

Enantioselektive Synthese
bi- und trizyklischer
 γ -Butyrolacton Naturstoff-Analoga

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. rer. nat.
an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Eva Jezek

aus
Wien

Regensburg 2005

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 20. Mai 2005

Promotionskolloquium am: 29. Juni 2005

Prüfungsausschuß:

Vorsitz:	Prof. Dr. H. Krienke
1.Gutachter:	Prof. Dr. O. Reiser
2.Gutachter:	Prof. Dr. B. König
3.Prüfer:	Prof. Dr. S. Elz

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. O. Reiser in der Zeit von Februar 2002 bis Mai 2005 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. O. Reiser möchte ich für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und seine stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.

Meiner Familie

Lernen ist wie Rudern gegen den Strom.

Sobald man aufhört, treibt man zurück.

Benjamin Britten

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Hauptteil	15
1	Stereoselektive Synthese (5,6)-bicyklischer γ-Butyrolactone	15
1.1	Allgemeines	15
1.2	Carbonyl-En-Reaktion	19
1.3	Intramolekulare Allylierung	23
1.3.1	Darstellung funktionalisierter γ -Butyrolactone	24
1.4	Radikal vermittelte Ringanellierung	28
1.4.1	Darstellung der Radikalakzeptor-Einheit	31
1.4.1.1	Einführung der terminalen Doppelbindung	31
1.4.1.2	Darstellung der terminalen Alkin-Einheit	32
1.4.1.3	Darstellung Elektronenakzeptor substituierter Olefine	35
1.4.1.4	Synthese weiterer ungesättigter γ -Butyrolacton-Derivate	37
1.4.2	Radikalzyklisierung	40
2	Aufbau eines trizyklischen Stemoamid-Analogons	48
2.1	Einleitung	48
2.1.1	Bekannte Totalsynthesen von Stemoamid	49
2.1.2	Aufgabenstellung und Retrosynthese	51
2.2.	Strategien zum Aufbau des siebengliedrigen Aza-Zyklus	53
2.2.1	Versuche zur Cu(I)-vermittelten Zyklisierung	53
2.2.2	Ringanellierung durch intramolekulare Substitution	57
2.3	Einbau einer C3-Seitenkette	60
2.3.1	Alkylierung und reduktive Aminierung	60
2.3.2	Alkylierung von Biscarbamaten	62
2.4	Aufbau des siebengliedrigen Ringes	68

2.5	Aufbau der Lactam-Einheit	73
2.5.1	Hydroborierung	73
2.5.2	Oxidation und Ozonolyse	76
2.5.3	Hydrierung	78
C	Experimenteller Teil	81
1	Allgemeines	81
2	Arbeitsvorschriften und Produktdaten	84
2.1	Darstellung von 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen	84
2.2	Darstellung <i>anti</i> -disubstituierter γ -Butyrolactone	87
2.3	Radikalzyklisierungen	92
2.3.1	Darstellung Radikalakzeptor substituierter γ -Butyrolactone	92
2.3.2	Radikalzyklisierungen	106
2.4	Aufbau eines trizyklischen Stemoamid-Analogons	117
D	Zusammenfassung	141
E	Literaturverzeichnis	145
F	Spektrenanhang	161
G	Röntgenographische Daten	203

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	L	Ligand
AIBN	Azaisobutyronitril	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Äquiv./eq.	Äquivalente	Lsg.	Lösung
B	Base	M	Metall
Bn	Benzyl	MG	Molekulargewicht
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	Me	Methyl
Bu	Butyl	Mes	Mesyl
BuLi	Butyllithium	min.	Minute
CAN	Cerammoniumnitrat	MS	Molsieb, Massenspektrum
Cb	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbammat	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Cbz	Benzyloxycarbonyl	NOE	Nuclear Overhauser Effekt
d	Tage	Nu	Nukleophil
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]- undec-7-en	PG	Protecting Group/Schutzgruppe
DMF	Dimethylformamid	Ph	Phenyl
DMS	Dimethylsulfid	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>dv</i>	Diastereomerenverhältnis	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>ee</i>	Enantiomernüberschuss	quant.	quantitativ
EI	electron impact (MS)	R	beliebiger Rest
<i>ent</i>	Enantiomer	RT	Raumtemperatur
<i>epi</i>	Epimer	SP	Spatelspitze
Et	Ethyl	t (<i>tert</i>)	tertiär
EWG	Elektronenziehende Gruppe	TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
h	Stunde	TES-	Triethylsilyl-
HMPA	Hexamethylphosphorsäure triamid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie	THF	Tetrahydrofuran
HRMS	High Resolution Massenspektrum	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
IR	Infrarot(spektrum)	TMS-	Trimethylsilyl-
kat.	katalytisch	Triflat (Tf)	Trifluormethansulfonat

A Einleitung

Infektionskrankheiten sind laut Weltgesundheitsorganisation immer noch die Todesursache Nummer Eins. Besonders in den Entwicklungsländern sterben jährlich Millionen Menschen an den Folgen von Durchfallerkrankungen, Malaria, Tuberkulose, AIDS und anderen Infektionen. In den Industrieländern, wo die klassischen Infektionskrankheiten zunächst größtenteils besiegt schienen, ist eine bedrohliche Zunahme von multiresistenten Krankheitserregern aufgrund zu breiter Anwendung antibiotisch wirksamer Substanzen zu beobachten.^[1] Auch hat sich die Zahl der Mykosen in den vergangenen zehn Jahren mehr als verdreifacht.

Die medizinische Chemie muss aus diesem Grund neue, antimikrobielle Stoffe entwickeln, die auch gegen bereits resistente Mikroorganismen antiinfektive Wirkung zeigen. Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen wird meist die Natur mit ihrer unermesslich großen strukturellen und biologischen Vielfalt als Vorbild genommen.^[2] Natürliche Selektion durch Evolution und Artenkampf haben zur Entwicklung von Millionen wirkungsvoller Primär- und Sekundärmetaboliten geführt. Ihre strukturelle Diversität verbunden mit der hoch selektiven und für den jeweiligen Rezeptor spezifischen biologischen Aktivität machen Naturstoffe zu interessanten und sehr aussichtsreichen Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung.

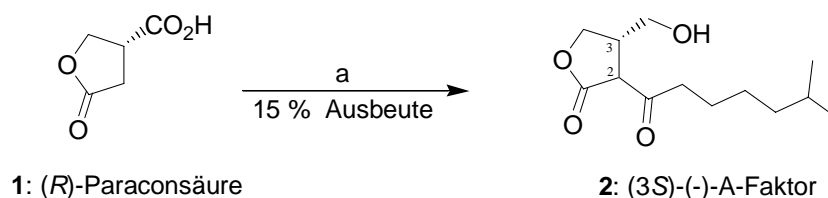
Die Totalsynthese von Naturstoffen stellt dabei noch immer eine einzigartige und unersetzbare Methode zur Wirkstofffindung dar.^[2] Sie kann durch Entwicklung einer flexiblen, zuverlässigen und stereospezifischen Syntheseroute die rasche und mannigfaltige Derivatisierung des Naturstoffes durch Anwendung kombinatorischer Methoden und dadurch die Anpassung der biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes auf das vorgesehene Einsatzgebiet sowie eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit und eine Unterdrückung möglicher Toxizitäten ermöglichen. Zudem leistet Totalsynthese einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung chemischer Eigenschaften von Naturstoffen^[3] und deren Derivaten, und bietet in vielen Fällen die einzige Möglichkeit ausreichende Mengen seltener Stoffe herzustellen.

γ -Butyrolacton-Naturstoffe und ihre Totalsynthese

Eine in den letzten Jahren zunehmend untersuchte Gruppe von Naturstoffen stellen die γ -Butyrolactone dar. Sie zeichnen sich nicht nur durch interessante physiologische Eigenschaften aus, sondern sind oft auch wichtige chirale Intermediate in der Synthese neuer Wirkstoffe.^[4] Ihr einzigartiges biologisches Profil sowie ihre strukturelle Vielfalt machen sie zu lohnenswerten Syntheszielen in der organischen Chemie und hoffnungsvollen Targets für die Wirkstoffsuche.

Von allen bekannten Naturstoffen beinhalten etwa 10 % eine γ -Butyrolacton-Einheit entweder als charakteristisches Strukturelement oder als zentrale Einheit.^[5] Die Mehrzahl dieser Lactone gehören der Klasse der Sesquiterpene^[6] an und viele der über mehr als 6000 bekannten Lactone zeichnen sich besonders durch ihre biologische Aktivität aus, wie z.B. der A-Faktor (Autoregulatory Factor) (**2**).^[7]

Der A-Faktor wurde erstmals 1976 von *Knoklov et al.* aus *Streptomyces griseus* isoliert,^[8] wo er die Biosynthese des Antibiotikums Streptomycin und die Sporenbildung in speziellen Perioden des Lebenszyklus induziert.^[9] Die Aufklärung der kompletten Stereochemie als (3*S*) mit rascher Epimerisierung an C-2, gelang 1983 *Mori et. al* durch Synthese von **2** ausgehend von enantiomerenreiner (*R*)-(-)-Paraconsäure (**1**) (Schema 1).^[10]



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$; (ii) $(\text{CMe}_2\text{CHMe}_2)\text{Me}_2\text{SiCl}$, Imidazol; (iii) $\text{LiN}(\text{Me}_3\text{Si})_2$, 6-Methylheptanoylchlorid; (iv) TBAF.

Schema 1. Totalsynthese des A-Faktors nach *Mori et al.*

Neben dem A-Faktor beinhalten auch die Bisbenzylbutyrolacton-Lignane **3a-c** eine γ -Butyrolacton-Einheit (Abbildung 1). Deren einfachster Vertreter ist das im menschlichen Urin vorkommende Entereolacton (**3a**). Entereolacton (**3a**), mit seinen schützenden Eigenschaften gegen bestimmte Krebsarten,^[11] sowie (-)-Arctigenin (**3b**), das Anti-HIV-Aktivität aufweist,^[12] und (-)-Matairesinol (**3c**) sind die bekanntesten Vertreter der α, β -anti-disubstituierten Lacton-Lignane.



3a: Enterolacton: $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$

3b: (-)-Arctigenin: $R^1, R^4 = Me, R^2 = OMe, R^3 = OH$

3c: (-)-Matairesinol: $R^1, R^4 = Me, R^2, R^3 = OH$

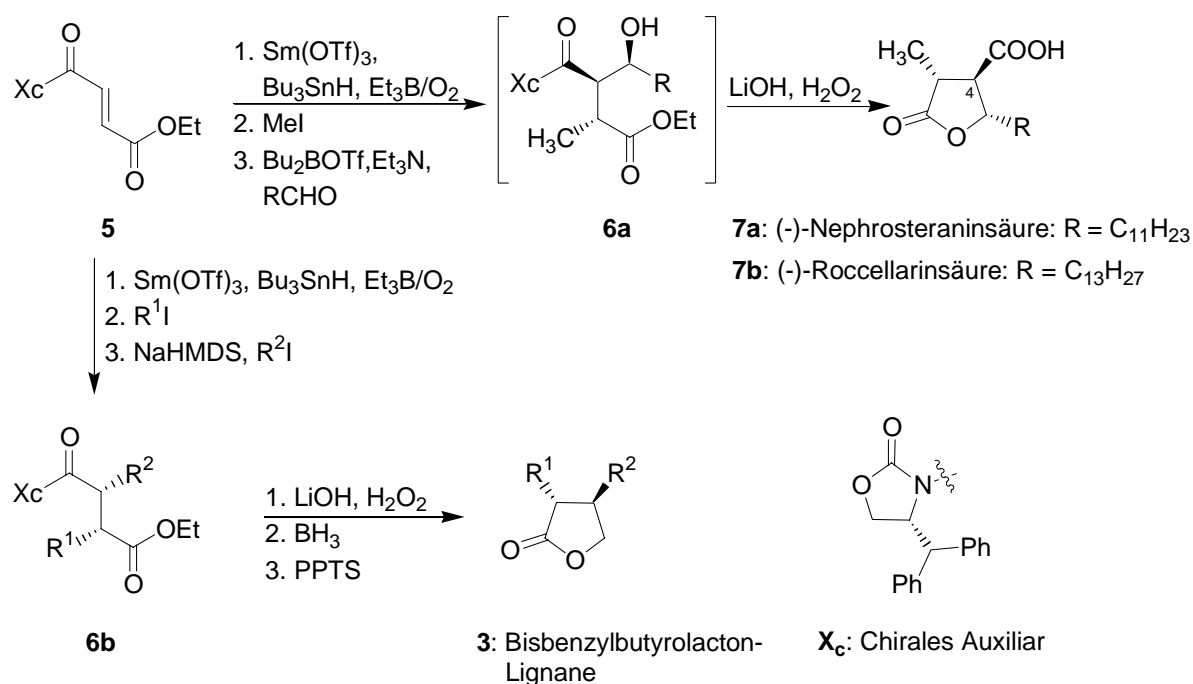
4a: (-)-Podophyllotoxin: $R^1 = OH, R^2 = H$

4b: (-)-Epipodophyllotoxin: $R^1 = H, R^2 = OH$

Abbildung 1. Auswahl einiger *anti*-disubstituierter γ -Butyrolacton-Naturstoffe.

Ein ähnliches Substitutionsmuster sowie eine *trans*-Verknüpfung der α, β -Substituenten findet man auch bei den Aryltetralinlignan **4a-b**. Deren wichtigster Vertreter, das (-)-Podophyllotoxin (**4a**), weist mitosehemmende Eigenschaften auf.^[13] Die äußerst wirkungsvollen Antitumormedikamente Etoposid und Teniposid, die zur Behandlung von Lungenkrebs und Kaposi-Sarkom eingesetzt werden, sind Derivate des Naturstoffs (-)-Epipodophyllotoxin (**4b**), dem C4-Epimer von (-)-Podophyllotoxin (**4a**).^[14]

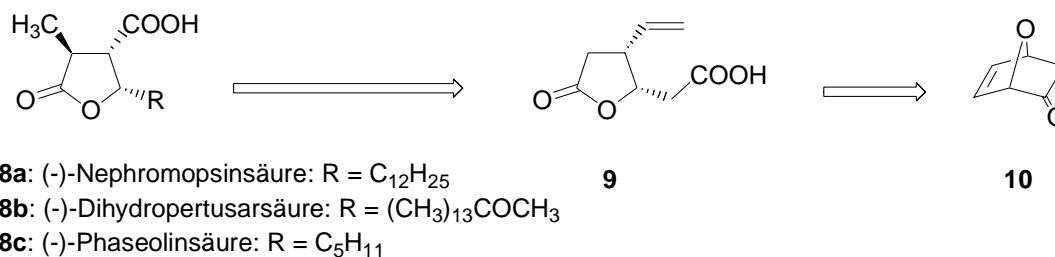
Eine Gruppe mit viel versprechendem biologischen Profil stellen darüber hinaus die Paraconsäuren, wie z.B. Nephrosteraninsäure (**7a**) und Roccellarinsäure (**7b**), dar. Diese weisen neben antitumoralen und antibiotischen auch fungizide Aktivitäten auf. Die aus Flechten, Moosen und Pilzen isolierten *trans*-trisubstituierten, bioaktiven γ -Butyrolactone enthalten als charakteristisches Strukturelement am C-4 eine Carbonsäuregruppe.^[15] Ein möglicher Syntheseweg β, γ -*trans*-substituierter Paraconsäuren verläuft über eine Lewissäure vermittelte konjugierte Addition eines Methylradikals an den Michael-Akzeptor **5** (Schema 2). Eine nachfolgende Aldolreaktion mit RCHO ergibt hoch regio- und diastereoselektiv das *syn*-disubstituierte Succinat **6a**, das *in situ* zum γ -Butyrolacton zyklisiert und nach Abspaltung des chiralen Auxiliars in guten Ausbeuten Nephrosteraninsäure (**7a**) bzw. Roccellarinsäure (**7b**) liefert. In beiden Schritten dient 4-Diphenylmethyl-2-oxazolidinon als chirales Auxiliar (X_c).^[16]



Schema 2. Darstellung di- und trisubstituierter γ -Butyrolactone nach *Sibi et al.*

Eine analoge radikalische Addition verschiedener Alkylradikale an **5**, gefolgt von einer hoch diastereoselektiven α -Alkylierung ermöglicht den Zugang zum *syn*-disubstituierten Succinat **6b** (Schema 2). Eine Abspaltung des chiralen Auxiliars mit anschließender Reduktion der erhaltenen Carbonsäure zum primären Alkohol ermöglicht die intramolekulare Lactonisierung zu den Bisbenzylbutyrolacton-Lignanen **3**. *Sibi et al.* gelang auf diese Weise die Darstellung der beiden Naturstoffe (-)-Entereolacton (**3a**) und (-)-Arctigenin (**3b**) in 20-26 % Gesamtausbeute.^[16]

Zu den Paraconsäuren zählen auch die β,γ -*cis*-substituierten γ -Butyrolactone (-)-Nephromopsinsäure (**8a**), (-)-Dihydropertusarsäure (**8b**) und (-)-Phaseolinsäure (**8c**). Ein möglicher Syntheseweg wurde 2002 von *Renaud et al.* entwickelt und beruht im ersten Schritt auf der Darstellung des *cis*-disubstituierten γ -Butyrolactons **9** (Schema 3).^[17] Ausgehend von 7-Oxanorbornenon (**10**) kann **9** über einen radikal-vermittelten 1,2-Acylshift gefolgt von einer Baeyer-Villiger Oxidation und einer Lewisäure induzierten Umlagerung in 7 Schritten hoch diastereoselektiv dargestellt werden. Durch die abschließende Einführung der γ -Seitenkette R mittels gemischter Kolbe-Elektrolyse gelang *Renaud* die Entwicklung einer flexiblen, hoch stereoselektiven Syntheseroute zur Darstellung der *cis*-trisubstituierten Paraconsäuren **8a-c**.



Schema 3. Retrosynthetische Betrachtung der Paraconsäuren-Synthese nach *Renaud et al.*

Von besonderem Interesse sind γ -Lactone, die in α -Stellung entweder eine Methylene- oder eine Methylgruppe aufweisen. Die exozyklische Doppelbindung im Falle der α -Methylene- γ -Butyrolactone ist nicht nur für die meist außergewöhnlich guten biologischen Eigenschaften verantwortlich, sondern dient auch als reaktive Stelle für weitere organische Transformationen.^[18] Eine stereoselektive Hydrierung der α -Methylengruppe ermöglicht zudem den Zugang zu α -Methyl- γ -Butyrolactonen.

Eine α -Methyl- γ -Butyrolacton-Einheit weist neben einem zentralen Azabicyclo[5.3.0]-decan-Ringsystem die Gruppe der Stemona-Alkaloide auf.^[19] Sie stellt eine Klasse von ungefähr 50 strukturell neuen, polyzyklischen Metaboliten dar. Aus den Wurzeln der Pflanzenfamilie *Stemonacae* wurden unter anderem (-)-Stemonin (**11**) und (-)-Stemospironin (**12**) isoliert (Abbildung 2). Extrakte und Kräutertees von *Stemonacae*-Pflanzen werden nicht nur in der chinesischen und japanischen Volksmedizin als Mittel gegen Atemwegserkrankungen^[20] wie Tuberkulose eingesetzt, sondern finden auch eine breite Anwendung als außergewöhnlich wirksame Insektizide.^[21]

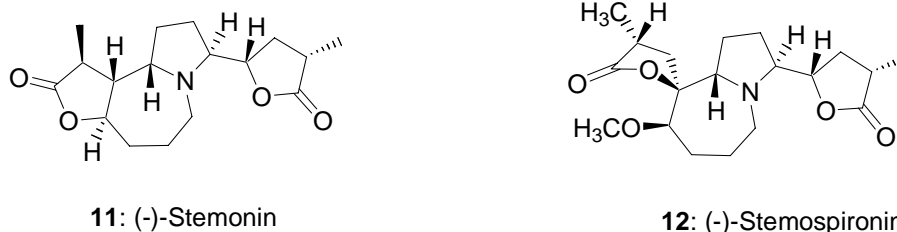
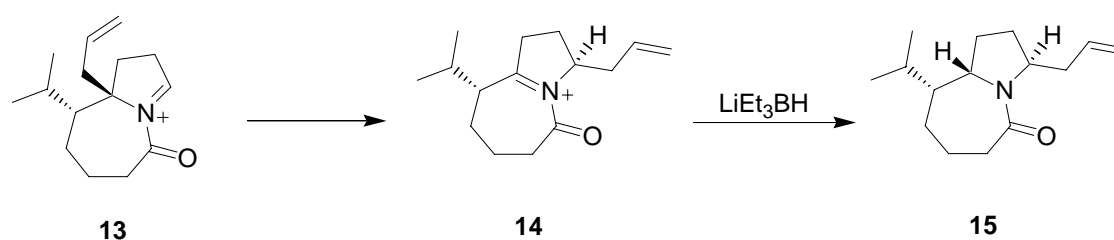


Abbildung 2. Auswahl an Stemona-Alkaloiden.

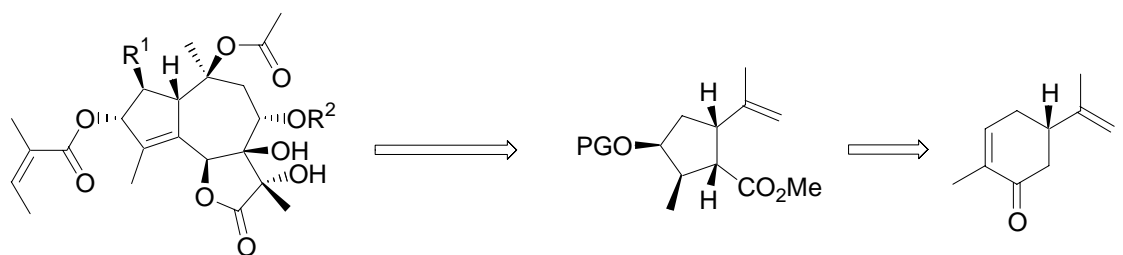
Eine mögliche Syntheseroute des Herzstücks der Stemona-Alkaloide wurde 2001 von *Heathcock et al.* entwickelt^[22] und verläuft über das Immonium-Ion **13**, das mittels einer stereokontrollierten Aza-Cope-Umlagerung in das Immonium-Ion **14** übergehen kann. Eine stereoselektive Reduktion von **14** von der sterisch weniger gehinderten Seite ermöglicht die hoch stereoselektive Darstellung des Perhydroazulens **15** (Schema 4).



Schema 4. Synthese des Kernstücks der Stemona-Alkaloide nach *Heathcock et al.*

Eine zunehmend komplexere Struktur weist die Gruppe der trizyklischen Thapsigargine **16a-d** auf. Thapsigargin (**16a**), Trilobolid (**16b**), Nortrilobolid (**16c**) und Thapsivillosin (**16d**) wurden zusammen mit 15 weiteren Guaianoliden aus der mediterranen Pflanzenart *Thapsia* isoliert und enthalten neben einem hoch oxygenierten trizyklischen Rahmen mit 7-8 Stereozentren eine Reihe verschiedenster Acylgruppen (Schema 5).^[23] Die Thapsigargine sind nicht nur Histamin-Freisetzer,^[24] sondern in subnanomolaren Konzentrationen auch selektive und irreversible Inhibitoren der ATP-getriebenen Ca^{2+} -Pumpen im Sarco-endoplasmatischen Reticulum (SERCAs).^[25] Wird Thapsigargin an intakten Zellen angewendet, dringt es in die Zelle ein, bindet und fixiert SERCA in einer Konformation, die eine geringe Affinität für Ca^{2+} und ATP aufweist.^[26] Aufgrund ihrer bemerkenswerten Selektivität für SERCA-Isozyme wurden die Thapsigargine zu einem wertvollen Werkzeug für die Untersuchung und Manipulation Ca^{2+} -abhängiger Signalwege.^[27]

Die Synthese der Thapsigargine **16a-d** gelang 2003 *Ley et al.* ausgehend von (*S*)-Carvon (**18**) mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 90 % pro Reaktionsschritt (Schema 5).^[28] Die Kontrolle der Stereochemie beruht auf einer effizienten Substratkontrolle aller im Naturstoff vorkommenden sieben Stereozentren durch die ursprüngliche Stereochemie in (*S*)-Carvon (**18**). Die Synthese verläuft über die Darstellung des Cyclopentan-Derivats **17**, von dem ausgehend der 7-gliedrige Carbozyklus nach Einbau der entsprechenden Seitenketten mittels Ringschlussmetathese aufgebaut wird.



16a: Thapsigargin: $R^1 = \text{Octanoyl}$, $R^2 = \text{Butanoat}$

16b: Trilobolid: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (S)\text{-2-Methylbutanoat}$

16c: Nortrilobolid: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Butanoat}$

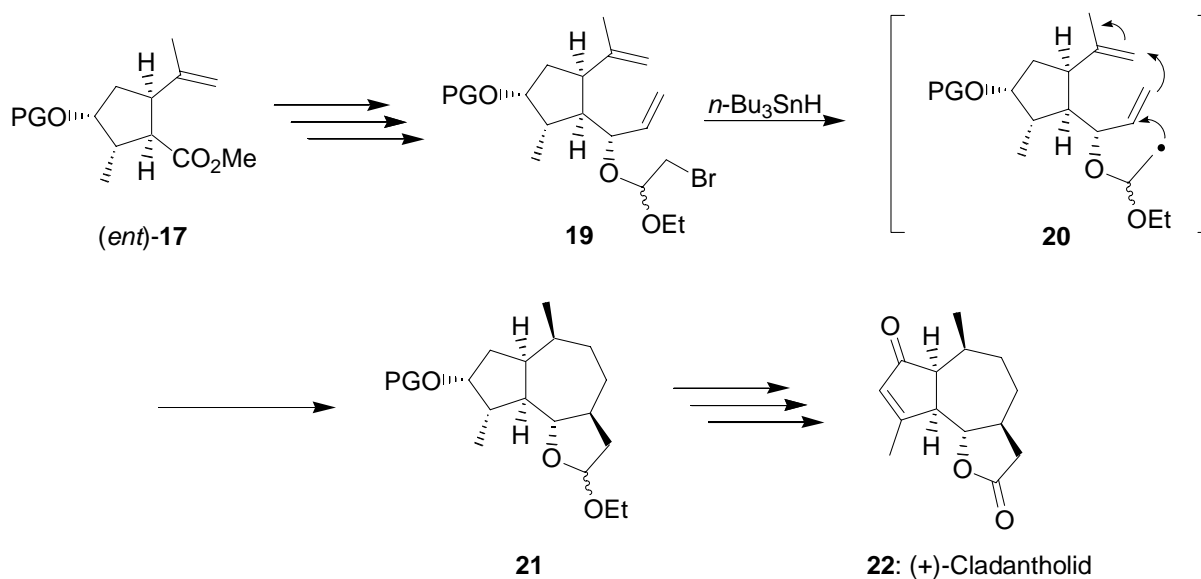
16d: Thapsivillosin F: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 3,3\text{-Dimethylacrylat}$

17

18: (*S*)-Carvon

Schema 5. Totalsynthese der Thapsigargine **16a-d** nach *Ley et al.* in retrosynthetischer Betrachtung.

Das hochsubstituierte Cyclopentanderivat (*ent*)-**17** fungiert auch als Precursor für die Totalsynthese des Guaianolids (+)-Cladantholid (**22**) (Schema 6).^[29,6b] Der Aufbau des *cis*-verknüpften Hydroazulen-Lacton-Systems erfolgt in diesem Fall ausgehend von **19** über eine Tributylzinnhydrid vermittelte, hoch selektive (*5-exo*, *7-endo*)-Tandem-Radikalzyklisierung.^[30]



Schema 6. Totalsynthese von (+)-Cladantholid nach *Lee et al.*

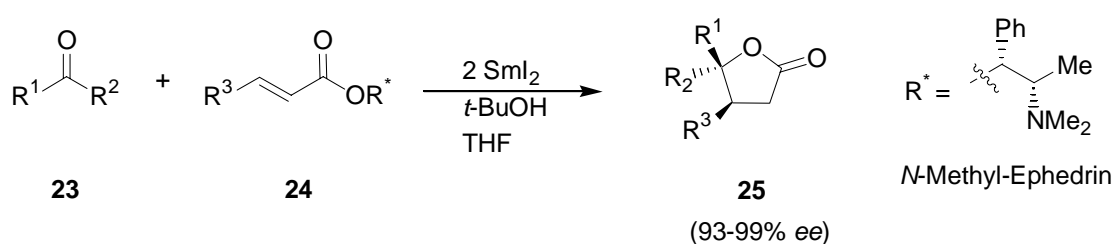
Die Synthese der Thapsigargine sowie die Cladantholid-Synthese nach *Lee et al.* stellen wie viele andere Naturstoffsynthesen einen eindrucksvollen Beweis für die heutige Leistungsfähigkeit der Totalsynthese in der Wirkstoffentwicklung dar. Die ständige

Entdeckung neuer, komplexer Strukturen aus der Natur und die vor allem durch die Entwicklung der Kombinatorischen Chemie mannigfaltige Derivatisierbarkeit wird auch noch weitere Generationen von Chemikern faszinieren und herausfordern, organische Moleküle auf noch effizienteren und ökonomischeren Wegen zu synthetisieren.

Enantioselektive γ -Butyrolacton Synthesen

Eine große Herausforderung stellt die Entwicklung neuer, hoch stereokontrollierter Synthesen dar. Die Abhängigkeit der physiologischen Aktivität der γ -Butyrolactone von der Enantiomerenreinheit und der Absolutkonfiguration machte die enantioselektive Darstellung von substituierten γ -Butyrolactonen gerade in den letzten Jahren zu einem viel untersuchten Gebiet in der organischen Chemie.^[31,32]

Eine der leichtesten und effektivsten Methoden zur Darstellung chiraler β,γ -substituierter γ -Butyrolactone ist die von *Fukuzawa* entwickelte SmI_2 -vermittelte reduktive Addition von Ketonen **23** an chirale Acrylate **24** (Schema 7).^[33] Das sich im ersten Schritt durch einen Elektronentransfer von SmI_2 zum Keton **23** bildende Ketylradikal addiert aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Samarium und dem chiralen Auxiliar hoch diastereoselektiv an die Doppelbindung von **24** und liefert nach intramolekularer Lactonisierung Lacton **25** in sehr guter Enantiomerenreinheit.



Schema 7. Samarium vermittelte γ -Butyrolacton-Synthese nach *Fukuzawa et al.*

Eine Weiterentwicklung dieser effizienten, asymmetrischen Synthesemethode optisch aktiver γ -Butyrolactone wurde im Jahre 2000 von *Lin et al.* veröffentlicht.^[34] Durch die Verwendung der chiralen Auxiliare **26-28** anstelle von *N*-Methyl-Ephedrin gelang die enantiomerenreine

Darstellung α,γ -substituierter γ -Butyrolactone **30** in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit Enantioselektivitäten von $> 99\%$ (Abbildung 3 und Schema 8).

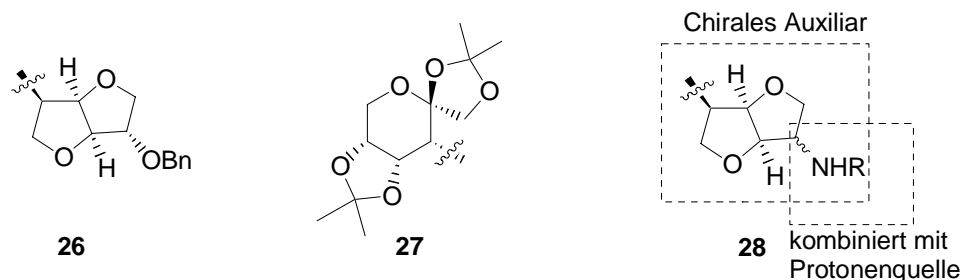
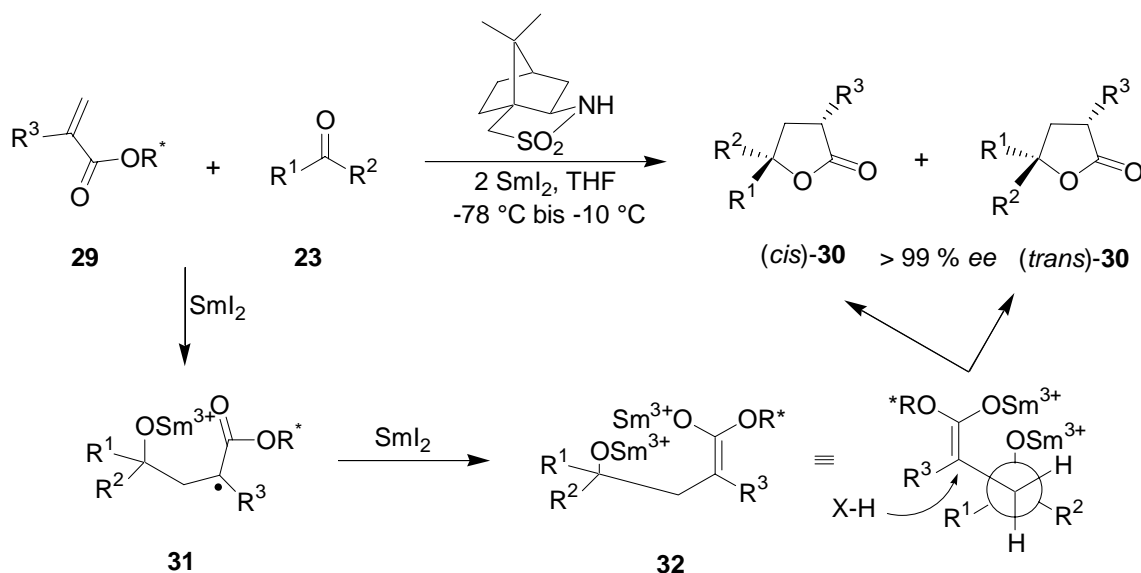


Abbildung 3. Chirale Auxiliare für die asymmetrische γ -Butyrolacton-Synthese nach *Lin et al.*

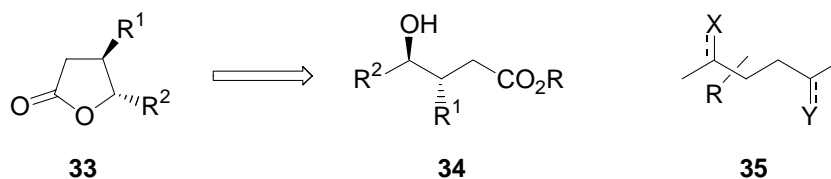
Entscheidend für den Einbau eines γ -Substituenten war die Verwendung optisch aktiver Sultame als chirale und sterisch anspruchsvolle Protonenquellen. Diese ermöglichten eine asymmetrische Protonierung des *in situ* erzeugten Samariumenolats **32** und dadurch die enantio- und diastereoselektive Darstellung der beiden γ -Butyrolactone *cis*-**30** und *trans*-**30** in Abhängigkeit des verwendeten chiralen Auxiliars **26** und **27** (Schema 8).



Schema 8. Darstellung α,γ -substituierter γ -Butyrolactone nach *Lin et al.*

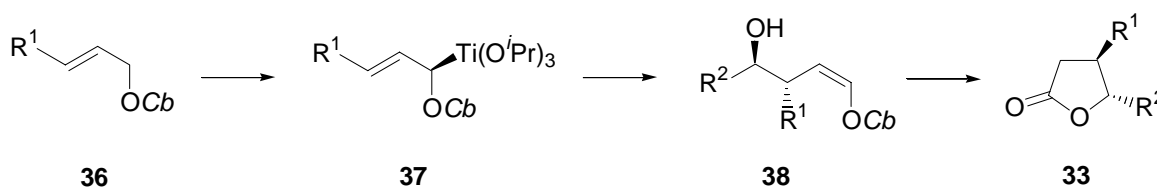
Einen weiteren Zugang zu substituierten γ -Butyrolactonen stellt der Ringschluss von Homoaldolderivaten **34** dar (Schema 9). Der Aufbau von 1,4-funktionalisierten Kohlenstoff-

gerüsten (siehe Gruppe X und Y in **35**, Schema 9) aus polaren Intermediaten setzt zunächst eine Umpolung der Reaktivität eines Reaktionspartners voraus.^[35]



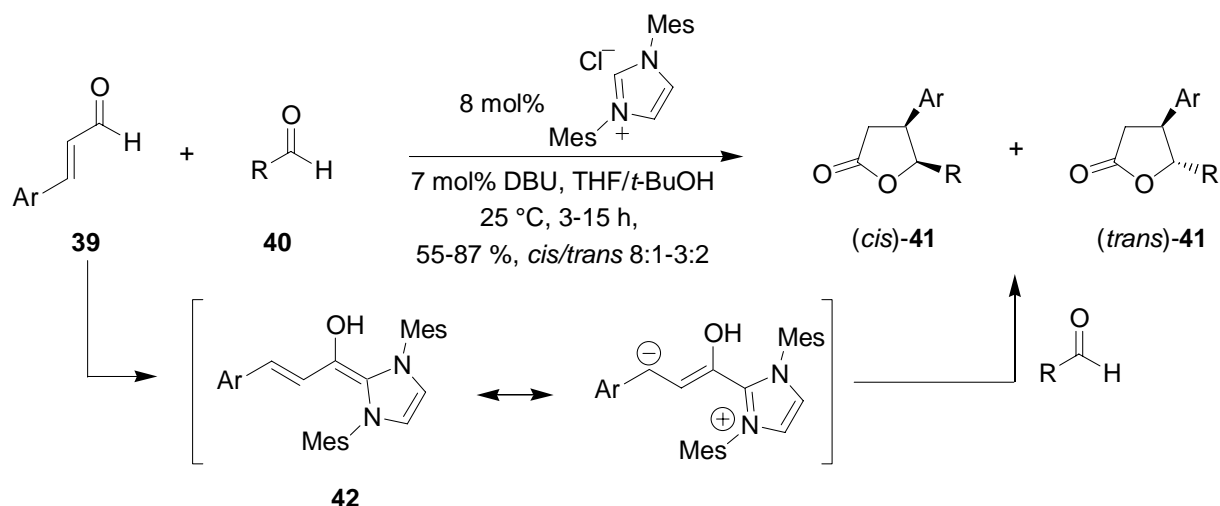
Schema 9. γ -Butyrolacton-Synthese aus Homoaldolderivaten.

Dies gelang *Hoppe et al.* durch eine stereoselektive Deprotonierung des Carbamats **36** durch Lithiumbasen und (-)-Sparteïn.^[36] Der anschließende Metallaustausch gegen Titan eröffnete den Zugang zu konfigurationsstabilen Homo-enolatäquivalenten **37**, die enantioselektiv mit Aldehyden zu den Homoaldoladdukten **38** reagieren konnten. Nach anschließender Oxidation konnte **38** zum *trans*-disubstituierten γ -Butyrolacton **33** umgesetzt werden (Schema 10).^[37]



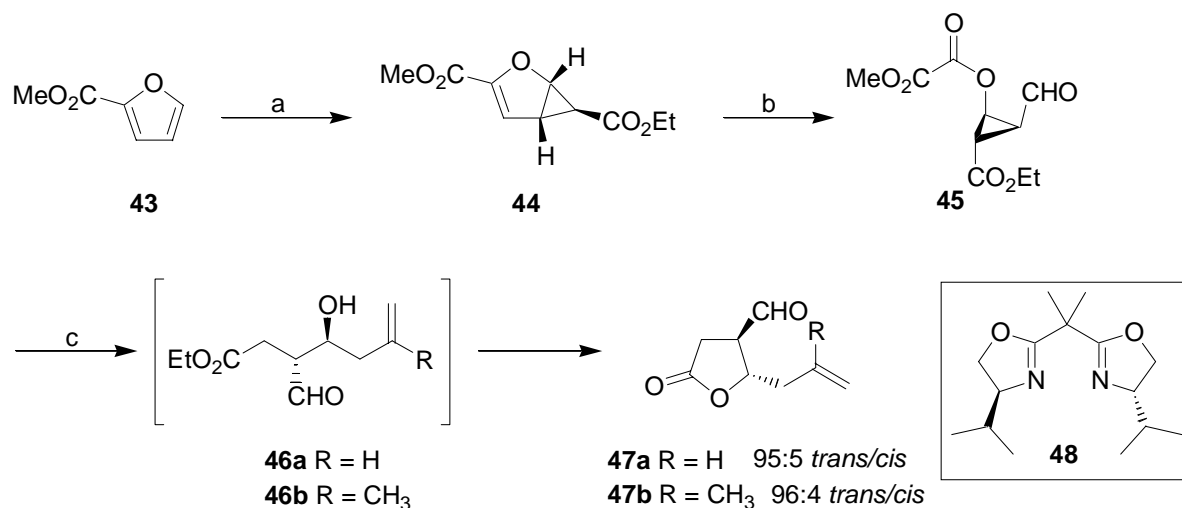
Schema 10. Darstellung substituierter γ -Butyrolactone nach *Hoppe et al.*

Die Umpolung von Carbonylverbindungen kann auch organokatalytisch durch Umsetzung mit *in situ* erzeugten *N*-Heterozyklischen Carbenen erzielt werden.^[38] *Bode et al.* gelang die Darstellung des Homo-enolats **42** aus α,β -ungesättigtem Aldehyd **39** mit Bisarylimidazoliumsalzen (Schema 11).^[38a] Das anschließende Abfangen des Homo-enolatanions **42** mit Aldehyd **40** resultierte nach Tautomerisierung des Enols in einer intramolekularen Lactonisierung und lieferte γ -Butyrolacton *cis*-**41** als Hauptdiastereomer. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, ob diese bislang auf aromatische Aldehyde beschränkte γ -Butyrolacton-Synthese auch auf aliphatische Aldehyde übertragbar ist und durch Variation des Organokatalysators die selektive Darstellung von *trans*-**41** erlaubt.



Schema 11. Organokatalytische Darstellung substituierter γ -Butyrolactone.

Eine Reaktivitätsumpolung kann auch mit Hilfe des so genannten Cyclopropan-„Tricks“^[35] erreicht werden. Darunter versteht man eine Öffnung substituierter Cycloalkane mit ungerader Anzahl von Kohlenstoffatomen durch Donoren und/oder Akzeptoren.^[39] Dieses Prinzip benutzte *Reiser* in seiner 2001 veröffentlichten, katalytischen, asymmetrischen Synthese *anti*-disubstituierter γ -Butyrolactone ausgehend von Furan-2-carbonsäuremethylester (**43**) (Schema 12).^[40]

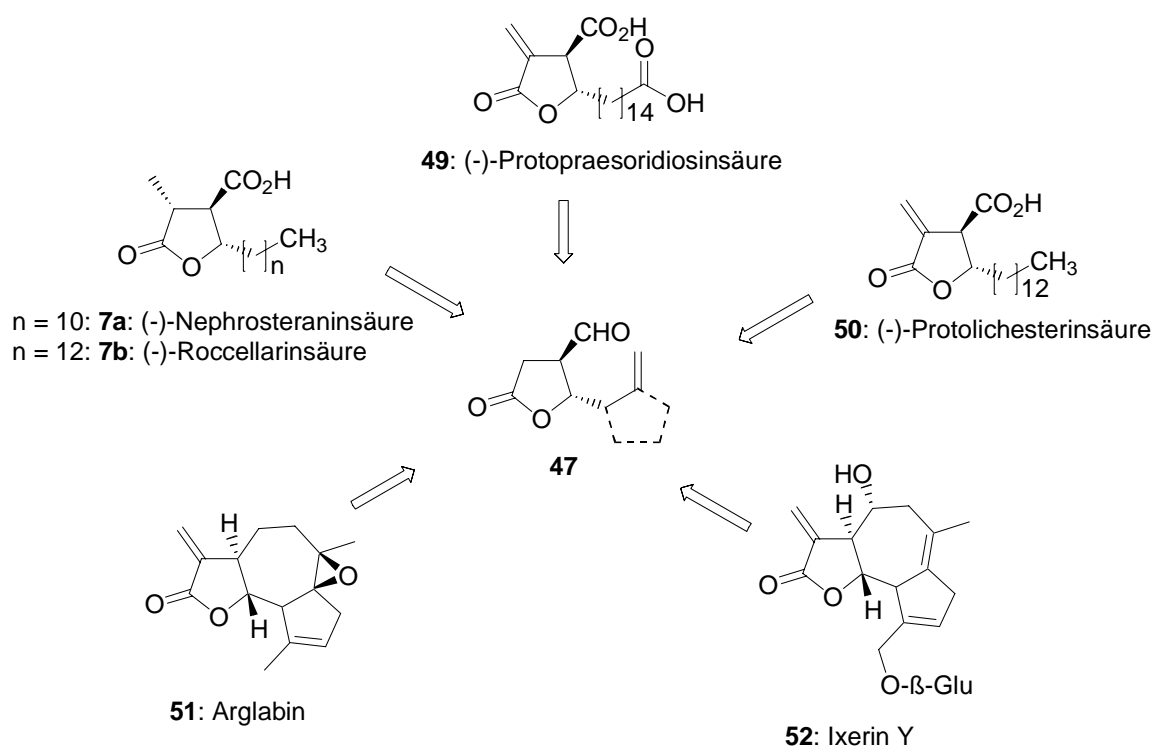


Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2.0 mol%), **48** (2.5 mol%), Diazoessigsäureethylester (5-15 %ige Lösung in CH_2Cl_2 , 1.0 eq.), Phenylhydrazin (2.0 mol%); 38 % nach Umkristallisation (> 99 % *ee*); b) O_3 , CH_2Cl_2 , DMS (5.0 eq.), -78 °C \rightarrow RT, 18 h, quant.; c) (i) $\text{CH}_2=\text{CRCH}_2\text{SiMe}_3$ (1.0-1.1 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , -78 °C, 18 h; (ii) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5 eq.), MeOH, 0 °C, 2-4 h, 64 % für **47a**, 44 % für **47b** (über 2 Stufen).

Schema 12. Darstellung *anti*-disubstituierter γ -Butyrolactonaldehyde nach *Reiser et al.*

Eine Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von **43** mit Ethyldiazoacetat lieferte unter Verwendung katalytischer Mengen des Bisoxazolins **48** als chiralen Katalysator Bicyklus **44** in 38 % Ausbeute und > 99 % *ee*. Eine ozonolytische Spaltung der C-C-Doppelbindung von **44** ergab enantiomerenreinen Cyclopropylcarbaldehyd **45**, der durch eine hoch diastereoselektive Sakurai-Allylierung mit anschließend basenkatalysierter Retroaldol-Lactonisierungs-Kaskade in die *anti*-disubstituierten γ -Butyrolactone **47a-b** überführt werden konnte.

Ausgehend vom *anti*-2,3-disubstituierten γ -Butyrolacton **47a** gelang Böhm die enantioselective Totalsynthese dreier Paraconsäuren, (-)-Roccellarinsäure (**7b**), (-)-Nephrosteraninsäure (**7a**) und (-)-Protopraesoridiosinsäure (**49**), sowie die formale Totalsynthese von (-)-Methylenolactocin und (-)-Protolichesterinsäure (**50**), die aufgrund ihrer antibiotischen und antitumoralen Eigenschaften von Bedeutung sind (Schema 13).^[40,41]



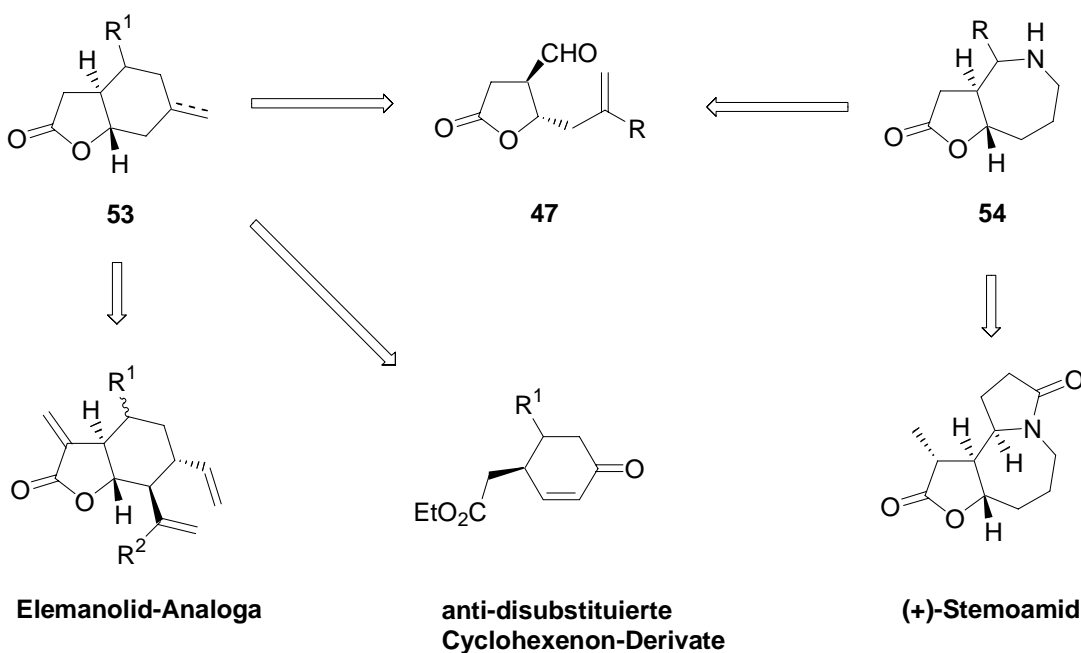
Schema 13. Retrosynthetische Betrachtung des Aufbaus der Paraconsäuren **7a-b**, **49** und **50**, der Guaianolide **51** und **52** nach Reiser *et al.*

Ein *anti*-disubstituiertes γ -Butyrolacton als Kernstruktur weisen auch die beiden Naturstoffe Argabin^[42] (**51**) und Ixerin Y^[43] (**52**) auf, die mit ihrem typischen (5,7,5)-tricyklischen Ringsystem zur Gruppe der Guaianolide zählen. Ixerin Y (**52**) ist ein Sesquiterpenlacton aus

Ixeris denticulata f. pinnatipartita, das zytotoxisch gegen Brusttumorzellen wirkt. Argabin (**51**) wurde aus *Artemisia glaberla* isoliert und zur besseren Bioverfügbarkeit an C-13 in das Dimethylaminohydrochlorid (Argabin-DMA) überführt. Es inhibiert die Farnesyltransferase und wird in Kasachstan bereits erfolgreich in der Therapie von Bauch-, Darm-, Eierstock- und Lungenkrebs eingesetzt. Der Aufbau des trizyklischen (5,7,5)-Kernstücks von **51** und **52** gelang 2004 *Nosse* ausgehend von (*ent*)-**47** über eine Ringschlussmetathese gefolgt von einer diastereoselektiven Epoxidierung der resultierenden Doppelbindung.^[44]

Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine flexible Syntheseroute zur Darstellung verschieden substituierter *anti*-(5,6)-Bizyklen **53** ausgehend von *anti*-disubstituierten γ -Butyrolactonen **47** entwickelt werden (Schema 14).



Schema 14. Retrosynthetische Betrachtung zum stereoselektiven Aufbau bi- und trizyklischer γ -Butyrolacton-Naturstoff-Analoga.

Die *anti*-verknüpften, bizyklischen γ -Butyrolactone **53** sollten zukünftig sowohl als Precursor für die Darstellung *anti*-substituierter Cyclohexenon-Derivate dienen als auch nützliche Zwischenstufen in der Synthese von Elemanolid-Analoga darstellen.

Weiterhin sollte die Ringannelierung zu *N*-haltigen *anti*-(5,7)-Biszyklen **54** untersucht werden. Durch geeignete Modifikation des Restes R sollte ausgehend von Biszyklus **54** die Totalsynthese des trizyklischen Grundgerüsts des γ -Butyrolacton-Naturstoffs Stemoamid realisiert werden.

B Hauptteil

1 Stereoselektive Synthese (5,6)-bicyklischer γ -Butyrolactone

1.1 Allgemeines

Funktionalisierte chirale, bicyklische γ -Butyrolactone stellen weit verbreitete Strukturelemente in biologisch aktiven Naturstoffen dar und dienen auch als wertvolle synthetische Bausteine in der Naturstoffsynthese.^[4a,5b,29,45] Eine (5,6)-bicyklische γ -Butyrolacton-Einheit findet man sehr oft in der Familie der Sesquiterpenlactone.^[6b,46] Diese fast ausschließlich als Sekundärmetaboliten in Pflanzen der Korbblütlerfamilie (*Astereacea*) gefundenen Naturstoffe weisen neben einem terpenoiden Kohlenstoffgerüst eine γ -Butyrolacton-Einheit auf. Je nach Aufbau des Grundgerüsts unterscheidet man zwischen den verschiedenen Untergruppen wie Elemanolide, Eudesmanolide, Eremophilanolide und Chrymoranolide. Die etwa 200 Vertreter der genannten Untergruppen können, wie die Elemanolide Saussurea Lacton **55** und Vernolepin **56** und die beiden Eudesmanolide Saussureal **57** und Arbusculin B **58**, eine *anti*-Verknüpfung des Sechsrings mit dem γ -Butyrolacton aufweisen (Abbildung 4).

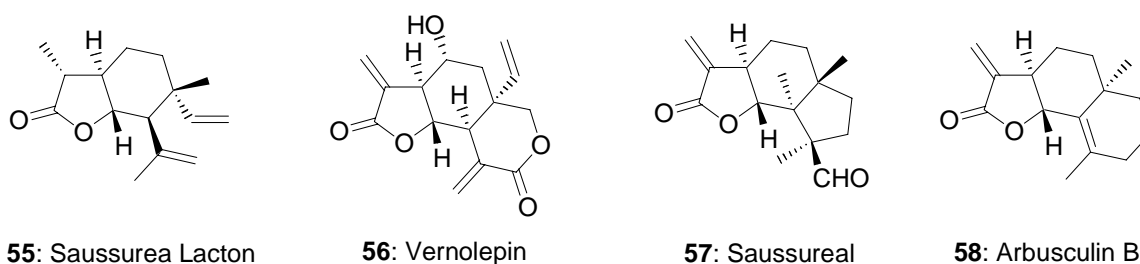
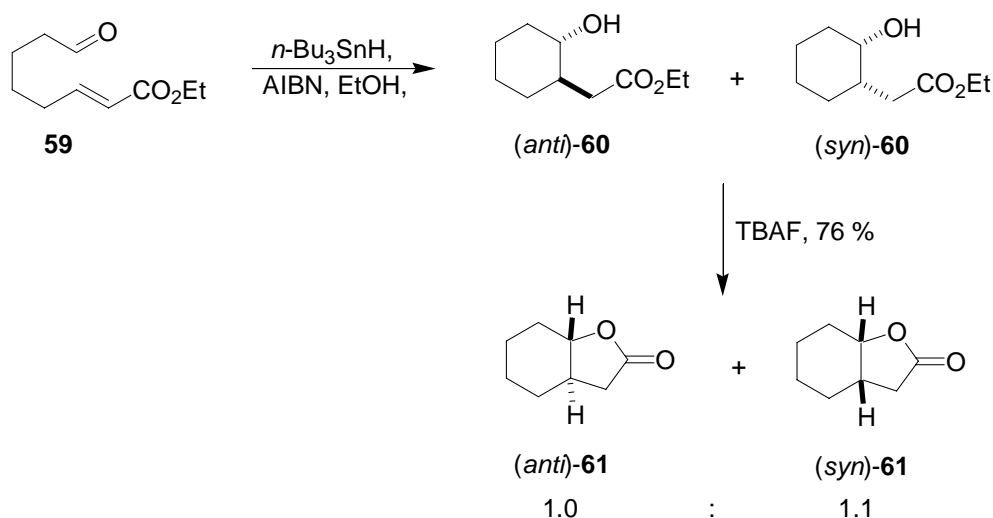


Abbildung 4. Auswahl an Elemanoliden (**55**, **56**) und Eudesmanoliden (**57**, **58**).

Elemanolid Naturstoffe verfügen über sehr ausgeprägte antimikrobielle,^[47] antitumorale,^[48] antifungale und wachstumshemmende Eigenschaften. Trotz des interessanten biologischen Profils der meisten Sesquiterpenlactone sind bisher nur wenige allgemein anwendbare und flexible Synthesestrategien zum Aufbau des bicyklischen Grundkörpers der Elemanolid

Naturstoffe bekannt.^[49] Meist werden diese durch Cope-Umlagerung aus den verschiedensten Germacranoliden, den biogenetischen Vorläufern der Elemanolide,^[46a,50] erhalten, da diese durch Pflanzenextraktion leicht im Multigramm-Maßstab zugänglich sind.^[51]

Für den Aufbau (5,6)-*anti*-bicyklischer γ -Butyrolactone steht ein breites Repertoire an verschiedenen Synthesemethoden zur Verfügung.^[52] Die Darstellung *anti*-verknüpfter bicyklischer γ -Butyrolactone beruht meist auf dem zunächst stereoselektiven Aufbau eines geeignet *anti*-disubstituierten sechsgliedrigen Carbozyklus **60** (Schema 15).

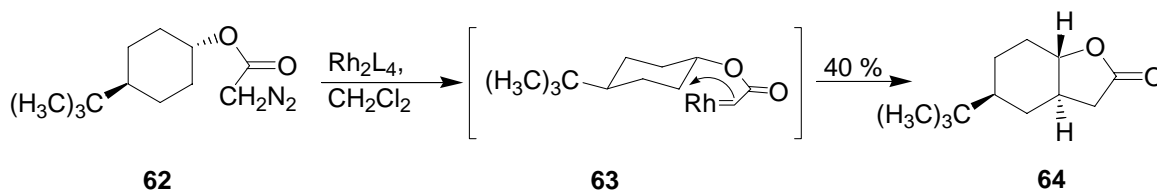


Schema 15. Radikal vermittelte Darstellung bicyklischer γ -Butyrolactone nach *Fu et al.*

Neben einer stereoselektiven Reduktion^[53] von α -Carboxymethyl-substituierten Cyclohexanonem und der diastereoselektiven Hydroformylierung zyklischer Allylalkohole^[54] kann der Carbozyklus **60** ausgehend vom azyklischen Aldehyd **59** auch über eine radikal vermittelte intramolekulare Addition des *in situ* gebildeten Ketylradikals an den Michael-Akzeptor aufgebaut werden.^[55] Die Lactonisierung zum γ -Butyrolacton erfolgt bei der Aufarbeitung durch säurekatalysierte, intramolekulare Umesterung und liefert Lacton **61** als 1:1-Gemisch der beiden Diastereomere in 76 % Ausbeute.^[55]

Einen anderen Zugang zu γ -Butyrolactonen ermöglicht die von *Doyle* und *Müller et al.* untersuchte Rhodium-katalysierte, intramolekulare Insertion des durch Zerfall des Cyclohexyldiazoacetats **62** *in situ* gebildeten Carbenoids **63** in die CH-Bindung des sechsgliedrigen Carbozyklus (Schema 16).^[56] Der sperrige *tert*-Butylrest fixiert dabei den

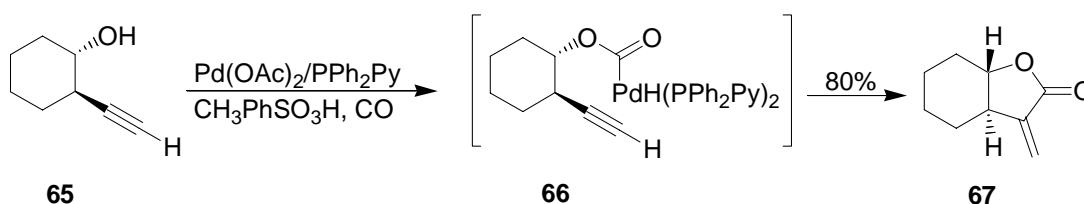
Cyclohexylring derart, dass die Insertion ausschließlich in die äquatoriale Bindung erfolgt und den Bizyklus **64** liefert.



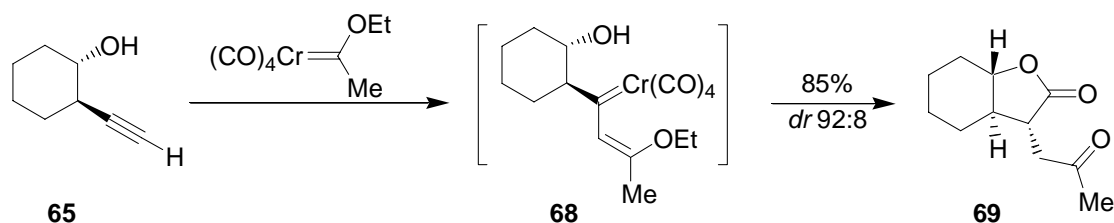
Schema 16. Darstellung *anti*-bicyklischer γ -Butyrolactone nach Doyle und Müller *et al.*

Interessante Varianten zur Darstellung bicyklischer *anti*-verknüpfter γ -Butyrolactone sind neben der Oxidation von Tetrahydrofuran-Derivaten^[57] und der oxidativen Lactonisierung zyklischer 1,4-Diole^[58] auch die Übergangsmetall-katalysierten Zyklisierungen von Homopropargylalkoholen (Schema 17).^[59]

Dupont *et al.* (2002)



Mori *et al.* (1996)

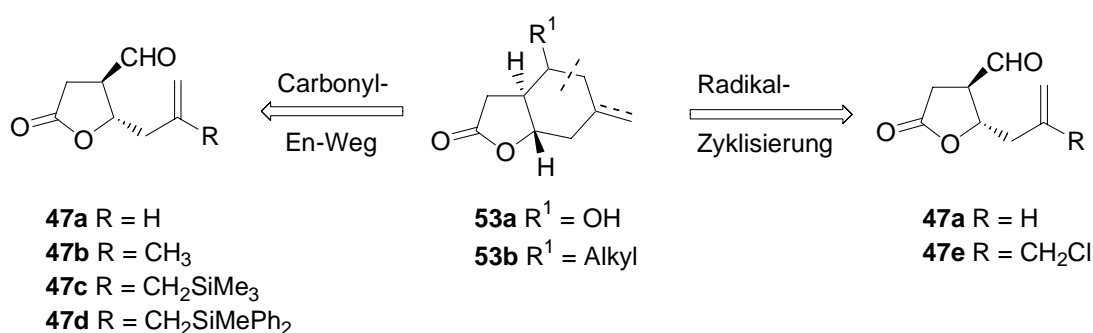


Schema 17. Übergangsmetall-vermittelte Zyklisierung von Homopropargylalkohol **65**.

Die eleganteste Methode stellt dabei die Pd-katalysierte, intramolekulare Alkoxy-Carbonylierung von **65** zu Lacton **67** dar. Der große Vorteil dieser Zyklisierung liegt in dem zeitgleichen Einbau der α -Methylengruppe, die meist für die hohe biologische Aktivität der γ -Butyrolacton-Naturstoffe verantwortlich ist.^[59b] Den Einbau eines α -Substituenten ermöglicht auch die Umsetzung von Homopropargylalkohol **65** mit dem Fischer Carben.^[60]

Der *in situ* gebildete Vinylketen-Komplex **68** zyklisiert hoch diastereoselektiv zum α -substituierten Lacton **69** in 85 % Ausbeute.

Im Zuge dieser Arbeit sollte ein alternativer Zugang zu *anti*-verknüpften bicyklischen γ -Butyrolactonen **53a-b** entwickelt werden (Schema 18). Ausgehend von den *anti*-disubstituierten γ -Butyrolactonen **47a-e** sollte der Aufbau des sechsgliedrigen Carbozyklus mittels Carbonyl-En-Reaktion sowie mittels radikal vermittelter Zyklisierungen untersucht werden.

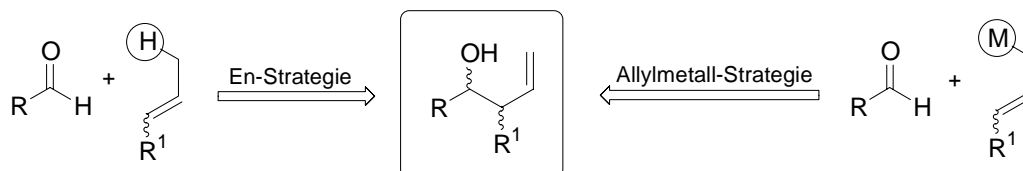


Schema 18. Syntheserouten für den Aufbau bicyklischer γ -Butyrolactone in retrosynthetischer Betrachtung.

Die *anti*-disubstituierten γ -Butyrolactone **47c-e** sollten analog zu einer in der Arbeitsgruppe Reiser entwickelten Synthese von **47a** und **47b** ausgehend von Furan-2-carbonsäuremethylester (**43**) hoch enantio- und diastereoselektiv zugänglich sein (siehe Einleitung Schema 12).^[40]

1.2 Carbonyl-En-Reaktion

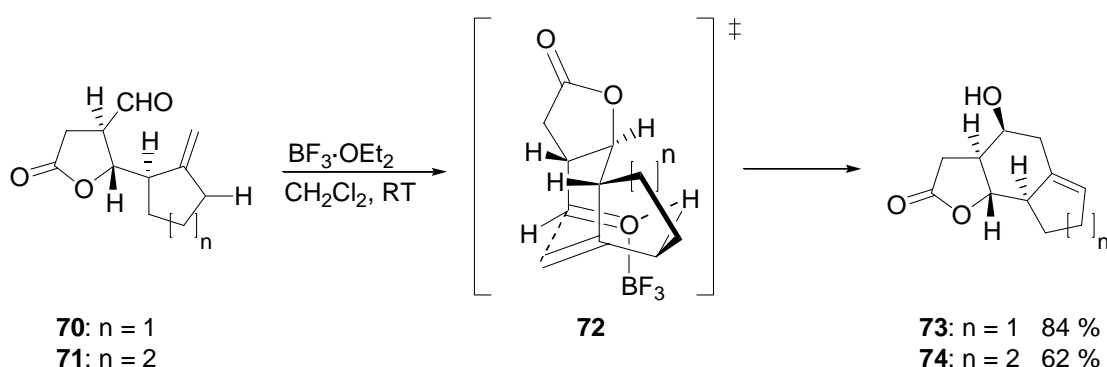
Die En-Reaktion mit einem Carbonyl als enophile Komponente ist ein weit verbreitetes Werkzeug in der Organischen Chemie.^[61] Vom synthetischen Standpunkt aus gesehen bietet sie für den Aufbau von hoch funktionalisierten Kohlenstoffgerüsten eine gute Alternative zu den sonst so häufig benutzten Carbonyl-Additionen von Allylmetallen (Schema 19).^[61a,62]



Schema 19. Syntheserouten zu Homoallylalkoholen.

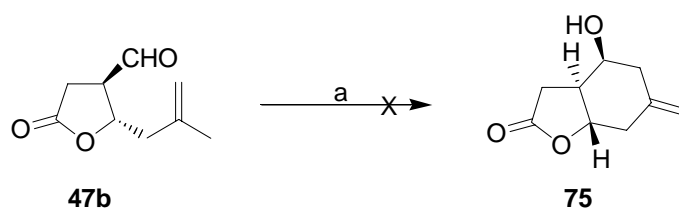
Ein frühes Verständnis des stereochemischen Ablaufs der Carbonyl-En-Zyklisierung war durch die Arbeit von *B. B. Snider et al.* möglich und konnte von *D. C. Braddock* und Mitarbeitern für sterisch anspruchsvolle Lewisäuren erweitert werden.^[63]

Untersuchungen zur Synthese der beiden Naturstoffe Argabin (**51**) und Ixerin Y (**52**) im Arbeitskreis Reiser haben bereits gezeigt, dass an den bityklischen γ -Butyrolactonen **70** und **71** unter Einwirkung von Bortrifluor-Etherat eine regio- und stereoselektive intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion zu **73** und **74** abläuft (Schema 20).^[44]



Schema 20. Darstellung trizyklischer γ -Butyrolactone durch intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion.

Im Zimmermann-Traxler ähnlichen Übergangszustand **72** nimmt das γ -Butyrolacton die äquatorialen Positionen eines zweiten sesselförmigen Sechsrings ein und drängt dadurch die Carbonylgruppe in eine pseudoaxiale Position. Man erhält nach erfolgtem Angriff die Trizyklen **73** und **74** diastereomerenrein und in moderaten bis guten Ausbeuten. Dieses Ergebnis ließ vermuten, dass eine analoge Sechsringanellierung des allylsubstituierten Lactons **47b** über eine intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion^[64] zu **75** unter Variation der eingesetzten Lewisäure (BF_3 , TiCl_4 , ZnCl_2 , EtAlCl_2 , Me_2AlCl) ebenfalls regio- und diastereoselektiv durchführbar sein sollte (Schema 21).



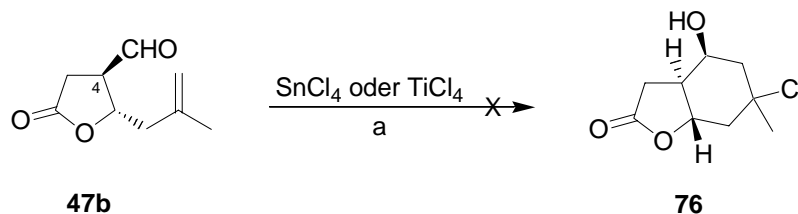
Reagenzien und Bedingungen: a) Lewisäure ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$: 1.1-4.0 eq., EtAlCl_2 : 1.2 eq., ZnBr_2 : 1.1 eq.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 10 min. \rightarrow 2 d.

Schema 21. Versuch der Darstellung bizyklischer γ -Butyrolactone mittels Carbonyl-En-Zyklisierung.

Die Zyklisierungsversuche von **47b** wurden zunächst analog der für die bizyklischen Lactone **70** und **71** beschriebenen Reaktionsfolge unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure durchgeführt. Jedoch ergab weder eine Variation der Reaktionstemperatur noch der eingesetzten Äquivalente der Lewisäure die gewünschte Umsetzung zum bizyklischen Lacton **75**. In den meisten Fällen konnten nur komplexe Mischungen erhalten werden, für deren Bildung ein durch Komplexbildung zwischen dem nach der Zyklisierung erhaltenen Alkohol und der eingesetzten Lewisäure entstandenes azides Proton verantwortlich sein könnte.^[65] Die Zugabe von 4 Å Molsieb, das als Proton-Scavenger von *Onaka et al.* bei Carbonyl-En-Reaktionen von α -Methylstyrenen mit Paraformaldehyd verwendet wurde, kann derartige Nebenreaktionen unterdrücken.^[65] Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht auf die Bortrifluorid katalysierte Zyklisierung von **47b** übertragen werden.

In der Folge wurde als weitere Lewisäure Ethylaluminiumdichlorid getestet.^[63c,66] Diese Umsetzung war ebenso erfolglos wie der Einsatz von ZnBr_2 ^[67] und SnCl_4 bei verschiedenen Reaktionstemperaturen. In allen Fällen konnte nur Startmaterial **47b** reisoliert werden. Das im Falle von SnCl_4 als Lewisäure erwartete Zyklisierungsprodukt **76**,^[64c] konnte auch nicht

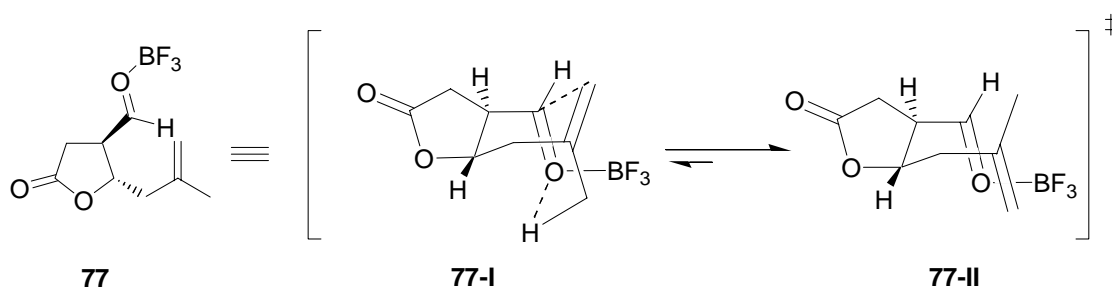
durch eine TiCl_4 katalysierte Carbonyl-En-Reaktion erhalten werden (Schema 22). Eine Umsetzung von **47b** mit 4 Äquivalenten TiCl_4 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ führte zu einer raschen Epimerisierung am C4-Stereozentrum des Startmaterials.



Reagenzien und Bedingungen: a) Lewisäure (SnCl_4 : 0.2 eq., TiCl_4 : 4.0 eq.), CH_2Cl_2 , für TiCl_4 : $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min., für SnCl_4 : $-40\rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 \rightarrow 20 h.

Schema 22. Versuch der SnCl_4 und TiCl_4 vermittelten Carbonyl-En-Zyklisierung von **47b**.

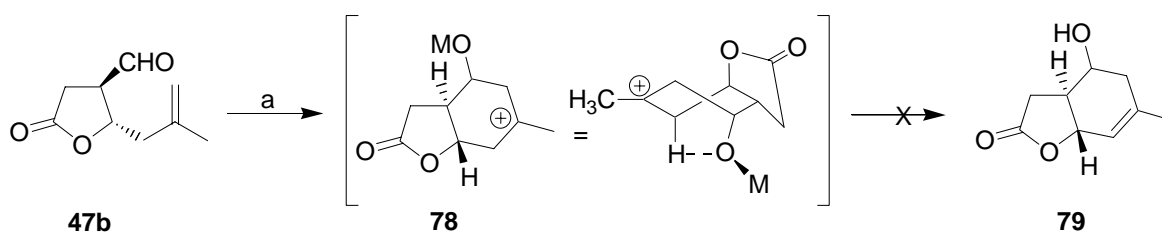
Eine mögliche Ursache für das Scheitern der Ringanellierung könnte sein, dass der für die Lewisäure vermittelte, konzertierte Carbonyl-En-Reaktion notwendige sesselartige Übergangszustand **77-I** nicht begünstigt ist. Es wäre denkbar, dass sich bei **47b** im Gegensatz zu den bicyclischen γ -Butyrolactonen **70** und **71**, bei dem die Doppelbindung durch den sterisch anspruchsvollen Fünf- bzw. Sechsrings in die für die Zyklisierung notwendige **77-I** ähnliche Konformation gezwungen wird, die Methylgruppe aus sterischen Gründen von der Carbonylgruppe wegdreht und dies in einem **77-II** ähnlichen Übergangszustand resultiert (Schema 23).



Schema 23. Mögliche Konformere des Bortrifluorid aktivierten γ -Butyrolactons **77**.

Die Carbonyl-En-Reaktion wurde abschließend mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ als Lewisäure getestet. Im Gegensatz zu den vorher gezeigten Carbonyl-En-Reaktionen sollte diese Zyklisierung über einen offenen Übergangszustand verlaufen.^[63b] In einer durch die Lewisäure induzierten

Addition der C=C-Doppelbindung an den Aldehyd sollte zunächst das kationische Cyclohexyl-Intermediat **78** entstehen. Die sich dabei ausbildende Twist-Boot-Form sollte den regiospezifischen Protonentransfer vom pseudoaxialen 4-Proton zum Lewisäure koordinierten Sauerstoff erlauben und dadurch zur Ausbildung der thermodynamisch stabileren internen Doppelbindung **79** führen (Schema 24).



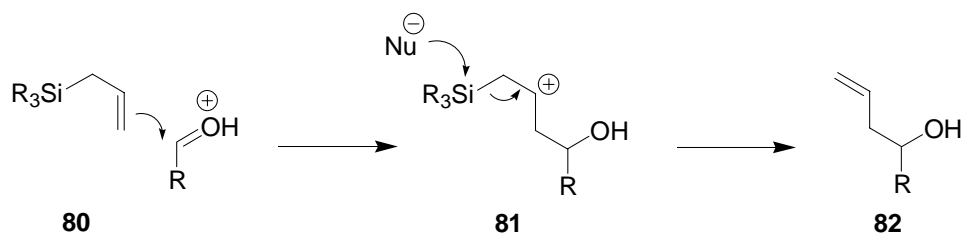
Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2-1.3 eq.), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 \rightarrow 20 h.

Schema 24. Versuch der Scandiumtriflat vermittelten Carbonyl-En-Zyklisierung von **47b**.

Die Zyklisierung von **47b** mit sowohl katalytischen als auch äquimolaren Mengen $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ führte nicht zur gewünschten Umsetzung zu **79**, sondern ergab erneut ein Gemisch mehrerer unidentifizierbarer Nebenprodukte.

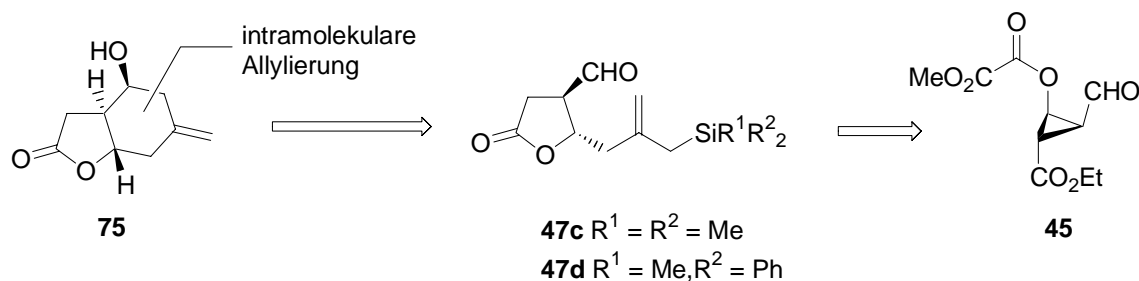
1.3 Intramolekulare Allylierung

Das Auftreten von Produktgemischen bei der Carbonyl-En-Zyklisierung ist vermutlich auf das während der Reaktion entstehende Kation und auf dessen Folgereaktionen zurückzuführen. Durch den Einbau einer Silylgruppe in die nukleophile Reaktionskomponente können kationische Reaktionen unterdrückt werden (Schema 25).^[68]



Schema 25. Allylierung von Carbonylverbindungen.

Die allylische Silylgruppe beschleunigt den Zerfall des kinetisch instabilen Kations **81** zum homoallylischen Alkohol **82** durch Abspaltung der Silylgruppe und minimiert dadurch die Reaktionszeit für mögliche Nebenreaktionen.^[69] Eine intramolekulare Variante wurde erstmals 1978 von *Sarkar et al.* veröffentlicht und zeigt, dass die Stereoselektivität stark von der Art der Aktivierung abhängt.^[70] Zahlreiche Beispiele unterstreichen die Bedeutung der Lewisäure^[71] und Fluoridionen^[72] katalysierten Zyklisierung von Allylsilanen für den Aufbau verschiedenster Carbozyklen und ließen vermuten, dass eine analoge Ringanellierung der Silyl-substituierten Lactone **47c-d** den Aufbau des Bicyklus **75** ermöglichen sollte (Schema 26).

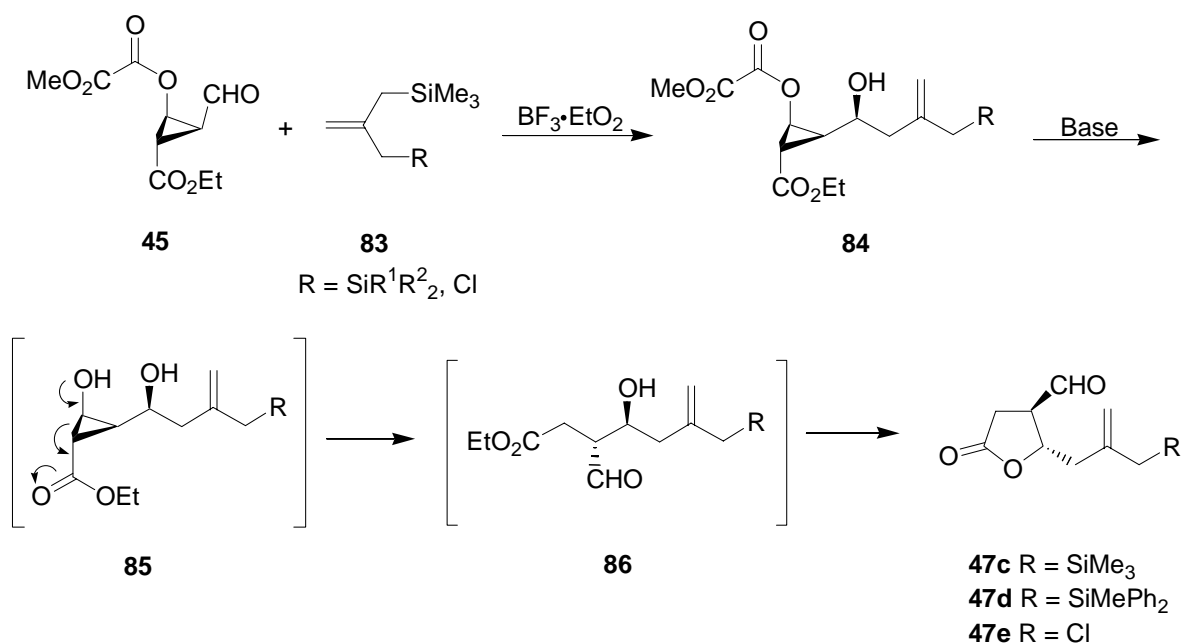


Schema 26. Darstellung bicyklischer γ -Butyrolactone durch intramolekulare Allylierung in retrosynthetischer Betrachtung.

Der Einbau der Silylgruppe in **47c-d** sollte ausgehend vom Cyclopropylaldehyd **45** analog der Darstellung des unsubstituierten γ -Butyrolactons **47a** über eine diastereoselektive Sakurai-Allylierung gefolgt von einer Retroaldol-Lactonisierungs-Kaskade erfolgen. Die Silyl-substituierten Lactone **47c-d** sollten anschließend durch Eliminierung der Silylgruppe in einer intramolekularen Allylierung zum Homoallylkohol **75** zyklisieren.

1.3.1 Darstellung funktionalisierter γ -Butyrolactone

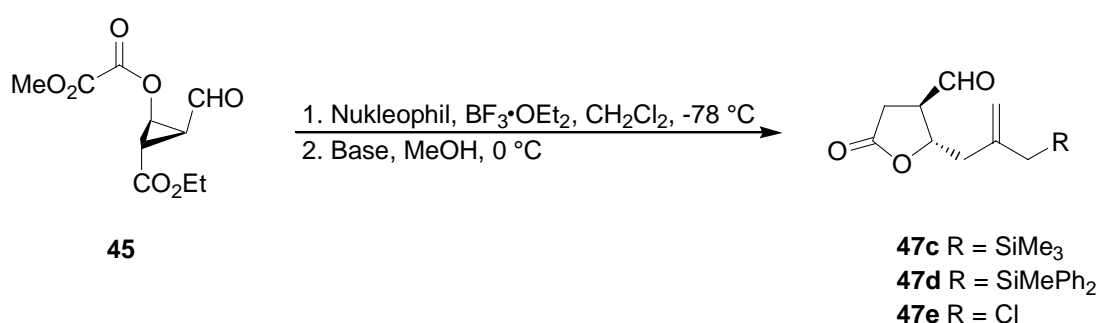
Im Rahmen dieser Arbeit wurde die nukleophile Addition der funktionalisierten Allylsilane **83** an die Carbonylgruppe von **45** untersucht (Schema 27). Diese sollte in Analogie zur Sakurai-Allylierung von **45** mit Trimethylallylsilan stereoselektiv unter Felkin-Anh-Kontrolle zum Homoallylkohol **84** erfolgen. Eine basenvermittelte Abspaltung des Oxoessigsäuremethylesters erzeugt in der Folge das Donor-Akzeptor substituierte Cyclopropan **85**, das nach einem Retroaldolmechanismus einer spontanen Ringöffnung zum Homoaldolderivat **86** unterliegt und in der für **85** dargestellten Weise abläuft. Eine intramolekulare Veresterung von **86** eröffnet den Zugang zu den funktionalisierten γ -Butyrolactonen **47c-e**.



Schema 27. Darstellung funktionalisierter γ -Butyrolactone **47c-e**.

Eine Bortrifluor-Etherat katalysierte Allylierung von Aldehyd **45** mit 2-Trimethylsilylmethylallyltrimethylsilan **83a**^[73] führte nicht zur Bildung des entsprechenden Homoallylalkohols und somit auch nicht zum funktionalisierten γ -Butyrolacton **47c** (Tabelle 1, Eintrag 1). Der Grund liegt wahrscheinlich in der gleichen Reaktivität der beiden Trimethylsilylgruppen, wodurch zahlreiche Neben- und Weiterreaktionen unter lewissauren Bedingungen begünstigt werden.^[74]

Tabelle 1. Darstellung funktionalisierter γ -Butyrolactone durch Addition von Allylsilanen an **45**, gefolgt von einer Retroaldol-Lactonisierungs-Sequenz.



