



0040-4020(94)00553-2

SYNTHESE FUNKTIONALISierter HYDROAZULENE - EIN NEUER ZUGANG ZUM LACTARAN-GERÜST

Werner Tochtermann*, Stefan Bruhn, Martin Meints und Christian Wolff

Institut für Organische Chemie der Universität, Olshausenstr. 40, D-24098 Kiel, Germany

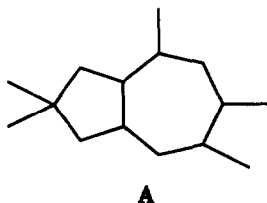
Key Words: Diels-Alder reaction; Intramolecular aldol reaction; Hydroazulenes; Lactarane skeleton

Abstract: An efficient regioselective and stereoselective approach to the hydroazulenic skeleton of the lactarane sesquiterpenes is described. The furan **1** is transformed to the key intermediate **4**. Regioselective intramolecular aldol reaction of **4** leads to the hydroazulenone **5** in excellent yield. Catalytic hydrogenation, followed by Wittig reaction, gives the compound **8**, which is converted to the trimethylhydroazulenes **9** and **10** with five and seven stereogenic centers, respectively.

Neue Wege zu funktionalisierten Hydroazulenen sind wegen der Bedeutung dieser Substanzklasse nach wie vor von großem Interesse und Gegenstand zahlreicher aktueller Arbeiten¹⁾.

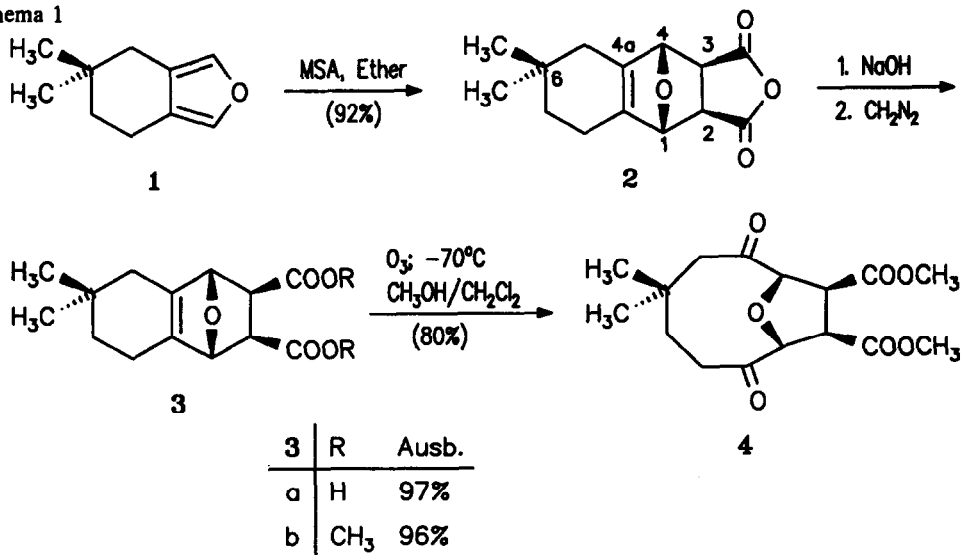
Bei verschiedenen Pilzen der Gattungen *Lactarius* (Milchlinge) und *Russula* (Täublinge) bilden sich nach Verletzung des Fruchtkörpers Lactaran-Sesquiterpene, die Teil eines chemischen Abwehrsystems sind²⁾. Inzwischen wurden zahlreiche Vertreter dieser Sesquiterpene isoliert und aufgeklärt³⁾, wobei einige Verbindungen interessante biologische Aktivitäten⁴⁾ zeigen. Da präparative Wege zu dieser Substanzklasse höchst wünschenswert sind, wurde bereits von verschiedenen Gruppen über Lactaran-Synthesen berichtet⁵⁾.

Im Rahmen unserer Hydroazulensynthesen⁶⁾ haben wir kürzlich einen neuen Weg zu Epoxyhydroazulenlactonen vorgestellt⁷⁾, bei dem das Hydroazulen-System durch transannulare Aldolkondensation eines Zehnrings-Vorläufers gebildet wird. Wir berichten hier über die Anwendung dieses Verfahrens zum Aufbau des Lactaran-Gerüsts A^{2,8)}.



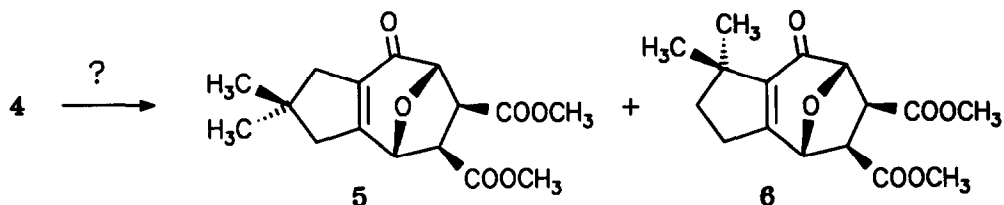
Die Herstellung des zunächst benötigten Furans 1⁹⁾ erfolgte durch Anwendung eines bekannten Verfahrens¹⁰⁾ auf 4,4-Dimethylcyclohexanon¹¹⁾ (Einzelheiten im Experimentellen Teil). Die stereoselektive Diels-Alder-Reaktion von 1 mit Maleinsäureanhydrid (MSA) lieferte in 92proz. Ausbeute das kristalline *exo*-Addukt 2. Die angegebene relative Konfiguration¹²⁾ folgt aus dem ¹H-NMR-Spektrum, in dem aufgrund des Torsionswinkels von nahe 90° keine vicinalen Kopplungen von 2-H und 3-H zu den Brückenkopfprotonen 1-H bzw. 4-H beobachtet werden¹³⁾. Das im 10-g-Maßstab bequem zugängliche Anhydrid 2 enthält bereits vierzehn der fünfzehn Kohlenstoffatome des angestrebten Gerüsts A. Die alkalische Hydrolyse von 2 ergab in 97proz. Ausbeute die *exo*-Dicarbonsäure 3a, die durch Umsetzung mit Diazomethan in 96proz. Ausbeute in den *exo*-Diester 3b übergeführt wurde. Nachfolgende Spaltung der Doppelbindung in 3b durch Ozonolyse bei -70°C lieferte in 80proz. Ausbeute das überbrückte Cyclodecandion 4.

Schema 1



Bei der im nächsten Schritt notwendigen intramolekularen Aldolkondensation war grundsätzlich mit der Entstehung zweier regioisomerer Hydroazulene **5** und **6** zu rechnen⁷⁾, wobei hier aufgrund des sterischen Effekts der *gem*-Dimethyl-Gruppe **5** begünstigt sein sollte.

