

# Stereoselektive Synthese von Naturstoffanaloga ausgehend von *anti*-substituierten $\gamma$ -Butyrolactonen

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



vorgelegt von  
**Michael Kuhn**  
aus Karlsruhe

**Regensburg 2009**

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

Promotionsgesuch eingereicht am: 13. Juli 2009

Promotionskolloquium am: 6. August 2009

Prüfungsausschuß: Vorsitz: Prof. Dr. J. Wegener  
1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser  
2. Gutachter: Prof. Dr. B. König  
3. Prüfer: Prof. Dr. A. Buschauer

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2005 bis März 2009 am Lehrstuhl Prof. Dr. O. Reiser, Lehrstuhl für Organische Chemie, Universität Regensburg.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. O. Reiser für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der vorgelegten Arbeit.



Meiner lieben Eva-Maria

Unser Kopf ist rund, damit das  
Denken die Richtung wechseln kann.  
*Francis Picabia (1879-1953)*

## Inhaltsverzeichnis

<b>A. Einleitung</b>	<b>1</b>
Literaturverzeichnis Einleitung	12
<b>B. Hauptteil</b>	<b>13</b>
<b>1. Synthese von Stemoamid und Stemoamid Analoga</b>	<b>13</b>
1.1 Stemonine Alkaloide	13
1.1.1 Bekannte Synthesen von Stemoamid	16
1.1.2 Aufgabenstellung und Retrosynthese	23
1.2 Darstellung der <i>anti</i> -substituierten $\gamma$ -Butyrolacton Einheit	24
1.3 Formale Totalsynthese von Stemoamid und 9a- <i>epi</i> -Stemoamid	32
1.3.1 Maskierung der Aldehydfunktion als Olefin	32
1.3.2 Hydroborierung der Allylseitenkette	38
1.3.3 Ozonolyse der als Olefin maskierten Aldehydfunktion	42
1.3.4 Aufbau der $\gamma$ -Lactameinheit	45
1.3.4.1 Einbringung der C <sub>3</sub> -Einheit	45
1.3.4.2 Reduktion des Hydroxylamins und Debenzylierung, Ringschluss zum $\gamma$ -Lactam	58
1.2.5 Restliche Schritte zum Stemoamid	64
1.4 Synthese von Stemoamid Analoga	67
1.4.1 Einführung der Allylseitenkette am C-1'	69
1.4.2 Ringschluss des 7-gliedrigen Azepam-Rings	72
1.4.3 Schrittweise Oxidation der Allylseitenkette zur Carbonylfunktion	74
1.4.4 Ringschluss zum fertigen Stemoamid-Gerüst	76

<b>2. Versuche zur Darstellung vinyl-substituierter <math>\gamma</math>-Butyrolactone</b>	<b>79</b>
2.1 Hintergrund des Projektes	79
2.2 Einbringung des Vinylbausteins	83
2.2.1 Darstellung des Vinylbausteins	83
2.2.2 Versuche zur Addition der Vinylmetall-Komponente an Aldehyde	84
Literaturverzeichnis Hauptteil	92
<b>C. Experimenteller Teil</b>	<b>95</b>
<b>1. Allgemeines</b>	<b>95</b>
<b>2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten</b>	<b>97</b>
2.1 Darstellung wichtiger Reagenzien	97
2.1.1 Allylsilane	97
2.1.2 Sulfone	101
2.1.3 Sonstige Reagenzien	108
2.2 Darstellung der funktionalisierten $\gamma$ -Butyrolactone	114
2.3 Formale Synthese von (-)-Stemoamid und 9a- <i>epi</i> -Stemoamid	120
2.4 Synthese von Stemoamid-Analoga	128
2.5 Versuche zur Darstellung vinylsubstituierter $\gamma$ -Butyrolactone	139
Literaturverzeichnis Experimenteller Teil	141

<b>D. Zusammenfassung</b>	<b>142</b>
Literaturverzeichnis Zusammenfassung	145
<b>E. Spektrenanhang</b>	<b>146</b>
<b>F. Röntgenographische Daten</b>	<b>166</b>
<b>Danksagung</b>	<b>179</b>

# Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	LA	Lewisacid / Lewissäure
AIBN	Azaisobutyronitril	LiHMDS	Lithiumhexamethyl-
Bn	Benzyl		disilazid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	M	molar (mol/L)
Bu	Butyl	Me	Methyl
Cbz	Benzylloxycarbonyl	Mesyl, Mes	Methansulfonyl
d	day(s) / Tag(e)	MG	Molekulargewicht
DCM	Dichlormethan	min.	Minute(n)
DMAP	Dimethylaminopyridin	MS	Massenspektrum
DMF	Dimethylformamid	MOM	Methoxymethyl
DMS	Dimethylsulfid	NMR	Nuclear Magnetic
DMSO	Dimethylsulfoxid		Resonance
<i>dv</i>	Diastereomerenverhältnis	Nu	Nukleophil
EE	Essigsäureethylester	PE	Petrolether
ee	Enantiomerenüberschuss	Pg	Protecting Group /
EI	electron impact (MS)		Schutzgruppe
<i>ent</i>	Enantiomer	Ph	Phenyl
<i>epi</i>	Epimer	Pr	Propyl
ESI	electron spray ionisation (MS)	R (R <sup>1, 2, etc.</sup> ) r.t.	beliebiger Rest Raumtemperatur
Et	Ethyl	<i>t</i> ( <i>tert</i> )	tertiär
ges.	gesättigt	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
h	hour(s) / Stunde(n)	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Het	Heteroatom	Tf	Trifluormethansulfonat
<i>i</i>	iso	THF	Tetrahydrofuran
ID <sub>50</sub>	Dosis, bei der eine 50%ige Inhibition zu beobachten ist.	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
i.p.	intraperitoneal ("in das <i>Bauchfell hinein</i> ")	TMS	Trimethylsilyl
IR	Infrarot(spektrum)	Tosyl, Tos	Toluol-4-sulfonyl
		UV	Ultra-Violett



## A. Einleitung

Naturstoffe spielen bei der Behandlung von Erkrankungen seit ältesten Zeiten eine wichtige Rolle für die Menschheit. Es kann davon ausgegangen werden, dass unsere Vorfahren bereits vor tausenden von Jahren bemerkten, dass die Anwendung bestimmter Pflanzen zu therapeutischen Zwecken genutzt werden kann. Vermutlich durch schlichtes Ausprobieren in Zeiten von Hungersnöten bemerkte man damals die verschiedenen Wirkungen bestimmter Pflanzenteile oder tierischer Produkte auf den menschlichen Körper. So war es sehr wahrscheinlich der Zufall, dass man die verdauungsfördernde Wirkung der Schafgarbe (*Achillea* sp.) oder die euphorisierende Wirkung der Meerträubel (*Ephedra altissima*) mit dem dafür verantwortlichen Alkaloid Ephedrin (1) entdeckte. Über die Zeit wurde dieses Wissen dann von Generation zu Generation weitergegeben und die verschiedenen Völker entwickelten ihre eigene, regional unterschiedliche, traditionelle Volksmedizin. Weithin bekannt sind die medizinischen Kenntnisse aus Asien als Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) oder der indischen Ayurveda Heilkunst (Abbildung 1). Beide Naturheilverfahren finden auch heute noch große Anwendung und erfreuen sich einer wachsenden Beliebtheit.

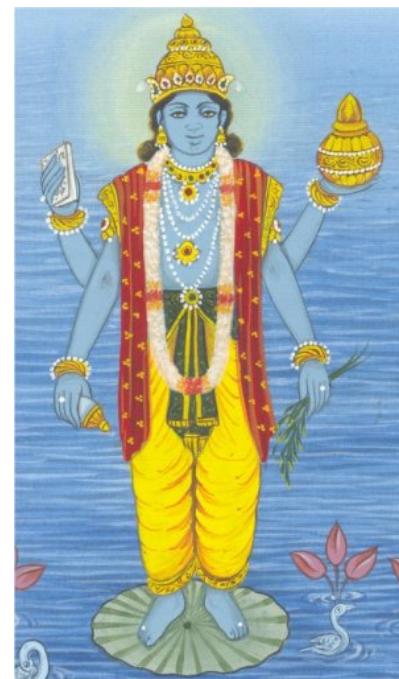
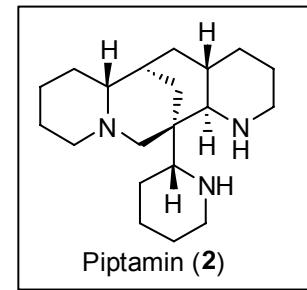


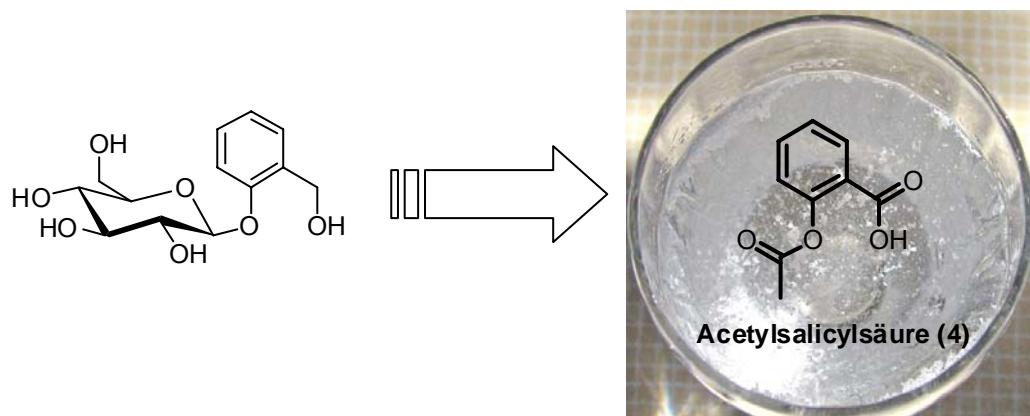
Abbildung 1. Ingwer aus der TCM und Dhanvantari (Gottheit der Ayurveda).<sup>1</sup>

Eindrucksvoller Beweis einer frühgeschichtlichen Anwendung von Naturstoffen in unserem Kulturraum fand man 1991 bei der Entdeckung der Gletschermumie („Ötzi“) in den Ötztaler Alpen. Das Alter des Mannes vom Hauslabjoch wird auf etwa 5300 Jahre geschätzt und kann somit der Jungsteinzeit (Neolithikum) beziehungsweise der Kupferzeit zugeordnet werden. In einem Stoffbeutel fand man bei Ötzi unter anderem zwei Klumpen vom Fruchtkörper des Birkenporlings (*Piptoporus betulinus*).<sup>2</sup> Mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dienten ihm die Pilzteile zu medizinischen Zwecken. Verschiedene Naturstoffe vom Birkenporling sind für die blutstillende und antibiotische Wirkung des Pilzes verantwortlich. *Schlegel et al.* konnten im Jahre 2000 Piptamin (2) (Abbildung 2) aus Extrakten des Birkenporlings isolieren und dessen antibiotische Wirkung gegenüber *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* Stämmen beweisen.<sup>3</sup>



**Abbildung 2.** Birkenporling, Mann vom Hauslabjoch und Piptamin (2).<sup>4</sup>

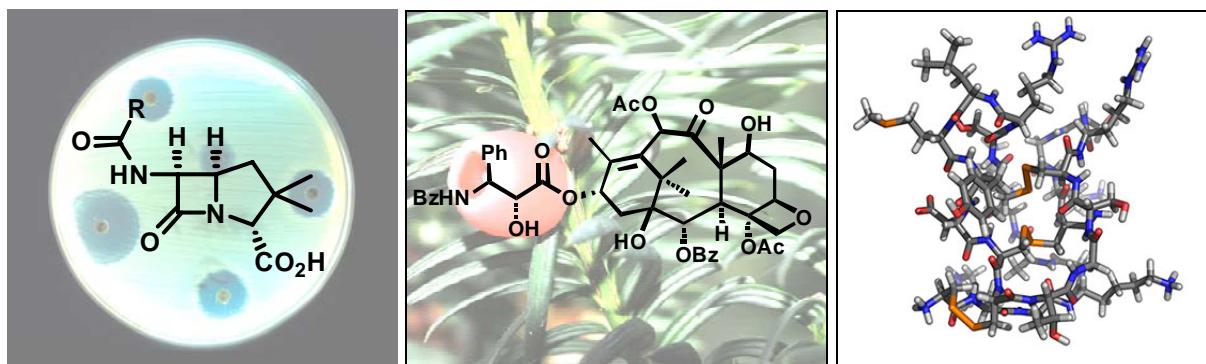
Ein weiteres beeindruckendes Beispiel einer frühen medizinischen Anwendung von Naturstoffen unserer Ahnen geht zurück in die Zeit der Kelten und Germanen. Gegen Schmerzen kauten unsere Vorfahren damals die Rinde des Weidenbaumes ohne dabei den genauen Wirkstoff Salicin (3) zu kennen, der für die gewünschte analgetische Wirkung verantwortlich ist. Im Jahre 1828 konnte Salicin (3) von dem Münchener Pharmakologen *Johann Andreas Buchner* erstmals aus Extrakten der Weidenrinde isoliert werden. Ein paar Jahre später gelang *Charles Frédéric Gerhard* die erste Synthese von Salicylsäure, welches einige Zeit lang zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt wurde. Aufgrund des bitteren Geschmacks und diverser Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden wurde 1897 Acetylsalicylsäure (ASS, 4) (Abbildung 3) von *Arthur Eichengrün* und *Felix Hoffmann* dargestellt und zwei Jahre später unter dem Namen Aspirin<sup>®</sup> zum Patent angemeldet. Seither zählt ASS (4) zu den erfolgreichsten Medikamenten weltweit und wird als Analgetikum zur Behandlung von Schmerzen, als Fiebersenker und als Antirheumatikum eingesetzt. Darüber hinaus wird ASS (4) in niedrigeren Dosen als Thrombozytenaggregationshemmer zur Therapie nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall angewendet.<sup>5</sup>



**Abbildung 3.** Salicin (3) und Acetylsalicylsäure ASS (4).<sup>6</sup>

Die Liste von Naturstoffen oder Naturstoffderivaten, welche Anwendung als Medikamente fanden, könnte man noch nahezu beliebig fortsetzen. So führte *Flemings* Entdeckung des Penicillins (5) (Abbildung 4) 1928 schließlich zu dem Durchbruch bei der Behandlung von Infektionskrankheiten. *Wall* und *Wani* isolierten 1971 Paclitaxel (6) (Abbildung 4) aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) und untersuchten den Stoff auf seine wachstumshemmende Wirkung auf

Krebszellen.<sup>7</sup> Paclitaxel (**6**) wurde 1993 unter dem Namen Taxol® in Deutschland als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Ovarialkarzinomen zugelassen und wird mittlerweile bei der Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt. Erst 2005 wurde mit dem Wirkstoff Ziconotid (Prialt®, **7**) (Abbildung 4) das erste marine Naturstoffderivat als Medikament zugelassen. Das von einem Meeresschnecken-Toxin abgeleitete Peptid Ziconotid wird zur Behandlung chronischer Schmerzen verwendet und wirkt etwa 1000 Mal stärker als Morphin.<sup>8</sup>



**Abbildung 4.** Penicillin (**5**), Taxol® (**6**), 3D-Struktur von Ziconotid (**7**) (von links nach rechts).<sup>9</sup>

Oft sind es nicht die Naturstoffe selbst, sondern daraus abgeleitete Strukturen die letztendlich zur Anwendung kommen. Mehr als 50% der neu zugelassenen Medikamente in den vergangenen Jahrzehnten gehen auf Naturstoffe zurück.<sup>10</sup> In Zukunft kann man davon ausgehen, dass viele weitere Naturstoffe oder davon abgeleitete Wirkstoffe zur Behandlung verschiedener Krankheiten zugelassen werden. Einige vielversprechende Strukturen befinden sich als aussichtsreiche Kandidaten in klinischen Studien.

Die Naturstoffsynthese ist nicht nur deshalb eines der spannendsten Gebiete der organischen Synthesechemie. Als Ziel einer erfolgreichen Naturstoffsynthese steht am Ende immer ein kurzer und gleichzeitig eleganter Zugang zu einem meist komplexen Molekül mit oft mehreren Stereozentren. Die dabei verwendeten Synthesemethoden sind dabei so vielfältig wie die Fülle der Naturstoffe selbst. Oft nicht ganz einfach ist die Auswahl der in Frage kommenden Reaktionen. Die meist hohe Komplexizität der zu synthetisierenden Moleküle macht es schwierig, eine bestimmte funktionelle Gruppe im Molekül umzuwandeln und dabei andere Gruppen

unberührt zu lassen. Planung hin oder her – letztendlich bleibt einem am Ende dann doch immer nur der Versuch im Labor um zu sehen, ob die Vorhersagen zutreffen und die ausgewählte Reaktion das geplante Ergebnis liefert oder nicht. Im seltensten Fall ist es der erste Versuch, der in einer erfolgreichen Reaktion resultiert. Als erfolgreich gilt eine Reaktion nicht nur dann, wenn sie lediglich das gewollte Produkt liefert. Kriterien wie Ausbeute und Stereoselektivität, Zeit und Kosten, Reinheit des erhaltenen Produkts sowie Aufwand der Durchführung und Aufreinigung spielen eine wichtige Rolle. Ebenso die Möglichkeit, die Reaktion auch im größeren Maßstab durchführen zu können ist ein nicht zu vernachlässigender Punkt. Will man später einmal mit möglichst wenig Aufwand genug Substanz für biologische Testungen darstellen, ist es sehr wichtig den Versuch nicht nur im Millimolmaßstab durchführen zu können. Nur wenn die Reaktion diese Kriterien mehr oder weniger gut erfüllt und sich nach Abwägung der anderen Möglichkeiten die gewählte Methode als sinnvoll herausstellt, findet diese dann Einzug in die Synthesesequenz.

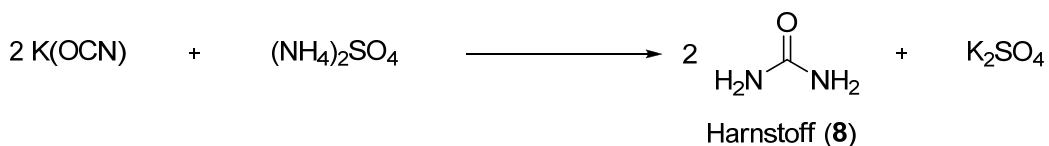


Abbildung 5. Friedrich Wöhler.<sup>11</sup>

Als Begründer der Naturstoffsynthese gilt der deutsche Chemiker *Friedrich Wöhler* (Abbildung 5). Bekannt ist vor allem seine Harnstoffsynthese aus dem Jahre 1828 die als erste synthetische Darstellung eines Naturstoffs im Labor geführt wird (Schema 1). Kurz nach seiner Entdeckung wendete sich *Wöhler* voller Stolz über

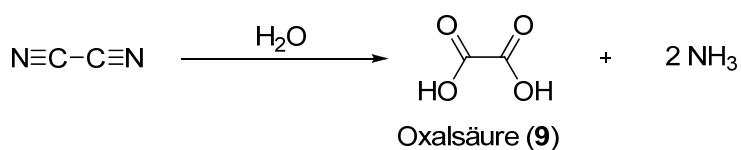
seine Ergebnisse in einem Brief an seinen ehemaligen Lehrer *Berzelius* mit den folgenden Zeilen:

„...denn ich kann, so zu sagen, mein chemisches Wasser nicht halten und muss Ihnen sagen, dass ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Thier, sey es Mensch oder Hund, nötig zu haben. Das cyansäure Ammoniak ist Harnstoff. ...“<sup>12</sup>



**Schema 1.** Wöhlersche Harnstoffsynthese.

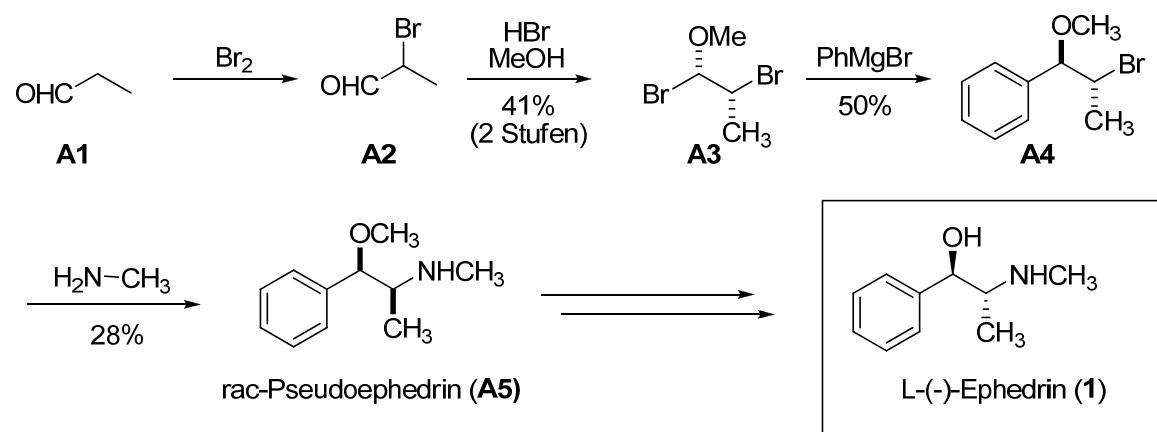
Bis zu diesem Zeitpunkt war sich die Wissenschaft einig, dass organische Verbindungen eine gewisse „Lebenskraft“ besitzen und daher eine Synthese von Verbindungen aus der belebten Natur unmöglich sei. *Wöhler* konnte diese These mit der Darstellung des einfachen Moleküls Harnstoff (8) erstmals widerlegen. Ein genauer Blick in die Geschichtsbücher zeigt allerdings, dass *Wöhler* bereits 4 Jahre zuvor im Jahre 1824 den Naturstoff Oxalsäure (9) durch die Hydrolyse von Dicyan dargestellt hat.<sup>13</sup>



**Schema 2.** Oxalsäuresynthese nach *Wöhler*.

*Wöhler* ebnete mit seinen Arbeiten den Weg für die organische Synthesechemie. Mittlerweile beschäftigt man sich jedoch nicht mehr mit dem Aufbau einfacher Moleküle wie Harnstoff (8) oder Oxalsäure (9). Mit der Zeit sind die Probleme komplexer geworden. Die Zahl der unter einen Hut zu bekommenden funktionellen Gruppen ist gestiegen und die zu kontrollierenden Stereozentren werden immer mehr.

Eine der ersten Darstellungen eines chiralen Naturstoffes ist die Synthese des Alkaloids Ephedrin (**1**) aus dem Jahr 1920 (Schema 3). Ausgehend von *Propionaldehyd* gelang es den beiden Wienern Chemikern *Ernst Späth* und *Rudolf Göhring* die erste enantiomerenreine Darstellung von *L*-(*-*)-Ephedrin. Das zunächst erhaltene racemische Pseudoephedrin (**A5**) wurde mit Hilfe von Weinsäure in die jeweils optisch aktiven, reinen Stereoisomere getrennt und zuletzt säurekatalysiert zu enantiomerenreinem *L*-(*-*)-Ephedrin bzw. *D*-(*+*)-Ephedrin isomerisiert.



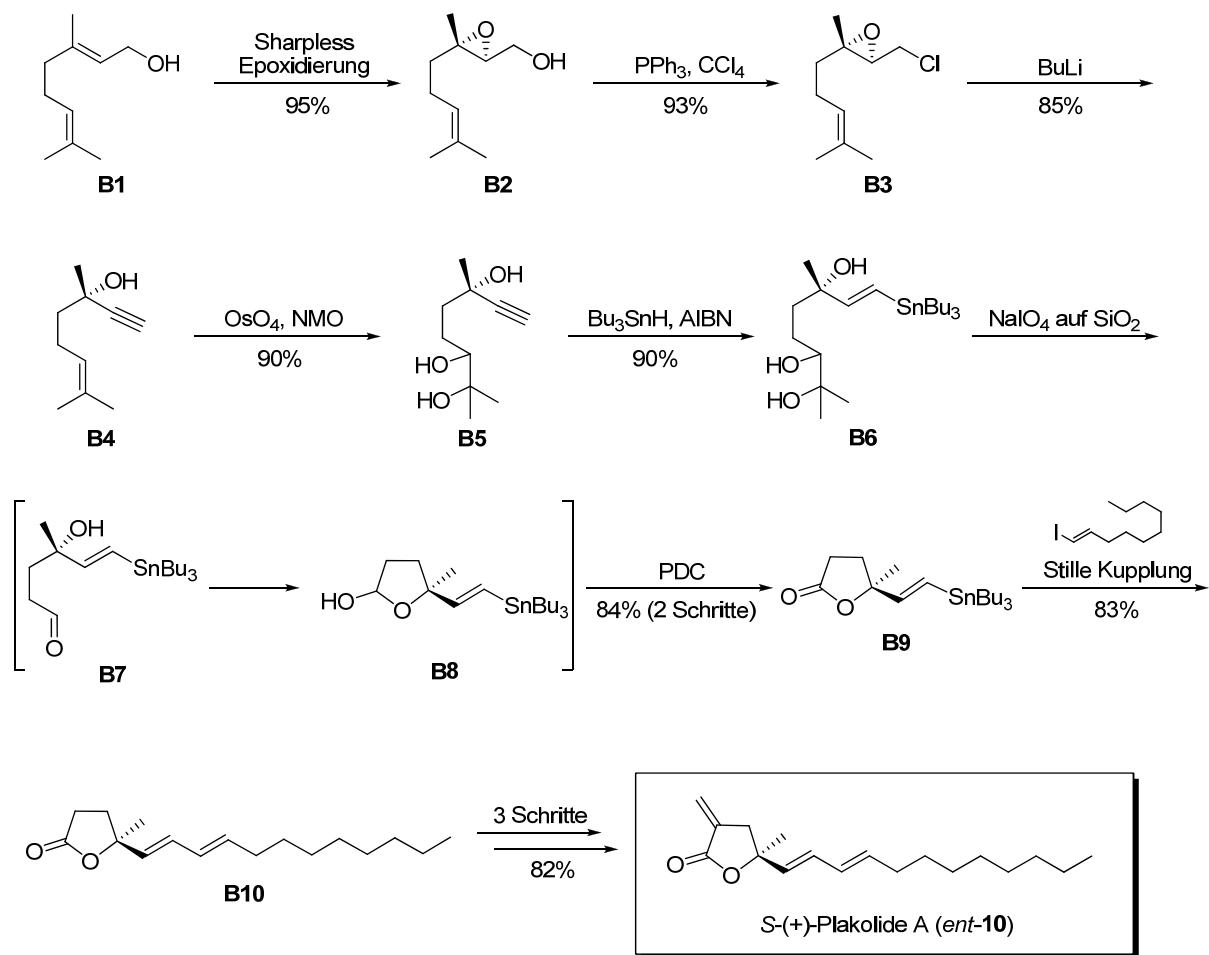
**Schema 3.** Ephedrinsynthese, Göhring 1920.<sup>14</sup>

Bisweilen dienen Synthesen von Naturstoffen auch nicht nur der simplen Darstellung eines Moleküls, sondern werden oft auch gezielt zur Strukturauflklärung genutzt. Erst die Arbeiten von *Späth* und *Göhring* führten schließlich zur Aufklärung der genauen Konstitution von Ephedrin (**1**) und Pseudoephedrin (**A5**).

Ein weiteres Beispiel, wie eine Naturstoffsynthese schließlich zur Aufklärung der Struktur verwendet wurde, ist die Synthese der beiden Enantiomere von Plakolide A (**10** und *ent*-**10**) der indischen Arbeitsgruppe um *Gurjar* (Schema 4).

Geraniol (**B1**) wird hierfür zunächst in einer Sharpless Epoxidierung enantioselektiv in das Epoxid **B2** überführt, welches anschließend mittels Triphenylphosphin / Tetrachlorkohlenstoff in das Chloroepoxid **B3** überführt werden konnte. Reaktion von **B3** mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium führte schließlich über eine Epoxidöffnungs-Eliminierungs-Kaskade zum Propargylalkohol **B4**. Dihydroxylierung und Hydrostannylierung lieferten Vinylstannan **B6** in hohen Ausbeuten. Nach Spaltung des 1,2-Diols mit auf Silica-immobilisierten Natriumperiodat cyclisierte der erhaltene

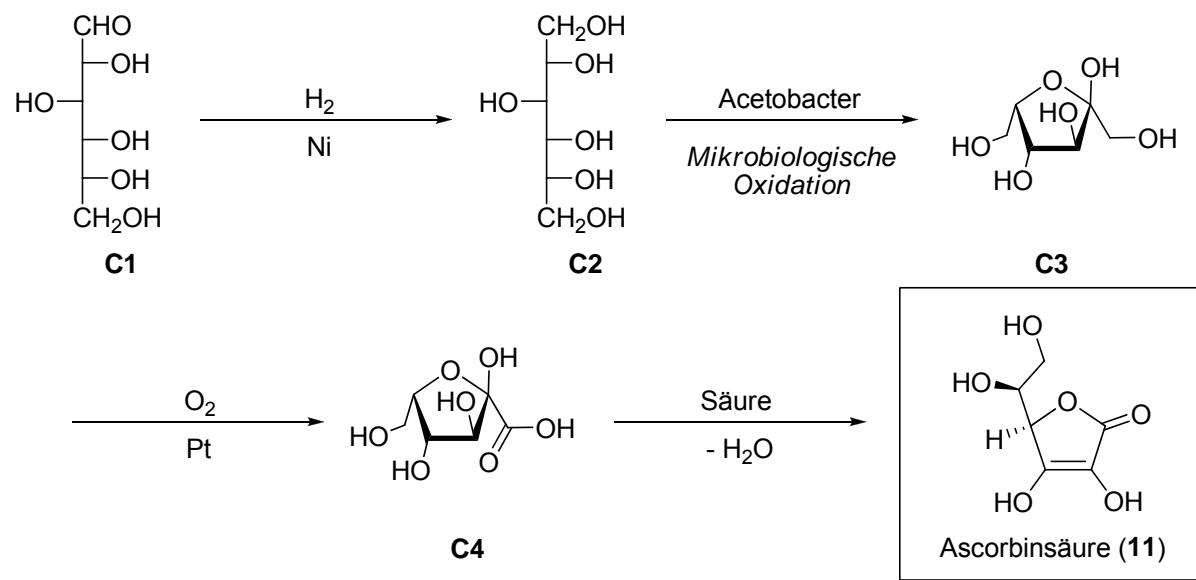
Aldehyd **B7** zum Lactol **B8** welches anschließend zum Lacton **B9** oxidiert wurde. Stille Kupplung und abschließende Methenylierung brachte S-(+)-Plakolide A (*ent*-**10**). Erst durch die Synthese von Gurjar konnte endgültig bewiesen werden, dass es sich beim natürlich vorkommenden Plakolide A um das enantiomere *R*-(*-*)-Plakolide A (**10**) handelt.



**Schema 4.** Plakolide A Synthese, Gurjar.<sup>15</sup>

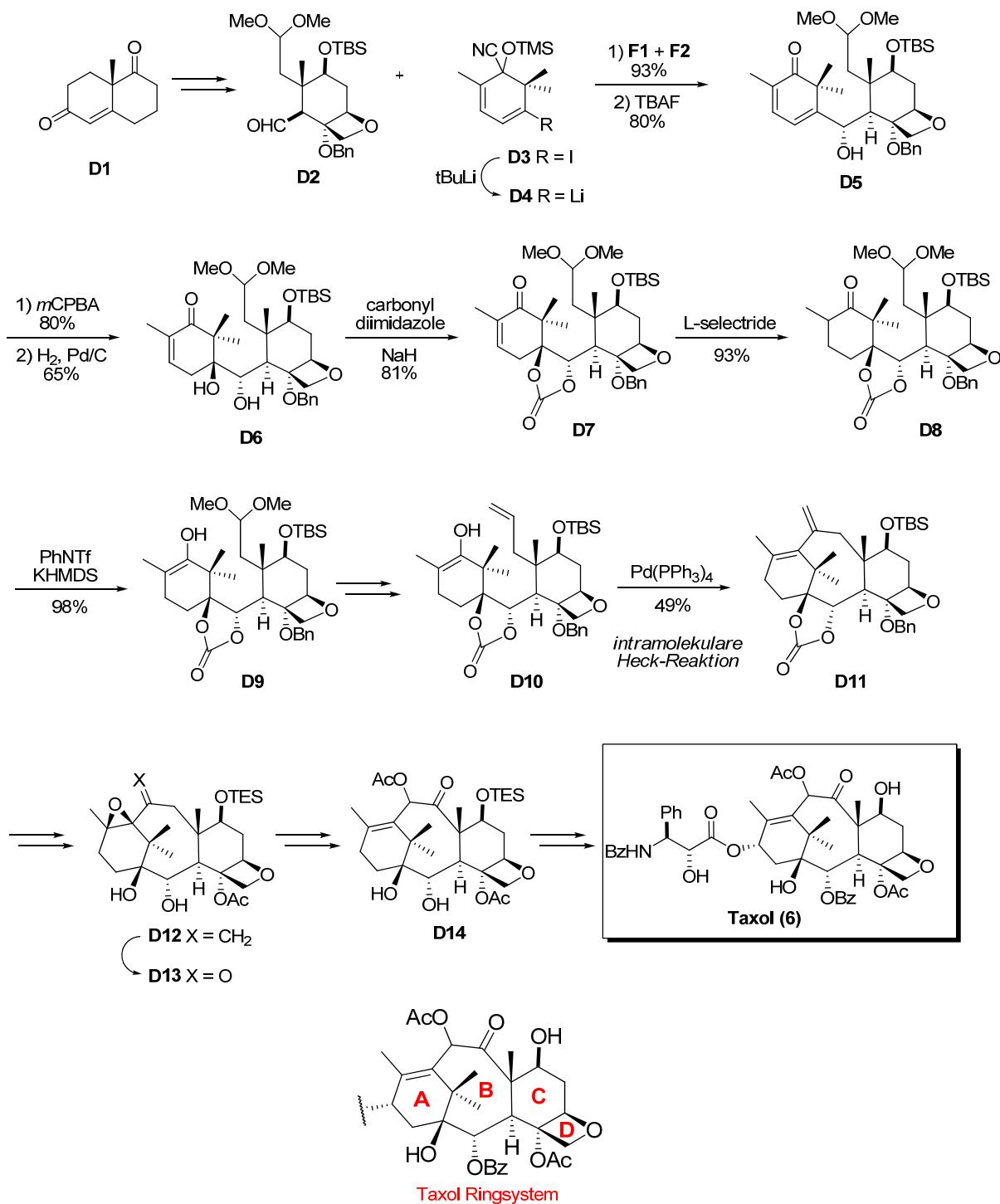
Dass Naturstoffe auch in der Industrie nicht nur durch Extraktion gewonnen werden zeigt die Synthese von Ascorbinsäure (**11**) welches als Vitamin C in der Größenordnung von über 80 000 Tonnen pro Jahr<sup>16</sup> industriell produziert wird. Für die technische Synthese (Schema 5) wird zuerst *D*-Glucose **C1** unter Nickelkatalyse zu *D*-Sorbose **C2** hydriert. Die erhaltene *D*-Sorbose wird anschließend einer Mikrobiologischen Fermentation mit *Acetobacter* unterzogen und in Lactol **C3**

umgewandelt. Oxidation mit Sauerstoff am Platinkontakt zur Carbonsäure **C4** und anschließende säurekatalysierte Umlagerung führt schließlich zu Ascorbinsäure (**11**).



**Schema 5.** Industriell, technische Synthese von Vitamin C (**11**).

Zu einem regelrechten Wettlauf um die erste Totalsynthese führte die Entdeckung der Antitumor-Aktivität von Paclitaxel (**6**). *Holton* gewann damals den Wettlauf mit seiner 1994 veröffentlichten Totalsynthese nur knapp vor *Nicolaou*, der seine Totalsynthese nur ein paar Wochen später veröffentlichte.<sup>17</sup> Zwei Jahre später publizierte *Danishefski* als dritter im Bunde seine Totalsynthese (Schema 6).<sup>18</sup> Ausgehend vom Wieland-Miescher-Keton (**D1**) verläuft die Synthese über 51 Stufen hin zum fertigen Taxol. Nachdem zuerst der 4-gliedrige Oxazetan-Ring und der daran annelierte C-Ring aufgebaut wurde, folgt die Kupplung von **D2** mit dem Baustein für den A-Ring **D4**. Dieser A-Ring wird nun in ein paar Schritten für die Zyklisierung des B-Rings vorbereitet, welcher durch eine intramolekular verlaufende Heck-Reaktion geschlossen wird. Nach ein paar weiteren Transformationen endet die Totalsynthese schließlich analog zu *Nicolaous* Route mit dem Einbringen der Seitenkette.



**Schema 6.** Taxol Synthese, Danzig. <sup>19</sup>

Wie sich die Naturstoffsynthese in Zukunft entwickeln wird, ist nicht vorhersehbar. Dennoch kann man davon ausgehen, dass die Synthese von Naturstoffen auch weiterhin einen bedeutenden Teil der Organischen Synthesechemie einnehmen wird. Ständig werden neue, zum Teil immer komplexer werdende, Naturstoffe isoliert und auf deren biologische Aktivität getestet. Es warten noch unzählige Verbindungen aus dem schier unerschöpflichen Angebot der Natur nur darauf, von einem Synthesechemiker im Labor dargestellt zu werden.

## Literatur

<sup>1</sup> rechtes Bild: © wrw / PIXELIO (lizenzfrei); linkes Bild: WIKIMEDIA (GNU Free Documentation Licence).

<sup>2</sup> Spindler, K. *Nürnberger Blätter zur Archäologie* **1992**, 93, 27.

<sup>3</sup> Schlegel B.; Luhmann U.; Haertl A.; Gräfe U. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 973.

<sup>4</sup> oberes Bild: © Andreas Kern / PIXELIO (lizenzfrei); unteres Bild: Author: Gerbil, WIKIMEDIA (GNU Free Documentation Licence).

<sup>5</sup> Lafont O. *Rev. Hist. Pharm.* **2007**, 55, 209.

<sup>6</sup> © Leo Reynolds (Autor) / www.flickr.com (Creative Commons Licence)

<sup>7</sup> Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

<sup>8</sup> a) Klotz U. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2006**, 44, 478; b) Prommer E. *Drugs Today* **2006**, 42, 369.

<sup>9</sup> Bildquellen: linkes Bild: Author: Don Stalons, WIKIMEDIA (Public Domain); mittleres Bild: © gnubier / PIXELIO (lizenzfrei);

<sup>10</sup> „Vorbild Natur – Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland“, **2007**, (DECHEMA e.V.).

<sup>11</sup> Abbildung Friedrich Wöhler im Alter von etwa 80 Jahren, Zeichnung von G. Küster. (Bild ist gemeinfrei, weil dessen urheberrechtliche Schutzfrist abgelaufen ist)

<sup>12</sup> Wallach, O.; Wohlwend, H. R. „*Briefwechsel zwischen J. Berzelius und F. Wöhler*“; Sändig Reprint Verlag, Vaduz/Liechtenstein **1984**.

<sup>13</sup> Artikel „Wöhler, Friedrich“ in: *Allgemeine Deutsche Biographie*, herausgegeben von der Historischen Kommission bei der Bayrischen Akademie der Wissenschaften, **1898**, 43, 711.

<sup>14</sup> Späth, E.; Göhring, R. *Monatsh. Chemie* **1920**, 41, 319.

<sup>15</sup> Mohapatra, D. K.; Pramanik, C.; Chorgade, M. S.; Gurjar, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059.

<sup>16</sup> „Weiße Biotechnologie: Status quo und Zukunft.“ in *Nachrichten aus der Chemie*, Dezember **2006**.

<sup>17</sup> a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599; c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. *J. Nature* **1994**, 367, 630.

<sup>18</sup> Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.

<sup>19</sup> Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1723.

## B. Hauptteil

### 1. Synthese von Stemoamid und Stemoamid Analoga

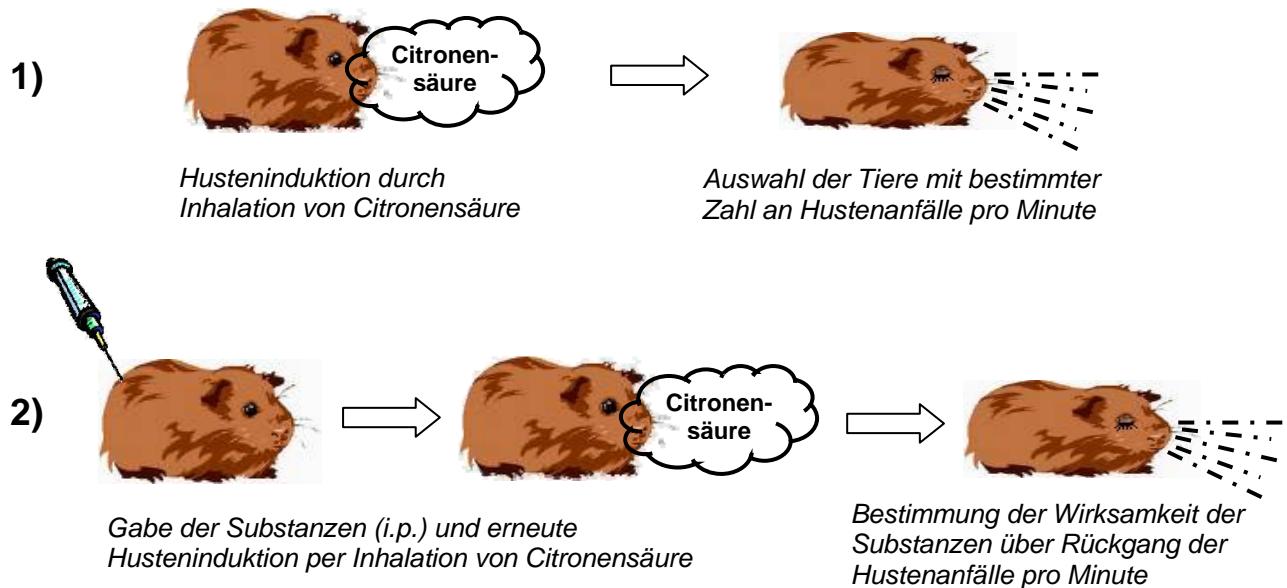
#### 1.1 Einleitung

Die in Südost-Asien beheimate Pflanze *Stemona tuberosa* (Abbildung 6) wird seit langer Zeit in den verschiedenen asiatischen Volksmedizinen verwendet. Als eines der 50 fundamentalen Heilkräuter spielt die Pflanze eine zentrale Rolle in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM).<sup>1</sup> Extrakte dieser Gattung werden als Antitussivum bei Erkrankungen der Atemwege sowie als Anthelmintikum bei der Behandlung von parasitären Wurmerkrankungen angewendet. Neben einigen Glykosiden und Stilbenen konnten aus *Stemona tuberosa* bisher 27 Alkaloide isoliert werden.<sup>2</sup> (-)-Stemoamid (**12**) (Abbildung 6) wurde 1992 erstmals von Xu *et al.* aus Pflanzenteilen von *Stemona tuberosa* isoliert. Aus 25 kg Wurzelmaterial konnten damals nur 8 mg (-)-Stemoamid (**12**) gewonnen werden.



Abbildung 6. *Stemona tuberosa*<sup>3</sup>, (-)-Stemoamid (**12**).

Bislang finden sich nur sehr wenige Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang zwischen den gefundenen Strukturen aus *Stemona tuberosa* und deren biologischen Aktivität genauer erforschen. Untersuchungen zur biologischen Aktivität beschränken sich meist auf Pflanzenextrakte von *Stemona tuberosa*. So entdeckten Rinner *et. al.* 2004 die Antitumoraktivität von *Stemona tuberosa* Extrakten gegenüber Schilddrüsenkrebs.<sup>4</sup> Des Weiteren wurden in anderen Veröffentlichungen über die insektizide Wirkung<sup>5</sup> sowie einen spasmolytischen Effekt<sup>6</sup> von *Stemona tuberosa* Auszügen berichtet. Über eine biologische Wirkung bestimmter *Stemona* Alkaloide sind bisher nur wenige Arbeiten veröffentlicht. Chung *et al.* untersuchten 2003 die hustenstillende Wirkung verschiedener *Stemona* Alkaloide an Meerschweinchen (Abbildung 7).<sup>7</sup> Der Husten wurde bei den Meerschweinchen dabei durch Inhalation von 0.5 molarer Citronensäure ausgelöst und die Abnahme der Hustenanfälle pro Minute nach Gabe der Alkaloide untersucht. Neotuberostemonin (**13**) zeigte dabei einen mit Codein (**14**) vergleichbaren antitussiven Effekt an den verwendeten Versuchstieren. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass die Alkaloide im Unterschied zu dem weit verbreiteten Hustenstiller Codein (**14**) nicht an Opioid-Rezeptoren wirken.<sup>8,9</sup> Worauf der antitussive Effekt genau beruht konnte bislang noch nicht ermittelt werden.



Substanz	ID <sub>50</sub> [ $\mu$ mol/kg]
Neotuberostemonin	66 $\pm$ 7
Codein	53 $\pm$ 14

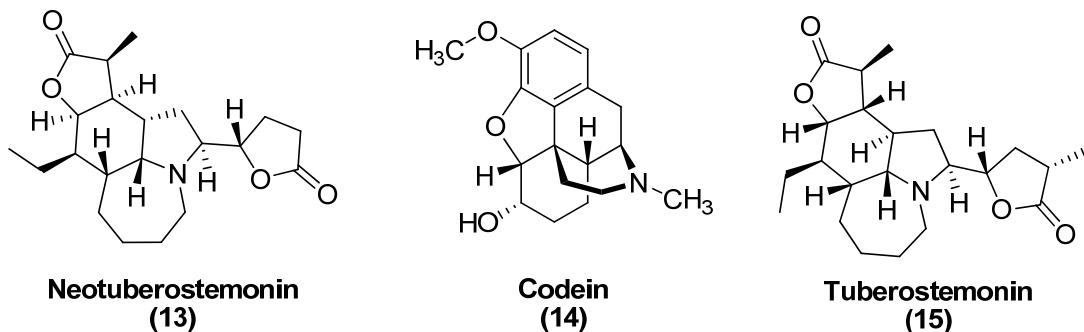


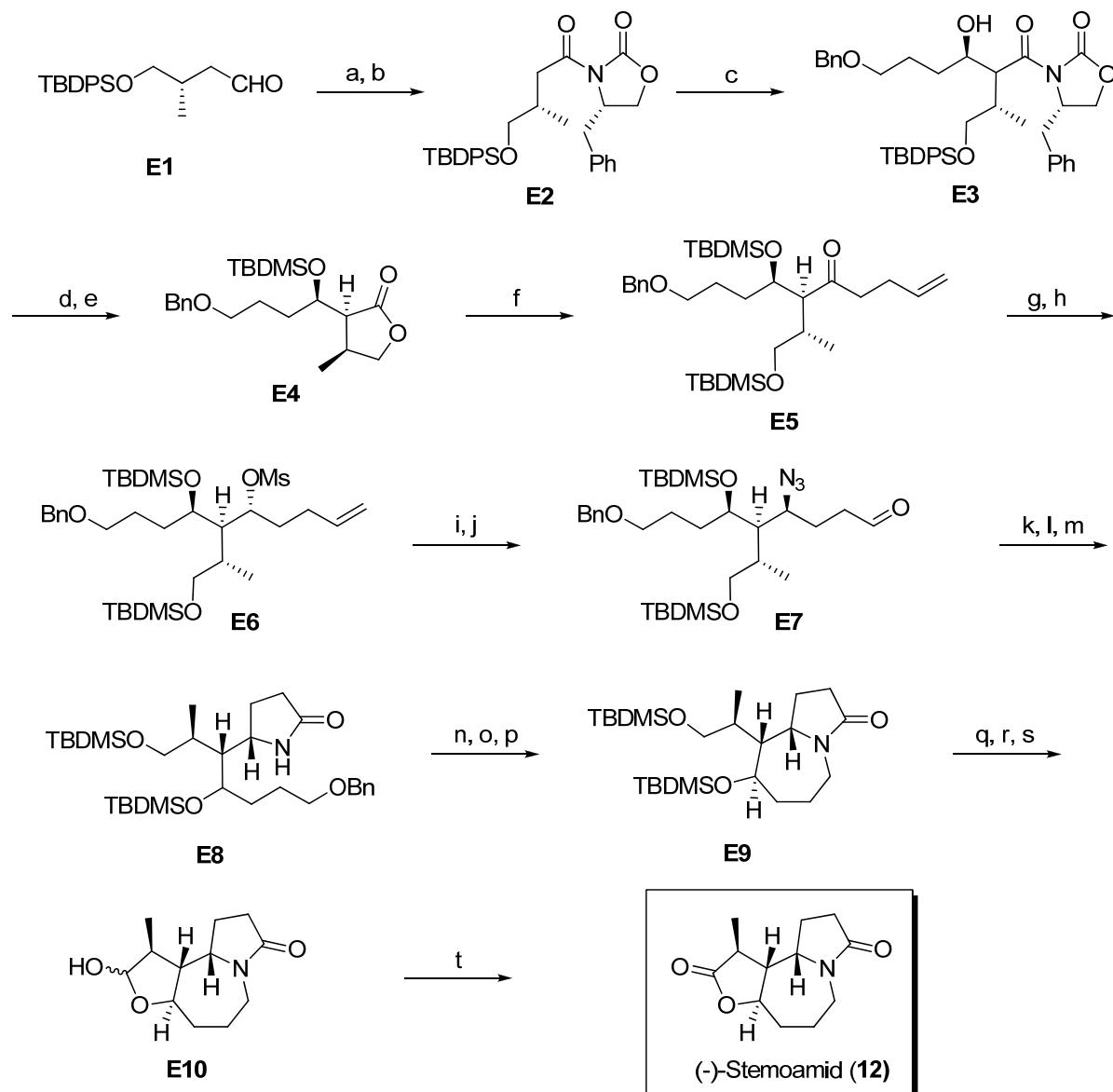
Abbildung 7. Tierversuch von Chung et al., Antitussiver Effekt von Stemoana Alkaloiden.<sup>7</sup>

Eine weitere Veröffentlichung beschäftigt sich mit der Veränderung der glutamatergen Potentialflüsse in Neuronen von Flusskrebsen. Das Stemoana Alkaloid Tuberostemonin (15) (Abbildung 7) blockiert hierbei die Signalweiterleitung an der motorischen Endplatte und reduziert das glutamaterge Signal ohne dabei jedoch an Glutamat-Rezeptoren zu binden.<sup>10,11</sup>

### 1.1.1 Bekannte Synthesen von Stemoamid

Die erste Totalsynthese von (-)-Stemoamid (**12**) wurde 1994 von *Williams et al.* veröffentlicht. Die Synthese umfasst 20 Schritte mit einer Gesamtausbeute von 6.2%.<sup>12</sup>

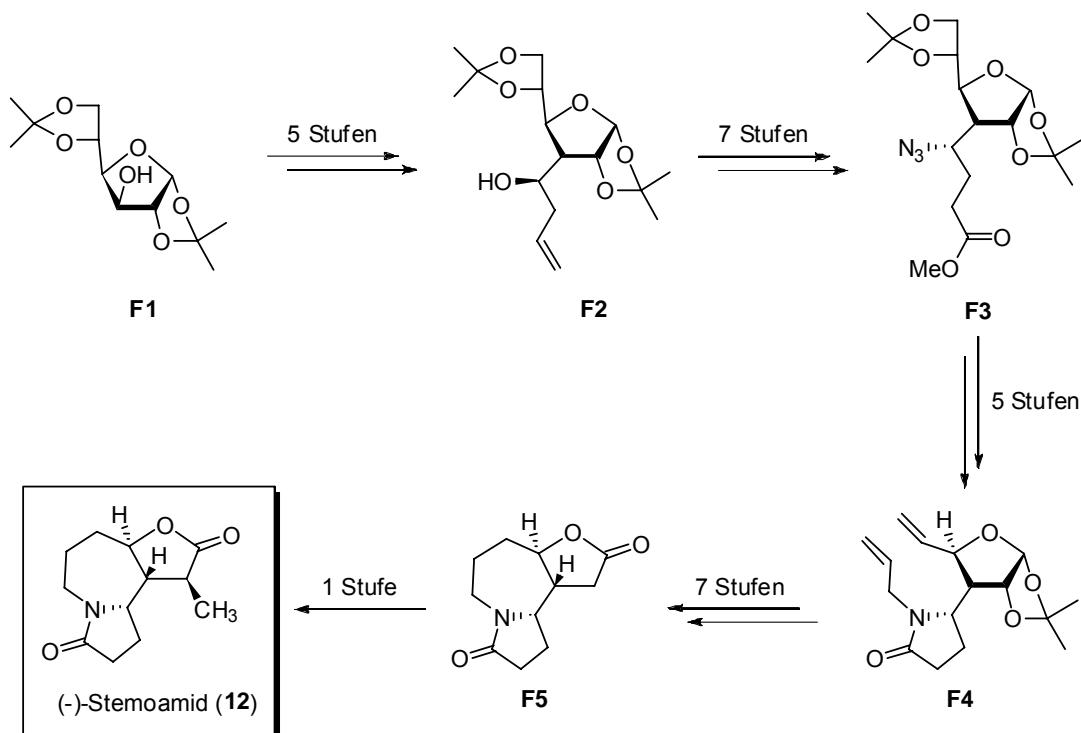
Die Synthese startet mit der Oxidation des Aldehyds **E1** zur Carbonsäure und anschließender Kupplung mit einem Evans Auxiliar zum Oxazolidinon **E2**. Die darauf folgende stereoselektiv ablaufende Evans-Aldol-Reaktion mit 4-Benzylxybutanal führt die noch fehlenden Kohlenstoffe für den späteren 7-gliedrigen Azepin-Ring ein. Addition des Lithiumorganyls von 4-Iod-1-buten an den Carbonyl-Kohlenstoff von  $\gamma$ -Butyrolacton **E4** führte zu Keton **E5**. Nach Reduktion der Ketofunktion sowie Transformation des Alkohols zum Azid und der Ozonolyse der Doppelbindung besitzt Aldehyd **E7** bereits nahezu alle Atome des fertigen Stemoamids. Durch Oxidation der Aldehyd-Funktion und Veresterung mit Diazomethan sowie einigen Entschützungen und Ringschlussreaktionen gelangte man schließlich zum Laktol **E10** welches durch Oxidation mit Pyridiniumdichromat in (-)-Stemoamid (**12**) umgewandelt werden konnte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) 1M  $\text{KMnO}_4$ , 0.5 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 15 min; b)  $t\text{-BuC(O)Cl}$  (1 eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 eq.), THF, 0°C → r.t., 30 min; dann -78°C, (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (1.1 eq.) und  $n\text{-BuLi}$  (1.1 eq.), THF, -78°C dann r.t. 2h, 94% von **E1**; c)  $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$  (1.2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C, 1h; dann  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.6 eq.), -78°C → 0°C, 1h; dann 4-Benzylxybutanal (1.5 eq.), -78 → 0°C, 1h, 88% d) 48% wässrige HF (17 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 20 min, r.t.; dann ges.  $\text{NaHCO}_3$  (0.9M, 0.7 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (18 eq), 2h, 82%; e)  $t\text{-BuMe}_2\text{SiOTf}$  (1.3 eq.), Collidin (1.5 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C → r.t., 97%; f) 4-Iodo-1-buten (2.1 eq.),  $t\text{-BuLi}$  (2.1 eq),  $\text{Et}_2\text{O}$ , -100°C, 45 min; dann **E4** (1 eq.), -100°C → -78°C, 1.5h; dann Collidin (3.4 eq.),  $t\text{-BuMe}_2\text{SiOTf}$  (3.2 eq.), -78°C → r.t., 2.5h, 78%; g)  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1.4 eq.). THF, -78°C, 30 min; dann r.t., 1.5h, 91%. h)  $\text{MsCl}$  (1.6 eq.), Pyridin. r.t., 12h, 96%; i)  $\text{NaN}_3$  (20 eq.). HMPA, r.t., 9h; j)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (3:1), -78°C; dann  $\text{Me}_2\text{S}$ , -78°C → r.t., 3h, 49% vom Mesylat; k)  $\text{NaClO}_4$  (9 eq.),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (8 eq.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $t\text{-BuOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 2-Methyl-2-butene (300 eq.), 0°C, 30 min; l)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0°C, 15 min., 96% von **E7**; m)  $\text{PPh}_3$  (6.5 eq.).  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (100:1),  $10^{-2}\text{M}$ , reflux. 48h, 87% n)  $\text{H}_2$ , 10% Pd-C,  $\text{EtOH}$ , 24h; o)  $\text{MsCl}$  (3 eq.), Pyridin, r.t., 15 min; p)  $\text{NaH}$ ,  $\text{THF}$   $10^{-2}\text{M}$ , r.t., 1.5h, 71% von **E8**; q)  $\text{HF}^*\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , r.t., 7h. 63% (78% korrigierte Ausbeute); r) Dess-Martin Periodinan (1.6 eq.), Pyridin (20 eq.).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 30 min; s)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{THF}$ , r.t., 15 min, 94% (2 Schritte); t) PDC (3 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 1.5h, 80%.

**Schema 7.** (-)-Stemoamid Synthese nach Williams et al.<sup>12</sup>

Im Jahr 2002 publizierten *Gurjar*<sup>13</sup> *et al.* eine enantiospezifische formale Synthese für (-)-Stemoamid (**12**), ausgehend von D-Glucose (Schema 8). Wie einige der (-)-Stemoamid Synthesen verwendete auch *Gurjar* eine Ringschlussmetathese zum Aufbau des 7-gliedrigen Azepin Systems.

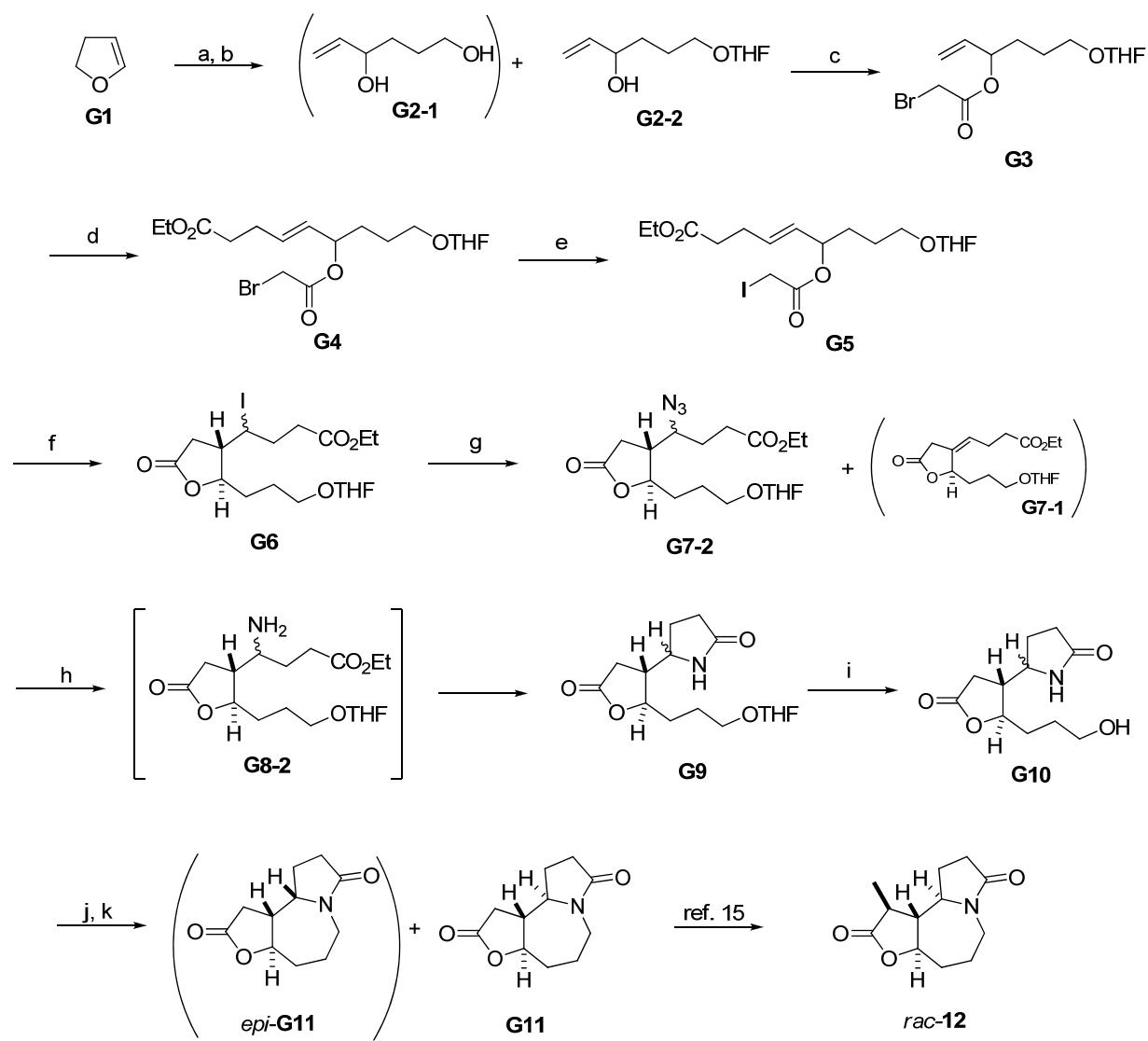


**Schema 8.** Synthese von (-)-Stemoamid (**12**) nach *Gurjar et al.*<sup>13</sup>

Ausgehend von D-Glucose-diacetonid (**F1**), welches in einer einstufigen Reaktion von D-Glucose mit Aceton in Gegenwart von Kupfersulfat und konzentrierter Schwefelsäure erhalten werden kann,<sup>14</sup> gelangte man in fünf Stufen zum Allylalkohol **F2**. Die C<sub>3</sub>-Kette wurde dabei durch eine Allylierung der Aldehydfunktion im wässrigen Medium mit Allylbromid und aktiviertem Zink unter Barbier-Bedingungen durchgeführt. Über 7 weitere Stufen kam man zu **F3**, welches nach Reduktion der Azidfunktion spontan den  $\gamma$ -Lactam-Ring schloss. Der Aufbau des Ringschlussmetathese Präkursors **F4** erfolgt dann in weiteren 4 Stufen. Eine Metathesereaktion und anschließende Hydrierung der entstandenen Doppelbindung, lieferte den Azepin-Ring. Der letzte Schritt der Totalsynthese von **F5** zum fertigen (-)-Stemoamid (**12**) ist eine bereits von *Narasaka et al.* 1996 verwendete Methylierung mit Methyljodid und LiHMDS in Tetrahydrofuran.<sup>15</sup> Insgesamt kann sich

die von *Gurjar et al.* vorgestellte mit ihren 20 Stufen und einer Gesamtausbeute von lediglich 0.3% dennoch sehen lassen. Die verwendeten Startmaterialien und Reagenzien machen die vorgestellte Totalsynthese zu einem vergleichsweise ökonomischen Zugang für (-)-Stemoamid (**12**).

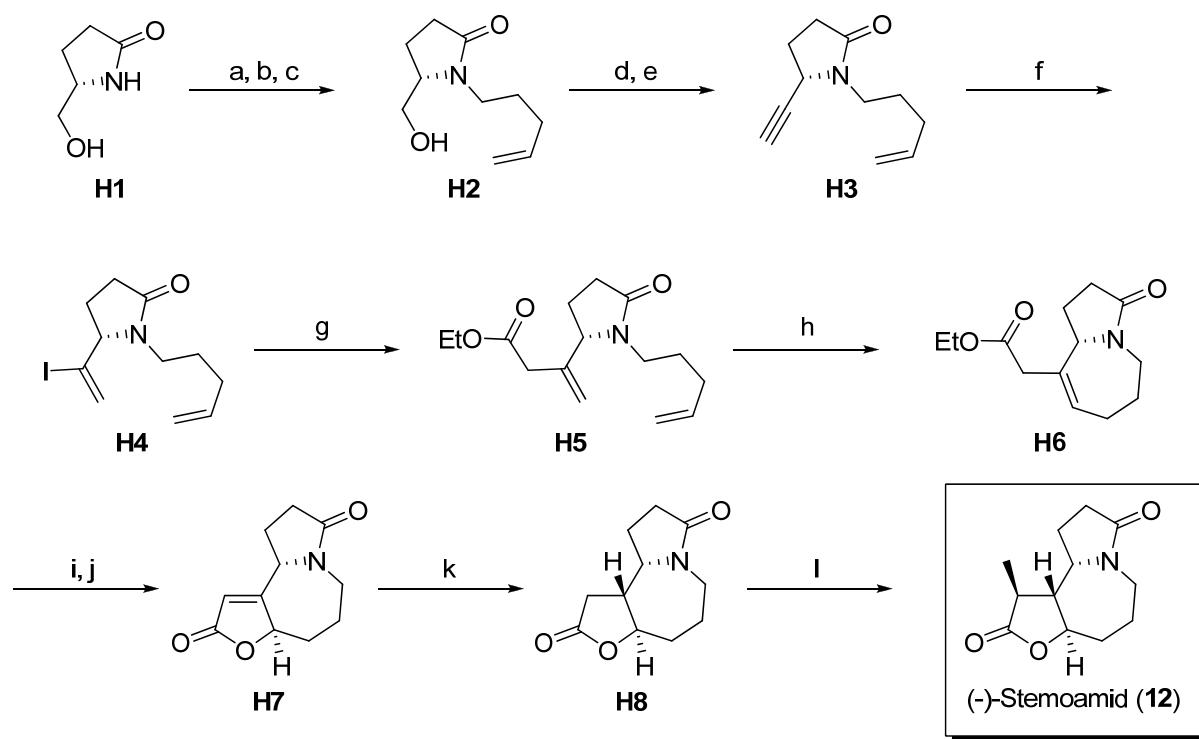
2006 veröffentlichten *Cossy et al.* einen Zugang zu racemischen Stemoamid sowie dessen 9a-Epimer.<sup>47a</sup> Ausgehend von 2,3-Dihydrofuran (**G1**) wurde zunächst in 5 Schritten Halogenester **G5** dargestellt, welcher anschließend über einen radikalischen 5 exo-trig Atom Transfer in Lacton **G6** (*dr* = 1:1) umgewandelt werden konnte. Die erhaltenen Diastereomere wurden als Mischung weiter verwendet. Nach weiteren Schritten gelangte man schließlich zur Stemoamid-Vorstufe **G10**, welche durch Mesylieren der Hydroxyfunktion und anschließender nucleophiler Substitution mit dem Lactam Stickstoff zu den Stemoamidgrundgerüsten **G11** und *epi*-**G11** zyklisiert werden konnte. Beobachtet wurde, dass das zu **G11** führende Diastereomer von **G10** deutlich schneller zyklisierte, wodurch sich nach dem Ringschluss ein Diastereomerenverhältnis von 3:1 zugunsten von **G11** ergab. Die abschließende Einführung der Methylgruppe am Lacton erfolgte unter denselben Bedingungen wie bereits von Narasaka verwendet.<sup>15</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) HCl (0.2 M); b) Vinylmagnesiumbromid, THF, 10% für **G2-1** und 18% für **G2-2**; c) Bromoacetyl bromid, Pyridin, DCM, 85%; d) Grubbs 2<sup>nd</sup> generation (2 mol%), Ethyl-4-pentenoat, DCM, 40 °C, 54%; e) LiI, DMF, r.t., 75%; f) DLP (30 mol%), Benzol, 80 °C, 65%; g) NaN<sub>3</sub>, DMF, 80 °C; h) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 44% über 2 Schritte; i) p-TSA (kat.), MeOH, 93%; j) MsCl, NEt<sub>3</sub>, DCM, 89%; k) NaH, THF, 60%.