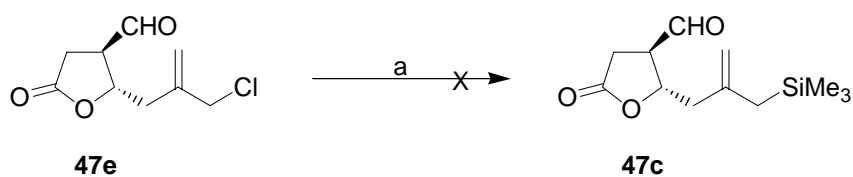
Eintrag	Nukleophil	Methode ^{a)}	R	Produkt	<i>anti/syn</i>	Ausbeute [%]
1		B	SiMe ₃	47c	-	-
2		B	SiMePh ₂	47d	-	-
3		A	Cl	47e	97:3	19
4		B	Cl	47e	91:9 ^{b)}	62

a) Methode A: NaOMe (1.0 eq.), MeOH, 0 °C, 2-4 h; Methode B: Ba(OH)₂·8H₂O (0.5 eq.), MeOH, 0 °C, 2-4 h;
 b) Nach Kieselgelchromatographie $d_V > 96:4$.

Alternativ wurde die Umsetzung von Aldehyd **45** mit dem bifunktionalisierten Silan **83b** untersucht (Eintrag 2). *Majetich et al.* konnte zeigen, dass die beiden Silyl-Gruppen unter Lewisäure-Einfluss unterschiedliche Reaktivität aufweisen.^[75] Er erkannte, dass eine Zugabe von Diethylaluminiumchlorid zu Allylsilan **83b** und Benzaldehyd zur ausschließlichen Reaktion der Trimethylsilyl-Gruppe führt, während die weniger reaktive Diphenylmethylsilyl-Gruppe erhalten bleibt. Eine analoge Umsetzung von Aldehyd **45** mit Silan **83b**^[76,77] unter Bortrifluor-Etherat-Katalyse lieferte zunächst den entsprechenden Homoallylalkohol.^[78] Da eine Aufreinigung weder mittels Kieselgelchromatographie noch mittels Kristallisation möglich war, wurde dieser ungereinigt mit Bariumhydroxid weiter umgesetzt. Die Basen-induzierte Retroaldol/Lactonisierungskaskade führte jedoch nicht zu Lacton **47d**, sondern zu einer Vielzahl nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der direkten Darstellung der Silyl-substituierten Lactone **47c-d** wurde Cyclopropylaldehyd **45** mit dem Chlor-substituierten Silan **83c**^[79,80] zum Homoallylalkohol allyliert. Nach Zugabe von Natriummethanolat erhielt man γ -Butyrolacton **47e** zunächst in nur 19 % Ausbeute und einem Diastereomenverhältnis von 97:3 (Eintrag 3). Die Ausbeute konnte durch Verwendung von Bariumhydroxid auf 62 % (*dv* 91:9)^[81] gesteigert werden (Eintrag 4).

Eine anschließende Einführung der Silylgruppe durch nukleophile Substitution des Chlor-Substituenten in **47e** mit *in situ* erzeugtem Lithium(bistriphenylsilyl)cuprat^[82] führte zur Zersetzung des Moleküls (Schema 28).^[83]



Reagenzien und Bedingungen: a) Hexamethyldisilan (2.8 eq.), CH₃Li (2.2 eq.), CuCN (1.1 eq.), THF, HMPA, -78 °C, 1-3 h.

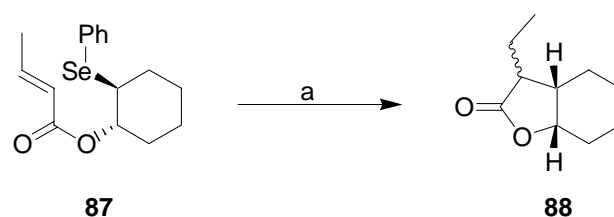
Schema 28. Versuch der nukleophilen Substitution von Lacton **47e** zum Silyl-substituierten Lacton **47c**.

Trotz der fehlgeschlagenen Überführung von **47e** in das Silyl-substituierte Lacton **47c** stellt der im Rahmen dieser Arbeit diastereo- und enantiomerenrein synthetisierte Chlormethyl-substituierte γ -Butyrolactonaldehyd **47e** einen wertvollen Synthesebaustein für den Aufbau sechs- und siebengliedriger Ringe dar. Die eingebaute Halogen-Funktionalität erlaubt eine Vielzahl von unterschiedlichen Ringschlüssen. Dies soll in den nächsten Kapiteln anhand der stereoselektiven Radikalzyklisierung zu bizyklischen Lactonen und dem Aufbau des trizyklischen Grundgerüsts des biologisch aktiven Stemona-Alkaloids Stemoamid demonstriert werden.

1.4 Radikal vermittelte Ringanellierung

Radikalreaktionen stellen aufgrund der milden Reaktionsbedingungen und sehr geringen Empfindlichkeit gegenüber sterischer Hinderung eine äußerst attraktive Synthesemethode zum Aufbau von Carbozyklen dar.^[84] Mit ihren intensiven mechanistischen Studien der Zyklisierung von Hex-5-en-1-yl-^[85] und Hept-6-en-1-yl-Radikalen^[86] schufen *Beckwith et al.* die Grundlagen für ein sehr genaues Verständnis des regio- und stereochemischen Ablaufs radikal vermittelter Ringschlüsse. Zahlreiche Anwendungen in der Naturstoffsynthese unterstreichen das Potential dieser für die hoch stereoselektive Synthese sterisch anspruchsvoller bi- und polyzyklischer Ringsysteme.^[84a]

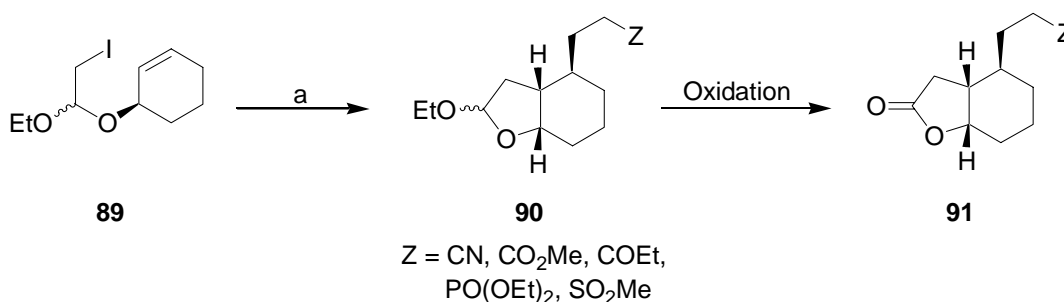
Erste Versuche zur Darstellung bityklischer Lactone über eine radikalische C-C-Bindungs-knüpfung wurden ausgehend vom β -Phenylselenocrotonat **87** durchgeführt und lieferten Bityklus **88** in mäßig guter Ausbeute (Schema 29).^[87]



Reagenzien und Bedingungen: a) Ph_3SnH (1.1 eq.), AIBN (2 mol%), Benzol, reflux, 12 h, 63 % (*endo/exo* = 80:20)

Schema 29. Radikalzyklisierung von β -Phenylselenocrotonat **87**.

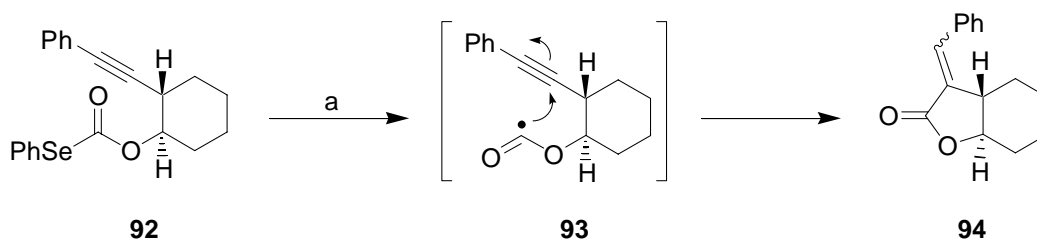
In der Folge entwickelten *Ueno*^[88] und *Stork*^[89] unabhängig voneinander die Tributylzinnhydrid vermittelte Zyklisierung von Iodoacetal **89**.^[90] Ein intramolekulares Abfangen des nach *syn*-Addition an die Doppelbindung erhaltenen sekundären Radikals durch terminal aktivierte Olefine^[91] von der sterisch weniger gehinderten konvexen Seite ermöglicht zusätzlich den stereoselektiven Einbau funktionalisierter Seitenketten und liefert nach Oxidation das *syn*-verknüpfte bityklische Lacton **91** (Schema 30).



Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-Bu₃SnCl (0.1 eq.), NaBH₃CN (2.0 eq.), AIBN (0.1 eq.), CH₂=CHZ (10.0 eq.), *t*-BuOH, reflux, 55-75 %.

Schema 30. Radikal vermittelte *syn*-Zyklisierung von Iodoacetal **89** nach *Ueno* und *Stork*.

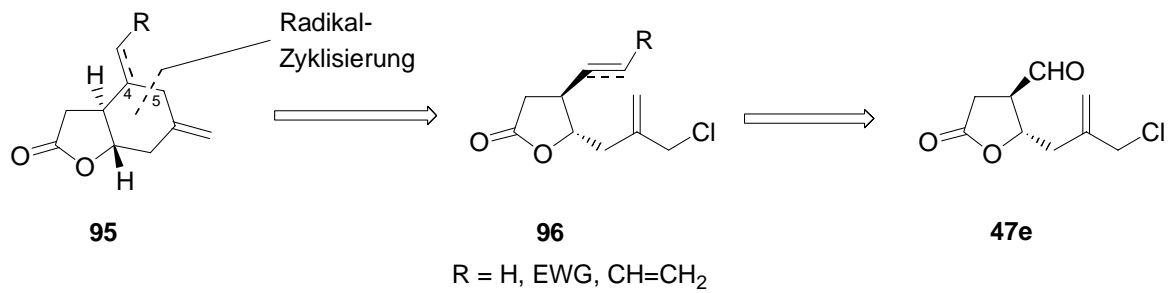
Alternativ können bizyklische Lactone durch die intramolekulare Addition von Alkoxy-carbonyl-Radikalen, wie zum Beispiel **93**, an Alkine oder Olefine aufgebaut werden.^[92] Die Ringverknüpfung spiegelt die Stereochemie der beiden vicinalen Cyclohexan-Substituenten wieder und ermöglicht ausgehend von **92** die Darstellung des *anti*-verknüpften Lactons **94** (Schema 31).



Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-Bu₃SnH (1.1 eq.), AIBN (10 mol%), Benzol, reflux, 2 h, 90 %.

Schema 31. Darstellung *anti*-verknüpfter Bicyklen nach *Bachi* und *Bosch*.

In Zuge dieser Arbeit sollte ein alternativer Zugang zu *anti*-bizyklischen γ -Butyrolactonen entwickelt werden. Der Aufbau des sechsgliedrigen Carbozyklus sollte über eine Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalzyklisierung durch Verknüpfung von C4 und C5 erfolgen und hoch diastereoselektiv den Aufbau des C4-alkylsubstituierten Lactons **95** ermöglichen (Schema 32).



Schema 32. Radikalzyklisierung zum Aufbau von **95** in retrosynthetischer Betrachtung.

Die Stereochemie der Ringverknüpfung wird durch den *anti*-disubstituierten Radikalprecursor **96** vorgegeben, der durch geeignete Olefinierungs- und Alkylierungsreaktionen ausgehend von γ -Butyrolacton **47e** leicht zugänglich sein sollte.

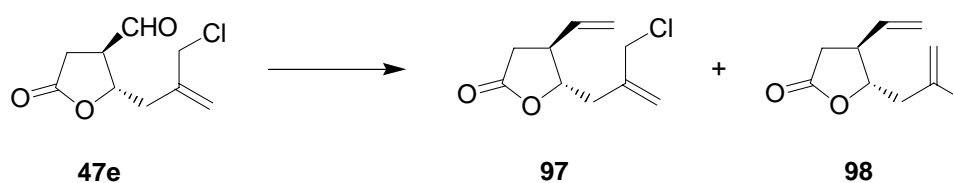
Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichsten Transformationen der Aldehyd-Funktionalität von Lacton **47e** in geeignete Radikalakzeptor-Einheiten von **96** diskutiert.

1.4.1 Darstellung der Radikalakzeptor-Einheit

1.4.1.1 Einführung der terminalen Doppelbindung

Die wohl bekannteste Methode zur Darstellung terminaler Kohlenstoff-Doppelbindungen aus Carbonylverbindungen stellt die Wittig-Reaktion^[93] dar. Eine Umsetzung von **47e** mit dem zuvor *in situ* dargestellten Methyltriphenylphosphonium-Ylid^[94] lieferte Olefin **97** allerdings nur in 8 % Ausbeute (Tabelle 2, Eintrag 1). Die Ausbeute konnte trotz Variation des Lösungsmittels, der Äquivalentmenge an eingesetztem Ylid, der Reaktionstemperatur und -zeit nicht verbessert werden.

Tabelle 2. Versuche zur Darstellung des terminalen Olefins **97**.



Eintrag ^{a)}	Reagenzien	Temperatur	Zeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> -BuLi, Ph ₃ P ⁺ CH ₃ Br ⁻	0 °C	30 min.	97	8
2	CH ₂ Br ₂ , Zn-Staub, TiCl ₄	0 °C	19 h	97	-
3	CH ₂ I ₂ , CrCl ₂	RT	19 h	97+98	20 ^{b)}

a) **Reagenzien und Bedingungen:** Eintrag 1: Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.0 eq.), *n*-BuLi (2.0 eq.), THF; Eintrag 2: CH₂Br₂ (1.4 eq.), Zn-Staub (4.2 eq.), TiCl₄ (1.0 eq.), THF, CH₂Cl₂; Eintrag 3: CH₂I₂ (2.0 eq.), CrCl₂ (8.0 eq.), THF, DMF (8.0 eq.); b) Man erhält ein untrennbares Gemisch im Verhältnis 2:1 (**97:98**).

Ursache für die geringe Ausbeute ist vermutlich die hohe Basizität des nicht stabilisierten Methyltriphenylphosphonium-Ylids und die daraus resultierenden Nebenreaktionen basensensitiver funktioneller Gruppen. Diese Nachteile, sowie eine mögliche Epimerisierung des benachbarten Stereozentrums,^[95] können durch die Verwendung des Lombardo Reagenzes überwunden werden. Dieses ursprünglich von *Oshima et al.*^[96] entdeckte elektrophile Reagenz aus Zn/CH₂Br₂/TiCl₄ wurde von *Lombardo et al.* derart modifiziert, dass Ketone und Aldehyde in Gegenwart eines Esters epimerisierungsfrei methenyliert werden können.^[97] Bei der Umsetzung von Zinkstaub und Dibrommethan mit

Titantetrachlorid konnte nach Zugabe von Aldehyd **47e** allerdings nur Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 2, Eintrag 2).

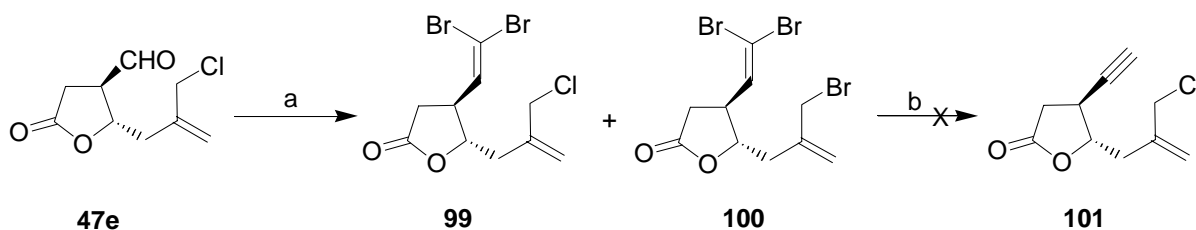
Eine Peterson-Olefinierung^[98] zur Darstellung von Olefin **97** erschien aufgrund der dafür notwendigen Grignard-Addition von Magnesium- bzw. Lithiumchloromethyltrimethylsilan an Aldehyd **47e** in Gegenwart einer Lacton-Einheit nicht sinnvoll. Ebenso war eine Julia-Reaktion nicht brauchbar, da das für eine Darstellung von **97** notwendige lithiierte Carbanion von Methyl-2-Benzothiazolsulfon in einer *ipso*-Reaktion bevorzugt mit sich selbst statt mit dem Aldehyd reagiert.^[99]

Eine Alternative stellen die auf Chrom(II)-basierenden Olefinierungsreaktionen dar.^[100] *Takai et al.* untersuchte die stereoselektive Darstellung von (*E*)-Olefinen durch die Reduktion geminaler Diiodalkane zu geminalen Dichromverbindungen und deren Addition an Carbonylgruppen.^[101] Analog wurde Aldehyd **47e** mit CrCl₂ und Diiodmethan umgesetzt (Tabelle 2, Eintrag 3) und man erhielt ein untrennbares 2:1 Gemisch aus Olefin **97** und der durch Reduktion der Allylchlorid-Einheit erhaltenen dehalogenierten Verbindung **98**.^[102]

1.4.1.2 Darstellung der terminalen Alkin-Einheit

Zusätzlich zur Darstellung der terminalen C=C-Doppelbindung sollte der Einbau einer endständigen Kohlenstoff-Dreifachbindung ermöglicht werden. Eine gängige Methode zur Darstellung terminaler Alkine aus Carbonylverbindungen stellt das zweistufige Corey-Fuchs-Verfahren^[103] dar. Es beruht auf der Wittig-artigen Darstellung von 1,1-Dibromolefinen. Ein anschließender Brom/Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium führt zur Bildung eines Vinylcarbenoids, das in einer 1,2-Umlagerung in das terminale Alkin übergeht.

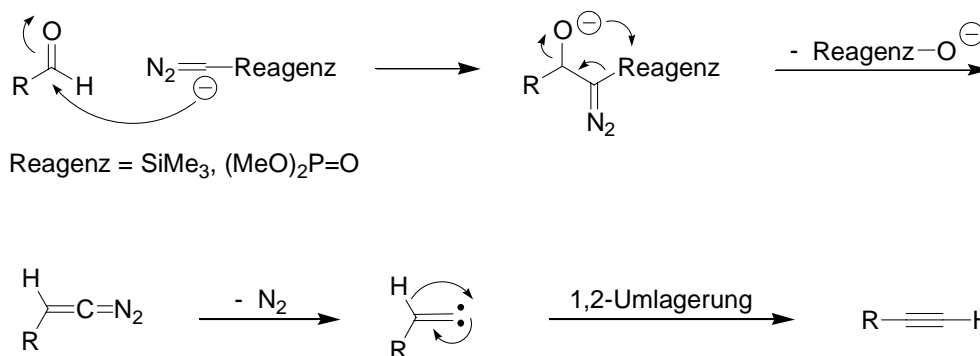
Aus Triphenylphosphin und CBr₄ in Gegenwart von Zinkstaub wurde zunächst *in situ* das reaktive Dibrommethyltriphenylphosphonium-Ylid dargestellt. Eine Zugabe von Lacton **47e** lieferte neben einer geringen Menge Tribromid **100** das 1,1-Dibromolefin **99** in 48 % Ausbeute (Schema 33). Das untrennbare Gemisch aus **99** und **100** wurde in der Folge mit *n*-Butyllithium versetzt, was aber zur Zersetzung des Startmaterials führte.



Reagenzien und Bedingungen: a) CBr_4 (4.0 eq.), PPh_3 (4.0 eq.), Zn-Staub (4.0 eq.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 48 % **99** und Spuren **100**; b) *n*-BuLi (2.2-3.6 eq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h.

Schema 33. Versuchte Darstellung von Alkin **101** nach *Corey-Fuchs*.

Alternativ können Alkine durch Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Diazoreagenzien dargestellt werden. Bereits 1973 entdeckten *Colvin et al.*, dass eine Reaktion von Diarylketonen und elektrophilen Arylaldehyden mit deprotoniertem Trimethylsilyldiazomethan sowie Dimethyl-diazomethylphosphonat^[104,105] (Gilbert-Seyferth-Reagenz) zu den entsprechenden homologen Alkinen führt.^[106] In beiden Fällen beruht die Darstellung des Alkins auf einer spontanen 1,2-Umlagerung eines *in situ* erzeugten Vinylidencarbens (Schema 34). Das instabile Vinylidencarben erhält man nach Stickstoffabspaltung einerseits durch Peterson analoge Olefinierung von Carbaldehyden mit Trimethylsilyldiazomethan-Anion bzw. durch HWE-ähnliche Addition von deprotoniertem Dimethyl-diazomethylphosphonat gefolgt von einer Trimethylphosphat-Abspaltung.

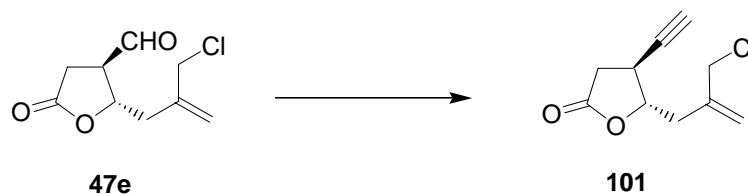


Schema 34. Mechanismus der Alkin Darstellung mit Diazo-Phosphor- und Silylreagenzien.

Die Ergebnisse analoger Umsetzungen von Lacton **47e** zu Alkin **101** sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die im Falle von Trimethylsilyldiazomethan sehr viel geringere Ausbeute von 7 % (Eintrag 1) ist auf die höhere Basizität des nach Deprotonierung mit LDA erhaltenen

Anions^[106b] und die in der Folge ablaufenden basen-vermittelten Nebenreaktionen zurückzuführen. Durch eine Umsetzung mit dem weitaus azideren Gilbert-Seyferth-Reagenz^[107] konnten diese partiell unterdrückt und Alkin **101** in 30 % Ausbeute erhalten werden (Eintrag 2).

Tabelle 3. Darstellung von Alkin **101** über Diazoalken-Zwischenstufen.



Eintrag ^{a)}	Diazo-Reagenz	Base	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute [%]
1	(CH ₃)SiCHN ₂ (1.0 eq.)	LDA (1.1 eq.)	THF	-78 °C→RT	15 h	7
2	(MeO) ₂ P(O)CHN ₂ (1.3 eq.)	KO ^t Bu (1.3 eq.)	THF	-78 °C	1.5 h	30
3	(MeO) ₂ P(O)CN ₂ COMe (1.2 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	MeOH	RT	1.5 h	-

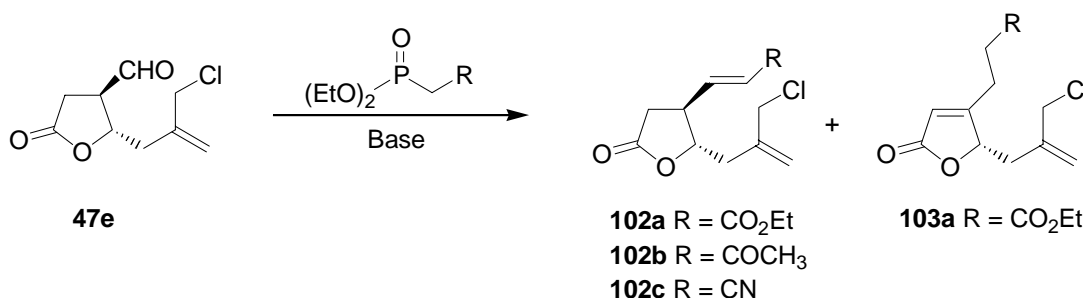
Des Weiteren wurde die Homologisierung des Aldehyds **47e** mit Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat^[108] nach *Bestmann et al.* untersucht (Eintrag 3).^[109] Den Autoren gelang in einer Eintopfvariante durch Zugabe des Phosphonats zu einer Lösung aus Kaliumcarbonat und Aldehyd die Darstellung einer Vielzahl aliphatischer und aromatischer Alkine. Dieses Verfahren beruht auf der *in situ* Darstellung des Dimethyldiazomethylphosphonat-Anions^[110] durch basen-induzierte Acylspaltung und umgeht so die aufwendige und mehrstufige Darstellung^[107] des Gilbert-Seyferth-Reagenzes.

Diese Ergebnisse waren allerdings nicht auf **47e** übertragbar, da kein Produkt erhalten werden konnte und sich das Startmaterial größtenteils zersetzte. Dies ist vermutlich auf die unter den basischen Bedingungen begünstigte Hydrolyse des Lactons und die daraus resultierenden Nebenreaktionen zurückzuführen.

1.4.1.3 Darstellung Elektronenakzeptor substituierter Olefine

Aufgrund der niedrigen Ausbeute bei der Wittig-Olefinierung von Lacton **47e** sollte die Darstellung der Elektronenakzeptor substituierten Olefine **102** nach Horner-Wadsworth-Emmons^[111] untersucht werden. Der Einbau eines Elektronenakzeptors erleichtert die anschließende radikalische Ringanellierung durch Aktivierung der Doppelbindung und Stabilisierung des nach der Zyklisierung erhaltenen Radikals.^[112] Zudem ermöglicht ein elektronenziehender Substituent die Darstellung stabiler und weniger basischer, deprotonierter Phosphonate und begünstigt durch Unterdrückung basen-vermittelter Nebenreaktionen die rasche und einheitliche Addition an Aldehyd **47e** zu Olefin **102**.

Tabelle 4. Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung von γ -Butyrolacton **47e**.



Eintrag ^{a)}	R	Base	Lösungs- mittel	Produkt	Ausbeute [%] ^{c)}	E/Z ^{e)}
1	CO ₂ Et	NaH	Diglyme	102a	55	100:0
2	CO ₂ Et	DBU/LiCl	CH ₃ CN	102a + 103a	37 12	96:4
3 ^{b)}	CO ₂ Et	NaH	THF	102a	75	97:3
4 ^{b)}	COCH ₃	NaH	THF	102b	80	95:5
5 ^{b)}	CN	NaH	THF	102c	49 ^{d)}	79:21

a) **Reagenzien und Bedingungen:** für Eintrag 1 und 3-6: (EtO)₂P(O)CH₂R (1.3 eq.), NaH (1.3 eq.), -78 °C, 1.5 h; für Eintrag 2: (EtO)₂P(O)CH₂R (1.2 eq.), DBU (1.2 eq.), LiCl (1.2 eq.), RT, 1.5 h; b) Inverse Zugabe; c) Ausbeute des reinen (*E*)-Isomers; d) Es wurden zusätzlich 13 % des (*Z*)-Isomers isoliert. e) Das *E/Z*-Verhältnis wurde aus der Rohmischung mittels NMR-Spektroskopie durch Integration der jeweiligen Doppelbindungssignale bestimmt.

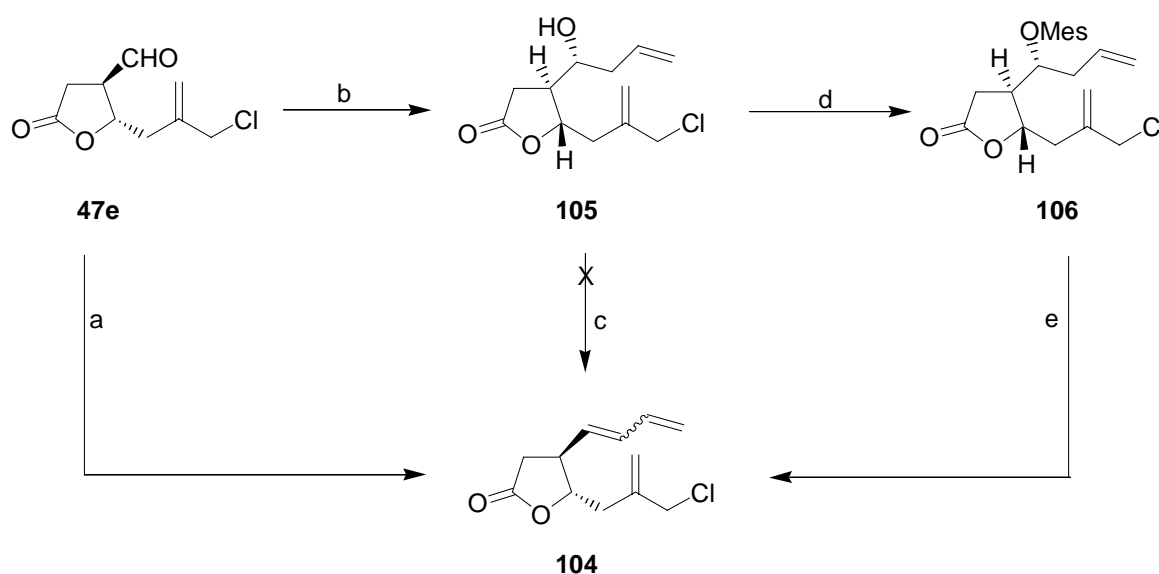
Die Ergebnisse der Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierungen an γ -Butyrolacton **47e** sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Erste Versuche zur Umsetzung von Aldehyd **47e** mit zuvor durch Natriumhydrid deprotonierten Triethylphosphonoacetat in Tetrahydrofuran lieferten zunächst nur Produktspuren. Durch Verwendung von Diglyme konnte **102a** in 55 % Ausbeute als reines (*E*)-Isomer (Eintrag 1) erhalten werden, allerdings erwies sich das Entfernen des hochsiedenden Lösungsmittels als sehr aufwendig.

Alternativ wurde die HWE-Olefinierung von **47e** mit Triethylphosphonoacetat nach einer von *Masamune* und *Roush* entwickelten Olefinierungsmethode für basen-sensitive Aldehyde mit Lithiumchlorid und DBU durchgeführt (Eintrag 2).^[113] Die Azidität des Phosphorreagenzes wird dabei durch Ausbildung eines Chelatkomplexes zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Phosphonatsauerstoff mit Lithiumchlorid derart erhöht, dass die Deprotonierung unter sehr milden basischen Bedingungen erfolgt. Eine analoge Umsetzung lieferte neben Olefin **102a** allerdings in beachtlichem Anteil Butenolid **103a**.^[114] Dabei ist die Doppelbindung in den Lactonring isomerisiert und steht in Konjugation mit der Carbonyl-Funktionalität. Die Isomerisierung zu **103** wurde lediglich bei der Umsetzung von **47e** mit LiCl/DBU bei Raumtemperatur beobachtet und konnte bei den Umsetzungen mit NaH als Base durch Abkühlung auf -78 °C vollständig unterdrückt werden (Eintrag 1 und 3-5).

Eine langsame Zugabe des deprotonierten Phosphorreagenzes zu dem in Tetrahydrofuran gelösten Aldehyd **47e** ermöglichte schließlich die Darstellung von **102a** in 75 % Ausbeute mit hoher (*E*)-Selektivität (Eintrag 3). Auf diese Weise gelang auch die Darstellung des α,β -ungesättigten Methylketons **102b** (Eintrag 4) und des Acrylnitrilderivats **102c** (Eintrag 5) in guter bis sehr guter Ausbeute. Die niedrig erscheinende Ausbeute von **102c** ist auf das im Vergleich zur Darstellung von **102a** und **102b** sehr viel schlechtere (*E/Z*)-Verhältnis zurückzuführen. Hierbei wurden neben 49 % des (*E*)-Alkens zusätzlich 13 % des entsprechenden (*Z*)-Isomers isoliert. Das Hauptstereoisomer, bei dem der elektronenziehende Rest R *trans* zur γ -Butyrolacton-Einheit steht, wurde in allen Fällen mittels Kieselgelchromatographie aufgereinigt und in reiner Form als (*E*)-Olefin in den Radikalzyklisierungen weiterumgesetzt.

1.4.1.4 Synthese weiterer ungesättigter γ -Butyrolacton-Derivate

Ein weiteres interessantes Olefin für die Untersuchung der Radikalzyklisierung zum Aufbau bicyklischer γ -Butyrolactone erschien Dien **104**. Die erfolgreiche Darstellung der Elektronenakzeptor substituierten Olefine **102a-c** ausgehend von γ -Butyrolacton **47e** mittels HWE-Reaktion lies vermuten, dass eine analoge Umsetzung von **47e** mit Diethylallylphosphonat^[115] in nur einem Schritt Dien **104** zugänglich macht. Die Deprotonierung des Phosphonats erfolgte dabei nach einer von *West et al.* ausgearbeiteten Methode mit *n*-BuLi in Gegenwart von HMPA^[116] und lieferte nach Umsetzung mit Lacton **47e** Dien **104** in 5 % Ausbeute als reines (*E*)-Stereoisomer (Schema 35). Das vermutlich ebenfalls entstandene (*Z*)-Isomer fiel aufgrund der geringen Ausbeute unter die Detektionsgrenze und konnte weder im NMR-Spektrum der Rohmischung noch nach Kieselgelchromatographie nachgewiesen werden.



Reagenzien und Bedingungen: a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (1.2 eq.), *n*-BuLi (1.2 eq.), THF, HMPA, -78°C , 15 h, 5 %; b) Trimethylallylsilan (2.0 eq.), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 12-15 h, 81 %, *dv* 68:32; c) SOCl_2 (5.0 eq.), Pyridin; d) MesCl (2.0 eq.), NEt_3 (2.0 eq.), CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h; 62 %, *dv* 72:28; e) DBU (1.1 eq.), Benzol, reflux, 15 h, 9 %, (*E/Z*) = 68:32.

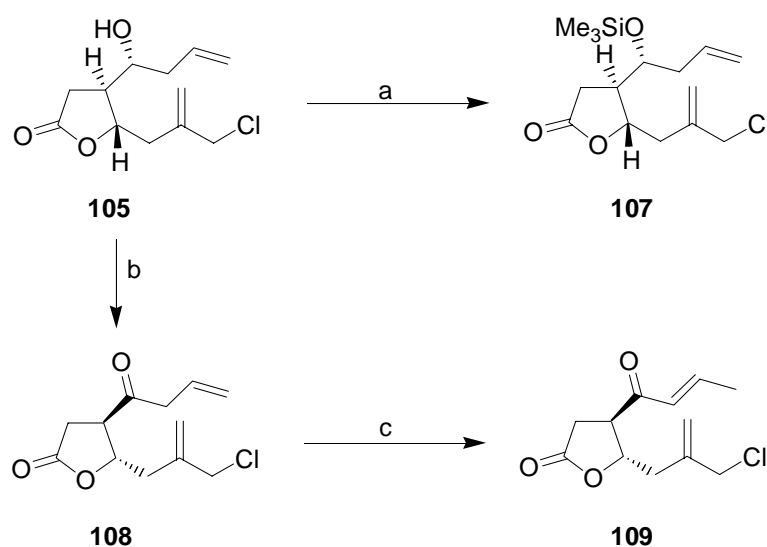
Schema 35. Verschiedene Wege zur Darstellung von Dien **104**.

Alternativ wurde Aldehyd **47e** unter Bortrifluor-Etherat-Katalyse mit Trimethylallylsilan in den sekundären Alkohol **105** überführt. Das bei der Reaktion erhaltene Hauptdiastereomer entstand aus einem Felkin-Anh^[117] kontrolliertem Angriff des Allylsilans an die Carbonylgruppe. Die Diastereoselektivität (*dv* 68:32)^[118] ist allerdings nur moderat und im

Vergleich zu analogen Allylierungen am unfunktionalisierten γ -Butyrolacton **47a** (*dv* 78:22)^[41,44a] vermindert. Die relative Stereochemie des Hauptdiastereomers konnte durch NOE-Experimente eindeutig aufgeklärt werden. Da eine Trennung der beiden Diastereomeren weder mittels Kieselgelchromatographie noch Kristallisation möglich war, wurden die Folgeversuche mit dem Diastereomergemisch durchgeführt.

Ausgehend von Alkohol **105** sollte Dien **104** über eine Eliminierungsreaktion dargestellt werden. Eine direkte Eliminierung durch Umsetzung der diastereomeren Alkohole **105** mit Thionylchlorid in Pyridin schlug allerdings fehl und führte zu einer Vielzahl nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte. Aus diesem Grund wurde Homoallylalkohol **105** zunächst in den Sulfonsäureether **106** überführt. Eine DBU katalysierte Eliminierung lieferte Dien **104** in 9 % Ausbeute und einer Selektivität von (*E/Z*) = 68:32.^[119]

Der im Zuge der Darstellung von Dien **104** synthetisierte Homoallylalkohol **105** stellt eine interessante Zwischenverbindung dar. Sowohl Homoallylalkohol **105** als auch das durch Oxidation von **105** zugängliche α,β -ungesättigte Keton **109** besitzen eine Radikalakzeptor-Einheit und könnten durch intramolekulare Radikalzyklisierung den Aufbau achtgliedriger Ringe ermöglichen. Um Nebenreaktionen im Radikalzyklisierungsschritt mit der freien Hydroxy-Funktionalität auszuschließen, wurde Alkohol **105** durch Umsetzung mit TMSCl und Imidazol zunächst in den Silylether **107** überführt (Schema 36).^[120]



Reagenzien und Bedingungen: a) TMSCl (1.8 eq.), NEt₃ (2.0 eq.), CH₂Cl₂, RT, 2 h, 88 %, *dv* 67:33; b) Jones Reagenz, Aceton, 0 °C, 20 min., 84 %; c) *p*-TsOH (kat.), CH₂Cl₂, RT, 16 h, 75 %.

Schema 36. Synthese der Alken-Derivate **107** und **109**.

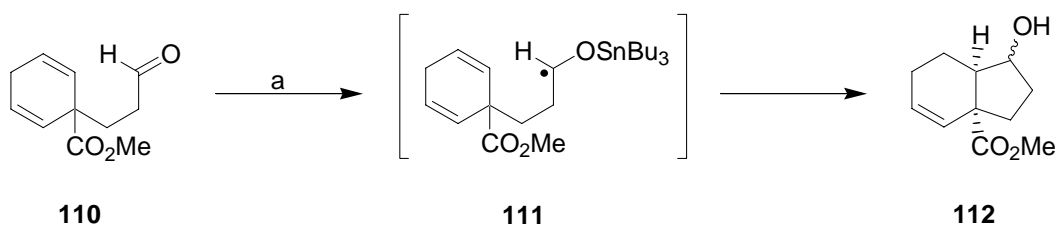
Eine Oxidation des Homoallylkohols **105** nach Jones^[121] lieferte unter Erhalt der Stereochemie Keton **108**, das durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure in das thermodynamisch stabilere α,β -ungesättigte Keton **109** überführt werden konnte.^[122] Die Isomerisierung der Doppelbindung erfolgte bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur bereits im Oxidationsschritt, allerdings wurden in diesem Fall drastische Ausbeuteverluste und zahlreiche Zersetzungsprodukte beobachtet. Aus diesem Grund wurde **105** in einer 2-Schritt-Reaktionsfolge aus Jones-Oxidation und säurekatalysierter Doppelbindungs-Isomerisierung ins Keton **109** überführt. Eine alternative Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) vollzog sich nur sehr langsam und lieferte selbst nach 3 Tagen neben einem beachtlichen Anteil Startmaterial ein Gemisch der beiden isomeren Ketone **108** und **109**.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ausgehend von Aldehyd **47e** eine Vielzahl unterschiedlich ungesättigter Substrate dargestellt werden. Diese Verbindungen sollten im nächsten Schritt durch eine radikal vermittelte, intramolekulare Zyklisierung zu (5,6)-*anti*-bicyklischen γ -Butyrolactonen umgesetzt werden (siehe Retrosynthese Schema 32).

1.4.2 Radikalzyklisierung

Radikalzyklisierungen werden wegen ihrer Unempfindlichkeit gegenüber sterischer Hinderung und Ringspannung sehr oft zum Aufbau hoch komplexer Carbozyklen herangezogen.^[84] Die Darstellung des Kohlenstoff-zentrierten Radikals erfolgt dabei meist durch Reduktion einer Halogenverbindung mit Tributylzinnhydrid.^[123] Zusammen mit anderen Organozinnhydriden wird Tributylzinnhydrid seit mehr als 40 Jahren erfolgreich in der Radikalchemie eingesetzt. Als extrem mildes Reduktionsmittel erlaubt es die Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen während der Synthese. Seine hohe Toxizität sowie die oft sehr schwierige Aufreinigung der Reaktionsprodukte führte allerdings gerade in den letzten Jahren zur Entwicklung einer Vielzahl katalytischer Varianten,^[55a,124] polymergebundener,^[125] perfluorierter,^[126] wasser-^[127] und säurelöslicher^[128] Zinnhydride, sowie zur Verwendung zinnfreier Reagenzien wie $(\text{SiMe}_3)_3\text{SiH}$,^[129] HGaCl_2 ,^[130] Dimethylphosphit/ Ph_3PO ,^[131] silylierte Cyclohexadiene^[132] und $n\text{-Bu}_3\text{GeH}$.^[133] Doch keines dieser alternativen Reagenzien weist die Flexibilität und das breite Anwendungsspektrum von Tributylzinnhydrid auf. Im Zuge dieser Arbeit wurden daher ausschließlich Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalringschlüsse zum Aufbau bicyklischer γ -Butyrolactone untersucht.

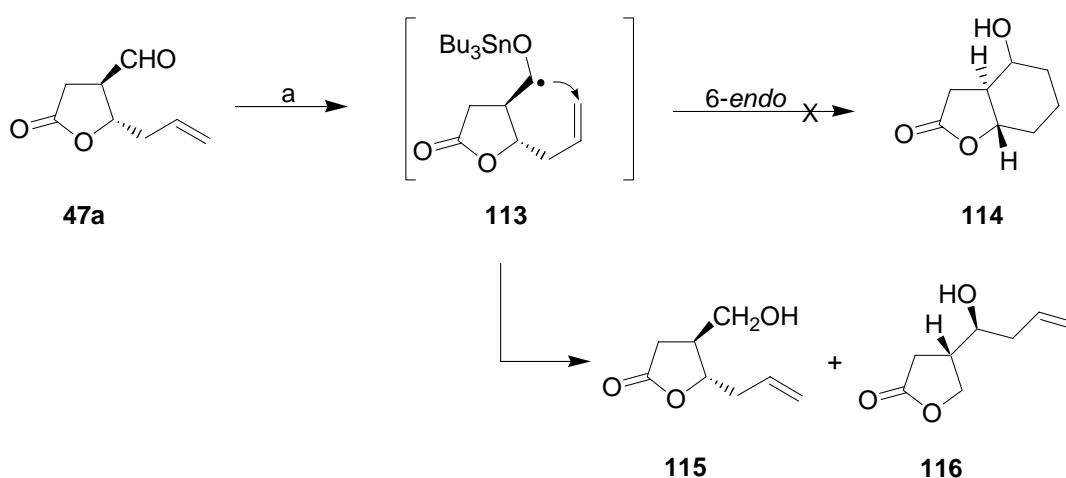
Kohlenstoff-zentrierte Radikale können in manchen Fällen auch durch Umsetzung von einfachen aliphatischen Carbonylverbindungen mit Tributylzinnhydrid dargestellt werden.^[86a,134] Die intramolekulare Addition dieser an eine Cyclohexadien-Einheit gelang *Beckwith et al.* und führte ausgehend vom Cyclohexadien **110** zum hoch regio- und stereoselektiven Aufbau des (5,6)-bicyklischen Cycloalkanols **112** (Schema 37).^[86a]



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (2.2 eq.), AIBN (20 mol%), Benzol, reflux, 40 h, (ii) KF, H_2O , 90 %, $d_V = 1.2:1.0$.

Schema 37. Ketyl/Olefin-Radikalzyklisierung nach *Beckwith et al.*

γ -Butyrolacton **47a** erschien eine ideale Ausgangsverbindung für eine analoge radikalische Ringanellierung zu Bicyklus **114** (Schema 38). Der Angriff eines durch AIBN erzeugten Tributylzinnradikals sollte zunächst Radikal **113** bilden, das in einem 6-*endo*-Angriff intramolekular an die terminale Doppelbindung addieren und Bicyklus **114** liefern sollte. Die bei der Zyklisierung von 5-Hexen-1-yl-Radikalen kinetisch stark begünstigte 5-*exo*-Addition^[135] ist aufgrund der vorgegebenen *anti*-Verknüpfung der beiden Lactonsubstituenten und des sich daraus ergebenden *anti*-(5,5)-Bicyklus sterisch unmöglich und sollte den Angriff des Ketylradikals in die 6-*endo* Richtung lenken.^[136]



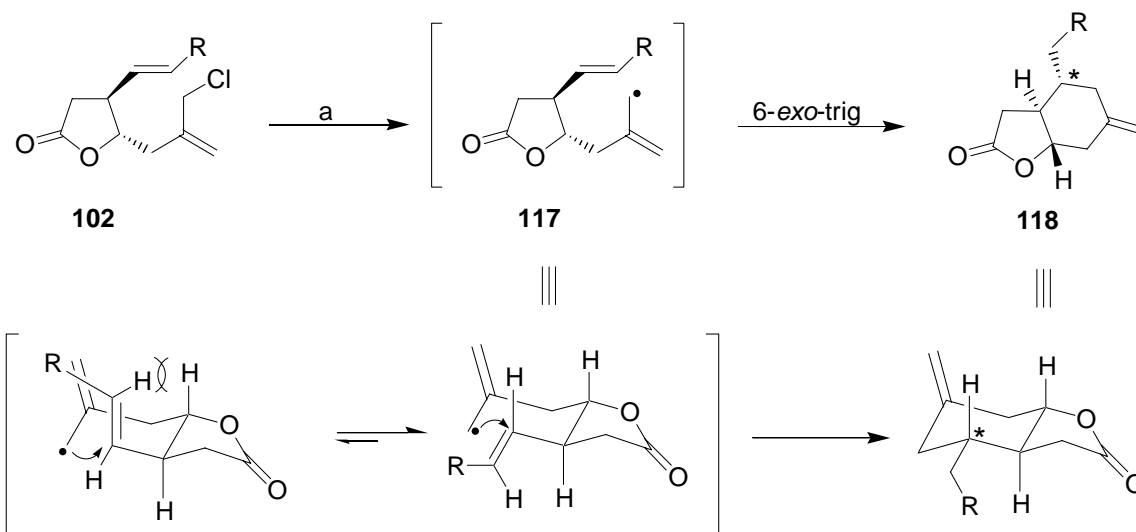
Reagenzien und Bedingungen: a) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.5 eq.), AIBN (10 mol%), Benzol, reflux, 15 h, 40 % **115** und 10 % **116**.

Schema 38. Versuch der Ketylradikal-Olefin-Zyklisierung von **47a**.

Doch nach Hydrolyse der O-SnBu₃-Bindung erhielt man neben dem Produkt einer intramolekularen Umlactonisierung **116**^[137] den azyklisch reduzierten, primären Alkohol **115** als Hauptprodukt.^[138]

Neben den 5-*exo*/6-*endo* Radikalzyklisierungen haben sich vor allem die intramolekularen 6-*exo*/7-*endo* Additionen an Mehrfachbindungen zum Aufbau von Ringen bewährt. Die Verwendung einer olefinischen Komponente als Radikalakzeptor ist in intramolekularen Radikalzyklisierungen am bekanntesten. Durch den Einbau eines Elektronenziehenden Substituenten in den olefinischen Radikalakzeptor kann die Zyklisierungsgeschwindigkeit erhöht^[139] und dadurch die vor allem bei 6-*exo* Ringschlüssen auftretende, azyklische Reduktion sowie 1,5-H-Abstraktion unterdrückt werden. Auf diese Weise gelang ausgehend

von den durch HWE-Reaktion dargestellten, ungesättigten Lactonen **102** die hoch diastereo- und regioselektive Darstellung des Bizyklus **118** (Schema 39 und Tabelle 5).

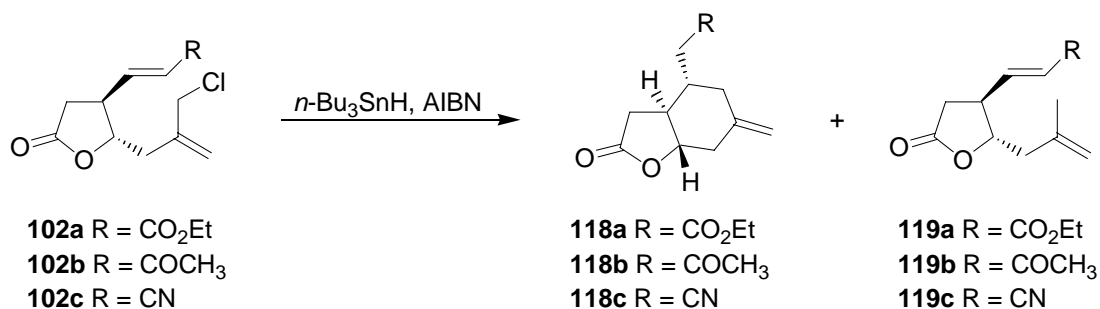


Reagenzien und Bedingungen: a) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.5-1.6 eq.), AIBN (10 mol%), Benzol, reflux, 12-15 h, Ausbeute siehe Tabelle 5.

Schema 39. Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalzyklisierung von **102**.

Die hohe Diastereoselektivität ist übereinstimmend mit dem von *Hanessian* vorgeschlagenen Modell für 6-*exo-trig* Radikalzyklisierungen von (*E*)-ungesättigten Estern.^[140] Dabei verläuft die Zyklisierung über einen sesselähnlichen Übergangszustand, in dem der Michael Akzeptor zur Minimierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung bevorzugt eine pseudo-äquatoriale Stellung einnimmt (siehe Schema 39).^[141] Daraus ergibt sich nach erfolgter intramolekularer Addition des Allylradikals **117** an das Alken die äquatoriale und somit stabilere *anti*-Ausrichtung der Seitenkette am neu entstandenen Stereozentrum in **118**.

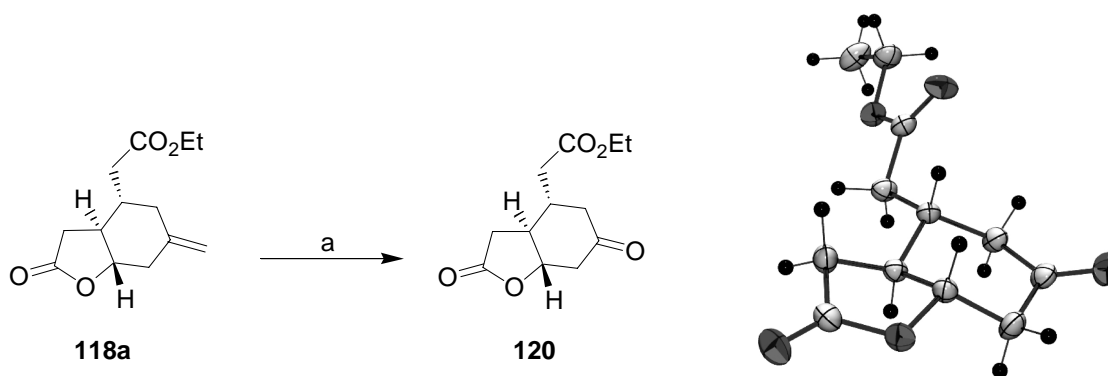
Die Ergebnisse der $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN vermittelten Radikalzyklisierungen der Elektronenakzeptor substituierten Alkene **102a-c** sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die erhaltenen Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse sind gut bis sehr gut und außer im Falle von **118a** konnte das Hauptdiastereomer mittels Kieselgelchromatographie aufgereinigt werden. Neben den 6-*exo* Zyklisierungsprodukten **118a-c** wurden zusätzlich die dehalogenierten Lactone **119a-c** isoliert. In keinem der Fälle konnte eine 7-*endo* Addition beobachtet werden.

Tabelle 5. Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalzyklisierung von **102a-c**.

Eintrag	Olefin	R	Produkt	dv (roh) ^{a)}	dv (rein) ^{a)}	Ausbeute [%] ^{b)}
1	102a	CO ₂ Et	118a	86:14	86:14	56
			+ 119a	-	-	24 ^{c)}
2	102b	COCH ₃	118b	87:13	94:6	53
			+ 119b	-	-	28 ^{c)}
3	102c	CN	118c	85:15	98:2	72
			+ 119c	-	-	10 ^{c)}

a) bestimmt mittels HPLC; exakte Bedingungen siehe Experimenteller Teil; b) Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers; c) Die Ausbeute konnte aufgrund der Unabtrennbarkeit von Tributylzinnverunreinigung nur aus dem Protonenspektrum abgeschätzt werden.

Die Bestimmung der Konfiguration des Hauptdiastereomers gelang mit Hilfe von NOE-NMR-Spektroskopie. Im Falle von Ester **118a** konnte nach Ozonolyse des terminalen Alkens das Hauptdiastereomer von **120** in kristalliner Form erhalten werden (Schema 40). Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **120** bestätigte einwandfrei die Stereochemie des im Radikalzyklisierungsschritt neu geformten Stereozentrums.

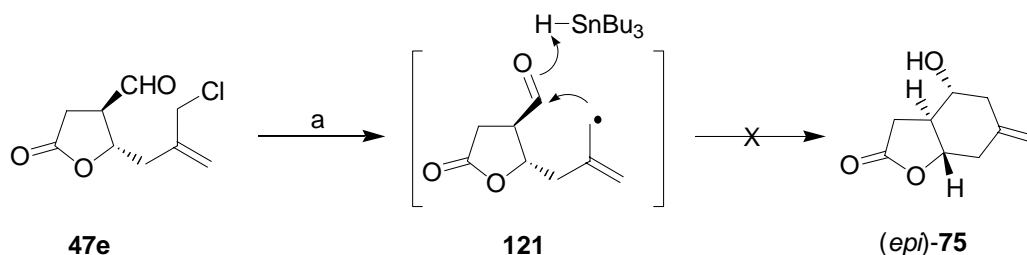


Reagenzien und Bedingungen: a) (i) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 15 h; (ii) DMS (5.0 eq.), 61 %, Rekristallisation aus Et_2O , 56 %.

Schema 40. Ozonolyse von **118a**; Röntgenstrukturanalyse zeigt das Hauptdiastereomer von **120**.

Neben den Radikal-Olefin Zyclisierungen lassen sich sogar intramolekulare Additionen an Carbonylgruppen zum Aufbau von Ringen realisieren, wobei Aldehyde als Radikalakzeptoren die höchste Reaktivität zeigen.^[84c,f,142] *Fraser-Reid et al.* konnten zeigen, dass die 6-*exo*-Zyklisierung mit einem Aldehyd gegenüber einer 5-*exo*-Addition an eine C=C-Doppelbindung sogar bevorzugt ist.^[143]

Angeregt durch seine Arbeiten sollte in analoger Weise ausgehend von Lacton **47e** Bicyklus (*epi*)-**75** dargestellt werden (Schema 41). Die durch Tributylzinnhydrid/AIBN induzierte homolytische Spaltung der C-Cl-Bindung von **47e** sollte schneller als die am Beispiel von Lacton **47a** gezeigte Umsetzung des Aldehyds zum Alkoxyradikal erfolgen und zunächst zu Allylradikal **121** führen. Die intramolekulare Addition an den Aldehyd (siehe Schema 41) sollte nach Abstraktion eines Wasserstoffs von Tributylzinnhydrid Bicyklus (*epi*)-**75** liefern, führte jedoch zu einer Reihe nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte.



Reagenzien und Bedingungen: a) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.5 eq.), AIBN (10 mol%), Benzol, reflux, 15 h.

Schema 41. Versuch der $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ vermittelten Allylradikal Addition von **47e**.

In der Folge wurde die Radikalzyklisierung von Alkin **101** und den beiden verlängerten Lactonen **107** und **109** getestet (Tabelle 6). In keinem der Fälle konnte das gewünschte Zyklisierungsprodukt erhalten werden. Bei der Umsetzung von Alkin **101** wurde ausschließlich das azyklisch reduzierte **123** isoliert (Eintrag 1). Dies ist vermutlich auf die im Vergleich zu Olefinen etwa fünfmal langsamere Zyklisierungsgeschwindigkeit zurückzuführen, die sich zum einen aus einem höher liegenden LUMO des Alkins und zum anderen aus dem nach Addition *in situ* entstehenden weniger stabilisierten Vinylradikal ergibt.^[144]

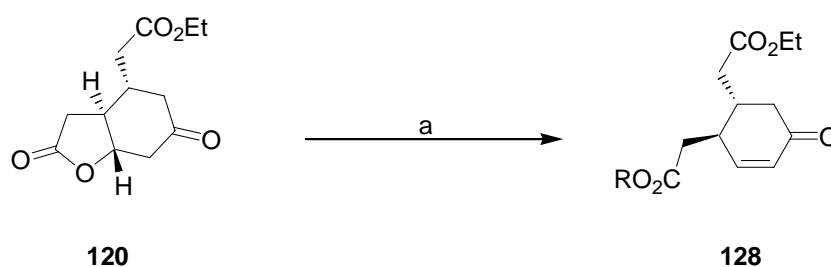
Tabelle 6. Weitere Radikalzyklisierungen zur Darstellung bicyklischer γ -Butyrolactone.

Eintrag	Edukt	Erwartetes Produkt	Erhaltenes Produkt	Ausbeute [%]
1				61 ^{a)}
2				55 ^{a)}
3				30

a) Das Produkt konnte nicht von den Tributylzinnverunreinigungen abgetrennt werden. Die Ausbeute wurde aus dem Protonenspektrum abgeschätzt.

Die ausschließliche azyklische Reduktion des Startmaterials dominierte auch bei der Umsetzung der Alken-Derivate **107** und **109**. Im Falle von **107** unterband die sehr viel schnellere intermolekulare Hydrid-Abstraktion des *in situ* erzeugten Allylradikals von Tributylzinnhydrid den 8-*exo*-Ringschluß an die C=C-Doppelbindung zu Bicyklus **124** und lieferte ausschließlich **125** (Eintrag 2). Bei der Umsetzung von **109** mit Tributylzinnhydrid wurde anstelle der durch das Michael-System stereoelektronisch bevorzugten 8-*endo*-Zyklisierung zu **126** neben der Dehalogenierung des Allylchlorids zusätzlich eine konjugierte Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons zu **127** beobachtet (Eintrag 3).^[145]

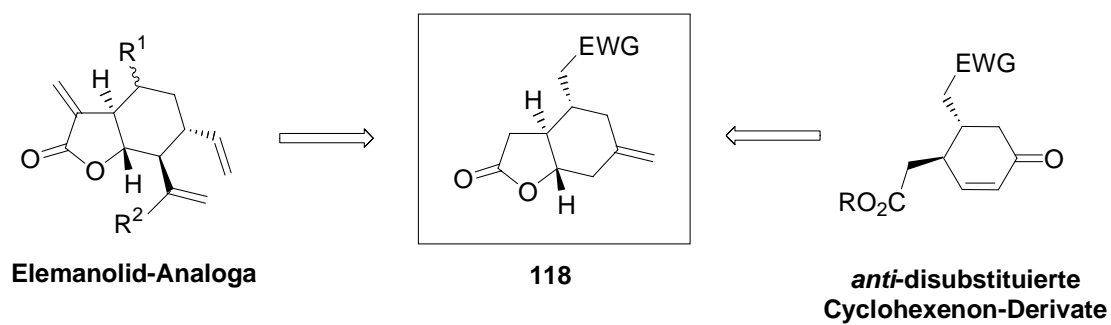
Trotz der in den meisten hier vorgestellten Radikalreaktionen dominierenden, azyklischen Reduktion durch intermolekulare H-Abstraktion von Tributylzinnhydrid konnte mit den Elektronenakzeptor substituierten Lactonen **102a-c** ein geeignetes Substrat für die radikalische Ringanellierung gefunden werden. Die intramolekulare Radikalzyklisierung dieser ermöglicht in guten Ausbeuten einen hoch enantio- und diastereoselektiven Zugang zu den funktionalisierten, bicyklischen *anti*-(5,6)- γ -Butyrolactonen **118a-c** (siehe Tabelle 5). Das nach Ozonolyse der *exo*-Methylengruppe von Bicyklus **118a** zugängliche Keton **120** (siehe Schema 40) konnte abschließend in Gegenwart von Dimethylsulfat basen-katalytisch in den Michael-Akzeptor **128** überführt werden (Schema 42).^[146]



Reagenzien und Bedingungen: a) Dimethylsulfat (50.0 eq.), K_2CO_3 (9.0 eq.), Aceton, reflux, 15 h, 48 %.

Schema 42. Darstellung des *anti*-disubstituierten Cyclohexenons **128**.

Dies zeigt, dass mit dem funktionalisierten, bicyklischen *anti*-(5,6)- γ -Butyrolactonen **118** ein interessanter Baustein für die Darstellung nicht nur biologisch aktiver, bicyklischer Elemanolid-Analoga^[6b,46], sondern auch der in der Totalsynthese synthetisch wertvollen *anti*-disubstituierten Cyclohexenone^[146] zur Verfügung steht (Schema 43).



Schema 43. Verwendung *anti*-(5,6)-bicyklischer γ -Butyrolactone – ein Ausblick.

2 Aufbau eines trizyklischen Stemoamid-Analogons

2.1 Einleitung

Stemoamid (**129**) und das strukturell verwandte Stemonin (**11**) gehören zur Gruppe der Stemona-Alkaloide (Abbildung 5). Zusammen mit Stenin (**130**) und den beiden Spirolactonen Croomin (**131**) und Stemospironin (**12**) repräsentieren sie das Grundgerüst von etwa 50 strukturell neuen, polyzyklischen Metaboliten, die aus einkeimblättrigen Pflanzen der Stämme *Stemona Croomia* und *Stichoneuron* isoliert wurden.^[19] In der chinesischen und japanischen Volksmedizin werden Extrakte von *Stemonaceae*-Pflanzen schon seit langem als Heilmittel gegen Atemwegserkrankungen, wie Tuberkulose, und als Anthelmentics eingesetzt.^[20] Heute finden sie neben der Pestprophylaxe vor allem Anwendung als Insektizide in der Tierhaltung^[21a,b] und als Pflanzenschutzmittel in einem Gemisch mehrerer Pflanzenalkaloide.^[21c]

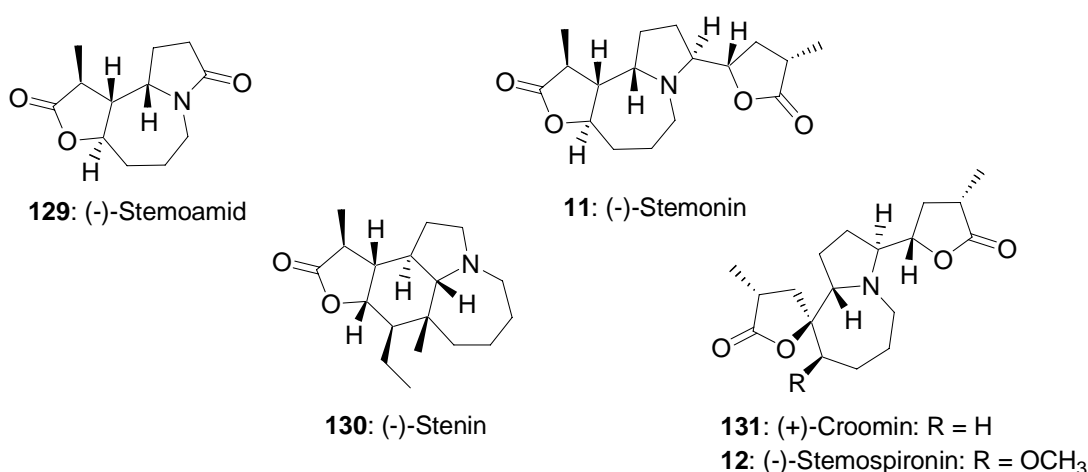


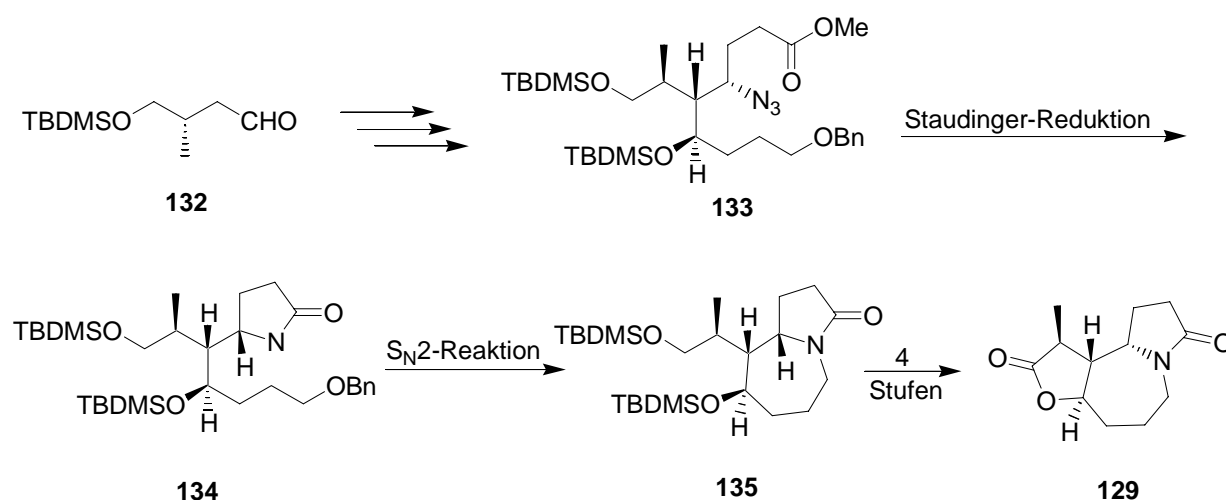
Abbildung 5. Bedeutende Vertreter von Stemona-Alkaloiden.

Stemoamid (**129**) wurde 1992 von *Lin et al.* zusammen mit fünf weiteren Stemona-Alkaloiden aus den Wurzeln von *Stemona tuberosa* isoliert.^[147] Es besteht aus einem für diese Alkaloid-Klasse typischen 1-Azabicyclo[5.3.0]decan Grundgerüst, das mit einer γ -Butyrolacton Einheit *anti*-verknüpft ist. Das viel versprechende biologische Profil der Stemona-Alkaloide sowie der synthetisch anspruchsvolle Perhydroazaazulen-Ring hat das Interesse einer Vielzahl von Chemikern geweckt und zur Entwicklung mehrerer innovativer Synthesestrategien^[22,148] geführt. Neben einigen racemischen Darstellungsrouten^[149] und

zwei *epi*-Stemoamid-Synthesen^[150] gibt es bislang fünf enantioselektive Totalsynthesen von Stemoamid (**129**).^[151]

2.1.1 Bekannte Totalsynthesen von Stemoamid

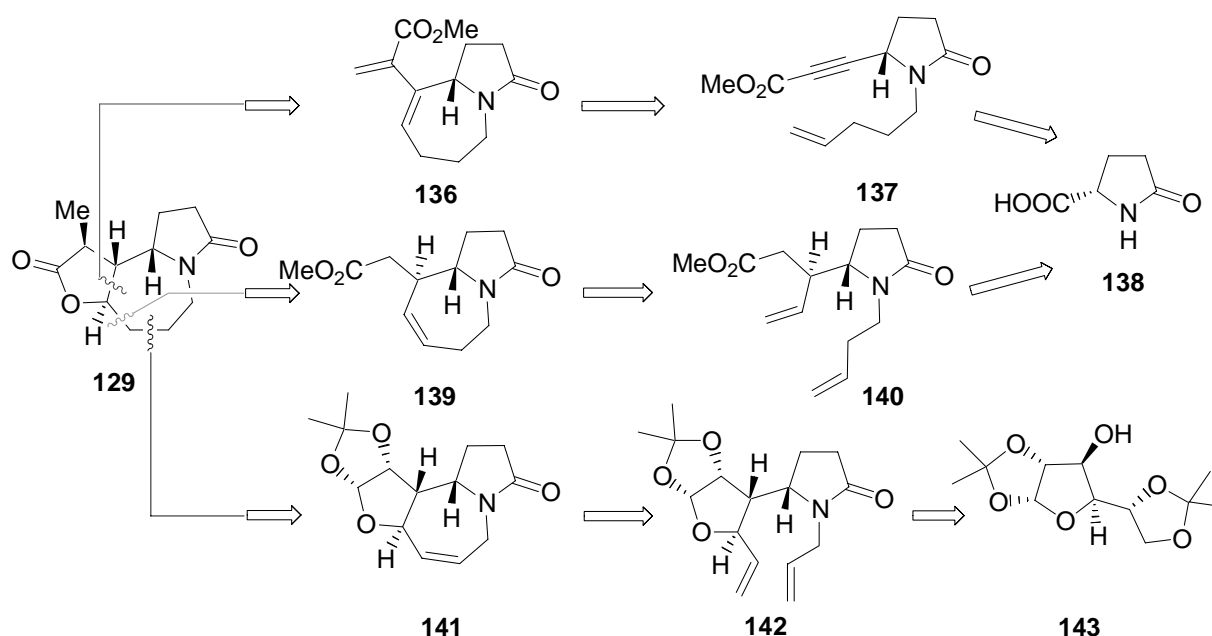
Die erste enantioselektive Totalsynthese von Stemoamid (**129**) gelang 1994 *Williams et al.*^[151a] Sie beruht auf dem stereoselektiven Aufbau der vollständig funktionalisierten, aber zunächst azyklischen Kohlenstoffkette **133** ausgehend von Aldehyd **132** (Schema 44). Die Darstellung des 1-Azabicyklo[5.3.0]decan Grundgerüsts **135** erfolgt nach einer Staudinger Reduktion des Azidocarbonsäureesters **133** durch *in situ* Lactamisierung zu **134** gefolgt von einer intramolekularen Substitutionsreaktion des nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe mesylierten primären Alkohols. Eine ähnliche Synthesestrategie wurde später von *Williams et al.* auch in der Totalsynthese von (-)-Stemonin (**11**) und (-)-Stemospironin (**12**) angewendet.^[152]



Schema 44. Synthese von (-)-Stemoamid (**129**) nach *Williams et al.*

Alternativ dazu gelang der Aufbau des siebengliedrigen Ringes von Stemoamid (**129**) mittels drei unterschiedlicher Ringschlussmetathesen (Schema 45).^[151b,c,e,f] Die Darstellung der für die Ringschlussmetathese notwendigen, ungesättigten Precursor **137** und **140** erreichten *Mori et al.*^[151b,c] und *Sibi et al.*^[151f] ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminsäure (**138**) nach Wittig bzw. Corey-Fuchs Olefinierung der zum Aldehyd reduzierten Carbonsäuregruppe durch nachfolgende Alkenylierung mit einem C4 bzw. C5 Baustein. Die anschließende

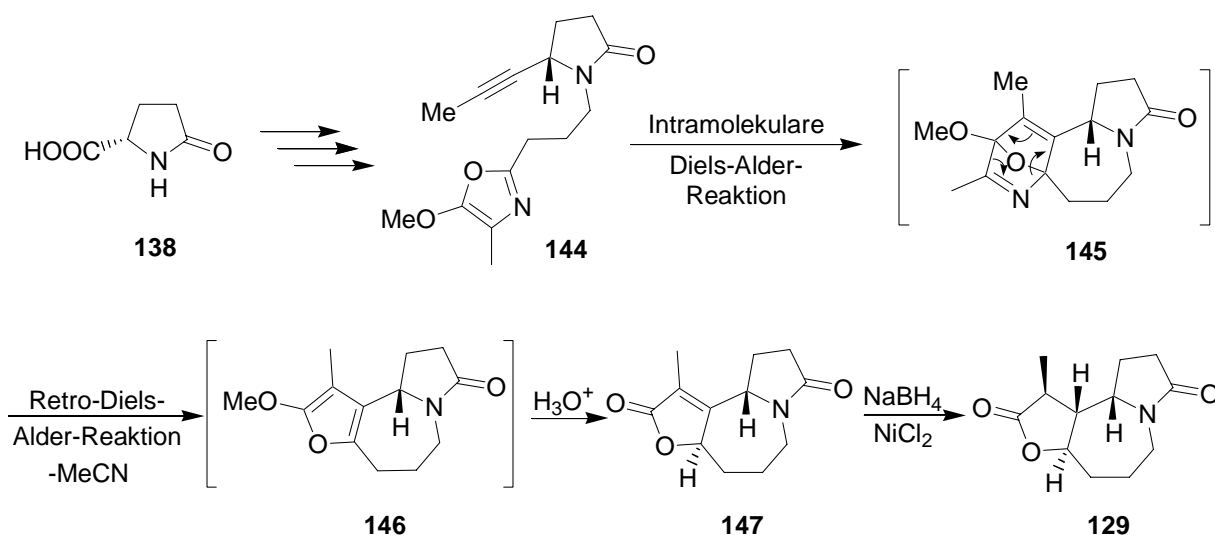
Ringschlussmetathese, die im Falle von *Mori et al.* zwischen einem Alkin und einem Olefin erfolgt, führte zum selektiven Aufbau des 1-Azabicyclo[5.3.0]decan Grundgerüsts **136** und **139**. Eine abschließende Halo-Lactonisierung und α -Methylierung des erhaltenen γ -Butyrolactons ermöglichte den enantioselektiven Aufbau von Stemoamid (**129**).



Schema 45. Auf Ringschlussmetathese beruhende Totalsynthesen von Stemoamid (**129**).

Die dritte auf Ringschlussmetathese beruhende Totalsynthese von Stemoamid (**129**) gelang *Gurjar et al.* im Jahr 2002 ausgehend von Glucosediacetonid **143**.^[151e] Mit ihrer mehr als 16-stufigen Darstellung des Ringschlussmetathese-Precursors **142** stellt sie die aufwendigste Totalsynthese von Stemoamid dar.

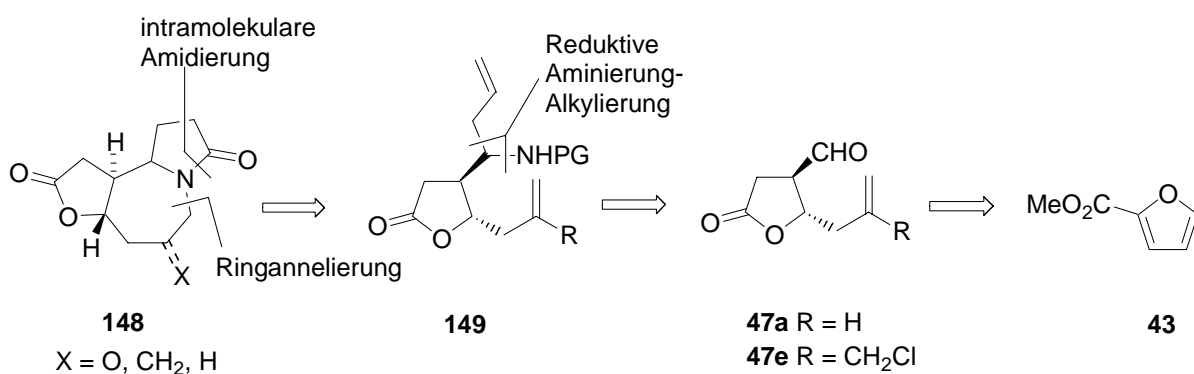
Die innovativste und mit sieben Reaktionsschritten definitiv kürzeste Totalsynthese von Stemoamid (**129**) geht auf *Jacobi et al.* zurück.^[151d] Der Aufbau des Butenolids **147** erfolgt dabei über eine intramolekulare Diels-Alder-Retro-Diels-Alder-Reaktionskaskade^[149a] des Alkinoxazols **144**, das ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminsäure (**138**) im Multigramm Maßstab dargestellt werden konnte (Schema 46). Eine hoch stereoselektive Reduktion von **147** mit $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ ^[153] lieferte nach thermodynamischer Epimerisierung der α -Methylgruppe den Naturstoff Stemoamid (**129**).



Schema 46. Enantioselective Totalsynthese von Stemoamid (**129**) nach *Jacobi et al.*

2.1.2 Aufgabenstellung und Retrosynthese

Im Zuge dieser Arbeit sollte ein neuer stereoselektiver Zugang zum trizyklischen Grundgerüst des Stemona-Alkaloids Stemoamid (**129**) entwickelt werden. Dabei sollte ausgehend von den bereits in Kapitel 1 beschriebenen γ -Butyrolactonen **47a** und **47e** in wenigen Schritten die Darstellung des Stemoamid-Analogons **148** ermöglicht werden (Schema 47).^[154]



Schema 47. Darstellung des trizyklischen Stemoamid-Analogons **148** in retrosynthetischer Betrachtung.

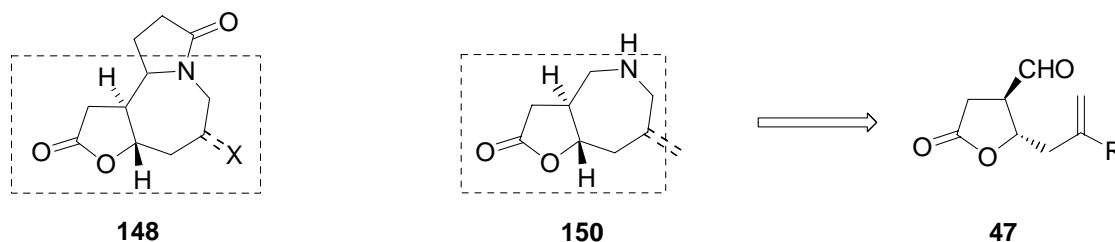
Im Unterschied zu den bekannten Syntheserouten sollte der Aufbau des siebengliedrigen Aza-Zyklus nach geeigneter Funktionalisierung des Aldehyds **47** über eine intramolekulare S_N2'-

Reaktion ausgehend von γ -Butyrolacton **149** erfolgen und nach weiteren Modifikationen eine abschließende Lactamisierung zum trizyklischen Stemoamid-Grundgerüst ermöglichen. Diese hoch stereoselektive Syntheseroute sollte in der Folge nicht nur den Trizyklus **148** zugänglich machen, sondern auch die Basis für mannigfaltige Derivatisierung des Stemoamid-Analogons bieten.

Alternativ sollte im Zuge eines dreimonatigen Forschungsaufenthaltes am Shanghai Institut für Organische Chemie, Shanghai, China, in der Gruppe von Professor Dawei Ma der Aufbau des siebengliedrigen Aza-Zyklus von Stemoamid über eine intramolekulare Cu(I)-vermittelte Zyklisierung untersucht werden. Erste Ergebnisse dazu werden im folgenden Kapitel diskutiert.

2.2 Strategien zum Aufbau des siebengliedrigen Aza-Zyklus

Ausgehend vom disubstituierten γ -Butyrolacton **47** sollten in einer Modellstudie zunächst mögliche Ringanellierungen zum *N*-haltigen Bicyclo[5.3.0]-Gerüst **150** untersucht werden (Schema 48). Auf diese Weise sollte ein allgemeiner Zugang zum siebengliedrigen Aza-Zyklus des Stemoamid-Analogons **148** gefunden werden.

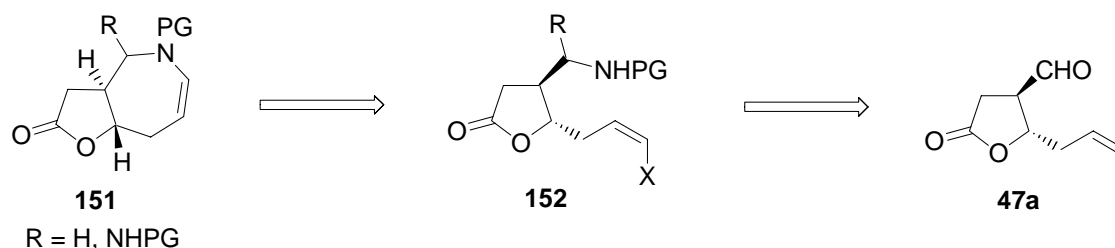


Schema 48. Aufbau des Azepin-Ringsystems in retrosynthetischer Betrachtung.

2.2.1 Versuche zur Cu(I)-vermittelten Zyklisierung

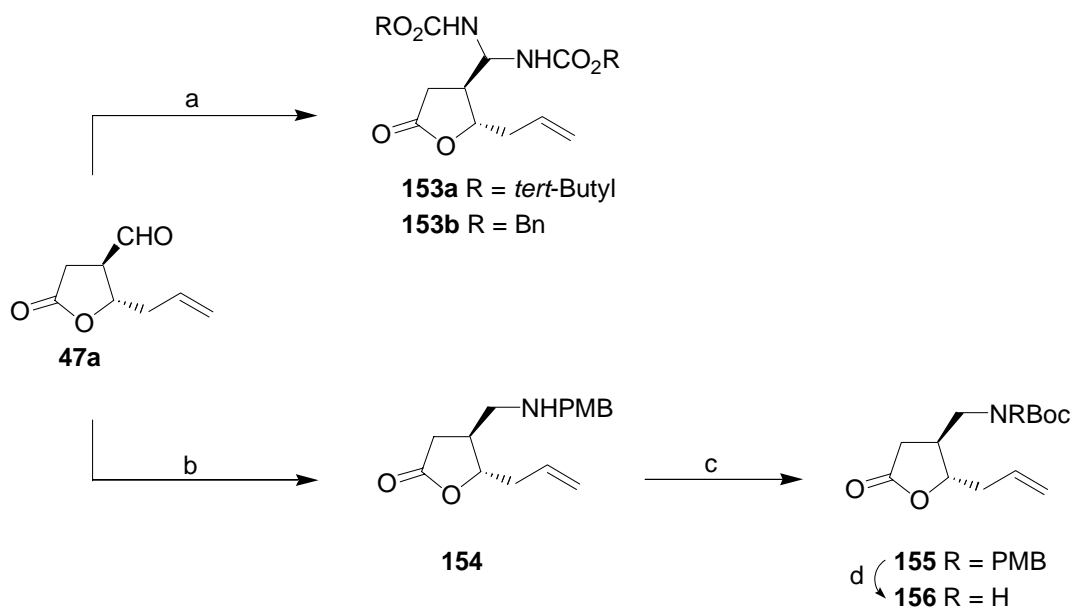
Die Cu(I)-vermittelte Kupplung von Vinylhalogeniden mit Amiden und Carbamaten^[155] stellt neben der Palladium-katalysierten Vinylierung von Aminen mit Alkenylbromiden^[156] und Vinyltriflaten^[157] sowie der direkten Addition von Amiden an Alkine^[158] eine der bedeutendsten Reaktionen zur Darstellung von Enamiden dar. Trotz zahlreicher Anwendungen dieser C-N-Bindungsknüpfung in der Naturstoffsynthese^[159] gibt es bislang kaum Beispiele intramolekularer Vinylierungen von Amiden und Carbamaten zum Aufbau zyklischer Enamide.

Ein sehr effizientes System der Cu(I)-katalysierten C-N-Kupplung von Amiden und Carbamaten mit Alkenylhalogeniden wurde von *Ma et al.* entwickelt und beruht auf der Verwendung von *N,N*-Dimethylglycin als Promotor und Cäsiumcarbonat als Base.^[155b] Im Zuge eines dreimonatigen Forschungsaufenthaltes in der Arbeitsgruppe von Prof. Dawei Ma sollte eine intramolekulare Variante dieser Kupplungsreaktion an der zur Vereinfachung modifizierten Struktur **151** untersucht werden (Schema 49).



Schema 49. Aufbau des bicyclischen Enamids **151** in retrosynthetischer Betrachtung.

Ausgehend von Lacton **152** sollte auf diese Weise die Ringanellierung zu Bicyklus **151** gelingen. Die Carbamat-Funktionalität von **152** sollte ausgehend vom *anti*-disubstituierten γ -Butyrolacton **47a** eingeführt werden. Dies gelang zum einen durch Bortrifluor-Etherat katalysierte Umsetzung von Lacton **47a** mit Benzyl- und *tert*-Butylcarbamate und lieferte die beiden Biscarbamate **153a** und **153b** in 53 und 54 % Ausbeute (Schema 50).



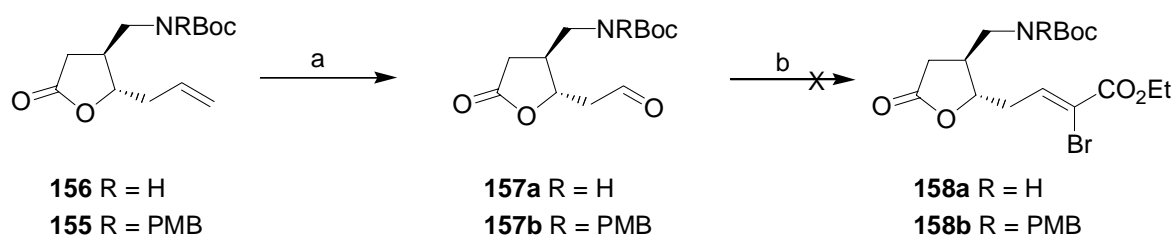
Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{R}$ (3.0 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , RT, 15 h, 54 % für **153a**, 53 % für **153b**; b) (i) *p*-MeO-Benzylamin (1.5 eq.), CH_2Cl_2 , 4 Å MS, RT, 15 h; (ii) NaBH_4 (2.0 eq.), MeOH, 0 °C, 1.5 h, 85 %; c) Boc_2O (2.0 eq.), CH_2Cl_2 , RT, 32 h, quant.; d) CAN (4.0 eq.), CH_3CN , RT, 3 h, quant.

