Enantioselektive Synthese mono- und tricyclischer γ-Butyrolacton-Naturstoffe

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Bernd Nosse

aus

Ingolstadt

Regensburg 2004

Die Arbeit wurde angeleitet von:	Prof. Dr. O. Reiser
Promotionsgesuch eingereicht am:	11. Oktober 2004
Promotionskolloquium am:	11. November 2004
Prüfungsausschuss:	Vorsitz: Prof. Dr. A. Mannschreck
	1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser
	2. Gutachter: Prof. Dr. B. König
	3. Prüfer: Prof. Dr. C. Steinem

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von Oktober 2001 bis September 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt. Die biologischen Testreihen wurden im Dezember 2002 und Oktober 2003 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund durchgeführt.

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

Für Biene

Hier ist mein Geheimnis. Es ist ganz einfach:
Man sieht nur mit dem Herzen gut.
Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.

Der Kleine Prinz, Antoine De Saint-Exupéry

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung 1

B. Hauptteil 14

1. γ-Butyrolactonaldehyde 14

1.1 Synthesestrategien zur Darstellung substituierter γ-Butyrolactone 14

1.2 Asymmetrische Cyclopropanierung und Ozonolyse 17

1.2.1 Allgemeines zur Cyclopropanierung 17

1.2.2 Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester 19

1.3 Sakurai-Allylierung und Retroaldol-Lactonisierungskaskade 22

1.3.1 Allgemeines zur Sakurai-Allylierung von Cyclopropylcarbaldehyden 22

1.3.2 Addition cyclischer Allylsilane und Retroaldol-Lactonisierungskaskade 24

2. Paraconsäuren 28

2.1 Allgemeines zu Paraconsäuren 28

2.2 Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure 32

3. Eudesmanolide 35

3.1 Allgemeines zu Eudesmanoliden 35

3.2 Aufbau des Grundgerüstes von Eudesmanoliden 36

3.2.1 Darstellung von 12,6-Eudesmanoliden durch Carbonyl-En-Reaktionen 36

3.2.2 Desoxygenierungen 38

3.2.3 Einführung der *exo*-Methylengruppe 40

3.2.4 Darstellung von 12,8-Eudesmanoliden durch Umlactonisierung 41

4. Guaianolide 43

4.1 Bioaktive Guaianolide: Arglabin und Ixerin Y 43

4.2 Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin 46

4.2.1 Allylierungsreaktionen 46

4.2.2 Ringschlussreaktionen 53

4.2.2.1 McMurry Reaktion 53

4.2.2.2 Allgemeines zu Ringschlussmetathesen 54

4.2.2.3 Konventionelle Ringschlussmetathese 57

4.2.2.4 Mikrowellenreaktionen....63
4.2.3 Desoxygenierung....67
4.2.4 Epoxidierung....69
4.2.5 α-Methylenierung....73
4.3 Modellstudie zur Totalsynthese von Ixerin Y....76
4.4 Ausblick....79

5. Biologische Testung....81
5.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren....81
5.2 Fluoreszenz-basierter Inhibitionstest....84
5.3 Ergebnisse der Aktivitätsbestimmungen....87

C. Experimenteller Teil 91

1. Allgemeines....91

2. Darstellung der Verbindungen....94
2.1 γ-Butyrolactonaldehyde....94
2.2 (–)-Protopraesorediosinsäure....102
2.3 Eudesmanolide....107
2.4 Guaianolide....119
2.5 *In vitro* Aktivitätsbestimmungen....150

D. Zusammenfassung 157

E. Literatur und Anmerkungen 165

F. Spektrenanhang.... 193

G. Röntgenographische Daten.... 231

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acyl
Äquiv.	Äquivalente
Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
^{t}Bu	tertiär Butyl
Cb	*N*,*N*-Diisopropylcarbamat
Cp	Cyclopentadienyl
m-CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
CSI	*N*-Chlorsulfonylisocyanat
DBU	1,4-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-(*N*,*N*-Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTE	1,4-Dithio-*D*,*L*-erythriol
dv	Diastereomerenverhältnis
EE	Essigsäureethylester
EI	electron impact (MS)
Et	Ethyl
ee	Enantiomerenüberschuss
FPP	Farnesylpyrophosphat
FTase	Farnesyltransferase
h	Stunde(n)
Hauptdiast.	Hauptdiastereomer
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretri-amid
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Im	Imidazol
IR	Infrarotspektroskopie
Ipc	Isopinocampheylboran
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
Ms	Methansulfonyl
Nebendiast.	Nebendiastereomer
NMR	kernmagnetische Reso-nanz-Spektroskopie
NOE	Nuklear Overhauser Effekt
Nu	Nucleophil
OAc	Acetat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Pg	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
^{i}Pr	*iso*-Propyl
quant.	quantitativ
quart	Quartär
Schmp.	Schmelzpunkt
SCoA	Coenzym A
TBDMS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	*para*-Toluolsulfonyl
Vol	Volumen

A. Einleitung

„*The important thing is not to stop questioning. Curiosity has its own reason for existing*“

Albert Einstein

Karzinogenese-Theorien und konventionelle Tumortherapie

Krebs: Kaum eine andere Krankheit hat eine so lange Geschichte aufzuweisen und gilt selbst in unserer hochtechnisierten Zeit noch als Geißel der Menschheit.[1] Die im späten 19. Jahrhundert gefundenen „Edwin Smith“ und „George Elbers“ Papyri aus der Zeit um 1600 v. Chr. belegen, dass Krebs schon den Alten Ägyptern bekannt war. Nach Meinung einiger Wissenschaftler stellen diese Schriftstücke, welche sogar Beschreibungen einzelner chirurgischer Behandlungsmethoden beinhalten, Abschriften von Texten dar, die bis 2500 v. Chr. zurückdatieren. Während die Alten Ägypter den Ursprung dieser Krankheit noch auf eine Strafe Gottes zurückführten, wird der erste wissenschaftliche Erklärungsversuch für die Entstehung von Krebs von Hippokrates (460 – 377 v. Chr.) überliefert (Abbildung 1).

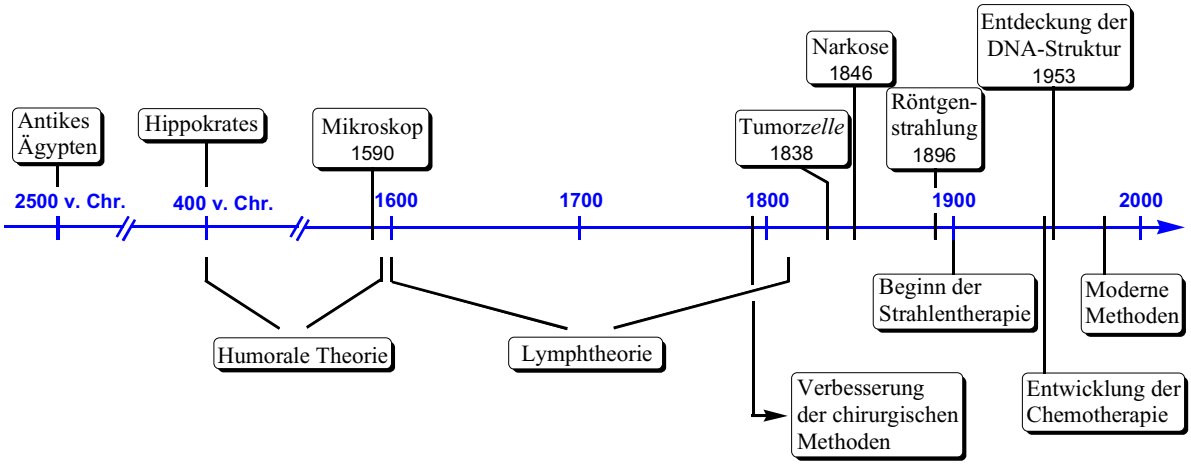


Abbildung 1. Überblick über die Geschichte von Krebs.

