

Trimethylsilylcyanid als Umpolungsreagens, XIII¹⁾

Synthese von Acyloinen und deren intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Klaus Fischer²⁾ und Siegfried Hünig*Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 7. Juli 1986

Die Additionsprodukte **5** von Trimethylsilylcyanid an verschiedene α,β -ungesättigte Aldehyde reagieren nach Deprotonierung in sehr hoher α -Regioselektivität mit dem Dienal **8** zu den Addukten **11a–c**. Entschützen überführt **11a–c** in die Edukte **14a–c** für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die z. T. bei Raumtemperatur mit hohen Ausbeuten abläuft. In der hier gewählten Modellreaktion entstehen dabei mit sehr hoher Selektivität bisher unbekannte *cis*-Octalingerüste **16a–c**. Diese besitzen zusätzlich eine Acyloinfunktion, deren Hydroxylgruppe stereospezifisch in *trans*-Stellung zu den Brückenkopfsubstituenten erscheint.

Trimethylsilyl Cyanide — A Reagent for Umpolung, XIII¹⁾

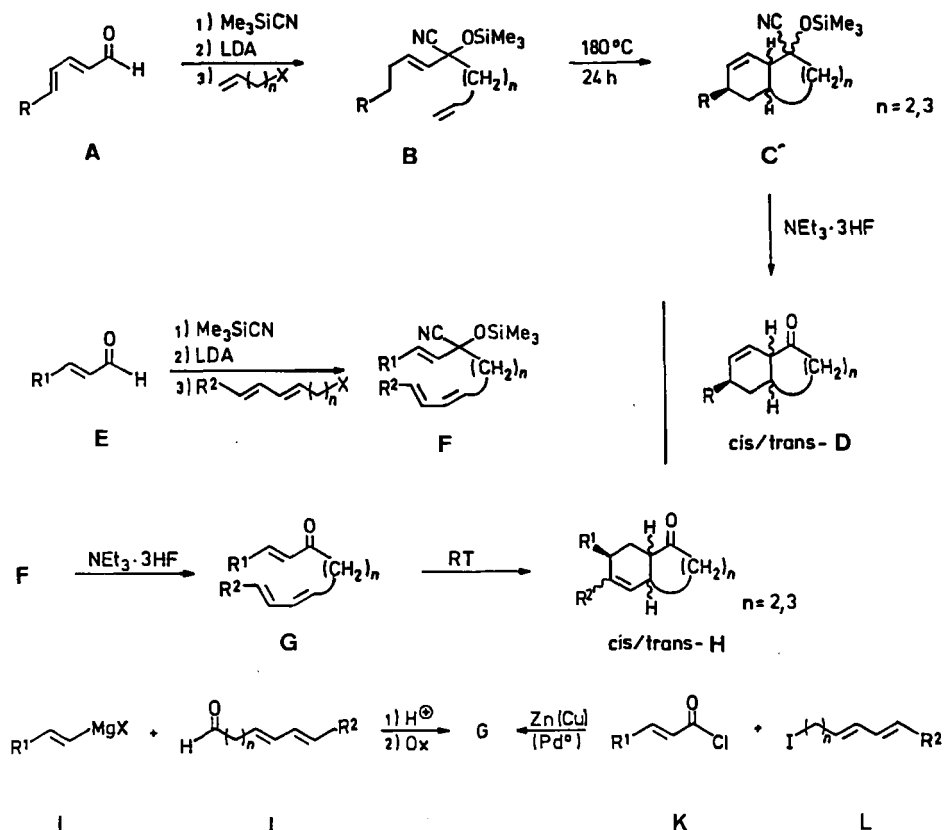
Syntheses of Acyloins and their Intramolecular Diels-Alder Reactions

Addition products **5** from trimethylsilyl cyanide and some α,β -unsaturated aldehydes after deprotonation react with dienal **8** to yield adducts **11a–c**. By deprotection **11a–c** are transformed into **14a–c**, a new starting material for intramolecular Diels-Alder reactions, which partly proceed at room temperature with high yields. In this model reaction with very high stereoselectivity new *cis*-octalins **16a–c** are formed, which also carry an acyloin function. Its hydroxy group is stereospecifically located in a *trans*-position relative to the bridgehead substituents.

Die Vorzüge der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum regio- und teilweise auch stereoselektiven Aufbau von bi- (und poly-)cyclischen Ringsystemen mit definiertem Substituentenmuster³⁾ lassen sich nur voll ausschöpfen, wenn ergiebige Synthesewege für die Dien/Dienophil-Edukte zur Verfügung stehen. Als nützliche Erweiterung der bisherigen Synthesepalette wurde in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ ein Weg mitgeteilt, auf dem die Edukte **B** gut zugänglich sind: Das Dienal **A** läßt sich nach Addition von Trimethylsilylcyanid mit Lithium-diisopropylamid glatt deprotonieren (umpolen) und mit den passenden Alkylierungsmitteln zu **B** umsetzen (Schema 1). Dieser Weg erwies sich auch deshalb als vorteilhaft, weil für die anschließende intramolekulare Cycloaddition zu **C** ohnehin der sp^2 -Charakter der desaktivierenden Carbonylgruppe durch eine geeignete Schutzfunktion aufgehoben werden muß¹⁾. Da aus **C** die Schutz- und Umpolungs-

gruppe unter sehr milden Bedingungen abspaltbar ist, sind die bicyclischen Enone **D** ohne Isomerisierung der Doppelbindung auf diesem Wege gut zugänglich¹⁾.

Schema 1



Eine grundsätzlich unterschiedliche Situation liegt vor, wenn auf dem Wege **E**→**F** der Dienophilteil umgepolt und der Dienteil als Alkylierungsmittel eingesetzt wird. Hier ist die Entfernung der Schutzgruppe aus **F** geboten, damit die Carbonylgruppe in **G** ihre aktivierende Wirkung entfalten kann. Tatsächlich tritt mit Edukten vom Typ **G** die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zu **H** häufig schon bei Raumtemperatur und mit erhöhter *cis*-Selektivität der Ringverknüpfung ein⁴⁾. Das Problem reduziert sich hier auf die zweckmäßigste Synthese von **G**. Obwohl der Umpolungsweg **E**→**F**→**G**⁵⁾ durchaus mit dem „klassischen“ Weg **I**→**J**→**G**⁶⁾ konkurrieren kann, dürfte die direkte Ketonsynthese aus den Säurechloriden **K** und den Alkylhalogeniden **L** vorzuziehen sein, zumal vorzügliche Ausbeuten erzielt werden^{7,8)}.

Der Umpolungsweg zu **G** erscheint daher nur dann besonders attraktiv, wenn auf ihm eine weitere, sonst nicht zugängliche Funktion eingeführt werden kann.

Dies trifft für eine α -Hydroxyfunktion zu. Die damit zugänglichen Acyloine⁹⁾ mit einer für Folgereaktionen interessanten Funktionalität sind unseres Wissens bisher nicht für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt worden. Die vorliegende Abhandlung beschreibt diese neue Variante. Die Modellreaktion beschränkt sich auf die Synthese von α -Hydroxyoctalonen, da bekannt ist, daß die Cycloaddition $G \rightarrow H$ ($n = 3$), also die Bildung von 6/6-Ringsystemen, besonders glatt und mit hoher *cis*-Stereoselektivität erfolgt¹⁰⁾.

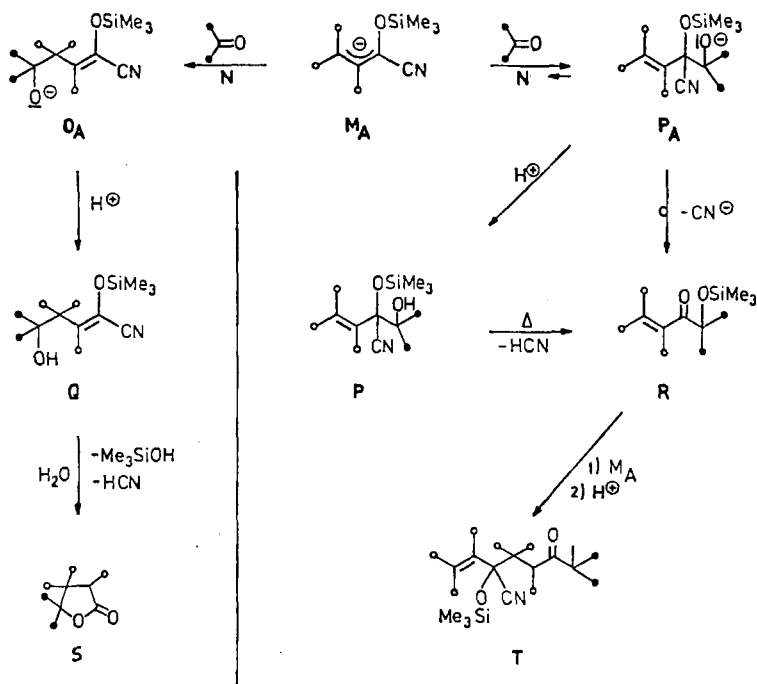
1. Synthese der Dien-Dienophil-Edukte und ihre intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

1.1 Bisherige Befunde (Schema 2)

Die Additionsprodukte von Trimethylsilylcyanid an verschiedene α,β -ungesättigte Aldehyde lassen sich glatt mit Lithium-diisopropylamid in die Anionen vom allgemeinen Typ M_A überführen^{9b-d)}. Diese reagieren sehr rasch mit Carbonylverbindungen N, jedoch in Abhängigkeit von den Partnern und den Bedingungen zu unterschiedlichen Produkten, wie Schema 2 verdeutlicht.