Schema 50. Einbau der Amino-Funktionalität in γ -Butyrolacton **47a**.

Andererseits ermöglichte die reduktive Aminierung von Lacton **47a** mit *p*-Methoxybenzylamin und Natriumborhydrid die Darstellung des sekundärenamins **154**, das nach Schützen der freien *NH*-Funktionalität in das Boc-Amin **155** überführt werden konnte.^[160]

Das Abspalten der *p*-Methoxybenzylgruppe gelang in der Folge mit CAN und lieferte Monocarbamat **156** in quantitativer Ausbeute.^[160b]

Anschließend sollte die für die Kupplungsreaktion notwendige Vinylhalogenid-Einheit eingeführt werden. Da die Kupferiodid katalysierte Ringschlussreaktion unter Retention der Doppelbindungs-Konfiguration erfolgt^[155b] und eine stabile *trans*-Doppelbindung erst ab Achtringen möglich ist,^[161] musste das Halogen *cis* in die Doppelbindung eingebaut werden. Die Darstellung thermodynamisch und sterisch unbegünstigter (*Z*)-Olefine erfolgt meist aus den entsprechenden terminalen Alkinen durch Hydroborierung/Halogenolyse^[162] sowie durch Hydrierung^[163] oder Hydroborierung^[164] von Haloacetylenen. Alternativ können (*Z*)-Olefine auch ausgehend von Aldehyden durch eine Wittig-Reaktion^[165] aufgebaut werden. Dies erschien sinnvoll zumal die benötigte Aldehyd-Funktionalität leicht durch Ozonolyse der terminalen Doppelbindung zugänglich sein sollte.^[166] Aufgrund der bereits bei der Umsetzung von Aldehyd **47e** (siehe Kapitel 1.4.1.1) mit nicht stabilisierten Yliden erhaltenen niedrigen Ausbeuten sollte die Olefinierung zum (*Z*)-Vinylhalogenid durch eine HWE-Reaktion mit *in situ* halogeniertem Triethylphosphonoacetat^[167] erfolgen. Die sterisch aufwendige Estergruppe sollte dabei das Halogen in die gewünschte (*Z*)-Position zwingen.^[168] Die Reaktionsfolge aus Ozonolyse und HWE-Olefinierung wurde zunächst am Boc-geschützten Amin **156** getestet (Schema 51).

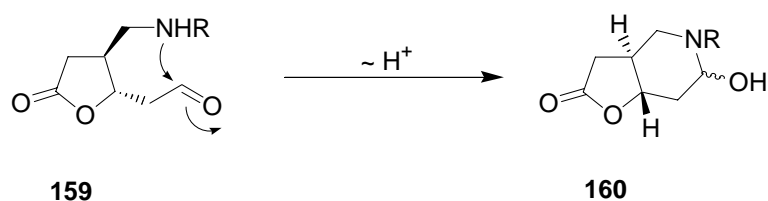


Reagenzien und Bedingungen: a) O₃, DMS (5.0 eq.), CH₂Cl₂; b) Triethylphosphonoacetat (1.3 eq.), NaH (2.6 eq.), Br₂ (1.3 eq.), THF, -78 °C, 1.5 h.

Schema 51. Versuch der Ozonolyse und HWE-Olefinierung von Lacton **155** und **156**.

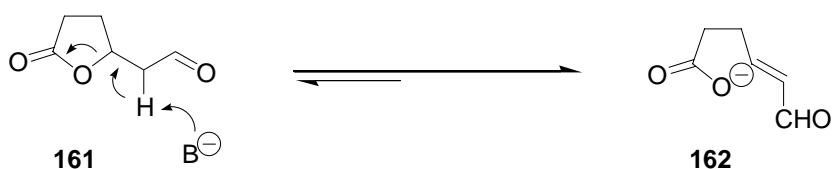
Ozonolyse des Carbamats **156** lieferte Aldehyd **157a**. Dieser konnte weder mittels Kieselgelchromatographie noch durch Kristallisation aufgereinigt werden und erschien bei Raumtemperatur instabil zu sein. Aldehyd **157a** wurde deshalb ungereinigt in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit Triethylphosphonoacetat und Br₂ zum α,β -unge-sättigten Ester **158a** umgesetzt.

Bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie sowie nach der Aufarbeitung konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden. Analoge Ergebnisse wurden auch bei der Umsetzung der Biscarbamate **153a** und **153b** sowie des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Amins **155** erhalten. Letzteres unterbindet aufgrund der tertiären Aminogruppe einen an Lacton **159** gezeigten, möglichen, intramolekularen Angriff des Stickstoffs an die Aldehyd-Funktion unter Bildung des sechsgliedrigen Hemiaminals **160** (Schema 52).



Schema 52. Mechanismus der Bildung des Hemiaminals am Beispiel von Lacton **159**.

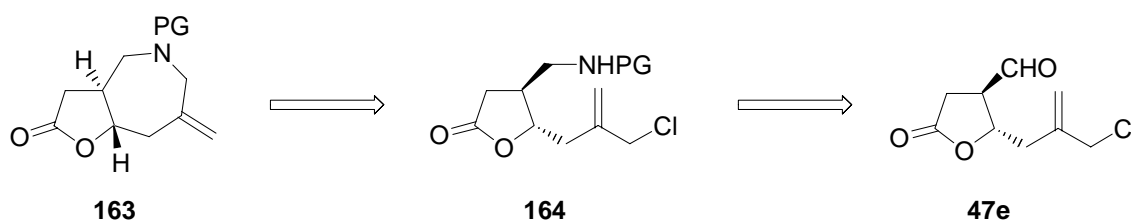
Das Misslingen der Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung ist vermutlich auf eine basenkatalysierte β -Eliminierung zurückzuführen, die in der für **161** dargestellten Weise abläuft und zu Carboxylat **162** führt, das in der Folge weitere Reaktionen eingehen kann (Schema 53).^[169]



Schema 53. Basen-vermittelte β -Eliminierung von Lacton **161**.

2.2.2 Ringanellierung durch intramolekulare Substitution

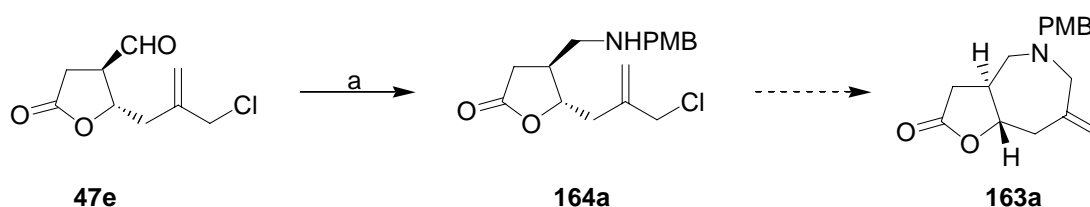
Alternativ zur Cu(I)-vermittelten Ringanellierung sollte der Aufbau des siebengliedrigen Ringes mittels intramolekularer Substitutionsreaktion untersucht werden. Zu diesem Zweck sollte das Chlormethyl-substituierte γ -Butyrolacton **47e** in das geschützte Amin **164** überführt werden, das anschließend durch einen intramolekularen Angriff desamins an die Allylchlorid-Einheit zum siebengliedrigen Ring von **163** zyklisieren sollte (Schema 54).



Schema 54. Strategien zum Aufbau des siebengliedrigen Aza-Zyklus in retrosynthetischer Betrachtung.

Das bicyclische Lacton **163** enthält im Gegensatz zum Stemoamid-Grundkörper eine *exo*-Methylengruppe. Diese könnte zukünftig eine Derivatisierung des Naturstoffes erlauben und damit die Möglichkeit zur Analyse von Struktur-Wirkungsbeziehungen bieten.

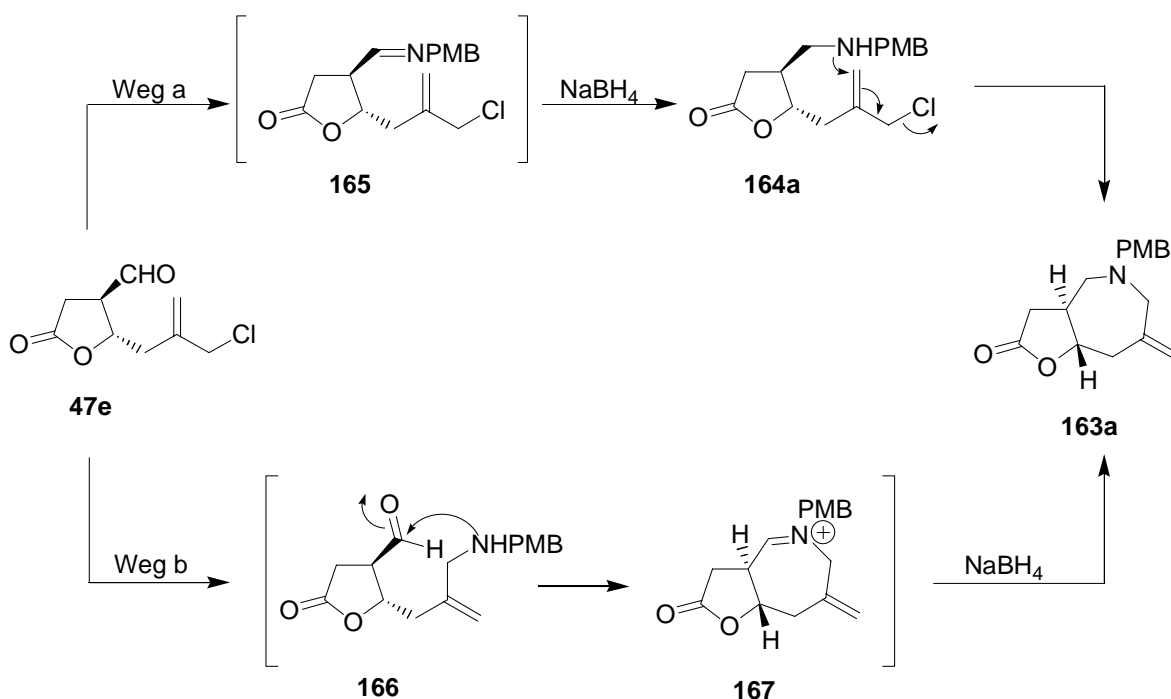
In Analogie zur Darstellung von Amin **154** sollte der Einbau der Amino-Funktionalität ausgehend von Lacton **47e** durch reduktive Aminierung erfolgen. Die Verwendung des sterisch anspruchsvollen *p*-MeO-Benzylamins sollte die Gefahr einer spontanen Lactambildung durch intramolekulare Addition desamins an den Carbonylkohlenstoff des Lactons minimieren und in der Folge eine Abspaltung unter milden Bedingungen mit CAN erlauben.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) *p*-MeO-Benzylamin (1.5 eq.), 4 Å MS, THF, RT, 15 h; (ii) NaBH₄ (2.0 eq.), MeOH, 0 °C, 1.5 h, 43 %.

Schema 55. Reduktive Aminierung von γ -Butyrolacton **47e**.

Erstaunlicherweise lieferte die Umsetzung von Lacton **47e** mit *p*-MeO-Benzylamin und NaBH₄ nicht wie erwartet das sekundäre Amin **164a**, sondern sogleich das Ringanellierungsprodukt **163a** in 43 % Ausbeute (Schema 55). Die direkte Darstellung von **163a** aus Lacton **47e** kann auf zwei verschiedene Arten erklärt werden (Schema 56). Zum einen kann in Analogie zur reduktiven Aminierung des unfunctionalisierten Lactons **47a** (siehe Schema 50) die Schiffbase **165** entstehen (Weg a). Die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid liefert Amin **164a**, das unter diesen Bedingungen einem spontanen Ringschluss zu **163a** unterliegt.



Schema 56. Mögliche mechanistische Wege der reduktiven Aminierung von Lacton **47e**.

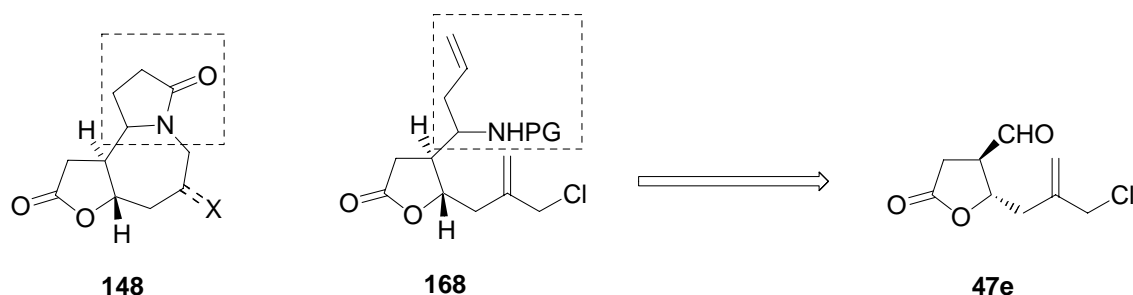
Alternativ kann die Allylchlorid-Einheit durch *p*-MeO-Benzylamin substituiert werden und das entstehende sekundäre Amin **166** unter Ausbildung des Iminiumions **167** intramolekular an den Aldehyd addieren (Weg b).

Eine genaue Aufklärung des Mechanismus war nicht möglich, zumal Versuche, die Reaktionsmischung mit H₂O anstelle von NaBH₄ aufzuarbeiten, stets zu untrennbaren Gemischen aus Aldehyd **47e** und nicht identifizierbaren Nebenprodukten führten.

Durch die im Zuge der reduktiven Aminierung einhergehende, intramolekulare Substitutionsreaktion gelang ausgehend von Lacton **47e** der Aufbau des Stemoamid ähnlichen Bicyklus **163a** in nur einem Schritt. Vergleicht man das (5,7)-bicyklische Amin **163a** mit dem Stemoamid-Analogon **148** so fällt zunächst das Fehlen des fünfgliedrigen Lactam-Rings auf. Das nächste Kapitel beinhaltet eine Zusammenfassung der Versuche zur Einführung einer geeigneten Seitenkette, die in der Folge den Aufbau des γ -Butyrolactams ermöglichen sollte.

2.3 Einbau einer C3-Seitenkette

Der erste Schritt der im Folgenden diskutierten Synthese des Stemoamid-Grundgerüsts stellt die Einführung der Allylseitenkette von **168** ausgehend von Lacton **47e** dar (Schema 57). Diese sollte später durch Hydroborierung und Oxidation zur Carbonsäure den Aufbau der γ -Butyrolactam-Einheit des Stemoamid-Analogons **148** ermöglichen.

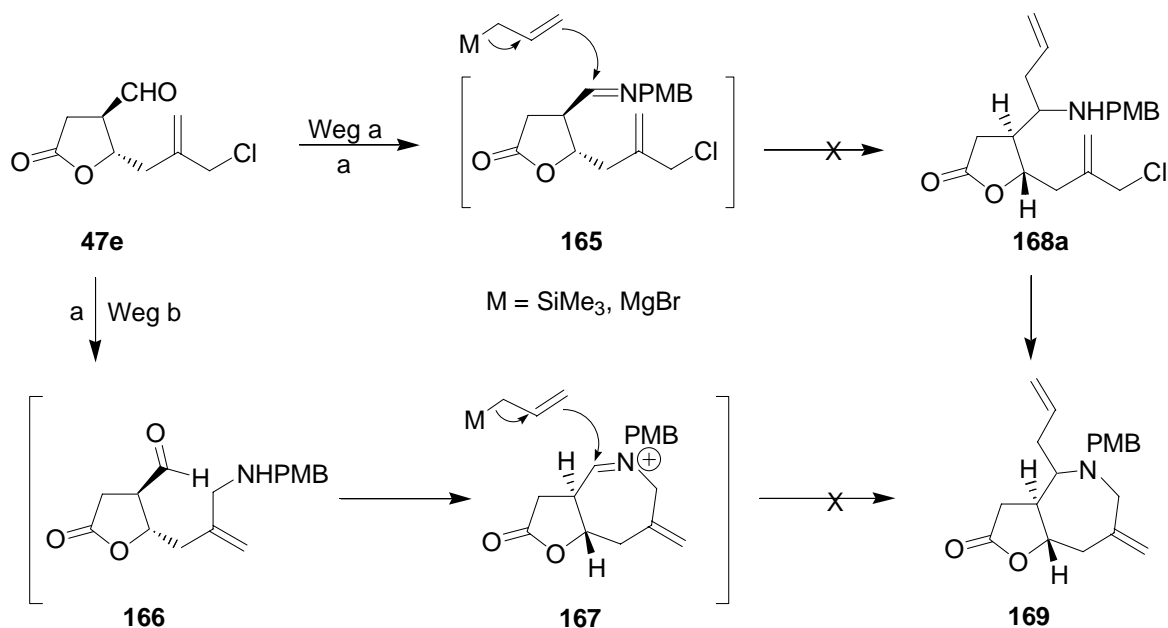


Schema 57. Einbau einer C3-Seitenkette in retrosynthetischer Betrachtung.

Eine der effektivsten Methoden für die Einführung einer α -ständigen C3-Seitenkette ist die Lewisäure katalysierte Allylierung von Iminen bzw. Iminium-Ionen mit Allylsilanen. In den nächsten Kapiteln werden die Ergebnisse zur Alkylierung der aus Lacton **47e** auf verschiedene Art und Weise dargestellten Imine bzw. Iminiumionen diskutiert.

2.3.1 Alkylierung und Reduktive Aminierung

Die zuvor vorgestellte, erfolgreiche reduktive Aminierung von Lacton **47e** mit *p*-Methoxybenzylamin ließ vermuten, dass eine Einführung der Seitenkette durch Addition eines geeigneten C3-Nukleophils an das *in situ* erzeugte Imin erreicht werden könnte. Das dabei je nach Reaktionsmechanismus entstehende Imin **165** und Iminiumion **167** würde entweder das sekundäre Amin **168a** oder sogleich Bicyklus **169** liefern (Schema 58).

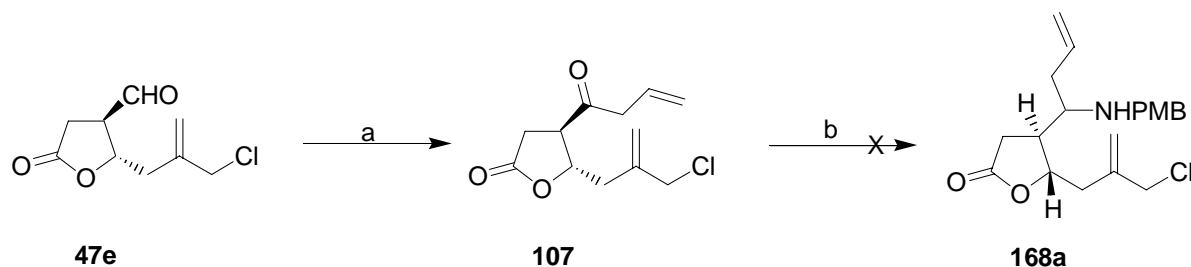


Reagenzien und Bedingungen: a) (i) *p*-MeO-Benzylamin (1.5 eq.), 4 Å MS, THF, RT, 15 h; (ii) THF, Allylnukleophil: Allylmagnesiumbromid (1.1 eq.) oder Trimethylallylsilan (1.1 eq.)/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 eq.).

Schema 58. Einbau der Seitenkette durch direkte Alkylierung.

Doch weder eine Umsetzung mit Allylmagnesiumbromid noch eine Bortrifluor-Etherat katalysierte Addition von Trimethylallylsilan anstelle der Natriumborhydrid-Reduktion waren erfolgreich. In beiden Fällen konnte trotz Variation der Reagenzmenge und Reaktions-temperatur ausschließlich Zersetzung beobachtet werden.

Im Anschluss an die erfolglosen Versuche der direkten Darstellung von **168a** aus Lacton **47e** sollte die Brauchbarkeit des ungesättigten Ketons **107** als mögliche Vorstufe von **168a** untersucht werden (Schema 59).



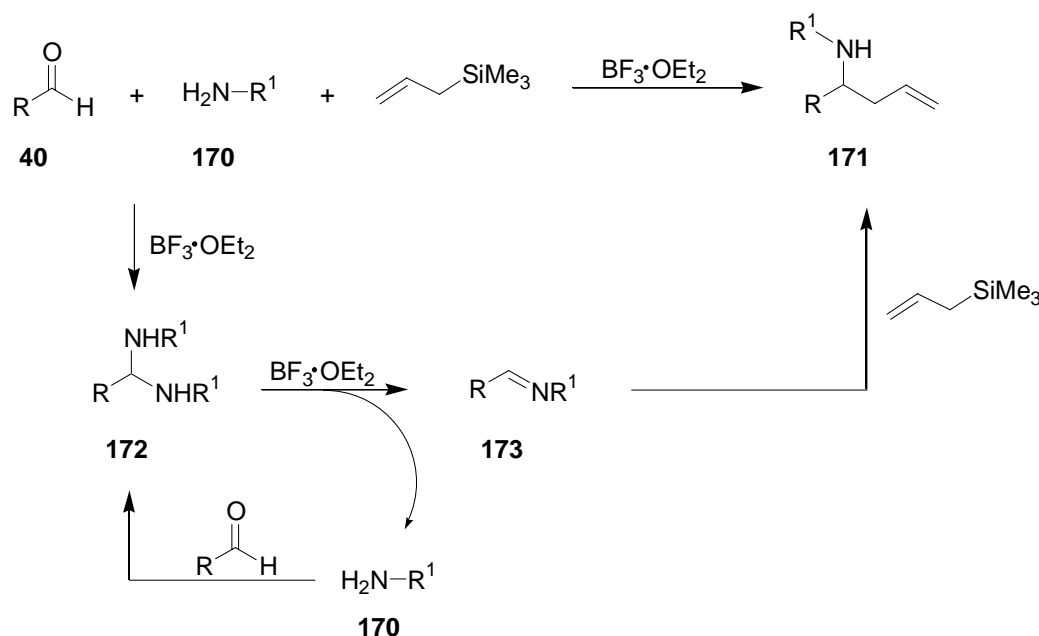
Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Trimethylallylsilan (2.0 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 12-15 h, 81 %; (ii) Jones Reagenz (ex.), Aceton, 0°C , 20 min., 84 %; b) (i) *p*-MeO-Benzylamin (1.5 eq.), 4 Å MS, THF, RT, 15 h; (ii) NaBH_4 (2.0 eq.), MeOH, 0°C , 1.5 h.

Schema 59. Reduktive Aminierung des β,γ -ungesättigten Ketons **107**.

Das durch Sakurai-Allylierung von Lacton **47e** und Jones Oxidation des erzeugten Homoallylalkohols dargestellte Keton **107** (siehe Kapitel 1.4.1.4) beinhaltet bereits die C3-Seitenkette und bedarf lediglich der Einführung der *N*-Funktionalität, die durch reduktive Aminierung erreicht werden sollte.^[170] Die Umsetzung von **107** mit *p*-MeO-Benzylamin und NaBH₄ führte allerdings nicht zum gewünschten Homoallylamin **168a**, sondern ebenfalls zu einer Vielzahl nicht trennbarer Zersetzungsprodukte.

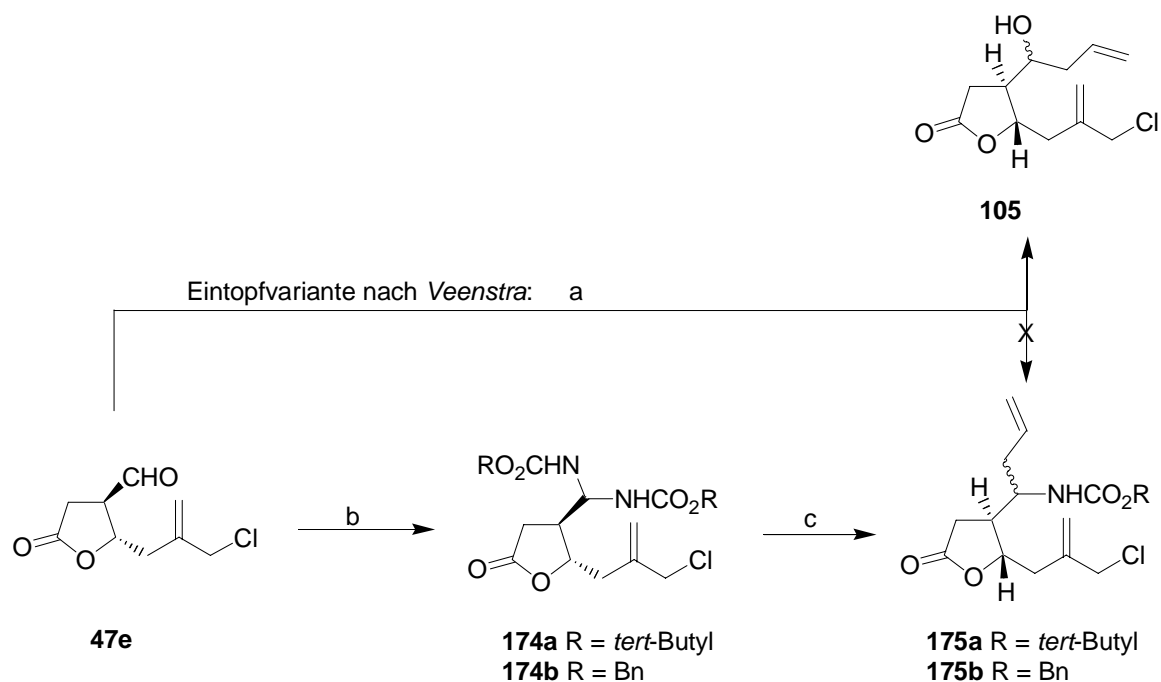
2.3.2 Alkylierung von Biscarbamaten

Die Darstellung von Homoallylaminen ausgehend von Aldehyden kann auch durch eine von *Veenstra et al.* entwickelte Drei-Komponenten Reaktion mit Carbamaten erreicht werden (Schema 60).^[171] Das in dieser Reaktion durch eine Mischung von Aldehyd **40** und primärem Carbamat **170** *in situ* gebildete Bisurethan-Derivat **172** zerfällt unter Abspaltung einer Carbamat-Einheit **170** ins Imin **173**. Während das freigesetzte primäre Carbamat **170** sich mit noch vorhandenem Aldehyd erneut zum Biscarbamat **172** umsetzt, wird das Imin **173** vom Trimethylallylsilan nukleophil angegriffen und in das entsprechende Homoallylamin **171** überführt.



Schema 60. Eintopf-Synthese von geschützten Homoallylaminen nach *Veenstra et al.*

Veenstra *et al.* konnten zeigen, dass mit Ausnahme stark elektronenarmer Carbonylverbindungen trotz des bis zur vollständigen Umsetzung vorhandenen Startmaterials kein direkter Angriff des Allylsilans an die Aldehyd-Funktionalität (Sakurai-Allylierung) erfolgt. Eine analoge Umsetzung von Lacton **47e** mit Benzylcarbamate führte allerdings nicht zur Bildung des gewünschten Homoallylcarbamats **175b**, sondern lieferte ausschließlich Homoallylalkohol **105** (Schema 61).



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ (1.0 eq.), Allyltrimethylsilan (1.0 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2-15 h; b) siehe Tabelle 7; c) siehe Tabelle 8.

Schema 61. Einführung der Seitenkette durch Alkylierung von Biscarbamaten.

Um die Lewisäure katalysierte, direkte Allylierung von Aldehyd **47e** zum Homoallylalkohol **105** zu unterdrücken und die Bildung des für die Allylierung notwendigen Imins zu gewährleisten, sollte zunächst Carbamat **174** isoliert werden. Erst im Anschluss sollte die Lewisäure katalysierte Allylierung mit Allyltrimethylsilan zum Lacton **175** untersucht werden. Die Ergebnisse der Umsetzung von Aldehyd **47e** mit primären Carbamaten zu den Bisurethanen **174** sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

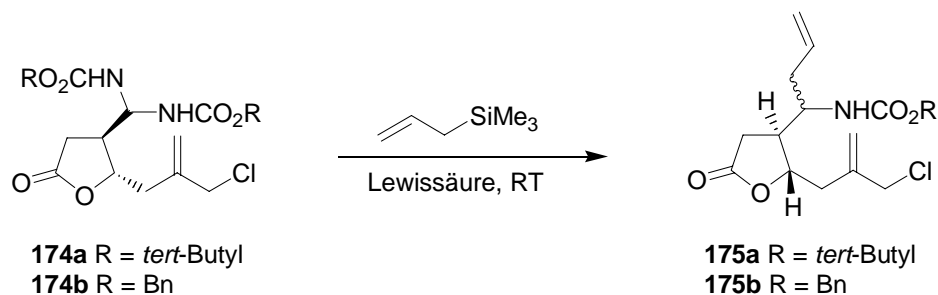
Tabelle 7. Lewissäure vermittelte Darstellung von Biscarbamat **174**.

Eintrag	R	NH ₂ CO ₂ R (eq.)	Lewissäure (eq.)	Lösungs- mittel	Zeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	<i>tert</i> -Butyl	3.0	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	Ether	2 h	174a	46
2	<i>tert</i> -Butyl	3	Et ₃ SiH (3.0) TFA (2.0)	CH ₃ CN	19 h	174a	51
3	Bn	2.0	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	Ether	17.5 h	174b	Kaum Umsetzung
4	Bn	3.0	BF ₃ ·OEt ₂ (1.0)	Ether	2 h	174b	55
5	Bn	3.0	Et ₃ SiH (3.0) TFA (2.0)	CH ₃ CN	16 h	174b	53

Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Verwendung von 2 Äquivalenten Benzylcarbamate bei der Darstellung von **174b** selbst nach 17.5 h nahezu ausschließlich zur Reisolierung von Lacton **47e** führte (Eintrag 3). Eine Erhöhung der Menge an eingesetztem Carbamat auf 3 Äquivalente lieferte schließlich in Gegenwart von Triethylsilan und Trifluoressigsäure die Biscarbamate **174a** und **174b** in rund 50 % Ausbeute (Eintrag 2 und 5). Alternativ wurde die Reaktion mit Bortrifluor-Etherat als Lewissäure in Diethylether durchgeführt (Eintrag 1 und 4). Auf diese Weise konnte bei ähnlichen Ausbeuten eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 2 h erreicht werden. Zusätzlich konnte das in Diethylether unlösliche Biscarbamat **174b** durch einfache Filtration vom Überschuss an eingesetztem Benzylcarbamate abgetrennt und aus siedendem Isopropanol umkristallisiert werden. Im Unterschied dazu gelang eine Aufreinigung des Boc-geschützten Carbamats **174a** nur mittels Kieselgelchromatographie.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung der Biscarbamate **174a-b** wurde deren Umsetzung zu den Homoallylaminen **175a-b** untersucht. Um eine quantitative Einführung der Allyl-Seitenkette zu Amin **175** zu erreichen, wurden verschiedene Lösungsmittel, Lewisäuren und Carbamate getestet. Die Ergebnisse der Lewisäure vermittelten Alkylierung der Biscarbamate **174a-b** sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Lewisäure vermittelte Alkylierung der Biscarbamate **174**.

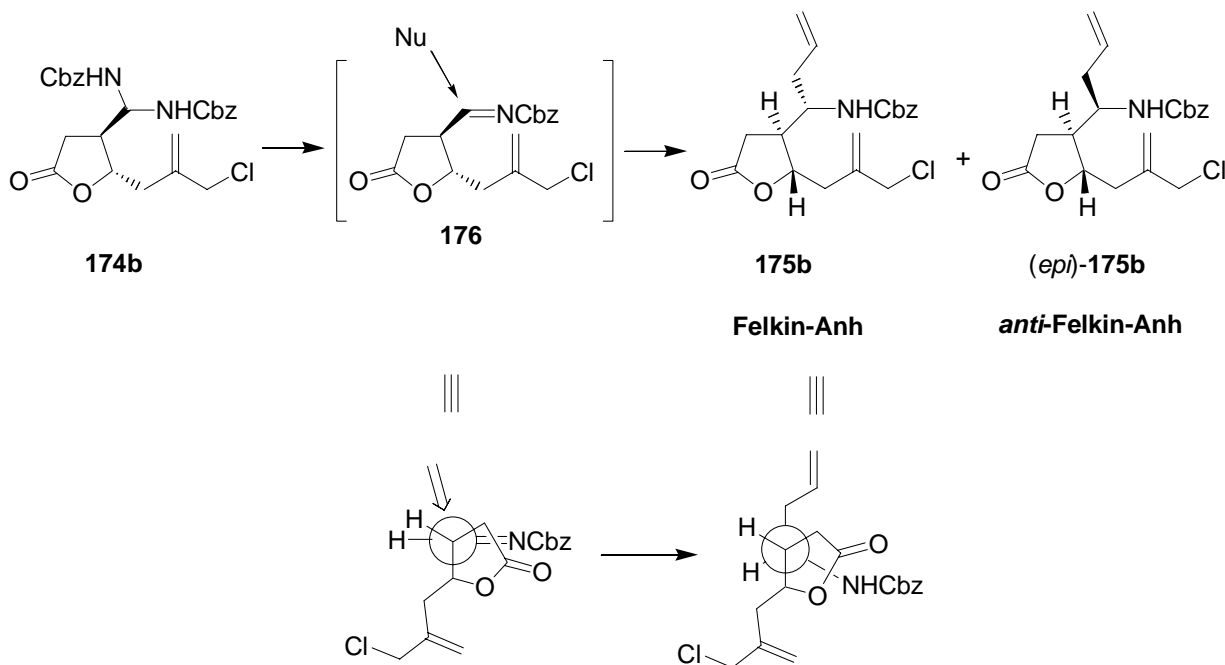


Eintrag	Edukt	R	Allyl-TMS (eq.)	Lewisäure (eq.)	Lösungsmittel	Zeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	174a	<i>tert</i> -Butyl	1.1	Tf ₂ O (1.05)	CH ₂ Cl ₂	2 h	175a	- ^{a)}
2	174a	<i>tert</i> -Butyl	5.1	BF ₃ ·OEt ₂ (3.3)	CH ₃ CN	15 h	175a	Zersetzung
3	174b	Bn	10	Tf ₂ O (2.1)	CH ₂ Cl ₂	15 h	175b	Zersetzung
4	174b	Bn	5	TiCl ₄ (2.2)	CH ₂ Cl ₂	15 h	175b	Keine Reaktion
5	174b	Bn	5	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	15 h	175b	12 ^{b)}
6	174b	Bn	5	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1)	CH ₃ CN	15 h	175b	46 ^{c)}
7	174b	Bn	5.1	BF ₃ ·OEt ₂ (3.3)	CH ₃ CN	15 h - 3 d	175b	68 ^{d)}

a) Es wurde Aldehyd **47e** in 40 % Ausbeute isoliert. b) 36 % reisoliertes **174b**; c) 31 % reisoliertes **174b**; d) *dv* (roh) 2:1.

Die Umsetzung des Boc-geschützten Carbamats **174a** zum Homoallylamin **175a** konnte weder mit Trifluoressigsäureanhydrid noch mit Bortrifluor-Etherat erreicht werden (Eintrag 1 und 2). Während im Falle von **174b** mit TiCl_4 ebenfalls nur Zersetzung beobachtet werden konnte, führte die Zugabe von TiCl_4 zur Reisolierung des Startmaterials (Eintrag 3 und 4). Erst durch die Verwendung von Bortrifluor-Etherat konnte die gewünschte Darstellung von **175b** erreicht werden (Eintrag 5-7). Dabei zeigte sich, dass eine quantitative Umsetzung nur in Acetonitril unter Verwendung von 3.3 Äquivalenten Lewissäure erzielt werden konnte (Eintrag 7). Die moderate Ausbeute von 66 % ist auf Produktverluste bei der aufwendigen Abtrennung des während der Reaktion äquimolar entstehenden Benzylcarbamats zurückzuführen.^[172]

Der Angriff des Allylsilans auf das *in situ* aus Benzylcarbamat **174b** entstehende Imin **176** schafft ein neues Stereozentrum, das es in Bezug auf den Naturstoff Stemoamid (**129**) selektiv einzuführen galt. Um die allgemeine Synthesestrategie allerdings zunächst weiter auszutesten, wurde auf eine Optimierung des moderaten ($d_v = 2:1$), Substrat-kontrollierten Diastereomerenverhältnisses^[173] verzichtet.



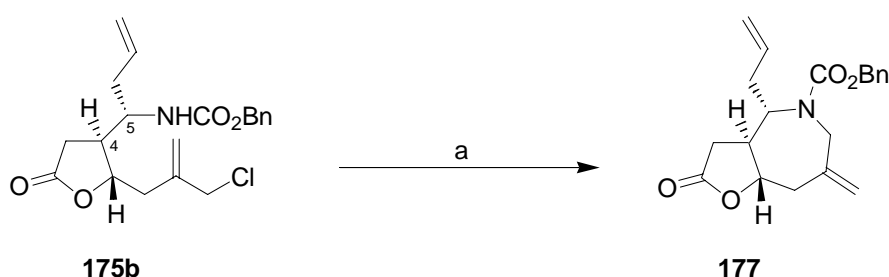
Schema 62. Allylierung des Biscarbamats **174b** unter Substratkontrolle.

Hinzukam, dass die Zuordnung der Stereochemie nicht durch zweidimensionale Spektroskopie (NOESY) eindeutig möglich war. Die Diastereomeren konnten auf dieser Stufe allerdings leicht mittels Kieselgelchromatographie getrennt und unabhängig voneinander in der weiteren Synthese eingesetzt werden. Erst rückwirkend konnte geklärt werden, dass es sich beim Hauptdiastereomer um **175b** handelt, das aus einem Felkin-Anh kontrollierten Angriff des Allylsilans an das Imin **176** entsteht und somit die dem Naturstoff Stemoamid entgegengesetzte relative Stereochemie aufweist (Schema 62).

Ungeachtet dessen gelang im Rahmen dieser Arbeit ausgehend von Lacton **47e** durch die Lewissäure katalysierte Alkylierung des zuvor isolierten Bisbenzylcarbamats **174b** die Einführung der gewünschten C3-Seitenkette und die Darstellung des Homoallylamins **175b**. Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, dass durch die Verwendung chiraler Imine^[174] oder Lewissäuren das Diastereomerenverhältnis zugunsten von (*epi*)-**175b** verschoben und somit die im Naturstoff Stemoamid analoge Verknüpfung der drei Stereozentren selektiv aufgebaut werden kann.

2.4 Aufbau des siebengliedrigen Ringes

Nach erfolgreicher Einführung der Allyl-Seitenkette sollte der siebengliedrige Aza-Zyklus des Stemoamid-Grundkörpers aufgebaut werden. Dies sollte ausgehend von Carbamat **175b** und (*epi*)-**175b** nach basen-katalysierter Deprotonierung durch eine intramolekulare Substitution der Allylchlorid-Einheit erzielt werden (Schema 63). Die Zyklisierung sollte mit den beiden Diastereomeren getrennt durchgeführt werden. Auch wenn die *trans*-Verknüpfung zwischen C4 und C5 nicht der im Naturstoff Stemoamid entspricht, wird in den folgenden Schemata stets das bei der Alkylierung entstandene Hauptdiastereomer **175b** abgebildet.



Reagenzien und Bedingungen: a) siehe Tabelle 9 und 10.

Schema 63. Aufbau des Azepin-Ringsystems durch intramolekulare Substitutionsreaktion.

Steckhan et al. gelang mit einer ähnlichen Synthesestrategie durch Verwendung von NaH als Base für die Deprotonierung des Carbamats die Darstellung einer Vielzahl (5,5) und (5,6)-bicyklischer Hetero-Ringsysteme.^[175] Die Ergebnisse analoger Umsetzungen von **175b** und (*epi*)-**175b** sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Dabei fällt auf, dass nur Diastereomer **175b** mit NaH zyklisiert werden konnte, wobei die beste Umsetzung mit 10 eq. NaH erzielt wurde (Eintrag 7). Sämtliche Versuche (*epi*)-**175b** in Bicyklus (*epi*)-**177** überzuführen, führten allerdings entweder zur Reisolierung von (*epi*)-**175b** oder bei einer Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Menge an zugesetztem NaH zu einer Reihe nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte (Eintrag 2,4 und 8). Die Zyklisierung konnte für beide Diastereomere auch nicht durch eine Erwärmung auf 40 °C erzielt werden (Eintrag 5 und 6). Ebenso schlugen sämtliche Versuche, die Zyklisierung mit DBU oder *n*-Butyllithium sowie durch Variation des Lösungsmittels zu erzielen, fehl. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie erwies sich als sehr schwierig zumal Carbamat **175b** und der gewünschte Bicyklus **177** selbst bei unterschiedlichen Laufmittelgemischen stets denselben

R_f -Wert aufwiesen. Eine Differenzierung gelang lediglich durch das Färbereagenz Anisaldehyd,^[176] das mit **175b** schwarz und **177** gelb färbte.^[177]

Tabelle 9. NaH vermittelte Ringschlüsse zum Aufbau des Azepin-Grundgerüsts.

Eintrag	Edukt	Equiv. NaH	Temperatur	Zeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	175b	1.0	RT	15 h	177b	Keine Umsetzung
2	(<i>epi</i>)- 175b	1.0	RT	15 h	(<i>epi</i>)- 177b	Keine Umsetzung
3	175b	5.0	RT	15 h	177b	38
4	(<i>epi</i>)- 175b	5.0	RT	15 h	(<i>epi</i>)- 177b	- ^{a)}
5	175b	5.0	40 °C	15 h	177b	Zersetzung
6	(<i>epi</i>)- 175b	5.0	40 °C	15 h	(<i>epi</i>)- 177b	Zersetzung
7	175b	10.0	RT	15 h	177b	48
8	(<i>epi</i>)- 175b	10.0	RT	30 h	(<i>epi</i>)- 177b	Zersetzung

a) Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie lies ausschließlich Startmaterial erkennen. Nach der Aufarbeitung wurde allerdings weitaus weniger (*epi*)-**175b** isoliert als eingesetzt.

Die mäßige Ausbeute bei der Zyklisierung von **175b** sowie die Unmöglichkeit der Ringanellierung von (*epi*)-**175b** könnte möglicherweise auf einen intramolekularen Angriff des *N*-Nucleophils auf die Lacton-Funktionalität zurückzuführen sein. Um die Reaktivität der Allylchlorid-Einheit zu erhöhen und eine Substitution dieser zu begünstigen, sollte die intramolekulare Aminierung unter Pd-Katalyse^[178] untersucht werden.

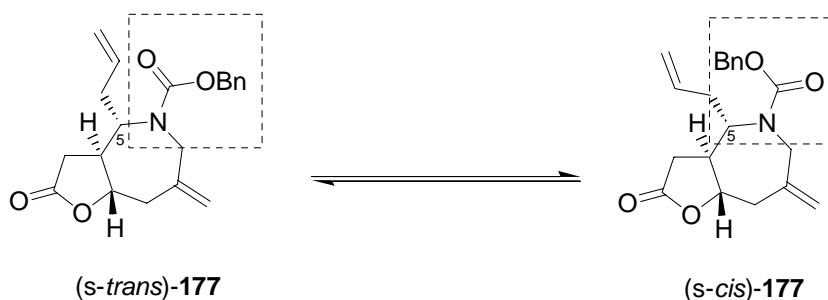
Die intramolekulare Substitution eines zuvor aus einer Allylchlorid-Einheit mit Pd(0) erzeugten π -Allylpalladium-Komplexes mit reaktiven *N*-Nucleophilen ist eine gängige Methode vor allem zur Darstellung 5 und 6-gliedriger Alkaloide. Obwohl es noch kein Beispiel für eine Pd-katalysierte 7-Ringanellierung von Benzylcarbamaten gab, erschien eine Umsetzung von **175b** mit Palladiumtetrakis(triphenylphosphin)^[179] viel versprechend und lieferte **177** in 54 % Ausbeute (Tabelle 10, Eintrag 1).

Tabelle 10. Palladium-katalysierte Ringschlüsse.

Eintrag	Edukt	Equiv. NaH	Katalysator (mol%)	Temperatur	Zeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	175b	1.5	Pd(Ph ₃ P) ₄ (12.0)	RT	15 h	177b	54
2	(<i>epi</i>)- 175b	1.5	Pd(Ph ₃ P) ₄ (12.0)	RT	15 h	(<i>epi</i>)- 177b	Kaum Umsetzung
3	(<i>epi</i>)- 175b	1.5	Pd(Ph ₃ P) ₄ (18.0)	30 °C	15 h	(<i>epi</i>)- 177b	38

Ebenso gelang die Zyklisierung von (*epi*)-**175b** zu (*epi*)-**177**, wobei die beste Ausbeute durch Verwendung von 18 mol% Palladium-Katalysator und einer Reaktionstemperatur von 30 °C erzielt werden konnte (Eintrag 3). Trotz des vollständigen Umsatzes von (*epi*)-**175b** und der verhältnismäßig geringen Ausbeute von 38 % konnte kein Nebenprodukt isoliert werden.

Eine Bestimmung der Stereochemie am C5 war weder für **177** noch für das Diastereomer (*epi*)-**177** mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (NOESY) eindeutig möglich. Hinzu kam, dass das ¹H-NMR für die meisten Protonen einen doppelten Satz von Signalen aufwies. Eine Peakverdopplung war auch im ¹³C-Spektrum für die entsprechenden Kohlenstoff-Signale erkennbar und ist wie am Beispiel von **177** gezeigt auf die beiden möglichen Rotamere der CN-Bindung (siehe (*s-trans*)-**177** und (*s-cis*)-**177**) zurückzuführen (Schema 64).

**Schema 64.** Mögliche Rotamere von **177**.

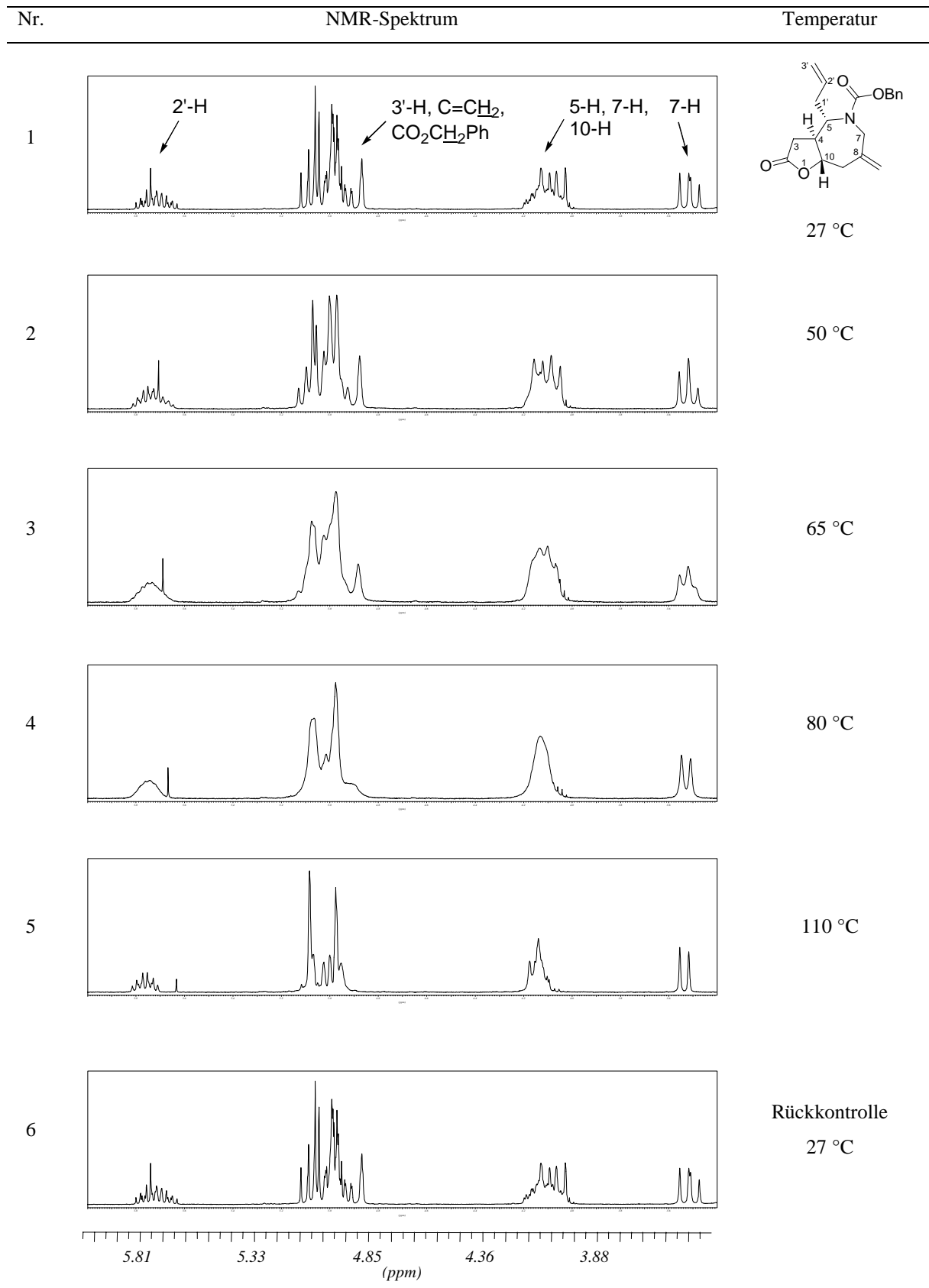
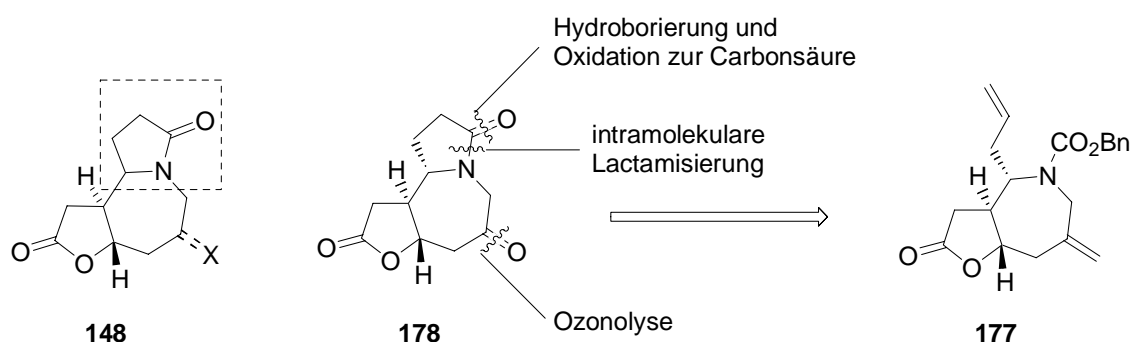


Abbildung 6. Dynamische NMR-Spektroskopie, Bestimmung der Koaleszenztemperatur von **177** (400 MHz, DMSO).

Einen eindeutigen Beweis, dass es sich bei der Peakverdopplung nicht doch um bei der Zyklisierung, durch Epimerisierung eines der Stereozentren, entstehende C-Diastereomere handelt, lieferten die Hochtemperaturspektren (dynamische NMR-Spektroskopie)^[180] von **177**. Dabei wurde **177** bei unterschiedlicher Temperatur ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen und die Peak-Veränderung vor allem im Bereich von 3.4-6.0 ppm beobachtet. Wie in Abbildung 6 erkennbar, verbreitern sich die rotameren Signale ab einer Temperatur von 65 °C deutlich (Eintrag 3) und koaleszieren bei 80 °C zu einer breiten Bande (Eintrag 4). Bei weiterer Temperaturerhöhung auf 110 °C gehen die Signale in eine scharfe Bande über, deren Lage genau dem gemeinsamen Schwerpunkt der vorherigen doppelten Signale entspricht (Eintrag 5). Dies ist besonders deutlich für das 7-H Duplett bei 3.5 ppm erkennbar. Ein abschließendes Abkühlen auf 27 °C lieferte ein dem Anfangsspektrum identisches ¹H-NMR-Spektrum (Eintrag 1 und 6), das erneut den doppelten Satz Signale für die rotameren Protonen aufwies.

2.5 Aufbau der Lactam-Einheit

Im Anschluss daran sollte die γ -Butyrolactam-Einheit des Stemoamid-Analogons **148** aufgebaut werden. Diese sollte ausgehend von **177** nach Oxidation des durch Hydroborierung des monosubstituierten Olefins erhaltenen primären Alkohols durch intramolekulare Lactamisierung mit der entschützten Aminogruppe erzielt werden. Eine der Schutzgruppen-Abspaltung zuvor geschaltete Ozonolyse der C=C-Doppelbindung sollte in der Folge den Aufbau des Trizyklus **178** ermöglichen (Schema 65).



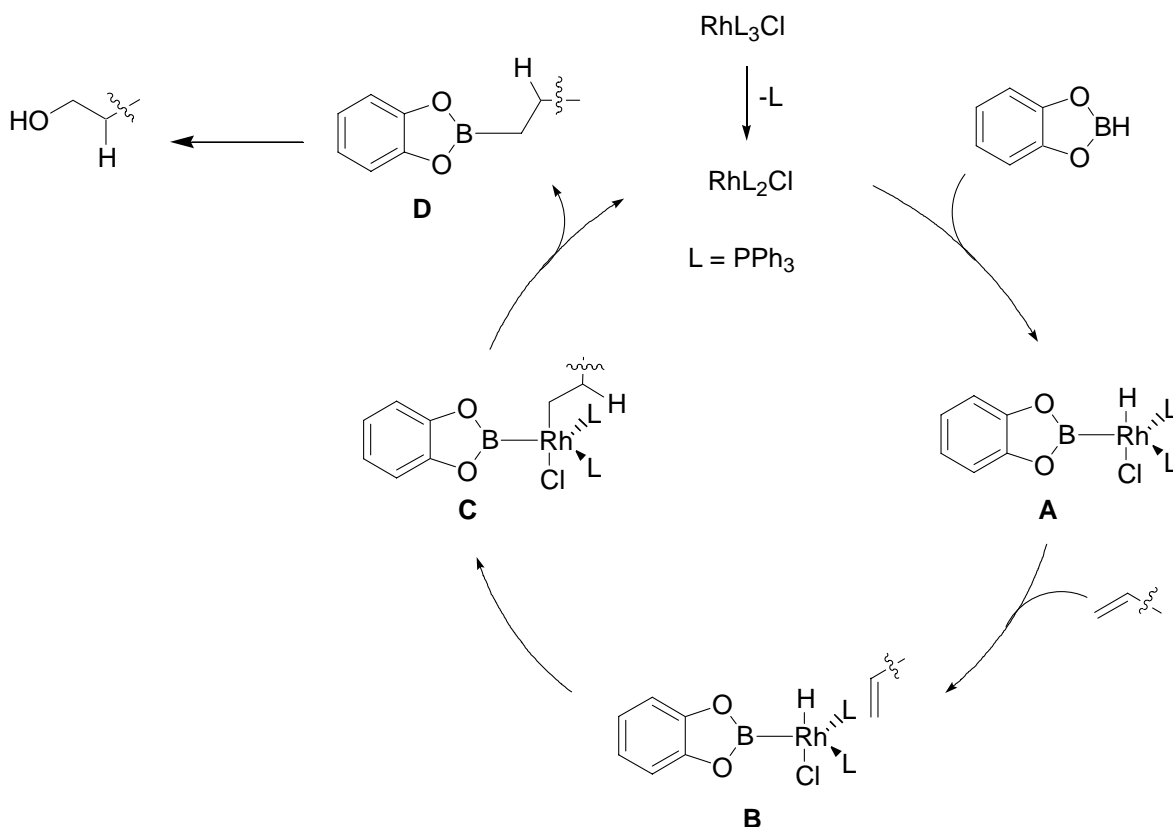
Schema 65. Aufbau der γ -Butyrolactam-Einheit in retrosynthetischer Betrachtung.

2.5.1 Hydroborierung

Für die Hydroborierung von endständigen Doppelbindungen stehen eine Vielzahl von Hydroborierungsreagenzien zur Verfügung.^[181] In Bezug auf Stemoamid galt es in Gegenwart einer 1,1-disubstituierten Doppelbindung zunächst selektiv das monosubstituierte Olefin zu hydroborieren. Eine regioselektive Hydroborierung einfach substituierter, terminaler Doppelbindungen kann üblicherweise durch die Verwendung der sterisch aufwendigen Dialkylborane Dicyclohexylboran, Diisopinocampheylboran und Disiamylboran erzielt werden.^[182] Die Ausbeute ihrer Umsetzung mit ungesättigten γ -Butyrolactonen ist aufgrund einer konkurrierenden Reduktion des Lactons allerdings meist schlecht und nicht reproduzierbar.^[183]

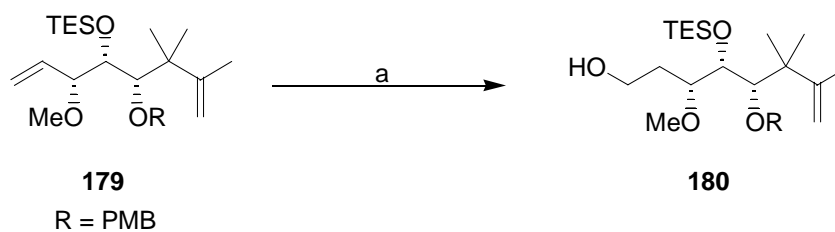
Das Problem der Reduktion kann durch Anwendung der Rhodium-katalysierten Hydroborierung mit Catecholboran^[184] umgangen werden. Additionen von Catecholboran an Alkene sind in der Regel sehr langsam, können aber durch die Zugabe eines Übergangsmetallkomplexes, wie $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (Wilkinson Katalysator) drastisch beschleunigt

werden. Der Reaktionsmechanismus der Rhodium-katalysierten Hydroborierung^[184b] ist in Schema 66 dargestellt. Demnach bildet sich ausgehend von RhL_2Cl nach oxidativer Addition der B-H-Bindung ans koordinativ ungesättigte Rh-Zentrum Komplex **A**. Dieser bindet zunächst das Alken komplexartig an sich und liefert nach Insertion des Olefins in die Rh-H-Bindung Intermediat **C**. Eine reduktive Eliminierung regeneriert RhL_2Cl und liefert Boran **D**, das in der Folge in den entsprechenden Alkohol überführt werden kann.



Schema 66. Katalysezyklus der Rhodium-katalysierten Hydroborierung mit Catecholboran.

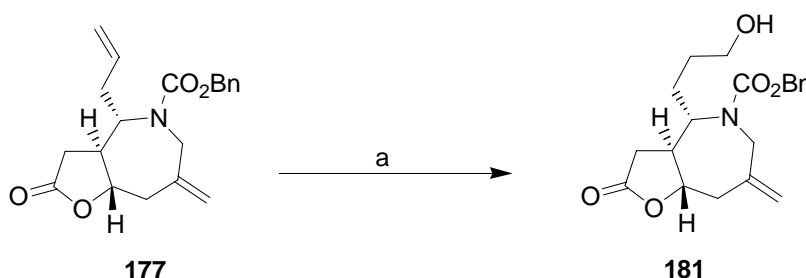
Dass auch bei der Rhodium-katalysierten Hydroborierung mit Catecholboran zwischen einer mono- und einer 1,1-disubstituierten Doppelbindung differenziert werden kann, konnten *Evans et al.* im Zuge der Calyculin A Synthese bei der Umsetzung von Dien **179** zeigen (Schema 67).^[185] Dabei wurde selbst unter Verwendung von 2.5 Äquivalenten Catecholboran ausschließlich das sterisch weniger gehinderte terminale Olefin hydroboriert und der primäre Alkohol **180** selektiv in 90 % Ausbeute erhalten.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Catecholboran (2.5 eq.), Rh(PPh₃)₃Cl (3.0 mol%), CH₂Cl₂, 45 min., 20 °C; 90 %.

Schema 67. Regioselektive Hydroborierung von **179** nach *Evans et al.*

Eine selektive Hydroborierung von Dien **177** wurde analog dazu zunächst mit 1.1 Äquivalenten Catecholboran bei 0 °C durchgeführt und ermöglichte bereits nach 40 min. eine vollständige Addition des Borans an die monosubstituierte Doppelbindung (Schema 68). Die anschließende Oxidation des Organoborans zum primären Alkohol **181** erfolgte unter speziell für γ -Butyrolactone entwickelten, neutralen Bedingungen mit H₂O₂ in einer Phosphatpuffer Lösung^[183a] und lieferte **181** in 71 % Ausbeute.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Catecholboran (1.1 eq.), Rh(PPh₃)₃Cl (2.0 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C, 45 min; (ii) H₂O₂, Phosphatpuffer (pH = 7.2), THF:EtOH (1:1), RT, 15 h, 71 % für **181**, 68 % für (*epi*)-**181**.

Schema 68. Regioselektive Hydroborierung von Bicyklus **177**.

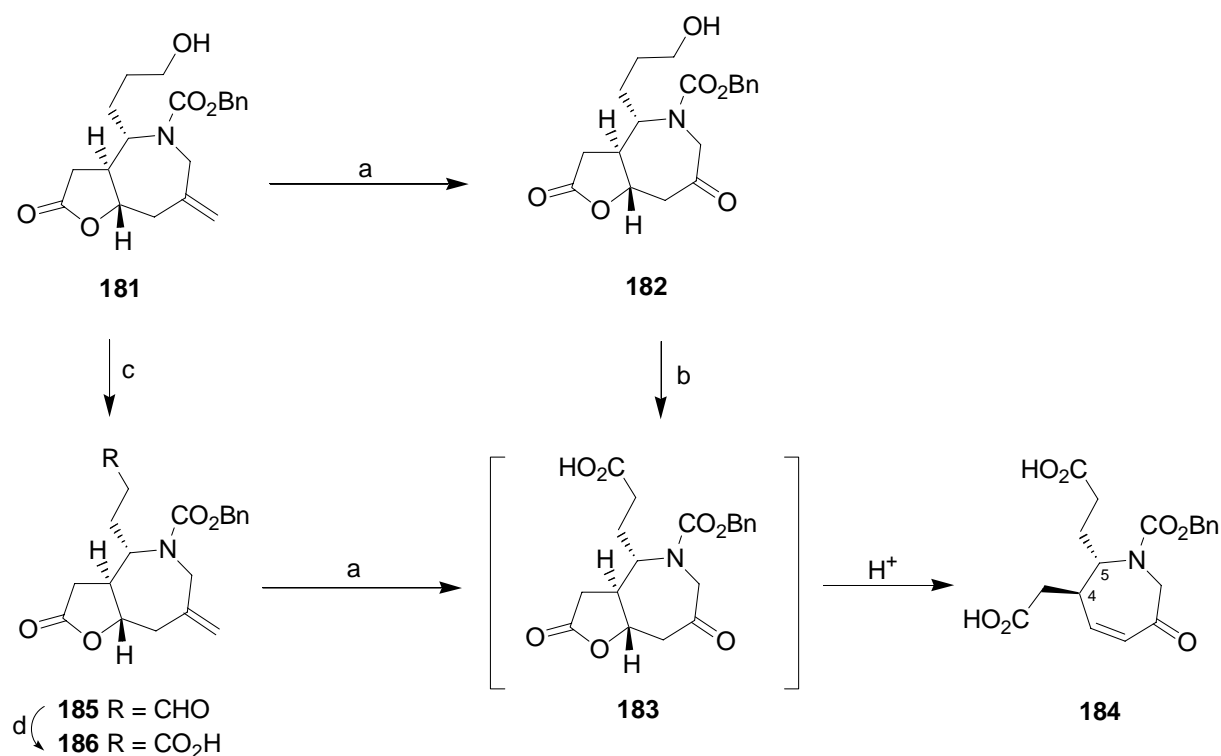
Ein ähnlich gutes Ergebnis konnte bei der Umsetzung des Diastereomers (*epi*)-**177** zu (*epi*)-**181** mit 68 % erzielt werden, wobei die besten Resultate in beiden Fällen durch Verwendung von frisch destilliertem Catecholboran erhalten wurden.^[186]

Als schwierig erwies sich die Abtrennung des im Zuge der Reaktion entstandenen Triphenylphosphinoxids. Eine selektive Kupplung von Triphenylphosphinoxid nach *Lipschutz*^[187] an ein mit Natriumiodid modifiziertes Merrifieldharz war nicht erfolgreich. Triphenylphosphinoxid konnte schließlich durch Chromatographie an Kieselgel mit reinem

Chloroform als Laufmittel quantitativ abgetrennt und **181** sowie das Diastereomer (*epi*)-**181** sauber erhalten werden.

2.5.2 Oxidation und Ozonolyse

Die in **181** eingeführte primäre Hydroxy-Funktionalität sollte in der Folge zur Carbonsäure oxidiert werden, um nach anschließender Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe eine intramolekulare Lactamisierung zur γ -Butyrolactam-Einheit zu ermöglichen. Um die Alkohol-Carbonsäure-Transformation in einem Schritt zu erreichen, sollte Alkohol **181** nach Jones^[121] zu **183** oxidiert werden (Schema 69). Erste Versuche der Oxidation von **181** mit einer $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ Lösung in Aceton schlugen allerdings fehl und führten zu einer Reihe nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte. Ein möglicher Grund könnte in der unter den stark sauren Reaktionsbedingungen begünstigten Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe und den sich in der Folge ergebenden Nebenreaktionen des freien Amins liegen.

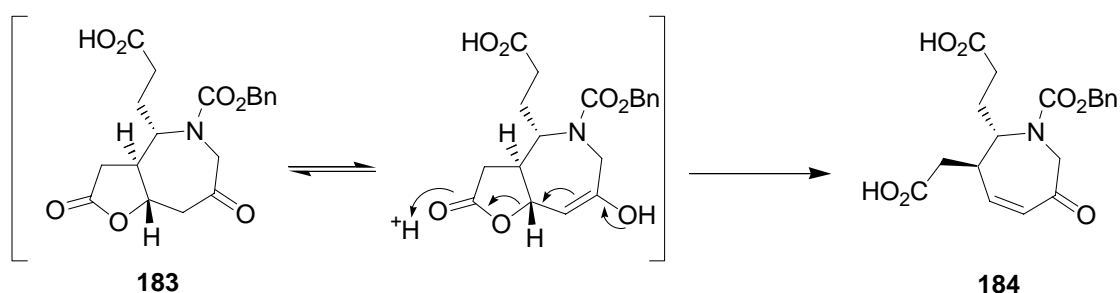


Reagenzien und Bedingungen: a) O_3 , DMS (5.0 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h, 59 %; b) TEMPO (0.01 mol%), NaBr (0.05 mol%), Aceton, wässrige NaHCO_3 -Lsg., Trichlorisocyanursäure (2.0 eq.), RT, 3 h, 94 % **184**; c) Oxalylchlorid (1.1 eq.), DMSO (2.2 eq.), NEt_3 (5.0 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 45 min., 77 % für **185**, 79 % für (*epi*)-**185**; d) NaClO_2 (1.6 eq.), KH_2PO_4 (0.6 eq.), H_2O_2 (1.6 eq.), CH_3CN , 0°C , 3 h, quant. **186**.

Schema 69. Versuch der Darstellung von **183** ausgehend von Lacton **181**.

Alternativ dazu sollte die Oxidation mit katalytischen Mengen TEMPO durchgeführt werden.^[188] Eine sehr milde Variante mit Trichlorisocyanursäure und Natriumbromid als Zusätze^[188a] bedingt allerdings die Abwesenheit von Doppelbindungen. Aus diesem Grund wurde **181** mittels Ozonolyse ins Keton **182** überführt. Eine anschließende Oxidation von **182** mit TEMPO führte nicht zur gewünschten Carbonsäure **183**, sondern lieferte quantitativ das Ringöffnungsprodukt **184**. Die *anti*-Stellung der Protonen am C4 und C5 von **184** konnte eindeutig mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (NOESY) aufgeklärt werden und ließ somit erstmals Rückschlüsse auf die Stereochemie des bei der Alkylierung von **174b** eingeführten Stereozentrum am C5 zu.^[189]

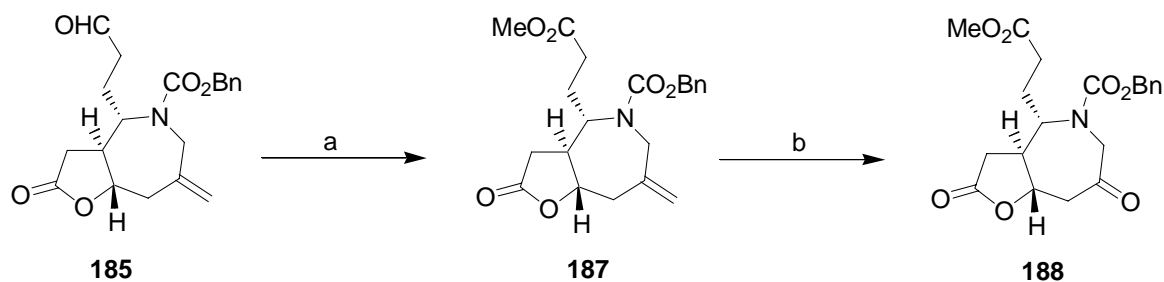
Des Weiteren wurde Alkohol **181** mittels Swern-Oxidation^[190] in den Aldehyd **185** überführt. Eine anschließende Umsetzung mit NaClO₂ und H₂O₂ lieferte quantitativ Carbonsäure **186**, die nach Ozonolyse der C=C-Doppelbindung Keton **183** zugänglich machen sollte. Doch auch in diesem Fall wurde nach Umsetzung von **186** mit Ozon quantitativ die Dicarbonsäure **184** isoliert. Die Entstehung von **184** ist vermutlich auf eine während der Aufarbeitung eintretende säurekatalysierte β -Eliminierung der Enolform von **183** zurückzuführen (Schema 70).



Schema 70. Möglicher Mechanismus der Darstellung von **184**.

Um saure Reaktionsbedingungen bei der Aufarbeitung in Gegenwart des Ketons zu umgehen, sollte die Carbonsäure-Funktionalität nach Oxidation von Aldehyd **185** als Methylester geschützt werden. Die Methoxygruppe würde zudem eine gute Abgangsgruppe in einer späteren Lactamisierung darstellen und den Ringschluß zur γ -Butyrolactam-Einheit bereits während der Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe begünstigen.

Die Veresterung wurde unter sehr milden Bedingungen mit Trimethylsilyldiazomethan durchgeführt^[191] und lieferte Methylester **187** ausgehend von Aldehyd **185** in zwei Schritten und in 72 % Ausbeute (Schema 71).



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) NaClO_2 (1.6 eq.), KH_2PO_4 (0.6 eq.), H_2O_2 (1.6 eq.), CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h; (ii) TMSCHN_2 (1.1 eq.), MeOH , Benzol , RT , 30 min., 72 % für **187**, 84 % für (*epi*)-**187**; b) (i) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) DMS (5.0 eq.), RT , 3 h, 72 % für **188**, 72 % für (*epi*)-**188**.

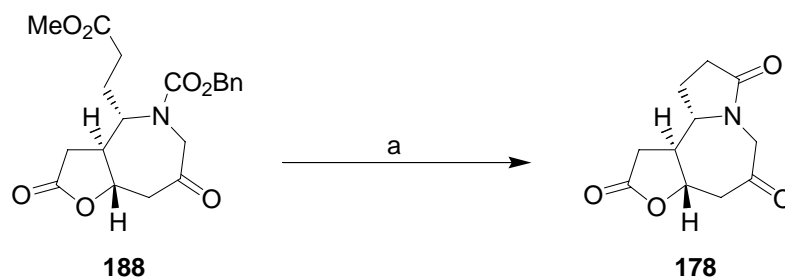
Schema 71. Mehrstufige Darstellung von Keton **188** ausgehend von Aldehyd **185**.

Die anschließende Ozonolyse der Kohlenstoff-Doppelbindung gelang ohne die zuvor für die Carbonsäure **186** beobachtete Lactonöffnung zu **184** (siehe Schema 69). Keton **188** konnte leicht mittels Kieselgelchromatographie aufgereinigt und in 72 % Ausbeute erhalten werden. Auf dieselbe Weise gelang ausgehend von Alkohol (*epi*)-**181** nach Oxidation und Veresterung von Aldehyd **185** die Darstellung von (*epi*)-**188**.

Die abschließende Abspaltung der Cbz-Gruppe und Lactamisierung zum trizyklischen Stemoamid-Grundgerüst wird im folgenden Kapitel am Beispiel von Lacton **188** beschrieben.^[192]

2.5.3 Hydrierung

Nach erfolgreicher Darstellung des Methylesters **188** musste abschließend die Cbz-Schutzgruppe abgespalten werden. Die einfachste Methode stellt dabei die Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff dar.^[193] Erste Versuche der Umsetzung von Carbamat **188** mit Pd /Aktivkohle und H_2 in $\text{Methanol}/\text{NaOAc}$ ^[194] führten allerdings erneut zur Öffnung des Lacton-Ringes. Alternativ wurde die Hydrierung in Ethylacetat als Lösungsmittel durchgeführt und das gewünschte Lactam **178** nahezu quantitativ erhalten (Schema 72).



Reagenzien und Bedingungen: a) H₂, Pd/C, Ethylacetat, RT, 3 d, 76 %.

Schema 72. Hydrogenolyse von **188** unter Aufbau des trizyklischen Stemoamid-Grundgerüsts **178**.

Die Stereochemie von **178** wurde abschließend mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (NOESY) genauer untersucht.^[189] Dabei stellte sich heraus, dass die Protonen am C13 und C5 *syn* zueinander stehen. Die beobachteten NOE-Kreuzsignale zwischen 13-H und 5-H sowie dem ebenfalls auf dieser Seite stehenden 10-H^a sind in Abbildung 7 (linkes Bild) wiedergegeben.

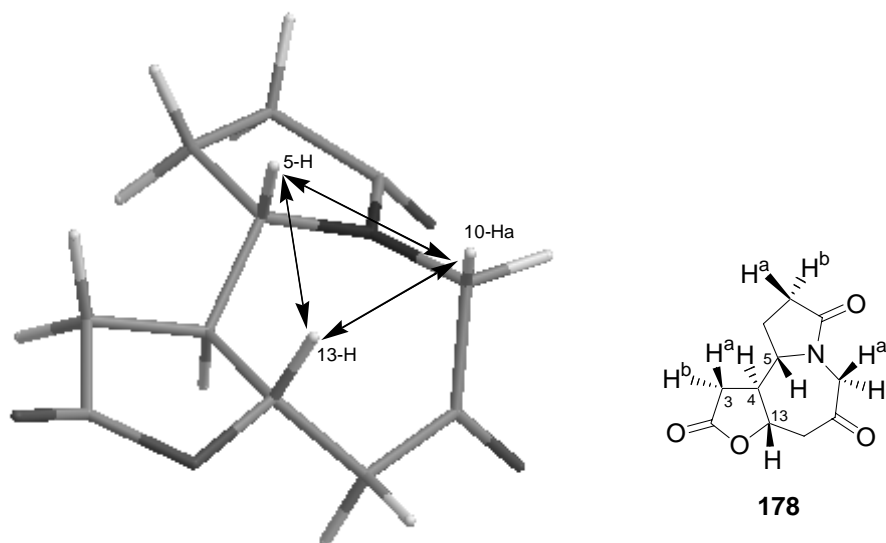


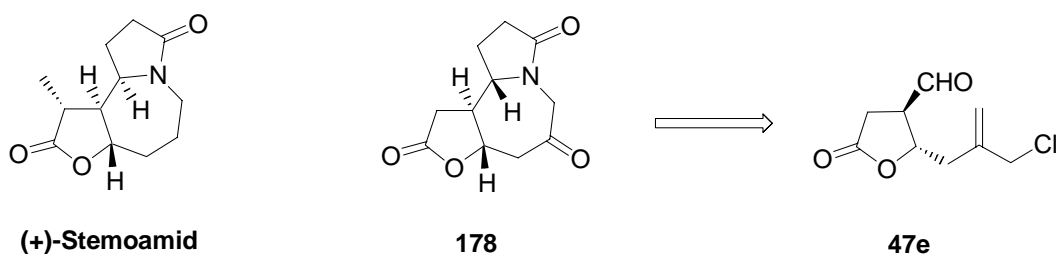
Abbildung 7. Gemessene NOE-Signale von **178**.

Leider war in diesem Fall keine eindeutige Zuordnung der Stereochemie von C4 möglich, da das 4-H mit dem 3-H^a und 7-H^a Protonensignal zusammenfällt. Es kann daher aus dem NOE-Spektrum nicht absolut ausgeschlossen werden, dass das NOE-Kreuzsignal zwischen 13-H und 3-H^a nicht einer NOE-Kopplung mit einem eventuell *syn*-stehenden 4-H zuzuschreiben ist. Unter genauer Betrachtung der Synthese erscheint dies allerdings ausgeschlossen.

Das Stereozentrum von C4 wurde bereits durch das *anti*-disubstituierte γ -Butyrolacton **47e** vorgegeben und sollte im Verlauf der Darstellung von **178** nicht epimerisiert sein. Zusätzlich konnte die *anti*-Stellung von 4-H und 5-H durch zweidimensionale NOE-Spektren des zuvor isolierten Ringöffnungsprodukts **184** bestätigt werden (siehe auch Kapitel 2.5.2).

Es bleibt daher kein Zweifel, dass es sich beim Hydrierungsprodukt um das in Abbildung 7 dargestellte all-*trans*-verknüpfte Stemoamid-Analogon **178** handelt, das somit rückwirkend eine eindeutige Aufklärung der Stereochemie des Allylierungsprodukts **175b** erlaubt.

Mit dem trizyklischen γ -Butyrolacton **178** gelang die Darstellung eines Stemoamid-Analogons, dass mit Ausnahme der Stereochemie am C5, der Ketogruppe und der α -Methylgruppe dem Grundgerüst des nicht natürlich vorkommenden (+)-Stemoamids entspricht (Schema 73). Zukünftige Untersuchungen ausgehend von Lacton (*ent*)-**47e** als Startbaustein sollen durch die im Rahmen dieser Arbeit ausgearbeitete Syntheseroute nicht nur (-)-Stemoamid-Analoga, sondern auch unter Verwendung der eingebauten Keto-Funktionalität eine Vielzahl unterschiedlicher, trizyklischer Derivate zugänglich machen.



Schema 73. Vergleich (+)-Stemoamid-Trizyklus **178**.

C Experimenteller Teil

1 Allgemeines

¹H-NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) und Bruker Avance 600 (600 MHz) aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in [ppm], kalibriert wurde auf Chloroform-d₁ (7.26 ppm), Dimethylsulfoxid-d₆ (2.49 ppm), Methanol-d₄ (3.34 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Angabe der Kopplungskonstante J erfolgt in Hertz [Hz]. Für die Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dt = Dublett eines Triplets, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts, ddddd = Dublett eines doppelten Dubletts eines doppelten Dubletts. Diastereomerenverhältnisse wurden üblicherweise aus der Relation der Integrale der entsprechenden Protonensignale bestimmt. Rotamere Signale wurden mit einem Stern* gekennzeichnet. Die Zuordnung der Signale erfolgte nach der in der Strukturformel angegebenen Nummerierung.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker Avance 300 (75.5 Hz), Bruker Avance 400 (100.6 MHz) sowie Bruker Avance 600 (150.9 MHz). Kalibriert wurde auf Chloroform-d₁ (77.16 ppm), Dimethylsulfoxid-d₆ (39.52 ppm), Methanol-d₄ (49.00 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard.

Zweidimensionale NMR-Spektren (COSY, NOESY und HSQC-Spektren) wurden an den Geräten Bruker Avance 400 (400 MHz) oder auf einem Bruker Avance 600 (600 MHz) aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-SMP-20-Apparatur in Silikonölbad aufgenommen und sind unkorrigiert. Substanzen ohne angegebenen Schmelzpunkt konnten nicht kristallin erhalten werden.

Infrarotspektren wurden auf einem FT-IR-Spektrometer der Firma Bio-Rad (Excalibur Series FTS3000MX) aufgenommen. Feststoffe wurden als KBr-Pressling und Flüssigkeiten als Film zwischen zwei Natriumchloridplatten vermessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgte in cm^{-1} .

Massenspektren wurden mit den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an. Hochauflösung: Die Summenformeln wurden durch Überprüfung der berechneten präzisen Massen [± 3 ppm] bestätigt.

Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor der Universität Regensburg mit den Geräten Vario EL III bzw. Mikro-Rapid CHN (Heraeus) in der Regel als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 1.0 dm oder 0.1 dm Messzelle bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in [g/100mL].

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden von der zentralen Analytik der Universität Regensburg mit einem STOE-IPDS Diffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) erstellt.

HPLC-Messungen erfolgten mit dem LC-System Agilent 1100. Zur Diastereomerentrennung wurde die Säule LAB ID 70/Phenomenex Luna C18 verwendet. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde die Software ChemStation Rev. A.10.01(1635) herangezogen.

Säulenchromatographien wurden an Kieselgel (Merck Geduran 60, Korngröße 0.063-0.200 mm) und Flash-Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographien wurden auf Kieselgel-DC-Fertigplatten 60 F254 der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte, wenn nicht anders angegeben, durch Besprühen der Platte mit methanolischer Molybdätdiphosphorsäurelösung und anschließendem Erhitzen.

Alle kommerziell erhältlichen **Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Literaturvorschriften absolutiert.

Sämtliche **Reagenzien für die Synthese** wurden, wenn nicht anders angegeben, in der kommerziell erhältlichen Reinheit verwendet.

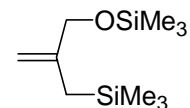
Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- und hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten und im Vakuum ausgeheizten Gefäßen (450 °C) und unter vorgetrocknetem Stickstoff oder Argon als Inertgas durchgeführt. Zur Kühlung auf Temperaturen < -40 °C wurde ein Kryostat Haake EK 90 bzw. eine Kältemischung aus Trockeneis/Isopropanol (-78 °C) verwendet.

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:

Furan-2-carbonsäuremethylester (**43**),^[195] Diazoessigsäureethylester,^[196] 2-Allyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (**47a**),^[40,41] Trimethyl-(2-methylallyl)-silan,^[197] Methyltriphenylphosphoniumbromid,^[198] Dimethyl-diazomethylphosphonat,^[104,107b] Dimethyl-1-diazo-2-oxopropyl-phosphonat,^[108,109b] 2,2-Bis[4(*S*)-*iso*-propyl-1,3-oxazolinyl]propan (**48**).^[160a,199]

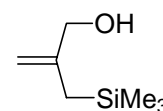
2 Arbeitsvorschriften und Produktdaten

2.1 Darstellung von 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen (83c)

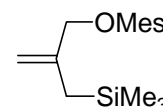


3-Trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyloxy)methyl]-propen:^[79a]

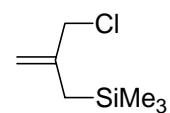
Ein ausgeheizter, mit Argon gespülter 2 L Dreihalskolben, versehen mit Rührfisch, Tropftrichter mit Druckausgleich, Septum und einem Hahn, wird mittels einer Transferkanüle mit 700 mL *n*-BuLi (2.8 eq., 1.12 mol, 15 %ige Lösung in Hexan) versetzt. Überschüssiges Hexan wird unter Vakuum abgezogen, *n*-BuLi in 500 mL Diethylether_{abs.} aufgenommen und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 160 mL TMEDA_{abs.} werden 34 mL (0.40 mol, MG = 72.11 g/mol, $\rho = 0.852 \text{ g/cm}^3$) des zuvor über wasserfreiem K_2CO_3 getrockneten Methallylalkohols zugetropft, wobei der dabei entstehende Niederschlag in 350 mL THF_{abs.} gelöst wird. Die Reaktionsmischung wird bis zur Bildung des Dianions (stark dunkelrote Färbung) 39 h im auftauenden Eisbad gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -30 °C abgekühlt, mit 230 mL (1.82 mol, MG = 108.64 g/mol, $\rho = 0.86 \text{ g/cm}^3$) Trimethylsilylchlorid versetzt, fünf Minuten in der Kälte und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1.5 L Ether verdünnt, in einen Scheidetrichter transferiert und dabei langsam mit 1 L gesättigter NaHCO_3 -Lsg. versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 1.5 L Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und einmal mit 1 L H_2O , zweimal mit je 1 L gesättigter CuSO_4 -Lsg. und einmal mit 400 mL H_2O gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem K_2CO_3 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach einer Vakuumdestillation mittels Vigreux-Kolonne (5 mbar, 58-60 °C) erhält man 45.8 g (53 % der theoretischen Ausbeute) 3-Trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyloxy)methyl]-propen als farblose Flüssigkeit.