Seiner Auffassung nach wurde Krebs durch ein Ungleichgewicht der vier Körperflüssigkeiten (Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle) ausgelöst, insbesondere durch eine Ansammlung von schwarzer Galle in einem bestimmten Bereich des Körpers. Diese als Humorale Theorie bekannt gewordene Vorstellung hielt sich bis zur Ablösung durch die Lymphtheorie Anfang

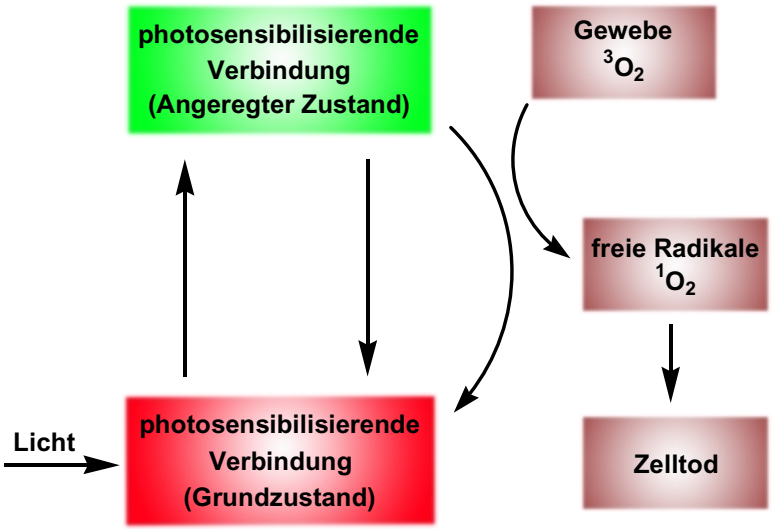
des 16. Jahrhunderts, welche nun eine Veränderung der Gewebsflüssigkeit (Lymphe) als Ursache für die Entstehung von Krebs verantwortlich machte. Erst 1838, fast 150 Jahre nach Erfindung des Mikroskops, konnte der deutsche Pathologe Johannes Müller (1801 – 1858) zeigen, dass tumoröses Gewebe aus Zellen und nicht aus Lymphe aufgebaut ist. Seine Annahme, Tumorzellen stammen nicht von normalen Zellen ab, konnte wenig später durch seinen Studenten Rudolph Virchow (1821 – 1902) korrigiert werden. Neben dieser Erkenntnis hielten sich eine Zeit lang noch andere, zum Teil abstruse Entstehungstheorien: Der Glaube, Krebs als ansteckende Krankheit könne sich rasant verbreiten, zwang beispielsweise 1779 das erste Krebskrankenhaus Frankreichs zum Umzug in unbesiedeltes Gebiet. Auch Verletzungen und Würmer wurden als Auslöser diskutiert (für diese Theorie erhielt Johannes Fibiger, Dänemark, 1926 sogar fälschlicherweise den Nobelpreis für Medizin).

Die ersten Behandlungsversuche krebsbedingter Krankheiten basierten auf chirurgischen Methoden, deren Qualität und Erfolg jedoch lange Zeit dank des Fehlens der Anästhesie und des zweifelhaften Einflusses der Kirche dürftig waren. Erst die Entdeckung der Narkose im Jahre 1846 (Ether als erstes Narkosegas) durch William Morton (1819 – 1868)[2] verhalf zusammen mit der Etablierung moderner Pathologie zur Entwicklung neuer chirurgischer Techniken. Den Grundstein für eine weitere Behandlungsmethode, die Strahlentherapie, legte Wilhelm Röntgen (1845 – 1923) mit der Entdeckung und Erforschung der Röntgenstrahlung im Jahre 1898: Anfangs nicht überzeugend stellt die Strahlentherapie, teilweise auch in Kombination mit anderen Verfahren, mittlerweile dank präziser Techniken eine bedeutende Behandlungspraktik für verschiedene Tumorkrankheiten dar.

Chemische Substanzen wurden zur Behandlung von Krankheiten erstmals systematisch von Paul Ehrlich (1854 – 1915) anfangs des 20. Jahrhunderts verwendet.[3] Der Einstieg in eine rationale Tumorchemotherapie fand jedoch erst nach dem 2. Weltkrieges statt: Nach der Bombardierung eines mit S-Lost (Senfgas) beladenen Schiffes wurde bei den Opfern unter anderem eine Schädigung der stark proliferierenden Zellen festgestellt.[4] Diese Erkenntnisse verhalfen den weniger toxischen N-Lost Analoga zum Einsatz als eine der ersten Chemotherapeutika. Bis zum heutigen Zeitpunkt haben Wissenschaftler eine Vielzahl von Tumormedikamenten entwickelt, die auf die, verglichen mit normalem Gewebe, erhöhte Proliferationsrate von Tumorzellen abzielen. Dieser unselektive Wirkungsmechanismus ruft jedoch bei Patienten zum Teil massive Nebenwirkungen wie Schwächung der Immunabwehr, Magen-Darm-Störungen, Haarausfall und paradoxerweise auch neue maligne Zellveränderungen hervor.[5]

