

Die Darstellung von **14d** erfolgte nach der AAV 1. 16.2g (0.14mol) *tert.*-BuOK in 150ml THF wurden mit 10ml (0.12mol) Crotonaldehyd umgesetzt. Der Quench erfolgte mit 13.6ml (0.15mol) Methoxyessigsäurechlorid.

Ausbeute: 9.95g (58%). Sdp.: 41°C (0.05 mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.43.

UV/VIS (CH₂Cl₂) λ_{max} = 234 nm, log(ε) = 4.33.

IR (Film, KBr): 3090w, 2934w, 2832w, 1775s, 1659m, 1452w, 1420m, 1376w, 1291w, 1243m, 1190s, 1167s, 1132s, 998m, 929m, 905m, 835w, 727w, 660w, 569w.

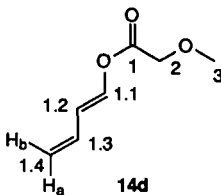
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42 (*dd**, ³J(1.1,1.2) = 12.3, ⁴J(1.1,1.3) = ⁵J(1.1,1.4_a) = ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.1)); 6.25 (*dddd*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.90, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ⁴J(1.3,1.1) = 0.5, 1H, H-C(1.3)); 6.06 (*ddt*, ³J(1.2,1.1) = 12.3, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) = ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.21 (*ddt*, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) = ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.09 (*ddt*, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³J(1.4_a,1.3) = 10.2, ⁴J(1.4_a,1.2) = ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 4.10 (*s*, 2H, H-C(2)); 3.45 (*s*, 3H, H-C(2')).

* nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.2 (C(1)); 137.8 (C(1.1)); 131.2 (C(1.3)); 117.8 (C(1.4)); 116.8 (C(1.2)); 69.3 (C(2)); 59.4 (C(2')).

MS (EI, 70 eV): 142 (10, M⁺), 114 (24), 84 (6), 68 (10), 53 (7), 45 (100), 39 (22).

C₇H₁₀O₃; ber.: C 59.15, H 7.09; gef.: C 59.04, H 7.09.



7.1.2.6. (E)-Phthallimidoessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14e)

Die Darstellung von 14e erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 7.3g (63mmol) *tert.*-BuOK in 50ml THF wurden 4ml (55.6mmol) Crotonaldehyd (20 Minuten) zugegeben. Der Quench erfolgte mit 13.4g (60mmol) Phthalimidoessigsäurechlorid [215], gelöst in 60ml THF. Die Extraktion erfolgte mit EtOAc. Das nach der Extraktion erhaltene Rohprodukt wurde erst mit Hexan, dann mit Pentan aufgeschlämmt und am HV getrocknet. 14e wurde als gelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 11.62g (81%). Smp.: 142-143°C.

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.20.

UV/VIS (CH₂Cl₂) λ_{max} = 232nm, log(ε) = 4.57; λ_{max} = 294nm, log(ε) = 3.41.

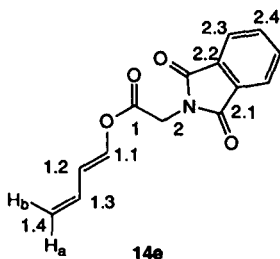
IR (Pressling, KBr): 3071vw, 2975vw, 2936vw, 1782m, 1765s, 1723s, 1719s, 1658w, 1615vw, 1471w, 1418s, 1396m, 1366m, 1343vw, 1318w, 1192s, 1169s, 1112m, 1092w, 1073w, 1020vw, 998w, 955m, 932m, 915w, 747m, 715m, 631w, 530w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89-7.87 (m, H_{Phth.}-C(2.3)); 7.75-7.73 (m, H_{Phth.}-C(2.4)); 7.35 (dd*, ³J(1.1,1.2) = 12.2, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) ≈ ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.1)); 6.24 (dddd, ³J(1.3,1.4_b) = 16.8, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.2, ⁴J(1.3,1.1) = 0.5, 1H, H-C(1.3)); 6.08 (ddt, ³J(1.2,1.1) = 12.2, ³J(1.2,1.3) = 11.1, ⁴J(1.2,1.4_a) ≈ ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.2)); 5.23 (ddt, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ³J(1.4_b,1.3) = 16.8, ⁴J(1.4_b,1.2) = ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.11 (ddt, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³J(1.4_a,1.3) = 10.2, ⁴J(1.4_a,1.2) = ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.6, 1H, H_a-C(1.4)); 4.52 (s, 2H, H-C(2)). * nur zwei Signale sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.2 (C_{Phth.}(2.1)); 164.4 (C(1)); 138.1 (C(1.1)); 134.3 (C_{Phth.}(2.4)); 131.8 (C_{Phth.}(2.2)); 131.0 (C(1.3)); 123.7 (C_{Phth.}(2.3)); 118.2 (C(1.4)); 117.3 (C(1.2)); 38.5 (C(2)).

MS (EI, 70 eV): 257 (0.2, M⁺), 188 (17), 161 (13), 160 (100), 133 (5), 104 (4), 77 (5), 76 (3).

C₁₄H₁₁NO₄: ber.: C 65.37, H 4.31, N 5.45, gef.: C 65.17, H 4.63, N 5.15.



7.1.2.7. (*E*)-Propionsäure-(2-methyl-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14f):

Die Darstellung von **14f** erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 7.3g (65mmol) *tert*-BuOK in 50ml THF wurden 5ml (4.3g, 51.4mmol) Tiglinaldehyd (15 Minuten) zugegeben. Der Quench erfolgte mit 5.2ml (15.7g, 60mmol) Propionsäurechlorid.

Ausbeute: 5.1g (71%). Sdp.: 61-62°C (13mm Hg).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.54.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 240 nm, log(ε) = 4.35.

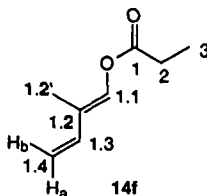
IR (Film, KBr): 3087vw, 2985w, 2946w, 2927w, 1761s, 1657m, 1463w, 1419w, 1387w, 1360m, 1342w, 1269w, 1157s, 1115s, 1074w, 1054w, 987w, 897m, 837w, 805w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27 (*m*, 1H, H-C(1.1)); 6.34 (*dd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 17.3, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.7, 1H, H-C(1.3)); 5.20 (*d*, ³*J*(1.4_b,1.3) = 17.3, 1H, H_b-C(1.4)); 5.05 (*d*, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.8, 1H, H_a-C(1.4)); 2.46 (*q*, ³*J*(2,3) = 7.6, 2H, H-C(2)); 1.80 (*d*, *J* = 1.4, 3H, H-C(1.2')); 1.19 (*t*, ³*J*(3,2) = 7.6, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.1 (C(1)); 135.9 (C(1.1)); 135.5 (C(1.3)); 120.6 (C(1.2)); 112.7 (C(1.4)); 27.4 (C(2)); 9.5 (C(1.2')); 8.8 (C(3)).

MS (EI, 70 eV): 140 (9, *M*⁺), 86 (50), 84 (88), 73(10), 57 (100), 55(22), 42 (11), 40 (17), 38(10).

HR-MS (EI): ber. für C₈H₁₂O₂: 140.0832, gef.: 140.0864.



7.1.2.8. (E)-BOC-Alanin-but-1,3-dien-1-yl-ester (14h):

Die Darstellung von **14h** erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 1.35g (1.2mmol) *tert.*-BuOK in 20ml THF wurden 0.687g (0.98mmol) Crotonaldehyd (auf 4ml mit THF verdünnt) zugegeben. Der Quench erfolgte mit einer Lösung von 2.48g (1.2mmol) BOC-Alanin-*N*-Carboxyanhydrid in 9ml THF. Dabei war eine Gasentwicklung zu beobachten. Die Extraktion erfolgte mit EtOAc. Das nach der Extraktion erhaltene farblose Öl wurde am HV getrocknet.

Ausbeute: 1.14g (47%).

Für die Analysen wurde eine Probe von 495.4mg durch Flash-Chromatographie an 20g SiO₂ (Hexan/Ether = 3:1) weiter gereinigt. Es wurden 268.4mg (54% des eingesetzten Materials) eines farblosen Öls erhalten, das im Eifach langsam auskristallisierte.

Smp.: 51.5-52°C.

R_f (Hexan/Ether 3:1): 0.25.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 236 nm, log(ε) = 4.36.

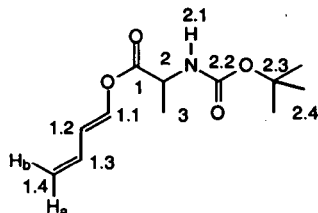
IR (Pressling, KBr): 3409s, 3097vw, 3071vw, 3030vw, 3015w, 3002w, 2982vw, 2974m, 2932w, 2885vw, 1810w, 1755s, 1714s, 1671w, 1656w, 1605vw, 1521s, 1474vw, 1459m, 1419vw, 1388m, 1367m, 1355m, 1287m, 1251m, 1216s, 1192s, 1166s, 1119m, 1081s, 1057w, 1039w, 1021w, 996s, 939m, 902m, 885w, 835w, 782w, 762w, 673vw, 587w, 564w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (*d*, ³J(1.1,1.2) = 12.2, 1H, H-C(1.1)); 6.26 (*dt*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.8, ³J(1.3,1.4_a) = ³J(1.3,1.2) = 10.6, 1H, H-C(1.3)); 6.08 (*dd*, ³J(1.2,1.1) = 12.2, ³J(1.2,1.3) = 11.1, 1H, H-C(1.2)); 5.22 (*dt*, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, *J* = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.10 (*dt*, ³J(1.4_a,1.3) = 10.2, *J* = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 5.04 (*br. d*, ³J(2.1,2) = 6.1, 1H, H-N(2.1)); 4.38 (*br. quint**, ³*J* = 7.0, 2H, H-C(2)); 1.43 (*s*, 9H, (H₃C)₃C(2.4)); 1.41 (*d*, 3*J*(3,2) = 7.3, 3H, H-C(3)). * nicht vollständig aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.5 (C(1)); 155.0 (C(2.2)); 138.4 (C(1.1)); 131.3 (C(1.3)); 117.8 (C(1.4)); 116.9 (C(1.2)); 80.1 ((H₃C)₃C(2.3)); 49.0 (C(2)); 28.3 (H₃C(2.4)); 18.2 (C(3)).

MS (DCI, NH₃): 259 (6, [M+18]⁺), 242 (7, [M+1]⁺), 203 (100), 186 (17), 142 (9).

C₁₂H₁₉O₄N: ber.: C 59.74, H 7.94, N 5.81; gef.: C 59.41, H 8.33, N 6.04.



7.1.2.9. (E)-Acetessigsäure-buta-1,3-dien-1-yl-ester (14i):

Die Darstellung von **14i** erfolgte nach der AAV 1. Zu einer Lösung von 8.1g (72mmol) *tert.*-BuOK in 75ml THF wurden 4.0g (57mmol) Crotonaldehyd (auf 10ml mit THF verdünnt) zugegeben. Der Quench erfolgte mit einer Lösung von 6.04g (72mmol) Diketen (auf 10ml mit THF verdünnt). Das Produkt wurde fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 3.77g (38%). Sdp.: 65-67°C (0.1mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0,33.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238 nm, log(ε) = 4.23.

IR (Film, KBr): 3426w, 3090m, 3041w, 3007w, 2978w, 2932w, 1757s, 1722s, 1658s, 1629s, 1604m, 1445m, 1410s, 1362s, 1317s, 1250s, 1224s, 1143s, 1095s, 998s, 925s, 834w, 797w, 658w, 541w.

In den NMR-Spektren sind Keto- und Enolform im Verhältnis 4.6 : 1 zu unterscheiden:

Ketoform 14i₁:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (*dq*, ³J(1.1,1.2) = 12.3, ⁴J(1.1,1.3) = ⁵J(1.1,1.4_a) = ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.1)); 6.23 (*dddd*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.2, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 6.04 (*ddt*, ³J(1.2,1.1) = 12.3, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) = ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.20 (*ddt*, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ⁴J(1.4_b,1.2) = ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.08 (*ddt*, ³J(1.4_a,1.3) = 10.2, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ⁴J(1.4_a,1.2) = ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 3.51 (*d*, *J* = 0.4, 2H, H₂C(2)); 2.25 (*s*, 3H, H₃C(4)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 199.4 (C(3)); 163.9 (C(1)); 138.2 (C(1.1)); 131.1 (C(1.3)); 117.9 (C(1.4)); 116.9 (C(1.2)); 49.5 (C(2)); 30.0 (C(3)).

Enolform 14i₂:

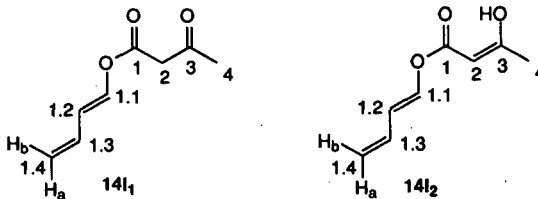
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.75 (*d*, ⁴J(HO,4) = 0.7, 1H, HO); 7.42 (*dq*, ³J(1.1,1.2) = 12.3, ⁴J(1.1,1.3) = ⁵J(1.1,1.4_a) = ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.1)); 6.25 (*dddd*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.2, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 6.02 (*ddt*, ³J(1.2,1.1) = 12.3, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) = ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.17 (*ddt*, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ⁴J(1.4_b,1.2) = ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.04 (*ddt*, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ⁴J(1.4_a,1.2) = ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 5.02 (*q*, ⁴J(2,4) = 0.6, 1H, H-C(2)); 1.96 (*t*, ⁴J(4,2) = ⁴J(HO,4) = 0.7, 3H, H₃C(4)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 177.7 (C(3)); 169.1 (C(1)); 138.0 (C(1.1)); 131.6 (C(1.3)); 117.0 (C(1.4)); 116.1 (C(1.2)); 88.8 (C(2)); 21.3 (C(3)).

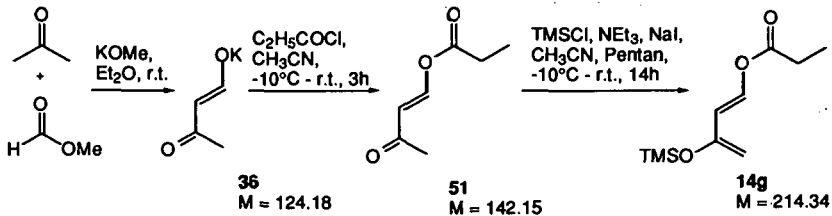
MS (EI, 70 eV): 155 (25, [M+1]⁺), 154 (9, M⁺), 85 (100), 70 (21), 69 (10), 44 (68), 43 (10), 40 (14).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für $C_8H_{10}O_3$: 155.0702, gef.: 155.0723.

$C_8H_{10}O_3$: ber.: C 62.33, H 6.54; gef.: C 62.21, H 6.56.



7.1.3. Synthese von (*E*)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g)

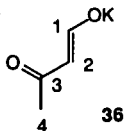


7.1.3.1. Kallum-3-oxo-but-1-en-1-olat (36):

In einem 500ml Sulfierkolben mit mechanischem Rührer, Tropftrichter und Stickstoff-Ballonaufsatz wurden zu einer Aufschlämmung von 33.1g (0.47mol) KOMe in 250ml Ether eine Mischung von 36.6ml (32.7g, 0.545mol) Methylformiat und 40ml (31.6g, 0.545mol) Aceton innerhalb 0.5h unter Kühlung im Wasserbad (15°C) zugegeben. Es entstand ein beige-weisser, körniger Niederschlag. Nach 75 Minuten Rühren bei r.t. wurde über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit etwa 100ml Ether gewaschen. Nach Trocknen am Wasserstrahlvakuum erhielt man das Produkt [216] als beige-weisses Pulver. Es wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 45.8g (78%).

¹H-NMR (200 MHz, D₂O): 8.93 (*d*, ³*J*(1,2) = 10.7, 1H, H-C(1)); 5.19 (*br. d*, ³*J*(2,1) = 11.0, 1H, H-C(2)); 2.10 (*br. s*, 3H, H-C(4)).



7.1.3.2. (*E*)-Propionsäure-(3-oxo-but-1-en-1-yl)-ester (51):

In einem 500ml Sulfierkolben mit mechanischem Rührer, Septum und Stickstoff-Ballonaufsatz wurden zu einer Aufschlämmung von 15.0g (0.12mol) **36** in 200ml Acetonitril 11.4ml (0.132mol) Propionsäurechlorid innerhalb 5 Minuten unter Kühlung mit Eis/NaCl (-10°C) zugegeben. Es wurde 2h bei dieser Temperatur und dann 1h bei r.t. gerührt, bis eine klare, bräunliche Lösung entstand. Es wurde über einen Büchnertrichter filtriert, mit EtOAc versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in etwa 200ml Ether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃, 3mal ges. Na₂CO₃, ges. NH₄Cl und ges. NaCl extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingengt und fraktionierend destilliert [66,217].

Ausbeute: 9.4g (55%). **Sdp.:** 57-59°C (0.1mbar).

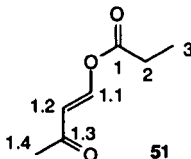
R_f (Ether): 0,59.

IR (Film, KBr): 3085_{vw}, 2988_w, 2947_w, 2887_{vw}, 1773_s, 1702_s, 1673_s, 1647_m, 1625_s, 1463_w, 1421_w, 1362_m, 1309_w, 1281_w, 1237_w, 1182_m, 1134_s, 1065_m, 1022_w, 1006_w, 954_m, 891_w, 806_w 550_w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.19 (*d*, ³*J*(1.1,1.2) = 12.9, 1H, H-C(1.1)); 5.91 (*d*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.9, 1H, H-C(1.2)); 2.45 (*q*, ³*J*(2,3) = 7.5, 2H, H-C(2)); 2.20 (*s*, 3H, H-C(1.4)); 1.14 (*t*, ³*J*(3,2) = 7.5, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 197.2 (C(1.3)); 170.5 (C(1)); 149.2 (C(1.1)); 114.8 (C(1.2)); 27.3 (C(1.4)); 27.1 (C(2)); 8.4 (C(3)).

MS (DCI, NH₃): 160 (19, [M+18]⁺), 144 (11), 143 (100, [M+1]⁺), 86 (27), 74 (12), 57 (20).



7.1.3.3. (E)-Propionsäure-(3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (14g):

In einem 375ml Sulflerkolben mit Magnetrührer, Septum und Stickstoff-Ballon aufsatz wurden unter Kühlung mit Eis/NaCl (-10°C) zu einer Lösung von 6.4g (45mmol) **51** [66,217] in 40ml Pentan 10.5ml (60mmol) NEt₃ und dann 7.1ml (56mmol) TMSCl schnell zugegeben. Anschliessend wurde bei derselben Temperatur eine Lösung von 8.43g (56mmol) NaI in 50ml Acetonitril zugetropft (10 Minuten). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, wobei sie sich auf r.t. aufwärmte. Es wurden etwa 200ml Pentan zugegeben, die Phasen getrennt, und die Acetonitrilphasen wurden mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und 2mal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten Pentanphasen wurden 2mal mit ges. NH₄Cl und 2mal mit ges. NaCl neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingengt und fraktionierend destilliert [60,66].

Ausbeute: 7.4g (76%). **Sdp.:** 45°C (0.04mbar).

R_f (Hexan/Ether 3:1): 0,66.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 242 nm, log(ε) = 4.20.

IR (Film, KBr): 3102vw, 2983w, 2962w, 2902vw, 1762s, 1661m, 1594w, 1464w, 1422w, 1383w, 1356m, 1328s, 1284w, 1254s, 1154s, 1115s, 1025s, 929m, 878s, 849s, 755w.

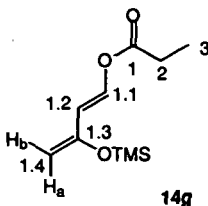
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, ³J(1.1,1.2) = 12.1, 1H, H-C(1.1)); 5.86 (d, ³J(1.2,1.1) = 12.1, 1H, H-C(1.2)); 4.26 (s, 2H, H-C(1.4)); 2.41 (q, ³J(2,3) = 7.5, 2H, H-C(2)); 1.16 (t, ³J(3,2) = 7.6, 3H, H-C(3)); 0.22 (s, 9H, (H₃C)₃Si).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.2 (C(1)); 152.5 (C(1.3)); 137.9 (C(1.1)); 113.3 (C(1.2)); 95.6 (C(1.4)); 27.2 (C(2)); 8.7 (C(3)); -0.1 ((H₃C)₃Si).

MS (DCI, NH₃): 231 (30, [M+17]⁺), 217 (17), 216 (17), 215 (100), 159 (11), 90 (15), 57 (13).

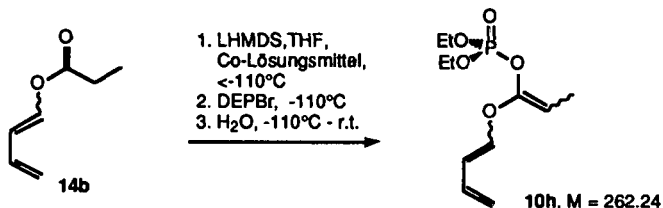
HR-MS (CI, Isobutan): ber. für C₁₀H₁₉O₃Si: 215.1098, gef.: 215.1021.

C₁₀H₁₈O₃Si: ber.: C 56.04, H 8.46; gef.: C 55.82, H 8.54.



7.2. Synthese der Ketenacetale

7.2.1. Erste Versuche: Synthese von 1-(Buta-1,3-dienyloxy)-1-dlethoxyphosphoryloxy-prop-1-en (10h)



Methode A: In einem 100ml Sulflerkolben mit Magnetrührer, Innenthermometer, N₂-Ballonaufsatz und Septum wurden zu einer Lösung von 1.38ml (9.75mmol) Diisopropylamin in 13ml THF bei -80°C 4.4ml (7.5mmol) *n*-BuLi-Lösung in Hexan innerhalb 30 Minuten zugetropft. Anschliessend wurden weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und auf -110°C gekühlt. Eine Lösung von 0.63g (5mmol) Propionsäurebutadienylester 14b in 1ml THF wurde über eine in gefrorenem MeOH gekühlte Kanüle langsam innerhalb 1 Minute zugegeben. Nach 1 Minute wurden 2.17g (10mmol) DEPBr, gelöst in 1ml THF, ebenfalls über eine gekühlte Kanüle während etwa 5 Minuten zugetropft. Dabei steigt die Temperatur der Lösung auf etwa -100°C. Anschliessend wurde noch 1-1.5h bei etwa -110°C gerührt und langsam auf r.t. erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50ml EtOAc verdünnt und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeeengt. Anschliessend wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gegen EtOAc extrahiert. Nach Trocknen über K₂CO₃ wurde über Flash-Chromatographie (EtOAc/Heptan 1:4) gereinigt. Das Rohprodukt konnte alternativ durch Kugelrohrdestillation (94°C, 4·10⁻²mbar) gereinigt werden.

maximale Ausbeute: 192mg (15%).

Methode B: In einem 275ml Sulflerkolben mit mechanischem Rührer, Innenthermometer, N₂-Ballonaufsatz und Septum wurden zu einer Lösung von 100ml LHMDS (100mmol) in THF bei etwa -50°C 20ml Pentan und 36ml HMPA gegeben. Eventuell ausgefallenes HMPA wurde durch Aufwärmen auf etwa -30°C wieder in Lösung gebracht. Anschliessend wurde auf -110°C abgekühlt. Diese Temperatur sollte nicht stark unterschritten werden, um ein Ausfällen des HMPA zu vermeiden. Eine Lösung von 9.5ml (9.46g, 75mmol) Propionsäurebutadienylester 14b, auf 15ml verdünnt mit THF, wurde bei etwa -110°C innerhalb 10 Minuten über die Kolbenwand zugegeben. Anschliessend wurde eine Lösung von 14ml (≈21.7g, 100mmol) DEPBr, verdünnt auf 20ml mit THF, bei derselben Temperatur innerhalb 5 Minuten zugegeben. Nach etwa 3h Rühren bei -110 bis -115°C wurde auf r.t. erwärmt und die Reaktionsmischung mit 100ml EtOAc verdünnt und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeeengt. Nach Extraktion mit 2mal 50ml LiCl/NH₄Cl-

Lösung (2mal reextrahiert mit EtOAc), weiteren 2 Portionen LiCl/NH₄Cl-Lösung, 4mal ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das noch HMPA enthaltende Rohprodukt wurde über 50g SiO₂ filtriert (EtOAc/Heptan 1:3), die Fraktionen vereinigt und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt war in der Regel HMPA-frei. Alternativ konnte HMPA durch intensive Extraktion mit Ether als Lösungsmittel entfernt werden. Falls notwendig konnte das Produkt durch Destillation über eine Kurzwegdestille (94°C, 4·10⁻²mbar) weiter gereinigt werden.

Ausbeute: 14.4g (73%) (nicht destilliertes Rohprodukt, ≈91% Reinheit).

Die in Abhängigkeit von der Methode und der Isomerenreinheit des eingesetzten Esters **14b** isolierten Ketenacetale haben die folgenden spektroskopischen Eigenschaften:

R_f (Hexan/EtOAc 1:1): 0.50.

IR (Film, KBr): 3089w, 2986w, 2930w, 2870w, 1703m, 1655m, 1604vw, 1480w, 1445w, 1432w, 1420w, 1394w, 1371w, 1318m, 1283s, 1239w, 1202s, 1168s, 1137m, 1100m, 1031s, 964m, 920m, 788w.

7.2.1.1. (Z)-1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-diethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((E)-10h1)¹

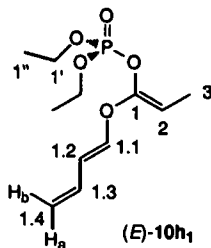
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.47 (*dd*^{*2}, ³J(1.1,1.2) = 12.1, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) ≈ ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.17 (*dddd*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 5.87 (*ddt*, ³J(1.2,1.1) = 12.1, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) ≈ ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.08 (*ddt*, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.7, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) ≈ ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 4.93 (*ddt*, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴J(1.4_a,1.2) ≈ ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 4.30 (*qd*, ³J(2,3) = 6.9, *J* = 0.9, 1H, H-C(2)); 4.22-4.06 (*m*, 4H, H₂C(1')); 1.58 (*dd*, ³J(3,2) = 6.9, *J* = 2.7, 3H, H-C(3)); 1.31 (*td*, ³J(1'',1') = 7.1, *J* = 1.2, 6H, H₃C(1'')).

^{*1} das (Z)-Enolat wurde durch einen NOESY-Kreuzpeak zwischen 6.47/4.30 identifiziert.

^{*2} nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 149.2 (*d*, *J* = 10, C(1)); 144.9 (C(1.1)); 131.4 (C(1.3)); 115.4 (C(1.4)); 114.6 (C(1.2)); 87.5 (*d*, *J* = 7, C(2)); 64.5 (*d*, *J* = 6, C(1')); 15.9 (*d*, *J* = 7, C(1'')); 9.4 (C(3)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -6.0.

