

89. Kurze Totalsynthesen von ($\pm$)-Sativen und ($\pm$)-*cis*-Sativendiol

von Rolf Sigrist, Max Rey und André S. Dreiding*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(5. IV. 88)

Short Total Syntheses of ($\pm$)-Sativene and ($\pm$)-*cis*-Sativenediol

Our approach to ($\pm$)-sativene (**7**) and ($\pm$)-*cis*-sativenediol (**9**) involves: *a*) reaction of 3-methylbutanoyl chloride with Et_3N /cyclopentadiene to give the *endo*-isopropyl-ketone **1** (here improved to 71%), *b*) NBS bromination of **1** to a 5:1 mixture (87%) of the bromo-ketones **2** and **3**, *c*) NFD-reaction sequence initiated by the attack of 1,2-butadienyl titanate (complex of **15**, obtained from 2-butene) on **2/3** to afford 52% of the brexeneone derivative **4** (along with 8% of its epimer **16**), *d*) addition of dibromomethane to **4** forming 63% of the diene-alcohol **5** (along with 13% of the diene-carbaldehyde **38**), and *e*) carbenoid ring-expansion with MeLi applied to **5** resulting in 41% the diene-ketone **6** (along with 15% of a 1:3 mixture of the diene-ketones **32** and **33**). Wolff-Kishner reduction of **6** led to 81% of ($\pm$)-sativene (**7**), when enough O_2 was present, but to 97% of the diene **8** in the strict absence of O_2 . ($\pm$)-*cis*-Sativenediol (**9**) was obtained (86%) by OsO_4 hydroxylation of **8**. The brexeneone derivatives **4** and **16** (6:1, 50%) were also produced when the NFD-reaction sequence was applied to the isomeric bromo-ketone mixture **13/14** (1:3). The latter was obtained by NBS bromination of **10**, which in turn was available by base epimerization of **1**, followed by destructive removal of unreacted **1** by repeated gas-flow thermolysis. An analogous (less convenient) route to ($\pm$)-sativene (**7**) passed through a series of dihydro compounds (the ene series); it started with the methylidene-ketone **36**, which was the product (97%) of a partial hydrogenation of **4**. Addition of dibromomethane to **36** led to 62% of the methylidene-alcohol **39** (along with a little tetracyclic ether **40**). Carbenoid ring expansion of **39** with MeLi afforded ca. 42% of the methylidene-ketone **41** (along with 7% of the methylidene-ketone **43** or, under slightly different conditions, along with 9% of the methylidene-ketone **42** and 10% of the methylidene-carbaldehyde **44**). The methylidene-alcohol **39** and the methylidene-ketone **43** were also obtained by partial hydrogenation of **5** and **33**, respectively. Wolff-Kishner reduction converted **41** into ($\pm$)-sativene (**7**, 99%); the same conditions applied to **42** afforded only ca. 8% **7** (along with three other hydrocarbons, one of them (ca. 21%) probably being ($\pm$)-copacamphene (**45**)). In the diene series, the two succeeding reactions (**4** $\rightarrow$ **5** and **5** $\rightarrow$ **6**) competed with the same side reaction, a rearrangement leading to the brexene-aldehyde **38**. In the ene series, the corresponding dihydro-by-product **44** was found in the reaction **39** $\rightarrow$ **41**, but not during **36** $\rightarrow$ **39**. These side reactions could largely be suppressed by keeping the reaction temperature low. An explanation is proposed.

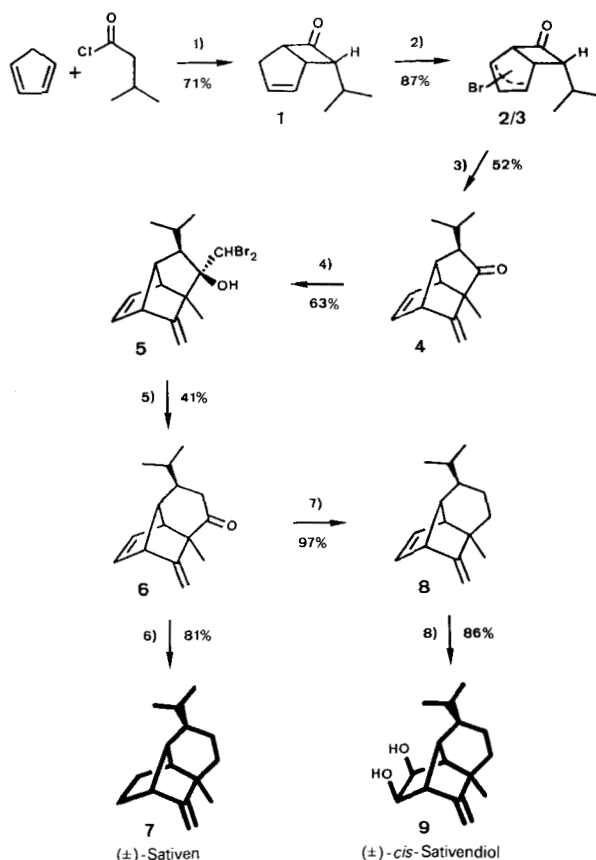
1. Einleitung. – Wir beschreiben hier je eine kurze Synthese von ($\pm$)-Sativen (**7**)¹⁾ und von ($\pm$)-*cis*-Sativendiol (**9**)²⁾. Neben dem neuen Verfahren werden hier auch noch die experimentellen Einzelheiten des in [1] berichteten Weges zu **7** angegeben. Die Anzahl Stufen zu **7** ist jetzt auf sechs verkürzt worden; ausserdem zweigen vom letzten Zwischenprodukt **6** zwei Stufen zu **9** ab. *Schema 1* zeigt die rein präparativen Aspekte dieser Synthesen ohne Nebenprodukte³⁾. In den weiteren Kapiteln besprechen wir Einzelheiten,

¹⁾ Sativen wurde als (–)-Enantiomeres aus dem Fungus *Helminthosporium sativum* [2] und als (+)-Enantiomeres aus der Rinde der kalifornischen Rottanne *Abies magnifica* [3] isoliert. Für Synthesen s. [6].

²⁾ *cis*-Sativendiol wurde als (–)-Enantiomeres aus den Fungi *Helminthosporium sativum* [4] [5] und *Cochliobolus setariae* IFO 6635 [5] isoliert. Für Synthesen s. [6] [7].

³⁾ Die Ausbeuten von Produkten bzw. von Produktgemischen sind in dieser Arbeit für Präparate mit einem Reinheitsgrad von > 95% berechnet worden; Ausnahmen sind lediglich das ca. 90%-reine **2/3**, das ca. 80%-reine **13/14** und das ca. 80%-reine **44**. Diese Präparate wurden jeweils als Edukte im nächsten Schritt verwendet.

Schema 1

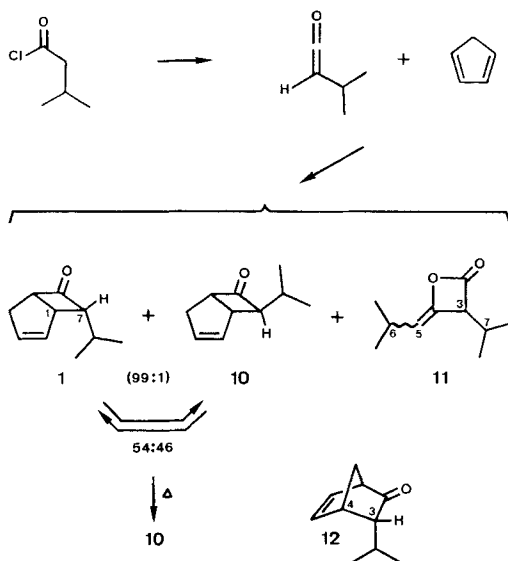


1) Et_3N , 45° . 2) NBS, CCl_4 , $h\nu$, 78° . 3) 2-Butin, $t\text{-BuLi}$, $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, THF, Hexan, $-80^\circ \rightarrow -20^\circ$. 4) CH_2Br_2 , Li-2,2,6,6-tetramethylpiperidid, Et_2O , -80° . 5) MeLi, Et_2O , $-85^\circ \rightarrow 0^\circ$. 6) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, O_2 , K_2CO_3 , Triethylenglykol, $180^\circ \rightarrow 250^\circ$. 7) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , Triethylenglykol, entgast, 250° . 8) OsO_4 , Et_2O , Pyridin, RT.

erwähnen Nebenprodukte (u. a. Stereoisomere) und stellen mechanistische Überlegungen an. Alle Formeln von chiralen Substanzen repräsentieren racemische Gemische.

2. Die Keten-Addition. – Das bicyclische Keton **1** (Schema 2) ist schon früher durch Addition von 2-Bromo-2-isopropylketen an Cyclopentadien (78%) [8] mit nachfolgender Zn-Debromierung (58%) [9] und auch durch direkte Addition von Isopropylketen an Cyclopentadien (37%) [10] hergestellt worden. Beim Nacharbeiten der letzteren Methode [10] fanden wir neben 41% des *endo*-Isopropyl-ketons **1** (und < 1% seines *exo*-Epimeren **10** [9]) noch 17% des bekannten [11], hier unerwünschten Keten-Dimeren **11**. Durch gleichzeitiges Eintropfen von Et_3N und Isovaleriansäure-chlorid in einen 40fachen Überschuss von Cyclopentadien liess sich der Anteil von **11** auf etwa 2% zurückdrängen, so dass 71% des gewünschten **1** (neben < 1% **10**) isoliert wurde (Schema 2). Die starke *endo*-Spezifität ((*endo*-(i-Pr)/*exo*-(i-Pr))-Epimerenverhältnis ca. 99:1) der Addition von

Schema 2



Isopropylketen an Cyclopentadien (vgl. [9]) spielt für unsere Synthesen keine Rolle, da sich die Diastereogenizität des *i*-Pr-tragenden C(7) – wie weiter unten gezeigt (s. Kap. 4) – nicht auf das Produkt übertragen lässt.

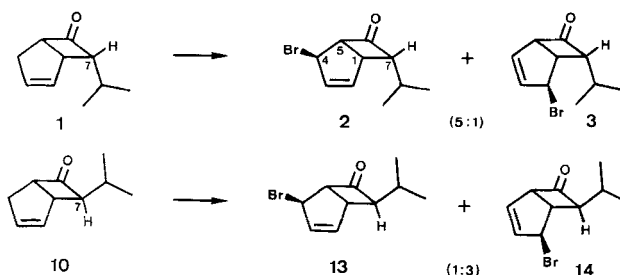
Epimerisierung des *endo*-Isopropyl-ketons **1** mittels 1N NaOH nach [9] lieferte das durch LC nicht auftrennbare (46:54)-Gleichgewichtsgemisch (93%) des *exo*- und *endo*-Isopropyl-ketons **10** und **1** (Schema 2). Mittels mehrfacher Gasthermolyse des Gemisches wurde **1** gegenüber **10** bevorzugt zerstört; nach vier Durchgängen war von den beiden nur noch **10** (23%) vorhanden. Es hatte sich aber eine geringe Menge des mittels LC abtrennbaren Nebenproduktes **12** (1,5%) gebildet; die (*i*-Pr)-Gruppe von **12** ist *endo*-konfiguriert, da im ¹H-NMR die Kopplungskonstante zwischen H–C(3) und H–C(4) 3 Hz beträgt (für Argumente s. [12]).

3. Die NBS-Bromierung. – Behandlung von **1** mit NBS führte zu einem (5:1)-Gemisch (87%) der allylisomeren Bromo-ketone **2** und **3**⁴⁾ (Schema 3). Die allylisch alternativen Positionen der Br-Atome am Ring-Gerüst der beiden Komponenten im Gemisch ergeben sich aus den ¹H-NMR-Signalen der beiden Brückenkopf-Protonen, deren δ -Werte in der Reihenfolge H–C(5) von **3**, H–C(5) von **2**, H–C(1) von **2**, H–C(1) von **3** abnehmend waren (für Argumente s. [13a]). Die Br-Atome beider Konstitutionsisomeren **2** und **3** sind in *exo*-Konfiguration, denn die ¹H-NMR-Kopplungskonstante zwischen H–C(4) und H–C(5) beträgt in beiden Fällen < 0,5 Hz, was dem jeweils am Stereomodell gemessenen Torsionswinkel von etwa 100° entspricht.

Aus dem *exo*-Isopropyl-keton **10** entstand bei derselben NBS-Bromierung ein (1:3)-Gemisch (94%) der zu **2/3** stereoisomeren, zueinander allylisomeren Bromo-ketone **13**

⁴⁾ In [1] haben wir das (für den weiteren Syntheseverlauf irrelevante, s. unten) Verhältnis von **2** und **3** im Gemisch irrtümlicherweise umgekehrt angegeben.

