

Versuche zur enantiomerenreinen Synthese des Chatancins, 1. Mitt. Synthese von (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*,8*S*,3'*S*)-2-(4'-Benzyloxy-3'-methylbutoyl)-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo[4.4.0]decan-4-on

W. D. Aichberger¹, J. Aigner¹, E. Gössinger¹, K. Gruber² und G. Menz¹

¹ Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien

² Institut für Physikalische Chemie, Universität Graz, A-8010 Garz

Approach to the Synthesis of Enantiomerically Pure Chatancin. I. Synthesis of (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*,8*S*,3'*S*)-2-(4'-Benzyloxy-3'-methylbutoyl)-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo[4.4.0]decan-4-on

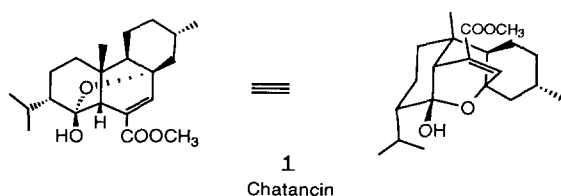
Summary. Our first target on the way towards the synthesis of enantiomerically pure chatancin is the preparation of the title compound. The cycloadduct of 5,5-dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorocyclopentadiene and thymoquinone is stereo- and regioselectively reduced to the tricyclic ketoalcohol **4**, which by nucleophilic cyclisation and reductive removal of the keto group as well as the chlorine atoms yielded a tetracyclic dimethoxyketal. Acidic hydrolysis freed the keto group, which now was treated with a chiral lithium alkyl compound derived from methyl (*R*)-2-methyl-3-hydroxypropionate in few steps. The resulting stereomeric tertiary alcohols were fragmented and the decalinones thus obtained separated. X-ray analysis permitted the determination of the absolute configuration of these decalinone derivatives.

Keywords. Chatancin; Stereoselective Synthesis; Enantiomerically pure highly substituted decalinones, acidic fragmentation.

Einleitung

Chatancin (**1**) wurde im Rahmen eines groß angelegten Suchprogrammes nach physiologisch wirksamen Inhaltsstoffen aus Meerestieren entdeckt. 1.15 g dieses Diterpens konnten aus 100 kg einer Weichkorallenart (*sarcophyta* sp.) isoliert werden [1, 2]. Es zeigt antagonistische Wirkung gegenüber dem blutplättchen-aktivierenden Faktor (PAF) und stellt somit ein potentielles Therapeutikum gegen niedrigen Blutdruck, Erkrankungen des respiratorischen Trakts und gegen cardio-vaskuläre und entzündliche Erkrankungen dar [3].

Chatancin wurde bisher noch nicht synthetisiert. Das sauerstoffüberbrückte Dodekahydrophenanthrensystem mit der ungewöhnlichen Anordnung seiner Substituenten und den 7 stereogenen Zentren stellt ein lohnendes Syntheseproblem dar, für dessen Lösung wir auf die von uns vor wenigen Jahren erarbeitete

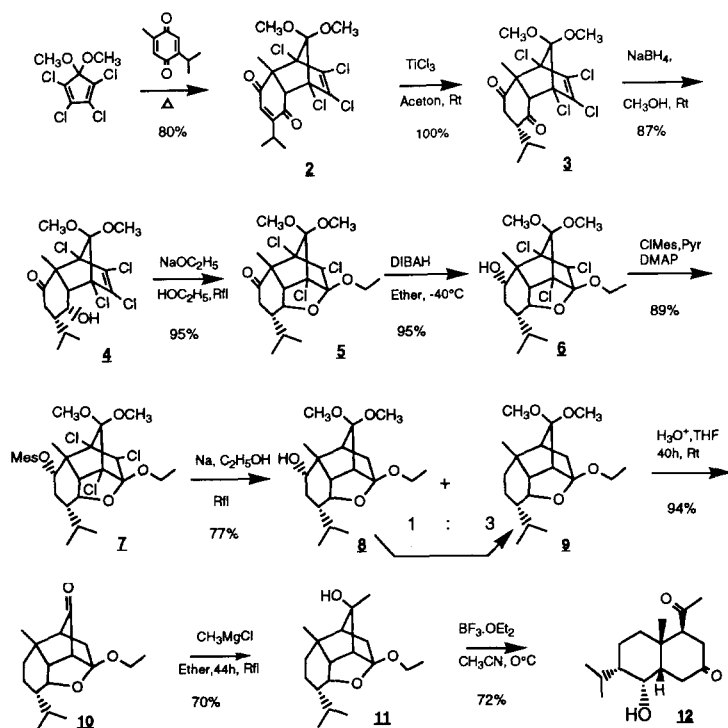


Schema 1

Anellierungsmethode [4] zurückgegriffen haben. Dabei führt eine *Diels–Alder*-Reaktion mit billigen, symmetrischen Ausgangsmaterialien und nachfolgende Reduktion einer Doppelbindung des Addukts sterisch einheitlich zu vier der sieben chiralen Zentren. Regio- und stereoselektive Ketonreduktion liefert ein weiteres chirales Zentrum. Der dritte Ring des Perhydrophenanthrens-systems wird mit dem chiralen Baustein (*R*)-3-Hydroxyisobuttersäuremethylester aufgebaut. Damit ist das sechste chirale Zentrum eingebaut und die enantiomerenreine Darstellung des Zielmoleküls gewährleistet. Durch selektive α -Hydroxylierung soll das siebente chirale Zentrum generiert werden.

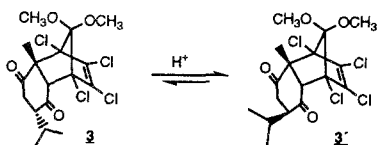
Ergebnisse und Diskussion

Thymochinon, das leicht aus billigem Thymol hergestellt werden kann [5], wird in guten Ausbeuten an 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorcyclopentadien addiert, vorausgesetzt, diese *Diels–Alder*-Reaktion wird bei Temperaturen unter 125 °C durchgeführt [6]. Der resultierende Tricyclus **2** (Schema 2) wird mit Titantrichlorid sterisch einheitlich zum Diketon **3** mit endo-ständiger Isopropylgruppe reduziert [7].



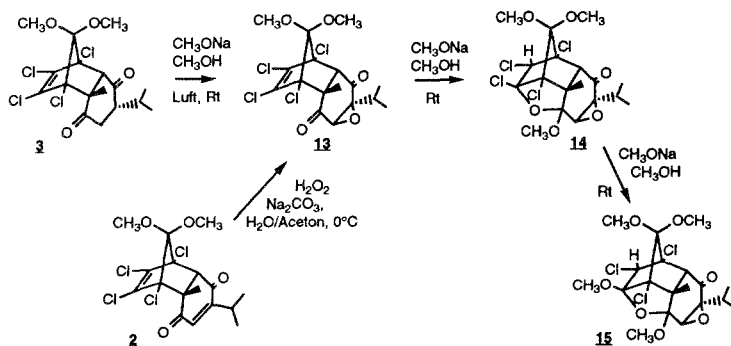
Schema 2

Die relative Konfiguration am neuentstandenen stereogenen Zentrum wurde durch Messung des Differenz-Kern-Overhauser-Effekts abgeklärt. Durch Einstrahlen bei der Resonanzfrequenz der Wasserstoffatome der angulären Methylgruppe beziehungsweise des Brückenkopfwasserstoffatoms wird die Intensität des Signals des Wasserstoffatoms in geminaler Stellung zur Isopropylgruppe verstärkt. Das ist aber nur bei endständiger Isopropylgruppe möglich. Die ausschließliche Bildung des endosubstituierten Produkts spricht für einen kinetisch kontrollierten Reaktionsablauf. Zur Überprüfung dieser Annahme haben wir versucht, das Gleichgewichtsgemisch der beiden Stereoisomeren **3** und **3'** durch Säurebehandlung zu erhalten. Das gelingt allerdings erst unter sehr drastischen Bedingungen. Erst nach zweitägigem Kochen in Toluol/Trifluoressigsäure (2:1) unter Argonatmosphäre kann sowohl ausgehend von **3** wie auch vom stereoisomeren **3'** das Gleichgewichtsgemisch **3:3'** = 1:2 erhalten werden.



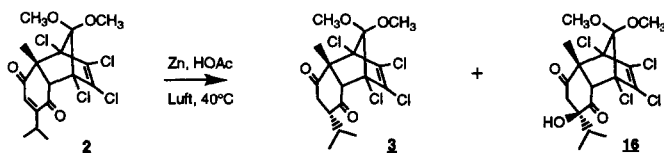
Schema 3

Eine weitere erwähnenswerte Eigenschaft von **3** ist dessen große Sauerstoffempfindlichkeit, besonders in Gegenwart von Basen. So ist **3** unter Luftausschluß in 0.2M Natriummethylatlösung in Methanol über viele Stunden stabil, an der Luft allerdings setzt es sich in 3 Stunden nahezu quantitativ in das Epoxid **13** um. **13** seinerseits reagiert mit Methylat weiter über das Anion des Halbacetals und intramolekulare nucleophile Addition an die dichlorsubstituierte Doppelbindung zum Pentacyclus **14** und in der Folge durch nucleophile Substitution zum Triketal **15**. Die Bildung von **13** könnte durch die Oxidation des Enolats mit Luftsauerstoff (Barton-Oxidation [8]) erklärt werden. Das entstandene α -Ketoxyhydroperoxid würde dann vom benachbarten Enolatcarbanion angegriffen und lieferte das Epoxid. (Interessanterweise berichten *Dauben et al.* [9] die Bildung des 2-En-1,4-dions aus einem 1,4-Keton unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen). Daß die Epoxidbildung aus dem α -Ketoxyhydroperoxid sehr leicht abläuft, kann durch Umsetzen von **2** mit Wasserstoffperoxid in mäßig basischer Lösung gezeigt werden [10]. Dabei wird innerhalb von 30 Minuten das Epoxid **13** gebildet. Die Identität der beiden unterschiedlich hergestellten Oxidationsprodukte stellt den Strukturbeweis für **13** dar. Daß **14** und **15** Folgeprodukte sind, kann dadurch gezeigt werden, daß das Epoxid **13** in 0,2M methanolischer Methanolatlösung unter Luftausschluß in die Pentacyclen **14** und **15** übergeht. Daß der regioselektive Methanolatangriff auf das der angulären Methylgruppe benachbarte Carbonyl-Kohlenstoffatom erfolgt, kann den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Pentacyclen **14** und **15** entnommen werden, bei denen eine *long range*-Kopplung zwischen dem Brückenkopfwasserstoffatom und dem Wasserstoffatom geminal zum Chloratom nachgewiesen werden kann.



Schema 4

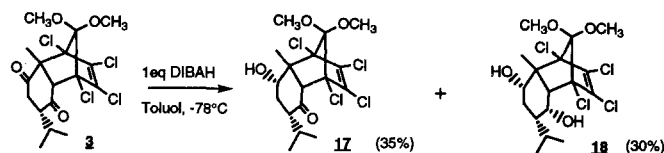
Allerdings ist **3** auch in neutraler und saurer Lösung nicht inert gegen Sauerstoff, was die Reinigung der Verbindung erschwert und die schlechten Ausbeuten der Reduktion von **2** mit Zink in Eisessig [11] an der Luft bei 40 °C erklärt; denn hier werden neben dem erwünschten Produkt **3** bis zu 37% des hydroxylierten Produktes **16** isoliert [6].



Schema 5

Die selektive Monoalkoholbildung mit Natriumborhydrid im Überschuß ist an sechsgliedrigen cyclischen 1,4-Diketonen beobachtet worden [12] und führt auch mit Diketon **3** in guter Regioselektivität (**4**:**17** = 6,7:1) und sterisch einheitlich zum Monoalkohol **4**.

Erwähnenswert erscheint, daß im Gegensatz dazu die Reduktion mit einem Äquivalent Diisobutylaluminiumhydrid neben Ausgangsmaterial und Diol **18** ausschließlich den regio-isomeren Monoalkohol **17** liefert [6].



Schema 6

Behandeln des Monoalkohols **14** mit Natriummethanolat in Ethanol führt in hoher Ausbeute zu nucleophilem Ringschluß und nachfolgender Substitution [13, 4a] und damit zum Tetracyclus **5**. Als recht schwierig erweist sich die Deoxygenierung der verbliebenen Ketogruppe. Die starke Abschirmung durch das *peri*-ständige Chloratom und die benachbarte, anguläre Methylgruppe behindern den Angriff auf die Ketogruppe, sodaß die üblicherweise verwendeten milden Deoxygenierungsmethoden [14, 15] versagen. So kann weder das Tosylhydrazon noch das 1,3-Dithiolan hergestellt werden. Deshalb wird mit Diisobutylaluminiumhydrid der *endo*-Alkohol **6** erzeugt (Natriumborhydrid greift diese Stellung unter den üblichen Bedingungen selbst bei Zugabe von CeCl_3 [16] nicht an).