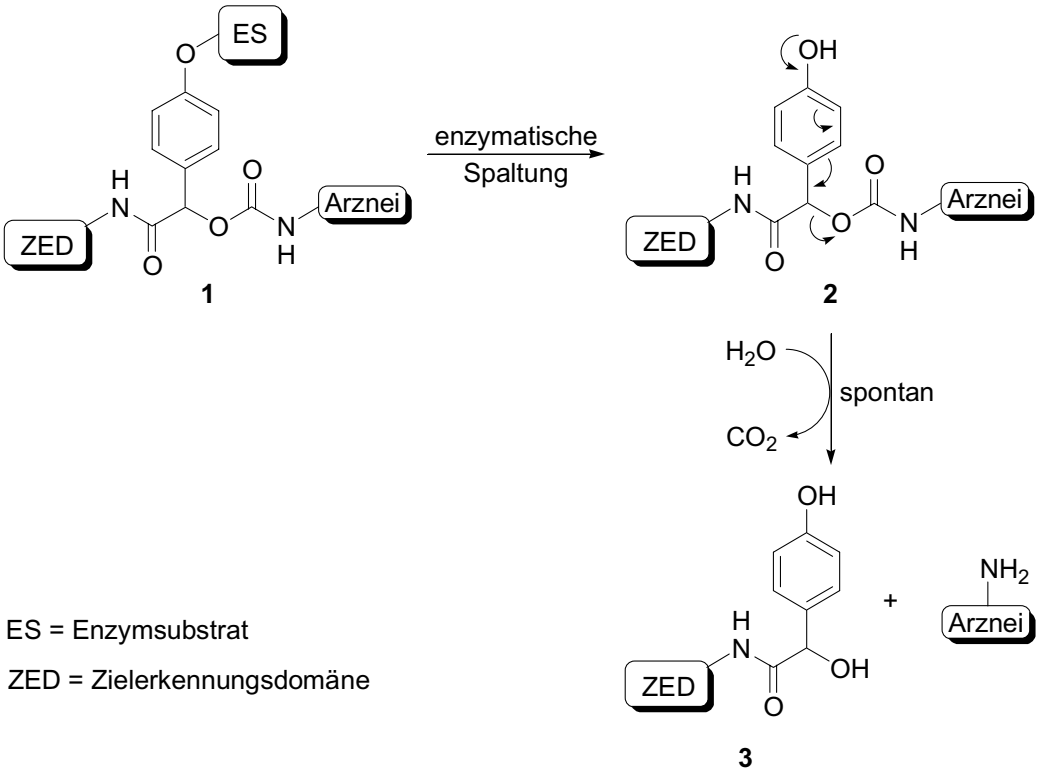
Moderne Therapiemethoden

Fortschritte der letzten Jahrzehnte aus dem Bereich der Biochemie, Molekular- und Zellbiologie geben jedoch Anlass zur Hoffnung: Das wachsende Verständnis über genetische Veränderungen während der Tumorentstehung sowie über den Ablauf zellulärer Vorgänge auf molekularer Ebene führte schließlich zur Entwicklung völlig neuer, gezielter Therapieansätze. Man konnte zeigen, dass für die Karzinogenese eine Reihe mehrstufiger mutagener Vorgänge erforderlich sind, die durch chemische, physikalische oder virale Prozesse ausgelöst werden können.[6] Mutationen, die dabei zelluläre Proto-Onkogene aktivieren, stimulieren das Zellwachstum und die Zellproliferation direkt, während genetische Veränderungen, welche Tumor-Suppressorgene deaktivieren, indirekt den Mechanismus zur Regulation der Zellteilung beeinträchtigen. Die Ansätze moderner, zum Teil noch experimenteller Therapien sind vielfältig: Neben der Hormontherapie (Zufuhr von Hormonen bzw. Entfernung endokriner Drüsen)[7] und Gentherapie (Ersatz defekter oder fehlender Gene durch gesunde Genen)[8] haben unter anderem Anti-Angiogenese Medikamente starkes Interesse erlangt.[9] Sie unterbinden das Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese) in soliden Tumoren und verhindern dadurch den Aufbau einer notwendigen autarken Blutversorgung. Der Einsatz von Immunsystem-stimulierenden Proteinen (Interferone, Interleukine)[10] bzw. von monoklonalen Antikörpern, welche Tumorzellen erkennen sollen (z.B. EGRF-Inhibitoren, epidermal grow factor receptor),[11] wird unter dem Begriff Immuntherapie zusammengefasst. Auch ein annähernd hundert Jahre altes Verfahren, die photodynamische Therapie (PDT), erhält in letzter Zeit dank neuer Erkenntnisse einen Aufschwung.[12] Grundlage dabei ist, dass selektiv in bestimmten Körperzellen oder -geweben angereicherte photosensibilisierende Verbindungen bei Bestrahlung mit Licht reaktive Sauerstoffspezies (Singulettsauerstoff, freie Radikale) erzeugen. Diese wiederum sind in der Lage durch Oxidation von Biomolekülen den Tod der Zelle herbeizuführen (Schema 1).



Schema 1. Wirkungsmechanismus der photodynamischen Therapie (PDT)[12b].

Diese Idee der lokalen Applikation aktiver Stoffe wird ebenfalls von einem neuen Konzept umgesetzt, welches sowohl die arzneiaktive Komponente, als auch eine Zielerkennungsvorrichtung und ein Enzymsubstrat in einer Verbindung vereint (Schema 2).[13]



Schema 2. Lokalspezifische, enzymvermittelte Arzneimittelfreisetzung.[13b]

HMPA-Copolymere[14] oder TAT-Peptide[15] erkennen dabei tumoröses Gewebe und fungieren dank guter Membranpermeabilität als Träger für **1** ins Zellinnere. Im nächsten Schritt wird das Enzymsubstrat durch ein (tumor-)spezifisches innerzelluläres Enzym abgespalten, was schließlich die Freisetzung der aktiven Verbindung zur Folge hat. Da das Medikament so hauptsächlich in erkranktem Gebiet freigesetzt wird, könnte eine niedrigere Dosierung die unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie herabsetzen.

Ein neuer aussichtsreicher Ansatzpunkt zur Entwicklung von Therapiemethoden zur Behandlung maligner Krankheiten ist die Erforschung und Modifikation von Prozessen, die Proliferation und Differenzierung von Zellen steuern. In der Signaltransduktion nehmen Ras-Proteine[16] als zentrale Regulatoren des Zellwachstums eukaryontischer Zellen eine Schlüsselstellung ein. Das membrangebundene Ras-Protein fungiert dabei als molekularer Schalter in einer Signalweiterleitungs-Kaskade, die eine Übertragung von Signalen vom Zelläußeren bis in den Zellkern ermöglicht (siehe Abbildung 2).[17]

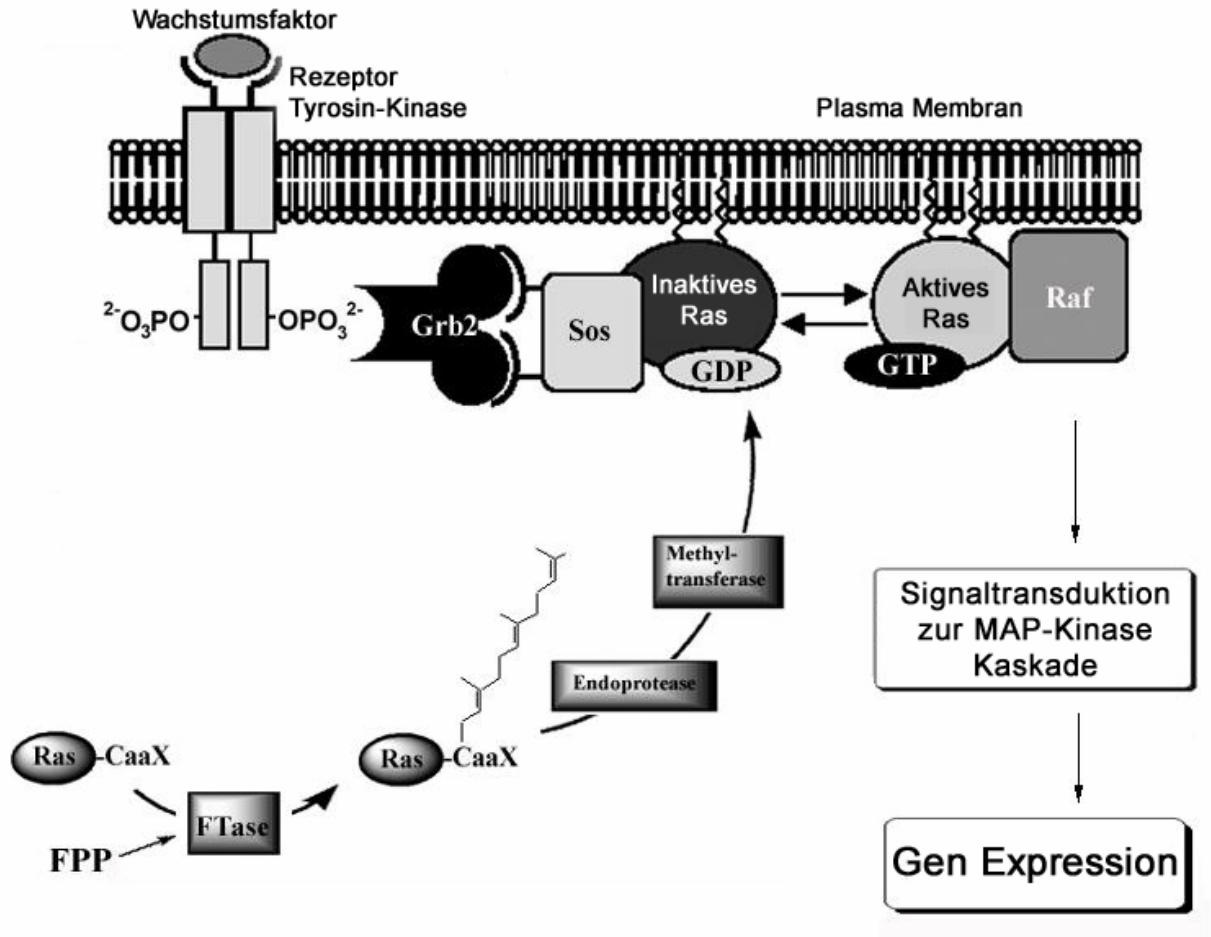


Abbildung 2. Ras als molekularer Schalter in der Signaltransduktion.