**2-[(Trimethylsilyl)methyl]-prop-2-en-1-ol:**^[79a]

Eine Lösung von 16.94 g (0.08 mol) 3-Trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyloxy)methyl]-propen in 130 mL THF wird mit 36 mL 1N wässriger H_2SO_4 versetzt und 1.5 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die zuvor mit festem K_2CO_3 neutralisierte Reaktionsmischung wird mit 50 mL H_2O und 50 mL Ether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL Ether gewaschen, die organischen Phasen werden vereinigt, über wasserfreiem K_2CO_3 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach einer Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (3 mbar, $56\text{ }^\circ\text{C}$) erhält man 9.70 g (86 % der theoretischen Ausbeute) 2-[(Trimethylsilyl)methyl]-prop-2-en-1-ol als farblose Flüssigkeit.

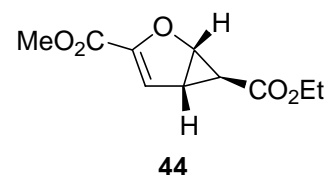
**2-[(Trimethylsilyl)methyl]-2-propenyl Methansulfonsäureester:**^[72a,72b]

Zu den in 200 mL CH_2Cl_2 _{abs.} und 28 mL (3.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 0.73\text{ g/cm}^3$) NEt_3 _{abs.} gelöst und im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten 9.7 g (0.07 mol) 2-[(Trimethylsilyl)methyl]-prop-2-en-1-ol werden 10.9 mL (2.0 eq., MG = 114.55 g/mol, $\rho = 1.47\text{ g/cm}^3$) Methansulfonsäurechlorid, verdünnt mit 100 mL CH_2Cl_2 _{abs.}, innerhalb von fünf Minuten zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 100 mL H_2O gequench und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Die Reinigung erfolgt mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Hexan/Aceton 95:5) und liefert 11.7 g (78 % der theoretischen Ausbeute) 2-[(Trimethylsilyl)methyl]-2-propenyl Methansulfonsäureester als farblose Flüssigkeit.

**83c****2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen (83c):**^[72b]

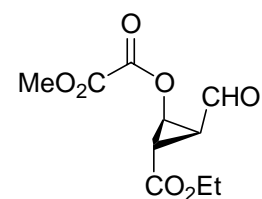
11.67 g (52.5 mmol) 2-[(Trimethyl-silyl)methyl]-2-propenyl Methansulfonsäureester werden unter N₂-Atmosphäre in 145 mL THF_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 6.42 g (2.9 eq., MG = 42.39 g/mol) frisch getrocknetem Lithiumchlorid über Nacht bei 40 °C Ölbadtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 100 mL gesättigter NaCl-Lsg. versetzt und dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Kugelrohrdestillation (40 mbar, 95-100 °C) und liefert 6.88 g (81 % der theoretischen Ausbeute) **83c** als farblose Flüssigkeit.

2.2 Darstellung *anti*-disubstituierter γ -Butyrolactone

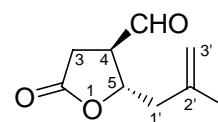


(1*S*,5*S*,6*S*)-(-)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbon-säure-6-ethylester-3-methylester (44):^[40]

30 g (0.24 mol, MG = 126.11 g/mol) Furan-2-carbonsäuremethylester **43** und 0.44 g (1.65 mmol, MG = 266.38 g/mol) Ligand **48** werden in einen Dreihalskolben eingewogen und nach N₂-Spülung im Kryostat auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.57 g (1.60 mmol, MG = 361.69 g/mol) Cu(OTf)₂ wird die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt. Die entstandene Blau-Grün-Färbung geht nach Zugabe von 166 μ l (1.69 mmol, MG = 108.14, ρ = 1.099 g/cm³) Phenylhydrazin in eine Dunkelrot-Färbung über. 194 g einer 14 %igen Lösung Ethyldiazoacetat in Dichlormethan (1.0 eq.) wird über 5 Tage mittels eines Mariottschen-Tropftrichters bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Aluminiumoxid (basisch, Aktivitätsstufe 1) filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das überschüssige Edukt wird mittels Vakuumdestillation (Ölpumpenvakuum, 41 °C) entfernt und der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 10:1). Nach Kristallisation aus *n*-Pentan bei 0 °C \rightarrow -23 °C erhält man 19.3 g (38 % der theoretischen Ausbeute) **44** als leicht gelbliche Kristalle.

**45****(1S,2S,3S)-(-)-Oxalsäure-2-formyl-3-ethoxycarbonyl-cyclopropylester-methylester****(45):**^[40]

16.0 g (75.43 mmol, MG = 212.12 g/mol) **44** werden in 300 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wird mit O₂ gespült und O₃ solange durch die Reaktionsmischung geleitet, bis sich die Reaktionsmischung blau verfärbt. Es wird bis zur Entfärbung O₂ durchgeblasen. Abschließend werden 27.4 mL (5.0 eq., MG = 62.13 g/mol, ρ = 0.85 g/cm³) DMS zugespritzt, der Reaktionskolben mit einem Trockenrohr verschlossen und die Reaktionsmischung über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lsg. wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase zweimal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. 16.5 g (90 % der theoretischen Ausbeute) **45** werden durch Rekristallisation und Kristallisation der Mutterlauge aus Diethylether bei -25 °C als weiße Kristalle erhalten.

**47b****(2S,3R)-(-)-4-Formyl-5-(2-methyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (47b):**^[40b]

2.1 g (8.6 mmol) **45** werden in 70 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach N₂-Spülung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.1 mL (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat wird die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt und anschließend mit 1.2 g (1.1 eq, MG = 128.29 g/mol) Trimethyl-(2-methylallyl)-silan versetzt. Die Reaktionsmischung wird nach Aufsetzen eines Trockenrohres über Nacht in der Kälte gerührt, mit 2.5 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. in der Kälte gequenchet und im Eisbad langsam auf 0 °C erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt

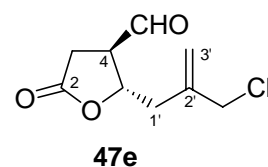
und einrotiert. Man erhält 2.71 g ($> 100\%$ der theoretischen Ausbeute, dv (1S/1R) = 94:6) eines farblosen Öls, das ungereinigt nach Methode A oder B weiter umgesetzt wird.

Methode A: 2.71 g (ungereinigt, max. 8.6 mmol) des öligen Rückstands werden unter N_2 -Atmosphäre in 100 mL $MeOH_{abs.}$ gelöst, im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nach Zugabe von 0.46 g (1.0 eq., MG = 54.02 g/mol) $NaOCH_3$, gelöst in 10 mL $Methanol_{abs.}$, 2 h in der Kälte gerührt. Überschüssiges Methanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der in CH_2Cl_2 aufgenommene Rückstand einmal mit H_2O ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Die Reinigung erfolgt mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1). Man erhält 0.59 g (41 % der theoretischen Ausbeute, dv (2S/2R) = 96:4) **47b** als farbloses Öl.

Methode B: 266 mg (ungereinigt, max. 0.89 mmol) des öligen Rückstands werden unter N_2 -Atmosphäre in 8 mL $Methanol_{abs.}$ gelöst, im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nach portionsweiser Zugabe von 140 mg (0.5 eq., MG = 315.48 g/mol) $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ zwei Stunden lang in der Kälte gerührt. Zur Aufarbeitung werden 10 mL H_2O und 10 mL CH_2Cl_2 zugegeben und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Phase wird fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen vereint und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) erhält man 83 mg (56 % der theoretischen Ausbeute, dv (2S/2R) = 96:4) **47b** als farbloses Öl.

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.09; $[\alpha]_D^{20} = -19.93$ ($c = 1.65$, CH_2Cl_2).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.792$ (s, 3H, 2'- CH_3), 2.398 (dd, $J = 14.2$, 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.601 (dd, $J = 14.2$, 6.5 Hz, 1H, 1'-H), 2.765 (dd, $J = 18.0$, 9.9 Hz, 1H, 3-H), 2.913 (dd, $J = 18.0$, 7.6 Hz, 1H, 3-H), 3.203 (dddd, $J = 9.0$, 7.6, 6.2, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 4.843 (ddd, $J = 7.1$, 6.5, 6.2 Hz, 1H, 5-H), 4.909 (m, 2H, 3'-H), 9.726 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CHO).- **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.66$ (2'- CH_3), 28.90 (C-3), 43.25 (C-1'), 51.81 (C-4), 76.80 (C-5), 115.19 (C-3'), 139.60 (C-2'), 173.81 (C-2), 197.23 (CHO).- **IR** (Film): $\nu = 3078$, 2939, 2735, 1779, 1727, 1651, 1445, 1420, 1361, 1296, 1266, 1193, 1114, 1052, 1019, 987, 890 cm^{-1} .- **MS** (PI-EIMS): m/z (%) = 168.1 (2.40) [M^+], 152.9 (1.98) [$MH^+\Delta O$], 141.1 (3.47) [$MH^+\Delta CO$], 113.0 (95.09) [$M^+\Delta^{\cdot}CH_2C(CH_3)=CH_2$].- **HRMS** ($C_9H_{12}O_3$): ber. 168.07864, gef. 168.07833.



(2*S*,3*R*)-(-)-4-Formyl-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (47e):

4.58 g (18.77 mmol) **45** werden in 120 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach N₂-Spülung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 2.36 mL (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat wird die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt und anschließend mit 3.72 ml (1.1 eq., MG = 162.74 g/mol, ρ = 0.903 g/cm³) 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen **83c** versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h in der Kälte gerührt, mit 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lsg. gequench und im Eisbad langsam auf 0 °C erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhält 6.77 g (>100 % der theoretischen Ausbeute) eines farblosen Öls. Dieses wird ungereinigt weiter umgesetzt.

Methode A: 336 mg (ungereinigt, max. 0.93 mmol) des farblosen Öls werden in 20 mL MeOH gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 0.41 mL einer 12.5 %igen methanolischen Lösung von NaOCH₃ (1.0 eq., MG = 54.02 g/mol) werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 5 h in der Kälte gerührt. Überschüssiges Methanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der in CH₂Cl₂ aufgenommene Rückstand einmal mit H₂O ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) erhält man 36 mg (19 % der theoretischen Ausbeute, *dv* (2*S*/2*R*) = 97:3) **47e** als farbloses Öl.

Methode B: 6.77 g (ungereinigt, max. 18.77 mmol) des farblosen Öls werden in 120 mL Methanol gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und nach portionsweiser Zugabe von 2.98 g (0.5 eq., MG = 315.48 g/mol) Ba(OH)₂·8H₂O 2 h in der Kälte gerührt. Zur Aufarbeitung werden 20 mL H₂O und 20 mL CH₂Cl₂ zugegeben, die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer erhält man 3.96 g Rohprodukt (> 100 % theoretische Ausbeute,

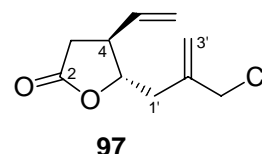
d_v (2*S*/2*R*) = 91:9). Eine Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) liefert 2.36 g (62 % der theoretischen Ausbeute über 2 Stufen, d_v (2*S*/2*R*) >96:4) **47e** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.07; $[\alpha]_D^{20} = -26.54$ (c = 1.49, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.616$ (ddd, $J = 15.1, 5.8, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.699 (ddd, $J = 15.1, 7.7, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.798 (dd, $J = 18.0, 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.919 (dd, $J = 18.0, 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.223 (dddd, $J = 10.0, 7.7, 6.3, 1.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.097 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, CH₂Cl), 4.908 (ddd, $J = 7.6, 5.8, 6.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.154 (m, 1H, 3'-H), 5.343 (m, 1H, 3'-H), 9.749 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CHO).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.77$ (C-3), 38.59 (C-1'), 48.15 (CH₂Cl), 51.85 (C-4), 76.86 (C-5), 119.07 (C-3'), 139.59 (C-2'), 173.72 (C-2), 197.15 (CHO).- **IR** (Film): $\nu = 3087, 2934, 2837, 1775, 1648, 1421, 1361, 1263, 1192, 1160$ cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 220.1 (100) [M+NH₄⁺], 187.1 (2.45) [M+NH₄⁺ΔCl].- **HRMS** (C₉H₁₁O₃Cl): ber. 202.03967, gef. 202.03939.

2.3 Radikalzyklisierungen

2.3.1 Darstellung Radikalakzeptor substituierter γ -Butyrolactone

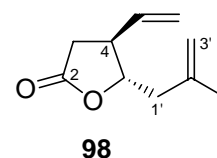


(4*S*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-vinyl-dihydrofuran-2-on (**97**):

350 mg (2.0 eq., MG = 357.23 g/mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden unter N_2 -Atmosphäre in 10 mL THF_{abs.} suspendiert und nach Abkühlung im Eisbad auf 0 °C tropfenweise mit 615 μ L (2.0 eq., 15 %ige Lösung in Hexan) *n*-BuLi versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h in der Kälte gerührt, anschließend mit 100 mg (0.49 mmol) **47e**, gelöst in 2 mL THF_{abs.}, versetzt und eine weitere halbe Stunde in der Kälte gerührt. Das überschüssige THF wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der in CH₂Cl₂ aufgenommene Rückstand einmal mit H₂O ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und bei 20 °C Wasserbadtemperatur einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 8:1 \Rightarrow 3:1) erhält man 8 mg (8 % der theoretischen Ausbeute) **97** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.58.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.459 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.475 (dd, J = 17.2, 10.5 Hz, 1H, 3-H), 2.676 (dd, J = 15.6, 3.4 Hz, 1H, 1'-H), 2.714 (dd, J = 17.5, 8.5 Hz, 1H, 3-H), 2.853 (dddd, J = 8.2, 9.8, 8.9, 7.9, 0.6 Hz, 1H, 4-H), 4.102 (m, 2H, CH₂Cl), 4.331 (ddd, J = 9.0, 8.5 Hz, 3.2 Hz, 1H, 5-H), 5.122-5.305 (m, 4H, 3'-H, CH=CH₂), 5.746 (ddd, J = 17.2, 7.8, 10.2 Hz, 1H, CH=CH₂)- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 35.11 (C-3), 36.76 (C-1'), 46.18 (C-4), 48.28 (CH₂Cl), 82.74 (C-5), 118.08 (C-3'), 118.74 (CH=CH₂), 135.06 (CH=CH₂), 140.55 (C-2'), 175.16 (C-2).

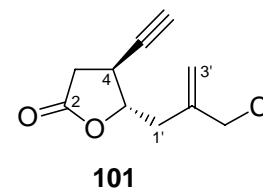


(4S,5S)-5-(2-Methyl-prop-2-enyl)-4-vinyl-dihydrofuran-2-on (98):

485 mg (8.0 eq., MG = 122.9 g/mol) CrCl₂ werden unter N₂-Atmosphäre in 10 mL THF_{abs.} suspendiert und nach Zugabe von 305 µl (8.0 eq.) DMF_{abs.} 30 min. bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 80 µl (2.0 eq.) Diiodmethan und 100 mg (0.49 mmol) **47e** versetzt und 15 h bei RT gerührt. Die schwarz-braune Suspension wird mit 2 mL H₂O versetzt und dreimal mit je 10 mL Ether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 20 mg eines untrennbaren Gemisches aus **97** und **98** (**97:98** = 2:1).

R_f(SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.58.

Spektrale Daten von **98** aus dem Gemisch: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.781 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.360 (dd, J = 15.0, 4.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.430 (dd, J = 15.2, 4.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.474 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H, 3-H), 2.714 (dd, J = 17.4, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 2.807-2.886 (m, 1H, 4-H), 4.308 (ddd, J = 7.9, 8.4, 4.3 Hz, 1H, 5-H), 4.813-4.894 (m, 2H, 3'-H), 5.165-5.226 (m, 2H, CH=CH₂), 5.708-5.779 (m, 2H, CH=CH₂).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 22.85 (3'-CH₃), 35.11 (C-3), 41.52 (C-1'), 45.78 (C-4), 83.04 (C-5), 113.90 (C-3'), 118.23 (CH=CH₂), 135.59 (CH=CH₂), 140.78 (C-2'), 175.50 (C-2). Auf ein IR- und Massenspektrum wurde aufgrund der Untrennbarkeit von **97** und **98** verzichtet.



(4S,5S)-(-)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-ethinyl-dihydrofuran-2-on (101):

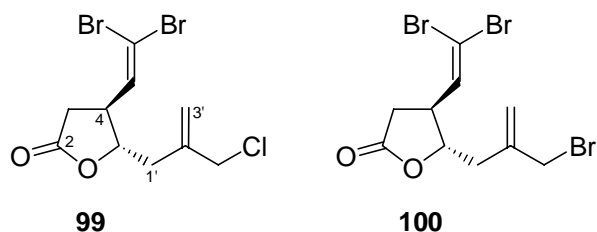
Methode A: 76 µl (1.1 eq., MG = 101.19 g/mol, ρ = 0.732 g/cm³) Diisopropylamin und 20 mL THF_{abs.} werden unter N₂-Atmosphäre im Isopropanol/Trockeneisbad auf -30 °C abgekühlt und nach Zugabe von 338 µl (1.1 eq, 15 %ige Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium eine Stunde in der Kälte gerührt. Nach Abkühlung auf -78 °C werden 245 µl (1.0 eq.,

2 molare Lösung in Diethylether) Trimethyl-silyldiazomethan zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 45 min. in der Kälte gerührt (Reaktionsmischung A). 100 mg (0.5 mmol) **47e** werden unter N₂-Atmosphäre in 3 mL THF_{abs.} gelöst, nach Abkühlung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C tropfenweise mit Reaktionsmischung A versetzt und 30 min. in der Kälte gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, nach 3 Stunden kräftigem Rühren mit Ether verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 7 mg (7 % der theoretischen Ausbeute) **101** als farbloses Öl.

Methode B: 250 mg (1.5 eq.) Kalium-*tert*-butoxid werden unter N₂-Atmosphäre in 5 mL THF_{abs.} suspendiert, nach Abkühlen auf -78 °C im Kryostat mit 333 mg (1.5 eq., MG = 150.07 g/mol) Dimethyldiazomethylphosphonat versetzt und 10 min. in der Kälte gerührt. 300 mg (1.5 mmol) **47e**, gelöst unter N₂-Atmosphäre in 15 mL THF_{abs.}, werden rasch mit dem deprotonierten Phosphonat versetzt und 24 h in der Kälte gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O in der Kälte gequenchet, 15 min. auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 89 mg (30 % der theoretischen Ausbeute) **101** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.61; $[\alpha]_D^{20} = -94.30$ (c = 2.43, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.284$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C≡C-H), 2.536 (dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz, 1H, 1'-H), 2.679 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.754 (dd $J = 15.4, 4.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.866 (dd, $J = 17.3, 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.006 (dddd, $J = 8.4, 10.7, 8.5, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.124 (m, 2H, CH₂Cl), 4.525 (ddd, $J = 8.5, 8.4, 4.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.167–5.335 (m, 2H, 3'-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.59$ (C-4), 35.62 (C-3), 37.12 (C-1'), 48.14 (CH₂Cl), 72.64 (C≡C-H), 80.20 (C≡C-H), 82.74 (C-5), 118.56 (C-3'), 139.93 (C-2'), 173.68 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3291, 3088, 2929, 2277, 1784, 1648, 1423, 1358, 1323, 1262, 1195, 1143$ cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 216.1 (100) [M+NH₄⁺].- **HRMS** (C₁₀H₁₁O₂Cl): ber. 198.04476, gef. 198.04525.

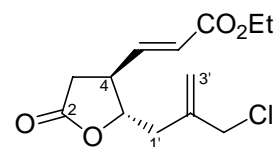


(4*S*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-(2,2-dibromo-vinyl)-dihydrofuran-2-on (99):

653 mg (4.0 eq., MG = 331.63 g/mol) CBr₄ und 516 mg (4.0 eq., MG = 262.29 g/mol) PPh₃ werden in 7 mL CH₂Cl₂_{abs.} unter N₂-Atmosphäre gelöst und nach Zugabe von 129 mg (4.0 eq., MG = 65.39 g/mol) Zinkstaub 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die rosafarbige Reaktionsmischung wird mit 100 mg (0.5 mmol) **47e**, gelöst in 3 mL CH₂Cl₂_{abs.}, versetzt und 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Hexan wird der Niederschlag abfiltriert und erneut in 5 mL Dichlormethan gelöst. Nach Fällung mit weiteren 15 mL Hexan wird ein zweites Mal abfiltriert. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1) aufgereinigt. Man erhält 85 mg (~48 % der theoretischen Ausbeute) **99** im untrennbaren Gemisch mit geringen Mengen **100**.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.59.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.448 (dd, J = 17.4, 9.9 Hz, 1H, 3-H), 2.551 (dd, J = 15.7, 8.8 Hz, 1H, 1'-H), 2.670 (dd, J = 15.7, 3.6 Hz, 1H, 1'-H), 2.852 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 1H, 3-H), 3.208 (dddd, J = 8.4, 9.3, 9.9, 8.5 Hz, 1H, 4-H), 4.122 (m, 2H, CH₂Cl), 4.424 (ddd, J = 8.8, 8.4, 3.6 Hz, 1H, 5-H), 5.173 (m, 1H, 3'-H), 5.333 (m, 1H, 3'-H), 6.404 (m, 1H, CH=CBr₂).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 33.96 (C-3), 37.43 (C-1'), 45.44 (C-4), 48.21 (CH₂Cl), 81.77 (C-5), 93.92 (CH=CBr₂), 118.47 (C-3'), 135.21 (CH=CBr₂), 140.00 (C-2'), 173.97 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3100, 3035, 2942, 1776, 1728, 1639, 1422, 1261, 1210, 1198, 1149, 1045, 1011, 926 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 360.9/358.9 [M⁺], 324.7/322.8 [M⁺ΔCl], 268.7/266.8 [M⁺ΔClΔCH₂CH=CH₂].

**102a**

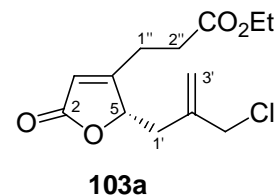
(E)-(-)-3-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylsäure-ethylester (102a):

Eine Suspension von 60 mg (1.3 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) Natriumhydrid in 18 mL THF_{abs.} wird unter N₂-Atmosphäre im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 302 µl (1.3 eq., MG = 194.17 g/mol, ρ = 1.010 g/cm³) Triethylphosphonoacetat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. in der Kälte gerührt, wobei unter Gasentwicklung eine klare Lösung entsteht. 235 mg (1.2 mmol) **47e** werden in 4 mL THF_{abs.} gelöst und nach Abkühlung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C tropfenweise mit dem zuvor vorbereiteten Ylid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h in der Kälte gerührt, anschließend mit 5 mL H₂O gequench und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Diethylether wird die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung und Trennung der beiden Stereoisomeren (*E/Z* = 97:3) mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 236 mg (75 % der theoretischen Ausbeute, *E/Z* = 100:0) **102a** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.42; $[\alpha]_D^{20} = -44.35$ (c = 1.78, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.291 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 2.486 (ddd, *J* = 15.5, 8.7, 0.8 Hz 1H, 1'-H), 2.537 (dd, *J* = 17.6, 10.5 Hz, 1H, 3-H), 2.631 (ddd, *J* = 15.6, 3.4, 0.5 Hz, 1H, 1'-H), 2.758 (dd, *J* = 17.5, 8.3 Hz, 1H, 3-H), 3.017 (dddd, *J* = 8.5, 8.5, 10.4, 8.5, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 4.078 (m, 2H, CH₂Cl), 4.205 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 4.417 (ddd, *J* = 3.5, 8.6, 8.6 Hz, 1H, 5-H), 5.209 (m, 2H, 3'-H), 5.954 (dd, *J* = 15.6, 0.9 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 6.811 (dd, *J* = 15.6, 8.5 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.19 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 34.76 (C-3), 36.96 (C-1'), 44.37 (C-4), 48.23 (CH₂Cl), 60.87 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 81.82 (C-5), 118.44 (C-3'), 124.79 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 140.12 (C-2'), 143.47 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 165.44 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 174.21 (C-2).- IR (Film): ν = 3087, 2983, 2936, 1782, 1716, 1658, 1425, 1370, 1270, 1170, 1208 cm⁻¹.- MS (EI-MS): *m/z* (%) = 272 [M⁺], 237.0 (3.55)

[M⁺ΔCl], 226.9 (7.13) [M⁺ΔOEt], 183.0 (100) [M⁺ΔCH₂(CH₂Cl)C=CH₂].- **HRMS** (C₁₃H₁₇O₄Cl): ber. 272.08154, gef. 272.08108.

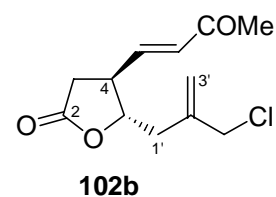


(Z)-(2'S)-3-[5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl]-propion-säure-ethylester (103a):

44 mg (1.2 eq., MG = 42.39 g/mol) Lithiumchlorid werden unter N₂-Atmosphäre in 10 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und mit 129 µl (1.0 eq., MG = 152.24 g/mol, ρ = 1.018 g/cm³) DBU, 207 µl (1.2 eq., MG = 194.17 g/mol, ρ = 1.010 g/cm³) Triethylphosphonoacetat und 175 mg (0.86 mmol) **47e** versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Acetonitril wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 5 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 2 mL H₂O extrahiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1⇒1:1) erhält man 86 mg (37 % der theoretischen Ausbeute) **102a**, sowie 27 mg (12 % der theoretischen Ausbeute) **103a** als farblose Öle.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.46.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.267 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2.302 (ddd, J = 15.3, 9.4, 1.0 Hz, 1H, 1'-H), 2.788-2.585 (m, 4H, 1''-H, 2''-H), 2.856 (ddd, J = 15.4, 3.4, 1.1 Hz, 1H, 1'-H), 4.105 (ddd, J = 11.9, 1.0, 0.2 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.160 (dd, J = 11.9, 1.0 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.164 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.055 (ddd, J = 9.4, 3.4, 1.7 Hz, 1H, 5-H), 5.164 – 5.323 (m, 2H, 3'-H), 5.819 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 3-H).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.19 (CO₂CH₂CH₃), 23.35 (C-1''), 31.47 (C-2''), 35.92 (C-1'), 48.27 (CH₂Cl), 61.13 (CO₂CH₂CH₃), 82.32 (C-5), 116.24 (C-3), 118.78 (C-3'), 139.53 (C-2'), 170.80/171.55/172.20 (CO₂CH₂CH₃, C-4, C-2).- **IR** (Film): ν = 3102, 2981, 2929, 1753, 1745, 1639, 1427, 1372, 1329, 1257, 1176 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 272 [M⁺], 237.2 (7.6) [M⁺ΔCl], 227.1 (3.08) [M⁺ΔOEt], 183.1 (94.48) [M⁺ΔCH₂(CH₂Cl)C=CH₂].- **HRMS** (C₁₃H₁₇ClO₄): ber. 272.08154, gef. 272.08163.

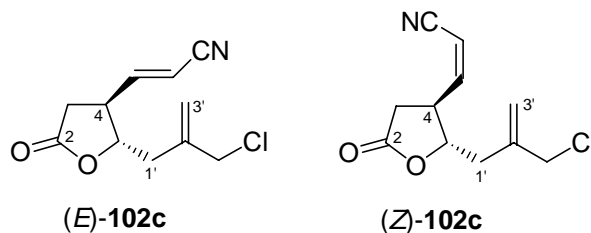


(E)-(-)-(4S,5S)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[3-oxo-but-1-enyl]-dihydrofuran-2-on (102b):

Eine Suspension von 60 mg (1.3 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) Natriumhydrid in 18 mL THF_{abs.} wird unter N₂-Atmosphäre im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 290 µl (1.3 eq., MG = 194.17 g/mol, ρ = 1.010 g/cm³) Diethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. in der Kälte gerührt, wobei unter Gasentwicklung eine klare Lösung entsteht. 235 mg (1.2 mmol) **47e** werden in 4 mL THF_{abs.} gelöst und nach Abkühlung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C tropfenweise mit dem zuvor vorbereiteten Ylid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h in der Kälte gerührt, anschließend mit 5 mL H₂O gequencht und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Diethylether wird die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung und Trennung der beiden Stereoisomeren (*E/Z* = 95:5) mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 224 mg (80 % der theoretischen Ausbeute, *E/Z* = 100:0) **102b** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.15; $[\alpha]_D^{20} = -20.40$ (c = 0.82, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.218 (s, 3H, CH=CHCOCH₃), 2.449 (ddd, *J* = 15.5, 8.7, 0.6 Hz, 1H, 1'-H), 2.495 (dd, *J* = 17.5, 10.2 Hz, 1H, 3-H), 2.575 (ddd, *J* = 15.4, 3.4, 0.4 Hz, 1H, 1'-H), 2.726 (dd, *J* = 17.5, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 2.972 (dddd, *J* = 8.5, 8.3, 10.1, 8.5, 0.6 Hz, 1H, 4-H), 4.029 (m, 2H, CH₂Cl), 4.388 (ddd, *J* = 8.7, 8.5, 3.5 Hz, 1H, 5-H), 5.071-5.249 (m, 2H, 3'-H), 6.160 (dd, *J* = 15.8, 0.6 Hz, 1H, CH=CHCOCH₃), 6.596 (dd, *J* = 15.8, 8.4 Hz, 1H, CH=CHCOCH₃).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 27.75 (CH=CHCOCH₃), 34.78 (C-3), 37.06 (C-1'), 44.49 (C-4), 48.24 (CH₂Cl), 81.79 (C-5), 118.50 (C-3'), 133.08 (CH=CHCOCH₃), 140.01 (C-2'), 142.01 (CH=CHCOCH₃), 174.13 (C-2), 197.14 (CH=CHCOCH₃).- IR (Film): ν = 3087, 2997, 2924, 1778, 1699, 1677, 1636, 1423, 1357, 1258, 1199, 999, 915, 826, 733 cm⁻¹.- MS (CI-MS): *m/z* (%) = 260 (100) [M+NH₄⁺], 226.2 (48.03) [M+NH₄⁺ΔCl].- HRMS (C₁₁H₁₂NO₂Cl): ber. 242.07097, gef. 242.07077.



(E)-(-)-(2*S*,3*S*)-3-[2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylonitril ((E)-102c) und (Z)-(-)-(2*S*,3*S*)-3-[2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylonitril ((Z)-102c):

Eine Suspension von 51 mg (1.3 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) Natriumhydrid in 15 mL THF_{abs.} wird unter N₂-Atmosphäre im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 208 µl (1.3 eq., MG = 177.14 g/mol, ρ = 1.095 g/cm³) Diethylcyanomethylphosphonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. in der Kälte gerührt, wobei unter Gasentwicklung eine klare Lösung entsteht. 200 mg (1.0 mmol) **47e** werden in 3 mL THF_{abs.} gelöst und nach Abkühlung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C tropfenweise mit dem zuvor vorbereiteten Ylid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h in der Kälte gerührt, anschließend mit 3 mL H₂O gequench und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Diethylether wird die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Trennung der beiden Stereoisomeren (*E/Z* = 79:21) mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 109 mg (49 % der theoretischen Ausbeute) (E)-**102c** und 29 mg (13 % der theoretischen Ausbeute) (Z)-**102c** als farblose Öle.

Daten von (E)-102c:

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.42; $[\alpha]_D^{20} = -69.14$ ($c = 0.52$, CH₂Cl₂).

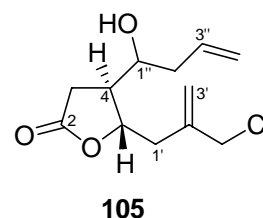
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.540 (ddd, $J = 15.5, 8.5, 0.9$ Hz, 1H, 1'-H), 2.555 (dd, $J = 17.5, 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.635 (ddd, $J = 15.4, 3.9, 0.8$ Hz, 1H, 1'-H), 2.815 (dd, $J = 17.5, 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.062 (dddd, $J = 8.4, 8.5, 10.2, 8.5, 0.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.111 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, CH₂Cl), 4.454 (ddd, $J = 8.5, 8.3, 3.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.144-5.351 (m, 2H, 3'-H), 5.544 (dd, $J = 16.2, 1.0$ Hz, 1H, CH=CHCN), 6.632 (dd, $J = 16.2, 8.7$ Hz, 1H, CH=CHCN).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 34.38 (C-3), 37.05 (C-1'), 45.33 (C-4), 48.20 (CH₂Cl), 81.08 (C-5), 103.70 (CH=CHCN), 115.94 (CH=CHCN), 118.84 (C-3'), 139.68 (C-2'), 150.36 (CH=CHCN), 173.29 (C-2).- IR (Film): ν = 3057, 2925, 2226, 1782, 1640, 1423, 1342, 1264,

1207, 1140 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 226.1 $[\text{MH}^+]$, 190.1 (2.25) $[\text{M}^+\Delta\text{Cl}^+]$, 136 (100) $[\text{M}^+\Delta\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{Cl})\text{C}=\text{CH}_2^+]$.- **HRMS** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$): ber. 225.05570, gef. 225.05543.

Daten von (Z)-102c:

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.24; $[\alpha]_D^{20} = -22.97$ ($c = 0.15$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.504$ (dd, $J = 17.7, 9.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.594 (ddd, $J = 15.3, 8.2, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.658 (ddd, $J = 15.4, 4.5, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.892 (dd, $J = 17.6, 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.487 (dddd, $J = 10.0, 9.9, 8.6, 8.0, 0.7$ Hz, 1H, 4-H), 4.096-4.104 (m, 2H, CH_2Cl), 4.449 (ddd, $J = 8.2, 8.0, 4.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.180-5.336 (m, 2H, 3'-H), 5.543 (dd, $J = 10.8, 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 6.405 (dd, $J = 10.8, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$).- **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.67$ (C-3), 37.43 (C-1'), 43.97 (C-4), 48.13 (CH_2Cl), 81.50 (C-5), 103.59 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 114.87 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 119.07 (C-3'), 139.51 (C-2'), 150.00 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 173.47 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3075, 2926, 2222, 1781, 1632, 1631, 1420, 1358, 1315, 1260, 1209, 1186, 1140$ cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 226.0 (0.95) $[\text{MH}^+]$, 206.9 (1.14) $[\text{M}^+\Delta\text{H}_2\text{O}]$, 190.1 (5.04) $[\text{M}^+\Delta\text{Cl}^+]$, 171.8 (0.80) $[\text{M}^+\Delta\text{H}_2\text{O}\Delta\text{Cl}^+]$, 136.0 (100) $[\text{M}^+\Delta\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{Cl})\text{C}=\text{CH}_2^+]$.- **HRMS** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$): ber. 225.05570, gef. 225.05574.



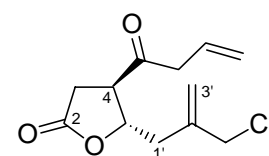
(4S,5S)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[(1R/S)-(1-hydroxy-but-3-enyl)]-dihydrofuran-2-on (105):

500 mg (2.47 mmol) **47e** werden unter N_2 -Atmosphäre in 25 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ gelöst, im Kältebad auf -78 °C abgekühlt und mit 0.78 mL (2.0 eq., $\text{MG} = 114.27$ g/mol, $\rho = 0.719$ g/cm³) Allyltrimethylsilan versetzt. Die Reaktionsmischung wird zunächst 10 min. und nach Zugabe von 341 μl (1.1 eq., $\text{MG} = 141.93$ g/mol, $\rho = 1.13$ g/cm³) Bortrifluor-Etherat 18 h in der Kälte gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 3 mL gesättigter NaHCO_3 -Lsg. in der Kälte gequench, im Eisbad auf 0 °C erwärmt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhält 610 mg (>100% der theoretischen Ausbeute, d_v (1R/1S) = 62:38) Rohprodukt. Eine Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) liefert 490 mg (81 % der

theoretischen Ausbeute, $d\nu$ (1R/1S) = 68:32) **105** als farbloses Öl und 70 mg (14 % der theoretischen Ausbeute) reisoliertes **47e**.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.27.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: δ = 2.015 (bs, 1H, OH), 2.107-2.203 (m, 1H, 2''-H), 2.245-2.372 (m, 2H, 2''-H, 4-H), 2.499 (ddd, J = 15.3, 8.8, 0.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.517 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 2.632 (ddd, J = 15.3, 3.9, 0.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.748 (dd, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H, 3-H), 3.757-3.804 (m, 1H, 1''-H), 4.163 (m, 2H, CH₂Cl), 4.678 (ddd, J = 8.8, 7.2, 3.9 Hz, 1H, 5-H), 5.122-5.321 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 5.737-5.847 (m, 1H, 3''-H).- Signale des Nebendiastereomers: δ = 2.051 (bs, 1H, OH), 2.107-2.203 (m, 1H, 2''-H), 2.245-2.372 (m, 1H, 4-H), 2.392-2.330 (m, 1H, 2''-H), 2.383 (dd, J = 17.6, 7.7 Hz, 1H, 3-H), 2.474-2.528 (m, 1H, 1'-H), 2.677 (dd, J = 17.6, 9.3 Hz, 1H, 3-H), 2.807 (ddd, J = 15.3, 3.5, 0.7 Hz, 1H, 1'-H), 3.654-3.705 (m, 1H, 1''-H), 4.095 (m, 2H, CH₂Cl), 4.720 (ddd, J = 9.0, 5.9, 3.5 Hz, 1H, 5-H), 5.122-5.321 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 5.737-5.847 (m, 1H, 3''-H).- **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: δ = 28.48 (C-3), 38.19 (C-1'), 40.53 (C-2''), 45.79 (C-4), 48.34 (CH₂Cl), 68.19 (C-1''), 80.10 (C-5), 118.14 (C-3'), 119.65 (C-4''), 133.36 (C-3''), 140.45 (C-2'), 176.10 (C-2).- Signale des Nebendiastereomers: δ = 31.84 (C-3), 39.32 (C-1'), 40.30 (C-2''), 45.18 (C-4), 48.38 (CH₂Cl), 71.97 (C-1''), 81.45 (C-5), 117.98 (C-3'), 119.99 (C-4''), 133.07 (C-3''), 140.81 (C-2'), 175.65 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3458, 3079, 2978, 2930, 1773, 1643, 1419, 1262, 1197 cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 262.1 (100) [M+NH₄⁺], 245.1 (6.43) [MH⁺], 228.2 (2.10) [M+NH₄⁺ΔCl].- **HRMS** (C₁₂H₁₈ClO₃): ber. 245.09445, gef. 245.09399.



108

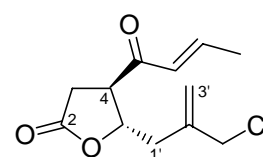
(4R,5S)-(-)-4-(But-3-enoyl)-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (108):

181 mg (0.74 mmol) **105** werden in 7 mL Aceton gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 1.2 mL Jones Reagenz (17.5 g CrO₃ gelöst in 50 mL H₂O und 15 mL konzentrierter H₂SO₄) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 min. in der Kälte gerührt, anschließend mit je 10 mL H₂O und Ether versetzt und in den Scheidetrichter überführt. Die

wässrige Phase wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phasen vereint und je einmal mit 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 151 mg (84 % der theoretischen Ausbeute) **108** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.45; $[\alpha]_D^{20} = -57.14$ (c = 0.21, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.593$ (ddd, $J = 15.0, 5.4, 1.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.639 (ddd, $J = 15.0, 7.7, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.758 (dd, $J = 17.6, 9.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.824 (dd, $J = 17.6, 9.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.284 (ddd, $J = 6.9, 1.5, 1.2$ Hz, 2H, COCH₂CH=CH₂), 3.324 (ddd, $J = 9.5, 9.3, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.094 (m, 2H, CH₂Cl), 4.855 (ddd, $J = 7.7, 7.2, 5.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.138-5.322 (m, 2H, 3'-H), 5.219 (ddt, $J = 17.2, 1.4, 1.5$ Hz, 1H, COCH₂CH=CH₂), 5.291 (ddt, $J = 10.2, 1.4, 1.2$ Hz, 1H, COCH₂CH=CH₂), 5.892 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.9$ Hz, 1H, COCH₂CH=CH₂).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.14$ (C-3), 38.51 (C-1'), 47.48 (COCH₂CH=CH₂), 48.06 (CH₂Cl), 51.24 (C-4), 78.95 (C-5), 118.74 (C-3'), 120.36 (COCH₂CH=CH₂), 128.92 (COCH₂CH=CH₂), 139.87 (C-2'), 173.47 (C-2), 204.83 (COCH₂CH=CH₂).- **IR** (Film): $\nu = 3083, 2938, 2935, 1782, 1716, 1668, 1634, 1423, 1365, 1262, 1192, 1161$ cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 260.1 (100) [M+NH₄⁺], 226.2 (3.12) [M+NH₄⁺ΔCl].- **HRMS** (C₁₂H₁₅ClO₃): ber. 242.07097, gef. 242.07083.



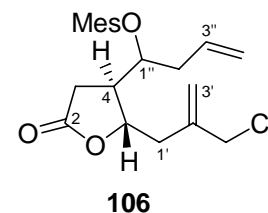
109

(E)-(4R,5S)-(-)-4-(But-2-enoyl)-5-(2-chloromethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (109):

183 mg (0.8 mmol) **108** werden unter N₂-Atmosphäre in 10 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Lösung wird mit gesättigter NaCl-Lsg. versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 137 mg (75 % der theoretischen Ausbeute) **109** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.34; $[\alpha]_D^{20} = -59.89$ (c = 0.94, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.970$ (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H, COCH=CHCH₃), 2.566 (ddd, $J = 14.9, 5.4, 1.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.631 (ddd, $J = 14.9, 7.4, 1.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.791 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, 3-H), 3.445 (dt, $J = 7.2, 9.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.078 (m, 2H, CH₂Cl), 4.860 (ddd, $J = 7.5, 7.2, 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.102-5.318 (m, 2H, 3'-H), 6.188 (dq, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H, COCH=CHCH₃), 6.986 (dq, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, COCH=CHCH₃). - **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.58$ (COCH=CHCH₃), 32.49 (C-3), 38.46 (C-1'), 48.11 (CH₂Cl), 49.44 (C-4), 79.47 (C-5), 118.62 (C-3'), 130.26 (COCH=CHCH₃), 139.98 (C-2'), 146.28 (COCH=CHCH₃), 173.93 (C-2), 195.75 (COCH=CHCH₃). - **IR** (Film): $\nu = 2960, 2934, 1782, 1694, 1668, 1629, 1439, 1366, 1287, 1261, 1198, 1090, 1014, 971$ cm⁻¹. - **MS** (CI-MS): m/z (%) = 260.1 (100) [M+NH₄⁺], 243.1 (1.06), [MH⁺]. - **HRMS** (C₁₂H₁₅ClO₃): ber. 242.07097, gef. 242.07083.



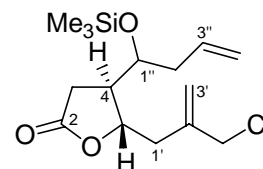
(1R/S)-1-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl]-but-3-enyl-methansulfonsäureester (106):

73 mg (0.30 mmol) **105** werden unter N₂-Atmosphäre in 3 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 83 μ L (2.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 0.73$ g/cm³) NEt₃_{abs.} im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 46 μ L (2.0 eq., MG = 114.55 g/mol, $\rho = 1.47$ g/cm³) Methansulfonsäurechlorid, verdünnt in 1 mL CH₂Cl₂_{abs.} werden tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h in der Kälte gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Hexan/Aceton 5:1) erhält man 60 mg (62 % der theoretischen Ausbeute d_v (1R/1S) = 72:28) **106** und 7 mg (10 % der theoretischen Ausbeute) **108** als farblose Öle.

R_f (SiO₂, Hexan/Aceton 1:1) = 0.48.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: $\delta = 2.384$ -2.555 (m, 2H, 2''-H, 1'-H), 2.564-2.665 (m, 5H, 3-H, 2''-H, 1'-H, 4-H), 3.082 (s, 3H, OSO₂CH₃), 4.125

(m, 2H, CH₂Cl), 4.658 (ddd, $J = 8.4, 6.6, 4.4$ Hz, 1H, 1''-H), 4.890 (ddd, $J = 7.0, 6.9, 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.169 (m, 1H, 3'-H), 5.210-5.276 (m, 2H, 4''-H), 5.334 (m, 1H, 3'-H), 5.719-5.812 (m, 1H, 3''-H).- Signale des Nebendiastereomers: $\delta = 2.384-2.555$ (m, 3H, 3-H, 1'-H, 2''-H), 2.566-2.663 (m, 2H, 1'-H, 4-H), 2.685-2.740 (m, 1H, 2''-H), 2.754 (dd, $J = 9.7, 17.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.087 (s, 3H, OSO₂CH₃), 4.149 (m, 2H, CH₂Cl), 4.697 (ddd, $J = 9.2, 5.6, 3.6$ Hz, 1H, 1''-H), 4.858 (ddd, $J = 5.6, 6.7, 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.153 (m, 1H, 3'-H), 5.208-5.279 (m, 2H, 4''-H), 5.325 (m, 1H, 3'-H), 5.746-5.854 (m, 1H, 3''-H).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: $\delta = 28.68$ (C-3), 37.71 (C-2''), 38.08 (C-1'), 38.93 (OSO₂CH₃), 43.76 (C-4), 48.23 (CH₂Cl), 78.29 (C-5), 79.75 (C-1''), 118.79 (C-3'), 120.27 (C-4''), 131.35 (C-3''), 140.12 (C-2'), 174.46 (C-2).- Signale des Nebendiastereomers: $\delta = 31.39$ (C-3), 37.42 (C-1'), 39.09 (C-2''), 38.93 (OSO₂CH₃), 42.82 (C-4), 48.36 (CH₂Cl), 80.03 (C-1''), 81.11 (C-5), 118.75 (C-3'), 120.38 (C-4''), 130.97 (C-3''), 140.07 (C-2'), 174.26 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3082, 3021, 2939, 1778, 1644, 1421, 1336, 1263, 1174, 999, 911, 797, 751$ cm⁻¹.- **MS** (PI-EI-MS): m/z (%) = 322.1 [MH⁺], 137.1 (100) [MΔCH₂(OMes)CH₂CH=CH₂ΔCl].- **HRMS** (C₁₃H₁₉ClO₅S): ber. 322.06417, gef. 322.06414.

**107**

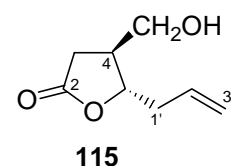
(4*R*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[(1*R*/*S*)-1-trimethylsilyloxy-but-3-enyl]-dihydro-furan-2-on (107):

124 mg (0.51 mmol) **105** werden unter N₂-Atmosphäre in 5 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 140 μL (2.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 1.47$ g/cm³) NEt₃_{abs.} und 117 μL (1.8 eq., MG = 108.64 g/mol, $\rho = 0.86$ g/cm³) Trimethylsilylchlorid 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird nach Trocknung über MgSO₄ abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingeeengt und mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhält 142 mg (88 % der theoretischen Ausbeute, d_v (1*R*/*S*) = 67:33) **107** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.58.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: δ = 0.118 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.121 (dddd, J = 14.5, 7.7, 6.9, 0.9 Hz, 1H, 2''-H), 2.243-2.364 (m, 2H, 4-H, 2''-H), 2.419 (ddd, J = 15.4, 9.0, 0.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.429 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H, 3-H), 2.569 (ddd, J = 15.4, 3.7, 0.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.695 (dd, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 3.786 (ddd, J = 7.6, 5.6, 2.4 Hz, 1H, 1''-H), 4.090 (m, 2H, CH₂Cl), 4.443 (ddd, J = 9.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H, 5-H), 5.042-5.295 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 5.635-5.838 (m, 1H, 3''-H).- Signale des Nebendiastereomers: δ = 0.131 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.163-2.236 (m, 1H, 2''-H), 2.236 (dd, J = 17.5, 6.9 Hz, 1H, 3-H), 2.243-2.364 (m, 2H, 4-H, 2''-H), 2.368-2.456 (m, 1H, 1'-H), 2.617 (dd, J = 17.5, 9.2 Hz, 1H, 3-H), 2.655-2.719 (m, 1H, 1'-H), 3.746 (ddd, J = 6.5, 6.2, 4.8 Hz, 1H, 1''-H), 4.090 (m, 2H, CH₂Cl), 4.601 (ddd, J = 9.2, 5.5, 3.7 Hz, 1H, 5-H), 5.042-5.295 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 5.635-5.838 (m, 1H, 3''-H).- **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): Signale des Hauptdiastereomers: δ = 0.41 (Si(CH₃)₃), 28.23 (C-3), 38.00 (C-1'), 40.92 (C-2''), 45.41 (C-4), 48.30 (CH₂Cl), 70.17 (C-1''), 80.36 (C-5), 118.04 (C-3'), 118.33 (C-4''), 133.54 (C-3''), 140.62 (C-2'), 176.25 (C-2).- Signale des Nebendiastereomers: δ = 0.39 (Si(CH₃)₃), 31.97 (C-3), 39.30 (C-1'), 40.00 (C-2''), 44.27 (C-4), 48.41 (CH₂Cl), 73.84 (C-1''), 80.78 (C-5), 117.81 (C-3'), 118.44 (C-4''), 133.11 (C-3''), 140.88 (C-2'), 175.73 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3080, 2955, 1781, 1643, 1419, 1367, 1252, 1190, 1100, 1069, 1001, 969, 916, 870, 843 cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 334.2 (48.23) [M+NH₄⁺], 317.1 (2.03) [MH⁺], 300.2 (6.02) [M+H+NH₄⁺ΔCl].- **HRMS** (C₁₅H₂₆ClO₃Si): ber. 317.13397, gef. 317.13375.

2.3.2 Radikalzyklisierungen

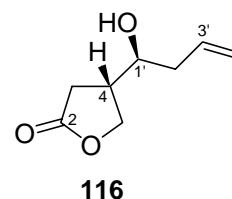


(4*S*,5*S*)-(-)-4-Hydroxymethyl-5-(2-allyl)-dihydro-furan-2-on (**115**):^[160a]

500 mg (3.24 mmol) Aldehyd **47a** werden in 15 mL Methanol gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 250 mg (2.0 eq., MG = 37.83 g/mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2N HCl neutralisiert und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) erhält man 300 mg (59 % der theoretischen Ausbeute) **115** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:2) = 0.44; $[\alpha]_D^{20} = -29.99$ (c = 3.37, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.978 (s breit, 1H, OH), 2.396-2.534 (m, 4H, 1'-H, 3-H, 4-H), 2.651 (dd, J = 19.56, 11.0 Hz, 1H, 3-H), 3.694 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂OH), 4.464 (ddd, J = 5.6, 5.6, 6.0 Hz, 1H, 5-H) 5.150-5.220 (m, 2H, 3'-H), 5.766-5.869 (m, 1H, 2'-H).-
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 31.36 (C-3), 39.03 (C-1'), 41.18 (C-4), 62.89 (CH₂OH), 81.73 (C-5), 119.18 (C-3'), 132.15 (C-2'), 176.48 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3446, 3080, 2935, 1771, 1644, 1421, 1363, 1194 cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 174.1 (100) [M+NH₄⁺], 157.0 (4.56) [MH⁺].- **HRMS** (C₈H₁₃O₃): ber. 157.08647, gef. 157.08666.

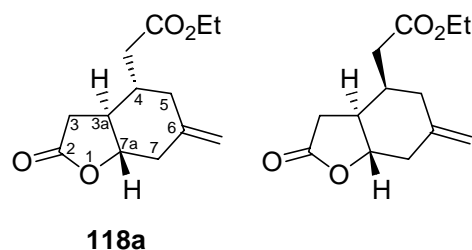


(4S)-4-[(1S)-(1-Hydroxy-but-3-enyl)]-dihydro-furan-2-on (116):

248 mg (1.61 mmol) Aldehyd **47a** werden in 30 mL Benzol_{abs.} gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 640 μ l (1.5 eq., MG = 291.05 g/mol, ρ = 1.098 g/cm³) Tributylzinnhydrid (3x je 213 μ l im Abstand von einer Stunde zugespritzt) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und der Zugabe von 1.5 g (3.0 eq., MG = 261.45 g/mol) Tetrabutylammoniumfluorid wird die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die rot gefärbte Lösung wird mit 24 mL 2N HCl extrahiert und die wässrige Phase dreimal mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaut und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/ Ethylacetat 2:1) erhält man 99 mg (40 % der theoretischen Ausbeute) **115** und 24 mg (10 % der theoretischen Ausbeute) **116**. Die Identifizierung des Nebenprodukts erfolgte aufgrund der geringen Substanzmenge^[200] nur mittels ¹H-NMR und ¹³C-NMR Spektroskopie.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.48;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.021-2.216 (m, 2H, 2'-H, OH), 2.238-2.325 (m, 1H, 2'-H), 2.531 (dd, J = 17.3, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 2.617 (dd, J = 17.4, 7.6 Hz, 1H, 3-H), 2.625-2.722 (m, 1H, 4-H), 3.670-3.737 (m, 1H, 1'-H), 4.194 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 4.382 (dd, J = 9.0, 7.8 Hz, 1H, 5-H), 5.152-5.225 (m, 2H, 4'-H), 5.741-5.845 (m, 1H, 3'-H).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 29.29 (C-2'), 40.18 (C-3), 40.42 (C-4), 70.09 (C-1', C-5), 119.53 (C-4'), 133.36 (C-3'), 177.16 (C-2).



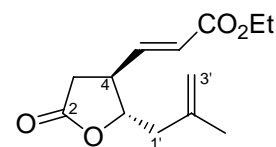
2-[(3a*S*,4*S*/*R*,7a*S*)-Octahydro-6-methylen-2-oxobenzofuran-4-yl]-essigsäure-ethylester

(118a):

288.3 mg (1.06 mmol) **102a** werden in 40 mL Benzol_{abs.} gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 450 μ l (1.6 eq., MG = 291.05 g/mol, ρ = 1.098 g/cm³) Tributylzinnhydrid (3x je 150 μ l im Abstand von je einer Stunde zugespritzt) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand (*dv* (4*S*/4*R*) = 86:14) mittels Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1→1:1). Man erhält 141 mg (56 % der theoretischen Ausbeute, *dv* (4*S*/4*R*) = 86:14) **118a** sowie ~75 mg (30 % der theoretischen Ausbeute) **119a**^[201] als farblose Öle.^[202]

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.15.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.257 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.830-1.860 (m, 2H, 5-H, 3a-H), 1.865-2.080 (dddd, J = 6.5, 6.4, 3.9, 11.2, 11.1 Hz, 1H, 4-H), 2.264 (dd, J = 10.6, 12.1 Hz, 1H, 7-H), 2.265 (dd, J = 15.4, 6.5 Hz, 1H, CH₂CO₂CH₂CH₃), 2.274 (dd, J = 16.3, 13.2 Hz, 1H, 3-H), 2.332 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H, CH₂CO₂CH₂CH₃), 2.471 (ddd, J = 13.5, 3.6, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 2.522 (dd, J = 16.2, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 2.856 (ddd, J = 12.0, 4.2, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 3.810 (ddd, J = 12.0, 10.3, 4.2 Hz, 1H, 7a-H), 4.134 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CO₂CH₂CH₃), 4.873-4.931 (m, 2H, C=CH₂).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.22 (CH₂CO₂CH₂CH₃), 34.08 (C-3), 36.21 (C-4), 39.09/39.14 (CH₂CO₂CH₂CH₃, C-7), 40.52 (C-5), 49.17 (C-3a), 60.74 (CH₂CO₂CH₂CH₃), 83.05 (C-7a), 114.60 (C=CH₂), 141.34 (C-6), 171.64/175.68 (CH₂CO₂CH₂CH₃, C-2).- IR (Film): ν = 3077, 2981, 2922, 1788, 1730, 1650, 1423, 1374, 1303, 1257, 1188 cm⁻¹.- MS (EI-MS): m/z (%) = 238.3 (25) [M]⁺, 220.3 (5) [M⁺_Δ H₂O], 193.3 (64) [M⁺_Δ EtO⁺], 192.3 (31) [M⁺_Δ EtOH], 164.3 (69) [M⁺_Δ EtOH, CO], 151.3 (71) [M⁺_Δ CH₂CO₂Et], 150.2 (72) [M⁺_Δ CH₃CO₂Et].- HRMS (C₁₃H₁₈O₄): ber. 238.12050, gef. 238.12018.

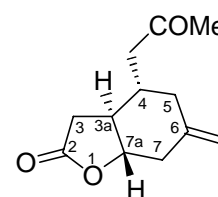
**119a**

(E)-3-[(2S,3S)-2-(2-Methyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylsäure-ethyl-ester (119a):

119a entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung von **118a**. Die Charakterisierung des Nebenprodukts erfolgte über $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektroskopie. Die Aufnahme eines IR- und eines Massenspektrums waren nicht sinnvoll, da die ebenfalls entstehenden Tributylzinnverunreinigungen nicht vollständig von **119a** abgetrennt werden konnten.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 3:1) = 0.48.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.321 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 1.792 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.408-2.441 (m, 2H, 1'-H), 2.548 (dd, J = 17.4, 10.1 Hz, 1H, 3-H), 2.775 (dd, J = 17.4, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 3.030 (dddd, J = 8.2, 9.9, 8.9, 8.3, 0.5 Hz, 1H, 4-H), 4.234 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 4.412 (ddd, J = 7.8, 7.3, 5.3 Hz, 1H, 5-H), 4.835-4.934 (m, 2H, 3'-H), 5.954 (dd, J = 15.5, 0.5 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃), 6.875 (dd, J = 15.4, 8.3 Hz, 1H, CH=CHCO₂CH₂CH₃).- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.19 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 22.86 (3'-CH₃), 34.76 (C-3), 41.67 (C-1'), 44.00 (C-4), 60.82 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 82.01 (C-5), 114.44 (C-3'), 124.42 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 140.20 (C-2'), 144.03 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 165.53 (CH=CHCO₂CH₂CH₃), 174.46 (C-2).

**118b**

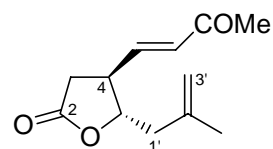
(3aS,4S,7aS)-(-)-Hexahydro-6-methylen-4-(2-oxo-propyl)-benzofuran-2-on (118b):

335 mg (1.38 mmol) **102b** werden in 50 mL Benzol_{abs.} gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 549 μl (1.5 eq., MG = 291.05 g/mol, ρ = 1.098 g/cm³) Tributylzinnhydrid (3x je 183 μl im Abstand von einer Stunde zugegeben) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand (dv (4S/4R) = 87:13) mittels Kieselgel

chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1). Man erhält 191 mg (53 % der theoretischen Ausbeute, dv (4*S*/4*R*) = 94:6) **118b** sowie ~80 mg (28 % der theoretischen Ausbeute) **119b**^[201] als farbloses Öl.^[202]

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.24; $[\alpha]_D^{20} = -40.51$ (c = 0.40, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.676-1.820 (m, 2H, 5-H, 3a-H), 1.931-2.015 (m, 1H, 4-H), 2.094 (s, 3H, CH₂COCH₃), 2.196 (ddd, J = 12.0, 10.5, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 2.222 (dd, J = 16.2, 12.9 Hz, 1H, 3-H), 2.342 (dd, J = 17.2, 6.9 Hz, 1H, CH₂COCH₃), 2.350- 2.436 (m, 1H, 5-H), 2.378 (dd, J = 16.2, 6.5 Hz, 1H, 3-H), 2.442 (dd, J = 17.2, 5.8 Hz, 1H, CH₂COCH₃), 2.796 (ddd, J = 12.0, 4.1, 0.5 Hz, 1H, 7-H), 3.768 (ddd, J = 12.0, 10.5, 4.3 Hz, 1H, 7a-H), 4.82-4.86 (m, 2H, C=CH₂).- **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 30.55 (CH₂COCH₃), 34.32 (C-3), 64.61 (C-4), 39.14 (C-7), 40.54 (C-5), 47.88 (CH₂COCH₃), 49.27 (C-3a), 83.06 (C-7a), 114.49 (C=CH₂). 141.44 (C-6), 175.73 (C-2), 206.56 (CH₂COCH₃).- **IR** (Film): ν = 3080, 2977, 2950, 2918, 1780, 1710, 1632, 1420, 1412, 1305, 1185, 1101, 1083, 990 cm⁻¹.- **MS** (PI-EI-MS): m/z (%) = 208.1 (7) [M⁺•], 151.1 (23) [M⁺ΔCH₂COMe], 150.1 (44) [M⁺ΔCH₃COMe], 43.0 (100) [COMe].- **HRMS** (C₁₂H₁₆O₃): ber. 208.10995, gef. 208.10961.



119b

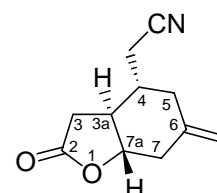
(*E*)-(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-propen-2-yl)-4-[3-oxo-but-1-enyl]-dihydrofuran-2-on (119b):

119b entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung von **118b**. Die Charakterisierung des Nebenprodukts erfolgte über ¹H-NMR -und ¹³C-NMR Spektroskopie. Die Aufnahme eines IR- und eines Massenspektrums waren nicht sinnvoll, da die ebenfalls entstehenden Tributylzinnverunreinigungen nicht vollständig von **119b** abgetrennt werden konnten.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.45.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.769-1.787 (m, 3H, 3'-CH₃), 2.280 (s, 3H, CH=CHCOCH₃), 2.404-2.433 (m, 2H, 1'-H), 2.544 (dd, J = 17.5, 10.0 Hz, 1H, 3-H), 2.784(dd, J = 17.5, 8.5 Hz, 1H, 3-H), 3.027 (dddd, J = 8.4, 8.1, 9.8, 8.3, 0.7 Hz, 1H, 4-H), 4.417 (ddd, J = 7.8, 7.0, 5.5 Hz, 1H, 5-H), 4.819-4.921 (m, 2H, 3'-H), 6.194 (dd, J = 15.9, 0.7

Hz, 1H, CH=CHCOCH₃), 6.659 (dd, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 1H, CH=CHCOCH₃).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.84$ (3'-CH₃), 27.67 (CH=CHCOCH₃), 34.78 (C-3), 41.75 (C-1'), 44.14 (C-4), 82.02 (C-5), 114.47 (C-3'), 132.81 (CH=CHCOCH₃), 140.15 (C-2'), 142.63 (CH=CHCOCH₃), 174.39 (C-2), 197.22 (CH=CHCOCH₃).

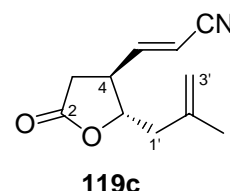
**118c**

(-)-2-[(3aS,4S,7aS)-(6-Methylen-2-oxo-octahydro-benzofuran-4-yl)]-acetonitril (118c):

93 mg (0.41 mmol) **102c** werden in 15 mL Benzol_{abs.} gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 163 μ l (1.5 eq., MG = 291.05 g/mol, $\rho = 1.098$ g/cm³) Tributylzinnhydrid (3x je 54 μ l im Abstand von einer Stunde zugegeben) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand (dv (4S/4R) = 85:15) mittels Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1). Man erhält 57 mg (72 % der theoretischen Ausbeute, dv (4S/4R) = 98:2) **118c** sowie ~8 mg (10 % der theoretischen Ausbeute) **119c**^[201] als farblose Öle.^[202]

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.21; $[\alpha]_D^{20} = -46.13$ (c = 0.74, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.866$ (dddd, $J = 5.6, 11.8, 11.4, 6.1, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 1.990 (dddd, $J = 10.4, 13.2, 11.3, 6.5$ Hz, 1H, 3a-H), 2.036 (ddd, $J = 13.4, 11.3, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.320 (ddd, $J = 12.1, 11.7, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 2.348 (dd, $J = 16.1, 13.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.399 (dd, $J = 17.0, 6.3$ Hz, 1H, CH₂CN), 2.447 (dd, $J = 17.1, 5.6$ Hz, 1H, CH₂CN), 2.567 (dd, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H, 5-H), 2.699 (dd, $J = 16.1, 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 2.905 (dd, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 1H, 7-H), 3.837 (ddd, $J = 12.0, 10.5, 4.2$ Hz, 1H, 7a-H), 4.970-5.010 (m, 2H, C=CH₂).- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.13$ (CH₂CN), 33.1 (C-3), 36.14 (C-4), 38.76 (C-7), 39.93 (C-5), 48.23 (C-3a), 82.43 (C-7a), 115.65 (C=CH₂), 117.25 (CH₂CN), 140.02 (C-6), 174.76 (C-2).- IR (Film): $\nu = 3080, 2918, 2854, 2245, 1785, 1649, 1422, 1383, 1354, 1261, 1188, 1153$ cm⁻¹.- MS (EI-MS): m/z (%) = 191.0 (35.16) [M⁺], 152.0 (2.10) [M⁺ Δ CH₂CN].- HRMS (C₁₁H₁₃NO₂): ber. 191.09460, gef. 191.09481.

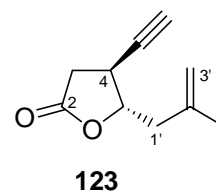


(E)-3-[(2S,3S)-2-(2-Methyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylonitril (119c):

119c entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung von **118c**. Die Charakterisierung des Nebenprodukts erfolgte über $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektroskopie. Die Aufnahme eines IR- und eines Massenspektrums waren nicht sinnvoll, da die ebenfalls entstehenden Tributylzinnverunreinigungen nicht vollständig von **119c** abgetrennt werden konnten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Petrolether/Ethylacetat } 1:1) = 0.44$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.764\text{-}1.774$ (m, 3H, 3'- CH_3), 2.375 (ddd, $J = 14.7, 5.2, 0.9$ Hz, 1H, 1'-H), 2.442 (ddd, $J = 14.7, 7.2, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.514 (dd, $J = 17.5, 9.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.774 (dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.025 (dddd, $J = 8.6, 9.9, 7.9, 8.7, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.382 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 5.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.815-4.927 (m, 2H, 3'-H), 5.484 (dd, $J = 16.2, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 6.601 (dd, $J = 16.2, 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$)- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.80$ (3'- CH_3), 34.40 (C-3), 41.83 (C-1'), 45.04 (C-4), 81.23 (C-5), 103.32 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 114.89 (C-3'), 116.07 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 139.82 (C-2'), 150.97 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 173.62 (C-2).



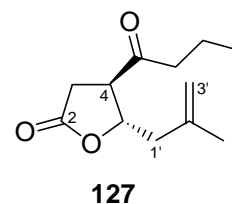
(4S,5S)-5-(2-Methyl-propen-2-yl)-4-ethynyl-dihydrofuran-2-on (123):

123 entsteht als ungewünschtes Hauptprodukt bei der Umsetzung von **101** mit Tributylzinnhydrid nach der folgenden Vorschrift: 100 mg (0.50 mmol) **101** werden in 15 mL $\text{Benzol}_{\text{abs}}$ gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 132 μl (1.5 eq., $\text{MG} = 291.05$ g/mol, $\rho = 1.098$ g/cm 3) Tributylzinnhydrid (3x je 44 μl im Abstand von einer Stunde zugespritzt) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mittels Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1 \Rightarrow 1:1). Man erhält ~50 mg (61 % der theoretischen Ausbeute)^[10] **123** als farbloses Öl. Die Charakterisierung des

Nebenprodukts erfolgte über $^1\text{H-NMR}$ -und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektroskopie. Die Aufnahme eines IR- und eines Massenspektrums waren nicht sinnvoll, da die ebenfalls entstehenden Tributylzinnverunreinigungen nicht vollständig von **123** abgetrennt werden konnten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Petrolether/Ethylacetat } 1:1) = 0.54$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.808$ (m, 3H, 3'- CH_3), 2.251 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 2.418 (ddd, $J = 14.7, 7.7, 1.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.504 (ddd, $J = 14.7, 4.7, 0.9$ Hz, 1H, 1'-H), 2.664 (dd, $J = 17.3, 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.848 (dd, $J = 17.3, 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.990 (dddd, $J = 8.3, 10.3, 8.5, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.515 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 4.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.660-4.919 (m, 2H, 3'-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.82$ (2'- CH_3), 32.26 (C-4), 35.70 (C-3), 41.89 (C-1'), 72.20 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$), 80.81 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$), 83.03 (C-5), 114.49 (C-3'), 140.10 (C-2'), 174.05 (C-2).



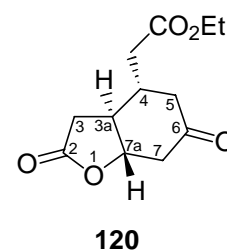
(4R,5S)-4-Butanoyl-5-(2-methyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (127):

127 entsteht als ungewünschtes Hauptprodukt bei der Umsetzung von **109** mit Tributylzinnhydrid nach der folgenden Vorschrift: 117 mg (0.48 mmol) **109** werden in 17 mL Benzol_{abs.} gelöst und im Ultraschallbad mit Argon entgast. Nach Zugabe von 192 μl (1.5 eq., $\text{MG} = 291.05$ g/mol, $\rho = 1.098$ g/cm³) Tributylzinnhydrid (3x je 64 μl im Abstand von einer Stunde zugespritzt) und einer Spatelspitze AIBN wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Benzol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mittels Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1 \Rightarrow 1:1). Man erhält 30 mg (30 % der theoretischen Ausbeute) **127** als farbloses Öl.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Petrolether/Ethylacetat } 1:1) = 0.52$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.919$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.569-1.673 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.760 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.345 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 0.7$ Hz, 1H, 1'-H), 2.460 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.531 (ddd, $J = 14.0, 6.5, 0.7$ Hz, 1H, 1'-H), 2.707 (dd, $J = 17.5, 9.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.768 (dd, $J = 17.5, 9.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.208 (ddd, $J = 9.2,$

9.3, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 4.806 (ddd, $J = 7.0, 6.6, 6.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.813-4.916 (m, 2H, 3'-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.60$ ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.80 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.56 ($2'\text{-CH}_3$), 32.33 (C-3), 43.50 (C-1'), 44.68 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.59 (C-4), 79.32 (C-5), 114.95 (C-3'), 140.11 (C-2'), 173.99 (C-2), 207.35 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).- **IR** (Film): $\nu = 2960, 2921, 2845, 1782, 1774, 1710, 1459, 1449, 1371, 1193$ cm^{-1} .- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 228.1 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 211.2 (6.13) [MH^+].



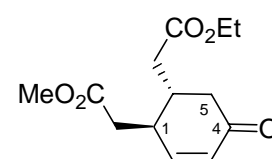
(-)-2-[(3aS,4S,7aS)-2,6-Dioxo-octahydro-benzofuran-4-yl]-essigsäure-ethylester (120):

Eine Lösung von 100 mg (0.42 mmol) **118a** in 10 mL CH_2Cl_2 abs. wird im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt und bis zur Blaufärbung mit O_3 umgesetzt. Überschüssiges Ozon wird mit Sauerstoff vertrieben, die Reaktionsmischung mit 153 μL (5.0 eq., $\text{MG} = 62.13$ g/mol, $\rho = 0.85$ g/ cm^3) Dimethylsulfid versetzt und 12 h im auftauenden Kältebad gerührt. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. und zweimal mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine anschließende Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) liefert 62 mg (61 % der theoretischen Ausbeute) **120** als farbloses Öl, das bei 0 °C aus Diethylether diastereomerenrein in 56 % Ausbeute auskristallisiert werden konnte.

Schmelzpunkt: $67\text{-}68$ °C; R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.17; $[\alpha]_D^{20} = -10.71$ ($c = 1.56$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.288$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.200 (dd, $J = 11.5, 15.7$ Hz, 1H, 5-H), 2.231-2.329 (m, 2H, 6-H, 3a-H), 2.374 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.424 (dd, $J = 16.3, 12.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.461 (dd, $J = 15.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.629 (dd, $J = 12.8, 14.4$ Hz, 1H, 7-H), 2.684 (dd, $J = 16.3, 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.701 (ddd, $J = 15.7, 4.1, 1.6$ Hz, 1H, 5-H), 3.099 (ddd, $J = 14.3, 4.7, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.102 (ddd, $J = 12.8, 10.1, 4.8$ Hz, 1H, 7a-H), 4.174 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.19$ ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.70 (C-4), 33.73 (C-3), 38.71 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.41 (C-7), 46.89 (C-5), 47.76 (C-3a), 61.08 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 79.94 (C-7a), 170.80/174.61 (C-2, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 203.69 (C-6).- **IR** (Film): $\nu = 2984, 2911, 1784, 1723, 1422, 1371, 1313, 1259, 1215, 1182, 1131 \text{ cm}^{-1}$.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 240.2 (13.15) [M^+], 166.2 (100) [$\text{M}^+ \Delta \text{CO}_2\text{Et}$].- **HRMS** ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$): ber. 240.09980, gef. 240.10001.- **Elementaranalyse** ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$): ber. C 59.99, H 6.71, gef. C 59.48, H 6.26.

**128**

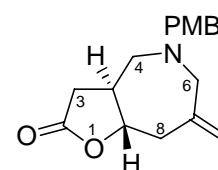
(Z)-(1S,6S/R)-(6-Ethoxycarbonylmethyl-4-oxo-cyclohex-2-enyl)-essigsäure-methyl-ester (128): 100 mg (0.42 mmol, 1.0 eq., $dv \sim 85:15$) **120** werden in 9 mL Aceton gelöst und nach Zugabe von 520 mg (3.78 mmol, 9.0 eq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 2 mL (21 mmol, 50.0 eq) Dimethylsulfat 15 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 2 mL Wasser und 5 mL Diethylether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 51 mg (48 % der theoretischen Ausbeute, dv (6S/6R) = 83:17) **128** als leicht gelbliches Öl.

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.26.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.27-2.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 5-H), 2.40-2.49 (m, 1H, 6-H), 2.47 (dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.49 (dd, $J = 14.5, 4.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.59 (dd, $J = 15.9, 3.7$ Hz, 1H, 5-H), 2.65 (dd, $J = 15.9, 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.76-2.84 (m, 1H, 1-H), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.13 (q, $J = 7.1, 2\text{H}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.01 (ddd, $J = 10.2, 2.2, 0.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.83 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H, 2-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.19$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.79 (C-6), 36.83 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 37.13 (C-1), 38.09 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 41.54 (C-5), 51.98 (CO_2CH_3), 60.78 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 129.32 (C-3), 151.33 (C-2), 171.47/171.77 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CO_2CH_3), 197.70 (C-4).- **IR** (Film): $\nu = 2984, 2961, 2927, 1733, 1680, 1437, 1373, 1257, 1161, 1096, 1027$

cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 272.2 (100) [M+NH₄⁺], 255.1 (22.65) [MH⁺].- **HRMS**
(C₁₃H₁₉O₅): ber. 255.12325, gef.255.12354.

2.4 Aufbau eines trizyklischen Stemoamid-Analogons

**163a**

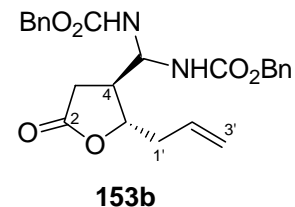
(3a*S*,8a*S*)-5-(4-Methoxy-benzyl)-7-methylen-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-2-on (**163a**):

Eine Lösung von 100 mg (0.49 mmol) **47e** in 6 mL CH₂Cl₂_{abs.} wird unter Rühren mit 200 mg frisch getrocknetem und zerkleinertem Molsieb (4Å) und 97 µl (1.5 eq., MG = 137.18 g/mol, ρ = 1.050 g/cm³) 4-Methoxybenzylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt, mit 37 mg (2.0 eq., MG = 37.83 g/mol) Natriumborhydrid und 1.4 mL Methanol_{abs.} versetzt und 1.5 h in der Kälte gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit etwas Wasser verdünnt, in CH₂Cl₂ aufgenommen und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Ethylacetat) verbleiben 44 mg (43 % der theoretischen Ausbeute) **163a** als leicht gelbliches Öl.

R_f (SiO₂, Ethylacetat) = 0.39; $[\alpha]_D^{20} = -26.78$ (c = 0.31, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.230 (dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.462-2.592 (m, 4H, 8-H, 4-H, 3a-H, 3-H), 3.012 (ddd, $J = 12.1, 2.9, 1.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.128 (dddd, $J = 15.8, 5.5, 1.8, 1.6$ Hz 1H, 8-H), 3.141 (ddd, $J = 14.2, 1.7, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.292 (ddd, $J = 14.3, 1.1, 0.8$ Hz, 1H, 6-H), 3.554 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, NCH₂C₆H₄OCH₃), 3.636 (d, $J = 13.4$, 1H, NCH₂C₆H₄OCH₃), 3.795 (s, 3H, NCH₂C₆H₄OCH₃), 4.424 (ddd, $J = 10.4, 9.3, 5.5$ Hz, 1H, 8a-H), 4.855-4.992 (m, 2H, C=CH₂), 6.831-6.878 (m, 2H, CH aromatisch), 7.178-7.224 (m, 2H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 34.63 (C-3), 38.91 (C-8), 42.22 (C-3a), 55.27 (NCH₂C₆H₄OCH₃), 56.70 (C-4), 58.77 (C-6), 59.27 (NCH₂C₆H₄OCH₃), 83.00 (C-8a), 113.74/113.91 (CH aromatisch), 117.13 (C=CH₂), 129.90/130.48 (CH aromatisch), 140.84 (C-quart., aromatisch), 158.84 (C-quart., aromatisch), 175.60 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3071, 2997, 2913, 2836, 1780, 1682, 1611, 1512, 1456, 1440, 1363, 1301, 1246, 1201 cm⁻¹.

MS (EI-MS): m/z (%) = 287.1 (4.08) [M^{+}], 243.0 (2.29) [$M^{+}\Delta CO_2$], 121.1 (100) [p -MeOBz $^+$].- **HRMS** (C₁₇H₂₁NO₃): ber. 287.15210, gef. 287.15217.



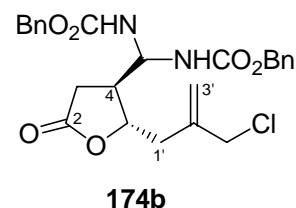
(2S,3S)-(-)-[(5-Oxo-2-(propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl)-benzyloxycarbonylamino-methyl]-carbamidsäure-benzylester (153b):

100 mg (0.70 mmol) Aldehyd **47a** werden unter N₂-Atmosphäre in 8 mL Ether_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 294 mg (3.0 eq., MG = 151.17 g/mol) Benzylcarbamid im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird in der Kälte tropfenweise mit 81 µl (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat versetzt und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird nach Zugabe von 10 %iger wässriger Natriumcarbonatlösung mittels eines Hirschtrichters abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhält 361 mg (>100 % der theoretischen Ausbeute) **153b** als farblosen Feststoff, der aus siedendem Isopropanol umkristallisiert wird. Nach kräftigem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 150 mg (53 % der theoretischen Ausbeute) **153b** als feine, farblose Nadeln.

Schmelzpunkt: 165-167 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4.49$ (c = 0.78, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ = 2.277-2.365 (m, 1H, 1'-H), 2.384-2.471 (m, 2H, 1'-H, 3-H), 2.573 (bs, 1H, 4-H), 2.675 (dd, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H, 3-H), 4.321-4.369 (m, 1H, 5-H), 4.981-5.202 (m, 7H, 3'-H, CH(NHCbz)₂, NHCO₂CH₂Ph), 5.673-5.779 (m, 1H, 2'-H), 7.278-7.398 (m, 10 H, aromatische CH), 7.801 (bs, 2H, NHCBz).- **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO): δ = 30.65 (C-3), 38.42 (C-1'), 43.12 (C-4), 60.72 (CH(NHCbz)₂), 65.45/65.50 (NHCO₂CH₂Ph), 80.45 (C-5), 118.39 (C-3'), 127.75/127.82/128.31 (CH aromatisch), 133.16 (C-2'), 136.79/136.82 (C-quart., aromatisch), 155.26/155.37 (NHCO₂CH₂Ph), 175.45 (C-2). - **IR** (KBr): ν = 3320, 3095, 3040, 2960, 1769, 1685, 1553, 1512, 1450, 1344, 1297, 1240, 1174, 1053, 1020, 911 cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 456.1 (13.94) [M+NH₄⁺], 439.1 (2.79) [MH⁺], 348.1 (9.87) [MH⁺ΔBnOH], 305.1 (100) [(M+NH₄⁺)ΔBnOCONH₂], 288.1 (27.87)

[MH⁺ΔBnOCONH₂], 244.1 (23.27) [MH⁺ΔBnOCONH₂ΔCO₂].- **Elementaranalyse** (C₂₄H₂₆N₂O₆): ber. C 65.74, H 5.98, N 6.39, gef. C 65.29, H 5.57, N 6.09.

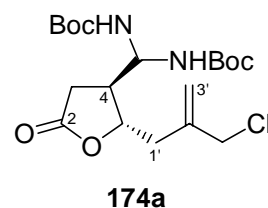


(2S,3S)-(-)-[(5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl)-benzyloxy-carbonylamino-methyl]-carbaminsäure-benzylester (174b):

1.84 g (9.10 mmol) Aldehyd **47e** werden unter N₂-Atmosphäre in 60 mL Ether_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 4.11 g (3.0 eq., MG = 151.17 g/mol) Benzylcarbammat im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird in der Kälte tropfenweise mit 1.14 ml (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat versetzt und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird nach Zugabe von 10 %iger wässriger Natriumcarbonatlösung mittels eines Hirschtrichters abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhält 4.35 g (98 % der theoretischen Ausbeute) **174b** als farblosen Feststoff, der aus siedendem Isopropanol umkristallisiert wird. Nach kräftigem Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 2.43 g (55 % der theoretischen Ausbeute) **174b** als farblosen, puderartigen Feststoff.

Schmelzpunkt 164-165 °C; [α]_D²⁰ = -14.02 (c = 0.55, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ = 2.367-2.471 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.530-2.623 (m, 2H, 1'-H, 4-H), 2.717 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 4.157 (m, 2H, CH₂Cl), 4.481 (m, 1H, 5-H), 4.974-5.085 (m, 5H, 3'-H, NHCO₂CH₂Ph), 5.172 (m, 1H, CH(NHCbz)₂), 5.274 (m, 1H, 3'-H), 7.254-7.411 (m, 10H, aromatische CH), 7.818 (bs, 2H, NHCBz).- **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO): δ = 30.61 (C-3), 38.03 (C-1'), 43.92 (C-4), 48.09 (CH₂Cl), 60.69 (CH(NHCbz)₂), 65.52 (NHCO₂CH₂Ph), 79.45 (C-5), 117.36 (C-3'), 127.76/127.82/ 128.31 (CH aromatisch), 136.75/136.79 (C-quart., aromatisch), 141.00 (C-2'), 155.27 (NHCO₂CH₂Ph), 175.31 (C-2).- **IR** (KBr): ν = 3310, 3025, 2940, 1771, 1690, 1549, 1509, 1499, 1448, 1340, 1232, 1168, 1051, 1012, 904 cm⁻¹.- **MS** (ESI-MS): m/z (%) = 85.1 [(M-H⁺)], 376.9 [(M-H⁺)ΔBnOH], 333.9 [(M-H⁺)ΔBnOCONH₂].- **Elementaranalyse** (C₂₅H₂₇ClN₂O₆): ber. C 61.66, H 5.59, N 5.75, gef. C 61.19, H 5.68, N 5.75.

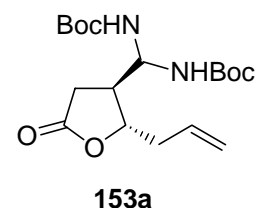


(2*S*,3*S*)-(-)-[(5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl)-*tert*-butyloxy-carbonylamino-methyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (174a):

410 mg (2.00 mmol) Aldehyd **47e** werden unter N₂-Atmosphäre in 8 mL Ether_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 711 mg (3.0 eq., MG = 117.15 g/mol) *tert*-Butylcarbammat im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird in der Kälte tropfenweise mit 256 µl (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat versetzt und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird nach Zugabe von 10 %iger wässriger Natriumcarbonatlösung mittels eines Hirschtrichters abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 9:1⇒2:1) erhält man 390 mg (46 % der theoretischen Ausbeute) **174a** als farblose Kristalle.