Schema 3

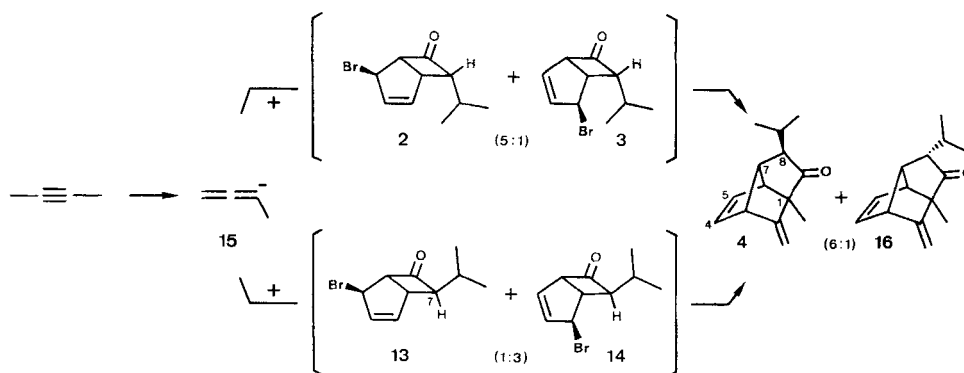


und **14** (Schema 3), für deren Konstitutionen und Konfigurationen dieselben Argumente gelten wie im Fall von **2** und **3**.

Die allylische Regioselektivität der NBS-Bromierungen von **1** und **10** scheint von der Konfiguration an C(7) abhängig zu sein, und zwar so, dass das eintretende Br-Atom von der *endo*-gelagerten (i-Pr)-Gruppe mehr in die entferntere der zwei allylisch alternativen Stellungen abgedrängt wird als vom *endo*-gelagerten H-Atom. Dieser Effekt wurde auch bei NBS-Bromierungen von anderen Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-onen mit unterschiedlich grossen *endo*-Substituenten an C(7) beobachtet [13a] [14]. Die Zusammensetzung des Gemisches **2/3** (5:1) bzw. **13/14** (1:3) ist für unsere Synthesen nicht von Bedeutung, da sich jeweils beide Konstitutionsisomeren als Vinyloge in der nächsten Stufe (s. Kap. 4) gleich verhalten. Hingegen ist es durchaus möglich, dass die *exo*-Konfiguration der Br-Atome in allen vier Isomeren für den Erfolg der nächsten Synthese-Stufe eine Rolle spielt.

4. Die NFD-Reaktionssequenz. – Das *endo*-Gemisch **2/3** wurde durch Umsetzung mit Buta-1,2-dienyl-titanat (Ti-Komplex von **15**) in ein (6:1)-Gemisch (70%) der epimeren tricyclischen Dien-Ketone **4** und **16** übergeführt (Schema 4). Der Komplex von **15** liess sich aus 2-Butin mit *t*-BuLi und $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ nach [15] herstellen. Bei der gleichen

Schema 4

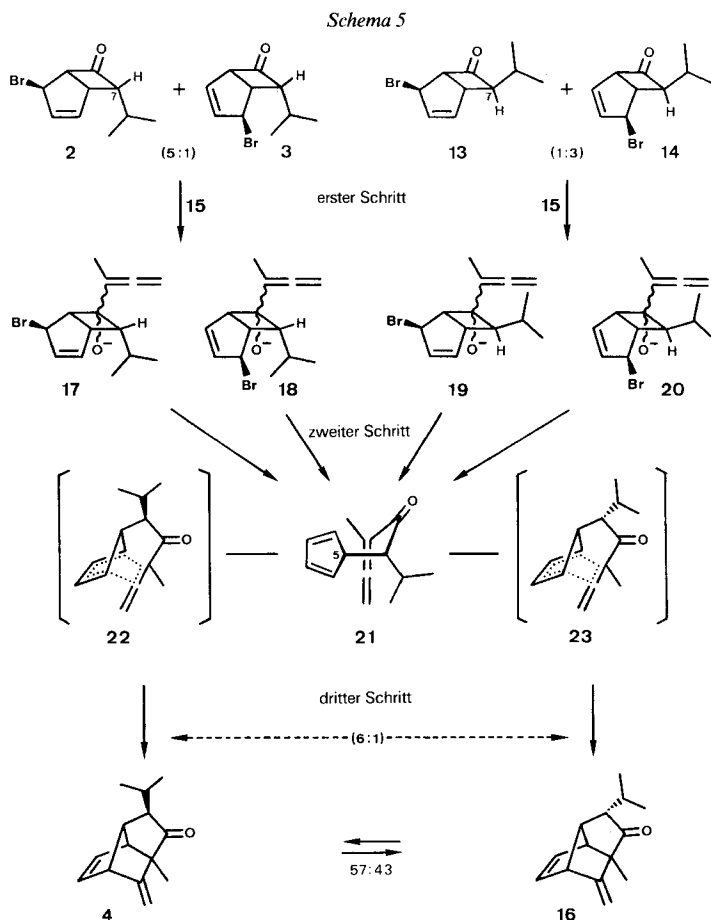


Behandlung des *exo*-Gemisches **13/14** mit **15** entstand dasselbe Produkt wie aus **2/3**, nämlich ebenfalls ein (6:1)-Gemisch (50%) der Dienketone **4** und **16**.

Die Konfiguration am (i-Pr)-tragenden C(8) für jedes dieser Produkte ergibt sich aus der ^1H -NMR-Kopplungskonstante zwischen H–C(7) und H–C(8), welche 5 Hz für **4** (Torsionswinkel im Stereomodell mit *endo*-(i-Pr) 30–40°) und 2 Hz für **16** (mit *exo*-(i-Pr) 70–80°) beträgt. Diese Konfigurationen und auch die anderen Struktur-Aspekte werden

durch die Röntgenstrukturanalyse eines aus **4** erhaltenen Umwandlungsproduktes (**5**, s. Kap. 5) und durch die schlussendliche Überführung von **4** in das konfiguratив abgesicherte ($\pm$)-Sativen sowie in ($\pm$)-*cis*-Sativendiol (s. Kap. 5–8) bestätigt.

Die Umwandlung von **2/3** bzw. von **13/14** in **4/16** ist eine Anwendung der von uns früher [13] entwickelten Methode (hier kurz NFD-Reaktionssequenz⁵⁾ genannt), mit welcher aus NBS-monobromierten bicyclischen Cyclopentadien-Ketenaddukten in einem Topf tricyclische Ketone mit einer Auswahl von Substituenten hergestellt werden können. In dem hier vorliegenden Fall werden auch noch alle drei für das Sativen-System benötigten C-Substituenten eingeführt: Die (*i*-Pr)-Gruppe stammt vom Bromo-keton (ursprünglich vom Keten) und die Me- sowie die *exo*-Methyliden-Gruppe vom Allenyl-

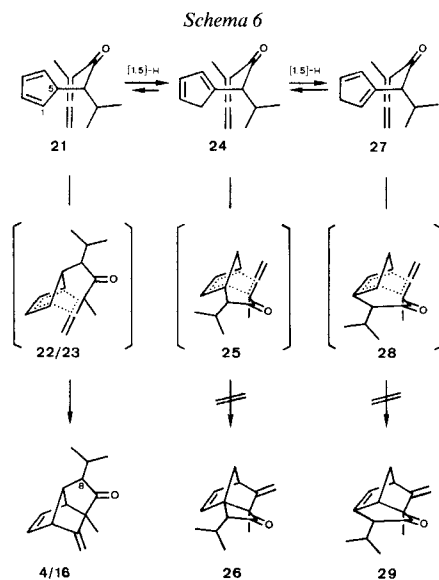


⁵⁾ Der Ausdruck NFD-Reaktionssequenz wird hier als Abkürzung für die drei dabei durchlaufenen Schritte verwendet; es sind dies der nukleophile Angriff eines olefinischen Anions an ein NBS-monobromiertes Cyclopentadien-Ketenaddukt, die Fragmentierung einer der 4Ring-Bindungen unter Ausstossung des Bromid-Ions und die Doppelcyclisierung des dabei entstehenden Cyclopentadien-Derivates durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (s. Schema 5).

Anion **15**. Die NFD-Reaktionssequenz liefert zudem auch die für die spätere Ringerweiterung zum Sativen-Gerüst benötigte CO-Gruppe (s. Kap. 5 und 6). In *Schema 5* formulieren wir unsere Vorstellungen über den detaillierten Verlauf der NFD-Reaktionssequenz.

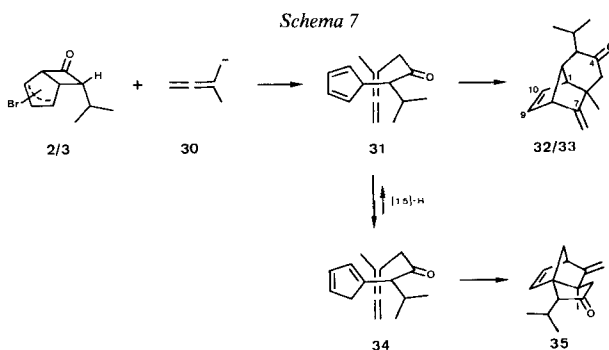
Der *erste* Schritt ist der Angriff des Allenyl-Anions **15** an das Carbonyl-C-Atom; er erfolgt wahrscheinlich von der *exo*-Seite der bicyclischen Systeme **2/3** bzw. **13/14**, denn die Ausbeute an **4/16** aus **13/14** ist geringer (50%) als aus **2/3** (70%), was einer stärkeren sterischen Behinderung durch die *exo*-(i-Pr)-Gruppe in **13/14** als durch das *exo*-H-Atom in **2/3** zugeschrieben werden kann. Da wir aber über diesen Angriff und die sich daraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen noch keine sicheren Informationen besitzen, formulieren wir die Alkoholat-Zwischenprodukte **17/18** und **19/20** in konfigurativer nicht festgelegter Weise (Wellenlinien). Der *zweite* Schritt ist die Fragmentierung einer der Cyclobutan-Bindungen, und zwar derjenigen, welche zum O-tragenden C-Atom führt und unter dem Einfluss (direkt in **17** und **19**, aber vinylog in **18** und **20**) der Bromid-Abgangsgruppe steht. Dabei wird das an C(5) mit einer Allenylketon-Seitenkette substituierte Cyclopentadien-Derivat **21** gebildet. Der *dritte* Schritt ist die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, bei der zwei neue Ringe entstehen (Doppelcyclisierung). Offenbar ist dabei die höher substituierte, zur CO-Gruppe konjugierte Doppelbindung des Allens involviert und nicht die sterisch weniger gehinderte, endständige Doppelbindung, deren Beteiligung zu einem *anti-Bredt*-System geführt hätte. Die zwei neuen Ringe sind also 5gliedrig, d. h. es entstehen die Brexanon-Derivate **4** und **16**.

Möglicherweise läuft die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion von **21** zu **4/16** ohne Umwege direkt ab. Da (1,5)-H-Verschiebungen in Cyclopentadienen bekannterweise [16] rasche Reaktionen sind, ist es aber eher wahrscheinlich, dass **21** mit **24** und **27** in einem Gleichgewicht steht (*Schema 6*), in dem **24** und **27** sogar die Hauptkomponenten sind. Aber auch dann ist nur **4/16** zu erwarten, denn **24** und **27** könnten intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktionen nur über sehr gespannte Übergangszustände eingehen, nämlich **24** auf dem Weg (**25**) zu einem 4Ring- (**26**), und **27** unterwegs (**28**) zu einem *anti-Bredt*-System (**29**).