Der erste Schritt dieser Kaskade ist eine Aktivierung eines Rezeptors mit cytoplasmatischer Tyrosin-spezifischer Protein-Kinase-Aktivität durch entsprechende Wachstumsfaktoren. Dies ermöglicht die Rekrutierung eines Gbr2-Sos-Komplexes (*G*rowth factor *r*eceptor *b*inding, *S*on-*o*f-*s*evenless) an die Plasmamembran, was wiederum inaktives GDP-gebundenes Ras stimuliert, GDP gegen GTP auszutauschen und somit den aktiven Status einzunehmen. Aktiviertes Ras kann nun mit weiteren Effektoren wechselwirken, beispielsweise mit Raf (*Ra*pid *f*ibrosarcoma), der ersten Protein-Kinase der MAP-Kinase Signalkaskade, was letztendlich zur Transkription verschiedener Gene und zur Zellproliferation führt.[18]

Punktmutationen in dem für das Ras-Protein zuständigen Proto-Onkogen führen zu einem Verlust der intrinsischen GTPase-Aktivität (Enzym, welches die Hydrolyse von GTP zu GDP katalysiert). Da Ras somit im aktiven, GTP-gebundenen Zustand bleibt,[19] werden durch nachgeschaltete Effektoren ständig Signale in den Zellkern gesendet und es kommt zu der für Krebs typischen, unkontrollierten Zellteilung. Tatsächlich wurden in ca. 30 % aller menschlichen Tumore Mutationen der korrespondierenden Ras-Gene gefunden; der Prozentsatz bei Patienten mit Pankreas Karzinom (90 % daueraktives Ras) bzw. Darmkrebs (50 %) ist ungleich höher.[20]

Sowohl mutierte, als auch normale Ras-Proteine müssen an die cytosolische Seite der Zellmembran gebunden sein, um aktiv an der Signaltransduktion teilnehmen zu können. Die Verankerung in der Zellmembran wird durch posttranslationale Anbringung lipophiler Reste (Farnesyl, teilweise Geranylgeranyl) erreicht (vgl. Abbildung 2): Mit Hilfe des Enzyms Farnesyltransferase (FTase) wird dabei zuerst der Farnesylrest von Farnesylpyrophosphat (FPP) auf die Mercapto-Funktion von Cystein übertragen. Diese Aminosäure ist Teil der so genannten „CaaX-Box“[21] die das *C*-terminale Ende von Ras bildet. Der Bindungsmodus im aktiven Zentrum von FTase konnte mittels Röntgenstrukturanalyse eines kristallinen Komplexes aus FTase, FPP und eines CaaX-Mimetikums aufgeklärt werden (Abbildung 3).[22]

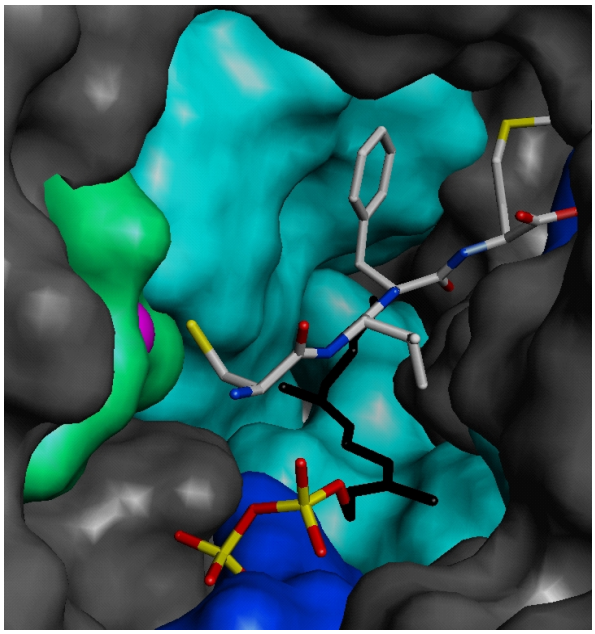
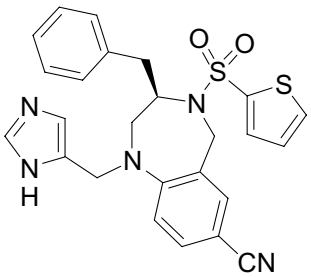


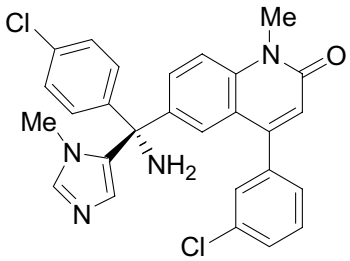
Abbildung 3. Bindung von CaaX-Mimetikum (CysValPheMetOH) und Farnesylpyrophosphat im aktiven Zentrum der Farnesyltransferase.[22c, 23]

Ein zentrales Zinkion (violett, kugelförmig) ermöglicht die Deprotonierung von Cystein zum entsprechenden Thiolat (links, mittig), welches im nächsten Schritt die Pyrophosphatgruppe in FPP (unten, im Vordergrund) unter Ausbildung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung substituiert.[24] Der lipophile Farnesylrest von FPP (schwarz) wird dabei durch hydrophobe Abschnitte der Farnesyltransferase (türkis) stabilisiert, während sowohl die polare Pyrophosphatgruppe von FPP (unten), als auch das C-terminale Carboxylat des Tetrapeptids (rechts oben) mit hydrophilen Kompartimenten (blau) wechselwirken. Die Freisetzung des farnesylierten Ras-Proteins gilt als geschwindigkeitsbestimmender Schritt.[25] Im weiteren Verlauf der posttranslationalen Modifikationen wird der „aaX"-Rest durch eine Endoprotease abgespalten und das freie *S*-Farnesylcystein am C-Terminus letztlich durch eine Methyltransferase verestert (siehe Abbildung 2).[20a, 26]

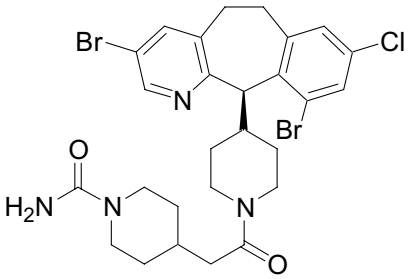
Das Wissen um die genauen Abläufe der Signaltransduktion und die Notwendigkeit einer Verankerung von Ras in der Zellmembran hat in letzter Zeit starkes Interesse an der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTIs) geweckt: Verhindert man durch selektive Blockierung der FTase eine Prenylierung von Ras, ist dieses nicht in der Lage an die cytosolische Seite der Membran zu binden. Eine Teilnahme von mutierten, daueraktiven Ras an der Signalweiterleitung wäre somit unterbunden. In der Tat sind mittlerweile eine Reihe potenter FTase-Inhibitoren bekannt, von denen sich einige bereits in fortgeschrittenen klinischen Phasen befinden (Schema 3).[27]