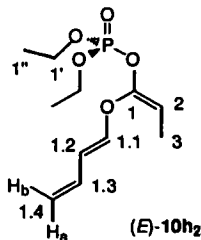


7.2.1.2. (E)-1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-dlethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((E)-10h₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.58 (*dd*^{*2}, ³*J*(1.1,1.2) = 12.2, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_a) = ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.17 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 16.9, ³*J*(1.3,1.2) = 10.9, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴*J*(1.3,1.1) = 0.7, 1H, H-C(1.3)); 5.87 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.2, ³*J*(1.2,1.3) = 10.9, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.06 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.7, ³*J*(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 4.91 (*ddt*, ²*J*(1.4_a,1.4_b) = 1.7, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴*J*(1.4_a,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 4.69 (*qd*, ³*J*(2,3) = 7.0, *J* = 2.7, 1H, H-C(2)); 4.22-4.06 (*m*, 4H, H₂C(1')); 1.53 (*dd*, ³*J*(3,2) = 7.0, *J* = 2.7, 3H, H-C(3)); 1.30 (*td*, ³*J*(1'',1') = 7.1, *J* = 1.1, 6H, H₃C(1'')). *² nur zwei Signales sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 147.3 (*d*, *J* = 7, C(1)); 145.4 (C(1.1)); 131.6 (C(1.3)); 114.8 (C(1.4)); 112.9 (C(1.2)); 92.0 (*d*, *J* = 5, C(2)); 64.6 (*d*, *J* = 6, C(1')); 15.9 (*d*, *J* = 7, C(1'')); 9.2 (C(3)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -6.2.



7.2.1.3. (Z)-1-((Z)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-dlethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((Z)-10h₁)¹

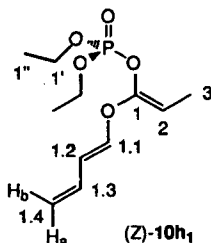
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.61 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 17.2, ³*J*(1.3,1.2) = 10.8, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.5, ⁴*J*(1.3,1.1) = 1.0, 1H, H-C(1.3)); 6.09 (*ddt*, ³*J*(1.1,1.2) = 6.0, ⁵*J*(1.1,1.4_a) = 1.5, ⁴*J*(1.1,1.3) = ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.9 1H, H-C(1.1)); 5.32 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.3) = 10.8, ³*J*(1.2,1.1) = 6.0, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.12 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) ≈ 1.8, ³*J*(1.4_b,1.3) =

17.2, ${}^4J(1.4_b, 1.2) \approx {}^5J(1.4_b, 1.1) = 0.8$, 1H, H_b-C(1.4)); 4.97 (*dt*d, ${}^3J(1.4_a, 1.3) = 10.4$, ${}^2J(1.4_a, 1.4_b) \approx {}^5J(1.4_a, 1.1) \approx 1.7$, ${}^4J(1.4_a, 1.2) = 0.8$, 1H, H_a-C(1.4)); 4.26 (*qd*, ${}^3J(2,3) = 6.8$, $J = 0.8$, 1H, H-C(2)); 4.22-4.01 (*m*, 4H, H₂C(1'')); 1.57 (*dd*, ${}^3J(3,2) = 6.8$, $J = 2.6$, 3H, H-C(3)); 1.31 (*td*, ${}^3J(1'', 1') = 7.1$, $J = 1.1$, 6H, H₃C(1'')).

*¹ Das (Z)-Enolat wurde durch einen NOESY-Kreuzpeak zwischen 6.09/4.26 identifiziert.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 150.2 (*d*, $J = 10$, C(1)); 140.9 (C(1.1)); 128.6 (C(1.3)); 116.3 (C(1.4)); 112.4 (C(1.2)); 86.3 (*d*, $J = 7$, C(2)); 64.5 (*d*, $J = 6$, C(1'')); 15.9 (*d*, $J = 7$, C(1'')); 9.4 (C(3)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -6.0.

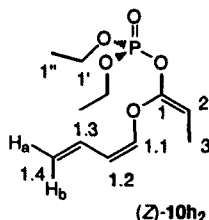


7.2.1.4. (E)-1-((Z)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-dieethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((Z)-10h₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.68 (*dddd*, ${}^3J(1.3, 1.4_b) = 17.2$, ${}^3J(1.3, 1.2) = 10.8$, ${}^3J(1.3, 1.4_a) = 10.5$, ${}^4J(1.3, 1.1) = 1.0$, 1H, H-C(1.3)); 6.23 (*ddt*, ${}^3J(1.1, 1.2) = 6.1$, ${}^5J(1.1, 1.4_a) = 1.6$, ${}^4J(1.1, 1.3) \approx {}^5J(1.1, 1.4_b) = 0.9$ 1H, H-C(1.1)); 5.27 (*ddt*, ${}^3J(1.2, 1.3) = 10.9$, ${}^3J(1.2, 1.1) = 6.6$, ${}^4J(1.2, 1.4_a) \approx {}^4J(1.2, 1.4_b) = 0.7$, 1H, H-C(1.2)); 5.11 (*ddt*, ${}^2J(1.4_b, 1.4_a) \approx 1.9$, ${}^3J(1.4_b, 1.3) = 17.3$, ${}^4J(1.4_b, 1.2) \approx {}^5J(1.4_b, 1.1) = 0.7$, 1H, H_b-C(1.4)); 4.97 (*dt*d, ${}^3J(1.4_a, 1.3) = 10.4$, ${}^2J(1.4_a, 1.4_b) \approx {}^5J(1.4_a, 1.1) \approx 1.6$, ${}^4J(1.4_a, 1.2) = 0.8$, 1H, H_a-C(1.4)); 4.61 (*qd*, ${}^3J(2,3) = 7.0$, $J = 2.7$, 1H, H-C(2)); 4.22-4.01 (*m*, 4H, H₂C(1'')); 1.54 (*dd*, ${}^3J(3,2) = 7.0$, $J = 2.7$, 3H, H-C(3)); 1.29 (*td*, ${}^3J(1'', 1') = 7.1$, $J = 1.2$, 6H, H₃C(1'')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 148.1 (*d*, $J = 7$, C(1)); 140.2 (C(1.1)); 128.6 (C(1.3)); 115.8 (C(1.4)); 110.8 (C(1.2)); 90.7 (*d*, $J = 5$, C(2)); 64.6 (*d*, $J = 6$, C(1'')); 15.9 (*d*, $J = 7$, C(1'')); 9.2 (C(3)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -6.2.



Zudem wurden die folgenden Nebenprodukte isoliert:

7.2.1.5. (E)-1-Diethoxyphosphoryloxy-but-1,3-dien (64₁) [58]

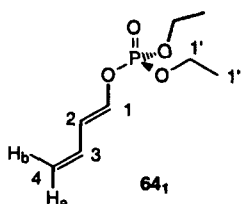
R_f (Hexan/EtOAc 1:1): 0.44.

IR (Film, KBr): 3090vw, 2986m, 2939w, 2912w, 1747w, 1720m, 1694w, 1655m, 1604vw, 1480vw, 1445w, 1432vw, 1420vw, 1395w, 1371w, 1271s, 1166m, 1130s, 1099m, 1035s, 983s, 877m, 820w, 755vw, 736vw, 530w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.61 (*dd*, ³J(1,2) = 11.9, *J* = 6.5, 1H, H-C(1)); 6.11 (*ddd*, ³J(3,4_b) = 16.8, ³J(3,2) = ³J(3,4_a) = 10.6, 1H, H-C(3)); 5.93 (*t*, ³J(2,1) = ³J(2,3) = 11.5, 1H, H-C(2)); 5.08 (*d*, ³J(4_b,3) = 16.9, 1H, H_b-C(4)); 4.95 (*d*, ³J(4_a,3) = 10.3, 1H, H_a-C(4)); 4.11-3.98 (*m*, 4H, H₂C(1.1)); 1.27 (*td*, ³J(1.2,1.1) = 7.1, *J* = 0.9, 6H, H₃C(1.2)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 139.6 (*d*, *J* = 6, C(1)); 130.9 (C(3)); 118.0 (*d*, *J* = 11, C(2)); 116.8 (C(4)); 64.4 (*d*, *J* = 6, C(1.1)); 15.9 (*d*, *J* = 7, C(1.2)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -4.0.



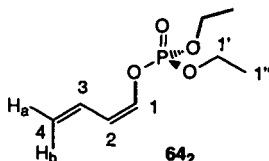
7.2.1.6. (Z)-1-Diethoxyphosphoryloxy-but-1,3-dien (64₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ≈6.57 (*dtm*, ³J(3,4_b) = 17.3, ³J(3,2) = ³J(3,4_a) = 9.7, 1H, H-C(3)); 6.28 (*tm*, *J* = ³J(1,2) = 5.2, 1H, H-C(1)); 5.40 (*ddm*, ³J(2,3) = 10.8, ³J(2,1) = 6.0, 1H, H-C(2)); ≈5.13 (*dm**, 1H, H_b-C(4)); 5.00 (*d*, ³J(4_a,3) = 10.4, 1H, H_a-C(4)); 4.11-3.98 (*m*, 4H, H₂C(1.1)); 1.22 (*td*, ³J(1.2,1.1) = 3.3, *J* = 0.9, 6H, H₃C(1.2)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 135.1 ($d, J = 6, \text{C}(1)$); 128.0 ($\text{C}(3)$); 117.6 ($\text{C}(4)$); 115.0 ($d, J = 10, \text{C}(2)$); 63.5 ($d, J = 6, \text{C}(1.1)$); 25.3 ($\text{C}(4)$); ≈ 16.0 ($d^*, \text{C}(1.2)$).

* Die Kopplung ist vom Hauptisomer überlagert.

$^{31}\text{P-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): -4.1.



**7.2.1.7. (Z)-3-Diethoxyphosphoryloxy-2-methyl-pent-2-ensäure-
((E)-1-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (651)**

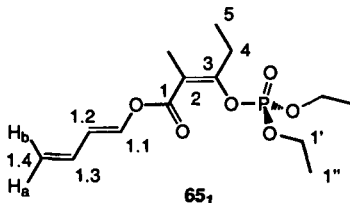
R_f (Hexan/EtOAc 1:1): 0.40.

IR (Film, KBr): 3087w, 2984m, 2940m, 2880w, 1738s, 1654m, 1446w, 1393w, 1371w, 1333m, 1284s, 1167s, 1117s, 1034s, 979s, 909m, 877m, 821m, 803m, 774m.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.42 ($dq, {}^3J(1.1,1.2) = 12.3, {}^4J(1.1,1.3) \approx {}^5J(1.1,1.4_a) \approx {}^5J(1.1,1.4_b) = 0.6$ 1H, H-C(1.1)); 6.23 ($dddd, {}^3J(1.3,1.4_b) = 16.9, {}^3J(1.3,1.2) = 11.0, {}^3J(1.3,1.4_a) = 10.2, {}^4J(1.3,1.1) = 0.6$, 1H, H-C(1.3)); 6.05 ($ddt, {}^3J(1.2,1.1) = 12.3, {}^3J(1.2,1.3) = 11.0, {}^4J(1.2,1.4_a) \approx {}^4J(1.2,1.4_b) = 0.7$, 1H, H-C(1.2)); 5.14 ($ddt, {}^2J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, {}^3J(1.4_b,1.3) = 16.9, {}^4J(1.4_b,1.2) \approx {}^5J(1.4_b,1.1) = 0.8$, 1H, H_b-C(1.4)); 5.01 ($ddt, {}^2J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, {}^3J(1.4_a,1.3) = 10.2, {}^4J(1.4_a,1.2) \approx {}^5J(1.4_a,1.1) = 0.7$, 1H, H_a-C(1.4)); 4.16-4.07 ($m, 4\text{H}, \text{H}_2\text{C}(3'')$); 2.44 ($qd, {}^3J(4,5) = 7.6, J = 0.5$, 1H, H-C(4)); 1.89 ($d, {}^3J = 3$, 3H, H-C(2'')); 1.27 ($td, {}^3J(1'',1') = 7.1, J = 1.2$, 6H, H₃C(3'')); 1.12 ($t, {}^3J(5,4) = 7.5$, 3H, H-C(5)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 163.4 ($d, J = 2, \text{C}(1)$); 156.7 ($d, J = 8, \text{C}(3)$); 138.7 ($\text{C}(1.1)$); 131.7 ($\text{C}(1.3)$); 116.8 ($\text{C}(1.4)$); 116.1 ($\text{C}(1.2)$); 112.3 ($d, J = 6, \text{C}(2)$); 64.4 ($d, J = 6, \text{C}(3'')$); 25.3 ($\text{C}(4)$); 15.9 ($d, J = 3, \text{C}(3'')$); 13.9 ($\text{C}(2'')$); 10.9 ($\text{C}(5)$).

$^{31}\text{P-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): -7.4.

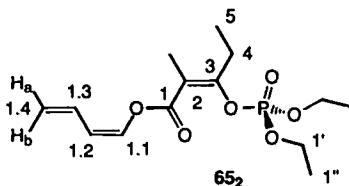


7.2.1.8. (Z)-3-Diethoxyphosphoryloxy-2-methyl-pent-2-ensäure-
((Z)-1-buta-1,3-dien-1-yl)-ester (65₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.07 (*ddt*, ³*J*(1.1,1.2) = 6.4, ⁵*J*(1.1,1.4_a) = 1.8, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.8 1H, H-C(1.1)); 6.69 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 17.2, ³*J*(1.3,1.2) = 10.9, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.4, ⁴*J*(1.3,1.1) = 1.0, 1H, H-C(1.3)); 5.47 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.3) = 10.9, ³*J*(1.2,1.1) = 6.4, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.8, 1H, H-C(1.2)); 5.17 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.9, ³*J*(1.4_b,1.3) = 17.2, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.8, 1H, H_b-C(1.4)); 5.03 (*ddd*, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.3, ²*J*(1.4_a,1.4_b) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 1.7, ⁴*J*(1.4_a,1.2) = 0.8, 1H, H_a-C(1.4)); 4.16-4.07 (*m*, 4H, H₂C(3'')); 2.46 (*qd*, ³*J*(4,5) = 7.6, *J* = 0.6, 1H, H-C(4)); 1.85 (*d*, ³*J* = 3, 3H, H-C(2'')); 1.26 (*td*, ³*J*(1'',1') = 7.1, *J* = 1.2, 6H, H₃C(3'')); 1.14 (*t*, ³*J*(5,4) = 7.5, 3H, H-C(5)).

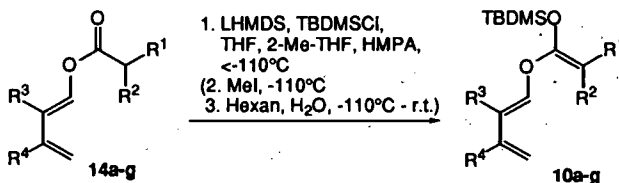
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 162.9 (*d*, *J* = 2, C(1)); 156.7 (*d*, *J* = 8, C(3)); 134.1 (C(1.1)); 129.1 (C(1.3)); 117.2 (C(1.4)); 113.4 (C(1.2)); 112.3 (*d*, *J* = 6, C(2)); 64.4 (*d*, *J* = 6, C(3'')); 25.3 (C(4)); 15.9 (*d*, *J* = 3, C(3'')); 13.8 (C(2'')); 10.9 (C(5)).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): -7.4.



7.2.2. Synthese der O-((E)-Buta-1,3-dien-1-yl)-O-tert.-butyldimethylsilyl-ketenacetale (10)

7.2.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M [g/mol]
10a	H	H	H	H	226.39
10b	CH ₃	H	H	H	240.42
10c	CH ₃	CH ₃	H	H	254.44
10d	OCH ₃	H	H	H	256.42
10e	Phthalimido	H	H	H	371.51
10f	CH ₃	H	CH ₃	H	254.44
10g	CH ₃	H	H	TMSO	328.60

In einem 200ml Sulfierkolben mit Innenthermometer, mechanischem Rührer, Ballonaufsatz und Septum werden zu 20ml (20mmol) LHMDS (1M in THF) in 15ml 2-Methyl-THF bei -60°C erst 6.5ml HMPA und dann 3.0g TBDMSCl, gelöst in 10ml THF, gegeben. Die klare Lösung wird weiter auf -115°C (Innentemperatur) gekühlt (EtOH, N₂). Bei dieser Temperatur werden 15mmol des entsprechenden (E)-1-Buta-1,3-dienylesters, verdünnt auf 15ml mit einer 1:2-Mischung von 2-Methyl-THF und THF, innerhalb von 5 Minuten über die gekühlte Kolbenwand zugegeben. Die Temperatur steigt währenddessen auf maximal -110°C. Die Reaktionslösung wird 1,5h bei T=-115°C nachgerührt. Anschliessend wird bei dieser Temperatur mit 30ml NH₄Cl- oder 2M-NaH₂PO₄-Lösung gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase 3mal mit insgesamt 150ml Pentan extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit NH₄Cl-, dann mit NaCl-Lösung neutralgewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird am Rotationsverdampfer bis zu einer Temperatur von 30°C, 80mbar eingengt. Das Rohprodukt wird über eine Kurzwegbrücke fraktionierend destilliert.

7.2.2.2. 1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-tert.-butyldimethylsilyloxy-ethen (10a)

Die Darstellung von 10a erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 50ml (50mmol) LHMDs mit 14ml HMPA und 7.5g (50mmol) TBDMSCl (gelöst in 20 ml 2-Methyl-THF) wurden 4.34g (38.7mmol) Ester 14a (gelöst in 20 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben.

Ausbeute: 6.97g (80%). Sdp.: 47°C (0.08mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.65.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 242nm, log(ε) = 4.37.

IR (Film, KBr): 3091_{vw}, 3049_{vw}, 2959_m, 2932_m, 2888_w, 2861_m, 1662_s, 1657_s, 1605_{vw}, 1536_{vw}, 1473_w, 1465_w, 1419_w, 1392_w, 1364_w, 1316_m, 1291_m, 1256_s, 1177_m, 1153_s, 1025_s, 1005_m, 994_m, 957_{vw}, 922_m, 894_w, 843_s, 827_s, 813_m, 788_s, 762_w.

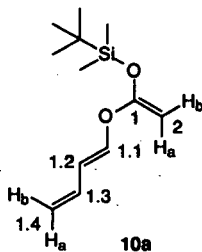
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.59 (dd*, ³J(1.1,1.2) = 12.1, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) ≈ ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.25 (dddd, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 5.91 (ddt, ³J(1.2,1.1) = 12.1, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) ≈ ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.13 (ddt, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.7, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) ≈ ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 4.98 (ddt, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.7, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴J(1.4_a,1.2) ≈ ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 3.41, 3.39 (2d, ²J = 2.7, 2H, H_a, b-C(2)); 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.20 (s, 6H, Si-CH₃). * nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 159.0 (C(1)); 143.5 (C(1.1)); 132.0 (C(1.3)); 115.1 (C(1.4)); 114.5 (C(1.2)); 66.0 (C(2)); 25.5 (SiC(CH₃)₃); 18.1 (SiC(CH₃)₃); -4.8 (Si-CH₃).

MS (EI, 70 eV): 227 (1.9, [M+1]⁺), 211 (1.4, [M-15]⁺), 169 (14), 127 (19), 117 (14), 115 (18), 99 (10), 75 (28), 74 (39), 73 (100), 59 (30), 45 (13).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für C₁₂H₂₃O₂Si: 227.1462, gef.: 227.1451.

C₁₂H₂₂O₂Si: ber.: C 63.67, H 9.79; gef.: C 63.22, H 10.08.



7.2.2.3. (Z)-1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-tert.-butyldimethylallyloxy-prop-1-en (10b)

Die Darstellung von **10b** erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 40ml (40mmol) LHMS mit 11ml HMPA und 6.0g (40mmol) TBDMSCl (gelöst in 20 ml 2-Methyl-THF) wurden 3.84g (30mmol) Ester **14b** (gelöst in 20 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben.

Ausbeute: 5.96g (83%). Sdp.: 53°C (0.06mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.70.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238nm, log(ε) = 4.33.

IR (Film, KBr): 3091_{vw}, 3048_{vw}, 2959_m, 2931_s, 2887_w, 2861_m, 1692_s, 1657_s, 1605_{vw}, 1473_w, 1464_w, 1418_w, 1389_m, 1363_w, 1338_s, 1290_w, 1256_s, 1195_s, 1174_s, 1153_s, 1095_m, 1055_s, 993_m, 919_m, 906_m, 842_s, 824_m, 810_s, 787_s.

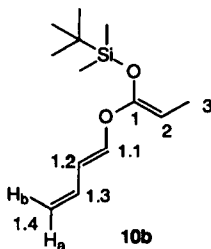
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.49 (*dd**, ³J(1.1,1.2) = 12.1, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) = ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.23 (*dddd*, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 5.83 (*ddt*, ³J(1.2,1.1) = 12.1, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) ≈ ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.09 (*ddt*, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.7, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) ≈ ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 4.93 (*ddt*, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.7, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴J(1.4_a,1.2) ≈ ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.6, 1H, H_a-C(1.4)); 3.81 (*q*, ³J(2,3) = 6.6, 1H, H-C(2)); 1.52 (*d*, ³J(3,2) = 6.6, 3H, H-C(3)); 0.95 (*s*, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.17 (*s*, 6H, Si-CH₃). * nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 154.0 (C(1)); 145.1 (C(1.1)); 132.2 (C(1.3)); 114.2 (C(1.4)); 113.4 (C(1.2)); 78.0 (C(2)); 25.6 (SiC(CH₃)₃); 18.0 (SiC(CH₃)₃); 9.6 (C(3)); -4.4 (Si-CH₃).

NOESY (400 MHz, CDCl₃): 6.49/ (6.23 (+), 5.83 (+), 3.81 (+)); 6.23/ (6.49 (+), 5.09 (+), 4.93 (+)); 5.83/ (6.49 (+), 5.09 (+)); 5.09/ (6.23 (+), 5.83 (+), 4.93 (++)); 4.93/ (6.23 (+), 5.09 (++)); 3.81/ (6.49 (+), 1.52(+)); 1.52/ (3.81(+), 0.17(+)); 0.17/ 1.52(+).

MS (EI, 70 eV): 240 (1.4, M⁺), 183 (11), 115 (17), 75 (19), 74 (29), 73 (100), 59 (32), 45 (25).

C₁₃H₂₄O₂Si: ber.: C 64.95, H 10.06; gef.: C 64.92, H 10.09



7.2.2.4. 1-((*E*)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methyl-prop-1-en (10c)

Die Darstellung von **10c** erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 30ml (30mmol) LHMDs mit 10ml HMPA und 4.5g (30mmol) TBDMSCl (gelöst in 10 ml 2-Methyl-THF) wurden 3.15g (22.5mmol) Ester **14c** (gelöst in 15 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben.

Ausbeute: 5.16g (90%). Sdp.: 54°C (0.04mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.73.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238nm, log(ε) = 4.36.

IR (Film, KBr): 3090vw, 3049vw, 2959m, 2931s, 2861m, 2733vw, 1713s, 1655s, 1604vw, 1473w, 1464w, 1417w, 1391vw, 1363vw, 1331vw, 1257s, 1201s, 1182s, 1151s, 1104w, 993m, 975vw, 949m, 914m, 886m, 851s, 785s.

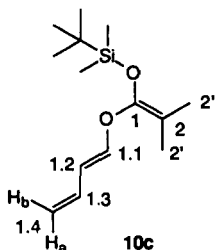
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.50 (*dd**, ³*J*(1.1,1.2) = 12.3, ⁴*J*(1.1,1.3) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_a) ≈ ⁵*J*(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.22 (*dddd*, ³*J*(1.3,1.4_b) = 16.9, ³*J*(1.3,1.2) = 10.9, ³*J*(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴*J*(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 5.77 (*ddt*, ³*J*(1.2,1.1) = 12.3, ³*J*(1.2,1.3) = 10.9, ⁴*J*(1.2,1.4_a) ≈ ⁴*J*(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.04 (*ddt*, ²*J*(1.4_b,1.4_a) = 1.8, ³*J*(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴*J*(1.4_b,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 4.87 (*ddt*, ²*J*(1.4_a,1.4_b) = 1.8, ³*J*(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴*J*(1.4_a,1.2) ≈ ⁵*J*(1.4_a,1.1) = 0.6, 1H, H_a-C(1.4)); 1.58 (*d**, ⁴*J*(2'', 2') = 0.4, 3H, (H₃C(2''))); 1.55 (*d**, ⁴*J*(2', 2'') = 0.4, 3H, (H₃C(2'))); 0.94 (*s*, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.14 (*s*, 6H, Si-CH₃). * nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 147.9 (C(1.1)); 146.5 (C(1)); 132.7 (C(1.3)); 112.9 (C(1.4)); 110.8 (C(1.2)); 93.3 (C(2)); 25.6 (SiC(CH₃)₃); 18.0 (SiC(CH₃)₃); 16.8 (C(2'')); 16.2 (C(2')); -4.5 (Si-CH₃).

NOESY (400 MHz, CDCl₃): 6.50/ (6.22 (+++), 5.77 (++), 1.55 (+), 0.94 (+)); 6.22/ (6.59 (+++), 5.77(++), 5.04 (++), 4.87 (++)); 5.77/ (6.50 (++), 6.22 (++), 5.04 (++)); 5.04/ (6.22 (+), 5.77 (+), 4.87 (++)); 4.87/ (6.22 (+), 5.04 (++)); 1.55/ 6.50 (+); 0.94/ 6.50 (+).

MS (EI, 70 eV): 254 (3.3, M⁺), 239 (10), 210 (13), 198 (24), 197 (100), 186 (18), 185 (46), 153 (21), 129 (22), 115 (15).

C₁₄H₂₆O₂Si: ber.: C 66.09, H 10.30; gef.: C 65.72, H 10.16.



7.2.2.5. (Z)-1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2-methoxy-ethen (10d)

Die Darstellung von **10d** erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 20ml (20mmol) LHMSDS mit 15 ml 2-Methyl-THF, 6.5ml HMPA und 3.0g (20mmol) TBDMSCl (gelöst in 8ml THF) wurden 2.14g (15mmol) Ester **14d** (gelöst in 15 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben.

Ausbeute: 2.87g (75%). Sdp.: 63°C (0.06mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.63.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 234nm, log(ε) = 4.33.

IR (Film, KBr): 3089_{vw}, 2952_m, 2932_s, 2898_m, 2860_m, 2832_m, 1719_m, 1656_s, 1604_{vw}, 1473_m, 1464_m, 1446_w, 1446_w, 1418_w, 1392_w, 1363_m, 1340_s, 1290_{vw}, 1254_s, 1202_s, 1171_s, 1138_s, 1001_s, 940_w, 915_w, 889_w, 842_s, 826_s, 813_m, 788_s.