Die kinetisch kontrollierte α -Addition¹¹⁾ von N an M_A führt zu den Addukt-Anionen P_A . Diese gehen in Abhängigkeit von den Komponenten und der Temperatur entweder schon im Reaktionsmedium oder auch erst bei der Aufarbeitung

Schema 2. Mögliches Produktspektrum der Reaktion des ambidenten Anions M_A mit Carbonylverbindungen



unter 1,4-*O,O'*-Silylgruppenwanderung und Cyanidabspaltung leicht in das *O*-Silylacyloin **R** über^{9c)}. In den Fällen, in denen sich das Primäraddukt **P** isolieren läßt, geht es für **N** = Aldehyd beim Destillieren glatt in **R** über. Setzt man ein zu **M_A** verwandtes Anion ein, das statt einer *O*-Silyl- eine *O*-Ethoxyethylgruppe besitzt, so läßt sich das **P**-analoge γ -Produkt leichter fassen. Bei unsubstituierter γ -Stellung wandelt sich jedoch bei 0°C das **P_A**-Analoge voll in das thermodynamisch kontrollierte **O**-Analoge um, das bei der sauren Hydrolyse schließlich in ein Lacton vom Typ **S** übergeht¹³⁾. Mit der Reaktionsfolge **M_A** \rightarrow **O_A** \rightarrow **Q** \rightarrow **S** ist auch im vorliegenden Falle zu rechnen. Sie muß zum Aufbau der gewünschten Edukte vom Typ **P** oder **R** nach Möglichkeit genauso unterdrückt werden wie die vorzeitige Bildung von **R** in der Reaktionslösung. Dieses findet dort noch unverbrauchtes Nucleophil **M_A** vor, mit dem es unter Michael-Addition zu dem hier unerwünschten 2:1-Addukt **T** weiterreagiert^{9c)}.

1.2 Reaktionen mit Heptanal (2) als Modellelektrophil

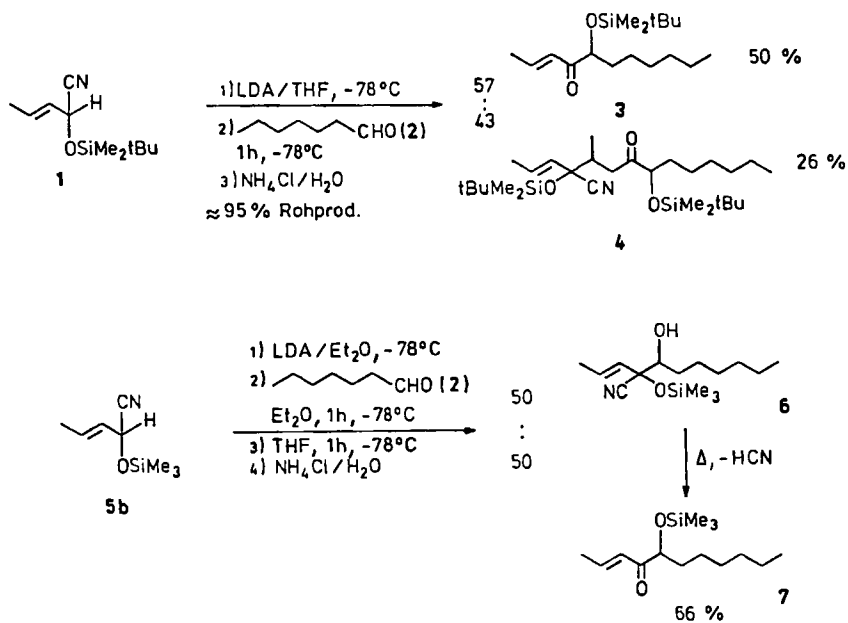
Beim Einsatz von umgepoltem Crotonaldehyd **5b** mit verschiedenen Carbo-nylverbindungen war bereits beobachtet worden, daß von den genannten Nebenreaktionen nur die Reaktionsfolge **P_A** \rightarrow **R** \rightarrow **T** eine Rolle spielt^{9c)}. Sie läßt sich unter der Bedingung unterdrücken, daß die Reaktion **P_A** \rightarrow **R** wesentlich langsamer abläuft als die vorgeschaltete Reaktion **M_A** + **N** \rightarrow **P_A**. Umfangreiche Versuche^{2,12)} ergaben, daß sich die unerwünschte Umlagerung **P_A** \rightarrow **R** stark verzögern läßt durch

- 1) Ersatz der Trimethyl- durch die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (vgl. Hydrolysegeschwindigkeit der entsprechenden Silylether¹⁴⁾),
- 2) Verminderung der Nucleophilie des Alkoholat-Sauerstoffs in **P_A** durch stärkere Ionenpaarbildung (Li^+ /Diethylether statt Li^+ /Tetrahydrofuran)^{2,12)}.

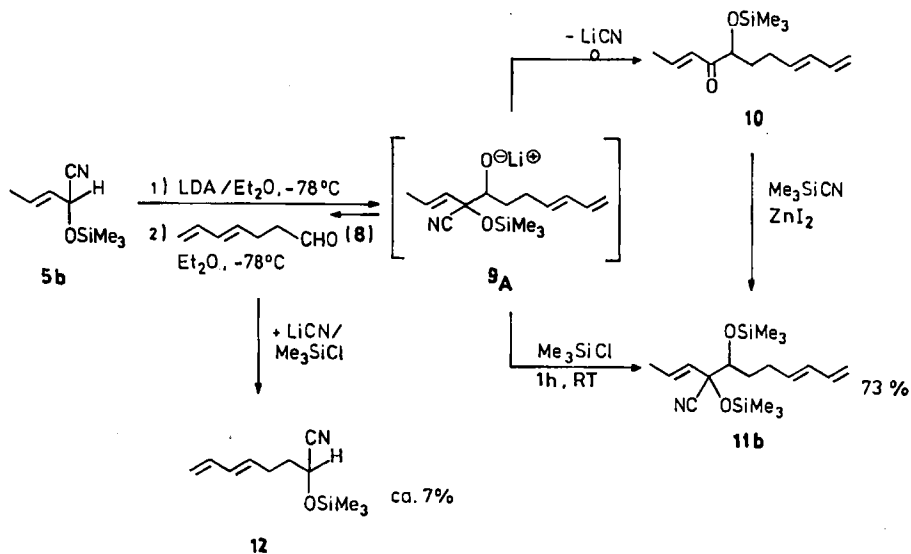
Mit Heptanal (2) als Modellelektrophil reicht die erste Maßnahme nicht aus: Das aus **1** mit LDA in Tetrahydrofuran erzeugte Anion liefert mit **2** die 1:1- und 2:1-Addukte **3** und **4** im Verhältnis 57:43. Überraschenderweise unterbleibt aber die Bildung des 2:1-Adduktes selbst in Gegenwart einer Trimethylsilylgruppe (**5b**) gänzlich, wenn in Diethylether gearbeitet wird. Dabei kann man durch nachträglichen Zusatz von Tetrahydrofuran in Verbindung mit der Aufarbeitung durchaus noch die Silylgruppenwanderung auslösen. Unter diesen Bedingungen lieferte **5b** ein 1:1-Gemisch von **6** und **7**, dessen Destillation **6** unter HCN-Abspaltung in **7** überführt.

Die Versuchführung (**5b** \rightarrow **6** + **7**) ist demnach für die geplante Eduktsynthese brauchbar, nicht aber die Reinigungsoperation. Die thermische Umlagerung **6** \rightarrow **7** würde bei Anwesenheit einer Dieneinheit im Elektrophil im Produkt zu einer spontanen Diels-Alder-Reaktion bei unnötig hohen Temperaturen führen und damit wahrscheinlich deren hohe *cis*-Selektivität vermindern⁴⁾. Aus diesem Grund muß im Rohproduktgemisch sowohl die OH- als auch die CO-Funktion geschützt werden. Zu diesem Zwecke werden die folgenden Reaktionsansätze vor der Aufarbeitung zunächst mit Trimethylsilylchlorid und anschließend mit Trimethylsilylcyanid versetzt. Schema 4 illustriert den Sinn dieser Nachbehandlung am Beispiel der Komponenten **5b** und **8**.

Schema 3

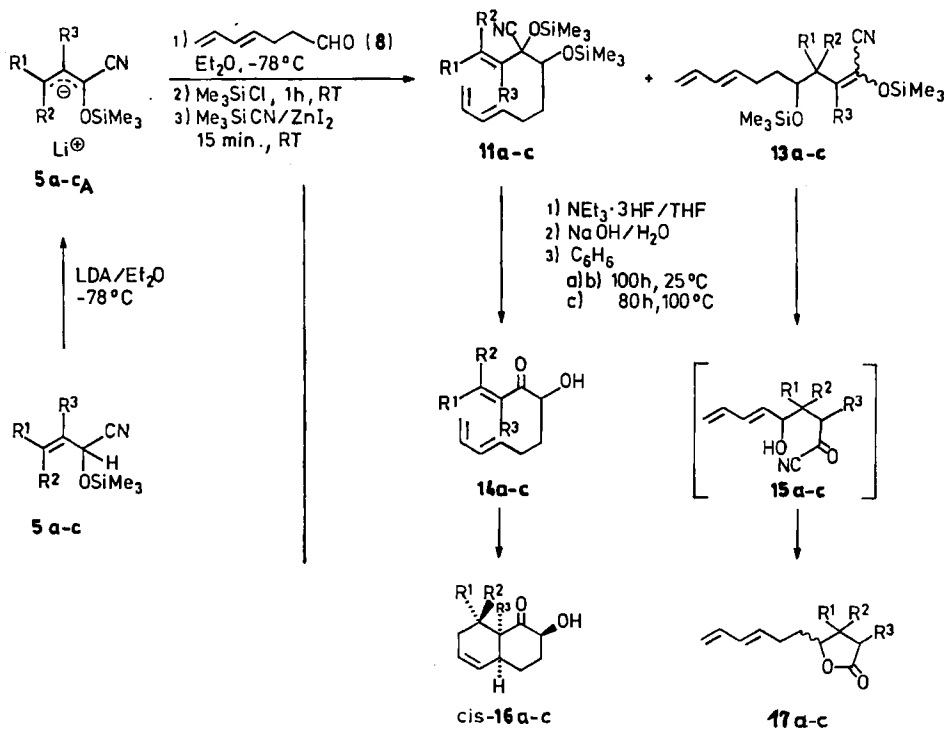


Schema 4



Das aus **5b** und **8** entstandene Addukt **9_A** stabilisiert sich teilweise in der Reaktionslösung zu **10** (vgl. **5b** → **7**). Durch Zusatz von Trimethylsilylchlorid läßt sich **9_A** als das gewünschte **11b** abfangen, das auch aus dem im Rohproduktgemisch enthaltenen **10** durch Nachbehandeln mit Trimethylsilylcyanid entsteht. Fraktionierende Destillation liefert schließlich 73% **11b** neben einem Gemisch von **11b** und **12** (60:40). **12** bildet sich offenbar aus nicht umgesetztem **8**. Es wurde durch authentisches Material (aus **8** und Trimethylsilylcyanid, 82%) identifiziert.