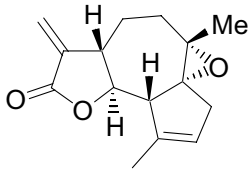
4, BMS-214662
IC_{50} = 0.7 nM
Bristol-Myers Squibb



5, Zarnestra™
IC_{50} = 7.9 nM
Janssen/Ortho-Biotech



6, Sarasar™
IC_{50} = 1.9 nM
Schering-Plough



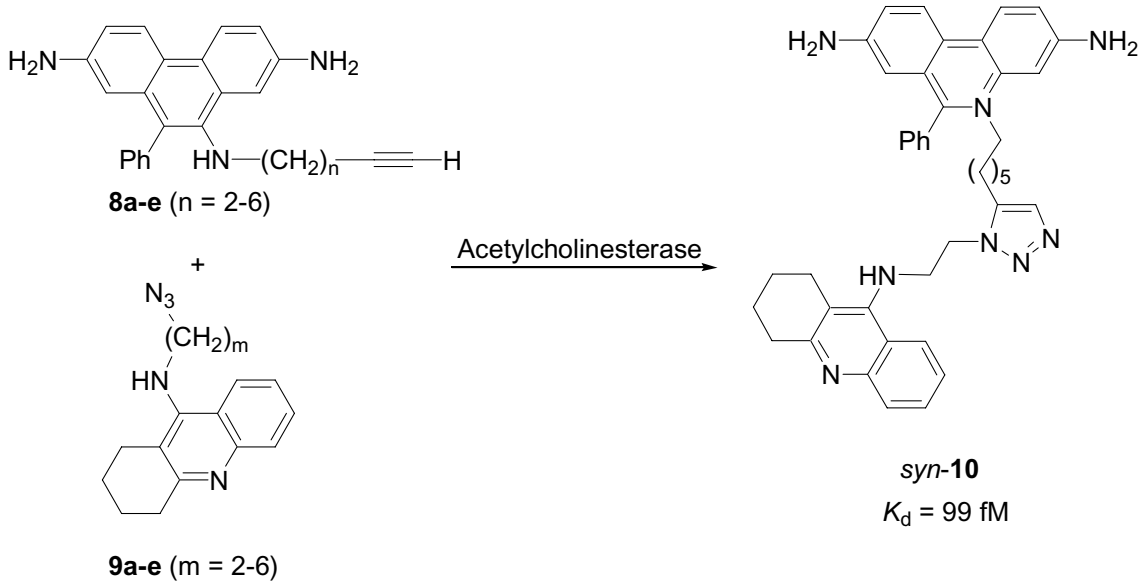
7, Arglabin
IC_{50} = 25 µM (DMA-Arglabin)
NuOncology Labs

Schema 3. Auswahl einiger Farnesyltransferase-Inhibitoren.

Entwicklung neuer Medikamente

Die Vielfalt neuer tumortherapeutischer Ansatzpunkte, zunehmende Zytostatikaresistenzen und detaillierte Erkenntnisse über molekulare Abläufe haben den Bedarf an neuen Leitstrukturen in den letzten Jahrzehnten massiv erhöht. Zudem ist es mit Hilfe neuentwickelter Hochdurchsatz Screenings (HTS) möglich,[28] in einer kurzen Zeitspanne hunderttausende Substanzen *in vitro* auf Wirksamkeit zu testen. Dies hat vor allem in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung zur Entwicklung und Applikation neuer Methoden geführt, die verschiedenste Bereiche der Chemie, Biologie, Biochemie und Medizin interdisziplinär miteinander verknüpfen.[29] Einerseits versucht man weiterhin, für schon bekannte Arzneien neue Einsatzgebiete zu finden. Ein umstrittenes Beispiel hierfür ist Thalidomid: Nachdem es in den 60er Jahren als Sedativum unter dem Namen Contergan™ für eine Vielzahl von Missbildungen bei Neugeborenen verantwortlich war und bald darauf weltweit vom Markt genommen wurde, erfährt es seit einigen Jahren neue Aufmerksamkeit als Anti-Angiogenese Medikament bzw. als Therapeutikum zur Behandlung schmerzhafter Hautentzündungen bei Lepra-Patienten (Erythema nodosum leprosum, ENL).[30] Andererseits konzentriert man sich auf die Synthese neuer

Medikamente und bedient sich hierbei einer Vielzahl moderner Techniken. Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie gelingt es innerhalb kurzer Zeit Substanzbibliotheken mit breiter Diversität aufzubauen.[31] Nachdem man anfangs trotz großer Erwartungen nur wenige Wirkstoffe gefunden hat, ist man inzwischen dazu übergegangen, die kombinatorische Chemie zum Aufbau kleinerer Bibliotheken zielgerichtet einzusetzen. Vor allem Computer gestützte Methoden, wie Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR),[32] Proteomik,[33] Chemo-[34] und Bioinformatik[35] helfen dabei, die räumliche Beschaffenheit potentieller Wirkstoffe zu definieren und eine Vorauswahl zu treffen. Daneben ermöglichen Konzepte wie die am Scripps Research Institute entwickelte *in situ* Click Chemistry eine (stereoselektive) Ausbildung kovalenter Bindungen mit Hilfe von Proteinbindungsstellen, supramolekularen Komplexen oder funktionalisierten Oberflächen.[36] Ein beeindruckendes Beispiel ist die Synthese eines femtomolaren Inhibitors der Acetylcholinesterase (AChE) mit Hilfe des Enzyms selbst: In einem parallelen Ansatz ließen *K. B. Sharpless* und Mitarbeiter in Anwesenheit von AChE eine Reihe von Acetylenen (**8a-e**) mit Aziden (**9a-e**) in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition reagieren, wobei sich nur die Ausgangssubstanzen (**8e**, **9a**) selektiv zum *syn*-konfigurierten Produkt **10** umsetzten, welche durch Bindung an die aktive Tasche bzw. an eine sekundäre Bindungsstelle der AChE für eine Reaktion nahe genug zusammengebracht wurden (Schema 4).[37]

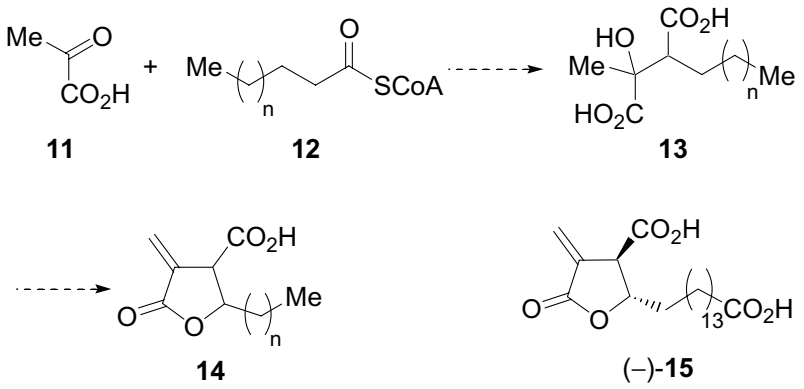


Schema 4. *In situ* Click Chemistry: Das Enzym Acetylcholinesterase katalysiert die Bildung des eigenen Inhibitors *syn*-**10**.