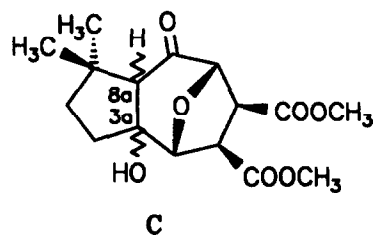
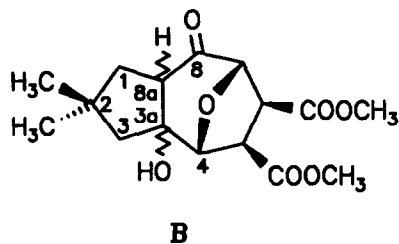
Schema 2



Zur Abschätzung des zu erwartenden Produktverhältnisses wurden AM1-Rechnungen durchgeführt¹⁴⁾. Da der Kondensationsschritt unter den gewählten Bedingungen irreversibel ist, wurden die entsprechenden Aldoladditionsprodukte **B** und **C** untersucht, deren Bildung als reversibel angesehen werden kann. Diese Randbedingung muß für die Vergleichbarkeit der Rechenergebnisse mit den experimentellen Befunden erfüllt sein. Zur Berechnung der Standardbildungsenthalpien aller Stereoisomerer von **B** und **C** bezüglich der Stereozentren 3a und 8a wurde das jeweils energetisch günstigste Konformer herangezogen, wobei sämtliche Estergruppen- und Hydroxygruppen-Rotamere Berücksichtigung fanden¹⁵⁾. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab.1. Berechnete Standardbildungsenthalpien von **B** und **C**

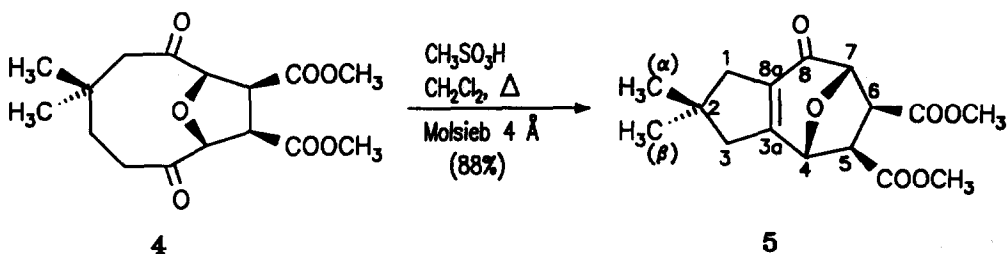
Nr.	Isomer	ΔH_f (kcal/mol)
1	(3aR*,8aR*)- B	-288.42
2	(3aS*,8aS*)- B	<u>-288.94</u>
3	(3aS*,8aR*)- B	-278.72
4	(3aR*,8aS*)- B	-281.41
5	(3aR*,8aR*)- C	<u>-287.21</u>
6	(3aS*,8aS*)- C	-285.96
7	(3aS*,8aR*)- C	-279.12
8	(3aR*,8aS*)- C	-276.00



Beim Vergleich der günstigsten Isomeren von B und C (Nr. 2 und 5 in Tab. 1) findet man einen Energieunterschied $\Delta\Delta H$ von -1.73 kcal/mol. Daraus ergibt sich gemäß der Beziehung $V = e^{-\Delta\Delta H/RT}$ ($T = 313.15$ K) ein Wert von $V = 16.15$, d.h. ein ca. 94 : 6 - Verhältnis zugunsten des Regioisomeren 5.

Die intramolekulare Aldolkondensation des Diketons 4 mit Methansulfonsäure lieferte in der Tat das kristalline Hydroazulenon 5 in 88proz. Reinausbeute. Das Isomer 6 wurde nicht gefunden. Somit zeigt sich eine gute Übereinstimmung von theoretischen und experimentellen Befunden. Bei der kürzlich von uns vorgestellten Hydroazulenlactonsynthese⁷⁾ hatte sich das AM1-Verfahren ebenfalls als sehr geeignet zur Abschätzung des dort beobachteten ca. 3 : 1 - Produktverhältnisses erwiesen¹⁶⁾.

Schema 3

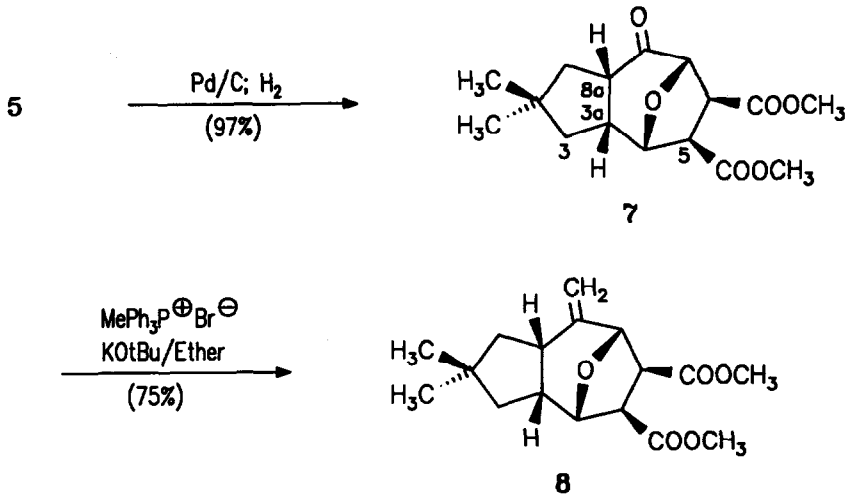


Die Konstitution von 5 folgt insbesondere aus den NMR-Spektren, wobei durch invers detektierte ^1H - ^{13}C -Shift-Shift-Korrelation über eine Bindung (HMOC-Spektrum¹⁷⁾) und über mehrere Bindungen (HMBC-Spektrum¹⁸⁾) die Zuordnung sämtlicher Protonen und die Festlegung der Kohlenstoffatome gelang (Einzelheiten im Experimentellen Teil). Das Vorliegen eines α,β -ungesättigten Ketons ergibt sich aus den typischen Signallagen der Singulets für C-3a (164.81 ppm), C-8a (135.17 ppm) und C-8 (193.37 ppm) im ^{13}C -NMR-Spektrum. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die beiden Protonen an C-1 des Fünfrings außer der geminalen Kopplung von $^2J = 17.4$ Hz nur weitreichende 5J -Kopplungen. Aus dem Fehlen von 3J -Kopplungen folgt, daß keine weitere Methylengruppe, sondern das *gem*-dimethyl-substituierte C-Atom direkt benachbart sein muß. Somit besitzt das Hydroazulen 5 ein Norlactaran-Gerüst, dem lediglich ein Kohlenstoffatom an C-8 fehlt.

Bei der anschließenden Hydrierung von 5 mit Palladium/Kohle resultierte in 97proz. Ausbeute das *cis*-Hydroazulenon 7. Auch hier wurde die Struktur NMR-spektroskopisch festgelegt, wobei sämtliche Protonen und eine große Zahl von Kopplungskonstanten zugeordnet werden konnten. Die angegebene relative (3a*R**,8a*S**)-Konfiguration leiten wir vor allem aus dem NOESY-Spektrum ab, das einen Kern-Overhauser-Effekt zwischen 3-H β und 5-H aufweist. Der noch fehlende Kohlenstoff in 7 wurde durch Wittig-Reaktion eingeführt, wobei zur Erzeugung des Ylids Kalium-*tert*-butylat in Ether¹⁹⁾ verwendet wurde.