Wiederum waren zahlreiche Versuche notwendig, um einen Angriff auf die Hydroxylgruppe zu erreichen [17]. So muß die Deoxygenierung nach *Barton* [18] verworfen werden, weil die Umsetzung in die notwendigen Thionsäure- bzw. Xanthogensäurederivate nicht gelingt. Ebenso wenig kann das Phosphorsäureamid [19] erhalten werden, und selbst von den doch recht reaktiven Sulfonsäurehalogeniden kann nur Mesylsäurechlorid mit der Hydroxylgruppe in guten Ausbeuten zum Sulfonat **7** umgesetzt werden. Ausgehend von Sulfonaten sind mehrere Hydrogenolysemethoden bekannt [20], um zur entsprechenden Methylengruppe zu gelangen. Doch sämtliche gängigen Methoden versagen. So liefert weder Behandeln mit Lithiumaluminiumhydrid [20a] noch mit Lithiumtriethylborhydrid [20b] noch mit Natrium in Ammoniak [20c] das erwünschte Produkt. Versuche, das Mesylat ins leichter reduzierbare Jodid umzuwandeln, mißlingen ebenso wie die basische β -Eliminierung des Mesylats.

Erfreulicherweise kann die Reduktion des Mesylats durch Natrium in Alkohol

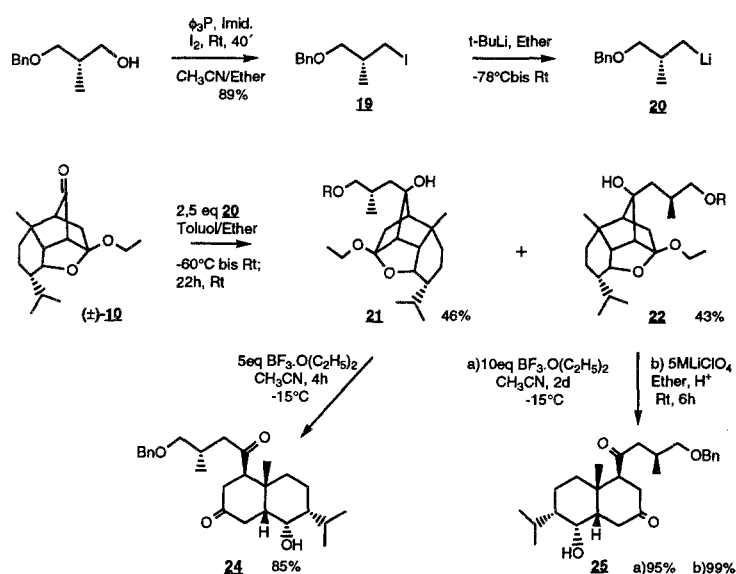
erreicht werden. Hier überwiegt im Gegensatz zur Reduktion mit Natrium in Ammoniak die Spaltung der C–O-Bindung des Mesylats die reduktive Öffnung der C–S-Bindung der Sulfoneinheit, sodaß bei gleichzeitiger Entchlorierung [21] hauptsächlich das erwünschte Ketal **9** entsteht. Als Nebenprodukt wurde der Alkohol **8** isoliert, der ebenfalls ins Mesylat übergeführt werden kann und mit Natrium in Ethanol zum Teil in **9** umgesetzt werden kann.

Der *endo*-Alkohol **8** kann auch direkt aus **4** hergestellt werden, indem der ethanolischen Ethanolatlösung von **4** Natrium in kleinen Stücken zugesetzt wird. Dadurch tritt nach der nucleophilen Cyclisierung und Substitution noch Entchlorierung und Reduktion der Ketogruppe ein. Jedoch sind die Ausbeuten dieser Eintopfreaktion schwankend und generell geringer als der stufenweise Umsatz.

Das Dimethoxyketal **9** kann in hohen Ausbeuten sauer zum Keton **10** hydrolysiert werden. Dieses Keton soll nun mit der chiralen Seitenkette verknüpft werden.

Um dieses chirale Material sparsamer einsetzen zu können, wurden zuerst orientierende Versuche mit der Methyleinheit als Seitenkette unternommen. Bedingt durch die anguläre Methylgruppe erfolgt der Angriff des Methylmagnesiumchlorids auf die Ketogruppe von **10** in einer langsamen Reaktion ausschließlich von der *gegenüberliegenden* Seite und führt dabei einheitlich zum tertiären Alkohol **11**. Daß die Methylgruppe tatsächlich *anti* zur angulären Methylgruppe steht, konnte durch den Differenz-Kern-Overhauser-Effekt nachgewiesen werden, da Einstrahlen bei der Resonanzfrequenz der neu eingeführten Methylgruppe die Intensität der Protonensignale des zur Ethoxygruppe vicinalen, *exo*-ständigen Ringprotons erhöht. Wie von einfacheren Modellen bekannt ist, fragmentiert der so konfigurierte tertiäre Alkohol leicht [4c]. Tatsächlich führt die Umsetzung mit Bortrifluoridetherat in Acetonitril bei 0°C in guten Ausbeuten zum Decalinonderivat **12**. (Entsprechend ihrem Modellcharakter sind die beiden letzten Stufen nicht optimiert).

Zur Herstellung der chiralen Seitenkette wird von käuflichem (*R*)-3-Hydroxyisobuttersäuremethylester ausgegangen. Dieser Hydroxyester kann nach *White et al.* [22] in das Jodid **19** umgewandelt werden. Wir haben jedoch für die Umwandlung der Hydroxygruppe ins Jodid die Methode nach *Corey et al.* [23] verwendet, weil



Schema 7

sie kürzer und in unseren Händen ausbeutemäßig günstiger ist als der von *White* eingeschlagenen Weg über das Tosylat und Umwandlung ins Jodid. Das Jodid **19** wird mit *t*-Butyllithium in das erwünschte Lithiumorganyl **20** ummetalliert [24] und Keton **10** zugetropft.

Wie schon die Vorversuche mit Methylmagnesiumchlorid als Addenden zeigen, wird das Keton **10** nur langsam von einer Seite der Ketogruppe angegriffen. Bei Einsatz äquivalenter Mengen an Reaktanden und Ether als Lösungsmittel entsteht in 66% Ausbeute ein 3:1 Gemisch der beiden Diastereomeren **21** und **22**. Wie weiter unten gezeigt werden kann, handelt es sich bei dem bevorzugt gebildeten Stereomeren um den unerwünschten tertiären Alkohol **21**. Es bedurfte zahlreicher Variationen der einzelnen Parameter dieser Reaktion [25], bis durch Umsetzen von **20** mit 0.4 Äquivalenten Keton **10** in Toluol:Ether (1:1) bei Raumtemperatur nach 22 Stunden in guten Ausbeuten (86%) ein 1.07:1 Gemisch der beiden Alkohole **21:22** erreicht werden konnte.

Veränderung der Komplexierungsfähigkeit durch Zusatz von Tetramethylethylendiamin oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel bringt keine Verbesserung des Stereoisomerenverhältnisses bei geringeren Ausbeuten. Ebenso wenig gelang es bisher durch Einsatz anderer Metallalkyle, hergestellt aus der Lithiumverbindung durch Zusatz von Metallsalzen (TiCl_4 , AlCl_3 , CeCl_3 , ZnCl_2 , *TMEDA*, MgBr_2 und Cu(I)CN), das Stereoisomerenverhältnis zu verbessern. Statt dessen werden vermehrt Nebenreaktionen beobachtet wie Fragmentierung (Al- und Ti-Verbindungen) und Reduktion. Im letzteren Fall wird der sekundäre Alkohol **23** erhalten. Die Struktur von **23** kann durch Darstellung der identischen Verbindung aus **10** durch Reduktion mit *Redal* und durch spektroskopische Daten einschließlich des Differenz-Kern-Overhauser-Effekts festgelegt werden [25].

Die Trennung der beiden tertiären Alkohole ist schwierig und benötigt mehrfaches Chromatographieren an Kieselgel. Wie gezeigt werden kann, ist die Trennung auf dieser Stufe nicht unerlässlich, da die nachfolgende Fragmentierung der beiden Alkohole mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit abläuft. Werden die Bedingungen der Modellreihe gewählt (Überschuß an Bortrifluoretherat als Lewisäure, Acetonitril als Lösungsmittel bei 0 °C), so fällt neben den erwarteten Decalinonen **24** und **25** ein untrennbares Gemisch aus Fragmentierungsprodukten an, die nach den Olefinsignalen im ^1H - sowie im ^{13}C -NMR-Spektrum [25] zu urteilen, zusätzliche Eliminierung erlitten haben. Durch Senken der Reaktions-temperatur kann diese Eliminierung weitgehend unterbunden werden. Bei -15 °C fragmentiert der tertiäre Alkohol **21** bei Zugabe von 5 Äquivalenten Bortrifluoridetherat in Acetonitril in 4 Stunden vollständig und liefert nach der Aufarbeitung in 85% Ausbeute das Decalinonderivat **24**. Dagegen benötigt der stereoisomere Alkohol **22** bei Zugabe von 10 Äquivalenten Bortrifluoridetherat bei -15 °C 2 Tage, um fast vollständig zum Decalinonderivat **25** zu fragmentieren. Zum Nachweis der Absolutkonfiguration der Decalinone wurde eine Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **24** vorgenommen. Da die Absolutkonfiguration des chiralen Zentrums der Seitenkette bekannt ist, kann auf die Absolutkonfiguration der Gesamtmolekel geschlossen werden. Dadurch kann **24** als das unerwünschte stereoisomere Decalinon identifiziert werden. Trotz des unterschiedlichen Reaktionsverhaltens sind weder die Alkohole noch die daraus entstehenden Decalinone in ihrem chromatographischen Verhalten gut unterscheidbar, sodaß zur Reindarstellung des erwünschten Decalinons **25** folgender Weg eingeschlagen wird: Die stereoisomeren Alkohole **21** und **22** werden ungetrennt den Fragmentierungsbedingungen für **21**

unterworfen. Die Reaktion wird bei -18°C nach 8 Stunden abgebrochen und das Reaktionsgemisch chromatographisch getrennt. Damit erhält man **24** und den reinen, tertiären Alkohol **22**, der nun in 5 M etherischer LiClO_4 -Lösung und Kamphersulfonsäure in 6 Stunden bei Raumtemperatur in 99% Ausbeute in (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*,8*S*,3'*S*)-2-(4'-Benzyloxy-3'-methylbutoyl)-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo[4.4.0]decan-4-on (**25**) übergeht.

Die Wahl des relativ billigen chiralen (*R*)-3-Hydroxyisobuttersäureesters als Startmaterial und seine sehr einfache Umwandlung in die benötigte Alkylmetallverbindung rechtfertigen ökonomisch die Überführung in die chirale Verbindung nach einer verhältnismäßig größeren Stufenanzahl. Auch die Ausgangsmaterialien für die *Diels–Alder*-Reaktion sind billig. Zudem sind die Schritte bis zum Monoketon **10** einfach und in guten bis sehr guten Ausbeuten durchführbar.

Experimentelles

Die Aufnahmen der NMR Spektren erfolgten auf einem Bruker WM 250- bzw. AM 400 WB-Gerät. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) beziehen sich auf Tetramethylsilan. Die Zuordnung der Signale und ihrer Kopplungskonstanten (in Hz) wurde auf Grund von Doppelresonanzversuchen vorgenommen. Zur Aufklärung der Verbindungen **21**, **22**, **24** und **25** wurden zusätzlich H,H-COSY- und C,H-COSY-Experimente durchgeführt. Die Infrarotspektren wurden mit Hilfe des Gerätes FTIR-Spektrometer 1600, Perkin Elmer, in Lösung oder in Substanz auf einem Siliciumplättchen gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop mit Heiztisch (nach Kofler) bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} der Fa. Merck verwendet und die Flecken durch Bedampfen mit Jod bzw. durch Besprühen mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ und Erhitzen sichtbar gemacht. Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 der Korngröße 0.04–0.063 mm von Merck mit 0.6 bar Überdruck durchgeführt.

2: (\pm)-(1*S**,2*S**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo-[6.2.1.0^{2,7}]undec-4,9-dien-3,6-dion ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{O}_4$, MG = 428.1)

1.9 g einer äquimolaren Mischung von Thymochinon und 1,2,3,4-Tetrachlor-5,5-dimethoxycyclopentadien werden unter Ar, eingeschmolzen in einem Bombenrohr, 5 Tage auf 118°C erhitzt. Das teilweise kristalline, in Methylenchlorid gut lösliche Reaktionsprodukt ergibt bei Säulenchromatographie mit Petrolether/Ether 100:8 neben ca. 10% an nicht umgesetztem Thymochinon 1.44 g **2** (76%), das nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallin anfällt. Umkristallisieren aus Petrolether/Ether liefert **2** als gelbe Nadeln.