Auch die Natur leistet einen bedeutenden Beitrag für die Entdeckung neuer Arzneistoffe. Das jahrtausend alte Wissen um medizinische Anwendungen natürlicher Stoffe manifestiert sich in einer beeindruckenden Zahl moderner Medikamente, die aus natürlichen Quellen hervorgehen.[38] Das Potenzial, welches „Mutter Natur“ aufweist, ist jedoch noch lange nicht ausgeschöpft, bedenkt man, dass schätzungsweise erst 5 bis 15 % der höheren Pflanzen und Pilze systematisch auf bioaktive Verbindungen untersucht wurden, während Meeresorganismen und Bakterien mit weniger als 1 % noch nahezu unerforscht sind.[39]

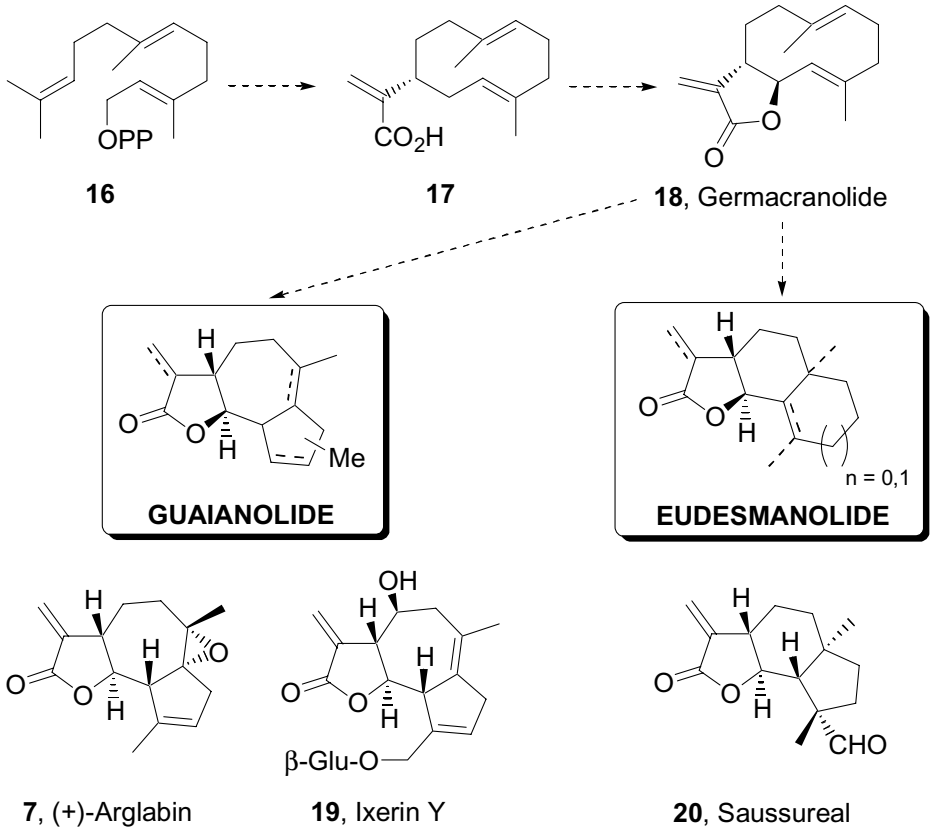
Ihr Vorkommen in etwa 10 % aller Naturstoffe (überwiegend als Sesquiterpenlactone) und ein breites biologisches Wirkungsspektrum unterstreicht die Bedeutung von γ-Butyrolactonen als zentrales Element in Naturstoffen.[40] Sie sind u. a. Bestandteile von Alkaloiden, Pheromonen,[41] Lignan-Lactonen und Duftstoffen, regulieren das Pflanzenwachstums[42] und besitzen beispielsweise fungizide,[43] antibiotische,[44] anthelminthische,[45] entzündungshemmende[46] oder zytostatische[47] Eigenschaften.

Paraconsäuren, deren charakteristisches Strukturelement eine Carbonsäuregruppe in 3-Position ist, sind bioaktive γ-Butyrolactone mit antineoplastischen und antibiotischen Aktivitäten.[48] Die Biosynthese von Paraconsäuren, wie z.B. Protopraesorediosinsäure (**15**), erfolgt mittels Aldolkondensation langkettiger Alkanoyl-SCoA-Einheiten mit Ketosäuren fast ausschließlich durch Flechten, einer symbiotischen Lebensgemeinschaft aus Algen und Pilzen (Schema 5).[49]



Schema 5. Biosynthese von Paraconsäuren **14** und (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**).

Sesquiterpenlactone stellen eine weitere interessante Klasse pflanzlicher sekundärer Stoffwechselprodukte dar, die hauptsächlich in Korbblütlern (Asteraceae, Compositae) gefunden werden. Der Großteil der über 4000 bekannten verschiedenen Verbindungen besitzt ein Germacran-, Eudesman- oder Guaian-Grundgerüst und wird biosynthetisch in wenigen Stufen ausgehend von Farnesylpyrophosphat (**16**) aufgebaut (Schema 6).[50]



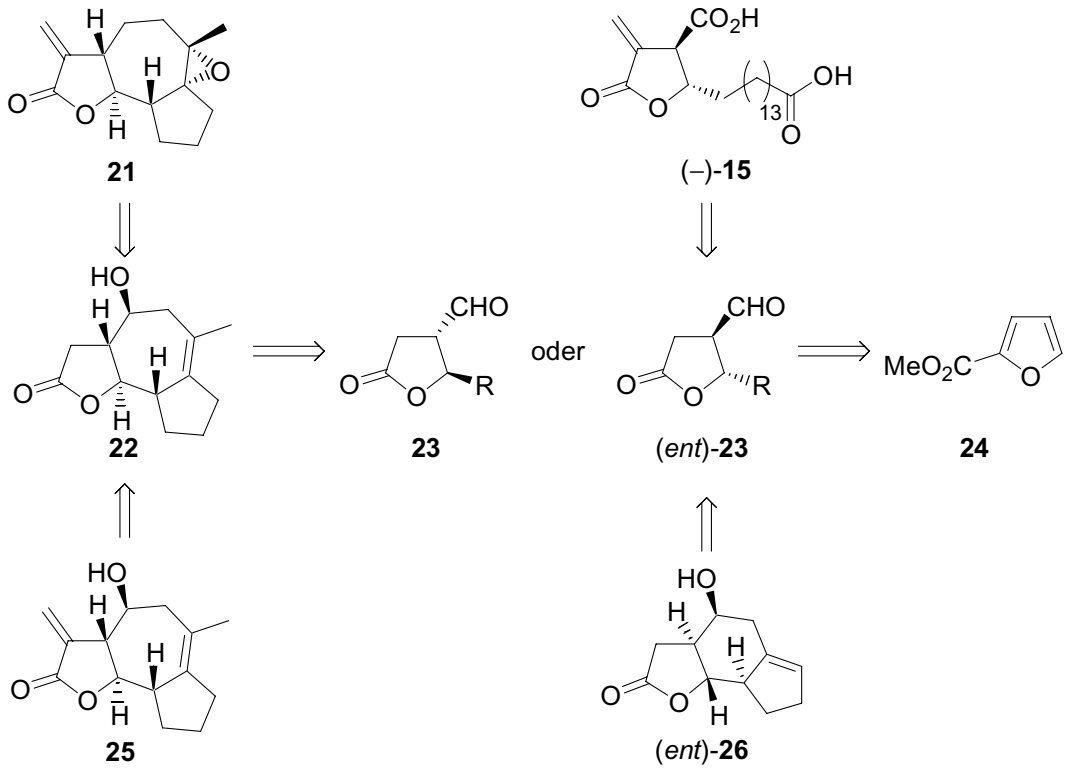
Schema 6. Biosynthese von Guaianoliden und Eudesmanoliden aus FPP (**16**).