Das kristalline Hydroazulen 8 mit vollständigem Lactaran-Gerüst konnte in 75proz. Ausbeute erhalten werden.

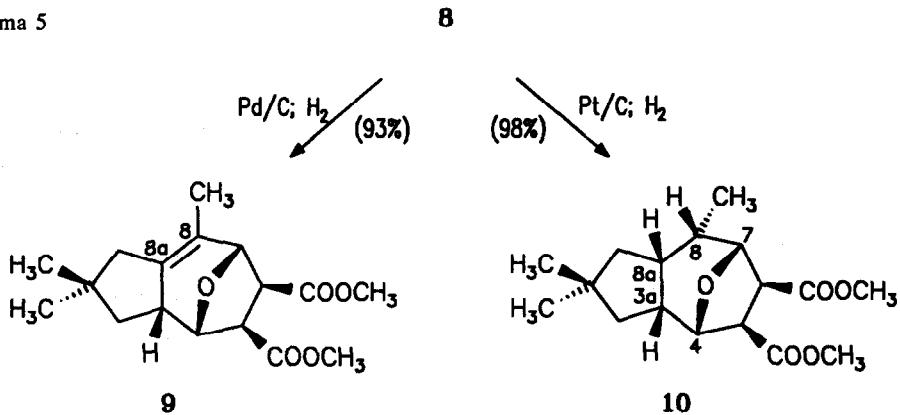
Schema 4



Beim Versuch, die exocyclische Doppelbindung in **8** mit Palladium/Kohle zu hydrieren, isolierte man das isomere Hydroazulen **9** mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung²⁰). Die Konstitution von **9** folgt insbesondere aus dem ¹³C-NMR-Spektrum mit den Singulets für C-8 und C-8a bei 122.79 bzw. 136.30 ppm und dem Quartett bei 15.50 ppm für die Methylgruppe an C-8.

Durch Verwendung von Platin/Kohle gelang die Hydrierung von **8**, die einheitlich in 98proz. Ausbeute zum kristallinen Trimethylhydroazulen **10** führte.

Schema 5



Die Struktur von **10** folgt wiederum aus den NMR-Spektren. Die relative (*8S*^{*})-Konfiguration leitet sich vor allem aus der vicinalen Kopplungskonstanten ³*J* = 4.8 Hz von 8-H zu 7-H ab. Sie liegt in der gleichen Größenordnung wie die vicinale Kopplung von 3a-H zu 4-H mit ³*J* = 5.5 Hz. Bei der umgekehrten Konfiguration an C-8 läge ein Torsionswinkel nahe 90° vor, was zu einem deutlich kleineren ³*J*-Wert führen sollte¹³).

Die beschriebene Reaktionsfolge stellt einen einfachen, präparativen Zugang zu funktionalisierten Hydroazulenen vom Lactaran-Typ dar. Abwandlungsmöglichkeiten der hier beschriebenen Verbindungen zu natürlich vorkommenden Lactaran-Sesquiterpenen werden derzeit von uns geprüft²¹).

EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren: Perkin-Elmer FT/IR-Series 1600. - UV-Spektren: Zeiss DMR 10. - ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 und Bruker AM 300, AC 200 P; TMS als interner Standard. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um 90-MHz-Spektren. - ¹³C-NMR-Spektren: AM 300 (75.492 MHz), AM 200 P (50.323 MHz); TMS als interner Standard. Die zuerst genannte Aussage zur Multiplizität von Signalen bezieht sich nur auf die ¹J_{C,H}-Kopplung. - Mit *, ** und *** gekennzeichnete Zuordnungen sind austauschbar. - Massenspektren: Finnigan MAT 8230. Angegeben sind nur der Molekül- und der Basis-Peak. - Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.2 mm, der Fa. Merck. - Schmelzpunkte: Büchi-Gerät nach Dr. Tottoli. - Die Reagenzien und Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren gereinigt und getrocknet. - Alle Reaktionen mit feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

4,4-Dimethyl-2-(hydroxymethylen)-cyclohexanon

4.60 g (0.20 mol) Natrium wurden zu 200 ml trockenem Ether gegeben. Unter Rühren fügte man eine Lösung von 25.24 g (0.20 mol) 4,4-Dimethylcyclohexanon¹¹) in 100 ml trockenem Ether und anschließend 16.20 ml (0.20 mol) Ameisensäureethylester hinzu. Dann wurden unter Kühlung (Eis/Wasser-Bad) 2 ml abs. Ethanol zugetropft. Die Reaktionsmischung trübte sich und verwandelte sich nach kurzer Zeit in eine orangefarbene Suspension. Nach Entfernen der Kühlung ließ man 3 h bei Raumtemp. rühren. Dann wurde der Niederschlag durch vorsichtige Zugabe von Wasser in Lösung gebracht. Man trennte die Phasen und schüttelte die organische Phase zweimal mit je 50 ml Wasser aus. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und die etherischen Phasen verworfen. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit 5 N HCl trennte man die gebildete organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase noch viermal mit je 50 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Ausb. 22.50 g (73%) 4,4-Dimethyl-2-(hydroxymethylen)-cyclohexanon als rotes Öl, das für die Folgeumsetzung genügend rein war. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 ppm (s, 6 H, 4-CH₃), 1.47 (t, ³J_{5,6} = 7 Hz, 2 H, 5-H), 2.10 (s, breit, 2 H, 3-H), 2.37 (t, ³J_{6,5} = 7 Hz, 2 H, 6-H), 8.57 (s, 1 H, =CH-O), 14.00 (s, sehr

breit, 1 H, austauschbar, OH).

4,4-Dimethyl-2-(*n*-butylthiomethylen)-cyclohexanon

22.50 g (0.146 mol) 4,4-Dimethyl-2-(hydroxymethylen)-cyclohexanon wurden in 150 ml Toluol gelöst und mit 16.10 ml (0.15 mol) *n*-Butanthiol sowie mit ca. 200 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt und unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach etwa 3 h war die Reaktion beendet. Man ließ abkühlen, neutralisierte durch Zugabe von Kaliumcarbonat, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Toluol am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde i.Vak. fraktioniert. Ausb. 20.04 g (60%) 4,4-Dimethyl-2-(*n*-butylthiomethylen)-cyclohexanon als gelbes Öl vom Sdp. 119°C/0.02 Torr. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (t, ³J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.03 (s, 6 H, 4-CH₃), 1.20 - 1.90 (m, 4 H, CH₂), darin bei 1.67 (t, ³J_{5,6} = 7 Hz, 2 H, 5-H), 2.23 (s, breit, 2 H, 3-H), 2.40 (t, ³J_{6,5} = 7 Hz, 2 H, 6-H), 2.83 (t, ³J = 9 Hz, 2 H, S-CH₂), 6.63 und 7.57 (jeweils m, 1 H, =CH-S). Aus den Integralen der beiden letztgenannten Signale ergibt sich ein E : Z-Isomerenverhältnis von etwa 12 : 1.