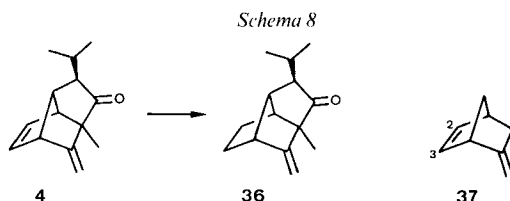
Was die Konfiguration an C(8) betrifft, so bildet sich bei der NFD-Reaktionssequenz hauptsächlich das Epimere **4** mit der (i-Pr)-Gruppe in *endo*-Stellung, d. h. mit der für unsere Zwecke benötigten Konfiguration. Dass die beiden NFD-Reaktionssequenzen, diejenige mit den *endo*- und diejenige mit den *exo*-(i-Pr)-Isomeren Bromo-ketonen **2/3** bzw. **13/14**, dasselbe Produkt ergaben, impliziert die Gleichheit von jeweils mindestens einem der dabei durchlaufenen Zwischenprodukte. Dabei dürfte es sich um das Produkt **21** des Fragmentierungsschrittes handeln (*Schema 5*), denn in **21** hat das (i-Pr)-tragende C-Atom seine Diastereogenizität verloren; rasche Drehbarkeit der Seitenketten-Einfachbindungen vorausgesetzt, ist dieses C-Atom in **21** nämlich (von ursprünglich vier) das einzige Chiralitätszentrum geblieben. Erst im intramolekularen *Diels-Alder*-Schritt **21**→**4/16** nimmt dieses C-Atom wieder diastereogenen Charakter an, da dabei vier weitere C-Atome zu Chiralitätszentren werden. Die (6:1)-Zusammensetzung der Gemische von **4** und **16** in den beiden NFD-Produkten kann nicht einer durch Enolisierung bewirkten gegenseitigen Stereoisomerisierung an C(8) zugeschrieben werden, denn nach Aufarbeitung des Gemisches mit DCl/D₂O/CD₃OD liess sich in **4/16** (63%) mittels ¹H-NMR kein D-Einbau an C(8) feststellen. Ausserdem entstand bei der basischen Epimerisierung (Behandlung mit NaOEt-Lsg.) sowohl von **4** als auch von **16** jeweils ein (57:43)-Gemisch der beiden (*Schema 5*). Da sich dieses Gleichgewichtsverhältnis von dem in der intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion gebildeten (6:1)-Verhältnis unterscheidet, muss das letztere einen Unterschied in den Übergangszuständen **22** und **23** reflektieren. Es ist noch nicht bekannt, warum der Übergangszustand (**22**) auf dem Weg zur *endo*-Position der (i-Pr)-Gruppe im Brexanon-Derivat **4** günstiger ist, als derjenige (**23**) unterwegs zur *exo*-Position (in **16**).

An sich wäre für unsere Synthesen auch ein direkter Weg zum richtig substituierten Sativen-(statt Brexan)-Gerüst denkbar gewesen, nämlich eine NFD-Reaktionssequenz mit **2/3** zu den Dien-ketonen **32** und **33** (*Schema 7*); wo einer der beiden neuen Ringe 6gliedrig ist. Wir haben aber auf eine Exploration dieses Weges verzichtet, da auch bei eventuell erfolgreicher Ausarbeitung eines Zugangs zum dafür benötigten Reagenz, dem Anion **30**, der intramolekulare *Diels-Alder*-Schritt der NFD-Reaktionssequenz nach unseren bisherigen Erfahrungen [13b] nicht *via* **31** zum überbrückten System **32/33** abgelaufen wäre, sondern eher *via* das durch (1,5)-H-Verschiebung gebildete



Zwischenprodukt **34** zum anellierten System **35** (*Schema 7*). Ausserdem hätte die Umwandlung von **32/33** in (±)-Sativen (**7**) ein Problem sein können, denn die *Wolff-Kishner*-Reduktion des verwandten En-ketons **42** ergab – wie in *Kap. 7* gezeigt – nur ca. 8% **7**.

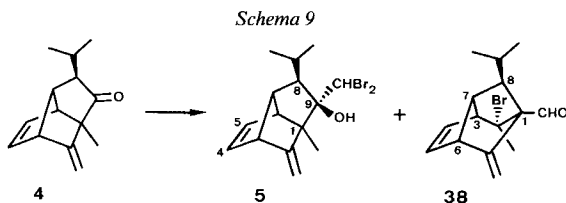
Die partielle Hydrierung des Dien-ketons **4** mit Pd/C und H₂ bei hoher Verdünnung und stetiger Reaktionsverfolgung verlief vollkommen regioselektiv zum En-keton **36**



(97%) (Schema 8). Der bevorzugte Angriff der H-Atome an die endocyclische Doppelbindung solcher Systeme wurde schon früher bei 5-Methylenbicyclo[2.2.1]hept-2-en (**37**) beobachtet, wo – allerdings unter anderen Bedingungen – ein Anteil von 96% an 2,3-Dihydro-Derivat entstand [17]. Diese Regioselektivität könnte der relativ grossen Spannung der endocyclischen Doppelbindung zuzuschreiben sein. Im Falle von **4** dürfte auch die sterische Abschirmung der exocyclischen Doppelbindung durch das benachbarte quarternäre C-Atom eine Rolle spielen.

Die nun folgenden drei Stufen (Kap. 5, 6 und 7) wurden in zwei Serien durchgeführt, in der 'Dien-Serie' ausgehend von **4** und in der 'En-Serie' ausgehend von **36**. Die En-Serie (worüber wir in [1] vorläufig berichtet haben) führt zu **7**; die hier neue Dien-Serie führt sowohl zu **7** als auch zu **9**.

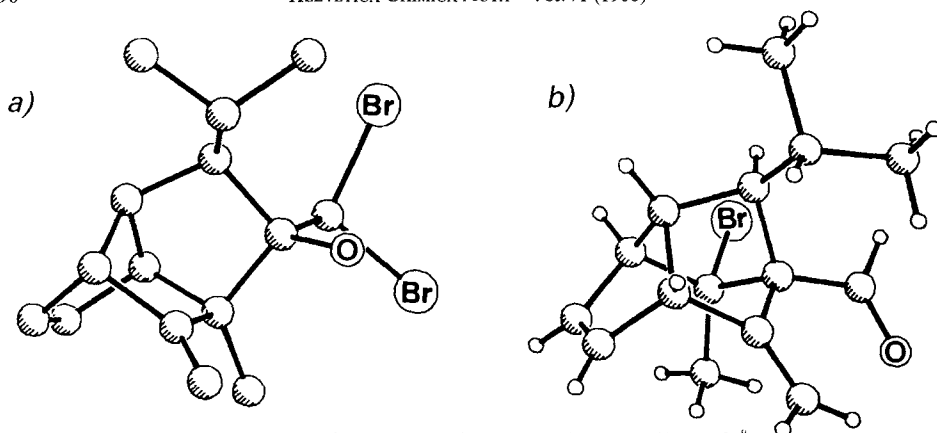
5. Die Dibromomethan-Addition. – Verschiedene Ringerweiterungsmethoden mit Diazoessigester zeigten mit dem En-keton **36** keinen Erfolg. So war nach [18a] mit SbCl_5 und nach [18b] mit LDA keine, nach [18c] mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nur eine langsame und sehr unspezifische Reaktion eingetreten. Dies erweitert die Erfahrung von [18d], dass sich nämlich Diazoessigester-Ringerweiterungen nicht ohne weiteres auf Ringketone mit hochsubstituierten α -C-Atomen anwenden lassen. Wir wandten uns deshalb der zweistufigen 'Carbenoid-Methode' nach [19] zu. In diesem Kapitel besprechen wir davon die erste Stufe (in Kap. 6 die zweite): In der Dien-Serie ergab die Behandlung des Dien-ketons **4** mit Überschuss LiCHBr_2 bei -85° 63% des gewünschten Dien-alkohols **5** (Schema 9).



Damit der als Nebenprodukt entstandene Dien-aldehyd **38** nur 13% ausmachte, wurde darauf geachtet, dass sich bei der *in-situ*-Herstellung von LiCHBr_2 aus CH_2Br_2 mit Li-Tetramethylpiperid (Li-TMP) in Gegenwart von **4** alle Reaktionspartner vor der Reaktion auf -80° abkühlen konnten⁶⁾. Wurde die Reaktionslösung nämlich nur bei -60° oder gar bei -40° gehalten⁷⁾, dann war die Ausbeute von **5** nur 47 bzw. 1,5%, von **38** aber 35 bzw. 63%.

⁶⁾ Langsames Zufließen der Li-TMP-Lsg. entlang der kalten Wand des Kolbens in die gekühlte und gerührte Vorlage.

⁷⁾ Zutropfen der Li-TMP-Lsg. direkt in die gekühlte und gerührte Vorlage.

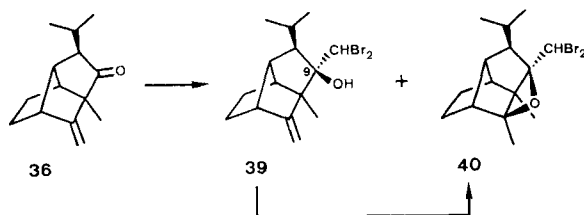


Figur. Resultate der Röntgenstrukturanalyse a) von **5** und b) von **38**⁸⁾

Die Strukturen von **5** und **38** (s. Figur) wurden durch Röntgenstrukturanalysen sichergestellt. Figur (a) bestätigt die *endo*-Konfiguration der (i-Pr)-Gruppe an C(8) und zeigt die *endo*-OH-Konfiguration am neuen Stereozentrum C(9) von **5** auf. Figur (b) beweist das Brendan-Ringerüst des Nebenproduktes **38** der Dibromomethan-Addition (für eine Brexan→Brendan-Gerüstumwandlung s. [20]; vgl. auch Kap. 9).

Auch das En-keton **36** der En-Serie reagierte mit LiCHBr_2 : Unter den soeben für **4** erwähnten Bedingungen⁷⁾ bei -60° entstand aus **36** 62% En-alkohol **39** und kein En-aldehyd **44**. Eine Bestätigung für Struktur **39**, inklusive Konfiguration an C(9), ergab sich aus einer partiellen katalytischen Hydrierung des Dien-alkohols **5** (Schema 11), welche selektiv zum En-alkohol **39** führte. Als Nebenprodukt der (**36**→**39**)-Reaktion wurde gelegentlich ein tetracyclischer Ether (maximal 6%) beobachtet, dem wir die Struktur **40** zuordnen (Schema 10). Die Bildung von **40** liess sich auch nach einer (HCl/MeOH/Et₂O)-Behandlung von **39** nachweisen (für eine ähnliche Reaktion s. [21]).

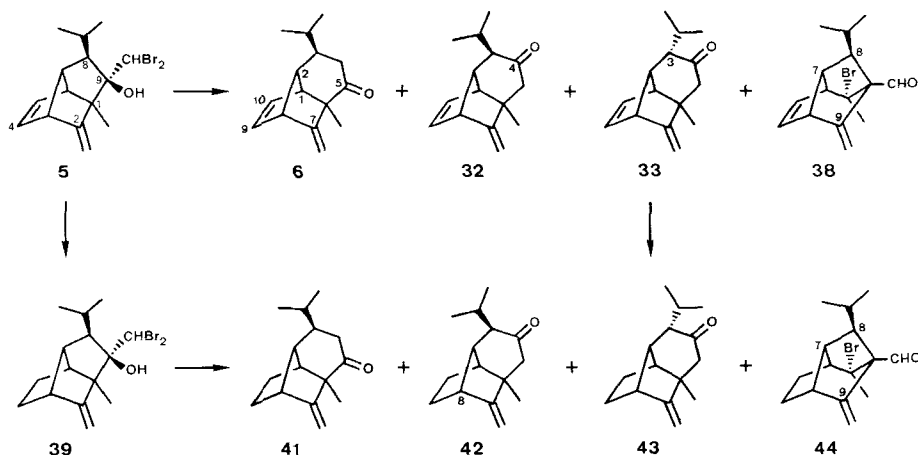
Schema 10



6. Die Ringerweiterung. – Als zweiter Schritt der ‘Carbenoid-Methode’ nach [19], zunächst in der Dien-Serie, wurde der Dien-alkohol **5** mit CH_3Li in das ringerweiterte Dien-keton **6** (41%) umgewandelt (Schema 11). Wenn auf vorgängige Abkühlung der

⁸⁾ Die Röntgenstrukturanalysen wurden an unserem Institut durch die Herren Dr. J. H. Bieri und Dr. R. Prewé durchgeführt. Die kristallographischen Details werden andersweitig publiziert. Die Daten sind im Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Die Qualität des Kristalles von **5** erlaubte keine Bestimmung der H-Atome.

Schema 11



Reaktionspartner auf -85° geachtet wurde⁹⁾, fielen daneben nur 15% eines (3:1)-Gemisches der dazu isomeren Ketone 33 und 32 an; ohne diese Massnahme¹⁰⁾ entstand auch der Dien-aldehyd 38, und zwar war sein Anteil im Gemisch des Rohproduktes *ca.* 33% (neben *ca.* 48% 6, 4% 32 und 11% 33).

Auch der En-alkohol 39 der En-Serie reagierte mit CH_3Li (Schema 11), hauptsächlich unter Ausbildung des En-ketons 41. Nach vorgängigem Abkühlen der Reaktionspartner auf -85° war 41 (43%) von 7% des isomeren En-ketons 43 begleitet. Ohne diese Massnahme¹¹⁾ entstand neben 41% 41 noch 9% des isomeren En-ketons 42 und 10% des En-aldehydes 44. Im Falle von 42 zeigen die NOE-Effekte zwischen H-C(8) und den Protonen der (i-Pr)-Gruppe, dass die (i-Pr)-Gruppe in der (nicht isomerisierten) *endo*-Lage sitzt. Die (i-Pr)-Gruppe von 43 hat somit die *exo*-Konfiguration. Dies trifft auch für 33 zu, denn die – auch hier vollselektive – partielle katalytische Hydrierung von 33 führte zu 43 (Schema 11). Demzufolge besitzt die (i-Pr)-Gruppe von 32 die *endo*-Konfiguration.