**Schema 9.** Synthese von (+)-Stemoamid (*rac*-12) nach Cossy *et al.*<sup>47</sup>

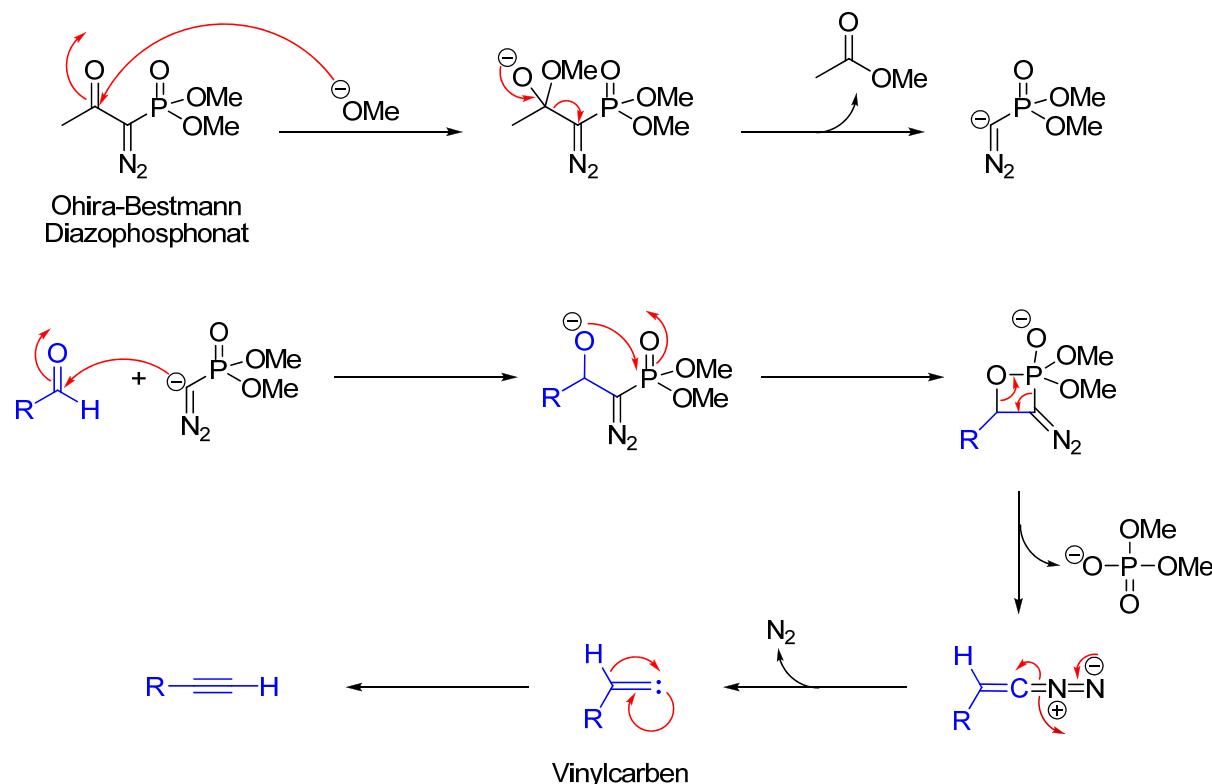
Erst im vorletzten Jahr wurde die jüngste Totalsynthese für (-)-Stemoamid (**12**) veröffentlicht. *Somfai et al.* entwickelten eine relativ kurze, 12-stufige stereospezifische Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem (S)-Pyroglutaminol (**H1**) mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 20%.<sup>16</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) TBDMSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 98%; b) 5-Brom-1-penten, NaHMDS, DMF, -15°C; c) TBAF, THF, 0°C, 92% über 2 Schritte; d) Swern-Oxidation; e) Ohira-Bestmann Diazophosphonat, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, r.t., 92% über 2 Schritte; f) B-I-9-BBN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/n-Hexan, -20°C, 72%; g) BrZnCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF/DMPU, 50°C, 78%; h) Grubbs 2<sup>nd</sup> generation, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40°C, 92%; i) LiOH\*H<sub>2</sub>O, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O; j) CuBr<sub>2</sub> auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 65°C, dann Et<sub>3</sub>N, r.t., 65% über 2 Schritte; k) NiCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -30°C, 90%; l) MeI, LiHMDS, THF, -78°C, 78%.

**Schema 10.** Synthese von (-)-Stemoamid (**12**) nach Somfai *et al.*<sup>16</sup>

Für die *N*-Alkylierung des Lactam-Stickstoffs zu Intermediat **H2** mit 5-Brom-1-penten musste die freie Hydroxy-Gruppe von **H1** zwischenzeitlich als Silylether geschützt werden. Die Transformation des Alkohols zum Alkin läuft über eine 2-stufige Sequenz. Zuerst wird die Hydroxy-Gruppe mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd überführt und darauf folgend wird der erhaltene Aldehyd durch eine Ohira-Bestmann-Homologisierung (Seyferth-Methode) in das Alkin **H3** überführt. Der Mechanismus der Homologisierung ist in Schema 11 dargestellt.

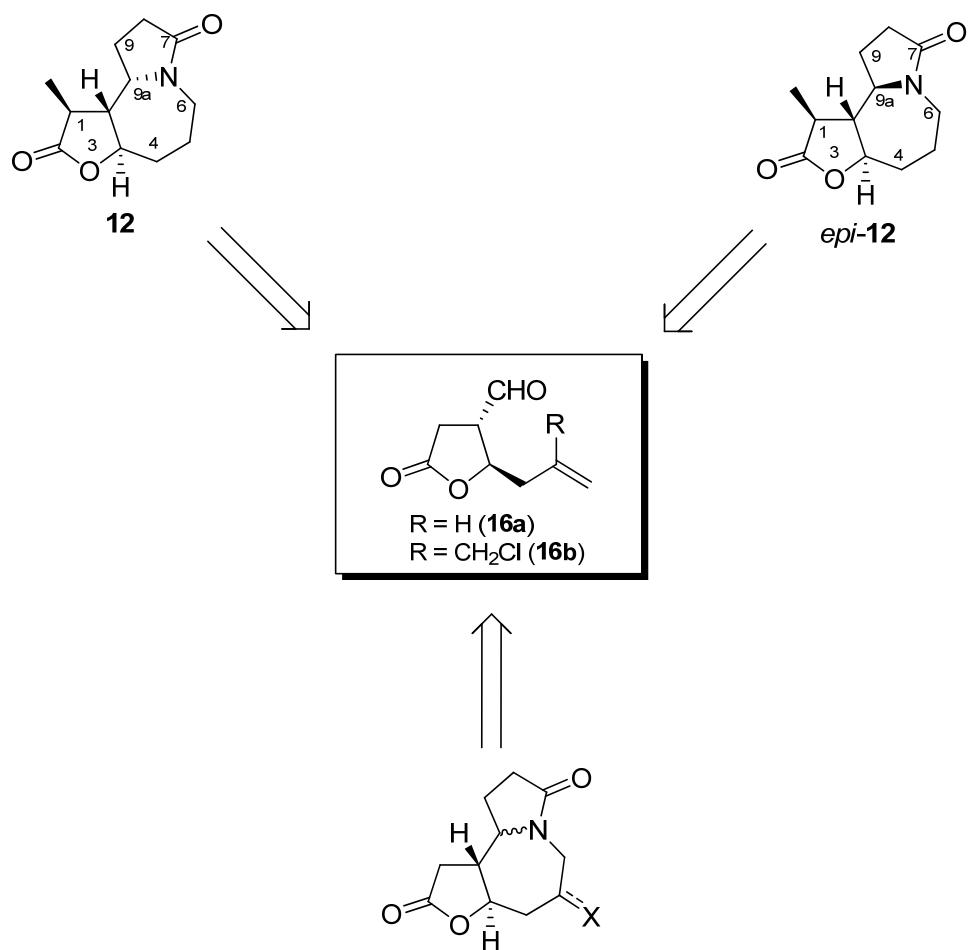


**Schema 11.** Mechanismus Ohira-Bestmann Homologisierung.<sup>17</sup>

Um den Metathese Präkursor **H5** darzustellen wurde zunächst chemoselektiv die Dreifachbindung in Gegenwart eines terminalen Olefins mit *B*-Iod-9-borabicyclo[3.3.1]nonan iodoboriert und das erhaltene Vinyliodid mit dem Reformatsky-Reagenz von  $\alpha$ -Bromessigsäure-ethylacetat unter Palladium(0)-Katalyse gekuppelt. Die Ringschlussmetathese unter Verwendung von Grubbs II Katalysator führte schließlich zu Zwischenprodukt **H6** welches durch Hydroborierung der Doppelbindung den  $\gamma$ -Butyrolactonring schließen sollte. Sämtliche Versuche, das Olefin zu hydroborieren schlugen fehl. Erst eine Bromlactonisierung und anschließende stereoselektive Reduktion des Butenolids **H7** führte schließlich zum Aufbau des (-)-Stemoamid Gerüsts. Die  $\alpha$ -Methylierung der Lactoneinheit unter den bereits veröffentlichten Bedingungen von Narasaka führte zu (-)-Stemoamid (**12**) in einer hohen Gesamtausbeute.

### 1.1.2 Aufgabenstellung und Retrosynthese

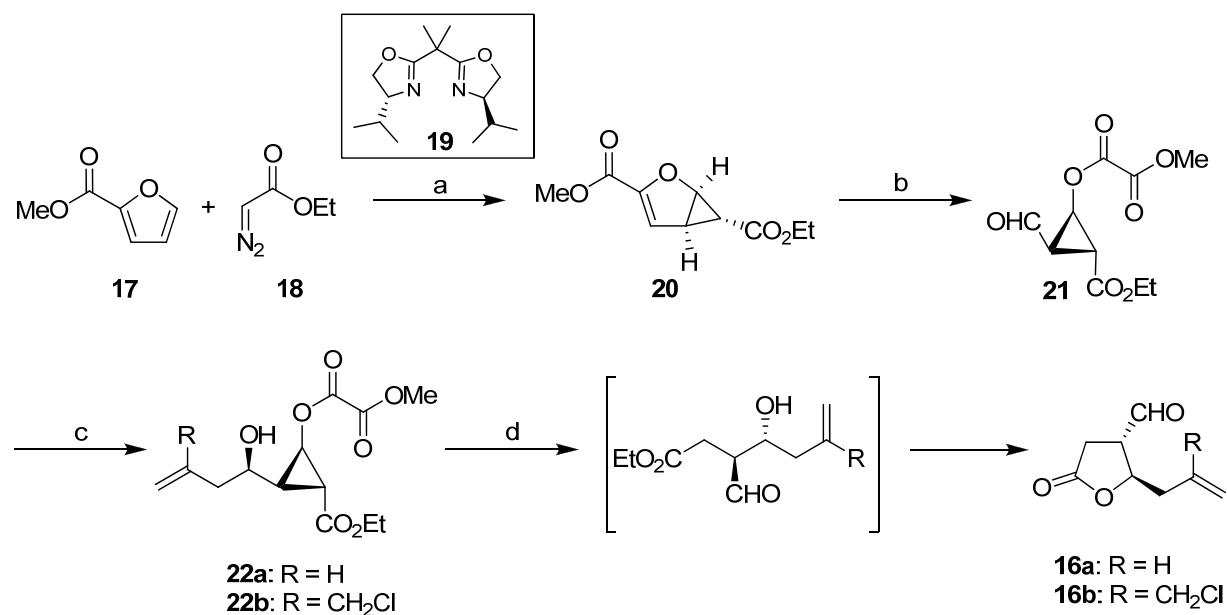
Ausgehend von den beiden chiralen *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen **16a** und **16b** sollte Synthesen zu dem natürlich vorkommenden Stemoamid (**12**) sowie dem unnatürlichen epimeren 9a-*epi*-Stemoamid (*epi*-**12**) ausgearbeitet werden. Zusätzlich sollten die Möglichkeiten einer von Jezek<sup>54</sup> ausgearbeiteten Route zum Aufbau von in 5-Position substituierten Stemoamid Analoga untersucht werden.



**Schema 12.** Aufbau von Stemoamid (**12**) und Stemoamidanaloga.

## 1.2 Darstellung der *anti*-substituierten $\gamma$ -Butyrolacton Einheit

Als Startmaterial für die Synthese sollten die von *Reiser et. al.* entwickelten *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolactone<sup>18</sup> dienen. Das Ausgangsmaterial hierfür ist Furan-2-carbonsäuremethylester (**17**), welcher aus der Veresterung von der kommerziell erhältlichen entsprechenden Carbonsäure erhalten werden kann.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Cu(OTf)<sub>2</sub> (1.0 mol%), Ligand **19** (0.8 mol%), Phenylhydrazin (1.0 mol%), DCM, 0°C, 39% b) (i) O<sub>3</sub>, DCM, -78°C; (ii) DMS, (5.7 eq), DCM, -78 °C → r.t., 15h, 72%; c) CH<sub>2</sub>=CRCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, DCM, -78 °C; d) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C → r.t., 55% für **16a** und 55% für **16b** (jeweils über 2 Schritte).

**Schema 13.** Stereoselektive Synthese der *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolactone.

Zunächst wird regioselektiv die weniger substituierte Doppelbindung des Furans **17** unter Verwendung eines chiralen, *in situ* erzeugten, Cu(I)-Bisoxazolin-Komplex und Diazoessigsäureethylester (**18**) cyclopropaniert. Durch die Verwendung des chiralen Bisoxazolins (**19**) kann ein sehr hoher Enantiomerenüberschuss von bis zu 91%, beziehungsweise 95% nach der Umkristallisation aus *n*-Pentan, erzielt werden. Da die Ausbeute dieser Reaktion bei nur befriedigenden 39% liegt und bei der Aufreinigung des Rohprodukts dafür die entsprechende Menge an Furanester **17**

zurückgewonnen werden kann, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit versucht, die Ausbeute der Cyclopropanierung durch Zugabe eines größeren Überschusses an Diazoester zu verbessern. Trotz der Verwendung eines dreifachen Überschusses der Diazo-Komponente **18** konnte jedoch nicht mehr an Cyclopropan **20** erhalten werden. Dafür konnten bei der vorliegenden Reaktion zum ersten Mal Strukturen isoliert werden, die eine zweite Cyclopropanierung der höher substituierten Doppelbindung belegen. Mittels Kieselgelchromatographie konnte neben dem gewünschten Cyclopropan **20** auch eine Fraktion zweier diastereomerer Trizyklen **23** und *epi*-**23** im Verhältnis 85:15 erhalten werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Ausbeute des einfach cyclopropanierten Furanesters **20** gleich war. Die zurück gewonnene Menge an Furancarbonsäuremethylester **17** war um die Stoffmenge der erhaltenen Trizyklen vermindert.

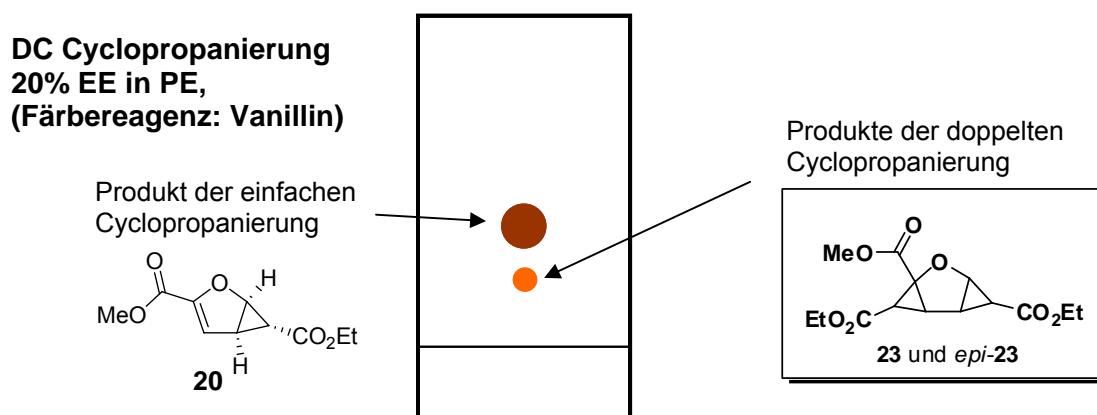


Abbildung 8. Visualisierung der Cyclopropanierungsprodukte mittels DC.

Das Hauptdiastereomer **23** konnte aus Ethylacetat/Pentan kristallisiert werden und röntgenstrukturanalytisch untersucht werden. Die Analyse der relativen Stereochemie ergab, dass die zweite Cyclopropanierung wie zu erwarten bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten konvexen Seite abläuft. Der Ester ordnet sich dabei im Gegensatz zum Ester der ersten Cyclopropanierung *syn* zum Furanring an. Zudem scheint es, als würde bevorzugt das enantiomere Cyclopropan *ent*-**20** eine zweite Cu-Bisoxazolin katalysierte Cyclopropanierung eingehen. Ein Hinweis darauf ergab sich aus der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC. Statt der 91% ee für das Produkt der einfachen Cyclopropanierung wurde für den kristallisierten Trizyklus **23** derselben Reaktion ein ee von 40% ermittelt.

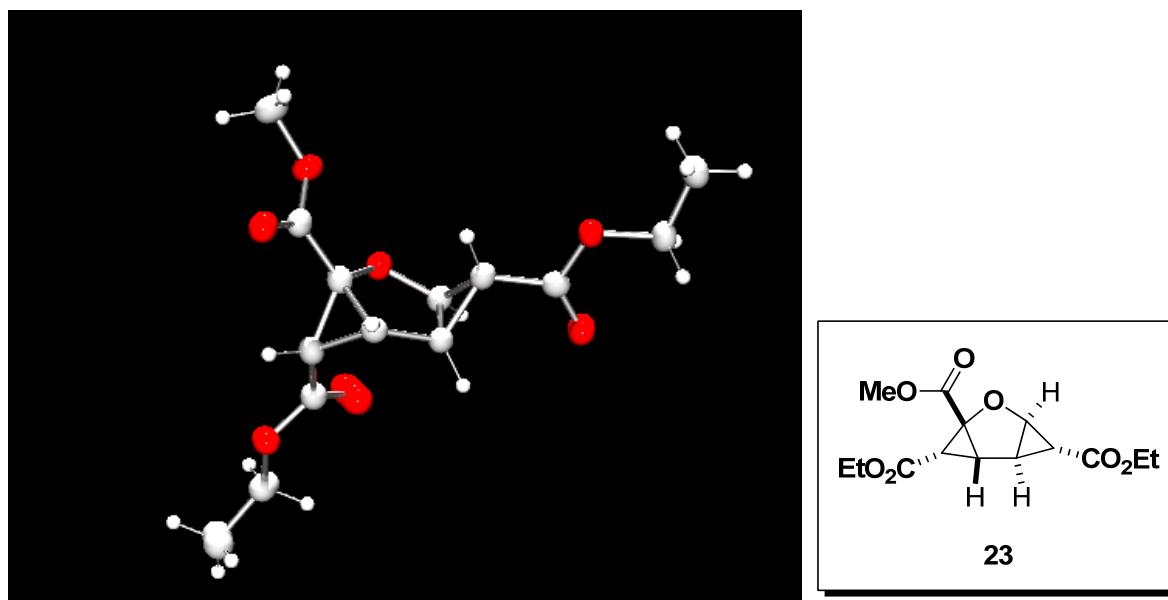
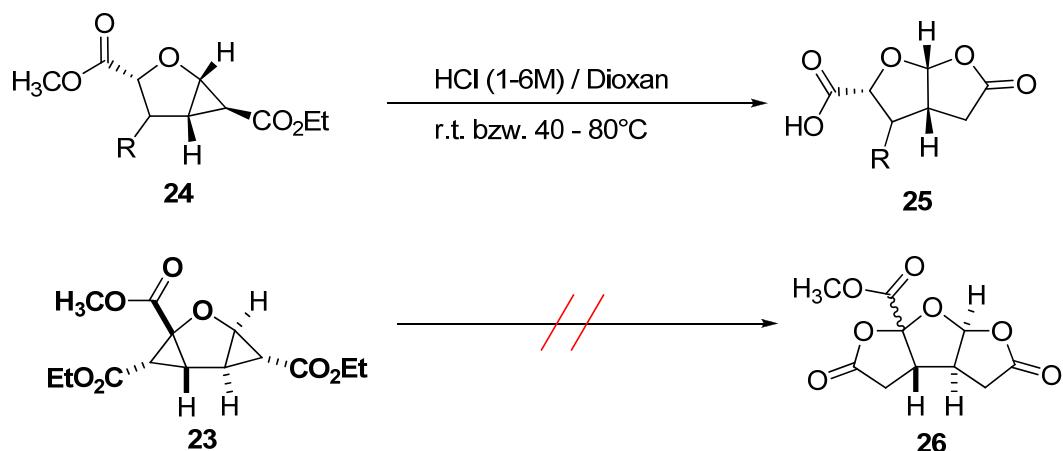


Abbildung 9. Röntgenologische Strukturaufklärung von Trizyklus 23.

Die Stereochemie des zweiten Diastereomers *epi*-23 konnte nicht vollständig aufgeklärt werden und wurde aufgrund fraglicher Verwendbarkeit der erhaltenen Strukturen nicht weiter verfolgt. Gestützt auf NOE-Daten kann allerdings davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um einen all-*trans*-verknüpften Trizyklus handelt. Weitere Untersuchungen zu den erhaltenen Trizyklen wurden bis auf eine chemoselektive Verseifung des Methylesters mit einem Äquivalent Lithiumhydroxid in einem Wasser/THF nicht unternommen. Einige Versuche den Tricyclus 23 analog zu der von Weisser<sup>19</sup> entwickelten, säurevermittelten Umlagerung umzuwandeln scheiterte (Schema 14).



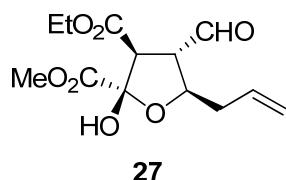
Schema 14. Versuch der säurekatalysierten Umlagerung von Trizyklus 23.

Weiter in der Synthesesequenz (Schema 13) zu den *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen wurde nun folgend die verbleibende Doppelbindung des Cyclopropans **22** ozonolysiert und der erhaltene Aldehyd **21** mittels Sakurai-Allylierungs-Protokoll in die Homoallylalkohole **22a** und **22b** überführt. Eine basenkatalysierte Retroaldol-Lactonisierungskaskade führt schließlich zu den *anti*-disubstituierten Lactonen **16a** und **16b** in guten Diastereomerenverhältnissen.

Die ursprünglich entwickelte Vorschrift zur Lactonisierung lief unter Verwendung von Bariumhydroxid in Methanol. Bei der Aufarbeitung der Reaktion durch Extraktion der am Vakuum eingeengten und mit Wasser aufgenommenen Reaktionsmischung ist zwischen der Phasengrenze der organischen und wässrigen Phase ein voluminöser Niederschlag zu beobachten, der sich äußerst erschwerend auf eine ordentliche Trennung der Phasen auswirkt. Der Niederschlag beruht aller Wahrscheinlichkeit nach zum größten Teil auf der Bildung von schwer löslichem Bariumcarbonat. Vor allem bei der Durchführung der Reaktion in größeren Maßstäben von über 50 mmol führt dieser Niederschlag zu enormen Problemen bei der Phasentrennung und verringert dadurch die Ausbeute um zehn bis zwanzig Prozent gegenüber kleineren Ansätzen. Aufgrund der beobachteten Probleme wurde im Rahmen der Arbeit versucht, die Lactonisierung mit anderen Basen zu erreichen und eine alternative Methode zum bisher verwendeten Bariumhydroxid zu finden. Bekannt war, dass sich die Lactonisierung auch mit Natriummethanolat in Methanol mit vergleichbaren Ausbeuten durchführen lässt.<sup>20</sup>

Ziel war es zunächst, durch die Wahl einer geeigneten Base vor allem die Aufarbeitung der Reaktion zu vereinfachen. Als zweckmäßig erschienen hierfür basische Ionenaustauscherharze, welche als festphasengebundene Basen nach Ende der Reaktion durch Filtration entfernt werden sollten. Zunächst wurden sieben verschiedene basische, sowie ein saurer Ionenaustauscher in parallel laufenden Testansätzen (je ca. 90  $\mu$ mol) verwendet. Dafür wurden jeweils etwa 25 mg des Produkts der Sakurai-Allylierung **22a** in kleine Schnappdeckelgläser eingewogen, in Methanol gelöst und im Eisbad abgekühlt. Anschließend wurden die vorbereiteten Ionenaustauscherharze zugegeben und die Reaktionen bei Raumtemperatur weitergerührt. Mittels DC Kontrolle wurde schnell ersichtlich, dass vor allem die stark basischen Ionenaustauscher Dowex<sup>®</sup> 1x2, Amberlite<sup>®</sup> IRA 400 sowie Ionenaustauscher III von Merck sich als geeignete Basen herausstellen könnten. In einem weiteren Versuch wurden nun alle drei genannten Ionenaustauscher in

500 mg Ansätzen erneut getestet und dabei zeigte sich, dass Dowex® 1x2 die Reaktion im vergleichbaren Maße wie Bariumhydroxid umsetzt. Der Versuch, den Ionenaustauscher zu regenerieren und für weitere Lactonisierungen einzusetzen schlug sich unerwartet negativ auf die erhaltenen Ausbeuten nieder. Ebenfalls beobachtet wurde das Auftreten eines Nebenprodukts **27**, welches von *Delatouche* isoliert und vollständig charakterisiert werden konnte.<sup>21</sup> Das erhaltene Zwischenprodukt lies sich allerdings in einem neuen Ansatz unter den gleichen Bedingungen teilweise zum gewünschten Lacton **16a** umlagern.<sup>21</sup>

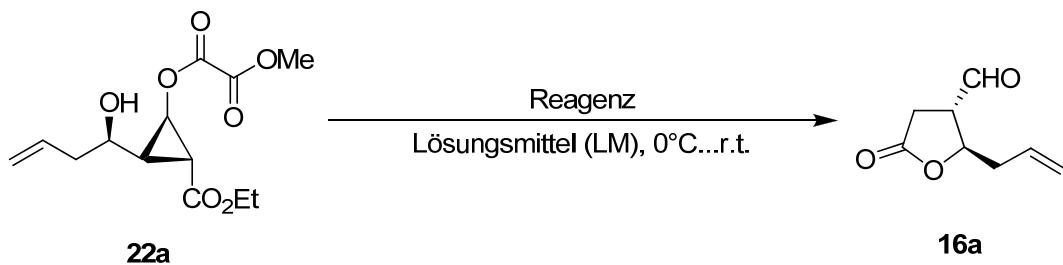


**Schema 15.** Erhaltenes Nebenprodukt der Lactonisierung mit Dowex® 1x2.

Die aufgetretenen Probleme beim Recycling der Harze führten schließlich zu einem zweiten Screening möglicher Basen. Untersucht wurden diesmal fünf organische Basen (NEt<sub>3</sub>, DMAP, DABCO, TMEDA und DBU) sowie *para*-Toluolsulfonsäure. Überaschenderweise lieferte lediglich die vergleichsweise schwache Base Triethylamin einen schnellen und sauberen Umsatz des Homoallylalkohols **22a** zum Lacton **16a**. Vermutlich führten sterische Aspekte zur Verlangsamung der Lactonisierung für die übrigen geprüften Basen. Die getestete organische Säure *p*-Toluolsulfonsäure führte wie die zuvor untersuchten sauren Ionenaustauscher (Tabelle 1, Einträge 8., 9. und 15.) nicht zur gewünschten Lactonisierung. Selbst nach 48 Stunden war kein Umsatz des Startmaterials bei der dünnenschichtchromatographischen Kontrolle erkennbar. Triethylamin hingegen erwies sich als sehr gute Alternative zum bisher verwendeten Bariumhydroxid, da es einerseits sehr zügig den Homoallylalkohol **22a** zum Lacton **16a** umsetzt und zudem nach der Reaktion sehr einfach am Vakuum oder wahlweise durch Extraktion fast vollständig entfernt werden kann. Nachdem mit Triethylamin ein geeignetes Reagenz für die Lactonisierung gefunden war, wurde mit einem weiteren kleinen Screening die Abhängigkeit des Lösungsmittels untersucht. Weder in Essigsäureethylester noch Dichlormethan oder Diethylether lief die Lactonisierung ab, selbst nach zwei Tagen

war bei der Kontrolle per Dünnschichtchromatographie nur Startmaterial erkennbar. Lediglich in Ethanol lief die Reaktion ab, im Vergleich zu Methanol jedoch deutlich langsamer. Als beste Bedingungen erwies sich die Reaktionsdurchführung in Methanol und einer Zugabe von zwei bis drei Äquivalenten Triethylamin bei 0°C gefolgt von langsamen Erwärmten auf Raumtemperatur. Verbessert werden konnten hierbei auch die Reaktionszeit und die Ausbeute. Bereits nach zwei Stunden konnten selbst bei großen Ansätzen von über 100 mmol knapp 70% der theoretischen Ausbeute erhalten werden.

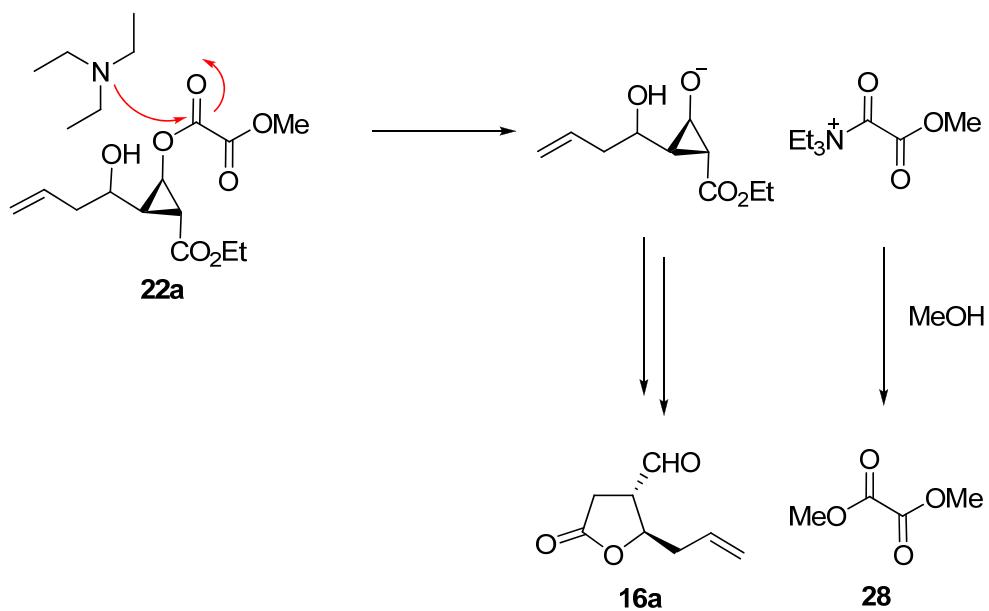
**Tabelle 1.** Screening verschiedener Lactonisierungsbedingungen.



Lösungsmittel a)		Reagenz (Eigenschaft)	Ausbeute [%]
1.	Methanol	Ba(OH) <sub>2</sub> * 8H <sub>2</sub> O, (Referenz)	63
2.	Methanol	Dowex® 1x2, (stark basischer IA)	65
3.	Methanol	Amberlite® IRA-400, (stark basischer IA)	b)
4.	Methanol	Amberlyst A21, (schwach basischer IA)	- c)
5.	Methanol	Amberlite® IRA-68, (schwach basischer IA)	b)
6.	Methanol	Dowex® 1x8 (stark basischer IA)	b)
7.	Methanol	Ionenaustauscher III (stark basischer IA)	b)
8.	Methanol	Amberlyst 15 (stark saurer IA)	- c)
9.	Methanol	Amberlite IR 120 plus (stark saurer IA)	- c)
10.	Methanol	DMAP	b)
11.	Methanol	Triethylamin	69
12.	Methanol	DBU	b)
13.	Methanol	DABCO	b)
14.	Methanol	TMEDA	b)
15.	Methanol	p-TosOH	- c)
16.	Ethylacetat	Triethylamin	- c)
17.	Dichlormethan	Triethylamin	- c)
18.	Diethylether	Triethylamin	- c)
19.	Ethanol	Triethylamin	b)
20. <sup>d)</sup>	Methanol (abs.)	Triethylamin (abs.)	68

a) Soweit nicht anders angegeben: HSL-Qualität. b) Keine vollständige Reaktion nach 24 Stunden am DC erkennbar, Ausbeute nicht bestimmt. c) Kein Umsatz. d) Durchführung im ausgeheizten Reaktionsgefäß unter Schutzgas.

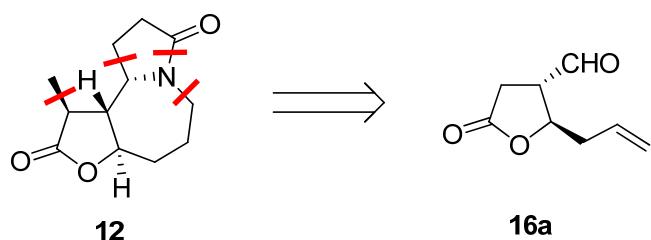
Abweichend zur Reaktion mit Bariumhydroxid ist die Tatsache, dass eine der Ansatzgröße entsprechende Menge an Dimethyloxalat (**28**) entsteht. Der Dimethylester **28** entsteht während der Reaktion und kann relativ problemlos bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts abgetrennt werden.



**Schema 16.** Entstehung des Dimethyloxalat (**28**).

### 1.3 Formale Totalsynthese von (-)-Stemoamid und 9a-*epi*-Stemoamid

Ausgehend von  $\gamma$ -Butyrolacton **16a** sollte ein kurzer Zugang zum Naturstoff (-)-Stemoamid (**12**) gefunden werden. Geplant war als Schlüsselschritt die Addition eines C<sub>3</sub>-Bausteins mit einer Ester-Funktionalität an den zum Imin oder Nitron umgewandelten Aldehyd-Kohlenstoff. Dies sollte die Bildung des  $\gamma$ -Lactams ermöglichen (Schema 17). Der, die Lacton- und Lactam-Einheit verbindende, siebengliedrige Aza-Zyklus sollte durch schrittweise Modifikation der bestehenden Allyl-Seitenkette aufgebaut werden. Die Methylierung am Lacton-Gerüst wurde bereits bei der ersten Totalsynthese von (-)-Stemoamid verwendet<sup>15</sup> (siehe Schema 17).

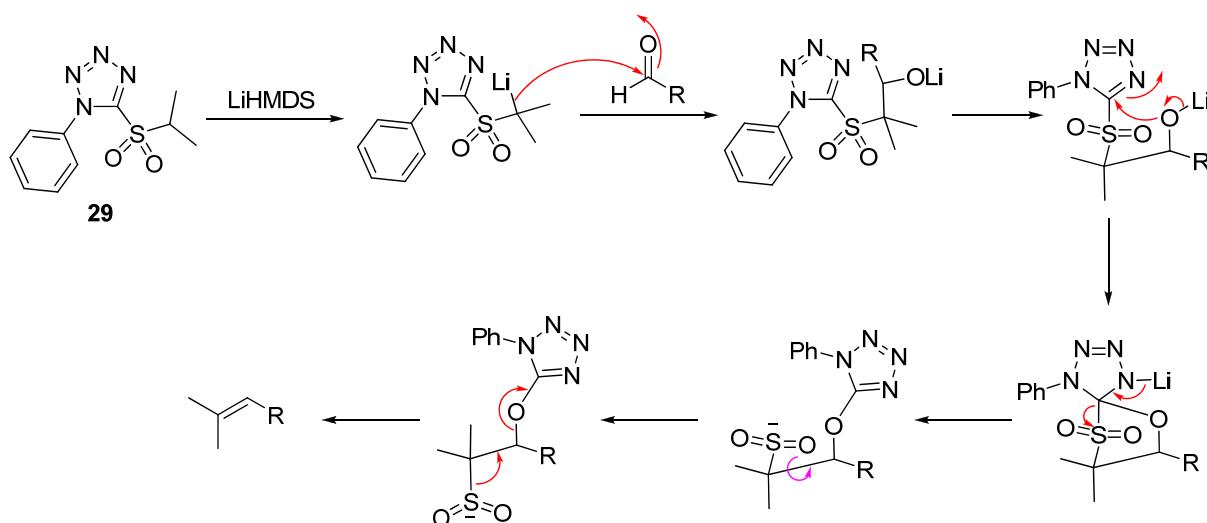


**Schema 17.** Retrosynthetische Betrachtung von (-)-Stemoamid (**12**).

#### 1.3.1 Maskierung der Aldehydfunktion als Olefin

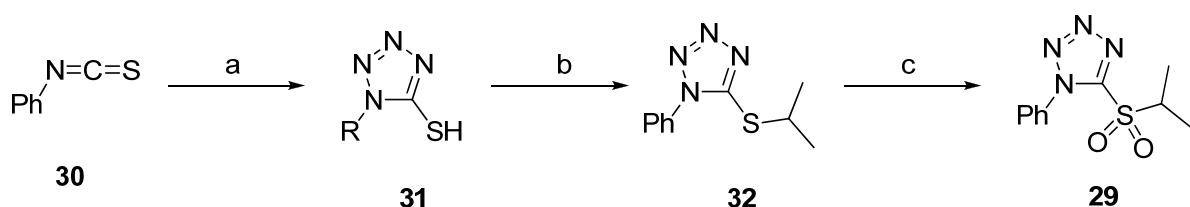
Als problematisch erwies sich zunächst die Addition des C<sub>3</sub>-Bausteins. Um eine Kompatibilität der vorhandenen funktionellen Gruppen mit den geplanten Reaktionen zu erreichen, musste daher die Aldehyd-Funktion geschützt werden. Die Wahl fiel auf eine Maskierung als Olefin, welches durch eine milde Olefinierungsmethode eingeführt werden sollte. Die Entschützung des als Olefin maskierten Aldehyds sollte später mittels Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung des Sekundärozonids durchgeführt werden. Geplant war, ein sterisch anspruchsvolles Olefin über eine möglichst milde Olefinierungsmethode einzuführen. Versucht werden sollte eine modifizierte Julia Olefinierung mit dem Phenyl-tetrazol-sulfon **29**, welches bereits

durch LiHMDS deprotoniert werden kann und im Unterschied zu anderen bekannten Olefinierungen wie zum Beispiel der Wittig Olefinierung, in einem Schritt mit dem Aldehyd zum Olefin reagiert.



**Schema 18.** Mechanismus der Julia-Kocienski Olefinierung.

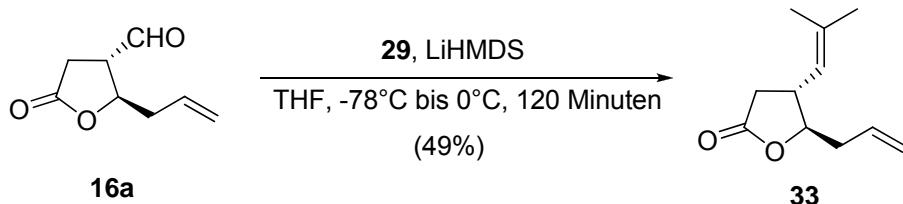
Dargestellt wurde Sulfon **29** ausgehend vom Phenyl-tetrazol-thiol **31**, welches über eine [2+3]-Dipolare Cycloaddition von Natriumazid mit Phenylthioisocyanat (**30**) erhalten werden konnte.<sup>22</sup> Die nun folgende Mitsunobu-Reaktion des Thiols **31** mit 2-Propanol wurde in Anlehnung an eine von Carreira *et al.*<sup>23</sup> im 1 mmol Maßstab veröffentlichte Vorschrift durchgeführt und konnte später erfolgreich auf Ansatzgrößen von mehr als 50 mmol modifiziert werden. Die Oxidation von Thioether **32** zum Sulfon **29** erfolgte mit Wasserstoffperoxid unter Verwendung von Ammoniumheptamolybdat als Katalysator in guter Ausbeute. Alternativ lässt sich Thioether **32** auch in geringfügig schlechteren Ausbeuten mit Kaliummonopersulfat-Tripelsalz (2 KHSO<sub>5</sub> \* KHSO<sub>4</sub> \* K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, oxone<sup>®</sup>) in Methanol durchführen. Allerdings benötigt diese Umsetzung Reaktionszeiten von über 72 Stunden, weshalb die Methode mit Wasserstoffperoxid und Ammoniumheptamolybdat vorgezogen wurde.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Rückfluss, 15 h, 76%; b) *iso*-PrOH, DEAD, THF,  $-10^\circ\text{C} \rightarrow$  r.t., 15 h, 81%; c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_3)_6$ , EtOH,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  r.t., 15 h, 90%.

**Schema 19.** Darstellung von PT-Sulfon (29).

Die Olefinierung gelang schließlich und Lacton **33** konnte als äußerst stabile Substanz isoliert werden. Das Sulfon **29** wurde hierfür zunächst mit Lithiumbistrimethylsilylamid (LiHMDS) bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert. Nach der Zugabe des Lactonaldehyds **16a** wurde die Reaktionsmischung über 120 Minuten auf  $0^\circ\text{C}$  aufgewärmt und anschließend aufgearbeitet.



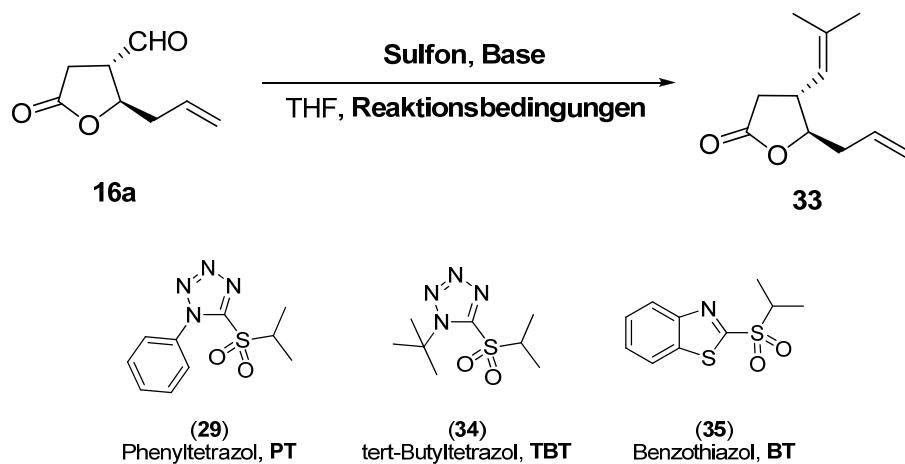
**Schema 20.** Maskierung der Aldehydfunktion von **16a** als Olefin.

Die wenig befriedigende Ausbeute von Anfangs nur knapp 42% sollte zum Teil auch im Rahmen der von mir betreuten Bachelor Arbeit von *Quirin Kainz*<sup>24</sup> verbessert werden. Variiert wurden verschiedene Parameter wie Temperatur, Reaktionsdauer, verwendete Basen sowie Sulfone. Eine Auswahl der durchgeföhrten Versuche ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Vormetallierung des Sulfons (bei  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-55^\circ\text{C}$  und Reaktionszeiten von 30 min. bis 120 min.) erwies sich letztendlich als deutlich besser als die Reaktionsdurchführung unter Barbier-Bedingungen (Tabelle 2, Einträge 5 und 12), bei der die Base zu einer gelösten Mischung aus Aldehyd und Sulfon gegeben wird. In einem ersten Screening wurde die Abhängigkeit des Gegenions der Base untersucht (Tabelle 2, Einträge 1 bis 3). Hier zeichnete sich ab, dass LiHMDS als geeignete Base in Frage kommt. Durch Variation der Reaktionszeiten konnte die

Ausbeute auf immerhin 49% gesteigert werden. Als optimal erwies sich die Zugabe des Lactonaldehyds **16a** zum vormetallierten PT-Sulfon und einem anschließenden langsamen Aufwärmen im Kältebad innerhalb von 120 Minuten, ehe die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen wurde. Längere Reaktionszeiten hatten leichte Ausbeuteverluste zur Folge.

Bei der Verwendung des *tert*-Butyltetrazolsulfons (**34**) (TBT) ergaben sich Probleme bei der anschließenden Aufreinigung mittels Kieselgelchromatographie (Tabelle 2, Einträge 8 - 10). Aufgrund der nahezu identischen  $R_f$ -Werte gelang es nicht, Olefin **33** von dem verbliebenen Sulfon zu entfernen. Die Ausbeute wurde in diesen Fällen aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Kieselgelchromatographisch vorgereinigten Sulfon-Olefin-Gemisch abgeschätzt. Klar erkennbar war jedoch, dass im Vergleich zum Phenyltetrazolsulfon ohnehin keine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden konnte.

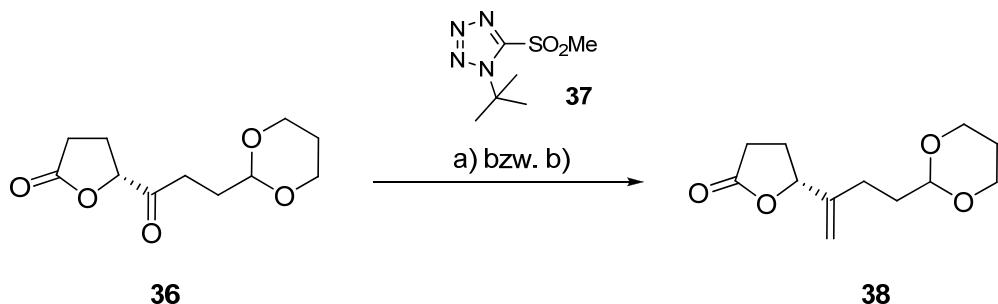
**Tabelle 2.** Optimierung der Julia-Kocienski Olefinierung von **16a**.

	Sulfon	Base	Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit, etc.)	Ausbeute [%] <sup>a)</sup>
1	PT	KHMDS	Sulfon vormetalliert; -78°C → 0°C (30 min.)	26
2	PT	NaHMDS	Sulfon vormetalliert; -78°C → 0°C (30 min.)	33
3	PT	LiHMDS	Sulfon vormetalliert; -78°C → 0°C (45 min.)	42
4	PT	LiHMDS	Sulfon vormetalliert; -78°C → -0°C (120 min.)	49
5	PT	LiHMDS	Barbier; -78°C (10 min.), dann 0°C (10 min.)	20
6	PT	LiHMDS	(wie 3.); Additiv: TMS-Cl	- <sup>b)</sup>
7	PT	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF/DMF, 70°C (22 h)	3
8	TBT	LiHMDS	Sulfon vormetalliert; -78°C (120 min.)	37 <sup>c)</sup>
9	TBT	LiHMDS	Sulfon vormetalliert 0°C (20 min.)	18 <sup>c)</sup>
10	TBT	LiHMDS	Sulfon vormetalliert, -55°C (15 h)	21 <sup>c)</sup>
11	TBT	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF/DMF, 70°C (16 h)	- <sup>b)</sup>
12	BT	LHMDS	Barbier, -55°C (60 min.)	9
13	BT	LHMDS	(wie 3.) Additiv: TMS-Cl	32

a) isolierte Ausbeute b) Olefin **33** konnte nur in Spuren isoliert werden. c) TBT-Sulfon **34** konnte per Kieselgelchromatographie nicht vollständig von Olefin **33** abgetrennt werden, Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR des gesäulten Produkts bestimmt

Aïssa veröffentlichte 2006 neue Bedingungen für die Julia-Kocienski Olefinierung unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als schwache Base.<sup>25</sup> Berichtet wurde eine

große Toleranz von verschiedenen basenlabilen Gruppen der Carbonylverbindung und im gezeigten Beispiel (Schema 21) eine deutliche Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zu den klassischen Bedingungen.

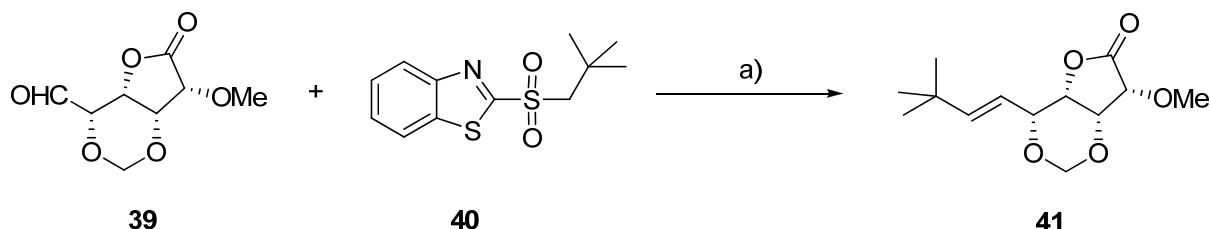


**Reagenzien und Bedingungen:** a) NaHMDS, THF, -78°C → r.t., 16h, 59%; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/DMF, 70°C, 16 h, 93%.

**Schema 21.** Methenylierung von *Aïssa*.<sup>25</sup>

Der Versuch die Bedingungen von *Aïssa* auf das vorliegende Problem zu übertragen schlug jedoch fehl (Tabelle 2, Einträge 7 und 11). Lediglich bei der Verwendung des PT-Sulfons konnte das gewünschte Olefin **28** in einer minimalen Ausbeute isoliert werden. In beiden Fällen war mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung von sehr unpolaren Zersetzungprodukten erkennbar. Startmaterial konnte in keinem der beiden Versuche isoliert werden.

Waykole et al. berichteten eine deutliche Verbesserung der Ausbeute bei der Anwesenheit von basenlabilen Gruppen durch den Zusatz von Trimethylsilylchlorid (Schema 22). Die Erhöhung der Ausbeute wurde durch eine deutlich verminderte Basizität der auftretenden Zwischenstufen erklärt. Allerdings gelang es wiederum nicht, die Methode erfolgreich auf das vorliegende Problem zu übertragen (Tabelle 2, Einträge 6 und 13).



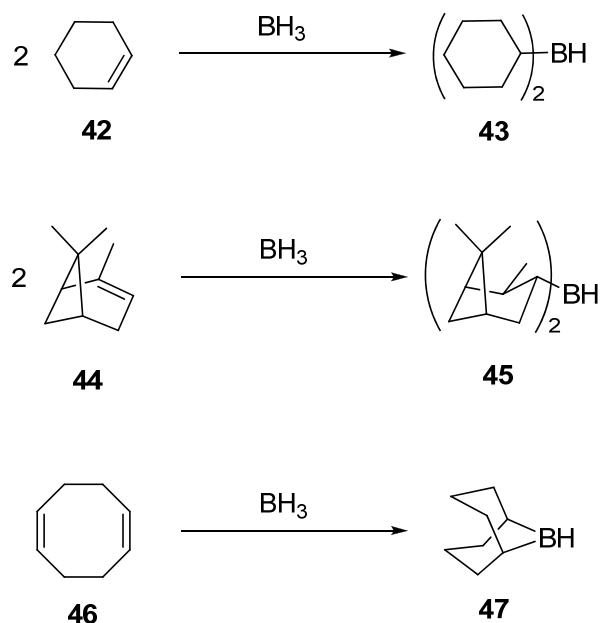
**Reagenzien und Bedingungen:** a) LiHMDS, TMSCl, THF/MeCN, -78°C → 10°C, 4.5 h, 50%.

**Schema 22.** Olefination Waykole *et. al.*<sup>26</sup>

Da weder die Anwendung des TBT-Sulfons **34**, noch die Verwendung des BT-Sulfons **35** eine signifikante Verbesserung brachte, wurden die Versuche mit beiden Sulfonen eingestellt und die bereits gefundenen befriedigenden Bedingungen (Tabelle 2, Eintrag 4) verwendet. Ohnehin war mittlerweile klar, dass alle weiteren Reaktionen in der Synthesesequenz zum Stemoamid-Gerüst insbesondere die Hydroborierung und die Einbringung der C<sub>3</sub>-Einheit mit guten bis sehr guten Ausbeuten klappen. Aus diesem Grund wurde an der Maskierung der Aldehydfunktion als Olefin festgehalten.

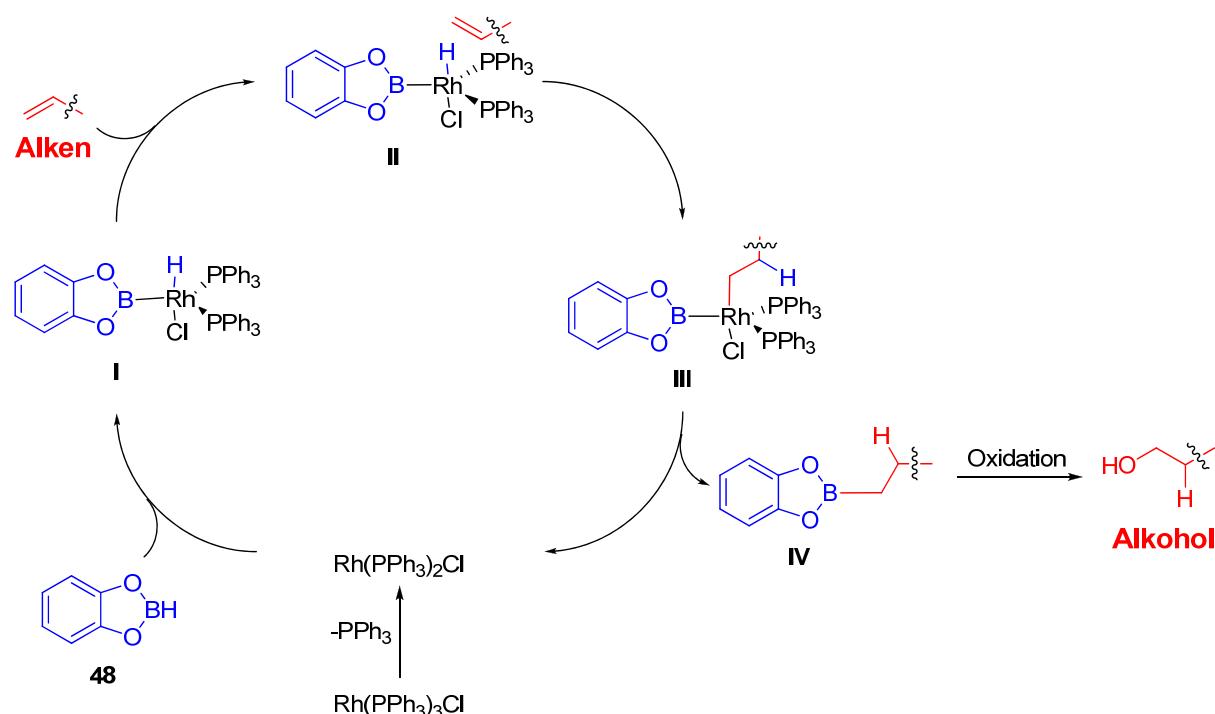
### 1.3.2 Hydroborierung der Allylseitenkette

Für die selektive Hydroborierung terminaler Doppelbindungen in Gegenwart von höher substituierten Olefinen stehen einige sterisch anspruchsvolle Borane zur Verfügung. Gebräuchlich sind Dialkylborane wie Dicyclohexylboran (**43**), Diisocampheylboran (**45**) oder 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (**47**) (Schema 23).



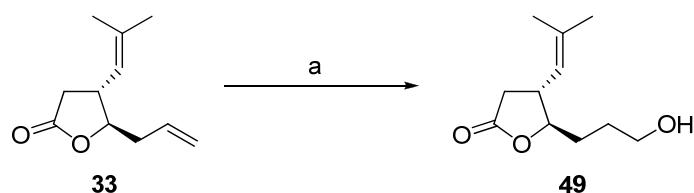
**Schema 23.** Sterisch anspruchsvolle Dialkyborane.

Problematisch jedoch ist die Hydroborierung von Doppelbindungen in Gegenwart von Carbonylen wie Aldehyden oder Lactonen. Hier konkurriert die Addition des Borans an das Olefin mit der Reduktion des Carbonyls und macht die Reaktion nur wenig reproduzierbar.<sup>27a-c</sup> Im vorliegenden Fall galt es, eine monosubstituierte Doppelbindung selektiv in Gegenwart einer 1,1,2-trisubstituierten Doppelbindung sowie einer  $\gamma$ -Butyrolactoneinheit zu hydroborieren. Gebräuchlich hierfür ist die Rhodium katalysierte Hydroborierung mit Catecholboran (48).<sup>27d</sup> Als sterisch anspruchsvolles und wenig reaktives Boran, gilt Catecholboran (48) als eines der selektivsten Hydroborierungsreagenzien. Da die Addition des Borans an die Doppelbindung jedoch nur sehr langsam abläuft, ist die Verwendung eines Übergangsmetallkomplexes wie  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (Wilkinson-Katalysator) in katalytischen Mengen erforderlich. Der Mechanismus der Übergangsmetallkomplex katalysierten Hydroborierung mit Catecholboran ist in Schema 24 dargestellt. Das koordinativ ungesättigte Rh-Zentrum insertiert dabei zunächst in die B-H-Bindung und bildet Komplex (I). Das Alken wird nun an (I) gebunden und nach Insertion des Olefins in die Rh-H-Bindung entsteht das Intermediat (III). Der Wilkinson-Katalysator  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  wird schließlich durch reduktive Eliminierung zurückgewonnen und das dabei entstandene Boran (IV) steht nun für Folgereaktionen zur Verfügung.



**Schema 24.** Mechanismus der Hydroborierung mit Catecholboran (48).<sup>28</sup>

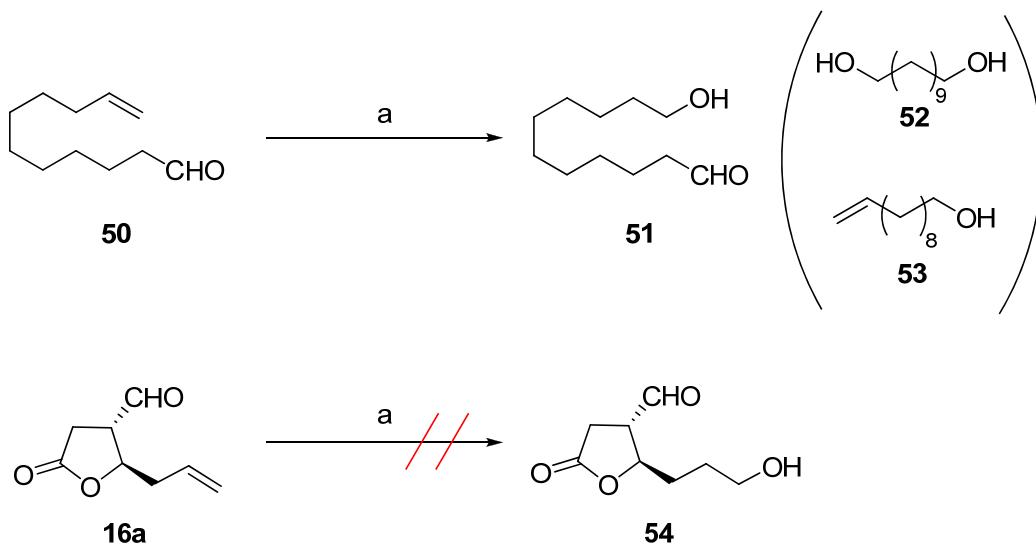
Die Hydroborierung von Dien **33** wurde zunächst mit einem kleinen Überschuss Catecholboran (1.2 eq.) versucht. Die Oxidation des Borans zum Alkohol erfolgte unter den für  $\gamma$ -Butyrolactone ausgearbeiteten neutralen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid in Phosphatpuffer (pH 7.2) und THF/Ethanol. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohprodukts konnte Alkohol **49** in einer Ausbeute von 56% sowie unreagiertes Starmaterial in einer Ausbeute von 23% isoliert werden. Hinweise auf eine Hydroborierung der höher substituierten Doppelbindung gab es nicht, woraufhin bei den nächsten Versuchen deutlich höhere Überschüsse an Catecholboran verwendet wurden. Als optimal stellte sich schließlich die Verwendung von 2.4 Äquivalenten Boran und 5 mol% Wilkinson-Katalysator heraus. Die Ausbeute liegt für eine derartige Hydroborierung mit 96% im hervorragenden Bereich.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) Catecholboran (2.4 eq.),  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (5 mol%), THF, 0°C → r.t., 1h; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Phosphatpuffer (pH 7.2), THF/Ethanol (1:1), 0°C → r.t., 15 h, 96% (über 2 Stufen).

**Schema 25.** Hydroborierung von **28** mit Catecholboran.

Zuvor durchgeführte Versuche, die Doppelbindung von Lacton **16a** zu hydroborieren waren erfolglos und lieferten lediglich ein komplexes Produktgemisch. Problem dabei war das Vorhandensein der Aldehydfunktion. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für Hydroborierungen von Doppelbindungen in Gegenwart von Aldehyden. *Kabalka et al.* beschrieben 1997 die Hydroborierung von terminalen Olefinen in Gegenwart von Ketonen mit Dicyclohexylboran (**43**) in Ausbeuten zwischen 68% und 80%. Für den Fall von Aldehyden wurde lediglich ein Beispiel veröffentlicht. 10-Undecenaldehyd (**50**) lieferte Alkohol **51** in 50% Ausbeute. Allerdings konnten als Nebenprodukte ebenfalls die Alkohole **52** sowie **53** isoliert werden.<sup>29</sup>

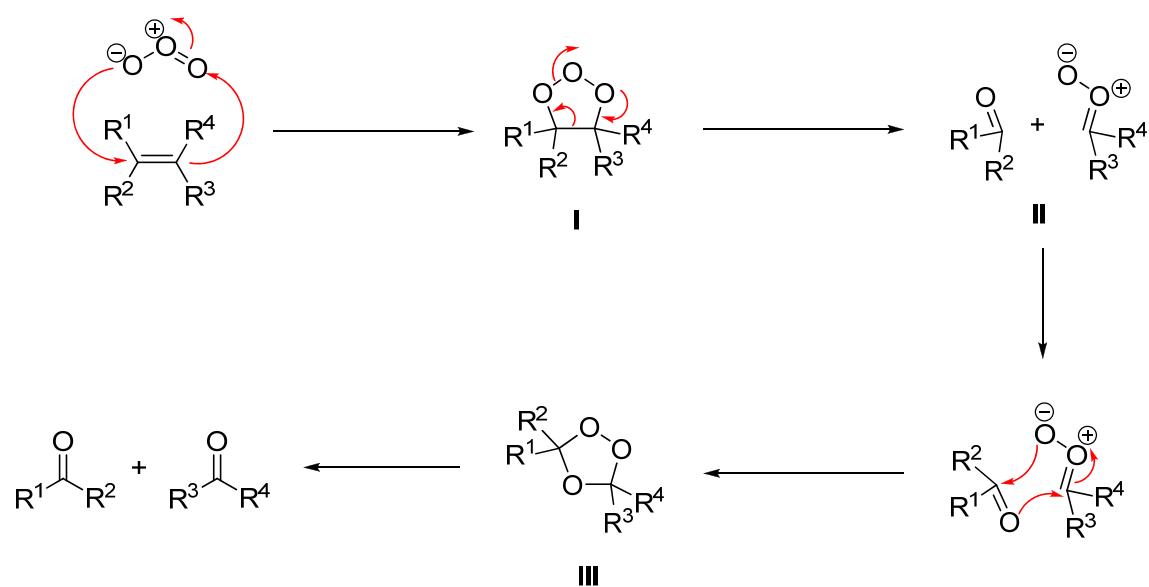


**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) Dicyclohexylboran (1.0 eq.), THF, 0°C → r.t., 2h; (ii)  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , r.t., 2h, 50% für **51** bzw. 0% für **54**.

**Schema 26.** Versuchte Hydroborierung von **16a** mit Dicyclohexylboran.

### 1.3.3 Ozonolyse der als Olefin maskierten Aldehydfunktion

Die als Olefin maskierte Aldehydfunktion sollte durch eine ozonolytische Spaltung und einer darauffolgenden Reduktion des gebildeten Sekundärozonids wieder dargestellt werden. Die Ozonolyse von Olefinen ist eine sehr gut untersuchte und weit verbreitete Reaktion in der organischen Synthesechemie.<sup>30</sup> Der Mechanismus dieser Reaktion wurde 1975 von *Criegee et al.* postuliert.<sup>31</sup> Weitere 23 Jahre später konnte *Berger et al.* den von *Criegee* vorgeschlagenen Mechanismus durch <sup>17</sup>O-NMR-Experimente bestätigen.<sup>32</sup>



**Schema 27.** Mechanismus der Ozonolyse.

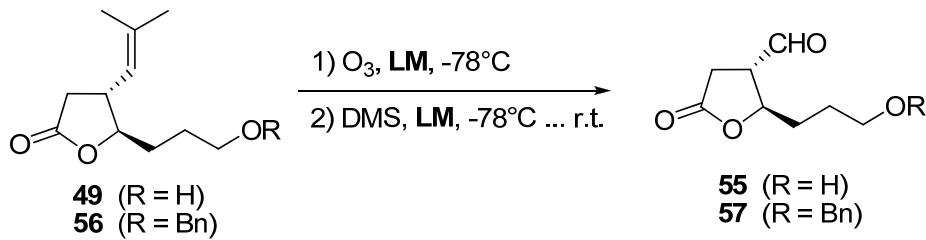
Je nach Bedarf kann das gebildete 1,2,4-Trioxolan **III** mit oxidativen Reagenzien wie beispielsweise Wasserstoffperoxid zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert werden oder unter reduktiven Bedingungen, wie zum Beispiel Natriumborhydrid, zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden. Durch die Wahl milderer Reduktionsmittel wie etwa Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid schließlich, können wie in Schema 27 gezeigt die entsprechenden Ketone bzw. Aldehyde erhalten werden.

Gültigkeit besitzt der Mechanismus allerdings nur für die Reaktionsdurchführung in Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder in Kohlenwasserstoffen. Bei der Ozonolyse

in Methanol kommt es durch eine Addition des Alkohols an das Carbonyloxid zur Bildung eines Hydroperoxid-Halbacetal, welches ebenfalls unter den oben genannten Bedingungen zur Carbonsäure oxidiert oder zum Aldehyd beziehungsweise Alkohol reduziert werden kann.

Ursprünglich sollte Olefin **49** mittels Ozonolyse in den Aldehyd **55** überführt werden. Die zunächst versuchte Ozonolyse von **49** in reinem Dichlormethan schlug fehl. Weitere Ansätze unter Zusatz von Methanol (DCM/MeOH 4:1) als auch die Durchführung in reinem Methanol als Lösungsmittel waren ebenfalls nicht erfolgreich (siehe Tabelle 3, Einträge 1-3). In allen Fällen wurde eine komplexe Mischung verschiedener Produkte erhalten. Vermutlich aufgrund einer Addition der freien OH-Gruppe an das als Zwischenprodukt auftretende Carbonyloxid und möglichen Folgereaktionen konnte kein sauberes Produkt **55** erhalten werden.

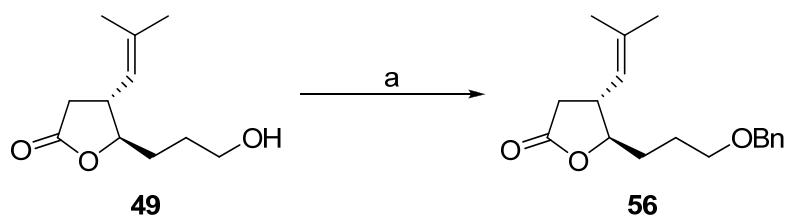
**Tabelle 3.** Versuchte Ozonolyse von **49** beziehungsweise **56**.



	Lösungsmittel (LM)	R	Ausbeute [%]
1	DCM	H	-
2	DCM/MeOH (4:1)	H	-
3	MeOH	H	-
4	DCM	Bn	78

Aufgrund der Probleme bei dem Versuch **49** zu ozonolysieren musste zunächst die freie Hydroxylgruppe von **49** geschützt werden. Als geeignete Schutzgruppentaktik

schien die Schützung als Benzylether, da dieser später, zusammen mit einer weiteren eingeführten Benzylgruppe, unter reduktiven Bedingungen entfernt werden sollte. Die Einführung erfolgte unter Standard-Bedingungen durch Deprotonierung des Alkohols mit Natriumhydrid und nucleophiler Addition des Alkoholats am benzyliischen Kohlenstoff. Das katalytisch anwesende Tetrabutylammoniumiodid stellt dabei immer eine kleine Menge von Benzyliodid zur Verfügung, welches eine deutlich höhere Elektrophilie im Vergleich zum Bromid besitzt. Die so durchgeführte Reaktion lieferte Benzylether **56** in einer guten Ausbeute von 80%.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Natriumhydrid (4.6 eq), Benzylbromid (4.6 eq.), Tetrabutylammoniumiodid (1 mol%), THF, r.t., 3 d, 80%.

**Schema 28.** Schützung der freien Hydroxylgruppe von **49** als Benzylether.

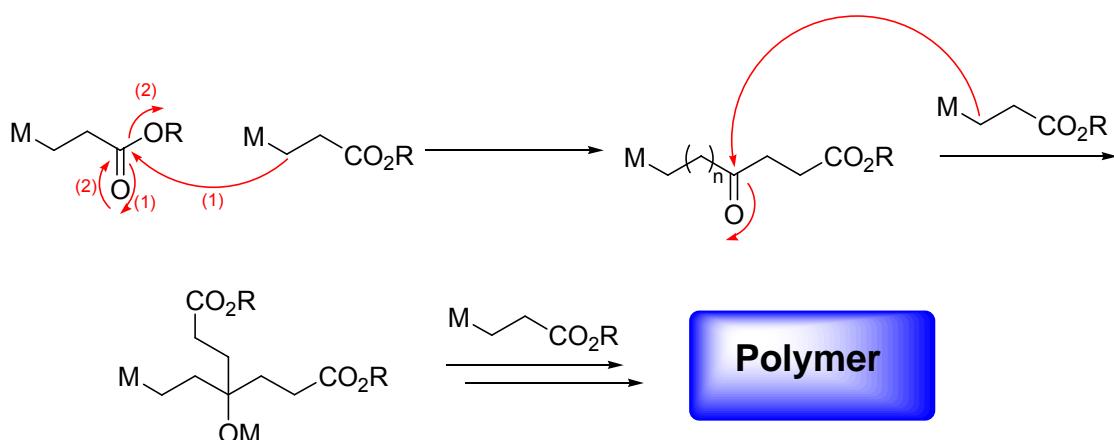
Die anschließende Ozonolyse der olefinischen Bindung von Benzylether **56** verlief reibungslos und nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid konnte Aldehyd **57** in 78% Ausbeute isoliert werden (siehe Tabelle 3. Eintrag 4). Mit **57** stand nun ein Präkursor für die geplante Einführung des Lactams zur Verfügung.