Vor allem α-Methylen substituierte γ-Butyrolactone zeigen interessante biologische Aktivitäten, da ihre exocyclische, konjugierte Doppelbindung in einer Michael-ähnlichen Reaktion alkylierend auf zelluläre Nucleophile wirken kann.[50b, 51] Das Sesquiterpen Saussureal (**20**), ein wirksamer Regulator des Pflanzenwachstums, wird aus der Costuswurzel (*Saussurea Lappa*) isoliert und weist das für Eudesmanolide typische 5,6,5-tricyclische Ringsystem auf.[52] Zwei interessante Vertreter der Guaianolide (5,7,5-Tricyclus) sind Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**). Arglabin wird aus *Artemisia glabella* isoliert und zur besseren Bioverfügbarkeit an C-13 in das Dimethylaminohydrochlorid (Arglabin-DMA) überführt. Es inhibiert die Farnesyltransferase und wird in Kasachstan bereits erfolgreich in der Therapie von Lungen-, Darm-, Eierstock- und Brustkrebs eingesetzt.[53] Bei einer Vielzahl von menschlichen Tumor-

zellen konnte die Zellwucherung in Primärkulturen mit einem IC_{90}-Wert von 0.85-5.0 µg/mL verhindert werden.[27h, 54] Ixerin Y wird aus *Ixeris denticulata* f. pinnatipartita gewonnen und wirkt zytotoxisch gegen Brusttumorzelllinien.[55]

Problemstellung - Ziel der Arbeit

Von den genannten Molekülen war bisher noch keine Totalsynthese bekannt. Die Entwicklung dieser ist nicht nur aus dem Gesichtspunkt der synthetischen Herausforderung interessant; die schrittweise Synthese eines Naturstoffes ermöglicht auch eine flexible Derivatisierung, welche im Hinblick eines Einsatzes als Arzneimittel sicherlich sehr wichtig ist.
Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher ein stereoselektiver Zugang zur Totalsynthese der Naturstoffe Arglabin (**7**), Ixerin Y (**19**) und Protopraesorediosinsäure (**15**), sowie eine Methode zum Aufbau des Eudesmangrundgerüsts entwickelt werden. Die für die Darstellung von Arglabin und Ixerin Y erforderlichen Reaktionen sollten zuerst mit der Synthese der Guaianolide **21** bzw. **25** in Modellstudien realisiert und optimiert werden (Schema 7).



Schema 7. Retrosynthetische Betrachtung zum stereoselektiven Aufbau der Guaianolide **21** und **25**, des Eudesmanolides (*ent*)-**26** und (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**).

Verglichen mit Arglabin besitzt **21** bereits die richtige Konfiguration aller Stereozentren und weist bis auf eine Modifikation des zweiten 5-Ringes den gleichen Aufbau auf. Gleiches gilt für das Ixerin Y-Analogon **25**. Beide Moleküle sind aus einem gemeinsamen Vorläufer **22** zugänglich: **21** mittels einer Sequenz aus Desoxygenierung, Epoxidierung und anschließender α-Methylenierung und **25** durch direkte α-Methylenierung. **22** wiederum kann durch Sakurai-Allylierung des Aldehyds **23** gefolgt von einer Ringschlussmetathese synthetisiert werden. Die *trans*-substituierten γ-Butyrolactonaldehyde **23** und (*ent*)-**23** erhält man enantiomerenrein durch asymmetrische Cyclopropanierung des Furans **24**, gefolgt von Ozonolyse des Bicycluses und diastereoselektiver Addition von Nucleophilen mit anschließender Retroaldol-Lactonisierungs-Kaskade.

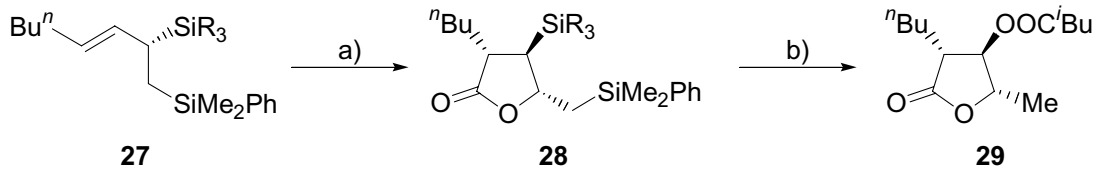
Die Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**) gelingt, ausgehend von (*ent*)-**23**, durch Einführung der benötigten Seitenkette mittels intermolekularer Kreuzmetathese, Oxidation der Aldehydfunktion und α-Methylenierung. Das Eudesmanolid (*ent*)-**26** kann ebenfalls aus (*ent*)-**23** durch eine Carbonyl-En-Reaktion synthetisiert werden.

B. Hauptteil

1. γ-Butyrolactonaldehyde

1.1 Synthesestrategien zur Darstellung substituierter γ-Butyrolactone

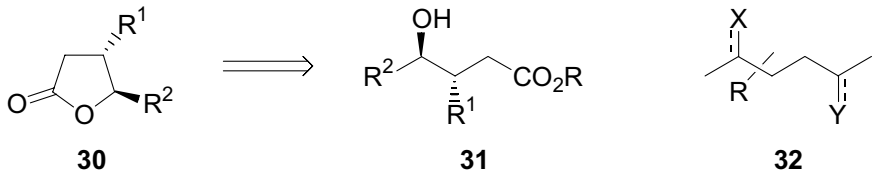
Funktionalisierte chirale γ-Butyrolactone stellen sowohl in biologisch aktiven Naturstoffen weit verbreitete Strukturelemente, als auch wertvolle synthetische Bausteine dar.[40] Folglich wurde der Entwicklung von Methoden zum Aufbau von γ-Butyrolactonen große Aufmerksamkeit zuteil, was sich in einer beträchtlichen Anzahl verschiedener Synthesevarianten widerspiegelt.[56, 57] Ein elegantes Beispiel präsentieren *K. A. Woerpel et al.* mit der Totalsynthese von (+)-Blastmycinon (**29**).[58] Im Schlüsselschritt wird dabei das γ-Butyrolacton **28** einschließlich aller drei Stereozentren selektiv mittels [3 + 2]-Ringschlussreaktion eines substituierten Allylsilans **27** mit *N*-Chlorsulfonylisocyanat (CSI) aufgebaut (Schema 8).



Reagenzien und Bedingungen: a) CSI, CH_2Cl_2; HCl, THF/H_2O, 72 %; b) *i*) CsF; H_2O_2, 81 %; *ii*) ^{i}BuCOCl, Et_3N, DMAP, 89 %; *iii*) KBr, AcOOH, 73 %; *iv*) CBr_4, PPh_3; Bu_3SnH, AIBN, 79 %.