Fp: $156.5\text{--}158^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 6.44 (d, 1H, $J_{4,1'} = 1$) H-4; 3.63 (s, 3H) OCH_3 ; 3.55 (s, 3H) OCH_3 ; 3.50 (s, 1H) H-7; 2.96 (dhept, 1H, $J_{1',4} = 1$, $J_{1',2'} = J_{1',1'} = 7$) H-1'; 1.62 (s, 3H) $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 1.12 (d, 3H, $J_{2',1'} = 7$) H-2'; 1.09 (d, 3H, $J_{2',1'} = 7$) H-2'. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 195.0, 192.4 (C-3,6); 160.9 (C-5); 136.4 (C-4); 132.0, 129.0 (C-9, 10); 111.8 (C-11); 79.5, 77.4 (C-1, 8); 61.6 (C-7); 57.5 (C-2); 52.9, 51.7 (OCH_3); 27.3 (C-1'); 16.9, 16.7, 16.1 (CH_3). IR: 2995, 2880, 2850, 1675, 1660, 1620, 1605 cm^{-1} . MS (m/z (%)): 426/428/430 (0.3/0.5/0.2, M^+); 391/393/395 (100/96/34, $\text{M}^+ - \text{Cl}$); 355/357 (3.7/2.8, $\text{M}^+ - \text{Cl-HCl}$); 267/269/271 (48/45/16, $\text{M}^+ - \text{Cl-C}_7\text{H}_8\text{O}_2 = \text{Cl}_3\text{MePhC}(\text{OMe})_2^+$); 59 (43)

3: (\pm)-(1*S**,2*S**,5*R**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3,6-dion ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{O}_4$, MG = 430.2)

A: 1.40 g **2** (3.3 mmol) werden in 33 ml HAc-THF 4:1 gelöst, auf $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit 1.7 g Zn-Staub *p.A.* (26 mmol) versetzt und unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur 2.5 h gerührt. Dann

wird über Celite filtriert, am Rotavapor eingengt, mit Methylenchlorid verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (3x) und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographie des gelblichen, nicht kristallisierbaren Reaktionsproduktes mit Petrolether/Aceton 100:6 als Laufmittel ergibt 72 mg **3'** (5%) und 1050 mg **3** (75%)

B: 4.40 g **2** (10.3 mmol) werden in 220 ml Aceton unter Erwärmen auf ca. 35 °C gelöst und mit 45 ml 15% TiCl₃-Lösung in 4% Salzsäure (ca. 1.2 M, 54 mmol) versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird der Großteil des Acetons am Rotavapor entfernt, mit Wasser verdünnt und 3x mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (3x), Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels liefert ein weißes, kristallines Produkt, das aus Petrolether-Ether umkristallisiert mehrere Fraktionen von **3** mit insgesamt 4.38 g (99%) ergibt, mit unscharfem Fp. von 125–145 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.63 (s, 3H) OCH₃ *anti* zu ClC = CCl; 3.57 (s, 3H) OCH₃ *syn*; 3.49 (s, 1H) H-7; 2.84 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J_{4,5} \sim 6$) H-4_{exo}; 2.58 (dt, 1H, $J_{5,4\text{endo}} = 14.5$, $J_{5,4\text{exo}} \sim J_{5,1'} \sim 6$) H-5; 2.17 (m, 1H, $J_{1',2'} \sim J_{1',1''} \sim J_{1',5} \sim 6$) H-1'; 2.08 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J_{4\text{endo},5} = 14.5$) H-4_{endo}; 1.82 (s, 3H) CH₃; 0.95 (d, 3H, $J_{2',1'} = 6$) H-2'; 0.86 (d, 3H, $J_{2',1'} = 6$) H-2'. NOE: Bei Einstrahlung mit der Resonanzfrequenz der C-2-Me bei 1.82 ppm zeigt das Differenzspektrum eine deutliche positive Intensitätsänderung der MeO-Gruppe bei 3.63 ppm, des Signals von H-7 bei 3.49 ppm und des Signals von H-5 bei 2.58 ppm, das daher *exo*-ständig sein muß. Einstrahlung auf H-7 bei 3.49 ppm ergibt ebenfalls eine positive Intensitätsänderung der *anti*-MeO-Gruppe, sowie der Signale von H-5 und der C-2-Me-Gruppe. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 204.5, 203.6 (C-3, 6); 132.5, 130.4 (C-9, 10); 111.8 (C-11); 78.9, 74.8 (C-1,8); 63.3 (C-7); 61.3 (C-2); 52.8, 51.7 (OCH₃); 51.9 (C-5); 39.9 (C-4); 25.6 (C-1'); 22.2 (C-2-CH₃); 20.5, 18.0 (C-2'). IR (CCl₄): 2880, 2850, 1770 sh, 1748, 1602 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 393/395/397 (73/68/24, M⁺-Cl); 357/359 (3.5/2.4, M⁺-Cl-HCl); 267/269/271 (100/95/32, Cl₃MePhC(OMe)₂⁺).

16: (±)-(1*S**,2*S**,5*S**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-5-hydroxy-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3,6-dion (C₁₇H₂₀Cl₄O₅, MG = 446,2)

520 mg **2**, gelöst in 7.5 ml Essigsäure unter leichtem Erwärmen, werden mit 550 mg Zn-Staub versetzt und 1 h bei 40 °C an der Luft gerührt. Nach dem Aufarbeiten wie unter **3** erwähnt, wird mit Petrolether/Aceton 100:7.5 chromatographiert. Dabei werden 237 mg **3** (45%) und 193 mg **16** (37%) erhalten. **16** kann aus Petrolether/Ether auskristallisiert werden.

Fp: 144–147 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.63 (s, 3H) OCH₃; 3.58 (s, 3H) OCH₃; 2.88 (br. 1H, D₂O-austauschbar) OH; 2.78 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 16$) H-4_{exo}; 2.23 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 16$) H-4_{endo}; 2.20 (m, 1H) H-1'; 1.81 (s, 3H) C-2-CH₃; 0.96 (d, 3H, $J_{2',1'} = 7.5$) H-2'; 0.89 (d, 3H, $J_{2',1'} = 7.5$) H-2'. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 205.0 (C-6); 202.0 (C-3); 132.4, 130.0 (C-9, 10); 111.6 (C-11); 79.1 (C-5); 79.4, 76.3 (C-1, 8); 60.8 (C-7); 59.6 (C-2); 52.9, 51.8 (OCH₃); 44.6 (C-4); 30.8 (C-1'); 21.5 (C-2-CH₃); 17.4, 15.7 (C-2'). IR: 3440 sehr breit, 3050, 2855, 1750, 1735sh, 1600 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 409/411/413 (27/29/9, M⁺-Cl); 391/393 (11/6) M⁺-Cl-H₂O; 267/269/271 (54/73/17, Cl₃MePhC(OMe)₂⁺); 71(79); 59(57); 43(100, C₃H₇⁺).

3': (±)-(1*S**,2*S**,5*S**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3,6-dion (C₁₇H₂₀Cl₄O₄, MG = 430.2)

0.60 g **3** werden mit 20 ml Toluol und 10 ml CF₃COOH versetzt und unter Argon 2 d unter Rückfluß gekocht. Dann werden Trifluoressigsäure und Toluol weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit etwa 50 ml Methylenchlorid verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (3x), Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt (0.60g) besteht laut ¹H-NMR-Spektren aus **3'** und **3** im Verhältnis 1.6:1. Chromatographie mit Petrolether/Aceton 100:4 liefert 0.32 g reines **3'** (53%) und 0.25 g (42%) Ausgangsmaterial **3** gemischt mit etwas **3'**. Umkristallisieren aus Petrolether Ether liefert **3'** als weiße Kristalle.

Fp: 113–115 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.63 (s, 3H) OCH₃ *anti*; 3.57 (s, 3H) OCH₃ *syn*; 3.34 (s, 1H) H-7; 2.54 (ABM, 1H, $J_{\text{gem}} \sim J_{4\text{exo},5} \sim 15$) H-4_{exo}; 2.46 (ABM, 1H, $J_{\text{gem}} = 15$, $J_{4\text{endo},5} = 5$) H-4_{endo}; 2.21 (m, 2H, $J_{5,4\text{exo}} \sim 15$, $J_{5,4\text{endo}} = 5$, $J_{1',1''} = 6$) H-1', H-5; 1.63 (s, 3H) C-2-CH₃; 0.93 (d, 3H, $J = 6$) H-2'), 0.86 (d, 3H, $J = 6$) H-2'. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 204.1, 203.1 (C-3,6); 135.0, 128.6 (C-9,10); 112.6 (C-11); 78.7, 76.4 (C-1,8); 64.9 (C-7); 62.1 (C-2); 52.9, 51.7 (OCH₃); 52.1 (C-5); 38.6 (C-4); 26.2 (C-1'); 22.1 (C-2-CH₃); 20.2, 17.9 (C-2'). IR (CCl₄): 2883, 2855, 1760 sh, 1738, 1602 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 393/395/397 (87/100/31, M⁺-Cl); 267/269/271 (81/78/25, Cl₃MePhC(OMe)₂⁺).

17: (±)-(1*R**,2*R**,4*R**,6*R**,7*S**,8*S**)-1,8,9,10-Tetrachlor-6-hydroxy-4-isopropyl-11,11-dimethoxy-7-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-on (C₁₇H₂₂Cl₄O₄, MG = 432.2)

18: (±)-(1*S**,2*S**,3*R**,5*R**,6*S**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3,6-diol (C₁₇H₂₄Cl₄O₄, MG = 434.2)

100 mg **3** (0.23 mmol) werden in 10 ml Toluol abs. gelöst und unter Argon bei –78 °C mit 0.25 ml einer ca. 1 M (~20%) Lösung von DIBAH (0.25 mmol) in Hexan versetzt. Nach 30 min bei –78 °C wird etwas MeOH zugegeben, dann mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit ges. Ammoniumacetatlösung, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, H₂O und ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographie mit Methylenchlorid/Petrolether 1:1 liefert 21 mg (21%) Ausgangsmaterial, 30 mg (30%) **18** und 35 mg (35%) **17**. Sowohl **17** wie **18** können aus Pentan/Methylenchlorid kristallisiert werden.

17 Fp: 159–161 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.90 (d, 1H, $J_{6,5\text{exo}} \sim 4$, $J_{6,5\text{endo}} \sim 7$) H-6; 3.61 (s, 3H), OCH₃; 3.55 (s, 3H) OCH₃; 3.17 (s, 1H) H-2; 2.1–2.4 (m, 3H) H-4, H-5_{exo}, H-5_{endo}; 1.74 (br, 1H, D₂O-austauschbar) OH; 1.64 (s, 3H) CH₃; 1.60 (m, 1H) H-1'; 0.92 (d, 3H, $J_{1',2'} \sim 8$) H-2'; 0.84 (d, 3H, $J_{1',2'} \sim 8$) H-2'. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 205.1 (C-3); 133.0, 127.8 (C-9,10); 113.5 (C-11); 80.9, 75.1 (C-1,8); 72.5 (C-6); 63.2 (C-2); 54.4 (C-7); 53.1, 51.6 (OCH₃); 49.9 (C-4); 31.4 (C-5); 26.5 (C-1'); 24.5 (C-7-CH₃); 20.7, 18.1 (C-2'). MS (*m/z* (%)): 430/432/434 (0.08/0.22/0.14, M⁺); 395/397/399 (44/45/15, M⁺-Cl); 267/269/271 (100/90/31), Cl₃MePhC(OMe)₂⁺; 59(56). IR: 3470, 2885, 1705, 1610 cm⁻¹.

18 Fp: 180–184 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.42 (ddd, 1H, $J_{6,\text{OH}} = 7$, $J_{6,7} = 4$, $J_{6,5} = 1.7$) H-6; 3.89 (d, 1H, $J_{\text{OH},3} = 10$, mit D₂O austauschbar) C-3-OH; 3.80 (dd, 1H, $J_{3,\text{OH}} = 10$, $J_{3,4} = 6.5$) H-3; 3.59 (s, 3H) OCH₃; 3.52 (s, 3H), OCH₃; 3.00 (d, 1H) $J_{\text{OH},6} = 7$, mit D₂O austauschbar) C-6-OH; 2.55 (d, 1H, $J_{7,6} = 4$) H-7; 2.39 (ddd, 1H $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J_{4,5} = 6.5$) H-4_{endo}; 1.67 (dhept, 1H $J_{1',5} = 9.5$, $J_{1',2'} = 6.5$) H-1'; 1.43 (dd, 1H $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J_{4,5} = 9.5$) H-4_{exo}; 1.38 (s, 1H) C-2-CH₃; 1.14 (qd, 1H $J_{4,5\text{endo}} = J_{4,5\text{exo}} = J_{5,1'} = 9.5$, $J_{5,6} = 1.7$) H-5; 0.99 (d, 3H, $J_{1',2'} = 6$) H-2'; 0.94 (d, 3H, $J_{1',2'} = 6$) H-2'. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 134.2, 125.7 (C-9,10); 115.4 (C-11); 81.6, 76.7 (C-1,8); 69.6 (C-3); 65.0 (C-6); 59.2 (C-7) 53.0, 51.4 (OCH₃); 51.2 (C-2); 42.1 (C-5); 33.3 (C-4); 29.7 (C-5); 31.3 (C-1'); 24.1 (C-2-CH₃); 20.7, 20.6 (C-2') MS (*m/z* (%)): 267/269/271 (100/96/32, Cl₃MePhC(OMe)₂⁺); 59 (40).

13: (±)-(1*S**,2*S**,4*S**,6*R**,8*R**,9*R**)-1,9,10,11-Tetrachlor-5-isopropyl-12,12-dimethoxy-2-methyl-5-oxatricyclo[7.2.1.0^{2,8}.0^{4,6}]dodec-10-en-3,7-dion (C₁₇H₁₈Cl₄O₅, MG = 444.1)

200 mg **2** werden in 8 ml Aceton gelöst, auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur mit 0.4 ml 20% Na₂CO₃-Lösung und 1.6 ml 30% H₂O₂ versetzt. Der sich bildende gelbliche Niederschlag (Ausgangsmaterial) wird durch Zugabe von 4 ml THF und Erwärmen auf Raumtemperatur größtenteils in Lösung gebracht. Nach einer halben Stunde bei Raumtemperatur wird wie üblich mit Methylenchlorid extrahiert. Das gelbe Rohprodukt (195 mg) kristallisiert nach Abdestillieren des Lösungsmittels. Chromatographie mit Petrolether/Methylenchlorid 3:1 als Laufmittel liefert 185 mg reines **13** (90%), das aus Petrolether/Ether kristallisiert werden kann.