### 1.3.4 Aufbau der $\gamma$ -Lactameinheit

Als Schlüsselschritt der Synthesesequenz zum (-)-Stemoamid sollte eine Addition eines C<sub>3</sub>-Bausteins mit einer Carbonylfunktion an die C=N Doppelbindung des modifizierten  $\gamma$ -Butyrolacton dienen. Diese Reaktion sollte die Einführung des  $\gamma$ -Lactam-Rings mit nur einem oder maximal 2 Schritten ermöglichen. Die weit aufwändigeren Alternative über die Addition eines Allyl-Metallorganyls und schrittweiser Oxidation zur Carbonsäure bzw. zum Carbonsäureester sollte dadurch umgangen werden.

#### 1.3.4.1 Einbringung der C<sub>3</sub>-Einheit

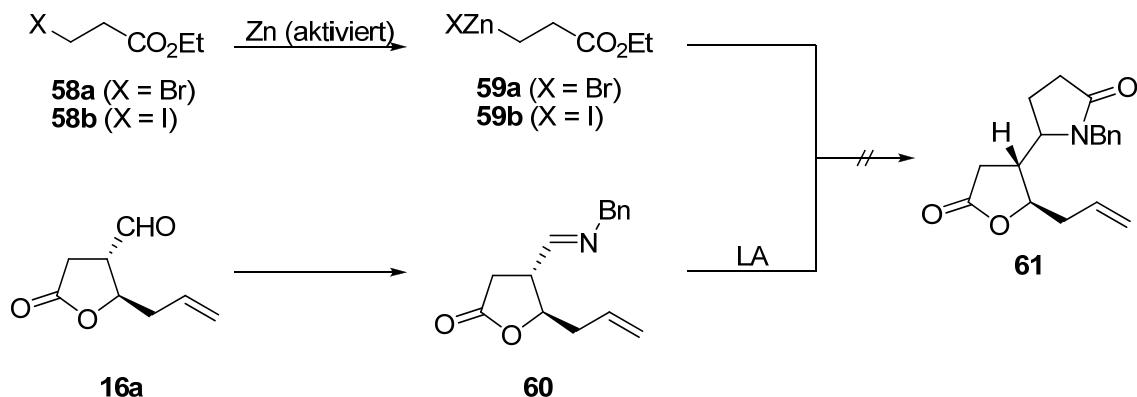
Die Addition eines Metallorganyls mit einer Esterfunktion an eine C=O beziehungsweise C=N Doppelbindung stellt eine nicht ganz einfache Herausforderung in der organischen Synthesechemie dar. Eines der größten Probleme ist die Reaktion des Metallorganyls mit sich selbst und der daraus resultierenden Polymerisation der Organometallspezies.



**Schema 29.** Selbstpolymerisation von Metallorganyen mit Carbonylgruppen.

Umgangen werden kann dieses Problem durch die Reaktionsdurchführung bei sehr niedrigen Temperaturen (z.B. Lithiumorganyle unter -78°C) oder die Verwendung von weniger reaktiven Metallorganylen wie Organozink-Verbindungen. Gerade hierbei ergibt sich jedoch ein neues Problem beim Versuch, das Metallorganyl an die C=N Bindung zu addieren. Die verminderte Elektrophilie des Azomethin-Kohlenstoffs im Vergleich zu den entsprechenden Carbonylkohlenstoffen von Ketonen und Aldehyden erschwert die Addition von Nucleophilen. Es ist daher also eine Gratwanderung zwischen einer ausreichend hohen Reaktivität des Organometalls um an die C=N Doppelbindung addieren zu können und zugleich einer nicht zu hohen Nucleophilie des Metallorganyls um dessen Polymerisation zu verhindern. Die Addition von Metallorganylen an die C=N Doppelbindung funktioniert meist nur bei Aktivierung der C=N Bindung durch Koordination einer Lewissäure oder elektronenziehenden N-Substituenten wie beispielsweise *N*-Sulfoniminen.<sup>33</sup>

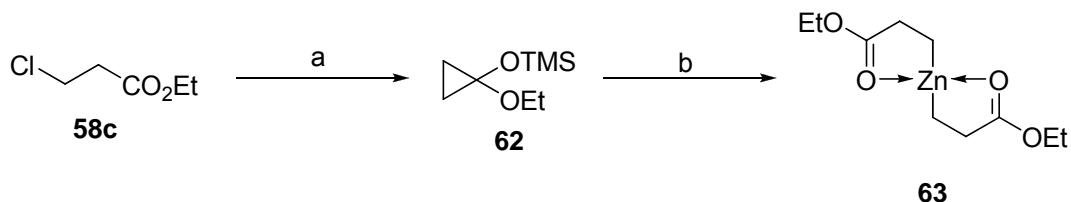
Versucht wurde zunächst die Addition von Zinkhomoenolaten an Imine und *in situ* erzeugten Iminium-Ionen. Die zuerst verwendete Organozink-Halogen-Verbindungen **59a** und **59b** zeigten trotz Aktivierung mit verschiedenen Lewissäuren keine Reaktion.



**Schema 30.** Versuche zur Addition von Alkylzinkhalogeniden an **59**.

Der entscheidende Vorteil von Organozink-Halogen-Verbindungen ist ihre leichte Zugänglichkeit. Schon bei moderaten Temperaturen von bis zu 60°C liefern die meisten Alkylbromide und Alkyliodide zusammen mit aktiviertem Zink-Staub die entsprechenden Organozink Verbindungen,<sup>34</sup> welche anschließend meist ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden können. Bekannt sind in der Literatur vor

allem die Addition von Allylzink-Halogen-Verbindungen an die C=Het Doppelbindung.<sup>35</sup> Eine deutlich höhere Nucleophilie im Vergleich zu den Organozink-Halogen-Verbindungen besitzen Diorganozink-Verbindungen. Nachteil dieser Verbindungen ist die schlechtere atomökonomische Bilanz, da bei der Additionsreaktion pro umgesetzten Elektrophil lediglich einer der beiden Alkyl-Reste addiert wird. Zudem ist diese Art von Metallorganiken weit aufwändiger in der Darstellung als die zuvor getesteten Allylzink-Halogene. Zinkdialkyl **63** konnte nach einer Vorschrift von Nakamura *et al.* aus (1-Ethoxy-cyclopropoxy)-trimethylsilan (**62**) und Zinkchlorid dargestellt werden.<sup>36</sup> Das Cyclopropan **62** selbst konnte nach einer Vorschrift von Rühlmann *et al.* als Produkt der Bouveault-Blanc-Kondensation von Ethyl-3-chlorpropionat mit 2 Äquivalenten Natriumsand und Auffangen des Kondensationsproduktes mit Trimethylchlorsilan erhalten werden.<sup>37</sup>

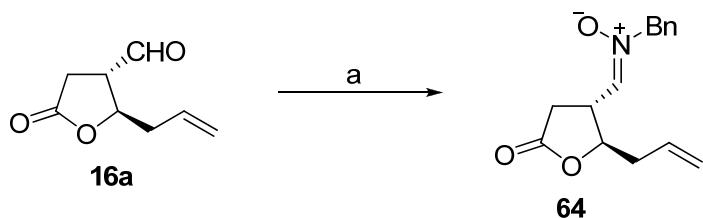


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Natriumsand (2 eq.), Trimethylchlorsilan (1 eq),  $Et_2O$ , Rückfluss, 1h, 78% b)  $ZnCl_2$  (0.5 eq.),  $Et_2O$ , Ultraschallbad, 2 h.

**Schema 31.** Darstellung des Zinkhomoenolats **63**.

Alle Versuche, die erhaltene Dipropionylzink-Verbindung **63** an Benzylimin **60** zu addieren scheiterten. Wiederum konnte meist lediglich das Startmaterial zurückgewonnen werden. Aufgrund der wenig erfolgversprechenden Ansätze mit verschiedenen Schiff-Basen wurde von der weiteren Verwendung der Imine abgesehen und stattdessen die weit reaktiveren Nitrone verwendet.

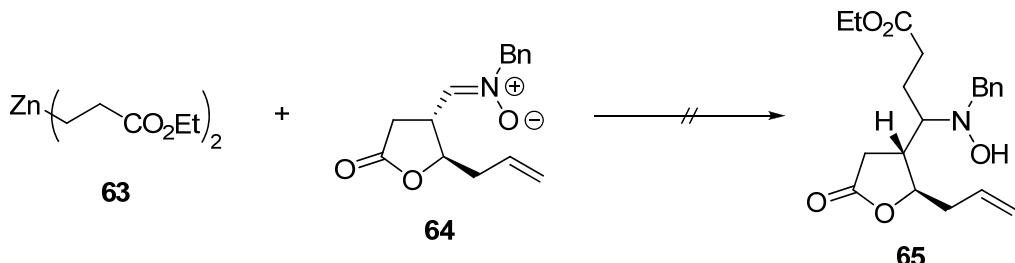
Nitron **64** konnte nach einer von Sahr verwendeten Methode durch Umsetzung von Aldehyd **16a** mit *N*-Benzylhydroxylamin Hydrochlorid in Gegenwart von Natriumacetat in einem 4:1 Ethanol-Wasser-Gemisch dargestellt werden.<sup>38</sup> Aufgrund massiver Einbußen der Ausbeute bei der kieselgelchromatographischen Reinigung wurde Nitron **64** ungereinigt weiterverwendet. Das Protonenspektrum des ungereinigten Nitron zeigte ohnehin keine großen Verunreinigungen.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) *N*-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid (1.2 eq.), Natriumacetat-trihydrat (3 eq.), Ethanol/Wasser (4:1), r.t., 2 h, ~80%.

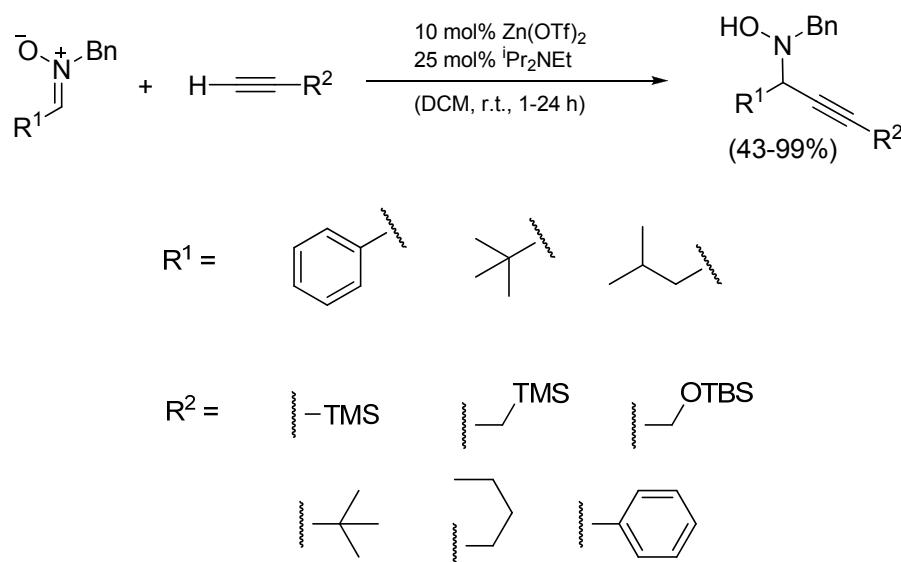
**Schema 32.** Darstellung von Nitron **64** aus Aldehyd **16a**.<sup>38</sup>

Zunächst wurde versucht, die Dialkyl-Zink-Verbindung **63** an das Nitron **64** zu addieren. Der  $\alpha$ -Kohlenstoff von Nitronen ist durch die positive Ladung am Stickstoff im Vergleich zu Iminen deutlich elektrophiler. Leider konnte jedoch auch bei dieser Reaktion nicht das erwartete Hydroxylamin **65** erhalten werden. Bei der dünnenschichtchromatographischen Untersuchung der Reaktionslösung konnte lediglich die Entstehung eines diffusen Produktgemisches beobachtet werden.



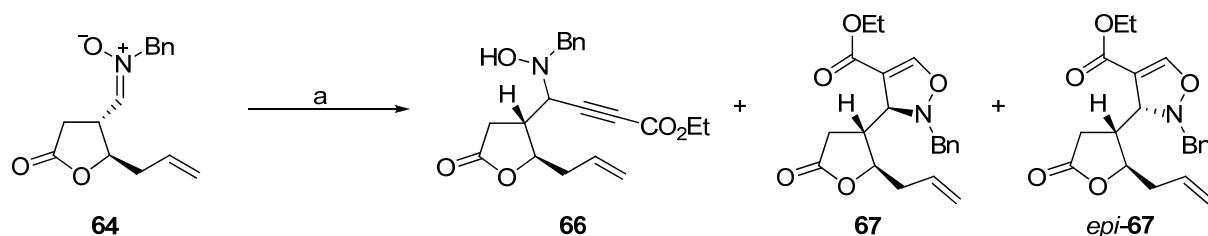
**Schema 33.** Versuchte Addition von Zinkhomoenolat **63** an das Nitron **64**.

*Carreira et al.* veröffentlichte 1999 eine sehr milde Alkylierungsmethode für Nitrone.<sup>39</sup> Das Nitron wird hierfür mit einem Überschuss einer Acetylen-Verbindung in Gegenwart von katalytischen Mengen Zink(II)-trifluormethansulfonat und *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) in Dichlormethan für etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der von *Carreira* postulierte Mechanismus läuft über eine Deprotonierung des Alkins und Bildung eines Zinkorganyls, welches anschließend als Elektrophil an das Nitron addiert.

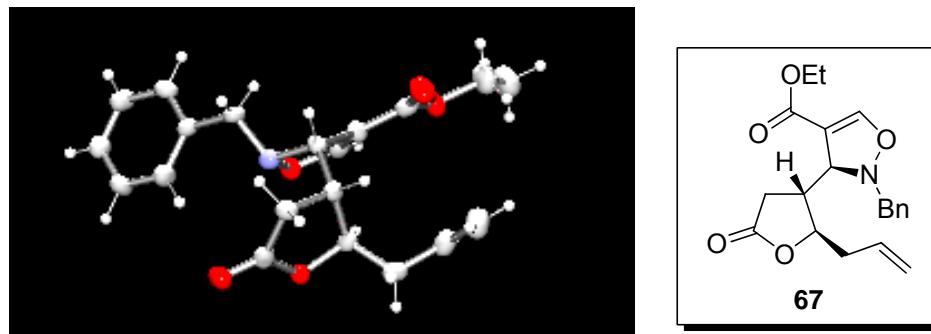


**Schema 34.** Addition von Alkinen an Nitrone.<sup>39</sup>

Zunächst wurde versucht, unter der in Schema 34 gezeigten Methode Ethylacetylenecarboxylat an das Nitron **64** zu addieren. Bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte sich anfangs ein sehr viel versprechendes Bild, da sich im Großen und Ganzen ein deutliches Hauptprodukt sowie nur zwei schwächere Nebenprodukte bildeten. Das Hauptprodukt konnte nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung per Kieselgelchromatographie isoliert werden. Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Spektrum des erhaltenen Produkts konnte man sehen, dass das Lacton intakt war und eine Addition an den  $\alpha$ -Nitron-Kohlenstoff stattgefunden haben muss, da die Integration der Ethylester-Protonen zu den restlichen Protonen passte. Ebenso die Verschiebungen der Signale sowohl im <sup>1</sup>H- als auch im <sup>13</sup>C-Spektrum konnten dem gewünschten Additionsprodukt durchaus zugeordnet werden und die massenspektrometrische Analyse zeigte die Masse des Additionsproduktes eines Ethylacetylenecarboxylates mit dem Nitron **64**. Erst die Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers vom umkristallisierten Produkt zeigte letztendlich, dass es sich nicht um das gewünschte Additionsprodukt **66** handelt. Erhalten wurde dafür die Produkte der [2+3]-Dipolaren Cycloaddition **67** und *epi*-**67** des Alkins mit Nitron **64** als Diastereomerengemisch im Verhältnis 2:1.

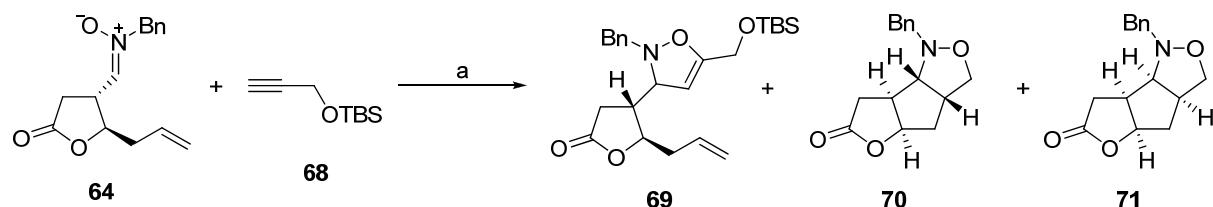


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Propionsäureethylester, Zink(II)-triflat (10 mol%), Diisopropylethylamin (25 mol%), DCM, r.t., 24h, 0% für **66**, 32% für **67** und 16% für **epi-67**.



**Schema 35.** Versuche zur Addition von Ethylpropionat an Nitron **64**; erhaltene Kristallstruktur Nebenprodukt (Hauptdiastereomer).

Um die Cycloadditionsreaktion zu verhindern und um zu prüfen, ob die Methode von *Carreira* mit dem vorliegenden Nitron überhaupt anwendbar ist, wurde anschließend die Reaktion mit einem von *Carreira* verwendeten TBS-geschützten Propargylalkohol **68** wiederholt. Nachdem sich jedoch auch nach 48 Stunden röhren bei Raumtemperatur bei der dünnenschichtchromatographischen Kontrolle kaum eine Abnahme des Startmaterials **64** bemerkbar machte, wurde die Reaktionsmischung über Nacht auf 50°C aufgewärmt. Nach 16 Stunden war der Eduktpunkt verschwunden und es hatten sich drei Produktspots gebildet. Die drei Produkte konnten nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung per Kieselgelchromatographie isoliert und analysiert werden. Leider stellte sich heraus, dass sich erneut nicht das gewünschte Additionsprodukt gebildet hat. Wiederum konnten lediglich die Cycloadditionsprodukte zwischen dem Nitron und dem Acetylen sowie zusätzlich zwei diastereomere Produkte einer intramolekularen Cycloaddition des Nitrons mit dem Allylsubstituenten des  $\gamma$ -Butyrolactons **70** und **71** isoliert werden, die bereits von *Sahr* durch Erhitzen von **64** in Benzol dargestellt werden konnten.<sup>38</sup>

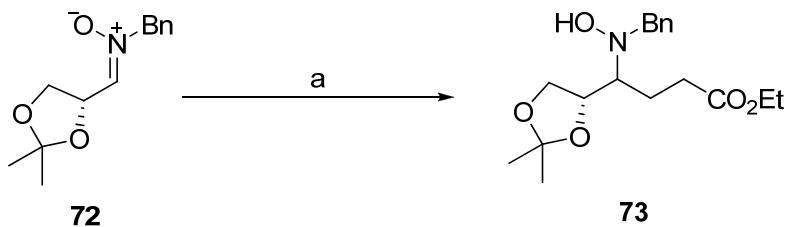


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Zink(II)-triflat (10 mol%), Diisopropylethylamin (25 mol%), DCM, r.t., 48h, dann 50°C, 16h, 20% für **69**, 32% für **70** und 16% für **71**.

**Schema 36.** Versuchte Addition von Alkin **68** an Nitron **64**.

Augrund hoher Ausbeuteverluste bei der kieselgelchromatographischen Reinigung wurde Nitron **64** bis dato stets ungereinigt eingesetzt. *Carreira* hingegen verwendete in seinen Reaktionen stets die aufgereinigten, kristallinen Nitrone. Um auch diesen Parameter auszuschließen wurde die Reaktion mit TBS-Alkin **68** und dem diesmal mittels kurzer Flash-Kieselgelchromatographie gereinigten Nitron **64** wiederholt. Auch in diesem Fall zeigte sich dasselbe Bild. Erneut konnte nicht das gewünschte Additionsprodukt erhalten werden. Der Versuch, die Methode von *Carreira* auf das vorliegende Problem anzuwenden wurde daraufhin eingestellt. Nach den zahlreichen erfolglosen Versuchen, den entsprechenden C<sub>3</sub>-Baustein als Nucleophil einzuführen, sollte das Problem nun durch Anwendung einer neuen Strategie mit inverser Elektrophilie gelöst werden.

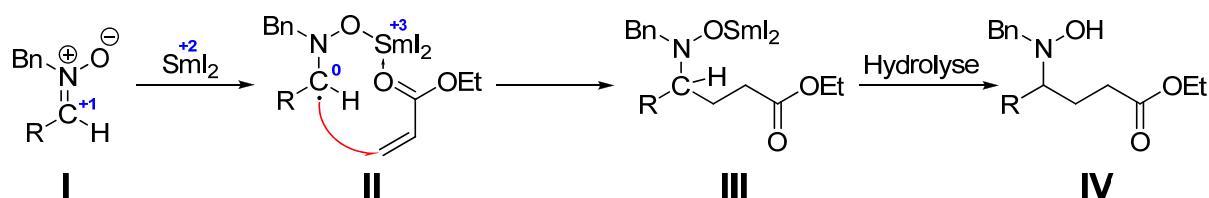
*Sandrine Py et al.* veröffentlichte 2003 eine interessante Methode der konjugierten Addition von Propion- und Acrylestern an Nitrone.<sup>40</sup> Py verwendet hierfür eine Samariumdiiodid induzierte Umpolung der C=N Doppelbindung. Die daraus resultierende  $\alpha$ -azanucleophile Spezies reagiert dann in einem vermutlich radikalischen Mechanismus mit dem elektrophilen Acrylat beziehungsweise Propiolat. Die Anwesenheit einer Protonenquelle wie Wasser, beschleunigte hierbei die Reaktion erheblich und erhöht zudem die Ausbeuten.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Ethylacrylat (1.5 eq),  $\text{SmI}_2$  (3 eq.),  $\text{H}_2\text{O}$  (8 eq.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h, 81% ( $dr = 3:1$ ).

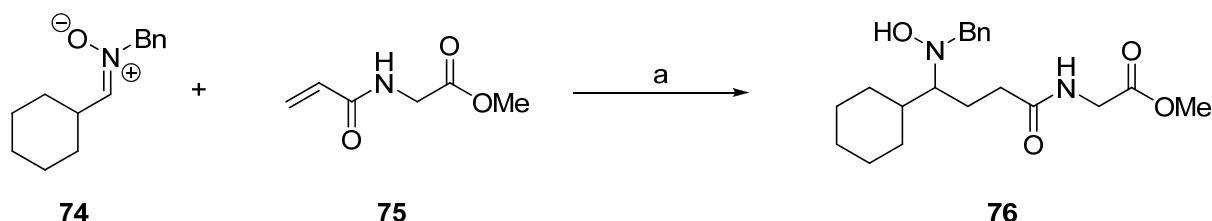
**Schema 37.** Samariumdiiodid induzierte Umpolung von Nitronen von Py et al.<sup>40</sup>

Samariumdiiodid ist ein Einelektronenreduktionsmittel und wird durch die Koordination an den Nitron-Sauerstoff von der Oxidationsstufe +2 zu Samarium(III) oxidiert. Im Gegenzug wird der Nitron-Kohlenstoff von der Oxidationsstufe +1 zum Alkylradikal mit nullwertiger Oxidationsstufe reduziert. Im Anschluss reagiert das  $\alpha$ -azanucleophile Radikal mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten-Ester in einer konjuguierten Additionsreaktion. Bei der wässrigen Aufarbeitung hydrolysiert das Additionsprodukt zum Hydroxylamin.



**Schema 38.** Mechanismus der Samarium induzierten Umpolung.<sup>40,41</sup>

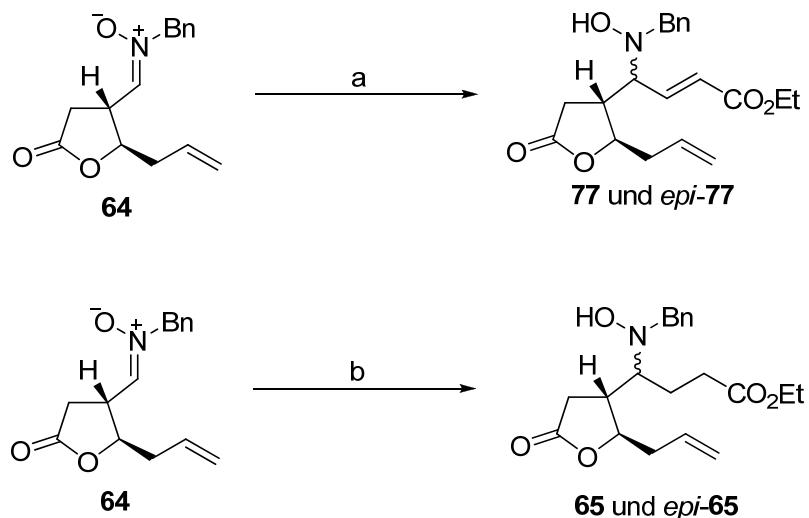
Nahezu zeitgleich veröffentlichte die dänische Arbeitsgruppe um *Troels Skydstrup* eine ähnliche Reaktion.<sup>41</sup> *Skydstrup* verwendete Acrylamid-Derivate und Cyclohexyl-*N*-Benzylnitrone und erhielt allerdings im Allgemeinen schlechtere Ausbeuten im Vergleich zu *Py*. Die von *Skydstrup* verwendete Protonenquelle *tert*-Butanol führte zu keiner Verbesserung der Reaktion. Ein Beispiel ist in Schema 39 aufgeführt.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{SmI}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 12h, 65%.

**Schema 39.** Addition von Acrylamiden an  $\text{SmI}_2$ -umgepolte Nitrone nach *Skydstrup et al.*<sup>41</sup>

Das säulenchromatographisch gereinigte Nitron **64** wurde in THF gelöst und nach Abkühlen auf  $-78^\circ\text{C}$  mit 1.4 Äquivalenten Ethylenkarboxylat sowie 8 Äquivalenten Wasser versetzt. Der Reaktionslösung wurden daraufhin in der Kälte 3 Äquivalente einer frisch hergestellten 0.1 Molaren Samariumdiiodid-Lösung zugetropft und für etwa 2 bis 3 Stunden bei  $-78^\circ\text{C}$  weitergerührt. Nach Aufreinigung der Reaktionsmischung mittels Kieselgelchromatographie konnten 45% des gewünschten Additionsproduktes **77** als Diastereomerengemisch (2:1) isoliert werden. Die beiden erhaltenen diastereomeren Hydroxylamine **77** und *epi*-**77** konnten durch Kristallisation aus Ethylacetat und Petrolether getrennt und deren Konstitution durch spektroskopische Methoden bewiesen werden. Die Bestimmung der Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums und Zuordnung der beiden Diastereomere allerdings war aufgrund der freien Drehbarkeit der neu entstandenen Bindung nicht möglich.

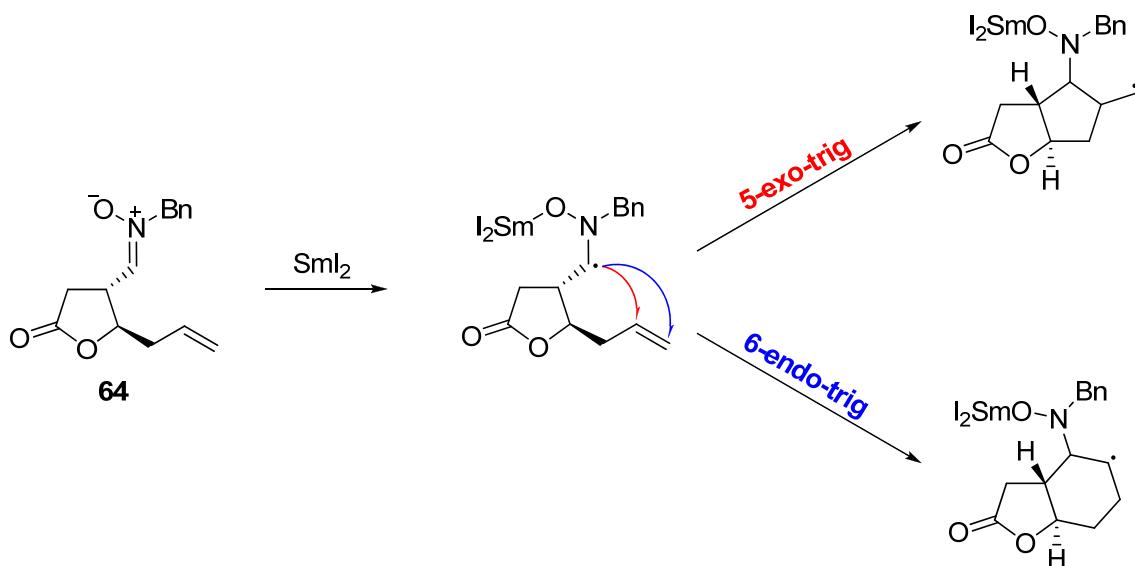


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Ethyacetylenecarboxylat (1.4 eq.), H<sub>2</sub>O (8 eq.), SmI<sub>2</sub> (3 eq.), THF, -78°C, 3 h, 45%, *dr* = 2:1; b) Ethylacrylat (1.4 eq.), H<sub>2</sub>O (8 eq.), SmI<sub>2</sub> (3 eq.), THF, -78°C, 3 h, 31%, *dr* = 2:1.

**Schema 40.** Versuche zur Samariumdiiodid induzierten Umpolung an Nitron **64**.

Ebenso wurde die gleiche Reaktion mit Ethylacrylat als Elektrophil durchgeführt (Schema 40). Die Ausbeute der Reaktion lag mit nur 31% deutlich unter der Ausbeute bei der konjuguierten Addition von Ethylacetylenecarboxylat. Allerdings konnte auch hier wieder dasselbe Diastereomerenverhältnis von 2:1 beobachtet werden wobei in diesem Fall die Trennung beider diastereomer Hydroxylamine **77** und *epi*-**77** durch Kristallisation nicht gelang.

Die jeweils nicht sehr befriedigenden Ausbeuten von 45% beziehungsweise 31% sind sehr wahrscheinlich auf die Anwesenheit der Allylseitenkette zurückzuführen. Eine plausible Nebenreaktion sind intramolekulare Angriffe des intermediär gebildeten Radikals an die sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffe unter Ausbildung neuer Ringsysteme (Schema 41).

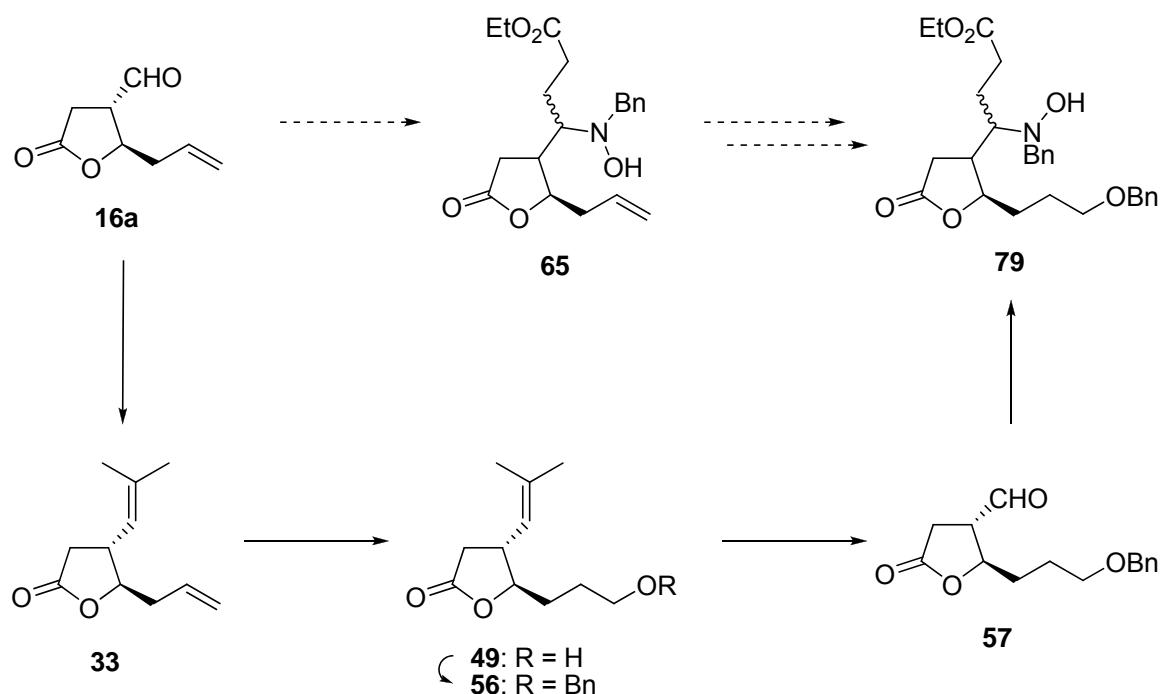


**Schema 41.** Denkbare Nebenreaktionen während der SmI<sub>2</sub> induzierten Umpolung von 64.

Betrachtet man die zwei möglichen Ringschlussreaktionen unter Zuhilfenahme der Baldwin-Regeln, so sind sowohl der 5-exo-trig als auch der 6-endo-trig Ringschluss erlaubt. Allerdings würde durch den 5-exo-trig Ringschluss ein *trans*-anneliertes 5,5-Ringsystem entstehen und dies ist aufgrund der hohen Ringspannung energetisch eher ungünstig.

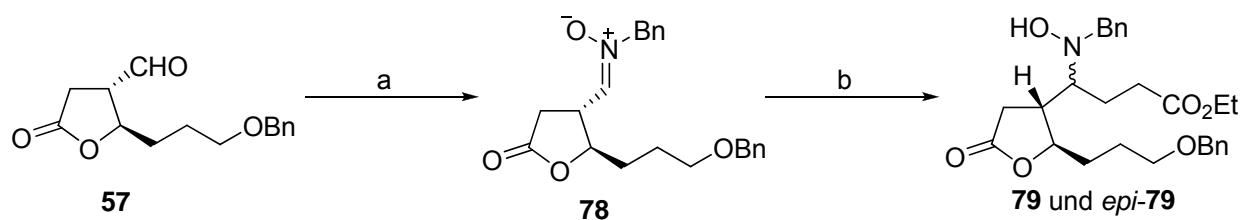
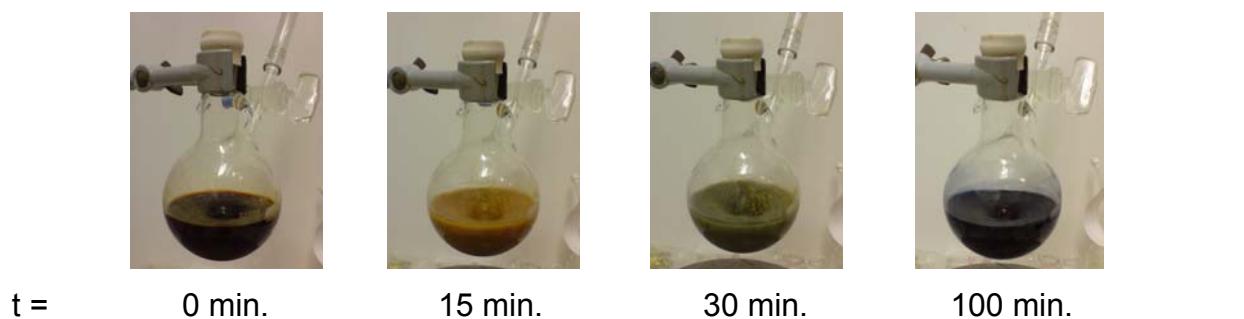
Die anschließend geplante Hydroborierung der Allyl-Seitenkette stellte sich als problematisch heraus und konnte auch durch Anwendung der gängigen Methoden (Catecholboran, Dicyclohexylboran, etc.) nicht erreicht werden.<sup>42</sup>

Die erhaltenen mageren Ausbeuten sowie die aufgetretenen Probleme bei der Hydroborierung erzwangen eine kleine Änderung der ursprünglich geplanten Syntheseroute. Die nun geplante Synthesesequenz verläuft von der Maskierung der Aldehydfunktion über die Hydroborierung, Benzylschützung und Ozonolyse hin zum Aldehyd 57 als Prökursor für die Samariumdiiodid induzierte Nitron-Umpolung (Schema 42).



**Schema 42.** Notwendige Änderung der geplanten Syntheseroute.

Aldehyd **57** wurde zunächst nach derselben Vorschrift wie für Aldehyd **16a** verwendet mit *N*-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid in Anwesenheit von Natriumacetat in einem 4:1 Ethanol-Wasser-Gemisch zu Nitron **78** umgewandelt und ungereinigt weiter verwendet. In der Zwischenzeit wurde eine 0.1 molare Lösung von Samariumdiiodid aus elementarem Samarium und Iod dargestellt. Das Entstehen der Samarium(II)-Verbindung kann durch das Auftreten der tiefblauen Farbe beobachtet werden und eine Gehaltsbestimmung mittels Titration mit einer eingestellten Iod-Lösung in THF bestätigte die in der Vorschrift<sup>40</sup> angegebene Konzentration von 0.1 mol/L. Die fertige Samariumdiiodid Lösung wurde anschließend zu der auf -78°C abgekühlten Reaktionslösung aus Nitron **78**, Ethyacrylat und Wasser getropft.



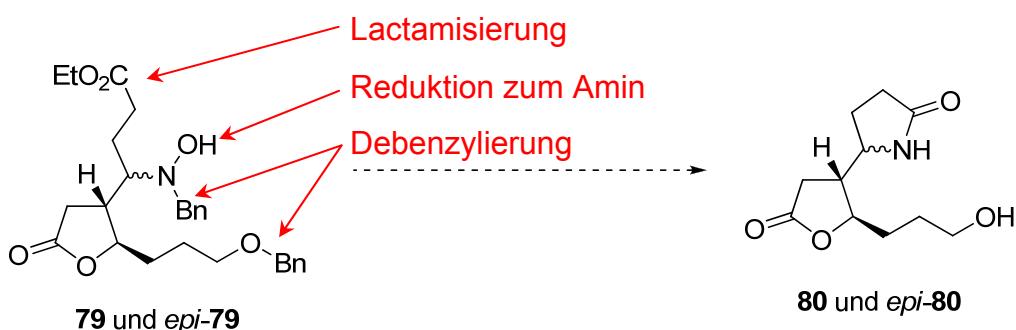
**Reagenzien und Bedingungen:** a) *N*-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid (1.2 eq.), Natriumacetat-Trihydrat (3 eq.), Ethanol/Wasser (4:1), r.t., 2 h; b) Ethylacrylat (1.5 eq.), Wasser (entgast, 8 eq.), Samariumdiiodid (0.1 M in THF, 3 eq.), THF, -78°C, 2.5 h, 87% über 2 Stufen, *dr* = 2:1.

**Schema 43.** Darstellung der  $\text{SmI}_2$ -Lösung,  $\text{SmI}_2$  induzierte Umpolung von 57.

Wie zu erwarten war die Ausbeute bei der nun modifizierten Seitenkette mit hervorragenden von 87%, ausgehend vom Aldehyd **57** deutlich besser und bestätigte die Umstellung der ursprünglich geplanten Synthesesequenz über eine anfängliche Maskierung des Aldehyds. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass *Py et al.* selbst mit deren besten Substrat und aufgereinigtem Nitron nur auf 81% Ausbeute kamen (siehe Schema 37). Hydroxylamine **79** und *epi*-**79** wurden in einem Diastereomerengemisch von 2:1 erhalten. Bedauerlicherweise konnten die Diastereomere weder durch Kristallisation, noch mittels Kieselgelchromatographie voneinander getrennt werden. Die beiden diastereomeren Hydroxylamine **79** und *epi*-**79** wurde daher als Gemisch weiter verwendet. Die Trennung der Diastereomere gelang allerdings im darauffolgenden Schritt (siehe Kapitel 1.3.4.2).

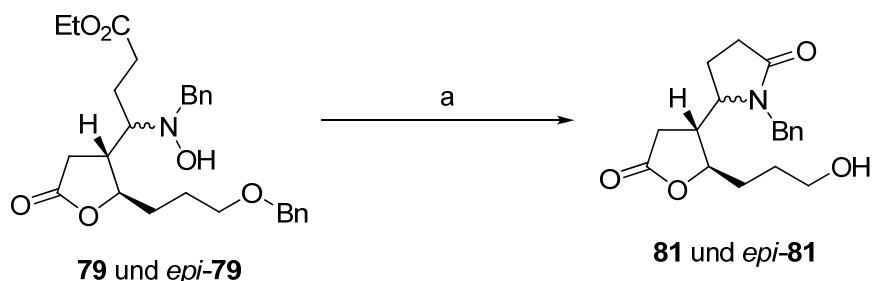
### 1.3.4.2 Reduktion des Hydroxylamins und Debenzylierung, Ringschluss zum $\gamma$ -Lactam

Mit der nun folgenden Reduktion des erhaltenen Hydroxylamins sollten neben der N-O Bindungsspaltung in einem Schritt gleichzeitig auch die beiden Benzylgruppen im Molekül entfernt werden und der Ringschluss zum  $\gamma$ -Lactam erfolgen (Schema 44).



**Schema 44.** Geplantes Reaktionsschema zum Aufbau von **80** und *epi*-**80**.

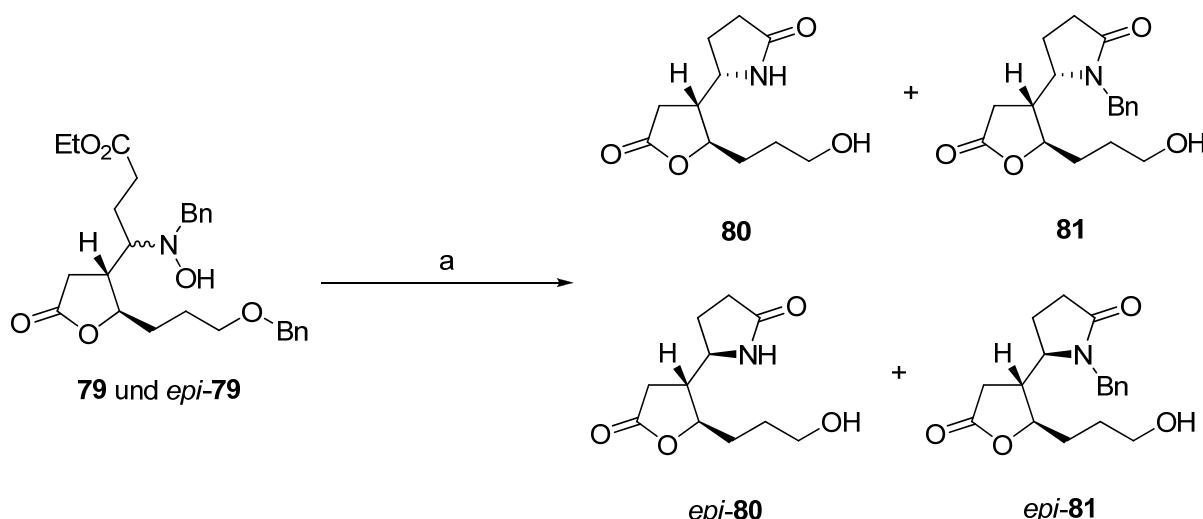
Für dieses Problem stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die am meisten verwendete Methode ist eine Hydrogenierung unter Pd/C-Katalyse beziehungsweise  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (Pearlmans Katalysator) mit mehr oder weniger hohen Drücken an Wasserstoff. Die Wahl des Lösungsmittels hängt vom jeweiligen Problem ab. Versucht wurde zunächst eine Hydrierung unter Verwendung von einer Atmosphäre Wasserstoff in Methanol mit Palladium auf Aktivkohle. Erst nach einer Woche war mittels dünnenschichtchromatographischer Kontrolle kein Startmaterial mehr zu erkennen. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und mittels  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR untersucht. Die Analysen zeigten, dass noch eine Benzylgruppe im Molekül vorhanden war. Anhand der spektroskopischen Daten kann davon ausgegangen werden, dass es sich um die Benzylgruppe am Stickstoff handelt, welches während der Hydrogenierung zum Amin reduziert wurde und dann mit der Propylesterseitenkette den Lactamring ausgebildet hat.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{H}_2$  (1 atm), Pd/C, MeOH, r.t., 6d, 91%.

**Schema 45.** Hydrogenierung zu den N-Benzylactamen **81** und *epi*-**81**.

In Anlehnung an eine Veröffentlichung von Py et al.<sup>43</sup> wurde nun eine Hydrogenierung erneut unter Atmosphärendruck, jedoch in THF als Lösungsmittel und Palladiumhydroxid auf Aktivkohle als Katalysator versucht. Bereits nach 3 Tagen war mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr erkennbar. Dafür hatten sich 2 neue Spots gebildet. Bei näherer Betrachtung konnte man erkennen, dass beide Spots aus je 2 Produkten bestanden und ein Vergleich mit dem Produkt der vorangegangenen Hydrogenierung legte nahe, dass es sich bei den beiden unpolareren Produkten um die *N*-Benzyllactame **81** und *epi*-**81** handelt. Da davon ausgegangen wurde, dass es sich bei dem verbleibenden Spot um die beiden gewünschten freien Lactame **80** und *epi*-**80** handelt wurde die Reaktion weiter fortgeführt und regelmäßig mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach weiteren 6 Tagen ohne auffallende Veränderung der Produktverteilung wurde die Reaktion abgebrochen. Bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung der rohen Reaktionsmischung konnten alle 4 Produkte voneinander getrennt und schließlich analysiert werden.



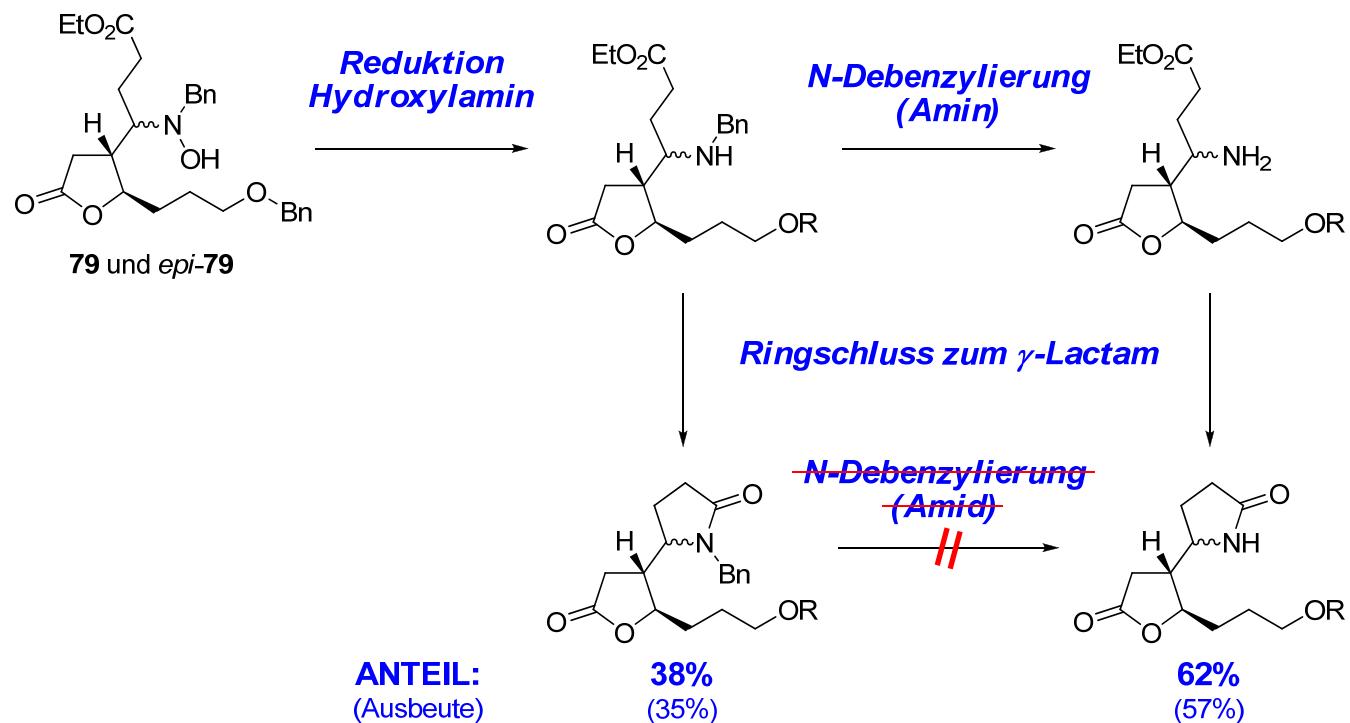
**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{H}_2$  (1 atm),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , THF, r.t., 9d, 22% (**80**), 35% (*epi*-**80**), 13% (**81**), 22% (*epi*-**81**).

**Schema 46.** Hydrogenierung von **79** und *epi*-**79** mit Palladiumhydroxid.

Die Debenzylierung von Amiden lässt sich unter den verwendeten Bedingungen nur sehr schwer bis gar nicht realisieren. Oft ist es auch gar nicht möglich, Benzylamide mittels Hydrogenolyse zu entschützen.<sup>44</sup> Die Reduktion des Hydroxylamins sollte sehr zügig ablaufen. Das entstandene Benzylamin kann nun verschiedene Folgereaktionen einschlagen. Entweder wird die *N*-benzylische Bindung gespalten und anschließend schließt sich der Lactamring, oder der Ringschluss läuft direkt im Anschluss ab und es bildet sich das *N*-Benzyllactam **81** und analog *epi*-**81**. Es kann davon ausgegangen werden, dass die beiden entstandenen Produktpaare **80** und **80** (mit den jeweiligen Epimeren) wohl bereits nach 3 Tagen im endgültigen Verhältnis von etwa 3:2 vorgelegen haben müssen, da auch nach weiteren 6 Tagen keine Veränderung des Dünnschichtchromatogramms der Reaktionsmischung beobachtet werden konnte. Eine Umwandlung der Benzyllactame **81** und *epi*-**81** in die freien Amide **80** und *epi*-**80** konnte demzufolge unter den verwendeten Bedingungen nicht beobachtet werden (Schema 46).

Der Versuch, die Hydrogenierung unter weit drastischeren Bedingungen durchzuführen lieferte ein zum vorangegangenen Experiment vergleichbares Ergebnis. Trotz Verwendung von bis zu 80 bar Wasserstoff und einer erhöhten Reaktionstemperatur von etwa 50°C konnte auch nach 3 Tagen keine Verbesserung beobachtet werden. Erneut wurden beide Produktpaare erhalten.

Die nach einer Publikation von Casiraghi durchgeführte Hydrogenierung (Pd/C, 1atm H<sub>2</sub>, THF) unter Verwendung von Natriumacetat als Additiv ergab wiederum fast ausschließlich die beide Benzylactame.<sup>45</sup>

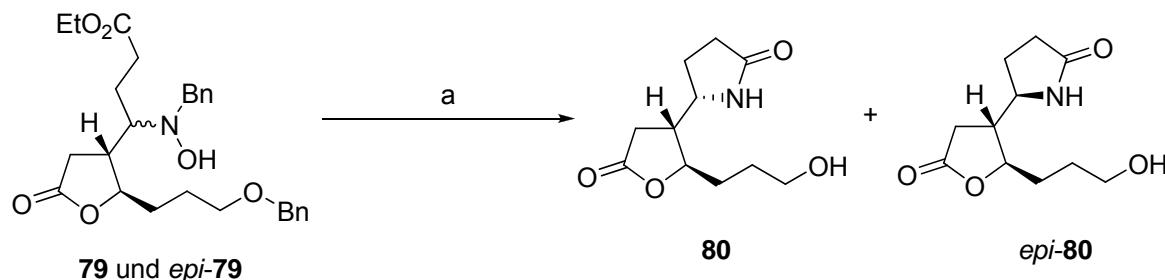


**Schema 47.** Reaktionsschema der Hydrogenierung [1atm H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C THF] (R = Bn, H).

Weitaus erfolgversprechender war schließlich eine Methode, wie sie von Dhavale zur gleichzeitigen Reduktion von Hydroxylaminen und Entschützung von Benzylaminen und Benzylethern verwendet wird.<sup>46</sup> Die beiden Hydroxylamine **79** und **epi-79** wurden hierfür in Methanol gelöst und nach Zugabe einer Mischung aus Palladium auf Aktivkohle und Ammoniumformiat refluxiert. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte jedoch auch nach 8 Stunden und weiteren Zugaben von Ammoniumformiat das gewohnte Bild. Auch mit dieser Methode konnte weder die selektive Entstehung von **79** und **epi-79** noch eine Umwandlung des Benzylactams erreicht werden.

Da sich jedoch in den vorangegangenen Versuchen die Verwendung von Palladiumhydroxid als der eindeutig bessere Hydrogenierungskatalysator für das vorliegende Problem herausgestellt hat, wurde der Versuch mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C

wiederholt. Bereits nach 10 Minuten zeigte die dünnenschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsgemisches überwiegend die Entstehung der freien Lactame **80** und *epi*-**80** und nur sehr geringe Mengen der Benzyllactame **81** und *epi*-**81** an. Nach weiteren 10 Minuten war bereits kein Startmaterial mehr zu erkennen. Zudem zeichnete sich eine Abnahme der beiden Benzyllactame ab. Nach insgesamt 2.5 Stunden und kontinuierlichen Zugaben von Ammoniumformiat war nur noch der gewünschte Produktspot vorhanden und die Reaktion wurde aufgearbeitet und nach kieselgelchromatographischer Reinigung des erhaltenen Rohprodukts konnten die beiden diastereomeren Lactame **80** und *epi*-**80** in einer sehr guten Ausbeute von zusammen 96% erhalten werden.

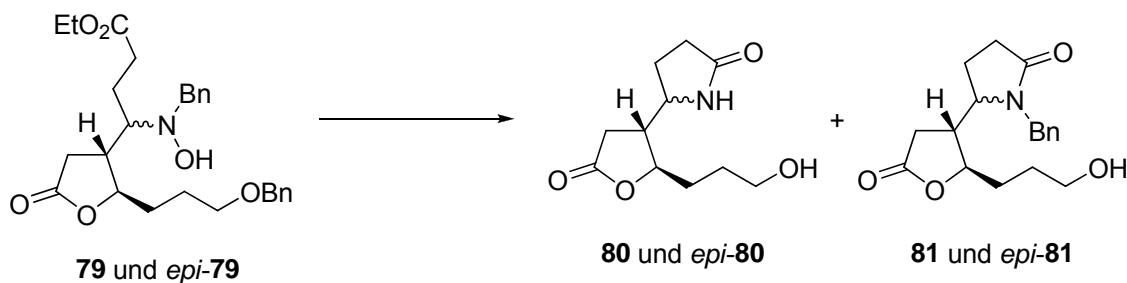


**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{HCOONH}_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{MeOH}$ , 2.5h, reflux, 31% (**80**), 65% (*epi*-**80**).

**Schema 48.** Erfolgreiche Hydrogenierung von **79** und *epi*-**79** mit Ammoniumformiat.

Die beiden Diastereomere konnten relativ gut mittels Kieselgelchromatographie voneinander getrennt werden.

Abschließend zu sind noch einmal alle durchgeführten Versuche, die beiden diastereomeren Hydroxylamine **79** und *epi*-**79** in einem Schritt in die Lactame **80** und *epi*-**80** zu überführen zusammengefasst (Tabelle 4).

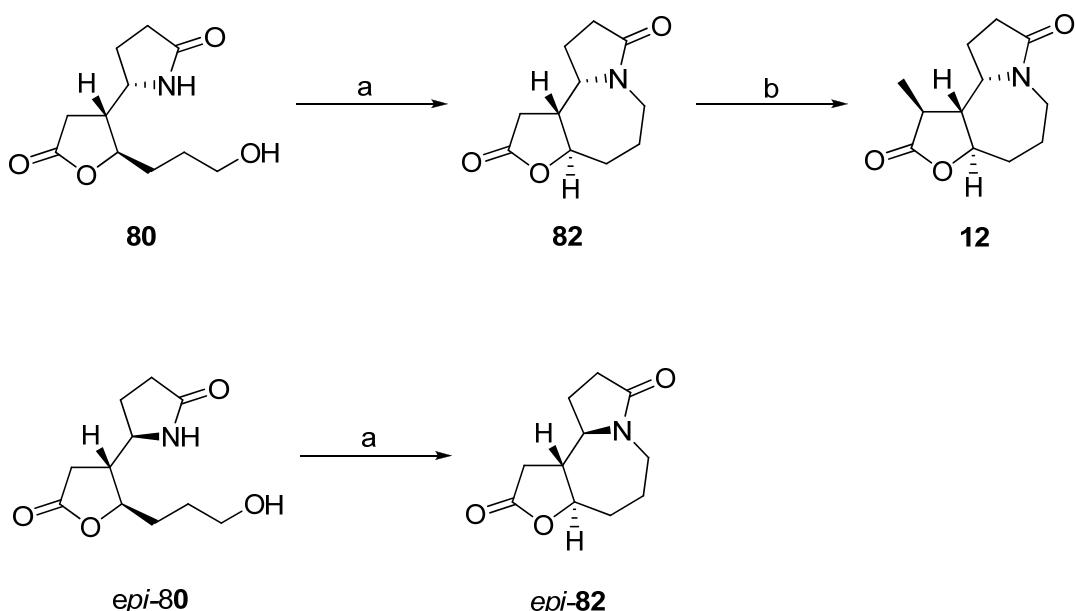
**Tabelle 4.** Zusammenfassung der Ergebnisse der Hydrogenierung von **79** und *epi*-**79**.

	Bedingungen	Ausbeute ( <i>epi</i> )- <b>80</b> )	Ausbeute ( <i>epi</i> )- <b>81</b> )
1	$\text{H}_2$ (1 atm), Pd/C, MeOH, r.t.	-	91%
2	$\text{H}_2$ (1 atm), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , THF, r.t.	57%	35%
3 <sup>a</sup>	$\text{H}_2$ (1 atm), Pd/C, NaOAc, THF, r.t.	<10%	~60%
4 <sup>a</sup>	$\text{H}_2$ (60-80 bar), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , THF, 50°C	~60%	~30%
5 <sup>a</sup>	$\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C, MeOH, reflux	~60%	~30%
6	$\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH, reflux	96%	-

a) Reaktion nicht separat aufgearbeitet, Ausbeute aus NMR abgeschätzt.

### 1.3.5 Restliche Schritte zum Stemoamid Grundgerüst

Die erfolgreiche Synthese von **80** und *epi*-**80** stellt bereits die formalen Totalsynthesen von (-)-Stemoamid (**12**) sowie dem epimeren 9a-*epi*-Stemoamid (*epi*-**12**) dar. Beide Strukturen (bzw. deren Enantiomere und Racemate) wurden bereits zum Aufbau des Stemoamidgerüstes verwendet.<sup>47</sup> Nach erfolgter Mesylierung der Hydroxyfunktionalität wird der siebengliedrige Azepamring mittels nucleophiler Substitution des Sulfonesters mit dem deprotonierten Lactamstickstoff geschlossen. Eine abschließende Methylierung<sup>15</sup> des C-3 im Lacton mit Methyljodid liefert den Naturstoff und dessen Analogon (Schema 49).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) MsCl, NEt<sub>3</sub>, DCM, 0°C → r.t., 93% für **80**, 91% für *epi*-**80**; (ii) NaH, THF, 73% für **82**, 32% für *epi*-**82**; b) (i) LDA, THF, -78 °C; (ii) MeI, -78 °C → r.t.

**Schema 49.** Ringschluss zum Aufbau der Stemoamid Grundgerüste.<sup>15,47</sup>

Die Mesylierung sowie der Ringschluss des siebengliedrigen Azepamrings wurde mit beiden Diastereomeren separat durchgeführt. In beiden Fällen wurden mit der Literatur übereinstimmende Daten erhalten.

Insgesamt kann sich die vorliegende Synthese zum (-)-Stemoamid (**12**) mit einer Gesamtausbeute von 3% und nur 10 Schritten ausgehend von **16a** durchaus sehen lassen. Im Vergleich zu bisher veröffentlichten Synthesen (Tabelle 5) ist die Synthese vor allem im Bezug auf die Stufen hervorzuheben.

**Tabelle 5.** Auswahl bisheriger Stemoamid-Synthesen.

Veröffentlicht (Jahr)	Stufen	Gesamtausbeute
Williams (1994) <sup>12</sup>	19	6%
Mori (1996) <sup>48</sup>	14	4%
Narasaka (1996) <sup>15</sup>	12	3% <sup>a</sup>
Jacobi (2000) <sup>49</sup>	9	4%
Gurjar (2002) <sup>13</sup>	20	0.3%
Cossy (2006) <sup>47</sup>	9	1.5% <sup>a</sup>
Olivio (2006) <sup>50</sup>	11	14%
Somfai (2007) <sup>16</sup>	12	20%

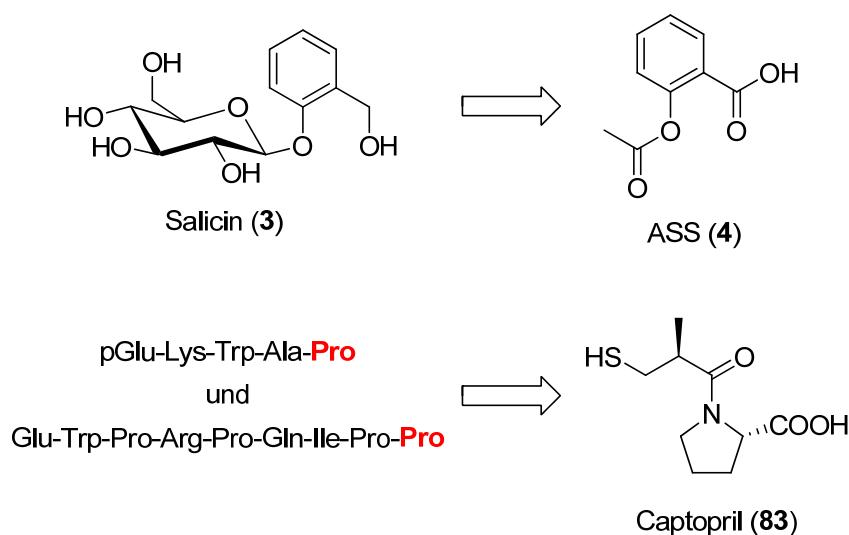
a) Dargestellt wurde ( $\pm$ )-Stemoamid (*rac*-**12**)

Als vorteilhaft erwies sich in der Synthesesequenz die Verschiebung des Schlüsselschritts (Addition des Acrylesters an Nitron **78** durch  $\text{SmI}_2$ -induzierte Umpolung) an das Ende der Synthesesequenz. Die Gesamtausbeute konnte dadurch erheblich gesteigert werden. Ein weiterer Vorteil der Umstellung liegt in der Durchführbarkeit der Synthesesequenz in größeren Maßstäben. Die Addition von Elektrophilen an  $\text{SmI}_2$ -umgepolte Nitrone lässt sich nur schwer auf größere Ansätze mehr als 20 mmol ausdehnen. Bedingt durch die Löslichkeit von Samarium(II)-iodid in THF von etwa 0.1 mol/L<sup>51</sup> werden in diesem Bereich bereits Lösungsmittelmengen im Bereich von 1000 mL erreicht, was eine Durchführung im Labormaßstab erschwert. Umgangen werden könnte dieses Problem unter Umständen durch eine Reaktionsführung in Microreaktoren, was jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht versucht wurde. Weitere Untersuchungen wären hierzu nötig, um die

Durchführbarkeit in Microreaktoren zu prüfen. Ein Gelingen dieser Reaktion in Microreaktoren wäre eine eindrucksvolle Anwendung und würde die Ökonomie der kompletten Synthesesequenz beachtlich steigern.

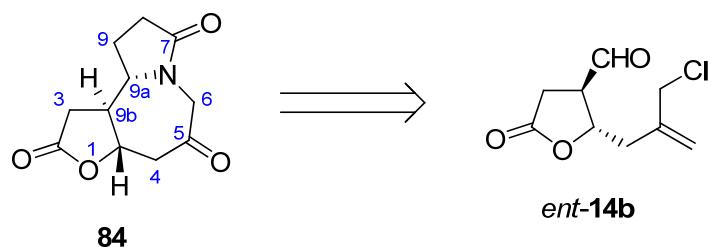
## 1.4 Synthese von Stemoamid Analoga

Wie bereits in der Einleitung der vorliegenden Arbeit dargestellt, spielen Naturstoffe als potentielle Wirkstoffe eine bedeutende Rolle bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen. In den seltensten Fällen jedoch, wird der Naturstoff unverändert als Wirkstoff im endgültigen Arzneimittel verwendet. Normalerweise ist es ein mehr oder weniger stark verändertes Derivat des eigentlich vorkommenden Naturstoffs, wobei meist außer einem Grundgerüst nicht mehr viel übrig bleibt. Die Modifikationen des natürlich vorkommenden Moleküls sind notwendig, um Parameter wie zum Beispiel Bioverfügbarkeit, Stabilität oder Art der Nebenwirkungen zu modifizieren aber auch um scheinbar banale Aspekte wie eine Verbesserung des Geschmacks zu erreichen. Der Naturstoff selbst jedoch ist Normalfall als Leitstruktur der eigentliche Schlüssel zu einem möglicherweise sehr erfolgreichen Wirkstoff. So standen der Naturstoff Salicin (3) und natürlich vorkommende acylierte Salicinderivate Pate für Aspirin® (4), einem der erfolgreichsten Medikamente weltweit.<sup>52</sup> Ein weiteres beeindruckendes Beispiel ist die Entwicklung des Wirkstoffs Captopril (83). Der ACE-Inhibitor<sup>53</sup> wurde auf der Basis von zwei blutdrucksenkenden Peptiden aus dem Schlangengift der südamerikanischen Grubenotter (*Bothrops jararaca*) als eines der ersten Peptidomimetika entwickelt und gilt heute noch als sehr erfolgreiches Mittel bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) und der Herzinsuffizienz.



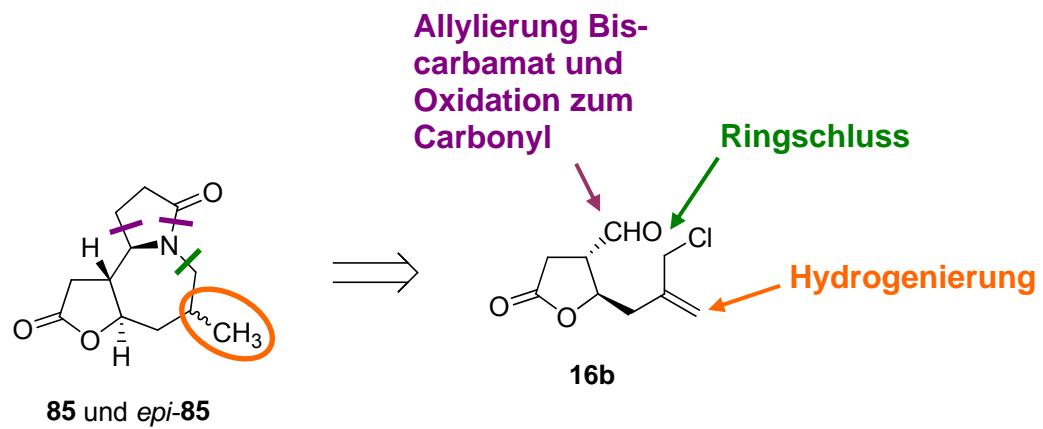
**Schema 50.** Naturstoffe als Paten für erfolgreiche Wirkstoffe.

Jezek entwickelte im Rahmen ihrer Dissertation einen Zugang zum Stemoamid Analogon **84**, mit einer Ketofunktion am C-5 des Stemoamid Gerüsts.<sup>54</sup> Im Zuge ihrer Arbeiten stellte Jezek ein Stemoamid Analogon auf der Basis des enantiomeren Gerüsts des natürlich vorkommenden (-)-Stemoamid (**12**) dar. Wie in der vorangegangenen Synthese zu (-)-Stemoamid (**12**) fiel auch bei der Route von Jezek als Hauptprodukt das 9a-*epi*-Derivat an. Als Startmaterial diente das *trans*-substituierte  $\gamma$ -Butyrolacton *ent*-**16b**, welches wie in Schema 13. gezeigt dargestellt wurde.



**Schema 51.** Von Jezek dargestelltes Stemoamid Analogon **84**.<sup>54</sup>

Im Rahmen der Arbeit sollte die Syntheseroute von *Jezek* leicht abgewandelt und in der Stereochemie des natürlich vorkommenden Stemoamid Gerüstes nachvollzogen und gegebenenfalls optimiert werden.