Schema 5. Synthese der Dien-Dienophil-Edukte **11a–c** und ihre intramolekulare Cycloaddition zu *cis*-**16a–c**



| R ¹ | R ² | R ³ | Geschützte Produkte | | Cyclisierungsprodukte | |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | | | 11 | (% Ausb.) | 13 | (% Ausb.) |
| 5a | H | H | 11a | (53) ^{a)} | 13a | (53) ^{a)} |
| 5b | Me | H | 11b | (73) | 13b | (2) ^{c)} |
| 5c | Me | Me | 11c | — ^{d)} | 13c | (0) ^{e)} |

^{a)} Ausbeute **11a** + **13a** = 53%. — ^{b)} *cis:trans* = 57:43. — ^{c)} Im Reinprodukt abgeschätzt. — ^{d)} Rohprodukt weiter verarbeitet. — ^{e)} **13c** und **15c** sind nicht nachweisbar. —

^{f)} Bezogen auf das isolierte offenkettige Acyloin. — ^{g)} Diastereomerenreinheit ca. 92%.

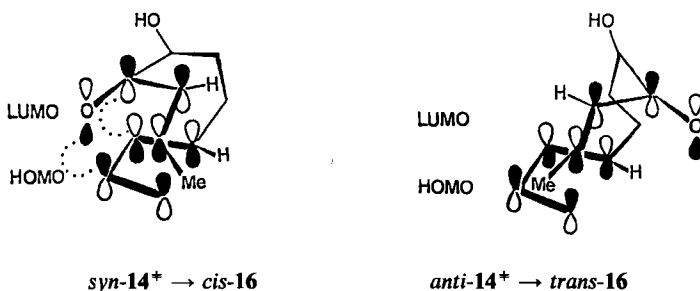
1.3 Reaktion der umgepolten Aldehyde **5a–c** mit 4,6-Heptadienal (**8**) und intramolekulare [4+2]-Cycloaddition

Mit dem entwickelten Synthesekonzept läßt sich die angestrebte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu den Acyloinen *cis*-**16a–c** mit guten Ausbeuten verwirklichen (Schema 5). Allerdings zeigen dabei die umgepolten Aldehyde **5a–c** in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster charakteristische Unterschiede. So addiert infolge fehlender γ -Substitution das aus **5a** erzeugte ambidente Anion **5a_A** den Aldehyd **8** nicht nur in α -, sondern auch in γ -Stellung, wobei schließlich **11a** und **13a** entstehen. Bei Entfernung der Schutzgruppen geht **13a** entsprechend der Reaktionsfolge **Q**→**S** in das Lacton **17a** über, wahrscheinlich über das Acylcyanid **15a** als Zwischenstufe. Das Hydroxyketon **14a** ist nicht rein zu fassen, da es sich rasch in das gewünschte Cycloaddukt *cis*-**16a** umwandelt.

Das aus **9b** freigesetzte Acyloin **14b** zeigt bereits nach wenigen Minuten bei Raumtemperatur beginnende Cycloaddition zu *cis*-**16b** ($^1\text{H-NMR}$, C_6D_6 : 0.83 ppm, d, 3H; $J = 7.50$ Hz, CH_3 ; IR: 1700 cm^{-1} , $\text{C}=\text{O}$), die nach 100 Stunden beendet ist. Die Gesamtausbeute an **16b** von 53% (bezogen auf **5b**) wird auch ohne Isolierung der Zwischenstufen nahezu erreicht (48% **16b**).

Das Lacton **17b**, entstanden als Folge eines γ -Angriffs von **8** auf **5b_A**, tritt im Destillat von **11b** nur in Spuren ($\approx 2\%$) auf. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei doppelter γ -Substitution in **5**, wie sie bei **5c** vorliegt, ein γ -Angriff von **8** auf **5c_A** nicht mehr nachzuweisen ist. Dafür läßt sich das aus **11c** erzeugte Acyloin **14c** nach Blitzchromatographie mit 47% Ausbeute (bezogen auf **5c**) rein isolieren, da die intramolekulare Cycloaddition von **14c** zu **16c**, entsprechend den bekannten Substituenteneffekten¹⁵, erst bei höherer Temperatur einsetzt (nach 80 Stunden bei 100°C 78% **16c**). Vermutlich ist die höhere Temperatur dafür verantwortlich, daß **16c** nur zu 92% aus dem *cis*-Ringsystem besteht (neben 8% eines nicht identifizierten weiteren Diastereomeren), während bei **16a** und **16b** ausschließlich die *cis*-Ringverknüpfung nachweisbar ist (s. u.). Die präparativ erwünschte hohe *cis*-Selektivität beruht wahrscheinlich auf dem energiearmen *syn*-Übergangszustand, dessen *endo*-Anordnung der Carbonylfunktion über dem 1,3-Dien energie-senkende sekundäre Orbitalwechselwirkungen ermöglicht¹⁶. Diese für intermolekulare Diels-Alder-Reaktion geltende „*endo*-Regel“ ist hier anwendbar, weil die

Schema 6. Übergangszustand **14**→**16** für die Ausbildung *cis*- bzw. *trans*-verknüpfter Sechsringe am Beispiel von **14b**

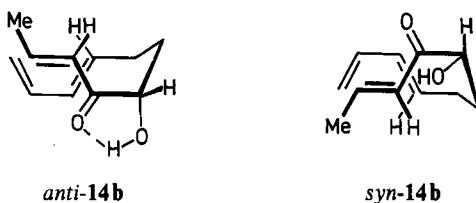


Brückenlänge $l = 4$ die spannungsfreie Ausbildung des erforderlichen Übergangszustandes erlaubt⁴⁾.

Bemerkenswert ist die Diastereospezifität hinsichtlich der 2-OH-Gruppe: Sie tritt in **16a–c** ausschließlich in *trans*-Position zu den Substituenten (H, CH₃) in 4a- und 8a-Stellung auf.

Nimmt man an, daß die bei Acyloinen üblichen Wasserstoffbrücken auch im Übergangszustand erhalten bleiben, dann kommt bei **14** nur eine *anti*-Orientierung der OH-Gruppe in bezug auf die En-Substituenten R³ in Frage, aus der im entstehenden Bicyclus **16** (bei *cis*-Verknüpfung) die zur OH-Gruppe *trans*-ständigen Brückenkopfpositionen entstehen. Bei einer *syn*-Anordnung der OH-Gruppe geht, wie am Beispiel **14b** → **16b** abzulesen ist, die Wasserstoffbrücke verloren.

Schema 7. Mögliche Orientierungen der OH-Gruppe in **14b** im Übergangszustand für die *cis*-Ringverknüpfung



Die gezeigten Anordnungen benutzen für die Brückenglieder eine Wannenkonformation, die bevorzugt sein soll¹⁷⁾; jedoch gilt das Argument der Wasserstoffbrücke auch für eine Sesselkonformation.

2. Konfigurationsermittlung der Hydroxyoctalone **16a–c**

Bei den durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion erhaltenen Acyloinen ist zu klären: 1) Die Verknüpfung der beiden Ringe (*cis/trans*); 2) die Lage der OH-Funktion in 2-Position relativ zur Ringverknüpfung und 3) die Stellung der 8-Methylgruppe in **16b**. Aus der *E*-Konfiguration des En-Teiles der Vorstufen **11b** und **14b** folgt im Cycloaddukt **16b** die *cis*-Anordnung der 8-Methylgruppe und des 8a-Protons. Mit dieser Information läßt sich aus den voll aufgelösten ¹H-400-MHz-Spektren durch Doppelresonanzexperimente (Einstrahlung bei 2-H, 4a-H und 8a-H) die Konfiguration von **16b** bestimmen. Danach beträgt die Kopplungskonstante zwischen den Brückenkopfprotonen 4a-H und 8a-H 6.30 Hz. Sie liegt damit in der für *cis*-Ringverknüpfung typischen Größenordnung¹⁸⁾. Außerdem ist zwischen 2-H und 8a-H eine 1,3 (W-)-Kopplung von 1.65 Hz nachweisbar, die eine *cis*-coplanare Anordnung der beiden Partner voraussetzt. Diese zeigt somit eine *trans*-Stellung der 2-OH-Gruppe bezüglich der Protonen 4a-H und 8a-H und somit auch der 8-Methylgruppe an. Die gleichartigen Daten weisen auch **16c** eine entsprechende Konfiguration zu.

Für **16a**, das eine angulare Methylgruppe besitzt, läßt sich die erwartete *cis*-Verknüpfung der beiden Sechsringe aus der chemischen Verschiebung des ¹³C-

Signals der 8a-Methylgruppe ermitteln. Diese entspricht mit $\delta = 26.5$ nahezu der in *cis*-8a-Methyl-1-decalon gefundenen von 25.5 ppm¹⁹⁾, während das gleiche ¹³C-Signal im *trans*-Isomeren bei 15.7 ppm²⁰⁾ erscheint.

Auch die Konfiguration der 2-OH-Gruppe in **16a** (*trans* bezüglich 4a-H) entspricht derjenigen in **16b** und **16c**: von den gefundenen Kopplungskonstanten für die Atome 2-H bis 4a-H im ¹H-NMR-Spektrum stimmen elf für alle drei Cycloaddukte **16** nahezu überein.