5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c]furan (1)

5.80 g (0.14 mol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) wurden durch dreimaliges Waschen mit *n*-Pentan vom Mineralöl befreit. Nach Zugabe von 70 ml Dimethylsulfoxid erwärmte man unter Rühren 1 h auf 55-60°C. Nach Abkühlen wurde mit 70 ml Tetrahydrofuran versetzt und auf ca. -5°C gekühlt. Dann gab man portionsweise 19.88 g (97.40 mmol) Trimethylsulfoniumiodid hinzu und rührte noch 30 min bei -5 bis 0°C. Im gleichen Temperaturintervall ließ man 20.04 g (88.52 mmol) 4,4-Dimethyl-2-(*n*-butylthiomethylen)-cyclohexanon in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zügig zutropfen und rührte nochmals 30 min. Nach Entfernen der Kühlung erwärmte sich der Ansatz in ca. 1 h auf Raumtemp.; danach wurde weitere 2 h gerührt. Dann goß man den Ansatz auf 400 ml Eiswasser und extrahierte fünfmal mit je 70 ml *n*-Pentan. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit je 70 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene rohe, orangefarbene, ölige Dihydrofuran wurde in 25 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 6 ml 2 N HCl versetzt und bei Raumtemp. 4 h kräftig gerührt. Anschließend wurde durch Eintragen von Kaliumcarbonat neutralisiert. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde diese über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt (Badtemperatur max. 25°C). Das resultierende Rohprodukt fraktionierte man i.Vak., wobei die Vorlage gekühlt wurde. Ausb. 7.00 g (53%) farbloses 1 vom Sdp. 30-33°C/0.001 Torr. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 ppm (s, 6 H, 5-CH₃), 1.47 (t, ³J_{6,7} = 7 Hz, 2 H, 6-H), 2.27 (s, breit, 2 H, 4-H), 2.54 (t, ³J_{7,6} = 7 Hz, 2 H, 7-H), 7.10 (s, breit, 2 H, Furan-H).

(1*R**,2*R**,3*S**,4*S**)-(±)-1,4-Epoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-6,6-dimethylnaphthalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid (2)

5.22 g (53.25 mmol) feingepulvertes Maleinsäureanhydrid wurden in 90 ml Ether gelöst und mit 8.00 g

(53.25 mmol) **1** in 20 ml Ether versetzt. Das Gemisch ließ man 16 h unter Lichtausschluß bei Raumtemp. rühren. Dann wurde der ausgefallene farblose Feststoff abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen. Das Filtrat wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Dichlormethan/*n*-Pentan umkristallisiert. Nach Absaugen und nochmaligem Nachkristallisieren der Mutterlauge erhielt man so insgesamt 12.10 g (92%) **2** in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 126°C (aus Dichlormethan/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 1866 \text{ cm}^{-1}$, 1833 und 1772 (Anhydrid C=O). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.76 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 6-CH₃), 0.99 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.31 (dddd, ²J_{7,7} = 13.8 Hz, ³J_{7,8} = 5.0 und 6.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 1.44 (ddd, ²J_{7,7} = 13.8 Hz, ³J_{7,8} = 5.8 und 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 1.72 (dddd, ²J_{5,5} = 18.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁵J_{5,8} = 2.5 und 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 1.95 (m, 1 H, 8-H), 2.10 (dddd, ²J_{5,5} = 18.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, ⁵J_{5,8} = 3.5 und 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.30 (m, 1 H, 8-H), 3.11 (d, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H)*, 3.14 (d, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H)*, 5.17 (dd, ⁴J = 1.0 und 1.5 Hz, 1 H, 1-H)**, 5.21 (dd, ⁴J = 1.0 und 1.5 Hz, 1 H, 4-H)**. - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.38 \text{ ppm}$ (t, C-8), 26.97 (q, 6-CH₃), 28.49 (q, 6-CH₃), 29.73 (s, C-6), 35.01 (t, CH₂), 35.25 (t, CH₂), 49.59 (d, C-2)*, 49.73 (d, C-3)*, 84.49 (d, C-1)**, 84.69 (d, C-4)**, 141.32 (s, C-4a)***, 142.36 (s, C-8a)***, 170.50 (s, -O-C=O), 170.53 (s, -O-C=O). - MS(Cl): *m/z* (%) = 249 ([M+H]⁺, 31); 151 (100). - C₁₄H₁₆O₄ (248.3): Ber. C 67.73, H 6.50; Gef. C 67.77, H 6.43.

(1R*,2R*,3S*,4S*)-(±)-1,4-Epoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-6,6-dimethylnaphthalin-2,3-dicarbonsäure (3a)

Eine Lösung von 2.48 g (10.00 mmol) des Anhydrids **2** in 70 ml Dichlormethan wurde mit 70 ml 2 N NaOH versetzt und 16 h bei Raumtemp. kräftig gerührt, wobei sich das Natriumsalz von **3a** abschied. Nach Ansäuern mit 5 N HCl trennte man die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Ausb. 2.57 g (97%) **3a** als farblosen Feststoff, der oberhalb 120°C unter Zersetzung schmilzt (aus Dichlormethan/Ether/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 3600 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ (breit, Carbonsäure O-H), 2951, 1716 (C=O), 1644 (C=C). - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.73 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 6-CH₃), 0.95 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.10 - 2.50 (m, 6 H, CH₂), 2.78 (s, 2 H, 2-H und 3-H), 5.00 (s, 1 H, 1-H)*, 5.04 (s, 1 H, 4-H)*, 9.40 (s, 2 H, austauschbar, COOH).

(1R*,2R*,3S*,4S*)-(±)-1,4-Epoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-6,6-dimethylnaphthalin-2,3-dicarbonsäuredimethylester (3b)

2.57 g (9.65 mmol) **3a** wurden in Dichlormethan gelöst und bei Raumtemp. bis zur bleibenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethan-Lösung versetzt; dann wurde noch 10 min gerührt. Anschließend zerstörte man überschüssiges Diazomethan durch Zugabe von wenig Kieselgel. Nach Filtration und Einengen i.Vak. erhielt man ein leicht gelbliches Öl, das mit Ether/*n*-Pentan zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. 2.74 g (96%) farbloses **3b** vom Schmp. 66-67°C (aus Ether/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 2952 \text{ cm}^{-1}$, 1750 und 1724 (Ester C=O). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 6-CH₃), 0.97 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.29 (dddd,