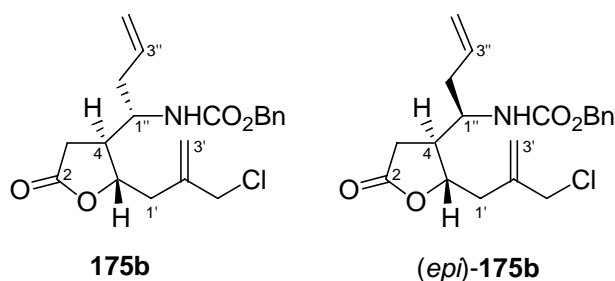
Schmelzpunkt: 162 °C; *R_f* (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.39; $[\alpha]_D^{20} = -12.45$ (c = 0.91, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.459 (s, 18H, NHCO₂C(CH₃)₃), 2.455 (dd, *J* = 15.2, 9.0 Hz, 1H, 1'-H), 2.462 (dd, *J* = 18.3, 7.0 Hz, 1H, 3-H), 2.632 (dd, *J* = 15.2, 3.8 Hz, 1H, 1'-H), 2.690 (dd, *J* = 18.3, 9.4 Hz, 1H, 3-H), 3.108 (bs, 1H, 4-H), 4.067 (dd, *J* = 11.9, 0.9 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.113 (dd, *J* = 11.9, 0.9 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.510 (ddd, *J* = 9.0, 5.4, 3.8 Hz, 1H, 5-H), 4.744 (bs, 1H, CH(NHBoc)₂), 5.124 (m, 1H, 3'-H), 5.285 (m, 1H, 3'-H), 5.603 (bs, 2H, NHBoc).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 28.26 (NHCO₂C(CH₃)₃), 31.92 (C-3), 38.82 (C-1'), 43.43 (C-4), 48.18 (CH₂Cl), 61.84 (CH(NHBoc)₂), 80.84 (C-5, NHCO₂C(CH₃)₃), 118.35 (C-3'), 140.27 (C-2'), 155.12 (NHCO₂C(CH₃)₃), 174.92 (C-2).- IR (KBr): ν = 3340, 2990, 2941, 1742, 1683, 1528, 1491, 1483, 1384, 1360, 1312, 1251, 1175, 1146, 1067, 1042, 1019, 919 cm⁻¹.- MS (CI-MS): *m/z* (%) = 436.2 (10.10) [M+NH₄⁺], 419.1 (20.21) [MH⁺], 380.1 (40.93) [MH⁺ΔC₄H₈], 363.0 (10.88) [MH⁺ΔC₄H₈], 324.1 (100) [(M+NH₄⁺)ΔC₈H₁₆], 319.1 (66.53) [MH⁺ΔC₄H₈ΔCO₂].- Elementaranalyse (C₁₉H₃₁ClN₂O₆): ber. C 54.48, H 7.46, N 6.69, gef. C 54.74, H 7.30, N 6.40.



(2S,3S)-(-)-[5-Oxo-2-(propen-2'-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-tert-butoxycarbonylamino-methyl]-carbamidsäure-tert-butylester (153a):^[160a]

500 mg (3.24 mmol) Aldehyd **47a** werden unter N₂-Atmosphäre in 10 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 1.14 mg (3.0 eq., MG = 117.15 g/mol) *tert*-Butylcarbammat im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird in der Kälte tropfenweise mit 411 µl (1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat versetzt und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 mL gesättigter NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 650 mg (54 % der theoretischen Ausbeute) **153a** als farblosen Feststoff.



(1S)-(-)-{1-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (175b) und (1R)-(-)-{1-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (*(epi)*-175b):

2.0 mg (4.10 mmol) **174b** und 3.35 mL (5.1 eq., 21.1 mmol) Trimethylallylsilan werden unter N₂-Atmosphäre in 140 mL CH₃CN_{abs.} gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 1.68 mL (3.3 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm³) Bortrifluor-Etherat versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie

(zuerst Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1, dann Dichlormethan/Methanol 99:1) erhält man 414 mg (*epi*)-**175b** und 638 mg **175b** (68 % der theoretischen Ausbeute) als farblose Öle, die nach längerem Trocknen im Ölpumpenvakuum in einen farblosen Feststoff übergehen.

Spektrale Daten von (*epi*)-**175b**:

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.50; $[\alpha]_D^{20} = -30.55$ (c = 0.25, CH₂Cl₂).

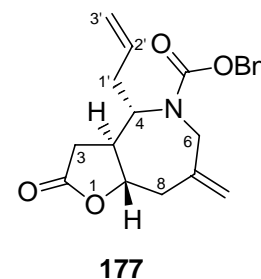
¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): $\delta = 2.152$ -2.252 (m, 2H, 2''-H), 2.384-2.474 (m, 1H, 4-H), 2.385 (dd, $J = 16.4, 8.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.486 (ddd, $J = 15.13, 9.0, 0.6$ Hz, 1H, 1'-H), 2.531 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.692 (dd, $J = 15.1, 2.0$ Hz, 1H, 1'-H), 3.949 (bs, 1H, 1''-H), 4.111 (m, 2H, CH₂Cl), 4.478 (m, 1H, 5-H), 4.845 (bd, $J = 8.3$ Hz, 1H, NHCBz), 5.089-5.150 (m, 4H, 4''-H, NHCO₂CH₂Ph), 5.150 (m, 1H, 3'-H), 5.292 (m, 1H, 3'-H), 5.712 (dddd, $J = 16.7, 10.5, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, 3''-H), 7.318-7.398 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): $\delta = 29.62$ (C-3), 37.84 (C-1'), 38.11 (C-2''), 45.06 (C-4), 48.24 (CH₂Cl), 49.98 (C-1''), 67.22 (NHCO₂CH₂Ph), 80.94 (C-5), 118.29 (C-3'), 119.06 (C-4''), 128.11/128.35/128.61 (CH aromatisch), 133.02 (C-3''), 136.10 (C-quart., aromatisch), 140.53 (C-2'), 156.47 (NHCO₂CH₂Ph), 175.28 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3344, 3080, 2995, 2948, 1771, 1710, 1691, 1642, 1539, 1509, 1458, 1263, 1230, 1045, 1005, 922$ cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 377.1 (1.82) [M⁺•], 336.1 (6.27) [M⁺•ΔC₃H₅•], 292.1 (8.43) [M⁺•ΔC₃H₅•ΔCO₂], 91.0 (100) [C₇H₇⁺]- **HRMS** (C₂₀H₂₄ClNO₄): ber. 377.13939, gef. 377.13902.

Spektrale Daten von **175b**:

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.45; $[\alpha]_D^{20} = -14.60$ (c = 1.09, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): $\delta = 2.187$ (ddd, $J = 7.5, 14.3, 7.4$ Hz, 1H, 2''-H), 2.295-2.425 (m, 2H, 4-H, 2''-H), 2.399 (dd, $J = 15.4, 9.4$ Hz, 1H, 1'-H), 2.425 (dd, $J = 17.4, 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.629 (dd, $J = 15.4, 2.2$ Hz, 1H, 1'-H), 2.687 (dd, $J = 17.4, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.872 (bs, 1H, 1''-H), 4.069 (m, 2H, CH₂Cl), 4.616 (m, 1H, 5-H), 4.850 (bd, $J = 9.0$ Hz, 1H, NHCBz), 5.078 (m, 1H, 3'-H), 5.087-5.186 (m, 4H, 4''-H, NHCO₂CH₂Ph), 5.262 (m, 1H, 3'-H), 5.726 (dddd, $J = 16.9, 9.6, 7.2, 7.3$ Hz, 1H, 3''-H), 7.306-7.397 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): $\delta = 32.44$ (C-3), 37.50 (C-2''), 39.41 (C-1'), 44.41 (C-4), 48.27 (CH₂Cl), 53.14 (C-1''), 67.23 (NHCO₂CH₂Ph), 81.05 (C-5), 118.37 (C-3'), 119.47 (C-4''), 128.17/128.33/128.60 (CH aromatisch), 132.52 (C-3''), 136.08 (C-quart., aromatisch), 140.35 (C-2''), 156.29 (NHCO₂CH₂Bn), 175.09 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3310, 3071, 3035, 2940, 1769, 1672, 1530, 1425, 1260, 1171, 1031, 902$ cm⁻¹.- **MS** (CI-MS): m/z (%) = 377.2 (1.82)

[M⁺], 336.1 (8.90) [M⁺ΔC₃H₅], 292.1 (10.59) [M⁺ΔC₃H₅ΔCO₂], 91.0 (100) [C₇H₇⁺].-
HRMS (C₂₀H₂₄ClNO₄): ber. 377.13939, gef. 377.13890.



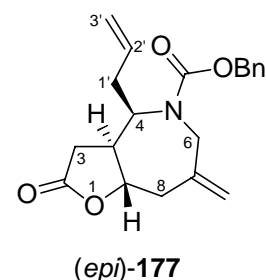
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(+)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (177):

Methode A: 556 mg (10.0 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) NaH werden zur Entfernung des Schweröls unter N₂-Atmosphäre dreimal mit trockenem Petrolether gewaschen. Der Rückstand wird in 29 mL THF_{abs.} suspendiert und nach Abkühlung auf 0 °C mit 525 mg (0.28 mmol) **175b**, gelöst in 12 mL THF_{abs.}, versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halbgesättigter NH₄Cl Lösung gequenchet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 230 mg (48 % der theoretischen Ausbeute) **177** als farbloses Öl.

Methode B: 3 mg (1.5 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) NaH werden unter N₂-Atmosphäre in einem Schlenkkolben eingewogen und nach Zugabe von 20 mg (0.05 mmol) **175b**, gelöst in 2 mL THF_{abs.}, 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. 200 µl einer aus 83 mg PPh₃ und 18 mg Pd(OAc)₂ *in situ* dargestellten Lösung von Pd(PPh₃)₄ (≈12 mol%) in 2 mL THF_{abs.} werden tropfenweise zugegeben und der leicht gelbliche Ansatz 12 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halbgesättigter NH₄Cl Lösung gequenchet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) erhält man 9 mg (54 % der theoretischen Ausbeute) **177** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1; angefärbt mit Anisaldehyd) = 0.45; $[\alpha]_D^{20} = +16.39$
($c = 0.47$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): $\delta = 2.178$ - 2.283 (m, 1H, 1'-H), 2.309 - 2.546 (m, 4H, 3-H, 3a-H, 8-H, 1'-H), 2.794 (dd, $J = 17.3, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.983 (ddd, $J = 14.1, 3.4, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 3.016 (ddd, $J = 13.8, 3.3, 1.4$ Hz, 1H, 8-H*), 3.386 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 6-H*), 3.393 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.086 (ddd, $J = 10.4, 6.8, 5.3$ Hz, 1H, 4-H*), 4.223 - 4.314 (m, 2H, 8a-H, 4-H), 4.246 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.405 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 6-H*), 4.976 (m, 1H, C=CH₂), 5.024 (m, 1H, C=CH₂), 5.039 - 5.163 (m, 2H, 3'-H), 5.063 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.119 (m, 1H, C=CH₂*), 5.137 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.168 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.246 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.252 (m, 1H, C=CH₂*), 5.691 (dddd, $J = 7.1, 16.9, 7.6, 9.9$ Hz, 1H, 2'-H*), 5.804 (dddd, $J = 6.9, 17.5, 7.8, 9.3$ Hz, 1H, 2'-H), 7.323 - 7.410 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): $\delta = 35.66$ (C-3*), 35.75 (C-3), 38.12 (C-1'), 38.38 (C-1'*), 41.89 (C-8), 41.91 (C-8*), 46.58 (C-3a*), 46.64 (C-3a), 47.15 (C-6), 47.36 (C-6*), 57.31 (C-4), 57.69 (C-4*), 67.52 (CO₂CH₂Ph), 67.61 (CO₂CH₂Ph*), 80.95 (C-8a), 81.14 (C-8a*), $118.49/118.58$ (C=CH₂, C-3'), $118.79/118.82$ (C=CH₂, C-3'*), $128.03/128.24/128.48$ (CH aromatisch), $128.14/128.27/128.57$ (CH aromatisch*), 132.85 (C-2'*), 133.14 (C-2'), $136.23/137.60$ (C=CH₂, C-quart., aromatisch*), $136.33/138.09$ (C=CH₂, C-quart., aromatisch), 155.19 (CO₂CH₂Ph*), 156.08 (CO₂CH₂Ph), 174.50 (C-2*), 174.67 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3074, 2980, 2943, 2915, 1782, 1693, 1494, 1454, 1415, 1355, 1309, 1249, 1192, 1095, 1025, 918$ cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 341.1 (0.11) [M⁺], 300.1 (16.47) [M⁺ΔC₃H₅], 256.1 (20.41) [M⁺ΔC₃H₅ΔCO₂], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].- **HRMS** (C₂₀H₂₃NO₄): ber. 341.16271, gef. 341.16283.



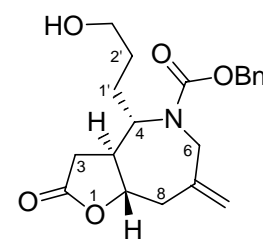
(3aS,4R,8aS)-(+)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((epi)-177):

10 mg (1.5 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) NaH werden unter N₂-Atmosphäre in einem Schlenkkolben eingewogen und nach Zugabe von 64 mg (0.17 mmol) (epi)-175b, gelöst in 2 mL THF_{abs.}, 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. 960 µl einer aus 83 mg PPh₃ und 18 mg Pd(OAc)₂ *in situ* dargestellten Lösung von Pd(PPh₃)₄ (≈18 mol%) in 2 mL THF_{abs.} werden tropfenweise zugegeben und der leicht gelbliche Ansatz 12 h bei 30 °C und anschließend 1 h bei 40 °C Wasserbadtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit halbgesättigter NH₄Cl Lösung gequencht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether /Ethylacetat 4:1) erhält man 22 mg (38 % der theoretischen Ausbeute) (epi)-177 als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1; angefärbt mit Anisaldehyd) = 0.50; $[\alpha]_D^{20} = +7.21$ (c = 0.43, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 2.294-2.376 (m, 1H, 1'-H), 2.402-2.537 (m, 5H, 3-H, 3a-H, 8-H, 1'-H), 3.084-3.154 (m, 1H, 8-H), 3.471 (d, J = 16.2 Hz, 1H, 6-H), 4.325 (d, J = 16.2 Hz, 1H, 6-H), 4.464 (ddd, J = 10.3, 11.1, 3.7 Hz, 1H, 8a-H), 4.510 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 6-H*), 4.634 (ddd, J = 8.2, 7.5, 3.6 Hz, 1H, 4-H*), 4.796 (ddd, J = 8.9, 7.1, 4.3 Hz, 1H, 4-H), 5.005 (m, 1H, C=CH₂), 5.053-5.146 (m, 2H, 3'-H), 5.078 (m, 1H, C=CH₂), 5.130 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.152 (m, 1H, C=CH₂*), 5.175 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.231 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.264 (m, 1H, C=CH₂*), 5.612 (dddd, J = 17.0, 7.0, 6.9, 9.9 Hz, 1H, 2'-H*), 5.695 (dddd, J = 17.1, 9.8, 5.7, 7.7 Hz, 1H, 2'-H), 7.306-7.401 (m, 5H, CH aromatisch).- ¹³C-NMR (151MHz, CDCl₃): δ = 29.81 (C-1'), 29.86 (C-1'), 33.06 (C-3), 33.20 (C-3*), 38.60 (C-8), 38.70 (C-8*), 46.42 (C-6), 46.60 (C-6*), 49.06 (C-3a), 49.42 (C-3a*), 51.43 (C-4), 51.93 (C-4*), 67.60 (CO₂CH₂Ph), 78.26 (C-8a), 78.49(C-8a*), 116.53 (C=CH₂), 117.33 (C=CH₂*), 118.01 (C-3'), 118.24 (C-3'*), 127.72/128.07/128.47 (CH

aromatisch), 128.00/128.07/128.47 (CH aromatisch*), 133.32 (C-2'*), 133.50 (C-2'), 136.42 (C-quart., aromatisch), 138.80 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2^*$), 139.14 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$), 155.46 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 156.21 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 174.33 (C-2*), 174.45 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3074, 2980, 2935, 1783, 1693, 1494, 1456, 1415, 1352, 1321, 1228, 1207, 1130, 1098, 1015, 918 \text{ cm}^{-1}$.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 341.1 (0.11) [$\text{M}^{+\bullet}$], 300.1 (15.27) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{C}_3\text{H}_5$], 256.1 (22.62) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{C}_3\text{H}_5\Delta\text{CO}_2$], 91.1 (100) [C_7H_7^+].- **HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): ber. 341.16271, gef. 341.16237.

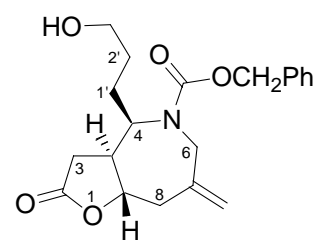
**181**

(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (181):

225 mg (0.66 mmol) **177** werden unter N_2 -Atmosphäre in 7 mL THF_{abs} gelöst und nach Zugabe von 13.5 mg (2 mol%) $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird tropfenweise mit 72 μl (1.1 eq., $\text{MG} = 119.92 \text{ g/mol}$, $\rho = 1.13 \text{ g/cm}^3$) Catecholboran, gelöst in 1 mL THF_{abs} , versetzt und nach beendeter Zugabe 5 min. in der Kälte und 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung erneut auf 0°C abgekühlt, mit 1.35 mL einer 1:1 Mischung THF/Ethanol, 2.7 mL Phosphatpuffer ($\text{pH} = 7.2$) und 1.35 mL H_2O_2 versetzt und über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Überschüssiges Lösungsmittel wird mittels Kühlfalle abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaCl Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und solange mit 10 %iger Na_2CO_3 Lösung ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos ist. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Chloroform) erhält man 168 mg (71 % der theoretischen Ausbeute) **181** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Methanol/Chloroform 1:5) = 0.62; $[\alpha]_D^{20} = -15.54$ (c = 0.43, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.381$ -1.678 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.987 (bs, 1H, OH), 2.238-2.437 (m, 2H, 8-H), 2.508 (dd, $J = 17.1$ Hz, 11.9 Hz, 1H, 3-H), 2.766 (dd, $J = 17.1$, 8.2 Hz, 3-H), 2.963 (m, 1H, 3a-H), 3.346 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 6-H), 3.516 (m, 1H, CH₂OH), 3.676 (m, 1H, CH₂OH), 4.086-3.957 (m, 1H, 4-H*), 4.148-4.350 (m, 2H, 4-H, 8a-H), 4.149 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 6-H), 4.289 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 6-H*), 4.895-5.312 (m, 4H, C=CH₂, CO₂CH₂Ph), 7.293-7.386 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (75MHz, CDCl₃): $\delta = 28.37/30.04$ (C-1', C-2'), 28.62/30.39 (C-1'* , C-2'*), 35.67 (C-3), 41.96 (C-8), 46.54 (C-6), 46.79 (C-6*), 47.87 (C-3a*), 47.98 (C-3a), 57.39 (C-4), 57.71 (C-4*), 62.21 (CH₂OH*), 62.54 (CH₂OH), 67.58 (CO₂CH₂Ph*), 67.79 (CO₂CH₂Ph), 80.67 (C-8a), 80.86 (C-8a*), 118.78 (C=C), 119.06 (C=C*), 128.14/128.52 (CH aromatisch), 128.23/128.45/128.65 (CH aromatisch*), 136.13/137.23 (C=C, C-quart., aromatisch*), 136.19/137.74 (C=C, C-quart., aromatisch), 155.33 (CO₂CH₂Ph), 156.83 (CO₂CH₂Ph*), 174.75 (C-2*), 174.88 (C-2).- **IR** (Film): $\nu = 3461$, 3066, 3009, 2944, 1780, 1691, 1455, 1416, 1355, 1311, 1264, 1199, 1058, 1011, 918, 754 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 359.2 (0.52) [M⁺], 300.2 (3.39) [M⁺ΔC₃H₆OH], 256.2 (6.53) [M⁺ΔC₃H₆OHΔCO₂], 91.1 (100) [C₇H₇⁺]- **HRMS** (C₂₀H₂₅NO₅): ber. 359.17327, gef. 359.17267.



(*epi*)-**181**

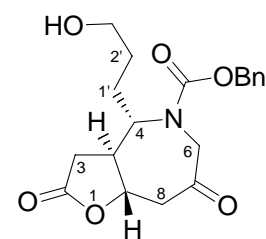
(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-181**):**

70 mg (0.21 mmol) (*epi*)-**177** werden unter N₂-Atmosphäre in 2.5 mL THF_{abs.} gelöst und nach Zugabe von 4.5 mg (2 mol%) Rh(PPh₃)₃Cl im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird tropfenweise mit 24 µl (1.1 eq., MG = 119.92 g/mol, $\rho = 1.13$ g/cm³) Catecholboran, gelöst in 500 µL THF_{abs.}, versetzt und nach beendeter Zugabe 5 min. in der Kälte und 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung erneut auf 0 °C abgekühlt, mit 0.45 mL einer 1:1 Mischung THF/Ethanol, 0.9 mL

Phosphatpuffer (pH = 7.2) und 0.45 mL H₂O₂ versetzt und über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Überschüssiges Lösungsmittel wird mittels Kühlfalle abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaCl Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und solange mit 10 %iger Na₂CO₃ Lösung ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos ist. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingeeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Chloroform) erhält man 50 mg (68 % der theoretischen Ausbeute) (*epi*)-**181** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Methanol/Chloroform 1:5) = 0.50; $[\alpha]_D^{20} = +25.07$ (c = 0.75, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 1.342 (bs, 1H, OH*), 1.469-1.604 (m, 3H, 2'-H, OH), 1.631-1.773 (m, 2H, 1'-H), 2.428-2.588 (m, 2H, 8-H, 3a-H), 2.490 (dd, J = 14.4 Hz, 4.1 Hz, 1H, 3-H), 2.599 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 3-H), 3.086-3.154 (m, 1H, 8-H), 3.429 (d, J = 16.5 Hz, 1H, 6-H*), 3.447 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 6-H), 3.630 (m, 1H, CH₂OH), 3.695 (m, 1H, CH₂OH), 4.333 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 6-H), 4.450-4.551 (m, 3H, 4-H*, 8a-H, 6-H*), 4.681 (m, 1H, 4-H), 5.003 (m, 1H, C=CH₂), 5.072 (m, 1H, C=CH₂*), 5.086 (m, 1H, C=CH₂), 5.086 (d, J = 12.3 Hz, CO₂CH₂Ph*), 5.129 (d, J = 12.3 Hz, CO₂CH₂Ph), 5.185 (d, J = 12.3 Hz, CO₂CH₂Ph), 5.244 (d, J = 12.3 Hz, CO₂CH₂Ph*), 5.275 (m, 1H, C=CH₂*), 7.320-7.411 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): δ = 21.03 (C-1'), 21.11 (C-1'*), 28.68 (C-2'), 28.82 (C-2'*), 32.97 (C-3), 33.10 (C-3*), 38.60 (C-8), 38.66 (C-8*), 46.04 (C-6), 46.21 (C-6*), 49.07 (C-3a), 49.56 (C-3a*), 51.69 (C-4), 52.08 (C-4*), 61.78 (CH₂OH*), 61.92 (CH₂OH), 67.66 (CO₂CH₂Ph*), 67.71 (CO₂CH₂Ph), 78.11 (C-8a), 78.38 (C-8a*), 116.75 (C=CH₂), 117.35 (C=CH₂*), 127.83/128.14/128.50 (CH aromatisch), 128.11/128.33/128.62 (CH aromatisch*), 136.33 (C-quart., aromatisch), 138.69 (C=CH₂*), 138.96 (C=CH₂), 155.58 (CO₂CH₂Ph*), 156.37 (CO₂CH₂Ph), 174.47 (C-2*), 174.58 (C-2).- **IR** (Film): ν = 3461, 3065, 3039, 3009, 2941, 2880, 1779, 1685, 1460, 1409, 1350, 1312, 1260, 1199, 1093, 1012, 978, 910, 741, 701 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 359.1 (0.52) [M⁺], 300.1 (3.39) [M⁺ΔC₃H₆OH], 256.1 (7.71) [M⁺ΔC₃H₆OHΔCO₂], 91.1 (100) [C₇H₇⁺]-. **HRMS** (C₂₀H₂₅NO₅): ber. 359.17327, gef. 359.17344.



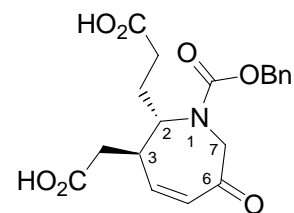
182

(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(3-Hydroxy-propyl)-2,7-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (182):

145 mg (0.40 mmol) **181** in 12 mL CH₂Cl₂_{abs.} werden im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt und bis zur Blaufärbung mit Ozon behandelt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bis zur Entfärbung mit O₂ gewaschen und nach Zugabe von 146 µL (5.0 eq., MG = 62.13 g/mol, ρ = 0.85 g/cm³) DMS über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NaHCO₃ Lösung versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Chloroform) erhält man 86 mg (59 % der theoretischen Ausbeute) **182** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Methanol/Chloroform 1:5) = 0.49; $[\alpha]_D^{20} = -14.39$ (c = 0.37, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.396-1.780 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 2.240-2.953 (m, 4H, 3a-H, 8-H, OH), 2.561 (dd, *J* = 17.8 Hz, 9.3 Hz, 1H, 3-H), 3.025 (dd, *J* = 17.8, 5.8 Hz, 3-H), 3.170 (dd, *J* = 17.8, 6.0 Hz, 3-H*), 3.450-3.808 (m, 3H, 6-H, 3'-H), 4.128-4.562 (m, 3H, 4-H, 8a-H 6-H), 5.107 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.137 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.197 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.240 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 7.278-7.402 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (75MHz, CDCl₃): δ = 28.27/28.35 (C-1', C-2'), 34.75 (C-3), 34.84 (C-3*), 46.71 (C-3a), 46.74 (C-8), 51.46 (C-6), 58.07 (C-4), 61.87 (CH₂OH*), 62.10 (CH₂OH), 68.25 (CO₂CH₂Ph), 68.57 (CO₂CH₂Ph*), 76.18 (C-8a), 77.27 (C-8a*), 128.02/128.56/128.71 (CH aromatisch), 128.67/128.82 (CH aromatisch*), 135.67 (C-quart., aromatisch), 156.36 (CO₂CH₂Ph), 174.10 (C-2), 202.47 (C-7).- **IR** (Film): ν = 3480, 3015, 2936, 1782, 1699, 1495, 1412, 1349, 1278, 1215, 1175, 1093, 1056, 1020, 754 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): *m/z* (%) = 361.1 (8.42) [M⁺], 258.0 (4.44) [M⁺ΔC₃H₆OHΔCO₂], 230.1 (7.96) [M⁺ΔC₃H₆OHΔCO₂ΔCO], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].- **HRMS** (C₁₉H₂₃NO₆): ber. 361.15254, gef. 361.15243.

**184**

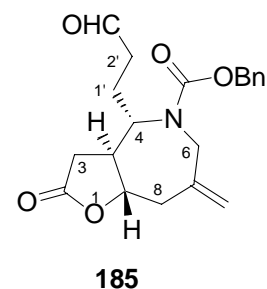
(Z)-(2*S*,3*R*)-2-(2-Carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-6-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-azepin-1-carbonsäure-benzyl-ester (184):

75 mg (0.21 mmol) **182** in 2 mL Aceton werden im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und mit 646 µl gesättigter NaHCO₃ Lösung, 4 mg NaBr (0.05 mol%, MG = 102.89 g/mol) und 1 mg (0.01 mol%, MG = 156.25 g/mol) TEMPO versetzt. Nach portionsweiser Zugabe von 99 mg (2.0 eq., MG = 232.41 g/mol) Trichlorisocyanursäure wird das Eisbad entfernt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Isopropanol versetzt, der farblose Niederschlag über Celite abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit 10%iger Na₂CO₃ Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 1N HCl auf pH = 1 gebracht und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhält 74 mg (94 % der theoretischen Ausbeute) **184** als farblosen Feststoff.

R_f (SiO₂, Chloroform/Methanol 5:1) = 0.21 (lang gezogener Spot).

¹H-NMR (600MHz, CD₃OD/CD₃CO₂D): δ = 1.839 (m, 1H, CH₂CH₂CO₂H), 2.030-2.118 (m, 1H, CH₂CH₂CO₂H), 2.365-2.412 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂H), 2.565 (dd, J = 16.6, 8.9 Hz, 1H, CH₂CO₂H*), 2.595 (dd, J = 16.6, 9.5 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.773 (dd, J = 16.6, 3.4 Hz, 1H, CH₂CO₂H*), 2.796 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.989 (m, 1H, 3-H), 3.802-3.893 (m, 1H, 7-H*), 3.887 (d, J = 17.3 Hz, 1H, 7-H), 4.083 (d, J = 17.3, Hz, 1H, 7-H), 4.121-4.242 (m, 1H, 2-H, 2-H*), 5.035 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.086 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.128 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.829 (ddd, J = 11.6, 1.8, 1.9 Hz, 1H, 5-H), 5.857 (ddd, J = 11.5, 1.5, 2.0 Hz, 1H, 5-H*), 6.451 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H, 4-H*), 6.462 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 7.246-7.359 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CD₃OD/CD₃CO₂D): δ = 26.96 (CH₂CH₂CO₂H), 27.06 (CH₂CH₂CO₂H*), 31.62 (CH₂CH₂ CO₂H*), 31.67 (CH₂CH₂CO₂H), 37.56 (CH₂CO₂H*), 37.80 (CH₂CO₂H), 41.47 (C-3), 53.31 (C-7), 58.11 (C-2), 68.83 (CO₂CH₂Ph), 69.00 (CO₂CH₂Ph*), 128.82/129.20/129.54 (CH aromatisch), 129.08/129.27/129.61 (CH aromatisch*), 131.45 (C-5), 137.56 (C-quart., aromatisch), 149.09 (C-4), 149.73 (C-4*), 158.54 (CO₂CH₂Ph), 158.69

($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 173.72/177.91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 170.76/176.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}^*$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}^*$), 204.59 (C-6), 205.10 (C-6*).- **IR** (Film): $\nu = 3430$ (sehr breit), 3219, 3061, 2920, 1728, 1709, 1690, 1675, 1451, 1414, 1349, 1170, 1020 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 376.2 (1.44) [M^+ (H/D-Austausch)], 91.1 (100) [C_7H_7^+].- **HRMS** ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$): ber. 375.13180, gef. 375.13119. ^[203]



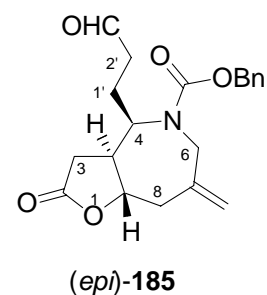
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (185):

40 μl (1.5 eq, MG = 126.93 g/mol, $\rho = 1.46 \text{ g/cm}^3$) Oxalylchlorid und 3.5 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ werden unter N_2 -Atmosphäre im Isopropanol/Trockeneisbad auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nach Zugabe von 65 μl (3.0 eq., MG = 78.13 g/mol, $\rho = 1.10 \text{ g/cm}^3$) DMSO mit 111 mg (0.31 mmol) **181**, gelöst in 3 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h in der Kälte gerührt und anschließend tropfenweise mit 215 μl (10.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 1.47 \text{ g/cm}^3$) $\text{NEt}_{3\text{abs}}$ versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 2 mL H_2O zugegeben und der Rückstand dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 85 mg (77 % der theoretischen Ausbeute) **185** als farbloses Öl und 6 mg (5 % der theoretischen Ausbeute) reisoliertes Startmaterial.

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:2) = 0.21; $[\alpha]_D^{20} = -18.00$ ($c = 0.20$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.685\text{-}1.878$ (m, 2H, 1'-H), 2.263-2.424 (m, 3H, 3a-H, 8-H, 2'-H), 2.458-2.632 (m, 1H, 2'-H), 2.534 (dd, $J = 17.2, 11.8 \text{ Hz}$, 3-H), 2.776 (dd, $J = 16.9, 8.3 \text{ Hz}$, 3-H*), 2.791 (dd, $J = 17.2, 8.5 \text{ Hz}$, 3-H), 2.947 (ddd, $J = 13.9, 3.3, 1.2 \text{ Hz}$, 8-H), 2.983 (ddd, $J = 13.8, 3.3, 1.3 \text{ Hz}$, 8-H*), 3.313 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 6-H*), 3.332 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 4.021 (ddd, $J = 10.7, 10.4, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, 4-H*), 4.105 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 4.137-

4.236 (m, 1H, 4-H), 4.175 (ddd, $J = 11.5, 9.6, 3.5$ Hz, 1H, 8a-H), 4.242 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 6-H*), 4.930 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 4.942 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.008 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.082 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.121 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2^*$), 5.124 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.230 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2^*$), 5.309 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 7.306-7.390 (m, 5H, CH aromatisch), 9.332 (m, 1H, CHO^*), 9.713 (m, 1H, CHO).- $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, CDCl_3): $\delta = 25.31$ (C-1'*), 25.41 (C-1'), 35.44 (C-3*), 35.49 (C-3), 39.63 (C-2'*), 40.05 (C-2'), 41.94 (C-8), 41.98 (C-8*), 46.57 (C-6), 46.77 (C-6*), 47.82 (C-3a), 47.96 (C-3a*), 56.95 (C-4*), 57.04 (C-4), 67.63 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 67.82 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 80.46 (C-8a), 80.56 (C-8a*), 118.95 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 119.40 ($\text{C}=\text{CH}_2^*$), 128.11/128.27/128.52 (CH aromatisch), 128.67/128.72/128.86 (CH aromatisch*), 135.96 (C-quart., aromatisch*), 136.15 (C-quart., aromatisch), 136.92 (C-7*), 137.58 (C-7), 155.14 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 156.83 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 174.45 (C-2*), 174.52 (C-2), 200.45 (CHO^*), 200.84 (CHO).- **IR** (Film): $\nu = 3500$ (breit), 3084, 3039, 2940, 2959, 2741, 1779, 1710, 1686, 1645, 1449, 1410, 1351, 1202, 1184, 1091, 1009, 918 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 357.2 (0.52) [M^+], 329.2 (1.97) [$\text{M}^+\Delta\text{CO}$], 300.1 (4.36) [$\text{M}^+\Delta\text{C}_2\text{H}_4\text{CHO}$], 256.2 (5.86) [$\text{M}^+\Delta\text{C}_2\text{H}_4\text{CHO}\Delta\text{CO}_2$], 222.1 (12.64) [$\text{M}^+\Delta\text{CO}_2\Delta\text{C}_7\text{H}_7$], 91.1 (100) [C_7H_7^+].-**HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$): ber. 357.15762, gef. 357.15765.



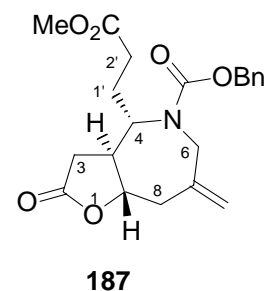
(3aS,4R,8aS)-(+)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((epi)-185):

23 μl (1.5 eq, MG = 126.93 g/mol, $\rho = 1.46$ g/cm³) Oxalylchlorid und 2 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ werden unter N_2 -Atmosphäre im Isopropanol/Trockeneis-bad auf -78 °C abgekühlt und nach Zugabe von 38 μl (3.0 eq., MG = 78.13 g/mol, $\rho = 1.10$ g/cm³) DMSO mit 65 mg (0.18 mmol) **181**, gelöst in 2 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h in der Kälte gerührt und anschließend tropfenweise mit 126 μl (10.0 eq., MG = 101.19 g/mol, $\rho = 1.47$ g/cm³) $\text{NEt}_{3\text{abs}}$ versetzt. Nach vollendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 2 mL H_2O zugegeben

und der Rückstand dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 51 mg (79 % der theoretischen Ausbeute) (*epi*)-**185** als farbloses Öl und 7 mg (11 % der theoretischen Ausbeute) reisoliertes Startmaterial.

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:2) = 0.28; $[\alpha]_D^{20} = +13.5$ ($c = 1.99$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): $\delta = 1.823$ - 1.995 (m, 2H, 1'-H), 2.373 - 2.656 (m, 6-H, 3-H, 8-H, 2'-H, 3a-H), 3.110 - 3.177 (m, 1H, 8-H*), 3.133 (ddd, $J = 15.8, 4.2, 1.8$ Hz, 8-H), 3.354 (d, $J = 15.7$ Hz, 6-H*), 3.396 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.2889 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.475 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 6-H*), 4.477 - 4.537 (m, 2H, 8a-H, 4-H*), 4.637 (ddd, $J = 12.2, 3.4, 3.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.026 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.040 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.094 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2^*$), 5.114 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.135 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.177 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.264 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 5.311 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2^*$), 7.316 - 7.411 (m, 5H, CH aromatisch), 9.620 (m, 1H, CHO*), 9.786 (m, 1H, CHO).- $^{13}\text{C-NMR}$ (151MHz, CDCl_3): $\delta = 16.97$ (C-1'), 17.06 (C-1'*), 32.92 (C-3), 32.99 (C-3*), 38.70 (C-8), 38.75 (C-8*), 39.89 (C-2'*), 40.26 (C-2'), 46.14 (C-6), 46.29 (C-6*), 48.43 (C-3a), 48.81 (C-3a*), 51.67 (C-4), 67.77 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 67.88 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 77.73 (C-8a), 77.88 (C-8a*), 117.78 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 118.36 ($\text{C}=\text{CH}_2^*$), $127.39/128.24/128.54$ (CH aromatisch), $128.31/128.56/128.65$ (CH aromatisch*), 136.16 (C-quart., aromatisch), 138.17 (C-7*), 138.49 (C-7), 155.43 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 156.37 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 174.23 (C-2*), 174.30 (C-2), 200.16 (CHO*), 200.40 (CHO).- **IR** (Film): $\nu = 3500$ (breit), 3037, 2941, 2845, 2715, 1778, 1719, 1682, 1445, 1403, 1311, 1199, 1090, 1004, 903 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 357.2 (0.52) [$\text{M}^{+\bullet}$], 300.1 (1.02) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{C}_2\text{H}_4\text{CHO}$], 222.1 (31.48) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{CO}_2\Delta\text{C}_7\text{H}_7$], 91.1 (100) [C_7H_7^+].-**HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$): ber. 357.15762, gef. 357.15729.



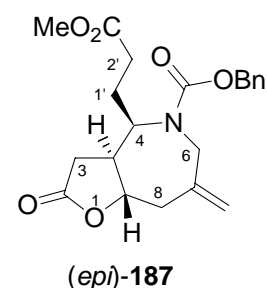
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]-azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (187):

84 mg (0.24 mmol) **185** werden in 8 mL Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Es werden 19 mg (0.6 eq., MG = 136.09 g/mol) KH₂PO₄ (gelöst in 600 µL H₂O), 33 mg (1.6 eq., MG = 90.44 g/mol) NaClO₂ und 38 µl (1.6 eq., ρ = 1.11 g/cm³, 30 %ig) H₂O₂ zugegeben und die resultierende gelbe Lösung 5 h in der Kälte gerührt. Nach Zugabe von 60 mg (2.0 eq., MG = 126.04 g/mol) Na₂SO₃ und weiteren 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 2 mL Wasser zugesetzt und mit 1N KHSO₄ auf pH = 1 gebracht. Die Reaktionsmischung wird fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingengt. Man erhält 91 mg (>100 % der theoretischen Ausbeute) der entsprechenden Carbonsäure als farblosen Feststoff. Der Rückstand wird unter N₂-Atmosphäre in 3 mL MeOH_{abs.} und 6 mL Benzol_{abs.} gelöst und tropfenweise mit 132 µl (1.1 eq., 2 M Lösung in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mittels Kühlfalle eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 66 mg (72 % der theoretischen Ausbeute) **187** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.26; $[\alpha]_D^{20} = -14.19$ (c = 1.05, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 1.729-1.847 (m, 2H, 1'-H*), 1.796 (dddd, J = 6.4, 14.3, 3.7, 7.2 Hz, 1H, 1'-H), 1.865 (dddd, J = 7.5, 3.3, 14.2, 7.3 Hz, 1H, 1'-H), 2.291-2.466 (m, 4H, 8-H, 3a-H, 2'-H), 2.484 (dd, J = 16.9, 11.6 Hz, 1H, 3-H*), 2.545 (dd, J = 17.1, 12.0 Hz, 1H, 3-H), 2.783 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H, 3-H*), 2.800 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 1H, 3-H), 2.963 (ddd, J = 13.9, 3.3, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 3.001 (ddd, J = 13.9, 3.5, 1.2 Hz, 1H, 8-H*), 3.343 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 6-H), 3.566 (s, 3H, CO₂CH₃*), 3.661 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.096 (ddd, J = 11.0, 9.6, 3.7 Hz, 1H, 4-H*), 4.105 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 6-H), 4.168-4.217 (m, 1H, 8a-H*), 4.199 (ddd, J = 11.4, 9.7, 3.3 Hz, 1H, 8a-H), 4.248 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 6-H*), 4.282 (ddd, J = 10.7, 3.2, 10.5 Hz, 1H, 4-H), 4.949 (m, 1H, C=CH₂), 5.017 (m, 1H, C=CH₂), 5.097 (d, J = 12.1 Hz,

CO₂CH₂Ph*), 5.107 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.132 (m, 1H, C=CH₂*), 5.133 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.241 (m, 1H, C=CH₂*), 7.323-7.404 (m, 5H, CH aromatisch).- ¹³C-NMR (151MHz, CDCl₃): $\delta = 28.33$ (C-1'*), 28.41 (C-1'), 30.02 (C-2'*), 30.22 (C-2'), 35.44 (C-3*), 35.46 (C-3), 41.97 (C-8), 42.01 (C-8*), 46.63 (C-6), 46.84 (C-6*), 47.80 (C-3a), 47.86 (C-3a*), 51.74 (CO₂CH₃), 57.09 (C-4), 57.35 (C-4*), 67.70 (CO₂CH₂Ph *), 67.80 (CO₂CH₂Ph), 80.45 (C-8), 80.59 (C-8a*), 118.85 (C=CH₂), 119.32 (C=CH₂*), 128.17/128.34/128.51 (CH aromatisch), 128.23/128.36/128.63 (CH aromatisch*), 135.97/136.96 (C-7*, C-quart., aromatisch*), 136.15/137.65 (C-7, C-quart., aromatisch), 155.17 (CO₂CH₂Ph *), 156.74 (CO₂CH₂Ph), 173.07/174.45 (C-2*, CO₂CH₃*), 173.39/174.57 (C-2, CO₂CH₃).- IR (Film): $\nu = 3071, 3025, 2941, 2848, 1772, 1720, 1681, 1640, 1441, 1402, 1346, 1193, 1090, 1009, 912$ cm⁻¹.- MS (EI-MS): m/z (%) = 387.2 (1.16) [M⁺], 252.1 (24.04) [M⁺ΔCO₂CH₂Ph], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].- HRMS (C₂₁H₂₅NO₆): ber. 387.16819, gef. 387.16820.



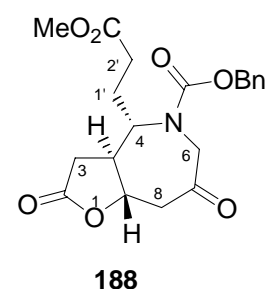
(3aS,4R,8aS)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]-azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((epi)-187):

44 mg (0.12 mmol) **185** werden in 4 mL Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Es werden 10 mg (0.6 eq., MG = 136.09 g/mol) KH₂PO₄ (gelöst in 315 μL H₂O), 17 mg (1.6 eq., MG = 90.44 g/mol) NaClO₂ und 20 μl (1.6 eq., $\rho = 1.11$ g/cm³, 30 %ig) H₂O₂ zugegeben und die resultierende gelbe Lösung 5 h in der Kälte gerührt. Nach Zugabe von 31 mg (2.0 eq., MG = 126.04 g/mol) Na₂SO₃ und weiteren 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 1 mL Wasser zugesetzt und mit 1N KHSO₄ auf pH = 1 gebracht. Die Reaktionsmischung wird fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und eingengt. Man erhält 51 mg (>100 % der theoretischen Ausbeute) der entsprechenden Carbonsäure als farblosen Feststoff. Der Rückstand wird unter N₂-Atmosphäre in 1.7 mL MeOH_{abs.} und 3.4 mL Benzol_{abs.} gelöst und tropfenweise mit 75 μl (1.1 eq., 2 M Lösung in Diethylether) Trimethyl-silyldiazomethan versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mittels

Kühlfalle eingengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 40 mg (84 % der theoretischen Ausbeute) (*epi*)-**187** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.28; $[\alpha]_D^{20} = +9.16$ (c = 1.19, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 1.849-2.008 (m, 2H, 1'-H), 2.235-2.382 (m, 2H, 2'-H), 2.412-2.651 (m, 4H, 3-H, 3a-H, 8-H), 3.105-3.178 (m, 2H, 8-H, 8-H*), 3.411 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 6-H), 3.610 (s, 3H, CO₂CH₃*), 3.671 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.298 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 6-H), 4.456-4.564 (m, 4H, 4-H*, 6-H*, 8a-H*, 8a-H), 4.668 (ddd, J = 12.2, 3.5, 3.7 Hz, 1H, 4-H), 5.015 (m, 1H, C=CH₂), 5.087 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.093 (m, 1H, C=CH₂*), 5.103 (m, 1H, C=CH₂), 5.134 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.174 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.203 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.314 (m, 1H, C=CH₂*), 7.318-7.407 (m, 5H, CH aromatisch).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): δ = 20.12 (C-1'), 20.16 (C-1'*), 30.30 (C-2'*), 30.50 (C-2'), 32.89 (C-3), 32.99 (C-3*), 38.63 (C-8), 38.75 (C-8*), 46.11 (C-6), 46.30 (C-6*), 48.56 (C-3a), 48.90 (C-3a*), 51.67 (C-4), 51.83 (CO₂CH₃*), 51.85 (CO₂CH₃), 51.94 (C-4*), 67.80 (CO₂CH₂Ph *), 67.82 (CO₂CH₂Ph), 77.85 (C-8a), 78.01 (C-8a*), 117.47 (C=CH₂), 118.24 (C=CH₂*), 127.92/128.20/128.53 (CH aromatisch), 128.07/128.32/128.62 (CH aromatisch*), 136.18 (C-quart., aromatisch*), 136.21 (C-quart., aromatisch), 138.24 (C-7*), 138.61 (C-7), 155.47 (CO₂CH₂Ph*), 156.31 (CO₂CH₂Ph), 172.89/174.26 (C-2, CO₂CH₃*), 173.05/174.34 (C-2, CO₂CH₃).- **IR** (Film): ν = 3085, 3058, 2979, 2873, 1765, 1712, 1674, 1625, 1441, 1422, 1400, 1341, 1309, 1194, 1138, 1005, 894 cm⁻¹.- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 387.2 (1.16) [M⁺], 252.1 (37.05) [M⁺ΔCO₂CH₂Ph], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].-**HRMS** (C₂₁H₂₅NO₆): ber. 387.16819, gef. 387.16776.



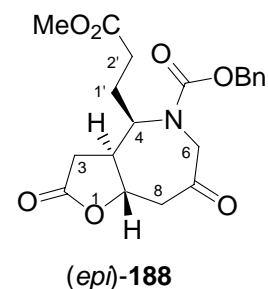
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2,7-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (188):

54 mg (0.14 mmol) **187** werden in 7 mL CH₂Cl₂_{abs.} gelöst und nach Abkühlung auf -78 °C im Isopropanol/Trockeneisbad bis zur Blaufärbung mit O₃ umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit O₂ gespült, mit 51 µL (5.0 eq., MG = 62.13 g/mol, ρ = 0.85 g/cm³) DMS versetzt und nach Aufsetzen eines Trockenrohrs über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lsg. wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 39 mg (72 % der theoretischen Ausbeute) **188** als farbloses Öl.

R_f (SiO₂, Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.14; $[\alpha]_D^{20} = -15.70$ (c = 0.62, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 1.792-1.924 (m, 2H, 1'-H), 2.314-2.581 (m, 3H, 2'-H, 3a-H), 2.491 (dd, $J = 16.9, 11.4$ Hz, 1H, 3-H*), 2.559 (dd, = $J = 17.8, 8.9$ Hz, 1H, 8-H), 2.577 (dd, $J = 17.0, 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.644 (dd, $J = 17.5, 8.0$ Hz, 1H, 8-H*), 2.781 (dd, $J = 16.9, 8.0$ Hz, 1H 3-H*), 2.806 (dd, $J = 17.0, 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.031 (dd, $J = 17.8, 6.1$ Hz, 1H, 8-H), 3.170 (dd, $J = 17.5, 7.1$ Hz, 1H, 8-H*), 3.522-3.619 (m, 1H, 6-H), 3.577 (s, 3H, CO₂CH₃*), 3.643 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.227 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, 6-H), 4.257 (ddd, $J = 9.5, 11.0, 3.9$ Hz, 1H, 4-H*), 4.360-4.440 (m, 2H, 4-H, 8a-H), 4.431 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, 6-H*), 12.060 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph), 5.156 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph*), 5.187 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CO₂CH₂Ph).- **¹³C-NMR** (151MHz, CDCl₃): δ = 26.32 (C-1'*), 26.40 (C-1'), 29.89 (C-2'*), 30.07 (C-2'), 34.44 (C-3), 34.49 (C-3*), 46.22 (C-3a), 46.32 (C-8*), 46.45 (C-3a*), 46.71 (C-8), 51.45 (C-6*), 51.56 (C-6), 51.84 (CO₂CH₃), 57.88 (C-4), 58.20 (C-4*), 68.25 (CO₂CH₂Ph), 68.65 (CO₂CH₂Ph*), 76.05 (C-8a), 76.10 (C-8a*), 128.02/128.54/128.68 (CH aromatisch), 128.51/128.76 (CH aromatisch*), 135.44 (C-quart., aromatisch*), 135.63 (C-quart., aromatisch), 155.98 (CO₂CH₂Ph*), 156.30

($\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 172.76/173.76 (C-2*, $\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3^*$), 173.02/173.85 (C-2, $\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3$), 202.09 (C-7), 203.17 (C-7*).- **IR** (Film): $\nu = 3560$ (breit), 3061, 3020, 2921, 2910, 2825, 1770, 1731, 1705, 1695, 1489, 1426, 1405, 1341, 1170, 1004 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 389.2 (13.99) [$\text{M}^{+\bullet}$], 254.1 (16.72) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$], 226.1 (11.07) [$\text{M}^{+\bullet}\Delta\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}\Delta\text{CO}$], 91.1 (100) [C_7H_7^+].-**HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$): ber. 389.14745, gef. 389.14701.



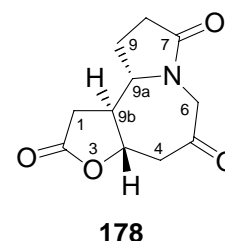
(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*] azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((epi)-188):

40 mg (0.10 mmol) **187** werden in 5 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ gelöst und nach Abkühlung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ im Isopropanol/Trockeneisbad bis zur Blaufärbung mit O_3 umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit O_2 gespült, mit 38 μL (5.0 eq., $\text{MG} = 62.13\text{ g/mol}$, $\rho = 0.85\text{ g/cm}^3$) DMS versetzt und nach Aufsetzen eines Trockenrohrs über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1) erhält man 29 mg (72 % der theoretischen Ausbeute) **188** als farbloses Öl.

R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.16; $[\alpha]_D^{20} = +11.73$ ($c = 0.49$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): $\delta = 1.798\text{-}1.952$ (m, 1H, 1'-H), 1.999-2.133 (m, 1H, 1'-H), 2.243-2.365 (m, 2H, 2'-H), 2.522 (dd, $J = 13.7, 16.7\text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 2.611 (dd, $J = 12.0, 16.8\text{ Hz}$, 1H, 8-H), 2.665 (dd, $J = 16.7, 7.1\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 2.709-2.797 (m, 1H, 3a-H), 3.079-3.131 (m, 1H, 8-H*), 3.080 (dd, $J = 16.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H, 8-H), 3.434 (d, $J = 18.0\text{ Hz}$, 1H, 6-H*), 3.475 (d, $J = 17.6\text{ Hz}$, 1H, 6-H), 4.400-4.461 (m, 8a-H*), 4.494 (ddd, $J = 12.0, 1.8, 10.3\text{ Hz}$, 1H, 8a-H), 4.568 (d, $J = 18.0\text{ Hz}$, 1H, 6-H*), 4.660-4.726 (m, 1H, 4-H*), 4.787 (ddd, $J = 12.3, 4.6, 3.5\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 5.146 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.175-5.243 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 5.211 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.301-7.423 (m, 5H, CH aromatisch).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (151MHz, CDCl_3): $\delta = 19.46$ (C-1'), 19.61 (C-1'*), 29.96 (C-2'*), 30.16 (C-2'), 32.61 (C-3), 32.81 (C-3*), 46.92 (C-8), 47.21 (C-8*), 49.76 (C-3a), 50.08 (C-3a*), 51.63 (C-6), 51.72 (C-6*), 52.02 (CO_2CH_3), 52.40 (C-4), 52.54 (C-4*), 68.32 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 68.54 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$), 74.52 (C-8a), 74.60 (C-8a*), 127.96/128.50/128.68 (CH aromatisch), 128.23/128.54/128.76 (CH aromatisch*), 135.61 (C-quart., aromatisch), 155.73 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 172.50/173.22 (C-2, CO_2CH_3), 202.46 (C-7).- **IR** (Film): $\nu = 3570$ (breit), 3084, 2960, 2932, 2841, 1780, 1771, 1721, 1708, 1688, 1675, 1450, 1431, 1409, 1343, 1171, 1015 cm^{-1} .- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 389.2 (12.20) [M^+], 345.2 (3.02) [$\text{M}^+\Delta\text{CO}_2$], 254.1 (15.88) [$\text{M}^+\Delta\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$], 226.1 (18.52) [$\text{M}^+\Delta\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}\Delta\text{CO}$], 91.1 (100) [C_7H_7^+].-**HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$): ber. 389.14745, gef. 389.14710.



(3aS,9aS,9bS)-Hexahydro-3-oxa-6a-aza-cyclopenta[e]azulen-2,5,7-trion (178):

15 mg (0.04 mmol) **188** werden in 2 mL trockenem Ethylacetat gelöst und nach Zugabe von mg Pd/C 3 Tage bei Raumdruck mit H_2 hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:2, dann Methanol) erhält man ~6.5 mg (76 % der theoretischen Ausbeute) **178** als farblosen Feststoff.

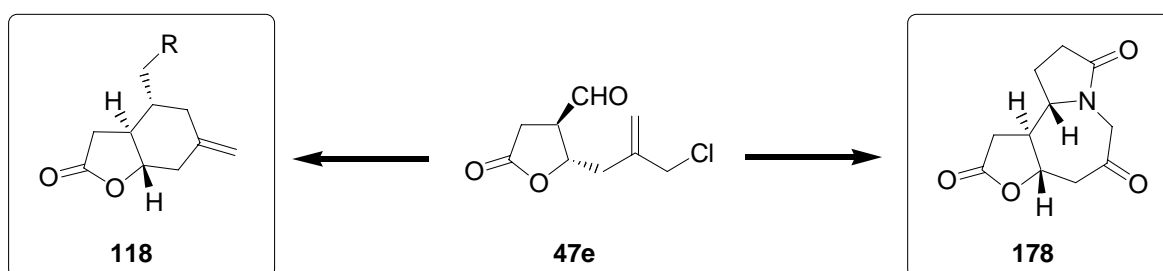
R_f (SiO_2 , Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.03.

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): $\delta = 1.851$ (dddd, $J = 13.2, 9.6, 4.0, 3.2$ Hz, 1H, 9-H), 2.375 (dddd, $J = 13.2, 10.2, 8.5, 8.3$ Hz, 1H, 9-H), 2.417-2.530 (m, 3H, 8-H, 9b-H, 1-H), 2.598 (ddd, $J = 17.6, 9.6, 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.760 (dd, $J = 15.3, 5.8$ Hz, 1H, 1-H), 2.890 (dd, $J = 17.0, 11.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.214 (dd, $J = 17.0, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.487 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.694 (ddd, $J = 9.9, 8.3, 3.2$ Hz, 1H, 9a-H), 4.525 (ddd, $J = 11.9, 9.8, 2.7$ Hz, 1H, 3a-H), 4.807 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 6-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (151MHz, CDCl_3): $\delta = 23.21$ (C-9), 28.67 (C-8), 33.42 (C-1), 47.00 (C-4), 52.30 (C-9b), 53.09 (C-6), 61.70 (C-9a), 77.81 (C-3a), 173.07

(C-2), 174.17 (C-7), 200.59 (C-5).- **MS** (EI-MS): m/z (%) = 223.1 (61.64) [$M^{+\bullet}$], 195.1 (4.90) [$M^{+\bullet}\Delta CO$].- **HRMS** ($C_{11}H_{13}NO_4$): ber. 223.09446, gef. 223.08420.

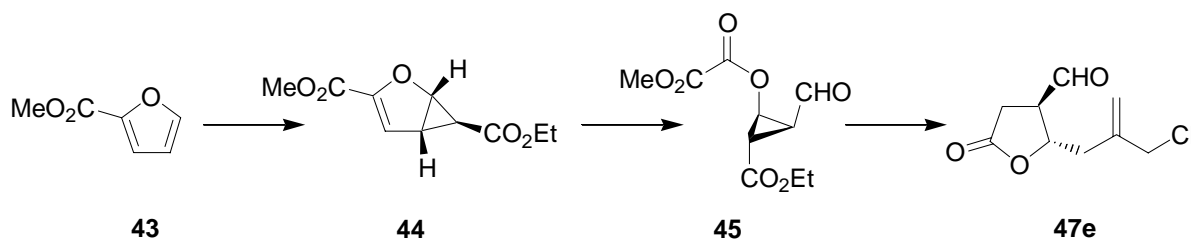
D Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer neuen, flexiblen Methode zur Synthese bicyklischer *anti*-(5,6)- γ -Butyrolactone, sowie der Aufbau eines trizyklischen Stemoamid-Analogons ausgehend vom Chlor-funktionalisierten Lacton **47e** (Schema 74).



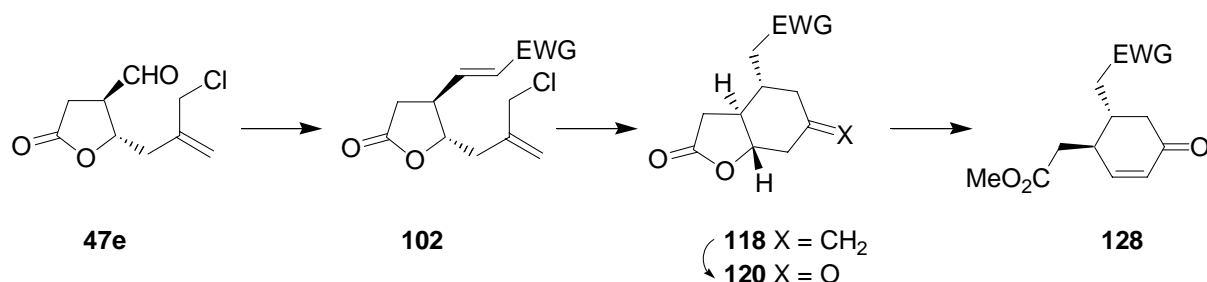
Schema 74. Darstellung bi- und trizyklischer γ -Butyrolacton-Naturstoffanaloga ausgehend vom Chlor-funktionalisierten, *anti*-2,3-disubstituierten γ -Butyrolacton **47e**.

Die asymmetrische Synthese des als zentralen Baustein dienenden, *anti*-2,3-disubstituierten γ -Butyrolactons **47e** gelang in einer dreistufigen Sequenz ausgehend von Furan-2-carbonsäuremethylester **43** (Schema 75). Eine regio-, diastereo-, und enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung von **43** lieferte zunächst Bicyklus **44**, der nach Ozonolyse der verbliebenen C=C-Doppelbindung in den Cyclopropylcarbaldehyd **45** überführt werden konnte. Eine hoch diastereoselektive Sakurai-Allylierung mit 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen gefolgt von einer basen-induzierten Retroaldol-Lactonisierungs-Kaskade ermöglichte die Darstellung des Chlor-funktionalisierten γ -Butyrolactons **47e**.



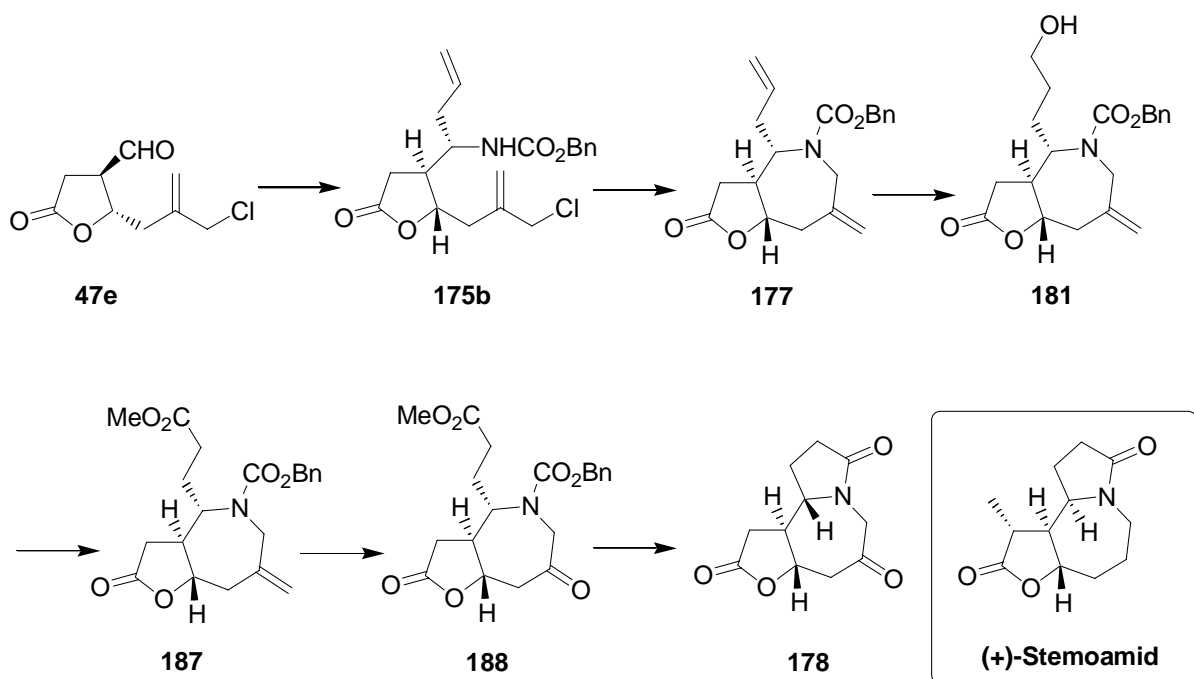
Schema 75. Darstellung des Chlor-funktionalisierten γ -Butyrolactonaldehyds **47e**.

Im ersten Teil der Arbeit wurde γ -Butyrolacton **47e** durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion selektiv und in guten bis sehr guten Ausbeuten in die Olefine **102** überführt (Schema 76). Eine anschließende Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalzyklisierung verlief hoch diastereoselektiv und ermöglichte den Aufbau des *anti*-(5,6)-Bizyklus **118**, der einen interessanten Baustein für die Darstellung biologisch aktiver Elemanolid-Naturstoff-Analoga darstellt. Eine ozonolytische Spaltung der C=C-Doppelbindung lieferte Keton **120**, das durch basen-katalysierte Lactonöffnung den Zugang zum *anti*-disubstituierten Cyclohexenon **128** ermöglichte.



Schema 76. Aufbau bizyklischer γ -Butyrolactone durch Tributylzinnhydrid vermittelte Radikalzyklisierung.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zur Darstellung des trizyklischen Grundgerüsts von Stemoamid durchgeführt (Schema 77). Dabei gelang durch eine diastereoselektive Alkylierung eines aus Lacton **47e** mittels Bortrifluor-Etherat dargestellten Biscarbamats die Darstellung des Homoallylamins **175b**. Die folgende Ringanellierung zum siebengliedrigen Aza-Zyklus **177** gelang sowohl basen-katalytisch als auch unter Pd(0)-Katalyse und erlaubte nach regioselektiver Hydroborierung der monosubstituierten Doppelbindung mit Catecholboran in Gegenwart katalytischer Mengen Wilkinson-Katalysator die Darstellung des primären Alkohols **181**. Eine zweistufige Oxidation der primären Hydroxy-Funktionalität von **181** gefolgt von einer Veresterung der resultierten Carbonsäure lieferte Lacton **187**, das nach Ozonolyse der verbleibenden C=C-Doppelbindung ins Keton **188** überführt werden konnte. Eine abschließende Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe resultierte in einer intramolekularen Lactamisierung und ermöglichte so den Aufbau des trizyklischen Stemoamid-Analogons **178**.



Schema 77. Mehrstufige Synthese des trizyklischen Stemoamid-Analogons **178** ausgehend von γ -Butyrolacton **47e**.

E Literaturverzeichnis

- [1] Hentschel, U.; Ziebuhr, W.; Hacker J. *Biospektrum* Sonderausgabe 8. Jahrgang.: Proteomics & Drug Development, S. 489.
- [2] Wermuth, C. H. in *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2. Auflage; Elsevier: Oxford, **2003**; S. 91.
- [3] (a) Nicolaou, K. C.; Baran, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2678; (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46.
- [4] (a) Koch, S. S.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725; (b) Grimm, E. L.; Reissig, H. U. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 242.
- [5] (a) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. in *Enantiomerically pure γ -Butyrolactones in Natural Product Synthesis* (Ed.: Atta-ur-Rahman); Elsevier Science Publ. B. V.: Amsterdam, **1995**; S. 687; (b) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96.
- [6] (a) Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157; (b) Fischer, N. H.; Olivier, E. J.; Fischer, H. D. in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Eds.: Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.); Springer: Wien, **1979**; Vol. 38, S. 47; (c) Grieco, P. A.; *Synthesis*, **1975**, 67.
- [7] (a) Crawforth, J. M.; Rawlings, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6345; (b) Crawforth, J. M.; Fawcett, J.; Rawlings, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1721.
- [8] Kleiner, E. M.; Pilner, S. A.; Soifer, V. S.; Onoprienko, V. V.; Balasheva, T. A.; Rozynov, B. V. *Khoklov Bioorg. Khim.* **1976**, *2*, 1142.
- [9] Mori, K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3107.
- [10] Mori, K.; Yamane, K. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2919.
- [11] (a) Stitch, S. R.; Funke, C. W.; Groen, M. B.; Leemhuis, J.; Toumba, J. K.; Vink, J.; Woods, G. F. *Nature* **1980**, *287*, 738; (b) Walters, A. P.; Knowler, J. T. *J. Reprod. Fertil.* **1982**, *66*, 379; (c) Mousavi, Y.; Adlercreutz, H. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1992**, *41*, 615.
- [12] (a) Eich, E.; Pommier, Y.; Pertz, H.; Kaloga, M.; Schulu, J.; Fesen, M. R.; Mazumder, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 86; (b) Vlietinck, A. J.; DeBruyne, T.; Apers, S.; Pieters, L. A. *Planta Med.* **1998**, *64*, 97; (c) Cho, J. Y.; Kim, A. R.; Yoo, E. S.; Baik, K. U.; Park, M. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 1267.

- [13] (a) Ayres, D. C.; Loike, J. D. *Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties*; Cambridge University Press: Cambridge, **1990**; (b) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 1; (c) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 43.
- [14] (a) Issell, B. F.; Muggia, F. M.; Carter, S. K. *Etoposide (VP-16). Current Status and New Developments*; Academic Press: New York, **1984**; (b) Stähelin, H. F.; von Wartburg, A. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5; (c) Imbert, T. F. *Biochimie* **1998**, *5*, 205.
- [15] (a) Zopf, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *324*, 39; (b) Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8297.
- [16] Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738.
- [17] Brecht-Foster, A.; Fitremann, J.; Renaud, P. *Helv. Chim. Act.* **2002**, *85*, 3965.
- [18] (a) Lee, K.-H.; Meck, R.; Piantadosi, C.; Huang, E.-S. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 299; (b) Lee, K.-H.; Huang, E.-S.; Piantadosi, C.; Pagano, J.; Geissman, T. A. *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649; (c) Cacallito, J. in *Medicinal Chemistry* (Ed.: Sute, C. M.); Wiley: New York, **1951**; Vol. 1, S. 221.
- [19] Dahlgren, R. M. T.; Clifford, H. T.; Yeo, P. F. *The Families of the Monocotyledons. Structure Evolution and Taxonomy*; Springer: Berlin, **1985**.
- [20] (a) Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C. F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457; (b) Shinozaki, H.; I'shida, M. *Brain. Res.* **1985**, *332*, 33; (c) Ye, Y.; Qin, G. W.; Xu, R. S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205.
- [21] (a) Pilli, R. A.; Ferriera de Oliviera, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117; (b) Ye, Y.; Qin, G. W.; Xu, R. S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665; (c) Wu, C.-A. US Pat. Appl. 20020192256, **2002**.
- [22] Hinman, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7751.
- [23] Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1997**, *71*, 129 und die dort zitierte Literatur.
- [24] Patkar, S. A.; Rasmussen, U.; Diamant, B. *Agents Actions* **1979**, *9*, 53.
- [25] (a) Lytton, J., Westlin, M.; Hanley, M. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17067; (b) Caspersen, C.; Treiman, M. *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 31.
- [26] Sagara, Y.; Wade, J. B.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 1286.
- [27] Treiman, N.; Caspersen, C.; Christensen, S. B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 131 und die dort zitierte Literatur.
- [28] Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996.

- [29] Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman and Hall: London, **1991**; Vol. 1, S. 476.
- [30] Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.-S.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.
- [31] Für Übersichtsartikel siehe Referenz [6a], [6b], [5a] und [5b].
- [32] Für kürzlich erschienene Beispiele siehe: (a) Donate, P. M.; Frederico, D.; da Silva, R.; Constantino, M. G.; Del Ponte, G.; Bonatto, P. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3253; (b) Enholm, E. J.; Bhardawaj, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3763; (c) Uenishi, J.; Ohmi, M. *Heterocycles* **2003**, *61*, 365; (d) Pansare, S. V.; Shinkre, B. A.; Bhattacharyya, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8985; (e) Zhang, Q.; Lu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604; (f) Kiegiel, J.; Nowacki, J.; Tarnowska, A.; Stachurska, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4003; (g) Gagnier, S. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1525; (h) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680; (i) Chatani, N.; Tobisu, M.; Asami, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7160.
- [33] Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.
- [34] Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229.
- [35] Seebach, D. *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259.
- [36] Review: Hoppe, D. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930.
- [37] (a) Özlügedik, M.; Kristensen, J.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 414; (b) Paulsen, H.; Graeve, C.; Hoppe, D. *Synthesis* **1996**, 141; (c) Zschage, O.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657; (d) Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67.
- [38] (a) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14371; (b) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
- [39] Donor-Akzeptor substituierte Cyclopropane: Reviews: a) Reißig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151; (b) Reißig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73; kürzlich erschienene Beispiele: (c) Patra, P. K.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4195; (d) Ullmann, A.; Gruner, M.; Reißig, H.-U. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 187.
- [40] (a) Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315; (b) Chhor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, S.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260.
- [41] Böhm, C. Dissertation, Universität Regensburg, **2001**.
- [42] Wong, H.-F.; Brown, G. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 481 und die dort zitierte Literatur.

- [43] Ma, J.-Y.; Wang, Z.-T.; Xu, L.-S.; Xu, G.-J. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 113.
- [44] (a) Nosse, B. Dissertation, Universität Regensburg, **2004**; (b) Nosse, B.; Chhor, R. B.; Jeong, W. B.; Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 941.
- [45] (a) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *16*, 687; (b) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365 und die dort zitierte Literatur.
- [46] (a) Willuhn, G. *Deutsche Apotheker Zeitung* **1987**, *127*, 2511; (b) Kolodziej, H. *Deutsche Apotheker Zeitung* **1993**, *133*, 1795.
- [47] (a) Al Magboul, A. Z. I.; Bashir, A. K.; Khalid, S. A.; Farouk, A. *Filoterapia* **1997**, *68*, 83; (b) Robles, M.; Aregullin, M.; West, J. Rodriguez, E. *Planta Med.* **1995**, *61*, 199.
- [48] (a) Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3903; (b) Kupchan, S. M.; Eakin, N. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147; (c) Jisaka, M.; Ohigashi, H.; Takegawa, K.; Huffman, M. A.; Koshimizu, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 833; (d) Watanabe, M.; Yoshikoshi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 2833.
- [49] (a) Banerjee, A. K.; Vera, W. J.; Gonzalez, N. C.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4761; (b) Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. in *The Total Synthesis of Natural Products* (Ed.: ApSimon, J.); Wiley: New York, **1983**; Vol. 5, S. 93; (c) Friedrich, D.; Bohlmann, F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1369.
- [50] Jain, T.C.; Banks, C. M.; McCloskey, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 841.
- [51] (a) Rosselli, S.; Maggio, A.; Raccuglia, R. A.; Bruno, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2690; (b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461; (c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1401 und die dort zitierte Literatur.
- [52] Kröper, H. in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* (Ed.: Müller, E.), 4. Auflage; Thieme Verlag: Stuttgart, Band 6/2, S. 567 ff.
- [53] Enzymatische Reduktion: (a) Forzato, C.; Gandolfi, R.; Molinari, F.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1039 und die dort zitierte Literatur. Andere Reduktionen: (b) Nava-Salgado, V. O.; Albores-Velasco, M. *J. Chem. Research* **1998**, 482; (c) Prodaza, K. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 293.
- [54] Ren, L.; Crudden, C. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1746.
- [55] (a) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4; (b) Hays, D. S.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8815.

- [56] (a) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Roos, G. H. P.; Canas, F.; Pierson, D. A.; Van Basten, A.; Müller, P.; Polleux, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4507; (b) Müller, P.; Polleux, P. *Helv. Chim. Act.* **1994**, *77*, 645.
- [57] Eine Auswahl an Beispielen: (a) Lansbury, P. T.; La Clair, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4431; (b) Milhelcic, J.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 36; (c) Schlosser, M.; Kotthaus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 459; (d) Boffey, R.; Santagostino, M.; Whittingham, W. G.; Kilburn, J. *Chem. Commun.* **1998**, 1875.
- [58] Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361.
- [59] (a) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680; (b) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 753 und die dort zitierte Literatur.
- [60] Ishibashi, T.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6165.
- [61] Reviews: (a) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021; (b) Mikami, K. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 639; (c) Berrisford, D. J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1717.
- [62] (a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 932; (b) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243; (c) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 489.
- [63] (a) Braddock, D. C.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3591; (b) Braddock D. C.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1798; (c) Snider, B. B. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon: London, **1991**; Vol. 2, S. 527; (d) Johnston, N. I.; Kwass, J. A.; Beal, R. B.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5419; (e) Jackson, A. C.; Goldman, B. E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3988.
- [64] Beispiele für den Aufbau *anti*-verknüpfter Bicyklen via intramolekularer Lewissäure vermittelter Carbonyl-En-Reaktion: (a) Alcaide, B.; Pardo, C.; Rodriguez-Ranera, C.; Rodriguez-Vicente, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4205; (b) Andersen, N. H.; Hadley, S. W.; Kelly, J. D.; Bacon, E. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4144; (c) Roux, M.-C.; Wartski, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8445; (d) Andersen, N. H.; Uh, H.-S.; Smith, S. E.; Wuts, P. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 956.
- [65] Okachi, T.; Fujimoto, K.; Onaka, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1667.
- [66] (a) Karras, M.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7951; (b) Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 464. Versuche, die Zyklisierung von γ -Butyrolacton **47b** in Abwesenheit einer Lewissäure durch 4 Å Molekularsieb zu katalysieren, führten zur vollständigen Reisolierung des Startmaterials.
- [67] Yu, L.; Zhang, R.; Wang, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 2958.

- [68] Calas, R.; Dunogues, J.; Deleris, G.; Piscioti, F. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, C15.
- [69] Für einen Review über Allylsilane siehe: (a) Chaboud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173; (b) Fleming, I. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.); Pergamon: London, **1991**; Vol. 5, S. 563.
- [70] (a) Sarkar, T. K.; Andersen, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3513; (b) Andersen, N. H.; McCrae, D. A.; Grotjahn, D. B.; Gabhe, S. Y.; Theodore, L. J.; Ippolito, R. M.; Sarkar, T. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4069; (c) Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 521; (d) Molander, G. A.; Andrews, S. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3869.
- [71] (a) Cazes, B.; Colovray, V.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 627; (b) Lee, T. V.; Channon, J. A.; Cregg, C.; Porter, J. R.; Roden, F. S.; Yeoh, H. T.-L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5877; (c) Mikami, K.; Maeda, T.; Kishi, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5151; (d) Trost, B. M.; Fray, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4605; (e) Barbero, A.; Castreno, P.; Garcia, C.; Pulido, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7723; (f) Molander, G. A.; Andrews, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3115.
- [72] (a) Trost, B. M.; Vinent, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5680; (b) Clive, D. L. J.; Paul, C. C.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7028; (c) Majetich, G.; Defauw, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3833. Für Allgemeines zur Fluoridionen katalysierten Allylierung von Carbonylverbindungen mit Allylsilanen siehe: (d) Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043.
- [73] Beispiel für eine Allylierung mit Silan **83a**: Turks, M.; Fonquerne, F.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1053.
- [74] Beispiele für doppelte Allylierungen mit Silan **83a**: (a) Posner, G. H.; McRiner, A. J.; Paik, I.-H.; Sur, S.; Borstnik, K.; Xie, S.; Shapiro, T. A.; Alagbala, A.; Foster, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1299; (b) Posner, G. H.; Paik, I.-H.; Sur, S.; McRiner, A. J.; Borstnik, K.; Xie, S.; Shapiro, T. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1060; (c) Rychnovsky, S. D.; Fryszman, O.; Khire, U. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 41.
- [75] Majetich, G.; Nishidie, H.; Zhang, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 453.
- [76] Die Darstellung von 2-Diphenylmethylsilylmethyl-allyltrimethylsilan **83b** erfolgte ausgehend von 2-Trimethylsilylmethyl-prop-2-en-1-ol mittels Substitution des zuvor mesylierten primären Alkohols (siehe Referenz [79a]) mit Natriumiodid. Siehe: Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5023.
- [77] Eine Aufreinigung von Silan **83b** mittels Chromatographie (Aluminiumoxid, Kieselgel) sowie mittels Destillation führte stets zur partiellen Polymerisierung. Für

- die Sakurai-Allylierung mit Aldehyd **45** wurde Silan **83b** rasch über eine kleine Säule vorfiltriert und leicht verunreinigt weiter mit Aldehyd **45** eingesetzt.
- [78] Eine eindeutige Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie war aufgrund von nicht abtrennbaren Nebenprodukten nur schwer möglich. Die Identifikation erfolgte aus dem Massenspektrum, das eindeutig den gewünschten Massenpeak zeigte.
- [79] 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen **83c** ist kommerziell erhältlich (Petrov, A. D.; Nikishin, G. I. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* **1956**, 243.) und kann zudem in einer 4-Stufen-Synthese ausgehend von 2-Methyl-prop-2-en-ol im Multigramm-Maßstab hergestellt werden. Siehe: (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T.; Nanninga, T. N. *Org. Synth.* **1984**, 62, 58; (b) Referenz [72b].
- [80] Beispiele für Sakurai-Allylierungen mit 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen **83c**: (a) D'Aniello, F.; Géhanne, S.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5621; (b) D'Aniello, F.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5247.
- [81] Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnis erfolgte durch Vergleich der Integration der Aldehydpeaks aus dem ¹H-NMR-Spektrum. Das Hauptdiastereomer konnte mittels Kieselgelchromatographie angereichert werden (*dv* > 96:4).
- [82] (a) Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3063; (b) Fleming, I.; Newton, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 1805.
- [83] Reviews: (a) Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, 22, 253; (b) Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63.
- [84] Reviews: (a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237; (b) Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3263; (c) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.); Pergamon: London, **1991**; Vol. 4, S. 715; (d) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.); Pergamon: London, **1991**; Vol. 4, S. 779; (e) Zard, S. Z. in *Radical Reactions in Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2003**; (f) Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F. in *Org. React.* **1996**, 48, 301.
- [85] (a) Beckwith, A. L. J.; Blair, I. A.; Phillipou, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 26, 2251; (b) Beckwith, A. L. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484.
- [86] (a) Beckwith, A. L. J.; Roberts, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5893; (b) Beckwith, A. L. J.; Moad, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 472.
- [87] Clive, D. L. J.; Beaulieu, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 307.

- [88] (a) Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564; (b) Ueno, Y.; Moriya, O.; Chino, K.; Watanabe, M.; Okawara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 1351.
- [89] Stork, G.; Mook Jr., R.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741.
- [90] Review: Salom-Roig, X. J.; Denes, F.; Renaud, P. *Synthesis*, **2004**, 1903.
- [91] Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.
- [92] Bachi, M. D.; Bosch, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 641.
- [93] Reviews: (a) Bergelson, L. D.; Shemyakin, M. M. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 113; (b) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270; (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863; (d) Wadsworth Jr., W. S. *Org. React.* **1977**, *25*, 73.
- [94] Sasse, K. in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* (Ed.: Müller, E.), 4. Auflage; Thieme Verlag: Stuttgart, Band 12/1, S. 81.
- [95] (a) Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746; (b) Marshall, J. A.; Pike, M. T.; Carroll, R. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2933; (c) Soffer, M. D.; Burk, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 211.
- [96] (a) Oshima, K.; Takai, K.; Hotta, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417; (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4412.
- [97] (a) Lombardo L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293; (b) Furber, M.; Mander, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3339.
- [98] (a) Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384; (b) Olah, G. A.; Reddy, V. R.; Prakash, G. K. S.; *Synthesis* **1991**, 29.
- [99] Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856.
- [100] Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248.
- [101] Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.
- [102] (a) Hanson, J. R. *Synthesis* **1974**, 1; (b) Ho, T.-L. *Synthesis* **1979**, 1.
- [103] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- [104] Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
- [105] Review: Eymer, F.; Iorga, B.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, 185.
- [106] (a) Colvin, E. W.; Hamill, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151; (b) Colvin, E. W.; Hamill, B. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 869.
- [107] Die Darstellung von Dimethyl-diazomethylphosphonat erfolgte in 2 Schritten ausgehend von *N*-Bromomethylphthalimid. Siehe: Referenz [104].