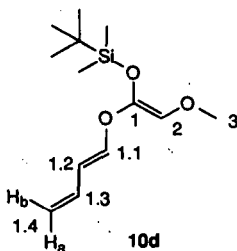
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.50 (dq, ³J(1.1,1.2) = 12.2, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) = ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6, 1H, H-C(1.1)); 6.20 (dddd, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 5.81 (ddt, ³J(1.2,1.1) = 12.2, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) = ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.8, 1H, H-C(1.2)); 5.48 (s, H-C(2)); 5.06 (ddt, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.8, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) = ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.8, 1H, H_b-C(1.4)); 4.91 (ddt, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.7, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴J(1.4_a,1.2) = ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 3.49 (s, 3H, (H-C(3))); 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.18 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 146.8 (C(1.1)); 145.9 (C(1)); 132.2 (C(1.3)); 117.7 (C(2)); 113.9 (C(1.4)); 112.4 (C(1.2)); 60.0 (C(3)); 25.5 (SiC(CH₃)₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃); -4.8 (Si-CH₃).

NOESY (400 MHz, CDCl₃): 6.50/ (6.20 (+++), 5.81 (++), 5.48 (+)); 6.20/ (6.50 (++), 5.81 (++), 5.48 (+), 5.06 (++), 4.98 (++)); 5.81/ (6.50 (++), 6.20 (++), 5.48 (++), 5.06 (++)); (++); 5.48/ (6.50 (+), 6.20 (+), 5.81 (++), 5.06 (++), 4.91(+), 3.49(++)); 5.06/ (6.20 (++), 5.81 (++), 5.48 (++), 4.91 (++)); 4.91/ (6.20 (++), 5.48 (++), 5.06 (++)); 3.49/ 5.48 (++), 0.18 (+); 0.18/ 3.49 (+).

MS (EI, 70 eV): 256 (2.3, M⁺), 197 (7), 127 (5), 115 (8), 89 (16), 75 (11), 73 (100).

C₁₃H₂₄O₃Si: ber.: C 60.89, H 9.43; gef.: C 60.93, H 9.58.



7.2.2.6. (Z)-1-((E)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2-phthalimido-ethen (10e)

Die Darstellung von **10e** erfolgte ausgehend von der AAV 2. Zu einer Mischung von 20ml (20mmol) LHMDMS mit 14ml HMPA und 3.0g (20mmol) TBDMSCI (gelöst in 15 ml 2-Methyl-THF) wurden 3.90g (15mmol) Ester **14e** (gelöst in 45 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben. Nach 1h Rühren stieg die Temperatur auf -100°C an. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur durch die Zugabe von 1.6ml (25mmol) MeI, gelöst in 5ml THF, gequencht. Nach 0.5h bei -108°C wurden 140ml Pentan zugegeben, wobei die Temperatur wieder auf -100°C stieg. Anschliessend wurde mit etwa 50ml H₂O gequencht und gegen insgesamt 400ml Pentan extrahiert. Die Pentanphasen wurden mit 4mal ges. NaCl-Lösung extrahiert, wobei die erste wässrige Phase einen pH-Wert von 7-8 zeigte. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl konnte aus Pentan im Eisfach umkristallisiert werden. Das Produkt wurde in Form von gelben Kristallen erhalten. Die zurückbleibende Mutterlage enthielt noch Produkt, dieses konnte jedoch nicht mehr in reiner Form erhalten werden.

Ausbeute: 2.44g (43%). Smp.: 92-93°C.

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.30.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 232nm, log(ε) = 4.54; λ_{max} = 291nm, log(ε) = 3.35.

IR (Pressling, KBr): 3104w, 3030w, 2958m, 2932m, 2886w, 2860m, 2715vw, 2504vw, 2258vw, 1961vw, 1923vw, 1782m, 1762m, 1718s, 1680s, 1656s, 1611w, 1469m, 1400s, 1366s, 1340m, 1288w, 1258m, 1217s, 1173m, 1135s, 1114s, 1088m, 1071w, 1037m, 1008s, 995m, 985m, 924m, 884s, 844m, 826m, 812m, 787m, 722s, 681m, 614w, 559w, 530w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85-7.83 (m, H_{Phth}-C(2,3))*¹; 7.71-7.69 (m, H_{Phth}-C(2,4))*¹; 6.69 (dd*², ³J(1.1,1.2) = 12.0, ⁴J(1.1,1.3) ≈ ⁵J(1.1,1.4_a) ≈ ⁵J(1.1,1.4_b) = 0.6 1H, H-C(1.1)); 6.26 (dddd, ³J(1.3,1.4_b) = 16.9, ³J(1.3,1.2) = 11.0, ³J(1.3,1.4_a) = 10.3, ⁴J(1.3,1.1) = 0.6, 1H, H-C(1.3)); 6.02 (ddt, ³J(1.2,1.1) = 12.0, ³J(1.2,1.3) = 11.0, ⁴J(1.2,1.4_a) ≈ ⁴J(1.2,1.4_b) = 0.7, 1H, H-C(1.2)); 5.19 (ddt, ²J(1.4_b,1.4_a) = 1.6, ³J(1.4_b,1.3) = 16.9, ⁴J(1.4_b,1.2) ≈ ⁵J(1.4_b,1.1) = 0.7, 1H, H_b-C(1.4)); 5.05 (ddt, ²J(1.4_a,1.4_b) = 1.6, ³J(1.4_a,1.3) = 10.3, ⁴J(1.4_a,1.2) ≈ ⁵J(1.4_a,1.1) = 0.7, 1H, H_a-C(1.4)); 4.84 (s 1H, H-C(2)); 0.76 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.17 (s, 6H, Si-CH₃).

*¹ die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit **14e**; *² nur zwei Signale des Quartetts sind aufgelöst

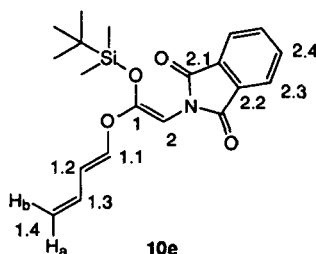
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.6 (C_{Phth}(2.1)); 157.0 (C(1)); 142.6 (C(1.1)); 133.9 (C_{Phth}(2.4)); 132.1 (C_{Phth}(2.2)); 131.2 (C(1.3)); 123.2 (C_{Phth}(2.3)); 116.7 (C(1.2)); 116.6 (C(1.4)); 76.8 (C(2)); 25.3 (SiC(CH₃)₃); 17.7 (SiC(CH₃)₃); -4.4 (Si-CH₃).

NOESY (400 Mhz, CDCl_3): 6.69/ (6.26 (++) , 6.02 (+) , 4.84(++)); 6.26/ (6.69(++), 5.19(+), 5.05(++), 4.87(++)); 6.02/ (6.69(+), 5.19(++), 0.17(+)); 5.19/ (6.26(+), 6.02(++), 5.05(++)); 5.05/ (6.26 (++) , 5.19 (++)); 4.84/ (6.69(++), 0.76(+), 0.17(+)); 0.76/ 4.84(+); 0.17/ (6.02(+), 4.84(+)).

MS (DCI, NH_3): 374 (25, $[M+3]^+$), 373 (98, $[M+2]^+$), 372 (12, $[M+1]^+$), 275 (12), 270 (19), 262 (14), 258 (17), 252 (14), 196 (13), 160 (20), 133 (15), 132 (100), 130 (17), 104 (16), 91 (17), 90 (95), 73 (17).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}$: 372.1626, gef.: 372.1658.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$: ber.: C 64.66, H 6.78, N 3.77; gef.: C 64.20, H 6.68, N 3.66.



7.2.2.7. (Z)-1-((E)-2-Methyl-1-buta-1,3-dienyloxy)-1-tert.-butyldimethylsilyloxy-prop-1-en (10f)

Die Darstellung von 10f erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 20ml (20mmol) LHMDMS mit 6.5ml HMPA und 3.0g (20mmol) TBDMSCl (gelöst in 10ml 2-Methyl-THF) wurden 2.10g (15mmol) Ester 14f (gelöst in 15 ml 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben. Vor dem Quench mit NH_4Cl wurde mit 1.0ml (16mmol) MeI, gelöst in 5ml, THF versetzt, 0.5h gerührt und bei einer Temperatur $< -105^\circ\text{C}$ mit 80ml Pentan versetzt.

Ausbeute: 3.09 (84%). **Sdp.:** 63°C (0.05mbar).

R_f (Hexan/Ether 2:1): 0.67.

UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} = 240nm, $\log(\epsilon)$ = 4.26.

IR (Film, KBr): 3092vw, 3063vw, 2958m, 2931s, 2887w, 2861m, 1690s, 1651s, 1473w, 1464w, 1447w, 1417w, 1389m, 1363w, 1336s, 1256s, 1189s, 1153s, 1097m, 1059s, 1006w, 985w, 910m, 887m, 842s, 807s, 786s.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.36 (s, 1H, H-C(1.1)); 6.30 (dd, $^3J(1.3, 1.4_b) = 17.3$, $^3J(1.3, 1.4_a) = 10.8$, 1H, H-C(1.3)); 5.09 (d, $^3J(1.4_b, 1.3) = 17.3$, 1H, H_b-C(1.4)); 4.94 (dd, $^3J(1.4_a, 1.3) = 10.7$, $J = 0.9$, 1H, H_a-C(1.4)); 3.77 (q, $^3J(2,3) = 6.6$, 2H, H-C(2)); 1.75 (d, $J = 1.3$, 3H, H-C(1.2')); 1.53 (d, $^3J(3,2) = 6.6$, 3H, H-C(3)); 0.96 (s, SiC(CH₃)₃); 0.19 (s, Si-CH₃).

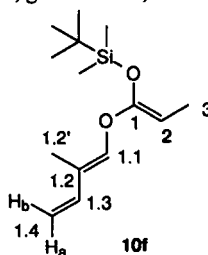
NOESY (400 MHz, CDCl₃): 6.36/ 3.77 (+); 6.30/ (5.09 (+), 4.94 (+)); 5.09/ (6.30 (+), 4.94 (++) , 1.75 (+)); 4.94/ (6.30 (+), 5.09 (++)); 3.77/ (6.36 (+), 1.53(+)); 1.75/ (5.09(+), 1.53(+)); 1.53/ (3.77(+), 1.75(+)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 154.4 (C(1)); 142.0 (C(1.1)); 135.9 (C(1.3)); 118.3 (C(1.2)); 110.3 (C(1.4)); 76.7 (C(2)); 25.6 (SiC(CH₃)₃); 18.0 (SiC(CH₃)₃); 9.6 (C(3)); 9.0 (C(1.2'))); -4.4 (Si-CH₃).

MS (DCI, NH₃): 255 (18, [M+2]⁺), 255 (86, [M+1]⁺), 229 (11), 222 (15), 215 (14), 214 (13), 213 (30), 206 (13), 205 (21), 201 (21), 199 (32), 198 (15), 197 (49), 189 (20), 92 (16), 91 (19), 90 (57), 83 (14), 76 (18), 75 (52), 74 (65), 73 (100), 73 (100), 60 (12), 57 (11), 55 (15), 44 (17), 42 (21), 40 (32).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für C₁₄H₂₇O₂Si: 255.1774, gef.: 255.1765.

C₁₄H₂₆O₂Si: ber.: C 66.09, H 10.30, gef.: C 65.72, H 10.24



7.2.2.8. (Z)-1-((E)-3-Trimethylsilyloxy-1-buta-1,3-dienyloxy)-1-tert-butylidimethylsilyloxy-prop-1-en (10g)

Die Darstellung von **10g** erfolgte nach der AAV 2. Zu einer Mischung von 13.5ml (13.5mmol) LHMDs mit 4ml HMPA und 2.00g (13.5mmol) TBDMSCl (gelöst in 10ml 2-Methyl-THF) wurden 2.27g (10.6mmol) Ester **14g** (verdünnt auf 5ml mit 2-Methyl-THF/THF 1:2) zugegeben. Vor dem wässrigen Quench wurde bei einer Temperatur < -100°C mit 1.0ml (16mmol) MeI, gelöst in 1ml THF, versetzt, 0.5h gerührt und mit 60ml Hexan versetzt. Erst dann wurde mit 2M NaH₂PO₄-Lösung versetzt und anschließend mit insgesamt etwa 150ml Hexan 5mal gegen ges. NaCl extrahiert.

Ausbeute: (1.84g (53%). **Sdp.:** 74°C (0.03mbar).

R_f (Hexan/Ether 3:1): 0.75.

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 246nm, log(ε) = 4.13; λ_{max} = 230nm, log(ε) = 4.00.

IR (Film, KBr): 3118 ν w, 3065 ν w, 2959s, 2931s, 2898m, 2861m, 1690s, 1660s, 1593w, 1473m, 1464m, 1446w, 1408w, 1388m, 1363w, 1336s, 1254s, 1182s, 1151s, 1097m, 1057m, 1021s, 926m, 905m, 845s, 809s, 786s, 754w, 675w.

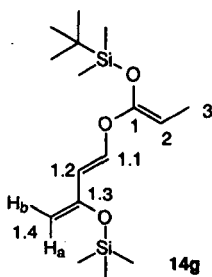
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.68 (d, $^3J(1.1,1.2) = 11.9$, 1H, H-C(1.1)); 5.65 (d, $^3J(1.2,1.1) = 11.9$, 1H, H-C(1.2)); 4.17 (m, 2H, $\text{H}_{\text{a,b}}$ -C(1.4)); 3.82 (q, $^3J(2,3) = 6.6$, 2H, H-C(2)); 1.53 (d, $^3J(3,2) = 6.6$, 3H, H-C(3)); 0.95 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.24 (s, Si(CH $_3$) $_3$); 0.17 (s, Si-CH $_3$).

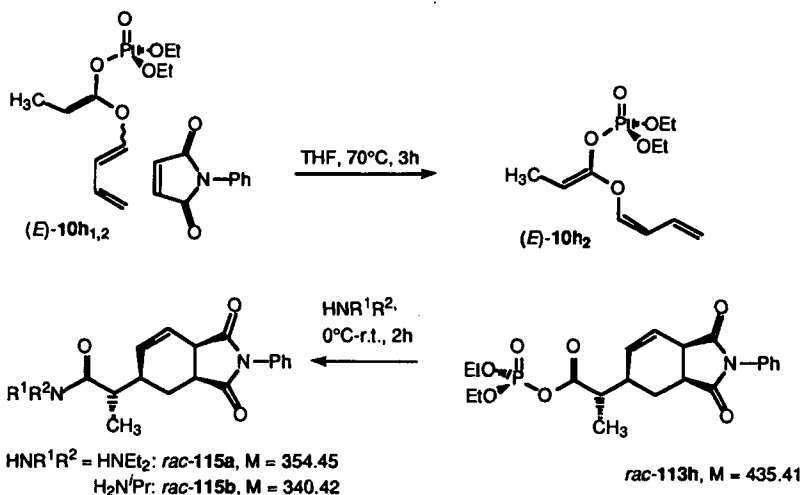
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 154.1 (C(1)); 153.2 (C(1.3)); 144.0 (C(1.1)); 110.4 (C(1.2)); 93.4 (C(1.4)); 78.1 (C(2)); 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 9.7 (C(3)); 0.1 ($\text{C}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$); -4.3 (Si-CH $_3$).

MS (DCI, NH_3): 330 (18, $[\text{M}+2]^+$), 329 (100, $[\text{M}+1]^+$), 271 (5), 158 (7), 132 (32), 90 (14), 73 (3), 53 (32), 197 (3).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}_2$: 329.1963, gef.: 329.1987.

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}_2$: ber.: C 58.48, H 9.81; gef.: C 58.28, H 10.13.



7.3. Tandemreaktion der *O*-Butadienyl-ketenacetale7.3.1. Tandemreaktionen mit *N*-Phenylmaleimid, ausgehend von (*Z*)-1-((*E*)-1-Buta-1,3-dienyloxy)-1-dieethoxyphosphoryloxy-prop-1-en ((*E*)-10h₁)7.3.1.1. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isindol-5-yl)-propionsäure-dieethoxyphosphoryl-ester (*rac*-113h)

In einem 25ml Zweihalskolben wurden 3ml (3.41g, 13mmol) (*E*)-10h₁ innerhalb 20 Minuten zu einer auf 80°C erwärmten Lösung von 2.25g (13mmol) NPM in 1ml Toluol gegeben. Nach weiteren 15 Minuten zeigt das DC annähernd vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, in CH₂Cl₂ aufgenommen und an 50g SiO₂ mit CH₂Cl₂/Ether 1:10 Flash-chromatographiert. Das Produkt zeigte leichte Hydrolyse (DC) während der Chromatographie.

Ausbeute: 4.33g (77 %).

R_f (CH₂Cl₂/Ether 1:10): 0.21.

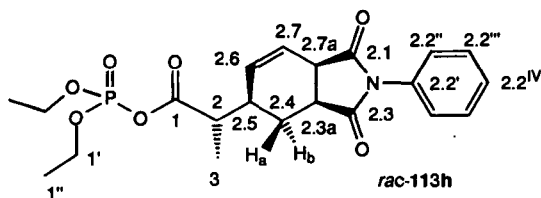
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)*: 7.48-7.43 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.39-7.35 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.27-7.24 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.10 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.1, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.7, ⁴*J*(2.7,2.5) = 2.3, 1H, H-C(2.7)); 5.91 (*dt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.0, ³*J*(2.6,2.5) = ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 2.0, 1H, H-C(2.6)); 4.29-4.21 (*m*, 4H, H-C(1'')); 3.52 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.3, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 3.2, 1H, H-C(2.7_a)); 3.19 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 11.2, ³*J*(2.3_a,

2.7_a) = 8.6, $^3J(2.3_a, H_b-2.4) = 6.0$, 1H, H-C(2.3_a); 2.62-2.54 (*m*, 2H, H-C(2.5), H-C(2)); 2.28 (*ddd*, $^2J(H_b-2.4, H_a-2.4) = 13.0$, $^3J(H_b-2.4, 2.3_a) = 6.0$, $^3J(H_b-2.4, 2.5) = 3.0$, 1H, H_b-C(2.4)); 1.45 (*ddd*, $^2J(H_a-2.4, H_b-2.4) = 12.9$, $^3J(H_a-2.4, 2.3_a) = 11.3$, $^3J(H_a-2.4, 2.5) = 9.5$, 1H, H_a-C(2.4)); 1.35 (*2d*, $^3J(1'', 1') = 7.1$, 6H, H-C(1'')); 1.24 (*d*, $^3J(3, 2) = 6.8$, 3H, H-C(3)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)*: 177.7 (C(2.1)); 175.2 (C(2.3)); 169.2 (*d*, $J = 11$, C((1)); 132.7 (C(2.6)); 131.6 (C_{Ph} (2.2^I)); 129.1 (C_{Ph} (2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph} (2.2^{IV})); 126.3 (C_{Ph} (2.2^{II})); 122.3 (C(2.7)); 65.2 (*2d*, $J = 6$, C(1')); 44.2 (*2d*, $J = 7$, C(2)); 40.7 (C(2.7_a)); 38.7 (C(2.3_a)); 36.1 (C(2.5)); 26.2 (C(2.4)); 16.0 (*d*, $J = 7$, C(1'')); 13.3 (C(3)).

* Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit *rac*-114b

$^{31}\text{P-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): -7.5.



7.3.1.2. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-propionsäure-diethylamid (*rac*-115a)

In einem 25ml Zweisalskoblen wurden zu einer auf 65°C erwärmten Lösung von 4.5g (26mmol) NPM in 1ml Toluol 4.5ml (5.1g, 19.5mmol) (*E*)/(*Z*)-10h₁ innerhalb 20 Minuten zugetropft. Nach weiteren 15 Minuten wurden noch 25 Minuten auf 85°C erwärmt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit etwas CH_2Cl_2 verdünnt und zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 3ml (29mmol) Diethylamin in 30ml CH_2Cl_2 gegeben. Nach 10 Minuten wurden noch 2.6ml (19.5mmol) TEA zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Nach Flash-Chromatographie (Et_2O /Heptan 10:2) konnten 1.39g (5.3mmol, 27% des eingesetzten Enols) (*Z*)-10h₁ und 1.90g eines weissen Pulvers isoliert werden.

Ausbeute: 1.90g (38 %, berechnet auf zurückgewonnenes (*Z*)-10h₁).

Smp.: 128.5-129°C.

R_f (Ether): 0.18.

IR (Pressling, KBr): 3035w, 2975s, 2967s, 2936m, 2907w, 2874m, 2856w, 1786m, 1767w, 1717s, 1634s, 1598m, 1510m, 1498s, 1484s, 1459s, 1431s, 1396s, 1385s, 1344m, 1328w, 1314m, 1306w, 1270m, 1259m, 1238m, 1228s, 1219m, 1182s, 1155m, 1137m, 1131s, 1120m, 1098m, 1083m, 1075m, 1053m, 982w, 941w, 930w, 902w, 816s, 796w, 783s, 763s, 746w, 701s, 683w, 621w, 609w, 589m, 510m.

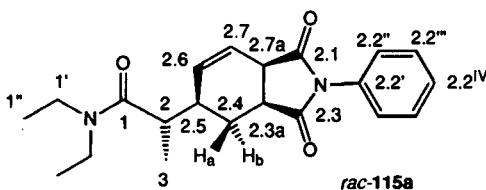
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.47-7.42 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}(2.2^{\text{III}})}$); 7.39-7.34 (*m*, 1H, $\text{H}_{\text{Ph-C}(2.2^{\text{IV}})}$); 7.28-7.25 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}(2.2^{\text{II}})}$); 5.97 (*ddd*, $^3J(2.7,2.6) = 10.0$, $^3J(2.7,2.7_a) = 3.8$, $^4J(2.7,2.5) = 2.4$, 1H, H-C(2.7)); 5.84 (*dt*, $^3J(2.6, 2.7) = 10.1$, $^3J(2.6,2.5) \approx ^4J(2.6, 2.7_a) = 2.7$, 1H, H-C(2.6)); 3.52 (*ddt*, $^3J(2.7_a,2.3_a) = 8.6$, $^3J(2.7_a,2.7) = 3.7$, $^4J(2.7_a,2.6) \approx ^5J(2.7_a,2.5) = 2.8$, 1H, H-C(2.7_a)); 3.37, 3.24 (*2q*, $^3J = 7.1$, $^3J = 7.2$, 4H, H-C(1'')); 3.19 (*ddd*, $^3J(2.3_a, \text{H}_a-2.4) = 10.1$, $^3J(2.3_a, 2.7_a) = 8.6$, $^3J(2.3_a, \text{H}_b-2.4) = 6.1$, 1H, H-C(2.3_a)); 2.61-2.55 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.38 (*dq*, $^3J(2,2.5) = 10.0$, $^3J(2,3) = 6.7$, 1H, H-C(2)); 2.34 (*ddd*, $^2J(\text{H}_b-2.4, \text{H}_a-2.4) = 13.2$, $^3J(\text{H}_b-2.4,2.3_a) \approx 5.7$, $^3J(\text{H}_b-2.4,2.5) \approx 5.0$, 1H, $\text{H}_b\text{-C}(2.4)$); 1.51 (*ddd*, $^2J(\text{H}_a-2.4, \text{H}_b-2.4) = 13.2$, $^3J(\text{H}_a-2.4,2.3_a) = 10.1$, $^3J(\text{H}_a-2.4,2.5) = 8.9$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(2.4)$); 1.18 (*d*, $^3J(3,2) = 6.8$, 3H, H-C(3)); 1.11, 1.09 (*2t*, $^3J(1'',1') = 7.1$, $^3J(1'',1') = 7.2$, 3H, H-C(1'')).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 178.2 (C(2.1))*; 175.7 (C(2.3))*; 174.4 (C(1))*; 134.4 (C(2.6)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.0 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.5 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.1 (C_{Ph}(2.2^{II})); 121.8 (C(2.7)); 42.0, 40.5 (C(1'')); 41.0 (C(2.7_a)); 40.0 (C(2)); 39.0 (C(2.3_a)); 37.0 (C(2.5)); 26.5 (C(2.4)); 16.0 (C(3)); 15.0, 13.1 (C(1'')).

* Zuordnung durch Vergleich mit *rac*-114b

MS (DCI, NH_3): 355 (19, $[M+1]^+$), 354 (48, M^+), 339 (26), 266 (14), 254 (15), 129 (55), 128 (15), 120 (11), 119 (18), 114 (25), 107 (38), 106 (33), 105 (30), 100 (46), 92 (11), 91 (53), 80 (10), 79 (91), 78 (21), 77 (63), 74 (54), 73 (61), 72 (89), 65 (17), 64 (11), 58 (100), 57 (12), 56 (14), 55 (15), 51 (11), 45 (27), 44 (32), 43 (13).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: ber.: C 71.16, H 7.39, N 7.90; gef.: C 71.14, H 7.47, N 7.90.



7.3.1.3. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-propionsäure-Isopropylamid (*rac*-115b)

In einem 25ml Zweihalskoben wurden zu einer auf 80°C erwärmten Lösung von 4.5g (26mmol) NPM in 1ml Toluol 3ml (3.4g, 13mmol, 8.3mmol (*E,Z*)-10h₁ innerhalb 30 Minuten zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten wurden zusätzliche 9ml Toluol zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C abgekühlt, und 3.4ml (39mmol) Isopropylamin wurden zugegeben. Die Lösung wurde innerhalb 2h auf r.t. aufgewärmt und eingengt. Nach Flash-Chromatographie (EtOAc/Hexan 1:1) konnten 0.68g (2.6mmol, 20%)

(*Z*)-10h₁ und etwa 0.85g (30%) verunreinigtes Produkt isoliert. Das Produkt wurde durch eine weitere Chromatographie (Et₂O) gereinigt. Nach Umfällen mit Pentan konnte das Produkt als weisses Pulver erhalten werden.

Ausbeute: 0.7g (25%). Smp.: 189-190°C.

R_f (Ether): 0.18.