**Schema 52.** Retrosynthetische Betrachtung der Stemoamid Analoga **85** und **epi-85**.

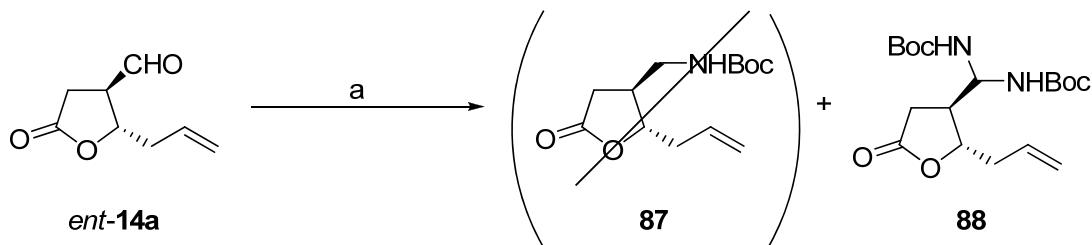
Die  $\gamma$ -Lactam-Einheit sollte durch eine Allylierung einer C=N Doppelbindung und anschließender schrittweiser Oxidation der Doppelbindung zur Carbonylfunktion

eingeführt werden. Der siebengliedrige Azepam Ring sollte mittels Palladium katalysierter Aminierung mit dem Allylchlorid geschlossen werden und die verbleibende exo-Methylengruppe sollte durch eine einfache Hydrierung in eine Methylgruppe überführt werden (Schema 52).

#### 1.4.1 Einführung der Allylseitenkette am C-1'

Im Unterschied zur vorher beschriebenen Synthese erfolgte der Aufbau des  $\gamma$ -Lactams zunächst über eine Addition eines Allylbausteins. Erst im Anschluss daran sollte die Allylseitenkette schrittweise zum Carbonyl oxidiert werden und der  $\gamma$ -Lactam-Ring geschlossen werden.

Analog zu den Ergebnissen von Jezek wurde Aldehyd **16b** zunächst in das Biscarbamat **86** überführt, welches anschließend unter analogen Bedingungen einer Sakurai-Allylierung alkyliert werden sollte. Die Darstellung von Biscarbamat **86** geht auf einen Versuch von Sörgel zurück, der ursprünglich Aldehyd *ent*-**16a** in einer reduktiven Aminierung in das Amin **87** überführen wollte. Sörgel beobachtete statt des erhofften Produkts der reduktiven Aminierung **87** lediglich die Entstehung von Biscarbamat **88**.<sup>20</sup>

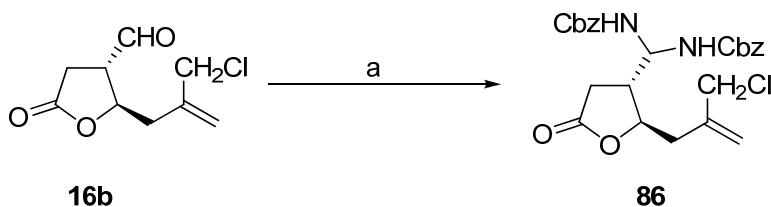


**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{H}_2\text{NCO}_2^t\text{Bu}$  (3 eq.), TFA,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

**Schema 53.** Versuchte reduktive Aminierung von Sörgel.<sup>20</sup>

Aldehyd **16b** wurde schließlich durch Reaktion eines Überschusses an Benzylcarbamat in Anwesenheit von Bortrifluor-etherat in das Biscarbamat **86**

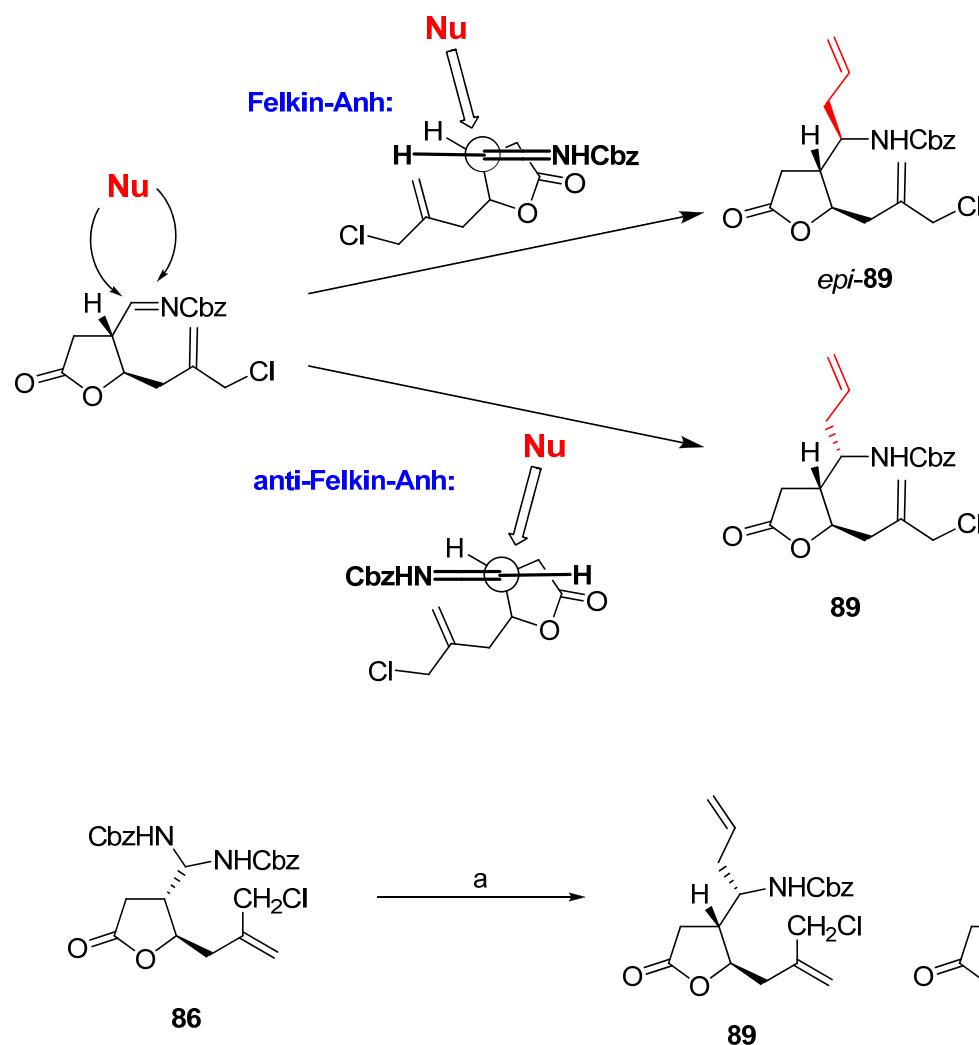
überführt, welches durch Umkristallisation aus *iso*-Propanol als farbloser kristalliner Feststoff erhalten werden konnte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{Bn}$  (3 eq.),  $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$  (1 eq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}, 3\text{h}, 69\%$ .

**Schema 54.** Darstellung von Biscarbamat **86**.

Biscarbamat **86** wurde anschließend unter lewissauren Bedingungen mit Trimethylallylsilan zu den beiden Diastereomeren **89** und *epi*-**89** umgesetzt. Das dabei intermediär gebildete Imin reagiert *in situ* unter Substratkontrolle mit dem Allylnucleophil nach Felkin-Anh zu *epi*-**89** und nach anti-Felkin-Anh zum diastereomeren **89** im Verhältnis 2:1 (Schema 55).



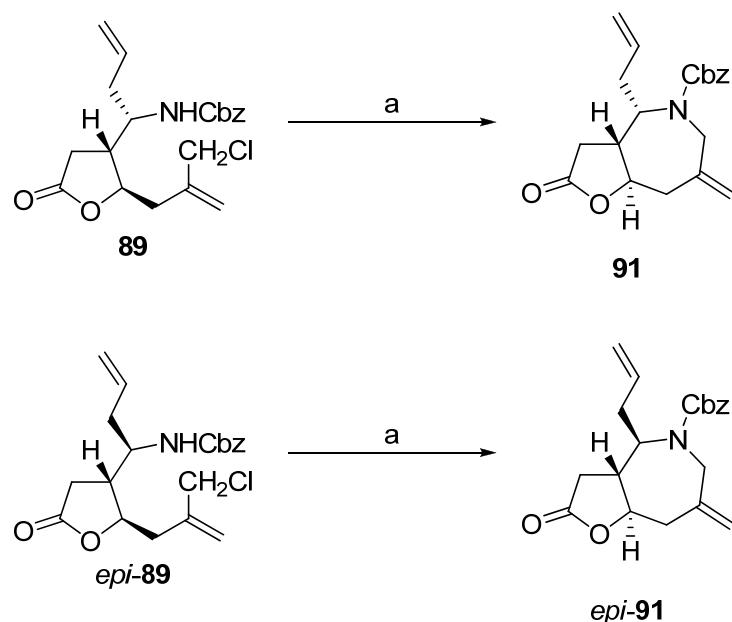
**Reagenzien und Bedingungen:** a) Allyltrimethylsilan (5.1 eq.), Bortrifluoretherat (1.1 eq.) CH<sub>3</sub>CN, 0°C → r.t., 3d, 29% **89**, 58% **epi-89**.

**Schema 55.** Allylierung von Biscarbamat **86**, Substratkontrolle nach Felkin-Anh.

Beide Diastereomere sowie das während der Reaktion freigesetzte Benzylcarbamat konnte mittels Kieselgelchromatographie voneinander getrennt werden. Als praktikabel erwies sich die Methode, das Benzylcarbamat zunächst mit dem sehr unpolaren Eluenten PE/EE 19:1 zu entfernen. Nach dem vollständigen Abtrennen des entstandenen Benzylcarbamats konnten die einzelnen Diastereomere durch Erhöhung der Polarität auf PE/EE 4:1 eluiert werden, wobei allerdings stets ein kleiner Teil als Mischung erhalten wurde. Beide Stereoisomere wurden im Anschluss separat weiter verwendet.

### 1.4.2 Ringschluss des 7-gliedrigen Azepam-Rings

Nach der erfolgreichen Einführung der Allylseitenkette sollte nun folgend der siebengliedrige Azepamring geschlossen werden. Versuche von Jezek, den Ring mittels basenvermittelter Deprotonierung und darauffolgender intramolekularer nucleophiler Substitution mit dem Allylchlorid führten zu nur mäßigen Ausbeuten. Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute konnte letztendlich durch eine intramolekulare Aminierung unter Palladium(0)-Katalyse erzielt werden. Hierfür wurde dem mit Natriumhydrid deprotonierten **89** und *epi*-**89** eine *in situ* dargestellte Lösung aus Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium (**90**) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) NaH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, r.t., 18h, 39% für **91**; 55% für *epi*-**91**.

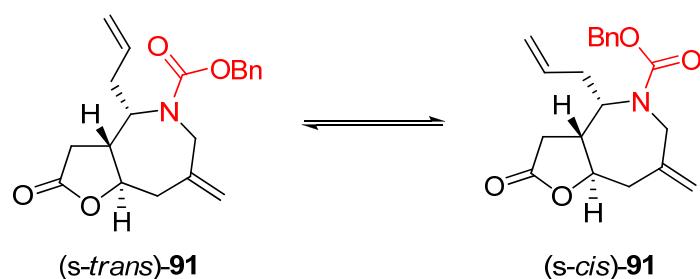
**Schema 56.** Intramolekulare Aminierung zum 7-gliedrigen Azepamring.

Als problematisch erwies sich die Reproduzierbarkeit der durchgeföhrten Reaktionen und die Ausbeuten variierten sehr stark. Beobachtet werden konnte eine Abhängigkeit von der Güte des verwendeten Natriumhydrids. Nur sehr frisch geöffnete Chargen Natriumhydrid führten zu akzeptablen Umsetzungen. Die Verwendung von älterem Natriumhydrid führte zum Teil zum völligen Erliegen der Reaktion und einem nicht zu trennenden Produktgemisch. Zudem war eine

Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie aufgrund der identischen  $R_f$ -Werte der ringoffenen Allylchloride **89** und *epi*-**89** sowie den jeweiligen Produkten der Zyklisierung **91** und *epi*-**91** nur sehr eingeschränkt möglich. Eine Unterscheidung des Produkts vom Edukt war lediglich durch einen farblichen Unterschied der beiden Spots bei der Entwicklung mit dem Färbereagenz Anisaldehyd möglich, wobei die Edukte in einem dunklen Grün und die Produkte der intramolekularen Aminierung als schwarze Spots erscheinen.

Als leichte Verbesserung erwies sich die Verwendung von separat dargestelltem Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium (**90**) anstelle der *in situ* Darstellung aus Palladiumacetat und Triphenylphosphin. Der Pd(0)-Komplex konnte nach einer Vorschrift von Coulson durch Reduktion von Palladium(II)-chlorid mit Hydraziniumhydroxid in Gegenwart von Triphenylphosphin dargestellt werden.<sup>55</sup> Durch die Verwendung des so erhaltenen Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium (**90**) und frisch geöffnetem Natriumhydrid konnten die Ausbeuten um wenige Prozent gesteigert werden und die Reaktion erwies sich zudem etwas reproduzierbarer und einfacher in der Durchführung.

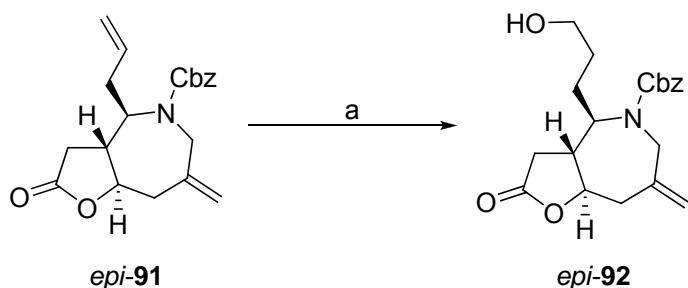
Aufgrund der jeweils für **91** und *epi*-**91** auftretenden Rotamere (Schema 57), sind sowohl in den  $^1\text{H}$ , als auch in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren jeweils ein doppelter Signalsatz zu erkennen. Beobachtet und mittels dynamischer NMR Spektroskopie (Hochtemperaturspektren) bewiesen wurde das Auftreten der Rotamere bereits von Jezek.<sup>54</sup>



**Schema 57.** Mögliche Rotamere von **91** (Analoges gilt für *epi*-**91**).

### 1.4.3 Schrittweise Oxidation der Allylseitenkette zur Carbonylfunktion

Nach erfolgtem Ringschluss wurde nun die Allylseitenkette schrittweise zum Ester oxidiert. Zunächst wurde hierfür die Doppelbindung der Allylseitenkette analog zu der in Kapitel 1.3.2 beschriebenen Methode unter Rhodiumkatalyse mit Catecholboran hydroboriert. Wiederum reagierte hierbei selektiv die mono-substituierte Doppelbindung. Die *exo*-Methylen Gruppe am Azepamring blieb unberührt.

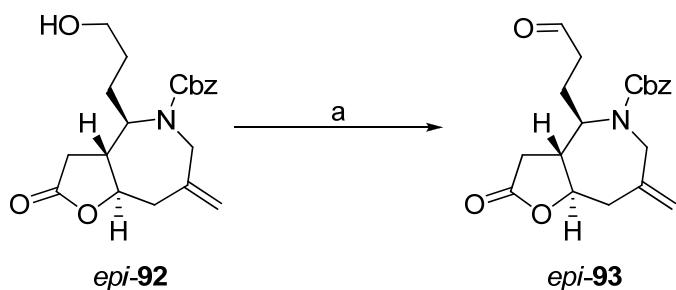


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Catecholboran,  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (5 mol%), THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}, 1\text{ h}$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Phosphatpuffer (pH 7.2), THF/Ethanol (1:1),  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}, 15\text{ h}$ , 62% (über 2 Stufen).

**Schema 58.** Selektive Hydroborierung der Allylseitenkette.

Alkohol *epi*-92 konnte nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie mit reinem Chloroform als Laufmittel in 62% Ausbeute erhalten werden.

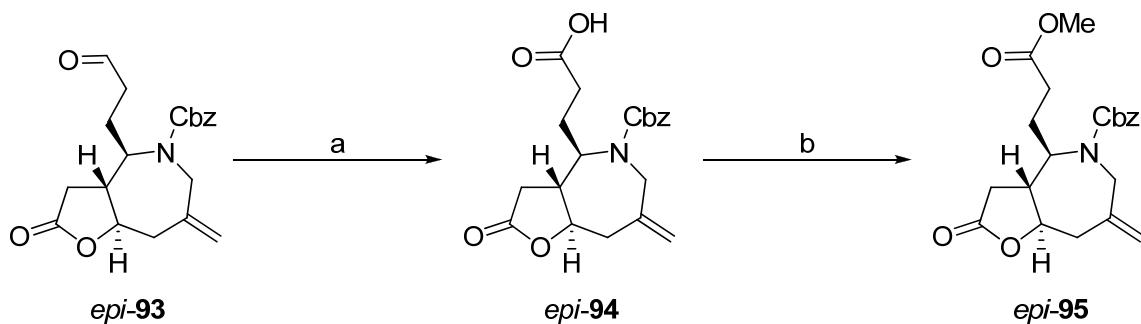
Im Anschluss an die Hydroborierung wurde Alkohol *epi*-92 mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd *epi*-93 überführt. Durch eine kleine Veränderung in der von Jezek entwickelten Vorschrift konnte die Ausbeute der Reaktion von 77% auf 87% gesteigert werden. Anstatt das DMSO separat vor der Zugabe des in Dichlormethan gelösten Alkohols zu der abgekühlten Reaktionsmischung zu geben, wurde Alkohol *epi*-92 in einer DCM/DMSO Mischung gelöst und zur abgekühlten Reaktionsmischung getropft.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) Oxalylchlorid, DMSO, DCM, -78°C, 6h; (ii) NEt<sub>3</sub>, DCM, -78°C → r.t., 30 Min. 87%.

**Schema 59.** Swern-Oxidation von Alkohol *epi*-93.

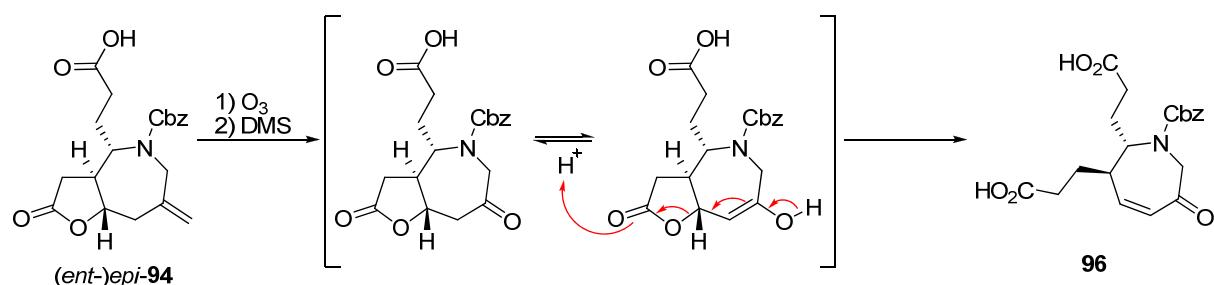
Der erhaltene Aldehyd wurde daraufhin mittels Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid quantitativ in die Carbonsäure *epi*-94 überführt und ohne weitere Aufreinigung unter sehr milden Bedingungen weiter zum Methylester *epi*-95 umgesetzt (Schema 60)



**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) NaClO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0°C → r.t., 20h; (ii) TMS-CHN<sub>2</sub>, Benzol, MeOH, r.t. 1h, 71% (über 2 Stufen).

**Schema 60.** Oxidation zur Carbonsäure und Veresterung mit TMS-Diazomethan.

Eine Veresterung der Säurefunktion sollte zum Einen eine gute Abgangsgruppe für den später geplanten Ringschluss zum  $\gamma$ -Butyrolactam erzeugen und zum Anderen berichtete Jezek von Stabilitätsproblemen der Carbonsäure *epi*-94. Bei der Aufarbeitung der Ozonolyse von (*ent*)-*epi*-94 konnte damals eine spontane säurekatalysierte Umlagerung, vermutlich über eine Enol-Zwischenstufe beobachtet werden (Schema 61).



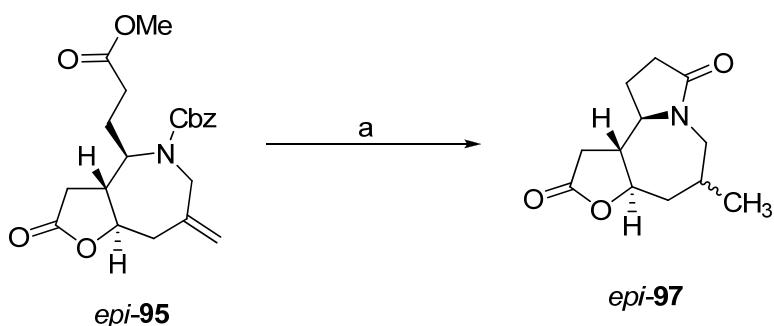
**Schema 61.** Beobachtete Umlagerung von Jezek.<sup>54</sup>

Ebenfalls auf bereits durchgeführte Untersuchungen von Jezek basiert die Erkenntnis, dass die beiden Alkohole **92** und *epi*-**92** nicht in einem Schritt sondern erst über den Umweg der Oxidation zum Aldehyd zur Carbonsäure umgesetzt wird. Versuche, den primären Alkohol mittels Jones Oxidation oder der Verwendung von einer schwefelsauren Chromtrioxid Lösung in Aceton direkt zur entsprechenden Carbonsäure zu oxidieren schlugen fehl.

#### 1.4.4 Ringschluss zum fertigen Stemoamid-Gerüst

Im Gegensatz zu der von Jezek eingeschlagenen Route sollte Methylester *epi*-**95** nun nicht mittels Ozonolyse und anschließender Hydrierung zum 5-Ketoderivat von Stemoamid umgesetzt werden. Vielmehr sollte durch Hydrierung von *epi*-**95** direkt das Stemoamid Gerüst aufgebaut werden und die Stereoselektivität im Bezug auf die gleichzeitige Reduktion der exo-Methylengruppe untersucht werden.

Die Hydrierung gelang schließlich unter Pd/C Katalyse mit einem Atmosphärendruck Wasserstoff in Ethylacetat. Der vollständige Umsatz konnte per Dünnschichtchromatographie erst nach 5 Tagen beobachtet werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{H}_2$  (1 atm.), Pd/C, Ethylacetat, 5 d, 66%,  $dr = 2:1$ .

**Schema 62.** Hydrierung, Aufbau des Stemoamid-Gerüsts.

Bei der anschließenden Reinigung mittels Kieselgelchromatographie und der Analyse des erhaltenen Produkts stellte sich jedoch heraus, dass es sich um eine Mischung zweier Diastereomere mit gleichen  $R_f$ -Werten handelt. Dennoch konnte mit Hilfe von weitergehenden 2D-NMR Experimenten die Stereochemie des erhaltenen Hauptdiastereomers sowie des Nebendiastereomers bestimmt werden. Zunächst wurden hierfür die Signale für das Haupt- und das Nebendiastereomer mittels Integration und Vergleich mit den HSQC, HMBC sowie weiteren NMR Daten eindeutig identifiziert. Anschließend konnte die Stereochemie des Hauptdiastereomers durch ein Kreuzsignal im NOESY Spektrum zwischen den  $1'\text{-H}$  Protonen der Methylgruppe und dem zwischen Azepamring und Lacton positionierten  $9\text{c-H}$  bestimmt werden (Abbildung 6). Das Ausbleiben des Kreuzsignals der entsprechenden Protonen des Nebendiastereomers, beweist die Richtigkeit der Argumentation bezüglich der Zuordnung der Stereochemie.

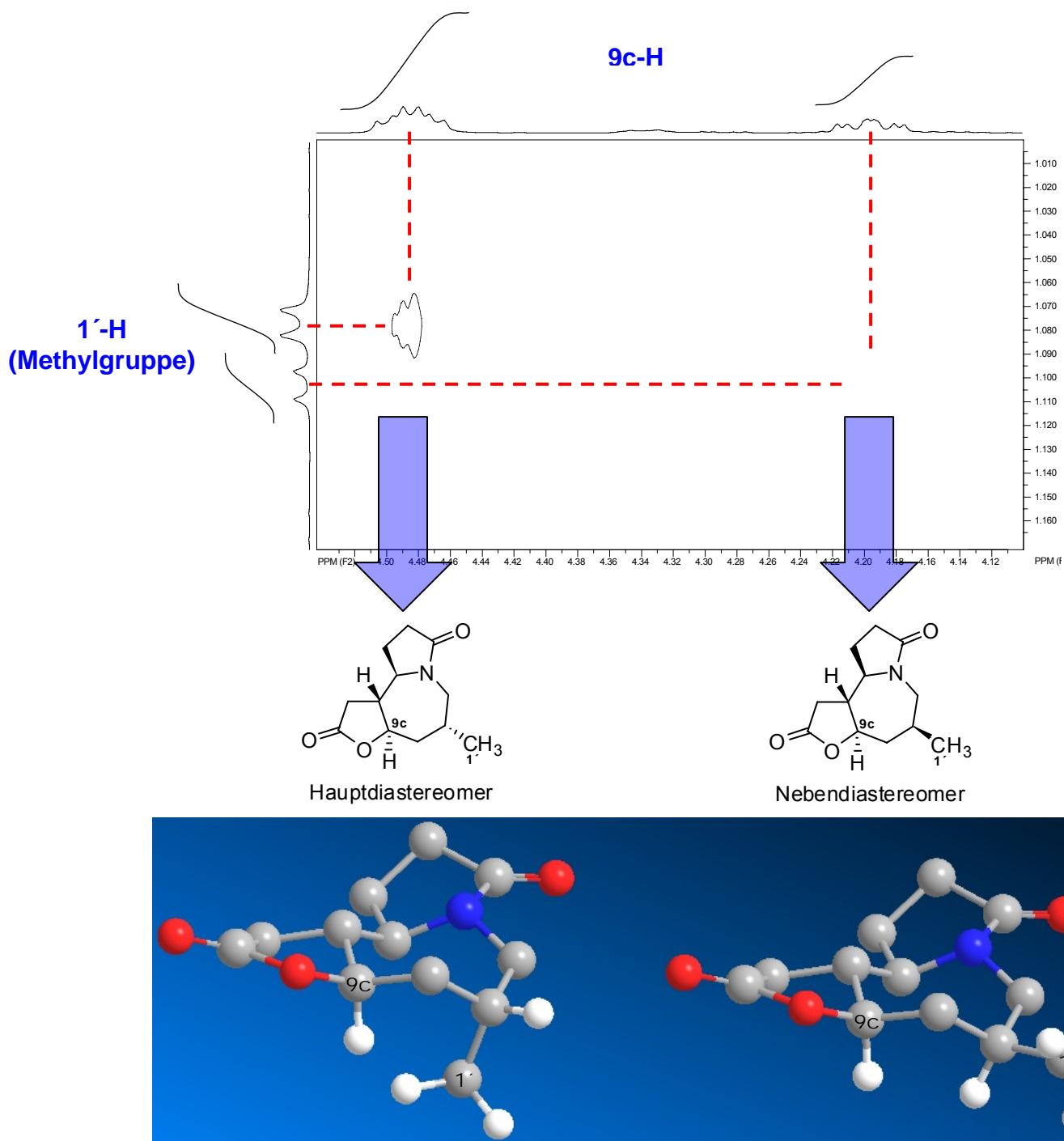


Abbildung 10. Identifizierung der Stereochemie der Methylgruppen mittels NOESY.

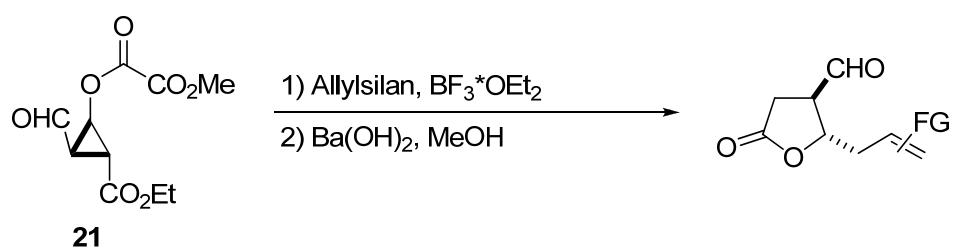
Betrachtet man das Modell des Azepamrings, so kann man erkennen, dass sich der Wasserstoff bei der Hydrogenierung von *epi*-95 erwartungsgemäß von der sterisch weniger anspruchsvollen konvexen Seite addiert haben muss.

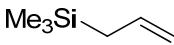
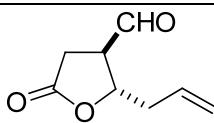
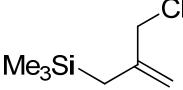
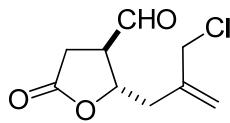
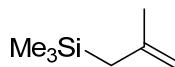
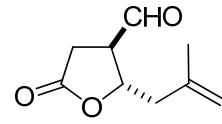
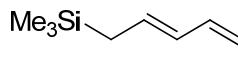
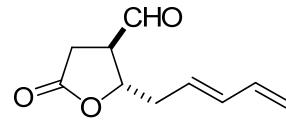
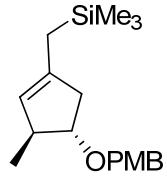
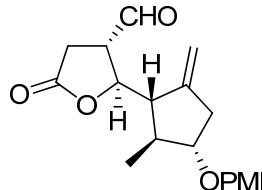
## 2 Versuche zur Darstellung vinyl-substituierter $\gamma$ -Butyrolactone

### 2.1 Hintergrund des Projektes

Die von *Reiser et al.* entwickelte Strategie zum Aufbau trans-substituierter  $\gamma$ -Butyrolactone beschränkte sich bislang vor allem auf die Einführung einer Allyl-Funktion am C-5 des Lactongerüstes. Sowohl lineare als auch cyclische Allylsilane addierten dabei problemlos an die Aldehydfunktion von Cyclopropan **21** und ermöglichen die Umlagerung zu den entsprechenden Lactonen (Tabelle 4).

*Böhm* berichtete 2001 im Rahmen seiner Dissertation zudem über die Möglichkeit, Mukaiyama-Aldol-Produkte von **21** in moderaten Ausbeuten zu lactonisieren. Verschiedene Trimethylsilylenolether wurden addiert und anschließend zu den entsprechenden Lactonen umgesetzt.<sup>56</sup>

**Tabelle 6.** Auswahl bisher dargestellter  $\gamma$ -Butyrolactone mit Allylsubstituenten.<sup>54,56,57</sup>

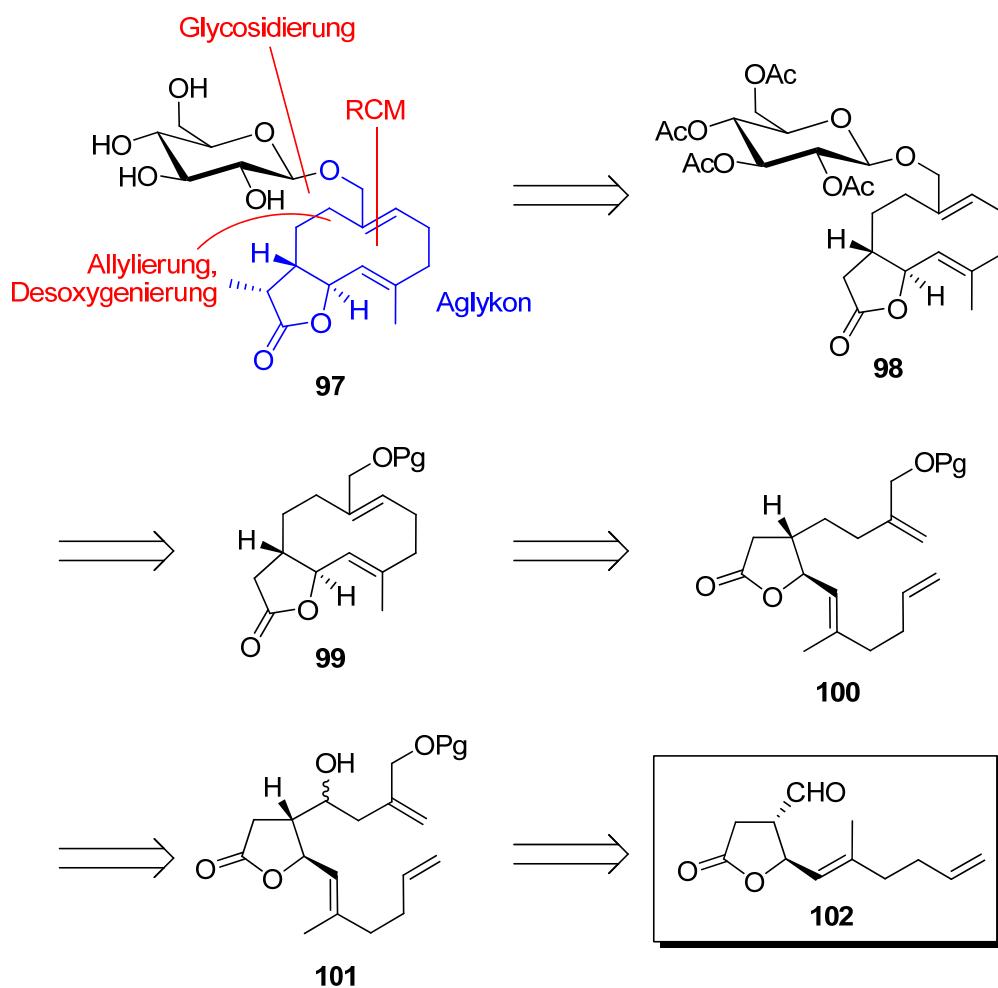
Allylsilan	Produkt	Ausbeute [%] (2 Schritte)
		63 <sup>a)</sup>
		55
		56 <sup>[54]</sup>
		80 <sup>[56]</sup>
		62 <sup>[57]</sup>

a) 69% bei Lactonisierung mit Triethylamin

Skaltsounis *et al.* publizierten 2008 die Isolierung des neuen Sesquiterpen Lactons **97** aus Extrakten von *Staehelina fruticosa*.<sup>58</sup> Diese Pflanze gehört innerhalb der Familie der Korbblütler zum Tribus der Disteln (*Cynareae*) und wächst fast nur auf der griechischen Insel Kreta. Bekanntester Vertreter dieser Rangstufe ist beispielsweise die Artischocke. Zur *Cynareae* Gattung *Staehelina* gehören etwa 7 Arten, deren Verbreitung ausschließlich den europäischen Mittelmeerraum umfasst.

Pflanzenteile dieser Gattung wurden bereits in der antiken Volksmedizin verwendet. Wässrige Auszüge der eng verwandten Art *Staehelina dubia* wurden beispielsweise als Antihypertensivum (Blutdrucksenker) angewendet.<sup>59</sup>

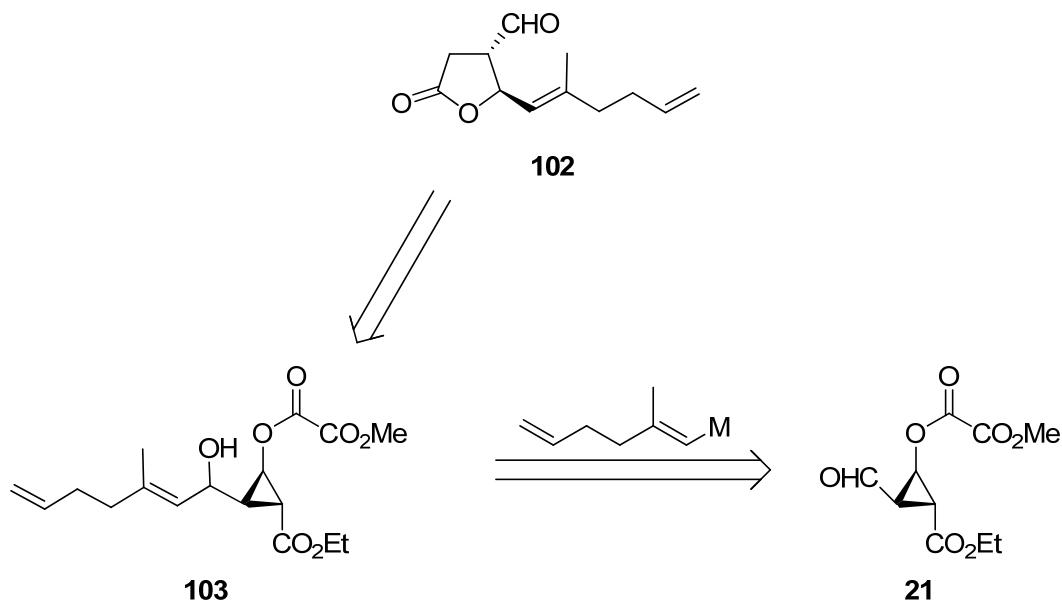
In der geplanten Syntheseroute (Schema 63) war zunächst vorgesehen, das Aglykon von **97** aufzubauen. Dieses sollte zuletzt  $\beta$  mit einem acetylierten Glucosebaustein verknüpft und würde nach Entschützung und  $\alpha$ -Methylierung der Lacton-Einheit das gewünschte Sesquiterpen Lacton **97** liefern. Der Aufbau des Aglykons **99** sollte über eine Ringschlussmetathese von **100** erfolgen, welches durch eine Desoxygenierungsreaktion von **101** zugänglich sein sollte. Als Schlüsselbaustein der Synthese dient das *anti*-substituierte  $\gamma$ -Butyrolacton **102**, in analoger Weise zur bisher verwendeten Strategie zur Darstellung von allylsubstituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen dargestellt werden sollte.



Schema 63. Retrosynthetische Betrachtung von **97**.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte daher versucht werden, die bisher verwendete Strategie zur Darstellung von allylsubstituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen auf die Einführung von Vinylsubstituenten auszuweiten.

Hierfür sollte als Schlüsselschritt ein vinylisches Metallorganyl an die Aldehydfunktion von Cyclopropan **21** addiert werden und der erhaltene Allylalkohol **103** unter Verwendung der bekannten Bedingungen über eine Retroaldol-Lactonisierungskaskade in das Lacton **102** überführt werden (Schema 64).

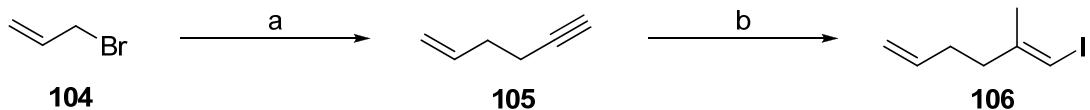


**Schema 64.** Darstellung des vinylsubstituierten  $\gamma$ -Butyrolactons **102**.

## 2.2 Einbringung des Vinylbausteins

## 2.2.1 Darstellung des Vinylbausteins

Zunächst wurde ein geeigneter vinylischer Baustein für die geplanten Additionsreaktionen gesucht. Als sinnvoll erschien es zunächst Alkin **105** darzustellen, welches über eine einfache Wurtz-Kupplung von Allylmagnesiumbromid mit 3-Chlorpropin erhalten werden konnte.<sup>60</sup> Die Einführung der benötigten Methylgruppe gelang anschließend mittels Carboaluminierung der terminalen Dreifachbindung von Alkin **105**. Die erhaltene Vinylaluminium Spezies wurde zuletzt durch Reaktion mit einer konzentrierten Lösung von Iod in THF *in situ* in das entsprechende Vinyliodid **106** überführt, welches durch Destillation in sehr hoher Reinheit erhalten werden konnte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) Mg, Et<sub>2</sub>O, r.t., 8h; (ii) 3-Chlorpropin, Et<sub>2</sub>O, -20°C, 40h; (iii) H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, r.t., 3h, 33%; b) (i) Me<sub>3</sub>Al, Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, <sup>i</sup>BuOH, DCM, Hexan, 0°C → r.t. 22h; (ii) I<sub>2</sub>, DCM, Hexan, THF, -20°C, 1h, 71%.

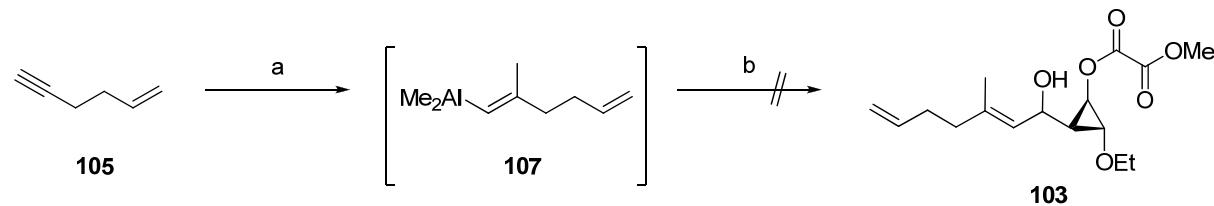
**Schema 65.** Darstellung des Vinyliodids **106**.

Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz ist die chemo- und regio- und stereoselektive Carbometallierung der terminalen Dreifachbindung. Dies gelang sehr gut unter Verwendung einer von *Lipschutz et al.* ausgearbeiteten Vorschrift zur Carboaluminierung von terminalen Olefinen.<sup>61</sup> *Lipschutz* erzielt im Vergleich zur klassischen Carboaluminierung von *Negishi*<sup>62</sup> deutlich höhere Stereo- und Regioselektivitäten bei einer vereinfachten Reaktionsdurchführung. Möglich wird dies durch den Zusatz von 10 mol% *iso*-Butanol und einem Ablauf der Reaktion in einem Dichlormethan/Toluol Gemisch bei 0°C bis Raumtemperatur. Als problemlos erwies sich der Wechsel des Trimethylaluminium Lösungsmittels von Toluol zu *n*-Hexan oder *n*-Heptan. Letztendlich stellte sich die Verwendung einer 2 molaren Lösung von

Trimethylaluminium in *n*-Hexan als günstigste Methode heraus, da das *n*-Hexan im Gegensatz zum *n*-Heptan deutlich einfacher vom Vinyliodid **106** durch Vakuumdestillation abgetrennt werden kann.

## 2.2.2 Versuche zur Addition der Vinylmetall-Komponente an Aldehyde

Bei der Auswahl geeigneter Metallorganyle galt es zu bedenken, dass Cyclopropan **21** ein sehr basenlabiles Gerüst aufweist. Zudem sind neben der Aldehyd-Funktion mit dem Ethyl- sowie dem Oxalester zwei weitere Stellen im Molekül vorhanden, die elektrophil mit Metallorganylen reagieren könnten. Es waren also möglichst wenig basische und aldehydselektive Metallorganyle notwendig um die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten zu vermeiden.



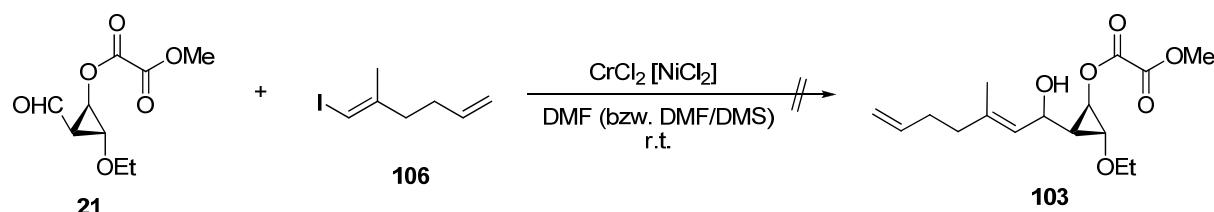
**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , ( $^1\text{BuOH}$ ), DCM / *n*-Hexan,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  r.t.; b) **21**, THF / DCM / *n*-Hexan,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$ .

**Schema 66.** Versuchte Addition von Vinylalan **107** an die Aldehydfunktion von **21**.

Zunächst wurde versucht, das Produkt der Carboaluminierung von Alkin **107** *in situ* an die Aldehydfunktion von Cyclopropan **21** zu addieren. Die Addition von Vinylaluminium-Bausteinen an Aldehyde ist bekannt und gut untersucht.<sup>63</sup> Bei deutlich geringerer Basizität geben Vinylalane eine signifikant höhere Stereoselektivität gegenüber Vinylgrignard oder Vinyllithium Reagenzien.<sup>b</sup> Die Vinylaluminium Spezies wurde analog wie unter Kapitel 2.2.1 beschrieben dargestellt und anschließend mit Cyclopropan **21** umgesetzt. Bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeichnete sich neben der Bildung mehrerer unpolarer Nebenprodukte auch ein Hauptprodukt ab. Die Rohausbeute war massenmäßig

leider nicht befriedigend. Aus etwa 500mg Aldehyd wurden nur knapp 400mg Produktgemisch erhalten, was bei Annahme eines reinen Allylalkohols einer Ausbeute von etwa 50% entspricht. Untersuchung der Rohmischung mittels NMR Spektroskopie war nur wenig hilfreich. Zu erkennen war jedoch, dass so gut wie kein Aldehyd mehr vorhanden war. Beim späteren Versuch, einen kleinen Teil des rohen Reaktionsproduktes kieselgelchromatographisch zu reinigen wurde leider eine Zersetzung des Hauptspots beobachtet. Daraufhin wurde versucht, das Rohprodukt ohne Aufreinigung basenvermittelt zu lactonisieren. Bei Verwendung von Triethylamin in Methanol konnte kein gewünschtes Produkt erhalten werden. Im Fall von Bariumhydroxid in Methanol konnte zunächst ein vielversprechendes neu gebildetes Produkt isoliert werden. Bei näherer Untersuchung mittels IR, NMR, und Massenspektroskopie stellte sich jedoch heraus, dass es sich definitiv nicht um das gewünschte vinylsubstituierte Lacton **102** handelt. Eine Addition des Vinylalans hatte wohl zwar stattgefunden, jedoch wurde nicht ganz klar an welche Stelle im Molekül. Zudem konnte definitiv eine C=C Doppelbindung zu viel beobachtet werden. Aufgrund der mageren Rohausbeute und den übrigen Problemen wurden jedoch die Versuche mit Vinylalananen eingestellt und die erhaltene Struktur nicht näher untersucht.

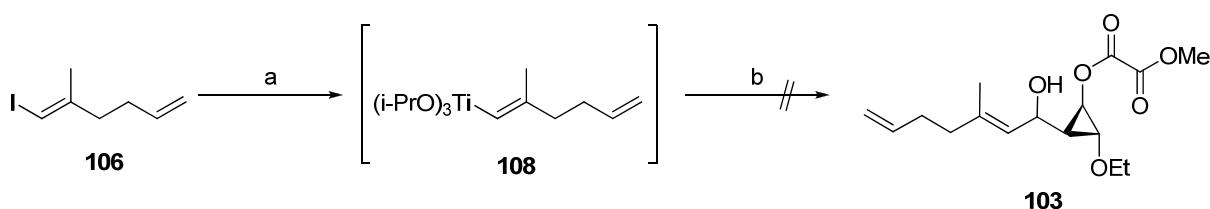
Vinyliche Chrom Reagenzien reagieren sehr chemoselektiv an die Aldehydfunktion bei Anwesenheit von anderen Carbonylgruppen. Mit der Kishi-Nozaki-Hiyama-Reaktion steht eine vor allem in der Synthese komplexer Moleküle<sup>64</sup> oft verwendete Methode zur Darstellung von Allylalkoholen zur Verfügung. Jedoch weist die Reaktion meist vergleichsweise schlechte Stereoselektivitäten auf. Dafür gilt die Methode als eine der mildesten und toleriert eine breite Palette an funktionellen Gruppen sowohl in der Aldehyd, als auch der Vinylhalogenid Spezies. Die Organochromverbindung wird üblicherweise in DMF oder DMSO aus einem Vinyliodid und Chrom(II)-chlorid erzeugt und *in situ* an den Aldehyd addiert. Erforderlich ist die Anwesenheit von katalytischen Mengen Nickel(II)-Salzen.<sup>65</sup> Die Reaktion erfordert sehr trockene und sauerstofffreie Bedingungen, da das Chrom(II)-chlorid äußerst leicht zu Chrom(III) oxidiert wird.



### Schema 67. Versuche zur Kishi-Nozaki-Hiyama Kupplung.

Versuche, die Kishi-Nozaki-Hiyama Methode auf das vorliegende Problem anzuwenden scheiterten. Das während der Reaktion in DMF entstandene und mittels Dünnschichtchromatographie beobachtete Hauptprodukt konnte leider nicht isoliert werden. Als Grund wird eine Komplexbildung mit den anwesenden Chromsalzen vermutet wodurch eine Isolierung des entstandenen Produkts aus der wässrigen Phase erschwert wird. Auch der Zusatz von guten Komplexbildnern wie Serin oder EDTA bei der wässrigen Aufarbeitung führte nicht zum gewünschten Erfolg. Lediglich sehr geringe Mengen eines nicht weiter identifizierten Produktgemisches wurden isoliert. Die nähere Untersuchung des erhaltenen Gemisches mittels NMR zeigte hauptsächlich Signale im Alkylbereich, jedoch keine Hinweise auf ein Vorhandensein von olefinischen Protonen. Keine Veränderung brachte auch der Versuch, die Reaktion in einem DMF/DMS Gemisch<sup>65c</sup> durchzuführen.

Eine ausgesprochen gute Chemoselektivität gegenüber Aldehyden bieten auch vinylische Triisopropyl-Titan Verbindungen.<sup>66</sup> Allerdings liegt der Nachteil meist in der bescheidenen Diastereoselektivität im Vergleich zu beispielsweise Lithiumorganylen.<sup>66b</sup> Die Titanorganyle werden allgemein über einen Lithium/Titan Austausch aus den entsprechenden Vinylhalogeniden gewonnen und dann ohne weitere Isolierung *in situ* mit den entsprechenden Aldehyden zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsführung bei Temperaturen von unter -60°C ist notwendig, da die Titanorganyle sonst relativ schnell reduktiv zu den entsprechenden Dimerisierungsprodukten reagieren.<sup>66a</sup>



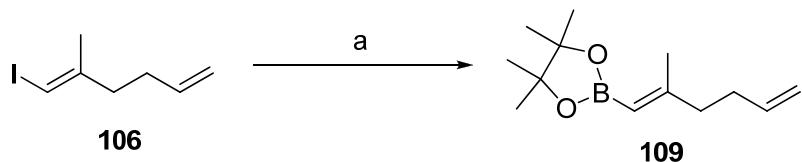
**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) *n*-BuLi, THF, Hexan, -78°C, 5 Min.; (ii) ClTi(O'Pr)3, THF, Hexan, -78°C, 15 Min.; b) 21, THF, Hexan, -78°C, 30 Min.

**Schema 68.** Versuchte Addition mit Vinyl-Titanat 108.

Diese Reaktion lieferte kein eindeutiges Produkt. Bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie konnte zunächst die Bildung mehrerer Produkte und ein Verschwinden des Startmaterials beobachtet werden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Quenching der Reaktionsmischung bei -78°C und anschließender Extraktion. Erneut konnte rein massentechnisch nur sehr wenig Rohprodukt erhalten werden und die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte unerwartet wieder einen deutlichen Spot auf Höhe des ursprünglich eingesetzten Aldehyds 21. Die nähere Betrachtung des erhaltenen Produkts mittels NMR lieferte jedoch trotz vorhandenen Aldehyd-Signale keine Hinweise auf das Vorhandensein von Startmaterial 21. Viel wahrscheinlicher ist eine Öffnung des Cyclopropans und die Bildung verschiedener Produkte. Auf eine kieselgelchromatographische Reinigung wurde aufgrund der vielen verschiedenen gleichzeitig entstandenen Produkte verzichtet. Als Problem könnte sich auch durch die Verwendung von Butyllithium ergeben haben. Obwohl die stark basische und nucleophile Komponente im Vergleich zum Vinyliodid unterstöchiometrisch zugegeben wurde, könnte es durchaus sein, dass nur ein Teil davon abreagiert ist und ein anderer Teil unerwünschte Reaktionen mit dem basenlabilen Cyclopropan 21 eingegangen ist. Vorstellbar ist zumindest eine Addition eines *n*-Butylanions an den Ethylester oder den noch elektrophileren Oxalester.

Im Rahmen der Betreuung einer Forschungspraktikantin wurden nebenher weitere zunächst erfolgversprechende Versuche mit Vinyl-Borestern unternommen. Der entscheidende Vorteil hierbei war die Tatsache, dass mit Borester 109 ein isolierbares und leicht aufzureinigendes Vinylnucleophil dargestellt werden konnte und nicht wie in den voran gegangenen Versuchen *in situ* erzeugt werden musste. Dies ermöglichte eine deutlich bessere Reaktionskontrolle durch die Gewissheit, das entsprechende Nucleophil ohne etwaige Nebenprodukte einsetzen zu können.

Zunächst wurde Borester **109** in Anlehnung an eine von Lautens *et al.*<sup>67</sup> verwendete Methode, ausgehend von Vinyliodid **106** dargestellt (Schema 69).



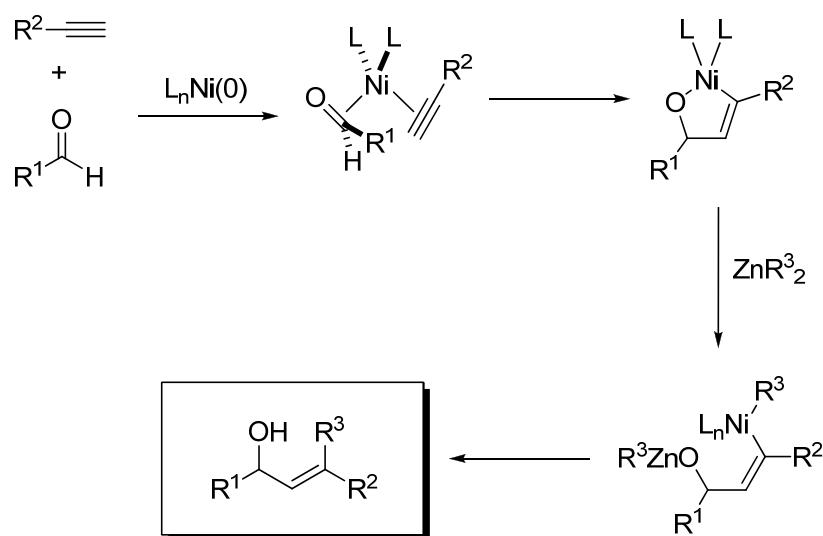
**Reagenzien und Bedingungen:** a) (i) *n*-BuLi, B(O*i*Pr)<sub>3</sub>, THF, Toluol, Hexan, -78°C, 30 Min.; (ii) Pinacol, THF, Toluol, Hexan, -78°C → r.t., 18 h, 61%.

**Schema 69.** Darstellung von Vinylborester **109**.

Der erhaltene Vinylborester **109** konnte mittels Kieselgelchromatographie aufgereinigt und vollständig charakterisiert werden. Vinylische Borverbindungen reagieren normalerweise bei erhöhten Temperaturen mit Aldehyden. Dies geschieht meist ohne Verwendung eines Lösungsmittels. Dennoch wurde zunächst versucht, Aldehyd **21** unter deutlich milderen Bedingungen in kleinen Testansätzen mit THF bzw. DCM als Lösungsmittel mit Vinylborester **109** zur Reaktion zu bringen. Auch nach 24 Stunden bei Raumtemperatur zeige sich bei der dünnenschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktionsmischung keine Abnahme der Startmaterialien. Daraufhin wurde Cyclopropan **21** zusammen mit Vinylborester **109** in der Schmelze zur Reaktion gebracht. Nachdem nach 60 Minuten und etwa 100°C keine Veränderung zu beobachten war und kein neues Produkt entstand, wurde die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach dieser Zeit war kein Eduktspot mehr erkennbar. Bei der dünnenschichtchromatographischen Kontrolle konnte lediglich die Bildung eines sehr unpolaren Produktgemisches beobachtet werden. Auch die Reaktionsdurchführung in der Mikrowelle bei kürzerer Reaktionsdauer und erhöhter Temperatur führte nicht zum gewünschten Erfolg. Aufgrund der fraglichen Stabilität des verwendeten Aldehyds bei den anzuwendenden Temperaturen und der ausbleibenden Reaktion bei niedrigeren Temperaturen in Lösung wurde auf weitere Versuche verzichtet.

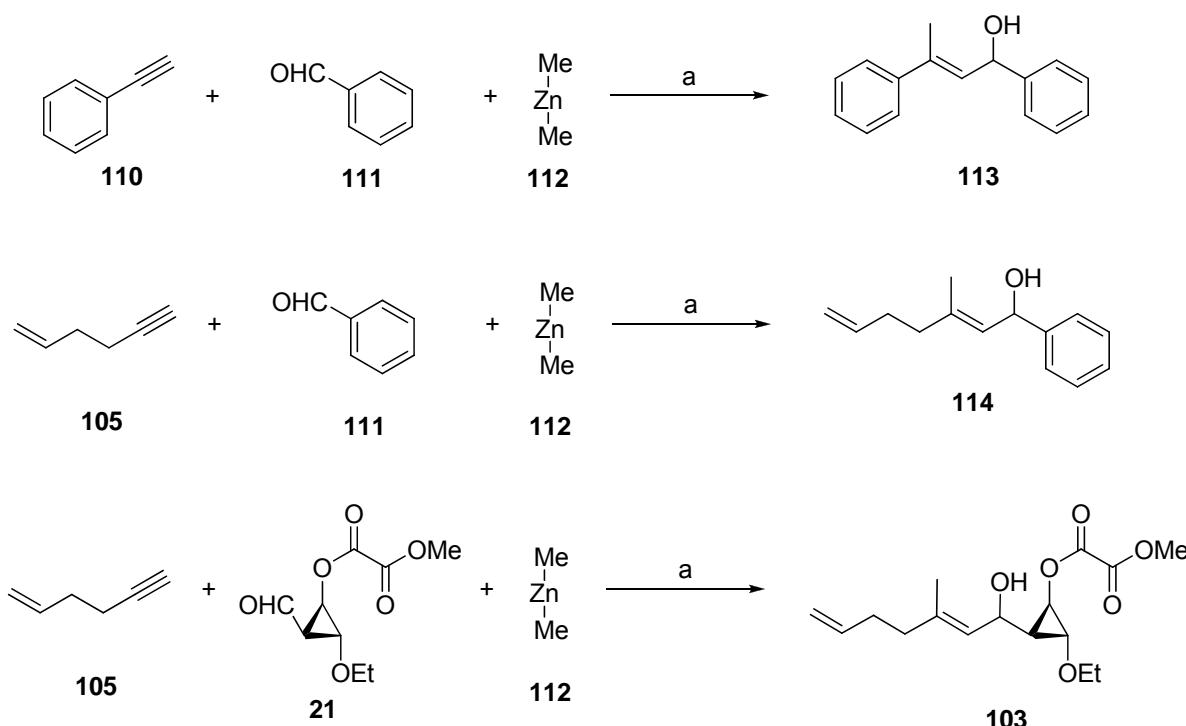
Montgomery *et al.* veröffentlichten 1997 eine unter Nickel-Katalyse ablaufende Dreikomponenten Kupplung von Aldehyden mit Alkinen und Zinkorganylen.<sup>68</sup> Reizvoll erschien hier die Möglichkeit die Carboaluminierung von Alkin **105** als

separaten Reaktionsschritt zu umgehen und somit eine Stufe in der Synthesesequenz einzusparen. Deutlich wird dies am vorgeschlagenen Mechanismus der Reaktion. Nickel(0) geht hierbei zunächst eine oxidative Cyclisierung mit dem Aldehyd und dem Alkin unter Bildung einer oxametallocyclischen Zwischenstufe ein. Die darauffolgende Transmetallierung mit einer Dialkylzink-Verbindung und reduktive Eliminierung führt zur Ausbildung des Allylalkohols (Schema 70).



**Schema 70.** Vorgeschlagener Mechanismus von *Montgomery*.<sup>68</sup>

Die Reaktion erfordert sehr trockene und absolut sauerstofffreie Bedingungen. Um die Durchführbarkeit der beschriebenen Methode zu testen, wurde neben der eigentlichen Reaktion eine funktionierende Reaktion aus der Veröffentlichung nachvollzogen. Zudem wurde die Reaktion mit Alkin **105** und Benzaldehyd getestet. In beiden Testansätzen konnten die gewünschten Produkte in befriedigender Ausbeute erhalten werden. Bei Verwendung von Aldehyd **21** und Alkin **105** hingegen zeichnete sich zwar ebenfalls ein sehr deutliches Hauptprodukt ab welches sich jedoch nach kieselgelchromatographischer Reinigung als Zersetzungspunkt von **21** herausstellte.

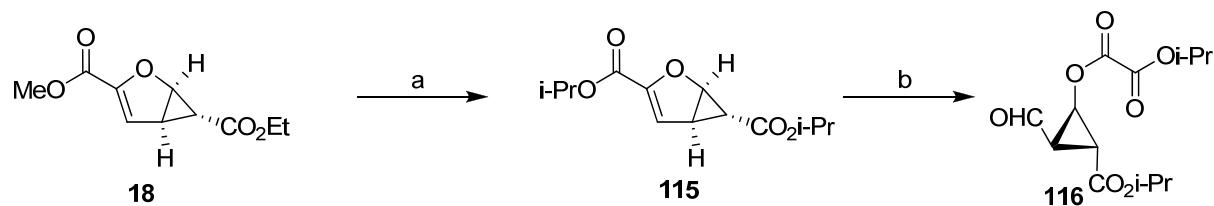


**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 0.25h bis 1h, 32% für 113, 41% für 114, 0% für 103.

**Schema 71.** Versuche zur Dreikomponentenkupplung von *Montgomery et. al.*.

Alle weiteren Versuche, Aldehyd **21** zu vinylieren wurden daraufhin eingestellt. Als problematisch zeichnete sich mit der Aldehydfunktion sowie dem Ethyl- und Oxalylmethylester das Vorhandensein von drei konkurrierenden nucleophilen Stellen ab. Ein Austausch der Methoxygruppe vom Oxalester sowie dem Ethylester gegen den sterisch anspruchsvolleren *iso*-Propylester sollte die Reaktivität der beiden Stellen herabsetzen und somit die relative Reaktivität der Aldehydfunktion erhöhen.

Realisiert werden konnte dies durch eine Umesterung von Cyclopropan **20** mit Titan-tetraisopropylat<sup>69</sup> und der anschließenden Ozonolyse zum Cyclopropanaldehyd **116** in guten Ausbeuten.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $Ti(O^iPr)_4$ ,  $^iPrOH$ ,  $0^\circ C \rightarrow$  r.t., 4d, 82%; b) (i)  $O_3$ , DCM,  $-78^\circ C$ ; (ii) DMS, DCM,  $-78^\circ C \rightarrow$  r.t., 71%.

**Schema 72.** Darstellung von Cyclopropanaldehyd **116**.

Der Versuch, Cyclopropanaldehyd **116** analog wie in Schema 64 gezeigt mit Vinylalan **107** reagieren zu lassen zeigte keinen Erfolg und lieferte lediglich ein vergleichbares Gemisch aus Zersetzung- und Nebenprodukten wie in der vorangegangenen Reaktion von Aldehyd **21** mit Vinylalan **107**. Zu beobachten war jedoch, dass die Reaktion deutlich langsamer ablief. Bei Verwendung von Aldehyd **21** war bereits nach etwa 3 bis 4 Stunden bei Temperaturen von -78°C bis -10°C kein Startmaterial mehr erkennbar wohingegen im vorliegenden Fall bei der dünnenschichtchromatographischen Kontrolle auch nach 24 Stunden bei Raumtemperatur noch Startmaterial erkennbar war. Erst nach 4 Tagen war kein Startmaterial mehr erkennbar und die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet. Ebenfalls der Versuch, Vinylalan **107** über *in situ* erzeugte  $Ti(O^iPr)_4$  Komplexe mit BINOL an Aldehyd **116** zu addieren<sup>70</sup> schlug fehl und lieferte lediglich die üblichen Zersetzungspprodukte.

Zum Einen zeigte sich deutlich, dass die Umesterung des Methyl- und Ethylesters zu den *iso*-Propylestern ein deutlich stabileres Cyclopropanaldehyd **116** erzeugt hat, da die Zersetzung des Startmaterials deutlich langsamer ablief und erst bei höheren Temperaturen beobachtet werden konnte. Dass eine Addition an die Aldehydfunktion von **21** (bzw. **116**) prinzipiell möglich ist, zeigen die Versuche mit Vinylalan **107** wo mittels NMR zumindest eine erfolgte Addition (mit anschließender Eliminierung) stattgefunden haben muss. Weitere Untersuchungen wären hierzu nötig, um eine Addition des Vinylbausteins zu erreichen und somit einen Zugang zu vinylsubstituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen zu erreichen. Mit der erfolgreichen Darstellung von **102** hätte man ein erfolgversprechendes Ausgangsmaterial zur Darstellung von Sesquiterpenlacton **97** in der Hand.

## Literatur

---

- <sup>1</sup> Wong, M. *La Médecine chinoise par les plantes* **1976**, Le Corps a Vivre series, Éditions Tchou.
- <sup>2</sup> Greger, H. *Planta Med.* **2006**, 72, 99.
- <sup>3</sup> © plj.johnny (Autor) / www.flickr.com (Creative Commons Lizenz)
- <sup>4</sup> Rinner, B.; Siegl, V.; Pürstner, P. *Anticancer Res.* **2004**, 24, 495.
- <sup>5</sup> Kaltenegger, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchhauser H.; Kählig, H. P.; Hofer, O. *Phytochemistry* **2003**, 63, 803.
- <sup>6</sup> Liao, J. F.; Shi, C. C.; Chen, S. Y.; Fu, Y. T.; Chen, C. F. *J. Ethnopharmacol.* **1997**, 57, 57.
- <sup>7</sup> Chung, H. S.; Hon, P. M.; Lin, G.; But, P. P. H.; Dong, H. *Planta Med.* **2003**, 69, 914.
- <sup>8</sup> Xu, Y.-T.; Hon, P.-M.; Jiang, R.-W.; Cheng, L.; Li, S.-H.; Chan, Y.-P.; Xu, H.-X.; Shaw, P.-C.; But, P. P.-H. *J. Ethnopharm.* **2006**, 108, 46.
- <sup>9</sup> Lin, G.; Chung, H. S.; Hon, P. M.; Dong, H., But, P. P. H. *US Patent* 6992078.
- <sup>10</sup> Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res.* **1985**, 334, 33.
- <sup>11</sup> Maruyama, M.; Takeda, K. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **1994**, 107, 105.
- <sup>12</sup> Williams, D. R.; Reddy, J. P.; Amato, G. S. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 6417.
- <sup>13</sup> Gurjar, M. K.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 295.
- <sup>14</sup> Agrofoglio L. A.; Jacquinet J.-C.; Lancelot G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1411.
- <sup>15</sup> Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 739.
- <sup>16</sup> Torssell, S.; Wanngren, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4246.
- <sup>17</sup> Zanatta, S.D. *Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 963.
- <sup>18</sup> (a) Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1315; (b) Chor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, S.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 260.
- <sup>19</sup> (a) Weisser, R.; Yue, W.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5353; (b) Dissertation Roland Weisser, Universität Regensburg **2006**.
- <sup>20</sup> Diplomarbeit Sebastian Sörgel, Universität Regensburg **2002**.
- <sup>21</sup> Dissertation Regis Delatouche, Universität Regensburg **2008**.
- <sup>22</sup> Lieber, E.; Ramachandran, J. *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 101.
- <sup>23</sup> Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am Chem. Soc.* **2005**, 127, 11505.
- <sup>24</sup> Bachelorarbeit Quirin Kainz, Universität Regensburg **2008**.
- <sup>25</sup> Aïssa, C *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 360.
- <sup>26</sup> Xu, D. D.; Waykole, L.; Calianni, J. V.; Ciszewski L.; Lee, G. T.; Liu, W.; Szewczyk, J.; Vargas, K.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 859.

- 
- <sup>27</sup> (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; (d) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1179.
- <sup>28</sup> Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6679.
- <sup>29</sup> Kabalka, G. W.; Yu S.; Li, N.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5455.
- <sup>30</sup> Für einen generellen Überblick der Ozonolyse von komplexen organischen Molekülen: Van Ornum, S. G.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2990.
- <sup>31</sup> Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 87, 745.
- <sup>32</sup> Geletneky, C.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1625.
- <sup>33</sup> Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.
- <sup>34</sup> Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
- <sup>35</sup> Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.
- <sup>36</sup> Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 83.
- <sup>37</sup> Rühlmann, K. *Synthesis* **1971**, 5, 236.
- <sup>38</sup> Diplomarbeit Florian Sahr, Universität Regensburg, **2005**.
- <sup>39</sup> Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245.
- <sup>40</sup> Masson, G.; Cividino, P.; Py, S. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2367.
- <sup>41</sup> Riber, D.; Skydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 229.
- <sup>42</sup> Für eine ausführliche Diskussion der in Frage kommenden Methoden siehe Kapitel 1.3.2 (Hydroborierung der Allylseitenkette).
- <sup>43</sup> Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4081.
- <sup>44</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.: „*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*”, New Jersey **2007**, S. 904.
- <sup>45</sup> Casiraghi, G.; Rassu, G.; Spanu, P.; Pinna, L.; Ulgheri, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3397.
- <sup>46</sup> Mane, S. R. T.; Kumar, A.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3284; Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shinde, V. S.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4667; Dhavale, D. D.; Saha, N. N.; Desai, V. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7482; Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1356;
- <sup>47</sup> (a) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9528; (b) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett* **2006**, 16, 2664.
- <sup>48</sup> Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356.
- <sup>49</sup> Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4295.
- <sup>50</sup> Olivio, H. F.; Tovar-Miranda, R.; Barragán E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3287.
- <sup>51</sup> Shotwell, J. B.; Sealy, J. M.; Flowers R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5251.