Fp: 98–99.5 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.69 (s, 1H) H-4; 3.61 (s, 3H) OCH₃; 3.65 (s, 3H) OCH₃; 3.64 (s, 1H) H-8; 2.59 (hept, 1H, $J_{1',1''} \sim J_{1',2'} \sim 7.5$) H-1'; 1.97 (s, 3H) C-2-CH₃; 0.96 (d, 3H, $J_{2',1'} \sim 7.5$)

H-2'; 0.88 (d, 3H, $J_{2',1'} \sim 7.5$) H-2'. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ): 200.2, 199.2 (C-3, 7); 133.5, 130.9 (C-10,11); 112.0 (C-12); 78.4, 74.5 (C-1,9); 73.3 (C-6); 63.5 (C-8); 60.7 (C-4); 58.9 (C-2); 52.9, 51.8 (OCH_3); 25.4 (C-1'); 20.9 (C-2- CH_3); 17.1, 16.8 (C-2'). IR (CCl_4): 2880, 2850, 1730, 1625 sh, 1600 cm^{-1} . MS (m/z (%)): 442/444/446 (0.5/0.6/0.3, M^+); 407/409/411 (100/96/34, $\text{M}^+\text{-Cl}$); 371/373/375 (0.8/0.6/0.3, $\text{M}^+\text{-Cl-HCl}$); 267/269/271 (29/27/10, $\text{Cl}_3\text{MePhC}(\text{OMe})_2^+$); 59(47); 43(56, C_3H_7^+).

14: (\pm)-(1*S**,3*S**,4*R**,5*S**,7*R**,8*R**,9*S**,11*S**,13*R**)-3,4,5,7-Tetrachlor-11-isopropyl-1,6,6-trimethoxy-8-methyl-2,12-dioxapentacyclo[6.5.0.0^{3,7}.0^{5,9}.0^{11,13}]dodecan-10-on ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{O}_6$, MG = 476.2)

15: (\pm)-(1*S**,3*R**,4*S**,5*S**,7*S**,8*R**,9*S**,11*S**,13*R**)-4,5,7-Trichlor-11-isopropyl-1,3,6,6-tetramethoxy-8-methyl-2,12-dioxapentacyclo[6.5.0.0^{3,7}.0^{5,9}.0^{11,13}]dodecan-10-on $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{O}_7$, MG = 473.6)

0.5 g **3** werden in 30 ml 0.2 M NaOMe-Lösung (0.14 g Na in 30 ml MeOH abs.) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur an der Luft unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt. Nach Zugabe von etwas Wasser wird der Großteil des MeOH am Rotationsverdampfer entfernt, mit Methylenchlorid versetzt, 2x mit Wasser und 2x mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Reaktionsgemisch wird mit Petrolether/3% Ethylacetat chromatographiert, wobei zuerst 89 mg **14** (17%), dann 247 mg **13** (49%), dann 112 mg **15** (22%) und schließlich Spuren von Ausgangsmaterial eluiert werden. **14** und **15** ließen sich aus Petrolether kristallisieren.

14: Fp: 112–115 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 4.87 (d, 1H, $J_{4,9} \sim 2$) H-4; 3.75 (s, 1H) H-13; 3.69 (s, 3H) OCH_3 ; 3.67 (s, 3H) OCH_3 ; 3.52 (s, 3H) OCH_3 ; 3.03 (d, 1H, $J_{9,4} \sim 2$) H-9; 2.40 (hept, 1H, $J_{1',1''} \sim J_{1',2'} \sim 7$) H-1'; 1.59 (s, 3H) C-8- CH_3 ; 1.06 (d, 3H, $J_{1',2'} \sim 7$) H-2'; 0.98 (d, 3H $J_{1',2'} \sim 7$) H-2'. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ): 197.4 (C-10); 105.4, 103.5, 102.0 (C-1,3,6); 82.6, 77.5 (C-5,7); 74.0 (C-4); 65.5 (C-11); 57.2 (C-12); 55.7 (C-9); 54.1 (C-8); 52.1, 51.7, 49.8 (OCH_3); 26.4 (C-1'); 20.0 (C-8- CH_3); 18.4, 16.7 (C-2'). IR: 2885, 2860, 1720 cm^{-1} . UV: $\epsilon = 371\text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 273\text{ nm}$; $\epsilon = 281\text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 303\text{ nm}$ ($c = 9.7\text{ mM}$). MS (m/z (%)): 474/476/478 (0.2/0.4/0.3, M^+); 439/441/443 (2.6/2.8/1.1, $\text{M}^+\text{-Cl}$); 407/409/411 (4/4/1.4, $\text{M}^+\text{-Cl-MeOH}$); 403/405 (2.5/1.8, $\text{M}^+\text{-Cl-HCl}$); 154(100); 127(29).

15: Fp: 88–90 °C. ^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 4.62 (d, 1H, $J_{4,9} \sim 2$) H-4; 3.76 (s, 1H) H-13; 3.64 (s, 3H) OCH_3 ; 3.63 (s, 3H) OCH_3 ; 3.60 (s, 3H) OCH_3 ; 3.55 (s, 3H) OCH_3 ; 3.03 (d, 1H, $J_{9,4} \sim 2$) H-9; 2.42 (hept, 1H, $J_{1',2'} \sim J_{1',2''} \sim 7$) H-1'; 1.55 (s, 3H) C-8- CH_3 ; 1.06 (d, 3H, $J_{1',2'} \sim 7$) H-2'; 1.00 (d, 3H, $J_{1',2'} \sim 7$) H-2'. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ): 198.1 (C-10); 106.8, 102.7, 101.7 (C-1,3,6); 80.2 (C-7); 74.6 (C-5); 69.0 (C-4); 65.3 (C-11); 57.6 (C-13); 56.3 (C-9); 52.8, 51.9, 51.2, 49.3 (OCH_3); 26.5 (C-1'); 19.3 (C-8- CH_3); 18.4, 16.8 (C-2'). IR: 2880, 2845, 1709 cm^{-1} . UV: $\epsilon = 751\text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 260\text{ nm}$; $\epsilon = 171\text{ mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 303\text{ nm}$ ($c = 0.012\text{ M}$). MS (m/z (%)): 470(472/474 (0.6/0.7/0.3, M^+); 455/457/459 (0.3/0.7/0.3, $\text{M}^+\text{-CH}_3$); 435/437/439 (39/27/7, $\text{M}^+\text{-Cl}$); 403/405/407 (12/7/2, $\text{M}^+\text{-Cl-MeOH}$); 399/401 (10/4, $\text{M}^+\text{-Cl-HCl}$); 367/369/371 (11/6/3.5, $\text{M}^+\text{-Cl-HCl-MeOH}$); 345/347/349 (91/63/13); 59(65, OCOCH_3^+); 43 (100, C_3H_7^+).

4: (\pm)-(1*S**,2*S**,5*R**,6*S**,7*R**,8*R**)-1,8,9,10-Tetrachlor-6-hydroxy-5-isopropyl-11,11-dimethoxy-2-methyltricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-on ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{O}_4$, MG = 432.2)

100 mg **3** (0.23 mmol) werden bei Raumtemperatur in Methanol gelöst und 8 mg Natriumborhydrid (0.23 mmol) unter Rühren in mehreren Portionen zugegeben. Nach der letzten Zugabe wird noch 45 Minuten weitergerührt und danach mit ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* können 100 mg Rohprodukt (99%) isoliert werden, das laut NMR-Daten 80–85% **4** und 20–15% **17** enthält. Für analytische Zwecke kann **4** in einer verlustreichen chromatographischen Trennung mit Toluol/MeOH 100:1 rein erhalten werden.

Fp: 114–116 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.49 (t, 1H, $J_{6,\text{OH}} = J_{6,7} = 4.5$) H-6; 3.60 (s, 3H) OCH₃; 3.54 (s, 3H) OCH₃; 2.87 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.5$) H-7; 2.55 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18.5$, $J_{4,5} = 7$) H-4_{exo}; 2.09 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18.5$, $J_{4,5} = 7.0$) H-4_{endo}; 1.71 (m, 1H, $J_{5,4\text{endo}} = 11.0$, $J_{5,4\text{exo}} = 7$, $J_{5,1'} = 6.5$) H-5; 1.65 (oct, 1H, $J_{1',2'} = J_{1',5} = 6.5$) H-1'; 1.64 (s, 3H) C-2-CH₃; 1.48 (d, 1H, $J_{\text{OH},6} = 4.5$) O-H; 1.01 (d, 3H, $J_{2',1'} = 6.5$) H-2'; 0.93 (d, 3H, $J_{2',1'} = 6.5$) H-2'. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 208.1 (C-3); 131.3, 130.0 (C-9,10); 114.3 (C-11); 80.0 (C-1); 76.2 (C-8); 64.0 (C-6); 60.9 (C-7); 58.4 (C-2); 52.9, 51.5 (OCH₃); 43.9 (C-5); 36.7 (C-4); 29.4 (C-1'); 22.1 (C-2-(CH₃)₃); 20.6, 20.4 (C-2'). IR: 3538, 2955, 2874, 1716, 1608, 1460, 1195, 1151, 1121, 758 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 395/397/399 (11.4/11.6/2.4, M⁺-Cl); 267/269/271 (88.7/87.1/37.0, 1-Dimethoxycarbonium-2,3,4-trichlor-6-methylbenzol); 105(100); 97(16.4); 59(49.4); 43(82.2, C₃H₇⁺).

5: (±)-(1*S**,3*R**,4*S**,5*S**,7*S**,8*R**,9*S**,12*R**)-4,5,7-Trichlor-3-ethoxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan-10-on (C₁₉H₂₇Cl₃O₅, MG = 441.7)

Zu 50 ml absolutem Ethanol werden 100 mg Natrium (4.3 mmol) in Stückchen zugegeben. Nach Auflösen des Metalls wird zum Sieden erhitzt und 200 mg **4** (0.46 mmol), gelöst in 5 ml Ethanol, langsam zugetropft. Die Lösung wird noch weitere 45 min am Rückfluß erhitzt und dann mit Wasser gequencht. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Methylchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wird das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Toluol/Methanol (99:1) liefert 184 mg kristallines **5** (90%).

Fp: 108–110 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.84 (s, 1H) H-4; 4.82 (d, 1H, $J_{1,8} = 3.0$) H-1; 3.82 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.5$) H-1'; 3.75 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.5$) H-1'; 3.75 (s, 3H) OCH₃; 3.61 (s, 3H) OCH₃; 3.03 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 19.0$, $J_{11,12} = 13.0$) H-11_{endo}; 2.54 (d, 1H, $J_{8,1} = 3.0$) H-8; 2.42 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 19.0$, $J_{11,12} = 7.0$) H-11_{exo}; 1.82 (okt, 1H, $J_{1'',2''} = J_{1'',12} = 7.0$) H-1''; 1.67 (ddd, 1H, $J_{12,1'} = J_{12,11\text{exo}} = 7.0$, $J_{12,11\text{endo}} = 13.0$) H-12; 1.54 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.24 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.5$) H-2'; 1.02 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.98 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 209.8 (C-10); 106.3, 102.4 (C-3,6); 77.7, 76.8 (C-5,7); 75.3 (C-1); 70.4 (C-4); 60.9 (C-1'); 58.8 (C-8); 52.1, 50.8 (OCH₃); 50.0 (C-9); 41.1 (C-12); 37.8 (C-11); 30.1 (C-1''); 25.8 (C-9-CH₃); 20.2, 19.7 (C-2''); 15.6 (C-2'). MS (*m/z* (%)): 440/442/444 (0.8/0.9/0.2, M⁺); 405/407/409 (45/29/5, M⁺-Cl); 301/303/305 (100/68/13); 243 (25.6); 97 (48, C₆H₉O⁺); 43 (45, C₃H₇⁺). IR: 2957, 1705, 1465, 1274, 1254, 1190, 1154, 1116, 1032 cm⁻¹.

6: (±)-(1*S**,3*R**,4*S**,5*S**,7*S**,8*R**,9*S**,10*R**,12*R**)-4,5,7-Trichlor-3-ethoxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan-10-ol (C₁₉H₂₉Cl₃O₅, MG = 443.8)

Zu einer unter Argon gerührten Lösung von 150 mg **5** (0.34 mmol) in 15 ml absolutem Ether wird 1 ml 20%ige DIBAL-Lösung (1.6 mmol) in Hexan bei –40 °C mit einer Spritze über ein Septum zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren wird mit ges. Ammoniumchloridlösung gequencht, der Niederschlag über Celite abfiltriert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach Kristallisation (Petrolether/Ether) erhält man 144 mg Reinsubstanz (96%).