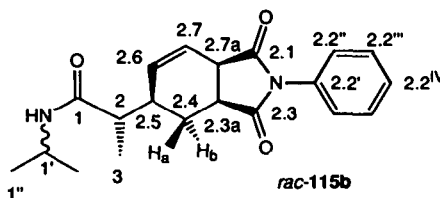
IR (Pressling, KBr): 3465w, 3294s, 3070w, 3046w, 3033w, 2971m, 2936w, 2909w, 2857w, 1783w, 1713s, 1639s, 1596w, 1555s, 1500m, 1458m, 1377s, 1320w, 1286w, 1271w, 1252w, 1231m, 1201m, 1183s, 1133w, 1079w, 1063w, 1027vw, 987w, 970w, 929w, 905w, 818w, 757m, 750m, 706m, 694m, 621w, 582w, 539w, 505vw.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.44 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.41-7.36 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.28-7.25 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.04 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.1, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.6, ⁴*J*(2.7,2.5) = 2.6, 1H, H-C(2.7)); 5.92 (*dt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.0, ³*J*(2.6,2.5) = ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 2.2, 1H, H-C(2.6)); 5.32 (*br. d*, ³*J*(HN,1') = 8.0, 1H, HN); 4.09 (*dsept.*, ³*J*(1', NH) = 7.9, ³*J*(1',1'') = 6.6, 1H, H-C(1')); 3.51 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.4, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 3.2, 1H, H-C(2.7_a)); 3.19 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 11.3, ³*J*(2.3_a, 2.7_a) = 8.5, ³*J*(2.3_a,H_b-2.4) = 6.0, 1H, H-C(2.3_a)); 2.56-2.50 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.34 (*dt*, ²*J*(H_b-2.4,H_a-2.4) = 12.3, ³*J*(H_b-2.4,2.3_a) = ³*J*(H_b-2.4,2.5) = 5.1, 1H, H_b-C(2.4)); 1.97 (*dq*, ³*J*(2,2.5) = 8.8, ³*J*(2,3) = 6.8, 1H, H-C(2)); 1.33 (*ddd*, ²*J*(H_a-2.4,H_b-2.4) = 12.8, ³*J*(H_a-2.4,2.3_a) = 11.3, ³*J*(H_a-2.4,2.5) = 10.1, 1H, H_a-C(2.4)); 1.18 (*d*, ³*J*(3,2) = 6.9, 3H, H-C(3)); 1.16, 1.14 (*2d*, ³*J*(1'',1') = 6.5, 6H, H-C(1'')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 178.1 (C(2.1))*; 175.7 (C(2.3))*; 173.7 (C((1))*; 134.1 (C(2.6)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.2 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.3 (C_{Ph}(2.2^{II})); 121.1 (C(2.7)); 45.8 (C(2)); 41.3 (C(1')); 40.9 (C(2.7_a)); 39.1 (C(2.3_a)); 36.8 (C(2.5)); 27.1 (C(2.4)); 22.9, 22.7 (C(1'')); 15.2 (C(3)). * Zuordnung durch Vergleich mit *rac*-114b

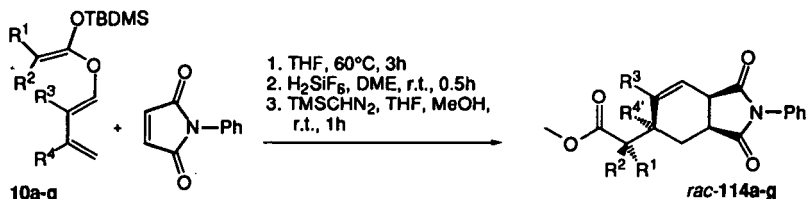
MS (DCI, NH₃): 342 (22, [M+2]⁺), 341 (61, [M+1]⁺), 340 (67, M⁺), 325 (12), 266 (10), 254 (11), 253 (13), 121 (11), 120 (18), 115 (66), 114 (12), 107 (38), 106 (100), 105 (35), 100 (36), 91 (38), 79 (18), 77 (13), 60 (24), 58 (19).

C₂₀H₂₄N₂O₃: ber.: C 70.57, H 7.11, N 8.23; gef.: C 70.31, H 7.23, N 7.95.



7.3.2. Tandemreaktionen mit *N*-Phenylmaleimid, ausgehend von *O*-((*E*-Buta-1,3-dien-1-yl)-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-ketenacetalen (10)

7.3.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M [g/mol]
<i>rac</i> -114a	H	H	H	H	299.32
<i>rac</i> -114b	CH ₃	H	H	H	313.35
<i>rac</i> -114c	CH ₃	CH ₃	H	H	327.38
<i>rac</i> -114d	OCH ₃	H	H	H	329.35
<i>rac</i> -114e	Phthalimido	H	H	H	444.44
<i>rac</i> -114f	CH ₃	H	CH ₃	H	327.38
<i>rac</i> -114g	CH ₃	H	H	OH	329.35

In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffaufsatz werden 103.9mg (0.6mmol) *N*-Phenylmaleimid in 2ml THF gelöst und auf 60°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 1mmol des Ketenacetals zugegeben. Nach 3h Rühren bei 60°C wird bei r.t. mit 4ml DME verdünnt, und 0.2ml (0.4mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) werden zugegeben. Nach 0.5h bei r.t. wird 2mal mit 25ml DME am Rotationsverdampfer eingeengt. Der verbleibende weisse Feststoff wird in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit etwa 0.5-0.7ml (1-1.4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Eine bleibende gelbe Farbe der Reaktionslösung und das Ausbleiben weiterer Gasentwicklung zeigen vollständigen Umsatz an. Ein Überschuss an TMS-Diazomethan kann durch einige Tropfen Essigsäure zerstört werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das verbleibende zähe Öl durch Flash-Chromatographie an 20g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:2) gereinigt.

7.3.2.2. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)-essigsäuremethylester (*rac*-114a)

Die Darstellung von *rac*-114a erfolgte nach AAV 3. 100.0mg (0.577mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 63°C mit 262.6mg (1.6mmol) **10a** umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.2ml (0.4mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) in 4ml DME und 0.7ml (1.4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (**2M** in Hexan) in 10ml/4ml THF/MeOH. Das nach der Chromatographie erhaltene farblose Öl konnte, in CH₂Cl₂ gelöst, durch Einfließenlassen in Hexan in ein weißes Pulver umgefällt werden.

Ausbeute: 121.5mg (70 %). **Smp.:** 109-109.5°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex, 7:1:2): 0.26.

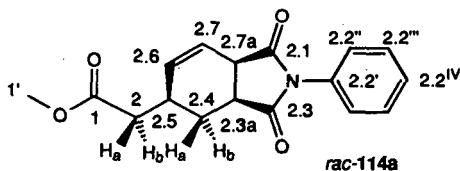
IR (Pressling, KBr): 3064_{vw}, 3032_w, 3003_{vw}, 2952_w, 2907_w, 2875_w, 2854_w, 1728_s, 1713_s, 1597_w, 1502_w, 1493_w, 1454_w, 1435_w, 1401_m, 1384_m, 1359_w, 1325_w, 1278_w, 1261_m, 1247_w, 1227_w, 1202_s, 1186_m, 1166_s, 1129_w, 1079_w, 1062_w, 1029_w, 996_w, 823_w, 754_m, 712_w, 696_m, 576_w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.44 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.41-7.36 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.28-7.25 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.06 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.0, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.6, ⁴*J*(2.7,2.5) = 2.6, 1H, H-C(2.7)); 5.93 (*dt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.0, ³*J*(2.6,2.5) = ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 2.2, 1H, H-C(2.6)); 3.70 (*s*, 3H, H-C(1')); 3.52 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.8, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 3.0, 1H, H-C(2.7_a)); 3.21 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 11.2, ³*J*(2.3_a, 2.7_a) = 8.6, ³*J*(2.3_a, H_b-2.4) = 6.1, 1H, H-C(2.3_a)); 2.75-2.67 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.44-2.32 (*m*, 3H, H_{a,b}-C(2), H_b-C(2.4)); 1.39 (*ddd*, ²*J*(H_a-2.4, H_b-2.4) = 12.9, ³*J*(H_a-2.4,2.3_a) = 11.2, ³*J*(H_a-2.4,2.5) = 9.7, 1H, H_a-C(2.4)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 177.8 C((2.3)); 175.5 C((2.1)); 172.1 C((1)); 134.2 C((2.6)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.3 (C_{Ph}(2.2^{II})); 121.3 (C(2.7)); 51.8 (C(1')); 40.7 (C(2.7_a)); 39.6 (C(2)); 38.9 (C(2.3_a)); 30.7 (C(2.5)); 19.8 (C(2.4)).

MS (DCI, NH₃): 299 (9, M⁺), 239 (9), 92 (38), 91 (35), 79 (17), 77 (24), 74 (100), 44 (13).

C₁₇H₁₇NO₄: ber.: C 68.22, H 5.72, N 4.68; gef.: C 68.21, H 5.89, N 4.45.



7.3.2.3. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)-propionsäuremethylester (*rac*-114b)

Die Darstellung von *rac*-114b erfolgte nach AAV 3. 349.6mg (2.02mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 63°C mit 766.5mg (3.19mmol) 10b umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.5ml (1.0mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) in 5ml DME und 2ml (4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 10ml/4ml THF/MeOH. Das nach der Chromatographie erhaltene farblose Öl konnte, in CH₂Cl₂ gelöst, durch Einfließenlassen in Hexan und Einengen in ein weißes Pulver umgefällt werden.

Ausbeute: 486.9mg (77 %). Smp.: 102-102.5°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.29.

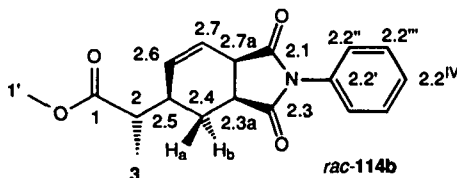
IR (Pressling, KBr): 3055_{vw}, 3023_{vw}, 2986_{vw}, 2960_{vw}, 2907_{vw}, 2875_{vw}, 1775_{vw}, 1708_s, 1644_{vw}, 1600_{vw}, 1503_w, 1458_{vw}, 1437_{vw}, 1384_m, 1355_w, 1302_{vw}, 1284_{vw}, 1274_{vw}, 1253_{vw}, 1228_w, 1197_m, 1180_m, 1170_w, 1149_w, 1138_w, 1123_{vw}, 1069_{vw}, 1055_{vw}, 1033_{vw}, 991_{vw}, 824_{vw}, 753_w, 709_w, 700_w, 692_{vw}, 586_{vw}.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.45 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.41-7.37 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.29-7.26 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.07 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.1, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.6, ⁴*J*(2.7,2.5) = 2.5, 1H, H-C(2.7)); 5.89 (*dt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.1, ³*J*(2.6,2.5) = ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 2.1, 1H, H-C(2.6)); 3.70 (*s*, 3H, H-C(1['])); 3.52 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.3, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 3.2, 1H, H-C(2.7_a)); 3.19 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 11.5, ³*J*(2.3_a, 2.7_a) = 8.6, ³*J*(2.3_a,H_b-2.4) = 6.0, 1H, H-C(2.3_a)); 2.60-2.53 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.48 (*quint*, ³*J*(2,3) = ³*J*(2,2.5) = 7.1, 1H, H-C(2)); 2.27 (*ddd*, ²*J*(H_b-2.4,H_a-2.4) = 12.8, ³*J*(H_b-2.4,2.3_a) = 5.5, ³*J*(H_b-2.4,2.5) = 4.5, 1H, H_b-C(2.4)); 1.41 (*ddd*, ²*J*(H_a-2.4,H_b-2.4) = 12.7, ³*J*(H_a-2.4,2.3_a) = 11.5, ³*J*(H_a-2.4,2.5) = 10.1, 1H, H_a-C(2.4)); 1.18 (*d*, ³*J*(3,2) = 7.0, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 178.0 (C(2.1)); 175.5 (C(2.3)); 175.3 (C(1)); 133.7 (C(2.6)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II})); 121.5 (C(2.7)); 51.8 (C(1['])); 43.4 (C(2)); 40.8 (C(2.7_a)); 39.0 (C(2.3_a)); 36.6 (C(2.5)); 26.7 (C(2.4)); 13.7 (C(3)).

MS (DCI, NH₃): 314 (32, [M+1]⁺), 313 (39, M⁺), 282 (32), 254 (37), 253 (100), 119 (14), 107 (18), 106 (51), 105 (22), 91 (43), 88 (80), 79 (58), 78 (13), 77 (40), 57 (12).

C₁₈H₁₉NO₄: ber.: C 69.00, H 6.11, N 4.47; gef.: C 69.26, H 6.18, N 4.38.



7.3.2.4. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (*rac*-114c)

Die Darstellung von *rac*-114c erfolgte nach AAV 3. 104.0mg (0.6mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 63°C mit 259.0mg (1.02mmol) 10c umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.2ml (0.4mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) in 2ml DME und 0.7ml (1.4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 5ml/2ml THF/MeOH. Das nach der Chromatographie erhaltene farblose Öl konnte, in CH₂Cl₂ gelöst, durch Einfließenlassen in Hexan und Einengen in ein weisses Pulver umgefällt werden.

Ausbeute: 111.9mg (57 %). **Smp.:** 129-130°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.34.

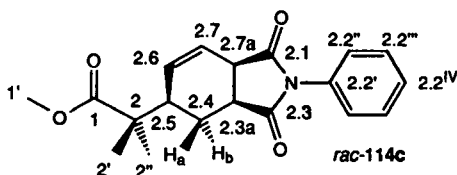
IR (Pressling, KBr): 3045vw, 2976w, 2954w, 2915vw, 2875vw, 1777w, 1712s, 1648vw, 1597vw, 1501w, 1456w, 1433w, 1393m, 1383m, 1324vw, 1312vw, 1301vw, 1252m, 1236w, 1189m, 1168w, 1149m, 1128m, 1070vw, 1029vw, 1017vw, 824w, 773w, 751w, 711w, 694w, 622vw, 584w.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.44 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.41-7.36 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.30-7.27 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.10 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.2, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.4, ⁴*J*(2.7,2.5) = 3.0, 1H, H-C(2.7)); 5.89 (*ddt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.2, ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 3.0, ³*J*(2.6,2.5) = ⁵*J*(2.6, H_b-2.4) = 1.5, 1H, H-C(2.6)); 3.71 (*s*, 3H, H-C(1['])); 3.49 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.7, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 3.2, 1H, H-C(2.7_a)); 3.18 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 12.9, ³*J*(2.3_a, 2.7_a) = 8.6, ³*J*(2.3_a,H_b-2.4) = 5.8, 1H, H-C(2.3_a)); 2.56 (*dqd*, ³*J*(2.5, H_a-2.4) = 11.5, ³*J*(2.5, H_b-2.4) = ⁴*J*(2.5,2.7) = ⁴*J*(2.5, 2.7_a) = 3.1, ³*J*(2.5, 2.6) = 1.9, 1H, H-C(2.5)); 2.26 (*dddd*, ²*J*(H_b-2.4,H_a-2.4) = 12.4, ³*J*(H_b-2.4,2.3_a) = 5.8, ³*J*(H_b-2.4,2.5) = 3.6, ⁴*J*(H_b-2.4,2.6) = 1.4, 1H, H_b-C(2.4)); 1.22 (*q*, ²*J*(H_a-2.4,H_b-2.4) = ³*J*(H_a-2.4,2.3_a) = ³*J*(H_a-2.4,2.5) = 12.0, 1H, H_a-C(2.4)); 1.18, 1.17 (2*s*, 6H, H-C(2', 2'')).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 178.0 (C(2.3)); 177.4 (C(1)); 175.5 C((2.1)); 132.6 (C(2.6)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II})); 121.8 (C(2.7)); 52.1 (C(1['])); 44.8 (C(2)); 41.5 (C(2.5)); 40.9 (C(2.7_a)); 39.5 (C(2.3_a)); 26.7 (C(2.4)); 22.0, 21.7 (C(2', 2'')).

MS (DCI, NH₃): 327 (5, M⁺), 268 (12), 267 (21), 120 (36), 119 (13), 105 (24), 102 (42), 91 (27), 87 (30), 80 (19), 79 (100), 78 (17), 77 (52), 73 (11), 70 (12), 44 (17).

C₁₉H₂₁NO₄: ber.: C 69.71, H 6.47, N 4.28; gef.: C 69.63, H 6.43, N 4.31.



7.3.2.5. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)-2-methoxy-essigsäuremethylester (*rac*-114d)

Die Darstellung von *rac*-114d erfolgte nach AAV 3. 350.6mg (2.02mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 63°C mit 758.6mg (2.96mmol) 10d umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.5ml (1.0mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) in 5ml DME und 2ml (4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 10ml/4ml THF/MeOH. Der nach der Chromatographie erhaltene gelblich weisse Feststoff konnte, in CH₂Cl₂ gelöst, durch Einfließenlassen in Hexan und Einengen als weisses Pulver umgefällt werden.

Ausbeute: 441.6mg (66%). Smp.: 124.5 °C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.20.

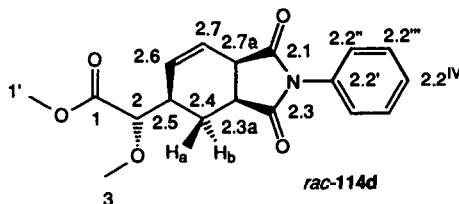
IR (Pressling, KBr): 3067vw, 3044vw, 3009vw, 2963vw, 2936vw, 2882vw, 2860vw, 2830vw, 1733s, 1709s, 1597vw, 1501w, 1454w, 1444vw, 1391m, 1341vw, 1325w, 1302w, 1289w, 1274m, 1243w, 1230w, 1202m, 1186m, 1165w, 1117m, 1082w, 1031vw, 1055vw, 1014w, 988vw, 976w, 824w, 756w, 694m, 581w, 493vw.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.48-7.42 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.39-7.35 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.27-7.25 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 6.12 (*ddd*, ³*J*(2.7,2.6) = 10.0, ³*J*(2.7,2.7_a) = 3.7, ⁴*J*(2.7,2.5) = 2.7, 1H, H-C(2.7)); 5.92 (*dt*, ³*J*(2.6,2.7) = 10.1, ³*J*(2.6,2.5) = ⁴*J*(2.6,2.7_a) = 2.3, 1H, H-C(2.6)); 3.78 (*s*, 3H, H-C(2['])); 3.75 (*d*, ³*J*(2,2.5) = 5.3, 1H, H-C(2)); 3.50 (*dq*, ³*J*(2.7_a,2.3_a) = 8.7, ³*J*(2.7_a,2.7) = ⁴*J*(2.7_a,2.6) = ⁵*J*(2.7_a,2.5) = 2.9, 1H, H-C(2.7_a)); 3.38 (*s*, 3H, H-C(1['])); 3.15 (*ddd*, ³*J*(2.3_a,H_a-2.4) = 11.2, ³*J*(2.3_a,2.7_a) = 8.6, ³*J*(2.3_a,H_b-2.4) = 6.3, 1H, H-C(2.3_a)); 2.70-2.64 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.20 (*ddd*, ²*J*(H_b-2.4,H_a-2.4) = 13.2, ³*J*(H_b-2.4,2.3_a) = 6.3, ³*J*(H_b-2.4,2.5) = 4.4, 1H, H_b-C(2.4)); 1.67 (*ddd*, ²*J*(H_a-2.4,H_b-2.4) = 13.2, ³*J*(H_a-2.4,2.3_a) = 11.1, ³*J*(H_a-2.4,2.5) = 9.9, 1H, H_a-C(2.4)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 177.7 (C(2.3)); 175.3 (C(2.1)); 171.5 (C(1)); 131.7 (C_{Ph}(2.2^I)); 131.2 (C(2.6)); 129.1 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.5 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.3 (C_{Ph}(2.2^{II})); 122.5 (C(2.7)); 82.6 (C(2)); 58.8 (C(2['])); 52.1 (C(1['])); 40.6 (C(2.7_a)); 38.6 (C(2.3_a)); 37.3 (C(2.5)); 24.9 (C(2.4)).

MS (DCI, NH₃): 329 (8, M⁺), 297 (31), 270 (29), 265 (21), 226 (35), 120 (11), 119 (15), 118 (10), 105 (11), 104 (58), 103 (60), 92 (14), 91 (100), 89 (34), 79 (89), 78 (15), 77 (59), 75 (45), 65 (12), 45 (11).

C₁₈H₁₉NO₅: ber.: C 65.64, H 5.81, N 4.25; gef.: C 65.39, H 5.95, N 4.27.



7.3.2.6. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-2-phthalimido-essigsäuremethylester (*rac*-114e)

Die Darstellung von *rac*-114e erfolgte nach AAV 3. 257.1mg (1.48mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 60°C mit 371.6mg (1.0mmol) 10e umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.2ml (0.4mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) in 4ml DME und 0.8ml (1.6mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 5ml/2ml THF/MeOH. Das Produkt wurde nach der Chromatographie (50g SiO₂) als weisses Pulver erhalten.

Ausbeute: 289.1mg (65 %). Smp.: 229.5-230°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.24.

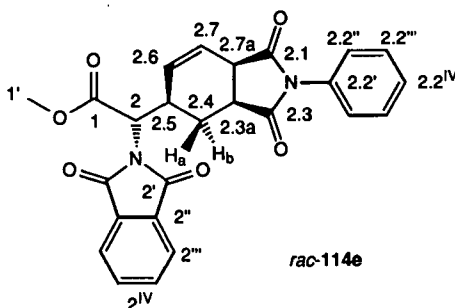
IR (Pressling, KBr): 3066vw, 3050vw, 2955vw, 2909vw, 2859vw, 1777w, 1746s, 1708s, 1611vw, 1599vw, 1503w, 1469vw, 1455vw, 1439vw, 1391s, 1383s, 1340w, 1281w, 1252w, 1237w, 1194m, 1181m, 1148w, 1134vw, 1112w, 1094w, 1073vw, 1020vw, 1010vw, 964w, 926vw, 902vw, 753w, 720m, 695w, 583vw, 560vw, 531vw.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90-7.85 (*m*, 2H, H_{Phth.-C}(2^{III})); 7.78-7.74 (*m*, 2H, H_{Phth.-C}(2^{IV})); 7.46-7.41 (*m*, 2H, H_{Ph.-C}(2.2^{III})); 7.38-7.33 (*m*, 1H, H_{Ph.-C}(2.2^{IV})); 7.26-7.22 (*m*, 2H, H_{Ph.-C}(2.2^{II})); 6.24 (*dt*, ³*J*(2.6, 2.7) = 10.1, ³*J*(2.6, H_b-2.4) = ⁴*J*(2.6, 2.7_a) = 1.4, 1H, H-C(2.6)); 6.14 (*dt*, ³*J*(2.7, 2.6) = 10.2, ³*J*(2.7, 2.7_a) ≈ ⁴*J*(2.7, 2.5) = 3.1, 1H, H-C(2.7)); 4.77 (*d*, ³*J*(2.2, 2.5) = 8.9, 1H, H-C(2)); 3.74 (*s*, 3H, H-C(1')); 3.53 (*dq*, ³*J*(2.7_a, 2.3_a) = 8.6, ³*J*(2.7_a, 2.7) ≈ ⁴*J*(2.7_a, 2.6) ≈ ⁵*J*(2.7_a, 2.5) = 3.1, 1H, H-C(2.7_a)); 3.38-3.30 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 3.18 (*ddd*, ³*J*(2.3_a, H_a-2.4) = 12.8, ³*J*(2.3_a, 2.7_a) = 8.6, ³*J*(2.3_a, H_b-2.4) = 5.8, 1H, H-C(2.3_a)); 2.27 (*dddd*, ²*J*(H_b-2.4, H_a-2.4) = 12.6, ³*J*(H_b-2.4, 2.3_a) = 5.8, ³*J*(H_b-2.4, 2.5) = 3.8, ⁴*J*(H_b-2.4, 2.6) = 1.2, 1H, H_b-C(2.4)); 1.24 (*q*, ²*J*(H_a-2.4, H_b-2.4) ≈ ³*J*(H_a-2.4, 2.3_a) ≈ ³*J*(H_a-2.4, 2.5) = 12.3, 1H, H_a-C(2.4)).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 177.5 (C(2.3)); 175.2 (C(2.1)); 168.4 (C(1)); 167.5 (C_{Phth} (2^I)); 134.5 (C_{Phth} (2^{IV})); 132.4 (C(2.6)); 131.5, 131.4 (C_{Phth} (2^{II}), C_{Ph} (2.2^I)); 129.1 (C_{Ph} (2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph} (2.2^{IV})); 126.4 (C_{Ph} (2.2^{II})); 123.8 (C_{Phth} (2^{III})); 122.0 (C(2.7)); 54.2 (C(2)); 52.9 (C(1')); 40.8 (C(2.7_a)); 38.9 (C(2.3_a)); 34.7 (C(2.5)); 27.5 (C(2.4)).

MS (DCI, NH_3): 444 (11, M^+), 297 (14), 266 (18), 265 (100), 237 (19), 219 (27), 218 (38), 190 (30), 187 (43), 160 (39), 150 (83), 132 (31), 130 (39), 119 (25), 118 (49), 105 (22), 104 (55), 92 (14), 91 (81), 90 (11), 79 (39), 78 (18), 77 (71), 76 (44), 65 (12), 44 (14).

$\text{C}_2\text{5H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: ber.: C 67.56, H 4.54, N 6.30; gef.: C 67.28, H 4.70, N 6.02.



7.3.2.7. 2-(1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yl)-2-phthalimido-essigsäure (*rac*-116e)

In einem 10ml Kolben mit Magnetrührer und Stickstoffaufsatz wurden 173mg (1.0mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 1ml Toluol, bei 75°C mit 352mg (0.95mmol) **10e** für 2h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20ml THF verdünnt und mit 2ml HF (40% in H_2O) für 2 Minuten bei r.t. gerührt. Anschliessend wurde mit 150ml CHCl_3 versetzt, 3mal mit je 30ml ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen wurde in 150ml Pentan gefällt. Die so erhaltenen 316mg (77%) eines weissen Pulvers wurden aus $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ umkristallisiert.

Ausbeute: 276.6mg (53 %). Smp.: 193.5-194°C.

R_f (THF): 0.44.

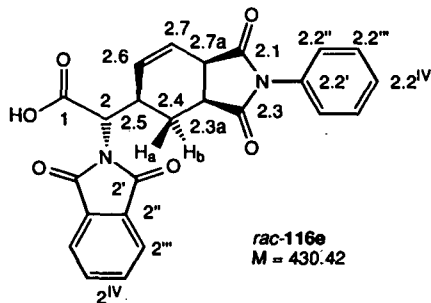
IR (Pressling, KBr): 3473w, 3039w, 2959vw, 1773m, 1740s, 1715s, 1596vw, 1500w, 1468w, 1456vw, 1390s, 1338vw, 1306vw, 1291vw, 1270vw, 1245w, 1236w, 1223w, 1200m, 1188m, 1172m, 1147w, 1136vw, 1114w, 1089vw, 1073vw, 1061vw, 1016vw, 1010vw, 991vw, 939vw, 813vw, 752m, 722m, 696w, 647vw, 625vw, 565vw, 531vw.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 13.33 (*br. s*, HOOC); 7.97-7.92 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Phth-C}}(2^{\text{III}})$); 7.92-7.87 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Phth-C}}(2^{\text{IV}})$); 7.47-7.40 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{III}})$); 7.39-7.36 (*m*, 1H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{IV}})$); 7.30-7.23 (*m*, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{II}})$); 6.17 (*dm*, $^3J(2.6,2.7) = 10.1$, 1H, H-C(2.6)); 5.98 (*dt*, $^3J(2.7, 2.6) = 10.1$, $^3J(2.7, 2.7_a) \approx ^4J(2.7,2.5) = 3.1$, 1H, H-C(2.7)); 4.81 (*d*, $^3J(2,2.5) = 7.8$, 1H, H-C(2)); 3.70 (*dq*, $^3J(2.7_a,2.3_a) = 8.7$, $^3J(2.7_b,2.7) \approx ^4J(2.7_a,2.6) \approx ^4J(2.7_b, \text{H}_b-2.4) = 3.1$, 1H, H-C(2.7_a)); 3.23 (*ddd*, $^3J(2.3_b, \text{H}_a-2.4) = 12.8$, $^3J(2.3_a, 2.7_a) = 8.4$, $^3J(2.3_b, \text{H}_b-2.4) = 5.8$, 1H, H-C(2.3_a)); 3.18-3.17 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.11 (*dt*, $^2J(\text{H}_b-2.4, \text{H}_a-2.4) = 12.1$, $^3J(\text{H}_b-2.4, 2.3_a) \approx ^3J(\text{H}_b-2.4, 2.5) = 4.5$, 1H, $\text{H}_b\text{-C}(2.4)$); 1.23 (*q*, $^2J(\text{H}_a-2.4, \text{H}_b-2.4) \approx ^3J(\text{H}_a-2.4, 2.3_a) \approx ^3J(\text{H}_a-2.4, 2.5) = 12.4$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(2.4)$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 177.9 (C(2.3)); 175.8 (C(2.1)); 169.4 (C(1)); 167.5 ($\text{C}_{\text{Phth}}(2^{\text{I}})$); 135.1 ($\text{C}_{\text{Phth}}(2^{\text{IV}})$); 132.7 (C(2.6)); 132.3 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{I}})$); 131.0 ($\text{C}_{\text{Phth}}(2^{\text{II}})$); 128.9 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{III}})$); 128.4 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{IV}})$); 127.2 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{II}})$); 123.7 ($\text{C}_{\text{Phth}}(2^{\text{III}})$); 122.0 (C(2.7)); 54.3 (C(2)); 40.5 (C(2.7_a)); 38.6 (C(2.3_a)); 34.7 (C(2.5)); 27.0 (C(2.4)).