Die Strukturanalogie des aus 39 gebildeten aldehydischen Nebenproduktes 44 mit dem oben erwähnten Dien-aldehyd 38 zeigte sich darin, dass die Kopplungsmuster der ^1H -NMR-Signale für $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(9)$, H-C(7) und H-C(8) bei 38 und 44 annähernd dekungsgleich sind.

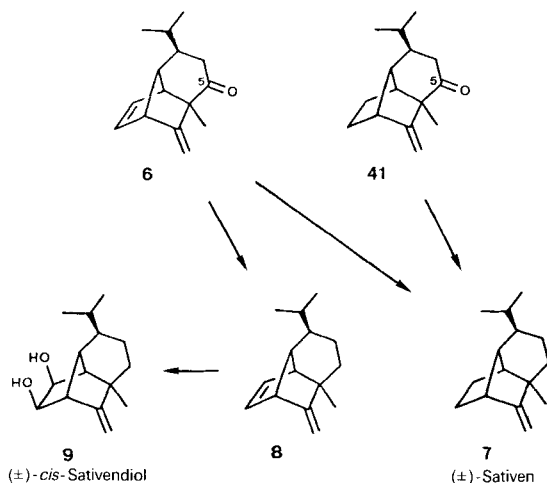
7. Die Wolff-Kishner-Reduktion. – Die CO-Reduktionen von 6, 41 und 42 wurden (unter geläufigen Wolff-Kishner-Bedingungen nach Huang-Minlon) in Ampullen in Gegenwart von unterschiedlichen Mengen von O_2 ausgeführt. Unter Ar, aber ohne vorgängige Entgasung, entstand aus dem En-keton 41 – wie erwartet – ($\pm$)-Sativen (7, 99%). Aus dem Dien-keton 6 bildete sich jedoch unter den gleichen Bedingungen ein (1:1)-Gemisch des Diens 8 und von 7 (Schema 12). Die zusätzliche Reduktion der (reaktionsfreu-

⁹⁾ Langsames Zufließen der CH_3Li -Lsg. entlang der kalten Wand des Kolbens in die gekühlte, nicht-gerührte Vorlage.

¹⁰⁾ Zutropfen der CH_3Li -Lsg. direkt in die gekühlte, nicht-gerührte Vorlage.

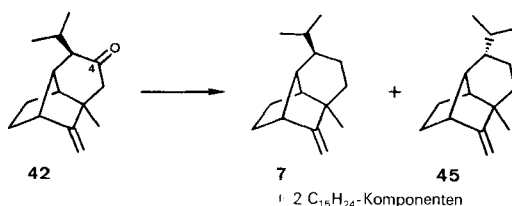
¹¹⁾ Zutropfen der CH_3Li -Lsg. direkt in die gekühlte und gerührte Vorlage.

Schema 12



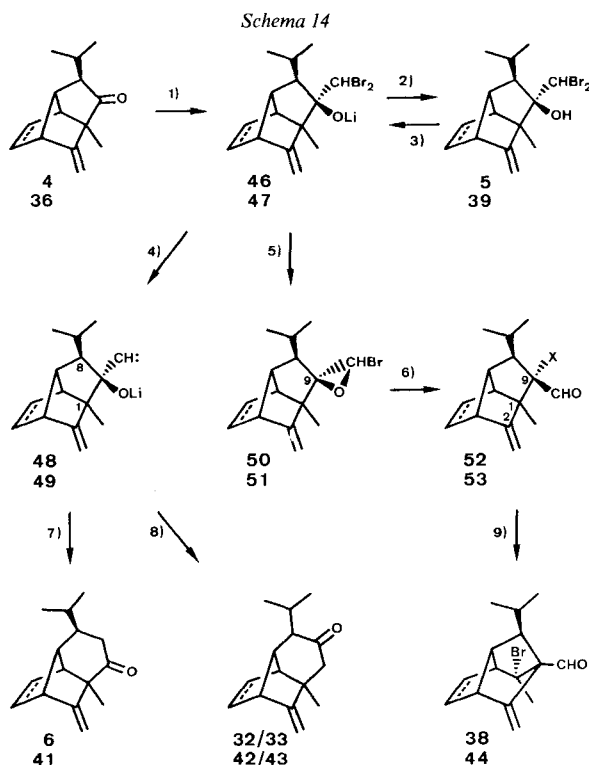
digen) endocyclischen Doppelbindung von **6** bei der Bildung von **7** dürfte Diimin zugeschrieben werden, das bekannterweise [22] aus Hydrazin mit O_2 entsteht. ($\pm$)-Sativen (**7**) liess sich in guter Ausbeute (81%) durch doppelte Reduktion direkt aus **6** herstellen, wenn die Reaktionslösung eingangs gut mit O_2 durchmischt worden war. Bei kontrollierter Abwesenheit von O_2 (vorgängige Entgasung) wurde nur die CO-Gruppe von **6** reduziert; es entstand das für die ($\pm$)-cis-Sativendiol-Synthese benötigte Dien **8** (97%), begleitet von nur ca. 2% **7** (Schema 12). Trotz richtiger Konfiguration der (i-Pr)-Gruppe (*endo*) erwies sich das als Nebenprodukt entstandene En-keton **42** als ungeeignet für die Herstellung von ($\pm$)-Sativen (**7**): Bei einem exploratorischen Versuch der Wolff-Kishner-Reduktion von **42** unter den im Falle von **41** erfolgreichen Bedingungen wurde nämlich ein Gemisch von vier Kohlenwasserstoffen (alle $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$) erhalten (Schema 13), das nur ca. 8% (**7**) enthielt; bei einer zweiten Komponente (ca. 21% Anteil) handelt es sich wahrscheinlich um das zu **7** stereoisomere ($\pm$)-Copacamphen (**45**) [6b] [23], das durch Reduktion von **43** nach Enolisierung von **42** entstanden sein könnte. Die beiden anderen Komponenten des Gemisches (ca. 10 und ca. 41% Anteil) sind noch unbekannter Natur.

Schema 13



8. Die Hydroxylierung. – Der soeben beschriebene Zugang zum Dien **8** ermöglichte die Synthese von ($\pm$)-cis-Sativendiol (**9**, 86%), denn die *cis*-Hydroxylierung mit OsO_4 -Pyridin [24] von **8** fand hoch selektiv an der endocyclischen Doppelbindung und von der *exo*-Seite her statt (Schema 12).

9. Bemerkungen zum Verlauf der CH_2Br_2 -Addition und der Ringerweiterung. – Sowohl bei der CH_2Br_2 -Addition ($4 \rightarrow 5$, Kap. 5) als auch bei der darauf folgenden Ringerweiterung ($5 \rightarrow 6$, Kap. 6) in der Dien-Serie haben wir als Nebenprodukt den Brenden-aldehyd **38** bemerkt. Er trat immer dann in erheblichem Masse auf, wenn die Reaktionstemperatur nicht unter -60° gehalten wurde. Ein analoger Effekt offenbarte sich auch in der En-Serie, indem bei der Ringerweiterung ($39 \rightarrow 41$, Kap. 6) der Brendan-aldehyd **44** entstand, ebenfalls mehr bei höherer Temperatur als bei -80° . Allerdings war **44** bei der entsprechenden CH_2Br_2 -Addition ($36 \rightarrow 39$, Kap. 5) nicht gefunden worden. Wir ziehen für diese Umwandlungen die folgende, für beide Serien anwendbare Erklärung in Betracht (s. Schema 14).



a) Zunächst wird angenommen, dass die beiden Reaktionen innerhalb einer Serie – trotz unterschiedlicher Edukte und Reagenzien – über dasselbe Zwischenprodukt ablaufen, nämlich über das Li-Alkoholat **46** in der Dien-Serie, bzw. über **47** in der En-Serie. Bei der CH_2Br_2 -Addition wird dieses Zwischenprodukt aus **4** bzw. **36** (Schritt 1) mit LiCHBr_2 erzeugt, bei der Ringerweiterung entsteht es aus **5** bzw. **39** (Schritt 3) mit CH_3Li .

b) Ist die Temperatur über -60° , so wird aus dem Li-Salz **46** bzw. **47** ein Br^- -Ion eliminiert, wobei das Epoxid **50** bzw. **51** entsteht (Schritt 5). Das letztere wandelt sich unter Angriff eines Nukleophils X (z. B. Br^- -Ion) an C(9) und Elimination des Br^- -Ions

aus der Seitenkette in den Aldehyd **52** bzw. **53** um (*Schritt 6*). Nach Abspaltung von X, Wanderung des olefinischen C(2) von C(1) nach C(9) und Abfangen eines Br⁻-Ions an C(1) (*Schritt 9*) bleibt die Nebenreaktionsfolge schliesslich beim isolierbaren Aldehyd **38** bzw. **44** stehen. Bei dieser Formulierung verlaufen alle (vier) Substitutionen an C-Atomen auf dem Weg von **46** bzw. **47** nach **38** bzw. **44** mit der dafür plausiblen Antarafacialität.

c) Ist die Temperatur jedoch unter -80°, so bleibt **46** bzw. **47** so lange erhalten, bis es anderweitig abreagieren kann, und zwar wie folgt: Im Verlauf der CH₂Br₂-Addition findet mit dem Überschuss LiCHBr₂ kein weiterer Umsatz statt, so dass **46** bzw. **47** durch die Protonierung bei der Aufarbeitung in **5** bzw. **39** (*Schritt 2*) überführt wird. Im Verlauf der Ringerweiterung reagiert **46** bzw. **47** mit dem Überschuss CH₃Li zum Carben **48** bzw. **49** (*Schritt 4*), das seinerseits unter 1,2-Wanderung eines C-Atoms zu den Enolaten der 6Ring-Ketone (*Schritt 7* oder *8*) führt. Die bevorzugte Bildung von **6** bzw. **41** (statt **32** bzw. **42** und – von den letzteren *via* Enolisierung – **33** bzw. **43**) zeigt, dass in dieser carbenoiden Umlagerung das tertiäre C(8) die grössere Wanderungstendenz aufweist (*Schritt 7*) als das quarternäre und allylische C(1) (*Schritt 8*).

Es bleibt noch unklar, warum das Nebenprodukt **44** nicht auch im Verlauf der bei -60° ausgeführten CH₂Br₂-Addition in der En-Serie (**36**→**39**) entstanden ist.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken auch der Firma Sandoz AG, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Komponenten flüssigchromatographischer Trennungen werden in der Reihenfolge aufsteigender *t_R*-Werte aufgeführt. GC-bestimmte Reinheitsgrade beruhen auf Peakflächenverhältnissen. GC-bestimmte Ausbeuten [%] von Rohprodukten sind nach der externen Standardisierungsmethode grob abgeschätzt worden. Die Spezifizierungen 'rein' und 'reinst' für ¹H-NMR-bestimmte Reinheitsgrade bedeuten > 95%-rein bzw. keine sichtbaren Verunreinigungen. Selektive ¹H-NMR-Entkopplungen. Eine Zahl in eckigen Klammern hinter einer Kopplungskonstanten gibt die chemische Verschiebung an, wo beim Einstrahlen diese Kopplung verschwindet. GC (A): anal. Gas-Chromatographie auf WCOT-Säule BP-5 (0.25 mm) in Hewlett-Packard-Gas-Chromatograph 5880 A, H₂ als Trägergas, FI-Detektor. GC (B): ebenso auf WCOT-Säule Pluronic (0.30 mm) in Carlo-Erba-Gas-Chromatograph GI 2000, H₂ als Trägergas, FI-Detektor. LC (A): präp. Niederdruck-Flüssigchromatographie auf Kieselgelsäulen Merck LiChroprep Si 60 gekoppelt mit Ismatec-Pumpe und Waters-Associates-Differential-Refraktometer R 401. LC (B): präp. Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Kieselgel-Säule Zorbax SIL gekoppelt mit Du-Pont-Pumpe und Waters-Associates-Differential-Refraktometer R 403. Schmp.: Mettler-Heiztisch FP 52 und FP 5 mit Mikroskop. IR: Perkin-Elmer 298. ¹H-NMR: Varian XL-200 (200 MHz), Bruker WH-400 (400 MHz). MS: Varian MAT 711 oder 112S. GC-MS-IR: WCOT-Säule SE-54 (0.32 mm) in Hewlett-Packard-Gas-Chromatograph 5880 A, He als Trägergas, gekoppelt mit Digilab FT-IR-Spektrometer FTS-15 mit Digilab GC-C-Interface und einem Hewlett-Packard massenselektiven Detektor 5970 B.