Fp: 111–112 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 5.15 (s, 1H) H-4; 4.64 (d, 1H, $J_{1,8} = 3.0$) H-1; 3.95 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.95 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.65 (ddd, 1H, $J_{10,\text{OH}} = J_{10,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{10,11\text{exo}} = 7.0$) H-10; 3.62 (s, 3H) OCH₃; 3.58 (s, 3H) OCH₃; 2.71 (q, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{11,12} = J_{11,10} = 12.0$) H-11_{endo}; 2.49 (d, 1H, $J_{8,1} = 4.0$) H-8; 2.15 (d, 1H, D₂O-Austausch, $J_{\text{OH},10} = 12.0$) O-H; 1.82–1.68 (m, 2H) H-11, H-1''; 1.76 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.31 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.15 (m, 1H, $J_{12,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{12,1''} = 7.0$, $J_{12,11\text{exo}} = 3.5$) H-12; 0.98 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.96 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 103.7, 102.0 (C-3,6); 81.4 (C-10); 79.5, 79.1 (C-5,7); 77.1 (C-1); 71.2 (C-4); 60.7 (C-1'); 59.2 (C-8); 52.4, 50.3 (OCH₃); 45.9 (C-9); 43.1 (C-12); 31.0 (CH₃); 30.5 (C-1''); 29.9 (C-11); 20.7, 20.3 (C-2''); 15.7 (C-2'). IR: 3849, 3584, 2945, 1495, 1454, 1392, 1268, 1246, 1108, 1047,

945, 857, 774, 731 cm^{-1} . MS ($m/z(\%)$): 442/444/446 (0.6/0.2/0.2, M^+); 407/409/441 (100/66/13, $\text{M}^+ - \text{Cl}$); 375/377/379 (29.9/19.9/4.1); 285/287/289 (27.5/17.5/4.5); 243 (46.0); 43 (77.5, C_3H_7^+).

7: (\pm)-(1*S**,3*R**,4*S**,5*S**,7*S**,8*R**,9*S**,10*R**,12*R**)-(4,5,7-Trichlor-3-ethoxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodec-10yl)methylsulfonat ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{O}_7\text{S}$, MG = 521.9)

Zu einer Lösung von 40 μl Methansulfonsäurechlorid (0.40 mmol) und katalytischen Mengen *DMAP* in 4 ml absolutem Pyridin werden unter Argon 60 mg **6** (0.14 mmol), gelöst in möglichst wenig Pyridin, unter Rühren zugetropft. Dann wird auf 50 °C erhitzt und noch zwei Stunden weitergerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit 10%iger Kupfersulfatlösung und je einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und Umkristallisieren (Petrolether/Ether) erhält man 62.8 mg (89%) an farblosem **7**.

Fp: 153–157 °C. ¹H-NMR (CDCl_3 , δ): 5.14 (s, 1H) H-4; 4.81 (dd, 1H, $J_{10,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{10,11\text{exo}} = 7.0$) H-10; 4.65 (d, 1H, $J_{1,8} = 4.0$) H-1; 3.90 (m, 2H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.95 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.61 (s, 3H) OCH_3 ; 3.57 (s, 3H) OCH_3 ; 3.15 (q, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{11,12} = J_{11,10} = 12.0$), H-11_{endo}; 3.08 (s, 3H) SO_3CH_3 ; 2.43 (d, 1H, $J_{8,1} = 4.0$) H-8; 1.92 (m, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{11,10} = 7.0$, $J_{11,12} = 3.0$) H-11_{exo}; 1.79 (okt, 1H, $J_{1'',12} = J_{1'',2''} = 7.0$) H-1''; 1.76 (s, 3H) C-9- CH_3 ; 1.24 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.20 (m, 1H, $J_{12,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{12,1''} = 7.0$, $J_{12,11\text{exo}} = 3.0$) H-12; 0.99 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.97 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl_3 , δ): 106.1, 103.0 (C-3, 6); 87.4 (C-10); 79.5, 79.0 (C-5,7); 76.0 (C-1); 70.0 (C-4); 60.8 (C-1'); 59.1 (C-8); 52.4, 50.3 (OCH_3); 46.7 (C-9); 42.4 (C-12); 39.2 SO_3CH_3 ; 30.6 30.3 (C-1'', CH_3); 28.0 (C-11); 20.6, 20.3 (C-2''); 15.7 (C-2'). IR: 2956, 1465, 1333, 1274, 1237, 1219, 1176, 1123, 1078, 1029, 1009, 956, 891 cm^{-1} . MS ($m/z(\%)$): 520/522/524 (<0.1, M^+); 485/487/489 (100/69.5/17.5, $\text{M}^+ - \text{Cl}$); 453/455/457 (10.0/9.5/1.4); 285/287/289 (66.5/44.0/8.5); 73 (39.0, Mes^+); 43 (77.5, C_3H_7^+).

9: (\pm)-(1*S**,3*R**,5*R**,7*R**,8*R**,9*R**,12*R**)-3-Ethoxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4$, MG = 324.5)

8: (\pm)-(1*S**,3*R**,5*R**,7*R**,8*R**,9*R**,10*R**,12*R**)-3-Ethoxy-10-hydroxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$, MG = 340.5)

A: **9** und **8** aus **7**: Eine Lösung von 70 mg **7** (0.13 mmol) in 20 ml absolutem Ethanol wird am Rückfluß erhitzt und 150 mg Natrium (6.5 mmol) in kleinen Stückchen über eine Periode von 2 h zugegeben, wobei das Gemisch durch Zugabe von kleinen Mengen Ethanol flüssig gehalten wird. Sobald sich alles Metall aufgelöst hat, wird auf Eis gegossen und nach Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Toluol/Ethylacetat (7:1) liefert 25 mg (57%) **9** und 9 mg (20%) **8**.

B: **8** aus **4**: Zu 20 ml absolutem Ethanol werden 50 mg Natrium (2.2 mmol) in Stückchen zugegeben. Nach Auflösen des Metalls wird zum Sieden erhitzt und 320 mg **4** (0.74 mmol), gelöst in 5 ml Ethanol, langsam zugetropft. Die Lösung wird 10 min am Rückfluß erhitzt und dann 1.5 g Natrium in kleinen Stückchen über eine Periode von 2 h zugegeben, wobei das Gemisch durch Zugabe von geringen Mengen Ethanol flüssig gehalten wird. Sobald sich alles Metall aufgelöst hat, wird auf Eis gegossen und nach Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Toluol/Ethylacetat (4:1) liefert 121 mg (48%) **8** neben mehreren nicht identifizierbaren Beiprodukten.

C: **9** aus **8a**: Eine Lösung von 1039 mg **8a** (2.48 mmol) in 38 ml absolutem Ethanol wird am Rückfluß

erhitzt und 2.8 g Natrium (121 mmol) in kleinen Stückchen über eine Periode von 2 h zugegeben, wobei das Gemisch durch Zugabe von kleinen Mengen Ethanol flüssig gehalten wird. Sobald sich alles Metall aufgelöst hat, wird auf Eis gegossen und nach Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) liefert 499 mg (62%) **9**.

9: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.20 (t, 1H, $J_{1,8} = J_{1,12} = 3.0$) H-1; 3.70 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.50 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 10.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.23 (s, 3H) OCH_3 ; 3.20 (s, 3H) OCH_3 ; 2.65 (dd, 1H, $J_{7,8} = 4.5$, $J_{7,5} = 2.0$) H-7; 2.20 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$, $J_{4,5} = 4.0$) H-4_{exo}; 2.04 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$, $J_{4,5} = 1.0$) H-4_{endo}; 2.03 (dd, 1H, $J_{8,7} = 4.5$, $J_{8,1} = 3.0$) H-8; 2.00 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{10,11} = 7.5$, $J_{10,11} = 5.2$) H-10; 1.85 ($w_{1/2} = 8$, 1H, $J_{5,4\text{exo}} = 4.0$, $J_{5,7} = 2.0$, $J_{5,4\text{endo}} = 1.0$) H-5; 1.68 (dhept, 1H, $J_{1'',12} = 8.0$, $J_{1'',2''} = 7.0$) H-1''; 1.50 (m, 2H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{11,10} = 9.0$, $J_{11,12} = 6.5$, $J_{11,10} = 5.2$, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{11,10} = 7.5$, $J_{11,12} = 6.5$, $J_{11,10} = 6.0$) H-11, H-11; 1.28 (s, 3H) C-9- CH_3 ; 1.23 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.14 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{10,11} = 9.0$, $J_{10,11} = 6.0$) H-10; 1.04 (m, 1H, $J_{12,1''} = 8.0$, $J_{12,11\text{endo}} = J_{12,11\text{exo}} = 3.0$) H-12; 0.99 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) (H-2''); 0.92 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 112.7, 111.7 (C-3,6); 76.1 (C-1); 58.5 (C-1'); 50.7, 49.5 (C-5,7); 50.2, 49.9 (OCH_3); 48.5 (C-8); 42.9 (C-12); 38.6 (C-4); 37.0 (C-9); 33.0 (C-11); 30.6, 30.5 (C-1'', CH_3); 21.4 (C-10); 21.2, 21.1 (C-2''); 15.7 (C-2'). IR: 2952, 2870, 2831, 1462, 1366, 1320, 1147, 1090, 1067, 1023, 995 cm^{-1} . MS (m/z (%)): 324 (11.8, M^+); 309 (9.5, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 293 (59.7, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 279 (62.5, $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 249 (48.0); 237 (36.0); 219 (29.2); 187 (76.3); 158 (100); 137 (82.6); 93 (92.5); 43 (77.5, C_3H_7^+).

8: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.25 (d, 1H, $J_{1,8} = 4.5$) H-1; 3.74 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.71 (m, 1H, $J_{10,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{10,11\text{exo}} = 7.0$, $J_{10,\text{OH}} = 5.0$) H-10; 3.55 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.24 (s, 3H) OCH_3 ; 3.20 (s, 3H) OCH_3 ; 2.77 (dd, 1H, $J_{7,8} = 4.5$, $J_{7,5} = 2.0$) H-7; 2.22 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$, $J_{4,5} = 4.0$) H-4_{exo}; 2.21 (t, 1H, $J_{8,7} = J_{8,1} = 4.5$) H-8; 2.16 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$) H-4_{endo}; 2.15 ($w_{1/2} = 8$, 1H, $J_{5,4\text{exo}} = 4.0$, $J_{5,7} = 2.0$) H-5; 1.81 (q, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{11,10} = J_{11,12} = 12.0$) H-11_{endo}; 1.72 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{11,10} = 7.0$, $J_{11,12} = 3.0$) H-11_{exo}; 1.68 (okt, 1H, $J_{1'',12} = J_{1'',2''} = 6.5$) H-1''; 1.51 (d, 1H, D_2O -Austausch, $J_{\text{OH},10} = 5.0$) OH; 1.45 (s, 3H) C-9- CH_3 ; 1.23 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.04 (m, 1H, $J_{12,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{12,1''} = 6.5$, $J_{12,11\text{exo}} = 3.0$) H-12; 0.95 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.5$) H-2''; 0.91 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.5$) H-2''. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 112.3, 111.0 (C-3,6); 80.9 (C-10); 75.3 (C-1); 58.5 (C-1'); 51.1, 51.0 (C-5,7); 50.2, 49.8 (OCH_3); 45.0 (C-8); 43.8 (C-12); 42.6 (C-9); 38.4 (C-4); 31.6 (C-1''); 31.2 (C-11); 30.2 (CH_3); 20.9, 20.7 (C-2''); 15.6 (C-2'). IR: 3455, 2956, 1465, 1321, 1284, 1143, 1090, 1051 cm^{-1} . MS (m/z (%)): 340 (60.0, M^+); 325 (5.1, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 309 (36.7, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 308 (94.6, $\text{M}^+ - \text{HOCH}_3$); 291 (20.6, $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 278 (22.3); 263 (22.3); 209 (28.4, $\text{MePhC}(\text{OMe})_2^+$); 175 (100); 135 (61.4); 43 (59.5, C_3H_7^+).

8a: (\pm)-(1*S**,3*R**,5*R**,7*R**,8*R**,9*R**,10*R**,12*R**)-{3-Ethoxy-12-isopropyl-6,6-dimethoxy-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodec-10-yl}methylsulfonat ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}$, $\text{MG} = 418.5$)

Zu einer Lösung von 60 μl Methansulfonsäurechlorid (0.60 mmol) und katalytischen Mengen *DMAP* in 3 ml absolutem Pyridin werden unter Argon 39 mg **8** (0.11 mmol), gelöst in möglichst wenig Pyridin, unter Rühren zugetropft. Dann wird auf 60 °C erhitzt und noch 16 h weitergerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit 10%iger Kupfersulfatlösung und je einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und Umkristallisieren (Petrolether/Ether) erhält man 36.5 mg (76%) an farblosem **8a**.