- Neuere Methoden: (a) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1465; (b) Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540. Auf diese Weise konnte Dimethyl-diazomethylphosphonat entweder gar nicht oder in nur sehr geringer Ausbeute erhalten werden.
- [108] Die Darstellung von Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat erfolgte ausgehend vom käuflich erhältlichen Dimethyl-2-oxopropylphosphonat durch Diazotransfer mit Tosylazid in 83 % Ausbeute. Siehe: Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155.
- [109] (a) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521; (b) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
- [110] Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- [111] (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499; (b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733; Reviews: (c) Wadsworth, W. S. *Org. React.* **1977**, *25*, 73; (d) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87; (e) Kulkarni, Y. S. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 39; (f) Maryanoff, B.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- [112] (a) Chuang, C.-P.; Gallucci, J. C.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3210; (b) Chuang, C.-P.; Gallucci, J. C.; Hart, D. J.; Hoffman, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3218.
- [113] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- [114] Eine analoge Isomerisierung der Doppelbindung in Kombination mit einer Reduktion beobachtete Schall im Zuge seiner Diplomarbeit bei Pd-katalysierten Ringschlüssen zum Aufbau (5,7)-bicyklischer γ -Butyrolacton-Naturstoffe. Siehe: Schall, A. Diplomarbeit, Universität Regensburg, **2003**.
- [115] Diethylallylphosphonat wurde durch Umsetzung von Triethylphosphit und Allylbromid in 93 % Ausbeute dargestellt. Siehe: Dappen, M. S.; Pellicciari, R.; Natalini, B.; Monahan, J. B.; Chiorri, C.; Cordi, A. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 161 und die dort zitierte Literatur.
- [116] Wang, Y.; West, F. G. *Synthesis* **2002**, 99.
- [117] Review: Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- [118] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der jeweils diastereomeren Signale aus dem $^1\text{H-NMR}$ bestimmt.
- [119] Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310.
- [120] Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

- [121] Kramer, D. in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* (Ed.: Müller, E.), 4. Auflage; Thieme Verlag: Stuttgart, Band 7/2a, S. 729 ff.
- [122] Zarbin, P. H. G.; Yonashiro, M.; Perissini, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 583.
- [123] Übersichtsartikel: (a) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272; (b) Neumann, W. P. *Synthesis* **1987**, 665; (c) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*; Butterworth: London, **1987**; (d) RajanBabu, T. V. in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Eds.: Paquette, L.); Wiley: New York, **1995**, Vol. 7, S. 5016.
- [124] (a) Kuivila, H. G.; Menapace, L. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2165; (b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554; (c) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303; (d) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2796; (e) Terstiege, I.; Maleczka Jr., R. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 342.
- [125] (a) Neumann, W. P.; Peterseim, N. *React. Polym.* **1993**, *20*, 189; (b) Gerigke, U.; Gerlach, M.; Neumann, W. P.; Vieler, R.; Weintritt, V. *Synthesis* **1990**, 448; (c) Gerlach, M.; Jördens, F.; Kuhn, H.; Neumann, W. P.; Peterseim, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5971; (d) Dumartin, G.; Ruel, G.; Kharboutli, J.; Delmond, B.; Connil, M.-F.; Jousseume, B.; Pereyre, M. *Synlett* **1994**, 952.
- [126] Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S.-Y.; Luo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607.
- [127] (a) Light, J.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2957; (b) Rai, R.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6221.
- [128] (a) Vedejs, E.; Duncan, S. M.; Haight, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3046; (b) Clive, D. L. J.; Yang, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2607.
- [129] (a) Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188; (b) Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641; (c) Giese, B.; Kopping, B.; Chatgililoglu, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 681.
- [130] Mikami, S.; Fujita, K.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1853.
- [131] (a) Marks, J. N.; Gilbert, B. C.; Parsons, A. F.; Upeandran, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3137; (b) Takamatsu, S.; Katayama, S.; Hirose, N.; Naito, M.; Izawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7605.
- [132] (a) Studer, A.; Amrein, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3196; (b) Amrein, S.; Timmermann, A.; Studer, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2357.
- [133] Chatgililoglu, C.; Ballestri, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5017.

- [134] Castaing, M.; Pereyre, M.; Ratiert, M.; Blum, P. M.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1979**, 589 und die dort zitierte Literatur.
- [135] Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482.
- [136] Beispiele für 6-*endo*-Radikalzyklisierungen: (a) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759; (b) Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6607; (c) Zoretic, P. A.; Ramchandani, M.; Caspar, M. L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 915 und 923; (d) Lee, E. R.; Lakomy, I.; Bigler, P.; Scheffold, M. *Helv. Chim. Act.* **1991**, *74*, 146; (e) Chen, L.; Gill, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2593; (f) Kametani, T.; Honda, T. *Heterocycles* **1982**, *31*, 1861; (g) Kano, S.; Yuasa, Y.; Asami, K.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1988**, *37*, 1437; (h) Kano, S.; Yuasa, Y.; Yokomatsu, T.; Asami, K.; Shibuya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2934.
- Für einen Überblick über stereoselektive 6-*endo*-Zyklisierungen siehe auch: (i) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. in *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, **1996**; S. 71 ff.
- [137] Ähnliche Umlactonisierungen von **73** und **74** gelangen Nosse im Zuge seiner Dissertation durch Umsetzung mit konzentrierter HCl in 62 % bzw. 54 % Ausbeute. Siehe: Referenz [44a].
- [138] Die relative Stereochemie von **116** konnte durch NOE-NMR-Messungen aufgeklärt werden. Versuche Alkohol **115** mit TBAF in **116** überzuführen schlugen fehl und zeigen, dass die Umlactonisierung bereits vor der Hydrolyse und Aufarbeitung der Radikalzyklisierung stattgefunden haben muss.
- [139] (a) Park, S.-U.; Chung, S.-K.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 240; (b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753; (c) Chuang, C.-P.; Gallucci, J. C.; Hart, D. J.; Hoffman, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3218.
- [140] Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859.
- [141] (a) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073; (b) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.
- [142] Linker, T.; Schmittel, M. *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*; Wiley: Weinheim, **1998**; S. 68 ff.
- [143] (a) Lopez, J. C.; Gomez, A. M.; Fraser-Reid, B. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 333; (b) Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2116; (c) Tsang, R.; Fraser-

- Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8102; (d) Walton, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5791.
- [144] Giese, B. ; Lachhein, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 768.
- [145] (a) Hays, D. S.; Scholl, M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6751; (b) Pereyre, M.; Valade, J. *Compt. Rend.* **1965**, *260*, 581; (c) Peyrere, M.; Valade, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1928; (d) Laurent, H.; Esperling, P.; Baude, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1996 und die dort zitierte Literatur.
- [146] (a) Holmes, A. B.; Madge, N. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 789; (b) Clark, R. S. J.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1389.
- [147] Lin, W.-H. ;Ye, Y.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571.
- [148] (a) Alibes, R.; Blanco, P.; Casas, E.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Alvarez-Larena, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3157.
- [149] (a) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409; (b) Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 739.
- [150] (a) Khim, S.-K.; Schultz, A. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7734; (b) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett*, **2005**, 349.
- [151] (a) Williams, D. R.; Reddy, J. P.; Amato, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6417; (b) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356; (c) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 287; (d) Jacobi P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295; (e) Gurjar, M. K.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 295; (f) Sibi, M. P.; Subramanian, T. *Synlett*, **2004**, *7*, 1211.
- [152] (a) Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361; (b) Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721.
- [153] Kido, F.; Tsutsumi, K.; Maruta, R.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6420.
- [154] Trizyklus **148** weist im Vergleich zum Naturstoff Stemoamid (**129**) die entgegengesetzte Stereochemie auf. Aus Gründen der Einfachheit wurde für die Synthese des Stemoamid-Grundkörpers das bereits für die im Kapitel 1 vorgestellten Untersuchungen herangezogene Lacton **47** verwendet. Das für die Darstellung des (-)-Stemoamid-Analogons notwendige γ -Butyrolacton (*ent*)-**47** ist leicht ausgehend von Furan **44** durch die Verwendung des Bisoxazolin-Liganden (*ent*)-**48** hoch diastereo- und enantioselektiv zugänglich und sollte in der Zukunft die Darstellung von (*ent*)-**148** erlauben.

- [155] (a) Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667; (b) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809.
- [156] (a) Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2362; (b) Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 111.
- [157] Willis, M. C.; Brace, G. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9085.
- [158] (a) Mohre, H.; Kilian, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5745; (b) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413.
- [159] Ausgewählte Beispiele: (a) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889; (b) Ogawa, T.; Kiji, T.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1443; (c) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333; (d) Han, C.; Shen, R.; Su, S.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27; (e) Coleman, R. S.; Liu, P.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 577.
- [160] (a) Sörgel, S. Diplomarbeit Universität Regensburg, **2002**; (b) Haque, M. M. Dissertation in Vorbereitung.
- [161] Marshall, A. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 213.
- [162] (a) Crombie, L.; Horsham, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4879; (b) Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, H.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068; (c) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, H.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6075.
- [163] Ausgewählte Beispiele: (a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2557; (b) Coleman, B. E.; Cwynar, V.; Hart, D. J.; Havas, F.; Mohan, J. M.; Patterson, S.; Ridenour, S.; Schmidt, M.; Smith, E.; Wells, A. J. *Synlett* **2004**, 1339; (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043.
- [164] Ausgewählte Beispiele: (a) Zhu, L.; Minto, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3803; (b) Svatos, A.; Saman, D. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 1457.
- [165] (a) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173; (b) Wang, X.; Porco, J. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040; (c) Coleman, R. S.; Liu, P.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 577; (d) Alibes, R.; Ballbe, M.; Busque, F.; deMarch, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813; (e) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioirir, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6579.
- [166] Sörgel gelang im Rahmen seiner Diplomarbeit die Ozonolyse von **B155**. Siehe: Referenz [160a]

- [167] Braun, N. A.; Klein, I.; Spitzner, D.; Vogler, B.; Braun, S.; Borrmann, H.; Simon, A. *Liebigs Ann.* **1995**, 2165.
- [168] Analoge HWE-Reaktionen mit Lacton **47a** gelangen mit guten Ausbeuten und zeigten, dass überwiegend das (Z)-Olefin gebildet wird. Siehe: Referenz [114]
- [169] (a) Maurer, B.; Hauser, A. *Helv. Chim. Act.* **1982**, 65, 462; (b) Schulz, S.; Nishida, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 341.
- [170] (a) Itoh, T.; Nagata, K.; Kurihara, A.; Miyazaki, M.; Oshsawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3105; (b) Tschaen, D. M.; Abramson, L.; Cai, D.; Desmond, R.; Dolling, U.-H.; Frey, L.; Karady, S.; Shi, Y.-J.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4324.
- [171] Veenstra, S. J.; Schmid, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 997.
- [172] Selbst nach mehrmaliger Chromatographie an Kieselgel konnte ein Teil des Hauptdiastereomers nicht von Benzylcarbammat abgetrennt werden und musste verworfen werden. Siehe auch: Experimenteller Teil
- [173] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der entsprechenden diastereomeren Protonensignale aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie konnten die beiden Diastereomeren getrennt voneinander im Verhältnis 3:2 erhalten werden.
- [174] Lee, C.-L. K.; Ling, H. Y.; Loh, T.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7787.
- [175] (a) Sadakane, M.; Vahle, R.; Schierle, K.; Kolter, D.; Steckhan, E. *Synlett* **1997**, 95; (b) Schierle, K.; Vahle, R.; Steckhan, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 509.
- [176] Merck, E. in *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*; Merck: Darmstadt, **1970**.
- [177] Siehe Experimenteller Teil.
- [178] Reviews: (a) Hyland, C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3457; (b) Mandai, T. in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **2002**; S. 1845 ff. und die dort zitierte Literatur.
- [179] Das verwendete Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) wurde *in situ* aus Palladiumdichlorid und Triphenylphosphin dargestellt. Siehe: Genet, J.-P.; Thorimbert, S.; Touzin, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1159.
- [180] Friebolin, H. in *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*; Wiley VCH: Weinheim, **1999**; S. 301 ff. und die dort zitierte Literatur.
- [181] Review: Smith, K.; Pelter, A. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon: London, **1991**; Vol. 8, S. 703.
- [182] Zweifel, G.; Ayyangar, N. R.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2072.

- [183] (a) Brewer, M.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 945; (b) Brown, H. C.; Bigley, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486; (c) Kohn, P.; Samaritano, R. H.; Lerner, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5475; (d) Brown, H. C.; Bigley, D. B.; Arora, S. K.; Yoon, N. *M. J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7161.
- [184] Reviews: (a) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671; (b) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679; (c) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179.
- [185] Evans, D. A.; Gage, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1958.
- [186] Catecholboran wurde frisch aus $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ und Catechol dargestellt und vor jeder Verwendung frisch destilliert. Siehe: Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816.
- [187] Lipshutz, B. H.; Blomgren, P. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1869.
- [188] Review über Oxidationen mit Nitroxyl-Radikalen: (a) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.
Einige ausgewählte Beispiele für TEMPO-Oxidationen: (b) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452; (c) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999; (d) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041; (e) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.
- [189] Siehe auch Spektrenanhang
- [190] Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- [191] (a) Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475; (b) Fields, S. C.; Dent, W. H.; Green, F. R.; Tromiczka, E. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1967; (c) Hirai, Y.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3062.
- [192] Aufgrund einer zu geringen Menge an (*epi*)-**188** konnte keine weitere Umsetzung unternommen werden. Die Darstellung von (*epi*)-**178** sowie der entsprechenden enantiomeren Verbindung, die der absoluten Konfiguration von (-)-Stemoamid entspricht wird Gegenstand zukünftiger Forschung in diesem Arbeitskreis sein.
- [193] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage; John Wiley & Sons: New York; **1999**, S. 531 ff.
- [194] Gurjar, M. K.; Ghosh, L.; Syamala, M.; Jayasree, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8871.
- [195] Wong, H. N. C. *Synthesis* **1985**, 1111.
- [196] (a) Tietze, F. in *Reaction and Synthesis*, 2. Aufl.; Thieme: Stuttgart, **1991**; S. 135; (b) Warner, P.; Sutherland, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6294.

- [197] Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490.
- [198] *Organikum*, 20. Auflage; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**; S. 236 ff.
- [199] Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.
- [200] Ein Großteil der Probe wurde für weitere Versuche verwendet und konnte nicht mehr rückgewonnen werden.
- [201] Die Ausbeute wurde aus dem roh ¹H-NMR Spektrum abgeschätzt.
- [202] Das Diastereomerenverhältnis des rohen sowie des aufgereinigten Produkts wurde mittels HPLC-Messung bestimmt.
- [203] Für die Aufnahme des Massenspektrums wurde die in CD₃OD/CD₃CO₂D gelöste Probe verwendet.

F Spektrenanhang

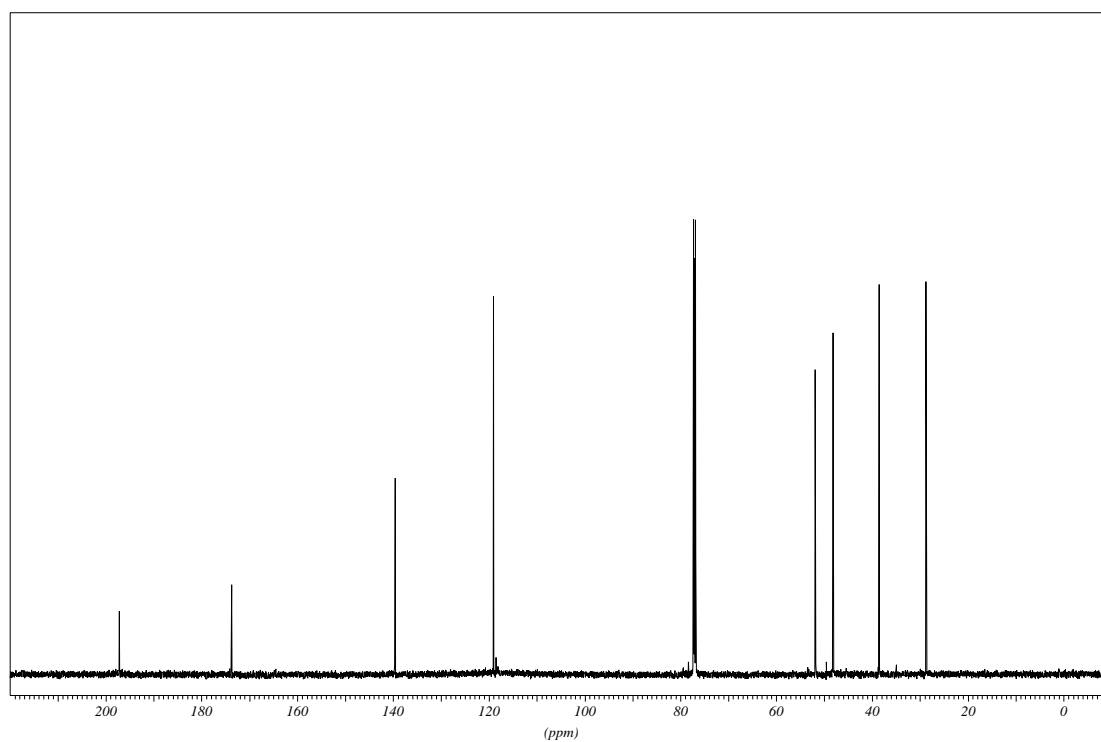
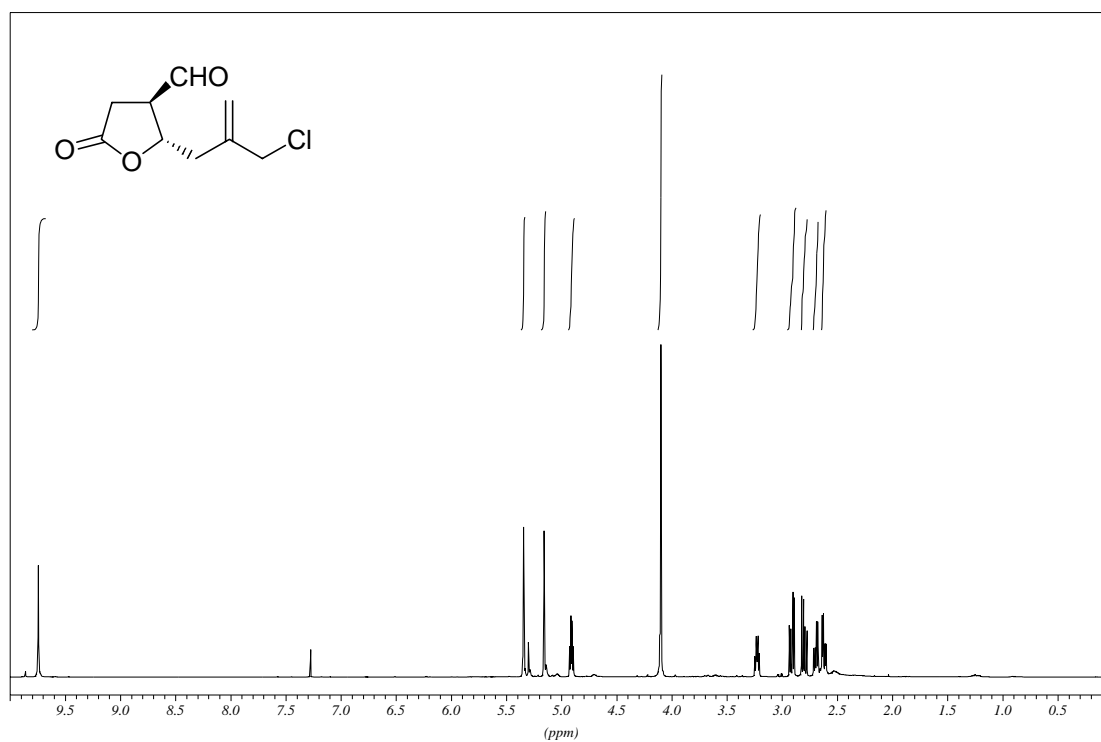
^1H -Spektren

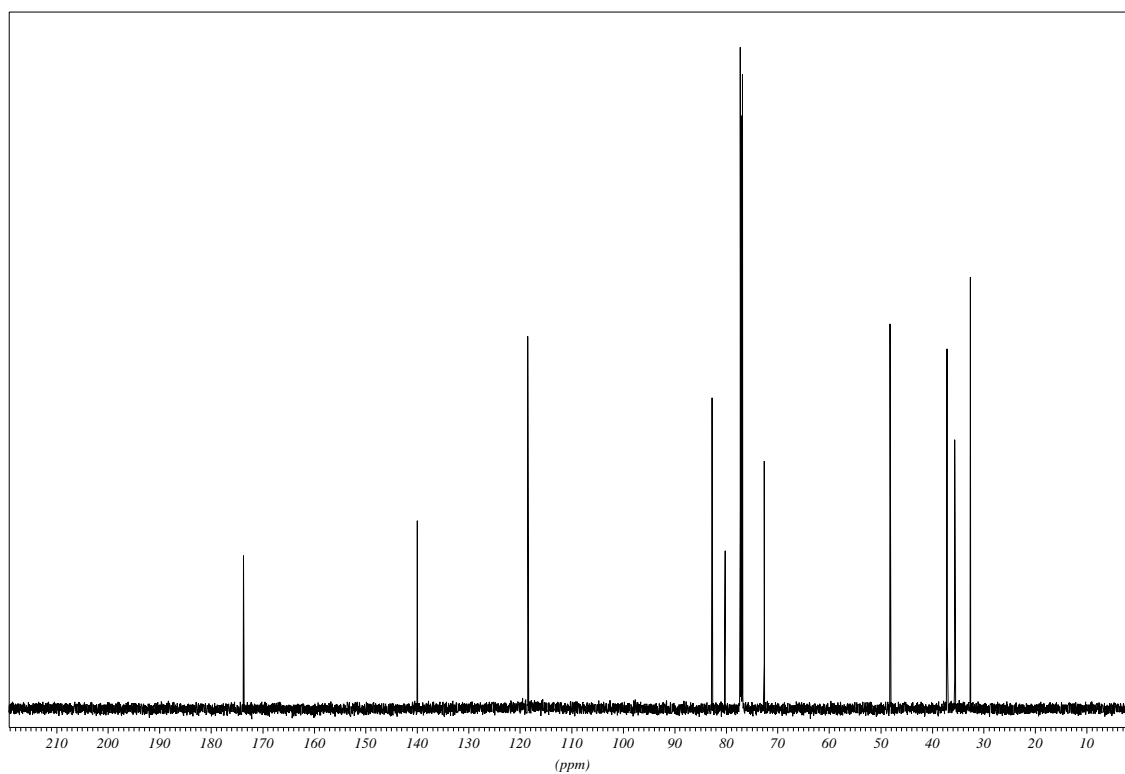
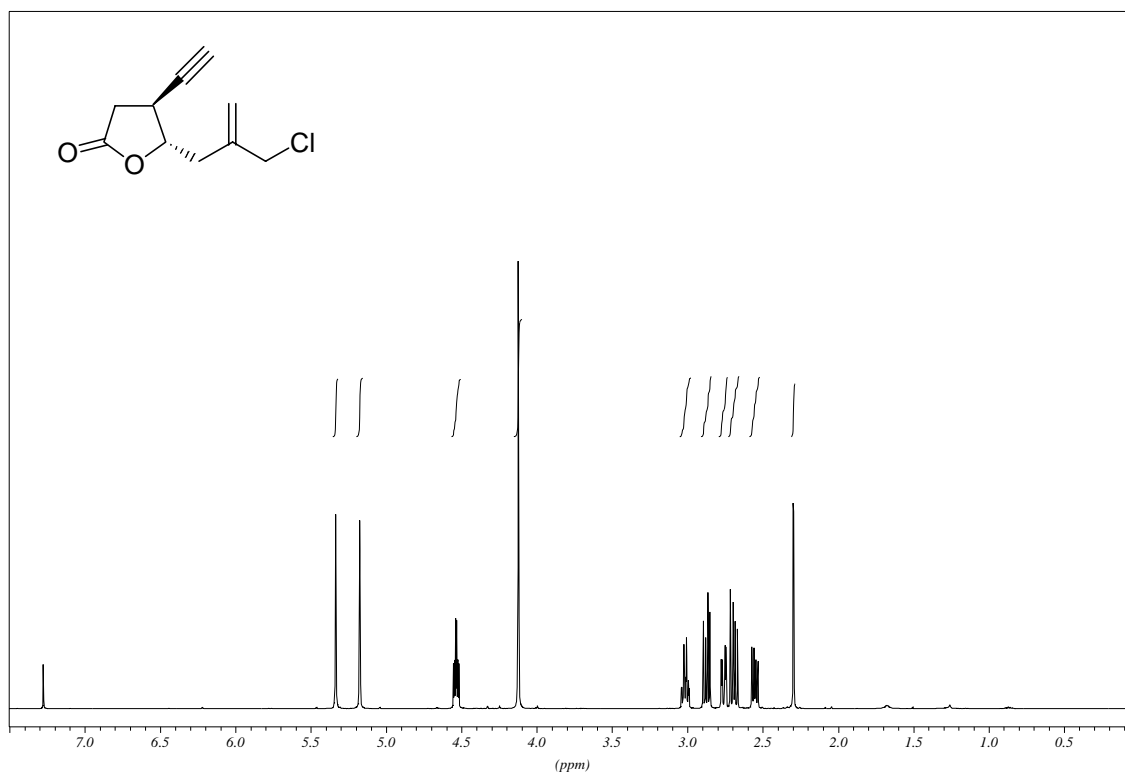
(obere Abbildung)

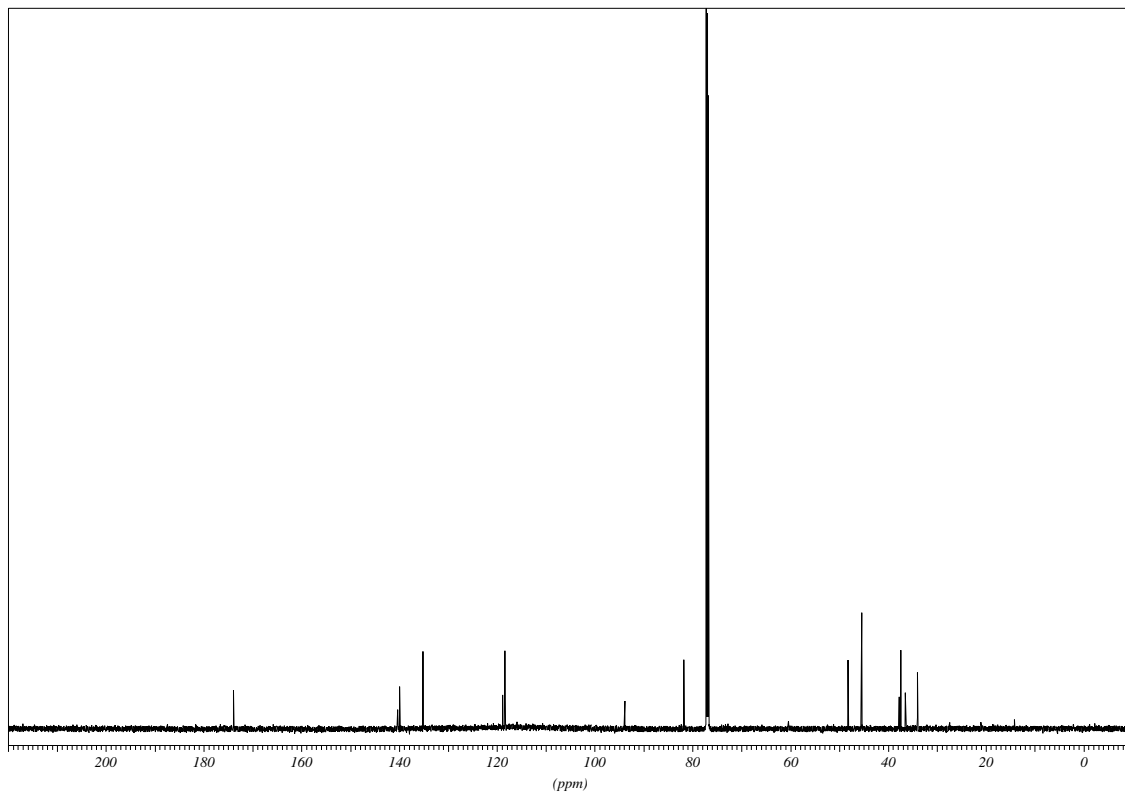
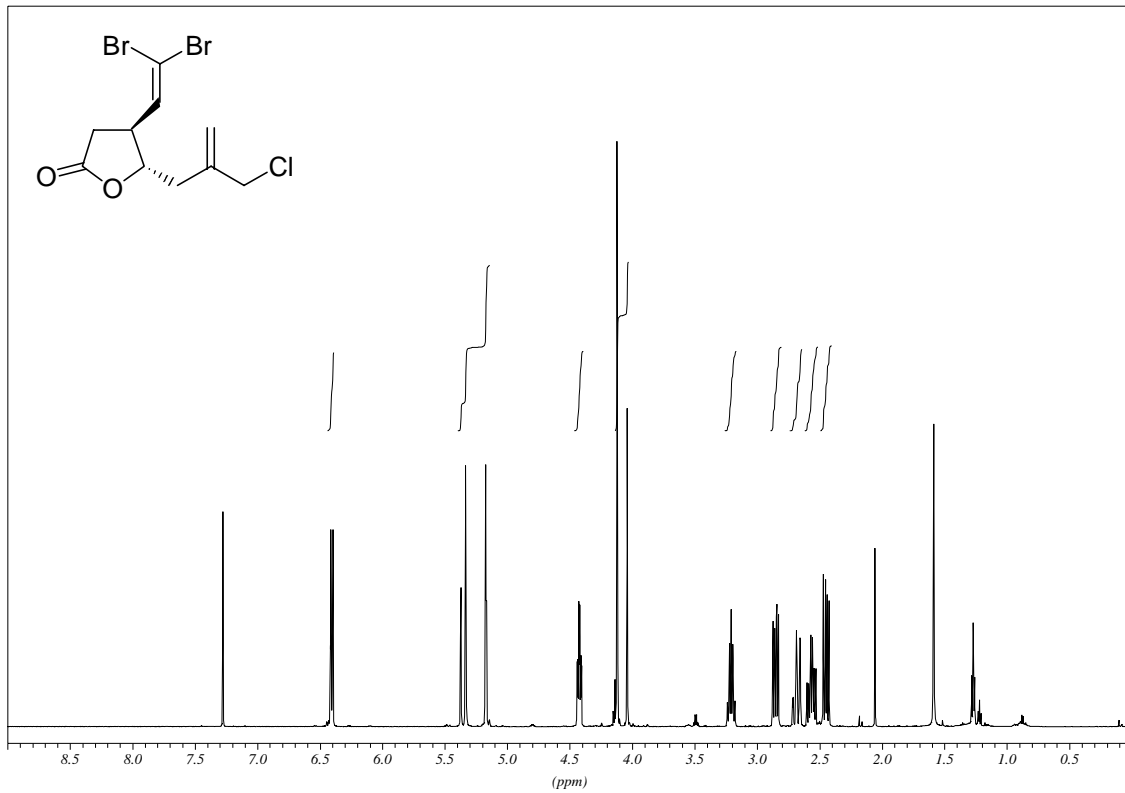
^{13}C -Spektren

(untere Abbildung)

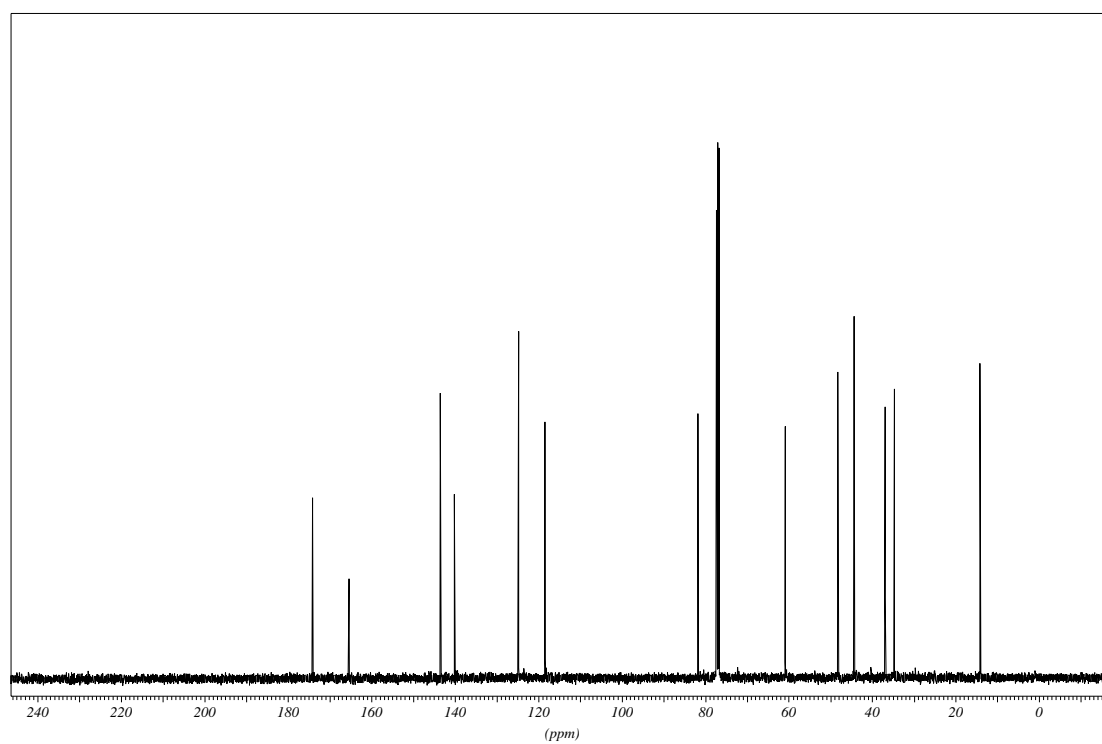
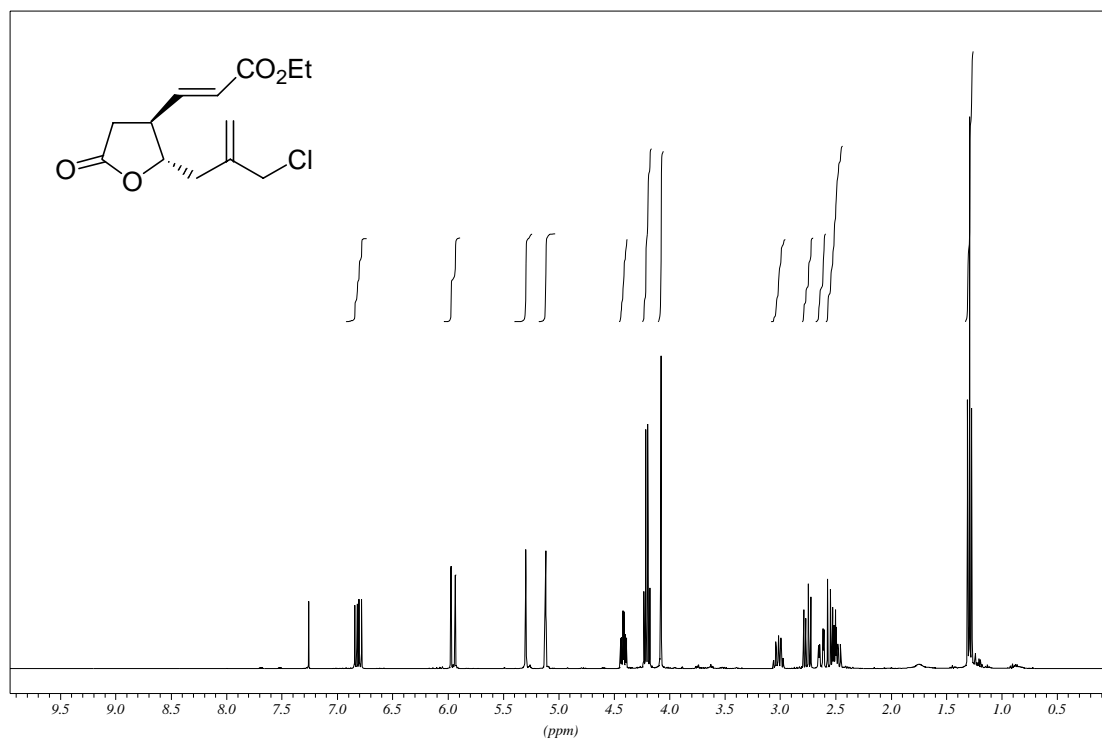
Lösungsmittel, soweit nicht anders angegeben: CDCl_3

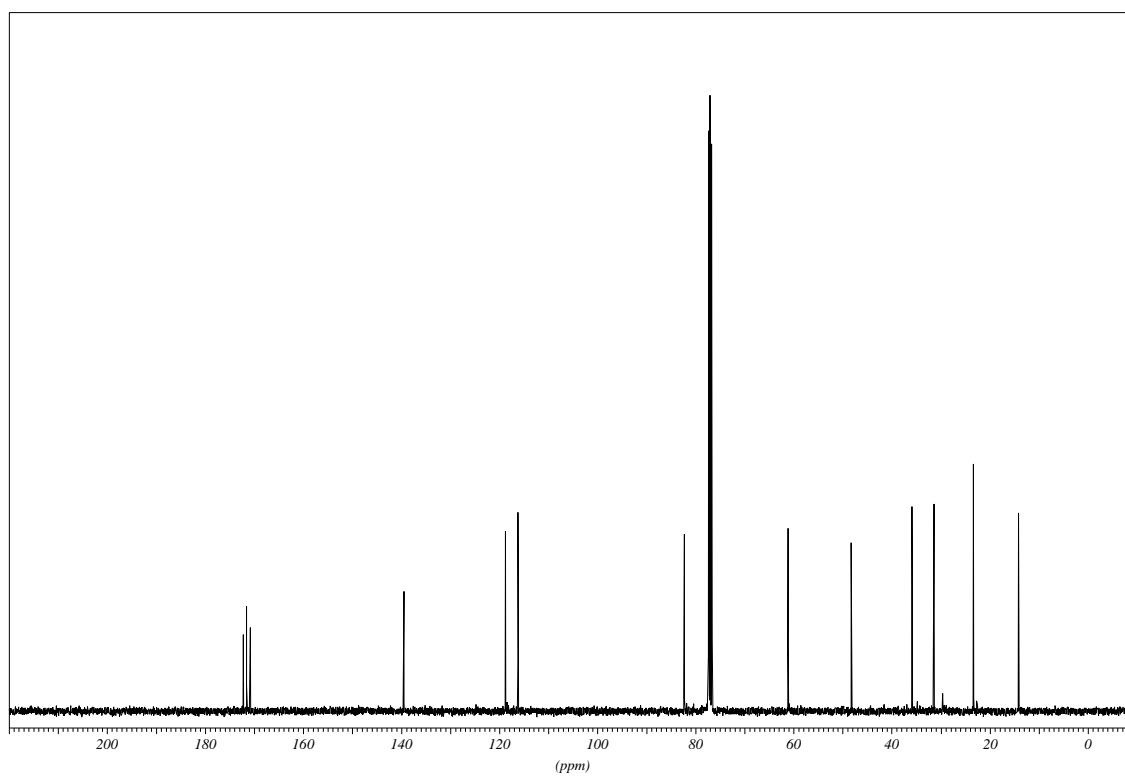
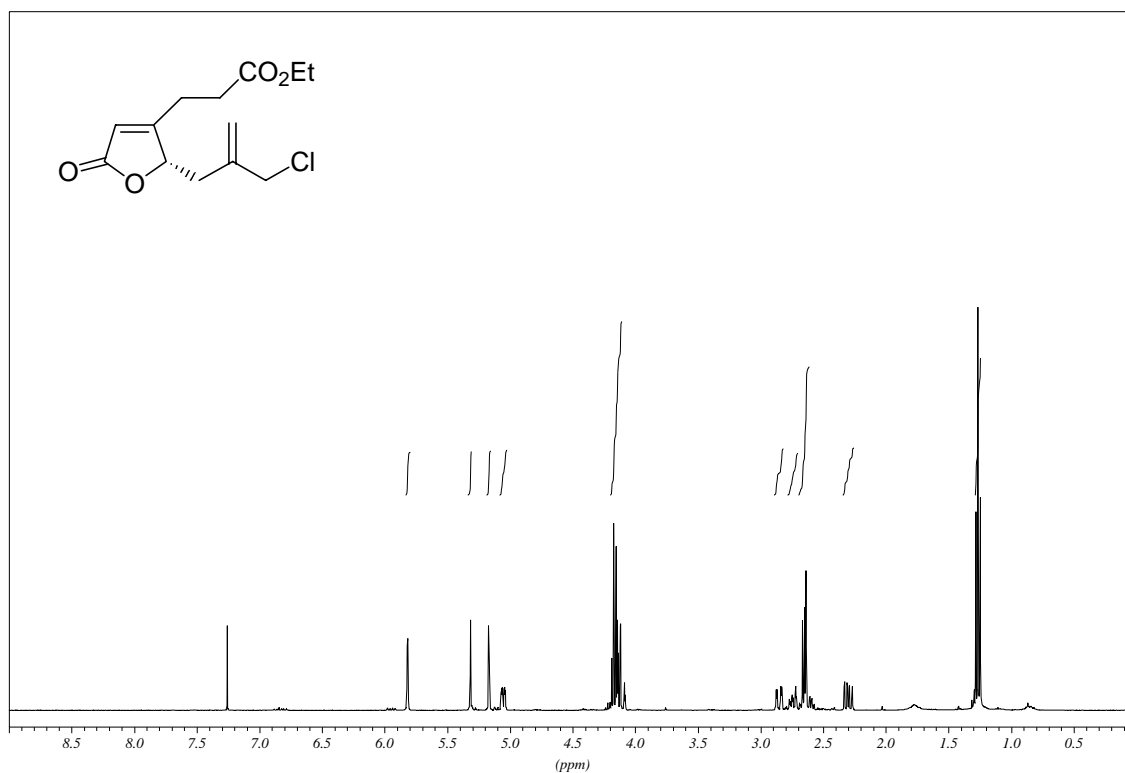
(2*S*,3*R*)-(-)-4-Formyl-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (47e)

(4*S*,5*S*)-(-)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-ethinyl-dihydrofuran-2-on (101)

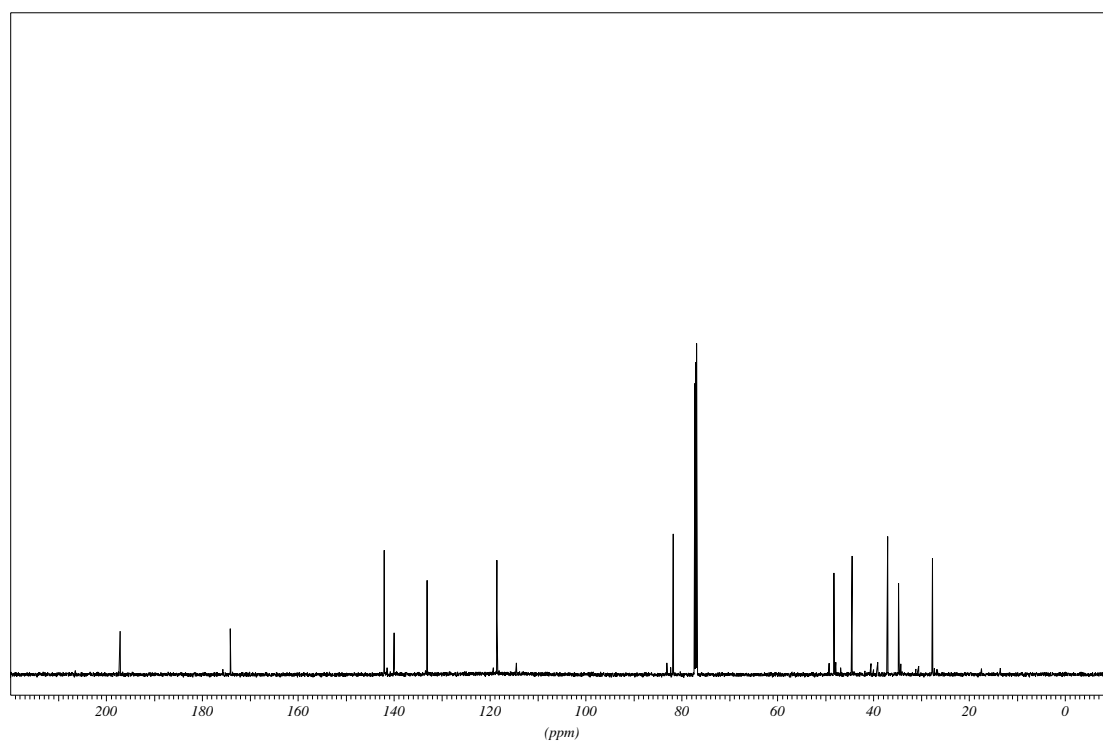
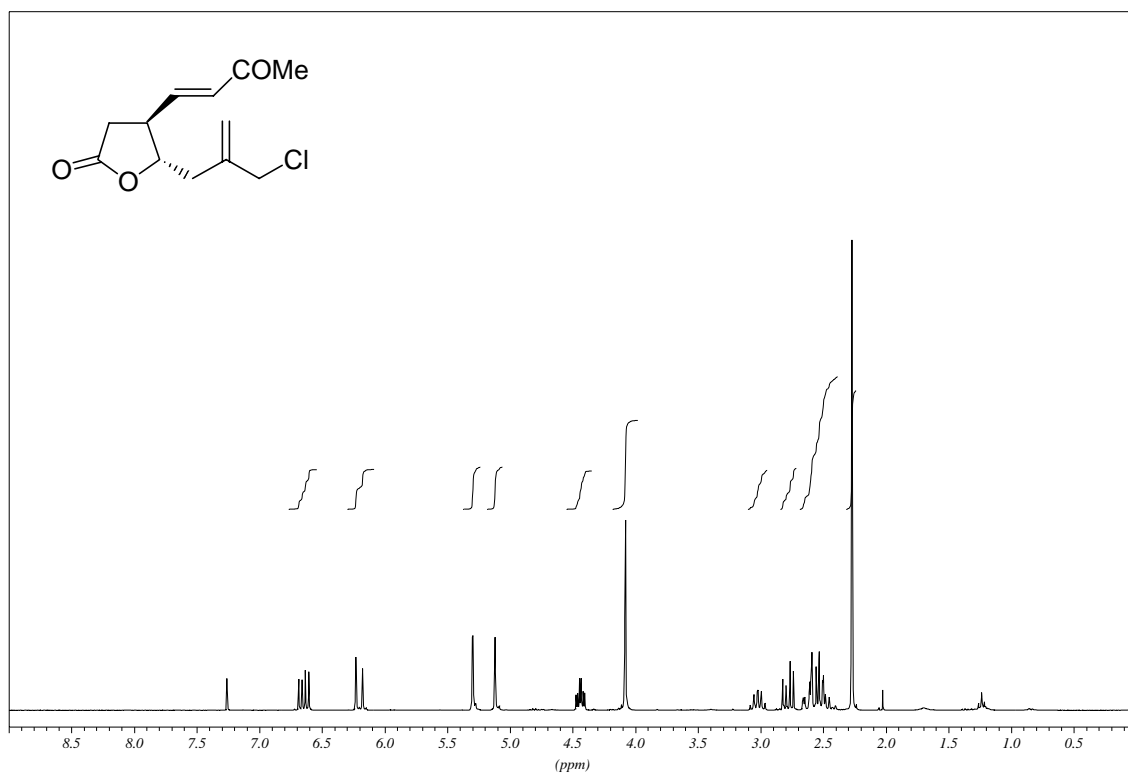
(4*S*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-(2,2-dibromovinyl)-dihydrofuran-2-on (99)

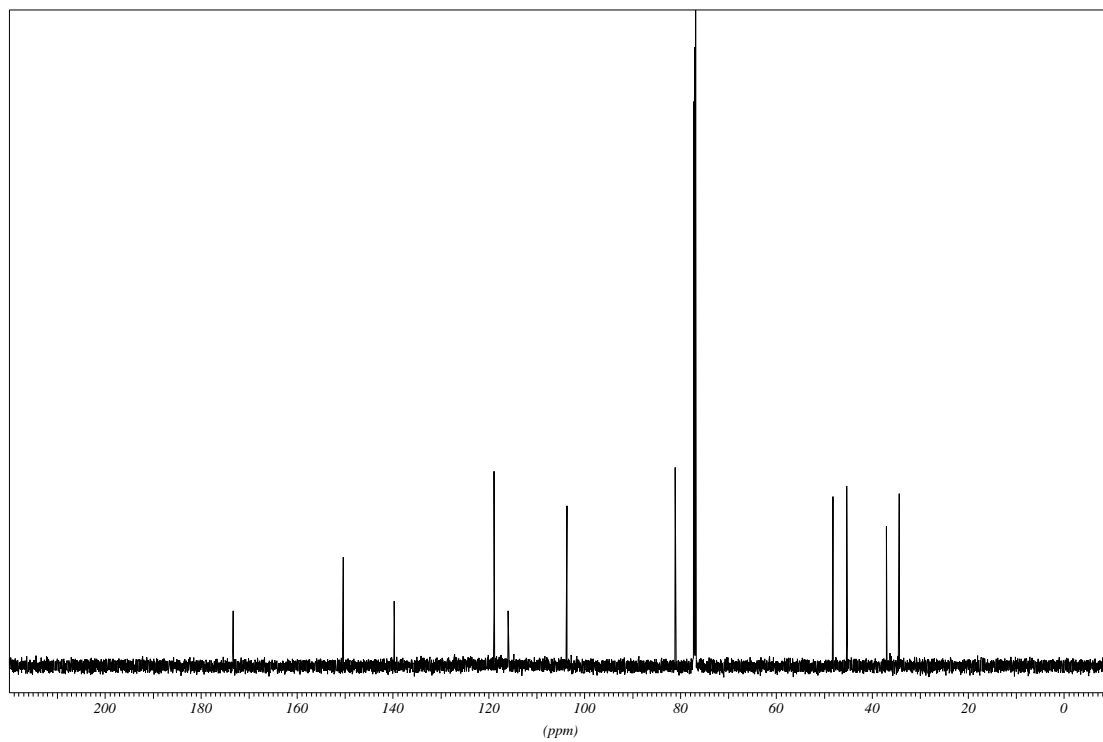
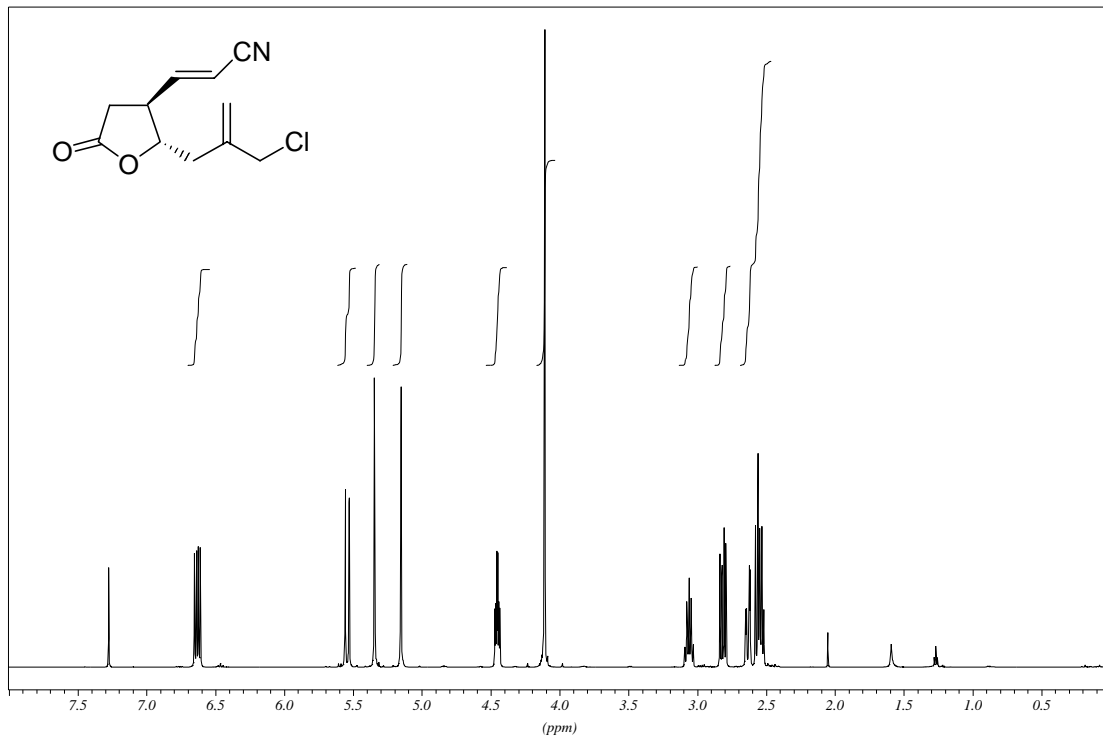
(E)-(-)-3-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylsäure-ethylester (102a)

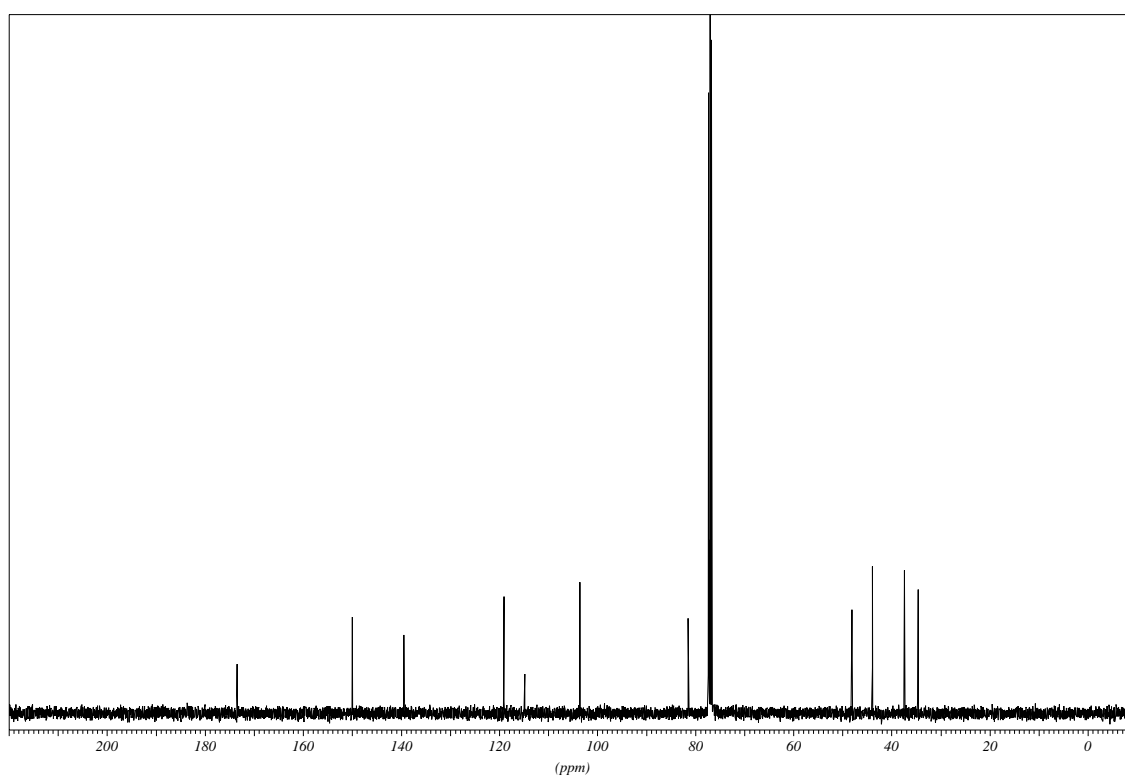
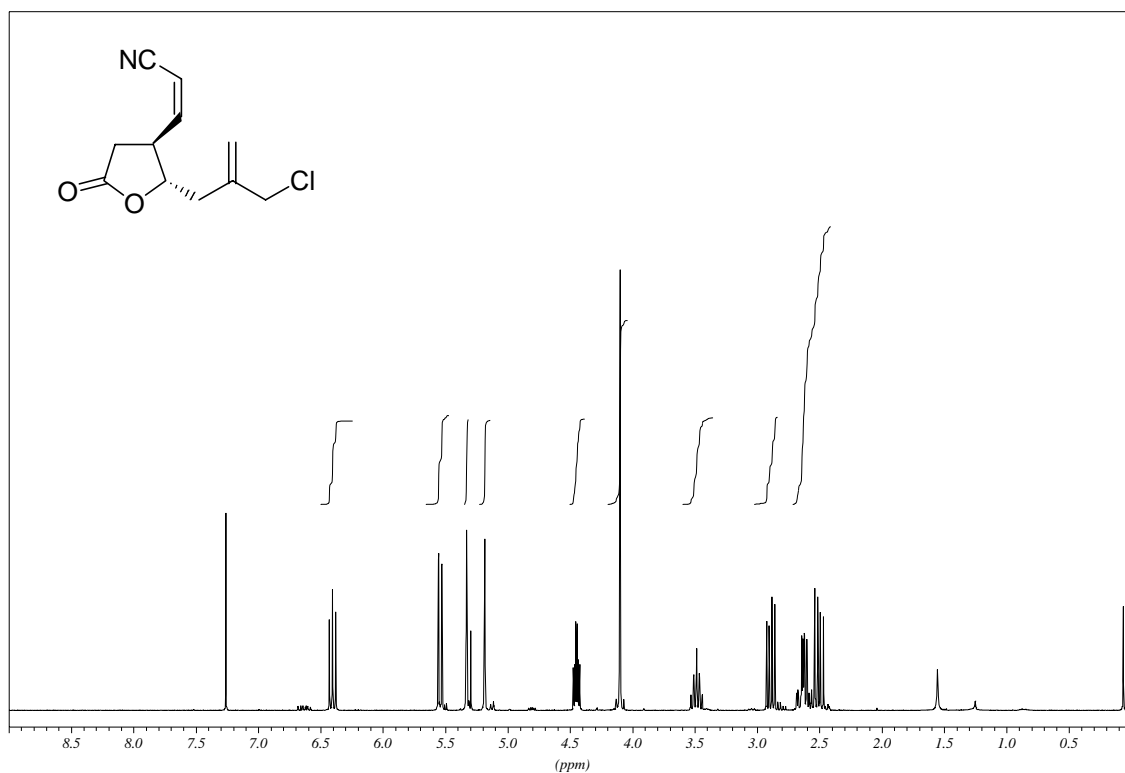


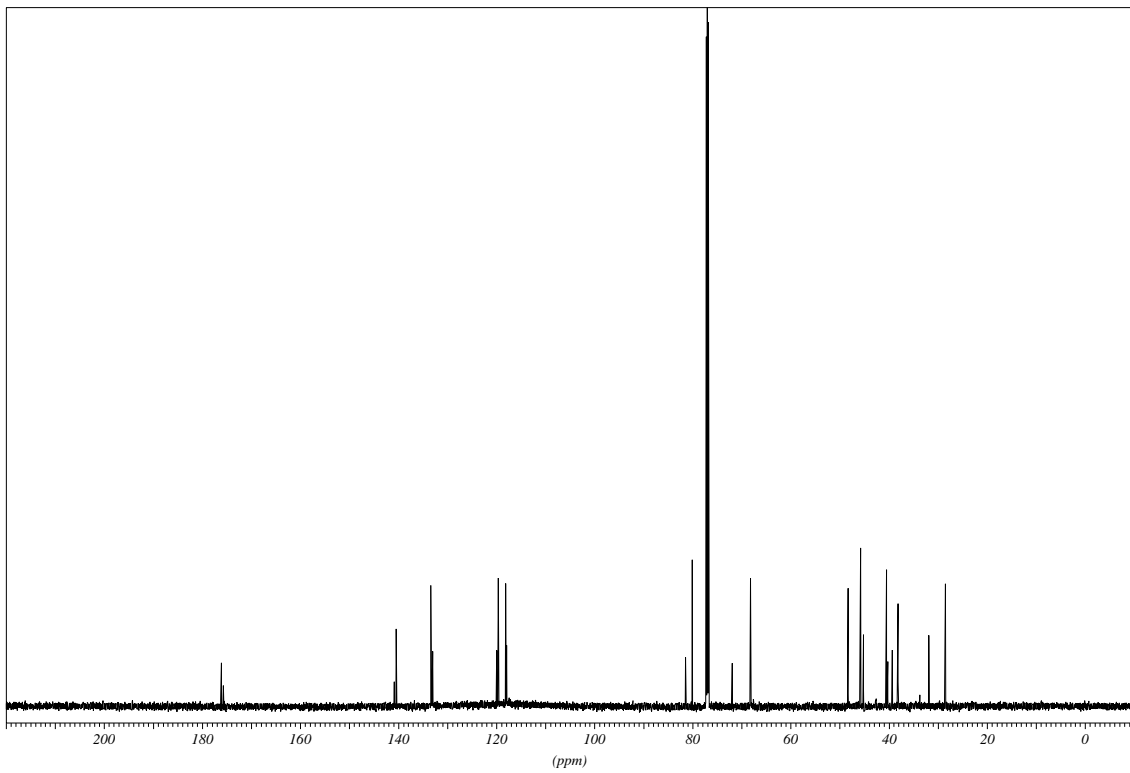
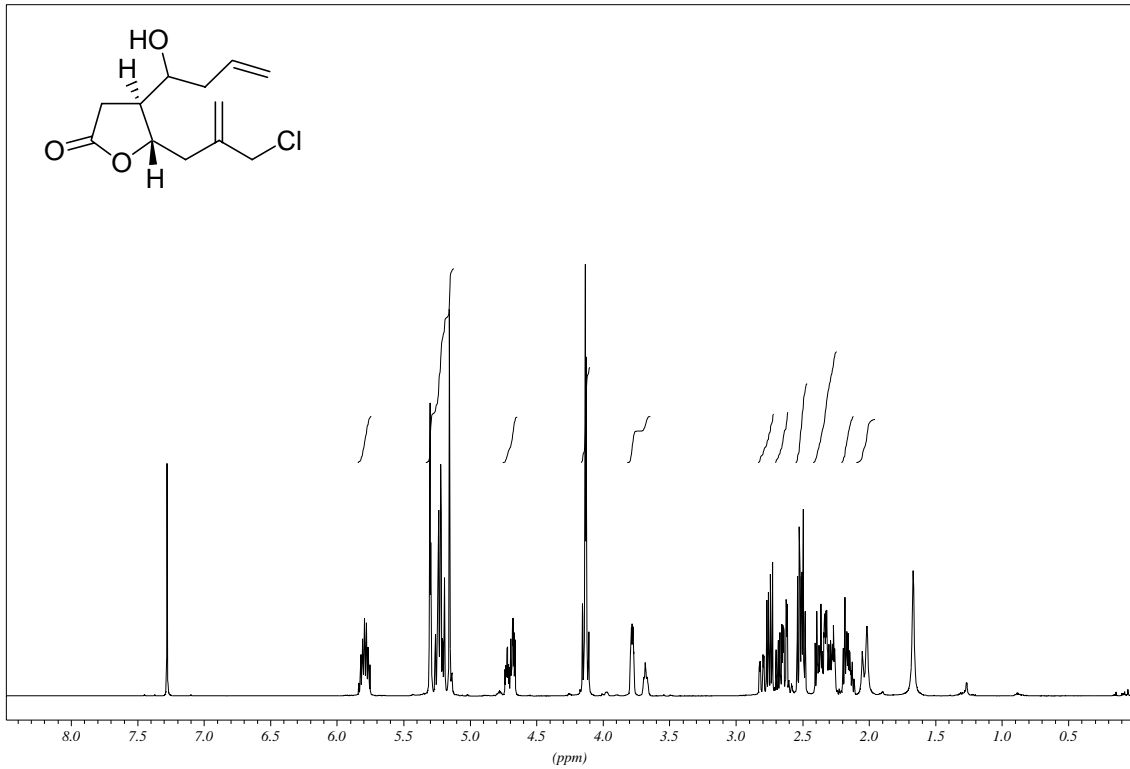
(Z)-(2'S)-3-[5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl]-propion-säure-ethylester (103a)

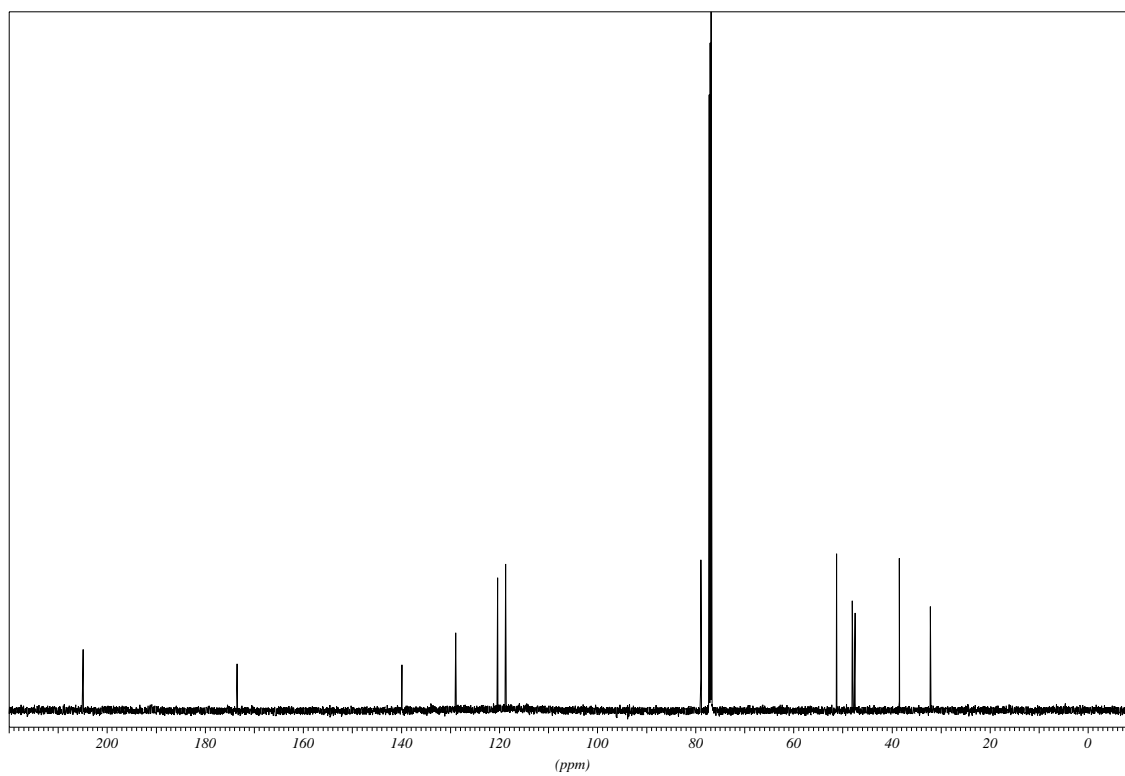
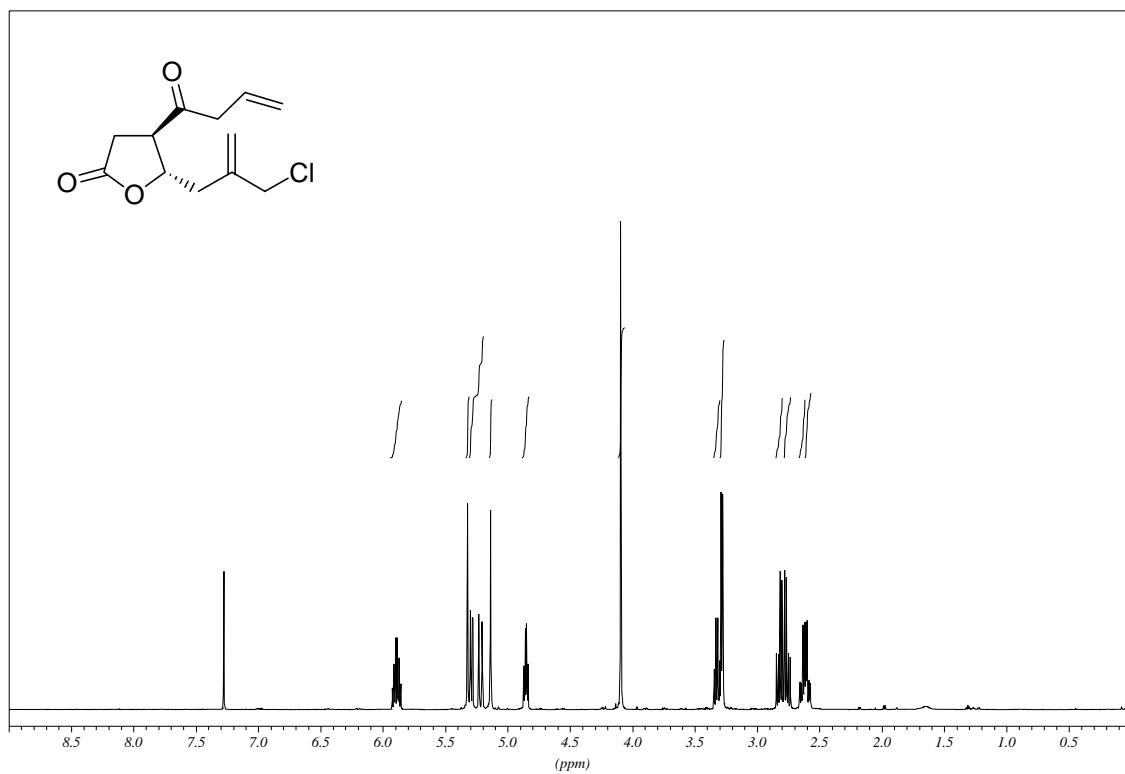
(E)-(-)-(4S,5S)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[3-oxo-but-1-enyl]-dihydrofuran-2-on (102b)

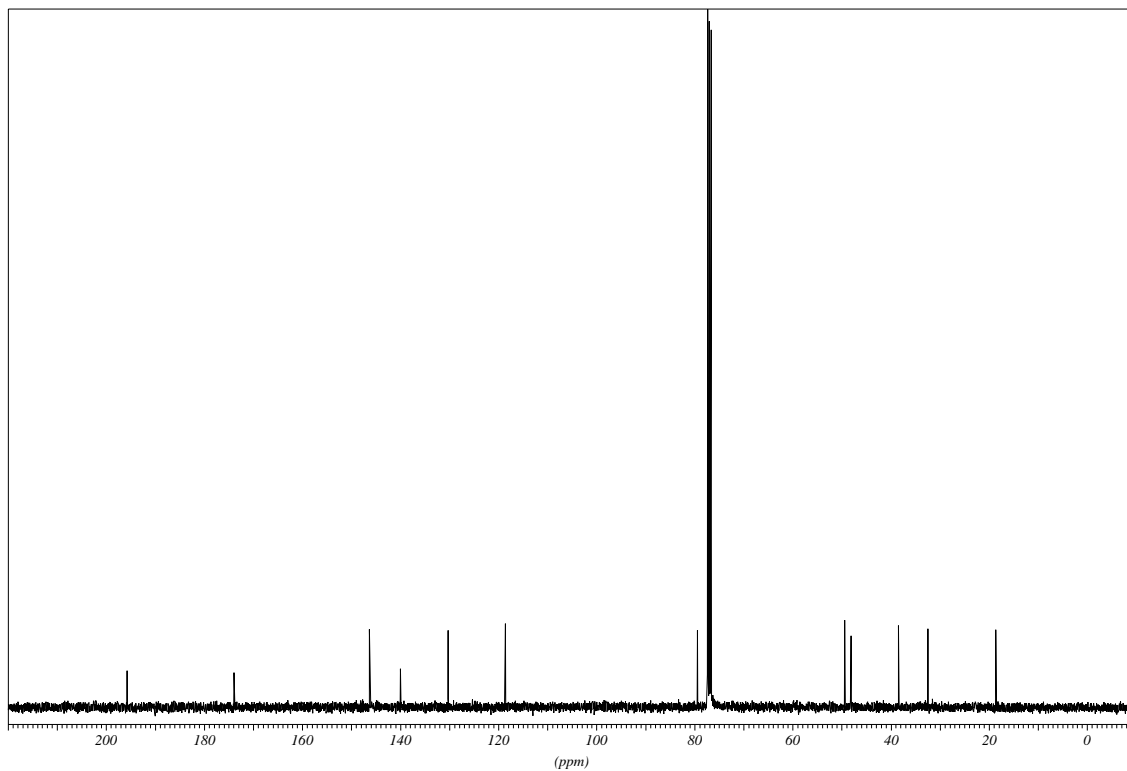
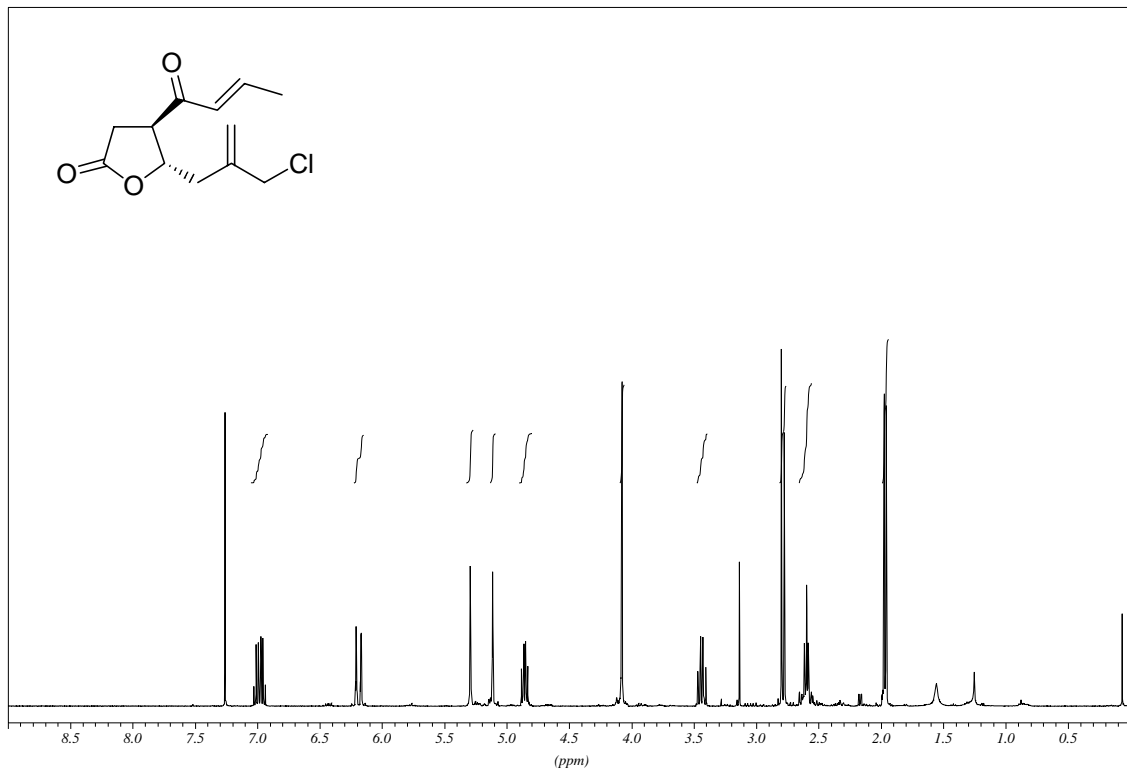


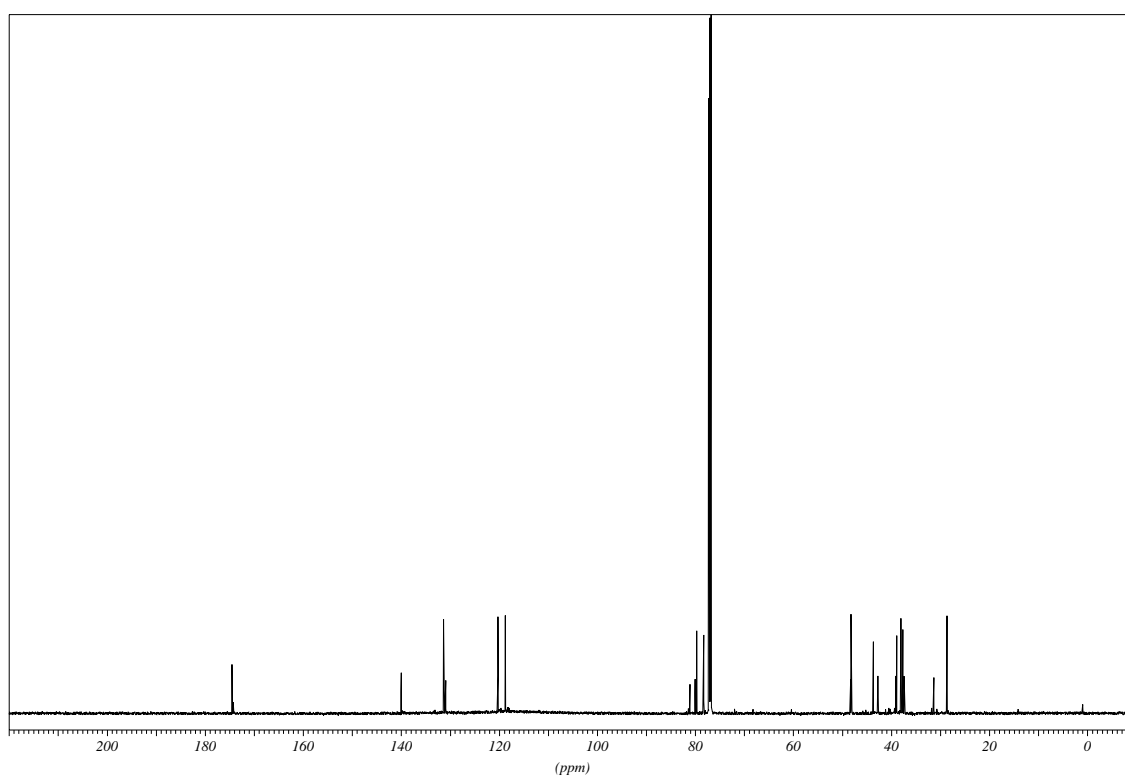
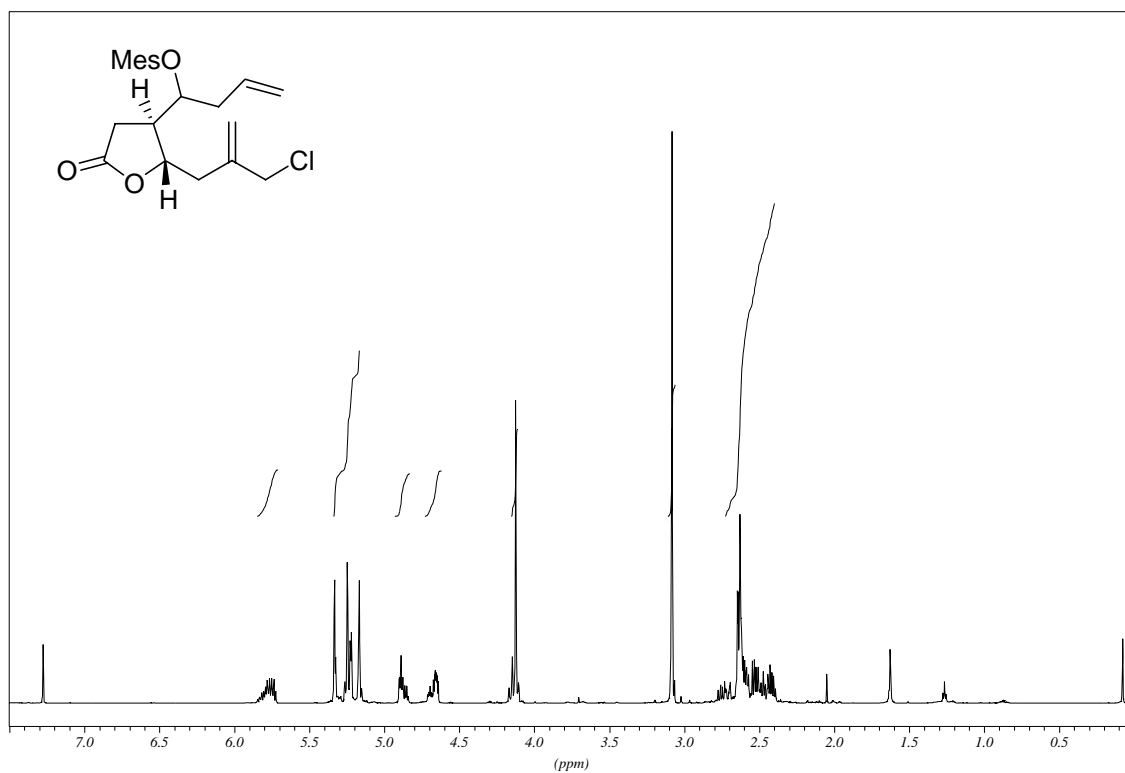
(E)-(-)-(2S,3S)-3-[2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylonitril (102c)

(Z)-(-)-(2*S*,3*S*)-3-[2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-acrylonitril (102c)

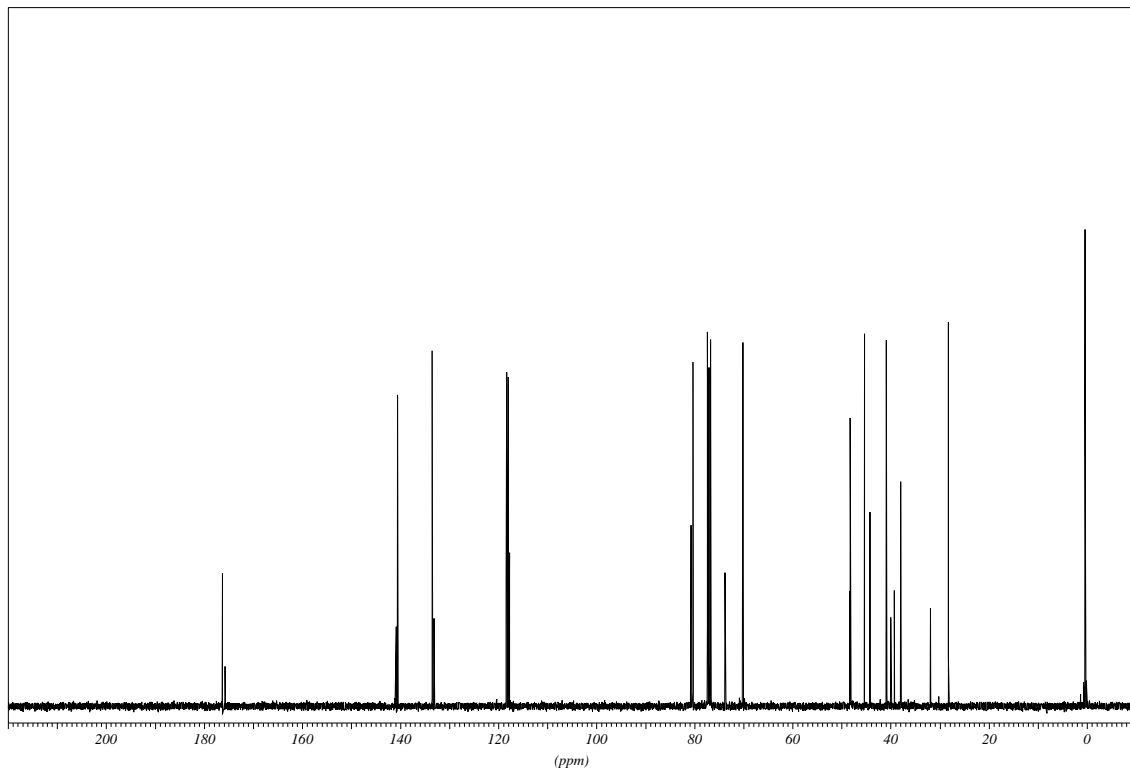
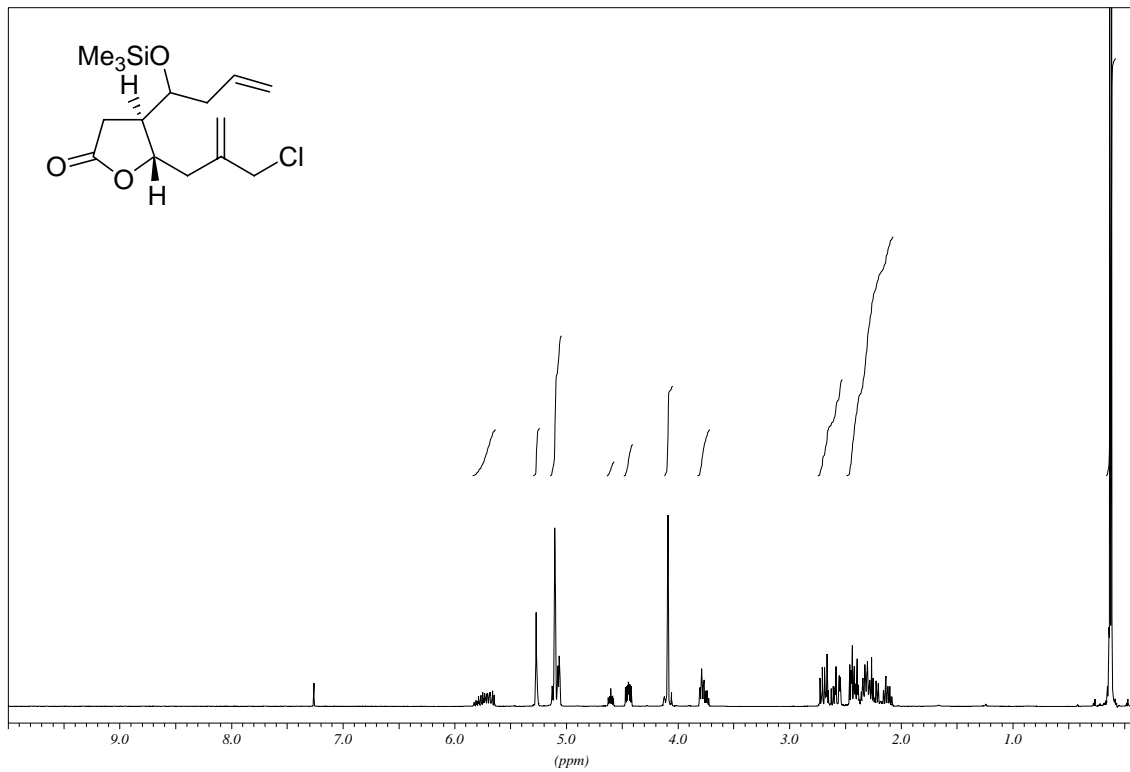
(4*S*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[(1*R*/*S*)-(1-hydroxy-but-3-enyl)]-dihydrofuran-2-on (105)