$^2J_{7,7} = 13.5$ Hz, $^3J_{7,8} = 5.0$ und 6.5 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 7-*H*), 1.41 (ddd, $^2J_{7,7} = 13.5$ Hz, $^3J_{7,8} = 6.0$ und 8.5 Hz, 1 H, 7-*H*), 1.66 (dddd, $^2J_{5,5} = 17.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, $^5J_{5,8} = 2.5$ und 2.5 Hz, 1 H, 5-*H*), 1.90 (m, 1 H, 8-*H*), 2.06 (dddd, $^2J_{5,5} = 17.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, $^5J_{5,8} = 3.0$ und 3.0 Hz, 1 H, 5-*H*), 2.24 (m, 1 H, 8-*H*), 2.75 (d, $^3J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-*H*)*, 2.78 (d, $^3J_{3,2} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-*H*)*, 3.707 (s, 3 H, COOCH₃), 3.709 (s, 3 H, COOCH₃), 4.99 (dd, $^4J = 1.3$ und 1.3 Hz, 1 H, 1-*H*)**, 5.03 (dd, $^4J = 1.3$ und 1.3 Hz, 1 H, 4-*H*)**. Ein COSY-Spektrum sichert die getroffenen Zuordnungen. - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.45$ ppm (t, C-8), 26.53 (q, 6-CH₃), 29.16 (q, 6-CH₃), 29.75 (s, C-6), 35.26 (t, CH₂), 35.35 (t, CH₂), 48.31 (d, C-2)*, 48.59 (d, C-3)*, 52.11 (2 q, 2 COOCH₃), 82.67 (d, C-1)**, 82.78 (d, C-4)**, 140.53 (s, C-4a)***, 141.57 (s, C-8a)***, 171.97 (2 s, 2 COOCH₃). - MS (CI): *m/z* (%) = 295 ([M+H]⁺, 1); 145 (100). - C₁₆H₂₂O₅ (294.4): Ber. C 65.29, H 7.53; Gef. C 65.30, H 7.59.

(1R*,2S*,3S*,10R*)-(±)-3,10-Epoxy-6,6-dimethyl-4,9-dioxocyclododecan-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (4)

1.18 g (4.00 mmol) **3b** wurden in 80 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 80 ml trockenem Methanol versetzt und auf ca. -70°C abgekühlt. Unter Rühren leitete man einen Sauerstoff/Ozonstrom ein. Nach ca. 20 min trat durch überschüssiges gelöstes Ozon eine deutliche Blaufärbung der Lösung auf. Anschließend wurde 15 min mit Stickstoff gespült und 457 mg (6.00 mmol) Thioharnstoff zugegeben. Nach Entfernen der Kühlung erwärmte sich der Ansatz innerhalb von ca. 2 h auf Raumtemp., wobei sich Thioharnstoffdioxid abschied. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat nach negativ verlaufenem Peroxidtest i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i.Vak. verblieb ein schwach gelbliches Öl, das beim Versetzen mit wenig Ether kristallisierte. Ausb. 1.05 g (80%) farbloses **4** vom Schmp. 84-85°C (aus Ether/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 2957$ cm⁻¹, 1754 und 1736 (Ester C=O), 1712 (Keton C=O). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ ppm (dddd, $^2J_{7,7} = 15.4$ Hz, $^3J_{7,8} = 5.0$ und 5.2 Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1 H, 7-*H*), 1.03 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.10 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.76 (dddd, $^2J_{7,7} = 15.4$ Hz, $^3J_{7,8} = 4.6$ und 11.5 Hz, $^4J = 0.3$ und 1.4 Hz, 1 H, 7-*H*), 1.94 (dd, $^2J_{5,5} = 12.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 5-*H*), 2.16 (ddd, $^2J_{8,8} = 12.3$ Hz, $^3J_{8,7} = 5.2$ und 11.5 Hz, 1 H, 8-*H*), 3.07 (ddd, $^2J_{8,8} = 12.3$ Hz, $^3J_{8,7} = 4.6$ und 5.0 Hz, 1 H, 8-*H*), 3.49 (dd, $^2J_{5,5} = 12.1$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1 H, 5-*H*), 3.56 (ddd, $^3J_{1,2} = 8.3$ Hz, $^3J_{1,10} = 5.8$ Hz, $^4J = 0.3$ Hz, 1 H, 1-*H*)*, 3.70 (ddd, $^3J_{2,1} = 8.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1 H, 2-*H*)*, 3.73 (s, 6 H, COOCH₃), 4.82 (ddd, $^3J_{3,2} = 3.3$ Hz, $^4J = 0.3$ und 0.3 Hz, 1 H, 3-*H*)**, 4.88 (ddd, $^3J_{10,1} = 5.8$ Hz, $^4J = 0.3$ und 0.3 Hz, 1 H, 10-*H*)**. - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.99$ ppm (q, 6-CH₃), 29.14 (q, 6-CH₃), 33.58 (t, CH₂), 34.72 (t, CH₂), 36.66 (s, C-6), 46.71 (t, CH₂), 47.53 (d, C-1)*, 50.46 (d, C-2)*, 52.68 (2 q, 2 COOCH₃), 87.02 (2 d, C-3 und C-10), 170.11 (s, COOCH₃), 170.51 (s, COOCH₃), 211.13 (s, C-4)**, 212.01 (s, C-9)**. - MS (CI): *m/z* (%) = 327 ([M+H]⁺, 100). - C₁₆H₂₂O₇ (326.4): Ber. C 58.89, H 6.80; Gef. C 58.91, H 6.94.

(4R*,5R*,6S*,7S*)-(±)-4,7-Epoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,2-dimethyl-8-oxoazulen-5,6-dicarbonsäuredimethylester (5)

1.63 g (5.00 mmol) Diketon 4 in 150 ml trockenem Dichlormethan versetzte man mit 0.1 ml Methansulfonsäure und erhitze unter Rückfluß. Zwischen Reaktionsgefäß und Kühler war ein mit aktiviertem Molekularsieb (4 Å) gefüllter 25 ml-Tropftrichter mit Druckausgleich angebracht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Bereits nach kurzer Zeit waren neben 4 ($R_f = 0.4$; Kieselgel, Ether/*n*-Pentan 2:1) zwei weitere Substanzen ($R_f = 0.3$ und 0.22) zu erkennen. Nach ca. 20 h war nur noch eine Substanz ($R_f = 0.3$, UV-aktiv) sichtbar. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Der nach Einengen i.Vak. resultierende leicht gelbliche Feststoff wurde aus Dichlormethan/Ether/*n*-Pentan umkristallisiert. Ausb. 1.36 g (88%) 5 in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 118°C. - IR (KBr): $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$, 1749 und 1736 (Ester C=O), 1679 (Keton C=O), 1626 (C=C). - UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 250 \text{ nm} (4.06)$. - $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3\beta$), 1.17 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3\alpha$), 2.33 (m, 2 H, 3-*H*), 2.36 (ddd, $^2J_{1,1} = 17.4 \text{ Hz}$, $^5J = 0.4 \text{ Hz}$, $^5J_{1,3} = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1-*H*α), 2.60 (dddd, $^2J_{1,1} = 17.4 \text{ Hz}$, $^5J = 0.8 \text{ Hz}$, $^5J_{1,3} = 2.1$ und 2.9 Hz , 1 H, 1-*H*β), 3.24 (dd, $^3J_{6,5} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7} = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6-*H*), 3.28 (dd, $^3J_{5,6} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{5,4} = 0.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-*H*), 3.73 (s, 6 H, COOCH_3), 4.95 (d, $^3J_{7,6} = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, 7-*H*), 5.10 (d, $^3J_{4,5} = 0.6 \text{ Hz}$, 1 H, 4-*H*). - $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.38 \text{ ppm}$ (q, 2- $\text{CH}_3\alpha$), 29.60 (q, 2- $\text{CH}_3\beta$), 38.91 (s, C-2), 42.72 (t, C-3), 48.33 (t, C-1), 48.38 (d, C-6), 49.95 (d, C-5), 52.66 (2 q, 2 COOCH_3), 77.93 (d, C-4), 83.13 (d, C-7), 135.17 (s, C-8a), 164.81 (s, C-3a), 170.46 (s, 5- COOCH_3), 170.63 (s, 6- COOCH_3), 193.37 (s, C-8). Die getroffenen Zuordnungen wurden durch ^1H - ^{13}C -Shift-Shift-Korrelation in Inverse-Technik über eine Bindung (HMQC-Spektrum¹⁷) und über mehrere Bindungen (HMBC-Spektrum¹⁸), Wartezeit $\Delta_2 = 63 \text{ ms}$ entsprechend einer ^{13}C - ^1H -Kopplung von ca. 8 Hz) gesichert. - MS (CI): m/z (%) = 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). - $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (308.3): Ber. C 62.33, H 6.54; Gef. C 62.35, H 6.57.