Fp: 125–126 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.71 (dd, 1H, $J_{10,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{10,11\text{exo}} = 8.0$) H-10; 4.24 (d, 1H, $J_{1,8} = 4.5$) H-1; 3.72 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 8.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.54 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 8.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.23 (s, 3H) OCH_3 ; 3.19 (s, 3H) OCH_3 ; 3.06 (s, 3H) SO_3CH_3 ; 2.71 (dd, 1H, $J_{7,8} = 4.5$, $J_{7,5} = 2.0$) H-7; 2.29

(t, 1H, $J_{8,7} = J_{8,1} = 4.5$) H-8; 2.25 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{4,5} = 4.0$) H-4_{exo}; 2.12 ($w_{1/2} = 8$, 1H, $J_{5,4\text{exo}} = 4.0$, $J_{5,7} = 2.0$) H-5; 2.11 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$) H-4_{endo}; 2.10 (q, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{11,10} = J_{11,12} = 12.0$) H-11_{endo}; 1.70 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$, $J_{11,10} = 8.0$, $J_{11,12} = 3.0$) H-11_{exo}; 1.68 (okt, 1H, $J_{1',12} = J_{1'',2''} = 7.0$) H-1''; 1.52 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.23 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.11 (ddd, 1H, $J_{12,11\text{endo}} = 12.0$, $J_{12,1''} = 7.0$, $J_{12,11\text{exo}} = 3.0$) H-12; 0.95 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.92 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''.
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 112.1, 110.5 (C-3,6); 100.0 (C-10); 74.3 (C-1); 58.6 (C-1'); 51.5, 51.0 (C-5,7); 50.2, 49.7 (OCH₃); 45.6 (C-8); 43.1 (C-12); 41.5 (C-9); 39.2 (SO₃CH₃); 38.5 (C-4); 31.0 (C-1''); 30.2 (CH₃); 29.0 (C-11); 20.6, 20.1 (C-2''); 15.5 (C-2'). IR: 2969, 1467, 1384, 1332, 1236, 1214, 1171, 1144, 1087, 1052, 1022, 996, 920, 891 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 323 (4.8, M⁺-Mes); 256 (50.2); 219 (11.7); 209 (28.4, MePhC(OMe)₂⁺); 192 (15.6); 160 (31.2); 128 (45.6); 96 (21.7, Mes⁺); 64 (100, SO₂⁺).

10: (±)-(1*S**,3*R**,5*R**,7*R**,8*R**,9*R**,12*R**)-3-Ethoxy-12-isopropyl-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan-6-on (C₁₇H₂₆O₃, MG = 278.4)

Eine Lösung von 29 mg **9** (0.09 mmol) wird in einer Mischung aus 3 ml 2%iger HCl und 3 ml THF 40 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wird das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) liefert 23 mg (94%) **10**.

Fp: 59–62 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.39 (d, 1H, $J_{1,8} = 4.5$) H-1; 3.73 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.52 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.0$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 2.63 (dd, 1H, $J_{7,8} = 4.5$, $J_{7,5} = 1.5$) H-7; 2.50 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$) H-4_{endo}; 2.23 (t, 1H, $J_{8,7} = J_{8,1} = 4.5$) H-8; 1.99 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{4,5} = 4.0$) H-4_{exo}; 1.96 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{10,11} = 4.5$, $J_{10,11} = 4.0$) H-10; 1.85 ($w_{1/2} = 7$, 1H, $J_{5,4\text{exo}} = 4.0$, $J_{5,7} = 1.5$) H-5; 1.74 bis 1.53 (m, 3H, $J_{1',12} = J_{1'',2''} = 7.0$) H-1', H-11, H-11; 1.45 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{10,11} = 14.0$, $J_{10,11} = 6.0$) H-10; 1.20 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.01 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.00 (m, 1H) H-12; 0.99 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.95 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 211.3 (C-6); 109.7 (C-3); 77.1 (C-1); 59.0 (C-1'); 53.5, 49.5 (C-5,7); 49.4 (C-8); 44.6 (C-12); 38.3 (C-4); 33.6 (C-11); 33.1 (C-9); 32.4, 30.5 (C-1'', CH₃); 22.0 (C-10); 20.9, 20.7 (C-2''); 15.4 (C-2'). IR: 2965, 2871, 1775, 1462, 1386, 1367, 1315, 1235, 1140, 1107, 1019 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 278 (16.5, M⁺); 263 (5.5, M⁺-CH₃); 249 (48.0); 235/237 (83.7/36.0); 189 (89.7); 183 (52.6); 161 (81.6); 136 (100); 93 (99); 43 (73.8, C₃H₇⁺).

11: (±)-(1*S**,3*R**,5*R**,6*S**,7*S**,8*R**,9*R**,12*R**)-3-Ethoxy-6-hydroxy-12-isopropyl-6,9-dimethyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan (C₁₈H₃₀O₃, MG = 294.4)

Zu einer unter Argon gerührten Lösung von 50.0 mg **10** (0.18 mmol) in 2.5 ml absolutem Ether werden 240 µl 20%ige Methylmagnesiumchloridlösung (0.64 mmol) in Ether zugetropft, dann wird 24 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird mit ges. Ammoniumchloridlösung gequencht und nach Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wird das Rohprodukt als gelbliches Öl isoliert. Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) liefert 39 mg (74%) **11**.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.39 (dd, 1H, $J_{1,8} = 4.5$, $J_{1,12} = 2.6$) H-1; 3.65 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.5$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 3.48 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.5$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 2.36 (dd, 1H, $J_{7,8} = 4.0$, $J_{7,5} = 1.9$) H-7; 2.23 (t, 1H, $J_{8,7} = J_{8,1} = 4.0$) H-8; 2.04 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$) H-4_{endo}; 1.95 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{10,11} = 6.5$, $J_{10,11} = 6.0$) H-10; 1.81 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{4,5} = 4.0$) H-4_{exo}; 1.67 (dsept, 1H, $J_{1',12} = 8.0$, $J_{1'',2''} = 7.0$) H-1''; 1.60 bis 1.48 (m, 3H) H-5, H-11, H-11; 1.46 (s, 3H) C-6-CH₃; 1.43 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.19 (t, 3H) $J_{2',1'} = 7.0$) H-2'; 1.45 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{10,11} = 9.0$, $J_{10,11} = 6.0$) H-10; 1.14 (dddd, 1H, $J_{12,11} = 14.0$, $J_{12,1''} = 8$, $J_{12,11} = 6.5$, $J_{12,1} = 2.6$) H-12; 0.98 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''; 0.92 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 7.0$) H-2''.

NOE (DMSO): Bei Einstrahlung mit der Resonanzfrequenz der Methylgruppe bei 1.28 ppm (C-6-CH₃) zeigt sich im Differenzspektrum ein deutlicher positiver Overhauser-Effekt des Hydroxyl-

signals bei 4.60 ppm und der Signale des Protons am C-7 (2.25 ppm) und des *exo*-Protons am C-4 (1.65 ppm), sowie ein erkennbarer negativer Effekt des C-4-*endo*-Protonensignals (1.85 ppm). Einstrahlung auf das Methylsignal bei 1.41 ppm (C-9-CH₃) ergibt ebenfalls eine positive Veränderung des Hydroxylsignals bei 4.60 ppm sowie des Signals des Wasserstoffatoms am C-8 (2.10 ppm). ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 112.7 (C-3); 82.3 (C-6); 76.0 (C-1); 58.5 (C-1'); 56.6, 54.5, 51.2 (C-5, 7, 8); 43.3 (C-12); 39.1 (C-4); 38.6 (C-9); 34.1 (C-11); 32.6, 30.4, 23.3 (C-1'', C-9-CH₃, C-6-CH₃); 21.7 (C-10); 21.2, 21.1 (C-2''); 15.4 (C-2'). IR: 3446, 2931, 2880, 1462, 1365, 1311, 1250, 1216, 1191, 1142, 1105, 1023, 844 cm⁻¹. MS (*m/z* (%)): 294 (14.2, M⁺); 279 (71.0, M⁺ - OH); 261 (28.1, M⁺ - CH₃ - H₂O); 233 (87.6); 220 (42.9); 205 (67.3); 159 (88.1); 142 (97.2); 93 (96.2); 43 (100, C₃H₇)⁺.

12: (±)-(1*R**,2*R**,6*R**,7*S**,8*R**)-2-Acetyl-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo-[4.4.0]decan-4-on (C₁₆H₂₆O₃, MG = 266.4)

Zu einer unter Argon gerührten Lösung von 58 mg **11** (0.20 mmol) in 7 ml absolutem Acetonitril werden 0.7 ml Bortrifluoretherat bei 0 °C zugetropft und weiter 2.5 h gerührt. Das Gemisch wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet und nach Ausschütteln mit Ether, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wird das Rohprodukt als farbloses Öl isoliert. Chromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (4:1/2:1) liefert 38 mg (72%) **12**.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.02 (dd, 1H, *J*_{2,3ax} = 12.8, *J*_{2,3äq} = 4.0) H-2; 3.96 (m, 1H, *J*_{7,OH} = 5.0, *J*_{7,8} = *J*_{7,6} = 2.0) H-7; 2.72 (dd, 1H, *J*_{gem} = 16.0, *J*_{5,6} = 7.0) H-5_{ax}; 2.69 (dd, 1H, *J*_{gem} = 16.5, *J*_{3,2} = 12.8) H-3_{ax}; 2.25 (dd, 1H, *J*_{gem} = 16.0, *J*_{5,6} = 4.5, *J*_{5,3} = 2.2) H-5_{äq}; 2.21 (dd, 1H, *J*_{gem} = 16.5, *J*_{3,5} = 2.2, *J*_{3,6} = 2.0) H-3_{äq}; 2.19 (s, 3H) H-2'; 2.10 (d, 1H, *J*_{OH,7} = 5.0) OH; 1.89 (dt, 1H, *J*_{gem} = 14.0, *J*_{10,9endo} = *J*_{10,9exo} = 3.2) H-10; 1.71 bis 1.57 (m, 3H) H-9, H-9, H-6; 1.59 (dsept, 1H, *J*_{1',8} = 9.5, *J*_{1',2''} = 7.0) H-1'; 1.30 (dt, 1H, *J*_{gem} = 14.0, *J*_{10,9} = *J*_{10,9} = 4.8) H-10; 1.14 (s, 3H) CH₃; 0.96 (d, 3H, *J*_{2'',1''} = 7.0) H-2''; 0.93 (d, 3H, *J*_{2'',1''} = 7.0) H-2''; 0.99 (m, 1H) H-8, ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 211.4, 210.2 (C-4, 1'); 72.6 (C-7); 51.2 (C-2); 51.2 (C-8); 50.5 (C-1''); 42.6 (C-3); 39.7 (C-5); 37.5 (C-10); 35.3 (C-1); 32.7 (C-6); 28.6 (C-2'); 24.2 (CH₃); 20.9, 20.5 (C-2''); 20.2 (C-9). MS (*m/z*(%)): 266 (54.0, M⁺); 248 (57.9, M⁺ - H₂O); 223 (5.6, M⁺ - Ac); 205 (23.1); 139 (52.3); 114 (61.8); 93 (74.1); 71 (55.1, C₃H₂O⁺); 43 (100, C₃H₇)⁺. IR: 3479, 2938, 1706, 1352, 1152 cm⁻¹.

19: (+)-(2*R*)-3-Benzoyloxy-2-methylpropyljodid (C₁₁H₁₅IO, MG = 290.14)

Zu einer Lösung von 940.2 mg (5.22 mmol) des entsprechenden Alkohols in 75 ml absolutem Ether und 25 ml absolutem Acetonitril werden 534.2 mg Imidazol (7.85 mmol), 2060.6 mg Triphenylphosphin (7.85 mmol) und 1992.5 mg Iod (7.85 mmol) zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die flüssige Phase wird mit H₂O versetzt, um die Reaktion zu stoppen. Die wäßrige Phase wird 4 mal mit Ether extahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Zur Reinigung wird mit Petrolether und Petrolether/Ethylacetat (7:1) über Kieselgel filtriert. Es werden 1332.7 mg (88%) des gelblichen Öls erhalten. Physikalische Daten: Lit. [22].

21: (-)-(1*S*,3*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,12*R*,2'*S*)-6-[3'-benzyloxy-2'-methylpropyl]-3-ethoxy-9-methyl-12-isopropyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan-6-ol (C₂₈H₄₂O₄, MG = 422.64)

22: (+)-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*,12*S*,2'*S*)-6-[3'-benzyloxy-2'-methylpropyl]-3-ethoxy-9-methyl-12-isopropyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]dodecan-6-ol (C₂₈H₄₂O₄, MG = 442.64)

23: (±)-(1*R*,3*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*,12*S*)-3-ethoxy-12-isopropyl-9-methyl-2-oxatetracyclo[6.4.0.0^{3,7}.0^{5,9}]-dodecan-6-ol (C₁₇H₂₈O₃, MG = 280.41)

802.7 mg (2.76 mmol) **19** werden in 10 ml absolutem Ether gelöst und mehrfach mit Argon gespült. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und mit 3.25 ml 1.7 M *t*-BuLi-Lösung (5.53 mmol) in Pentan versetzt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Das entstandene Lithium-Organyl **20** wird auf -78°C gekühlt und anschließend mit einer Lösung von 307.6 mg (1.11 mmol) (\pm)-**10** in 5 ml absolutem Toluol (ebenfalls mit Argon mehrfach gespült) versetzt. Mit weiteren 5 ml Toluol wird nachgespült. Das Gemisch wird 15 min bei -78°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 22 h wird mit Ammoniumchloridlösung gestoppt und 4 mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel mit Petrolether:Ethylacetat 15:1, 5:1 und 2:1 chromatographiert. Es werden 421.7 mg (86%, 0.95 mmol) eines Gemisches von **21** und **22** im Verhältnis von 1.07:1 erhalten sowie 32.9 mg einer stark verunreinigten Fraktion **23**. **21** und **22** können chromatographisch auf Kieselgel mit Petrolether:Ethylacetat 15:1 getrennt werden, wenn das Verhältnis zwischen Kieselgel und Substanzmenge mehr als 350:1 beträgt.