---

<sup>52</sup> Mildenberger, J.: „*Anton Trutmanns 'Arzneibuch', Teil II: Wörterbuch*“, Würzburg **1997**, Band V, S. 2285.

<sup>53</sup> Das „Angiotensin Converting-Enzyme“ (ACE) ist beteiligt an der Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes und Blutdrucks im menschlichen Körper. Eine Blockade (Inhibition) des Enzyms bewirkt zum Einen eine Vasodilatation („Entspannung“) von Blutgefäßen und führt zum Anderen zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Salzen über die Nieren was letztendlich beides in einer Herabsenkung des Blutdrucks resultiert.

<sup>54</sup> Dissertation Eva Jezek, Universität Regensburg, **2005**.

<sup>55</sup> (a) Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 107; (b) Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

<sup>56</sup> Dissertation, Claudius Böhm, Universität Regensburg, **2001**.

<sup>57</sup> Kalindindi, S.; Jeong, W. B.; Schall, A.; Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6361.

<sup>58</sup> Kotsos, P. M.; Aligiannis, N.; Myrianthopoulos, V.; Mitaku, S.; Skaltsounis, L. J. *Nat. Prod.* **2008**, 71, 847.

<sup>59</sup> Agelet, A.; Vallès, J. *Ethnopharmacol.* **2005**, 96, 429.

<sup>60</sup> Priebe, H.; Hopf, H. *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 635.

<sup>61</sup> Lipschutz, B. H.; Butler, T.; Lower, A.; Servesko, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3737.

<sup>62</sup> (a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596; (b) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252; (c) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; King, A. O.; Okukado, N. *Synthesis* **1979**, 7, 501.

<sup>63</sup> (a) Newman, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4571; (b) Spino, C.; Granger, M.-C.; Boisvert, L.; Beaulieu, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4183; (c) Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T. M.; Boisvert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13312.

<sup>64</sup> (a) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162; (b) Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2735; (c) Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205.

<sup>65</sup> (a) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281; (b) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991; (c) Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2735; (d) Henderson, J. A.; Jackson, K. L.; Phillips, A. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 5299.

<sup>66</sup> (a) Boeckman, R. K.; O'Connor, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3271; (b) Schick, H.; Spanig, J.; Mahrwald, R.; Bohle, M.; Reiher, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 48, 5579.

<sup>67</sup> Tseng, N.-W.; Mancuso, J.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5338.

<sup>68</sup> Oblinger, E.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9065.

<sup>69</sup> Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis* **1982**, 138.

<sup>70</sup> Biradar, D. B.; Gau, H.-M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 499.

## C. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeines

#### **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte an den Geräten der NMR-Abteilung der Fakultät für Chemie und Pharmazie (Universität Regensburg). Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in [ppm].

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$**  wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 und Bruker Avance 600 (600 MHz) und Bruker Avance 600-Kryo. Die Kalibrierung erfolgte auf Chloroform-d<sub>1</sub> (7.26 ppm) oder Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (2.49 ppm) als interner Standard. Die Auswertung der Spektren erfolgte nach 1. Ordnung, die Kopplungskonstanten  $J$  wurden in Hertz [Hz] angegeben. Für die Zuordnung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, sept = septett, bs = breites Singulett, bd = breites Duplett. Die Integrale wurden als relative Anzahl von Protonen angegeben.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$**  wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker Avance 200 (50.3 MHz, Indien) und Bruker Avance 300 (75.5 MHz). Die Kalibrierung erfolgte auf Chloroform-d<sub>1</sub> (7.26 ppm) oder Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (2.49 ppm) als interner Standard.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Büchi SMP 20 im Silikonölbad bestimmt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

**Infrarot-Spektren** wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series aufgenommen. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Pressling und flüssige Proben als Film zwischen Natriumchlorid-Platten gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in [cm<sup>-1</sup>].

**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.

**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 Messzelle bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in [g/100mL].

**Dünnschichtchromatogramme** (DC) wurden auf DC-Aluminiumfolien (Merck) mit Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm, hergestellt. Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm oder Entwicklung mit Iod, Anisaldehyd (AA), Ninhydrin(NH), Dragendorff-Reagenz (DM) oder Vanillin-Schwefelsäure (Van).

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

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

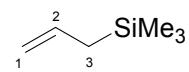
Sämtliche **Reagenzien für die Synthese** wurden, wenn nicht anders angegeben, in der kommerziell erhältlichen Reinheit verwendet.

Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- und hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten und dreimal im Vakuum ausgeheizten Gefäßen (jeweils ca. 3 Minuten bei 0.01 mmbar und 600°C) und unter vorgetrocknetem Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Zur Kühlung auf Temperaturen von unter -40 °C wurde ein Kryostat Haake EK 90 bzw. eine Kältemischung aus Trockeneis/Isopropanol (bis -78 °C) verwendet.

## 2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten

### 2.1 Darstellung wichtiger Reagenzien

#### 2.1.1 Allylsilane

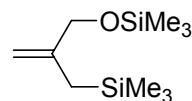


117

**Allyltrimethylsilan:**<sup>1</sup>

In einem trockenen 2-L-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Intensivkühler und KPG-Rührer wurden 72.9 g (3.0 mol, 1.5 eq., MG = 24.31 g/mol) trockene Magnesiumspäne in 200 mL Diethylether vorgelegt. Nach dem Anspringen der Grignard-Reaktion mit Hilfe einer einmaligen Zugabe von 10 mL Allylbromid wurde der leicht siedenden Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 75 Minuten eine Lösung von 190 mL (2.2 mol, 1.1 eq., MG = 120.98 g/mol,  $\rho$  = 1.43 g/cm<sup>3</sup>) Allylbromid und 253 mL (2.0 mol, 1 eq., MG = 108.64 g/mol,  $\rho$  = 0.859 g/cm<sup>3</sup>) Trimethylsilylchlorid in 200 mL Diethylether (abs.) langsam zugetropft so dass die Reaktion dabei ständig leicht siedet. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktion noch für 3.5 Stunden zum Sieden erhitzt ( $T_{\text{Bad}} = 80^{\circ}\text{C}$ ) und schließlich mit 200 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht. Die organische Phase wurde mit 50 mL H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Rohmischung wurde zunächst über eine verspiegelte Vigreux-Kolonne vom Lösungsmittel befreit und anschließend über eine Spaltrohrkolonne fraktionierend destilliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.79 (m, 1H, 2-H), 4.83 (m, 2H, 1-H), 1.51 (dt,  $J$  = 8.2, 1.1 Hz, 2H, 3-H), 0.01 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.37 (C-2), 112.52 (C-1), 24.66 (C-3), -2.09 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

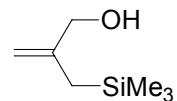


118

**3-Trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyloxy)methyl]-propen:<sup>2a</sup>**

Ein ausgeheizter, mit Argon gespülter 2 L Dreihalskolben, versehen mit Rührfisch, Tropftrichter mit Druckausgleich, Septum und einem Hahn, wurde mittels einer Transferkanüle mit 430 mL einer 2.5 M Lösung *n*-Butyllithium (1.08 mol, 2.7 eq., MG = 64.06 g/mol,  $\rho$  = 0.68 g/cm<sup>3</sup>) in Hexan versetzt. Überschüssiges Hexan wurde im Vakuum abgezogen, das konzentrierte *n*-Butyllithium in 500 mL Diethylether aufgenommen und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 160 mL (1.07 mol, 2.7 eq., MG = 116.21 g/mol,  $\rho$  = 0.78 g/cm<sup>3</sup>) TMEDA (abs.) wurden 34 mL (0.40 mol, 1.0 eq., MG = 72.11 g/mol,  $\rho$  = 0.852 g/cm<sup>3</sup>) des zuvor über wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrockneten Methylalkohols zugetropft, wobei der dabei entstehende Niederschlag in 350 mL THF (abs.) gelöst wurde. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Bildung des Dianions (stark dunkelrote Färbung) 62 h im auftauenden Eisbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -30 °C abgekühlt, mit 230 mL (1.82 mol, 5.6 eq., MG = 108.64 g/mol,  $\rho$  = 0.86 g/cm<sup>3</sup>) Trimethylsilylchlorid versetzt, fünf Minuten in der Kälte und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zusammen mit 1.5 L Diethylether in einen 4 L Kolben überführt und dann langsam mit 1 L ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequencht. Nach dem Abtrennen der organischen Phase, wurde die wässrige Phase mit 1.5 L Diethylether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und nacheinander mit 1 L H<sub>2</sub>O, zweimal mit je 1 L ges. CuSO<sub>4</sub>-Lösung und dann einmal mit 400 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Vakuumdestillation mittels Vigreux-Kolonne (5 mbar, 58-60 °C) erhielt man 36.24 g (0.17 mol, 43 % der theoretischen Ausbeute) Allylsilan **118** als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.91 (m, 1H, vinyl. CH<sub>2</sub>), 4.63 (m, 1H, vinyl. CH<sub>2</sub>), 3.95 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub>), 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 0.13 (s, 9H, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.02 (s, 9H, CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

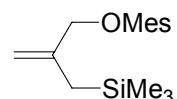


119

**2-[(Trimethylsilyl)methyl]-prop-2-en-1-ol:**<sup>2a</sup>

Eine Lösung von 17.0 g (0.08 mol, 1 eq., MG = 216.47 g/mol) 3-Trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyloxy)methyl]-propen **118** in 130 mL THF wurde mit 36 mL 1N wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 3.5 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die zuvor mit etwa 3.5 g festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisierte Reaktionsmischung wurde mit 50 mL H<sub>2</sub>O und 50 mL Diethylether versetzt und die wässrige Phase mit 50 mL Ether gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach einer Aufreinigung mittels Vakuumdestillation erhielt man bei 50 °C und 0.1 mbar 6.98 g (0.05 mol, 63 % der theoretischen Ausbeute) Alkohol **119** als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.89 (m, 1H, vinyl. CH<sub>2</sub>), 4.65 (m, 1H, vinyl. CH<sub>2</sub>), 3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 0.01 (s, 9H, CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



120

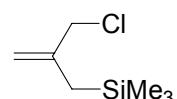
**2-[(Trimethylsilyl)methyl]-2-propenyl Methansulfonsäureester:**<sup>2b,c</sup>

6.88 g (48 mmol, 1 eq., MG = 144.29 g/mol) 2-[(Trimethylsilyl)-methyl]-prop-2-en-1-ol **119** wurden mit 20 mL (144 mmol, 3.0 eq., MG = 101.19 g/mol, ρ = 0.73 g/cm<sup>3</sup>) Triethylamin in 130 mL DCM (abs.) gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 7.5 mL (96 mmol, 2.0 eq., MG = 114.55 g/mol, ρ = 1.47 g/cm<sup>3</sup>) Methansulfonsäurechlorid, in 70 mL DCM (abs.) über einen Zeitraum von fünf Minuten zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL H<sub>2</sub>O gequencht und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige

Phase wurde dreimal mit DCM ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Die Reinigung erfolgte mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel PE/Aceton 95:5) und lieferte 6.40 g (28.8 mmol, 60 % der theoretischen Ausbeute) Methansulfonsäureester **120** als farblose Flüssigkeit.

$R_f$  (PE/Aceton 4:1, Vanillin) = 0.16.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.04 (m, 1H, vinyl. H), 4.86 (s, 1H, vinyl. H), 4.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -OMes), 3.02 (s, 3H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 0.06 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).



**121**

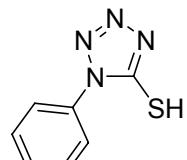
**2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen:**<sup>2c</sup>

6.40 g (29 mmol, 1 eq., MG = 222.38 g/mol) 2-[(Trimethyl-silyl)methyl]-2-propenyl Methansulfonsäureester **120** wurden unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in 90 mL THF (abs.) gelöst und nach Zugabe von 3.69 g (87 mmol, 3.0 eq., MG = 42.39 g/mol) frisch getrocknetem Lithiumchlorid (getrocknet bei 0.1 mbar, 250 °C, 20 min.) über Nacht bei 40 °C Ölbadtemperatur gerührt. Die im Eisbad abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 90 mL gesättigter NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Destillation bei verminderter Druck (18 mbar, 69-75 °C) und lieferte 2.60 g (16 mmol, 55 % der theoretischen Ausbeute) Allylchlorid **121** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.01 (m, 1H, vinyl. H), 4.76 (m, 1H, vinyl. H), 3.97 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 1.69 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), 0.05 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). –

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143.07 (quartäres vinyl. C), 112.32 (vinyl.  $\text{CH}_2$ ), 49.95 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 23.67 ( $\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ), -0.05 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

## 2.1.2 Sulfone



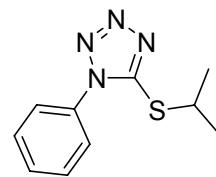
31

### 1-Phenyl-5-thiol-1*H*-tetrazol:<sup>3</sup>

24.38 g (375 mmol, 1.5 eq., MG = 65.01 g/mol) Natriumazid wurden in 500 mL Wasser gelöst und nach Zugabe von 30 mL Phenylisothiocyanat (250 mmol, 1 eq., MG = 135.19 g/mol,  $\rho = 1.13 \text{ g/cm}^3$ ) für 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die klare Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und einmal mit 250 mL Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit ca. 35 mL konzentrierter Salzsäure auf pH 2 gebracht wobei ein weißer Feststoff ausfiel der abgesaugt und viermal mit wenig Eiswasser gewaschen wurde und am Vakuum getrocknet wurde. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurden 33.86 g (190 mmol, 76 % der theoretischen Ausbeute) Thiol **31** als farblose Kristalle erhalten.

Schmelzpunkt 146°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO):  $\delta = 7.88$  (m, 2H, aromatische H's), 7.60 (m, 3H, aromatische H's). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, DMSO):  $\delta = 163.43$  (C<sub>quart</sub>, Tetrazol), 133.86 (C<sub>quart</sub>, aromat.) 129.57 / 129.18 / 124.37 (CH, aromat.).



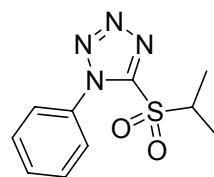
32

**1-Phenyl-5-(isopropylthio)-1H-tetrazol:<sup>4</sup>**

10.0 g (56.1 mmol, 1.1 eq., MG = 178.21 g/mol) Thiol **31** wurden zusammen mit 14.7 g (56.1 mmol, 1.1 eq., MG = 262.28 g/mol) Triphenylphosphin in 300 mL THF (abs.) gelöst und nach Zugabe von 3.9 mL (51.0 mmol, 1.0 eq., MG = 60.10 g/mol, ρ = 0.786 g/cm<sup>3</sup>) im Eis-Kochsalz-Bad auf etwa -10°C abgekühlt. In der Kälte wurde nun über einen Zeitraum von 1.5 Stunden 8.8 mL (56.1 mmol, 1.1 eq., MG = 174.16 g/mol, ρ = 1.106 g/cm<sup>3</sup>) Diethylazodicarboxylat in 50 mL THF (abs.) zugetropft und die klare, leicht gelbe Lösung für 15 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der ölige Rückstand in 1000 mL einer 9:1 Mischung aus n-Pantan und Ethylacetat aufgenommen. Die entstandene Suspension wurde über Celite abgesaugt und die n-Pantan/Ethylacetat-Phase am Vakuum eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 9:1) wurden 9.1 g (41.3 mmol, 81% der theoretischen Ausbeute) Thioether **32** als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (30% EE in PE, UV) = 0.43.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53 (m, 5H, aromatische H), 4.13 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.06 (C<sub>quart</sub>, Tetrazol), 133.75 (C<sub>quart</sub>, aromat.), 130.09 / 129.74 / 123.99 (CH, aromat.), 39.75 (SCHMe<sub>2</sub>), 23.28 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



29

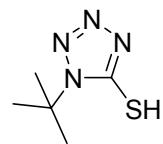
**1-Phenyl-5-(isopropylsulfonyl)-1*H*-tetrazol:**

9.1 g (41.3 mmol, 1 eq., MG = 220.29 g/mol) Thioether **32** wurden in 300 mL Ethanol gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte wurden nun über einen Zeitraum von 20 Minuten 12.8 g (10.3 mmol, 25 mol%, MG = 1235.86 g/mol) Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat gelöst in 40 mL Wasserstoffperoxid (30%) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in 300 mL Wasser und 300 mL Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel PE/EE 4:1) wurden 9.4 g (37.2 mmol, 91% der theoretischen Ausbeute) Sulfon **29** als farblosen Feststoff erhalten.

① *HINWEIS: Sulfon **29** steht im Verdacht bei Hautkontakt auch in Spuren Allergien auszulösen! Besondere Schutzmaßnahmen wie das Tragen von Schutzhandschuhen werden daher empfohlen.*

$R_f$  (30% EE in PE, UV) = 0.34; Schmelzpunkt 68°C

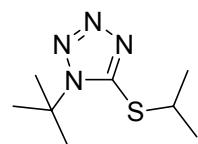
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.62 (m, 5H, aromat.), 4.00 (sept,  $J$  = 6.9, 1H,  $\text{SO}_2\text{CHMe}_2$ ), 1.49 (d,  $J$  = 6.9, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.59 (C<sub>quart</sub>, Tetrazol), 133.11 (C<sub>quart</sub>, aromat), 131.48 / 129.63 / 125.40 (CH, aromat.), 56.85 ( $\text{SO}_2\text{CHMe}_2$ ), 15.02 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).



122

**1-*tert*-Butyl-5-thiol-1*H*-tetrazol:**<sup>5</sup>

Zu einer siedenden Lösung von 2.82 g (43.4 mmol, 1 eq., MG = 65.01 g/mol) Natriumazid in 14 mL Wasser wurden unter Rühren 5.5 mL (43.4 mmol, 1 eq., MG = 115.20 g/mol,  $\rho = 0.908 \text{ g/cm}^3$ ) *tert*-Butylisothiocyanat in 7 mL *iso*-Propanol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 17 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Eisbad abgekühlt und in der Kälte mit 6.5 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Vakuum eingeengt. Der verbleibende ölig trübe Rückstand wurde über Nacht bei 0°C zur Kristallisation gebracht, die ausgefallenen schwach gelben Kristalle am nächsten Tag abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Umkristallisation des erhaltenen Rohprodukts aus Cyclohexan lieferte 4.68 g (30.7 mmol, 71 % der theoretischen Ausbeute) Tetrazol **122** als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 96°C (Lit.:<sup>5</sup> 94-95°C)



123

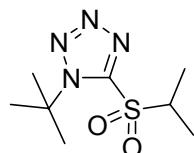
**1-*tert*-Butyl-5-(isopropylthio)-1*H*-tetrazol:**

Zu einer Mischung von 1.66 g (6.32 mmol, 1.1 eq., MG = 262.28 g/mol) Triphenylphosphin, 1.00 g (6.32 mmol, 1.1 eq., MG = 158.22 g/mol) Thiol **122** und 0.44 mL (5.75 mmol, 1 eq., MG = 60.10 g/mol,  $\rho = 0.786 \text{ g/cm}^3$ ) 2-Propanol in 33 ml THF wurden bei -10°C im Eis/Kochsalz-Bad 1.0 mL (6.32 mmol, 1.1 eq., MG = 174.16 g/mol,  $\rho = 1.106 \text{ g/cm}^3$ ) Diethylazodicarboxylat über einen Zeitraum von 60 min. zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden im auftauenden Kältebad weitergerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 6 mL Ethylacetat aufgenommen und nach Zugabe von 50 mL n-

Pentan fiel ein weißer Feststoff aus, der über Celite abgesaugt wurde. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 9:1) gereinigt. Es wurden 916 mg (4.57 mmol, 80% der theoretischen Ausbeute) Thioether **123** als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (30% EE in PE, Anisaldehyd) = 0.49

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.16 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H,  $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.76 (s, 9H  $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H,  $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ ) –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.16 (C<sub>quart</sub>, Tetrazol) 60.99 ( $\text{NCMe}_3$ ), 40.14 ( $\text{SCHMe}_2$ ), 28.78 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.29 ( $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ ). – **IR** (Film):  $\nu$  = 2976, 2933, 1463, 1390, 1358, 1287, 1222, 1157, 1133, 1095, 1057, 1042, 991, 880, 821, 594  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (EI-MS):  $m/z$  (%): 200.1 (11.36) [ $\text{M}^{+*}$ ], 144.0 (25.13) [ $\text{M}\Delta\text{C}_4\text{H}_8$ ], 57.1 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ] – **HRMS** ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ ): ber. 200.1096, gef. 200.1097.



**34**

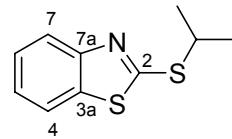
**1-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-tetrazol:**

1.4 g (1.14 mmol, 25 mol%, MG = 1235.86 g/mol) Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat wurden in 4.5 mL (ca. 9 eq.) Wasserstoffperoxid (30%) gelöst und innerhalb von 10 Minuten zu einer im Eisbad gekühlten Lösung aus 916 mg (4.57 mmol, 1 eq., MG = 200.30 g/mol) Thioether **123** in 32 mL Ethanol getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der erhaltene gelbe Rückstand wurde in 30 mL Ethylacetat und 30 mL Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Reinigung mittels

Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 9:1) ergab 968 mg (4.17 mmol, 91% der theoretischen Ausbeute) Sulfon **34** als farblose Kristalle.

$R_f$  (30% EE in PE, AA) = 0.51, Schmelzpunkt: 63°C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.28 (heptett,  $J$  = 6.9 Hz, 1H,  $\text{SO}_2\text{CHMe}_3$ ), 1.86 (s, 9H,  $\text{NC(CH}_3)_3$ ), 1.53 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H,  $\text{SO}_2\text{CH(CH}_3)_2$ ) –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.18 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , Tetrazol), 65.52 ( $\text{NCMe}_3$ ), 57.12 ( $\text{SO}_2\text{CHMe}_2$ ), 28.72 ( $\text{NC(CH}_3)_3$ ), 15.37 ( $\text{SO}_2\text{CH(CH}_3)_2$ ). – **IR** (Film):  $\nu$  = 2996, 2947, 1729, 1466, 1372, 1329, 1290, 1255, 1206, 1151, 1119, 1058, 940, 873, 818  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (CI-MS):  $m/z$  (%) = 267.3 (3.27) [ $\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4^+$ ], 250.3 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 233.3 (7.57) [ $\text{M}^+$ ]. – **Elementaranalyse** ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ): ber. C 41.36, H 6.94, N 24.12, S 13.80, gef. C 41.53, H 7.17, N 24.38, S 13.46.



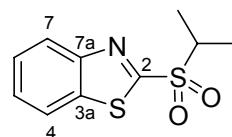
**124**

**2-(Isopropylthio)-benzo-[d]-thiazol:**<sup>6</sup>

2.00 g (12.0 mmol, 1 eq., MG = 167.24 g/mol) 2-Mercaptobenzothiazol wurden in 13 mL DCM (abs.) suspendiert und mit 2.5 mL (17.9 mmol, 1.5 eq., MG = 101.19 g/mol,  $\rho$  = 0.73 g/cm<sup>3</sup>) Triethylamin in 4 mL DCM (abs.) versetzt. Zu der orangefarbenen Lösung wurde nun eine Lösung aus 1.8 mL (17.9 mmol, 1.5 eq., MG = 169.99 g/mol,  $\rho$  = 1.701 g/cm<sup>3</sup>) 2-Iodpropan in 4 mL DCM (abs.) getropft und die Reaktionsmischung für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zuletzt wurde die Reaktionsmischung fünf Mal mit jeweils 10 mL Wasser gewaschen, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 19:1) wurden 809 mg (3.87 mmol, 32% der theoretischen Ausbeute) Thioether **124** als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (30% EE in PE, DM) = 0.64

**1H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.89 (m, 1H, 7-H), 7.76 (m, 1H, 4-H), 7.42 (m, 1H, 6-H), 7.29 (m, 1H, 5-H), 4.09 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.51 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) – **13C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.53 (2-C), 153.44 (7a-C), 135.33 (3a-C), 126.02 (5-C), 124.28 (6-C), 121.65 (4-C), 120.97 (7-C), 39.54 (CHMe<sub>2</sub>), 23.37 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



35

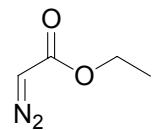
### 2-(Isopropylsulfonyl)-benzo-[d]-thiazol:

Bei 0°C wurden zu einer Lösung von 750 mg (3.58 mmol, 1 eq., MG = 208.33 g/mol) Tioether **124** in 20 mL Ethanol wurden 963 mg (0.76 mmol, 25 mol%, MG = 1235.86 g/mol) Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat in 3 mL (etwa 9 eq.) Wasserstoffperoxid (30%) zugetropft und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 15 Stunden wurden 15 mL Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde noch einmal mit 10 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 9:1) wurden 793 mg (3.28 mmol, 92% der theoretischen Ausbeute) Sulfon **35** als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f$  (30% EE in PE, UV) = 0.30

**1H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.23 (m, 1H, 7-H), 8.02 (m, 1H, 4-H), 7.62 (m, 2H, 6-H, 5-H), 3.74 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H CHMe<sub>2</sub>), 1.47 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) – **13C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.82 (2-C), 159.99 (7a-C), 136.97 (3a-C), 128.00 (5-C), 127.64 (6-C), 125.75 (4-C), 122.31 (7-C), 55.47 (CHMe<sub>2</sub>), 15.44 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

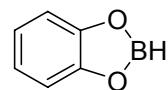
### 2.1.3 sonstige Reagenzien



#### Diazoessigsäureethylester:<sup>7</sup>

Unter starkem Rühren wurden 70.0 g (0.50 mol, 1.0 eq, MG = 139.58 g/mol) Glycinethylester-Hydrochlorid in 100 mL Wasser und 250 mL DCM gelöst. Dann wurde im Isopropanol/Trockeneisbad auf -20 °C abgekühlt und eine Lösung von 42.0 g (0.60 mol, 1.2 eq., MG = 69.00 g/mol) Natriumnitrit in 80 mL Wasser langsam zugetropft, wobei es zu einer heftigen Reaktion kam und sich die Reaktionsmischung gelblich verfärbte. Nach Zugabe von 45 g Schwefelsäure (5 %ig) färbte sich die Mischung grünlich. Dann wurde noch 1 h in der Kälte gerührt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase dreimal mit je 100 mL Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5 %ig) gewaschen und die wässrigen Phasen mit etwas DCM rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und in einen tarierten N<sub>2</sub>-Kolben filtriert. Man erhielt 54.81 g (0.48 mol, 96 % der theoretischen Ausbeute) Diazoester **18** als 13.9 %ige Lösung, die unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre über Molsieb (4Å) gelagert wurde.

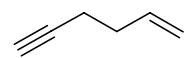
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.73 (s, 1H, CHN<sub>2</sub>), 4.22 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



48

**Catecholboran:**<sup>8</sup>

In einer gut ausgeheizten 100mL Reaktionsapparatur mit Blasenzähler wurden 4.31 mL (45.4 mmol, 1 eq., MG = 75.97 g/mol,  $\rho$  = 0.801 g/cm<sup>3</sup>) Boran-Dimethylsulfid-Komplex in 20 mL THF (abs.) vorgelegt und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte wurde nun über einen Zeitraum von 15 Minuten 5.00 g (45.4 mmol, 1 eq., MG = 110.11 g/mol) Brenzcatechin gelöst in 11 mL THF (abs.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung noch weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene klare, farblose Reaktionsmischung mittels fraktionierender Destillation unter verminderter Druck über eine verspiegelte Vigreux-Kolonne destilliert (200 mbar, 87-90°C) und lieferte 3.36 g (28.0 mmol, 62% der theorethischen Ausbeute) Boran **48** als farblose Flüssigkeit.



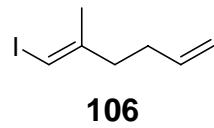
105

**Hex-1-en-5-in:**<sup>9</sup>

97.2 g (4.00 mol, 11 eq., MG = 24.31 g/mol) Magnesiumspäne wurden mit 900 mL Diethylether (abs.) überschichtet und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe eines kleinen Iod-Kristalls wurden 80 mL (0.93 mol, 2.5 eq., MG = 120.99 g/mol,  $\rho$  = 1.393 g/cm<sup>3</sup>) Allylbromid gelöst in 100 mL Diethylether (abs.) über einen Zeitraum von 7.5 Stunden bei 0°C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung innerhalb von einer Stunde auf -20°C abgekühlt und bei dieser Temperatur innerhalb von 30 Minuten mit 26.9 mL (0.37 mol, 1 eq., MG = 74.51,  $\rho$  = 1.03 g/cm<sup>3</sup>) Propargylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung für 2 Tage bei -20°C weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf 0°C aufgewärmt und in der Kälte portionsweise mit 150 mL Wasser versetzt, woraufhin eine heftige Gasentwicklung zu beobachten war. Die Reaktionsmischung wurde noch 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt und zuletzt abdekantiert. Der im Kolben

verbleibende Rückstand wurde dreimal mit Diethylether nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und schließlich über eine verspiegelte Vigreux-Kolonne vom Diethylether befreit (Badtemperatur bis maximal 55°C). Eine erneute Destillation des verbleibenden Rückstandes über eine verspiegelte Vigreux-Kolonne lieferte 11.8 g (0.15 mol, 41% der theoretischen Ausbeute) Alkin **105** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.68 (m, 1H, 2-H), 5.07 (m, 2H, 1-H), 2.28 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.97 (m, 1H, 6-H) –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.77 (C-2), 115.79 (1-C), 83.87 (5-C), 68.57 (C-6), 32.61 (C-3), 18.23 (C-4).

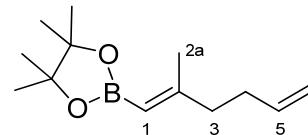


**(E)-1-Iod-2-methylhexa-1,5-dien:**

526 mg (1.8 mmol, 5 mol%, MG = 292.32 g/mol) Bis-(cyclopentadienyl)-zirkondichlorid wurden in 36 mL DCM (abs.) gelöst und im Eisbad abgekühlt. Die klare Lösung wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten in der Kälte mit 27 mL (54 mmol, 1.5 eq., c = 2 mol/L in Hexan) Trimethylaluminium versetzt. Nach beendeter Zugabe wurden in der Kälte 0.83 mL (9 mmol, 25 mol%, MG = 74.12,  $\rho$  = 0.803 g/cm<sup>3</sup>) Isobutanol und 2 Minuten später 2.88 g (36 mmol, 1 eq., MG = 80.13) Alkin **105** zugegeben, den Kolben mit Aluminiumfolie abgedunkelt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 22 Stunden wurde die orange-gelbe Reaktionsmischung auf -20°C abgekühlt und in der Kälte tropfenweise mit 11.0 g (43.2 mmol, 1.2 eq., MG = 253.81 g/mol) Iod gelöst in 36 mL THF (abs.) versetzt und für eine Stunde bei -20°C weitergerührt. Anschließend wurde auf -10 aufgewärmt und tropfenweise mit etwa 10 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Nach Ende der heftigen Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit 20 mL Wasser sowie 50 mL Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation bei verminderter Druck destilliert (40 mbar, 66-70 °C)

und lieferte 3.92 g (17.6 mol, 49% der theoretischen Ausbeute) Vinyliodid **106** als schwach violette Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.90 (m, 1H, 1-H), 5.76 (m, 2H, 4-H), 4.97 (m, 2H, 6-H), 2.23 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 147.34 (C-2), 137.42 (5-C), 115.23 (C-6), 75.03 (C-1), 38.91 (C-3), 31.95 (C-4), 23.90 (CH<sub>3</sub>) – **IR** (Film):  $\nu$  = 3078, 2977, 2916, 2848, 1640, 1446, 1376, 1268, 1143, 991, 910, 763, 669, 629, 538 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (EI-MS): *m/z* (%) = 222.0 (0.32) [M<sup>+</sup>•], 180.9 (15.83) [M<sup>+</sup>•Δ<sup>•</sup>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 95.1 (100) [M<sup>+</sup>•ΔI<sup>•</sup>].

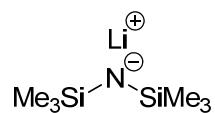


109

**4,4,5,5-Tetramethyl-2-((E)-2-methylhexa-1,5-dienyl)-1,3,2-dioxaborolan:**

562 mg (2.53 mmol, 1 eq., MG = 222.07 g/mol) Vinyliodid **106** und 0.64 mL (2.78 mmol, 1.1 eq., MG = 188.08,  $\rho$  = 0.82 g/cm<sup>3</sup>) Triisopropylborat wurden in 16 mL Toluol (abs.) und 4 mL THF (abs.) gelöst und auf -78°C abgekühlt. In der Kälte wurden nun 1.74 mL (2.78 mmol, 1.1 eq., c = 1.6 mol/L in Hexan) n-Butyllithium zugetropft und die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei -78°C weitergerührt. Anschließend wurden 360 mg (3.04 mmol, 1.2 eq., MG = 118.18 g/mol) Pinacol zugegeben und die Reaktionsmischung lichtgeschützt für 20 Stunden im auftauenden Kältebad weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwa 30 mL Diethylether verdünnt und tropfenweise mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequencht. Die Organische Phase wurde je einmal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE 9:1) wurden 432 mg (1.95 mmol, 77% der theoretischen Ausbeute) Borester **109** als farblose ölige Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.77 (m, 1H, 5-H), 5.08 (s, 1H, 1-H), 4.94 (m, 2H, 6-H), 2.15 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.94 (m, 3H, 2a-H), 1.22 (s, 12H, Pinacol-CH<sub>3</sub>). – **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 162.0 (C-2), 138.3 (C-5), 114.5 (C-6), 113.1 (C-1)<sup>10</sup>, 82.6 (C quart, Pinacol), 41.3 (C-3), 31.8 (C-3), 24.8 (CH<sub>3</sub>, Pinacol), 21.2 (C-2a). – **IR** (Film): ν = 2978, 2931, 1639, 1439, 1369, 1317, 1262, 1141, 1106, 969, 912, 851. – **MS** (EI-MS): *m/z* (%) = 222.2 [M<sup>+</sup>], 94.1 (100). – **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BO<sub>2</sub>): ber. 222.1789, gef. 222.1791.



125

**Lithiumhexamethyldisilazid (0.33 M in THF):**

In einer trockenen Reaktionsaparatur wurden 4.00 mL (19.3 mmol, MG = 161.39 g/mol, ρ = 0.78 g/cm<sup>3</sup>) Hexamethyldisilazan in 40 mL THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. In der Kälte wurden tropfenweise 12.1 mL (19.3 mmol, c = 1.6 mol/L) n-Butyllithium in Hexan zugegeben und die schwach gelbe Lösung für 2 Stunden im Eisbad weitergerührt. Das so erhaltene Lithiumhexamethyldisilazid wurde als 0.33 molare Lösung weiter verwendet.

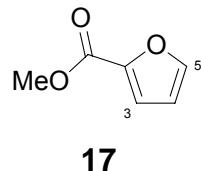
**Samariumdiiodid (0.1 M in THF):<sup>11</sup>**

1.60 g (10.64 mmol, 1.35 eq., MG = 150.36 g/mol) Samarium (40 mesh) wurden in 80 mL THF (abs., entgast) suspendiert und nach Zugabe von 2.00 g (7.98 mmol, 1 eq., MG = 253.81 g/mol) Iod bis zum Auftreten einer tiefblauen Färbung für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Lösung wurde mittels Titration mit einer eingestellten 0.1 M Lösung von Iod in entgastem THF zu 0.1 mol/L bestimmt. Der Endpunkt der Titration ist durch die vom SmI<sub>3</sub> stammende Gelbfärbung zu erkennen.

**Phosphatpuffer (pH 7.2):**

245 mg Kaliumdihydrogenphosphat und 867 mg Dinatriumhydrogenphosphat wurden in 100 mL Wasser (dest.) gelöst. Die Pufferlösung wurde lichtgeschützt an einem kühlen Ort gelagert und für etwa ein Jahr verwendet.

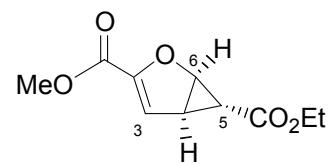
## 2.2 Darstellung der funktionalisierten $\gamma$ -Butyrolactone



### Furan-2-carbonsäuremethylester:<sup>12</sup>

100.0 g (0.89 mol, 1 eq., MG = 112.08 g/mol) Furan-2-carbonsäure wurde mit 10 mL konz. Schwefelsäure in 500 mL Methanol gelöst und für 16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und die verbliebene gelbliche Lösung mit 500 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die Mischung wurde dreimal mit je 250 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zuerst mit 250 mL ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit 250 mL H<sub>2</sub>O (250 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt das Rohprodukt als gelbliche Flüssigkeit. Destillation bei 2 mbar über eine 15 cm Spiegelvigreux-Kolonne lieferte bei 78-79 °C 93.27 g (0.74 mol, 83 % der theoretischen Ausbeute) Furan-2-carbonsäuremethylester **17** als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H, 5-H), 7.18 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H, 3-H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

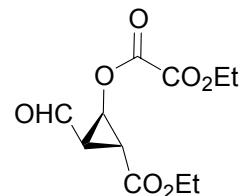


### (1R,5R,6R)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethyl ester 3-methyl ester:<sup>13</sup>

60 g (476 mmol, 1 eq., MG = 126.11 g/mol) Furan-2-carboxymethyl ester **17** und 1.27 g (4.8 mmol, 1 mol%, MG = 266.38 g/mol) Ligand **19** wurden in einen Dreihalskolben eingewogen und nach N<sub>2</sub>-Spülung im Kryostat auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.29 g (3.6 mmol, 0.75 mol%, MG = 361.69 g/mol) Kupfer(II)-triflat

wurde die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt. Die entstandene Blau-Färbung ging nach Zugabe von 0.47 mL (4.8 mmol, 1 mol%, MG = 108.14,  $\rho$  = 1.099 g/cm<sup>3</sup>) Phenylhydrazin in eine Dunkelrot-Färbung über. Anschließend wurden der Reaktionsmischung bei 0°C über einen Zeitraum von 10 Tagen 97.8 g einer 12 %igen Lösung Diazoessigsäureethylester **18** in DCM (857 mmol, 1.8 eq., MG = 114.10 g/mol) mittels eines Mariottischen-Tropftrichters zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für weitere 2 Tage bei 0°C weitergerührt und anschließend über Aluminiumoxid (basisch, Aktivitätsstufe 1) filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das überschüssige Edukt wurde mittels Vakuumdestillation (Ölpumpenvakuum, 40 °C) entfernt und der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel PE/EE Gradient von 10:1 auf 5:1). Nach Kristallisation aus *n*-Pantan im Gefrierschrank bei -23 °C erhielt man 39.35 g (186 mmol, 39 % der theoretischen Ausbeute) Cyclopropan **20** als farblose Kristalle.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.39 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, 3-H), 4.97 (dd,  $J$  = 5.3, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (m, 1H, 5-H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (dd,  $J$  = 2.7, 1.1 Hz, 1H, 4-H).

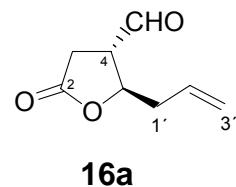


21

**(1R,2R,3R)-(+)-Oxalsäure-2-formyl-3-ethoxycarbonyl-cyclopropylester-methylester:**

12.73 g (60 mmol, 1.0 eq., MG = 212.12 g/mol) **20** wurden in 130 mL DCM (abs.) gelöst und im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde und solange Ozon durch die Reaktionsmischung geleitet, bis sich die Reaktionsmischung blau verfärbte. Danach wurde mit Sauerstoff gespült und der Reaktionsmischung erst nach der vollständigen Entfärbung 21.25 mL (342 mmol, 5.7 eq., MG = 62.13 g/mol,  $\rho$  = 0.85 g/cm<sup>3</sup>) Dimethylsulfid zugespritzt, der

Reaktionskolben mit einem Trockenrohr verschlossen und die Reaktionsmischung über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Nach Zugabe von 50 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhielt 14.21 g (97 % der theoretischen Ausbeute) **20** als gelbes Öl, welches in etwa 80 mL Diethylether gelöst wurde und über 7 Tage bei  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  zur Kristallisation gebracht wurde. Die weißen Kristalle wurden von der überstehenden Lösung abdekantiert und mit wenig kaltem Diethylether gewaschen. Nach sorgfältigem Trocknen am Ölpumpenvakuum wurden 10.84 g (44.4 mmol, 72 % der theoretischen Ausbeute) Aldehyd **20** als weißer Feststoff erhalten.



**(2*R*,3*S*)-(+)-3-Formyl-5-oxo-2-(propen-2'-yl)-tetrahydrofuran:<sup>14</sup>**

In einer ausgeheizten Reaktionsapparatur wurden 26.44 g (108 mmol, 1 eq., MG = 244.20 g/mol) **21** in 400 mL DCM (abs.) gelöst und nach  $\text{N}_2$ -Spülung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von 13.6 mL (108 mmol, 1.0 eq., MG = 141.93 g/mol,  $\rho = 1.13\text{ g/cm}^3$ ) Bortrifluoridethyletherat wurde die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt und anschließend tropfenweise mit 22.4 mL (141 mmol, 1.3 eq., MG = 114.27 g/mol,  $\rho = 0.719\text{ g/cm}^3$ ) Allyltrimethylsilan **117** versetzt. Die Reaktionsmischung wurde nach Aufsetzen eines Trockenrohres für 17 Stunden über Nacht bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, mit 150 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung in der Kälte gequencht und im Eisbad über 1.5 Stunden auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhielt 27.97 g (90 % der theoretischen Ausbeute) eines farblosen Öls, das ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

Methode A:

27.97 g (ungereinigt, maximal 97.8 mmol) des ölichen Rückstandes wurden in Methanol gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte wurde über einen Zeitraum

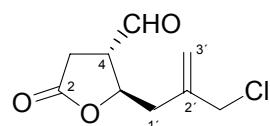
von 15 Minuten 34 mL (245 mmol, 2.5 eq., MG = 101.19,  $\rho$  = 0.73 g/cm<sup>3</sup>) Triethylamin zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht für 16 Stunden im auftauenden Eisbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 130 mL 2N HCl-Lösung versetzt und am Rotationsverdampfer vom Methanol befreit. Die eingeengte Lösung wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert die organischen Phasen vereint, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel PE/EE 1:1) wurden 9.04 g (58.6 mmol, 60% der theoretischen Ausbeute  $dv$  (2R/2S) = 95:5) Lakton **16a** als schwach gelbes Öl erhalten.

#### Methode B:

7.10 g (ungereinigt, max. 16.4 mmol) des ölichen Rückstands wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 8 mL Methanol gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und nach portionsweiser Zugabe von 5.17 g (16.4 mmol, 1.0 eq., MG = 315.48 g/mol) fein gepulvertem Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O über Nacht im auftauenden Eisbad gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 mL H<sub>2</sub>O, 40 mL ges. NaCl-Lösung und 60 mL DCM zugegeben und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel PE/EE 1:1) erhielt man 2.58 g (55 % der theoretischen Ausbeute,  $dv$  (2R/2S) = 95:5) Lakton **16a** als farbloses Öl.

$R_f$  (PE/EE 1:1, Mostain) = 0.20.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.73 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, CHO), 5.87-5.70 (m, 1H, 2'-H), 5.30-5.21 (m, 2H, 3'-H), 4.77 (dd,  $J$  = 12.1, 6.1 Hz, 1H, 5-H), 3.25-3.15 (m, 1H, 4-H), 2.93 (dd,  $J$  = 18.0, 7.5 Hz, 1H, 3-H), 2.75 (dd,  $J$  = 18.0, 10.0 Hz, 1H, 3-H), 2.67-2.44 (m, 2H, 1'-H), charakteristisches Signal des Diastereomers:  $\delta$  = 9.86 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, CHO). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 197.18 (CHO), 173.97 (C-2), 130.83 (2'-C), 120.48 (3'-C), 77.95 (4-C), 51.24 (5-C), 39.13 (1'-C), 28.81 (3-C). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3080, 2981, 2939, 2848, 2737, 1776, 1728, 1644, 1418, 1359, 1190, 1119, 1000, 924 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (CI-MS):  $m/z$  (%) = 172.2 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**16b****(2R,3S)-(+)-4-Formyl-5-(2-chlormethyl-prop-2-enyl)-dihydro-furan-2-on:**<sup>15</sup>

4.19 g (17.2 mmol, 1.0 eq., MG = 244.20 g/mol) **21** wurden in 120 mL DCM (abs.) gelöst und nach N<sub>2</sub>-Spülung im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 2.16 mL (17.2 mmol, 1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm<sup>3</sup>) Bortrifluoridethyletherat wurde die Reaktionsmischung 30 min. in der Kälte gerührt und anschließend mit 3.08 mL (18.9 mmol, 1.1 eq., MG = 162.74 g/mol, ρ = 0.903 g/cm<sup>3</sup>) 2-Chlormethyl-3-trimethylsilyl-1-propen **121** versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h in der Kälte gerührt, mit 15 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequencht und im Eisbad langsam auf 0 °C erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man erhielt 6.99 g (>100 % der theoretischen Ausbeute) eines gelblichen Öls, welches ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

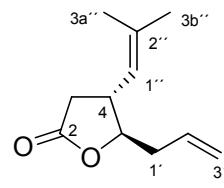
6.99 g (ungereinigt, max. 17.2 mmol) des gelblichen Öls wurden in 130 mL Methanol gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und nach portionsweiser Zugabe von 2.71 g (8.6 mmol, 0.5 eq., MG = 315.48 g/mol) fein gepulvertem Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O bei aufgesetztem Trockenrohr über Nacht im auftauenden Eisbad gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 mL H<sub>2</sub>O, 10 mL gesättigte NaCl-Lösung und 50 mL DCM zugegeben, die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die wässrige Phase fünfmal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung am Ölumpenvakuum erhielt man 3.86 g Rohprodukt (> 100 % theoretische Ausbeute). Eine Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel PE/EE 1:1) lieferte 1.93 g (55 % der theoretischen Ausbeute über 2 Stufen, d<sub>V</sub> (2R/2S) >96:1) **16b** als farbloses Öl.

*R*<sub>f</sub> (PE/EE 1:1, Mostain) = 0.07, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.3 (c = 1.00, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CHO), 5.33 (s, 1H, 3'-H), 5.15 (s, 1H, 3'-H), 4.90 (dt, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H, 5-H), 4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.21 (ddt,

$J$  = 9.5, 7.4, 0.9 Hz, 1H, 4-H), 2.90 (dd,  $J$  = 18.0, 7.7 Hz, 1H, 3-H), 2.79 (dd,  $J$  = 18.0, 9.9 Hz, 1H, 3-H), 2.68 (dd,  $J$  = 15.1, 7.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.61 (dd,  $J$  = 15.0, 5.7 Hz, 1H, 1'-H). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197.19 (CHO), 173.76 (C-2), 139.48 (C-2'), 118.97 (C-3'), 77.08 (C-5), 51.72 (C-4), 48.07 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 38.46 (C-1'), 28.65 (C-3). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3088, 2936, 2738, 1770, 1647, 1422, 1363, 1262, 1191, 1017, 928  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (CI-MS):  $m/z$  (%): 220.1 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]. – **Elementaranalyse** ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ ): ber. C 53.35, H 5.47, gef. C 50.53, H 6.07.

### 2.3. Formale Synthese von (-)-Stemoamid und 9a-*epi*-Stemoamid



33

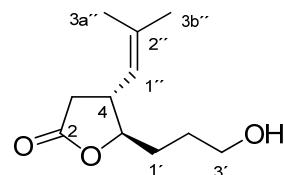
#### (4*R*,5*R*)-5-allyl-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on:

In einer trockenen Reaktionsapparatur wurden 3.85 (15.3 mmol, 1.3 eq., MG = 252.29 g/mol) Phenyltetrazolsulfon **29** in 50 mL THF (abs.) gelöst und auf -78°C abgekühlt. In der Kälte wurden tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten 35.8 mL (11.8 mmol, 1.0 eq., c = 0.33 mol/L) einer frisch hergestellten Lithiumhexamethyldisilazid Lösung in THF (siehe Kapitel 2.1.3) und die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe für 30 Minuten bei -78°C weitergerührt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten das in 80 mL THF (abs.) gelöste Laktonaldehyd **16a** zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 60 Minuten auf -40°C aufgewärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zuletzt wurde das Kältebad entfernt, die Reaktionsmischung mit 100 mL halbgesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktionsmischung wurde viermal mit jeweils 150-200 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 3.63 g (>100% der theoretischen Ausbeute) als gelblich trübes Öl erhalten, welches mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE 19:1) gereinigt werden konnte. Es wurden 931 mg (5.2 mmol, 45% der theoretischen Ausbeute) Dien **33** als farbloses Öl erhalten.

*R*<sub>f</sub> (30% EE in PE, Vanillin) = 0.53, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +66.5 (c = 0.85, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.78 (dd, *J* = 17.12, 10.26, 7.22, 6.57 Hz, 1H, 2'-H), 5.11 (dd, *J* = 17.11, 1.86 Hz, 1H, 3'<sub>trans</sub>-H), 5.09 (dd, *J* = 10.26, 1.84 Hz, 1H, 3'<sub>cis</sub>-H), 4.97 (dqq, *J* = 9.32, 1.44, 1.41 Hz, 1H, 1''-H), 4.11 (ddd, *J* = 8.60, 6.77, 4.45 Hz, 1 H, 5-H), 3.01 (dd, *J* = 10.73, 9.33, 8.60, 8.32 Hz, 1H, 4-H), 2.60 (dd, *J* = 17.44,

8.33 Hz, 1H, 3<sub>up</sub>-H), 2.45 (ddd,  $J$  = 14.82, 6.57, 4.45 Hz, 1H, 1-H), 2.31 (ddd,  $J$  = 14.81, 7.22, 6.77 Hz, 1H, 1-H), 2.27 (dd,  $J$  = 17.44, 10.73 Hz, 1H, 3<sub>down</sub>-H), 1.69 (dq,  $J$  = 1.44, 0.37 Hz, 3H, 3b''), 1.61 (dq,  $J$  = 1.41, 0.37 Hz, 3H, 3a''-H). – **13C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.9 (C-2), 136.1 (C-2''), 132.5 (C-2'), 122.3 (C-1''), 118.3 (C-3'), 84.6 (C-5), 40.2 (C-4), 37.2 (C-1'), 36.1 (C-3), 25.6 (3b''-C), 18.3 (3a''-C). – **IR** (Film):  $\nu$  = 2976, 2918, 1775, 1644, 1420, 1377, 1347, 1309, 1209, 1174, 1148, 1089, 1030, 980, 911, 839 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (EI-MS):  $m/z$  (%) = 180.1 (1.30) [M<sup>+</sup>], 139.1 (16.03) [M<sup>+</sup>ΔC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 82.1 (100). – **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>): ber. 180.1150, gef. 180.1149.



49

**(4*R*,5*R*)-5-(3-hydroxypropyl)-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on:**

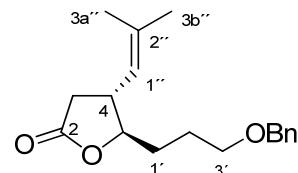
In einer trockenen Reaktionsapparatur 140 mg (0.78 mmol, 1 eq., MG = 180.24 g/mol) Dien **33** zusammen mit 36 mg (39 µmol, 5 mol%, MG = 925.24 g/mol) Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I) („Wilkinson-Katalysator“) in 10 mL THF (abs.) gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte wurden nun tropfenweise 200 µL (1.88 mmol, 2.4 eq., MG = 119.92 g/mol,  $\rho$  = 1.13 g/cm<sup>3</sup>) Catecholboran **48** gelöst in 2.5 mL THF (abs.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung erneut im Eisbad abgekühlt und nacheinander mit 1.7 mL THF/EtOH (1:1), 3.4 mL Phosphatpuffer (pH 7.2) sowie 1.7 mL Wasserstoffperoxid (30%ig) versetzt und über Nacht im auftauenden Eisbad weitergerührt. Nach 17 Stunden wurde das Lösungsmittel am Vakuum über eine Kühlalalle abgezogen, der verbleibende Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen so oft mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, bis die wässrige Phase farblos blieb (etwa 12 bis 15 Mal). Die organische Phase wurde

anschließend noch einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 210 mg (>100% der theoretischen Ausbeute) als schwach braunes Öl erhalten. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE 4:1) wurden 148 mg (0.75 mmol, 96% der theoretischen Ausbeute) Alkohol **49** als farbloses Öl erhalten.

*R*<sub>f</sub> (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.18,  $[\alpha]_D^{20} = +71.4$  (c = 0.35, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.98 (m, 1H, 1''-H), 4.08, (m, 1H, 5-H), 3.66, (m, 2H, 3'-H), 2.99 (m, 1H, 4-H), 2.63 (dd, *J* = 17.3, 8.2 Hz, 1H, 3<sub>up</sub>-H), 2.30 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H, 3<sub>down</sub>-H), 1.81-1.61 (bs, 1H, OH), 1.79 (m, 1H, 1'-H), 1.76 (m, 1H, 2'-H), 1.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 3b''-H), 1.66 (m, 1H, 2'-H), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 3a''-H), 1.64 (m, 1H, 1'-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.2 (C-2), 136.4 (C-2''), 122.3 (C-1''), 85.7 (C-5), 62.2 (C-3'), 41.5 (C-4), 36.4 (C-3), 30.2 (C-1'), 29.0 (C-2'), 25.7 (C-3b''), 18.3 (C-3a''). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3393, 2921, 2874, 2360, 1770, 1677, 1445, 1421, 1377, 1348, 1308, 1268, 1199, 1146, 1044, 1002, 959, 914, 888, 844, 758 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (EI-MS): *m/z* (%) = 198 [M<sup>+</sup>], 180.1 (0.92) [M<sup>+</sup>ΔH<sub>2</sub>O], 82.1 (100).

**HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>): ber. 198.1256, gef. 198.1260.



**56**

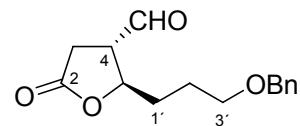
**(4*R*,5*R*)-5-(3-(benzyloxy)propyl)-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on:**

In einer ausgeheizten Reaktionsapparatur wurden 20 mg (0.10 mmol, 1 eq., MG = 198.26) Alkohol **49** in 1 mL THF (abs.) gelöst und nach Zugabe von 9 mg (0.23 mmol, 2.3 eq., MG = 24.00 g/mol, 60% in Schweröl) Natriumhydrid für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 27  $\mu$ L (0.23 mmol, 2.3 eq., MG = 171.04 g/mol,  $\rho$  = 1.44 g/cm<sup>3</sup>) Benzylbromid sowie 0.4 mg (1  $\mu$ mol, 1 mol%, MG = 369.38 g/mol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurden noch

mal 27  $\mu\text{L}$  (0.23 mmol, 2.3 eq., MG = 171.04 g/mol,  $\rho$  = 1.44 g/cm<sup>3</sup>) Benzylbromid zugegeben und nach weiteren 24 Stunden noch einmal 9 mg (0.23 mmol, 2.3 eq., MG = 24.00 g/mol, 60% in Schweröl) Natriumhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach insgesamt 3 Tagen wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und im Eisbad vorsichtig mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde noch 3 Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 37 mg (>100% der theoretischen Ausbeute) als gelbes Öl erhalten und durch Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE 19:1  $\rightarrow$  5:1) konnten 23 mg (80  $\mu\text{mol}$ , 80% der theoretischen Ausbeute) Benzylether **56** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  (PE/EE, Anisaldehyd) = 0.59,  $[\alpha]_D^{20} = +52.1$  ( $c = 1.1$ , DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 - 7.25 (m, 5H, aromat. H's), 4.99 (m, 1H, 1''-H), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.07 (m, 1H, 5-H), 3.50 (m, 2H, 3'-H), 2.98 (m, 1H, 4-H), 2.64 (dd,  $J$  = 17.3, 8.2 Hz, 1H, 3<sub>up</sub>-H), 2.30 (dd,  $J$  = 17.3, 11.0 Hz, 1H, 3<sub>down</sub>-H), 1.89 - 1.62 (m, 10H, 1'-H, 2'-H, 3a''-H, 3b''-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.3 (C-2), 138.5 (C-quart, aromatisch), 136.3 (C-2''), 128.4/127.7/127.6 (CH, aromatisch), 122.5 (C-1''), 85.6 (C-5), 72.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 69.6 (C-3'), 41.5 (C-4), 36.5 (C-3), 30.6 (C-1'), 26.2 (C-2'), 25.8 (C-3b''), 18.4 (C-3a''). – **IR** (Film):  $\nu$  = 2923, 2856, 1774, 1453, 1363, 1309, 1268, 1203, 1172, 1100, 960, 906, 842, 736 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (EI-MS):  $m/z$  (%) = 288.3 (0.15) [M<sup>+</sup>], 231.2 (8.93), 82.2 (100). – **HRMS** (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>): ber. 288.1725, gef. 288.1728.



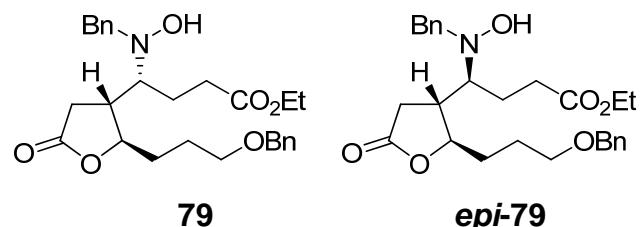
57

**(2R,3S)-2-(3-(benzyloxy)propyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd:**

0.48 g (1.66 mmol, 1 eq., MG = 288.38 g/mol) Benzylether **56** wurden in etwa 20 mL Dichlormethan gelöst und bei -78°C über ein Gaseinleitungsrohr mit Fritte so lange mit Ozon behandelt, bis eine Blaufärbung der Reaktionslösung auftrat. Anschließend wurde bis zur erneuten Entfärbung mit Sauerstoff gespült, die Reaktionsmischung in der Kälte mit 0.73 mL (9.99 mmol, 6 eq., MG = 62.14 g/mol,  $\rho = 0.85 \text{ g/cm}^3$ ) Dimethylsulfid versetzt und über Nacht im auftauenden Kältebad weitergerührt. Nach 17 Stunden wurde die Reaktionsmischung nacheinander je einmal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 441 mg (>100% der theoretischen Ausbeute) Rohprodukt als farbloses Öl erhalten. Die anschließende Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE 1:1) ergaben 340 mg (1.30 mmol, 78% der theoretischen Ausbeute) Aldehyd **57** als farbloses Öl.

$R_f$  (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.14,  $[\alpha]_D^{20} = +27.0$  (c = 1.0, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.62$  (d,  $J = 1.4$  MHz, 1H, CHO), 7.30 (m, 5H, aromat. H), 4.65 (m, 1H, 5-H), 4.47 (m, 2H, Bn- $\text{CH}_2$ ), 3.50 (m, 2H, 3'-H), 3.06 (m, 1H, 4-H), 2.83 (dd,  $J = 18.0, 7.5$  MHz, 1H, 3-H<sub>down</sub>), 2.67 (dd,  $J = 18.0, 9.9$  MHz, 1H, 3-H<sub>up</sub>), 1.84 (m, 2H, 1'-H), 1.73 (m, 2H, 2'-H). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.34$  (CHO), 174.00 (2-C), 138.10 (C<sub>quart</sub>, aromat), 128.23/127.50/127.49 (CH, aromat.), 78.65 (5-C), 72.78 ( $\text{CH}_2$ , Benzyl), 69.11 (3'-C), 52.06 (4-C), 32.33 (1'-C), 28.58 (3-C), 25.31 (2'-C). – **IR** (Film):  $\nu = 2860, 1769, 1496, 1453, 1362, 1272, 1200, 1095, 1012, 964, 742, 699 \text{ cm}^{-1}$ . – **MS** (EI-MS):  $m/z = 262.1$  [ $\text{M}^{+*}$ ], 233.1 [ $\text{M}^{+*}\Delta\text{CHO}^+$ ], 160.0. – **HRMS** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ): ber. 262.1205, gef. 262.1206.



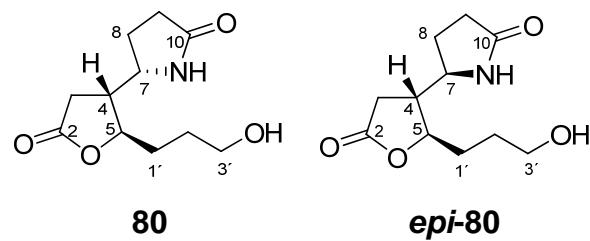
**(R)- Ethyl 4-(benzyl(hydroxyl)amino)-4-((2R,3R)-2-(3-benzyloxy(propyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)butanone (79) und (S)-Ethyl 4-(benzyl(hydroxyl)amino)-4-((2R,3R)-2-(3-benzyloxy(propyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)butanone (epi-79):**

545 mg (2.01 mmol, 1 eq., MG = 262.30 g/mol) Aldehyd **57** und 848 mg (6.23 mmol, 3 eq., MG = 136.08 g/mol) Natriumacetat-trihydrat wurden in 20 mL Ethanol und 5 mL Wasser gelöst und nach Zugabe von 398 mg (2.49 mmol, 1.2 eq., MG = 159.61 g/mol) N-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach kräftigem Trocknen am Ölumpenvakuum wurden 751 mg (>100%) Nitron **78** als zähes, farbloses Öl erhalten, welches daraufhin unter N<sub>2</sub> in 42 mL THF gelöst wurde. Anschließend wurde die Lösung durch fünfmaliges Anlegen eines Vakuums (bis zum kurzen Aufschäumen) und Spülen mit N<sub>2</sub> entgast und auf -78°C abgekühlt. In der Kälte wurden nun nacheinander mit 0.26 mL (2.41 mmol, mind. 1.2 eq., MG = 100.12 g/mol, ρ = 0.92 g/cm<sup>3</sup>) Ethyacrylat und 0.23 mL (12.8 mL, mind. 6.4 eq., MG = 18.02 g/mol, ρ = 1.00 g/cm<sup>3</sup>) entgastem<sup>16</sup> Wasser zugegeben und zuletzt 50 mL (5.0 mmol, mind. 2.5 eq., c = 0.1 mol/L in THF) einer frisch hergestellten Samariumdiiodid-Lösung über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und die bläuliche Lösung für 2 Stunden bei -78°C weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in der Kälte mit 60 mL einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung (5%ig) gequencht und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit ca 150mL Ethyacetat verdünnt und nach Abtrennen der Phasen die wässrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 1.12 g (>100%) Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie

(PE/EE 6:1, später 4:1) wurden 0.823 g (1.75 mmol, 87% über 2 Stufen) der beiden diastereomeren Hydroxylamine **79** und *epi*-**79** als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EE 1:1, Iod) = 0.42,  $[\alpha]_D^{20} = +17.9$  (c = 1.1, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61\text{-}7.20$  (m, 10H, aromat. H's), 5.25/5.08\* (m, 1H, NOH), 4.71\*/4.36 (m, 1H, 5-H), 4.49\*/4.44 (s, 2H  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ); 4.16-4.02 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Me}$ ), 4.00-3.76 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3.56-3.44 (m, 2H, 3'-H), 2.81-2.24 (m, 6H, 3-H, 4-H, 1'-H, 2'-H, 1''-H), 2.25-2.08 (m, 1H, 2''-H), 1.92-1.58 (m, 5H, 1'-H, 2'-H, 2''-H, 3''-H), 1.27/1.26\* (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 176.76$  (C-2), 174.14/174.10\* (C-4''), 138.39\*/138.17 (C<sub>quart</sub>, NBn), 137.56\*/137.51 (C<sub>quart</sub>, O<sub>Bn</sub>), 129.00/128.43/127.74/127.68/127.49 (C<sub>aromat</sub>, O<sub>Bn</sub> und NBn), 82.86\*/82.83 (5-C), 72.94/72.89\* ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 69.59\*/69.49 (3'-C), 66.03\*/64.42 (C-1''), 61.59\*/61.14 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 60.71/60.37\* ( $\text{OCH}_2\text{Me}$ ), 39.96\*/39.53 (C-4), 32.46\*/32.42 (C-3), 32.35\*/31.85 (2'-C), 32.12\*/32.02 (C-1'), 25.85\*/25.62 (C-3''), 21.68\*/21.42 (C-2''), 14.20 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). – **IR** (Film):  $\nu = 3446, 3029, 2935, 2869, 1768, 1727, 1496, 1454, 1421, 1369, 1261, 1177, 1096, 1027, 963, 856, 822, 735, 697 \text{ cm}^{-1}$ .



**(S)-5-((2R,3R)-2-(3-Hydroxypropyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-on (80) und (R)-5-((2R,3R)-2-(3-Hydroxypropyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-on (epi-80):**

198 mg **79** und *epi*-**79** wurden unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in 25 mL Methanol (abs.) gelöst und nach Zugabe einer Mischung aus 150 mg Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (10%) und 106 mg (1.69 mmol, 4 eq., MG = 63.06 g/mol) Ammoniumformiat zum Rückfluss erhitzt. Nach 60 Minuten wurden der Reaktionsmischung weitere 53 mg

(0.84 mmol, 2 eq., MG = 63.06 g/mol) und nach weiteren 40 Minuten noch einmal 27 mg (0.84 mmol, 2 eq., MG = 63.06 g/mol) Ammoniumformiat zugesetzt. Nach insgesamt 2.5 Stunden unter Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite abfiltriert. Nach einengen des Filtrats am Vakuum wurden 0.11g (0.48 mmol, >100% der theoretischen Ausbeute) **80** und *epi*-**80** als farbloses Öl erhalten. Die so gewonnene Rohmischung wurde zuletzt mittels Flash-Kieselgelchromatographie (6% - 10% MeOH in DCM) gereinigt woraufhin 17 mg (0.07 mmol, 18% der theoretischen Ausbeute) **80** sowie 42 mg (0.18 mmol, 44% der theoretischen Ausbeute) *epi*-**80** sowie 32 mg (0.14 mmol, 34% der theoretischen Ausbeute) einer Mischung der beiden Diastereomere als jeweils farblose Öle erhalten werden konnten.

Spektrale Daten von **80**:

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1, Ninhydrin) = 0.20.

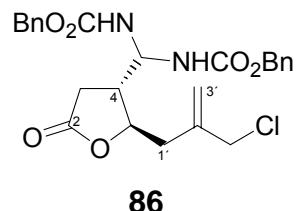
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.19 (bs, 1H, NH), 4.36 (m, 1H, 5-H), 3.85 (m, 1H, 7-H), 3.78-3.66 (m, 2H, 3'-H), 2.66 (dd,  $J$  = 15.5, 8.8 Hz, 1H, 3-H), 2.44 (dd,  $J$  = 17.5, 7.8 Hz, 1H, 3-H), 2.38 (m, 2H, 4-H, 1'-H), 2.34-2.27 (m, 1H, 8-H), 2.08 (bs, 1H, OH), 1.93-1.85 (m, 1H, 9-H), 1.82-1.67 (m, 5H, 9-H, 8-H, 1'-H, 2'-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 179.06 (C-10), 175.02 (C-2), 81.29 (C-5), 61.44 (C-3'), 54.62 (C-7), 45.72 (C-4), 31.31 (C-3), 30.23 (C-9), 29.97 (C-1'), 28.05 (C-2'), 24.86 (C-8). – **IR** ...

Spektrale Daten von *epi*-**80**:

$R_f$  (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.15.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.31 (bs, 1H, NH) 4.50 (m, 1H, 5-H), 3.75 (m, 1H, 3'-H), 3.68 (m, 2H, 3'-H, 7-H), 3.44 (bs, 1H, OH), 2.73 (dd,  $J$  = 17.8, 9.1 Hz, 1H, 3-H), 2.39 (m, 2H, 9-H), 2.28 (m, 3H, 3-H, 4-H, 8-H), 1.96 (m, 1H, 1'-H), 1.74 (m, 4H, 8-H, 1'-H, 2'-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 179.79 (C-10), 175.06 (C-2), 82.64 (C-5), 60.80 (C-3'), 57.46 (C-7), 32.10 (C-1'), 31.16 (C-3), 29.98 (C-9), 27.92 (C-2'), 25.89 (C-8).