MS (DCI, NH_3): 430 (9, M^+), 283 (21), 265 (42), 239 (17), 237 (46), 236 (22), 226 (29), 223 (21), 187 (26), 179 (19), 178 (17), 161 (23), 160 (82), 149 (15), 148 (46), 147 (24), 146 (19), 136 (66), 133 (33), 132 (41), 131 (16), 130 (100), 127 (16), 120 (29), 119 (97), 118 (28), 117 (16), 115 (15), 105 (52), 104 (98), 103 (22), 102 (21).

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.05 \text{CHCl}_3$: ber.: C 54.13, H 3.45, N 5.04; gef.: C 54.12, H 3.23, N 4.80.



7.3.2.8. 2-(1,3-Dioxo-6-methyl-2-phenyl-2,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-isoIndol-5-yl)-propionsäuremethylester (*rac*-114f)

Die Darstellung von *rac*-114f erfolgte nach AAV 3. 342.4mg (1.98mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 63°C mit 766.3mg (3.0mmol) 10f umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 0.2ml (0.4mmol) H_2SiF_6 (25% in H_2O) in 4ml DME und 1.8ml (3.6mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 10ml/4ml THF/MeOH. Das Produkt

wurde nach der Chromatographie (45g SiO₂, CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:4) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 568mg (78%).

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.25.

IR (Film, KBr): 2950w, 1778w, 1712s, 1598vw, 1501m, 1456w, 1436w, 1382m, 1271vw, 1189m, 1071w, 1057vw, 1036vw, 867vw, 750w, 691w, 666vw, 622vw.

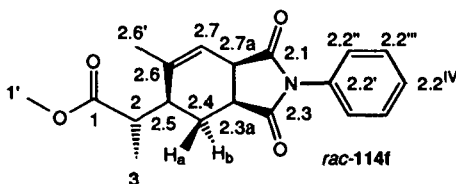
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.48-7.44 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{III})); 7.40-7.36 (*m*, 1H, H_{Ph}-C(2.2^{IV})); 7.27-7.25 (*m*, 2H, H_{Ph}-C(2.2^{II})); 5.82 (*dquint*, ³J(2.7,2.7_a) = 4.6, ⁴J(2.7,2.6') = ⁴J(2.7,2.5) = 1.6, 1H, H-C(2.7)); 3.69 (*s*, 3H, H-C(1')); 3.52 (*ddquint*, ³J(2.7_a,2.3_a) = 8.7, ³J(2.7_a,2.7) = 4.3, ⁵J(2.7_a,2.5) = ⁵J(2.7_a,2.6') = 2.1, 1H, H-C(2.7_a)); 3.12 (*ddd*, ³J(2.3_a, H_a-2.4) = 9.4, ³J(2.3_a, 2.7_a) = 8.7, ³J(2.3_a,H_b-2.4) = 6.2, 1H, H-C(2.3_a)); 2.72 (*quint*, ³J(2,3) = ³J(2,2.5) 6.9, 1H, H-C(2)); 2.67-2.66 (*m*, 1H, H-C(2.5)); 2.04 (*ddd*, ²J(H_b-2.4,H_a-2.4) = 13.4, ³J(H_b-2.4,2.3_a) = 6.2, ³J(H_b-2.4,2.5) = 4.3, 1H, H_b-C(2.4)); 1.77 (*s*, 3H, H₃C(2.6')); 1.74 (*ddd*, ²J(H_a-2.4,H_b-2.4) = 13.4, ³J(H_a-2.4,2.3_a) = 9.5, ³J(H_a-2.4,2.5) = 8.3, 1H, H_a-C(2.4)); 1.07 (*d*, ³J(3,2) = 6.9, 3H, H-C(3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 178.4 (C(2.3)); 176.0 (C(2.1)); 175.7 (C(1)); 139.7 (C(2.6)); 131.8 (C_{Ph}(2.2^I)); 129.2 (C_{Ph}(2.2^{III})); 128.6 (C_{Ph}(2.2^{IV})); 126.4 (C_{Ph}(2.2^{II})); 117.7 (C(2.7)); 51.9 (C(1')); 41.3 (C(2.7_a)); 40.6 (C(2)); 39.7 (C(2.5)); 38.4 (C(2.3_a)); 25.4 (C(2.4)); 21.9 (C(2.6')); 12.4 (C(3)).

MS (EI, 70 eV): 327 (13, M⁺), 267 (25), 148 (15), 121 (15), 120 (77), 119 (34), 93 (63), 92 (24), 91 (100), 88 (88), 79 (13), 78 (13), 77 (62), 65 (12), 64 (11), 63 (11), 59 (13), 57 (11).

HR-MS (ESI): ber. für [C₁₉H₂₁NO₄ + Na⁺]: 350.1363, gef.: 350.1381.

C₁₉H₂₁NO₄ · 0.35 CHCl₃: ber.: C 62.91, H 5.82, N 3.79; gef.: C 62.95, H 5.83, N 3.86.



7.3.2.9. 2-(1,3-Dioxo-5-hydroxy-2-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isolindol-5-yl)-propionsäuremethylester (*rac*-114g)

Die Darstellung von *rac*-114g erfolgte nach AAV 3. 173.7mg (1.0mmol) *N*-Phenylmaleimid, gelöst in 2ml THF, wurden bei 62°C mit 330.1mg (1.0mmol) 10g umgesetzt. Die

Aufarbeitung erfolgte mit 0.4ml (0.8mmol) H_2SiF_6 (25% in H_2O) in 10ml DME und 0.8ml (1.6mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) in 10ml/4ml THF/MeOH. Das Produkt wurde nach der Chromatographie (45g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 7:2$) als zähes gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 152.2mg (46%).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:2): 0.27.

IR (Pressling, KBr): 3474br. m, 3067vw, 3034w, 2952w, 2926w, 2851vw, 1779m, 1713s, 1598w, 1501m, 1457m, 1437m, 1381s, 1266m, 1178s, 1105m, 1048m, 1010w, 962w, 934w, 863vw, 822w, 759m, 693m, 622w, 587w, 506w, 498w.

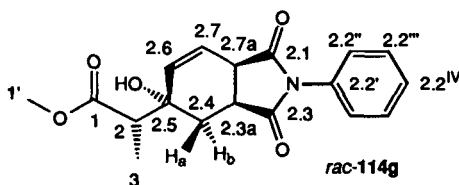
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.50-7.45 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{III}}$); 7.42-7.38 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{IV}}$); 7.28-7.26 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ph-C}}(2.2^{\text{II}}$); 6.11 (dd, $^3J(2.7,2.6) = 10.0$, $^3J(2.7,2.7_a) = 3.9$, 1H, H-C(2.7)); 5.95 (dd, $^3J(2.6, 2.7) = 10.0$, $^4J(2.6, 2.7_a) = 2.7$, 1H, H-C(2.6)); 3.84 (br. s, OH); 3.74 (s, 3H, H-C(1')); 3.66 (ddd, $^3J(2.7_a,2.3_a) = 8.7$, $^3J(2.7_a,2.7) = 3.9$, $^4J(2.7_a,2.6) = 2.7$, 1H, H-C(2.7_a)); 3.51 (ddd, $^3J(2.3_a, \text{H}_a-2.4) = 9.8$, $^3J(2.3_a, 2.7_a) = 8.7$, $^3J(2.3_a, \text{H}_b-2.4) = 6.5$, 1H, H-C(2.3_a)); 2.53 (q, $^3J(2,3) = 7.2$, 1H, H-C(2)); 2.26 (dd, $^2J(\text{H}_b-2.4, \text{H}_a-2.4) = 13.5$, $^3J(\text{H}_b-2.4, 2.3_a) = 6.5$, 1H, $\text{H}_b\text{-C}(2.4)$); 1.81 (dd, $^2J(\text{H}_a-2.4, \text{H}_b-2.4) = 13.5$, $^3J(\text{H}_a-2.4, 2.3_a) = 9.8$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(2.4)$); 1.26 (d, $^3J(3,2) = 7.2$, 3H, H-C(3)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 178.1 (C(2.3)); 176.3 (C(1)); 175.1 (C(2.1)); 135.1 (C(2.6)); 131.6 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{I}}$); 129.2 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{III}}$); 128.7 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{IV}}$); 126.3 ($\text{C}_{\text{Ph}}(2.2^{\text{II}}$); 123.5 (C(2.7)); 69.0 (C(2.5)); 52.2 (C(1')); 47.5 (C(2)); 40.6 (C(2.7_a)); 36.1 (C(2.3_a)); 31.5 (C(2.4)); 12.0 (C(3)).

MS (EI, 70 eV): 329 (2, M^+), 243 (16), 242 (100), 224 (5), 119 (11), 95 (88), 94 (15), 91 (14), 88 (65), 78 (11), 77 (57), 71 (16), 66(25), 57(15).

HR-MS (ESI): ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{Na}^+]$: 352.1155, gef.: 352.1186.

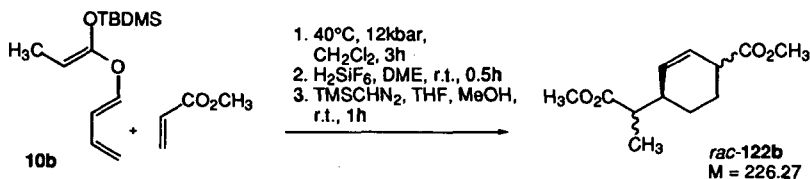
$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot 0.25 \text{CHCl}_3$: ber.: C 61.03, H 5.40, N 3.90; gef.: C 61.02, H 5.50, N 3.85.



7.3.3. Tandemreaktionen mit acyclischen Dienophilen, ausgehend von *O*-((*E*)-Buta-1,3-dien-1-yl)-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-ketenacetalen (10)

7.3.3.1. Tandemreaktionen mit Acrylsäuremethylester

7.3.3.1.1. 4-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohex-2-en-1-carbonsäure-methylester (*rac*-122b)



In einem an beiden Enden verschmolzenen Teflonschlauch wurde eine Mischung von 727.6mg (8.45mmol) Acrylsäuremethylester und 933.3mg (3.88mmol) 10b in 5ml CH_2Cl_2 bei 12kbar auf 40°C geheizt. Zur Aufarbeitung wurde eingeeengt, bei r.t. in 8ml DME aufgenommen und mit 0.5ml (Immol) H_2SiF_6 (25% in H_2O) versetzt. Nach 0.5h bei r.t. wurde 2mal mit 20ml DME am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das verbleibende farblose Öl wurde in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit 2ml (4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Nach 1h Rühren wurde ein Überschuss TMS-Diazomethan durch tropfenweise Zugabe von Essigsäure zerstört. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das verbleibende Öl durch Flash-Chromatographie an 50g SiO_2 (EtOAc/Hexan = 1:4) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Vor der Aufarbeitung wurde das silylierte Rohprodukt *rac*-120b durch GC, GC-MS analysiert:

GC (Standardprogramm, ramp rate 4): RT 12.1 (1.7), 12.6 (65.8), 13.2 (13.8), 13.4 (17.6).

4 Isomere, Verhältnis 1 : 39 : 8 : 10.

GC-MS (EI, 70eV): RT 10.3: 326 (0.2, M^+), 311 (0.3, ($[M-\text{CH}_3]^+$), 269 (35, ($[M-57]^+$), 209 (100, ($[M-117]^+$)); RT 10.6: 311 (2, ($[M-\text{CH}_3]^+$), 269 (100, ($[M-57]^+$), 209 (45, ($[M-117]^+$).

Analytische Daten für *rac*-122b:

Ausbeute: 538.3mg (61%).

R_f (CH_2Cl_2 /Ether/Hex 7:1:2): 0.54.

GC (Standardprogramm, IniT 70°C , ramp rate 10): RT 6.8 (1.6), 6.9 (62.3), 7.1 (14.4), 7.1 (19.5).

Ein weiterer nicht identifizierter Peak bei 3.8 (1.2);

4 Isomere, Verhältnis 1 : 39 : 9 : 12, nach GC;

Verhältnis \approx 4 : 1 : 1.3, nach $^1\text{H-NMR}$, ein viertes Isomer ist nicht quantifizierbar.

IR (Film, KBr): 3029 νw , 2952 m , 2869 w , 1736 s , 1451 m , 1435 m , 1378 w , 1355 w , 1312 w , 1258 m , 1199 s , 1168 s , 1075 w , 1035 w , 848 νw , 784 νw , 730 νw .

MS (DCI, NH_3): 226 (4, M^+), 195 (4, $[M-31]^+$), 167 (16), 166 (53), 107 (41), 106 (14), 91 (25), 88 (28), 80 (20), 79 (100), 77 (35), 59 (22), 44 (10).

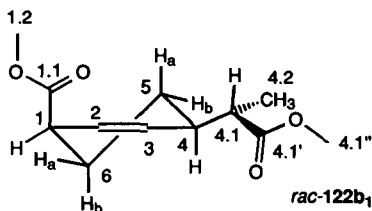
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: ber.: C 63.42, H 7.98; gef.: C 63.39, H 7.96.

Isomer *rac*-122b₁: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.76 (*dt*d, $^3J(2,3) = 10.2$, $J = 2.2$, $J = 1.2$, 1H, H-C(2)); 5.58 (*dt*d*, $^3J(3,2) = 10.0$, $J = 1.4$, $J = 0.8$, 1H, H-C(3)); 3.62 (2*s*, 6H, $\text{H}_3\text{C}(1.2)$, $\text{H}_3\text{C}(4.1'')$); 3.05-2.97 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.45-2.30 (*m*, 2H, H-C(4), H-C(4.1)); 2.00 (*ddt*, $^2J(5_a, 6_b) = 13.3$, $J = 6.2$, $J = 2.9$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$); 1.71-1.58 (*m*, 2H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$, $\text{H}_b\text{-C}(5)$); 1.47 (*dddd*, $^2J(5_a, 5_b) = 13.4$, $J = 11.6$, $J = 8.4$, $^3J(5_a, 6_b) = 3.1$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(5)$); 1.06 (*t*, $^3J(4.2, 4.1) = 6.8$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.2)$).

*Die Kopplungskonstanten wurden stärker gewichtet als die Intensitäten der Signale.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 176.0 (C(4.1'')); 174.0 (C(1.1)); 131.9 (C(3)); 125.2 (C(2)); 51.6, 51.3 ($\text{OCH}_3(4.1'')$), ($\text{OCH}_3(1.2)$); 43.7 (C(4.1)); 39.9 (C(1)); 37.5 (C(4)); 23.4 (C(6)); 22.3 (C(5)); 13.6 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$).

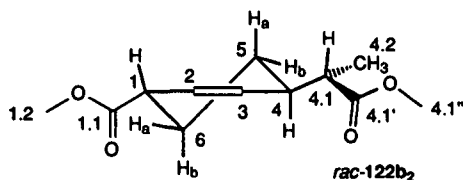


Isomer *rac*-122b₂: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): \approx 5.76 (m^{*1} , 1H, H-C(2)); \approx 5.55 (*ddd** 2 , $J = 2.5$, $J = 1.2$, 1H, H-C(3)); 3.63, 3.61 (2*s*, 6H, $\text{H}_3\text{C}(1.2)$, $\text{H}_3\text{C}(4.1'')$); 3.05-2.97 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.45-2.30 (*m*, 2H, H-C(4), H-C(4.1)); \approx 1.95 (*m*, 1H, H-C(6)); 1.79-1.72 (*m*, 1H, H-C(5)); 1.71-1.58 (*m*, 1H, H-C(6)); 1.30 (*qd*, $^2J(5_a, 5_b) \approx ^3J(5_a, 4) \approx ^3J(5_a, 6_b) = 12.8$, $^3J(5_a, 6_a) = 2.7$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(5)$), 1.06 (*t*, $^3J(4.2, 4.1) = 7.0$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.2)$).

* 1 Das Signal ist überlagert durch Signale von *rac*-122b₁; * 2 Die grosse Kopplung ist überlagert durch Signale von *rac*-122b₁, nachweisbar im COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 175.7 (C(4.1'')); 174.5 (C(1.1)); 131.3 (C(3)); 125.7 (C(2)); 51.7, 51.4 ($\text{OCH}_3(4.1'')$), ($\text{OCH}_3(1.2)$); 43.5 (C(4.1)); 41.5 (C(1)); 37.8 (C(4)); 24.9 (C(6)); 24.3 (C(5)); 13.2 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$).

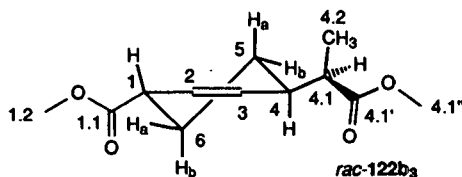


Isomer *rac*-122b₃: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ≈ 5.76 (m^* , 1H, H-C(2)); 5.69 (dm , $^3J(3,2) = 10.3$, 1H, H-C(3)); 3.62 ($2s$, 6H, $\text{H}_3\text{C}(1.2)$, $\text{H}_3\text{C}(4.1'')$); 3.05-2.97 (m , 1H, H-C(1)); 2.45-2.30 (m , 2H, H-C(4), H-C(4.1)); ≈ 1.95 (m , 1H, H-C(6)); 1.79-1.72 (m , 1H, H-C(5)); 1.71-1.58 (m , 1H, H-C(6)); 1.28 (qd , $^2J(5_a,5_b) \approx ^3J(5_a,4) \approx ^3J(5_a,6) = 12.7$, $^3J(5_a,6_a) = 3.1$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(5)$); 1.09 (t , $^3J(4,2,4.1) = 6.8$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.2)$).

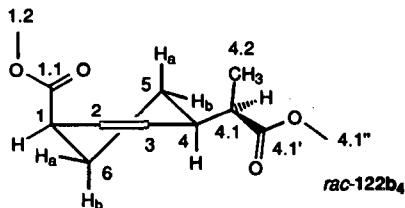
* Das Signal ist überlagert durch Signale von *rac*-122b₁.

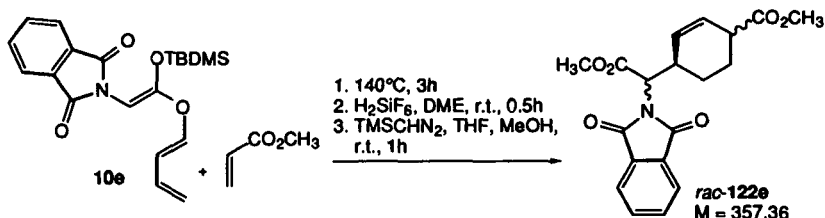
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 175.8 (C(4.1'')); 174.1 (C(1.1)); 130.2 (C(3)); 125.9 (C(2)); 51.7-51.4 ($\text{OCH}_3(4.1'')$), ($\text{OCH}_3(1.2)$); 43.8 (C(4.1)); 40.2 (C(1)); 37.9 (C(4)); 25.8 (C(6)); 24.8 (C(5)); 13.5 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$).



Weitere Signale in geringerer Intensität sind vermutlich Isomer *rac*-122d zuzuweisen:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 130.6 (C(3)); 125.6 (C(2)); 43.3 (C(4.1)); 39.5 (C(1)); 37.4 (C(4)); 24.3 (C(6)); 23.2 (C(5)); 13.8 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$).



7.3.3.1.2. 4-(1-Methoxycarbonyl-phthallimido-methyl)-cyclohex-2-en-1-carbonsäure-methylester (*rac*-122e)

In einem 5ml Reagenzglas mit Septum und Magnetrührer wurden 914.3mg (10.6mmol) Acrylsäuremethylester und 230.2mg (0.63mmol) **10e** bei 140°C für 3h gerührt. Der Überschuss Acrylsäuremethylester wurde am Vakuum abgezogen. Anschliessend wurde bei r.t. mit 3ml DME verdünnt, und 0.2ml (0.4mmol) H_2SiF_6 (25% in H_2O) wurden zugegeben. Nach 0.5h bei r.t. wurde mit 50ml DME am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das verbleibende gelbliche Öl wurde in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit 0.7ml (1.4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das verbleibende zähe Öl durch Flash-Chromatographie an 25g SiO_2 (CH_2Cl_2 /Ether/Hexan = 7:1:4) gereinigt. Das Produkt konnte als gelbliches, zähes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 135.5mg.

Das Produkt wurde verunreinigt erhalten. Zur Identifizierung der Verbindung und der Isomerenverhältnisse wurden die folgenden spektroskopischen Daten verwendet:

IR (Pressling, KBr): 3031 ν w, 2953 ν w, 1777 m , 1718 s , 1613 ν w, 1468 w , 1436 m , 1418 m , 1386 s , 1336 w , 1317 w , 1263 m , 1212 m , 1195 m , 1175 m , 1115 m , 1089 w , 1045 w , 1019 w , 957 w , 907 w , 754 m , 738 w , 717 m , 531 w .

MS (DCI, NH_3): 358 (3, $[\text{M}+1]^+$), 237 (11), 221 (16), 220 (100), 188 (11), 160 (19), 106 (10).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: 358.1285, gef.: 358.1289.

Isomere im Verhältnis 10.4 : 7.6 : 1 nach $^1\text{H-NMR}$.

Isomer *rac*-122e₁:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.72 (d , $^3J(4.1,4) = 9.5$, 1H, H-C(4.1)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 173.8 (C(1.1)); 130.5 (C(3)); 126.3 (C(2)); 54.8 (C(4.1)); 40.4 (C(1)); 34.7 (C(4)).

Isomer *rac*-122e₂:

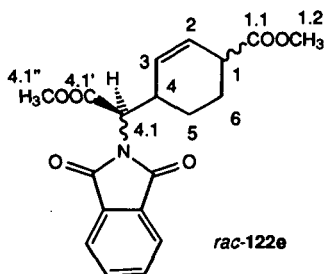
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.71 (d, ³J(4.1,4) = 8.6, 1H, H-C(4.1)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.2 (C(1.1)); 130.1 (C(3)); 126.7 (C(2)); 41.4 (C(1)); 35.5 (C(4)).

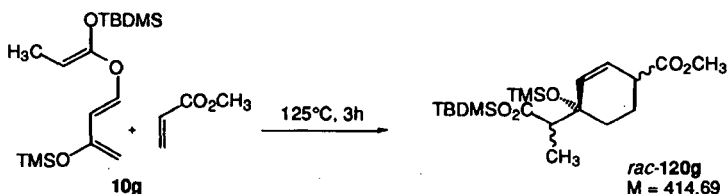
Isomer *rac*-122e₃:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.74 (d, ³J(4.1,4) = 3.7, 1H, H-C(4.1)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.1 (C(1.1)); 41.2 (C(1)); 35.6 (C(4)).



7.3.3.1.3. 4-(1-*tert*-Butyldimethylsilyloxycarbonyl-ethyl)-4-trimethylsilyloxy-cyclohex-2-en-1-carbonsäure-methylester (*rac*-120g)



In einem an 5ml Reagenzglas mit Magnetrührer, Septum, Stickstoffballon und Kühlung durch einen um das Reagenzglas gewickelten Kühlschlauch wurde eine Mischung von 459.3mg (5.33mmol) Acrylsäuremethylester und 626.1mg (1.91mmol) **10g** auf 120°C geheizt. Nach 1h wurde auf r.t. abgekühlt und durch Flash-Chromatographie an 50g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:4) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 132mg (17%).

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:4): 0.58.

GC (Standardprogramm): RT 11.3 (14.4), 11.5 (26.2), 11.8 (42.3).

GC-MS (EI, 70eV): RT 12.4: 399 (1, $[M-CH_3]^+$); 227 (100, $[M-187]^+$); RT 12.5: 399 (2, $[M-CH_3]^+$); 227 (100, $[M-187]^+$); RT 13.1: 399 (2, $[M-CH_3]^+$); 227 (100, $[M-187]^+$).

Isomere, Verhältnis 2.9 : 1.8 : 1 nach GC;
Verhältnis \approx 3.4 : 1.8 : 1 nach $^1\text{H-NMR}$, ein viertes Isomer ist nicht quantifizierbar.

IR (Film, KBr): 3440s*, 2954s, 1728s, 1438s, 1409m, 1384m, 1204s, 1041m, 1010m, 953s, 908w, 841w, 752m, 667w. * Probe partiell hydrolysiert.

Isomer *rac*-120g₁: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.98 (*dd*, $^3J(2,3) = 10.2$, $^3J(2,1) = 2.2$, 1H, H-C(2)); 5.69 (*ddd*, $^3J(3,2) = 10.2$, $J = 2.6$, $J = 1.2$, 1H, H-C(3)); 3.69 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1.2)$); 3.06-2.96 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.62 (*q*, $^3J(4.1,4.2) = 7.1$, 1H, H-C(4.1)); 1.98-1.87, 1.81-1.67 (*2m*, 4H, H-C(5), H-C(6)); 1.05 (*d*, $^3J(4.2,4.1) = 7.1$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.2)$); 0.92 (*s*, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 0.24-0.23 (*s*, 6H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{Si}$); 0.08 (*s*, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.5 (C(4.1')); 173.9 (C(1.1)); 132.9 (C(3)); 129.2 (C(2)); 73.3 (C(4)); 52.7 (C(4.1)); 51.8 ($\text{OCH}_3(1.2)$); 41.9 (C(1)); 31.1 (C(5)); 25.7 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 21.6 (C(6)); 17.6 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 13.3 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$); 2.4 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$); -4.81-4.91 ($(\text{H}_3\text{C})_2\text{Si}$).