21: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.31 (m, 5H) arom. H; 4.55 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$) benzyl. H; 4.51 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$) benzyl. H; 4.20 (dd, 1H, $J_{1,8} \sim 4.1$, $J_{1,12} = 2.7$) H-1; 3.81 (s, 1H, $D_2\text{O}$ -austauschbar) OH; 3.66 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.3$, $J_{1'',2''} = 7.1$) H-1''; 3.45 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 8.6$, $J_{3',2'} = 4.2$) H-3'; 3.43 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.3$, $J_{1'',2''} = 7.1$) H-1''; 3.20 (t, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{3',2'} = 8.6$) H-3'; 2.45 (dd, 1H, $J_{7,8} \sim 4.5$, $J_{7,5} = 1.9$) H-7; 2.19 (t, 1H, $J_{8,1} \sim J_{8,7} \sim 4.1$) H-8; 2.02 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.6$) H-4_{endo}; 1.94 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.3$, $J_{10,11} \sim J_{10,11} \sim 6-6.5$) H-10; 1.91 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{1',2'} = 4.0$) H-1'; 1.83 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.6$, $J_{4,\text{exo},5} = 4.0$) H-4_{exo}; 1.81 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{1',2'} = 7.0$) H-1'; 1.64 (dsept, 1H, $J_{1'',2''} = 6.6$, $J_{1'',12} = 8.3$) H-1''; 1.55–1.45 (m, 3H, $J_{2',3',\text{cis}} = 4.2$, $J_{2',3',\text{trans}} = 8.6$) H-5, H-11, H-11; 1.44 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.28–1.20 (m, 2H) H-10, H-2'; 1.16 (t, 3H, $J_{2'',1''} = 7.1$) H-2''; 1.04 (m, 1H, $J_{12,1''} = 8.3$, $J_{12,1} = 2.7$) H-12; 0.96 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.6$) H-2''; 0.91 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.6$) H-2''; 0.89 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,2'} = 6.2$) C-2'-CH₃. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 137.6, 128.4, 127.7, 127.6 (aromat. C); 112.3 (C-3); 83.7 (C-6); 77.0 (C-3'); 76.0 (C-1); 73.3 (benzyl-C); 58.2 (C-1''); 55.8 (C-7); 53.5 (C-5); 51.0 (C-8); 43.2 (C-12); 40.3 (C-1'); 38.8 (C-4); 38.5 (C-9); 34.3 (C-10); 32.6 (C-9-CH₃); 30.6 (C-1'''); 30.4 (C-2'); 21.8 (C-11); 21.2, 21.0 (C-2''); 19.1 (C-2'-CH₃); 15.5 (C-2''). MS (m/z (%)) 442 (0.5, M⁺); 424 (3.6, M⁺-H₂O); 333 (4.1); 279 (5.2, M⁺-Seitenkette); 287 (12.4); 233 (13.1); 91 (100, C₇H₇⁺); 43 (19.2, C₃H₇⁺). IR: 3429, 3030, 2951, 2869, 1451, 1365, 1310, 1215, 1142, 1107, 1027, 1003, 969, 698 cm⁻¹. α_D^{23} [CHCl_3 , $c = 1.97$] = -11.6° .

22: Fp: 115–117 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.31 (m, 5H) arom. H; 4.52 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$) benzyl. H; 4.51 (s, 1H) O-H; 4.49 (d, $J_{\text{gem}} = 11.7$) benzyl. H; 4.13 (dd, 1H, $J_{1,8} = 3.9$, $J_{1,12} = 3.0$) H-1; 3.60 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.3$, $J_{1'',2''} = 7.1$) H-1''; 3.50 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{3',2'} = 3.4$) H-3'; 3.42 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.3$, $J_{1'',2''} = 7.1$) H-1''; 3.25 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{3',2'} = 9.2$) H-3'; 2.31 (dd, 1H, $J_{7,8} \sim 3.9$, $J_{7,5} = 1.7$) H-7; 2.30 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',2'} = 2.2$) H-1'; 2.17 (t, 1H, $J_{8,7} \sim J_{8,1} \sim 3.9$) H-8; 2.02 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.6$) H-4_{endo}; 1.98–1.94 (m, 1H, $J_{2',\text{CH}_3} = 7.2$) H-2'; 1.94 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} \sim 18$, $J_{10,11} \sim 9$, $J_{10,11} \sim 7.5$) H-10; 1.68 (dsept, 1H, $H_{1'',2''} = 6.6$, $J_{1'',12} = 8.6$) H-1''; 1.67–1.62 (m, 1H, $J_{5,7} = 1.7$) H-5; 1.62 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.6$, $J_{4,\text{exo},5} = 3.5$) H-4_{exo}; 1.51 (m, 2H), H-11, H-11; 1.43 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 15.3$, $J_{1',2'} = 9.7$) H-1'; 1.26 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.15 (t, 3H, $J_{2'',1''} = 7.1$) H-2''; 1.05 (m, 2H, $J_{12,1''} = 8.6$, $J_{12,1} = 3.0$, $J_{\text{gem}} \sim 18$) H-12, H-10; 0.97 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.6$) H-2''; 0.90 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.6$) H-2''; 0.88 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,2'} = 7.2$, C-2'-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 137.6, 128.5, 128.0, 127.7 (aromat. C); 112.5 (C-3); 83.6 (C-6); 77.2 (C-3'); 76.0 (C-1); 73.6 (benzyl. C); 58.4 (C-1''); 56.5 (C-7); 51.7 (C-5); 51.1 (C-8); 42.9 (C-12); 41.8 (C-1'); 38.7 (C-4); 38.4 (C-9); 33.2 (C-10); 31.8 (C-9-CH₃); 30.6 (C-1'''); 30.4 (C-2'); 21.6 (C-11); 21.3, 21.1 (C-2''); 19.5 (C-2'-CH₃); 15.6 (C-2''). MS (m/z (%)) 442 (0.9, M⁺); 424 (3.9, M⁺-H₂O); 333 (4.3); 287 (13.0); 233 (16.2); 91 (100, C₇H₇⁺); 43 (20.3, C₃H₇⁺). IR: 3424, 3064, 3030, 2952, 2868, 1496, 1472, 1454, 1379, 1365, 1314, 1214, 1142, 1107, 1027, 1005, 968, 698 cm⁻¹. α_D^{23} [CHCl_3 , $c = 4.13$] = $+4.4^{\circ}$.

Zur Bestätigung von **23** werden 25 mg (0.09 mmol) (\pm)-**10** in 3 ml absolutem Ether bei 0 °C mit 0.3 ml einer 3.5 M *Redal*-Lösung (1.05 mmol) in Toluol versetzt. Nach 3 h wird die Reaktion mit

Ammoniumchloridlösung gestoppt, anschließende viermalige Extraktion mit Ether und Waschen der vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchloridlösung liefert **23** (23.5 mg, 0.084 mmol, 93%).

23: Fp: 95–100 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.25 (dd, 1H, $J_{1,8} = 4.2$, $J_{2,1} = 2.1$) H-1; 3.96 (tm, 1H, $J_{6,\text{OH}} = 1.5$, $J_{6,7} = 1.8$) H-6; 3.63 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.4$, $J_{1',2'} = 7.1$) H-1'; 3.48 (dq, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.4$, $J_{1',2'} = 7.1$) H-1'; 2.60 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 4.2$, $J_{7,6} = J_{7,5} = 1.8$) H-7; 2.15 (t, 1H, $J_{8,7} \sim J_{8,1} \sim 4.2$) H-8; 1.97 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.1$, $J_{4\text{endo},5} = 0.9$) H-4_{endo}; 1.89 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.2$, $J_{10\text{exo},11\text{endo}} \sim J_{10\text{exo},11\text{exo}} \sim 5.1$) H-10_{exo}; 1.72 (m, 1H, $J_{4\text{exo},5} = 3.6$, $J_{5,7} = 1.8$, $J_{4\text{endo},5} = 0.9$) H-5; 1.63 (m, 1H, mit D₂O austauschbar) OH; 1.61 (dsept, 1H, $J_{1'',12} = 8.1$, $J_{1'',2''} = 6.8$) H-1''; 1.47 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.1$, $J_{4,5} = 3.6$) H-4_{exo}; 1.43 (m, 2H) H-11_{exo}, H-11_{endo}; 1.33 (s, 3H) C-9-CH₃; 1.23 (1H, $J_{\text{gem}} = 14.2$, $J_{10\text{endo},11} = 10.2$, $J_{10\text{endo},11} = 6.4$) H-10_{endo}; 1.17 (t, 3H, $J_{2',1'} = 7.1$) H-2'; 1.01 (m, 1H, $J_{12,1} = 2.1$, $J_{12,1''} = 8.1$, $J_{12,11} = 8.4$, $J_{12,11} = 5.7$) H-12; 0.95 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.8$) H-2''; 0.89 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.8$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 111.3 (C-3); 77.8 (C-6); 76.4 (C-1); 58.4 (C-1'); 54.1 (C-7); 50.8 (C-5); 49.6 (C-8); 44.0 (C-12); 39.0 (C-4); 37.5 (C-9); 34.9 (C-10); 32.1 (C-9-CH₃); 30.4 (C-1''); 21.6 (C-11); 21.1, 21.0 (C-2''); 15.6 (C-2'). MS (m/z (%)): 280 (3.8, M⁺); 262 (7.1, M⁺-H₂O); 234 (13.5, M⁺-C₂H₅OH); 192 (11.1); 128 (88.6); 93 (100); 43 (77.5, C₃H₇⁺). IR: 3425, 2951, 2870, 2360, 2340, 1652, 1558, 1464, 1383, 1365, 1304, 1217, 1140, 1063, 1038, 995, 973, 611 cm⁻¹. NOE (CDCl₃): Beim Einstrahlen auf die anguläre Methylgruppe erhält man im NOE-Differenzspektrum starke positive Signale von H-8 und H-5 sowie schwache Signale von H-10_{exo} und OH. Dagegen zeigen H-1, das über H-8 koppelt, und H-4_{endo} durch die Kopplung über H-5 negative Signale, die aber mittel bis schwach sind. Wird hingegen auf H-6 eingestrahlt, ergibt sich ein positiver NOE-Effekt auf H-7, H-5, OH und H-4_{exo}. Ein negatives NOE-Signal ist bei H-4_{endo} über die Kopplung mit H-4_{exo} erkennbar.

24: (–)(1*R*,2*R*,3'*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-2-(4'-Benzylloxy-3'-methylbutanoyl)-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo[4.4.0]decan-4-on (C₂₆H₃₈O₄, MG = 414.59)

82.9 mg **21** (0.188 mmol) werden unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und bei –18 °C mit 116 µl frisch destilliertem Bortrifluoridetherat (0.94 mmol, 133.4 mg) versetzt und 6 h gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und 4 mal mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Dabei werden 82.9 mg eines farblosen Öls (85%, 0.159 mmol) erhalten.

24 ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 7.29 (m, 5H) arom. H; 4.46 (s, 2H) benzyl. H; 3.92 (dd, 1H, $J_{2,3\text{ax}} = 12.2$, $J_{2,3\text{eq}} = 6.4$) H-2; 3.91 (m, 1H) C-H (7); 3.34 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{4',3'} = 4.9$) H-4'; 3.23 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{4',3'} = 6.3$) H-4'; 2.77–2.60 (m, 3H) H-3, H-5, H-2'; 2.40–2.12 (m, 4H), H-3, H-5, H-2', H-3'; 1.79 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.3$, $J_{10,9\text{ax}} \sim J_{10,9\text{aq}} = 3$) H-10; 1.65–1.45 (m, 6H) H-6, H-8, H-9_{ax}, H-9_{aq}, H-10, H-1''; 1.53 (d, mit D₂O austauschbar) OH; 1.12 (s, 1H) C-1-CH₃; 0.93 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.7$) H-2''; 0.91 (d, 3H, $J_{3',\text{CH}_3} = 6.3$, C-3'-CH₃); 0.89 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.7$) H-2''. ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 211.6 (C-4 (C-1'')); 211.4 (C-1'(C-4)); 132.0, 128.2, 127.5, 127.4 (aromat. C); 74.4 (C-4'); 72.8 (Benzyl-C); 72.6 (C-7); 51.3 (C-1''); 50.3 (C-2); 49.7 (C-2'); 49.1 (C-8); 42.7 (C-3); 39.6 (C-5); 37.3 (C-10); 35.3 (C-1); 29.4 (C-3'); 28.5 (C-6); 24.3 (C-1-CH₃); 21.0, 20.5 (C-2''); 20.2 (C-9); 17.2 (C-3'-CH₃). MS (m/z (%)): 414 (2.1, M⁺); 396 (1.5, M⁺ – H₂O); 305 (5.7); 287 (5.8); 205 (7.5); 148 (10.1); 119 (16.2); 91 (100, C₇H₇⁺); 43 (21.1, C₃H₇⁺). IR: 3468, 3063, 2930, 2870, 1704, 1454, 1367, 1100, 736, 698 cm⁻¹. α_D^{20} [CHCl₃, c = 1.39] = –65.8°.

24 ist aus Ether/Pentan kristallisiert worden. Die farblosen Kristalle sind orthorhombisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁, mit den Zelldimensionen $a = 15.516(3)$ Å, $b = 17.194(4)$ Å und $c = 18.746(3)$ Å; $V = 5001.1(19)$ Å³, $Z = 8$ Formeleinheiten (C₂₆H₃₈O₄, Formelgewicht 414.6) in der Einheitszelle (2 Moleküle in der asymmetrischen Einheit, $\rho_c = 1.101$ g cm⁻³, $F(000) = 1808$, $\mu(\text{Cu}_K\alpha) = 5.72$ cm⁻¹). Bei Raumtemperatur sind auf einem Siemens P4-Diffraktometer Intensitätswerte für 4059 Reflexe gemessen worden (Cu-K α Strahlung, $\lambda = 1.5418$ Å, Graphitmonochromator; $6.5^\circ \leq 2\theta \leq 108.0^\circ$; ω -scans, $\Delta\omega = 0.7^\circ$, variable Scangeschwindigkeit). Von den Reflexen sind 3855 symmetrieunabhängig ($R_{\text{int}} = 0.0275$).