(3aR*,4S*,5R*,6S*,7S*,8aS*)-(±)-4,7-Epoxy-1,2,3,3a,4,5,6,7,8,8a-decahydro-2,2-dimethyl-8-oxoazulen-5,6-dicarbonsäuredimethylester (7)

1.31 g (4.25 mmol) 5 in 25 ml trockenem Essigsäureethylester wurden zu einer vorhydrierten Suspension von 905 mg (10 Mol-%) 5proz. Pd/C-Katalysator in 40 ml trockenem Essigsäureethylester gegeben und bei leichtem Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach ca. 45 min war im Dünnschichtchromatogramm kein 5 mehr zu erkennen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Man erhielt ein farbloses Öl, das langsam kristallisierte. Ausb. 1.27 g (97%) farbloses 7 vom Schmp. 99-100°C (aus Ether/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 2953 \text{ cm}^{-1}$, 1748 (Ester C=O), 1729 (Keton C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3\alpha$), 1.01 (dd, $^2J_{3,3} = 13.1 \text{ Hz}$, $^3J_{3,3a} = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-*H*β), 1.09 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3\beta$), 1.33 (ddd, $^2J_{1,1} = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J_{1,8a} = 11.2 \text{ Hz}$, $^4J = 0.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1-*H*β), 1.64 (ddd, $^2J_{3,3} = 13.1 \text{ Hz}$, $^3J_{3,3a} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{3,1} = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-*H*α), 1.89 (ddd, $^2J_{1,1} = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J_{1,8a} = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J_{1,3} = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1-*H*α), 2.98 (dd,

$^3J_{5,6} = 8.8$ Hz, $^3J_{5,4} = 3.3$ Hz, 1 H, 5-*H*), 3.05 (dddd, $^3J_{8a,3a} = 12.0$ Hz, $^3J_{8a,1} = 8.8$ und 11.2 Hz, $^4J_{8a,7} = 0.9$ Hz, 1 H, 8a-*H*), 3.306 (dddd, $^3J_{3a,8a} = 12.0$ Hz, $^3J_{3a,3} = 7.7$ und 11.0 Hz, $^3J_{3a,4} = 6.5$ Hz, 1 H, 3a-*H*), 3.308 (dd, $^3J_{6,5} = 8.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-*H*), 3.71 (s, 3 H, COOCH₃), 3.72 (s, 3 H, COOCH₃), 4.64 (ddd, $^3J_{7,6} = 1.3$ Hz, $^4J = 0.7$ und 0.9 Hz, 1 H, 7-*H*), 5.03 (dd, $^3J_{4,3a} = 6.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.3$ Hz, 1 H, 4-*H*). - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 27.20 ppm (q, 2-CH₃α), 28.62 (q, 2-CH₃β), 39.48 (s, C-2), 40.47 (d, C-3a), 41.36 (t, C-3), 43.51 (t, C-1), 45.45 (d, C-5), 47.41 (d, C-8a), 51.20 (d, C-6), 52.36 (q, COOCH₃), 52.55 (q, COOCH₃), 78.46 (d, C-4), 83.64 (d, C-7), 170.39 (s, COOCH₃), 170.91 (s, COOCH₃), 212.89 (s, C-8). Die getroffenen Zuordnungen wurden durch COSY- und NOESY-Experimente und ¹H-¹³C-Shift-Shift-Korrelation in Inverse-Technik über mehrere Bindungen (HMBC-Spektrum¹⁸), Wartezeit Δ₂ = 63 ms entsprechend einer ¹³C-¹H-Kopplung von ca. 8 Hz) gesichert. - MS (CI): *m/z* (%) = 311 ([M+H]⁺, 100). - C₁₆H₂₂O₆ (310.4): Ber. C 61.92, H 7.15; Gef. C 62.02, H 7.14.

(3a*R,4*S**,5*R**,6*S**,7*S**,8a*S**)-(±)-4,7-Epoxy-1,2,3,3a,4,5,6,7,8,8a-decahydro-2,2-dimethyl-8-methylenazulen-5,6-dicarbonsäuredimethylester (8)**

2.20 g (6.16 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid wurden in 20 ml trockenem Ether suspendiert und mit 647 mg (5.76 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Die danach intensiv gelb gefärbte Suspension erhitzte man 30 min unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 1.27 g (4.10 mmol) des Ketons 7 in 40 ml trockenem Ether zügig zugetropft. Den nun blaßorange gefärbten Ansatz erhitzte man 1.5 h unter Rückfluß. Anschließend ließ man abkühlen und hydrolysierte durch Zugabe von 50 ml Wasser. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid wurde der verbliebene gelbliche Feststoff in wenig Ether suspendiert und filtriert. Nach mehrfachem Waschen des Rückstands mit Ether engte man das Filtrat i.Vak. ein. Das verbliebene Rohprodukt wurde mit Ether/*n*-Pentan (1:2) an 130 g Kieselgel chromatographiert. Ausb. 950 mg (75%) 8 (*R*_f = 0.42) als farbloses Öl, das nach Zugabe von *n*-Pentan in der Kälte Kristalle vom Schmp. 62°C lieferte. - IR (KBr): ν = 2952 cm⁻¹, 1741 (Ester C=O), 1636 (C=C). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 ppm (s, 3 H, 2-CH₃), 1.14 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.37 (dd, $^2J_{3,3} = 13.5$ Hz, $^3J_{3,3a} = 8.0$ Hz, 1 H, 3-*H*), 1.49 (dd, $^2J_{1,1} = 12.5$ Hz, $^3J_{1,8a} = 12.5$ Hz, 1 H, 1-*H*), 1.63 (ddd, $^2J_{1,1} = 12.5$ Hz, $^3J_{1,8a} = 8.0$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, 1-*H*), 1.68 (ddd, $^2J_{3,3} = 13.5$ Hz, $^3J_{3,3a} = 8.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, 3-*H*), 2.78 (dddd, $^3J_{3a,8a} = 11.0$ Hz, $^3J_{3a,3} = 8.0$ und 8.5 Hz, $^3J_{3a,4} = 6.0$ Hz, 1 H, 3a-*H*), 3.00 (dddd, $^3J_{8a,3a} = 11.0$ Hz, $^3J_{8a,1} = 8.0$ und 12.5 Hz, $^4J = 2.0$ und 2.0 Hz, 1 H, 8a-*H*), 3.45 (dd, $^3J_{5,6} = 8.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-*H*), 3.67 (s, 3 H, COOCH₃), 3.72 (s, 3 H, COOCH₃), 3.72 (dd, $^3J_{6,5} = 8.0$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, 1 H, 6-*H*), 4.44 (dd, $^3J_{4,3a} = 6.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 4-*H*), 4.84 (m, 2 H, =CH₂), 4.94 (d, $^3J_{7,6} = 7.0$ Hz, 1 H, 7-*H*). - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 28.35 ppm (q, 2-CH₃), 29.05 (q, 2-CH₃), 37.78 (d, C-3a)*, 38.86 (s, C-2), 40.34 (d, C-8a)*, 41.60 (t, CH₂), 44.71 (d, C-5)**, 48.79 (t, CH₂), 52.01 (q, COOCH₃), 52.51