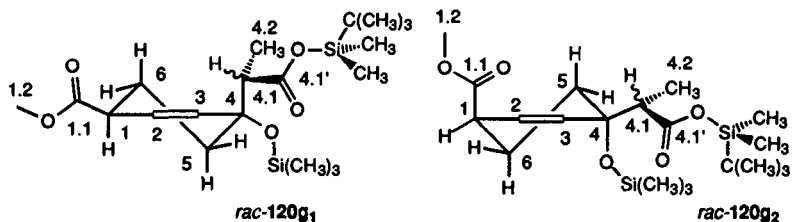
NOESY (400 MHz, CDCl_3): 5.98/ (5.69 (++) , 3.06-2.96 (+)); 5.69/ (5.98 (++) , 2.62 (+)); 3.69/ (0.92 (+) , 0.24-0.23 (+)); 3.06-2.96/ 5.98 (+); 2.62/ (5.69 (+) , 1.06(+)); 1.06/ 2.62 (+); 0.92/ 3.69(+); 0.24-0.23/ 3.69(+).

Isomer *rac*-120g₂: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.93 (*dd*, $^3J(2,3) = 10.2$, $^3J(2,1) = 4.2$, 1H, H-C(2)); 5.74 (*ddd*, $^3J(3,2) = 10.1$, $^4J(3,1) = 2.2$, $J = 0.9$, 1H, H-C(3)); 3.66 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1.2)$); \approx 3.02 (*ddm*, $^3J(1,2) = 4.4$, $^4J(1,3) = 2.2$, 1H, H-C(1)); 2.62 (*q*, $^3J(4.1,4.2) = 7.1$, 1H, H-C(4.1)); 1.98-1.87, 1.81-1.67 (*2m*, 4H, $\text{H}_2\text{C}(5)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.06 (*d*, $^3J(4.2,4.1) = 7.1$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.2)$); 0.92 (*s*, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 0.24-0.23 (*s*, 6H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{Si}$); 0.08 (*s*, 9H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.5 (C(4.1')); 173.5 (C(1.1)); 134.1 (C(3)); 128.0 (C(2)); 73.4 (C(4)); 52.6 (C(4.1)); 51.8 ($\text{OCH}_3(1.2)$); 40.2 (C(1)); 29.9 (C(5)); 25.6 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 21.3 (C(6)); 17.5 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{CSi}$); 13.1 ($\text{H}_3\text{C}(4.2)$); 2.3 ($(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}$); -4.81-4.91 ($(\text{H}_3\text{C})_2\text{Si}$).

NOESY (400 MHz, CDCl_3): 5.93/ (5.74 (++) , 3.02 (+)); 5.74/ (5.93 (++) , 2.62 (+)); 3.66/ (0.92 (+) , 0.24-0.23 (+)); 3.02/ 5.93 (+); 2.62/ (5.74 (+) , 1.06(+)); 1.06/ 2.62 (+); 0.24-0.23/ 3.66(+).

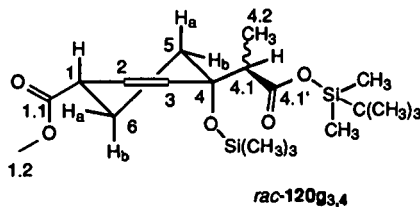


Die Zuordnung der Konformationen erfolgte durch Vergleich mit [218].

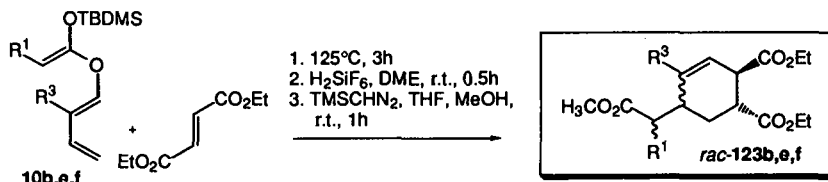
Weitere Signale in geringerer Intensität sind vermutlich den aus der *exo*-Diels-Alder Reaktion stammenden Isomeren *rac*-120g₃ und *rac*-120g₄ zuzuweisen:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ≈5.90 (*dd*, $J = 10.9$, $J = 2.7$, 1H, H-C(2)); 3.70 (*s*, 3H, H₃C(1.2), *rac*-120g₄); 3.65 (*s*, 3H, H₃C(1.2), *rac*-120g₃); 1.15 (*d*, $^3J(4.2,4.1) = 7.0$, 3H, H₃C(4.2), *rac*-120g₃); 1.13 (*d*, $^3J(4.2,4.1) = 7.0$, 3H, H₃C(4.2), *rac*-120g₄); 0.93 (*s*, 9H, (H₃C)₃CSi, *rac*-120g₄); 0.91 (*s*, 9H, (H₃C)₃CSi, *rac*-120g₃); 0.24-0.23 (*s*, 6H, (H₃C)₂Si); 0.14 (*s*, 9H, (H₃C)₃Si, *rac*-120g₄); 0.13 (*s*, 9H, (H₃C)₃Si, *rac*-120g₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.3 (C(4.1')); 174.0 (C(1.1)); 133.5 (C(3)); 127.7 (C(2)); 72.4 (C(4)); 52.4 (C(4.1)); 41.8 (C(1)); 30.9 (C(5)); 25.5 ((H₃C)₃CSi); 21.6 (C(6)); 11.5 (H₃C(4.2)); 2.4 ((H₃C)₃Si); -4.81-4.91 ((H₃C)₂Si).



7.3.3.2. Tandemreaktionen mit Fumarsäurediethylester



Verbindung	R ¹	R ³	M [g/mol]
<i>rac</i> -123b	CH ₃	H	312.36
<i>rac</i> -123e	Phthalimido	H	443.45
<i>rac</i> -123f	CH ₃	CH ₃	326.39

7.3.3.2.1. 5-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohex-3-en-1,2-dicarbonsäure-diethylester (*rac*-123b)

In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffballon wurden 481.1mg (2.80mmol) Fumarsäurediethylester und 269.7mg (1.12mmol) **10b** bei 125°C für 3h gerührt. Anschliessend wurde bei r.t. mit 5ml DME verdünnt, und 0.2ml (0.4mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) wurden zugegeben. Nach 0.5h bei r.t. wurde mit 2mal 25ml DME am Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende farblose Öl wurde in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit 1.0ml (2.0mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Nach 1h war die Reaktionslösung nur noch leicht gelblich, und das Lösungsmittels wurde entfernt. Das verbleibende zähe Öl wurde durch Flash-Chromatographie an 40g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:6) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses zähes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 225.8mg (64%).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.30.

GC (Standardprogramm): RT 12.8 (2.7), 13.1 (52.8), 14.1 (36.1).

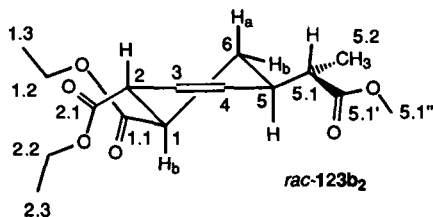
Der Peak bei 14.1 ist aufgespalten, aber nicht aufgelöst.

Zusätzliche, nicht identifizierte Peaks bei 10.6 (2.7), 11.3 (1.3), 12.1 (1.5).

4 Isomere, jeweils zwei in einer Gruppe; Verhältnis 1 : 19 : (13) nach GC;
Verhältnis 1 : 21 : 8.6 : 5 nach ¹H-NMR.

IR (Film, KBr): 2982_m, 2954_w, 2908_{vw}, 1734_s, 1450_w, 1370_w, 1303_m, 1261_m, 1196_s, 1166_s, 1131_w, 1097_w, 1077_w, 1036_m, 858_{vw}, 734_{vw}.

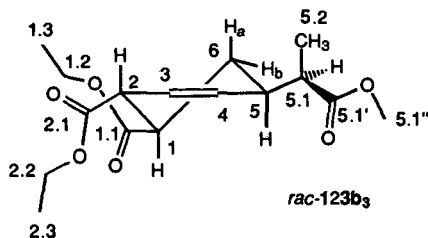
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 175.5 (C(5.1'')); 174.4 (C(1.1)); 172.7 (C(2.1)); 129.7 (C(4)); 125.0 (C(3)); 60.7 (C(1.2), C(2.2)); 51.6 (C(5.1'')); 44.3 (C(2)); 43.1 (C(5.1)); 42.0 (C(1)); 38.3 (C(5)); 29.4 (C(6)); 14.1 (C(1.3), C(2.3)); 13.2 (C(5.2)).



Isomer *rac*-123b₃: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ≈ 5.76 (*dm*, $^3J(3,4) = 10.1$, 1H, HC(3)); 5.55 (*dm*, $^3J(4,3) = 10.3$, 1H, HC(4)); 4.18-4.07 (*m*, $\text{H}_2\text{C}(1.2)$, $\text{H}_2\text{C}(2.2)$); 3.66 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.1'')$); 3.43 (*dm*, $^3J(2,1) = 10.2$, 1H, HC(2)); 2.86 (*ddd*, $^3J(1,6_b) = 13.1$, $^3J(1,2) = 10.4$, $^3J(1,6_a) = 2.9$ 1H, HC(1)); 2.62-2.57 (*m*, 1H, HC(5)); 2.47-2.37 (*m*, 1H, HC(5.1)); ≈ 2.02 (*dm*, $^3J(6_b,6_a) \approx 12.8$, 1H, HC(6_b)); 1.38 (*q*, $^3J(6_a,6_b) = ^3J(6_a,1) = ^3J(6_a,5) = 12.5$, 1H, HC(6_a)); 1.23 (*t*, $^3J(1.3,1.2) = ^3J(2.3,2.2) = 7.1$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1.3)$, $\text{H}_3\text{C}(2.3)$); 1.09 (*d*, $^3J(5.1',5.1) \approx 7.7$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.2)$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 175.4 (C(5.1'')); 174.5 (C(1.1)); 172.6 (C(2.1)); 130.7 (C(4)); 124.8 (C(3)); 60.7 (C(1.2), C(2.2)); 51.6 (C(5.1'')); 44.3 (C(2)); 43.5 (C(5.1)); 41.9 (C(1)); 38.2 (C(5)); 28.1 (C(6)); 14.0 (C(1.3), C(2.3)); 13.1 (C(5.2)).



Ein zusätzliches Signal ist eindeutig Isomer *rac*-123b₄: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion, zuzuordnen:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.66 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.1'')$).

7.3.3.2.2. 5-(Methoxycarbonyl-phthallimido-methyl)-cyclohex-3-en-1,2-dicarbonsäure-diethylester (*rac*-123e)

In einem 5ml Reagenzglas mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffballon wurden 445.2mg (3.0mmol) Fumarsäurediethylester und 373.0mg (1.0mmol) 10e bei 125°C für 3h gerührt. Anschliessend wurde bei r.t. mit 3ml DME verdünnt, und 0.1ml (0.2mmol) H₂SiF₆ (25% in H₂O) wurden zugegeben. Nach 0.5h bei r.t. wurde mit 100ml EtOAc am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das verbleibende gelbliche Öl wurde in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit 0.7ml (1.4mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Nach 1h Rühren bei r.t. und Entfernen des Lösungsmittels wurde das verbleibende zähe Öl durch Flash-Chromatographie an 40g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:4) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses zähes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 176.8mg (40%).

Isomere im Verhältnis 5.6 : 2.8 : 1 nach ¹H-NMR.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.24.

IR (Film, KBr): 2982w, 2957w, 2907w, 2907vw, 1775m, 1719s, 1612vw, 1468m, 1438w, 1385s, 1337m, 1263m, 1194m, 1172m, 1114m, 1033m, 1006w, 915w, 721m, 665vw, 531w.

MS (EI, 70 eV): 443 (6, M⁺), 296 (27), 264 (15), 236 (30), 235 (33), 222 (44), 219 (20), 190 (40), 187 (58), 186 (52), 160 (48), 159 (44), 149 (26), 148 (18), 132 (23), 131 (19), 130 (27), 129 (27), 118 (27), 117 (26), 105 (42), 104 (90), 91 (80), 86 (24), 85 (18), 84 (31), 79 (100), 78 (74), 77 (89), 76 (64), 75 (24), 65 (17), 53 (15), 51 (26), 50 (15), 47 (18), 45 (28), 44 (44), 43 (32).

HR-MS (ESI): ber. für C₂₃H₂₆NO₈: 444.1653, gef.: 444.1655.

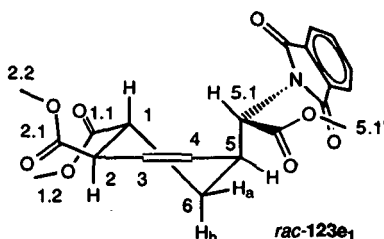
C₂₃H₂₅NO₈ · 0.22 eq. CHCl₃: ber.: C 59.38, H 5.41, N 2.98; gef.: C 59.43, H 5.48, N 3.07.

Isomer *rac*-123e₁: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.85 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{III})); 7.79-7.74 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{IV})); 6.17 (*ddd*, ³J(4,3) = 10.3, ³J(4,5) = 3.7, ⁴J(4,2) = 2.7, 1H, H-C(4)); 5.90 (*ddd*, ³J(3,4) = 10.2, ³J(3,2) = 3.5, ⁴J(3,5) = 1.9, 1H, H-C(3)); 4.77 (*d*, ³J(5.1,5) = 9.6, 1H, H-C(5.1)); 4.45-3.99 (*m*, 4H, H₂C(1.2), H₂C(2.2)); 3.71 (*s*, 3H, H₃C(5.3)); 3.52 (*dq*, ³J(2,1) = 6.8, ³J(2,3) = ⁴J(2,4) = ⁵J(2,5) = 3.1, 1H, H-C(2)); 3.30 (*m*, 1H, H-C(5)); 3.06 (*ddd*, ³J(1,6_b) = 9.5, ³J(1,2) = 6.9, ³J(1,6_a) = 3.5, 1H, H-C(1)); 1.88 (*ddd*, ²J(6_b,6_a) = 13.8, ³J(6_b,1) = 9.5, ³J(6_b,5) = 5.4, 1H, H_b-C(6)); 1.70 (*ddd*, ²J(6_a,6_b) = 13.8, ³J(6_a,5) = 5.7, ³J(6_a,1) = 3.6, 1H, H_a-C(6)); 1.22, 1.11 (*2t*, ³J(1.3,1.2) = ³J(2.3,2.2) = 7.1, 6H, H₃C(1.3), H₃C(2.3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.7 (C(1.1)); 172.1 (C(2.1)); 168.8 (C(5.2)); 167.3 (C_{Phth}(5.1^I)); 134.3 (C_{Phth}(5.1^{IV})); 131.6 (C_{Phth}(5.1^{III})); 129.6 (C(4)); 125.6 (C(3)); 123.6

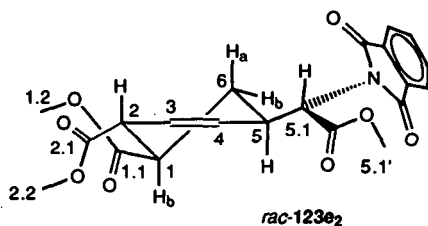
(C_{Phth}(5.1^{III})); 61.0, 60.7 (OCH₂(1.2), (OCH₂(2.2))); 54.5 (C(5.1)); 52.6 (C(5.3)); 43.2 (C(2)); 38.0 (C(1)); 33.1 (C(5)); 26.2 (C(6)); 14.0, 13.9 (H₃C(1.2), (H₃C(2.2))).



Isomer *rac*-123e₂: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.85 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{III})); 7.79-7.74 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{IV})); 5.99 (*dm*, ³*J*(4,3) = 10.4, 1H, H-C(4)); 5.83 (*dt*, ³*J*(3,4) = 10.3, ³*J*(3,2) = ³*J*(3,5) = 2.4, 1H, H-C(3)); 4.76 (*d*, ³*J*(5.1,5) = 7.6, 1H, H-C(5.1)); 4.45-3.99 (*m*, 4H, H₂C(1.2), H₂C(2.2)); 3.73 (*s*, 3H, H₃C(5.3)); 3.47-3.34 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 2.90 (*ddd*, ³*J*(1,6_a) = 13.2, ³*J*(1,2) = 10.7, ³*J*(1,6_b) = 2.7, 1H, H-C(1)); 2.11 (*dm*, ²*J*(6_b,6_a) = 12.9, 1H, H_b-C(6)); 1.40 (*q*, ²*J*(6_a,6_b) ≈ ³*J*(6_a,1) ≈ ³*J*(6_a,5) = 12.4, 1H, H_a-C(6)); 1.23, 1.20 (*2t*, ³*J*(1.3,1.2) = ³*J*(2.3,2.2) = 7.1, 6H, H₃C(1.3), H₃C(2.3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.2 (C(1.1)); 172.4 (C(2.1)); 168.4 (C(5.2)); 167.6 (C_{Phth}(5.1^I)); 134.4 (C_{Phth}(5.1^{IV})); 131.5 (C_{Phth}(5.1^{II})); 129.4 (C(4)); 125.8 (C(3)); 123.7 (C_{Phth}(5.1^{III})); 60.8 (OCH₂(1.2), (OCH₂(2.2)); 54.7 (C(5.1)); 52.7 (C(5.3)); 44.3 (C(2)); 41.7 (C(1)); 36.7 (C(5)); 28.1 (C(6)); 14.0, 13.9 (H₃C(1.2), (H₃C(2.2))).

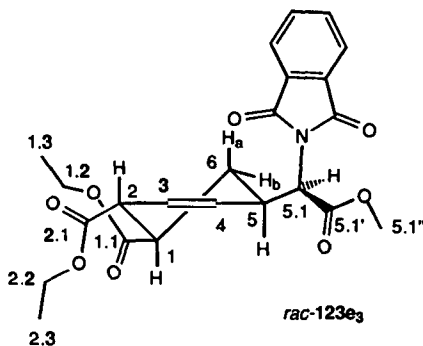


Isomer *rac*-123e₃: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.85 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{III})); 7.79-7.74 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(5.1^{IV})); ≈5.85 (*m*, 1H, H-C(4)); 5.77 (*dm*, ³*J*(3,4) = 10.5, 1H, H-C(3)); 4.79 (*d*, ³*J*(5.1,5) = 5.4, 1H, H-C(5.1)); 4.45-3.99 (*m*, 4H, H₂C(1.2), H₂C(2.2)); 3.74 (*s*, 3H, H₃C(5.3)); 3.47-3.34 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 2.97 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.34 (*dm*, ²*J*(6_b,6_a) = 13.6, 1H, H_b-C(6));

1.42 (*qm*, $^2J(6_a, 6_b) \approx ^3J(6_a, 1) \approx ^3J(6_a, 5) = 12.8$, 1H, H_a -C(6)); 1.26, 1.22 (*2t*, $^3J(1.3, 1.2) \approx ^3J(2.3, 2.2) = 7.1$, 6H, $H_3C(1.3)$, $H_3C(2.3)$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174.2 (C(1.1)); 172.4 (C(2.1)); 168.3 (C(5.2)); 167.6 ($C_{Phth}(5.1^I)$); 134.4 ($C_{Phth}(5.1^{IV})$); 131.5 ($C_{Phth}(5.1^{II})$); 128.4 (C(4)); 125.5 (C(3)); 123.7 ($C_{Phth}(5.1^{III})$); ≈ 60.8 ($OCH_2(1.2)$, ($OCH_2(2.2)$)); ≈ 54.7 (C(5.1)); ≈ 52.7 (C(5.3)); 44.1 (C(2)); 41.7 (C(1)); 37.0 (C(5)); 29.4 (C(6)); 14.0, 13.9 ($H_3C(1.2)$, ($H_3C(2.2)$)).



7.3.3.2.3. 5-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-4-methyl-cyclohex-3-en-1,2-dicarbon säure-diethylester (*rac*-123f)

In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffballon wurden 291.8mg (1.70mmol) Fumarsäurediethylester und 521.1mg (2.05mmol) **10f** bei 127°C für 3h gerührt. Anschliessend wurde bei r.t. mit 5ml DME verdünnt, und 0.2ml (0.4mmol) H_2SiF_6 (25% in H_2O) wurden zugegeben. Nach 0.75h bei r.t. wurde mit 2mal 25ml DME am Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende farblose Öl wurde in 10ml/4ml THF/MeOH aufgenommen und unter Stickstoff mit 1.5ml (3.0mmol) Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan) versetzt. Nach 1.5h war die Reaktionslösung nur noch leicht gelblich, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das verbleibende zähe Öl wurde durch Flash-Chromatographie an 40g SiO_2 (CH_2Cl_2 /Ether/Hexan = 7:1:5) gereinigt. Das Produkt konnte als farbloses zähes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 348mg (63%).

R_f (CH_2Cl_2 /Ether/Hex 7:1:2): 0.49.

GC (Standardprogramm): RT 13.3 (12.0), 13.8 (57.1), 14.8 (20.4), 15.0 (4.4).

Weitere, nicht identifizierte Peaks bei 11.1 (2.3), 11.9 (2.8);

4 Isomere; Verhältnis $\approx 1 : 13 : 4.6 : 2.7$ nach GC;

Verhältnis $\approx 1 : 15 : 6 : 4$ nach $^1\text{H-NMR}$.

IR (Film, KBr): 2981w, 2952w, 1734s, 1448w, 1381w, 1368w, 1344w, 1302m, 1259m, 1178s, 1080w, 1063w, 1034m, 858vw.

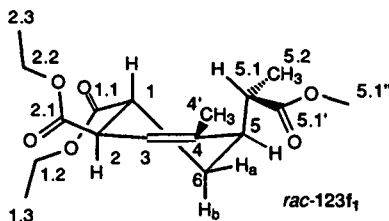
MS (EI, 70eV): 327 (2, $[M+1]^+$), 253 (9), 207 (19), 193 (13), 192 (14), 179 (34), 166 (12), 165 (100), 137 (13), 119 (45), 93 (44), 91 (54), 88 (57), 79 (10), 77 (30), 42 (14).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6$: ber.: C 62.56, H 8.03; gef.: C 62.16, H 8.36.

Isomer *rac*-123f₁: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.57 (dq, $^3J(3,2) = 3.9$, $^4J(3,4.1) = 1.4$, 1H, H-C(3)); 4.14-4.06 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(1.2)$, $\text{H}_2\text{C}(2.2)$); 3.67 (s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.1'')$); 3.45-3.41 (m, 1H, H-C(2)); 2.96 (ddd, $^3J(1,6_b) = 9.7$, $^3J(1,2) = 7.0$, $^3J(1,6_a) = 3.9$, 1H, H-C(1)); 2.76 (m, 1H, H-C(5.1)); 2.57 (m, 1H, H-C(5)); 1.88 (ddd*, $^2J(6_b,6_a) = 13.8$, $^3J(6_b,5) = 5.1$, $^3J(6_b,1) = 3.9$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$); 1.72 (ddd*, $^2J(6_b,6_a) = 13.8$, $^3J(6_b,1) = 9.8$, $^3J(6_b,5) = 7.6$, 1H, $\text{H}_b\text{-C}(6)$); 1.65 (m, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.1)$); 1.24-1.19 (m, 6H, $\text{H}_3\text{C}(1.3)$, $\text{H}_3\text{C}(2.3)$); 1.03 (d*, $^3J(5.2,5.1) = 7.2$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.2)$).

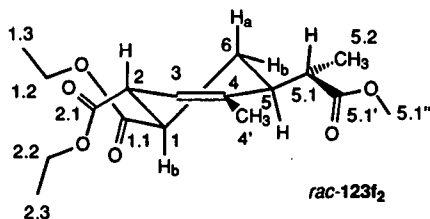
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 176.0 (C(5.1')); 174.2 (C(1.1)); 172.8 (C(2.1)); 136.3 (C(4)); 121.0 (C(3)); 60.8, 60.6 ($\text{OCH}_2(1.2)$), ($\text{OCH}_2(2.2)$); 51.6 (C(5.1'')); 43.4 (C(2)); 40.6 (C(5.1)); 38.7 (C(1), (C(5))); 25.3 (C(6)); 21.7 (C(4.1)); 14.1 ($\text{H}_3\text{C}(1.2)$), ($\text{H}_3\text{C}(2.2)$); 11.8 (C(5.2)).



Isomer *rac*-123f₂: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.44 (m, 1H, H-C(3)); 4.14-4.06 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(1.2)$, $\text{H}_2\text{C}(2.2)$); 3.61 (s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.1'')$); 3.37-3.34 (m, 1H, H-C(2)); 2.84-2.79 (m, 1H, H-C(5.1)); 2.76 (m, 1H, H-C(1)); 2.53 (m, 1H, H-C(5)); ≈ 2.12 (ddd, $^2J(6_b,6_a) = 12.9$, $^3J(6_b,5) = 5.7$, $^3J(6_b,1) = 3.0$, 1H, $\text{H}_b\text{-C}(6)$); 1.67 (m, 3H, $\text{H}_3\text{C}(4.1)$); 1.57 (q, $^2J(6_a,6_b) = ^3J(6_a,5) = ^3J(6_b,1) = 13.1$, 1H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$); 1.24-1.19 (m, 6H, $\text{H}_3\text{C}(1.3)$, $\text{H}_3\text{C}(2.3)$); 1.14 (d*, $^3J(5.2,5.1) = 7.2$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(5.2)$).

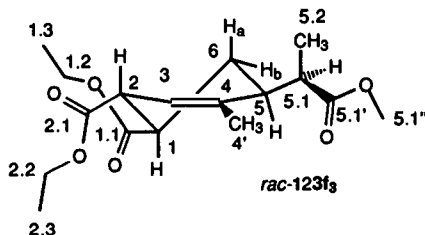
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 174.8 (C(5.1')); 174.5 (C(1.1)); 173.2 (C(2.1)); 136.9 (C(4)); 120.9 (C(3)); 60.8 ($\text{OCH}_2(1.2)$), ($\text{OCH}_2(2.2)$); 51.4 (C(5.1'')); 44.5 (C(2)); 42.5 (C(5)); 42.2 (C(1)); 40.1 (C(5.1)), 28.3 (C(6)); 21.3 (C(4.1)); 14.0 ($\text{H}_3\text{C}(1.2)$), ($\text{H}_3\text{C}(2.2)$); 13.5 (C(5.2)).



Weitere eindeutig zuzuordnende Signale: **Isomer *rac*-123f₃**: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.51 (*dq*, ³*J*(3,2) = 3.8, ⁴*J*(3,4.1) = 1.4, 1H, H-C(3)); 3.63 (*s*^{*}, 3H, H₃C(5.1'')); 2.73 (*m*, 1H, H-C(5.1)); 2.35 (*m*, 1H, H-C(5)); 1.73 (*m*, 3H, H₃C(4.1)); 1.17 (*d*^{*}, ³*J*(5.2,5.1) = 7.1, 3H, H₃C(5.2)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.6 (C(5.1')); 174.4 (C(2.1)); 172.9 (C(1.1)); 120.3 (C(3)); 43.7 (C(2)); 41.4 (C(5.1)); 40.5 (C(1)); 37.8 (C(5.1)), 27.2 (C(6)); 23.0 (C(4.1)); 15.1 (C(5.2)).