Die Strukturlösung ist mit Direkten Methoden [27] erfolgt. Für alle Nichtwasserstoffatome ist der anisotrope atomare Verschiebungskoeffizienten (*a.d.p.*) verfeinert worden. Einige chemische sinnvolle Restraints sind eingeführt worden: gleiche 1,2- und 1,3-Abstände in beiden Molekülen, Erfüllung des *rigid-bond*-Theorems. Die Position der Methyl- und der Hydroxylwasserstoffatome sind durch Berechnung einer zyklischen Differenz-Fouriersynthese ermittelt worden, für die übrigen Wasserstoffatome sind Koordinaten aufgrund stereochemischer Überlegungen berechnet worden. Im Fall der Methyl- und Hydroxylgruppen sind jeweils ein Torsionswinkel (C–C bzw. O–C Bindung) unter Beibehaltung der idealen Geometrie verfeinert worden. Als diese Parameter keine Veränderung mehr gezeigt haben, sind alle H-Atome durch ein "Reiter" – Modell mit isotropen *a.d.p.*'s, die 1.2 mal bzw. 1.5 mal (Methyl- und Hydroxylgruppen) größer sind als der des entsprechenden Zentralatoms, beschrieben worden. Insgesamt umfaßt die *full-matrix least squares*-Verfeinerung gegen die F_{obs}^2 -Werte aller unabhängigen Reflexe 542 Parameter (Verhältniss zu den Daten 1:7.1) und konvergiert zu $w_{R2} = 0.2445$ (gewichteter R-Wert für alle F_{obs}^2 , $w^{-1} = \sigma^2(F_{\text{obs}}) + (0.0994P)^2 + 6.3635P$ mit $P = (F_{\text{obs}}^2 + 2F_{\text{calc}}^2)/3$) bzw. $w_{R1} = 0.0804$ (gewichteter R-Wert für 2416 Reflexe mit $F_{\text{obs}} > 4s(F_{\text{obs}})$), die *Goodness-of-Fit* beträgt 1.054. Eine empirische Extinktionskorrektur hat den Koeffizienten 0.0016(2) geliefert. Das Maximum bzw. Minimum in der letzten Differenzelektronendichteverteilung beträgt 0.46 bzw. $-0.33 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Eine Bestimmung der Absolutkonfiguration ist (wie erwartet) nicht möglich; da jedoch die Konfiguration des chiralen Zentrums der 4'-Benzyloxy-3'-methylbutoyl-Seitenkette bekannt ist, kann das richtige Modell gewählt werden. Die Strukturverfeinerung ist mit dem Programm SHELXL-93 durchgeführt worden [28].

25: (+)-(1*S*,2*S*,3'*S*,6*S*,7*R*,8*S*)-2-(4'-Benzyloxy-3'-methylbutanoyl)-7-hydroxy-8-isopropyl-1-methylbicyclo[4.4.0]decan-4-on (C₂₆H₃₈O₄, MG = 414.59)

- A: 30 mg (0.068 mmol) **22** werden in 4 ml absolutem Acetonitril gelöst und auf -18°C gekühlt; 80 μl frisch destilliertes Bortrifluoridetherat (0.68 mmol, 96.5 mmol) werden zugegeben und 2 d unter Argon gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und 4 mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Es werden 27.8 mg **25** (99%, 0.067 mmol) isoliert.
- B: 462.5 mg **22** (1.05 mmol) werden in 36.6 ml absolutem Ether gelöst. Dann werden 9.97 g LiClO₄ (93.7 mmol) und 60 mg Camphersulfonsäure (0.25 mmol) zugegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und 4 mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 427.1 mg **25** (99%, 1.03 mmol).

Um die aufwendige Trennung von **21** und **22** zu vermeiden, verfährt man wie folgt: 2.82 ml frisch destilliertes Bortrifluoridetherat (3.25 g, 22.9 mmol) werden zu einem Gemisch aus **21** und **22** (1.06:1), in 27 ml absolutem Acetonitril getropft und bei -18°C 8 h gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und 4 mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *in vacuo* vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie auf Kieselgel mit Petrolether:Ethylacetat 10:1, 5:1, 2:1 erhält man 462.5 mg **22** (1.05 mmol, 94%) und 469.7 mg **24** (1.11 mmol, 94%). **22** wird anschließend nach Methode B weiterverarbeitet.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 7.31 (m, 5H) arom. H; 4.45 (s, 2H) benzyl. H; 3.97 (dd, 1H, $J_{2,3\text{ax}} = 12.8$, $J_{2,3\text{äq}} = 4.5$) H-2; 3.94 (m, 1H) H-7; 3.30 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{4',3'} = 5.1$) H-4'; 3.20 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9.1$, $J_{4',3'} = 7.0$) H-4'; 2.73–2.64 (m, 2H) H-3, H-5; 2.65 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.8$, $J_{2',3'} = 2.5$) H-2'; 2.40–2.30 (m, 1H) H-3'; 2.30–2.10 (m, 2H) H-3, H-5; 1.77 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.2$, $J_{10,9\text{ax}} \sim J_{10,9\text{äq}} = 2.9$) H-10_{eq}; 1.65–1.55 (m, 4H) H-6, H-8, H-9, H-9; 1.52 (dsept, 1H, $J_{1'',2''} = 6.6$, $J_{1'',8} = 9.8$) H-1''; 1.23 (m, 1H) H-10; 1.11 (s, 3H), C-1-CH₃; 0.92 (d, 3H, $J_{2'',1''} = 6.6$) H-2''; 0.90 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,3'} = 6.3$) C-3'-CH₃; 0.89 (d, 3H,

$J_{2'',1''} = 6.6$ H-2''. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 211.7 (C-4(C-1')); 211.5 (C-1'(C-4)); 138.0, 128.4, 128.0, 127.5 (aromat. C); 74.4 (C-4'); 72.9 (benzyl. C); 72.7 (C-7); 51.3 (C-1''); 49.6 (C-2); 49.5 (C-2'); 49.1 (C-8); 42.6 (C-3); 39.7 (C-5); 37.5 (C-10); 35.3 (C-1); 29.7 (C-3'); 28.5 (C-6); 24.3 (C-1- CH_3); 20.9, 20.6 (C-2''); 20.4 (C-9); 17.1 (C-5'). MS (m/z (%)): 414 (1.1, M^+); 396 (1.2, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 305 (2.6); 287 (3.6); 205 (5.1); 91 (100, C_7H_7^+); 43 (24.5, C_3H_7^+). IR: 3468, 2929, 1704, 1454, 1367, 1099, 741, 698 cm^{-1} . α_{D}^{20} [CHCl_3 , $c = 1.34$] = $+53.6^\circ$.

Dank

Unser Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Kratky für die Möglichkeit, in seinen Laboratorien die Röntgenstrukturanalysen vornehmen zu können, und Dr. G. Wurz für die Unterstützung bei den Kernresonanzmessungen. Für ihre Mithilfe danken wir Frau J. Humpelstetter und einigen Studenten des Fortgeschrittenenpraktikums. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für seine Unterstützung im Rahmen der Projekte P 7772-CHE und P 6537C. Ebenso möchten wir uns für die finanzielle Unterstützung durch die Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien bedanken.

Literatur

- [1] Sugano M., Shindo T., Sato A., Iijima Y., Oshima T., Kuwano H., Hata T. (1990) *J. Org. Chem.* **55**: 5803
- [2] Weitere Verbindungen aus Weichkorallen siehe Coll J. C., (1992) *Chem. Rev.* **92**: 613
- [3] Braquet P., Touqui L., Shen T. Y., Vargraftig B. B. (1987) *Pharm. Rev.* **39**: 97; Cooper K., Parry M. (1989) *J. Ann. Rep. Med. Chem.* **24**: 81
- [4] a) Gössinger E., Müller R. (1989) *Tetrahedron* **45**: 1377; b) Böhm K., Gössinger E., Müller R. (1989) *Tetrahedron* **45**: 1391; c) Gössinger E., Müller R., Pitterna T. (1990) *Tetrahedron* **46**: 407
- [5] a) Kremers E., Wakeman N., Hixon R. M. *Org. Syn.* Bd I, Seite 511; b) Sumerford W. T., Dalton D. N. (1944) *J. Am. Chem. Soc.* **66**: 1330
- [6] Aichberger W. D. (1990) Diplomarbeit, Wien
- [7] a) Blaszcak L. C., McMurry J. E. (1974) *J. Org. Chem.* **39**: 258; b) Goldsmith D. J., Bowen J. P., Qamhiyeh E., Still W. C. (1987) *J. Org. Chem.* **52**: 951
- [9] Bartonoxidation: theor.: Bailey E. J., Barton D. R. H., Elks J., Templeton J. F. (1962) *J. Chem. Soc.* 1578; allgemein α -Hydroxylierung mit molekularem Sauerstoff: *Compr. Org. Synth.* ed. Trost B. M.; Fleming I. 1991, Bd. 7: Seiten 156–160 und die dort zit. Lit.
- [9] Oxidation von Dionen in Endione mit molekularem Sauerstoff: Dauben W. G., Boswell G. A., Templeton W. (1960) *J. Org. Chem.* **25**: 1853; Barton D. R. H., de Mayo P. (1953) *J. Chem. Soc.* 3111; Barton D. R. H., McGhie J. F., Pradhan M. K., Knight S. A. (1955) *J. Chem. Soc.* 876
- [10] Smith W. B., Marchand A. P., Suri S. Ch., Jin P. (1986) *J. Org. Chem.* **51**: 3052; Alder K., Flock F. H., Beumling H. (1960) *Chem. Ber.* **93**: 1896
- [11] Houben-Weyl, *Meth. Org. Chem.* Thieme, 1977, Bd 7/3a: 652ff und die dort zit. Lit.
- [12] Schmidt C. (1973) *Can. J. Chem.* **51**: 3989; Breining T., Schmid C. (1983) *Tetrahedron* **39**: 3929; Brecknell D. J., Carman R. M., Schuhmann R. C. (1989) *Austr. J. Chem.* **42**: 511–527
- [13] Hoch P. E., Stratton G. B., Colson J. G. (1969) *J. Org. Chem.* **34**: 1912; Perscheid M., Ballschmiter K. (1973) *Z. Naturforsch.* **28b**: 549; Berkowitz D. B. (1990) *Synthesis* 649; Beispiel für cyclische α -Chloetherbildung: Davies D. I., Gale A. L. B. (1976) *J. Chem. Soc. Perkin I* 2581
- [14] Caglioti L., Magi M. (1963) *Tetrahedron* **19**: 1127; Hutchinson R. O., Milewski C. A., Maryanoff B. E. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 3662
- [15] Mehta G., Murthy A. N. (1987) *J. Org. Chem.* **52**: 2875
- [16] Menz G. (1992) Diplomarbeit, Wien
- [17] Review: Hartwig W. (1983) *Tetrahedron* **39**: 2609

- [18] Barton D. H. R., Jaszberenyi J. C. (1989) *Tetrahedron Lett.* 2619
- [19] Ireland R. E., Muchmore D. C., Hengartner U. (1972) *J. Am. Chem. Soc.* **94**: 5098
- [20] a) LAH: Karrer P., Schmid H. (1949) *Helv. Chim. Acta* **32**: 1371; Tipson R. S. (1953) *Adv. Carbohydr. Chem.* **8**: 107; *Compr. Org. Synth.* ed. Trost B. M.; Fleming I. **1991**, Bd. 8: Seiten 812ff und die dort zit. Lit.; b) Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid): Holder R. W., Matturro M. G. (1977) *J. Org. Chem.* **42**: 2166; Hansske F., Robins M. J. (1983) *J. Am. Chem. Soc.* **105**: 6736; c) Birchreduktion: Cram D. J., Dalton C. K. (1963) *J. Am. Chem. Soc.* **85**: 1268; d) Radikalanionen: Closson W. D., Wriede P., Bank S. (1966) *J. Am. Chem. Soc.* **88**: 1581
- [21] Lap B. V., Paddon-Row M. N. (1979) *J. Org. Chem.* **44**: 4979
- [22] White J. D., Kawasaki M. (1992) *J. Org. Chem.* **57**: 5292
- [23] Corey E. J., Pyne S. G., Su W. (1983) *Tetrahedron Lett.* 4883
- [24] Seebach D., Maestro M., Sefkow M., Neidlein A., Sternfeld F., Adam G., Sommerfeld T. (1991) *Helv. Chim. Acta* **74**: 2112; Neukom C., Richardson D. P., Myerson J. H., Bartlett P. A. (1986) *J. Am. Chem. Soc.* **108**: 5559
- [25] Aigner J. geplante Dissertation, Wien
- [26] Banfi L., Guanti G. (1993) *Synthesis* 1029
- [27] SHELXTL 4.1, Siemens Crystallographic Research System 1990
- [28] Sheldrick G. M. (1993) *J. Appl. Cryst.* in Vorbereitung

Received December 14, 1993. Accepted January 7, 1994