(q, COOCH₃), 53.41 (d, C-6)**, 80.82 (d, C-4)***, 81.14 (d, C-7)***, 112.48 (t, 8-CH₂), 145.91 (s, C-8), 170.23 (s, COOCH₃), 173.74 (s, COOCH₃). - MS (CI): *m/z* (%) = 309 ([M+H]⁺, 100). - C₁₇H₂₄O₅ (308.4): Ber. C 66.21, H 7.84; Gef. C 66.29, H 7.66.

(3aR*,4S*,5R*,6S*,7S*)-(±)-4,7-Epoxy-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahydro-2,2,8-trimethylazulen-5,6-dicarbonsäuredimethylester (9)

546 mg (1.77 mmol) **8** in 15 ml trockenem Essigsäureethylester wurden zu einer vorhydrierten Suspension von 57 mg (1.5 Mol-%) 5proz. Pd/C-Katalysator in 10 ml trockenem Essigsäureethylester gegeben und 1 h unter leichtem Wasserstoffüberdruck kräftig gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Man erhielt ein farbloses Öl, das in der Kälte kristallisierte. Ausb. 510 mg (93%) farbloses **9** vom Schmp. 55-56°C (aus *n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 2951 \text{ cm}^{-1}$, 1738 (Ester C=O). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08 \text{ ppm}$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.12 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.21 (dd, ²J_{3,3} = 12.2 Hz, ³J_{3,3a} = 12.2 Hz, 1 H, 3-Hβ), 1.40 (ddd, ⁵J = 1.5, 1.5 und 2.6 Hz, 3 H, 8-CH₃), 1.60 (dd, ²J_{3,3} = 12.2 Hz, ³J_{3,3a} = 7.7 Hz, 1 H, 3-Hα), 2.03 und 1.98 (jeweils ddq, AB-Teil eines ABMX₃-Systems, ²J_{1,1} = 16.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, ⁵J = 1.5 Hz, 2 H, 1-H_A, 1-H_B), 3.23 (m, 1 H, 3a-H), 3.50 (dd, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.64 (dd, ³J_{6,5} = 7.9 Hz, ³J_{6,7} = 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.70 (s, 6 H, COOCH₃), 4.53 (d, ³J_{7,6} = 6.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.70 (dd, ³J_{4,3a} = 4.7 Hz, ³J_{4,5} = 2.4 Hz, 1 H, 4-H). - ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.50 \text{ ppm}$ (q, 8-CH₂), 30.16 (q, 2-CH₃), 30.58 (q, 2-CH₃), 37.37 (s, C-2), 41.28 (t, C-1)*, 42.49 (t, C-3)*, 44.88 (d, C-5)**, 45.25 (d, C-6)**, 51.80 (q, COOCH₃), 52.27 (q, COOCH₃), 56.63 (d, C-3a), 78.62 (d, C-4)***, 81.24 (d, C-7)***, 122.79 (s, C-8), 136.30 (s, C-8a), 170.17 (s, COOCH₃), 173.78 (s, COOCH₃). - MS (CI): *m/z* (%) = 309 ([M+H]⁺, 100). - C₁₇H₂₄O₅ (308.4): Ber. C 66.21, H 7.84; Gef. C 66.35, H 7.87.

(3aR*,4S*,5R*,6S*,7R*,8S*,8aR*)-(±)-4,7-Epoxy-1,2,3,3a,4,5,6,7,8,8a-decahydro-2,2,8-trimethylazulen-5,6-dicarbonsäuredimethylester (10)

950 mg (3.08 mmol) **8** in 20 ml trockenem Essigsäureethylester wurden zu einer vorhydrierten Suspension von 302 mg (5 Mol-%) 10proz. Pt/C-Katalysator in 20 ml trockenem Essigsäureethylester gegeben und 4 h bei leichtem Wasserstoffüberdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Ausb. 940 mg (98%) farbloses **10** vom Schmp. 94-95°C (aus Ether/*n*-Pentan). - IR (KBr): $\nu = 2949 \text{ cm}^{-1}$, 1743 und 1726 (Ester C=O). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78 \text{ ppm}$ (d, ³J = 7.5 Hz, 3 H, 8-CH₃), 0.97 (s, 3 H, 2-CH₃α), 1.18 (s, 3 H, 2-CH₃β), 1.24 (ddd, ²J_{1,1} = 13.4 Hz, ³J_{1,8a} = 7.0 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.2 Hz, 1 H, 1-Hα), 1.37 (dd, ²J_{3,3} = 14.1 Hz, ³J_{3,3a} = 5.5 Hz, 1 H, 3-Hβ), 1.66 (dd, ²J_{1,1} = 13.4 Hz, ³J_{1,8a} = 13.0 Hz, 1 H, 1-Hβ), 1.70 (ddd, ²J_{3,3} = 14.1 Hz, ³J_{3,3a} = 9.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.2 Hz, 1 H, 3-Hα), ca. 2.42 (m, 1 H, 8a-H), 2.49 (dq, ³J_{8,8a} = 7.4 Hz, ³J = 7.5 Hz (q), ³J_{8,7} = 4.8 Hz, 1 H, 8-H), 2.62 (dddd, ³J_{3a,8a} = 9.2 Hz, ³J_{3a,3} = 5.5 und 9.2 Hz, ³J_{3a,4} = 5.5 Hz, 1 H, 3a-H), 3.49 (dd, ³J_{5,6} = 8.0 Hz, ³J_{5,4} = 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.68 (dd, ³J_{6,5} = 8.0 Hz, ³J_{6,7} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.69 (s, 3 H, COOCH₃), 3.72 (s, 3 H, COOCH₃), 4.24 (dd,

$^3J_{4,3a} = 5.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 2.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.47 (dd, $^3J_{7,6} = 7.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 4.8$ Hz, 1 H, 7-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.27$ ppm (q, 8- CH_3), 29.68 (q, 2- $\text{CH}_3\beta$), 30.18 (q, 2- $\text{CH}_3\alpha$), 35.20 (d, C-8), 37.86 (s, C-2), 38.35 (d, C-8a), 40.62 (d, C-3a), 41.00 (t, C-3), 42.46 (t, C-1), 45.57 (d, C-5), 48.58 (d, C-6), 51.48 (q, COOCH_3), 52.36 (q, COOCH_3), 80.20 (d, C-4), 81.54 (d, C-7), 171.09 (s, COOCH_3), 174.07 (s, COOCH_3). Die getroffenen Zuordnungen wurden durch COSY- und NOESY-Experimente und ^1H - ^{13}C -Shift-Shift-Korrelation gesichert. - MS (CI): m/z (%) = 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). - $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (310.4): Ber. C 65.78, H 8.44; Gef. C 65.82, H 8.46.