2. Die Ketten-Addition. – 2.1. (1RS,5SR,7RS)-7-Isopropylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**1**). In einer wesentlichen Modifikation des Verfahrens nach [10] wurden 2,02 g (16,7 mmol) Isovaleriansäure-chlorid und 1,78 g (17,6 mmol) Et₃N innerhalb von 3 h synchron mit Infusionsgeräten in 50 ml Cyclopentadien (ohne Lsgm.) unter N₂ mit Rühren und Rückfluss eingelassen. Nach weiteren 20 h bei 60° Aussentemp. wurde 300 ml Et₂O zugegeben, das Gemisch mit 150 ml H₂O (2mal), 150 ml 1N HCl und 150 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) ein (154:1:4)-Gemisch von **1**, dessen 7-*exo*-Epimeren **10** und des Ketten-Dimeren **11**. LC (A, Hexan/i-Pr₂O 10:1) ergab aus der zweitelierten Fraktion nach Kugelrohr-Destillation (80–100°/11 Torr) 1,78 g (71%), nach GC (A) und ¹H-NMR > 99%-reines **1** als farblose Flüssigkeit (¹H-NMR wie in [9]).

2.2. 3-Isopropyl-4-(2-methylpropylen)oxetan-2-on (11). Wenn (nach [10]) 53,5 g (0,53 mmol) Et_3N zu einer Lsg. von 60,7 g (0,50 mol) Isobutylvaleriansäure-chlorid in 472,1 g (7,14 mol) Cyclopentadien bei einer Innentemp. von max. 31° während 2,5 h tropfenweise zugegeben wurden, das Gemisch noch 3,5 h bei RT. gerührt, danach mit 2 l Hexan verdünnt, mit 1 l H_2O (2mal), 1 l 1N HCl und 1 l ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, getrocknet, vollständig eingeeignet und der Rückstand bei $60\text{--}90^\circ/11$ Torr destilliert wurde (Vigreux-Kolonnen 25 cm), so erhielt man 43,2 g einer farblosen Flüssigkeit, welche nach GC (A) ein (4:1)-Gemisch des Keten-Adduktes 1 und des Keten-Dimeren 11 enthielt. LC (A, Hexan/i- Pr_2O 15:1) von 1,00 g dieses Gemisches lieferte in einer ersten Fraktion (nach Kugelrohr-Destillation bei $85\text{--}90^\circ/11$ Torr) 0,17 g (umgerechnet 17%) nach GC (A) und $^1\text{H-NMR}$ > 99%-reines 11 und aus der zweiten Fraktion (ebenso bei $70\text{--}80^\circ/11$ Torr) 0,71 g (umgerechnet 41%) nach GC (A) und $^1\text{H-NMR}$ > 99%-reines 1, beide als farblose Flüssigkeiten.

11: IR (Film): 1882s, 1856s, 1722s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4,60 (dd, $J = 9, 1,5$ H-C(5)); 3,78 (dd, $J = 6,5, 1,5$, H-C(3)); 2,69 (sept., $J = 9, 6,5$, H-C(6)); 2,11 (oct., $J = 6,5$ H-C(7)); 1,07, 1,05, 1,04, 1,03 (je d, $J = 6,5, 4$ CH_3). MS (70 eV): 168 (3), 112 (5), 109 (3), 84 (32), 69 (100), 41 (77). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168,24) (s. [11] ohne Eigenschaften).

2.3. (1RS,5SR,7SR)-7-Isopropylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (10). Das aus 1 nach [9] durch Epimerisierung mit wässr. 1N NaOH-Lsg. erhaltene, nach GC (A) > 96%-reine (46:54)-Gemisch von 10 und 1 (93%) wurde 4mal bei 11 Torr durch ein senkrecht gestelltes, $280\text{--}300^\circ$ heisses, mit Quarz-Raschigringen gefülltes, 30-cm-langes Thermolyse-Rohr (Vorlage $80\text{--}100^\circ$) destilliert. Nach dem ersten Durchgang (1 h) war das Verhältnis von 10 zu 1 nach GC (A) 54:46, nach dem zweiten (1 h) 59:41, nach dem dritten (4,5 h) 92:8 und nach dem vierten (4 h) 99:1. Bei der Thermolyse entstand auch ein wenig eines Nebenproduktes, nämlich (1RS,3RS,4SR)-3-Isopropylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-on (12). Das Rohdestillat des letzten Durchgangs wurde mit LC (A, Hexan/Ee 50:1) in seine zwei Komponenten aufgetrennt. Kugelrohr-Destillation der beiden bei $70\text{--}80^\circ/11$ Torr bzw. $80\text{--}95^\circ/11$ Torr ergab 23% nach GC (A) und $^1\text{H-NMR}$ > 97%-reines 10 ($^1\text{H-NMR}$ wie in [9]) bzw. 1,5% nach GC (A) und $^1\text{H-NMR}$ > 95%-reines 12.

12: IR (Film): 3070w, 1744s, 1655w, 1570w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 6,55, 6,16 (dd, $J = 5,5, 3$ bzw. ddd, $J = 5,5, 3, 1$, H-C(5), H-C(6)); 3,09, 2,94 (br. s bzw. m, H-C(1), H-C(4)); 2,14, 2,04 (br. d bzw. dm, $J = 10, 10$, 2 H-C(7)); 1,67 (sept., $J = 10, 6,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,52 (dd, $J = 10, 3$, H-C(3)); 1,11, 0,96 (je d, $J = 6,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). MS (70 eV): 150 (6), 122 (4), 79 (19), 69 (26), 66 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ (150,22): C 79,96, H 9,39; gef.: C 79,72, H 9,25.

3. Die NBS-Bromierung. – 3.1. (1RS,4SR,5RS,7SR)-4-Bromo-7-isopropylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (2) und (1RS,2RS,5RS,7SR)-2-Bromo-7-isopropylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-on (3). In 10 ml trockenem CCl_4 wurden 1,00 g (6,7 mmol) 1 und 1,78 g (10,0 mmol) NBS unter Ar durch Bestrahlung mit einer 375-W-Wolframlampe 1 h am Rückfluss erhitzt. Kühlen auf 0° , Filtrieren, Eindampfen des Filtrats und Kugelrohr-Destillation des gelben Rückstandes bei $60\text{--}80^\circ/0,0001$ Torr (bei höherer Temp. Zersetzungsgefahr) lieferte 1,33 g (87%) farbloses Öl, das nach $^1\text{H-NMR}$ aus einem ca. 90%-reinen (5:1)-Gemisch von 2 und 3 bestand. IR (Film): 1772s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 6,25–6,05 (m, H-C(2), H-C(3) von 2 und H-C(3), H-C(4) von 3); 5,22 (t, $J \approx 3$, H-C(2) von 3); 5,10 (t, $J \approx 3$, H-C(4) von 2); 4,55–4,45 (m, H-C(5) von 3); 4,06 (dd, $J = 6,5, 2$, H-C(5) von 2); 3,9–3,8 (m, H-C(1) von 2); 3,54 (dd, $J = 10,5, 6$, H-C(1) von 3); 3,16 (dddd, $J = 11, 9, 2, 1$, H-C(7) von 2); 3,03 (dd, $J = 10,5, 3,5$, H-C(7) von 3); 1,85, 1,55 (m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ von 2 und 3); 1,07, 1,00 (je d, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ von 3); 1,06, 0,93 (je d, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ von 2). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}$ (229,13): C 52,42, H 5,72, Br 34,88; gef.: C 52,62, H 5,93, Br 34,94.

3.2. (1RS,4SR,5RS,7SR)-4-Bromo-7-isopropylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (13) und (1RS,2RS,5RS,7SR)-2-Bromo-7-isopropylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-on (14). In 11 ml trockenem CCl_4 wurden 0,73 g (4,9 mmol) 10 und 1,30 g (7,3 mmol) NBS unter N_2 durch Bestrahlung mit einer 375-W-Wolframlampe 1,5 h am Rückfluss erhitzt. Kühlen auf 0° , Filtrieren, Eindampfen des Filtrats und Kugelrohr-Destillation des braunen Rückstandes bei $60\text{--}80^\circ/0,0001$ Torr lieferte 1,05 g (94%) leicht gelbliches Öl, das nach $^1\text{H-NMR}$ aus einem ca. 80%-reinen (3:1)-Gemisch von 14 und H-C(3), H-C(4) von 13 bestand. IR (Film): 1778s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 6,18–5,88 (m, H-C(2), H-C(3) von 14 und 13); 5,13 (t, $J \approx 3$, H-C(4) von 13); 5,03 (t, $J \approx 3$, H-C(2) von 14); 4,31 (dqint., $J = 6, 3$, H-C(5) von 14); 4,09 (dd, $J = 7, 3$, H-C(5) von 13); 3,60–3,46 (m, H-C(1) von 13); 3,03 (t, $J = 6$, H-C(1) von 14); 2,78 (ddd, $J = 9, 6, 3$, H-C(7) von 14); 2,51 (dt, $J = 9, 3$, H-C(7) von 13); 2,12–1,87 (m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ von 14 und 13); 1,11–0,97 (m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ von 14 und 13).

4. Die NFD-Reaktionssequenz²⁾. – 4.1. (1RS,3RS,6SR,7RS,8RS)- und (1RS,3RS,6SR,7RS,8SR)-8-Isopropyl-1-methyl-2-methylidetricyclo[4.3.0.0^{3,7}]non-4-en-9-on (4 bzw. 16). Unter Ar wurde zu einer gerührten Lsg. von 0,37 g (6,8 mmol) 2-Butin in 3,5 ml trockenem THF bei -10° 4,5 ml ca. 1,4M (6,3 mmol) *t*-BuLi in Pentan getropft. Das Gemisch wurde 90 min bei 0° gehalten und danach bei -80° innerhalb 20 min mit 1,79 g (6,3 mmol)

Ti(i-PrO)₄ in 1,6 ml trockenem THF versetzt. Diese Lsg. von **15** wurde unter Ar bei –80° mittels Kanüle in eine auf –80° gekühlte und gerührte Lsg. von 0,76 g (3,3 mmol) **2/3** in 7,5 ml trockenem Hexan während 10 min eingelassen, wonach man das Gemisch innerhalb 90 min auf –20° aufwärmen liess. Nach 20 h Rühren bei –20° wurde mit 5 ml ges. HCl/MeOH angesäuert, auf 25 ml Eiswasser gegossen, 4mal mit je 25 ml Et₂O extrahiert, die vereinigten Extrakte mit je 50 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und auf ca. 3 ml eingengt. LC (A, Hexan/i-Pr₂O 15:1) und anschliessende Kugelrohr-Destillation bei 70–90°/0,5 Torr ergab 0,47 g (70%) eines farblosen, mit Kristallen durchsetzten Öls, welches nach GC (B) und ¹H-NMR nur aus **4** und **16** im Verhältnis von 6:1 bestand. Anal. ber. für C₁₄H₁₈O (202,30): C 83,12, H 8,97; gef.: C 82,88, H 8,74. LC (B, Hexan/i-Pr₂O 70:1) von 0,45 g dieses (6:1)-Gemisches und nachträgliche Kugelrohr-Destillation der zwei so erhaltenen Fraktionen ergab 0,054 g (umgerechnet 8%) nach GC (B) > 99%-reines **16** als farbloses Öl und 0,334 g (umgerechnet 52%) nach GC (B) > 99%-reines **4** als farblose Plättchen, Schmp. 39–40°, unverändert nach Umkristallisation aus Hexan.

4: IR (CHCl₃): 3070w, 1731s, 1660w, 1570w, 895m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,30, 5,99 (ddt bzw. ddd, J = 5,5, 3, 1, H–C(4), H–C(5)); 5,07, 4,77 (s, gespalten bzw. s, CH₂=C(2)); 3,24, 2,62 (je br. s, H–C(3) bzw. H–C(6)); 2,68 (dt, J = 5, 2, H–C(7)); 1,83 (dd, J = 10,5, 5, H–C(8)); 1,66 (dsept., J = 10,5, 6,5, (CH₃)₂CH); 1,09, 0,90 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH); 1,08 (s, CH₃–C(1)). MS (70 eV): 202 (67), 159 (100), 147 (100), 145 (71), 131 (82), 117 (72), 115 (51), 91 (85). Anal. s. Gemisch **4/16**.