## 2.4 Synthese von Stemoamid-Analoga



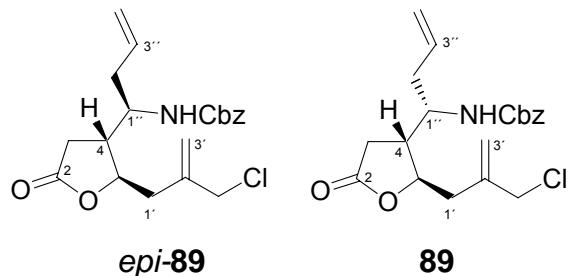
**(2*R*,3*R*)-(+)-[(5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl)-benzyloxycarbonylamino-methyl]-carbamidsäure-benzylester:**<sup>[34]</sup>

6.70 g (33.07 mmol, 1.0 eq., MG = 202.63 g/mol) Aldehyd **16b** wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 200 mL Diethylether gelöst und nach Zugabe von 15.00 g (99.20 mmol, 3.0 eq., MG = 151.17 g/mol) Benzylcarbamat im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde in der Kälte tropfenweise mit 4.15 mL (33.07 mmol, 1.0 eq., MG = 141.93 g/mol, ρ = 1.13 g/cm<sup>3</sup>) Bortrifluoridethyletherat versetzt und anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde nach Zugabe von 70 mL Natriumcarbonatlösung (10 %ig) mittels eines Hirschtrichters abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Ölumpenvakuum getrocknet. Man erhielt 13.48 g (27.7 mmol, 84 % der theoretischen Ausbeute) **86** als farblosen Feststoff, der aus siedendem Isopropanol umkristallisiert wurde. Nach kräftigem Trocknen im Ölumpenvakuum erhielt man 11.15 g (22.90 mmol, 69 % der theoretischen Ausbeute) **86** als farblosen, puderartigen Feststoff.

*R*<sub>f</sub> = 0.40 (PE/EE 1:1, Mostain); Schmelzpunkt: 164 – 165 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10.8 (c = 0.50, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO) δ = 7.85 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>Cbz), 7.44-7.24 (m, 10H, aromatische CH), 5.27 (bs, 1H, 3'-H), 5.17 (m, 1H, CH(NHCbz)<sub>2</sub>), 5.10-4.95 (m, 5H, 3'-H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.48 (m, 1H, 5-H), 4.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.72 (dd, *J* = 17.2, 8.9 Hz, 1H, 3-H), 2.64-2.52 (m, 2H, 1'-H, 4-H), 2.48-2.34 (m, 2H, 3-H, 1'-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, DMSO), δ = 175.29 (C-2), 155.23 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 140.95 (C-2'), 136.74/136.70 (C-quart., aromatisch), 128.27/127.78/127.74 (CH aromatisch), 117.34 (C-3'), 79.41 (C-5), 65.48 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 60.65 (CH(NHCbz)<sub>2</sub>), 48.05

( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 43.88 (C-4), 37.98 (C-1'), 30.60 (C-3). – **IR** (KBr):  $\nu$  = 3312, 2951, 1777, 1696, 1553, 1509, 1455, 1343, 1299, 1240, 1176, 1060, 1021, 963, 912  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (ESI-MS): m/z (%): 504.3 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]. – **Elementaranalyse** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6$ ): ber. C 61.66, H 5.59, N 5.75, gef. C 59.54, H 5.49, N 5.40.



**(1*R*)-(+)-{1-[(2*R*,3*R*)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (*epi*-89) und (1*S*)-(+)-{1-[(2*R*,3*R*)-2-(2-Chlormethylpropen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (**89**):<sup>[34]</sup>**

5.00 g (10.25 mmol, 1.0 eq., MG = 486.94 g/mol) **86** und 8.36 mL (52.35 mmol, 5.1 eq., MG = 114.26 g/mol,  $\rho$  = 0.719 g/cm<sup>3</sup>) Allyltrimethylsilan **117** wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 60 mL Acetonitril (abs.) gelöst, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 4.26 mL (33.88 mmol, 3.3 eq., MG = 141.93 g/mol,  $\rho$  = 1.13 g/cm<sup>3</sup>) Bortrifluoridethyletherat versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (PE/EE Gradient 19:1 bis 4:1) erhielt man 0.99 g **89** (2.62 mmol, 25% der theoretischen Ausbeute), 1.93 g *epi*-**89** (5.11 mmol, 50% der theoretischen Ausbeute), sowie 0.28 g einer Mischung der beiden Diastereomere (zusammen 7.73 mmol, 83 % der theoretischen Ausbeute) als farblose Öle.

Spektroskopische Daten von **89**:

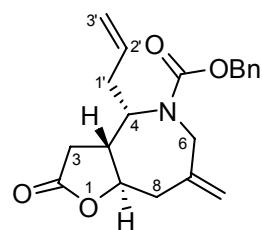
$R_f$  = 0.53 (EE/PE 1:1, Mostain),  $[\alpha]_D^{20}$  = +26.2 (c = 1.05, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42-7.28 (m, 5H, CH aromatisch), 5.79-5.61 (m, 1H, 3''-H), 5.28 (m, 1H, 3'-H), 5.18-5.15 (m, 1H, 3'-H), 5.15-5.04 (m, 4H, 4''-H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.69 (bd,  $J$  = 8.4 Hz, 1H,  $\text{NH}\text{Cbz}$ ), 4.47 (m, 1H, 5-H), 4.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.94 (m, 1H, 1''-H), 2.69 (dd,  $J$  = 15.0, 3.1 Hz, 1H, 3-H), 2.60-2.11 (m, 6H, 1'-H, 3-H, 2''-H). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.15 (C-2), 156.40 ( $\text{NHCO}_2\text{Bn}$ ), 140.46 (C-2'), 135.97 (C-quart., aromatisch), 132.90 (C-3''), 128.61/128.37/128.13 (CH aromatisch), 119.15 (C-4''), 118.32 (C-3'), 80.89 (C-5), 67.27 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 49.89 (C-1''), 48.22 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 45.05 (C-4), 38.14 (C-2''), 37.84 (C-1'), 29.62 (C-3). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3327, 3067, 3033, 2930, 2853, 1775, 1694, 1644, 1531, 1440, 1421, 1345, 1258, 1035, 1001, 911  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (Cl-MS):  $m/z$  (%): 397.2 (35.19) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ (^{37}\text{Cl})$ ], 395.2 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ (^{35}\text{Cl})$ ], 361.2 (4.79) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ \Delta^{35}\text{Cl}$ ]. – **Elementaranalyse** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ ): ber. C 63.57, H 6.40, N 3.71, gef. C 64.08, H 6.94, N 3.17.

Spektroskopische Daten von *epi*-**89**:

$R_f$  = 0.44 (EE/PE 1:1, Mostain),  $[\alpha]_D^{20}$  = +15.2 (c = 1.15, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.41-7.29 (m, 5H, CH aromatisch), 5.80-5.61 (m, 1H, 3''-H), 5.27 (m, 1H, 3'-H), 5.20-5.01 (m, 5H, 4''-H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ , 3'-H), 4.845 (m, 1H,  $\text{NH}\text{Cbz}$ ), 4.60 (m, 1H, 5-H), 4.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.87 (m, 1H, 1''-H), 2.76-2.10 (m, 7H, 1-H, 3-H, 1'-H, 2''-H). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.99 (C-2), 156.21 ( $\text{NHCO}_2\text{Bn}$ ), 140.27 (C-2'), 135.97 (C-quart., aromatisch), 132.37 (C-3''), 128.59/128.34/128.18 (CH aromatisch), 119.58 (C-4''), 118.40 (C-3'), 81.02 (C-5), 67.26 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 53.08 (C-1''), 48.24 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 44.40 (C-4), 39.38 (C-1'), 37.52 (C-2''), 32.44 (C-3). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3325, 3067, 3032, 2937, 1769, 1698, 1644, 1535, 1438, 1260, 1046, 1002, 921  $\text{cm}^{-1}$ . – **MS** (Cl-MS):  $m/z$  (%): 397.2 (35.22) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ (^{37}\text{Cl})$ ], 395.2 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ (^{35}\text{Cl})$ ], 378.1 (4.00) [ $\text{MH}^+ (^{37}\text{Cl})$ ], 361.2 (15.54) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+ \Delta^{37}\text{Cl}$ ]. – **Elementaranalyse** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ ): ber. C 63.57, H 6.40, N 3.71, gef. C 63.14, H 6.59, N 3.45.



91

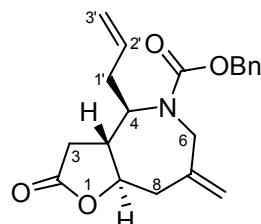
**(3a*R*,4*S*,8a*R*)-(−)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester:**

59 mg (1.47 mmol, 1.5 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) NaH wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einer trockenen Reaktionsapparatur vorgelegt und nach Zugabe von 370 mg (0.98 mmol) **89**, gelöst in 10 mL THF (abs.), für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5.5 mL einer aus 0.42 g PPh<sub>3</sub> und 90 mg Pd(OAc)<sub>2</sub> *in situ* dargestellten Lösung von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (≈18 mol%) in 10 mL THF (abs.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 17 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Eisbad abgekühlt, bei 0°C tropfenweise mit einer halbgesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und schließlich dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether /Ethylacetat 4:1) erhielt man 131 mg (0.384 mmol, 39 % der theoretischen Ausbeute) **91** als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 1:1; Anisaldehyd) = 0.50;  $[\alpha]_D^{20} = -7.3$  (c = 0.60, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamere mit \* gekennzeichnet):  $\delta = 7.306\text{-}7.401$  (m, 5H, CH aromatisch), 5.695 (dddd,  $J = 17.1, 9.8, 5.7, 7.7$  Hz, 1H, 2'-H), 5.612 (dddd,  $J = 17.0, 7.0, 6.9, 9.9$  Hz, 1H, 2'-H\*), 5.264 (m, 1H, C=CH<sub>2</sub>\*), 5.231 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph\*), 5.175 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.152 (m, 1H, C=CH<sub>2</sub>\*), 5.130 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.078 (m, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 5.053-5.146 (m, 2H, 3'-H), 5.005 (m, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.796 (ddd,  $J = 8.9, 7.1, 4.3$  Hz, 1H, 4-H), 4.634 (ddd,  $J = 8.2, 7.5, 3.6$  Hz, 1H, 4-H\*), 4.510 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 6-H\*), 4.464 (ddd,  $J = 10.3, 11.1, 3.7$  Hz, 1H, 8a-H), 4.325 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, 6-H), 3.471 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, 6-H), 3.084-3.154 (m, 1H, 8-H), 2.402-2.537 (m, 5H, 3-H, 3a-H, 8-H, 1'-H), 2.294-2.376 (m, 1H, 1'-H).- **<sup>13</sup>C-NMR** (151MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamere mit \* gekennzeichnet):  $\delta = 174.45$

(C-2), 174.33 (C-2\*), 156.21 ( $\underline{\text{C}}$ O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 155.46 ( $\underline{\text{C}}$ O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph\*), 139.14 ( $\underline{\text{C}}$ =CH<sub>2</sub>), 138.80 ( $\underline{\text{C}}$ =CH<sub>2</sub>\*), 136.42 (C<sub>quart.</sub>, aromatisch), 133.50 (C-2'), 133.32 (C-2''), 128.00/128.07/128.47 (CH aromatisch\*), 127.72/128.07/128.47 (CH aromatisch), 118.24 (C-3''), 118.01 (C-3'), 117.33 (C=CH<sub>2</sub>'), 116.53 (C=CH<sub>2</sub>), 78.49 (C-8a\*), 78.26 (C-8a), 67.60 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 51.93 (C-4\*), 51.43 (C-4), 49.42 (C-3a\*), 49.06 (C-3a), 46.60 (C-6\*), 46.42 (C-6), 38.70 (C-8\*), 38.60 (C-8), 33.20 (C-3''), 33.06 (C-3), 29.86 (C-1'), 29.81 (C-1'). - **IR** (Film):  $\nu$  = 3074, 2980, 2935, 1783, 1693, 1494, 1456, 1415, 1352, 1321, 1228, 1207, 1130, 1098, 1015, 918 cm<sup>-1</sup>.

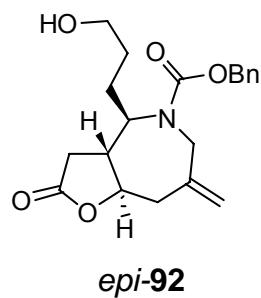


**(3a*R*,4*R*,8a*R*)(-)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester:**

16 mg (1.47 mmol, 1.5 eq., MG = 24.00 g/mol, 60 %ige Suspension in Schweröl) NaH wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einer trockenen Reaktionsapparatur vorgelegt und nach Zugabe von 100 mg (0.26 mmol) *epi-89*, gelöst in 4 mL THF (abs.), für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus 37 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 2 mL THF (abs.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Eisbad abgekühlt, bei 0°C tropfenweise mit einer halbgesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und schließlich dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abgesaugt und eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether /Ethylacetat 4:1) erhielt man 50 mg (0.16 mmol, 55 % der theoretischen Ausbeute) *epi-91* als farbloses Öl.

$R_f$  (PE/EE 1:1; Anisaldehyd) = 0.45;  $[\alpha]_D^{20} = -16.9$  (c = 0.55, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamere mit \* gekennzeichnet):  $\delta = 7.323\text{-}7.410$  (m, 5H, CH aromatisch), 5.804 (dddd,  $J = 6.9, 17.5, 7.8, 9.3$  Hz, 1H, 2'-H), 5.691 (dddd,  $J = 7.1, 16.9, 7.6, 9.9$  Hz, 1H, 2'-H\*), 5.252 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2^*$ ), 5.246 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$ ), 5.168 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.137 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.119 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2^*$ ), 5.063 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$ ), 5.039-5.163 (m, 2H, 3'-H), 5.024 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.976 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.405 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, 6-H\*), 4.246 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 6-H), 4.223-4.314 (m, 2H, 8a-H, 4-H), 4.086 (ddd,  $J = 10.4, 6.8, 5.3$  Hz, 1H, 4-H\*), 3.393 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 6-H), 3.386 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, 6-H\*), 3.016 (ddd,  $J = 13.8, 3.3, 1.4$  Hz, 1H, 8-H\*), 2.983 (ddd,  $J = 14.1, 3.4, 1.3$  Hz, 1H, 8-H), 2.794 (dd,  $J = 17.3, 8.8$  Hz, 1H, 3-H), 2.309-2.546 (m, 4H, 3-H, 3a-H, 8-H, 1'-H), 2.178-2.283 (m, 1H, 1'-H).-  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamere mit \* gekennzeichnet):  $\delta = 174.67$  (C-2), 174.50 (C-2\*), 156.08 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 155.19 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$ ), 136.33/138.09 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ , aromatisch), 136.23/137.60 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{quart.}}$ , aromatisch\*), 133.14 (C-2'), 132.85 (C-2'\*), 128.14/128.27/128.57 (CH aromatisch\*), 128.03/128.24/128.48 (CH aromatisch), 118.79/118.82 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ , C-3''), 118.49/118.58 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ , C-3'), 81.14 (C-8a\*), 80.95 (C-8a), 67.61 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}^*$ ), 67.52 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 57.69 (C-4\*), 57.31 (C-4), 47.36(C-6\*), 47.15 (C-6), 46.64 (C-3a), 46.58 (C-3a\*), 41.91 (C-8\*), 41.89 (C-8), 38.38 (C-1''), 38.12 (C-1'), 35.75 (C-3), 35.66 (C-3'').- **IR** (Film):  $\nu = 3074, 2980, 2943, 2915, 1782, 1693, 1494, 1454, 1415, 1355, 1309, 1249, 1192, 1095, 1025, 918 \text{ cm}^{-1}$ .



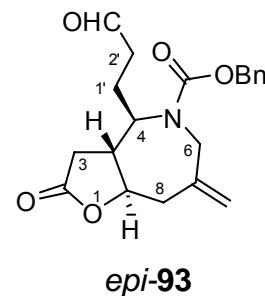
**(3a*R*,4*R*,8a*R*)-(+)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester:**

In einer trockenen Reaktionsapparatur wurden 159 mg (0.47 mmol) *epi*-91 in 7 mL THF<sub>abs.</sub> gelöst und nach Zugabe von 8.7 mg (5 mol%) Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde nun tropfenweise mit 0.61 mL (0.61 mmol, 1.3 eq., c = 1.0 mol/L) Catecholboran in THF versetzt und nach beendeter Zugabe 5 min. in der Kälte, dann 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt, nacheinander mit 0.95 mL einer 1:1 Mischung THF/Ethanol, 1.91 mL Phosphatpuffer (pH = 7.2) und 0.95 mL Wasserstoffperoxid (30%ig) versetzt und über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel vorsichtig am Vakuum über eine Kühlfalle abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen solange mit 10 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde noch einmal mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Chloroform) wurden 105 mg (62 % der theoretischen Ausbeute) *epi*-92 als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:5) = 0.62;  $[\alpha]_D^{20}$  = +12.4 (c = 0.30, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43-7.28 (m, 5H, CH, aromat.), 5.32-4.91 (m, 4H, C=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 4.35-3.97 (m, 3H, 4-H, 4-H\*, 8a-H, 6-H, 6-H\*), 3.75-3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.55-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH\*), 3.34 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 6-H), 3.02-2.90 (m, 3a-H, 3a-H\*), 2.77 (dd,  $J$  = 16.9, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 2.57-2.25 (m, 3H, 8-H, 3-H), 1.9 (bs, 1H, OH). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.93 (C-7), 174.80 (C-2), 156.77 (CO<sub>2</sub>Bn), 155.33 (CO<sub>2</sub>Bn\*), 137.77/136.20 (C<sub>quart.</sub> aromat.\*), C=CH<sub>2</sub>\*), 137.26/136.14 (C<sub>quart.</sub>,

aromat., C=CH<sub>2</sub>), 128.02/128.56/128.71 (CH aromatisch), 128.67/128.82 (CH aromatisch\*) 119.01 (C=CH<sub>2</sub>\*), 118.74 (C=CH<sub>2</sub>), 80.88 (C-8a\*), 80.68 (C-8a), 67.76 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 67.56 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph\*), 62.44 (CH<sub>2</sub>OH), 62.13 (CH<sub>2</sub>OH\*), 57.72 (C-4\*), 57.39 (C-4), 47.92 (C-3a), 47.80 (C-3a\*), 46.79 (C-6\*), 46.54 (C-6), 41.93 (C-8), 35.63 (C-3), 30.32/28.59 (C-1', C-2'\*), 30.02/28.34 (C-1', C-2'). – **IR** (Film):  $\nu$  = 3457, 3080, 2927, 1778, 1686, 1454, 1414, 1355, 1196, 1180, 1120, 1010, 917, 698, 533.

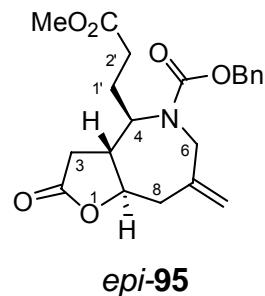


**(3aR,4R,8aR)-(+)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (*epi*-##):**

In einer trockenen Reaktionsapparatur wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 91  $\mu$ l (1.04 mmol, 1.5 eq., MG = 126.93 g/mL,  $\rho$  = 1.46 g/cm<sup>3</sup>) Oxalylchlorid in 8 mL DCM (abs.) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. In der Kälte wurden 250 mg (0.70 mmol, 1 eq., MG = 359.42 g/mol) Alkohol *epi*-92, gelöst in 148  $\mu$ L (2.09 mmol, 3 eq., MG = 78.13,  $\rho$  = 1.10 g/cm<sup>3</sup>) Dimethylsulfoxid und 6.5 mL DCM (abs.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 6 Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden in der Kälte 0.48 mL (6.96 mmol, 10 eq., MG = 101.19,  $\rho$  = 0.73 g/cm<sup>3</sup>) Triethylamin tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 Minuten bei Raumtemperatur weiter gerührt, ehe die Reaktionslösung mit 5 mL Wasser versetzt wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 7 mL DCM extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: PE/EE 2:1) wurden 217 mg (0.61 mmol, 87% der theoretischen Ausbeute) Aldehyd *epi*-93 als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/EE 1:2) = 0.26;  $[\alpha]_D^{20} = +15.61$  (c = 0.55, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.69 (bs, 1H, CHO) 9.31 (bs, 1H,  $\text{CHO}^*$ ), 7.36-7.29 (m, 5H, aromat.), 5.36-4.91 (m, 4H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ,  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 4.28-3.98 (m, 3H, 4-H, 6-H, 8a-H), 3.32 (m, 1H, 6-H), 2.95 (m, 1H, 8-H), 2.78 (m, 1H, 3-H), 2.62-2.23 (m, 5H, 3-H, 3a-H, 8-H, 2'-H), 1.88-1.62 (m, 2H, 1'-H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 199.96/199.58\* (CHO), 173.66/173.57\* (C-2), 155.77/154.11\* ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 136.57/135.95\* (C-7), 135.13/134.94 (C<sub>quart.</sub>, aromat.), 127.81\*/127.68\*/127.61\*/127.49/127.21/127.08 (CH, aromat.), 118.30\*/117.91 (C=CH<sub>2</sub>), 79.55\*/79.45 (C-8a), 66.74/66.56\* ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 55.96/55.89\* (C-4), 46.79\*/46.66 (C-3a), 45.71\*/45.51 (C-6), 40.85\*/40.86 (C-8), 38.99/38.61\* (C-2'), 34.41/34.36\* (C-3), 24.33/24.23\* (C-1').



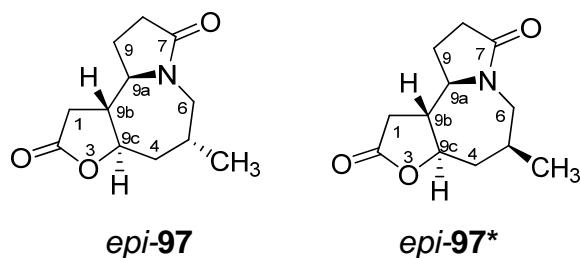
**(3a*R*,4*R*,8a*R*)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]-azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester:**

217 mg (0.061 mmol) **epi-93** wurden in 21 mL Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 50 mg (0.36 mmol, 0.6 eq., MG = 136.09 g/mol)  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (gelöst in 1.5 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), 110 mg (0.97 mmol, 1.6 eq., MG = 90.44 g/mol)  $\text{NaClO}_2$  sowie 0.1 mL (0.97 mmol, 1.6 eq.,  $\rho = 1.11 \text{ g/cm}^3$ , 30 %ig) Wasserstoffperoxid zugegeben und die resultierende gelbe Lösung 15 h in der Kälte gerührt. Nach Zugabe von 153 mg (1.21 mmol, 2.0 eq., MG = 126.04 g/mol)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  und weiteren 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wurden der Reaktionsmischung 5 mL Wasser zugesetzt und mit  $\text{KHSO}_4$  (1N) auf pH = 1 gebracht. Die Reaktionsmischung wurde fünfmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es

wurden 0.24 g (>100 % der theoretischen Ausbeute) der entsprechenden Carbonsäure als farblosen Feststoff erhalten, welcher anschließend in einer trockenen Reaktionsapparatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 8.5 mL MeOH (abs.) und 17 mL Benzol (abs.) gelöst und tropfenweise mit 0.34 ml (0.67 mmol, 1.1 eq., 2 M Lösung in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan versetzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Vakuum mittels Kühlfalle eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel Petrolether/ Ethylacetat 2:1) erhielt man 181 mg (0.47 mmol, 77 % der theoretischen Ausbeute) *epi*-**95** als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.22;  $[\alpha]_D^{20} = +12.21$  (c = 0.95, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43-7.27 (m, 5H, CH, aromat.), 5.24-4.90 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>Ph, C=CH<sub>2</sub>), 4.32-4.03 (m, 3H, 4-H, 6-H, 8a-H), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>\*), 3.37-3.28 (m, 1H, 6-H), 3.04-2.88 (m, 1H, 8-H), 2.85-2.71 (m, 3-H), 2.60-2.23 (m, 5H, 3-H, 3a-H, 8-H, 2'-H), 1.83-1.69 (m, 1H, 1'-H). **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.60/173.49\*/172.40/172.07\* (C-2, CO<sub>2</sub>Me), 155.71 (CO<sub>2</sub>Bn), 136.59/135.92\*/135.09/134.92\* (C-7, C<sub>quart.</sub>, aromat.), 127.61\*/127.50/127.34\*/127.21/127.15 (CH, aromat.), 118.32\*/117.87 (C=CH<sub>2</sub>), 79.57\*/79.44 (C-8a), 66.78/66.69 (OCH<sub>2</sub>Ph), 56.30\*/56.05 (C-4), 50.75 (OCH<sub>3</sub>), 46.83\*/46.76 (C-3a), 45.81\*/45.59 (C-6), 40.97\*/40.94 (C-8), 34.44 (C-3), 29.19/28.99\* (C-2'), 27.38/27.28\* (C-1').



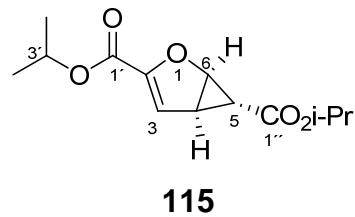
**(5*S*,9a*R*,9b*R*,9c*R*)-5-Methylhexahydro-1*H*-furo[3,2-c]pyrrolo[1,2-a]azepin-2,7-dion (epi-97) und (5*S*,9a*R*,9b*R*,9c*R*)-5-Methylhexahydro-1*H*-furo[3,2-c]pyrrolo[1,2-a]azepin-2,7-dion (epi-97\*):**

In einer Reaktionsapparatur wurden 16 mg (41  $\mu$ mol) Methylester *epi*-95 in 2 mL Etylacetat (abs.) gelöst und nach Zugabe von 7 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) für 5 Tage bei Raumtemperatur unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 atm.) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Reinigung mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Gradient PE/EE 1:2 bis 1:19) wurden 6 mg (27  $\mu$ mol, 66% der theoretischen Ausbeute) der beiden Diastereomere *epi*-97 und *epi*-97\* als farbloses Öl erhalten (*dr* = 2:1).

$R_f$  (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.02

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.49 (m, 1H, 9c-H), 4.20 (m, 1H, 9c-H\*), 3.98 (dd,  $J$  = 14.5, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 3.58 (m, 1H, 9a-H\*), 3.50 (m, 2H, 6-H\*, 9a-H), 3.32 (dd,  $J$  = 14.4, 7.6 Hz, 1H, 6-H\*), 2.63 (m, 3H, 1-H, 1-H\*, 6-H), 2.51-2.14 (m, 12H, 1-H, 1-H\*, 4-H\*, 5-H, 5-H\*, 9-H, 9-H\*, 9b-H, 9b-H\*), 2.11-1.95 (m, 4H, 4-H, 5-H\*, 4-H), 1.11 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ \*), 1.08 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). –  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.3 (C-2), 173.9 (C-7), 83.69\*/81.48 (C-9c), 62.46/60.15\* (C-9a), 49.49\*/48.88 (C-9b), 47.99\*/46.28 (C-6), 39.91\*/38.01 (C-4), 33.22/33.14\* (C-1), 30.70/30.13\* (C-8), 29.85/28.09\* (C-5), 25.00\*/23.77 (C-9), 21.85\*/20.98 ( $\text{CH}_3$ )

## 2.5 Versuche zur Darstellung vinylsubstituierter $\gamma$ -Butyrolactone

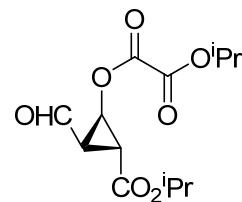


### (1*R*,5*R*,6*R*)-Diisopropyl 2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarboxylat:

In einer ausgeheizten Reaktionsapparatur wurden 6.37 g (30.0 mmol, 1 eq., MG = 212.20 g/mol) Cyclopropan **20** in 120 mL Isopropanol gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte wurden nun tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten 5.5 mL (18.0 mmol, 0.6 eq., MG = 284.26 g/mol,  $\rho$  = 0.973 g/cm<sup>3</sup>) Tetraisopropylorthotitanat zugegeben und die klare gelbe Lösung bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach 4 Tagen wurden weitere 1 mL (3.8 mmol, 0.1 eq., = 284.26 g/mol,  $\rho$  = 0.973 g/cm<sup>3</sup>) Tetraisopropylorthotitanat zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene gelbe zähe Öl mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: 15% EE in PE) gereinigt. Es wurden 7.24 g (28.5 mmol, 82% der theoretischen Ausbeute) Diisopropylester **115** als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (20% EE in PE, Vanillin) = 0.39,  $[\alpha]_D^{20} = +157.7$  ( $c = 1.25$ , DCM)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.33 (d,  $J$  = 2.86 Hz, 1H, 3-H), 5.11 (septet,  $J$  = 6.26 Hz, 1H, 3'-H), 4.99 (septet,  $J$  = 6.26 Hz, 1H, 3''-H), 4.92 (dd,  $J$  = 5.33, 1.12 Hz, 1H, 6-H), 2.82 (ddd,  $J$  = 5.33, 2.86, 2.71 Hz, 1H, 4-H), 1.28 (d,  $J$  = 6.26 Hz, 6H, Me<sub>2</sub>'), 1.22 (d,  $J$  = 6.26 Hz, 6H, Me<sub>2</sub>''), 1.12 (dd,  $J$  = 2.71, 1.12 Hz, 1H, 5-H). – **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.4 (C-1''), 158.7 (C-1'), 149.7 (C-2), 115.6 (C-3), 69.2 (C-3'), 68.4 (C-3''), 67.5 (C-6), 31.8 (C-4), 21.8 (Me<sub>2</sub>''), 21.7 (C-5), 21.6 (Me<sub>2</sub>'). – **IR** (Film):  $\nu$  = 2982, 2942, 1710, 1606, 1469, 1375, 1290, 1216, 1169, 1096, 990, 944, 920, 889, 852, 845, 731, 568 cm<sup>-1</sup>. – **MS** (EI-MS):  $m/z$  (%) = 254.1 (0.84) [M<sup>+</sup>], 212.0 (6.24) [M<sup>+</sup>ΔC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>], 195.0 (11.25) [M<sup>+</sup>Δ<sup>i</sup>PrO'], 125.0 (100). – **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>): ber. 254.1154, gef. 254.1157.



116

**(1R,2R,3R)-2-formyl-3-(isopropoxycarbonyl)cyclopropyl isopropyl oxalat:**

2.54 g (10.0 mmol, 1 eq., MG = 254.28 g/mol) Cyclopropan **115** wurden in 150 mL DCM (abs.) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Die Lösung wurde unter Röhren in der Kälte bis zum Auftreten einer Blaufärbung mit Ozon behandelt. Anschließend wurde überschüssiges Ozon mittels Durchleiten von Sauerstoff entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit 4.2 mL (57.0 mmol, 5.7 eq., MG = 62.14 g/mol, ρ = 0.85 g/cm<sup>3</sup>) Dimethylsulfid versetzt und über Nacht im auftauenden Kältebad gerührt und schließlich je einmal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Vakuum eingeengt. Kristallisation aus Ethylacetat/Diethylether bei -30 °C ergaben 2.07 g (7.06 mmol, 71% der theoretischen Ausbeute) Cyclopropan **116** als farblosen Feststoff.

$R_f$  (PE/EE 1:1, Vanillin) = 0.34,  $[\alpha]_D^{20} = +9.4$  (c = 0.85, DCM)

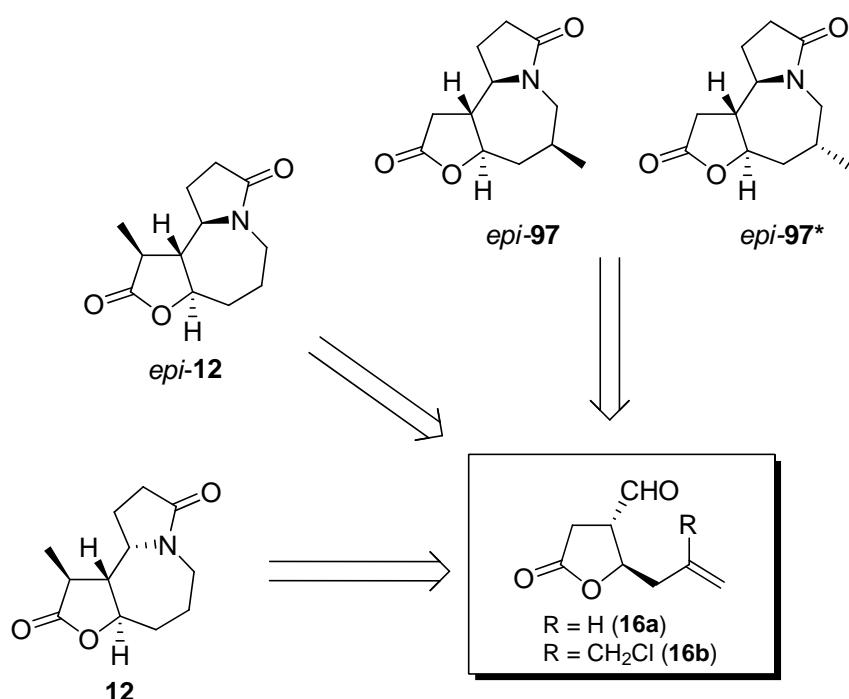
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = .9.42 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CHO), 5.14 (heptett, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 5.03 (heptett, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 4.81 (dd, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H, CHOCOCO<sub>2</sub>iPr), 2.88 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>iPr), 2.76 (ddd, *J* = 7.3, 6.0, 4.3 Hz, 1H, CHCHO), 1.34 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). – **<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.89 (CHO), 167.65 (COiPr), 157.42 (OC(O)C), 155.80 (OC(O)C), 72.37 (OCHMe<sub>2</sub>), 69.83 (OCHMe<sub>2</sub>), 58.79 (CHOCOCO<sub>2</sub>iPr), 34.96 (CHCO<sub>2</sub>iPr), 26.63 (CHCHO), 21.70 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.47 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## Literatur

- <sup>1</sup> Slutsky, J.; Kwart, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, VOL, 8678.
- <sup>2</sup> (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T.; Nanninga, T. N. *Org. Synth.* **1984**, 62, 58; (b) Trost, B. M.; Vincent, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5680; (c) Clive, D. L. J.; Paul, C. C.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7028.
- <sup>3</sup> Lieber, E.; Ramachandran, J. *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 101.
- <sup>4</sup> Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11505.
- <sup>5</sup> Quast, H; Bieber, L. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3253.
- <sup>6</sup> Časar, Z.; Lorcy, D.; Leban, I.; Maréchal, A. M.-L. *Acta Chim. Slov.* **2002**, 49, 871.
- <sup>7</sup> Warner, P.; Sutherland, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6294.
- <sup>8</sup> Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1816.
- <sup>9</sup> Priebe, H.; Hopf, H. *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 635.
- <sup>10</sup> Signal stark verbreitert aufgrund direkter Nachbarschaft zu <sup>11</sup>B (starke Abschirmung durch die Summe von induktiven und mesomeren Effekten); siehe auch: Elschenbroich, C. „Organometallchemie“ 2008, Vieweg+Teubner Verlag, S.106.
- <sup>11</sup> Masson, G.; Cividino, P.; Py, S. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2367.
- <sup>12</sup> Wong, H. N. C.; Hou, L. X. *Synthesis* **1985**, 12, 1111.
- <sup>13</sup> (a) Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1315; (b) Chor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, S.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 260.
- <sup>14</sup> Soergel, S. Diplomarbeit **2002**, Regensburg. (Methode A)
- <sup>15</sup> Jezek, E. Dissertation **2005**, Regensburg.
- <sup>16</sup> Das Wasser wurde in Anlehnung an Referenz 11 mittels Durchleiten von Stickstoff bei 90-95°C über 3 Stunden entgast.

## D. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte ein neuartiger Zugang zum Naturstoff Stemoamid (**12**) sowie dessen Epimer 9a-*epi*-Stemoamid *epi*-**12** ausgehend vom chiralen *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolacton **16a** gefunden werden. Zudem sollte eine bereits von Jezek<sup>1</sup> ausgearbeitete Strategie zum Aufbau eines Stemoamid Grundgerüstes nachvollzogen und modifiziert werden.

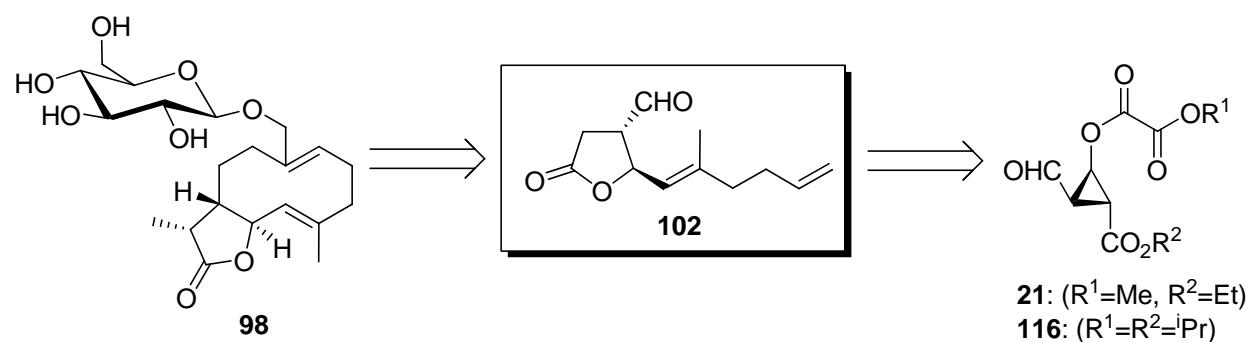


**Schema 71.** (-)-Stemoamid (**12**) und dessen Analoga ausgehend von **16a** und **16b**.

Zur Anwendung kamen schließlich zwei verschiedene Strategien. Zur Darstellung von Stemoamid (**12**) sowie dessen Epimer *epi*-**12** wurde hierfür zunächst die Möglichkeit einen C<sub>3</sub>-Baustein mit einer Carbonylfunktion an das zum Nitron umfunktionalisierte C-1 von **16a** zu addieren untersucht. Eine von Py *et al.*<sup>2</sup> entwickelte Strategie zur nucleophilen Addition von Acrylestern an umgepolte Nitrone stellte sich im vorliegenden Fall als besonders geeignet heraus. Um eine Kompatibilität mit den bestehenden funktionellen Gruppen von **16a** zu gewährleisten musste die Aldehydfunktion von **16a** vorab mittels einer modifizierten Julia Olefinierung als Olefin geschützt werden. Anschließend konnte die Allylseitenkette selektiv mit Catecholboran unter Rhodiumkatalyse chemo- und regioselektiv

hydroboriert werden und der Alkohol wurde als Benzylether geschützt. Nach der Ozonolyse des als Olefin maskierten Aldehyds wurde **57** in Nitron **78** umgewandelt, welches schließlich mit der von *Py* entwickelten Methode in einer bemerkenswerten hohen Ausbeute in die entsprechenden epimeren Hydroxylamine **79** und *epi*-**79** umgeformt werden konnte. Die Reduktion und Debenzylierung des Hydroxylamins erfolgte zusammen in einem Schritt mit der O-Debenzylierung und dem Ringschluss zum Lactam mit Ammoniumformiat und Pearlman's Katalysator in Methanol. Bei der anschließenden säulenchromatographischen Aufreinigung konnten schließlich die beiden Diastereomere **80** und *epi*-**80** sauber voneinander getrennt werden. Die erfolgreich Darstellung der beiden Diastereomere stellt bereits die formale Synthese von (-)-Stemoamid sowie 9a-*epi*-Stemoamid dar.<sup>3</sup>

Die Darstellung der beiden diastereomeren Stemoamidanaloga *epi*-**97** und *epi*-**97**\* erfolgte wie bereits erwähnt in Anlehnung an eine von *Jezek*<sup>1</sup> ausgearbeitete Strategie zum Aufbau eines Stemoamidgerüstes. Die Synthesesequenz ist im Vergleich zur vorangegangenen Methode deutlich aufwändiger in der Durchführung. Der Aufbau der Lactameinheit erfolgte durch Einführung einer Allylseitenkette und deren anschließender schrittweisen Oxidation zum Carbonyl. Der siebengliedrige Azepamring konnte in der Zwischenzeit mittels palladiumkatalysierter Aminierung mit dem vorhandenen Allylchlorid geschlossen werden. Im Unterschied zu den Arbeiten von *Jezek* wurde nicht das 5-Oxo Derivat sondern durch Hydrogenierung der *exo*-Methylengruppe das 5-Methyl Analogon von 9a-*epi*-Stemoamid dargestellt. Obgleich sich die beiden Diastereomere nicht trennen ließen, konnten beide epimeren Strukturen mittels spektroskopischen Methoden eindeutig identifiziert und zugeordnet werden.



**Schema 72.** Zugang zum *anti*-substituierten  $\gamma$ -Butyrolacton **102**; Sesquiterpenolacton **98**.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit sollte ein Zugang zum vinylsubstituierten  $\gamma$ -Butyrolacton **102** gefunden werden, welches als Ausgangsmaterial für eine Synthese des erst kürzlich von *Skaltsounis et al.*<sup>4</sup> isolierten Naturstoffs angedacht war. Als Strategie sollte die von *Reiser et al.*<sup>5</sup> entwickelten Methode zur Darstellung *anti*-substituierter  $\gamma$ -Butyrolactone dienen. Untersucht wurden in der vorliegenden Arbeit Wege zur Addition eines Vinylbausteines an die Aldehydfunktion von Cyclopropan **21** bzw. **116** und anschließender Retroaldol-Laktonisierungskaskade zum Lakton **102**. Trotz der zum Teil ermutigenden Ergebnisse konnte jedoch in den durchgeführten Versuchen nicht das gewünschte Lakton **102** isoliert werden.

## Literatur

---

<sup>1</sup> Dissertation Eva Jezek, Universität Regensburg, **2005**.

<sup>2</sup> Masson, G.; Cividino, P.; Py, S. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2367.

<sup>3</sup> (a) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9528; (b) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett* **2006**, *16*, 2664.

<sup>4</sup> Kotsos, P. M.; Aligiannis, N.; Myrianthopoulos, V.; Mitaku, S.; Skaltsounis, L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 847.

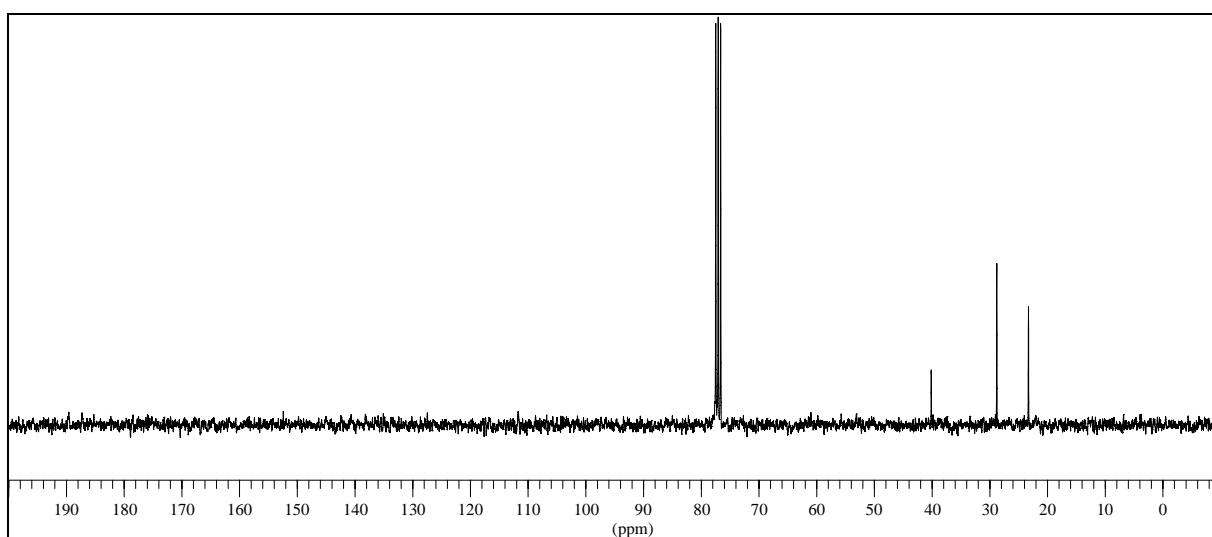
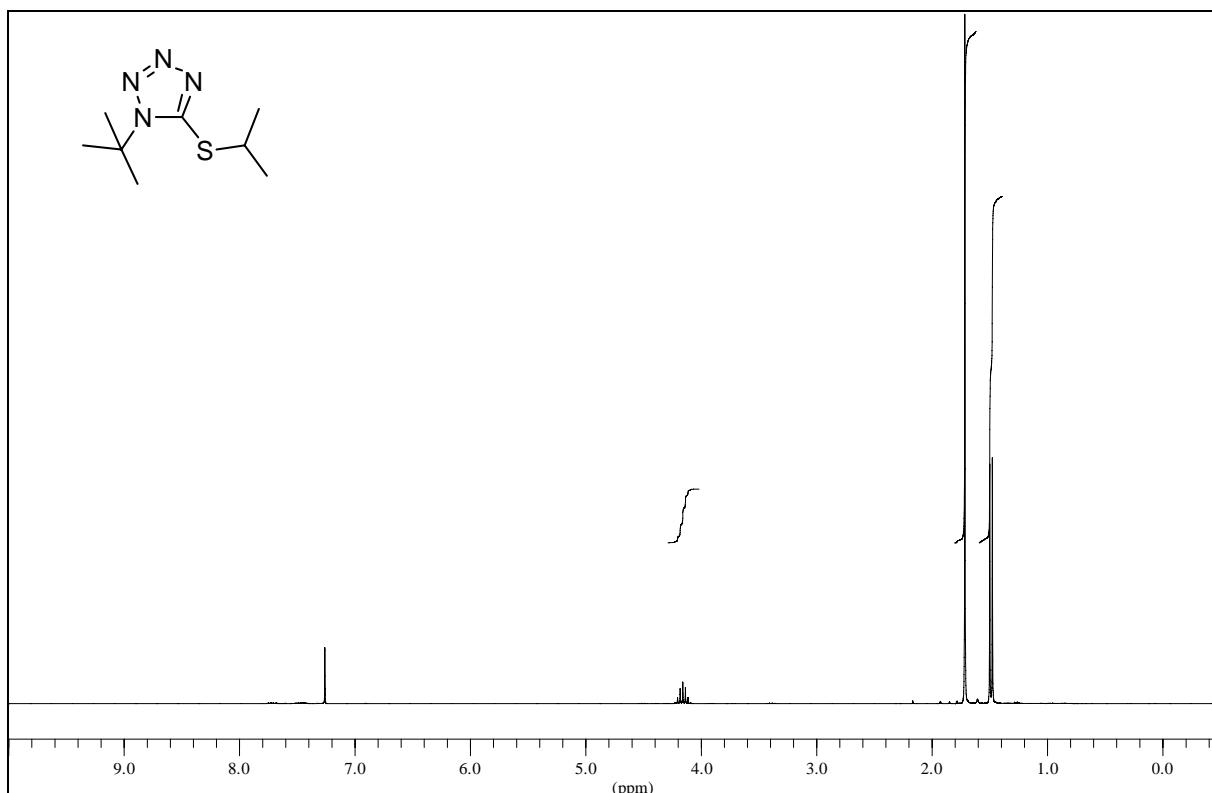
<sup>5</sup> (a) Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315; (b) Chor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, S.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 260.

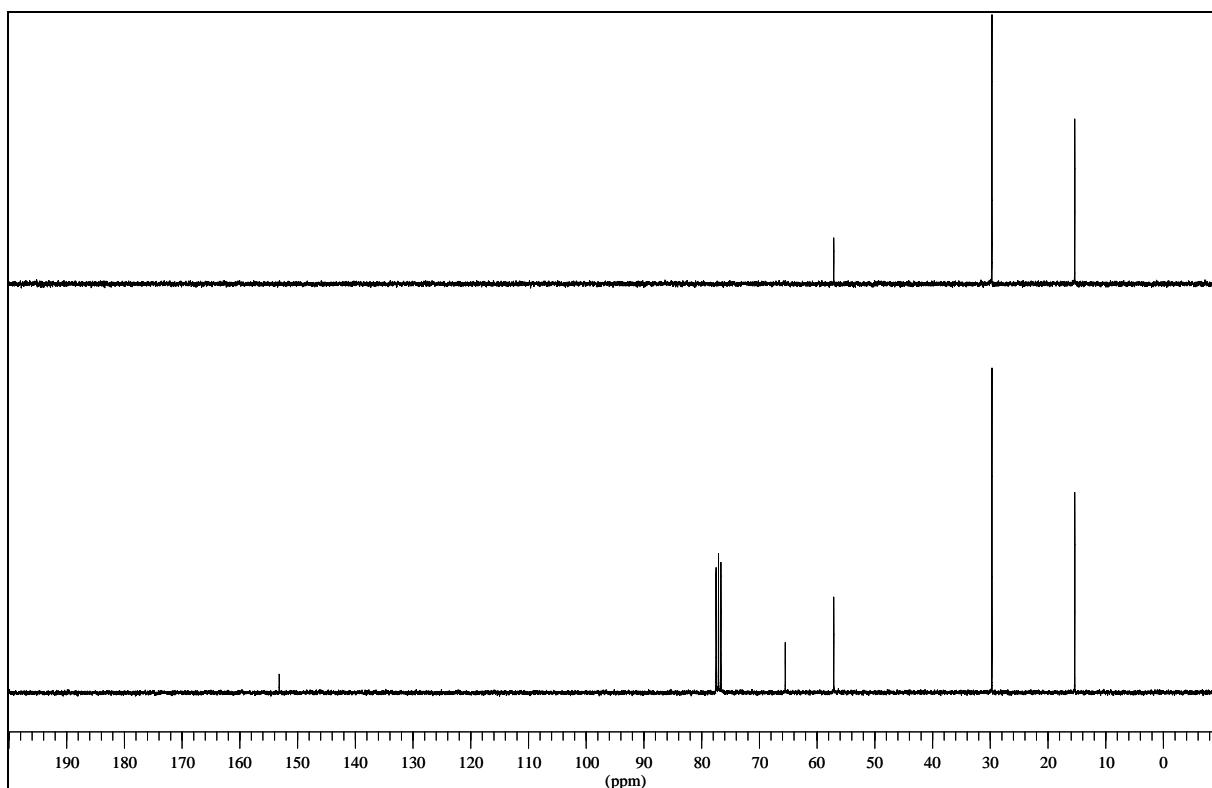
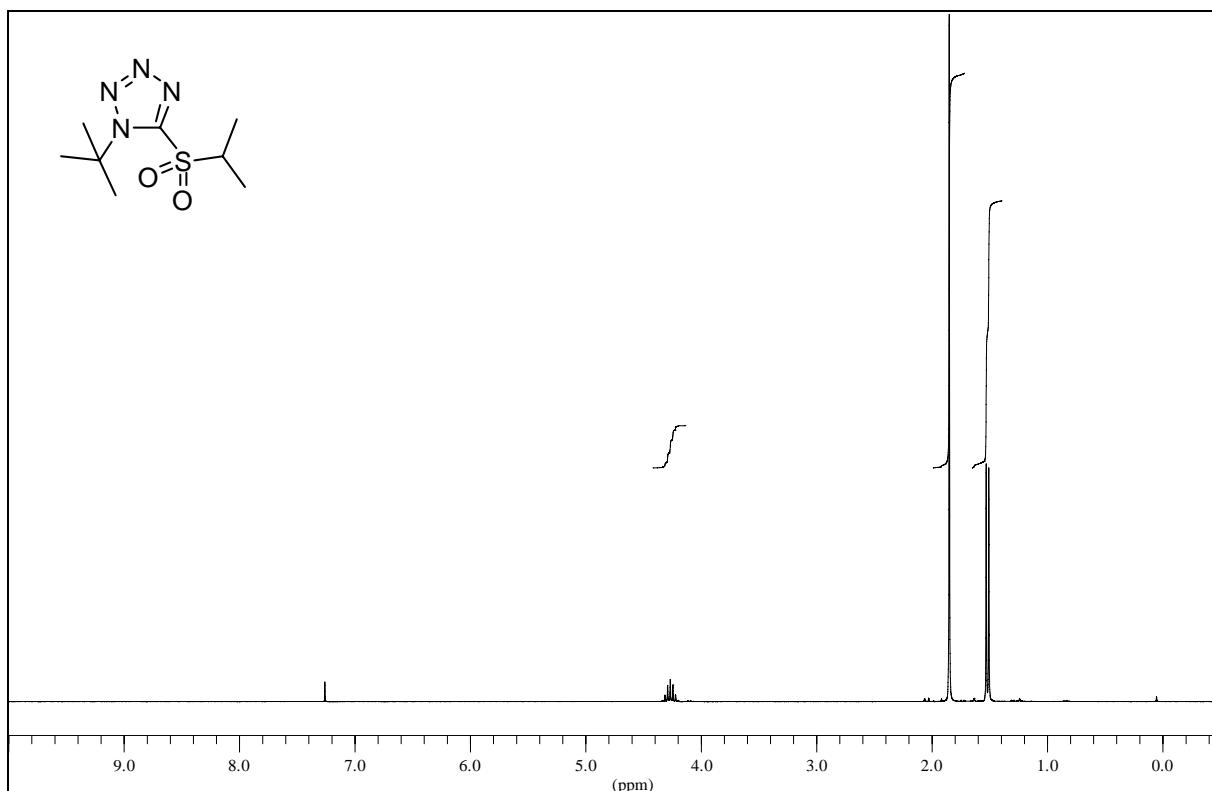
## **E. Spektrenanhang**

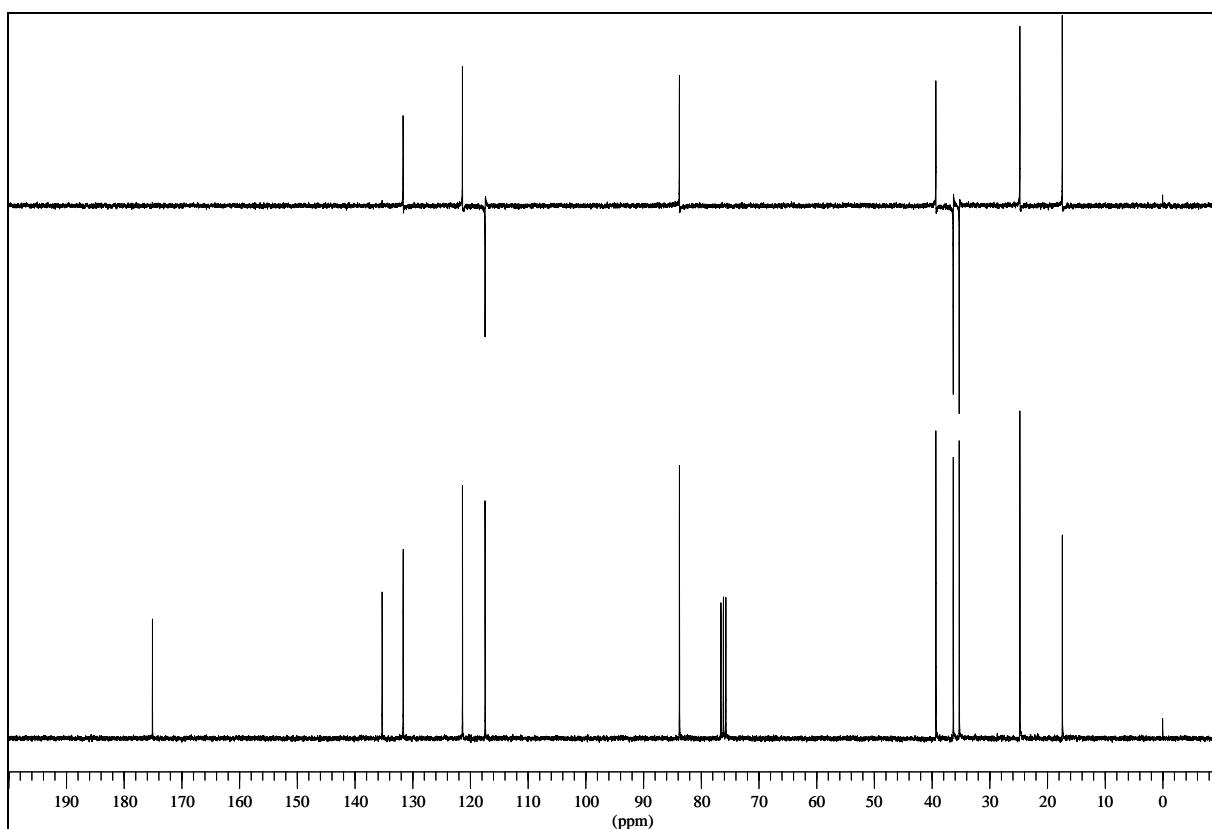
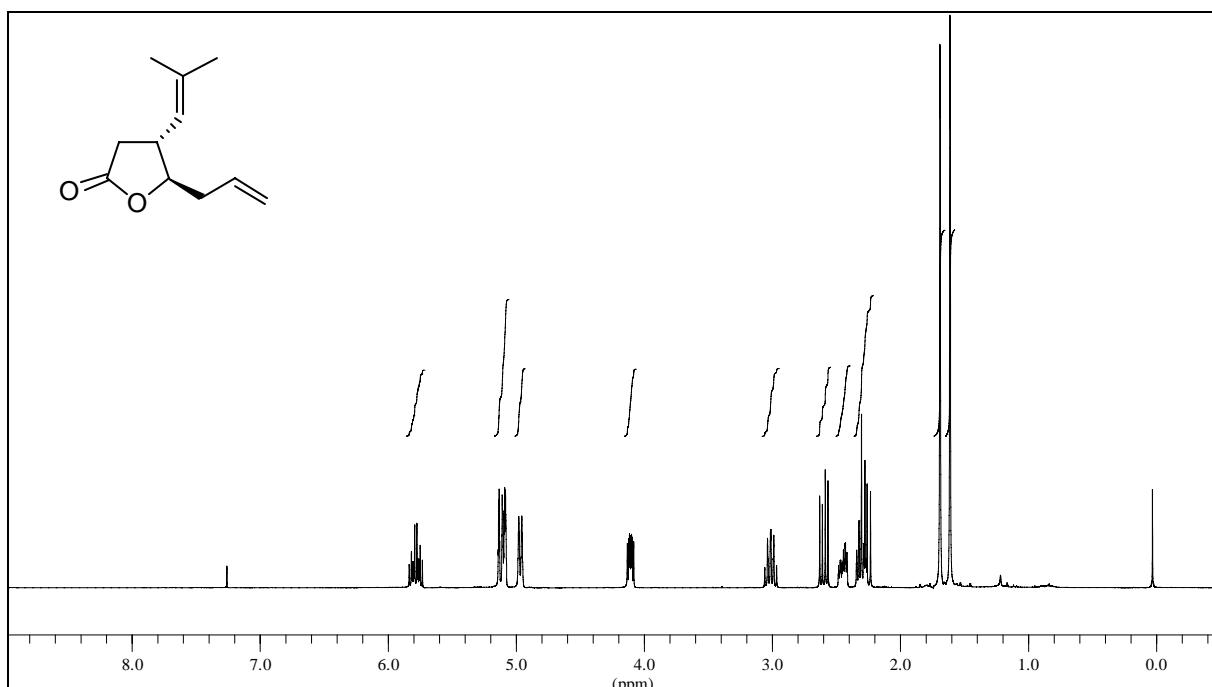
Obere Abbildung:  $^1\text{H}$ -Spektren

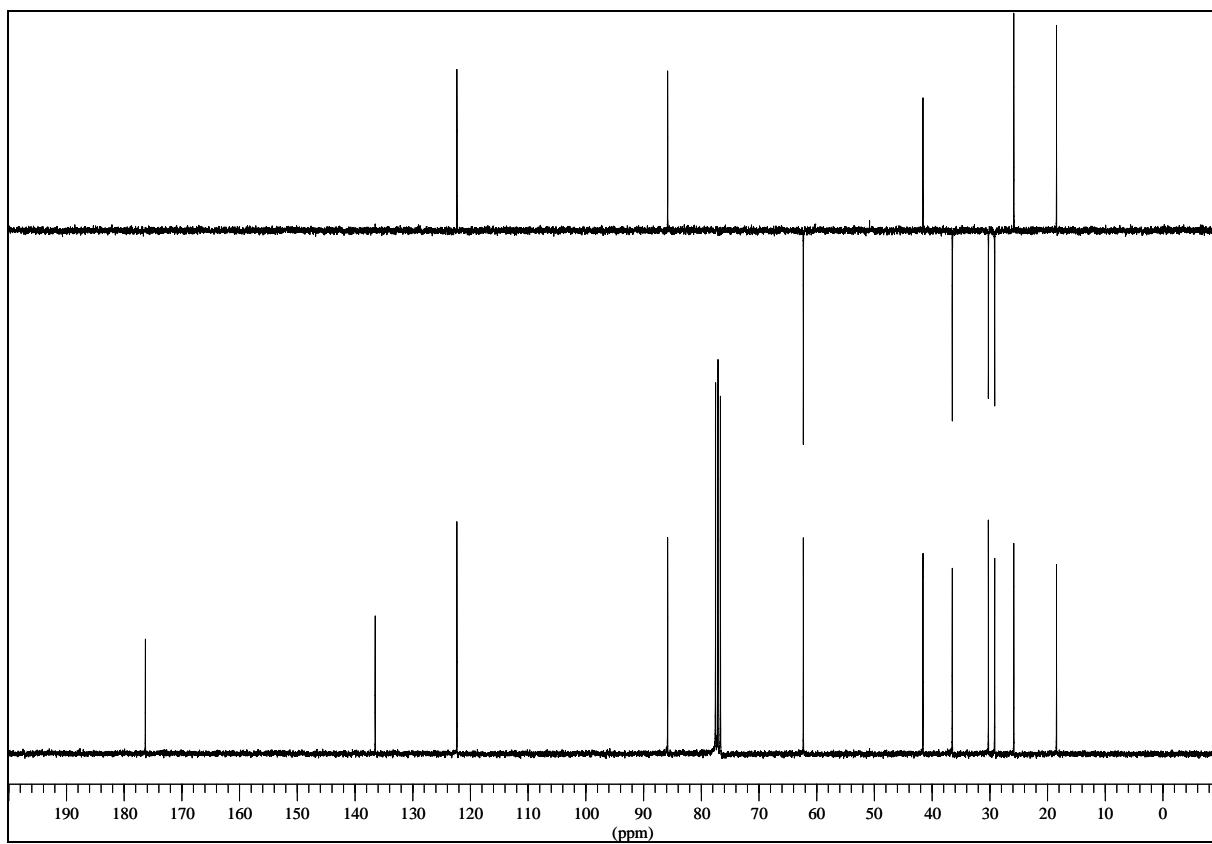
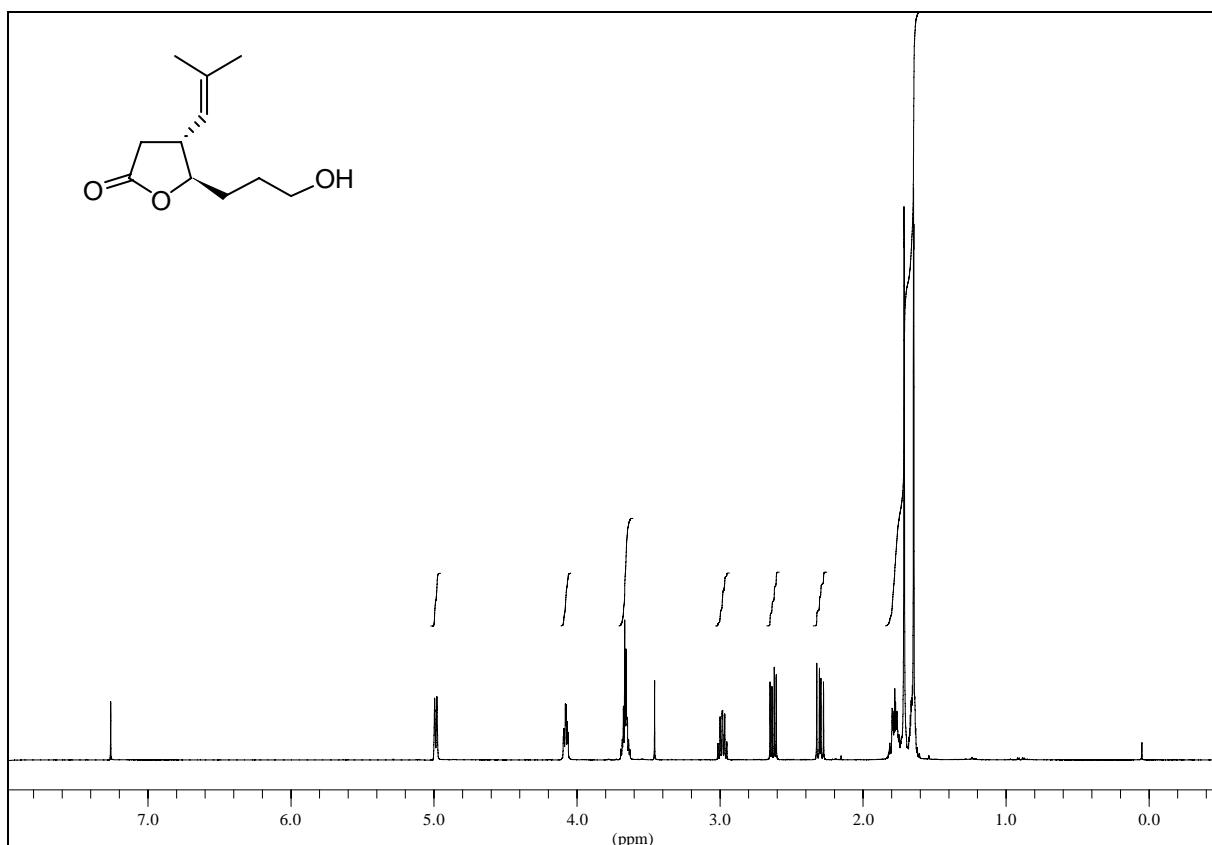
Untere Abbildung:  $^{13}\text{C}$ -Spektren (DEPT 135 zum Teil integriert)