Danksagung: S. Bruhn dankt dem Land Schleswig-Holstein für die Gewährung eines Promotionsstipendiums. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt TO 28/15-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

- 1) Übersichten: Ho, T.-L. *Carbocycle Construction in Terpene Synthesis*, VCH, Weinheim 1988. Corey, E.J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989. Ausgewählte neueste Beispiele: Wartenberg, F.-H.; Hellendahl, B.; Blechert, S. *Synlett* 1993, 539-540. Majetich, G.; Song, J.-S.; Leigh, A.J.; Condon, S.M.; *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1030-1037. Shook, C.A.; Romberger, M.L.; Jung, S.-H.; Xiao, M.; Sherbine, J.P.; Zhang, B.; Liu, F.-T.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10754-10773. Jones, D.N.; Maybury, M.W.J.; Swallow, S.; Tomkinson, N.C.O. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8553-8556. Harmata, M.; Herron, B.F. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7393-7396. Shimizu, I.; Ishikawa, T.; *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1905-1908. Mori, K.; Aki, S.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 319-324. Paquette, L.A.; Sauer, D.R.; Edmonson, S.D.; Friedrich, D. *Tetrahedron* 1994, 50, 4071-4086.
- 2) Sterner, O.; Bergman, R.; Kihlberg, J.; Wickberg, B. *J. Nat. Prod.* 1985, 48, 279-288.
- 3) Übersicht: Ayer, W.A.; Browne, L.M. *Tetrahedron* 1981, 37, 2199-2248. Ausgewählte Beispiele: Sterner, O.; Wik, O.; Carter, R.E. *Acta Chem. Scand.* 1988, 42, 43-47. Sterner, O. *ebenda* 1989, 43, 694-697. Daniewski, W.M.; Gumułka, M.; Ptaszyńska, K.; Skibicki, P.; Jacobsson, U.; Norin, T. *Phytochemistry* 1992, 31, 3933-3936. Pang, Z.; Bocchio, F.; Sterner, O. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6863-6866. De Bernardi, M.; Garlaschelli, L.; Toma, L.; Vidari, G.; Vita-Finzi, P. *Tetrahedron* 1993, 49, 1489-1504 und die in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
- 4) Ausgewählte Beispiele: Anke, H.; Sterner, O. *Planta Med.* 1991, 57, 344-346. Bocchio, F.; Kalf-Hansen, S.; Dekermendjian, K.; Sterner, O.; Witt, R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6867-6870. Daniewski, W.M.; Gumułka, M.; Pankowska, E.; Ptaszyńska, K.; Błoszyk, E.; Jacobsson, U.; Norin, T. *Phytochemistry* 1993, 32, 1499-1502 und die dort zitierte Literatur.
- 5) Frühere Lactaran-Synthesen: Froborg, J.; Magnusson, G.; Thorén, S. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1595-1601.

- Fex, T.; Froborg, J.; Magnusson, G.; Thorén, S. *ebenda* 1976, 41, 3518-3520. Froborg, J.; Magnusson, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6728-6733. Hansson, T.; Bergman, R.; Sterner, O.; Wickberg, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1260-1262. Thompson, S.K.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5979-5989.
- 6) Tochtermann, W.; Luttmann, K.; Wolff, C.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H.G. *Chem. Ber.* 1989, 122, 1653-1660. Tochtermann, W.; Schlösser, U.; Ott, F.; Popp, B.; Sdunnus, N.; Snatzke, G.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *ebenda* 1993, 126, 1733-1742. Popp, B.; Sönnichsen, F.; Tochtermann, W. *Tetrahedron:Asymmetry* 1993, 4, 281-284. Tochtermann, W.; Habeck, T.; Wolff, C.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *Chem. Ber.* 1993, 126, 2691-2696 und die in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
 - 7) Tochtermann, W.; Bruhn, S.; Wolff, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1165-1168.
 - 8) Ausgewählte Beispiele zu isomeren Sesquiterpengerüsten: Anke, H.; Hillen-Maske, E.; Steglich, W. *Z. Naturforsch.* 1989, 44c, 1-6. Sterner, O.; Anke, T.; Sheldrick, W.S.; Steglich, W. *Tetrahedron* 1990, 46, 2389-2400. Ayer, W.A.; Cruz, E.R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7529-7534. Jonassohn, M.; Anke, H.; Sterner, O.; Svensson, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1593-1596.
 - 9) Das 1 entsprechende Furan (1, C=O statt C(CH₃)₂) wurde kürzlich beschrieben und für andere Terpen-Synthesen eingesetzt: Baba, Y.; Sakamoto, T.; Soejima, S.; Kanematsu, K. *Tetrahedron* 1994, 50, 5645-5658.
 - 10) Garst, M.E.; Spencer, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 250-252. Zum Verfahren siehe auch: Jessen, J.L.; Schröder, G.; Tochtermann, W. *Chem. Ber.* 1985, 118, 3287-3298. Hunger, J.; Wolff, C.; Tochtermann, W.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *ebenda* 1986, 119, 2698-2722.
 - 11) Chan, Y.; Epstein, W.W. *Org. Synth. Coll. Vol. 6* 1988, 496-498. Das dort beschriebene 4,4-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on wurde mit Palladium/Kohle in Essigsäureethylester hydriert.
 - 12) Alle Verbindungen dieser Arbeit sind racemisch, wobei willkürlich nur ein Enantiomer gezeichnet ist.
 - 13) Günther, H. *NMR-Spektroskopie*, 3.Aufl., Thieme, Stuttgart 1992, S. 108 ff.
 - 14) Rechenprogramm: Autorenkollektiv, MOPAC 6.12, Programm für MO-Kalkulation, PC-Version für 25 schwere und 25 leichte Atome, QCPE, 1993.
 - 15) Meints, M., *geplante Dissertation*, Universität Kiel, 1995; dort weitere Einzelheiten.
 - 16) Tochtermann, W.; Bruhn, S.; Meints, M., *unveröffentlichte Ergebnisse*.
 - 17) Bax, A.; Subramanian, S. *J. Magn. Reson.* 1986, 67, 565-569.
 - 18) Bax, A.; Marion, D. *J. Magn. Reson.* 1988, 78, 186-191.
 - 19) Fitjer, L.; Quabeck, U. *Synth. Commun.* 1985, 15, 855-864.
 - 20) Zu Doppelbindungs-Isomerisierungen bei katalytischen Hydrierungen siehe: Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3.Aufl., Cambridge University Press, Cambridge 1986, S. 411-431.
 - 21) Bruhn, S., *geplante Dissertation*, Universität Kiel, 1994.