16: IR (CHCl₃): 3070w, 1739s, 1657w, 1570w, 893m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,29, 5,97 (ddd, J = 5,5, 3, 1 bzw. dd, J = 5,5, 3, H–C(4), H–C(5)); 5,04, 4,76 (s gespalten bzw. s, CH₂=C(2)); 3,09, 2,73 (je br. s, H–C(3) bzw. H–C(6)); 2,52 (t, J = 2, H–C(7)); 2,2–2,0 (m, H–C(8), (CH₃)₂CH); 1,07 (s, CH₃–C(1)); 1,00, 0,85 (je d, J = 6,5 (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 202 (58), 159 (55), 147 (100), 131 (56), 117 (42), 91 (59). Anal. s. Gemisch **4/16**.

4.2. Aufarbeitung der Reaktion 2/3 → 4/16 mit DCl in CD₃OD/D₂O. Nach 20 h Rühren bei –20° wurde eine wie in *Exper. 4.1* beschriebene Reaktionslsg. ohne Aufwärmen mit einem auf –25° gehaltenen Gemisch bestehend aus 1,5 ml einer 38% Lsg. von DCl in D₂O und 5 ml CD₃OD angesäuert, auf RT. aufgewärmt, mit 25 ml D₂O und 50 ml trockenem Hexan versetzt und die abgetrennte org. Phase 2mal mit je 10 ml D₂O gewaschen. Von dieser Hexan-Lsg. (ca. 60–80 ml) wurde ein gewogenes Aliquot von 3% herausgenommen, eingedampft, mit 1 ml CDCl₃ verdünnt, wieder vollständig eingengt und das ¹H-NMR des Rückstandes in 0,5 ml CDCl₃ gemessen. Dieses Spektrum enthält alle Signale der beiden Stereoisomeren **4** und **16**, so auch die separat sichtbaren Signale bei 3,24, 2,62, 2,68, 1,66 und insbesondere 1,83 (H–C(8)) für **4**, sowie bei 3,09, 2,73, 2,52 und insbesondere 2,2–2,0 (H–C(8)) für **16** (s. *Exper. 4.1*) im konstanten Verhältnis von ca. 6:1. Ein weiteres gewogenes Aliquot von 13% der obigen Hexan-Lsg. wurde für zukünftige Referenz eingeschmolzen. Der Rest (84%) wurde eingedampft und der Rückstand mit LC (A, Hexan/i-Pr₂O 15:1) und anschliessender Kugelrohr-Destillation (70–90°/0,5 Torr) gereinigt; 0,36 g (umgerechnet 63%) nach GC (A) > 98%-reines (6:1)-Gemisch **4/16** als farbloses, mit Kristallen durchsetztes Öl erhalten.

4.3. Gegenseitige Umwandlung von 4 und 16. Lsgn. von je 0,0027 g (0,013 mmol) **4** und **16** in je 2 ml trockenem EtOH wurden mit je 0,2 ml frisch aus Na und trockenem EtOH hergestellter 1N NaOEt-Lsg. versetzt und 13 Tage bei RT. gerührt. In beiden Fällen bestand das daraus isolierte Rohgemisch nach GC (B) nur aus **4** und **16** im Verhältnis von 57:43.

4.4. Herstellung von 4/16 ausgehend von 14/13. Die Reaktion mit dem (3:1)-Gemisch der *exo*-(i-Pr)-epimeren Bromo-ketone **14** und **13** (s. *Exper. 3.2*) wurde wie in *Exper. 4.1* (ca. halbe Mengen) durchgeführt und aufgearbeitet. LC und anschliessende Kugelrohr-Destillation lieferte ein nach GC (A) und ¹H-NMR > 95%-reines (6:1)-Gemisch **4/16** (50%), das bezüglich seiner Eigenschaften in jeder Beziehung mit dem in *Exper. 4.1* erhaltenen (6:1)-Gemisch identisch war.

4.5. (1RS,3RS,6SR,7RS,8RS)-8-Isopropyl-1-methyl-2-methylidencyclo[4.3.0.0^{3,7}]nonan-9-on (36). Eine Lsg. von 0,503 g (2,5 mmol) **4** in 1 ml trockenem EtOH wurde zusammen mit einer vorhydrierten Suspension von 0,013 g 5% Pd/C in 270 ml trockenem MeOH bei RT. bis zur Aufnahme von 1 Äquiv. H₂ gerührt (ca. 13 min). Danach war nach GC (B) nur noch < 1% **4** feststellbar. Filtration und Kugelrohr-Destillation des eingedampften Filtrats bei 70–90°/1 Torr lieferte 0,491 g (97%) nach GC (B) > 98%-reines **36** als farbloses Öl. IR (Film): 3080w, 1742s, 1667w, 1653w, 883m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 4,94, 4,78 (je s, CH₂=C(2)); 2,82, 1,99 (je br. s, H–C(3) bzw. H–C(6)); 2,46 (dt, J = 4, 2, H–C(7)); 1,95–1,4 (m, 6 H); 1,12, 0,94 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH); 1,11 (s, CH₃–C(1)). MS (70 eV): 204 (47), 161 (45), 133 (100), 106 (60), 105 (95), 91 (94). Anal. ber. für C₁₄H₂₀O (204,32): C 82,30, H 9,87; gef.: C 82,31, H 9,71.

5. Die CH₂Br₂-Addition. – 5.1. (1RS,3RS,6SR,7RS,8RS,9RS)-9-(Dibromomethyl)-8-isopropyl-1-methyl-2-methylidencyclo[4.3.0.0^{3,7}]non-4-en-9-ol (**5**) und (1RS,2SR,3RS,6SR,7RS,8SR)-2-Bromo-8-isopropyl-2-methyl-9-methylidencyclo[4.2.1.0^{3,7}]non-4-en-1-carbaldehyd (**38**). In eine unter Ar bei –80° gehaltene Suspension von 0,50 g (2,5 mmol) **4** und 1,76 g (10,1 mmol) trockenem CH₂Br₂ in 5 ml trockenem Et₂O wurde unter Rühren

innerhalb 1 h eine Lsg. von Li-TMP (zur Abkühlung der Kolbeninnenwand entlang) zugegeben. Die Li-TMP-Lsg. war durch Zutropfen von 6,0 ml (ca. 9,6 mmol) ca. 1,6M MeLi in Et₂O zu 1,42 g (10,1 mmol) trockenem, frisch kugelrohr-distilliertem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) in 5 ml trockenem Et₂O bei 0° und nachfolgendem 1 h Rühren bei RT. frisch hergestellt worden. Die Lsg. wurde 3 h bei –80° gerührt, ehe man ihr eine Probe (einige Tropfen) entnahm, diese aufwärmen liess, bei RT. mit einer (HCl/MeOH/Et₂O)-Lsg. behandelte und mit H₂O aufarbeitete. Das Rohprodukt dieser Probe enthält nach GC (A) ca. 60% **38** und nur ca. 20% **5**. Die restliche Lsg. wurde weitere 1,5 h (total 4,5 h) bei –80° gerührt, bei –80° mit 2 ml ges. HCl/MeOH (zur Abkühlung Zugabe der Kolbeninnenwand entlang) und mit 5 ml H₂O versetzt, auf RT. gebracht, in 10 ml H₂O gegossen und 2mal mit je 15 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit je 25 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes mittels LC (A, Hexan/i-Pr₂O 100:1) ergab 2 Fraktionen. Auf der ersten Fraktion wurde nach Kugelrohr-Destillation bei ca. 100°/0,06 Torr 0,097 g (13%) nach GC (A) > 96%-reines **38** als gelbes, viskoses Öl (für Festkörper, Schmp. 45–46°, s. unten) und aus der zweiten 0,67 g (72%) festes **5**, Schmp. 82–85°, nach Umkristallisation aus 1 ml EtOH 0,59 g (63%) als farblose Nadeln (nach ¹H-NMR reinst), Schmp. 84,5–85,5°, erhalten.

Ursprünglich wurde diese Reaktion unter den Bedingungen durchgeführt, wie sie auf das partiell hydrierte Derivat **36** in *Exper. 5.2* angewendet worden waren (5 h bei –60°, nachdem die (Li-TMP)-Lsg. ohne Abkühlung direkt in die Vorlage getropft wurde). Dabei liess sich 35% nach GC (A) > 97%-reines **38**, Schmp. 41–44° (als farbloses Pulver aus EtOH 45–46°), und 47% nach ¹H-NMR reinstes **5**, Schmp. 83,5–84,5°, isolieren. Bei –40° während 5 h und unter sonst gleichen Bedingungen wie in *Exper. 5.2* isolierte man 63% nach GC (A) > 98%-reines **38**, Schmp. 43–45°, und nur 1,5% nach ¹H-NMR reinstes **5**, Schmp. 83–84,5°.

5: IR (CHCl₃): 3500m, 3080w, 1657w, 1578w, 900m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,14, 5,94 (ddt bzw. ddd, J = je 5,5, 3, 1, H–C(4), H–C(5)); 5,76 (d, J = 1, CHBr₂); 5,08, 4,73 (je s, CH₂=C(2)); 3,23, (br. s, H–C(3), H–C(6)); 2,94 (s, OH); 2,49 (dt, J = 5 [1,90], 2, H–C(7)); 1,90 (dd, J = 10 [1,53], 5 [2,49], H–C(8)); 1,53 (dsept., J = 10, 6,5, (CH₃)₂CH); 1,16 (s, CH₃–C(1)); 1,12, 0,91 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). CI-MS (CI): 379, 377, 375 (ca. 50, 100, ca. 50; M⁺ + 1), 297, 295 (100, ca. 95). Anal. ber. für C₁₅H₂₀Br₂O (376,14): C 47,90, H 5,36, Br 42,49; gef.: C 47,90, H 5,27, Br 42,30.

38: IR (CHCl₃): 3070w, 2750w, 1718s, 1653w, 1607w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,95 (s, CHO); 6,03, 5,94 (ddd, J = 5,5, 3, 1 bzw. dd, J = 5,5, 3, H–C(4), H–C(5)); 5,57, 5,01 (je d, J = 1,5, CH₂=C(9)); 3,37 (dd, J = 4,5, 3, H–C(3)); 3,18 (br. s, H–C(6)); 3,03 (dt, J = 4,5, 1,5, H–C(7)); 2,94 (d, J = 10,5, H–C(8)); 1,73 (s, CH₃–C(2)); 1,64 (dsept., J = 10,5, 6,5, (CH₃)₂CH); 1,02, 0,93 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 296, 294 (18, 18), 253, 251 (6, 6), 215 (100), 145 (65), 143 (62), 129 (78), 128 (83). Anal. ber. für C₁₅H₁₉BrO (295,23): C 61,03, H 6,49; gef.: C 60,88, H 6,64.

Für Röntgenstrukturanalysen geeignete Kristalle von **38** wurden durch Stehenlassen einer ges. Lsg. in Hexan bei –20° und von **5** ebenso in EtOH/i-Pr₂O 1:1 bei RT. erhalten.

5.2. (1RS,3RS,6SR,7RS,8RS,9RS)-9-(Dibromomethyl)-8-isopropyl-1-methyl-2-methylidetricyclo-[4.3.0.0^{3,7}]nonan-9-ol (**39**). In eine bei –80° unter Ar gehaltene Lsg. von 0,50 g (2,4 mmol) **36** und 2,10 g (12,1 mmol) trockenem CH₂Br₂ in 50 ml trockenem Et₂O wurde unter Rühren innerhalb 10 min eine Lsg. von Li-TMP (ohne Abkühlung direkt in Vorlage) getropft, die durch Zugabe von 4,6 ml (ca. 7,4 mmol) ca. 1,6M BuLi in Hexan zu 1,04 g (7,4 mmol) trockenem, frisch kugelrohr-distilliertem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) in 10 ml trockenem Et₂O bei –80° und nachfolgendem 75 min Rühren bei 0° erhalten worden war. Das Gemisch wurde 5 h bei –60° gerührt, bei –60° mit 1,5 ml ges. HCl/MeOH versetzt (Zugabe ohne Abkühlung direkt in Vorlage), aufgewärmt, bei –20° mit 20 ml H₂O behandelt und bei RT. 3mal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit je 50 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) kein En-aldehyd **44**. Umkristallisation der verbleibenden Kristallmasse aus EtOH ergab in 2 Ernten 0,574 g (62%) **39** als farblose Nadeln (nach ¹H-NMR reinst), Schmp. 87–88°. IR (CHCl₃): 3490m, 1656w, 902m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 5,78 (s, CHBr₂); 5,12, 4,84 (je s, CH₂=C(2)); 2,83 (s, OH); 2,9–2,7 (m, H–C(3), H–C(6)); 2,15 (br. s, H–C(7)); 2,07 (dd, J = 9,5, 4,5, H–C(8)); 1,9–1,2 (m, 5 H); 1,21 (s, CH₃–C(1)); 1,13, 0,96 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). CI-MS: 381, 379, 377 (ca. 45, ca. 77, ca. 41; M⁺ + 1), 299, 297 (100, 100). Anal. ber. für C₁₅H₂₂Br₂O (378,16): C 47,64, H 5,86; gef.: C 47,55, H 5,79.