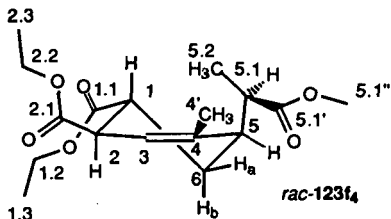


Weitere eindeutig zuzuordnende Signale: **Isomer *rac*-123f₄**: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.53 (*m*, 1H, H-C(3)); 3.67 (*s*^{*}, 3H, H₃C(5.1'')); 2.88 (*m*, 1H, H-C(5.1)); 1.96 (*dt*, ²*J*(6_a,6_b) = 13.7, ³*J*(6_a,5) = ³*J*(6_b,1) = 4.1, 1H, H_a-C(6)); 1.79 (*ddd*^{*}, ²*J*(6_a,6_b) = 14.0, ³*J*(6_a,1) = 10.9, ³*J*(6_b,5) = 6.2, 1H, H_a-C(6)); 0.91 (*d*^{*}, ³*J*(5.2,5.1) = 7.0, 3H, H₃C(5.2)).

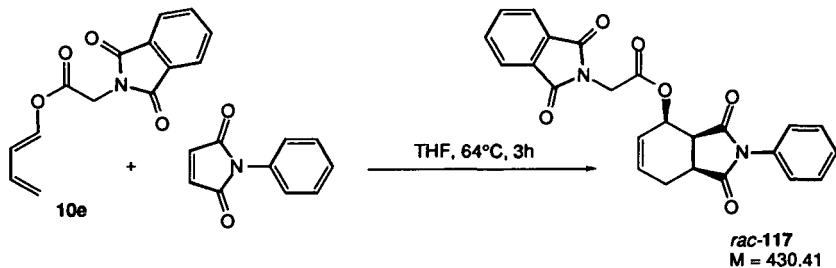
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.5 (C(5.1')); 173.0 (C(2.1)); 135.8 (C(4)); 122.2 (C(3)); 51.8 (C(5.1'')); 44.6 (C(2)); 20.8 (C(4.1)); 9.4 (C(5.2)).

* Diese Datensätze sind im CDCl₃-Spektrum und in DMSO-d₆ in zwei Signalsätzen im Verhältnis = 1.7 : 1 aufgespalten. In DMSO-d₆ bei r.t. wurde dagegen keine Aufspaltung beobachtet. Dies ist vermutlich mit der höheren Viskosität von DMSO bei r.t. zu erklären.



7.3.4. Synthese der *Diels-Alder* Produkte

7.3.4.1. 2-Phthalimido-essigsäure-(1,3-dioxo-1-phenyl-2,3,3a,4,7,7a-haxahydro-1*H*-isolidol-4-yl)-ester (*rac*-117)



In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffaufsatz wurden 178.4mg (1.03mmol) *N*-Phenylmaleimid und 384.7mg (1.5mmol) 14e in 1ml THF gelöst und auf 64°C erwärmt. Nach 3h Rühren wurde das braune Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an 40g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:2) gereinigt.

Ausbeute: 400.4mg (90%). Smp.: 179°C.

R_f(CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.14.

IR (Pressling, KBr): 3064vw, 2977vw, 2944vw, 2910vw, 2854vw, 1774m, 1753s, 1709s, 1615vw, 1598vw, 1504w, 1467w, 1458vw, 1420m, 1396m, 1377m, 1338vw, 1315vw, 1305vw, 1252vw, 1207s, 1117w, 1088vw, 1073vw, 1061vw, 1035vw, 1013vw, 990vw, 956m, 882vw, 761w, 745w, 714w, 698w, 627vw, 586vw, 533vw, 492vw, 443vw.

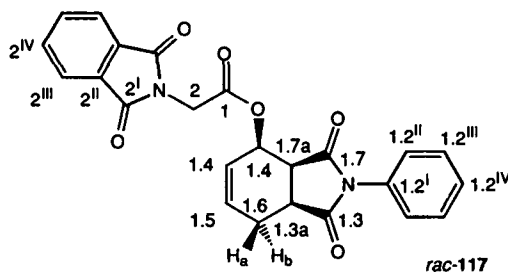
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.83-7.78 (m, 2H, H_{Phth.-C}(2^{III})); 7.72-7.67 (m, 2H, H_{Phth.-C}(2^{IV})); 7.46-7.42 (m, 2H, H_{Ph.-C}(1.2^{III})); 7.39-7.34 (m, 1H, H_{Ph.-C}(1.2^{IV})); 7.26-7.22 (m, 2H, H_{Ph.-C}(1.2^{II})); 6.18-6.12 (m, 2H, H-C(1.5), H-C(1.6)); 5.58 (dd, ³J(1.4, 1.3a) = 6.2, ³J(1.4, 1.5) = 1.4, 1H, H-C(1.4)); 4.44, 4.43 (AB, J = 17.4, 2H, H_{a,b}-C(2)); 3.53 (dd,

$^3J(1.3_a, 1.7_a) = 9.8$, $^3J(1.3_a, 1.4) = 6.2$, 1H, H-C(1.3a); 3.27 (*ddd*, $^3J(1.7_a, 1.3_a) = 9.7$, $^3J(1.7_a, H_b-1.7) = 8.7$, $^3J(1.7_a, H_a-1.7) = 4.8$, 1H, H-C(1.7a)); 2.73 (*ddd*, $^2J(H_a-1.7, H_b-1.7) = 16.9$, $^3J(H_a-1.7, 1.7_a) = 4.8$, $^3J(H_b-1.7, 1.6) = 3.2$, 1H, H_b-C(1.7)); 2.46 (*ddd*, $^2J(H_b-1.7, H_a-1.7) = 16.9$, $^3J(H_b-1.7, 1.7_a) = 8.6$, $^3J(H_b-1.7, 1.6) = 3.2$, 1H, H_a-C(1.7)).

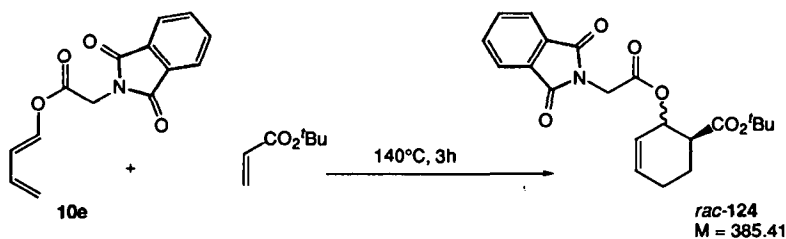
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 177.9 (C(1.1)); 173.9 (C(1.3)); 167.2 (C_{Phth}(2^I)); 166.5 (C(1)); 134.1 (C_{Phth}(2^{IV})); 131.8 (C_{Phth}(2^{II})); 131.7 (C_{Ph}(1.2^I)); 131.2 (C(1.6)); 129.0 (C_{Ph}(1.2^{III})); 128.5 (C_{Ph}(1.2^{IV})); 127.1 (C(1.5)); 126.1 (C_{Ph}(1.2^{II})); 123.5 (C_{Phth}(2^{III})); 67.8 (C(1.4)); 42.5 (C(1.3_a)); 38.8 (C(2)); 37.0 (C(1.7_a)); 22.4 (C(1.7)).

MS (EI, 70 eV): 431 (5, $[M+1]^+$), 225 (54), 224 (47), 206 (10), 161 (49), 160 (100), 133 (16), 119 (16), 106 (39), 105 (54), 104 (13), 79 (21), 78 (39), 77 (48), 40(20).

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: ber.: C 66.97, H 4.22, N 6.51; gef.: C 66.93, H 4.28, N 6.44.



7.3.4.2. 2-(2-Phthalimido-acetoxy)-cyclohex-3-en-carbonsäure-tert.-butylester (*rac*-124)



In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffaufsatz wurden 938mg (7.32mmol) Fumarsäurediethylester und 1.00g (3.89mmol) 14e auf 120°C erwärmt. Nach 3h Rühren wurde das Rohprodukt mit Dioxan verdünnt und am Rotationsverdampfer eingengt, um den grössten Teil des überschüssigen Acrylesters zu vertreiben. Anschliessend wurde durch Flash-Chromatographie an 50g SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ether}/\text{Hexan} = 7:1:6$ bis $7:1:4$) gereinigt.

Ausbeute: 970.4mg (65 %).

Das Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion *rac*-124₁ konnte aus EtOAc/Pentan kristallisiert werden.

Ausbeute: 362mg (24 %). Smp.: 152-153°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:6): 0.39.

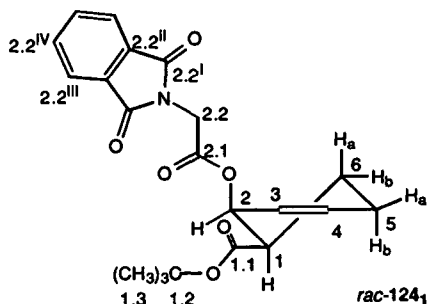
IR (Pressling, KBr): 3096_{vw}, 3062_{vw}, 3047_{vw}, 3002_{vw}, 2980_w, 2970, 2944_{vw}, 2927_{vw}, 2877_{vw}, 2839_{vw}, 1780_w, 1749_s, 1733_s, 1721_s, 1653_{vw}, 1616_{vw}, 1470_w, 1453_{vw}, 1419_s, 1396_w, 1378_m, 1370_m, 1320_w, 1302_w, 1289_{vw}, 1235_m, 1213_s, 1193_m, 1172_w, 1158_m, 1117_m, 1109_w, 1089_{vw}, 1054_w, 1008_{vw}, 958_m, 902_w, 880_w, 753_w, 723_w, 713_w, 578_{vw}, 530_{vw}.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86-7.81 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{III})); 7.73-7.69 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{IV})); 6.01 (*ddd*, ³J(4,3) = 9.8, ³J(4,5_a) = 4.7, ³J(4,5_b) = 1.7, 1H, H-C(4)); 5.86 (*dddd*, ³J(3,4) = 9.8, ³J(3,2) = 4.9, ⁴J(3,5_a) = 2.7, ⁴J(3,5_b) = 1.7, 1H, H-C(3)); 5.55 (*t*, ³J(2,3) = ³J(2,1) = 4.4, 1H, H-C(2)); 4.38, 4.30 (*AB*, ²J(2.2_a,2.2_b) = 17.5, 2H, H_{a,b}-C(2.2)); 2.55 (*ddd*, ³J(1,6_a) = 13.1, ³J(1,2) = 3.6, ³J(1,6_b) = 3.3, 2H, H-C(1)); 2.21 (*dt*, ²J(5_a,5_b) = 18.4, ³J(5_a,4) ≈ ³J(5_a,6_a) = 5.2, ³J(5_a,6_b) ≈ ⁴J(5_a,3) = 1.4, 1H, H_a-C(5)); 2.06-1.92 (*m*, 2H, H_b-C(5), H_b-C(6)); 1.74 (*tdd*, ²J(6_a,6_b) ≈ ³J(6_b,1) = 13.3, ³J(6_a,5_b) = 11.5, ³J(6_a,5_a) = 5.8, 1H, H_a-C(6)); 1.45 (*s*, 9H, (H₃C(1.3))).

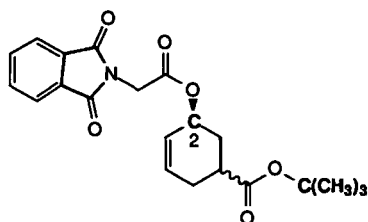
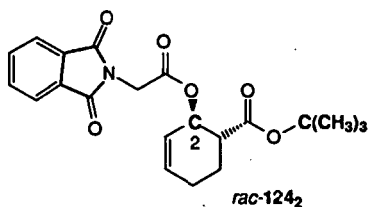
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.7 (C(1.1)); 167.3 (C_{Phth}(3.2^I)); 166.5 (C(2.1)); 134.4 (C(4)); 134.1 (C_{Phth}(3.2^{IV})); 132.0 (C_{Phth}(3.2^{II})); 123.4 (C_{Phth}(3.2^{III})); 123.1 (C(3)); 81.0 (C(1.2)); 68.5 (C(2)); 44.0 (C(1)); 38.7 (C(2.2)); 27.9 (C(1.3)); 24.9 (C(5)); 18.6 (C(6)).

MS (DCI, NH₃): 404 (19, [M+19]⁺), 386 (3, [M+1]⁺), 347 (44), 330 (15), 275 (21), 224 (26), 223 (50), 206 (25), 182 (48), 181 (89), 179 (18), 170 (53), 160 (27), 152 (53), 142 (100), 135 (64), 125 (20), 86 (33), 84 (44), 83 (19), 80 (21), 52 (22), 51 (78), 49 (28).

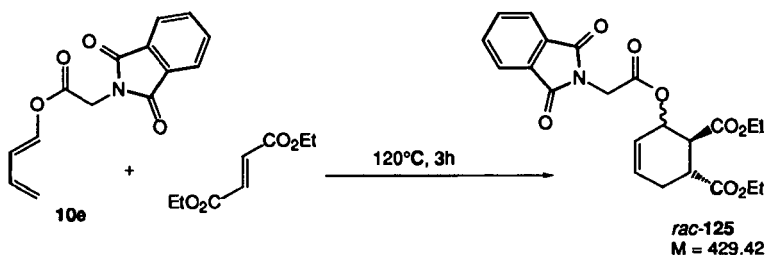
C₂₁H₂₃NO₆: ber.: C 65.44, H 6.01, N 3.63; gef.: C 65.19, H 5.92, N 3.50.



Die nach der Kristallisation zurückbleibende Diastereomerenmischung konnte trotz erneuter Chromatographie (15g SiO₂, CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:6) nicht weiter aufgetrennt werden. Die Mischung enthielt neben *rac*-124₁ drei weitere Isomere, die im ¹H-NMR an den Signalen der (CH₃)₃C-Gruppe (1.42, 1.42, 1.41; Verhältnis ≈ 1.2 : 1.1 : 1) erkennbar waren. Wir ordnen diese Diastereomere dem *exo*-Diastereomer *rac*-124₂ sowie den zwei in der *Diels-Alder* Reaktion möglichen diastereomeren Regioisomeren zu. Diese Zuordnung erfolgte aufgrund zweier Signalgruppen für C(2) im ¹³C-NMR: Neben dem Signal des *endo*-*Diels-Alder* Addukts *rac*-124₁ (68.5) wurden Signale bei 67.9 sowie bei 71.4 und 71.2 gefunden.



7.3.4.3. 3-(2-Phthallimido-acetoxy)-cyclohex-4-en-dicarbonsäure-diethylester (*rac*-125)



In einem 10ml Kolben mit Septum, Magnetrührer und Stickstoffaufsatz wurden 929.5mg (5.40mmol) Fumarsäurediethylester und 499.7mg (1.94mmol) **14e** auf 120°C erwärmt. Nach 2.6h Rühren wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an 50g SiO₂ (CH₂Cl₂/Ether/Hexan = 7:1:4) gereinigt. Das Produkt wurde als zähes, farbloses Öl erhalten, das in CHCl₃/Pentan zu einem Feststoff erstarrte.

Ausbeute: 539.6mg (65 %). **Smp.:** 79.5-80.5°C.

R_f (CH₂Cl₂/Ether/Hex 7:1:2): 0.3.

IR (Pressling, KBr): 3101_{vw}, 3049_{vw}, 2977_w, 2935_{vw}, 2909_{vw}, 2846_{vw}, 1782_w, 1757_s, 1726_s, 1712_s, 1614_{vw}, 1468_w, 1447_w, 1422_s, 1396_m, 1378_m, 1333_w, 1310_m, 1291_m, 1266_w,

1236*m*, 1204*s*, 1190*s*, 1178*s*, 1171*s*, 1114*m*, 1092*w*, 1077*w*, 1035*m*, 1014*w*, 954*s*, 905*w*, 874*vw*, 756*w*, 742*m*, 713*m*, 623*vw*, 583*vw*, 531*w*.

MS (EL, 70 eV): 430 (9, $[M+1]^+$), 226 (11), 225 (90), 188 (18), 180 (12), 179 (76), 161 (11), 160 (54), 151 (39), 133 (14), 123 (11), 107 (11), 105 (13), 104 (11), 79 (100), 78 (13), 77(32).

C₂₂H₂₃NO₈: ber.: C 61.53, H 5.40, N 3.26; gef.: C 61.39, H 5.10, N 3.30.

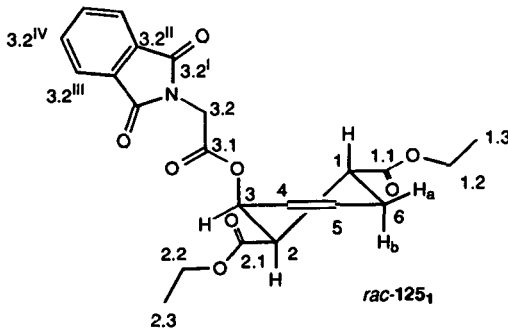
Isomere: Verhältnis 2.2 : 1 nach ¹H-NMR

Isomer *rac*-125₁: Produkt der *endo*-Diels-Alder Reaktion [221]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89-7.84 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{III})); 7.76-7.71 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{IV})); 6.02 (*ddd*, ³J(5,4) = 9.8, ³J(5,6_a) = 5.2, ³J(5,6_b) = 2.1, 1H, H-C(5)); 5.92 (*dd*, ³J(4,5) = 9.9, ³J(4,3) = 5.1, 1H, H-C(4)); 5.68-5.64 (*m*, 1H, H-C(3)); 4.34, 4.33 (*AB*, *J* = 17.5, 2H, H-C(3.2)); 4.28-4.09 (*m*, 4H, H₂C(1.2), H₂C(2.2)); 3.06-2.91 (*m*, 2H, H-C(1), H-C(2)); 2.54 (*ddd*, ²J(6_a,6_b) = 18.3, ³J(6_a,5) = ³J(6_a,1) = 5.2, ³J(6_a,4) = 1.4, 1H, H_a-C(6)); 2.12 (*ddm*, ²J(6_b,6_a) = 18.1, ³J(6_b,1) = 11.6, 1H, H_b-C(6)); 1.26, 1.25 (*2t*, ³J(1.3,1.2), ³J(2.3,2.2) = 7.2, 7.1, 6H, H₃C(1.3), H₃C(2.3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.8, 170.5 (C(1.1, 2.1)); 167.3 (C_{Phth}(3.2^I)); 166.3 (C(3.1.)); 134.2 (C_{Phth}(3.2^{IV})); 132.0 (C_{Phth}(3.2^{III})); 131.9 (C(5)); 123.5 (C_{Phth}(3.2^{III})); 122.8 (C(4)); 67.9 (C(3)); 61.3, 60.8 (C(1.2, 2.2)); 45.3 (C(2)); 38.7 (C(3.2)); 36.7 (C(1)); 28.8 (C(6)); 14.1, 14.1 (C(1.3, 2.3)).

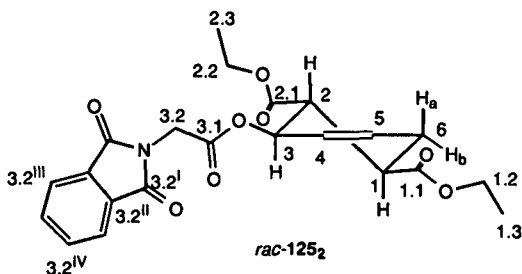
NOESY (400 MHz, CDCl₃): 7.89-7.84/ (4.16, 4.15 (++) , 1.26, 1.25 (++)); 7.76-7.71/ (4.28-4.09 (++) , 1.26, 1.25 (++)); 6.02/ (5.92 (++) , 2.54 (++)); 5.92/ (6.02 (++) , 5.68-5.64 (++) , 4.28-4.09 (++)); 5.68-5.64 / (5.92 (+) , 3.06-2.91(++)); 4.28-4.09/ (7.89-7.84 (++) , 7.76-7.71(++) , 5.92 (+) , 1.26, 1.25 (++)); 3.06-2.91/ (5.68-5.64 (++) , 2.54(+) , 1.26, 1.25 (++)); 2.54/ (6.02 (+) , 3.06-2.91 (++) , 2.12 (++)); 2.12/ (3.06-2.91 (+) , 2.54 (++)).



Isomer *rac*-125₂: Produkt der *exo*-Diels-Alder Reaktion

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89-7.84 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{III})); 7.76-7.71 (*m*, 2H, H_{Phth}-C(3.2^{IV})); ≈5.91-5.86 (*m*, 1H, H-C(5)); ≈5.68-5.64 (*m*, 1H, H-C(3)); ≈5.62-5.61 (*m*, 1H, H-C(4)); 4.44, 4.42 (*AB*, *J* = 17.5, 2H, H-C(3.2)); 4.28-4.09 (*m*, 4H, H₂C(1.2), H₂C(2.2)); 3.06-2.91 (*m*, 2H, H-C(1), H-C(2)); 2.45 (*dtm*, ²*J*(6_a,6_b) = 18.2, ³*J*(6_a,5) ≈ ³*J*(6_a,1) = 5.2, 1H, H_a-C(6)); 2.25 (*ddm*, ²*J*(6_b,6_a) = 18.0, ³*J*(6_b,1) = 10.4, 1H, H_b-C(6)); 1.28, 1.23 (*dt*, ³*J*(1.3,1.2), ³*J*(2.3,2.2) = 7.2, 7.1, 6H, H₃C(1.3), H₃C(2.3)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 172.8, 172.2 (C(1.1, 2.1)); 167.3 (C_{Phth}(3.2^I)); 166.7 (C(3.1)); 134.2 (C_{Phth}(3.2^{IV})); 132.0 (C_{Phth}(3.2^{II})); 129.1 (C(5)); 125.2 (C(4)); 123.6 (C_{Phth}(3.2^{III})); 71.9 (C(3)); 61.4, 61.0 (C(1.2, 2.2)); 46.5 (C(2)); 40.7 (C(1)); 38.8 (C(3.2)); 27.3 (C(6)); 14.0, 14.0 (C(1.3, 2.3)).



LITERATUR

- [1] P.A. Wender, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 1.
- [2] T. Hudlicky, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 3.
- [3] G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco G.P. Pollini, 'Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions', American Chemical Society, Washington, 1983.
- [4] K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, 227.
- [5] S. Laschat, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1996**, *35*, 289.
- [6] U. Pindur, G.H. Schneider, *Chem.Soc.Rev.* **1994**, 409.
- [7] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv.Chim.Acta* **1955**, *38*, 1890.
- [8] G. Stork, A.W. Burgstahler, *J.Am.Chem.Soc.* **1955**, *77*, 5068.
- [9] T. Kimura, V.P. Vassilev, G.J. Shen, C.H. Wong, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 11734.
- [10] A.I. Scott, *Synlett* **1994**, 871.
- [11] G. Müller, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3833.
- [12] P.J. Parsons, C.S. Penkett, A.J. Shell, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 195.
- [13] T.-L. Ho, 'Tandem Organic Reactions', J. Wiley, New York, 1992.
- [14] L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1993**, *32*, 131.
- [15] L.F. Tietze, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [16] A. Padwa, M.D. Weingarten, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 223.
- [17] I. Paterson, D. Richard, J.B. Smaill, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7137.
- [18] C. Heinemann, M. Demuth, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 1129.
- [19] W.S. Johnson, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1976**, *88*, 33.
- [20] C.H. Heathcock, M.M Hansen, R.B. Ruggeri, J.C. Kath, *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 2544.
- [21] K.C. Nicolaou E.J. Sorensen, 'Classics in Total Synthesis', VCH, Weinheim, 1996.
- [22] E.J. Corey X.-M. Cheng, 'The Logic of Chemical Synthesis', J. Wiley, New York, 1989.
- [23] F. Barberis, R. Barone, M. Chanon, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14625.
- [24] G.H. Posner, *Chem.Rev.* **1986**, *86*, 831.
- [25] S.E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 137.
- [26] J.D. Winkler, *Chem.Rev.* **1996**, *96*, 167.
- [27] S. Huber, P. Stamouli, T. Jenny, R. Neier, *Helv.Chim.Acta* **1986**, *69*, 1898.
- [28] J. Schoepfer, C. Marquis, C. Pasquier, R. Neier, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1994**, 1001.
- [29] A. Franz, P.-Y. Eschler, M. Tharin, H. Stoeckli, R. Neier, *Synthesis* **1996**, 1239.
- [30] A. Franz, P.-Y. Eschler, M. Tharin, R. Neier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11643.

- [31] A. Franz, P.-Y. Eschler, M. Tharin, R. Neier, in 'Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry (ECTOC-1) ISBN 0 85404899', Ed. H.S. Rzepa, J.M. Goodman, C. Leach, Royal Society of Chemistry Publications, 1995.
- [32] R.E. Ireland, R.H. Mueller, *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, *94*, 5897.
- [33] W. Oppolzer, in 'Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5', Ed. B.M. Trost, Pergamon Press, New-York, 1991, p. 315.
- [34] J. Sauer, *Angew.Chem.* **1967**, *76*.
- [35] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew.Chem.* **1980**, *92*, 773.
- [36] R.B. Woodward, T.J. Katz, *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70.
- [37] R.P. Lutz, J.D. Roberts, *J.Am.Chem.Soc.* **1961**, *83*, 2198.
- [38] R.E. Ireland, R.H. Mueller, A.K. Willard, *J.Am.Chem.Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- [39] P. Wipf, in 'Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5', Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, New-York, 1991, p. 827.
- [40] F.E. Ziegler, *Chem.Rev.* **1988**, *88*, 1423.
- [41] E. Arce, M.C. Carreno, M.B. Cid, J.L.G. Ruano, *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 3421.
- [42] M.C. Carreno, M.B. Cid, F. Colobert, J.L.G. Ruano, G. Solladié, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1439.
- [43] M.C. Carreno, M.B. Cid, J.L.G. Ruano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2151.
- [44] G. Sauv , D.A. Schwartz, L. Ruest, P. Deslongchamps, *Can.J.Chem.* **1984**, *62*, 2929.
- [45] E. Roman, M. Banos, F.J. Higes, J.A. Serrano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 449.
- [46] R. Hirsenkorn, B. Haag-Zeino, R.R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4433.
- [47] J.M. Takacs, E.C. Lawson, F. Clement, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 5956.
- [48] M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R.W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4169.
- [49] P.-Y. Renard, J.-Y. Lallemand, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2523.
- [50] 'Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis', J. Wiley Sons Ltd, Chichester, 1995.
- [51] P.Y. Blanc, *Helv.Chim.Acta* **1961**, *44*, 1.
- [52] H.J. Hagemeyer, D.C. Hull, *Ind.Eng.Chem.Prod.Res.Dev.* **1949**, *41*, 2920.
- [53] J.F.W. Keana, J.S. Bland, P.E. Eckler, V. Nelson, *J.Org.Chem.* **1976**, *41*, 2124.
- [54] M. Petrzilka, J.I. Grayson, *Synthesis* **1981**, 753.
- [55] M.E. Jung, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* **1974**, 956.
- [56] B.M. Trost, S.A. Godleski, J. Ippen, *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 4559.
- [57] C.J. Kowalski, G.S. Lal, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2463.
- [58] P. Duhamel, D. Cahard, J.M. Poirier, *J.Chem.Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 2509.
- [59] D. Cahard, J.-M. Poirier, P. Duhamel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7093.
- [60] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunigues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089.