Lösungsmittel, soweit nicht anders angegeben:  $\text{CDCl}_3$

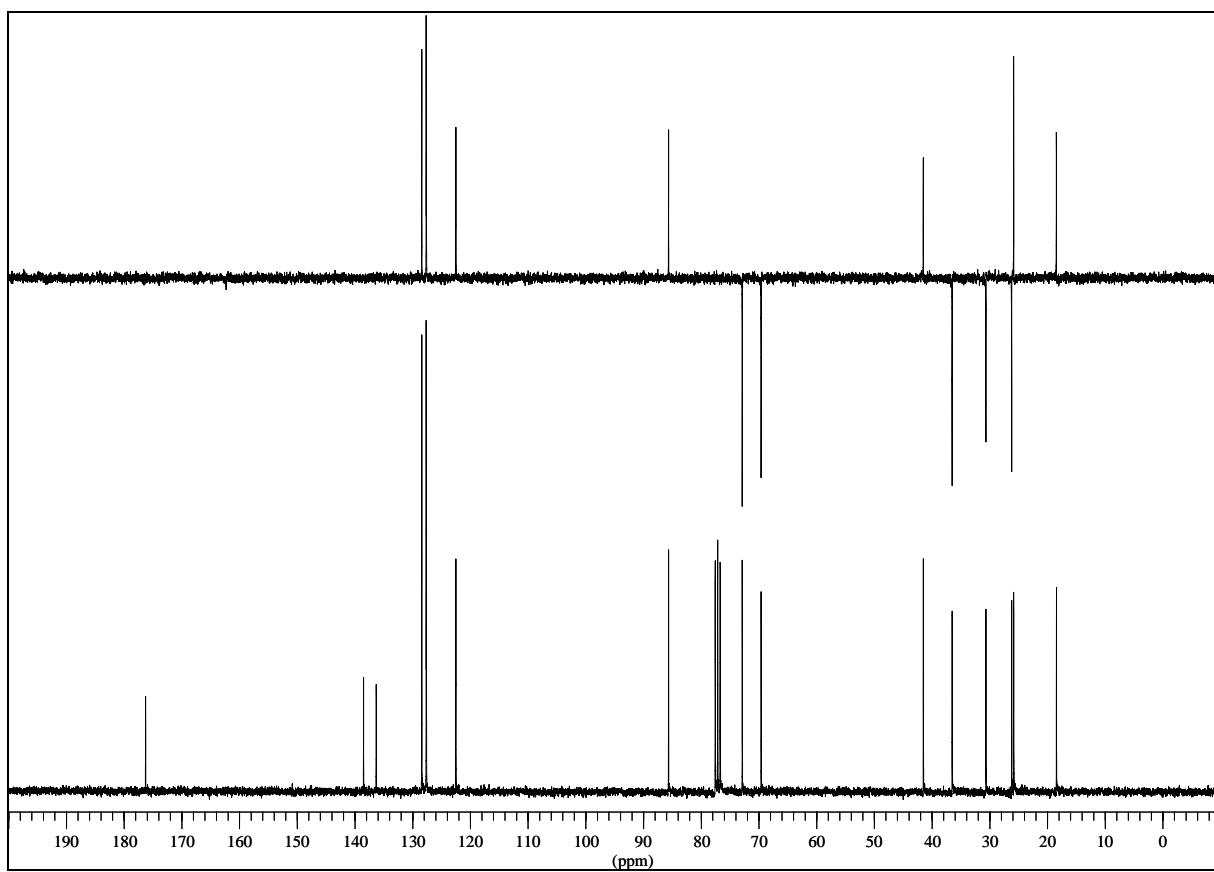
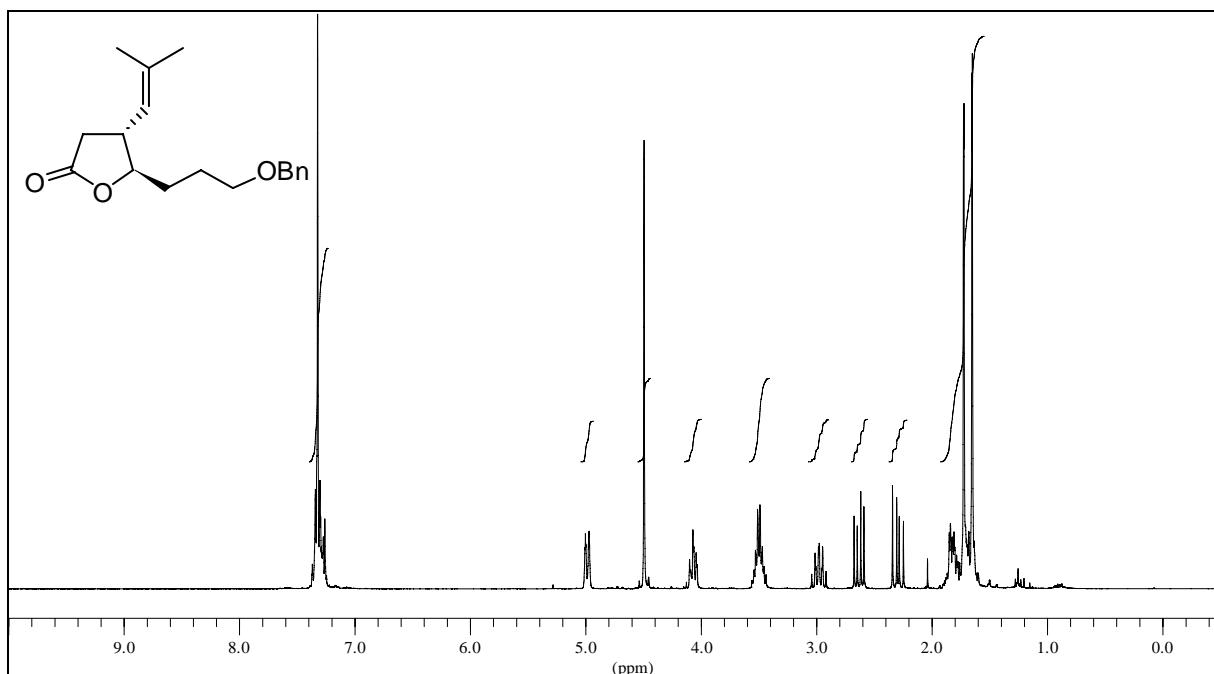
**1-*tert*-Butyl-5-(isopropylthio)-1*H*-tetrazol (123)**

**1-*tert*-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1*H*-tetrazol (34)**

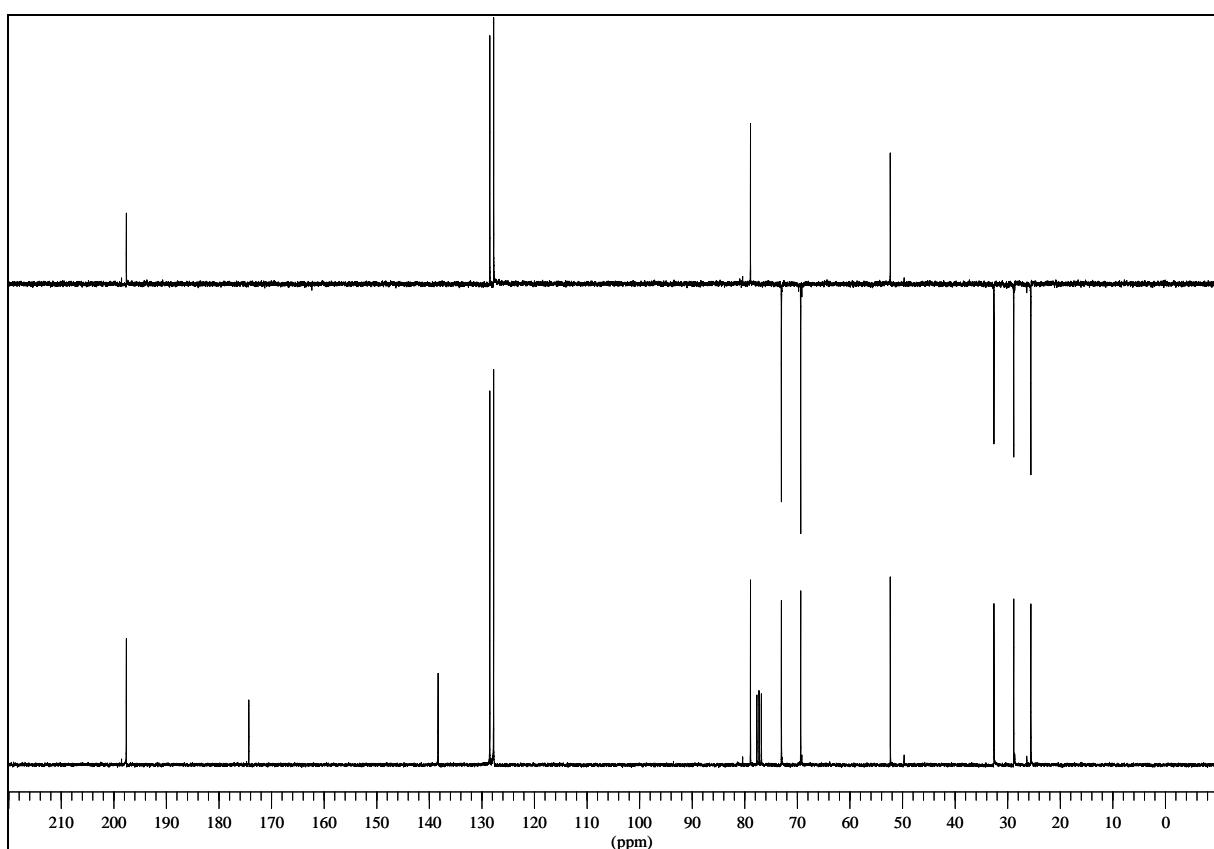
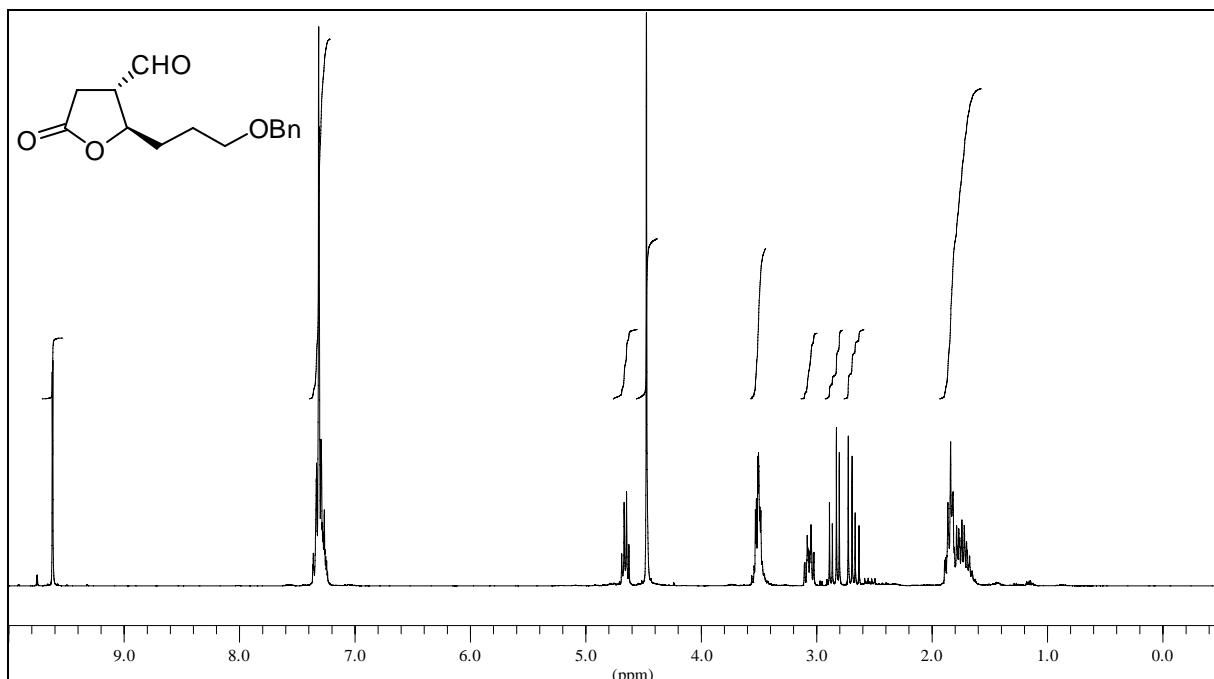
**(4*R*,5*R*)-5-allyl-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (33)**

**(4*R*,5*R*)-5-(3-hydroxypropyl)-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (49)**

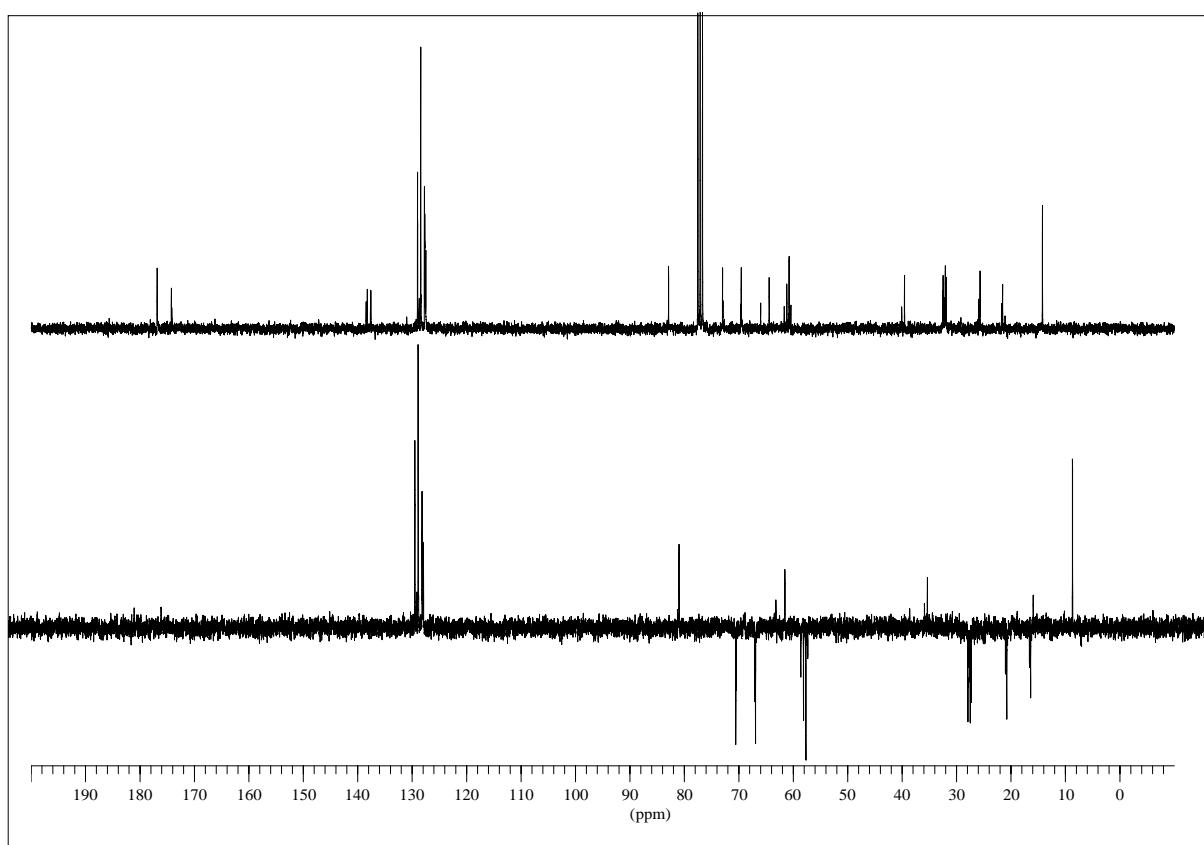
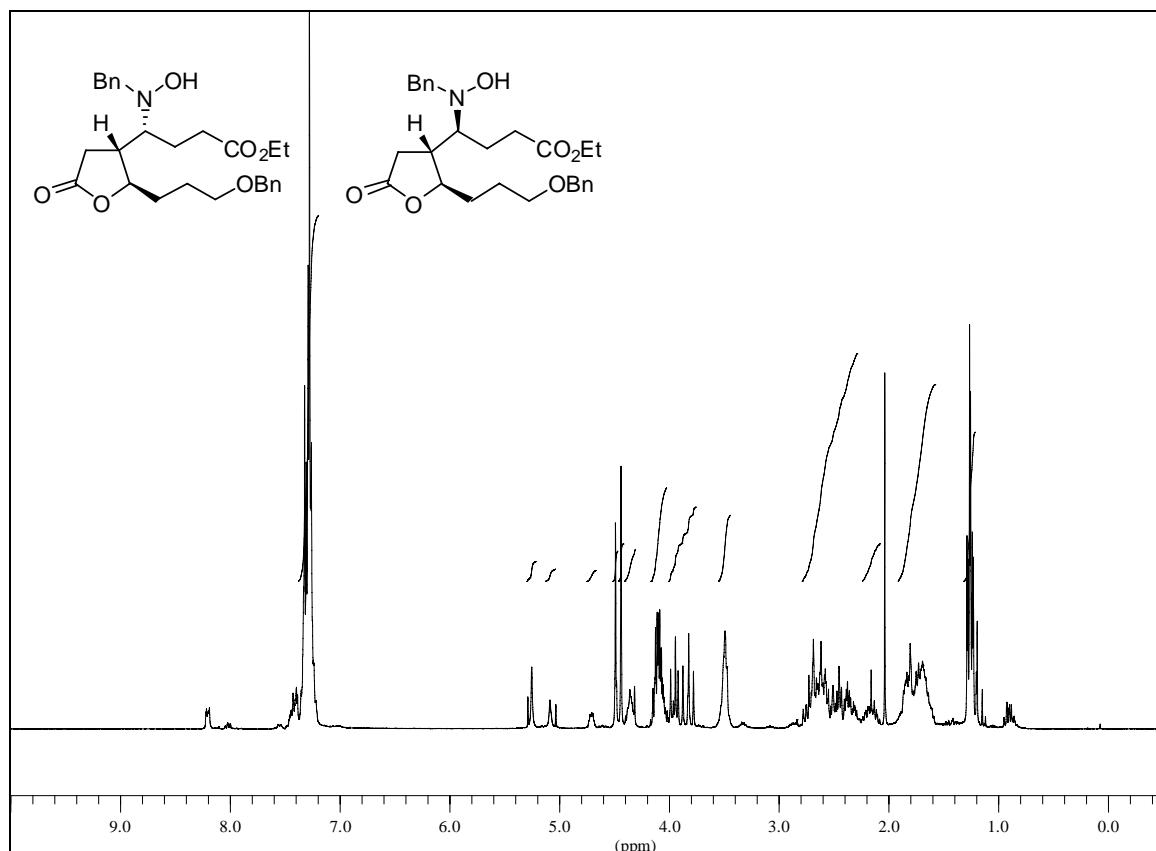
**(4*R*,5*R*)-5-(3-(benzyloxy)propyl)-4-(2-methylprop-1-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on  
(56)**



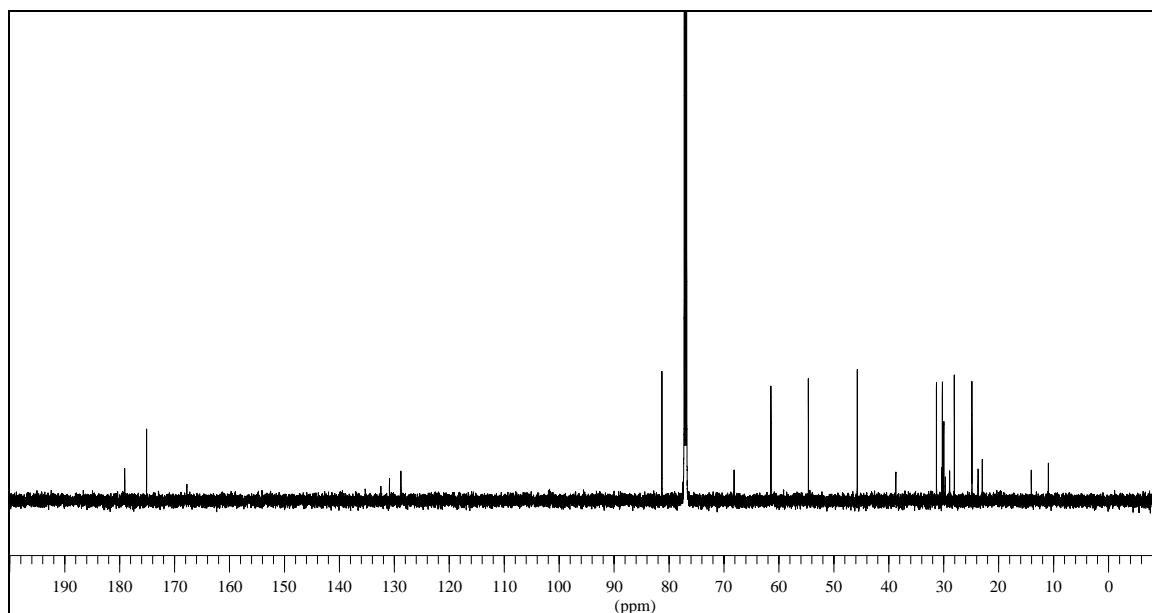
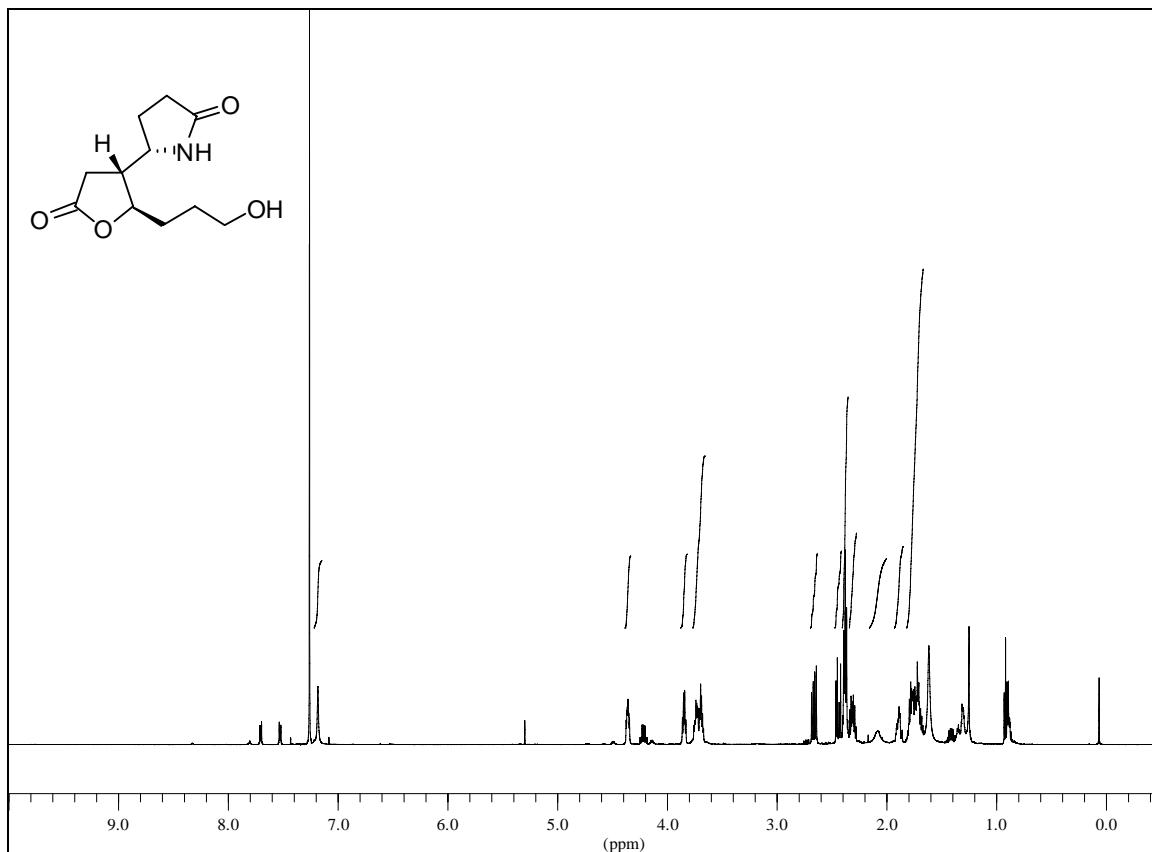
## (2*R*,3*S*)-2-(3-(benzyloxy)propyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (57)



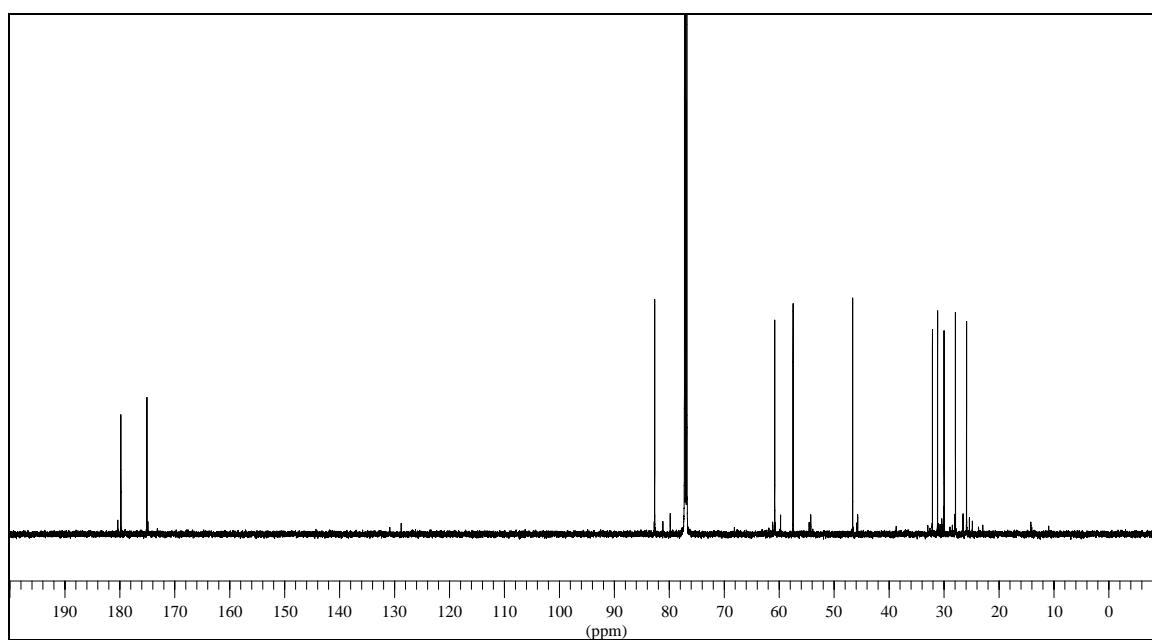
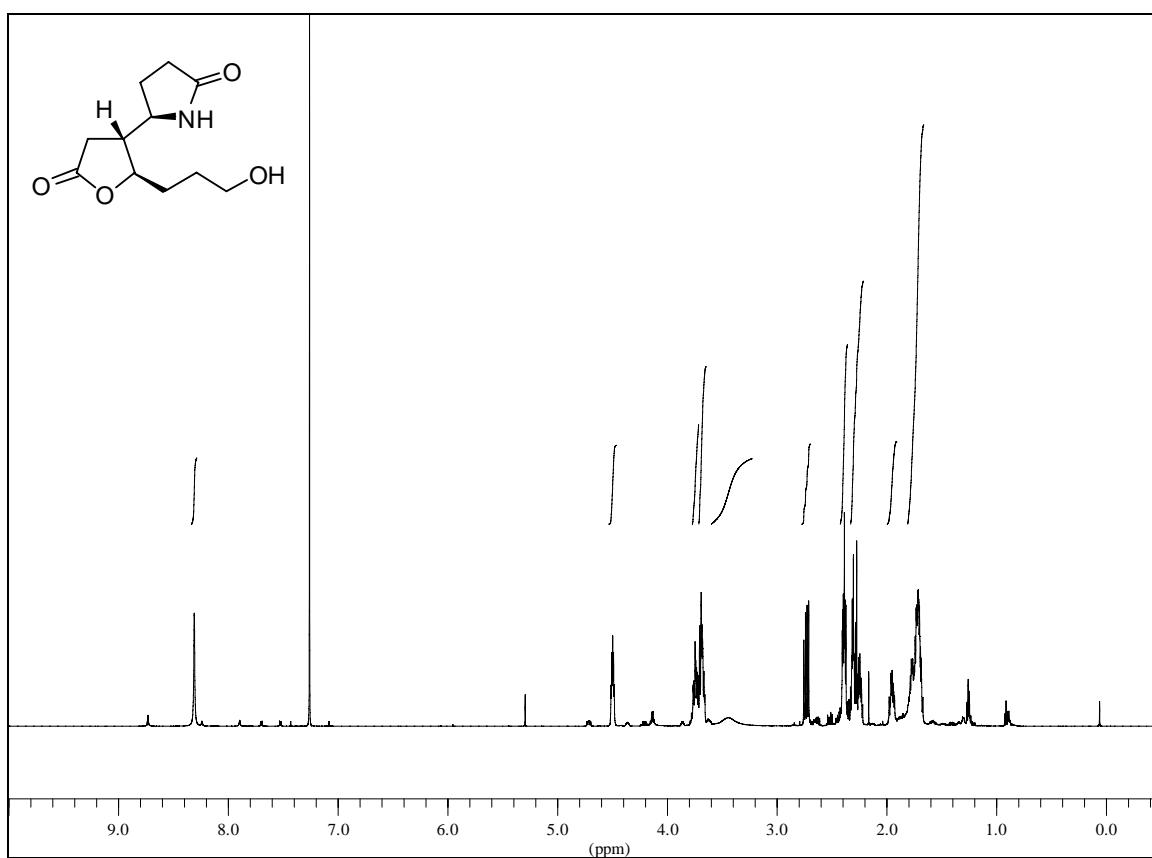
**(R)- und (S)-Ethyl 4-(benzyl(hydroxyl)amino)-4-((2*R*,3*R*)-2-(3-(benzyloxy(propyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)butanon (79) und *epi*-(79)**



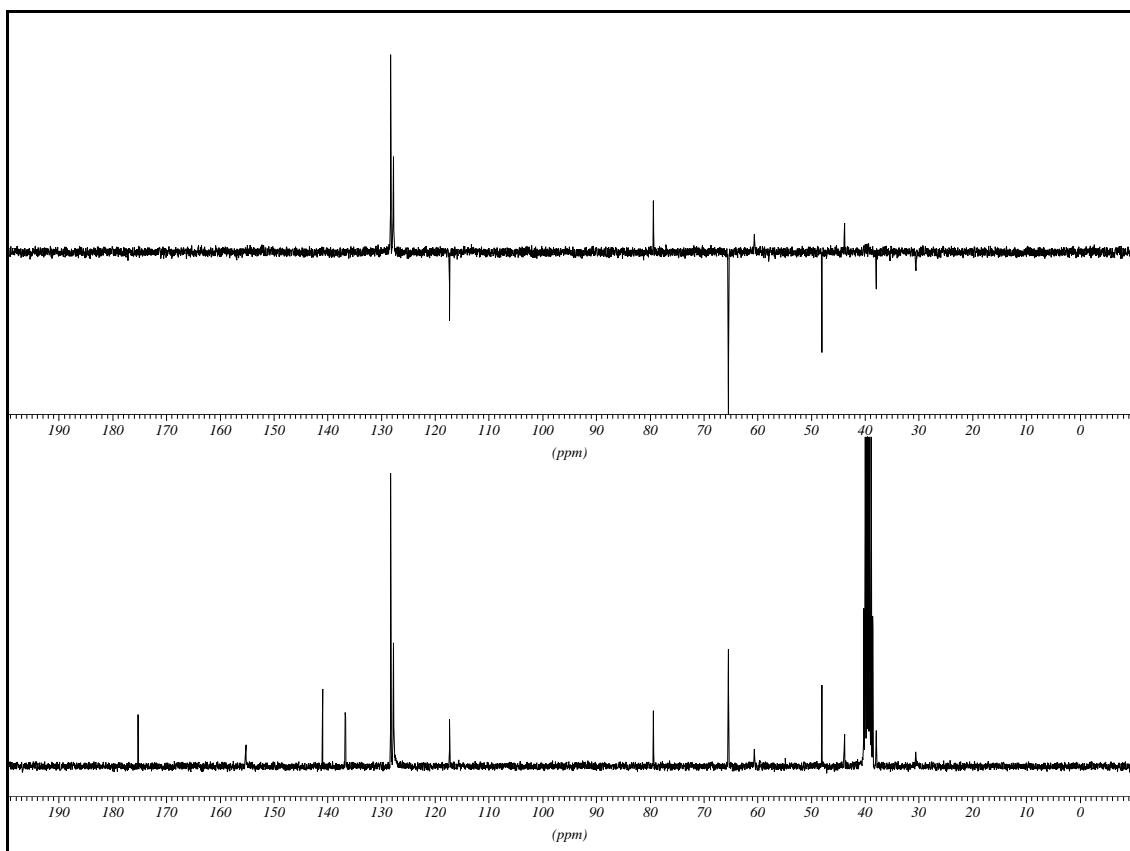
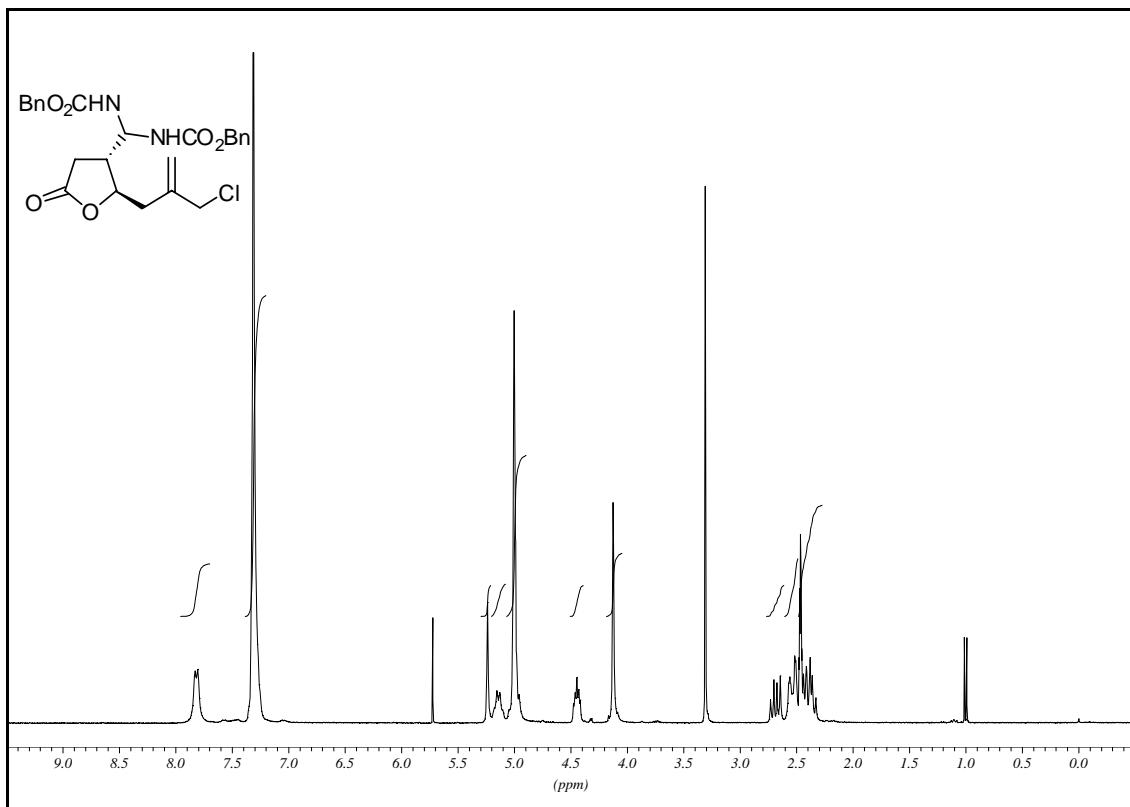
**(S)-5-((2*R*,3*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-on  
(80)**



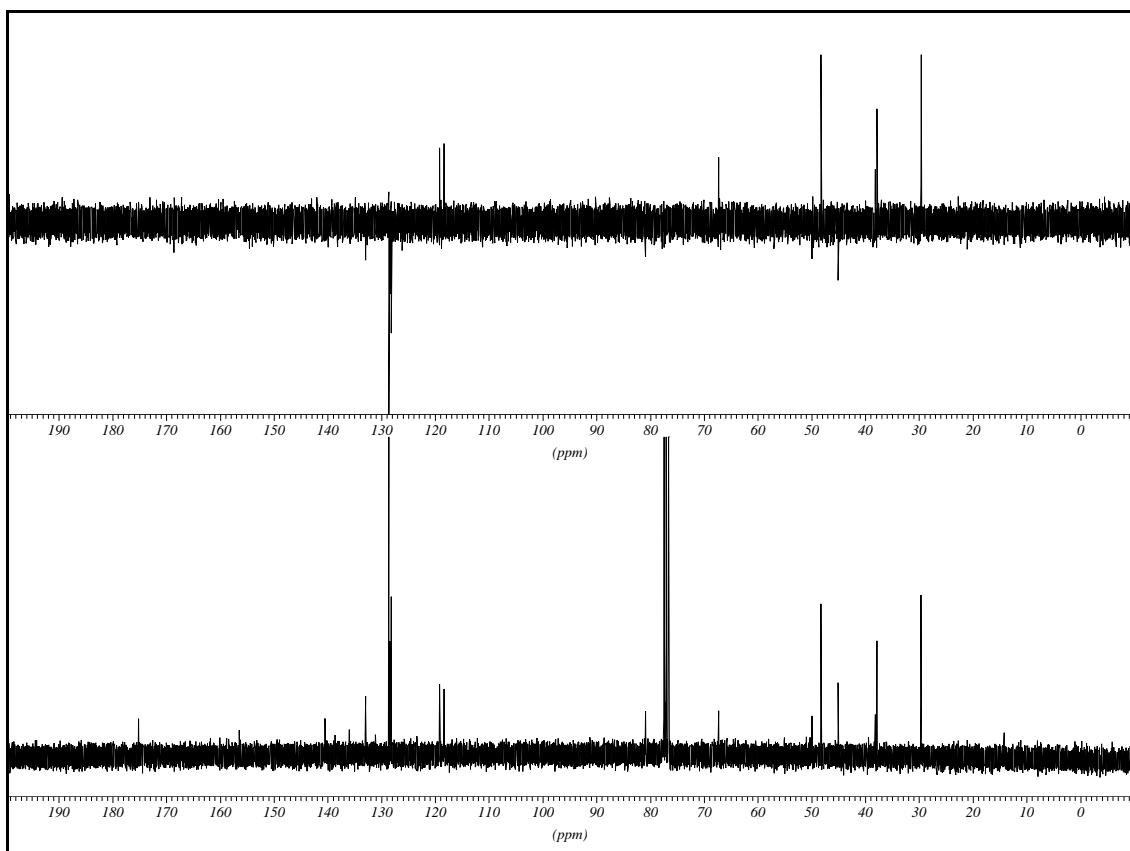
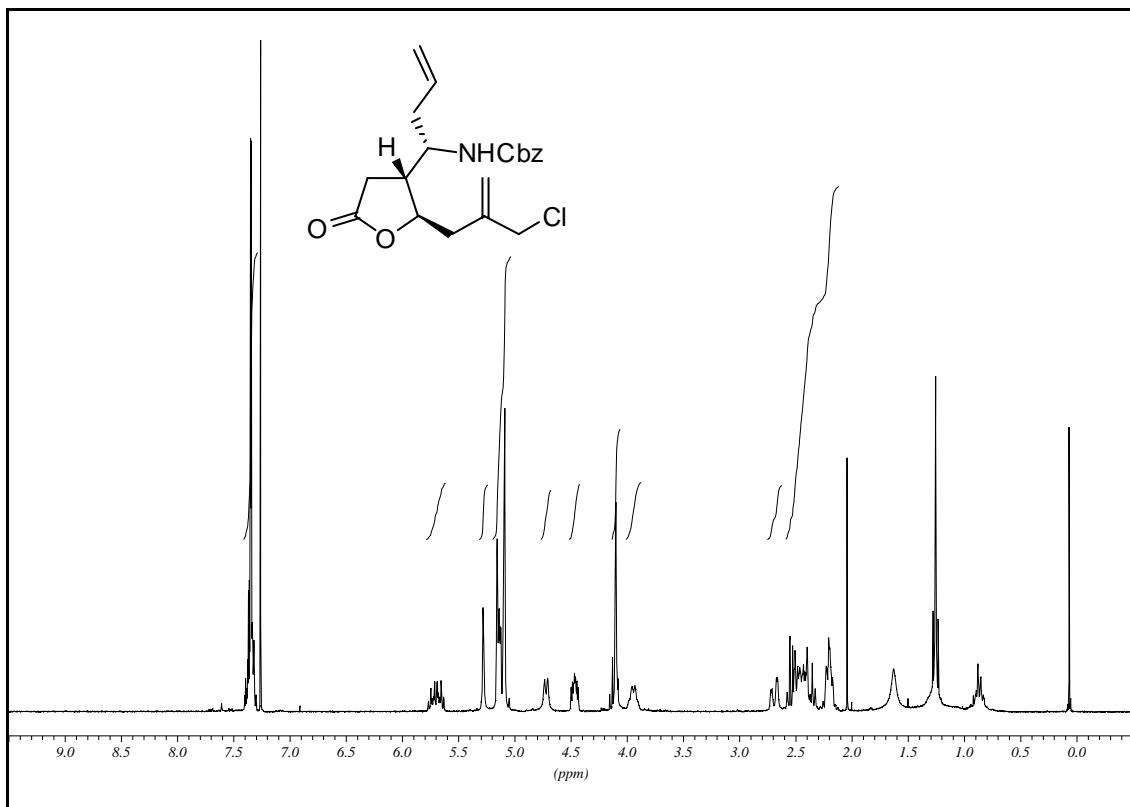
**(*R*)-5-((2*R*,3*R*)-2-(3-Hydroxypropyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-one  
*epi*-(80)**



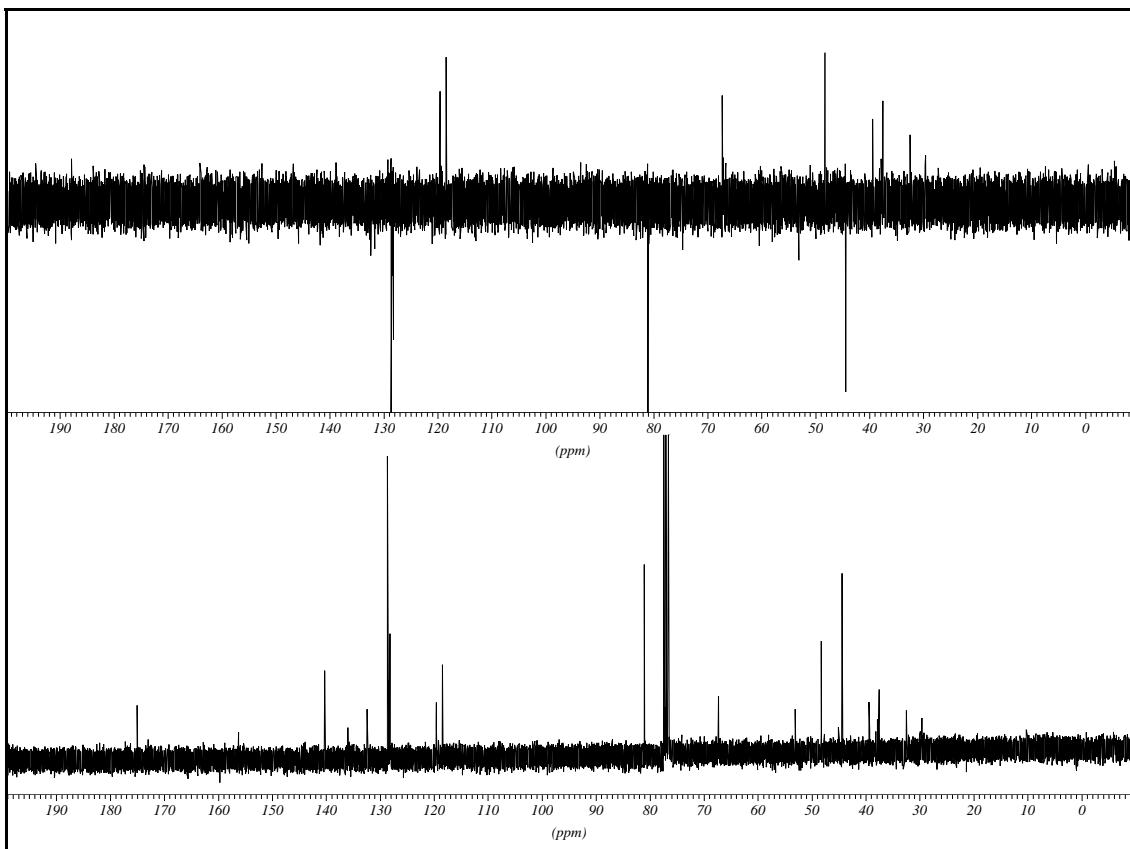
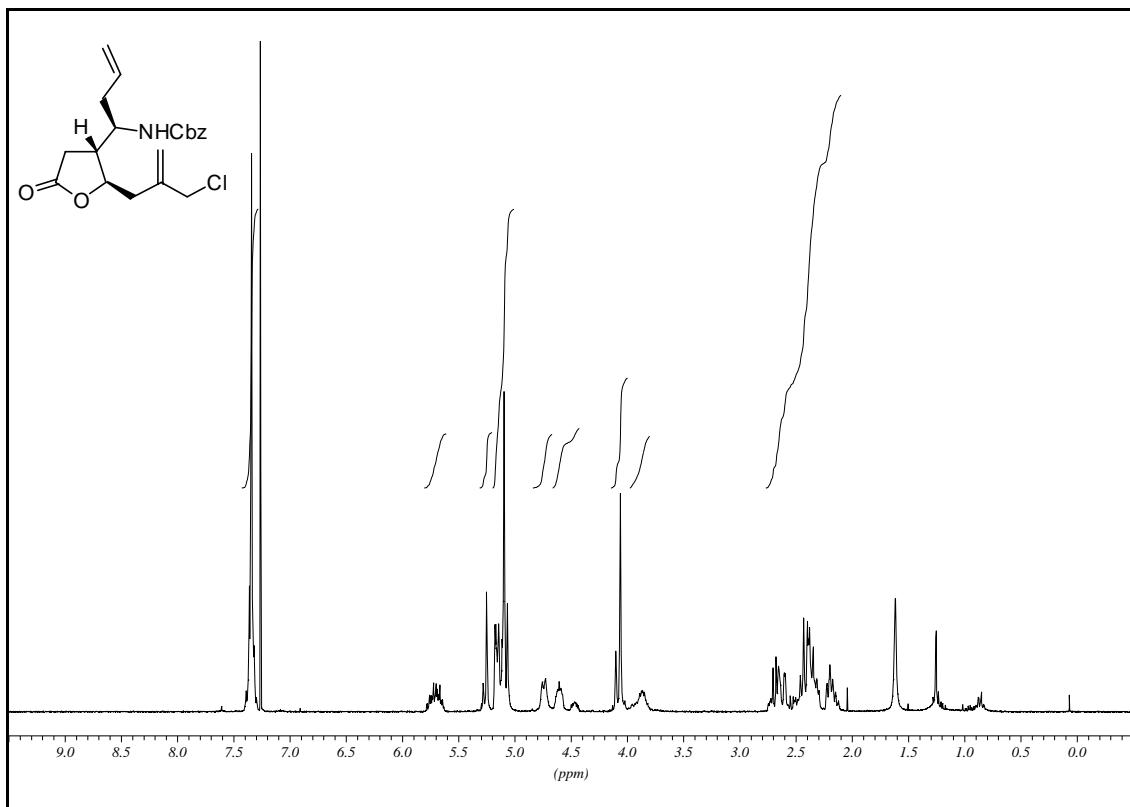
**(2*R*,3*R*)-(+)-[(5-Oxo-2-(2-chlormethyl-propen-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl)-benzyloxycarbonylamino-methyl]-carbamidsäure-benzylester (86)**



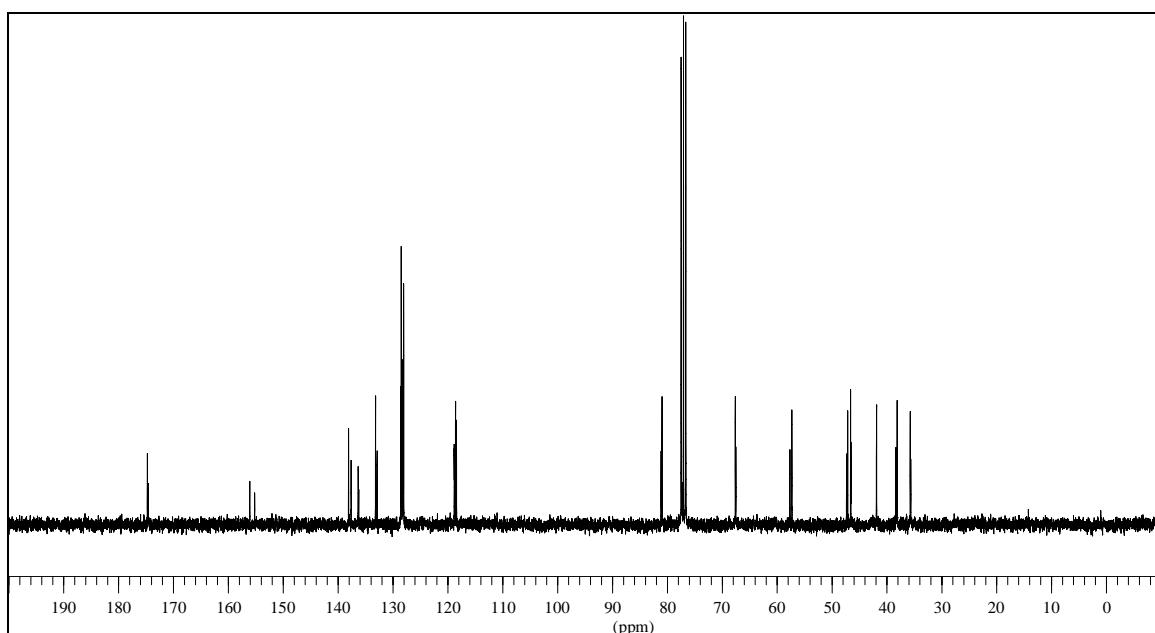
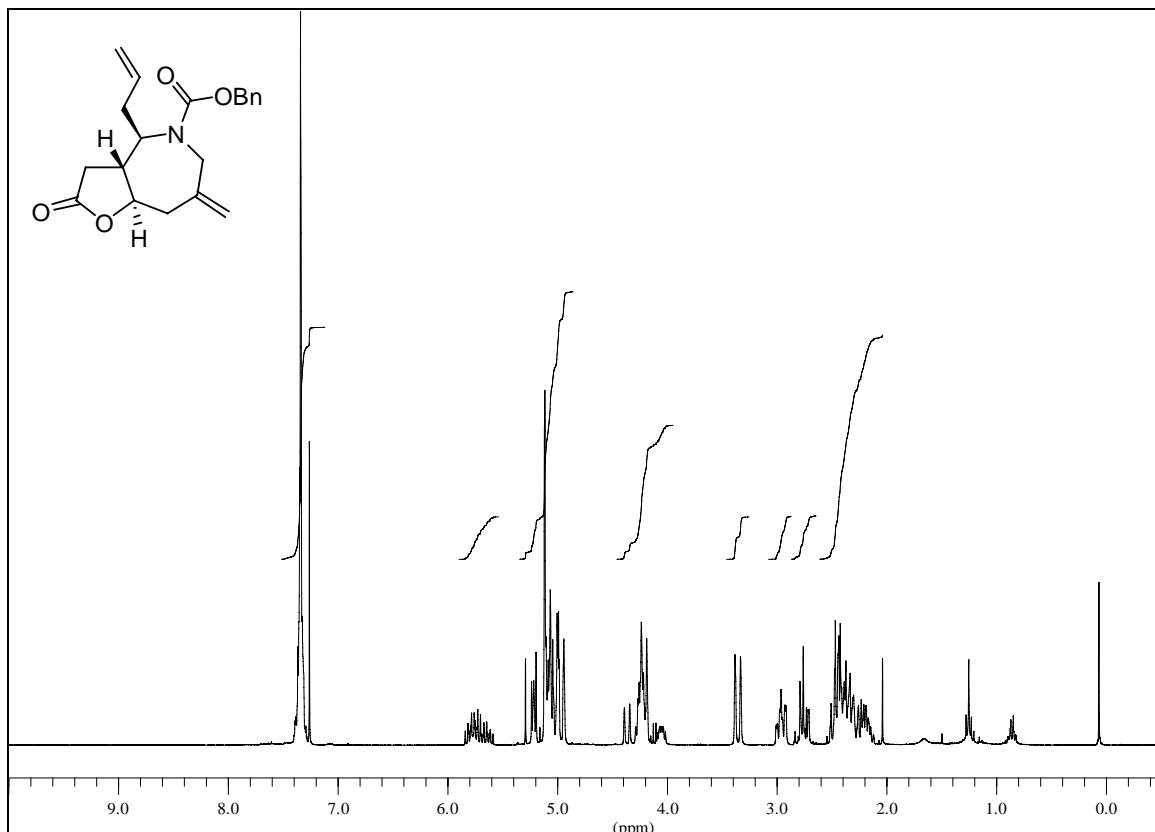
**(1*S*)-(+)-{1-[(2*R*,3*R*)-2-(2-Chlormethylpropen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (89)**



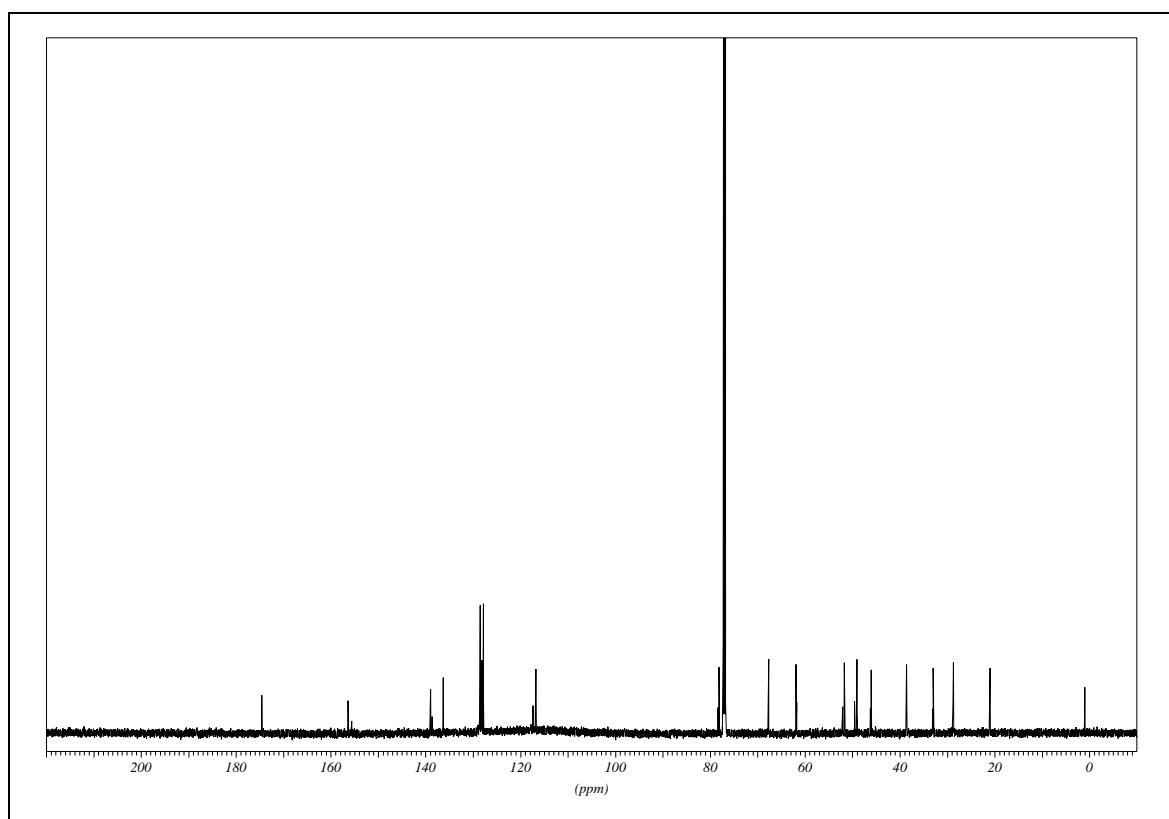
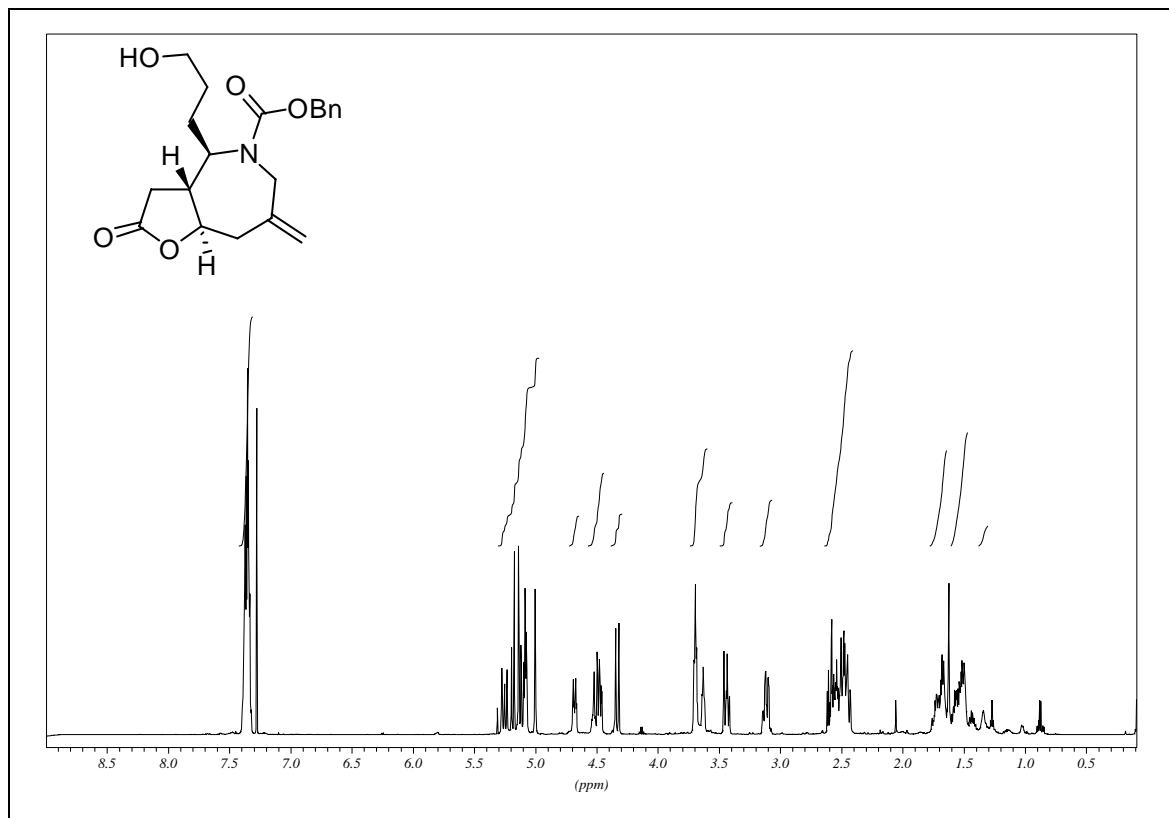
**(1*R*)-(+)-{1-[(2*R*,3*R*)-2-(2-Chlormethyl-propen-2-yl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-but-3-enyl}-carbamidsäure-benzylester (*epi*-89)**



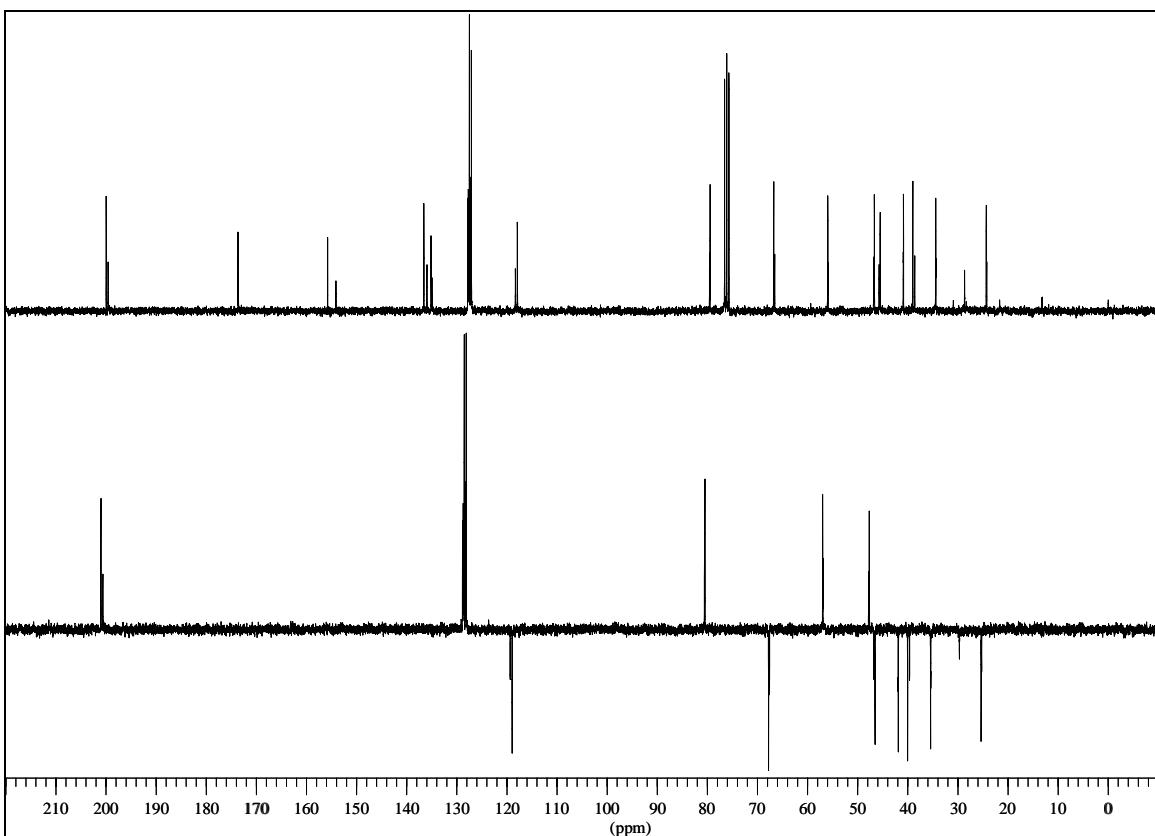
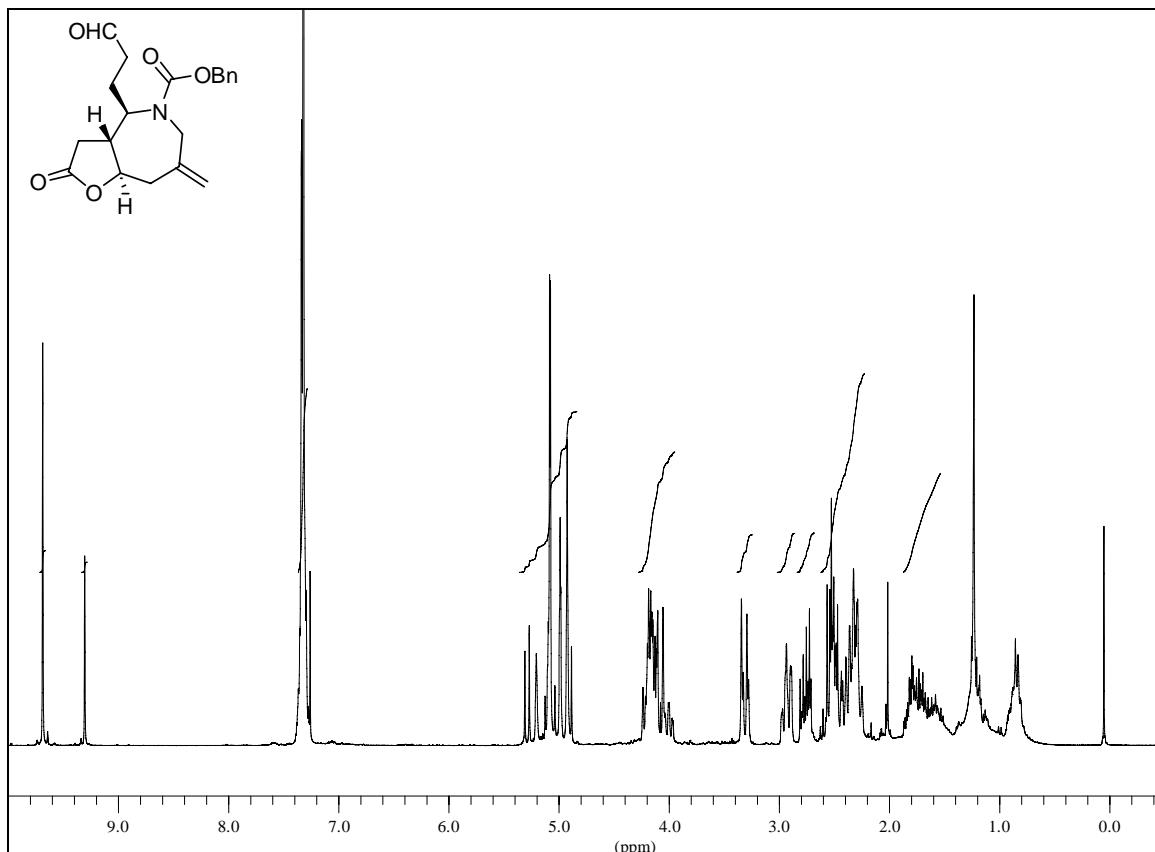
## (3a*R*,4*R*,8a*R*)(*–*)-4-Allyl-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-*c*]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (*epi*-91)



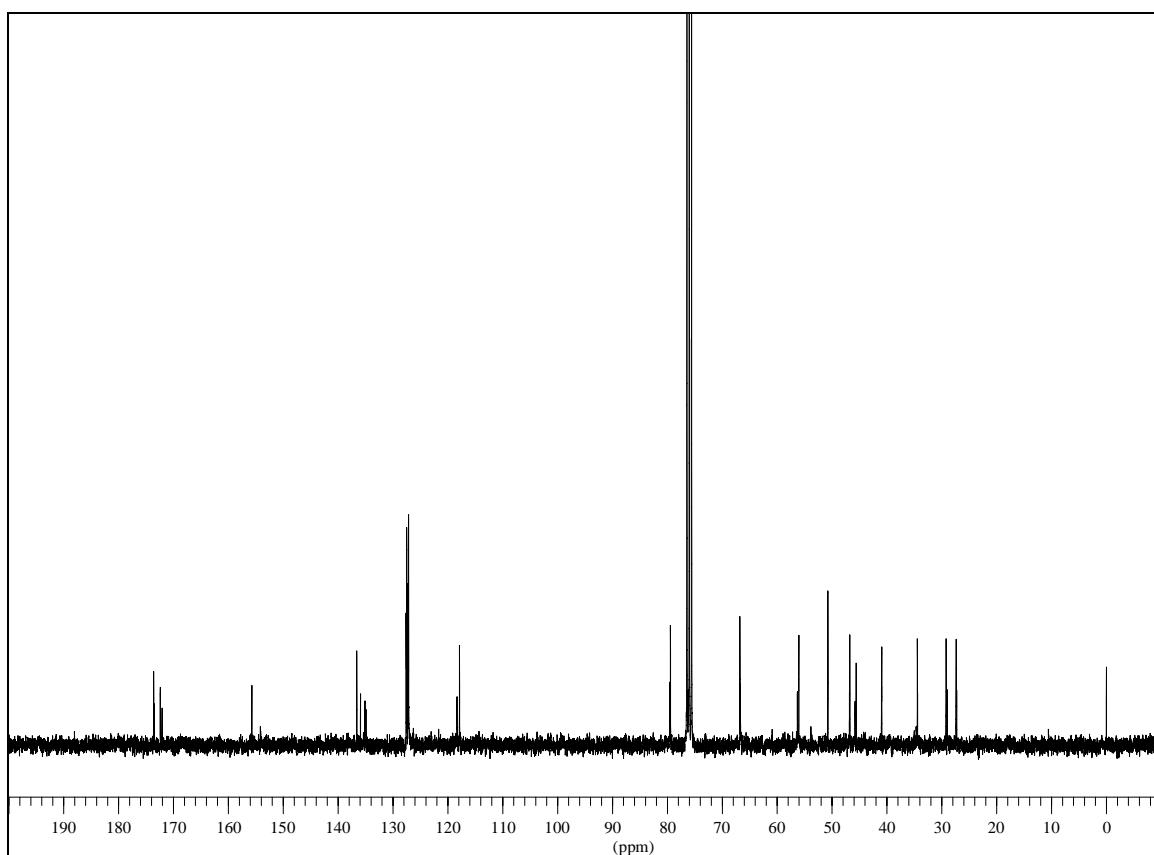
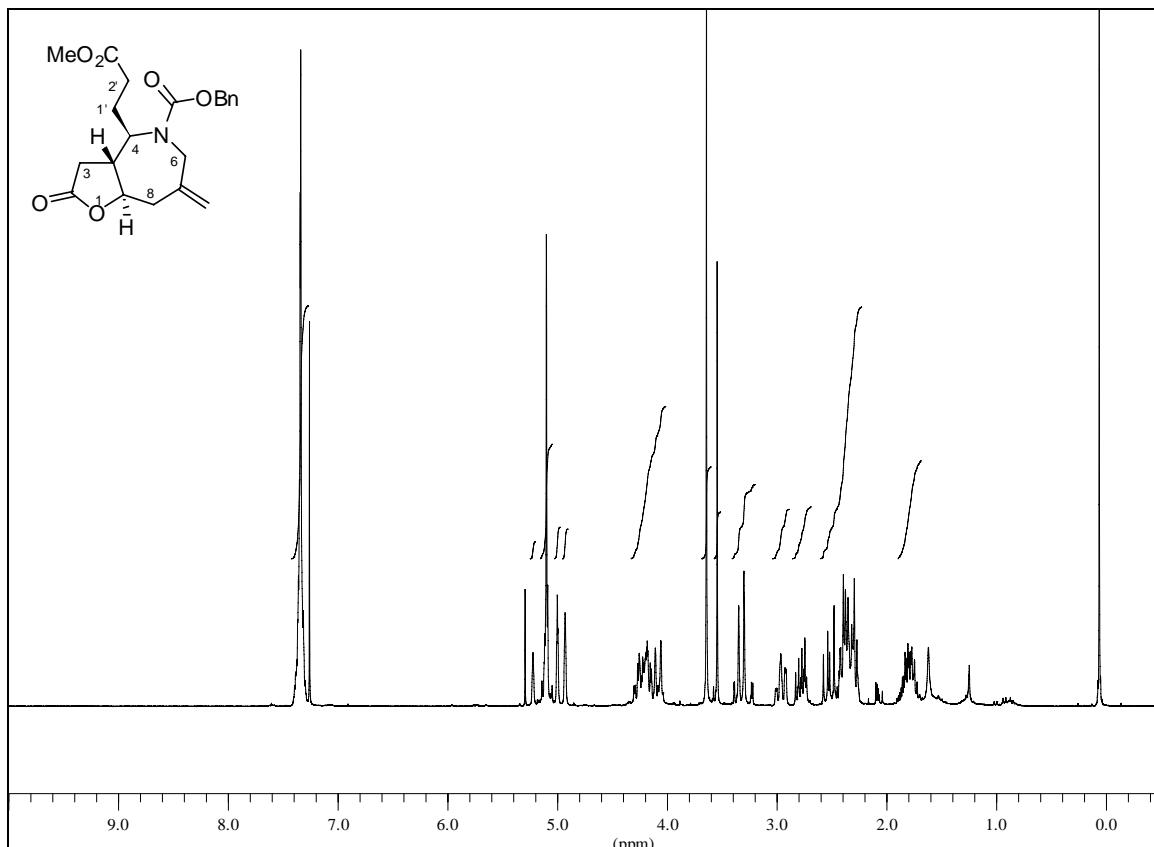
**(3a*R*,4*R*,8a*R*)-(+)-4-(3-Hydroxy-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (epi-92)**