5.3. (1RS,2SR,3RS,6SR,7RS,8RS,9RS)-9-(Dibromomethyl)-2,9-epoxy-8-isopropyl-1,2-dimethyltricyclo-[4.3.0.0^{3,7}]nonan (**40**). In einem weiteren, 5mal kleineren Versuch nach der Methode von *Exper. 5.2* wurde die Mutterlauge der 2. Ernte von **39** vollständig eingeeengt (ca. 0,07 g), vom Rückstand die flüchtigeren Anteile bei 60–80°/0,0001 Torr im Kugelrohr abdestilliert und der Rückstand davon mittels LC (A, Hexan/i-Pr₂O 100:1) aufgetrennt. Kugelrohr-Destillation der Hauptfraktion bei 80–90°/0,00006 Torr ergab 0,012 g (6%) nach GC (A) und ¹H-NMR > 98%-reines **40** als farbloses, hochviskoses Öl, das sich bei –20° verfestigte: Pulver, Schmp.

59–60°. IR (CHCl₃): 2963s, 1475m, 1383m, 873m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 5,90 (s, CHBr₂); 2,40–2,18 (m, 4 H darunter H–C(8), (CH₃)₂CH); 1,78 (br. s, wahrscheinlich H–C(6)); 1,60–1,28 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5)); 1,35 (s, CH₃–C(2)); 1,16 (s, CH₃–C(1)); 1,09, 1,05 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 378 (1), 352, 350, 348 (3, 7, 3), 299, 297 (11, 11), 217 (36), 149 (100), 91 (38), 43 (76). Anal. ber. für C₁₅H₂₂Br₂O (378,16): C 47,64, H 5,86; gef.: C 48,21, H 6,03.

5.4. *Säurekatalytische Cyclisierung von 39*. Eine Lsg. von ca. 0,002 g (ca. 0,005 mmol) **39** in 0,2 ml Et₂O wurde mit 2 Tropfen ges. HCl/MeOH versetzt und 3 h bei RT. gerührt. Das Rohprodukt bestand nach GC (A) nur aus **39** und Produkt **40** im Verhältnis von 3:7.

5.5. *Partielle Hydrierung von 5 zu 39*. Eine Lsg. von 0,015 g (0,040 mmol) **5** in 1 ml trockenem MeOH wurde zusammen mit einer vorhydrierten Suspension von 0,00117 g 5% Pd/C in 15 ml trockenem MeOH bei RT. bis zur Aufnahme von ca. 1 Äquiv. H₂ gerührt (ca. 5 min). Das filtrierte und vollständig eingeeengte Rohprodukt bestand nach GC (A) und ¹H-NMR nur aus **39**.

6. Die Ringerweiterung. – 6.1. (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidentricyclo[4.4.0.0^{2,8}]dec-9-en-5-on (**6**), (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)- und (1RS,2SR,3RS,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidentricyclo[4.4.0.0^{2,8}]dec-9-en-4-on (**32** bzw. **33**). Eine nicht gerührte, bei –85° unter Ar gehaltene Suspension von 0,200 g (0,53 mmol) **5** in 1 ml trockenem Et₂O wurde innert 10 min mit 0,70 ml (ca. 1,1 mmol) ca. 1,6M MeLi in Et₂O überschichtet (vorsichtige Zugabe; zur Abkühlung der Kolbeninnenwand entlang) und anschliessend einige min bei –85° stehengelassen. Danach wurde das Gemisch unter Rühren rasch auf 0° aufgewärmt, 150 min bei 0° weitergerührt, bei 0° mit 0,6 ml ges. HCl/MeOH und 20 ml H₂O versetzt und 3mal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit je 30 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) **6**, **32**, **33** und nicht identifizierte Nebenprodukte im Verhältnis von 57:5:16:22; es war kein **38** vorhanden (s. unten). LC (A, Hexan/i-Pr₂O 50:1) und anschliessende Kugelrohr-Destillation (60–80°/0,1 Torr) der Fraktionsrückstände ergab 0,047 g (41%) nach GC (A) > 96%-reines **6** als farbloses Öl und 0,017 g (15%) eines nach GC (A) > 97%-reinen (3:1)-Gemisches **33/32** ebenfalls als farbloses Öl. LC (B, Hexan/i-Pr₂O 20:1) des letzteren lieferte aus dem ersteluirenden Anteil nach Eindampfen ca. 1 mg nach ¹H-NMR reinstes **33**.

In einem anderen Exper. wurde die MeLi-Lsg. direkt in die gerührte, –85°-kalte Vorlage getropft. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) **6**, **32**, **33**, **38** und nicht identifizierte Nebenprodukte im Verhältnis von 48:4:11:33:4 (für **38** s. Exper. 5.1).

6: IR (CHCl₃): 3060w, 1700s, 1655w, 1566w, 890m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,32, 6,19 (je dd, J = 6, ca. 3, H–C(9), H–C(10)); 5,01, 4,62 (je s, CH₂=C(7)); 3,44 (br. s, H–C(8)); 2,64 (br. s, H–C(1)); 2,51 (dd, J = 16, 10, H–C(4)); 2,27 (br. s, H–C(2)); 2,23 (dd, J = 16, 7,5, H–C(4)); 1,7–1,5 (m, H–C(3), (CH₃)₂CH); 1,08 (s, CH₃–C(6)); 0,95, 0,86 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 216 (22), 201 (19), 173 (45), 145 (65), 117 (53), 105 (100), 91 (50), 83 (73), 55 (65). Anal. ber. für C₁₅H₂₀O (216,33): C 83,28, H 9,32; gef.: C 83,01, H 9,30.

33: GC-IR (Gas-Phase): 3074m, 1724s, 1660w, 1570w, 887m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,24, 6,19 (dd, J = 5,5, 3 bzw. ddd, J = 5,5, 3, 1, H–C(9), H–C(10)); 5,01, 4,70 (je s, CH₂=C(7)); 3,00, 2,60 (je br. s, H–C(8) bzw. H–C(1)); 2,46, 2,39 (dd, J = 16, 1 bzw. d, J = 16, 2 H–C(5)); 2,26 (d, J = 1,5, H–C(2)); 2,07 (dsept., J = 5,5, 6,5, (CH₃)₂CH); 1,92 (d, J = 5,5, H–C(3)); 1,00 (s, CH₃–C(6)); 0,88, 0,87 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). GC-MS (70 eV): 216 (19), 201 (7), 173 (19), 145 (30), 131 (41), 117 (100), 105 (40), 91 (32), 41 (38), 39 (32). Anal. (im Gemisch mit **32**) ber. für C₁₅H₂₀O (216,33): C 83,28, H 9,32; gef.: 82,99, H 9,36.

32: GC-IR (Gas-Phase): 3074m, 1728s, 1659w, 1570w, 887m. ¹H-NMR (400-MHz-Differenzspektrum (Gemischspektrum von **33/32** minus Spektrum von **33**), CDCl₃): 6,26, 6,16 (je dd, J = 5,5, 3, H–C(9), H–C(10)); 4,97, 4,68 (je s, CH₂=C(7)); 3,26, 2,62 (je br. s, H–C(8) bzw. H–C(1)); 2,49, 2,40 (je d, J = 15, 2 H–C(5)); 2,41 (br. d, J = 4,5, H–C(2)); 2,25 (dsept., J = 4,5, 7, (CH₃)₂CH); 2,16 (t, J = 4,5, H–C(3)); 1,01 (s, CH₃–C(6)); 0,95, 0,87 (je d, J = 7, (CH₃)₂CH). GC-MS (70 eV): 216 (26), 201 (14), 173 (36), 145 (49), 131 (56), 117 (100), 105 (63), 91 (40), 41 (40). Anal. s. **33**.

6.2. (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidentricyclo[4.4.0.0^{2,8}]decan-5-on (**41**), (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)- und (1RS,2SR,3RS,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidentricyclo[4.4.0.0^{2,8}]decan-4-on (**42** bzw. **43**) und (1RS,2SR,3RS,6SR,7RS,8SR)-2-Bromo-8-isopropyl-2-methyl-9-methylidentricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-1-carbaldehyd (**44**). Eine nicht gerührte, bei –85° unter Ar gehaltene Suspension von 0,251 g (0,66 mmol) **39** in 1 ml trockenem Et₂O wurde innert 10 min mit 0,78 ml (ca. 1,33 mmol) ca. 1,7M MeLi in Et₂O überschichtet (vorsichtige Zugabe; zur Abkühlung der Kolbeninnenwand entlang) und anschliessend einige min bei –85° stehen gelassen. Danach wurde das Gemisch unter Rühren rasch auf 0° aufgewärmt, 90 min bei 0° weitergerührt, bei –30° mit 0,5 ml ges. HCl/MeOH und 1 ml H₂O behandelt, auf RT. gebracht, mit weiteren 9 ml H₂O versetzt und 3mal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden 2mal mit je 20 ml ges.

NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) **43**, **42**, **41**, **44** und nicht identifizierte Nebenprodukte im Verhältnis von 12:5:72:3:8. LC (A, Hexan/i-Pr₂O 100:1) und anschließende Kugelrohr-Destillation beider Hauptfraktionen bei 70–90°/0,1 Torr ergab 0,062 g (43%) nach GC (A) > 98%-reines **41** und 0,010 g (7%) nach ¹H-NMR reines **43**, beide als farblose Öle.

In einem anderen Exper. wurde eine gerührte, bei –85° unter Ar gehaltene Suspension von 0,200 g (0,53 mmol) **39** in 6 ml trockenem Et₂O tropfenweise (Zugabe ohne Abkühlung direkt in Vorlage) mit 0,60 ml (ca. 1,0 mmol) ca. 1,7M MeLi in Et₂O versetzt, danach rasch auf 0° aufgewärmt, 80 min bei 0° gerührt, bei –80° mit 0,5 ml ges. HCl/MeOH und 5 ml H₂O behandelt, auf RT. gebracht und 2mal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden 2mal mit je 20 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt enthielt nach GC (A) **43**, **42**, **41**, **44** und nicht identifizierte Nebenprodukte im Verhältnis von 0,5:15:61:22:2. LC (A, Hexan/i-Pr₂O 100:1) und Einengen der drei Hauptfraktionen ergab 0,015 g (10%) nach GC (A) und ¹H-NMR ca. 80%-reines **44** als farbloses Öl, das wegen Zersetzung nicht kugelrohr-destilliert wurde, sowie **41** und **42**. Kugelrohr-Destillation der beiden letzteren bei 80–110°/0,5 Torr lieferte 0,047 g (41%) nach ¹H-NMR reinstes **41** und 0,010 g (9%) nach ¹H-NMR reines **42**, beide als farblose Öle.

41: IR (CHCl₃): 3075w, 1703s, 1658w, 892m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,89, 4,58 (je s, CH₂=C(7)); 2,91 (d, J = 4, H–C(8)); 2,44, 2,29 (je dd, J = 15,5, 11,5 bzw. 15,5, 7,5, 2 H–C(4)); 2,14, 1,98 (je d, J = 4, H–C(2) bzw. H–C(1)); 1,88 (dddd, J = 12, 12, 5, 4, H–C(9)); 1,8–1,5 (m, H–C(3), 2 H–C(10), (CH₃)₂CH); 1,42 (ddd, J = 12, 9, 4, H–C(9)); 1,20 (s, CH₃–C(6)); 0,98, 0,88 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 218 (10), 175 (17), 147 (24), 119 (25), 107 (28), 105 (52), 91 (67), 41 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₂O (218,34): C 82,52, H 10,16; gef.: C 82,30, H 10,37.