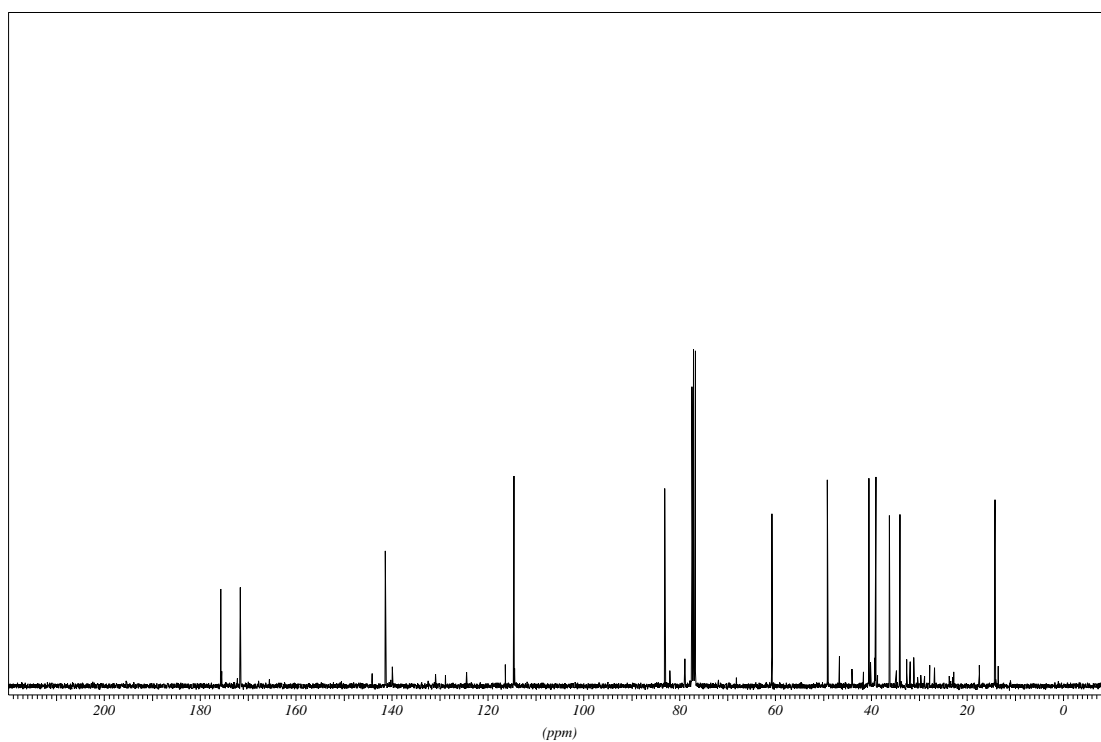
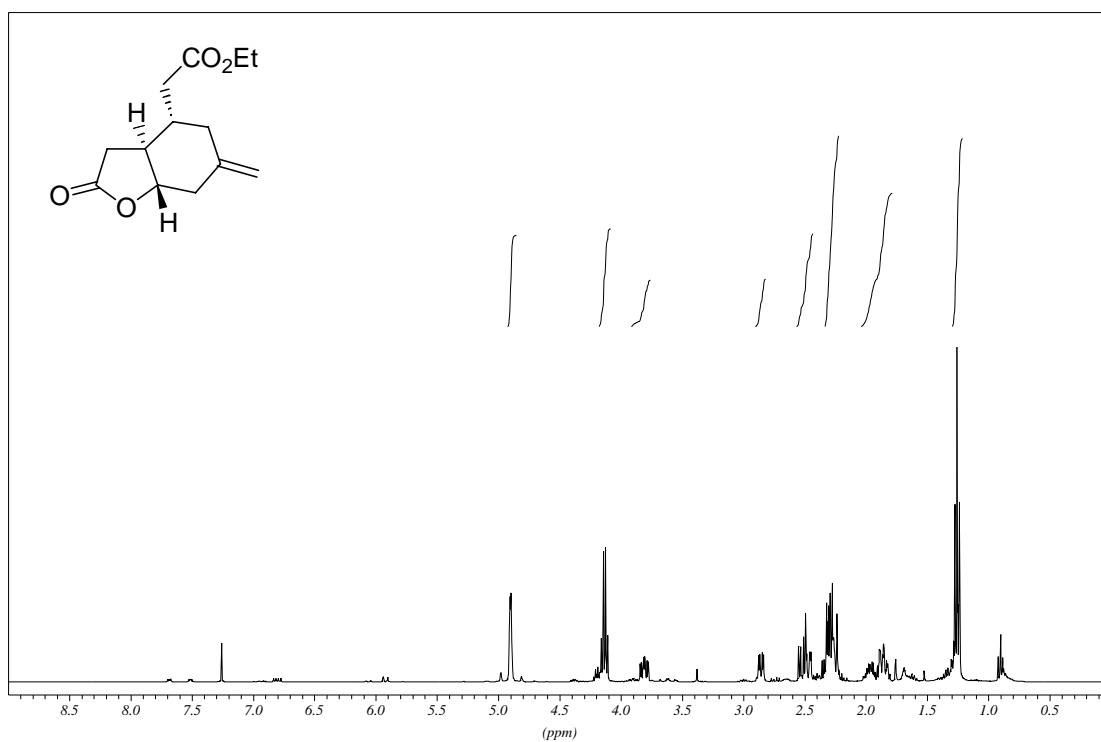
(4*R*,5*S*)-(-)-4-(But-3-enoyl)-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (108)

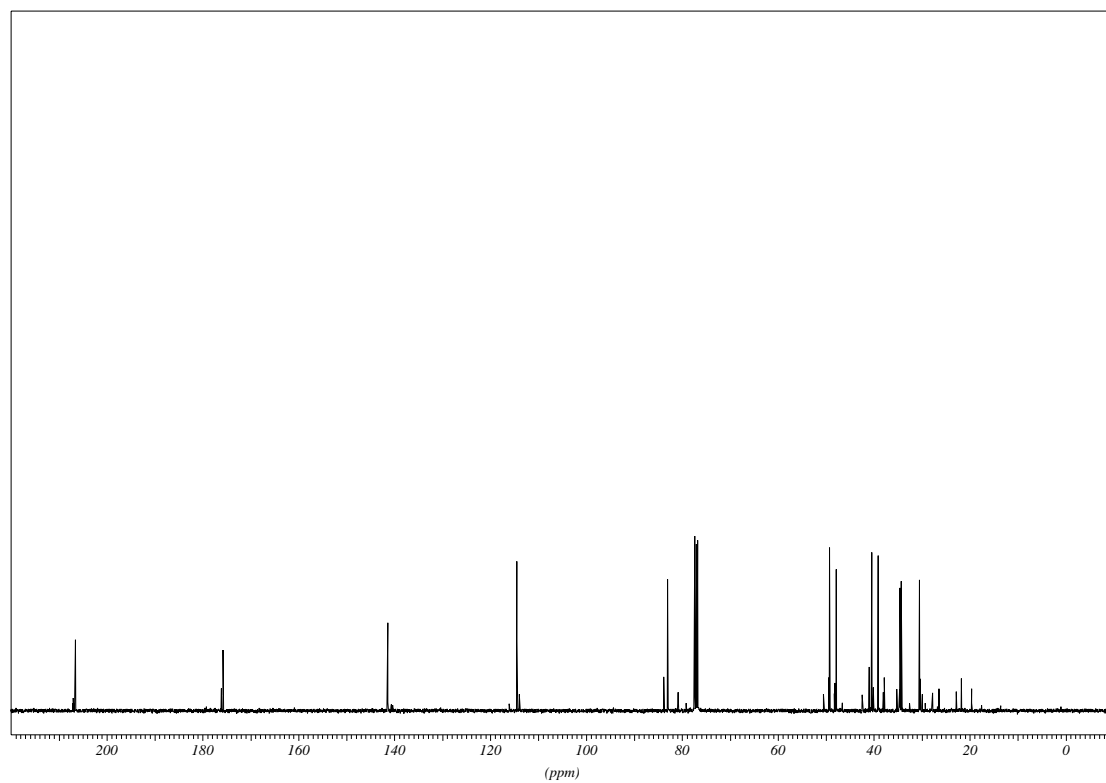
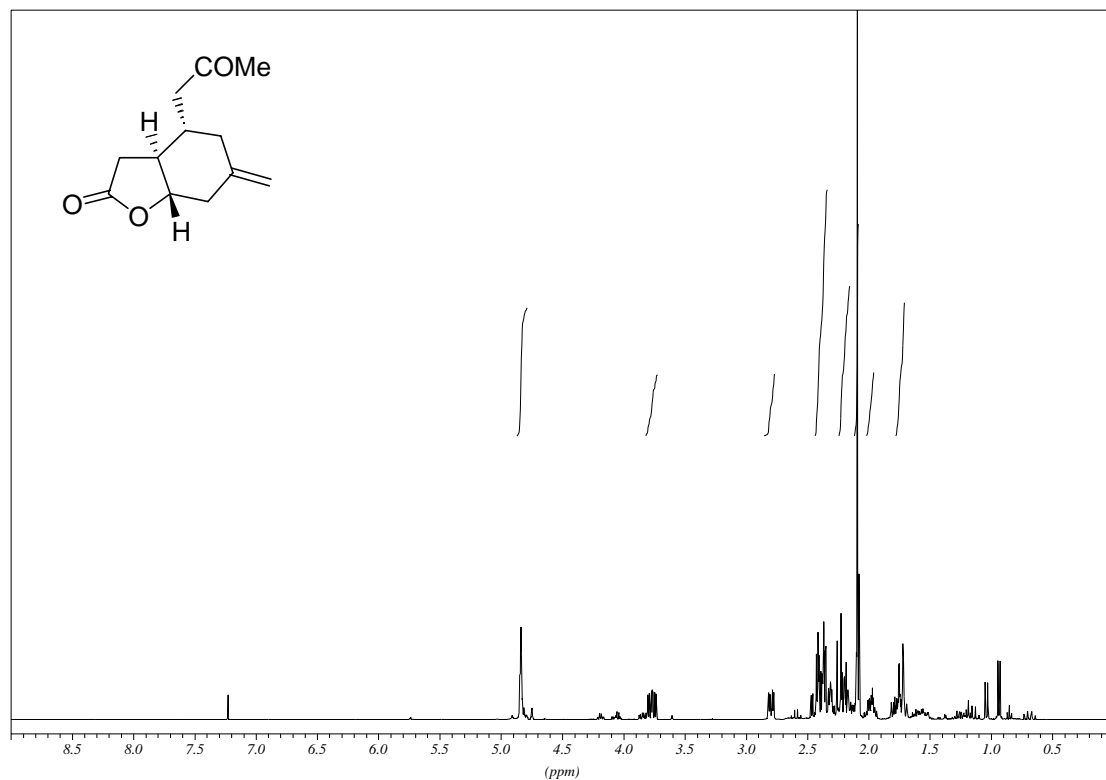
(E)-(4R,5S)-(-)-4-(But-2-enoyl)-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on (109)

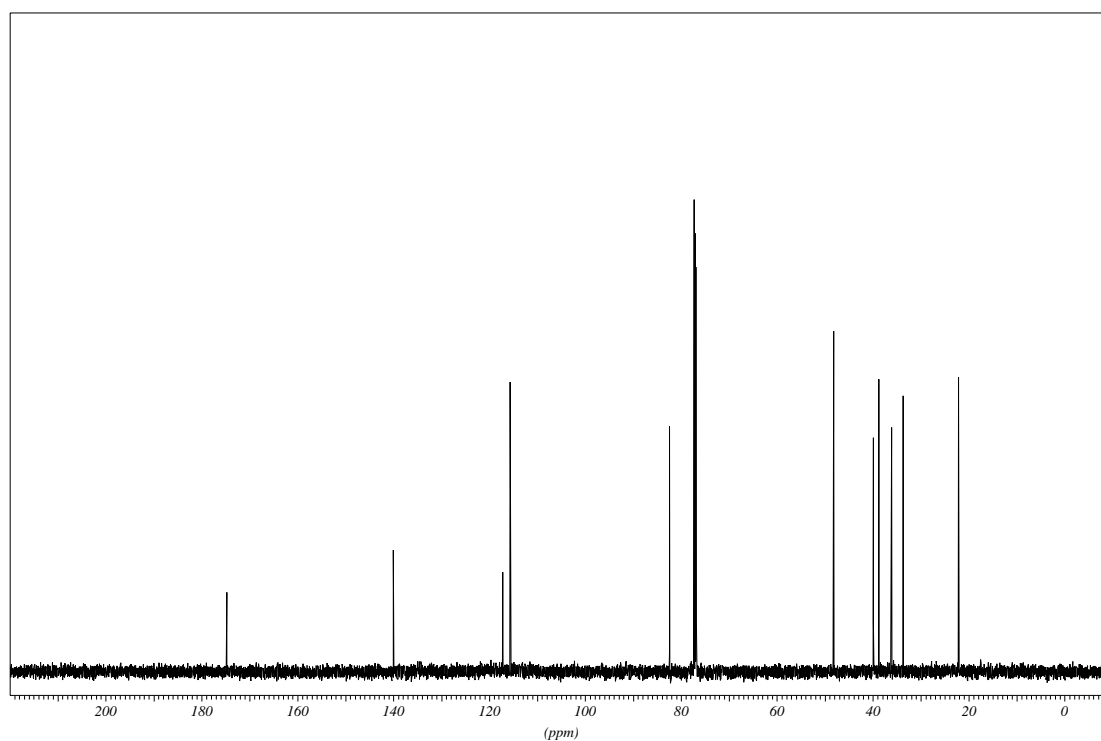
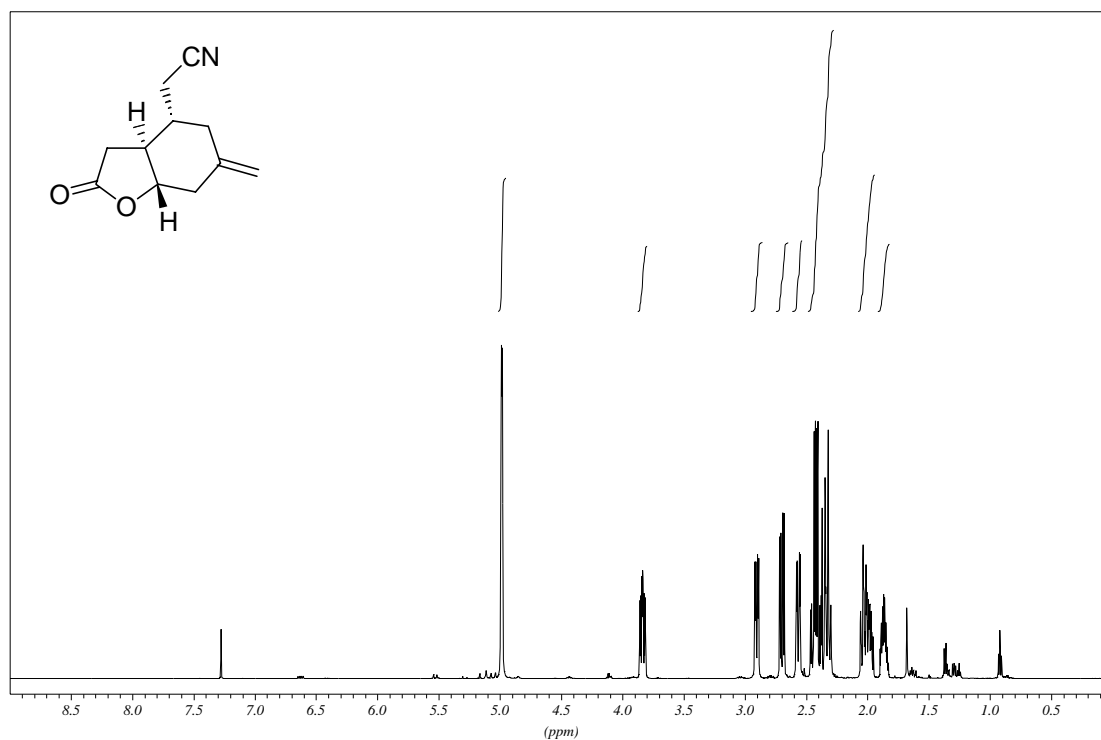
(1*R*/*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl]-but-3-enyl-methansulfonsäureester (106)

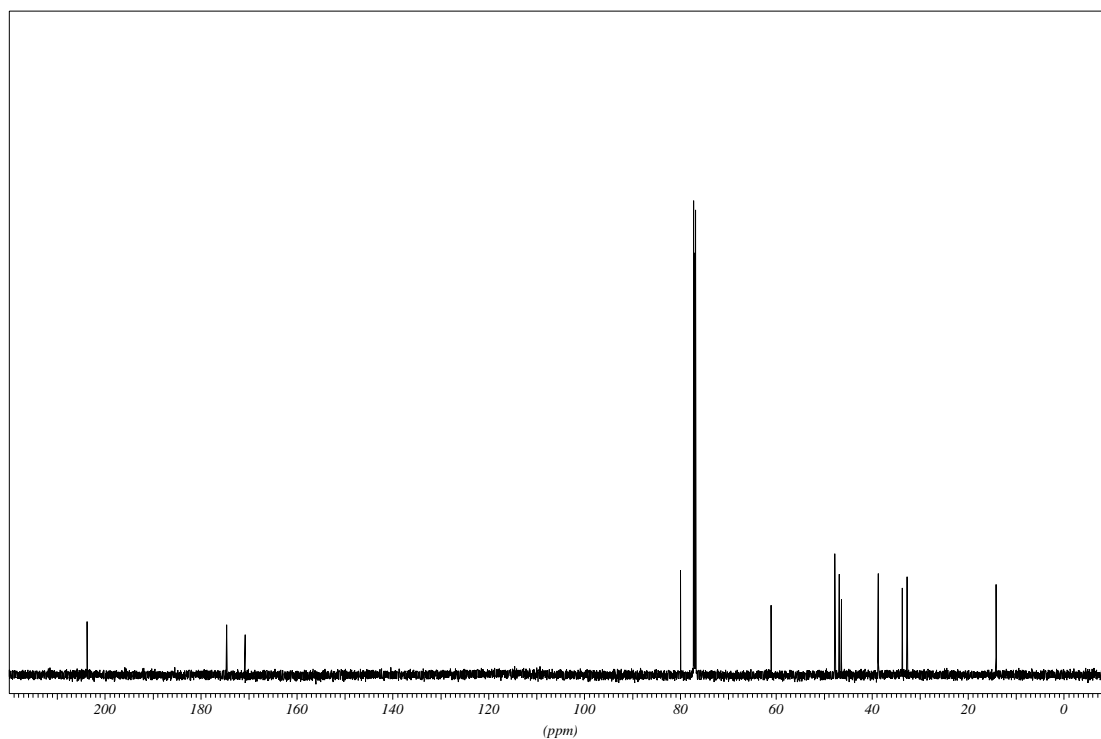
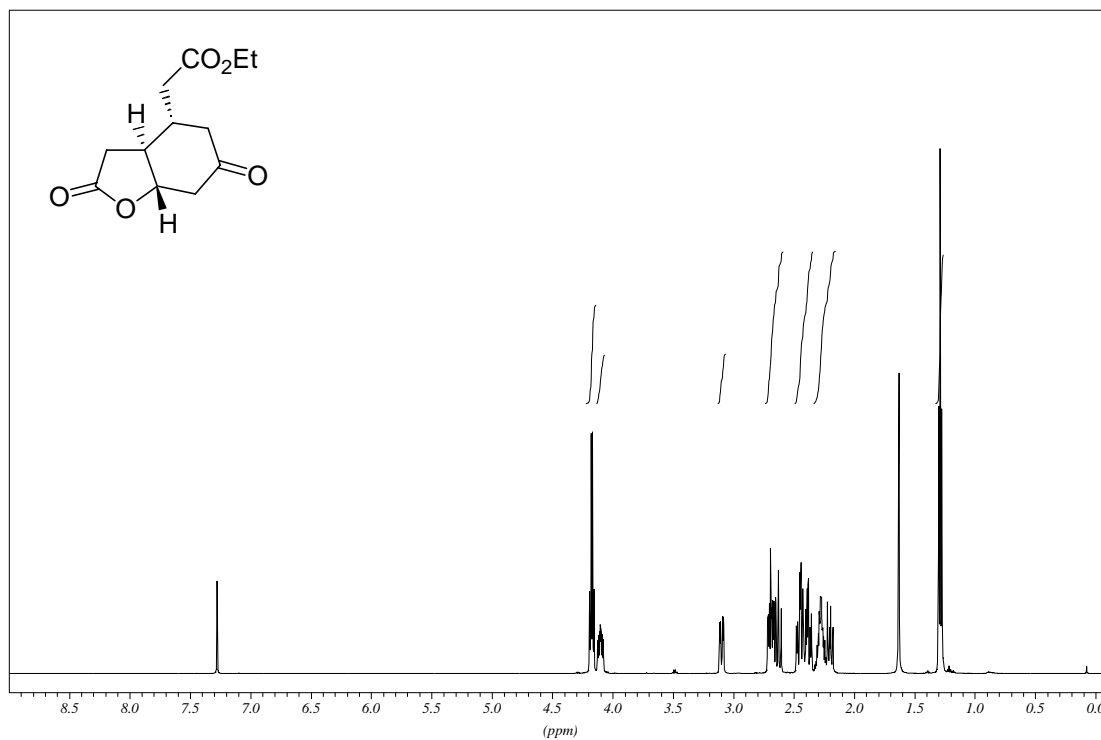
(4*R*,5*S*)-5-(2-Chlormethyl-prop-2-enyl)-4-[(1*R*/*S*)-1-trimethylsilyloxy-but-3-enyl]-dihydro-furan-2-on (107)

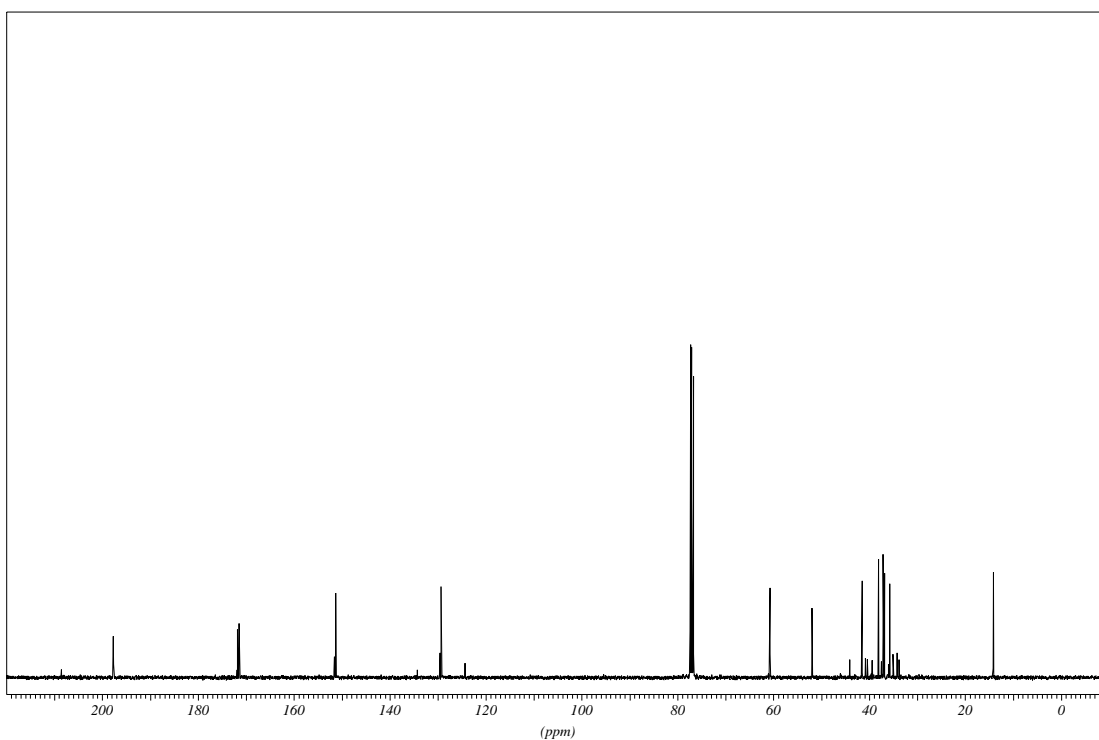
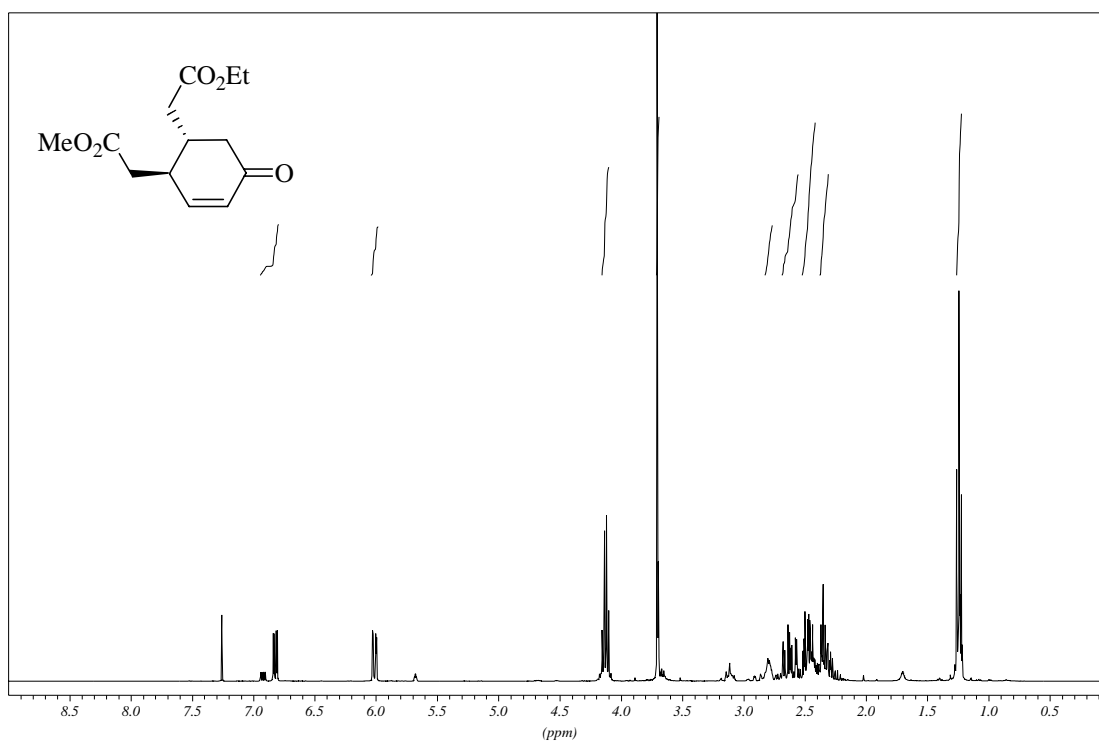


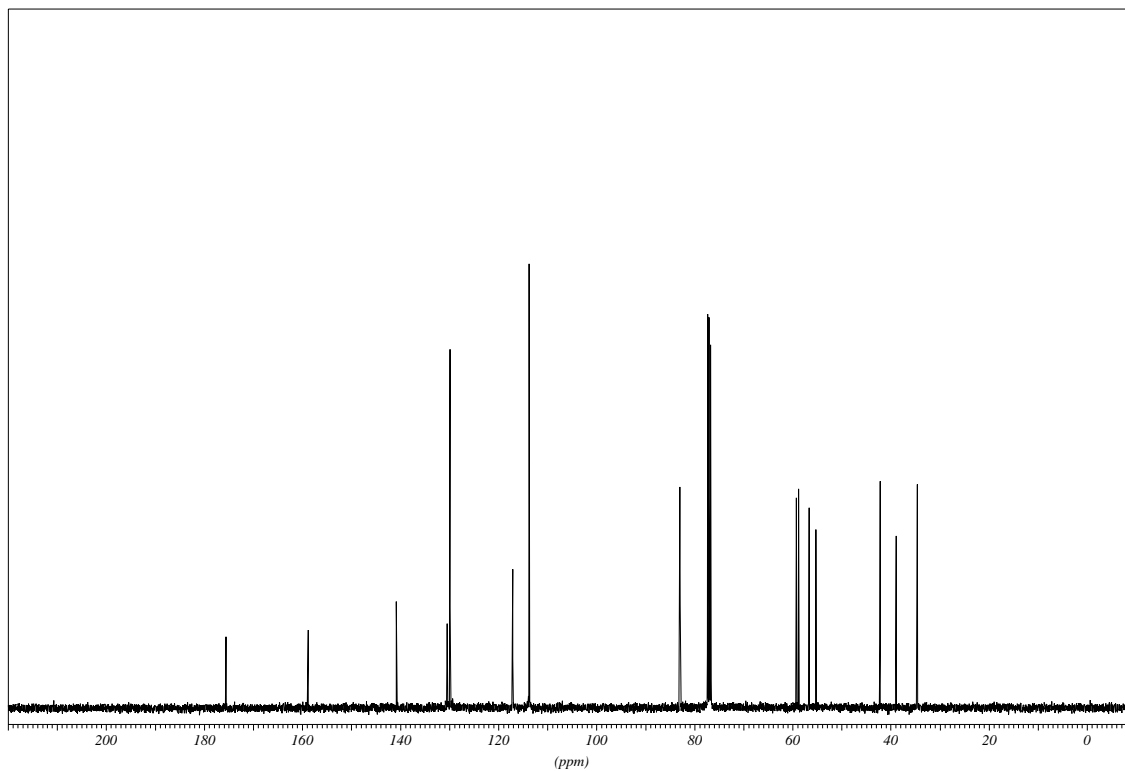
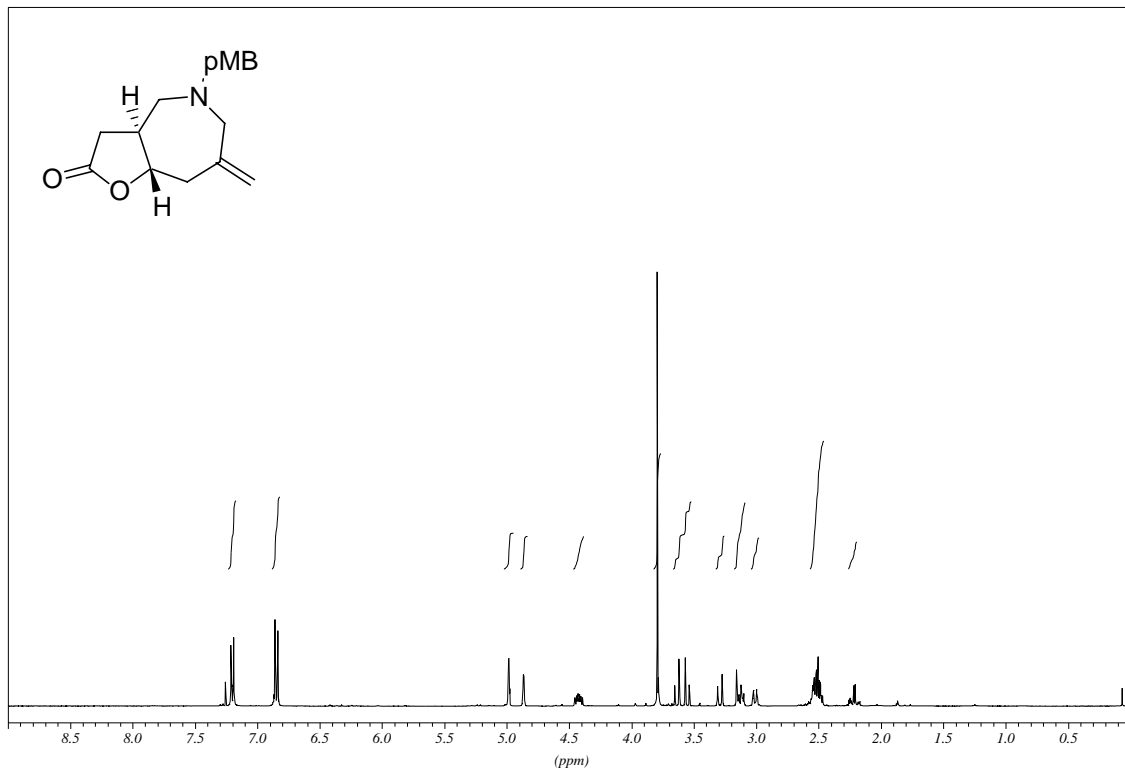
2-[(3a*S*,4*S*/*R*,7a*S*)-Octahydro-6-methylen-2-oxobenzofuran-4-yl]-essigsäure-ethylester (118a)

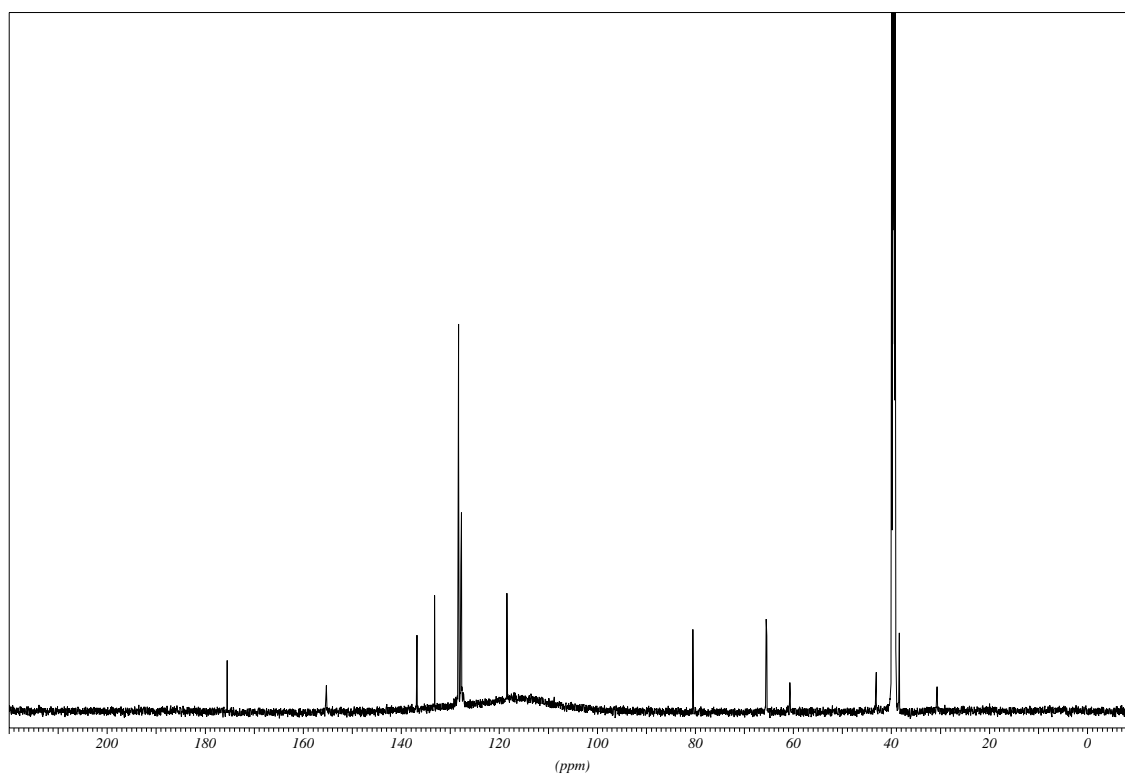
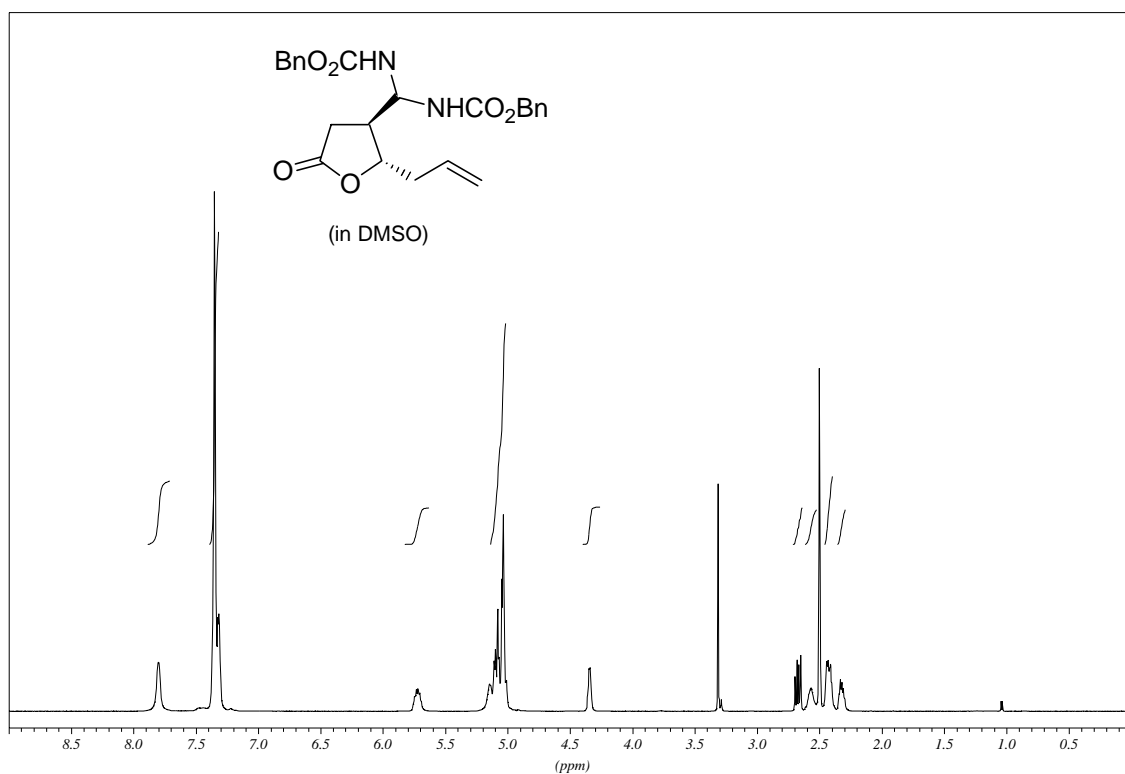
(3a*S*,4*S*,7a*S*)-(-)-Hexahydro-6-methylen-4-(2-oxo-propyl)-benzofuran-2-on (118b)

(-)-2-[*(3aS,4S,7aS)*-(6-Methylen-2-oxo-octahydro-benzofuran-4-yl)]-acetonitril (118c)

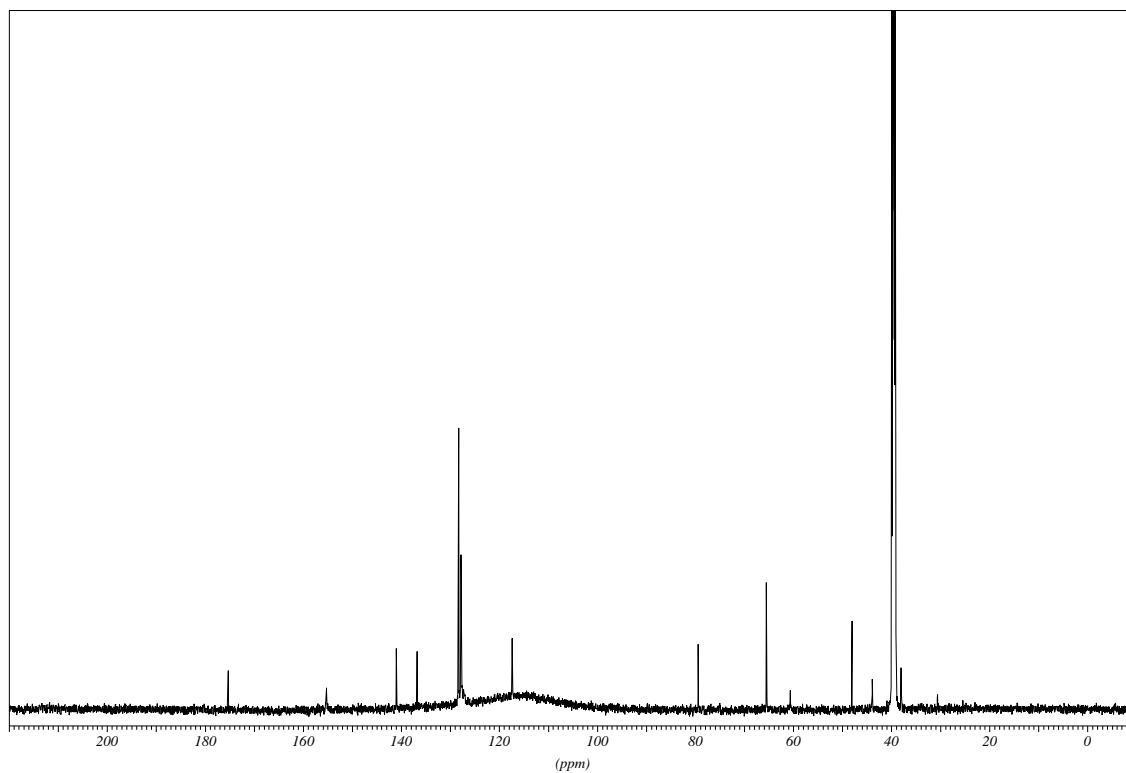
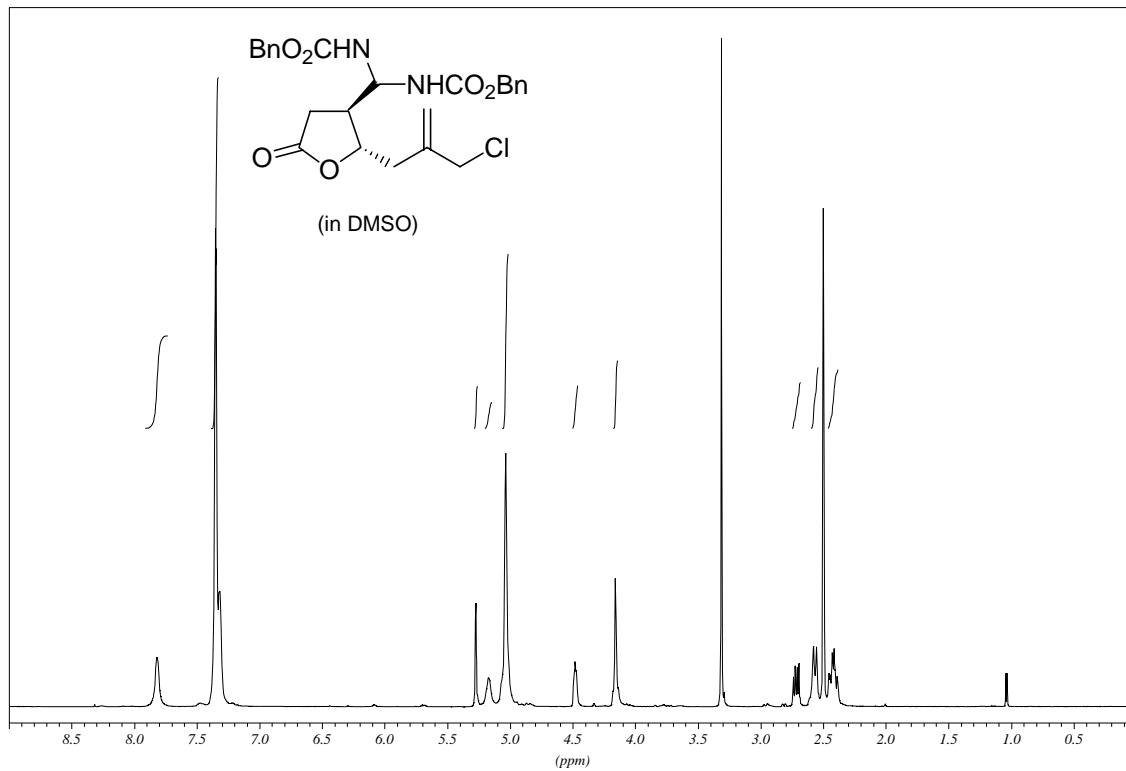
(-)-2-[(3*aS*,4*S*,7*aS*)-2,6-Dioxo-octahydro-benzofuran-4-yl]-essigsäure-ethylester (120)

(Z)-(1S,6S)-(6-Ethoxycarbonylmethyl-4-oxo-cyclohex-2-enyl)-acetic acid methyl ester (128)

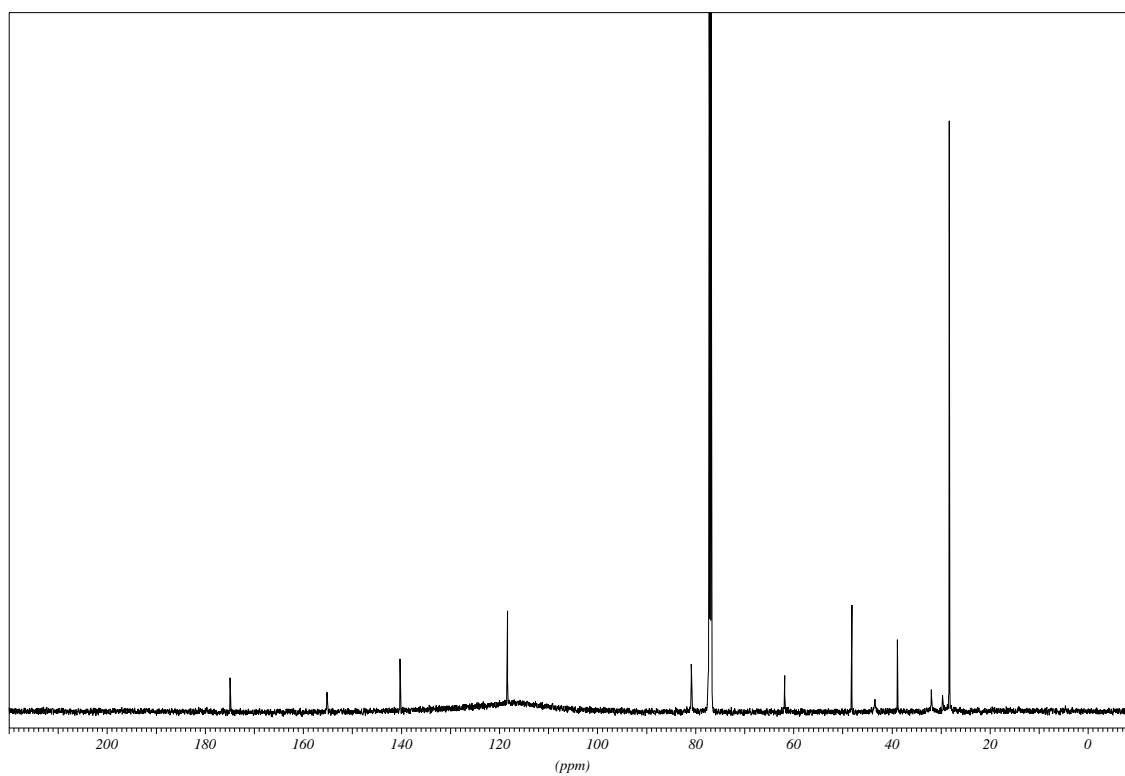
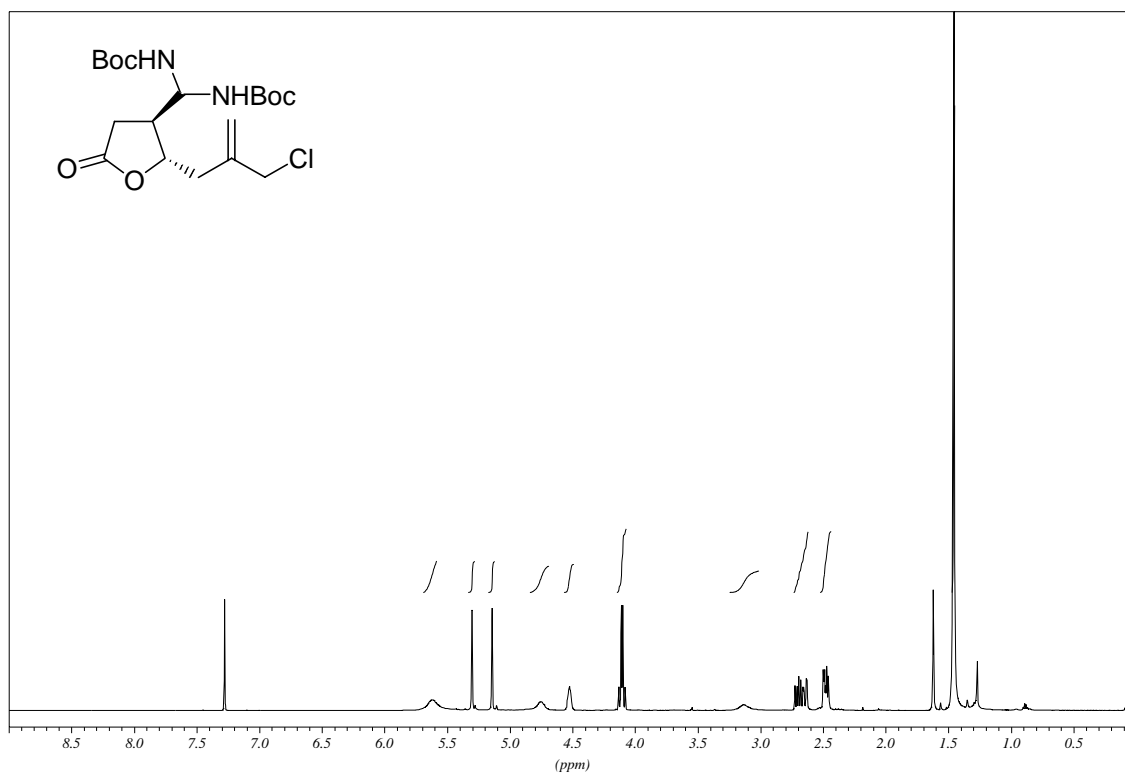
(3a*S*,8a*S*)-5-(4-Methoxy-benzyl)-7-methylen-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-2-on (163a)

(2*S*,3*S*)-(-)-[5-Oxo-2-(propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-benzyloxycarbonylamino-methyl]-carbamidsäure-benzylester (153b)

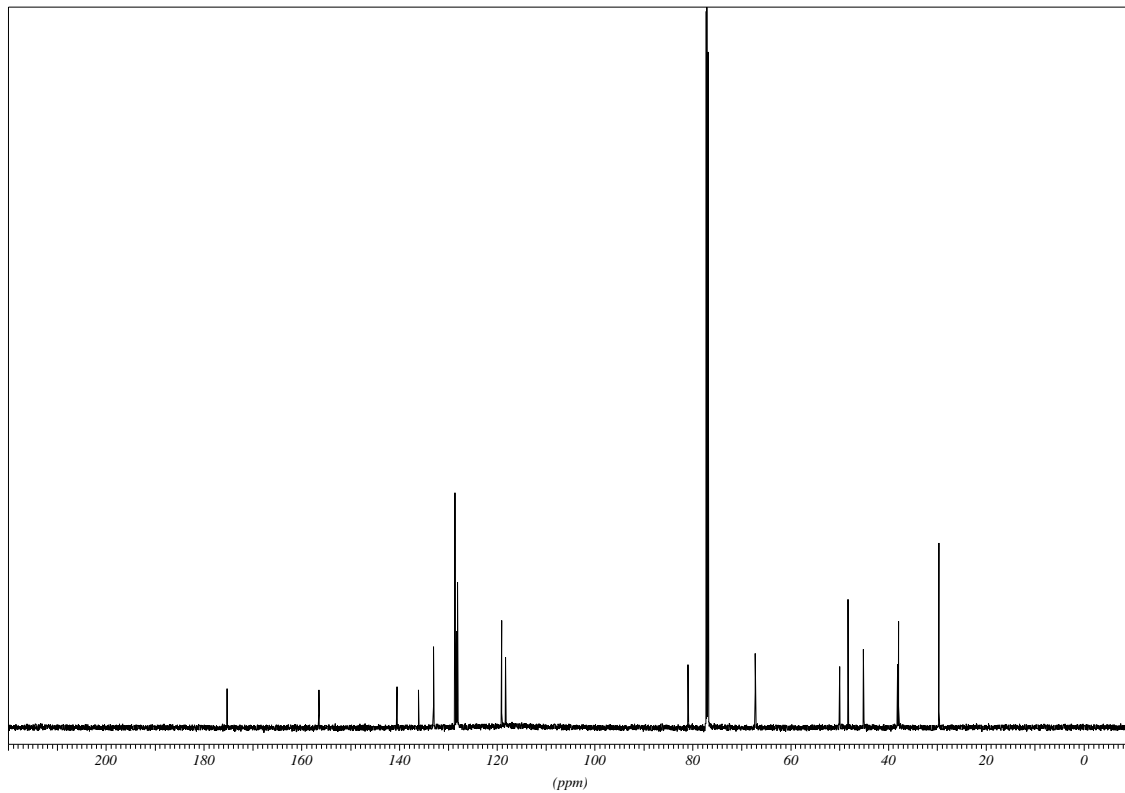
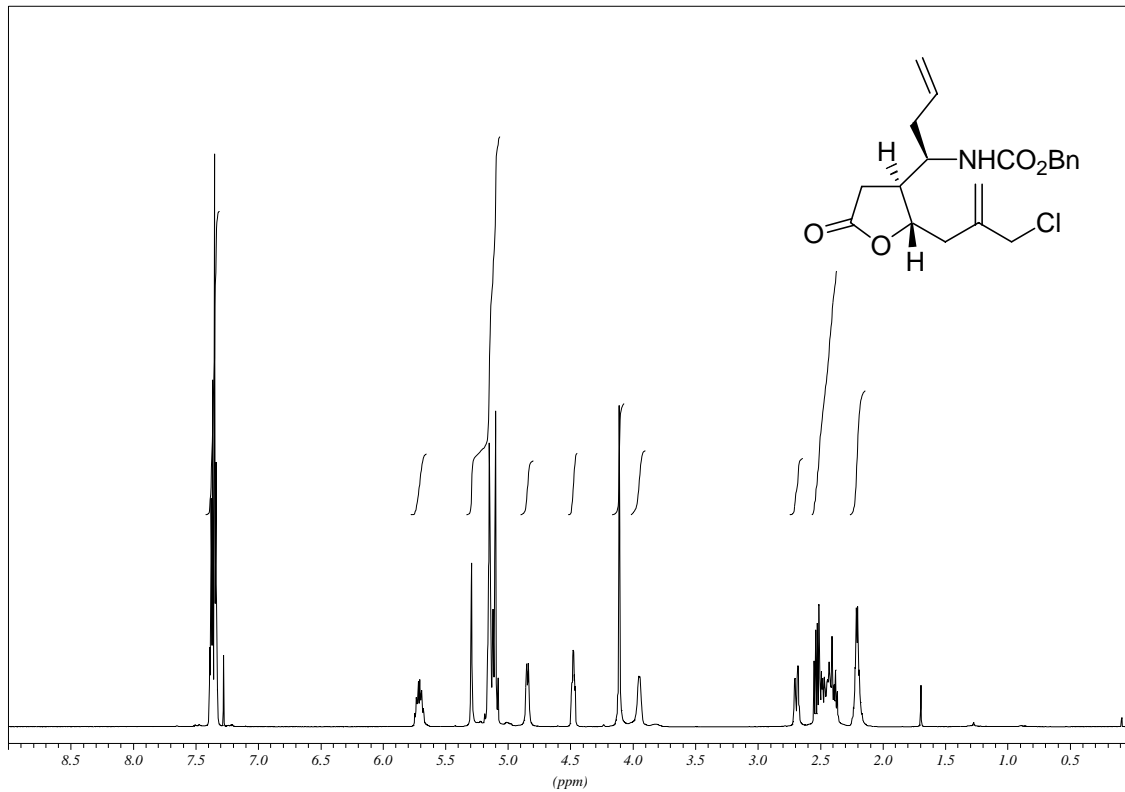
(2*S*,3*S*)-(-)-[5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-benzyloxy-carbonylamino-methyl]-carbamidsäure-benzylester (174b)



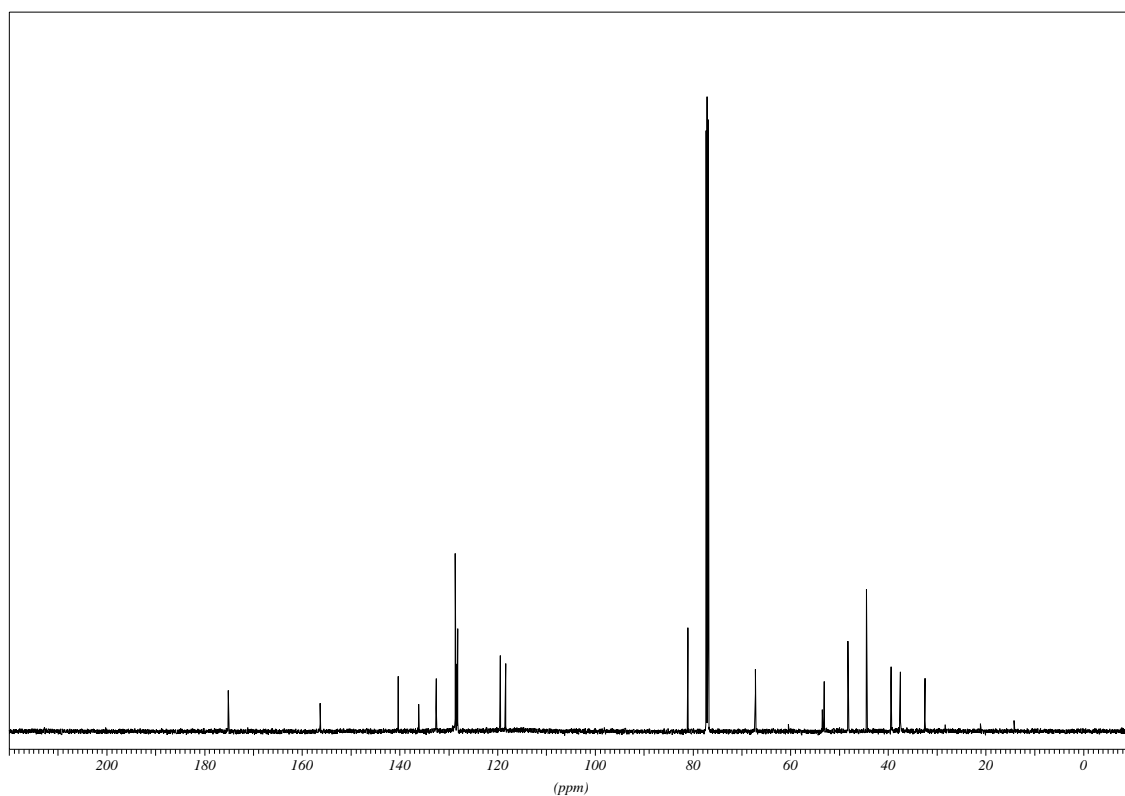
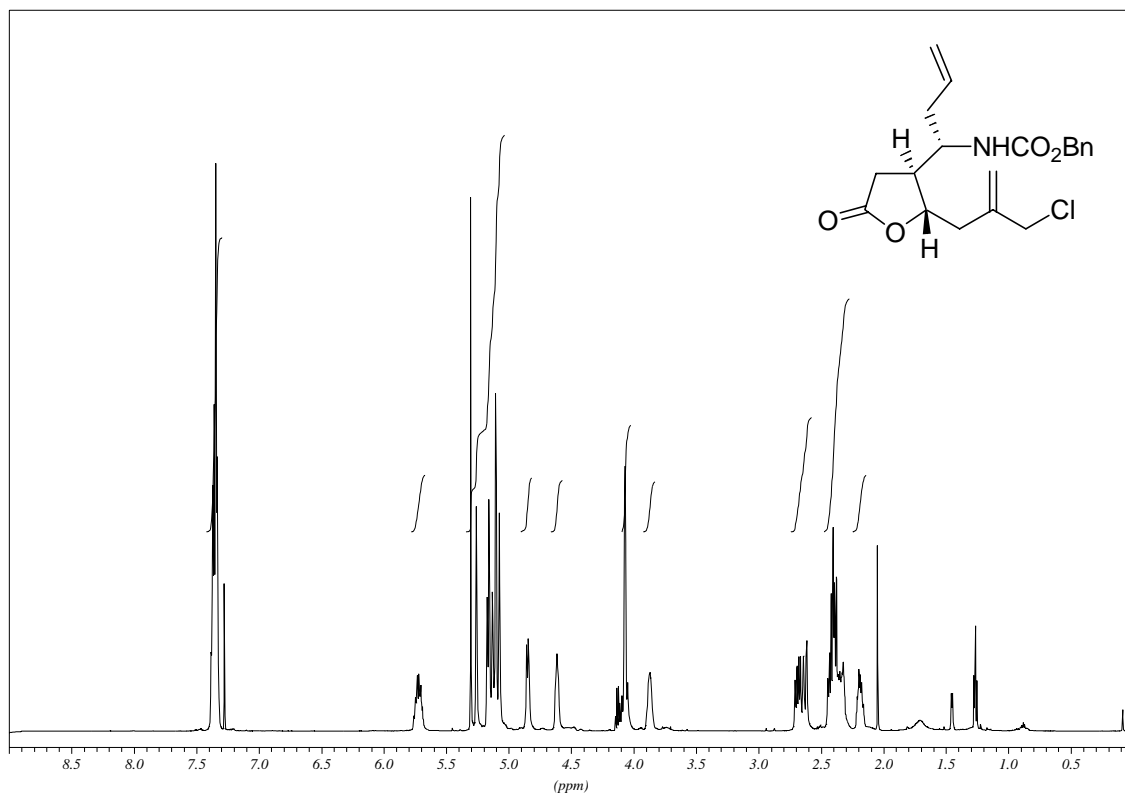
(2*S*,3*S*)-(-)-[5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-*tert*-butyloxy-carbonylamino-methyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (174a)

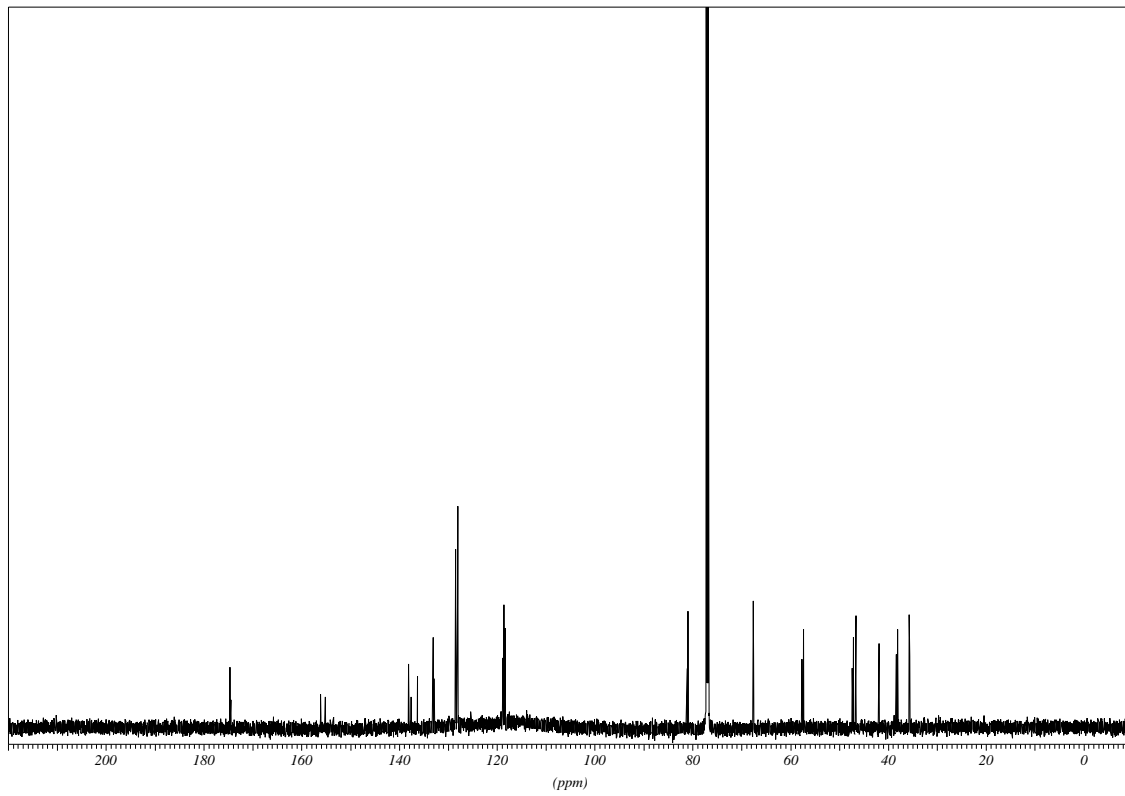
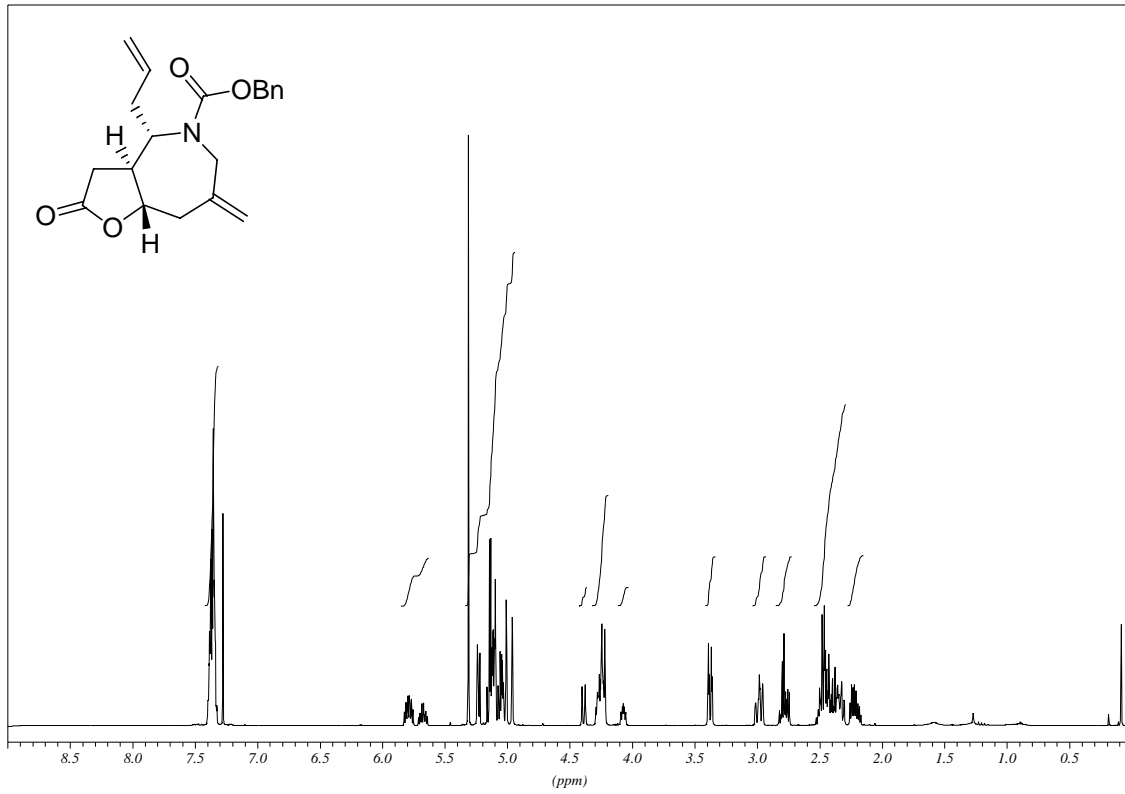


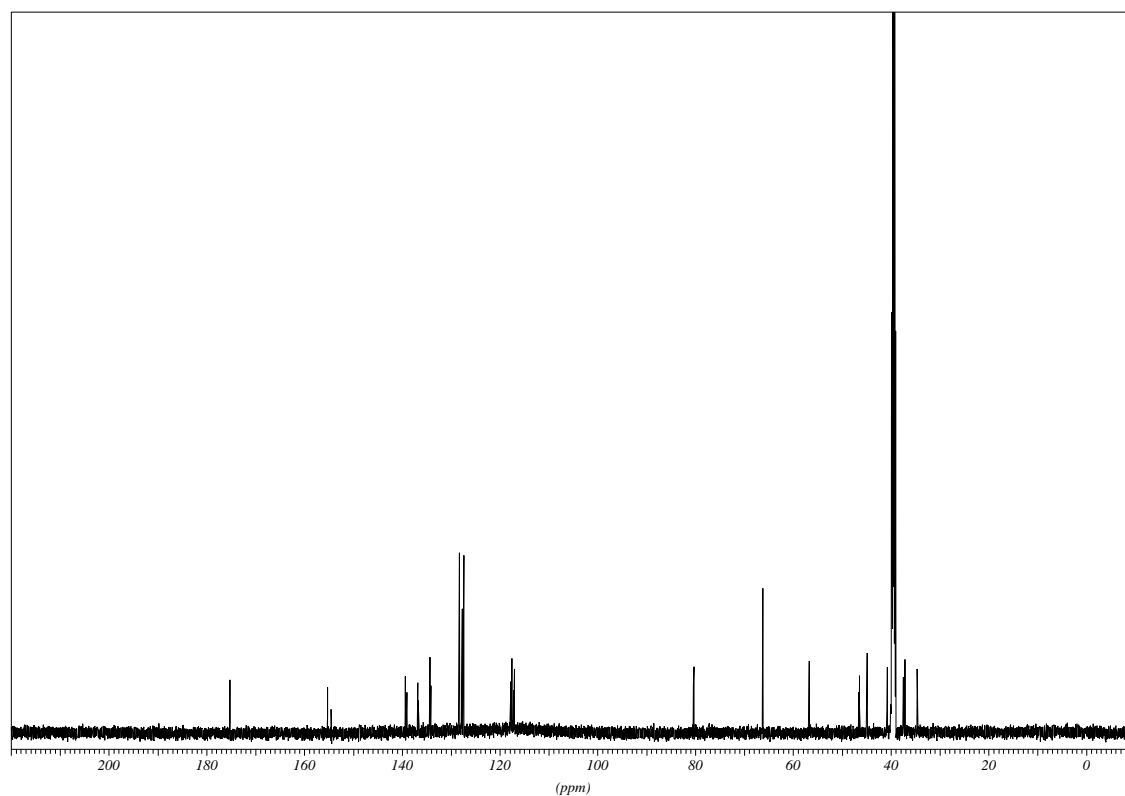
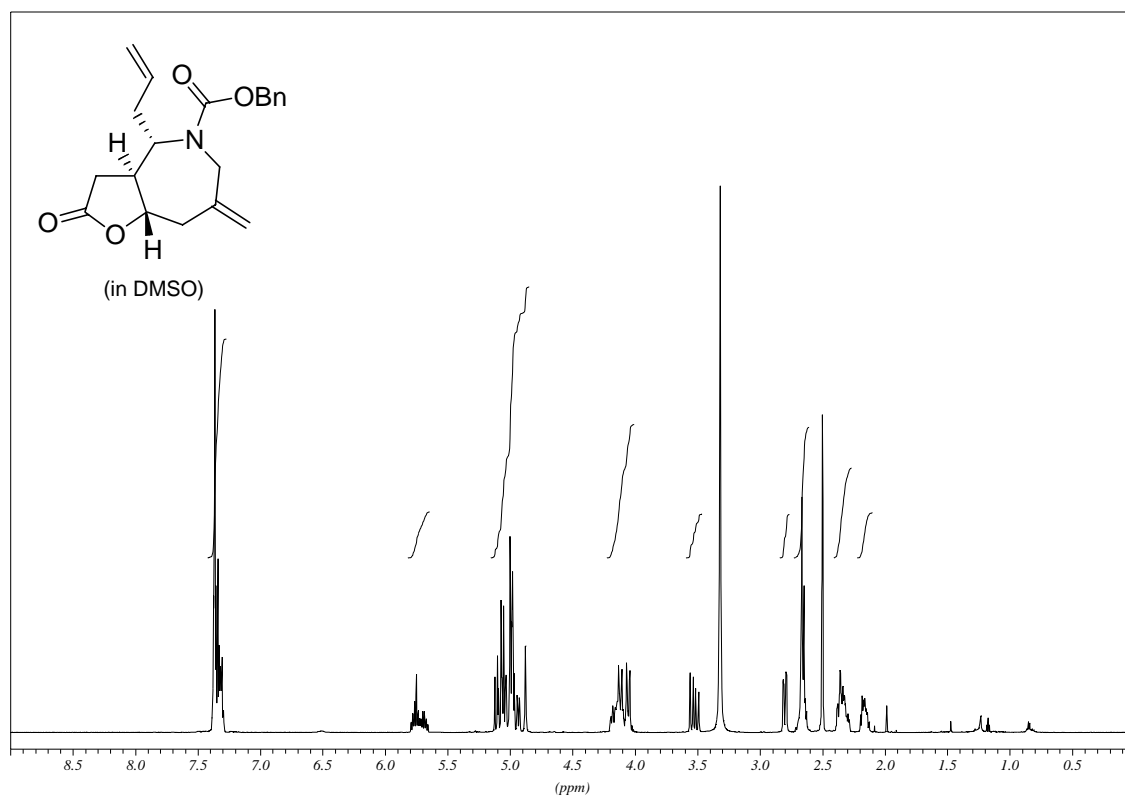
(1R)-{1-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbaminsäure-benzylester ((*epi*)-175b)

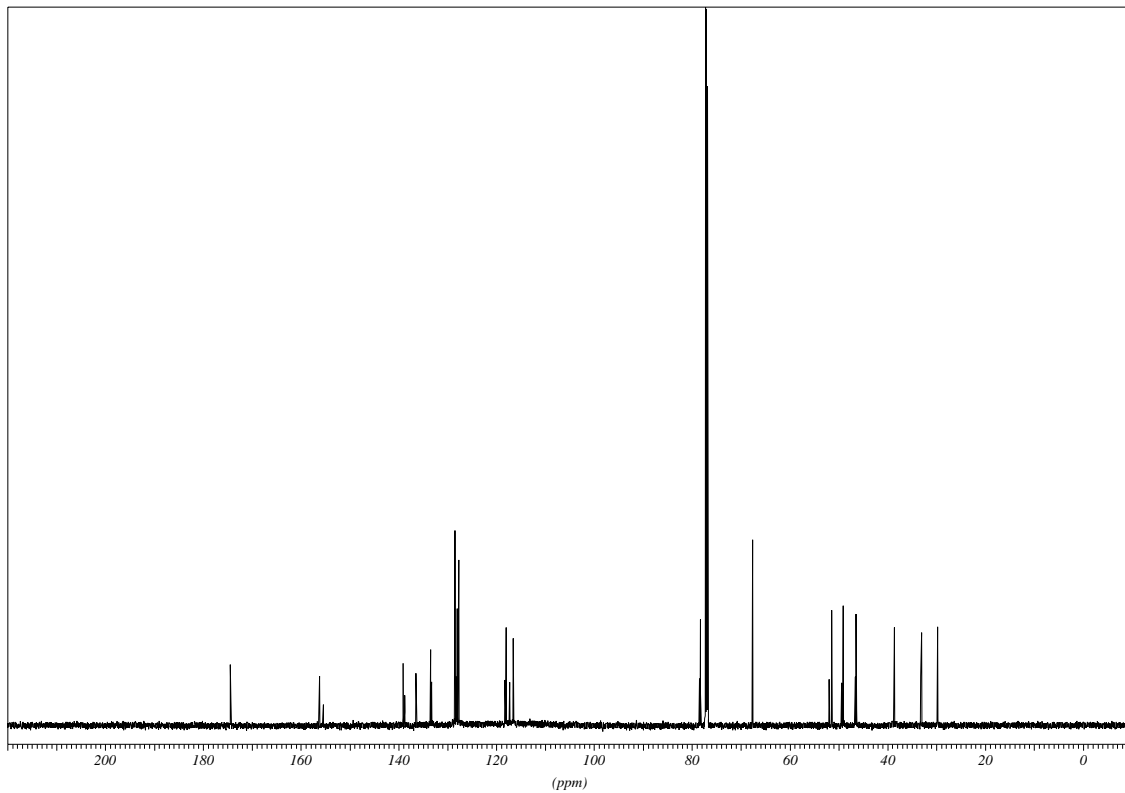
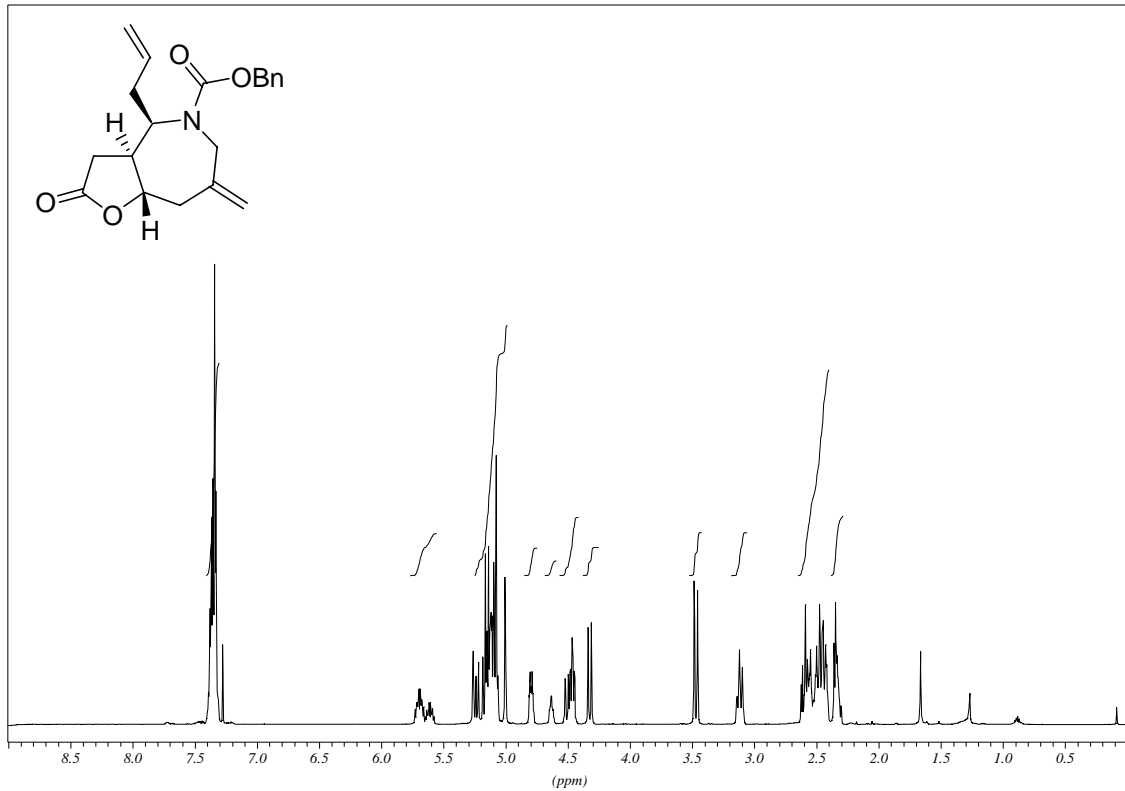


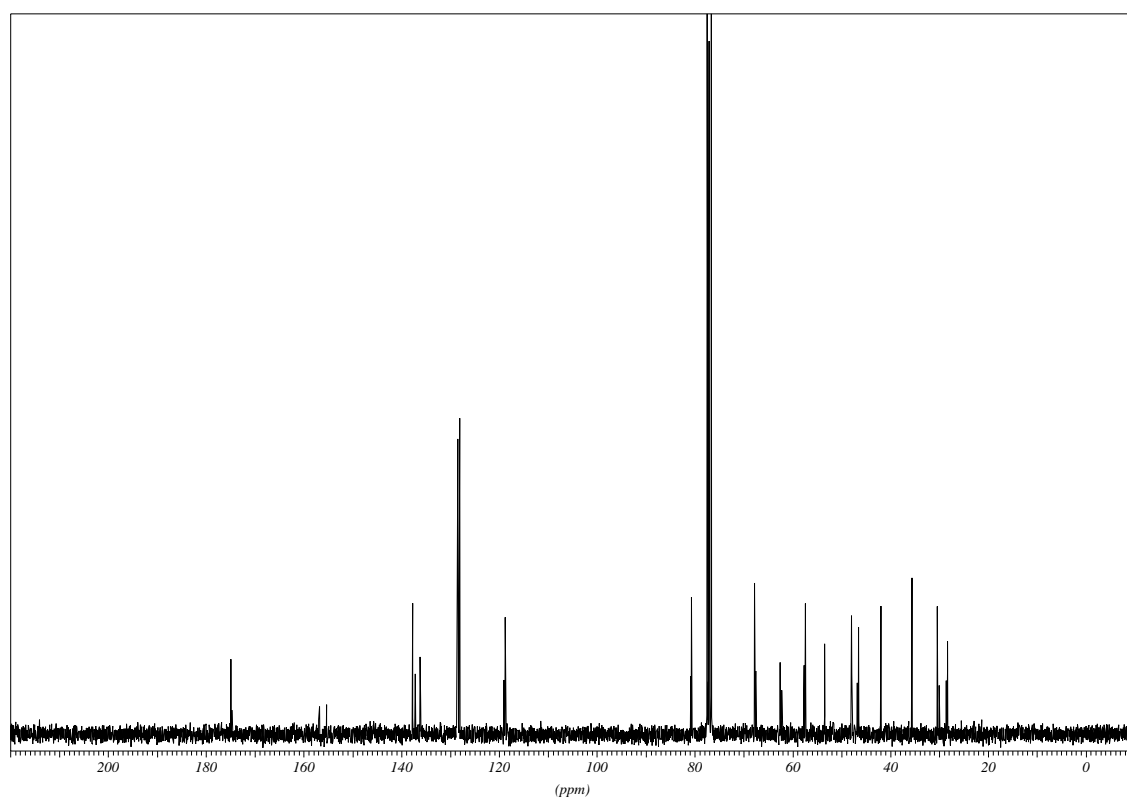
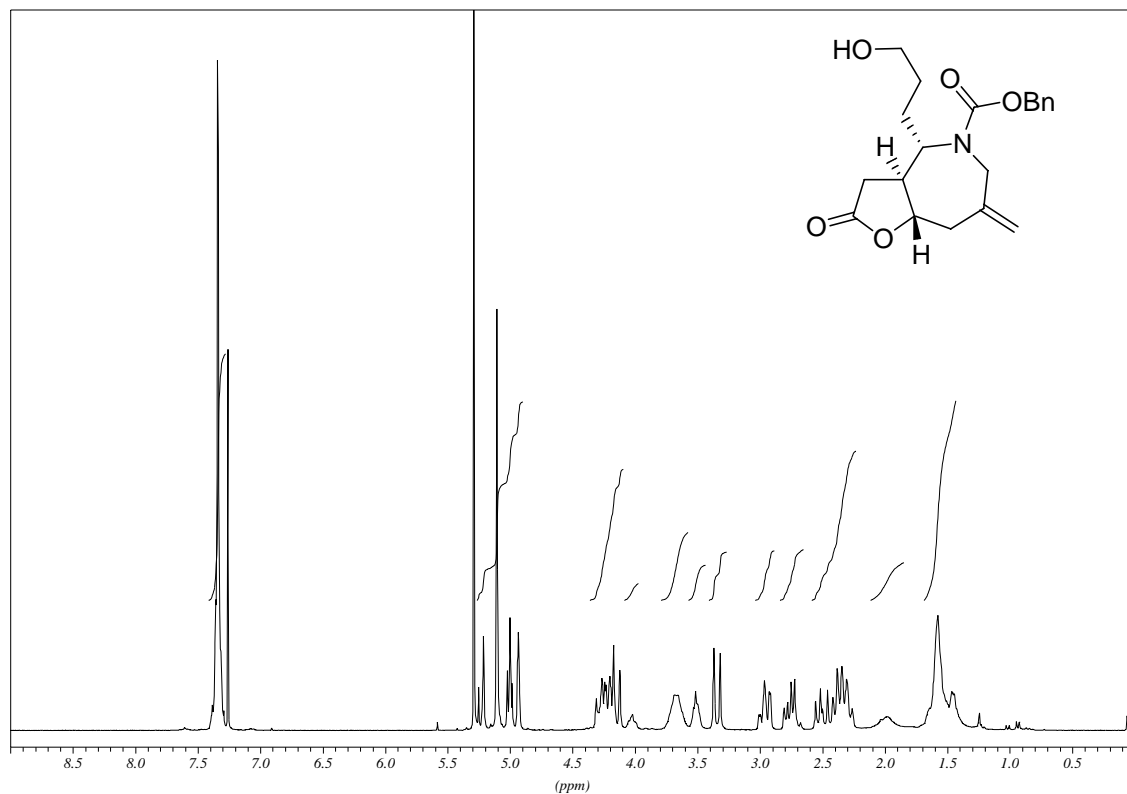
(1S)-{1-[(2S,3S)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (175b)