3. Schlußfolgerungen

Die Umpolung α,β -ungesättigter Aldehyde mit Trimethylsilylcyanid und ihre Reaktion mit geeigneten Dienalen führt in glatter Reaktion zu Edukten für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vom Typ **11** bzw. **14**, die in Nachbarschaft zur En-Einheit eine Acyloin-Funktion besitzen. Die intramolekulare [4 + 2]-Cycloaddition verläuft nicht nur in hoher Ausbeute, sondern auch mit ungewöhnlich hoher Stereoselektivität: In den entstehenden Octalonen liegen die beiden Sechsringe ausschließlich (**16a, b**) oder weitgehend (**16c**) in *cis*-Verknüpfung vor. Darüber hinaus nimmt die Hydroxylgruppe ausschließlich *trans*-Stellung zu den Brückenkopfsupstituenten ein. Damit ist der sterisch einheitliche Typ **16** mit bisher unbekanntem Substituentenmuster für weitere stereoselektive Reaktionen an den drei Funktionen des Bicyclus prädestiniert.

Der vorübergehende Schutz beider Funktionalitäten im Edukt (hier **9**) ist nur erforderlich, wenn dieses, wie im vorliegenden Modellfall, isoliert werden soll. Für praktische Zwecke dürfte es genügen, das Eduktgemisch vom Typ **P** und **R** zu entschützen und die Cycloaddition im Rohprodukt ablaufen zu lassen.

Es ist zu erwarten, daß sich mit der gleichen Methode außer 6/6- auch 5/6- und 6/7-Bicyclen mit Acyloinfunktion aufbauen lassen. Da Ketone ebenfalls als Elektrophil fungieren können^{9c,11)}, sollten sich auch bicyclische Acyloine mit tertiärer Hydroxylgruppe gewinnen lassen, so daß bei Folgereaktionen die Bildung intermediärer Endiole und damit eine Epimerisierung der OH-Gruppe ausgeschlossen ist.

Wir danken den Firmen *Hoechst AG*, Frankfurt/Main, und *Wacker-Chemie*, Burghausen, für verschiedene Chemikalien, der Firma *Riedel-de Haën*, Seelze, für die Überlassung von Triethylamin-tris(hydrofluorid). Außerdem danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für die Förderung dieser Untersuchung.

Experimenteller Teil

Geräte, Solvenzien u.s.w. vgl. Lit.¹⁾.

AAV-1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur nucleophilen Acylierung: In einem im Wasserstrahlvakuum ausgeheizten und mit N₂ belüfteten Einhalskolben mit Dreiweghahn und aufgesetzter Serumkappe werden 1.0 Äquivalente Diisopropylamin in absol. THF oder Et₂O vorgelegt und nach Abkühlung auf -78°C mit 1.0 Äquivalenten *n*-BuLi (1.50–2.50 M in *n*-Hexan) versetzt. Nach 15 min tropft man mit Hilfe einer Einwegspritze 1.00 Moläquivalente **1** oder **5** in absol. THF oder Et₂O langsam zu (10–15 min) und läßt die gelborange bis rotbraune Lösung bzw. zitronengelbe Suspension weitere 30 min bei -78°C reagieren.

Anschließend werden 1.00 Moläquivalente **2** oder **8**, gelöst in absol. THF oder Et₂O, zugegeben, und die Reaktionsmischung wird die im jeweiligen Versuch angegebene Zeit bei der betreffenden Temp. nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß AAV-2 oder AAV-3.

AAV-2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur wäßrigen Aufarbeitung nach den nucleophilen Acylierungsreaktionen: Die Reaktionsmischung aus AAV-1 wird mit kalt gesättigter, wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt (10 ml pro 10.0-mmol-Ansatz). Man trennt die wäßrige Phase ab, extrahiert mit 3 × 10 ml Petrolether (Sdp. 30–50°C) und wäscht die vereinigten organischen Phasen anschließend mit NH₄Cl-Lösung bis zur neutralen Reaktion. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird das Solvens im Rotavapor abgezogen und das — zumeist als gelboranges bis braunes Öl anfallende — Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum gereinigt.

AAV-3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur wasserfreien Aufarbeitung nach den nucleophilen Acylierungsreaktionen: Die Reaktionsmischung aus AAV-1 wird nach Erwärmung auf Raumtemp. im Rotavapor eingengt und der Rückstand in n-Pentan aufgenommen. Unlösliche Feststoffe werden abgetrennt. Die Reinigung des nach Entfernen des Solvens verbleibenden Rohprodukts erfolgt analog AAV-2 durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum.

AAV-4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Desilylierung der nucleophilen Acylierungsprodukte mit Triethylamin-tris(hydrofluorid) (NEt₃ · 3 HF) in THF: 10.0 mmol des Produkts aus AAV-2 oder AAV-3 werden in etwa 10 ml absol. THF unter Rühren bei Raumtemp. mit 1.61 g (10.0 mmol) NEt₃ · 3 HF in 10 ml absol. THF versetzt. Man beobachtet eine spontane Gasentwicklung (Me₃SiF), die nach ca. 5 min beendet ist. Nach 30–60 min gibt man etwa 10 ml H₂O zu und rührt noch 5 min bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von 30 ml Et₂O wird die wäßrige Phase abgetrennt, ihr pH-Wert sollte dabei ungefähr 4–5 betragen, anderenfalls muß nochmals mit H₂O nachgewaschen werden. Die organische Phase wird mit 2 × 5 ml 1 N NaOH ausgeschüttelt. Nach Abtrennen der Natronlauge wird die organische Phase noch ein- bis zweimal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen und mit MgSO₄ oder Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des nach Abziehen des Solvens erhältlichen Rohprodukts erfolgt durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum bzw. durch Blitzchromatographie an Kieselgel.

Reaktion von (E)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-pentennitril (1) mit Heptanal (2) zu (E)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-undecen-4-on (3) und (E)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-3-oxodecyl]-3-pentennitril (4): Zu der nach AAV-1 aus 443 mg (2.00 mmol) **1** mit 2.00 mmol LDA in insgesamt 3 ml absol. THF erzeugten gelben Suspension tropft man nach 30 min bei –78°C 228 mg (2.00 mmol) **2** in 1 ml absol. THF (5 min). Der Niederschlag verschwindet dabei zunächst unter Bildung einer blaßgelben Lösung, aus der sich nach etwa 15 min erneut ein — diesmal nahezu farbloser — Feststoff (LiCN) abzuscheiden beginnt. Man läßt insgesamt 1 h bei –78°C nachrühren und versetzt anschließend mit 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung. Nach Aufarbeitung gemäß AAV-2 verbleiben 590 mg eines gelben Öls als Gemisch aus **3** und **4** im Verhältnis 57:43 (¹H-NMR, 60 MHz/CDCl₃), aus dem sich die niedriger siedende Komponente **3** durch Kugelrohrdestillation bei 100°C/5 · 10^{–2} Torr abtrennen läßt (Rohausbeute 340 mg, 57%). Die anschließende Reinigung von 160 mg durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (20 × 20 cm, Merck PSC-Fertigplatten SiO₂ F₂₅₄ mit Konzentrationszone; dreimalige Entwicklung mit CCl₄; Eluieren mit Et₂O) und erneute Destillation (100°C/5 · 10^{–2} Torr) ergeben 140 mg (50%) **3**. Die Isolierung des Bisaddukts **4** erfolgt durch präp. DC von 100 mg des Rückstands der Kugelrohrdestillation (190 mg) unter Verwendung von Benzol als Laufmittel (einmalige Entwicklung; restliche Bedingungen analog **3**). Nach der

Chromatographie wird mit n-Pentan eluiert, die Lösung vom Kieselgel abfiltriert (0.2 μ m PFTE-Membranfilter TE 35 der Firma Schleicher und Schüll) und das Solvens im Rotavapor abgezogen. Trocknen des Rückstands bei 25°C/2 \cdot 10⁻⁴ Torr liefert 70.0 mg **4** (26%) als farbloses, zähviskoses Öl. In den Rohproduktspektren finden sich weiterhin Hinweise auf geringe Mengen von 2-Hydroxyoctannitril (Heptanalcyanhydrin)²¹: IR (Film): 3440 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (60 MHz/CDCl₃): δ = 4.42 (t, 1H, *J* = 6.00 Hz, CH₂CH—CN).

Reaktion von (E)-2-(Trimethylsilyloxy)-3-pentennitril (5b) mit 2 zu (E)-2-(1-Hydroxyheptyl)-2-(trimethylsilyloxy)-3-pentennitril (6) und (E)-5-(Trimethylsilyloxy)-2-undecen-4-on (7): 1.69 g (10.0 mmol) **5b** werden gemäß AAV-1 mit 10.0 mmol LDA in 12 ml absol. Et₂O metalliert und zur gelborangen Lösung nach 30 min bei -78°C 1.14 g (10.0 mmol) **2** in 2 ml absol. Et₂O gegeben. Zur nunmehr blaßgelben Lösung tropft man nach 1 h bei -78°C langsam 15 ml absol. THF, läßt die unverändert vorliegende Reaktionsmischung 1 weitere h bei -78°C rühren und versetzt anschließend mit 5 ml NH₄Cl-Lösung. Nach Aufarbeitung gemäß AAV-2 verbleiben 2.60 g einer orangen Flüssigkeit als Gemisch aus **6** und **7** im Verhältnis 50:50 (¹H-NMR, 60 MHz/CDCl₃) neben geringen Mengen **1** und 2-Hydroxyoctannitril²¹) (s. o.). Kugelrohrdestillation bei 90–95°C/5 \cdot 10⁻¹ Torr liefert neben 100 mg Vorlauf (**5b**, 2-Hydroxyoctannitril) 1.70 g (66%) **7**. Die Identifizierung von **6**, das sich bei der Destillation in **7** umwandelt und daher nicht rein isoliert werden kann, erfolgt aus den Rohproduktspektren anhand folgender Daten: IR (Film): 3480 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (60 MHz/CDCl₃): δ = 0.05 (s, 9H, 2-OSiMe₃); 5.38 (dq, 1H, *J* = 15.75, 1.50 Hz, CH₃CH=CH—CN); 6.08 (dq, 1H, *J* = 15.75, 6.50 Hz, CH₃CH=CH—CN).