- [61] D. Limat, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5799.
- [62] J. Becher, 'Org. Syn., Coll. Vol. 6', 1988, p. 640.
- [63] J. Becher, *Acta Chem.Scand.* **1972**, *26*, 3627.
- [64] J. Becher, *Synthesis* **1980**, 589.
- [65] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, 7807.
- [66] R.P. Potman, F.J. Van Kleff, H.W. Scheeren, *J.Org.Chem.* **1985**, *50*, 1955.
- [67] C.A. Lipinski, T.E. Blizniak, R.H. Craig, *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 566.
- [68] L. Hansson, R. Carison, *Acta Chem.Scand.* **1989**, *43*, 188.
- [69] S. Danishefsky, R.R. Webb, *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 1955.
- [70] S. Danishefsky, T.A. Craig, *Tetrahedron* **1981**, *23*, 4081.
- [71] L.M. Harwood, Y. Houminer, A. Manage, J.I. Seeman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *43*, 8027.
- [72] A.L. Kurz, I.P. Beletskaya, A. Macias, O.A. Reutov, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *33*, 3679.
- [73] L.M. Jackman, B.C. Lange, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737.
- [74] P.F. DeCusati, R.A. Olofson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1405.
- [75] P.F. De Cusati, R.A. Olofson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1409.
- [76] A. Nudelman, R. Kelner, N. Broida, H.E. Gottlieb, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1989**, 387.
- [77] M. Paris, J.A. Fehrentz, A. Heitz, A. Loffet, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8489.
- [78] C.A. Brown, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1974**, 680.
- [79] M. Koreeda, M.A. Ciufolini, *J.Am.Chem.Soc.* **1982**, *104*, 2309.
- [80] M. Koreeda, K. Teng, T. Murata, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5997.
- [81] E.W. Colvin, I.G. Thom, *Tetrahedron* **1986**, *12*, 3137.
- [82] S. Antus, *Liebigs Ann.Chem.* **1978**, 107.
- [83] *Chemical Abstracts* **1960**, 8733.
- [84] R. Ramage, A.M. MacLeod, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3251.
- [85] H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H.H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* **1982**, 1.
- [86] D.A. Evans, in 'Asymmetric Synthesis, Vol. 3', Ed. J.D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1983, p. 1.
- [87] C.H. Heathcock, in 'Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2', Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, New-York, 1991, p. 181.
- [88] R.E. Ireland, P. Wipf, J.D. Armstrong, *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 650.
- [89] C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe, *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 1066.
- [90] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew.Chem.* **1982**, *94*, 614.

- [91] J.F. Remenar, B.L. Lucht, D. Kruglyak, F.E. Romesberg, J.H. Gilchrist, D.B. Collum, *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 5748.
- [92] E.J. Corey, A.W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495.
- [93] P.L. Hall, J.H. Gilchrist, D.B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 9571.
- [94] F.E. Romesberg, J.H. Gilchrist, A.T. Harrison, D.J. Fuller, D.B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 5751.
- [95] K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099.
- [96] C.P. Dell, K.M. Khan, D.W. Knight, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1994**, 341.
- [97] J.M. McIntosh, R. Thangasara, N.K. Foley, D.J. Ager, D.E. Froen, R.C. Klix, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1967.
- [98] B.H. Lipshutz, M.R. Wood, C.W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.
- [99] B.L. Lucht, D.B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 9863.
- [100] F.E. Romesberg, M.P. Bernstein, J.H. Gilchrist, A.T. Harrison, D.J. Fuller, D.B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 3475.
- [101] R.E. Ireland, J.P. Daub, *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 479.
- [102] P.G. Williard, Q-Y. Liu, *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, *114*, 348.
- [103] H.C. Brown, K. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3421.
- [104] A. Abiko, J-F. Liu, S. Masmune, *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 2590.
- [105] E.J. Corey, D.-H. Lee, *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 4026.
- [106] E.J. Corey, B.E. Roberts, B.R. Dixon, *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 193.
- [107] E.J. Corey, S.T. Wright, *J.Org.Chem.* **1989**, *55*, 1673.
- [108] A. Górecka, M. Leplawy, J. Zabrocki, A. Zwierzak, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1978**, 474.
- [109] F. Charbonnier, A. Mayano, A.E. Greene, *J.Org.Chem.* **1987**, *52*, 2303.
- [110] R.L. Funk, J.B. Stallman, J.A. Wos, *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 8847.
- [111] P. Wipf, *unveröffentlichte Ergebnisse* **1996**.
- [112] K.G. Davenport, D.T. Mao, C.M. Richmond, D.E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J.Chem.Research(M)* **1984**, 1510.
- [113] C. J. Walter, J. K. M. Sanders, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1995**, *34*, 217.
- [114] E. Keller, 'Program for the Graphic Representation of Molecular and Crystallographic Models', University of Freiburg, Germany, 1992.
- [115] C.S. Wilcox, R.E. Babston, *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 1451.
- [116] W. Carruthers, 'Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis', Pergamon Press, New-York, 1990.
- [117] D.L. Boger S.M. Weinreb, 'Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis', Academic Press, San Diego, 1987.
- [118] O. De Lucchi, G. Modena, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2585.

- [119] W.D. Wulff, D.C. Yang, C.K. Murray, *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 2653.
- [120] J. Barluenga, M. Tomas, A. Ballesteros, J. Santamaria, R.J. Carbajo, F. Lopez-Ortiz, S. Garcia-Granda, P. Pertierra, *Chem.Eur.J.* **1996**, *2*, 88.
- [121] W.D. Wulff, W.E. Bauta, R.W. Kaesler, P.J. Lankford, R.A. Miller, *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 3642.
- [122] R. Tamion, C. Mineur, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8977.
- [123] J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 731.
- [124] T. Oh, M. Reilly, *Org.Prep.Proced.Int.* **1994**, *26*, 129.
- [125] S. Yamabe, D. Tatsuo, M. Tsutomu, *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 10994.
- [126] K. Matsumoto, A. Sera, *Synthesis* **1985**, 999.
- [127] F.-G. Klaerner, M.K. Diedrich, in 'The Chemistry of Dienes and Polyenes, Vol 1', Ed. Z. Rappoport, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1997.
- [128] K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2621.
- [129] B. Anderson, W.D. Wulff, T.S. Powers, S. Tribbitt, A.L. Rheingold, *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, *114*, 10784.
- [130] A. Heine, E.A. Stura, J.T. Yli-Kauhaluoma, C. Gao, Q. Deng, B.R. Beno, K.N. Houk, K.D. Janda, I.A. Wilson, *Science* **1998**, *279*, 1934.
- [131] T. Von Poll, J.O. Metter, G. Helmchen, *Angew.Chem.* **1985**, *97*, 116.
- [132] W. Oppolzer, *Angew.Chem.* **1984**, *96*, 840.
- [133] D.A. Evans, K.T. Chapman, J. Bisaha, *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 1238.
- [134] M.E. Jung, W.D. Vaccaro, K.R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893.
- [135] A. Pouilhes, E. Uriarte, C. Kouklovsky, N. Langlois, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1395.
- [136] H. Waldmann, *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 6133.
- [137] T. Kiyoshi, N. Hamada, T. Suenaga, K. Koga, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1990**, *2*, 426.
- [138] A.I. Meyers, C.A. Busacca, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6973.
- [139] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv.Chim.Acta* **1984**, *67*, 1397.
- [140] R. Tripathy, P.J. Carroll, E.R. Thornton, *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 7630.
- [141] E.J. Corey, S. Sarshar, D-H. Lee, *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 12089.
- [142] L. Claisen, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1912**, *45*, 3157.
- [143] R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew.Chem.* **1969**, *21*, 797.
- [144] S.B. Rutschmann, *Schweiz.Labor.Zeit.* **1986**, *43*, 193.
- [145] S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71.
- [146] B. Ganem, *Angew.Chem.Int.Ed.* **1996**, *35*, 936.
- [147] R.P. Lutz, *Chem.Rev.* **1984**, *84*, 205.
- [148] L.E. Overman, *Angew.Chem.* **1984**, 565.

- [149] D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847.
- [150] U. Kazmaier, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285.
- [151] R.E. Ireland, P. Wipf, J. Xiang, *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 3572.
- [152] H.Y. Yoo, K.N. Houk, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 2877.
- [153] J.J. Gajewski, J. Emrani, *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 5733.
- [154] V. Aviyente, H.Y. Yoo, K.N. Houk, *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 6121.
- [155] K.N. Houk, J. Gonzales, Y. Li, *Acc.Chem.Res.* **1995**, *28*, 81.
- [156] K.N. Houk, Y. Li, J.D. Evanseck, *Angew.Chem.* **1992**, *104*, 711.
- [157] C.S. Wilcox, R.E. Babston, *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 6636.
- [158] P.A. Bartlett, C.F. Pizzo, *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 3896.
- [159] D.A. Evans, J.V. Nelson, *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 774.
- [160] F.A. Anet, 'Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes, and Related Hydroaromatics Compounds', VCH, Weinheim, Germany, 1989, p. 1.
- [161] D. Cremer, K.J. Szabo, in 'Conformational Behavior of Six-Membered Rings', Ed. E. Juaristi, VCH Weinheim, Germany, 1995, p. 59.
- [162] S.McN. Sieburth, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1994**, 1663.
- [163] E.J. Corey, N.F. Feiner, *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 757.
- [164] J.D. Hepworth, C.D. Gabbutt, B.M. Herom, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 5', Ed. A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Elsevier, Oxford, 1996, p 301.
- [165] R.E. Ireland, P. Maienfisch, *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 640.
- [166] I. Hanna, P. Wlodyka, *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 6985.
- [167] H. Bouchard, P.Y. Renard, J.Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5953.
- [168] M.P. Edwards, S.V. Ley, S.G. Lister, B.D. Palmer, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1983**, *11*, 630.
- [169] L. Colombo, G. Casiraghi, A. Pittalis, G. Rassa, *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 3897.
- [170] R.E. Ireland, M.G. Smith, *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 854.
- [171] R.E. Ireland, D.W. Norbeck, G.S. Mandel, N.S. Mandel, *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, *107*, 3285.
- [172] R.E. Ireland, M.D. Varney, *J.Org.Chem.* **1983**, *48*, 1829.
- [173] R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C.S. Wilcox, *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 48.
- [174] H. Uchiyama, M. Kawano, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Chem.Lett.* **1987**, 351.
- [175] R.E. Ireland, J-P. Vevert, *Can.J.Chem.* **1981**, *59*, 572.
- [176] R.E. Ireland, J-P. Vevert, *J.Org.Chem.* **1980**, *45*, 4259.
- [177] C.B. Chapleo, P. Hallett, B. Lythgoe, I. Waterhouse, P.W. Wright, *J.Chem.Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 1211.

- [178] 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.
- [179] P.A. Bartlett, J.F. Barstow, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 623.
- [180] P.A. Bartlett, J.F. Barstow, *J.Org.Chem.* 1982, 47, 3933.
- [181] M.J. Fisher, C.D Myers, J. Joglar, S.-H. Chen, S.J. Danishefsky, *J.Org.Chem.* 1991, 56, 5826.
- [182] R.E. Ireland, P.G.M. Wutz, B. Ernst, *J.Am.Chem.Soc.* 1981, 103, 3205.
- [183] R.E. Ireland, J.D. Armstrong, J. Lebreton, R.S Meissner, M.A. Rizzacasa, *J.Am.Chem.Soc.* 1993, 115, 7152.
- [184] D.P. Curran, P.B. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2031.
- [185] G.A. Kraus, P.J. Thomas, *J.Org.Chem.* 1986, 51, 503.
- [186] T. Rosen, M. Watanabe, C.H. Heathcock, *J.Org.Chem.* 1984, 49, 3657.
- [187] M.J. Begley, A.G. Cameron, D.W. Knight, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1986, 1933.
- [188] S. Kobayashi, M. Horibe, Y. Saito, *Tetrahedron* 1994, 50, 9626.
- [189] R.L. Funk, T.A. Olmstead, M. Parvez, J.B. Stallman, *J.Org.Chem.* 1993, 58, 5873.
- [190] A.S. Pilcher, P. DeShong, *J.Org.Chem.* 1993, 58, 5130.
- [191] K.E. Harding, T.H. Tiner, in 'Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4', Ed. B.M. Trost, Pergamon Press, New-York, 1991, p. 363.
- [192] A.K. Rappe, C.J. Casewit, K.S. Colwell, W.A. Goddard-III, W.M. Skiff, *J.Am.Chem.Soc.* 1992, 114, 10024.
- [193] L.A. Castonguay, A.K. Rappe, *J.Am.Chem.Soc.* 1992, 114, 5832.
- [194] A.K. Rappe, K.S. Colwell, *Inorg.Chem.* 1993, 32, 3438.
- [195] R. Bacourt, *Top.Stereochem.* 1974, 8, 159.
- [196] R. Kühlmeyer, R. Keller, R. Schwesinger, T. Netscher, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem.Ber.* 1984, 117, 1765.
- [197] W. Auf der Heyde, W. Lüttke, *Chem.Ber.* 1978, 111, 2384.
- [198] H.R. Buys, *Recl.trav.chim.pay.B* 1969, 88, 1003.
- [199] S.C Mayer, A.J. Pfizenmayer, R. Cordova, W-R. Li, M.M. Jouillé, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 519.
- [200] E.D. Weiler, J.J. Brennan, *J.Heterocycl.Chem.* 1978, 15, 1299.
- [201] K.F. Burri, *Helv.Chim.Acta* 1990, 73, 69.
- [202] A.B. Evin, A. Lam, J. Blyskal, *J.Org.Chem.* 1970, 35, 3097.
- [203] M. Akiyama, K. Shimizu, S. Aiba, F. Banba, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1980, 2122.
- [204] R.J. Stoodley, W-H. Yuen, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* 1997, 1371.
- [206] H. Waldman, *Liebigs Ann.Chem.* 1990, 671.
- [207] J. Barluenga, F. Aznar, A. Martin, S. Barluenga, S. Garcia-Granda, A.A. Paneque-Quevedo, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* 1994, 7, 843.

- [208] J. Christoffer, K.H. Doetz, *Chem.Ber.* **1995**, *128*, 157.
- [209] B.M. Trost, *Angew.Chem.Int.Ed.* **1995**, *34*, 259.
- [210] C. Ruppin, P.H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6323.
- [211] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1993**, 2999.
- [212] G.W. Klumpp, H. Bos, M. Schakel, R.F. Schmitz, J.J. Vrielink, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *39*, 3429.
- [213] D.W. Cameron, M.G. Looney, J.A. Pattermann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7555.
- [214] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [215] J.M. McIntosh, R. Thangarasa, N.K. Foley, D.J. Ager, D.E. Froen, R.C. Klix, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1967.
- [216] S. Antus, *Liebigs Ann.Chem.* **1978**, 107.
- [217] *Chemical Abstracts* **1960**, 8733.
- [218] I. Fleming, D. Higgins, N.J. Lawrence, A.P. Thomas, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1992**, 3331.
- [219] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.,Sect A* **1990**, *46*, 273.
- [220] G.M. Sheldrick, 'Program for Crystal Structure Refinement', University of Göttingen, Germany, 1997.
- [221] H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, '¹³C-NMR-Spektroskopie', G. Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 1984.

ANHANG

I. Molecular Mechanics Rechnungen

Benutztes Kraftfeld

UFF (Universal Force Field, installiert in Cerius 3 [192-194]).

Energierterme

Valenzterme: Bindungswinkel, Valenzwinkel, Torsionswinkel, Inversionen.

Valenz Kreuzterme: alle.

Nichtbindende Wechselwirkungen: Van der Waals, Coulomb.

Atomtypen und Hybridisierung

C_R	aromatische C, trigonal	O_2	Carbonylgruppe, trigonal
N_R	aromatische N, trigonal	C_2	Doppelbindung C=C, trigonal
O_R	Ether, tetraedrisch	C_3	Einfachbindung C-C, tetraedrisch
H_	alle H-Atome.		

Details der Rechnungen

Minimierungs Algorithmus: Smart minimizer (beginnt mit "steepest descent method", dann ABNR und Quasi Newton-Methode, endet mit der Truncated Newton Methode).

Endkriterium: 0.1 kcal mol⁻¹.

Maximale Zahl der Iterationen: 5000.

Konvergenzkriterien: high convergence (RMS force = 1E-3 pro Atom, RMS displacement = 1E-5 overall).

In der Berechnung der Konformation der Verbindung *rac*-124₂^{II} wurden die Positionen C(4)-C(3)-C(2)-O, ausgehend von der Konformation der Verbindung *rac*-124₁^I fixiert.

II. Röntgenstrukturanalysen

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen der Verbindungen **10e**, *rac*-**117** und *rac*-**124** wurden auf einem Stoe Imaging Plate Diffraktometer System (IPDS, Stoe & Cie 1995, MoK α , Graphit-Monochromator, $\lambda=0.71073\text{\AA}$), die der Verbindung *rac*-**116e** auf einem Stoe-Siemens AED2 4-Kreis-Diffraktometer (ebenfalls MoK α -Strahlung) durchgeführt. Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden mit Hilfe des Programms SHELXS-97 [219] gelöst. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotropisch mit dem Programm SHELXL-97 [220] mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in die Berechnungen miteinbezogen und als "riding atoms" mit den entsprechenden SHELXL-97-Parametern verfeinert. Die Abbildungen im Text sind mit dem Programm Schakal [114] erzeugt.

Die Verbindung **10e** kristallisierte in der unsymmetrischen Raumgruppe $P 2_1$ mit zwei unabhängigen, aber leicht unterschiedlichen Molekülen pro asymmetrischer Einheit. Die Struktur wurde als Racemat mit den Anteilen 0.6 und 0.4(1) verfeinert. Eine Fehlordnung wurde für die *tert.*-Butylgruppe eines der Moleküle festgestellt. Diese Gruppe rotiert leicht um die Bindung C(35)-Si(2).

In Verbindung *rac*-**116e** wurde das H-Atom der Carboxylatgruppe durch eine "Fourier difference map" lokalisiert. In der Kristallstruktur von *rac*-**116e** wurde ein stark fehlgeordnetes Molekül Chloroform lokalisiert.

Tabelle I: Mess- sowie Verfeinerungsdaten der Einkristallröntgenstrukturanalysen

	10c	rac-116c	rac-117	rac-124
Summenformel	$C_{20}H_{25}NO_4Si$	$C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_6$	$C_{24}H_{18}N_2O_6$	$C_{21}H_{23}NO_6$
Molekulargewicht	371.5	549.8	430.4	385.4
Kristalleigenschaften	farblose Plättchen	transparenter Block	transparenter Block	transparente Plättchen
Kristallsystem	monoklin	triklin	triklin	triklin
Raumgruppe	$P 2_1$	$P \bar{1}$	$P \bar{1}$	$P \bar{1}$
Z	4	2	2	2
d_{kalk} [g/cm^{-3}]	1.174	1.445	1.378	1.249
$\mu(MoK\alpha)$ [mm^{-1}]	0.134	0.41	0.101	0.092
Kristallgrösse [mm]	0.65x0.40x0.15	0.65x0.49x0.23	0.70x0.50x0.40	0.70x0.60x0.25
a [Å]	8.191(1)	10.261(3)	7.894(2)	9.859(1)
b [Å]	23.442(2)	11.610(3)	11.426(3)	10.652(1)
c [Å]	11.342(1)	11.818(4)	12.057(4)	11.350(2)
α [°]	90	76.81(3)	101.78(4)	109.68(2)
β [°]	105.12(1)	67.38(3)	97.43(4)	91.90(2)
γ [°]	90	87.40(2)	98.91(3)	11.77(1)
V [Å ³]	2102.4(3)	1263.9(7)	1037.2(5)	1025.1(2)

Tabelle I: (Fortsetzung)

	10e	rac-116e	rac-117	rac-124
Anzahl der Reflexe zur Verfeinerung der Zellkonstanten	5000	24 (plus Äquivalente)	5000	4003
Θ -Bereich [°]	2.15-25.08	11.6-18.6	2.15-25.08	2.15-25.08
Messtechnik	Φ oscillation scans	$\omega/2\Theta$	Φ oscillation scans	Φ oscillation scans
Θ -max [°]	25.92	25.05	25.87	25.94
Anzahl der Standards		3		
Variation [%]		<1		
gemessene Reflexe	16514	4709	8121	7995
unabhängige Reflexe	7956	4709	3738	3701
beobachtete Reflexe	3934	3504	2453	1974
endgültige R-Indices [$>2\sigma(I)$]* ¹ * ²	$R_1 = 0.0658$ $wR_2 = 0.1409$	$R_1 = 0.0701$ $wR_2 = 0.1669$	$R_1 = 0.0328$ $wR_2 = 0.0816$	$R_1 = 0.0385$ $wR_2 = 0.0848$
R-Indices (alle Daten)* ¹ * ²	$R_1 = 0.1258$ $wR_2 = 0.1606$	$R_1 = 0.0981$ $wR_2 = 0.1978$	$R_1 = 0.0568$ $wR_2 = 0.0881$	$R_1 = 0.0842$ $wR_2 = 0.0954$
goodness of fit* ³	0.864	1.138	0.904	0.815
max. Δ/σ - Verhältnis	0.018	0.017	0.039	0
Restelektronen- dichte max/min [$e\text{\AA}^{-3}$]	0.368/-0.246	0.514/-0.547	0.115/-0.135	0.201/-0.158
Messtemperatur [K]	223(2)	293(2)	293(2)	223(2)

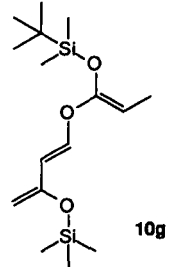
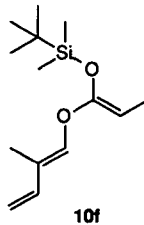
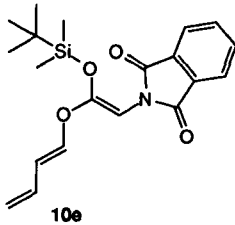
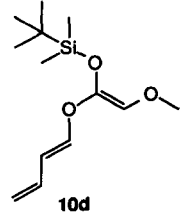
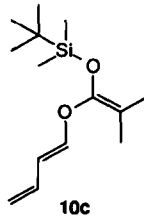
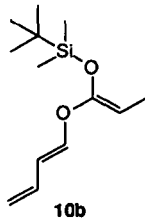
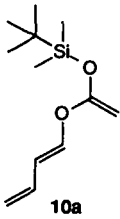
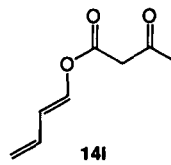
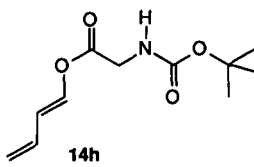
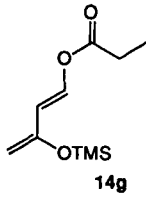
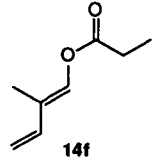
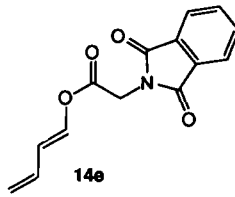
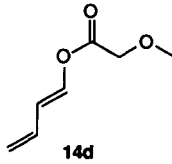
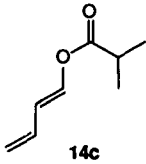
*¹ $R_1 = \Sigma(F_0 - F_c) / \Sigma F_0$

*² $wR_2 = [\Sigma w(F_0^2 - F_c^2)^2 / \Sigma (wF_0^4)]^{1/2}$

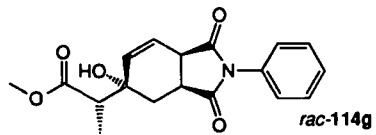
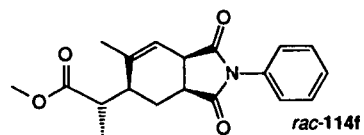
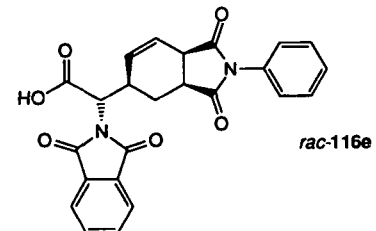
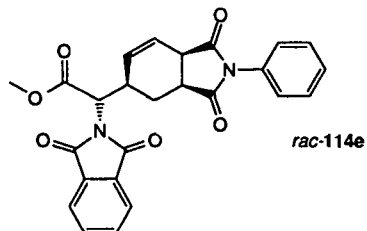
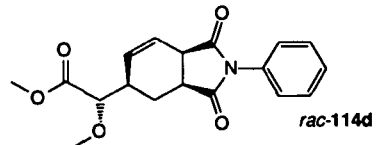
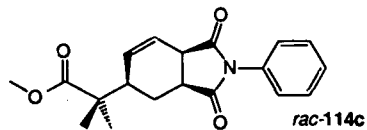
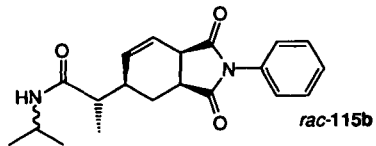
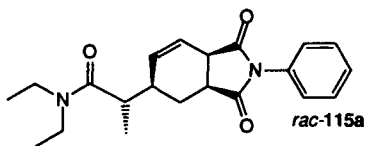
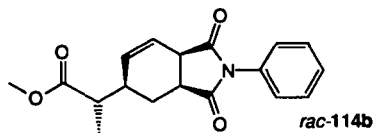
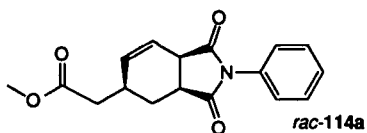
*³ goodness of fit = $[\Sigma w(F_0 - F_c)^2 / (n-p)]^{1/2}$

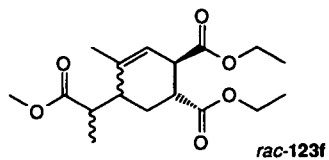
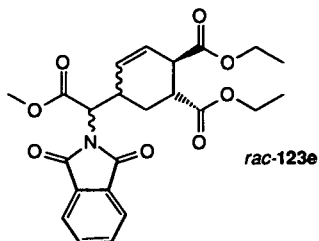
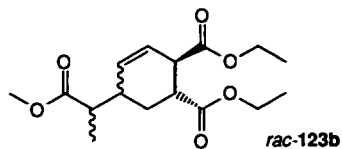
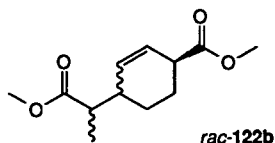
III. Liste der neuen Verbindungen

III.1. Ester 14 und Ketenacetale 10



III.II. Tandemprodukte mit NPM



III.III. Tandemprodukte mit acyclischen Dienophilen**III.IV. Diels-Alder-Produkte**