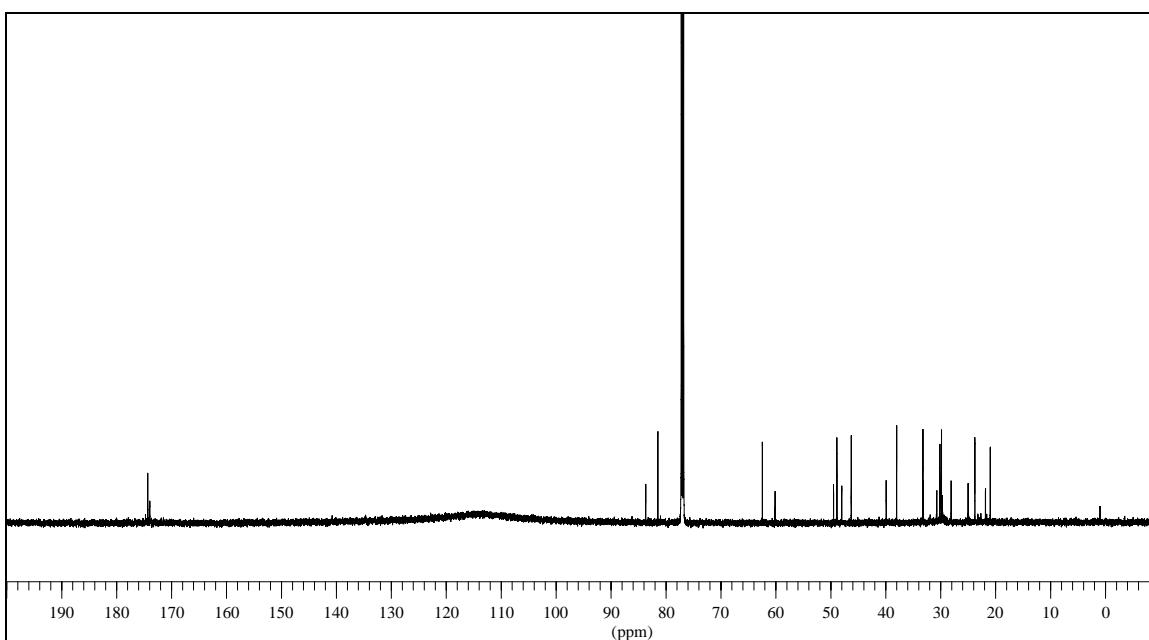
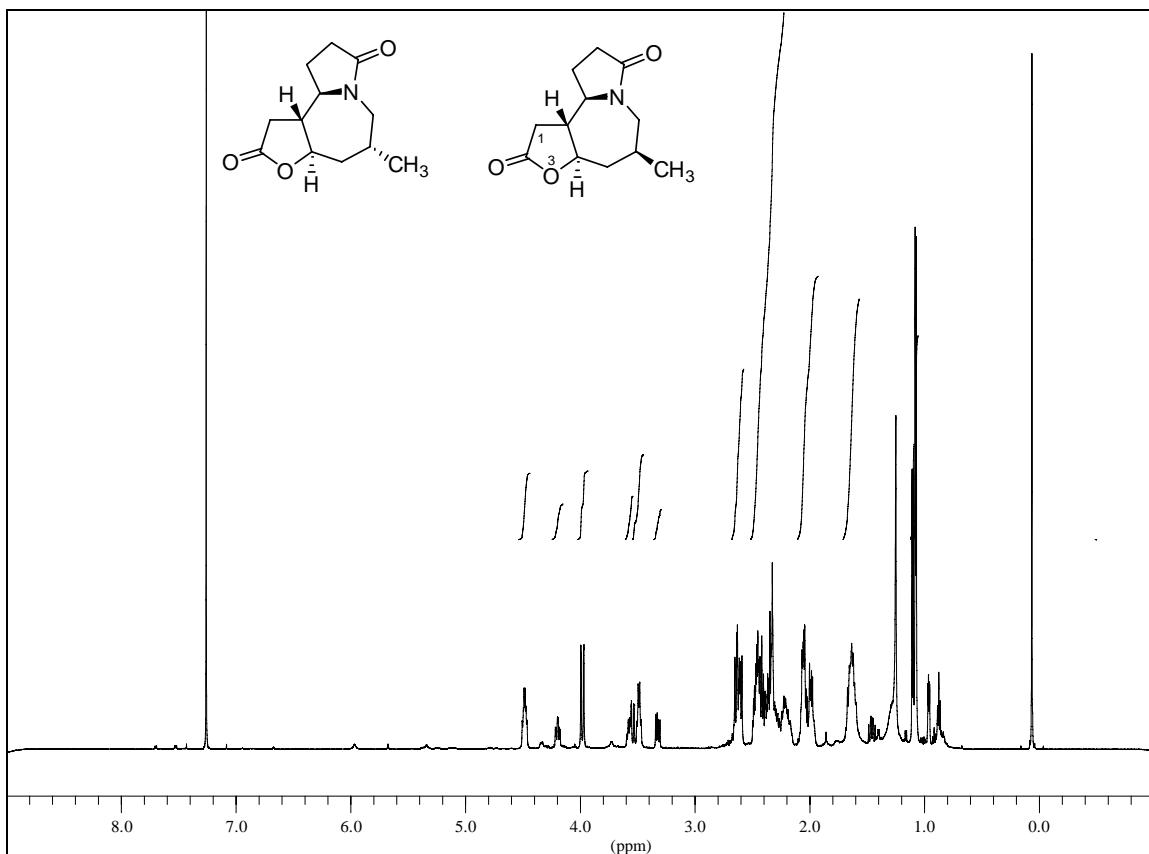
**(3a*R*,4*R*,8a*R*)-(+)-4-(3-Oxo-propyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (epi-93)**

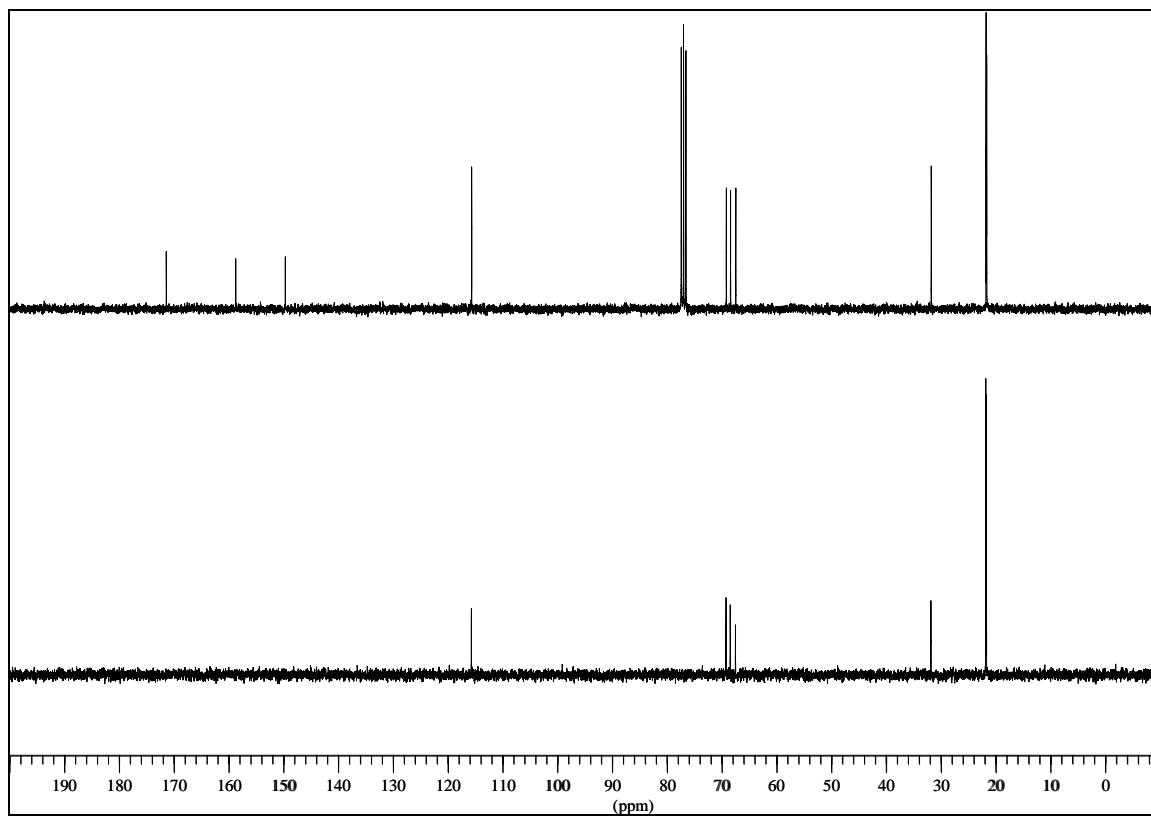
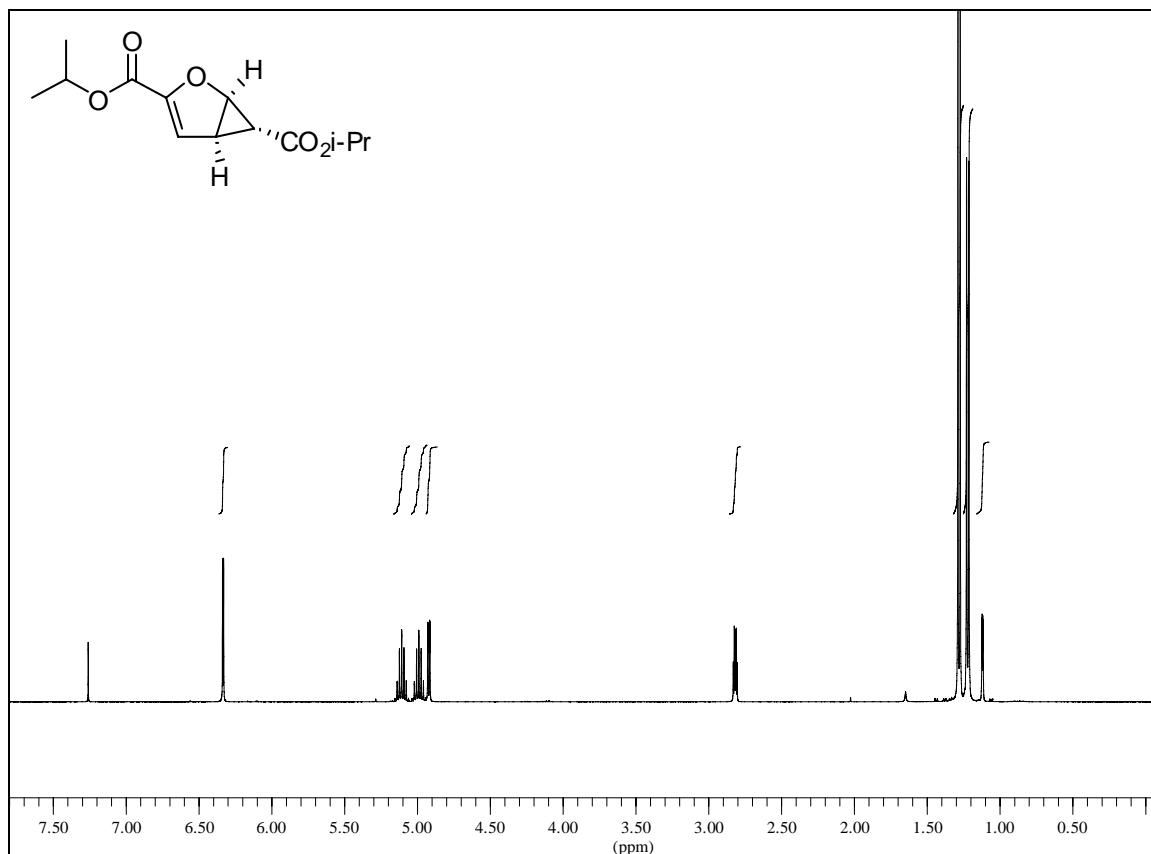


**(3a*R*,4*R*,8a*R*)-(+)-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylen-2-oxo-octahydro-furo[3,2-c]-azepin-5-carbonsäure-benzyl-ester (epi-95)**

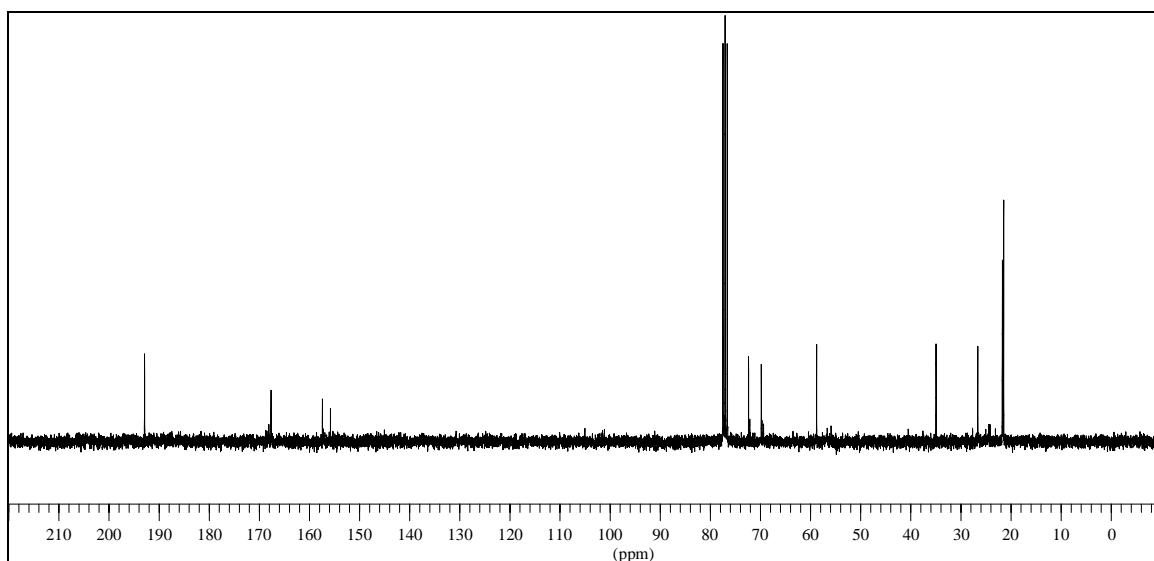
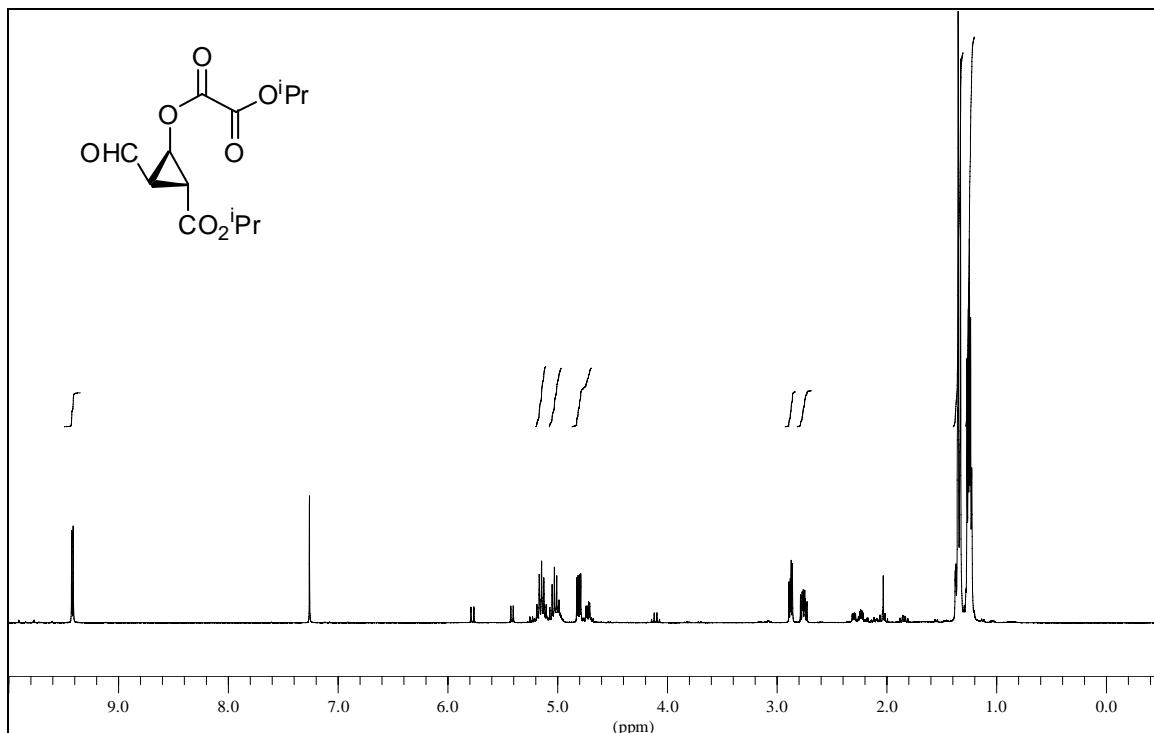


**(5*S*,9a*R*,9b*R*,9c*R*)-5-Methylhexahydro-1*H*-furo[3,2-c]pyrrolo[1,2-a]azepin-2,7-dion (epi-97) und (5*S*,9a*R*,9b*R*,9c*R*)-5-Methylhexahydro-1*H*-furo[3,2-c]pyrrolo[1,2-a]azepin-2,7-dion (epi-97\*)**



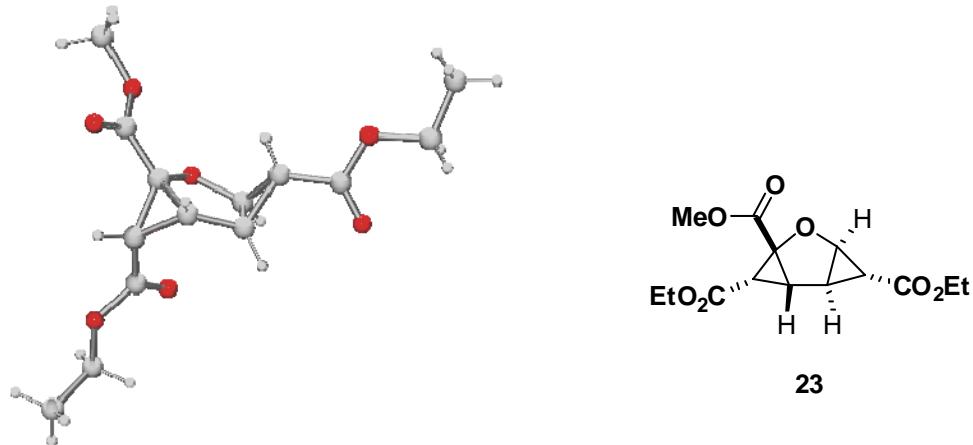
**(1*R*,5*R*,6*R*)-Diisopropyl 2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarboxylat (epi-115)**

**(1R,2R,3R)-2-formyl-3-(isopropoxycarbonyl)cyclopropyl isopropyl oxalat (epi-116)**



## F. Röntgenographische Daten

Produkt der doppelten Cyclopropanierung, (Hauptdiastereomer) 23:



**Tabelle:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 23:

Summenformel:	$C_{14}H_{18}O_7$		
Molmasse:	298.28 g/mol		
Kristallgröße:	0.480 x 0.060 x 0.040 mm		
Beschreibung:	thin rod		
Kristallsystem:	farblos		
Raumgruppe:	monoklin		
Zelldimensionen:	$a = 9.08188(12) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 8.80582(9) \text{ \AA}$	$\beta = 102.3048(12)^\circ$	
	$c = 9.32429(11) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
Volumen:	$V = 728.57(2) \text{ \AA}^3$		
Formeleinheiten pro Zelle:	2		
Berechnete Dichte	$1.360 \text{ Mg/m}^3$		
Absorptionskoeffizient:	$0.933 \text{ mm}^{-1}$		
$F(000)$	316		
Messtyp	Oxford Diffraction Gemini Ultra		
Messmethode	omega-scan		
Temperatur	123 K		
Wellenlänge	$1.54184 \text{ \AA}$		
Monochromator	Graphit		
$\theta$ -Bereich	$4.85 - 62.34^\circ$		
Index-Bereich	$-10 \leq h \leq 10$		
	$-10 \leq k \leq 9$		
	$-10 \leq l \leq 10$		
Anzahl der gemessenen Reflexe	6918		
Anzahl der unabhängigen Reflexe	2289 [ $R(\text{int}) = 0.0293$ ]		
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents		
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$		
Daten / Restraints / Parameter	2289 / 1 / 193		
Goodness-of-fit on $F^2$	1.029		
Endgültige R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0311, wR_2 = 0.0788$		
R Indices (alle Daten)	$R_1 = 0.0327, wR_2 = 0.0796$		
Absolute Strukturparameter	-0.07(17)		
Größtes Maximum/Minimum	0.151 / -0.201 e. $\text{\AA}^3$		

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

	x	y	z	U(eq)
O(1)	9794(1)	588(1)	352(1)	31(1)
O(2)	6479(1)	-3047(1)	1303(1)	31(1)
O(3)	7414(2)	-1672(2)	3321(1)	43(1)
O(4)	10069(1)	-32(2)	-2328(1)	36(1)
O(5)	12141(2)	-1474(2)	-1612(1)	37(1)
O(6)	14199(1)	1337(2)	2926(1)	38(1)
O(7)	11773(2)	1792(2)	2874(2)	61(1)
C(1)	9237(2)	-27(2)	1536(2)	29(1)
C(2)	10203(2)	-1278(2)	2241(2)	28(1)
C(3)	11412(2)	-1467(2)	1390(2)	28(1)
C(4)	11039(2)	-300(2)	191(2)	29(1)
C(5)	8641(2)	-1636(2)	1312(2)	29(1)
C(6)	7473(2)	-2091(2)	2110(2)	31(1)
C(7)	5294(2)	-3595(2)	1986(2)	34(1)
C(8)	4258(2)	-4550(2)	888(2)	41(1)
C(9)	12496(2)	-152(2)	1361(2)	32(1)
C(10)	11164(2)	-675(2)	-1332(2)	30(1)
C(11)	10083(2)	-368(3)	-3838(2)	44(1)
C(12)	12729(2)	1092(2)	2450(2)	34(1)
C(13)	14603(2)	2523(3)	4028(2)	42(1)
C(14)	16265(3)	2375(4)	4644(3)	62(1)

**Tabelle 10.** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^\circ$ ]

O(1)-C(1)	1.417(2)	C(1)-C(5)-C(2)	57.86(11)
O(1)-C(4)	1.409(2)	C(1)-C(5)-C(6)	117.32(15)
O(2)-C(6)	1.342(2)	C(2)-C(5)-C(6)	116.78(14)
O(2)-C(7)	1.445(2)	O(2)-C(6)-O(3)	124.11(17)
O(3)-C(6)	1.200(2)	O(2)-C(6)-C(5)	110.97(15)
O(4)-C(10)	1.334(2)	O(3)-C(6)-C(5)	124.92(17)
O(4)-C(11)	1.442(2)	O(2)-C(7)-C(8)	107.78(14)
O(5)-C(10)	1.204(2)	C(3)-C(9)-C(4)	58.96(11)
O(6)-C(12)	1.332(2)	C(3)-C(9)-C(12)	123.30(15)
O(6)-C(13)	1.456(3)	C(4)-C(9)-C(12)	121.88(15)
O(7)-C(12)	1.199(2)	O(4)-C(10)-O(5)	124.89(17)
C(1)-C(2)	1.473(2)	O(4)-C(10)-C(4)	111.93(15)
C(1)-C(5)	1.515(2)	O(5)-C(10)-C(4)	123.18(16)
C(2)-C(3)	1.495(2)	O(6)-C(12)-O(7)	123.49(17)
C(2)-C(5)	1.529(2)	O(6)-C(12)-C(9)	109.62(15)
C(3)-C(4)	1.503(2)	O(7)-C(12)-C(9)	126.89(18)
C(3)-C(9)	1.524(2)	O(6)-C(13)-C(14)	106.81(19)
C(4)-C(9)	1.530(3)	O(1)-C(1)-H(1)	119.00
C(4)-C(10)	1.486(3)	C(2)-C(1)-H(1)	119.00
C(5)-C(6)	1.475(3)	C(5)-C(1)-H(1)	119.00
C(7)-C(8)	1.494(3)	C(1)-C(2)-H(2)	121.00
C(9)-C(12)	1.478(3)	C(3)-C(2)-H(2)	121.00
C(13)-C(14)	1.502(3)	C(5)-C(2)-H(2)	121.00
C(1)-H(1)	1.000	C(2)-C(3)-H(3)	119.00
C(2)-H(2)	1.000	C(4)-C(3)-H(3)	119.00

C(3)-H(3)	1.000	C(9)-C(3)-H(3)	119.00
C(5)-H(5)	1.000	C(1)-C(5)-H(5)	117.00
C(7)-H(7A)	0.9900	C(2)-C(5)-H(5)	117.00
C(7)-H(7B)	0.9900	C(6)-C(5)-H(5)	117.00
C(8)-H(8A)	0.9800	O(2)-C(7)-H(7A)	110.00
C(8)-H(8B)	0.9800	O(2)-C(7)-H(7B)	110.00
C(8)-H(8C)	0.9800	C(8)-C(7)-H(7A)	110.00
C(9)-H(9)	1.000	C(8)-C(7)-H(7B)	110.00
C(11)-H(11A)	0.9800	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.00
C(11)-H(11B)	0.9800	C(7)-C(8)-H(8A)	109.00
C(11)-H(11C)	0.9800	C(7)-C(8)-H(8B)	109.00
C(13)-H(13A)	0.9900	C(7)-C(8)-H(8C)	109.00
C(13)-H(13B)	0.9900	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.00
C(14)-H(14A)	0.9800	H(8A)-C(8)-H(8C)	110.00
C(14)-H(14B)	0.9800	H(8B)-C(8)-H(8C)	110.00
C(14)-H(14C)	0.9800	C(3)-C(9)-H(9)	114.00
C(1)-O(1)-C(4)	107.36(13)	C(4)-C(9)-H(9)	114.00
C(6)-O(2)-C(7)	115.94(13)	C(12)-C(9)-H(9)	114.00
C(10)-O(4)-C(11)	115.60(15)	O(4)-C(11)-H(11A)	109.00
C(12)-O(6)-C(13)	115.82(14)	O(4)-C(11)-H(11B)	109.00
O(1)-C(1)-C(2)	110.88(14)	O(4)-C(11)-H(11C)	109.00
O(1)-C(1)-C(5)	115.25(14)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.00
C(2)-C(1)-C(5)	61.54(12)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.00
C(1)-C(2)-C(3)	106.35(14)	H(11B)-C(11)-H(11C)	110.00
C(1)-C(2)-C(5)	60.60(12)	O(6)-C(13)-H(13A)	110.00
C(3)-C(2)-C(5)	111.98(14)	O(6)-C(13)-H(13B)	110.00
C(2)-C(3)-C(4)	104.13(14)	C(14)-C(13)-H(13A)	110.00
C(2)-C(3)-C(9)	118.39(15)	C(14)-C(13)-H(13B)	110.00
C(4)-C(3)-C(9)	60.74(12)	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.00
O(1)-C(4)-C(3)	111.05(14)	C(13)-C(14)-H(14A)	109.00
O(1)-C(4)-C(9)	117.94(15)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.00
O(1)-C(4)-C(10)	116.85(15)	C(13)-C(14)-H(14C)	109.00
C(3)-C(4)-C(9)	60.30(12)	H(14A)-C(14)-H(14B)	110.00
C(3)-C(4)-C(10)	120.53(15)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.00
C(9)-C(4)-C(10)	117.99(15)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.00

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

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	34(1)	27(1)	35(1)	4(1)	11(1)	3(1)
O(2)	32(1)	32(1)	33(1)	-2(1)	11(1)	-4(1)
O(3)	46(1)	56(1)	32(1)	-9(1)	16(1)	-13(1)
O(4)	44(1)	36(1)	28(1)	-1(1)	6(1)	1(1)
O(5)	41(1)	35(1)	37(1)	-4(1)	14(1)	-1(1)
O(6)	35(1)	44(1)	35(1)	-8(1)	7(1)	-7(1)
O(7)	42(1)	60(1)	78(1)	-40(1)	9(1)	2(1)
C(1)	33(1)	28(1)	28(1)	-2(1)	10(1)	1(1)
C(2)	30(1)	28(1)	27(1)	1(1)	6(1)	-2(1)
C(3)	30(1)	27(1)	28(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(4)	30(1)	24(1)	35(1)	-1(1)	9(1)	0(1)
C(5)	32(1)	28(1)	29(1)	2(1)	9(1)	2(1)
C(6)	32(1)	28(1)	32(1)	0(1)	5(1)	3(1)
C(7)	31(1)	36(1)	38(1)	2(1)	13(1)	-1(1)
C(8)	34(1)	43(1)	47(1)	-1(1)	12(1)	-5(1)

C(9)	29(1)	32(1)	35(1)	-1(1)	9(1)	-2(1)
C(10)	33(1)	25(1)	33(1)	-1(1)	10(1)	-5(1)
C(11)	53(1)	49(1)	30(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(12)	35(1)	32(1)	34(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
C(13)	52(1)	45(1)	31(1)	-7(1)	8(1)	-17(1)
C(14)	46(1)	97(2)	44(1)	-21(1)	13(1)	-28(1)

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

	x	y	z	U(eq)
H(1)	8786	676	2167	35
H(2)	10426	-1412	3331	34
H(3)	11710	-2513	1145	34
H(5)	8595	-2106	328	35
H(7A)	4737	-2730	2292	41
H(7B)	5729	-4206	2866	41
H(8A)	3892	-3956	-6	49
H(8B)	3401	-4873	1298	49
H(8C)	4801	-5445	652	49
H(9)	13424	-439	1009	38
H(11A)	11012	29	-4074	53
H(11B)	9210	108	-4479	53
H(11C)	10038	-1471	-3986	53
H(13A)	14034	2395	4815	51
H(13B)	14369	3537	3577	51
H(14A)	16489	1344	5024	74
H(14B)	16572	3110	5441	74
H(14C)	16818	2575	3868	74

**Tabelle 13.** Torsionswinkel [°]

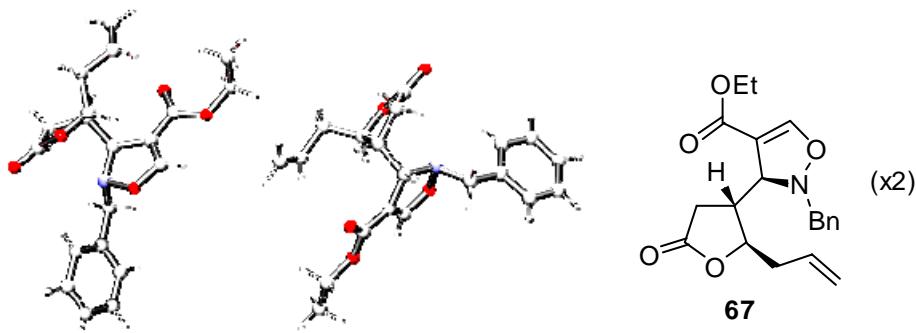
C(4)-O(1)-C(1)-C(2)	4.26(18)	C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	3.89(18)
C(4)-O(1)-C(1)-C(5)	-63.17(18)	C(4)-C(3)-C(9)-C(12)	110.01(19)
C(1)-O(1)-C(4)-C(9)	-71.70(18)	C(2)-C(3)-C(9)-C(4)	-90.87(17)
C(1)-O(1)-C(4)-C(10)	138.53(15)	C(2)-C(3)-C(9)-C(12)	19.1(2)
C(1)-O(1)-C(4)-C(3)	-5.07(18)	C(9)-C(3)-C(4)-O(1)	-111.01(16)
C(7)-O(2)-C(6)-C(5)	178.83(14)	C(9)-C(3)-C(4)-C(10)	106.92(18)
C(6)-O(2)-C(7)-C(8)	176.32(14)	C(2)-C(3)-C(4)-C(10)	-138.19(16)
C(7)-O(2)-C(6)-O(3)	-0.9(3)	O(1)-C(4)-C(10)-O(4)	2.6(2)
C(11)-O(4)-C(10)-O(5)	1.1(3)	O(1)-C(4)-C(10)-O(5)	-176.97(16)
C(11)-O(4)-C(10)-C(4)	-178.52(16)	C(10)-C(4)-C(9)-C(3)	-111.04(17)
C(12)-O(6)-C(13)-C(14)	167.68(18)	C(10)-C(4)-C(9)-C(12)	136.61(17)
C(13)-O(6)-C(12)-C(9)	-179.09(15)	O(1)-C(4)-C(9)-C(3)	99.53(17)
C(13)-O(6)-C(12)-O(7)	0.5(3)	O(1)-C(4)-C(9)-C(12)	-12.8(2)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	105.93(17)	C(3)-C(4)-C(9)-C(12)	-112.35(18)
O(1)-C(1)-C(5)-C(2)	101.11(16)	C(9)-C(4)-C(10)-O(5)	33.3(3)
O(1)-C(1)-C(5)-C(6)	-152.96(15)	C(3)-C(4)-C(10)-O(4)	142.63(16)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	106.40(15)	C(3)-C(4)-C(10)-O(5)	-37.0(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.81(19)	C(9)-C(4)-C(10)-O(4)	-147.12(15)
O(1)-C(1)-C(2)-C(5)	-108.21(15)	C(2)-C(5)-C(6)-O(2)	-149.45(15)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	156.20(15)	C(2)-C(5)-C(6)-O(3)	30.3(3)
C(3)-C(2)-C(5)-C(1)	-96.95(16)	C(1)-C(5)-C(6)-O(3)	-35.5(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(9)	62.89(19)	C(1)-C(5)-C(6)-O(2)	144.76(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.20(18)	C(4)-C(9)-C(12)-O(6)	-155.39(16)

C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	63.13(18)	C(4)-C(9)-C(12)-O(7)	25.1(3)
C(5)-C(2)-C(3)-C(9)	127.22(16)	C(3)-C(9)-C(12)-O(6)	133.15(17)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	-106.85(17)	C(3)-C(9)-C(12)-O(7)	-46.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	114.90(15)		

**Tabelle 14.** Wasserstoffbindungen [Å und °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
C(3)-H(3)...O(1)	1.0000	2.4100	3.131(2)	129.00
C(13)-H(13A)...O(3)	0.9900	2.5300	3.3449(2)	154.00

**(S)-Ethyl 3-((2*R*,3*R*)-2-allyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)-2-benzyl-2,3-dihydroisoxazol-4-carboxylat (67):**



**Tabelle:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 67:

Summenformel:	$C_{20}H_{23}NO_5$		
Molmasse:	357.39 g/mol		
Kristallgröße:	0.480 x 0.100 x 0.010 mm		
Beschreibung:	rod		
Kristallsystem:	farblos		
Raumgruppe:	monoklin		
Zelldimensionen:	$a = 16.3221(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 5.25430(10) \text{ \AA}$	$\beta = 93..8730(10)^\circ$	
	$c = 21.5282(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
Volumen:	$V = 1842.07(5) \text{ \AA}^3$		
Formeleinheiten pro Zelle:	4		
Berechnete Dichte	1.289 $\text{Mg/m}^3$		
Absorptionskoeffizient:	0.761 $\text{mm}^{-1}$		
$F(000)$	760		
Messtyp	Oxford Diffraction Gemini Ultra		
Messmethode	omega-scan		
Temperatur	123 K		
Wellenlänge	1.54184 $\text{\AA}$		
Monochromator	Graphit		
$\theta$ -Bereich	2.06 – 51.80 $^\circ$		
Index-Bereich	$-16 \leq h \leq 16$		
	$-5 \leq k \leq 4$		
	$-21 \leq l \leq 21$		
Anzahl der gemessenen Reflexe	16873		
Anzahl der unabhängigen Reflexe	3886 [ $R(\text{int}) = 0.0562$ ]		
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents		
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$		
Daten / Restraints / Parameter	3886 / 1 / 469		
Goodness-of-fit on $F^2$	0.989		
Endgültige R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0380, wR_2 = 0.0760$		
R Indices (alle Daten)	$R_1 = 0.0549, wR_2 = 0.0829$		
Absolute Strukturparameter	0.1(2)		
Größtes Maximum/Minimum	0.142/ -0.168 e. $\text{\AA}^3$		

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

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-6696(1)	-7528(5)	-4385(1)	35(1)
O(2)	-7614(2)	-1298(6)	-3089(1)	43(1)
O(3)	-6618(1)	-3951(5)	-2700(1)	42(1)
O(4)	-8793(1)	-8921(5)	-4655(1)	33(1)
O(5)	-8989(1)	-8301(5)	-5674(1)	43(1)
N(1)	-7209(2)	-5713(6)	-4778(1)	31(1)
C(1)	-6630(2)	-6544(9)	-3800(2)	34(2)
C(2)	-7102(2)	-4514(8)	-3727(2)	28(2)
C(3)	-7609(2)	-4017(8)	-4328(2)	30(1)
C(4)	-7154(2)	-3062(9)	-3150(2)	34(2)
C(5)	-6664(2)	-2894(8)	-2079(2)	42(2)
C(6)	-7274(2)	-4319(10)	-1734(2)	63(2)
C(7)	-8519(2)	-4699(7)	-4299(2)	24(1)
C(8)	-8686(2)	-7426(8)	-4088(2)	31(2)
C(9)	-8909(2)	-7435(8)	-5162(2)	29(2)
C(10)	-8944(2)	-4702(8)	-4956(2)	30(2)
C(11)	-9448(2)	-7674(7)	-3719(2)	33(2)
C(12)	-9305(2)	-6549(9)	-3087(2)	44(2)
C(13)	-9700(2)	-4573(9)	-2881(2)	50(2)
C(14)	-6615(2)	-4274(8)	-5120(2)	32(1)
C(15)	-6181(2)	-5915(8)	-5578(2)	29(1)
C(16)	-6578(2)	-7858(8)	-5904(2)	36(2)
C(17)	-6192(2)	-9225(8)	-6345(2)	42(2)
C(18)	-5391(2)	-8634(9)	-6464(2)	41(2)
C(19)	-4990(2)	-6727(9)	-6145(2)	37(2)
C(20)	-5384(2)	-5319(8)	-5699(2)	35(2)
O(6)	-1782(1)	-5347(5)	-553(1)	33(1)
O(7)	-2868(2)	-11754(6)	-1824(1)	42(1)
O(8)	-2072(1)	-8825(5)	-2255(1)	39(1)
O(9)	-3865(1)	-4038(5)	-242(1)	31(1)
O(10)	-3926(1)	-4806(5)	771(1)	43(1)
N(2)	-2208(2)	-7217(6)	-155(1)	30(1)
C(21)	-1834(2)	-6319(8)	-1134(2)	30(2)
C(22)	-2305(2)	-8379(8)	-1213(2)	29(2)
C(23)	-2692(2)	-8891(8)	-612(2)	26(1)
C(24)	-2455(2)	-9834(9)	-1778(2)	33(2)
C(25)	-2180(2)	-10138(8)	-2841(2)	47(2)
C(26)	-1719(2)	-8677(10)	-3303(2)	60(2)
C(27)	-3604(2)	-8218(7)	-624(2)	27(1)
C(28)	-3799(2)	-5464(8)	-817(2)	29(1)
C(29)	-3905(2)	-5606(9)	248(2)	32(2)
C(30)	-3924(2)	-8332(8)	25(2)	30(2)
C(31)	-4586(2)	-5164(7)	-1237(2)	34(2)
C(32)	-4469(2)	-6155(9)	-1871(2)	40(2)
C(33)	-4858(2)	-8120(9)	-2127(2)	52(2)
C(34)	-1531(2)	-8628(8)	173(2)	32(1)
C(35)	-1025(2)	-7012(8)	631(2)	28(1)
C(36)	-1368(2)	-5066(8)	958(2)	37(2)
C(37)	-911(2)	-3691(8)	1400(2)	39(2)
C(38)	-88(2)	-4265(8)	1523(2)	37(2)
C(39)	264(2)	-6143(8)	1194(2)	38(2)
C(40)	-197(2)	-7535(7)	747(2)	34(2)

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

O(1)-N(1)	1.494(4)	C(15)-C(16)-C(17)	121.2(3)
O(1)-C(1)	1.358(5)	C(16)-C(17)-C(18)	119.5(4)
O(2)-C(4)	1.206(5)	C(17)-C(18)-C(19)	120.1(4)
O(3)-C(4)	1.346(4)	C(18)-C(19)-C(20)	120.5(3)
O(3)-C(5)	1.453(4)	C(15)-C(20)-C(19)	119.4(4)
O(4)-C(8)	1.453(5)	C(2)-C(1)-H(1)	123.00
O(4)-C(9)	1.345(5)	O(1)-C(1)-H(1)	123.00
O(5)-C(9)	1.192(5)	C(7)-C(3)-H(3)	110.00
O(6)-C(21)	1.347(5)	N(1)-C(3)-H(3)	110.00
O(6)-N(2)	1.505(4)	C(2)-C(3)-H(3)	110.00
O(7)-C(24)	1.213(5)	O(3)-C(5)-H(5A)	110.00
O(8)-C(25)	1.440(4)	C(6)-C(5)-H(5A)	110.00
O(8)-C(24)	1.347(5)	C(6)-C(5)-H(5B)	110.00
O(9)-C(28)	1.456(4)	O(3)-C(5)-H(5B)	110.00
O(9)-C(29)	1.344(5)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.00
O(10)-C(29)	1.204(5)	C(5)-C(6)-H(6C)	109.00
N(1)-C(3)	1.498(5)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.00
N(1)-C(14)	1.467(4)	C(5)-C(6)-H(6A)	109.00
N(2)-C(34)	1.471(4)	C(5)-C(6)-H(6B)	109.00
N(2)-C(23)	1.504(5)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.00
C(1)-C(2)	1.331(6)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.00
C(2)-C(3)	1.510(5)	C(3)-C(7)-H(7)	110.00
C(2)-C(4)	1.464(6)	C(8)-C(7)-H(7)	110.00
C(3)-C(7)	1.534(4)	C(10)-C(7)-H(7)	110.00
C(5)-C(6)	1.485(5)	C(7)-C(8)-H(8)	109.00
C(7)-C(10)	1.531(5)	O(4)-C(8)-H(8)	109.00
C(7)-C(8)	1.533(5)	C(11)-C(8)-H(8)	109.00
C(8)-C(11)	1.525(5)	C(7)-C(10)-H(10A)	111.00
C(9)-C(10)	1.506(6)	C(7)-C(10)-H(10B)	111.00
C(11)-C(12)	1.488(6)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.00
C(12)-C(13)	1.315(6)	C(9)-C(10)-H(10B)	111.00
C(14)-C(15)	1.519(5)	C(9)-C(10)-H(10A)	111.00
C(15)-C(16)	1.376(6)	C(12)-C(11)-H(11A)	109.00
C(15)-C(20)	1.380(5)	C(8)-C(11)-H(11B)	109.00
C(16)-C(17)	1.376(5)	C(8)-C(11)-H(11A)	109.00
C(17)-C(18)	1.384(5)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.00
C(18)-C(19)	1.357(6)	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.00
C(19)-C(20)	1.403(5)	C(11)-C(12)-H(12)	117.00
C(1)-H(1)	0.9500	C(13)-C(12)-H(12)	118.00
C(3)-H(3)	1.0000	H(13A)-C(13)-H(13B)	120.00
C(5)-H(5A)	0.9900	C(12)-C(13)-H(13A)	120.00
C(5)-H(5B)	0.9900	C(12)-C(13)-H(13B)	120.00
C(6)-H(6A)	0.9800	N(1)-C(14)-H(14B)	109.00
C(6)-H(6B)	0.9800	C(15)-C(14)-H(14A)	109.00
C(6)-H(6C)	0.9800	N(1)-C(14)-H(14A)	109.00
C(7)-H(7)	1.0000	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.00
C(8)-H(8)	1.0000	C(15)-C(14)-H(14B)	109.00
C(10)-H(10B)	0.9900	C(15)-C(16)-H(16)	119.00
C(10)-H(10A)	0.9900	C(17)-C(16)-H(16)	119.00
C(11)-H(11A)	0.9900	C(16)-C(17)-H(17)	120.00
C(11)-H(11B)	0.9900	C(18)-C(17)-H(17)	120.00
C(12)-H(12)	0.9500	C(19)-C(18)-H(18)	120.00

C(13)-H(13A)	0.9500	C(17)-C(18)-H(18)	120.00
C(13)-H(13B)	0.9500	C(18)-C(19)-H(19)	120.00
C(14)-H(14B)	0.9900	C(20)-C(19)-H(19)	120.00
C(14)-H(14A)	0.9900	C(19)-C(20)-H(20)	120.00
C(16)-H(16)	0.9500	C(15)-C(20)-H(20)	120.00
C(17)-H(17)	0.9500	O(6)-C(21)-C(22)	115.2(3)
C(18)-H(18)	0.9500	C(21)-C(22)-C(23)	108.0(3)
C(19)-H(19)	0.9500	C(21)-C(22)-C(24)	127.0(4)
C(20)-H(20)	0.9500	C(23)-C(22)-C(24)	125.0(3)
C(21)-C(22)	1.332(5)	N(2)-C(23)-C(22)	103.1(3)
C(22)-C(23)	1.502(5)	N(2)-C(23)-C(27)	110.1(3)
C(22)-C(24)	1.443(6)	C(22)-C(23)-C(27)	114.2(3)
C(23)-C(27)	1.528(4)	O(7)-C(24)-O(8)	123.3(4)
C(25)-C(26)	1.498(5)	O(7)-C(24)-C(22)	124.8(4)
C(27)-C(28)	1.533(5)	O(8)-C(24)-C(22)	111.9(3)
C(27)-C(30)	1.526(5)	O(8)-C(25)-C(26)	107.4(3)
C(28)-C(31)	1.529(5)	C(23)-C(27)-C(28)	114.0(3)
C(29)-C(30)	1.510(6)	C(23)-C(27)-C(30)	111.6(3)
C(31)-C(32)	1.485(5)	C(28)-C(27)-C(30)	102.0(3)
C(32)-C(33)	1.313(6)	O(9)-C(28)-C(27)	106.4(3)
C(34)-C(35)	1.505(5)	O(9)-C(28)-C(31)	110.0(3)
C(35)-C(36)	1.382(6)	C(27)-C(28)-C(31)	114.1(3)
C(35)-C(40)	1.385(5)	O(9)-C(29)-O(10)	121.7(4)
C(36)-C(37)	1.373(5)	O(9)-C(29)-C(30)	109.5(3)
C(37)-C(38)	1.385(5)	O(10)-C(29)-C(30)	128.8(4)
C(38)-C(39)	1.364(6)	C(27)-C(30)-C(29)	104.6(3)
C(39)-C(40)	1.390(5)	C(28)-C(31)-C(32)	110.7(3)
C(21)-H(21)	0.9500	C(31)-C(32)-C(33)	124.9(3)
C(23)-H(23)	1.0000	N(2)-C(34)-C(35)	113.0(3)
C(25)-H(25A)	0.9900	C(34)-C(35)-C(36)	121.9(3)
C(25)-H(25B)	0.9900	C(34)-C(35)-C(40)	119.5(3)
C(26)-H(26A)	0.9800	C(36)-C(35)-C(40)	118.6(3)
C(26)-H(26B)	0.9800	C(35)-C(36)-C(37)	121.5(3)
C(26)-H(26C)	0.9800	C(36)-C(37)-C(38)	119.5(4)
C(27)-H(27)	1.0000	C(37)-C(38)-C(39)	119.7(3)
C(28)-H(28)	1.0000	C(38)-C(39)-C(40)	120.9(3)
C(30)-H(30A)	0.9900	C(35)-C(40)-C(39)	119.8(3)
C(30)-H(30B)	0.9900	O(6)-C(21)-H(21)	122.00
C(31)-H(31A)	0.9900	C(22)-C(21)-H(21)	122.00
C(31)-H(31B)	0.9900	N(2)-C(23)-H(23)	110.00
C(32)-H(32)	0.9500	C(22)-C(23)-H(23)	110.00
C(33)-H(33A)	0.9500	C(27)-C(23)-H(23)	110.00
C(33)-H(33B)	0.9500	O(8)-C(25)-H(25A)	110.00
C(34)-H(34A)	0.9900	O(8)-C(25)-H(25B)	110.00
C(34)-H(34B)	0.9900	C(26)-C(25)-H(25A)	110.00
C(36)-H(36)	0.9500	C(26)-C(25)-H(25B)	110.00
C(37)-H(37)	0.9500	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.00
C(38)-H(38)	0.9500	C(25)-C(26)-H(26A)	109.00
C(39)-H(39)	0.9500	C(25)-C(26)-H(26B)	109.00
C(40)-H(40)	0.9500	C(25)-C(26)-H(26C)	109.00
N(1)-O(1)-C(1)	106.8(3)	H(26A)-C(26)-H(26B)	109.00
C(4)-O(3)-C(5)	117.3(3)	H(26A)-C(26)-H(26C)	109.00
C(8)-O(4)-C(9)	111.8(3)	H(26B)-C(26)-H(26C)	110.00
N(2)-O(6)-C(21)	106.2(3)	C(23)-C(27)-H(27)	110.00
C(24)-O(8)-C(25)	116.4(3)	C(28)-C(27)-H(27)	110.00
C(28)-O(9)-C(29)	111.2(3)	C(30)-C(27)-H(27)	110.00

O(1)-N(1)-C(3)	105.3(2)	O(9)-C(28)-H(28)	109.00
O(1)-N(1)-C(14)	104.4(2)	C(27)-C(28)-H(28)	109.00
C(3)-N(1)-C(14)	110.5(3)	C(31)-C(28)-H(28)	109.00
O(6)-N(2)-C(23)	104.5(2)	C(27)-C(30)-H(30A)	111.00
C(23)-N(2)-C(34)	111.3(3)	C(27)-C(30)-H(30B)	111.00
O(6)-N(2)-C(34)	104.0(2)	C(29)-C(30)-H(30A)	111.00
O(1)-C(1)-C(2)	113.9(3)	C(29)-C(30)-H(30B)	111.00
C(1)-C(2)-C(3)	109.0(3)	H(30A)-C(30)-H(30B)	109.00
C(1)-C(2)-C(4)	125.8(3)	C(28)-C(31)-H(31A)	109.00
C(3)-C(2)-C(4)	125.2(3)	C(28)-C(31)-H(31B)	109.00
N(1)-C(3)-C(7)	110.6(3)	C(32)-C(31)-H(31A)	110.00
N(1)-C(3)-C(2)	102.4(3)	C(32)-C(31)-H(31B)	110.00
C(2)-C(3)-C(7)	113.7(3)	H(31A)-C(31)-H(31B)	108.00
O(2)-C(4)-O(3)	124.5(4)	C(31)-C(32)-H(32)	118.00
O(2)-C(4)-C(2)	124.5(3)	C(33)-C(32)-H(32)	118.00
O(3)-C(4)-C(2)	111.0(3)	C(32)-C(33)-H(33A)	120.00
O(3)-C(5)-C(6)	110.2(3)	C(32)-C(33)-H(33B)	120.00
C(8)-C(7)-C(10)	101.2(3)	H(33A)-C(33)-H(33B)	120.00
C(3)-C(7)-C(10)	110.1(3)	N(2)-C(34)-H(34A)	109.00
C(3)-C(7)-C(8)	115.0(3)	N(2)-C(34)-H(34B)	109.00
C(7)-C(8)-C(11)	113.7(3)	C(35)-C(34)-H(34A)	109.00
O(4)-C(8)-C(7)	105.6(3)	C(35)-C(34)-H(34B)	109.00
O(4)-C(8)-C(11)	109.6(3)	H(34A)-C(34)-H(34B)	108.00
O(5)-C(9)-C(10)	129.3(4)	C(35)-C(36)-H(36)	119.00
O(4)-C(9)-O(5)	122.0(4)	C(37)-C(36)-H(36)	119.00
O(4)-C(9)-C(10)	108.7(3)	C(36)-C(37)-H(37)	120.00
C(7)-C(10)-C(9)	104.5(3)	C(38)-C(37)-H(37)	120.00
C(8)-C(11)-C(12)	111.0(3)	C(37)-C(38)-H(38)	120.00
C(11)-C(12)-C(13)	124.9(4)	C(39)-C(38)-H(38)	120.00
N(1)-C(14)-C(15)	112.7(3)	C(38)-C(39)-H(39)	120.00
C(16)-C(15)-C(20)	119.3(3)	C(40)-C(39)-H(39)	120.00
C(14)-C(15)-C(20)	118.7(3)	C(35)-C(40)-H(40)	120.00
C(14)-C(15)-C(16)	121.9(3)	C(39)-C(40)-H(40)	120.00

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

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	33(1)	33(2)	40(2)	3(2)	2(1)	8(1)
O(2)	52(2)	35(2)	42(2)	-4(2)	1(1)	13(2)
O(3)	41(1)	52(2)	33(2)	-4(2)	-5(1)	10(1)
O(4)	36(1)	29(2)	34(2)	-2(2)	5(1)	2(1)
O(5)	51(2)	43(2)	34(2)	-10(2)	3(1)	-10(1)
N(1)	25(2)	30(2)	39(2)	4(2)	5(2)	2(2)
C(1)	27(2)	45(3)	30(3)	10(2)	1(2)	-4(2)
C(2)	26(2)	30(3)	28(3)	7(2)	2(2)	1(2)
C(3)	32(2)	23(3)	34(2)	1(2)	7(2)	2(2)
C(4)	30(2)	35(3)	37(3)	5(3)	1(2)	-12(2)
C(5)	45(2)	48(3)	31(3)	-1(2)	-5(2)	-7(2)
C(6)	61(3)	76(4)	54(3)	-7(3)	14(2)	-6(3)
C(7)	25(2)	19(3)	29(2)	-3(2)	4(2)	3(2)
C(8)	29(2)	29(3)	34(3)	-4(2)	1(2)	1(2)
C(9)	26(2)	31(3)	31(3)	2(3)	4(2)	-7(2)
C(10)	26(2)	30(3)	36(3)	-1(2)	5(2)	3(2)
C(11)	28(2)	27(3)	45(3)	1(2)	5(2)	-3(2)

C(12)	36(2)	57(4)	41(3)	3(3)	10(2)	0(2)
C(13)	60(3)	54(4)	38(3)	4(3)	10(2)	-7(3)
C(14)	34(2)	26(3)	37(2)	-2(2)	8(2)	-3(2)
C(15)	29(2)	29(3)	30(2)	3(2)	3(2)	2(2)
C(16)	30(2)	36(3)	42(3)	-1(2)	5(2)	4(2)
C(17)	39(2)	41(3)	44(3)	-8(3)	0(2)	4(2)
C(18)	36(2)	47(3)	40(3)	5(3)	3(2)	9(2)
C(19)	32(2)	40(3)	40(3)	6(2)	6(2)	3(2)
C(20)	36(2)	33(3)	37(3)	-3(2)	6(2)	-1(2)
O(6)	32(1)	32(2)	35(2)	-1(2)	3(1)	-7(1)
O(7)	52(2)	31(2)	42(2)	-1(2)	10(1)	-14(2)
O(8)	48(1)	42(2)	30(2)	-6(2)	13(1)	-9(1)
O(9)	36(1)	29(2)	30(2)	-1(2)	1(1)	2(1)
O(10)	53(2)	42(2)	34(2)	-4(2)	8(1)	6(1)
N(2)	28(2)	29(2)	32(2)	3(2)	6(2)	0(2)
C(21)	24(2)	35(3)	32(3)	1(2)	4(2)	5(2)
C(22)	25(2)	31(3)	31(3)	-3(2)	5(2)	-5(2)
C(23)	33(2)	20(3)	26(2)	-4(2)	1(2)	-3(2)
C(24)	29(2)	33(3)	37(3)	8(3)	5(2)	5(2)
C(25)	61(2)	53(4)	29(3)	-3(3)	15(2)	-10(2)
C(26)	73(3)	65(4)	43(3)	-9(3)	17(2)	-10(3)
C(27)	25(2)	25(3)	29(2)	-4(2)	-2(2)	-4(2)
C(28)	28(2)	32(3)	27(2)	5(2)	3(2)	-1(2)
C(29)	20(2)	43(4)	33(3)	0(3)	5(2)	4(2)
C(30)	28(2)	27(3)	36(3)	-1(2)	5(2)	-2(2)
C(31)	25(2)	29(3)	47(3)	0(2)	2(2)	3(2)
C(32)	37(2)	48(4)	35(3)	10(3)	0(2)	-1(2)
C(33)	62(3)	49(4)	43(3)	2(3)	-9(2)	-9(2)
C(34)	30(2)	27(3)	39(2)	-1(2)	0(2)	8(2)
C(35)	25(2)	28(3)	31(2)	6(2)	2(2)	2(2)
C(36)	28(2)	42(3)	40(3)	-5(2)	-4(2)	1(2)
C(37)	38(2)	41(3)	38(3)	-11(2)	4(2)	7(2)
C(38)	38(2)	34(3)	39(3)	-1(2)	-3(2)	-6(2)
C(39)	30(2)	33(3)	51(3)	1(3)	-4(2)	-1(2)
C(40)	37(2)	25(3)	40(3)	-3(2)	7(2)	3(2)

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

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-6280	-7241	-3473	41
H(3)	-7552	-2196	-4453	35
H(5A)	-6825	-1079	-2111	50
H(5B)	-6118	-2994	-1851	50
H(6A)	-7810	-4261	-1967	76
H(6B)	-7317	-3544	-1323	76
H(6C)	-7097	-6094	-1683	76
H(7)	-8793	-3455	-4030	29
H(8)	-8197	-8070	-3830	37
H(10A)	-9520	-4117	-4948	36
H(10B)	-8651	-3583	-5237	36
H(11A)	-9915	-6798	-3945	40
H(11B)	-9593	-9495	-3682	40
H(12)	-8897	-7315	-2812	53
H(13A)	-10112	-3756	-3142	60
H(13B)	-9574	-3964	-2470	60

H(14A)	-6200	-3511	-4819	39
H(14B)	-6903	-2869	-5350	39
H(16)	-7128	-8263	-5823	43
H(17)	-6473	-10563	-6566	50
H(18)	-5122	-9564	-6769	49
H(19)	-4438	-6343	-6225	45
H(20)	-5105	-3966	-5482	42
H(21)	-1555	-5587	-1463	36
H(23)	-2611	-10717	-492	32
H(25A)	-2770	-10227	-2980	57
H(25B)	-1963	-11895	-2800	57
H(26A)	-1938	-6942	-3339	72
H(26B)	-1783	-9519	-3709	72
H(26C)	-1136	-8612	-3162	72
H(27)	-3926	-9413	-908	32
H(28)	-3328	-4770	-1039	35
H(30A)	-4490	-9016	8	36
H(30B)	-3567	-9419	305	36
H(31A)	-5038	-6103	-1055	41
H(31B)	-4740	-3343	-1263	41
H(32)	-4084	-5304	-2110	48
H(33A)	-5248	-9019	-1902	62
H(33B)	-4750	-8642	-2535	62
H(34A)	-1170	-9327	-136	39
H(34B)	-1761	-10079	398	39
H(36)	-1932	-4670	876	45
H(37)	-1158	-2355	1618	47
H(38)	230	-3355	1836	45
H(39)	832	-6504	1272	46

Tabelle 13. Torsionswinkel [°]

C(1)-O(1)-N(1)-C(3)	-15.0(3)	C(3)-C(7)-C(10)-C(9)	94.4(3)
C(1)-O(1)-N(1)-C(14)	101.4(3)	O(4)-C(8)-C(11)-C(12)	170.1(3)
N(1)-O(1)-C(1)-C(2)	7.8(4)	C(7)-C(8)-C(11)-C(12)	-72.0(4)
C(5)-O(3)-C(4)-O(2)	7.3(5)	O(4)-C(9)-C(10)-C(7)	20.7(3)
C(5)-O(3)-C(4)-C(2)	-173.0(3)	O(5)-C(9)-C(10)-C(7)	-161.5(3)
C(4)-O(3)-C(5)-C(6)	86.7(4)	C(8)-C(11)-C(12)-C(13)	116.2(4)
C(8)-O(4)-C(9)-O(5)	178.2(3)	N(1)-C(14)-C(15)-C(16)	36.0(5)
C(8)-O(4)-C(9)-C(10)	-3.8(3)	N(1)-C(14)-C(15)-C(20)	-148.6(3)
C(9)-O(4)-C(8)-C(11)	108.1(3)	C(14)-C(15)-C(20)-C(19)	-176.5(4)
C(9)-O(4)-C(8)-C(7)	-14.8(3)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-0.9(6)
C(21)-O(6)-N(2)-C(23)	-15.4(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	175.9(4)
N(2)-O(6)-C(21)-C(22)	7.5(4)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	0.5(6)
C(21)-O(6)-N(2)-C(34)	101.5(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.2(6)
C(24)-O(8)-C(25)-C(26)	179.0(3)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.3(6)
C(25)-O(8)-C(24)-O(7)	0.6(5)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.8(6)
C(25)-O(8)-C(24)-C(22)	179.9(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	1.1(6)
C(29)-O(9)-C(28)-C(31)	111.5(3)	O(6)-C(21)-C(22)-C(24)	-178.5(3)
C(28)-O(9)-C(29)-C(30)	-3.7(3)	O(6)-C(21)-C(22)-C(23)	3.8(4)
C(29)-O(9)-C(28)-C(27)	-12.6(3)	C(23)-C(22)-C(24)-O(7)	-5.4(6)
C(28)-O(9)-C(29)-O(10)	176.7(3)	C(23)-C(22)-C(24)-O(8)	175.4(3)
C(14)-N(1)-C(3)-C(2)	-96.4(3)	C(21)-C(22)-C(24)-O(8)	-1.9(5)
C(14)-N(1)-C(3)-C(7)	142.2(3)	C(21)-C(22)-C(24)-O(7)	177.4(4)
O(1)-N(1)-C(3)-C(2)	15.8(3)	C(24)-C(22)-C(23)-N(2)	169.0(3)

C(3)-N(1)-C(14)-C(15)	179.1(3)	C(21)-C(22)-C(23)-N(2)	-13.3(4)
O(1)-N(1)-C(3)-C(7)	-105.6(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(27)	106.1(4)
O(1)-N(1)-C(14)-C(15)	66.3(3)	C(24)-C(22)-C(23)-C(27)	-71.6(5)
C(34)-N(2)-C(23)-C(27)	143.0(3)	N(2)-C(23)-C(27)-C(30)	-54.6(4)
C(23)-N(2)-C(34)-C(35)	179.4(3)	C(22)-C(23)-C(27)-C(30)	-169.9(3)
O(6)-N(2)-C(34)-C(35)	67.3(3)	C(22)-C(23)-C(27)-C(28)	-55.1(4)
O(6)-N(2)-C(23)-C(22)	16.9(3)	N(2)-C(23)-C(27)-C(28)	60.3(4)
O(6)-N(2)-C(23)-C(27)	-105.3(3)	C(30)-C(27)-C(28)-O(9)	22.7(3)
C(34)-N(2)-C(23)-C(22)	-94.8(3)	C(28)-C(27)-C(30)-C(29)	-24.3(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(4)	-179.8(3)	C(23)-C(27)-C(28)-O(9)	-97.7(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	2.9(4)	C(23)-C(27)-C(28)-C(31)	140.9(3)
C(1)-C(2)-C(4)-O(2)	-176.5(4)	C(30)-C(27)-C(28)-C(31)	-98.7(3)
C(3)-C(2)-C(4)-O(3)	-179.3(3)	C(23)-C(27)-C(30)-C(29)	97.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	107.3(4)	O(9)-C(28)-C(31)-C(32)	168.5(3)
C(4)-C(2)-C(3)-N(1)	170.6(3)	C(27)-C(28)-C(31)-C(32)	-72.1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-12.0(4)	O(9)-C(29)-C(30)-C(27)	18.5(3)
C(1)-C(2)-C(4)-O(3)	3.8(5)	O(10)-C(29)-C(30)-C(27)	-162.1(3)
C(4)-C(2)-C(3)-C(7)	-70.1(5)	C(28)-C(31)-C(32)-C(33)	115.3(4)
C(3)-C(2)-C(4)-O(2)	0.4(6)	N(2)-C(34)-C(35)-C(36)	33.5(5)
N(1)-C(3)-C(7)-C(8)	60.5(4)	N(2)-C(34)-C(35)-C(40)	-148.9(3)
C(2)-C(3)-C(7)-C(8)	-54.1(4)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	176.4(4)
N(1)-C(3)-C(7)-C(10)	-53.0(4)	C(40)-C(35)-C(36)-C(37)	-1.2(6)
C(2)-C(3)-C(7)-C(10)	-167.6(3)	C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	-176.4(3)
C(10)-C(7)-C(8)-O(4)	25.9(3)	C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	1.3(6)
C(3)-C(7)-C(8)-C(11)	147.2(3)	C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-0.3(6)
C(3)-C(7)-C(8)-O(4)	-92.6(3)	C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	1.7(6)
C(10)-C(7)-C(8)-C(11)	-94.3(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	-1.6(6)
C(8)-C(7)-C(10)-C(9)	-27.7(3)	C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	0.1(6)

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

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
C(8)-H(8)...O(2)	1.0000	2.4700	3.364(5)	148.00
C(13)-H(13A)...O(3)	1.0000	2.4700	3.355(5)	147.00

# Danksagung

## Bedanken möchte ich mit ganz herzlich bei:

- Meinem Doktorvater **Prof. Dr. Oliver Reiser** für die freundliche Aufnahme in seinen Lehrstuhl und die konstruktive Kritik sowie dessen Hilfestellungen während meiner Forschungstätigkeit.
- Meinen Laborkollegen **Yogesh, Patil, Sindhu, Tajudin, Raju und Florian** für die stets kollegiale Laboratmosphäre.
- Allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises für die freundschaftliche Atmosphäre. Besonders aber bei **Klaus, Georg und Andrea** für die Eduktsynthesen und Hilfestellung bei technischen Problemen.
- **Peter Kreitmeier** für die hilfreichen Diskussionen und der Behebung von diversen technischen Problemen.
- Den **Analytikabteilungen** der Universität Regensburg für die freundliche Vermessung meiner Proben sowie der **Glasbläserei** für die sehr schnelle Ausführung von Reparaturaufträgen.
- Meinen F-Praktikanten **Julica Nöth, Maria Neumeier, Michael Schwarz, Andreas Kreuzer, Thimo Huber, Florian Kinzl und Eva-Maria Schön** sowie meinem Bachelor Studenten **Quirin Kainz** für die gute Zusammenarbeit.
- Meinen Kollegen am Lehrstuhl, besonders **Alex, Tobias, Klaus, Markus, Hans, Kirsten und Ina** für die zahlreichen Unternehmungen außerhalb der Labortätigkeit wie zum Beispiel Grillen oder Wandern im Sommer und Flutlichtskifahren im Winter.

- Meinem lieben Freund **Matthias** auf den ich während meines gesamten Studiums zählen konnte. Danke für die schöne gemeinsame Zeit und Deine offene und aufbauende Art!
- Meinem lieben Kollegen und Freund **Florian** für die zahlreichen Unternehmungen, die wissenschaftlichen und privaten Gesprächen, die gute Zusammenarbeit und ganz besonders für die gemeinsame Zeit in Como.
- Meiner ersten Chemielehrerin, Frau **Elisabeth Troidl**, welche durch ihren kreativen und spannenden Unterrichtsstil in mir die Freude an der Chemie geweckt hat.
- **Meinen Eltern, meinem Bruder Peter** sowie **meinen Schwestern Eva-Maria und Elisabeth**, die mir als wundervolle Familie die notwendige Stütze in meinem Leben geben.
- Meiner geliebten Partnerin **Eva-Maria** die mich immer wieder ermutigt und zu Höchstleistungen antreibt. Die Aussicht auf eine harmonische Zukunft mit Dir ließen mich die arbeitsintensiven vergangenen Monate nur halb so schwer erscheinen!
- Allen anderen lieben Menschen, die mir während meines Studiums Unterstützung in jeglicher Art dargebracht haben.