Reaktion von 5b mit (E)-4,6-Heptadienal (8) und Chlortrimethylsilan zu (6E)-2-[(E)-1-Propenyl]-2,3-bis(trimethylsilyloxy)-6,8-nonadiennitril (11b): 1.69 g (10.0 mmol) **5b** in 2 ml absol. Et₂O werden gemäß AAV-1 mit 10.0 mmol LDA in 10 ml absol. Et₂O metalliert und nach 30 min bei -78°C mit 1.10 g (10.0 mmol) **8**, gelöst in 2 ml absol. Et₂O, umgesetzt. Zur blaßgelben Lösung tropft man nach weiteren 30 min bei -78°C 2.17 g (20.0 mmol) absol. Me₃SiCl in 3 ml absol. Et₂O, läßt nach 10 min durch Entfernen des Kältebads rasch auf 25°C auftauen und rührt noch 1 h bei Raumtemp. Die trockene Aufarbeitung der resultierenden, gelben Suspension gemäß AAV-3 ergibt 3.35 g eines orangen Öls, das neben **11b** noch geringe Mengen der Verbindungen **10** und **12** enthält (¹H-NMR, 60 MHz/CDCl₃). Das Rohprodukt wird zur vollständigen Überführung von **10** in **11b** mit 100 mg (1.00 mmol) Me₃SiCN unter Zusatz einiger Kristalle ZnI₂ 15 min bei Raumtemp. behandelt und das überschüssige Reagens anschließend im Wasserstrahlvakuum wieder abgezogen. Die Kugelrohrdestillation des Rückstands i. Ölpumpenvak. liefert zwei Fraktionen:

Fraktion 1 (bis 60°C/1 \cdot 10⁻² Torr): 290 mg (12%) **12** und **11b** im Verhältnis 40:60 (¹H-NMR, 60 MHz/CDCl₃).

Fraktion 2 (85–90°C/1 \cdot 10⁻² Torr): 2.55 g (73%) **11b** als farblose Flüssigkeit.

Die Identifizierung der nicht rein isolierten Verbindung (2E,8E)-5-(Trimethylsilyloxy)-2,8,10-undecatrien-4-on (**10**) erfolgt aus den Rohproduktspektren anhand folgender Signale: IR (Film): 1695 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (60 MHz/CDCl₃): δ = 6.98 (dq, 1H, *J* = 15.50, 6.60 Hz, CH₃CH=CHCO). Analytische Daten von **12** siehe Tab. 1.

(E)-2-(Trimethylsilyloxy)-5,7-octadiennitril (12): 220 mg (2.00 mmol) **8** werden mit 218 mg (2.20 mmol) Me₃SiCN unter Zusatz einer Mikrospatelspitze ZnI₂ 3 h bei Raumtemp. umgesetzt (IR-spektroskopische Reaktionskontrolle anhand des Verschwindens der C=O-Bande von **8**). Die anschließende Kugelrohrdestillation bei 70°C/1 \cdot 10⁻¹ Torr liefert 350 mg (82%) **12** als blaßgelbe Flüssigkeit.

Desilylierung von **11b** zu (2*E*,8*E*)-5-Hydroxy-2,8,10-undecatrien-4-on (**14b**): 1.76 g (5.00 mmol) **11b** werden nach AAV-4 umgesetzt. Es resultieren 950 mg **14b** als gelborange Flüssigkeit in quantitativer Rohausbeute. **14b** wurde nach Aufnahme eines IR- und ¹H-NMR-Spektrums (laut d bei $\delta = 0.83$ sind bereits wenige min nach Isolierung des Rohprodukts ca. 5% *cis*-**16b** gebildet) sofort zur Cyclisierung eingesetzt.

Tab. 1. Analytische Daten der Verbindungen **3**, **4**, **7**, **11b**, **14b**, **c** und **12**

| Nr. | ¹ H-NMR (CDCl ₃) 90 MHz oder 400 MHz. [ppm] | Summenformel (Molmasse) |
|------------------------|--|--|
| | | Analyse C H N IR (Film) cm ⁻¹ |
| 3 | 0.05, 0.07 (s, 6H, 5-OSiMe ₂); 0.88 (s, 12H, 5-OSi-tBu, 11-H (Das Triplet von 11-H wird vom Singulett der tButylgruppe vollständig verdeckt.)); 1.30-1.80 (m, 10H, 6- bis 10-H); 1.90 (dd, 3H, $\underline{J}_{1,2} = 6.60$, $\underline{J}_{1,3} = 1.50$ Hz, 1-H); 4.07 (dd, 1H, $\underline{J}_{5,6} = 6.00$, 5.40 Hz, 5-H); 6.50 (dq, 1H, $\underline{J}_{3,2} = 15.60$ Hz, 3-H); 6.98 (dq, 1H, 2-H) | C ₁₇ H ₃₄ O ₂ Si (298.5) Ber. 68.39 11.48 Gef. 68.83 10.81 3040 (=CH); 1695 (C=O); 1630. |
| 4 | 0.03, 0.05, 0.16 (s, 12H, 2-OSiMe ₂ , 4'-OSiMe ₂) ^c ; 0.97, 1.02 (s, 24H, 2-OSi-tBu, 4'-OSi-tBu, 10'-H, 1'-CH ₃ (Das Triplet von 10'-H und das Dublett der 1'-CH ₃ -Gruppe sind von den beiden tButylsingulett verdeckt)); 1.30-1.80 (m, 10H, 5'- bis 8'-H); 1.78 (dd, 3H, $\underline{J}_{5,4} = 6.50$, $\underline{J}_{5,3} = 1.50$ Hz, 5-H); 2.25-3.12 (m, 3H, 1'-, 2'-H); 3.92-4.08 (m, 1H, 4'-H); 5.32 (dq, 1H, $\underline{J}_{3,4} = 15.75$ Hz, 3-H); 6.05 (dq, 1H, 4-H) | C ₂₈ H ₅₅ NO ₃ Si ₂ (509.9) Ber. 65.95 10.87 2.75 Gef. 65.92 11.14 2.39 3030 (=CH); 1715 (C=O) |
| 7 | 0.12 (s, 9H, 5-OSiMe ₃); 0.88 (t (breit), 3H, $\underline{J}_{11,10} = 6.60$ Hz, 11-H); 1.30-1.75 (m, 10H, 6- bis 10-H); 1.90 (dd, 3H, $\underline{J}_{1,2} = 6.60$, $\underline{J}_{1,3} = 1.50$ Hz, 1-H); 4.07 (dd, 1H, $\underline{J}_{5,5} = 6.60$, 5.40 Hz, 5-H); 6.48 (dq, 1H, $\underline{J}_{3,2} = 15.60$ Hz, 3-H); 6.98 (dq, 1H, 2-H) | C ₁₄ H ₂₈ O ₂ Si (256.5) Ber. 65.75 11.00 Gef. 65.39 11.29 3040 (=CH); 1695 (C=O); 1630 (C=C) |
| 11b^a | 0.12, 0.17 ^d (s, 9H, 3-OSiMe ₃); 0.19, 0.20 ^d (s, 9H, 2-OSiMe ₃); 1.43-1.61, 1.67-1.85 (m, 2H, 4-H); 1.77, 1.78 (dd, 3H, 3'-H); 1.98-2.31 (m, 2H, $\underline{J}_{5,6} = 7.25$ Hz, 5-H); 3.62, 3.68 (dd, 1H, $\underline{J}_{3,4} = 9.90$, 2.65 Hz (für dd bei 3.62 ppm), $\underline{J}_{3,4} = 9.95$, 2.30 Hz (für dd bei 3.68 ppm), 3-H); 4.96 (d, 1H, $\underline{J}_{8,9b} = 9.95$ Hz, 9-H _b); 5.09 (d, 1H, $\underline{J}_{8,9a} = 17.05$ Hz, 9-H _a); 5.36, 5.44 (dq, 1H, $\underline{J}_{1,2} = 15.50$, $\underline{J}_{1,3} = 1.70$ Hz, 1'-H); 5.64, 5.67 (dt ^c), 1H, $\underline{J}_{6,7} = 15.00$ Hz, 6-H); 6.07, 6.08 ^b (dq ^c), 1H, $\underline{J}_{2,3} = 6.60$ Hz, 2'-H); 6.29, 6.30 (dt ^c), 1H, $\underline{J}_{7,8} = 10.20$ Hz, 8-H) | C ₁₈ H ₃₃ NO ₂ Si ₂ (351.6) Ber. 61.48 9.46 3.98 Gef. 61.62 9.57 4.04 3090, 3040, 3010 (=CH); 1650, 1600 (C=C) |
| 14b | 1.52 (dd, 3H, $\underline{J}_{11,10} = 6.75$, $\underline{J}_{11,9} = 1.50$ Hz, 11-H); 1.52-2.02 (m, 2H, 6-H); 2.30 (mc, 2H, 5-H); 3.83 (s (breit), 1H, 7-OH); 4.28 (dd, 1H, $\underline{J}_{7,6} = 7.95$, 3.75 Hz, 7-H); 5.00-5.27 (m, 2H, 1-H _a , 1-H _b); 5.67 (dt ^c), 1H, $\underline{J}_{4,3} = 15.00$, $\underline{J}_{4,5} = 6.75$ Hz, 4-H); 5.98 (dq, 1H, $\underline{J}_{9,10} = 15.75$ Hz, 9-H); 6.15-6.62 (m, 2H, $\underline{J}_{2,1a} = 16.95$, $\underline{J}_{2,1b} = 10.10$, $\underline{J}_{2,3} = 10.50$ Hz, 2-, 3-H); 6.88 (dq, 1H, 10-H) | C ₁₈ H ₃₃ NO ₂ Si ₂ (351.6) Ber. 61.48 9.46 3.98 Gef. 61.62 9.57 4.04 3450 (-OH); 3090, 3040, 3010 (=CH); 1685, 1670 (C=O); 1625, 1600 (C=C) |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Nr. | ¹ H-NMR (CDCl ₃) 90 MHz oder 400 MHz. [ppm] | Summenformel (Molmasse) |
|-----|---|--|
| | | Analyse C H N IR (Film) cm ⁻¹ |
| 14c | 1.53 (dddd, 1H, J _{6a,6b} = 13.80, J _{6a,7} = 9.35, 5.30 Hz, 6-H _a); 1.85 (dddd ^a , 1H, J _{6b,7} = 9.50, 6.75 Hz, 6-H _b); 2.09-2.26 (m, 1H, J _{7,8} = 6.90, J _{7,9} = 1.45 Hz, 7-H); 1.92 (d, 1H, J _{1,3} = 1.25 Hz, 1-H); 2.18 (d, 3H, J _{2-CH₃} = 1.15 Hz, 2-CH ₃); 3.73 (d, 1H, 5-OH); 4.12 (dt ^a , 1H, J _{5,5-OH} = 3.95, J _{5,6a} = 8.00, J _{5,6b} = 3.50 Hz, 5-H); 4.93 (mc, 1H, 11-H _b); 5.06 (mc, 1H, J _{11a,11b} = 1.70 Hz, 11-H _a); 5.66 (dt ^a , 1H, J _{8,9} = 15.15, J _{8,10} = 0.40, J _{8,11a} = 0.60, J _{8,11b} = 0.55 Hz, 8-H); 6.05 (mc, 1H, 3-H); 6.05 (mc ^b , 1H, J _{9,10} = 10.35, J _{9,11a} = 0.60, J _{9,11b} = 0.55 Hz, 9-H); 6.26 (dt ⁱ , 1H, J _{10,11a} = 17.05, J _{10,11b} = 10.10 Hz, 10-H) | C ₁₂ H ₁₈ O ₂ (194.3) Ber. 74.19 9.34 Gef. 73.97 9.36 3450 (-OH), 3090, 3040, 3010 (=CH); 1680, 1670 (C=O); 1650, 1640, 1615 (C=C) |
| 12 | 0.22 (s, 9H, 2-OSiMe ₃); 1.87 (mc, 2H, 3-H); 2.27 (mc, 2H, 4-H); 4.40 (t, 1H, J _{2,3} = 6.45 Hz, 2-H); 4.92-5.23 (m, 2H, 8-H _a , 8-H _b); 5.45-5.75 (m, 1H, J _{5,4} = 6.60, J _{5,6} = 15.00 Hz, 5-H); 5.93-6.50 (m, 2H, J _{7,8a} = 16.80, J _{7,8b} = J _{7,6} = 10.20 Hz, 6-, 7-H) | C ₁₁ H ₁₉ NOSi (209.4) Ber. 62.92 9.34 6.93 Gef. 63.10 9.15 6.69 3090, 3040, 3015 (=CH); 1650, 1600 (C=C) |