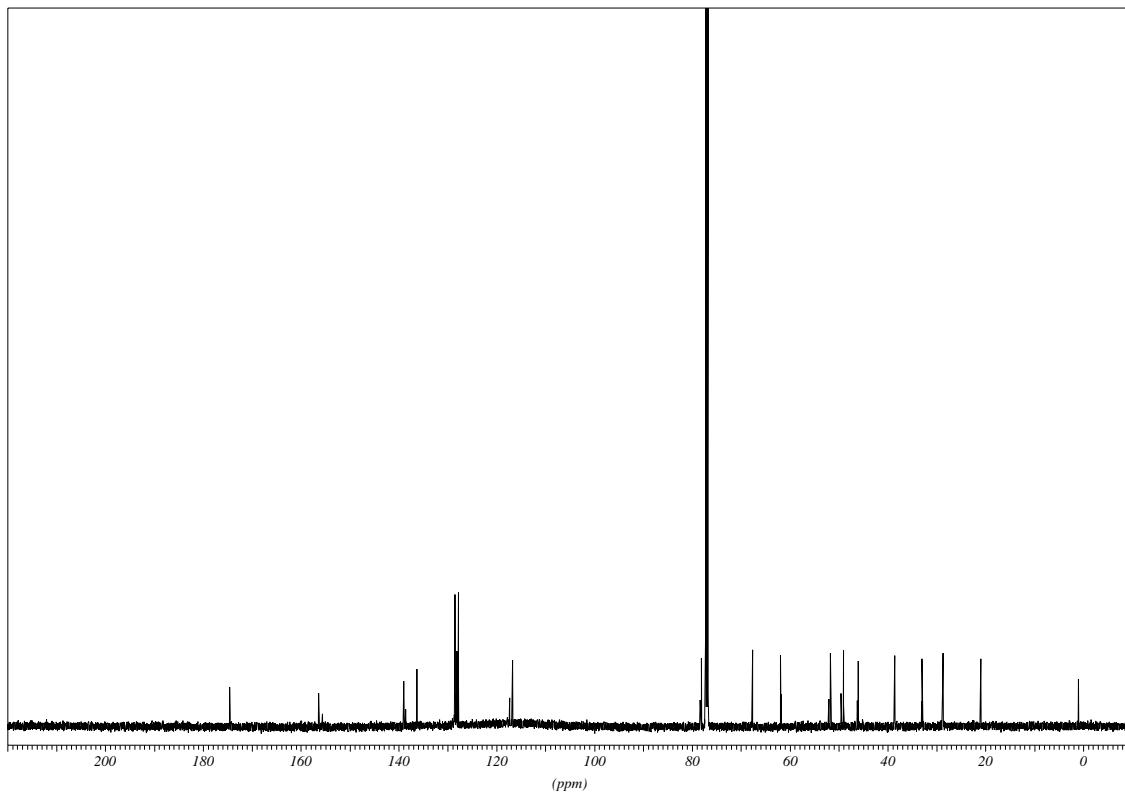
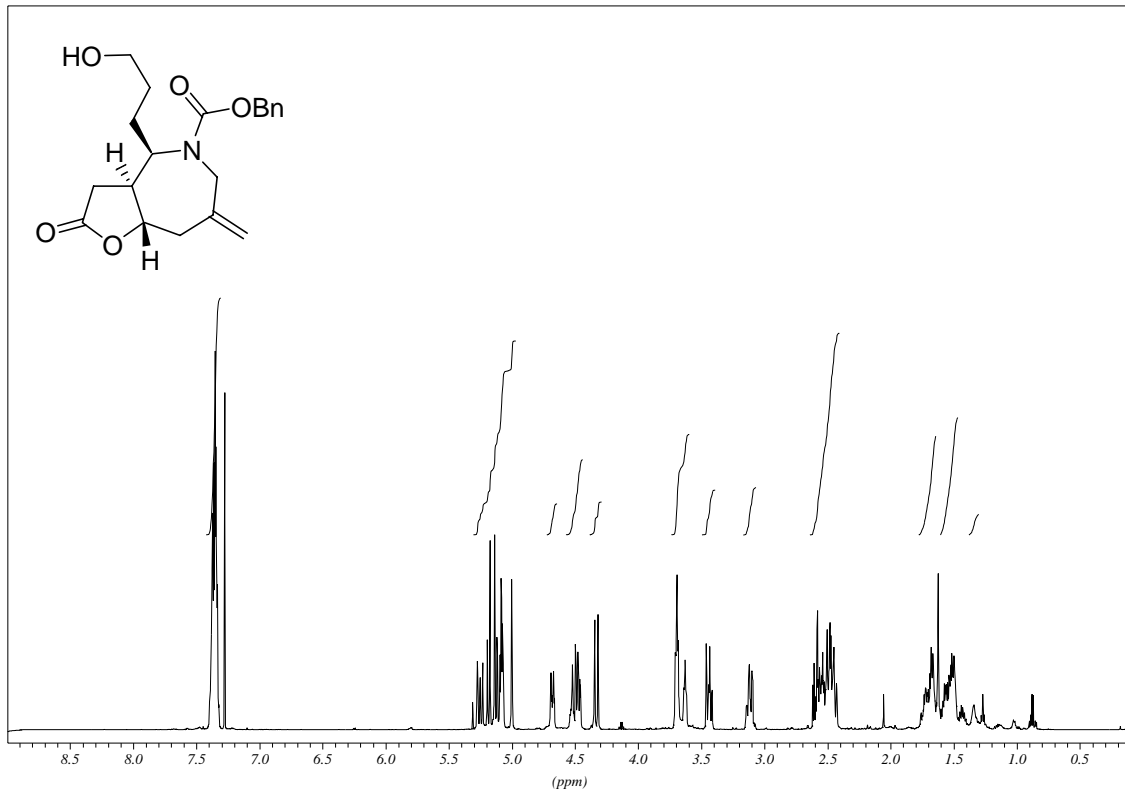


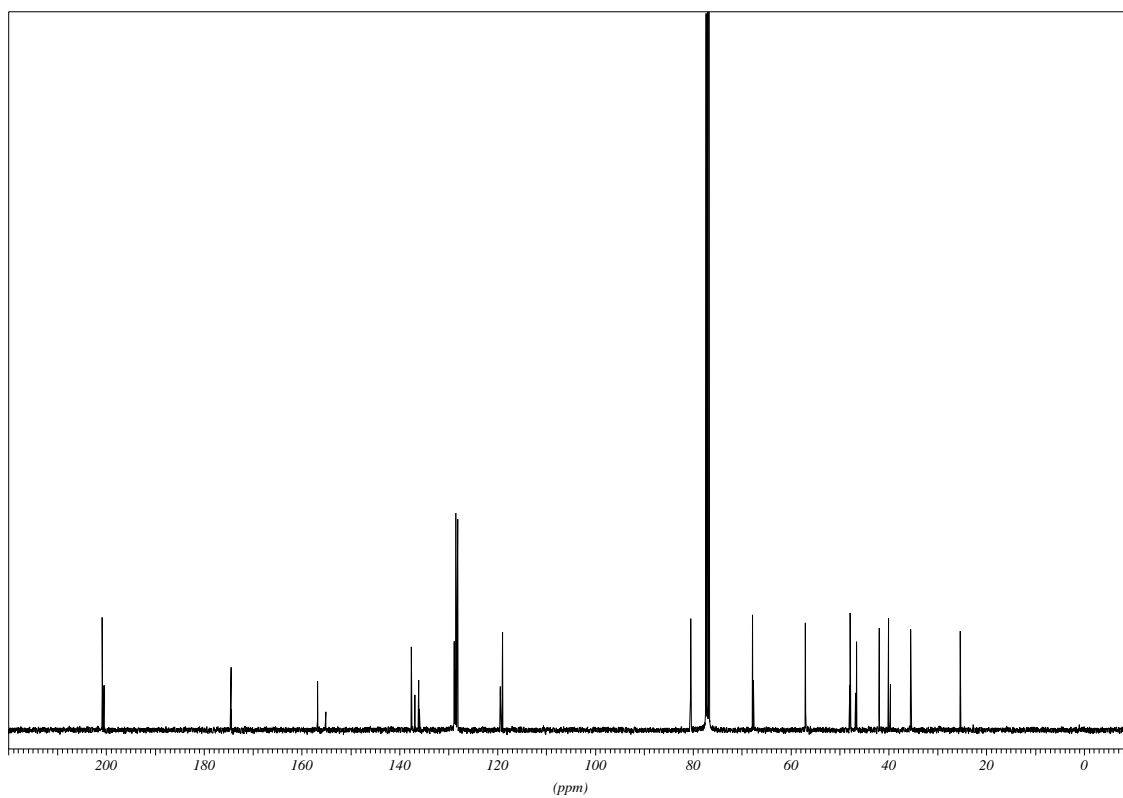
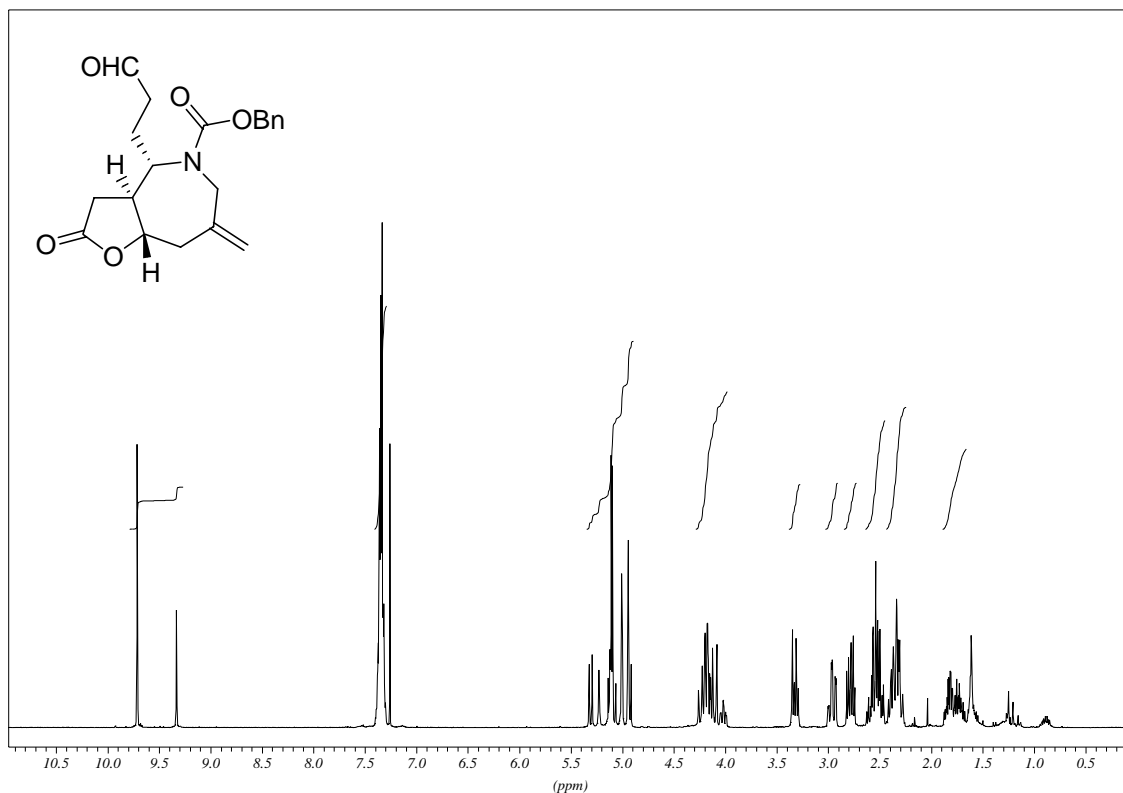
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(+)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (177)

(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(+)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (177)

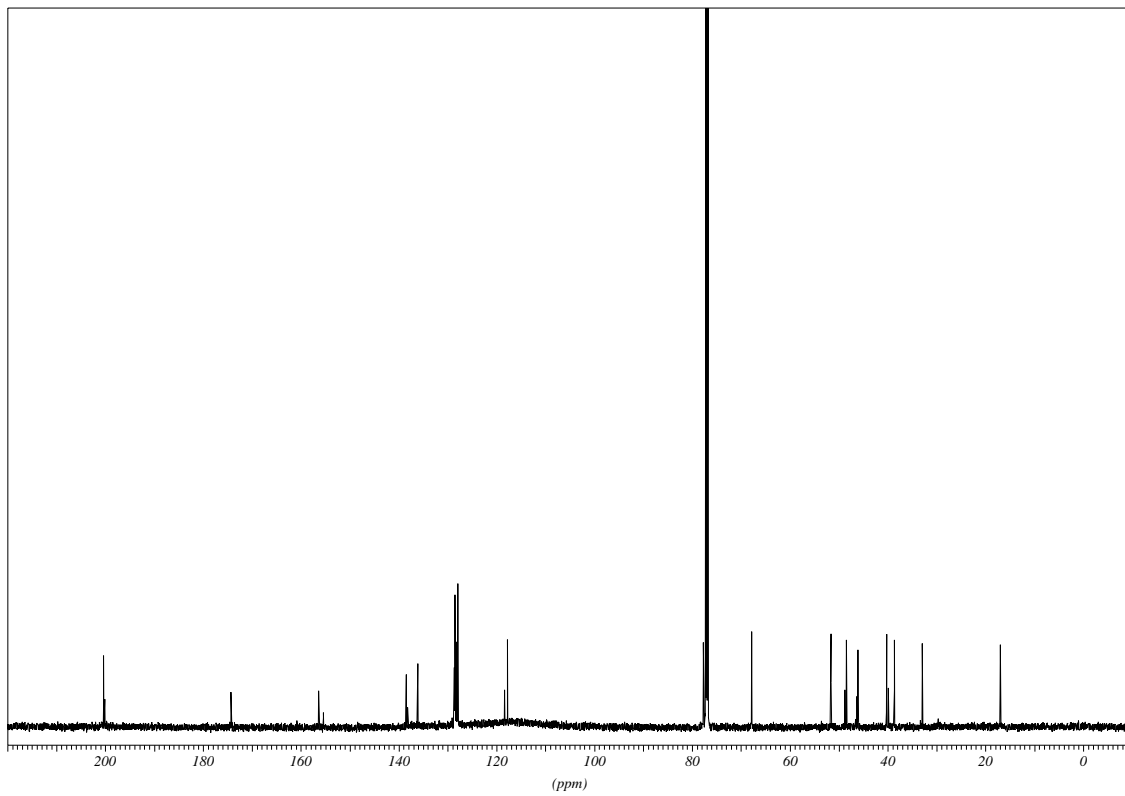
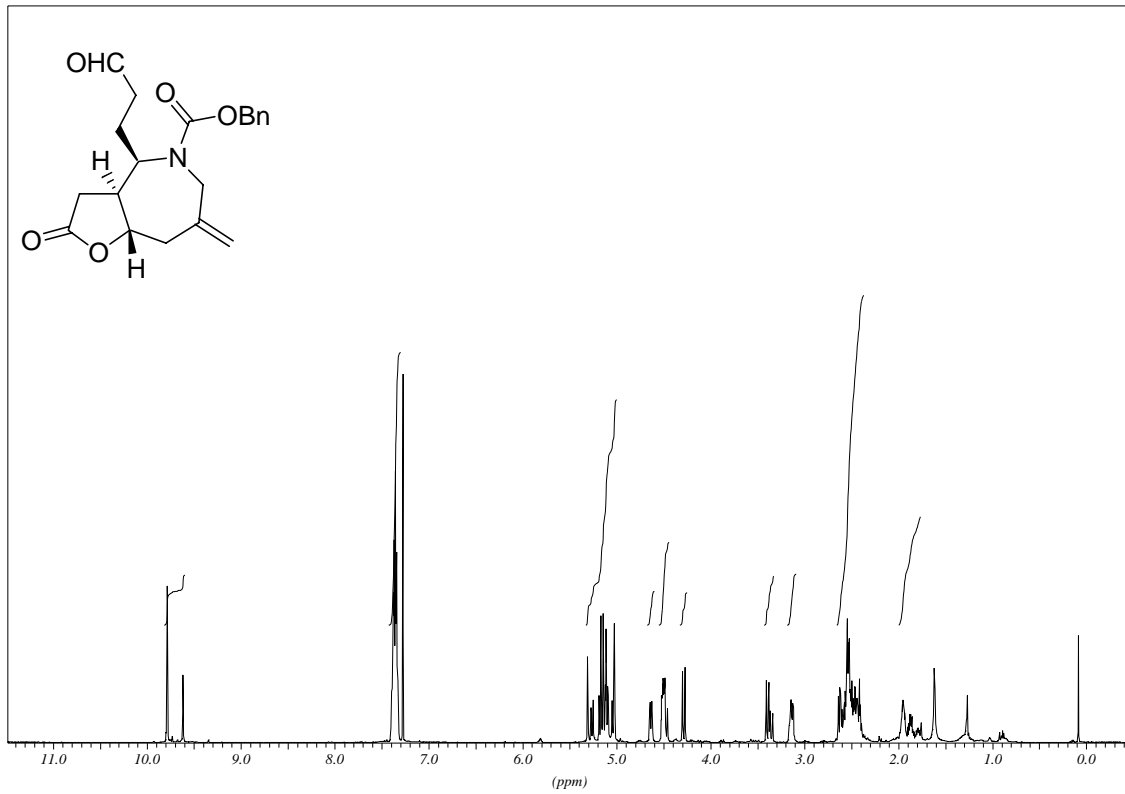
(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-177)

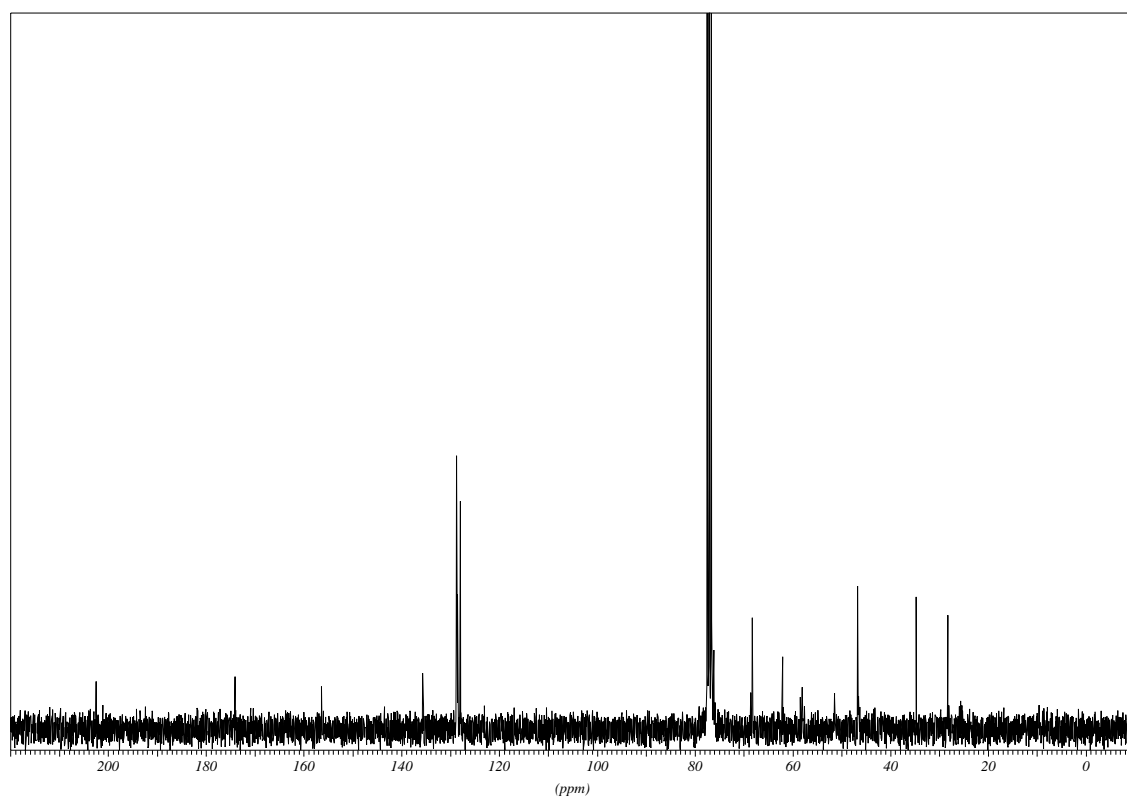
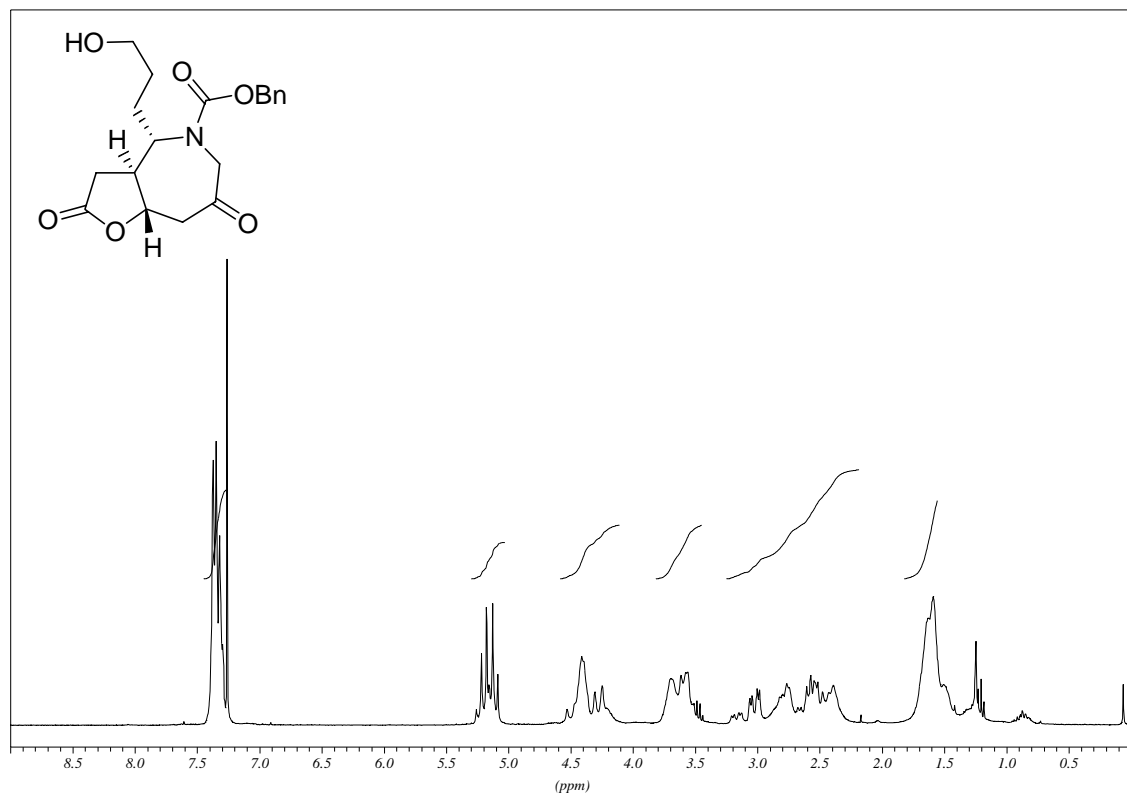
(3a*S*,4*S*,8a*S*)(-)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (181)

(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-181)

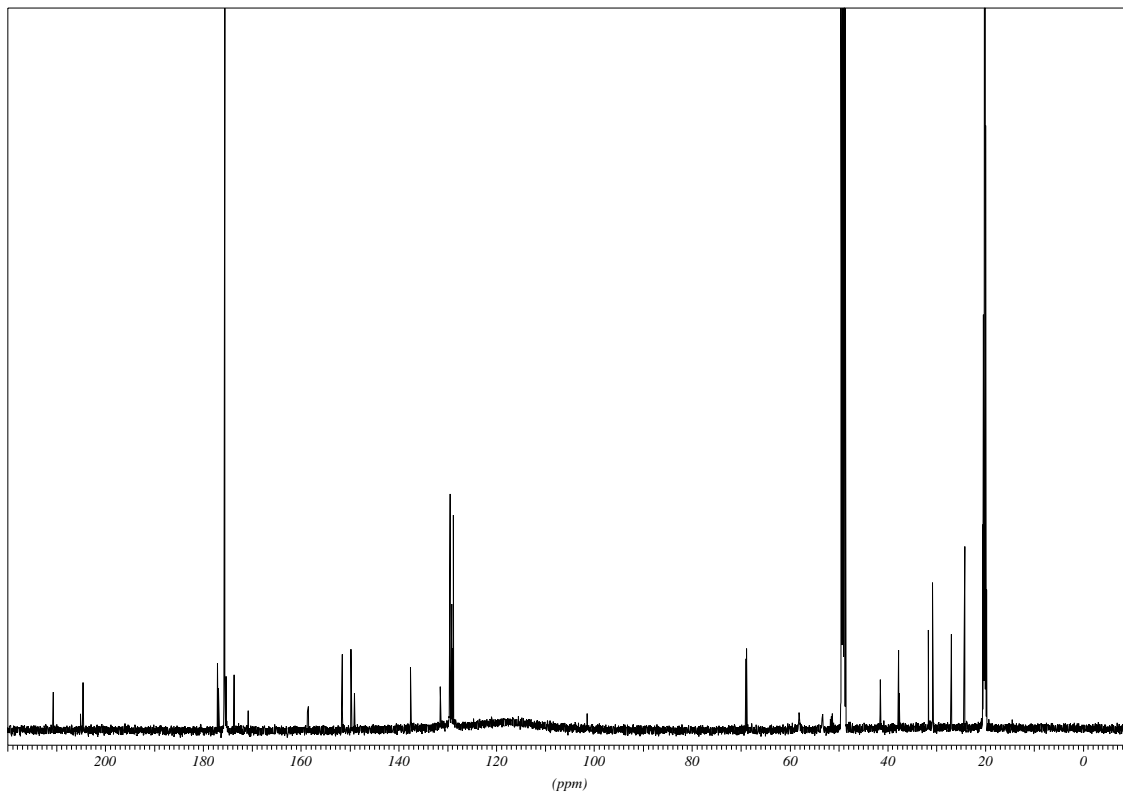
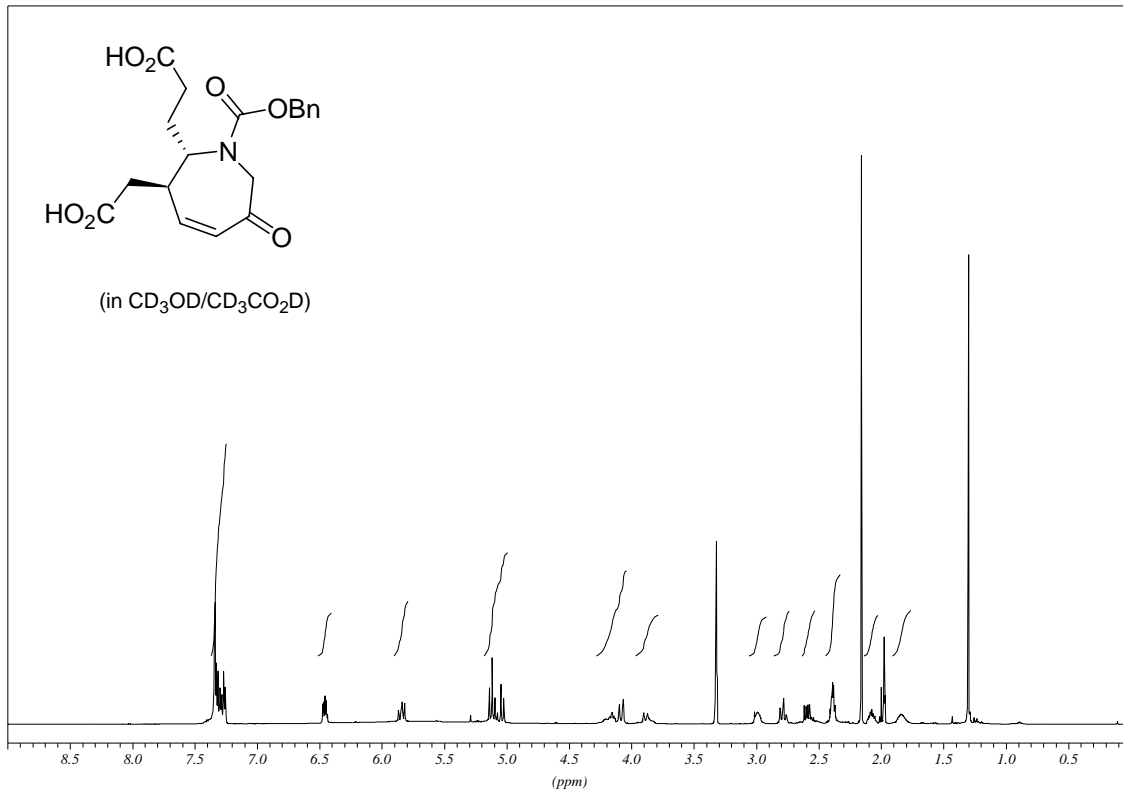
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (185)

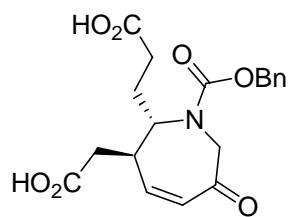
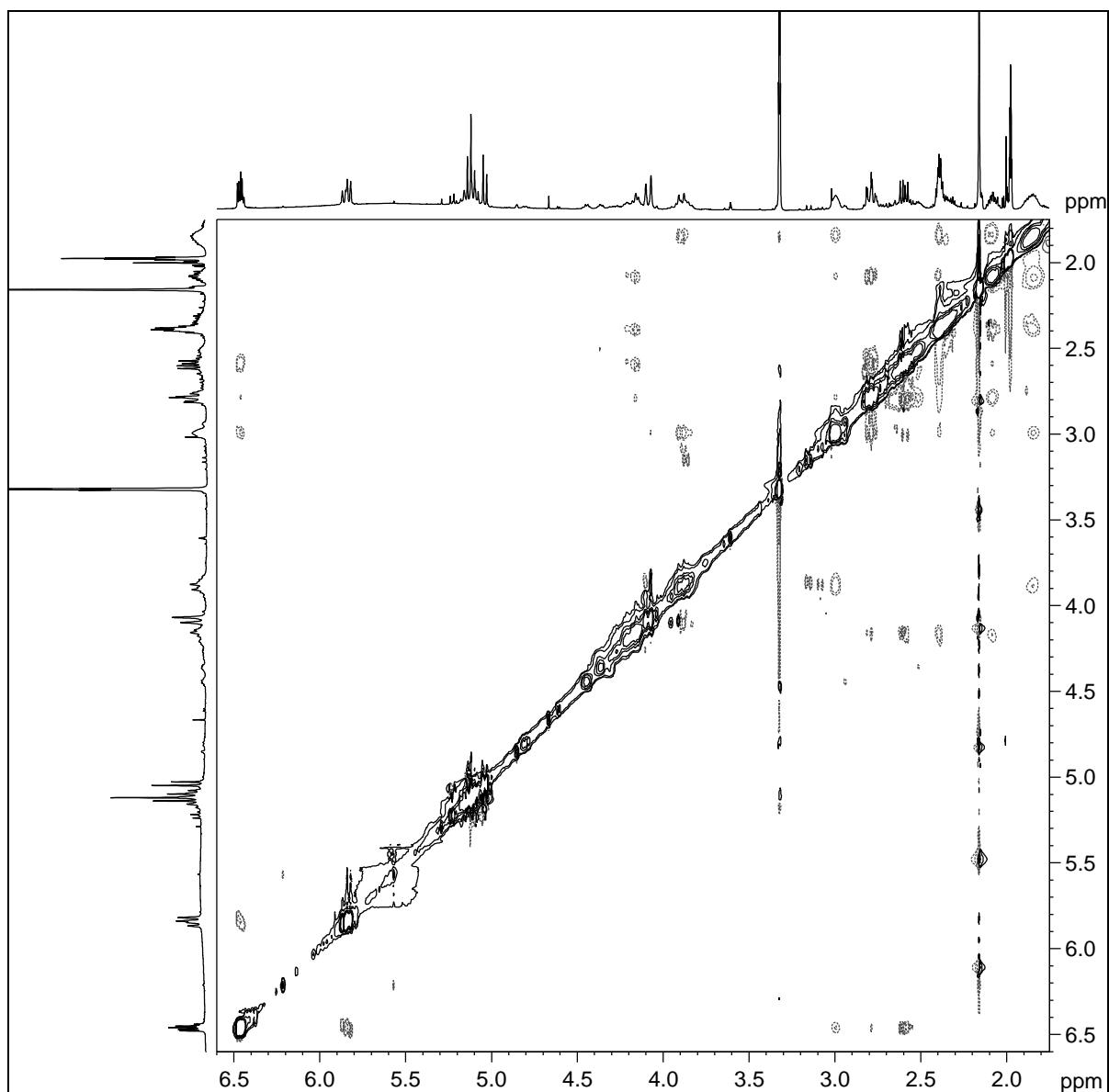
(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-185)

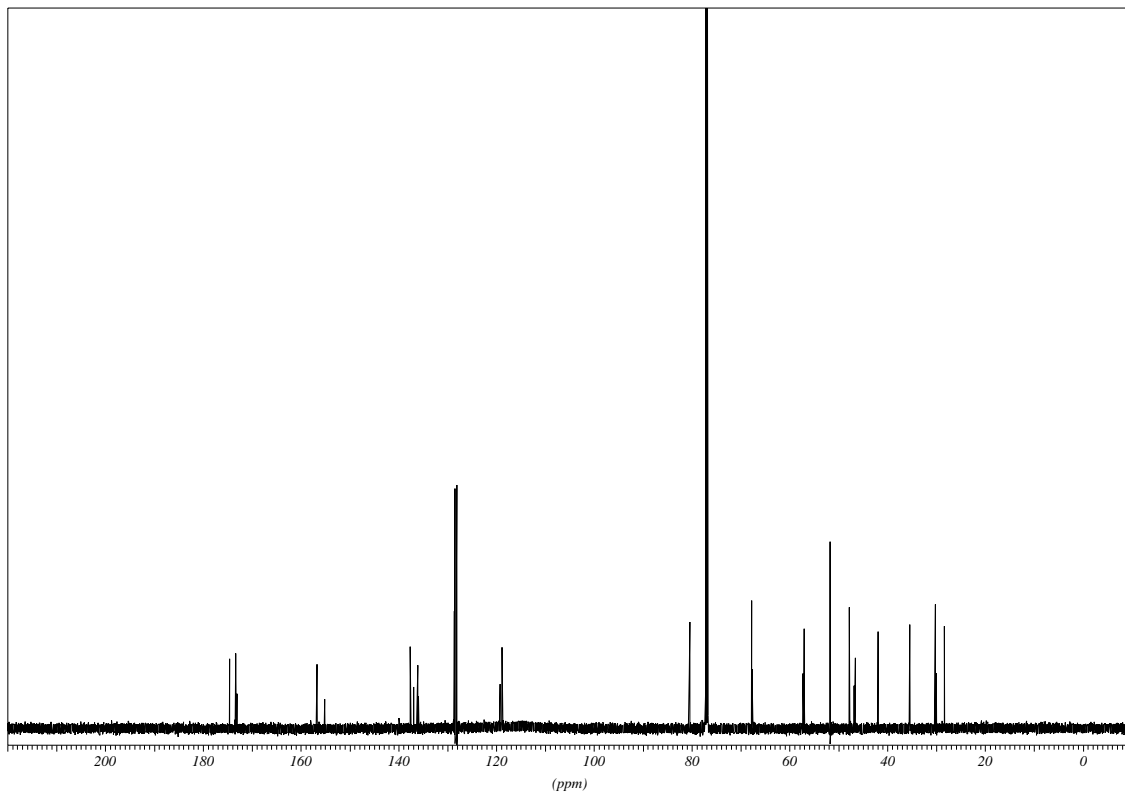
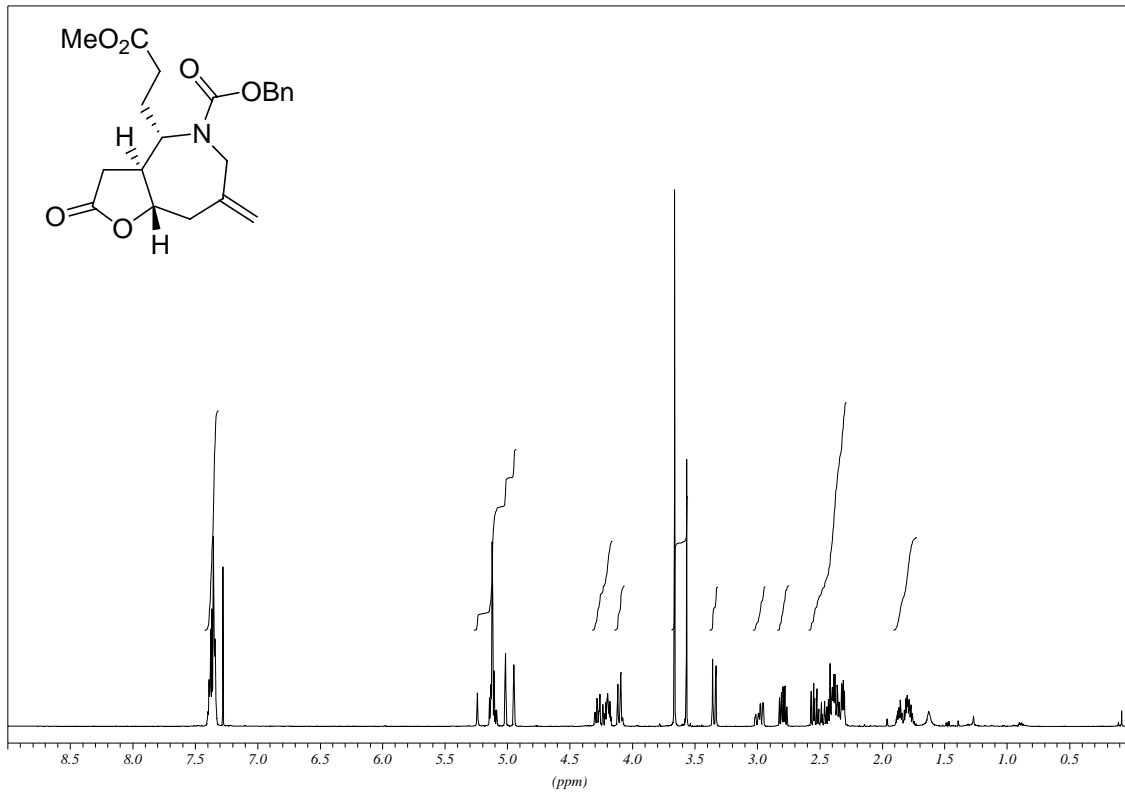


(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(3-Hydroxy-propyl)-2,7-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (182)

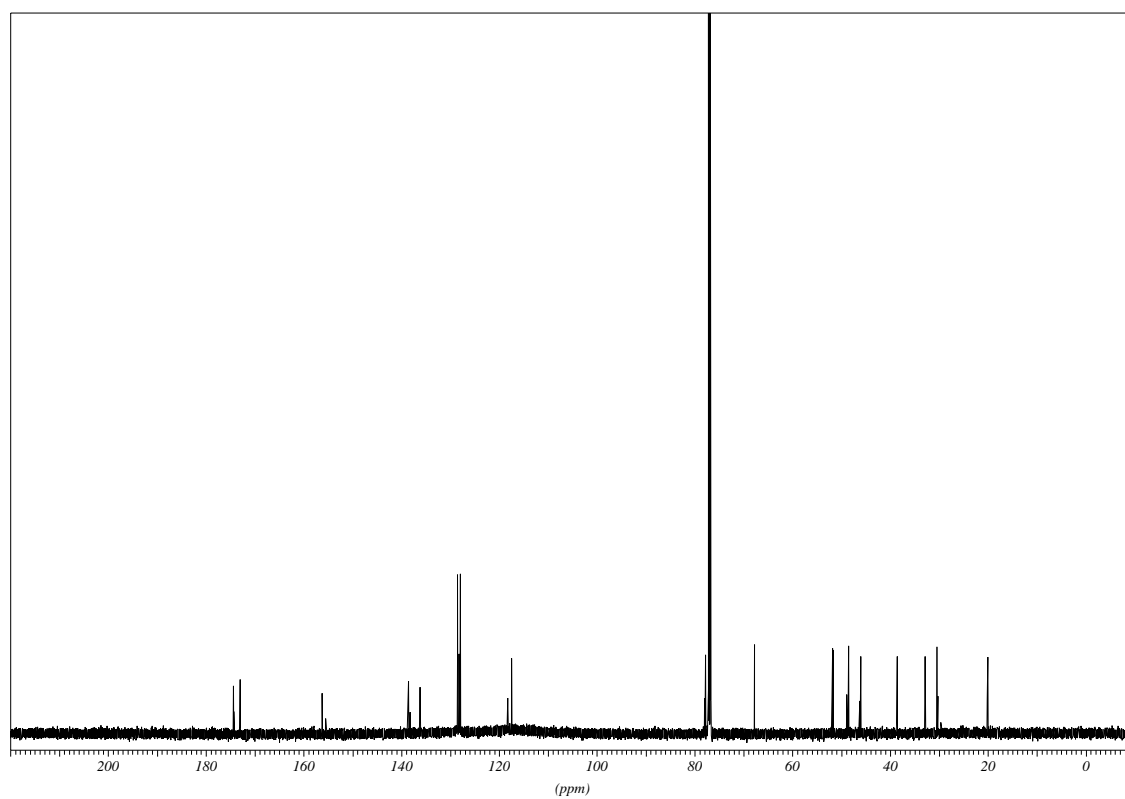
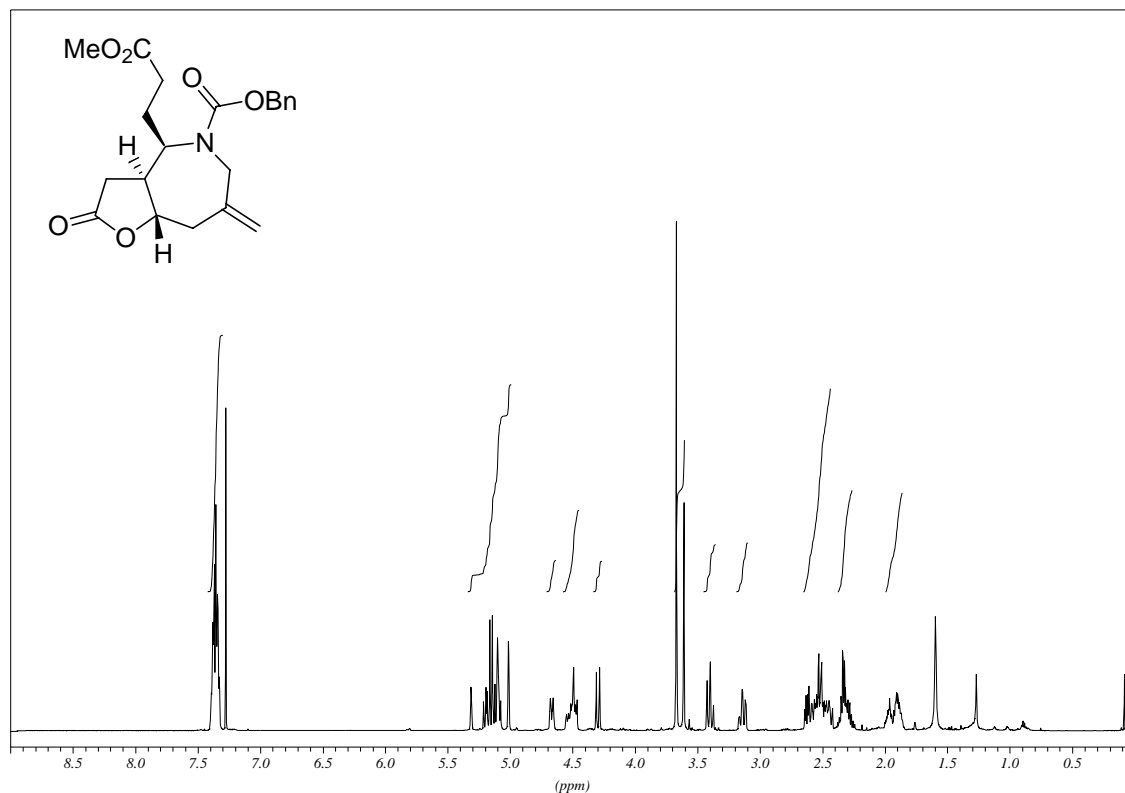
(Z)-(2S,3R)-2-(2-Carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-6-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-azepin-1-carbonsäure-benzyl-ester (184)

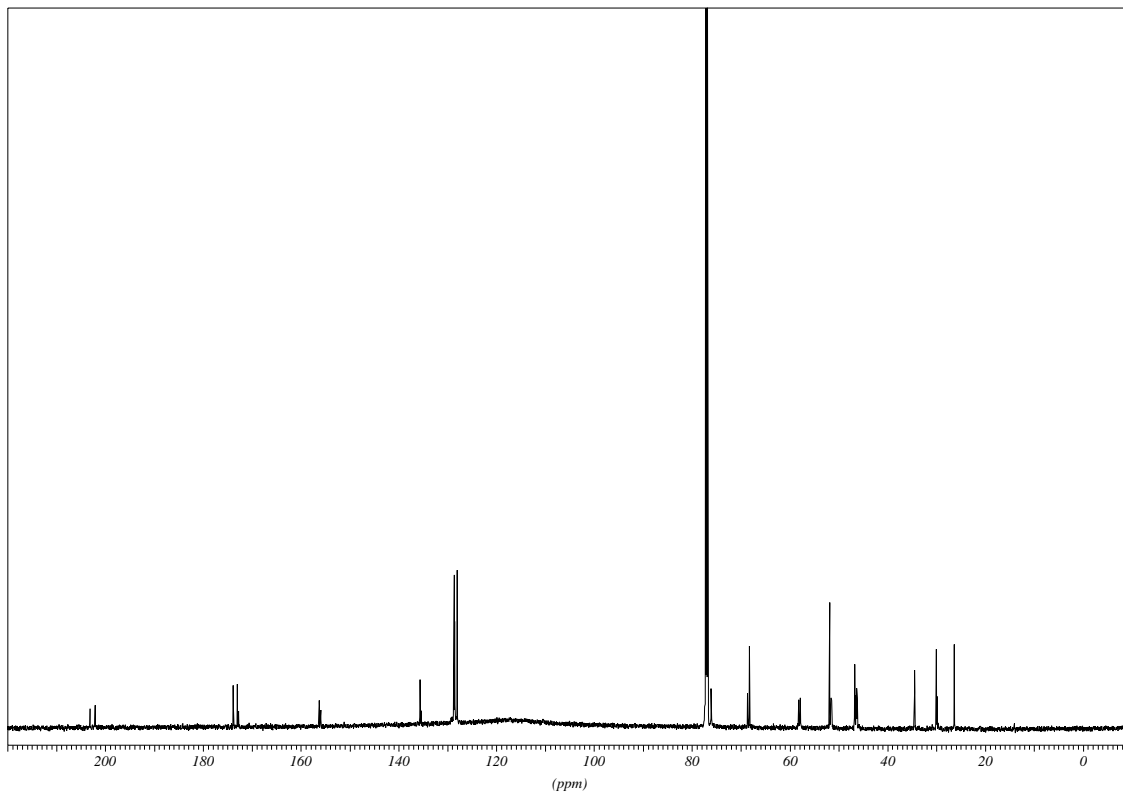
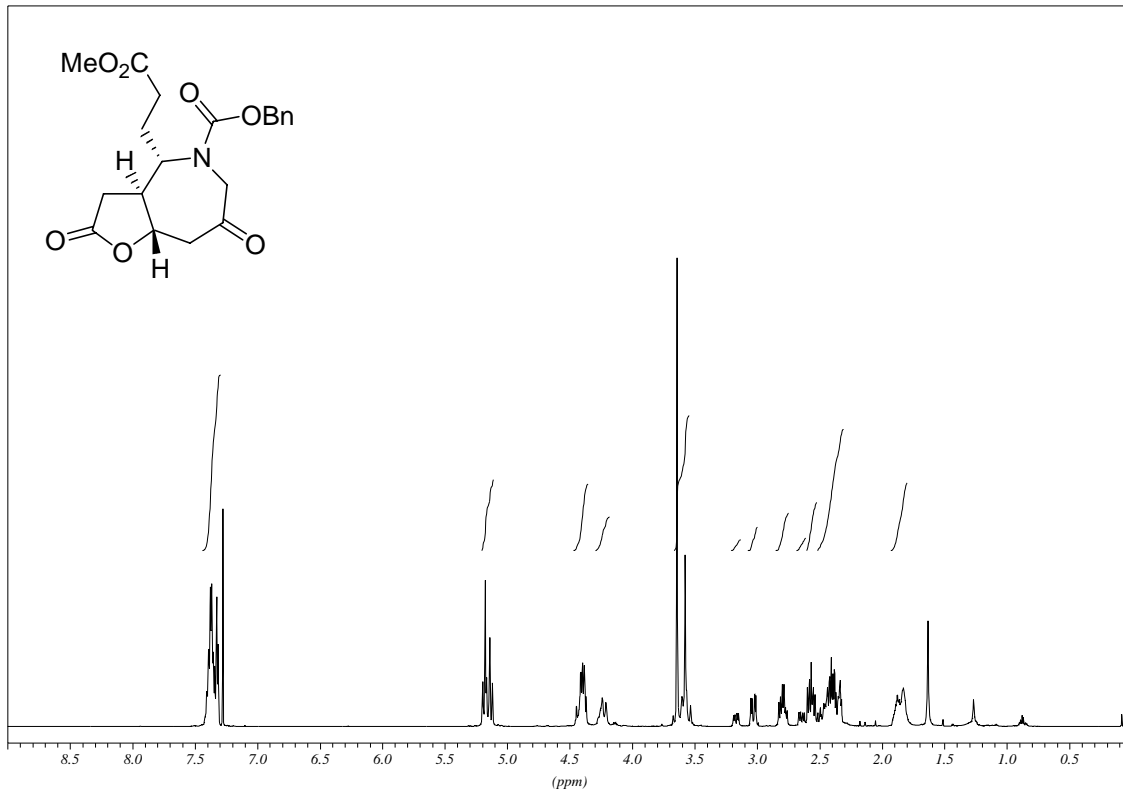


(Z)-(2*S*,3*R*)-2-(2-Carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-6-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-azepin-1-carbonsäure-benzyl-ester (184) NOESY(in CD₃OD/CD₃CO₂D)

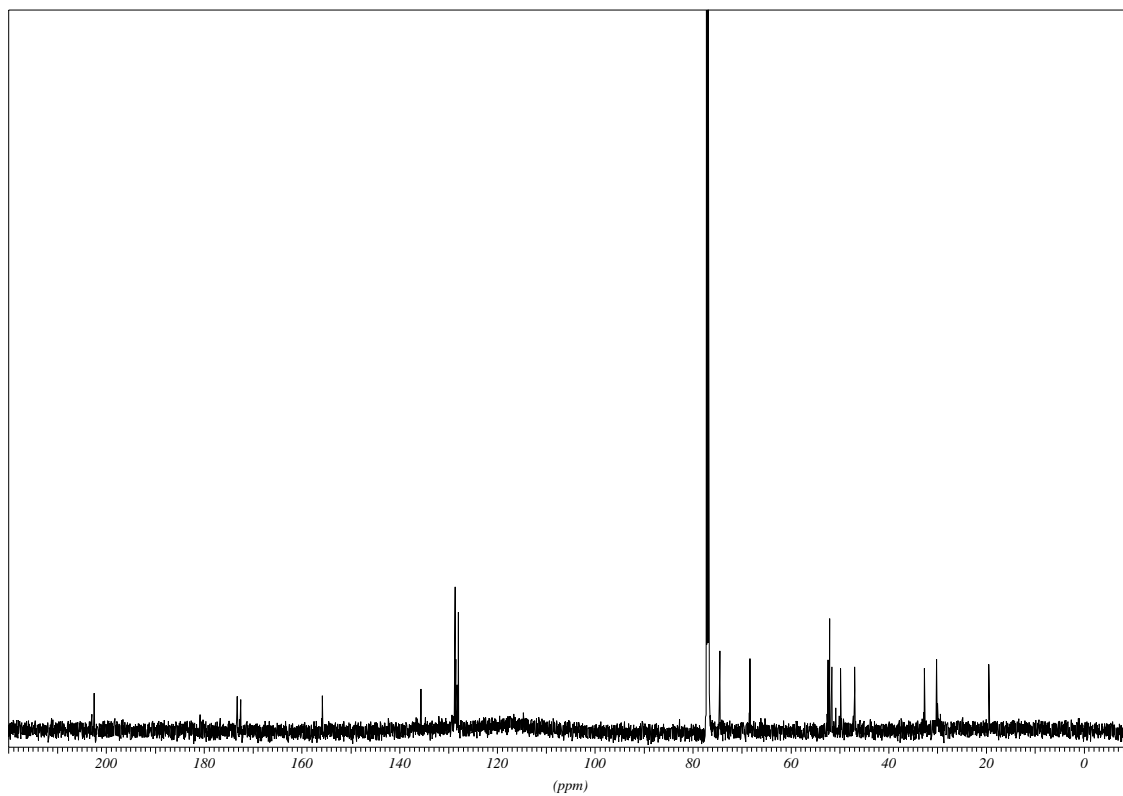
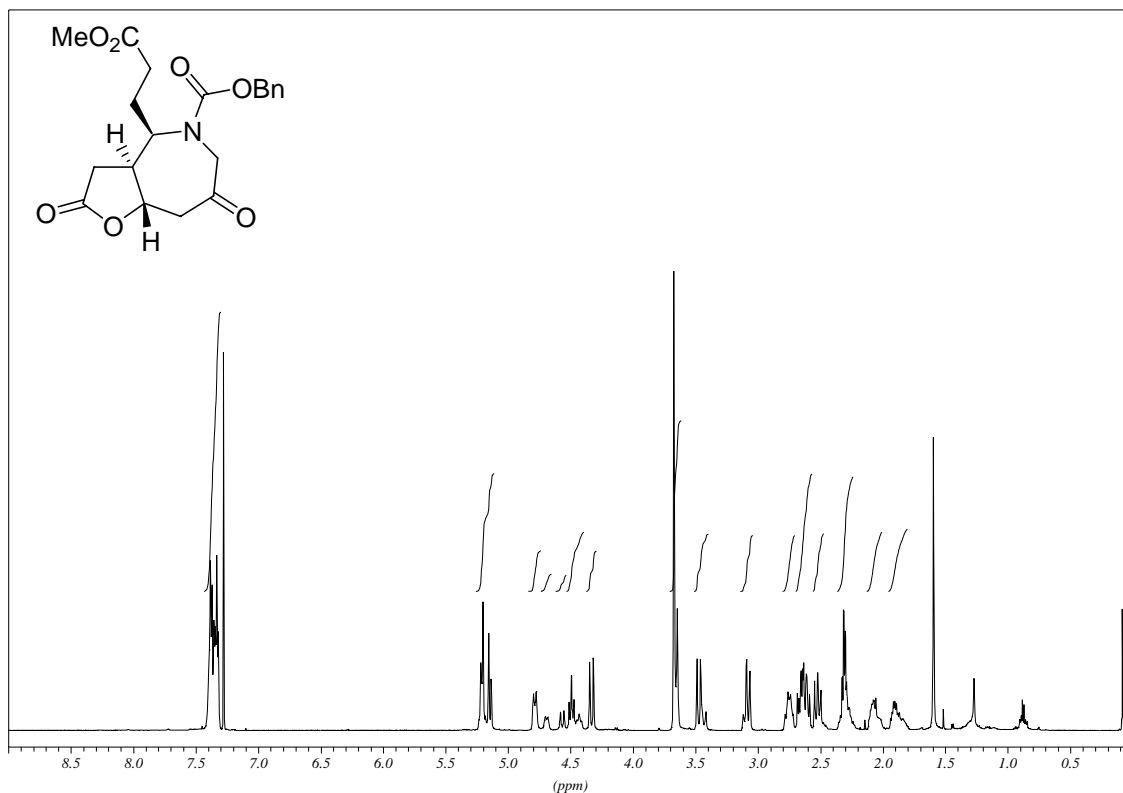
(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (187)

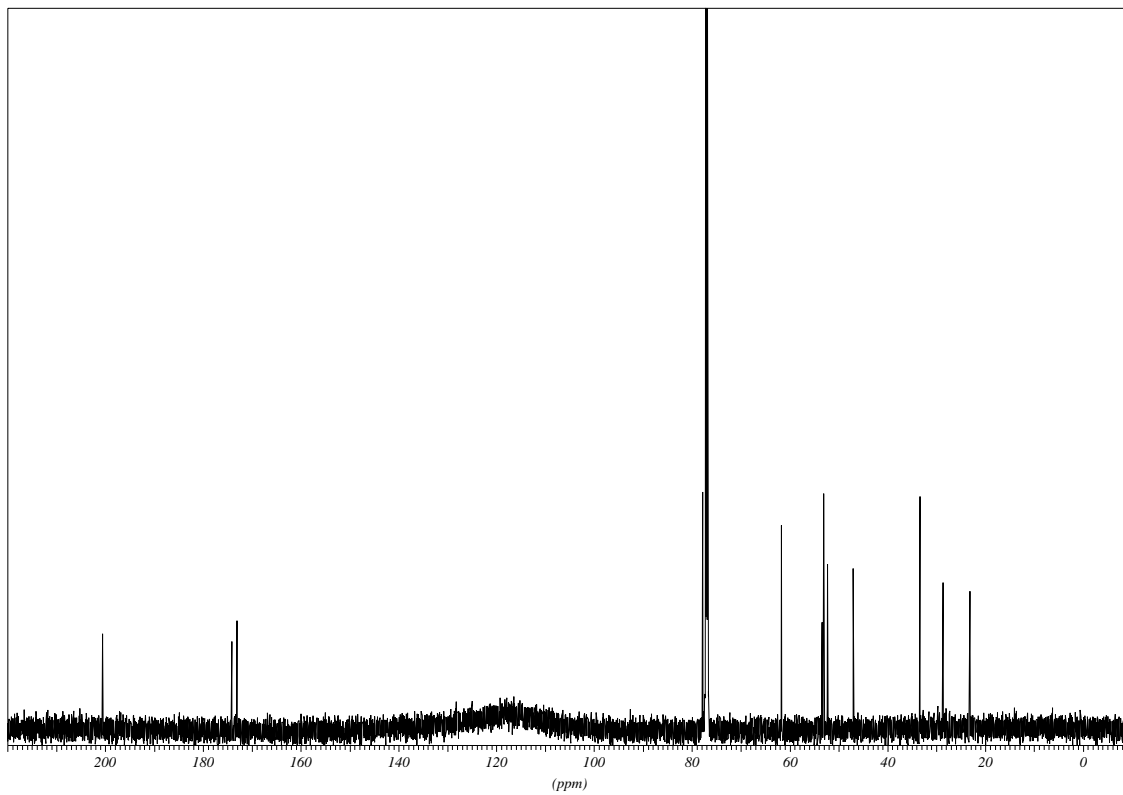
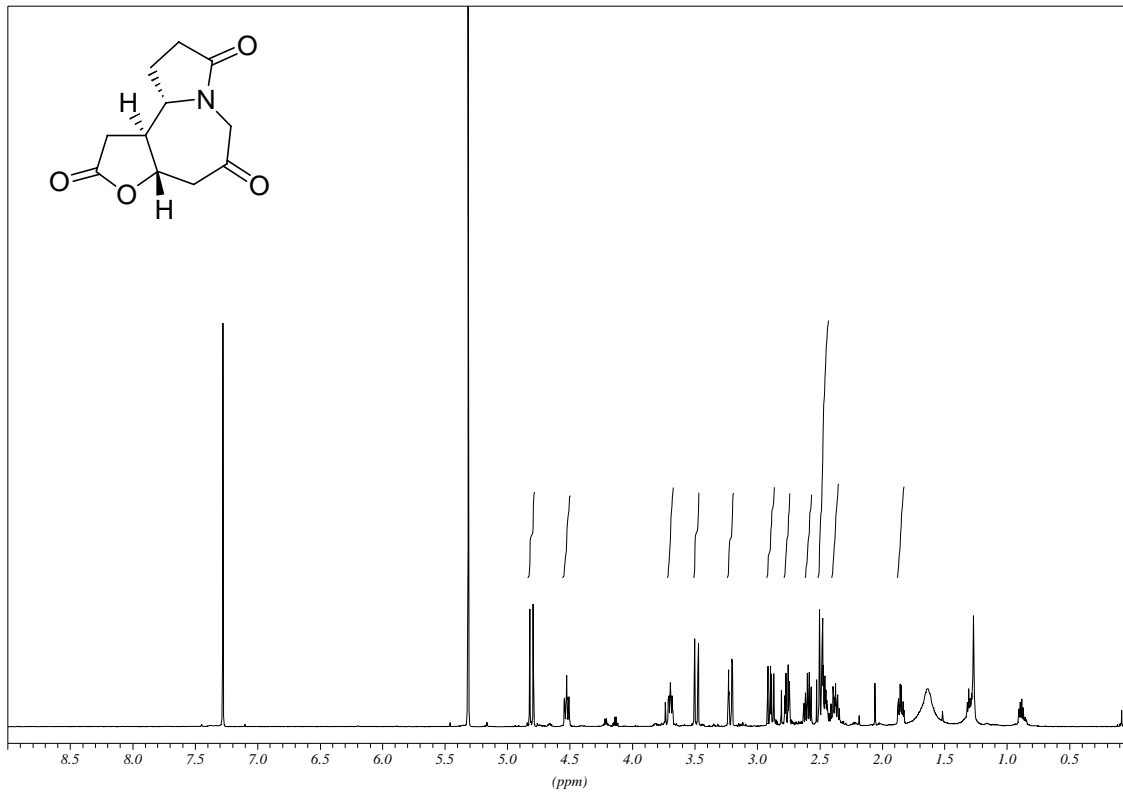
(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-187)

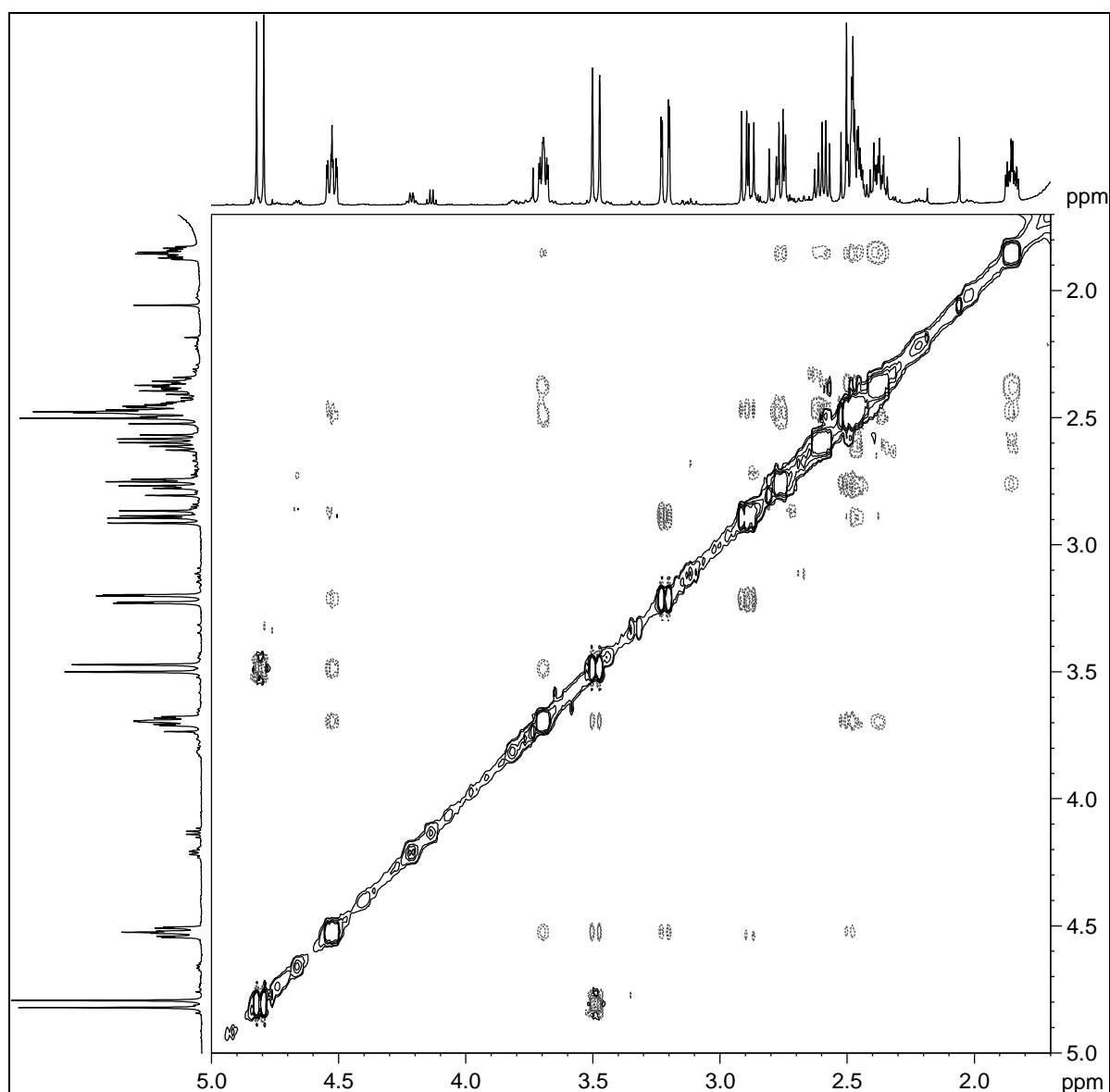
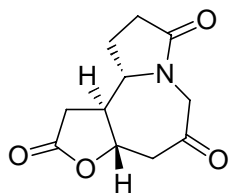


(3a*S*,4*S*,8a*S*)-(-)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2,7-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (188)

(3a*S*,4*R*,8a*S*)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dioxo-octahydro-furo[3,2-*c*] azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester ((*epi*)-188)



(3a*S*,9a*S*,9b*S*)-Hexahydro-3-oxa-6a-aza-cyclopenta[*e*]azulen-2,5,7-trion (178)

(3a*S*,9a*S*,9b*S*)-Hexahydro-3-oxa-6a-aza-cyclopenta[*e*]azulen-2,5,7-trion (178) NOESY

G Röntgenographische Daten

(-)-2-[(3*aS*,4*S*,7*aS*)-2,6-Dioxo-octahydro-benzofuran-4-yl]-essigsäure-ethylester (**120**):

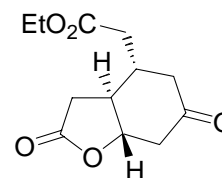
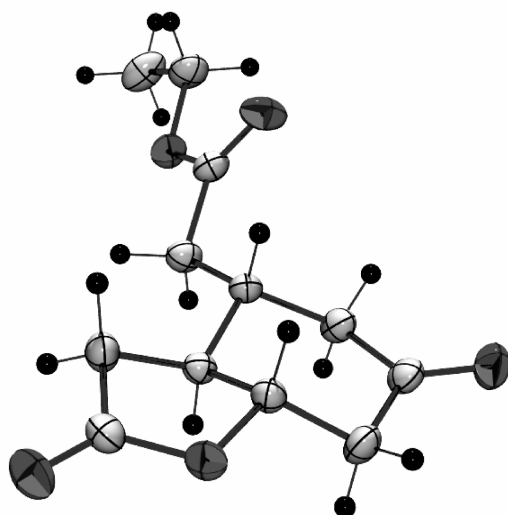


Tabelle: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **120**:

Summenformel:	$C_{12}H_{16}O_5$	
Molmasse:	240.25 g/mol	
Kristallgröße:	0.70 x 0.43 x 0.08 mm	
Beschreibung:	farblose Platten	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	$P 2_1$	
Zelldimensionen:	$a = 6.6774(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.9760(5) \text{ \AA}$	$\beta = 98.290(8)^\circ$
	$c = 15.2370(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
	$V = 601.67(8) \text{ \AA}^3$	
Volumen:		
Formeleinheiten pro Zelle:	2	
Berechnete Dichte	1.326 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient:	0.103 mm^{-1}	
F(000)	256	
Messtyp	STOE-IPDS-Diffraktometer	
Messmethode	Rotation	
Temperatur	173(1) K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Monochromator	Graphit	
θ -Bereich	$3.08\text{--}27.83^\circ$	
Index-Bereich	$-8 \leq h \leq 8$	
	$-7 \leq k \leq 7$	
	$-20 \leq l \leq 19$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	6918	
Anzahl der unabhängigen Reflexe	2817 [R(int) = 0.0575]	
Absorptionskorrektur	keine	

Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	2817 / 1 / 154
Goodness-of-fit on F ²	1.011
Endgültige R Indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0367, wR2 = 0.0843
R Indices (alle Daten)	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0873
Absolute Strukturparameter	-0.4(7)
Größtes Maximum/Minimum	0.275/ -0.145 e. Å ³

Tabelle 9. Atomkoordinaten ($\times 10^{-4}$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$). U (eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6534(2)	-3891(2)	4636(1)	41(1)
O(2)	9396(1)	2850(2)	3657(1)	30(1)
O(3)	9615(1)	5993(2)	2880(1)	40(1)
O(4)	22(1)	-1081(2)	1214(1)	31(1)
O(5)	2757(2)	-3304(2)	1477(1)	38(1)
C(1)	4815(2)	-312(2)	2747(1)	23(1)
C(2)	6089(2)	1712(2)	3075(1)	23(1)
C(3)	8099(2)	876(2)	3567(1)	24(1)
C(4)	7860(2)	-237(2)	4438(1)	33(1)
C(5)	6317(2)	-2118(2)	4246(1)	30(1)
C(6)	444(2)	-1680(2)	3568(1)	29(1)
C(7)	6864(2)	3329(2)	2422(1)	29(1)
C(8)	8752(2)	4274(2)	2981(1)	29(1)
C(9)	2818(2)	329(2)	2178(1)	28(1)
C(10)	1904(2)	-1577(2)	1604(1)	27(1)
C(11)	-956(2)	-2816(3)	632(1)	37(1)
C(12)	-3075(2)	-2033(3)	303(1)	45(1)

Tabelle 10. Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

O(1)-C(5)	1.2138(16)	C(12)-H(12C)	0.9793	C(2)-C(3)-H(3)	108.54
O(2)-C(3)	1.4581(14)	C(3)-O(2)-C(8)	108.50(9)	C(4)-C(3)-H(3)	108.60
O(2)-C(8)	1.3573(15)	C(10)-O(4)-C(11)	114.90(10)	C(3)-C(4)-H(4A)	110.09
O(3)-C(8)	1.1991(16)	C(2)-C(1)-O(6)	107.56(9)	C(3)-C(4)-H(4B)	110.13
O(4)-C(10)	1.3432(15)	C(2)-C(1)-C(9)	112.82(9)	C(5)-C(4)-H(4A)	110.09
C(4)-C(11)	1.4562(18)	C(6)-C(1)-C(9)	111.24(10)	C(5)-C(4)-H(4B)	110.09
C(5)-C(10)	1.2077(16)	C(1)-C(2)-C(3)	108.20(9)	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.42
C(1)-C(2)	1.5212(16)	C(1)-C(2)-C(7)	120.89(9)	C(1)-C(6)-H(6A)	108.42
C(1)-C(6)	1.5440(16)	C(3)-C(2)-C(7)	99.82(9)	C(1)-C(6)-H(6B)	108.41
C(1)-C(9)	1.5305(17)	O(2)-C(3)-C(2)	104.47(9)	C(5)-C(6)-H(6A)	108.44
C(2)-C(3)	1.5236(16)	O(2)-C(3)-C(4)	114.20(9)	C(5)-C(6)-H(6B)	108.46
C(2)-C(7)	1.5298(16)	C(2)-C(3)-C(4)	112.26(10)	H(6A)-C(6)-H(6B)	107.52
C(3)-C(4)	1.5130(16)	C(3)-C(4)-C(5)	108.02(10)	C(2)-C(7)-H(7A)	111.47
C(4)-C(5)	1.5245(18)	O(1)-C(5)-C(4)	121.32(11)	C(2)-C(7)-H(7B)	111.46
C(5)-C(6)	1.5257(17)	O(1)-C(5)-C(6)	120.69(11)	C(8)-C(7)-H(7A)	111.47
C(7)-C(8)	1.5239(18)	C(4)-C(5)-C(6)	117.97(10)	C(8)-C(7)-H(7B)	111.45
C(9)-C(10)	1.5106(17)	C(1)-C(6)-C(5)	115.33(10)	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.25
C(11)-C(12)	1.506(2)	C(2)-C(7)-C(8)	101.59(9)	C(1)-C(9)-H(9A)	109.03
C(1)-H(1)	1.0003	O(2)-C(8)-O(3)	121.98(12)	C(1)-C(9)-H(9B)	109.06
C(2)-H(2)	0.9995	O(2)-C(8)-C(7)	109.72(10)	C(10)-C(9)-H(9A)	109.06
C(3)-H(3)	1.0003	O(3)-C(8)-C(7)	128.33(12)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.04
C(4)-H(4A)	0.9893	C(1)-C(9)-C(10)	112.68(10)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.85
C(4)-H(4B)	0.9903	O(4)-C(10)-O(5)	123.39(11)	O(4)-C(11)-H(11A)	110.24

C(6)-H(6A)	0.9900	O(4)-C(10)-C(9)	111.35(10)	O(4)-C(11)-H(11B)	110.21
C(6)-H(6B)	0.9901	O(5)-C(10)-C(9)	125.21(11)	C(12)-C(11)-H(11A)	110.22
C(7)-H(7A)	0.9905	O(4)-C(11)-C(12)	107.39(13)	C(12)-C(11)-H(11B)	110.27
C(7)-H(7B)	0.9900	C(2)-C(1)-H(1)	108.37	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.52
C(9)-H(9A)	0.9903	C(6)-C(1)-H(1)	108.40	C(11)-C(12)-H(12A)	109.47
C(9)-H(9B)	0.9905	C(9)-C(1)-H(1)	108.34	C(11)-C(12)-H(12B)	109.48
C(11)-H(11A)	0.9902	C(1)-C(2)-H(2)	109.05	C(11)-C(12)-H(12C)	109.48
C(11)-H(11B)	0.9895	C(3)-C(2)-H(2)	109.08	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.44
C(12)-H(12A)	0.9800	C(7)-C(2)-H(2)	109.05	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.49
C(12)-H(12B)	0.9801	O(2)-C(3)-H(3)	108.56	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.46

Tabelle 11. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$). Der anisotrope Auslenkungsfaktorexponent hat die Form: $-2 \pi^2 [(h \cdot a)^2 U_{11} + \dots + 2hka \cdot b \cdot U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	49(1)	36(1)	36(1)	10(1)	4(1)	-4(1)
O(2)	26(1)	28(1)	33(1)	-2(1)	0(1)	-6(1)
O(3)	42(1)	29(1)	51(1)	1(1)	10(1)	-10(1)
O(4)	27(1)	35(1)	29(1)	-1(1)	-5(1)	-3(1)
O(5)	32(1)	41(1)	40(1)	-15(1)	-2(1)	4(1)
C(1)	23(1)	24(1)	21(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(2)	22(1)	23(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(3)	24(1)	23(1)	25(1)	0(1)	1(1)	-3(1)
C(4)	35(1)	37(1)	23(1)	5(1)	-4(1)	-6(1)
C(5)	35(1)	33(1)	22(1)	2(1)	5(1)	-4(1)
C(6)	30(1)	31(1)	25(1)	1(1)	4(1)	-8(1)
C(7)	31(1)	26(1)	30(1)	4(1)	2(1)	-2(1)
C(8)	29(1)	25(1)	34(1)	-2(1)	8(1)	-1(1)
C(9)	25(1)	30(1)	34(1)	-2(1)	8(1)	-1(1)
C(10)	25(1)	34(1)	23(1)	-2(1)	21	-2(1)
C(11)	35(1)	42(1)	32(1)	-5(1)	-5(1)	-8(1)
C(12)	29(1)	70(1)	34(1)	1(1)	-2(1)	-11(1)

Tabelle 12. H-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(1)	5612	-1255	2379	27
H(2)	5369	2582	3495	27
H(3)	8678	-238	3183	29
H(4A)	7387	865	4847	39
H(4B)	9175	-849	4720	39
H(6A)	3436	-877	3867	35
H(6B)	3845	-3138	3363	35
H(7A)	7201	2535	1892	35
H(7B)	5863	4519	2233	35
H(9A)	1843	816	2572	34
H(9B)	3056	1610	1794	34
H(11A)	-992	-4241	961	45
H(11B)	-202	-3063	127	45
H(12A)	-3020	-632	-227	53
H(12B)	-3802	-1783	809	53
H(12C)	-3782	-3173	-87	53

Tabelle 13. Torsionswinkel [$^\circ$]

C(8)-O(2)-C(3)-C(4)	-149.98(10)	C(7)-C(2)-C(3)-O(2)	38.67(10)
C(8)-O(2)-C(3)-C(2)	-26.97(11)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-69.80(11)
C(3)-O(2)-C(8)-O(3)	-176.94(12)	C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-35.46(11)
C83)-O(2)-C(8)-C(7)	3.10(12)	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	162.94(9)
C(10)-O(2)-C(8)-C(7)	176.54(10)	C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	165.93(8)
C(11)-O(4)-C(11)-C(12)	178.81(10)	O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	174.63(9)
C(11)-O(4)-C(10)-O(5)	1.37(16)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	55.95(13)
C(9)-C(1)-C(6)-C(5)	-171.65(10)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-40.90(14)
C(9)-C(1)-C(2)-C(7)	-61.59(14)	C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	141.15(12)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-47.64(13)	O(1)-C(5)-C(6)-C(1)	-142.83(12)
C(2)-C(1)-C(9)-C(10)	160.31(9)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	39.21(14)
C(6)-C(1)-C(9)-C(10)	-78.71(12)	C(2)-C(7)-C(8)-O(2)	21.58(12)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.54(9)	C(2)-C(7)-C(8)-O(3)	-158.38(13)
C(6)-C(2)-C(2)-C(3)	61.41(11)	C(1)-C(9)-C(10)-O(5)	-11.74(17)
C(6)-C(1)-C(2)-C(7)	175.36(10)	C(1)-C(9)-C(10)-O(4)	170.88(9)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	-153.69(10)		

Tabelle 14. Wasserstoffbindungen [\AA und $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
C(3)-H(3)...O(3)	1.0000	2.4000	3.3081(16)	151.00
C(6)-H(6A)...O(1)	0.9900	2.5700	3.3482(16)	136.00
C(7)-H(7B)...O(5)	0.9900	2.5800	3.5365(16)	164.00

Die röntgenographischen Daten von Verbindung **120** können zusätzlich beim Cambridge Crystallographic Data Centre eingesehen werden (www.ccdc.cam.ac.uk): CCDC 260274.

Publikationen

1. D. A. Evans, K. A. Woerpel, B. Nosse, E. Jezek, R. B. Chhor, M. M. Haque, O. Reiser, *Org. Synth.* **2004**, eingereicht.
“*Synthesis of (-)-(S,S)-iso-propyl-bis(oxazoline)*”
2. B. Nosse, M. M. Haque, E. Jezek, R. B. Chhor, C. Böhm, O. Reiser, *Org. Synth.* **2004**, eingereicht.
“*Synthesis of (1S,2S,3S)-(-)-Oxalic acid 2-ethoxycarbonyl-3-formyl-cyclopropyl ester by asymmetric cyclopropanation of furan-2-carboxylic methyl ester catalyzed by bisoxazoline with Cu(OTf)₂ followed by ozonolysis*”
3. E. Jezek, O. Reiser, *ChemTracts-Organic Chemistry*, **2004**, akzeptiert.
“*Total Synthesis of Stemoamide using ring-closing-metathesis - a comparison*”
4. E. Jezek, A. Schall, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett*, **2005**, 915.
“*Radical Cyclizations as Key Step for the stereoselective Synthesis of Bi- and Tricyclic Sesquiterpene Lactones*”

Posterpräsentationen

1. E. Jezek, R. B. Chhor, B. Nosse, O. Reiser, **20. European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2002**, Stockholm, Sweden; “*A New Synthetic Route towards the Core-Nucleus of Eudesmanolides*”
2. E. Jezek, R. B. Chhor, B. Nosse, O. Reiser, **Summer School Medicinal Chemistry, 2002**, Regensburg, Germany: “*A New Synthetic Route towards the Core-Nucleus of Eudesmanolides*”
3. E. Jezek, R. B. Chhor, B. Nosse, A. Schall, O. Reiser, **GDCH-Jahrestagung Chemie, 2003**, Munich, Germany: „*Radical Cyclizations on anti 2,3-disubstituted γ -Butyrolactone Derivatives*“
4. A. Schall, E. Jezek, **16. Irseer Naturstofftage, 2004**, Irsee, Germany: „*Stereoselective Radical Cyclizations towards the Synthesis of Xanthatin*”

Curriculum Vitae

Eva Elisabeth Jezek

geboren am 6. Juni 1979 in Wien

Promotion

- 02/2002-05/2005 Dissertation bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
- 08/2004-10/2004 Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. D. Ma, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai, China

Studium

- 10/1997-12/2001 Studiengang Diplom-Chemie, Universität Wien, Österreich
- 12/2001 2. Diplomprüfung
- 12/2000-11/2001 Diplomarbeit bei Prof. Dr. E. Gössinger, Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Österreich: „, Untersuchungen zur Totalsynthese von Nodusmicin“
- 03/2000 1. Diplomprüfung

Schulbildung

- 06/1997 Abschluss: Matura
- 09/1989-06/1997 Gymnasium Kollegium Kalksburg, Wien
- 09/1985-06/1989 Volksschule Josefinum, Wien

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei:

- Prof. Dr. Oliver Reiser für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die Ermöglichung meines Auslandsaufenthaltes und für seine Unterstützung bei sämtlichen Stipendienanträgen.

- Prof. Dr. D. Ma und all meinen chinesischen Kollegen am SIOC für die wunderschöne Zeit in ihrer Gruppe und all die interessanten Gespräche über chinesische Kultur.

- allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises, deren namentliche Aufzählung hier den Rahmen sprengen würde, für die Hilfsbereitschaft, den wissenschaftlichen Austausch und all die gemeinsamen privaten Gesprächsrunden.

- meinen Laborkollegen, Rameshwar Patil und Yogesh Shinde, die mir nicht nur die indische Kultur näher gebracht haben, sondern auch für eine Menge Aufregung und Abwechslung in meinem Labor gesorgt haben.

- Dr. P. Kreitmeier für die geduldige Hilfe bei Computer- und Chemie-Problemen jeglicher Art.

- Andreas Schall, Christian Geiger, Roland Weisser, Anja Gissibl und insbesondere Dr. Kirsten Zeitler und Markus Kriegbaum für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

- allen Mitarbeitern der Analytikabteilung, für die zuvorkommende Vermessung meiner Proben und die stete Diskussionsbereitschaft.

- Asia Link-MC für die Finanzierung meines dreimonatigen Forschungsaufenthalts am SIOC, Shanghai, China.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt allerdings:

- meinen Eltern, meinen Brüdern und meiner Großmutter, die mich die ganzen Studienjahre hindurch nicht nur finanziell unterstützt, sondern mir ein sicheres Zuhause geboten und in schwierigen Situationen stets an meinen Erfolg geglaubt haben.

- meinem lieben Freund Herrn Markus Kriegbaum für all die Liebe, Ruhe und Geduld, für die Ablenkung und den notwendigen Ausgleich nach und von der Arbeit besonders während meiner Anfangszeit in Regensburg.

- Frau Dr. E. Gössinger, die durch ihren hervorragenden Unterricht meine Begeisterung für die Organische Chemie und die Naturstoffsynthese geweckt hat.