42: IR (CHCl₃): 3073w, 1703s, 1667w, 892m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,87, 4,64 (je s, CH₂=C(7)); 2,78 (d, J = 4, H–C(8)); 2,42 (dd, J = 15, 1, H–C(5)); 2,32 (dd, J = 6, 4, H–C(3)); 2,25 (dsept., J = 6, 6,8 (CH₃)₂CH); 2,18, 2,09 (je d, J = 4, H–C(2) bzw. H–C(1)); 2,16 (d, J = 15, H–C(5)); 1,77 (dddd, J = 12, 11, 5, 4, H–C(9)); 1,73–1,57 (m, 2 H–C(10)); 1,32 (ddd, J = 12, 9, 4, H–C(9)); 1,12 (s, CH₃–C(6)); 1,01, 0,91 (je d, J = 6,8, (CH₃)₂CH); Zuordnung der beiden H–C(9) auf NOE-Basis. Differenz-NOE (400 MHz, CDCl₃): Beim Einstrahlen bei 0,95 ((CH₃)₂CH) zeigten die Signale bei 2,78 (H–C(8) (2%)), 2,32 (H–C(3)), 2,25 ((CH₃)₂CH) und 2,18 (H–C(2)) und beim Einstrahlen bei 2,78 (H–C(8)) diejenigen bei 2,25 ((CH₃)₂CH), 1,77, 1,32 (2 H–C(9)), 1,01 und 0,91 ((CH₃)₂CH) einen NOE-Effekt; die übrigen Protonen mit Signalen zwischen 2,78 und 0,91 zeigten bei diesen beiden Einstrahlungen keinen NOE-Effekt. MS (70 eV): 218 (43), 203 (20), 176 (37), 161 (46), 122 (53), 105 (57), 96 (82), 91 (77), 79 (72), 41 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₂O (218,34): C 82,52, H 10,16; gef.: C 82,25, H 10,22.

43: GC-IR (Gas-Phase): 3076w, 1724s, 1662w, 891m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 4,92, 4,69 (je s, CH₂=C(7)); 2,57 (br. s, H–C(8)); 2,39, 2,19 (je d, J = 16, 2 H–C(5)); 2,2–1,9 (m, H–C(1), H–C(2), H–C(3), (CH₃)₂CH); 1,9–1,6 (m, H–C(9), 2 H–C(10)); 1,4–1,2 (m, H–C(9)); 1,12 (s, CH₃–C(6)); 0,95, 0,90 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). GC-MS (70 eV): 218 (27), 203 (16), 176 (100), 161 (65), 105 (54), 91 (74), 79 (74), 41 (86). C₁₅H₂₂O (218,34).

44: IR (CHCl₃): 2750w, 1715s, 1650w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 10,12 (s, CHO); 5,60, 5,17 (je d, J = 2, CH₂=C(9)); 3,16 (dd, J = 7, 4,5, H–C(3)); 2,94 (d, J = 10, H–C(8)); 2,80 (br. s, H–C(6)); 2,42 (t, J = 4,5, H–C(7)); 2,1–1,4 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5), (CH₃)₂CH); 1,69 (s, CH₃–C(2)); 0,98, 0,93 (je d, J = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 255, 253 (2, 2), 217 (70), 105 (78), 95 (94), 91 (93), 41 (100). C₁₅H₂₁BrO (297,24).

6.3. *Partielle Hydrierung von 33 zu 43*. Eine Lsg. von 0,00192 g (0,0089 mmol) **33** in 0,2 ml trockenem EtOH wurde zusammen mit einer vorhydrierten Suspension von 0,00041 g 5% Pd/C in 5 ml trockenem MeOH bei RT. bis zur Aufnahme von ca. 1 Äquiv. H₂ gerührt (ca. 5 min). Das filtrierte und vollständig eingeeengte Rohprodukt bestand nach GC (A) und ¹H-NMR nur aus **43**.

7. *Wolff-Kishner-Reduktion*. – 7.1. (±)-Sativen (= (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidentricyclo[4.4.0.0^{2,8}]decan; 7) aus dem Dienon **6**. Eine Suspension von 0,021 g (0,10 mmol) **6**, 0,20 ml (4,12 mmol) Hydrazin-hydrat, 0,051 g K₂CO₃ und 3 ml Triethylenglykol wurde während 10 min kräftig mit O₂ durchmischt und in einer unter O₂ abgeschmolzenen Ampulle (35 ml) unter Rühren 3 h bei 180° und 1,5 h bei 250° gehalten. Das Gemisch wurde auf 0° abgekühlt, mit 20 ml 1N HCl verdünnt, mit 30 ml Hexan extrahiert, der Extrakt mit 20 ml H₂O und 25 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Kugelrohr-Destillation des Rückstandes bei 70–80°/2 Torr ergab 0,016 g (81%) nach GC (A) > 97%-reines **7** als farbloses Öl, dessen ¹H-NMR, IR bzw. MS mit dem jeweils entsprechenden Spektrum eines authentischen Präparates von (–)-Sativen¹²⁾ identisch war.

¹²⁾ Wir danken Herrn Prof. D. Arigoni für das uns zur Verfügung gestellte (–)-Sativen.

Bei einem um *ca.* die Hälfte kleineren Experiment wurde das Gemisch vor dem Zuschmelzen der Ampulle mit Ar nur überschichtet; das daraus erhaltene Rohprodukt enthielt nach GC (A) hauptsächlich ein (1:1)-Gemisch von 7 und 8.

7.2. (1RS,2SR,3SR,6SR,8SR)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidencyclo[4.4.0.0^{2,8}]dec-9-en (8). Eine Suspension von 0,032 g (0,15 mmol) 6, 0,20 ml (4,12 mmol) Hydrazin-hydrat, 0,085 g K₂CO₃ und 3,5 ml Triethylenglykol wurde zur Entfernung von Spuren von O₂ mehrmals entgast und dann unter einer O₂-freien N₂-Atmosphäre in einer geschlossenen Ampulle (20 ml) unter Rühren während 1 h auf 250° gehalten. Nach Abkühlen auf 0° wurde das Gemisch mit 30 ml 1N HCl verdünnt, mit 50 ml Hexan extrahiert und das org. Extrakt mit je 20 ml H₂O und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kugelrohr-Destillation des Rückstandes bei 80–100°/2 Torr ergab 0,029 g (97%) 8 als farbloses Öl, welches nach GC (A) noch *ca.* 2% 7 und < 1% anderer Verunreinigungen enthielt. IR (CHCl₃): 3060w, 1660w, 1565w, 875m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,21, 6,15 (je *dd*, *J* = 5,5, 3, H–C(9), H–C(10)); 4,87, 4,46 (je *s*, CH₂=C(7)); 3,10 (br. *s*, H–C(8)); 2,13, 2,08 (je br. *s*, H–C(1), H–C(2)); 1,7–1,1 (*m*, 6 H); 0,99 (*s*, CH₃–C(6)); 0,88, 0,85 (je *d*, *J* = 6,5, (CH₃)₂CH). MS (70 eV): 202 (16), 187 (11), 174 (10), 159 (66), 131 (69), 118 (63), 117 (86), 105 (87), 91 (99), 55 (70), 41 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₂ (202,34): C 89,04, H 10,96; gef.: C 89,14, H 10,78.

7.3. (±)-Sativen (7) aus 41. Eine Suspension von 0,013 g (0,06 mmol) 41, 0,065 g (1,30 mmol) Hydrazin-hydrat, 0,030 g pulverisiertes K₂CO₃ und 1 ml Triethylenglykol wurde in einer unter Luft abgeschmolzenen Ampulle unter Rühren 15 h bei 90°, 2 h bei 175–185° und 2,5 h bei 250° gehalten, auf 0° abgekühlt, mit 50 ml H₂O verdünnt und 3mal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10 ml 1N HCl, 2mal mit je 15 ml H₂O und mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kugelrohr-Destillation des Rückstandes bei 70–90°/2 Torr ergab 0,012 g (99%) nach GC (A) > 95%-reines 7 als leicht gelbes Öl, dessen ¹H-NMR, IR bzw. MS mit dem jeweils entsprechenden Spektrum eines authentischen Präparates von (–)-Sativen¹²) identisch war.

7.4. Wolff-Kishner-Reduktion von 42. Die Reduktion von *ca.* 0,008 g (*ca.* 0,037 mmol) 42 mit 0,042 g (0,84 mmol) Hydrazin-hydrat und 0,018 g K₂CO₃ in 1 ml Triethylenglykol wurde genau wie in *Exper.* 7.3 durchgeführt. Das Rohprodukt bestand nach GC (A) aus den Substanzen A, B, C, D und nicht identifizierten Nebenprodukten im Verhältnis von 10:41:8:21:20. Nach GC-MS-IR war C mit (7) identisch. A, B und D wiesen im MS ebenfalls einen *M*⁺ von 204 auf (C₁₅H₂₄ = 204,36). D zeigte IR-Banden bei 3070w, 1657w und 879w; bei A und B hingegen fehlten Banden in diesen Frequenzbereichen. Das MS und das IR von D (wahrscheinlich (±)-Copacamphen (45)) war mit den entsprechenden Spektren von C ((±)-Sativen (7)) praktisch identisch.

8. Die Hydroxylierung zu (±)-cis-Sativendiol ((1RS,2SR,3SR,6SR,8SR,9SR,10RS)-3-Isopropyl-6-methyl-7-methylidencyclo[4.4.0.0^{2,8}]decan-9,10-diol; 9). Eine Lsg. von 0,013 g (0,05 mmol) OsO₄ in 0,5 ml trockenem Et₂O wurde unter Rühren bei RT. mit einer Lsg. von 0,009 g (0,044 mmol) 8 und 0,139 g Pyridin in 0,5 ml trockenem Et₂O versetzt. Die dunkle Lsg. wurde nach 3 h Rühren bei RT. mit einer Lsg. von 0,024 g NaHSO₃ in 0,25 ml Pyridin und 0,38 ml H₂O versetzt, weitere 3 h gerührt, danach mit 9 ml H₂O und 3 ml 4N HCl verdünnt und mit 9 ml Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde mit je 10 ml H₂O und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Kugelrohr-Destillation des Rückstandes bei 110–130°/0,0001 Torr lieferte 0,009 g (86%), nach GC (A) > 95%-reines 9, als farbloses, hochviskoses Öl, das nach Aufkratzen und Stehenlassen bei –20° teilweise kristallisierte. Umkristallisierung aus MeCN ergab nach ¹H-NMR reinstes 9 als Pulver, Schmp. 55–58° ([*η*]_D: 56–57°). ¹H-NMR, IR und MS waren mit den in [5] für 9 beschriebenen identisch.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Sigrist, M. Rey, A. S. Dreiding, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 944.
- [2] P. de Mayo, R. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3275.
- [3] L. A. Smedman, E. Zavarin, R. Teranishi, K. Snajberk, T. R. Mon, *Phytochemistry* **1969**, 8, 1457, 1471.
- [4] F. Dorn, P. Bernasconi, D. Arigoni, *Chimia* **1975**, 29, 24.
- [5] M. Nukina, H. Hattori, S. Marumo, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2542.
- [6] a) J. E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6821; b) *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3731; c) E. Piers, M. B. Geraghty, M. Soucy, *Synth. Commun.* **1973**, 3, 401; d) G. L. Hodgson, D. F. MacSweeney, T. Money, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2113; e) C. R. Eck, G. L. Hodgson, D. F. MacSweeney, R. W. Mills, T. Money, *ibid.* **1974**, 1938; f) E. Piers, M. B. Geraghty, R. D. Smilie, M. Soucy, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2849; g) H. Hagiwara, M. Miyashita, H. Uda, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3723; h) P. Bakuzis, O. O. S. Campos, M. L. F. Bakuzis, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3261; i) M. Yanagiya, K. Kaneko, T. Kaji, T.

- Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1761; j) R. L. Snowden, *ibid.* **1981**, 101; k) W. Oppolzer, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1154; l) R. L. Snowden, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3277.
- [7] a) E. Piers, H. P. Isenring, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 221; b) *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1039; c) J. E. McMurry, M. G. Silvestri, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3953.
- [8] W. T. Brady, R. Roe, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4618.
- [9] M. Rey, S. M. Roberts, A. S. Dreiding, A. Roussel, H. Vanlierde, S. Toppet, L. Ghosez, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 703.
- [10] W. T. Brady, E. F. Hoff, Jr., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3733.
- [11] J. C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2444.
- [12] P. A. Grieco, G. F. Majetich, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4226.
- [13] a) O. Wallquist, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1876; b) *idem, ibid.* 1891.
- [14] B. Szechner, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 21.
- [15] M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2225.
- [16] V. A. Mironov, E. V. Sobolev, A. N. Elizarova, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1939; S. McLean, P. Haynes, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2385; *Tetrahedron* **1965**, 21, 2329.
- [17] C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2226.
- [18] a) W. L. Mock, M. E. Hartmann, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 459; b) K. Nagao, M. Chiba, S. W. Kim, *Synthesis* **1983**, 197; c) V. Dave, E. W. Warnhoff, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4622; d) H. J. Liu, S. P. Majumdar, *Synth. Commun.* **1975**, 5, 125.
- [19] H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3010, 6510; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2617.
- [20] P. Cachia, N. Darby, T. C. W. Mak, T. Money, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1172.
- [21] P. K. Jadhav, U. R. Nayak, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4855.
- [22] S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 368.
- [23] M. Kolbe, L. Westfelt, *Acta Chem. Scand.* **1967**, 21, 585.
- [24] M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187.