a) Die Verbindung 11b stellt ein Gemisch der beiden möglichen Diastereomeren in Verhältnis 50:50 dar und zeigt dementsprechend im ¹H-NMR-Spektrum für alle Protonen - mit Ausnahme von 9-H_a und 9-H_b - den doppelten Signalsatz. Eine exakte Zuordnung ist nicht möglich. b) Die Signale von 7-H sind von 2'-H-Resonanzen vollständig verdeckt. c) Bedingt durch Signalüberlagerungen sind nicht alle Linien sichtbar. d) In C₆D₆. e) Nicht alle Linien sind sichtbar; die Tripletttaufspaltung beruht auf der relativ geringen Differenz J_{5,5-OH} = 3.95 und J_{5,6b} = 3.50 Hz. f) Bedingt durch Signalüberlagerungen werden nur 14 von 16 Linien beobachtet. g) Nur 5 Linien sind sichtbar. h) Teilweise von der 3-H-Resonanz verdeckt. i) Aufspaltung in Triplets da J_{9,10} = 10.35 und J_{10,11b} = 10.10 Hz.

(2S*,4aS*,8S*,8aR*)-3,4,4a,7,8,8a-Hexahydro-2-hydroxy-8-methyl-1(2H)-naphthalinon (cis-16b) aus 14b: Eine Lösung von 950 mg (5.32 mmol) rohem 14b in 10 ml absol. Benzol wird unter Lichtausschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach 100 h ist die Reaktion beendet (Verschwinden der olefinischen Protonensignale im parallelen ¹H-NMR-Versuch). Die Reinigung des Rohprodukts (870 mg ölige Kristalle) durch Kugelrohrdestillation bei 50°C/3 · 10⁻² Torr liefert 690 mg (73%) cis-16b als farblose Kristalle vom Schmp. 61–63°C. Bei 75°C/3 · 10⁻² Torr können 60.0 mg einer blaßgelben Flüssigkeit als Gemisch aus weiterem cis-16b und dem Lacton 17b im Verhältnis 72:28 (¹H-NMR, 90 MHz/CDCl₃) in einer Ausb. von 6% isoliert werden.

Aus dem Gemisch lassen sich für 5-[(E)-3,5-Hexadienyl]-4,5-dihydro-4-methyl-2(3H)-furanon (17b) die folgenden spektroskopischen Daten ermitteln: IR (Film): 3090 (=CH); 1770 (C=O); 1650, 1630, 1600 cm⁻¹ (C=C). — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): δ = 4.28–4.58 (m, 1H, 5-H); 4.93–6.50 (m, 5H, 3'- bis 6'-H). Die restlichen Signale sind von den Resonanzen von cis-16b verdeckt.

Synthese von cis-16b ohne Isolierung der Zwischenstufen 11b und 14b: Die Umsetzung von 5b mit LDA, 8 und Me₃SiCl erfolgt wie oben beschrieben. 1.76 g des nach trockener Aufarbeitung (AAV-3) verbleibenden Rohprodukts (3.35 g) werden anschließend mit 807 mg

(5.00 mmol) $\text{NEt}_3 \cdot 3 \text{ HF}$ in 10 ml absol. THF 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung gemäß AAV-4 verbleiben 870 mg einer gelborangen Flüssigkeit, die in 10 ml absol. Benzol unter Lichtausschluß 6 d bei Raumtemp. aufbewahrt wird. Entfernen des Solvens i. Rotavapor und Kugelrohrdestillation des Rückstands bei $75-80^\circ\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr liefern 610 mg eines kristallin erstarrten Öls. Durch anschließende Blitzzchromatographie von 540 mg des Destillats an Kieselgel (Säule 30×2.8 cm; SiO_2 , Woelm 32–63 μm ; Laufmittel CH_2Cl_2) lassen sich 400 mg *cis*-**16b** als farblose Kristalle vom Schmp. $61-63^\circ\text{C}$ in einer Gesamtausbeute von 48%, bezogen auf **5b**, isolieren. Daneben fallen weitere 50.0 mg (9%) eines Gemischs aus *cis*-**16b** und dem Lacton **17b** im Verhältnis 67:33 an ($^1\text{H-NMR}$, 90 MHz/ CDCl_3). Die Verbindungen *cis*-**16b** und **17b** sind laut spektroskopischen Daten mit den oben beschriebenen Substanzen identisch.

Reaktion von 3-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)-3-butenitril (5a) mit 8 und Chlortrimethylsilan zu (E)-2-Isopropenyl-2,3-bis(trimethylsilyloxy)-6,8-nonadiennitril (11a) und (E)-3-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-2,8,10-undecatriennitril (13a): Ansatz, Lösungsmittelmengen und Reaktionsbedingungen entsprechen der Reaktion von **5b** mit **8** (s. o.). Es werden 1.69 g (10.0 mmol) **5a** eingesetzt. Das nach trockener Aufarbeitung gemäß AAV-3 erhaltene Rohprodukt wird mit 100 mg (1.00 mmol) Me_3SiCN unter Zusatz einer Mikrospatelspitze ZnI_2 15 min bei Raumtemp. behandelt und das überschüssige Reagens i. Wasserstrahlvak. wieder abgezogen. Die Kugelrohrdestillation des Rückstands (3.26 g) liefert 840 mg Vorlauf (bis $90^\circ\text{C}/2 \cdot 10^{-2}$ Torr hauptsächlich **12**) und 1.85 g (53%) eines Gemischs aus **11a** und **13a** ($125-130^\circ\text{C}/2 \cdot 10^{-2}$ Torr), das ohne zusätzliche Reinigung zur Desilylierung und Cyclisierung weiterverwendet wurde.

Spektroskopische Daten von **11a** und **13a**: IR (Film): 3090, 3040, 3010 ($=\text{CH}$); 2220 ($\text{C}=\text{N}$); 1655, 1645, 1640, 1630, 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 0.13$, 0.18, 0.20, 0.27, 0.32 (s, 18H (**11a**), 18H (**13a**), OSiMe_3); 1.30–2.35 (m, 4H (**11a**), 6H (**13a**), $-\text{CH}_2-$); 1.78, 1.92 (s, 3H (**11a**), 3H (**10a**), CH_3); 3.65–3.98 (m, 1H (**11a**), 1H (**10a**), $\text{CH}-\text{OSiMe}_3$); 4.90–5.17 (m, 4H (**11a**), 2H (**13a**), $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$); 5.38–6.50 (m, 3H (**11a**), 3H (**13a**), $-\text{CH}=\text{}$). Eine Zuordnung einzelner Signale zu **11a** bzw. **13a** ist ebensowenig möglich wie eine Bestimmung der quantitativen Zusammensetzung.

Umwandlung von 11a und 13a in (E)-4-Hydroxy-2-methyl-1,7,9-decatrien-3-on (14a), (3R*,5S*)-5-[(E)-3,5-Hexadienyl]-4,5-dihydro-3-methyl-2(3H)-furanon (cis-17a) und (3R*,5R*)-5-[(E)-3,5-Hexadienyl]-4,5-dihydro-3-methyl-2(3H)-furanon (trans-17a)

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von 14a zu (2S*,4aS*,8aR*)-3,4,4a,7,8,8a-Hexahydro-2-hydroxy-8a-methyl-1(2H)-naphthalinon (cis-16a): 1.30 g (2.70 mmol) des obigen Gemischs aus **11a** und **13a** liefern nach AAV-4 650 mg (98%) einer gelborangen Flüssigkeit als Gemisch aus **14a**, *cis*-**17a** und *trans*-**17a**. Für die bei Raumtemp. nicht mehr stabile Verbindung **14a** können aus den Rohproduktspektren die folgenden Daten ermittelt werden: IR (Film): 3480 (CH); 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ C_6D_6): $\delta = 1.83$ (s, (breit), 3H, CH_3); 3.57 (s, 1H, OH); 4.72 (dd, 1H, $J = 7.80$, 3.30 Hz, 2-H). Die restlichen Signale fallen mit den Resonanzen von *cis*- und *trans*-**17a** zusammen.

Zur Cyclisierung des Acyloins werden 575 mg (3.19 mmol) des Rohgemischs in 7 ml absol. Benzol unter Lichtausschluß bei Raumtemp. aufbewahrt, bis eine gleichzeitig angesetzte Probe von 75.0 mg (0.42 mmol) in 0.4 ml absol. C_6D_6 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Veränderung mehr zeigt (96 h). Die beiden Lösungen werden anschließend vereinigt, und das Solvens wird i. Rotavapor abgezogen. Als Rückstand verbleiben 630 mg gelborange Flüssigkeit als Gemisch aus *cis*-**16a** und *cis/trans*-**17a** im Verhältnis 62:38 ($^1\text{H-NMR}$, 90 MHz/ CDCl_3). Die Blitzzchromatographie von 380 mg des Rohprodukts an Kieselgel (Säule 30×2.8 cm; SiO_2 , Woelm 32–63 μm ; Laufmittel CH_2Cl_2) liefert zwei Fraktionen, aus denen sich

Tab. 2 (Fortsetzung)

| Nr. | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 400 MHz, [ppm] | $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 100 MHz, [ppm] | Summenformel (Molmasse) Analyse C H N IR (Film) cm^{-1} |
|----------------------------|--|--|--|
| cis-16cⁿ | 0.85, 1.13 (s, 3H, 8-CH ₃); 1.43 (ddt ^p), 1H, $\underline{J}_{3\text{ex},5\text{eq}} = 12.45$, $\underline{J}_{3\text{ex},4\text{ax}} = 13.90$ (mc, 2H, 6-H); 2.14-2.34 (m, 2H, $\underline{J}_{7,8} = 7.30$), $\underline{J}_{7,9} = 1.35$ Hz, 7-H); 2.31-2.59 (m, 1H, $\underline{J}_{3,3-\text{CH}} = 7.05$, $\underline{J}_{3,4\text{a}} = 12.25$, $\underline{J}_{3,4\text{b}} = 8.55$ Hz, 3-H); 2.46 (dd, 1H, $\underline{J}_{4\text{b},5} = 5.30$ Hz, 4-H _b); 4.31 (ddt, 1H, $\underline{J}_{3,6} = 7.90$, 5.20 Hz, 5-H); 4.97 (mc, 1H, 11-H _b); 5.09 (mc, 1H, $\underline{J}_{11\text{a},11\text{b}} = 1.55$ Hz, 11-H _a); 5.65 (dt, 1H, $\underline{J}_{8,9} = 15.70$, $\underline{J}_{8,11\text{b}} = 0.60$ Hz, 8-H); 6.06 (mc, 1H, $\underline{J}_{9,10} = 10.35$, $\underline{J}_{9,11\text{a}} = 0.75$, $\underline{J}_{9,11\text{b}} = 0.60$ Hz, 9-H); 6.27 (dt, 1H, $\underline{J}_{10,11\text{a}} = 16.95$, $\underline{J}_{10,11\text{b}} = 10.20$ Hz, 10-H) | 27.68 (q, 8-CH ₃); 27.74 (t, C-4); 28.65 (q, 8-CH ₃); 31.16 (s, C-8); 33.55 (t, C-3); 54.87 (d, C-8a); 75.90 (d, C-2); 35.47 (t, C-7); 37.50 (d, C-4a); 127.01 ^v (d, C-6); 130.22 ^v (d, C-5); 210.79 (s, C-1) | $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194.3) Ber. 74.19 9.34 Gef. 74.38 9.64 3480 (-OH); 3030 (=CH); 1710 (C=O) |
| cis-17a | 1.23 (d, 3H, 3-CH ₃); 1.48 (dt, 1H, $\underline{J}_{8\text{a},8\text{b}} = 12.40$, $\underline{J}_{8\text{a},5} = 10.45$ Hz, 4-H _a); 1.65, 1.79 (mc, 2H, 6-H); 2.14-2.34 (m, 2H, $\underline{J}_{7,8} = 7.30$), $\underline{J}_{7,9} = 1.35$ Hz, 7-H); 2.31-2.59 (m, 1H, $\underline{J}_{3,3-\text{CH}} = 7.05$, $\underline{J}_{3,4\text{a}} = 12.25$, $\underline{J}_{3,4\text{b}} = 8.55$ Hz, 3-H); 2.46 (dd, 1H, $\underline{J}_{4\text{b},5} = 5.30$ Hz, 4-H _b); 4.31 (ddt, 1H, $\underline{J}_{3,6} = 7.90$, 5.20 Hz, 5-H); 4.97 (mc, 1H, 11-H _b); 5.09 (mc, 1H, $\underline{J}_{11\text{a},11\text{b}} = 1.55$ Hz, 11-H _a); 5.65 (dt, 1H, $\underline{J}_{8,9} = 15.70$, $\underline{J}_{8,11\text{b}} = 0.60$ Hz, 8-H); 6.06 (mc, 1H, $\underline{J}_{9,10} = 10.35$, $\underline{J}_{9,11\text{a}} = 0.75$, $\underline{J}_{9,11\text{b}} = 0.60$ Hz, 9-H); 6.27 (dt, 1H, $\underline{J}_{10,11\text{a}} = 16.95$, $\underline{J}_{10,11\text{b}} = 10.20$ Hz, 10-H) | 15.09 (q, 3-CH ₃); 28.32 (t, C-6); 35.83 (d, C-3); 35.01 (t, C-7); 37.25 (t, C-4); 77.67 (d, C-5); 115.51 (t, C-11); 132.03 (2x), 132.82, 132.92 (t, C-8, C-9 (cis-17a und trans-17a, eine eindeutige Zuordnung ist nicht möglich)); 136.74 (d, C-10); 179.20 (s, C-2) | $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180.2) Ber. 73.50 8.95 Gef. 73.55 9.24 (cis- und trans-17a) 3090, 3040, 3020 (=CH); 1775 (C=O); 1655, 1605 (C=C) |

Tab. 2 (Fortsetzung)

| ¹ H-NMR (CDCl ₃) | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) |
|--|--|
| 400 MHz. [ppm] | 100 MHz. [ppm] |
| trans-17a | |
| 1.23 (d, 3H, 3-CH ₃): 1.65, 1.79 (mc, 2H, 6-H); 1.98 (dt, 1H, $\underline{J}_{4a,4b}$ = 12.85, $\underline{J}_{4a,5}$ = 7.60 Hz, 4-H _a); 2.09 (ddd, 1H, $\underline{J}_{4b,5}$ = 5.30 Hz, 4- H _b); 2.14-2.34 (m, 2H, $\underline{J}_{7,8}$ = 7.30, $\underline{J}_{7,9}$ = 1.35 Hz, 7-H); 2.31-2.59 (m, 1H, $\underline{J}_{3,3'-CH}$ = 7.30, $\underline{J}_{3,a}$ = 7.60, $\underline{J}_{3,b}$ = 9.00 Hz, 3- H); 4.49 (ddd, 1H, $\underline{J}_{5,6}$ = 8.25, 5.05 Hz, 5-H); 4.97 (mc, 1H, 11-H _b); 5.09 (mc, 1H, $\underline{J}_{11a,11b}$ = 1.55 Hz, 11-H _a); 5.65 (dt, 1H, $\underline{J}_{8,9}$ = 15.70, $\underline{J}_{8,11b}$ = 0.60 Hz, 8-H); 6.06 (mc, 1H, $\underline{J}_{9,10}$ = 10.35, $\underline{J}_{9,11a}$ = 0.75, $\underline{J}_{9,11b}$ = 0.60 Hz, 9-H); 6.27 (dt, 1H, $\underline{J}_{10,11a}$ = 16.95, $\underline{J}_{10,11b}$ = 10.20 Hz, 10-H) | 15.86 (q, 3-CH ₃): 28.32 (t, C- 6); 33.94 (d, C-3); 34.95 (t, C-7); 35.40 (t, C-4); 77.47 (d, C-5); 115.51 (t, C-11); 132.03 (2x), 132.82, 132.92 (t, C-8, C-9 (cis-17a und trans-17a, eine eindeutige Zuordnung ist nicht möglich)); 136.74 (d, C-10); 179.68 (s, C-2) |

a) Die Triplettaufspaltung beruht auf der geringen Differenz zwischen $J_{2,3ax}$ und $J_{3ax,3eq}$ = 12.45 und $J_{3ax,3eq}$ = 12.50 Hz. b) Das Multiplett zwischen 1.24-1.28 ppm entspricht einem Proton und das Multiplett zwischen 2.11-2.25 ppm 4 Protonen. c) Da $\underline{J}_{3ax,4eq}$ = $\underline{J}_{3eq,4a}$ = 3.40 und $\underline{J}_{4eq,4a}$ = 3.05 Hz resultieren vorbereitete Quartetts. d) Kopplungen austauschbar. e-g) Zuordnungen vertauschbar. h) Aufspaltung in Triplett, da $\underline{J}_{2,3ax}$ = 12.40, $\underline{J}_{3ax,3eq}$ = 12.60 Hz. i) Infolge von Signalüberlagerungen sind nur 20 von 24 Linien sichtbar. j) Die Triplettaufspaltung beruht auf der geringen Differenz zwischen $\underline{J}_{3-ax,4ax}$ = 13.70 und $\underline{J}_{4ax,4eq}$ = 13.90 Hz. k) Da $\underline{J}_{3ax,4eq}$ = 3.50 und $\underline{J}_{4eq,4a}$ = 3.05 Hz, resultieren vorbereitete Quartetts. l), m) Zuordnungen vertauschbar. n) Die Verbindung cis-16 enthält laut ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum geringe Mengen eines 2. Diastereomeren mit bislang nicht bekannter relativer Konfiguration: ¹H-NMR: = 1.02, 1.03 (s, 3H, 8-CH₃); 5.45 (ddt), 1H, \underline{J} = 9.90, 2.80, 1.70 Hz, 5-H); 5.57 (ddt), 1H, \underline{J} = 9.90, 5.15, 2.15 Hz, 6-H). ¹³C-NMR: = 41.29 (d, C-4a); 57.73 (d, C-8a); 74.69 (d, C-2); 126.30, 128.54 (d, C-5, C-6). Die übrigen Signale sind verdeckt bzw. nicht mehr auswertbar. Der Anteil des Unterschlüsslerlagerungen läßt sich über die Integration und Intensität der ¹³C-Linien zu etwa 8 % abschätzen. o) Bedingt durch Signalüberlagerungen sind nur 13 von 16 Linien sichtbar. p) Aufspaltung in Triplett, da $\underline{J}_{2,3ax}$ = 12.30 und $\underline{J}_{3ax,3eq}$ = 12.45 Hz. q) Nur 16 von 24 Linien beobachtbar; die Triplettaufspaltung beruht auf der geringen Differenz zwischen $\underline{J}_{3-ax,4ax}$ = 3.40 und $\underline{J}_{3eq,4eq}$ = 3.30 Hz. r) Nicht alle Linien sind sichtbar. s) Kopplungskonstanten vertauschbar. t) Zuordnung austauschbar.

die angegebenen Produkte nach Entfernen des Lösungsmittels durch Kugelrohrdestillation bei $100^{\circ}\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr isolieren lassen.

Fraktion 1 ($R_f = 0.24$): 90.0 mg *cis*- und *trans*-**17a** (22%) als farblose Flüssigkeit, Diastereomerenverhältnis 57:43 (^{13}C -NMR, 100 MHz/ CDCl_3).

Fraktion 2 ($R_f = 0.09$): 200 mg *cis*-**16a** (50%) als farblose Kristalle vom Schmp. $38-40^{\circ}\text{C}$.

Reaktion von 4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)-3-pentennitril (5c) mit 8 und Me_3SiCl zu (E)-2-(2-Methyl-1-propenyl)-2,3-bis(trimethylsilyloxy)-6,8-nonadiennitril (11c) und dessen Umwandlung in (E)-5-Hydroxy-2-methyl-2,8,10-undecatrien-4-on (14c): Ansatz, Lösungsmittelmengen und Reaktionsbedingungen entsprechen der Reaktion von **5b** mit **8**. Es werden 1.83 g (10.0 mmol) **5c** eingesetzt. Das nach trockener Aufarbeitung gemäß AAV-3 erhaltene Rohprodukt wird mit 100 mg (1.00 mmol) Me_3SiCN unter Zusatz einer Mikrospatelspitze ZnI_2 15 min bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige Reagens wird i. Wasserstrahlvak. wieder abgezogen. Die Kugelrohrdestillation des Rückstands (3.40 g) liefert 600 mg Vorlauf (bis $60^{\circ}\text{C}/1 \cdot 10^{-3}$ Torr vorwiegend **12**) und 2.08 g (57%) **11c** ($110-115^{\circ}\text{C}/1 \times 10^{-3}$ Torr). Von diesem werden 1.70 g (4.65 mmol) nach AAV-4 umgesetzt. Man erhält 850 mg einer orangen Flüssigkeit, aus der sich durch Blitzchromatographie an Kieselgel (Säule 40×2.8 cm; SiO_2 , Woelm 32–63 μm ; Laufmittel CH_2Cl_2) und anschließende Kugelrohrdestillation bei $100^{\circ}\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr 750 mg **14c** (83%; 47%, bezogen auf **5c**) isolieren lassen.

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von 14c in Benzol bei 100°C zu (2S,4aS*,8aS*)-3,4,4a,7,8,8a-Hexahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-1(2H)-naphthalinon (cis-16c)*: 800 mg (4.12 mmol) **14c** werden in 4.5 ml absol. Benzol nach Vorgabe eines ^1H -NMR-Rohrversuchs (97.0 mg, 0.50 mmol, **14c** in 0.5 ml absol. C_6D_6) 80 h auf 100°C erhitzt (Bombenrohr). Abziehen des Solvens im Rotavapor und Kugelrohrdestillation des Rückstands bei $90-95^{\circ}\text{C}/1 \cdot 10^{-2}$ Torr ergeben 745 mg einer blaßgelben Flüssigkeit, aus der sich durch Blitzchromatographie an Kieselgel (Säule 20×2.8 cm; SiO_2 , Woelm 32–63 μm ; Laufmittel CH_2Cl_2) 625 mg *cis*-**16c** (78%) als farblose Flüssigkeit gewinnen lassen (Isomerenreinheit 92%; ^1H -, ^{13}C -NMR siehe Tab. 2).

CAS-Registry-Nummern

1: 104132-17-4 / 2: 111-71-7 / 3: 104132-18-5 / 4: 104155-49-9 / **5a**: 60550-34-7 / **5b**: 87089-12-1 / **5c**: 60550-33-6 / 6: 104132-19-6 / 7: 104132-20-9 / 8: 79280-39-0 / **10**: 104132-21-0 / **11a**: 104132-27-6 / **11b**: 104132-22-1 / **11c**: 104132-32-3 / **12**: 104132-23-2 / **13a**: 104155-50-2 / **14a**: 104132-28-7 / **14b**: 104132-24-3 / **14c**: 104132-33-4 / *cis*-**16a**: 104132-31-2 / *cis*-**16b**: 104132-25-4 / *cis*-**16c**: 104132-34-5 / *cis*-**17a**: 104132-29-8 / *trans*-**17a**: 104132-30-1 / **17b**: 104132-26-5 / Trimethylsilylcyanid: 7677-24-9

¹⁾ XII. Mitteilung: K. Fischer und S. Hünig, Chem. Ber. **119**, 2590 (1986).

²⁾ Aus der Dissertation K. Fischer, Univ. Würzburg 1985.

³⁾ Vgl. die in Lit.¹⁾ angegebenen Übersichtsartikel.

⁴⁾ E. Ciganek, Org. React. **32**, 1 (1984).

⁵⁾ Beispiele finden sich in Lit.²⁾

⁶⁾ Vgl. z. B. D. F. Taber, C. Campbell, B. P. Gunn und I-Ching Chiu, Tetrahedron Lett. **22**, 5141 (1981); M. E. Jung und K. M. Halweg, ebenda **22**, 3929 (1981); M. E. Jung in Current Trends in Organic Synthesis (H. Nozaki), S. 66, Pergamon Press, New York 1982; S. A. Bal und P. Helquist, Tetrahedron Lett. **22**, 3933 (1981); J. J. S. Bajorek und J. K. Sutherland, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1559.

⁷⁾ Y. Tamaru, H. Ochiai, F. Sanda und Z.-I. Yoshida, Tetrahedron Lett. **26**, 5529 (1985).

⁸⁾ Auf den Einsatz bestimmter Cyclopropane zur Synthese von **H** über intermediäres **G** sei verwiesen: R. Zschiesche, E. L. Grimm und H.-U. Reißig, Angew. Chem., im Druck.

- ^{9a)} S. Hünig und G. Wehner, Chem. Ber. **112**, 2062 (1979). — ^{9b)} S. Hünig und G. Wehner, Chem. Ber. **113**, 302, 324 (1980). — ^{9c)} S. Hünig und M. Öller, Chem. Ber. **114**, 959 (1981). — ^{9d)} U. Hertenstein, S. Hünig, H. Reichelt und R. Schaller, Chem. Ber. **119**, 772 (1986).
- ¹⁰⁾ W. Oppolzer, R. L. Snowden und D. P. Simmons, Helv. Chim. Acta **64**, 2002 (1981); W. Oppolzer, R. L. Snowden und P. H. Briner, ebenda **64**, 2022 (1975); W. Oppolzer und R. L. Snowden, ebenda **64**, 2592 (1981); W. Oppolzer, S. C. Burford und F. Marazza, ebenda **63**, 555 (1980); D. F. Taber und B. P. Gunn, J. Am. Chem. Soc. **101**, 3992 (1979); J. L. Gras und M. Bertrand, Tetrahedron Lett. **1979**, 4549; J. L. Gras, J. Org. Chem. **46**, 3738 (1981); O. P. Vig, I. R. Trehan und R. Kumar, Indian J. Chem. **15B**, 319 (1977); O. P. Vig, I. R. Trehan, N. Malik und R. Kumar, ebenda **16B**, 449 (1978).
- ¹¹⁾ Die kinetische Produktkontrolle wird in Analogie zu Lit. ¹²⁾ angenommen.
- ¹²⁾ W. Schweeberg, Dissertation, Univ. Würzburg 1983.
- ¹³⁾ ^{13a)} R. M. Jacobson und J. W. Clader, Tetrahedron Lett. **21**, 1205 (1980). — ^{13b)} R. M. Jacobson und G. P. Lahm, J. Org. Chem. **44**, 462 (1979). — ^{13c)} R. M. Jacobson, G. P. Lahm und J. W. Clader, J. Org. Chem. **45**, 395 (1980). Mit einer Dialkylaminonitril-Umpolungsgruppe nimmt der γ -Produktanteil nochmals zu (siehe Lit. ^{13d)}).
- ¹⁴⁾ M. Lalonde und T. H. Chan, Synthesis **1985**, 817.
- ¹⁵⁾ J. Sauer und R. Sustmann, Angew. Chem. **92**, 773 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 779 (1980).
- ¹⁶⁾ Vgl. Lit. ¹⁵⁾ I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- ¹⁷⁾ D. F. Taber und S. A. Saleh, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5085 (1980).
- ¹⁸⁾ S. V. Ley, A. J. Whittle und G. E. Hawkes, J. Chem. Res. (S) **1983**, 210.
- ¹⁹⁾ F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchhi, T. D. J. Halls und E. Wenkert, J. Org. Chem. **47**, 5056 (1982).
- ²⁰⁾ S. H. Grover, D. H. Marr, J. B. Stothers und C. T. Tan, Can. J. Chem. **53**, 1351 (1975).
- ²¹⁾ Vgl. E. Grimm, Diplomarbeit, Univ. Würzburg 1984.

[139/86]