Schema 8. Totalsynthese von (+)-Blastmycinon (**29**) nach *K. A. Woerpel et al.*

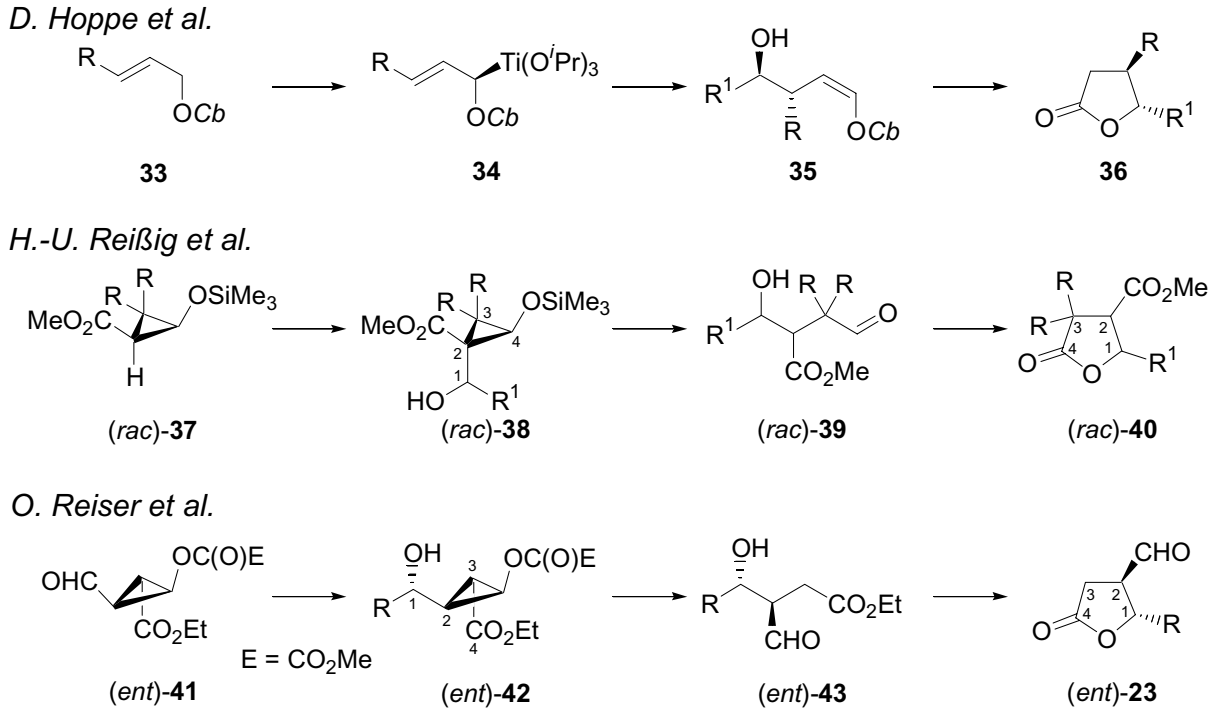
Einen weiteren Zugang zu substituierten γ-Butyrolactonen **30** bietet der Ringschluss von Homoaldolderivaten **31** (Schema 9).



Schema 9. γ-Butyrolactonsynthese aus Homoaldolderivaten.

Im Allgemeinen ist zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten mit 1-4 Funktionalisierung (siehe Gruppen X und Y in **32**, Schema 9) aus polaren Intermediaten eine Umpolung der Reaktivität eines Reaktionspartners erforderlich.[59] Dies kann durch eine Michael-ähnliche Addition von

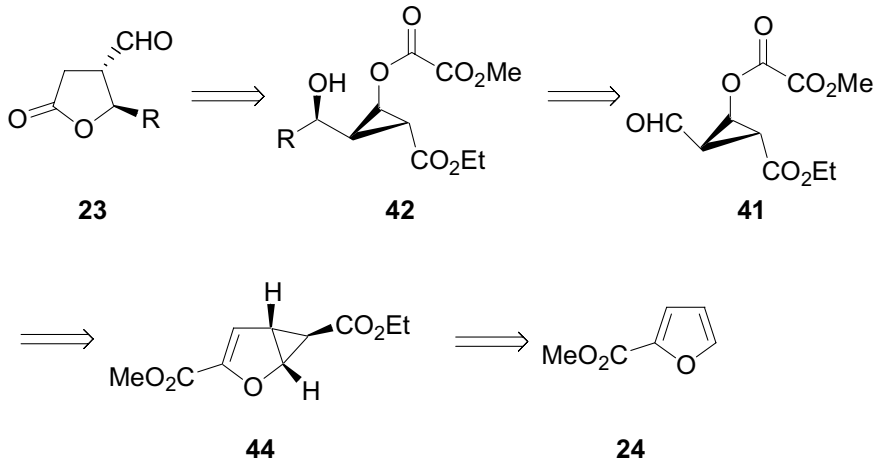
Acyl- bzw. α-Alkoxyanionen,[60] durch Reaktion von Enolatanionen mit Enoliumkationen (meist α-Halogencarbonyle) oder durch Umsetzung von Homoenolaten mit Carbonylen erfolgen.[61] Besonders *D. Hoppe* und Mitarbeiter haben letzterer Syntheseroute entscheidend zur Anwendung verholfen: Eine stereoselektive Deprotonierung des Carbamats **33** durch Lithiumbasen und (–)-Spartein, sowie anschließender Metallaustausch gegen Titan eröffnete den Zugang zu konfigurationsstabilen Homoenolatäquivalenten **34**, welche mit Aldehyden enantioselektiv zum Homoaldoladdukt **35** und schließlich nach Oxidation zu *trans*-disubstituierten γ-Butyrolactonen **36** umgesetzt wurden (siehe Schema 10).[62]



Schema 10. Verschiedene Syntheserouten zur Darstellung substituierter γ-Butyrolactone.

Darüber hinaus kann eine Reaktivitätsumpolung mit Hilfe des so genannten Cyclopropan-„Tricks“[59] erreicht werden. Allgemein versteht man darunter eine Öffnung substituierter Cycloalkane mit ungerader Anzahl von Kohlenstoffatomen durch Donoren und/oder Akzeptoren.[63] Vor allem die Arbeitsgruppen um *H.-U. Reißig*[64] und *O. Reiser*[65] haben Cyclopropanderivate wie (*rac*)-**37** bzw. (*ent*)-**41** für die Synthese substituierter γ-Butyrolactone genutzt. Im Gegensatz zu dem von *H.-U. Reißig* verwendeten Cyclopropanol (*rac*)-**38**, dessen Ringkohlenstoffatome letztendlich alle im Lactonring (*rac*)-**40** zu finden sind, werden bei dem von *O. Reiser* vorgestellten Konzept nur zwei Kohlenstoffatome des Cyclopropans in den Heterocyclus (*ent*)-**23** eingebaut, während das dritte Kohlenstoffatom die exocyclische

Carbonylgruppe ausbildet. Vorteil der zuletzt genannten Strategie ist, dass **41** und folglich auch **23** durch Kupfer katalysierte, asymmetrische Cyclopropanierung als Schlüsselschritt diastereo- und enantioselektiv darstellbar sind. Die absolute Stereochemie hängt dabei nur von dem bei der Cyclopropanierung verwendeten chiralen Liganden ab.[66] Im Einzelnen setzt sich die Synthese *trans*-disubstituierter γ-Butyrolactonaldehyde **23** aus folgenden Schritten zusammen (Schema 11): Eine regio-, diastereo- und enantioselektive Cyclopropanierung des Furans **24** mit Diazoessigsäureethylester in Gegenwart eines chiralen Kupfer-Bisoxazolin-Komplexes ermöglicht die Darstellung des bicyclischen Derivates **44**. Nach Ozonolyse der verbliebenen C=C-Doppelbindung erhält man den Cyclopropancarbaldehyd **41**, an dessen Aldehydfunktion sich über eine Sakurai Allylierung diastereoselektiv Allylsilane addieren lassen. Demaskiert man in **42** anschließend durch Basenzugabe die Donorwirkung der acylierten Hydroxygruppe, erfolgt nach einem Retroaldolmechanismus eine Ringöffnung des Donor-Akzeptor substituierten Cyclopropans, und man erhält nach Lactonisierung *trans*-disubstituierte γ-Butyrolactonaldehyde **23**.



Schema 11. Darstellung *trans*-disubstituierter γ-Butyrolactonaldehyde **23** in retrosynthetischer Betrachtung.

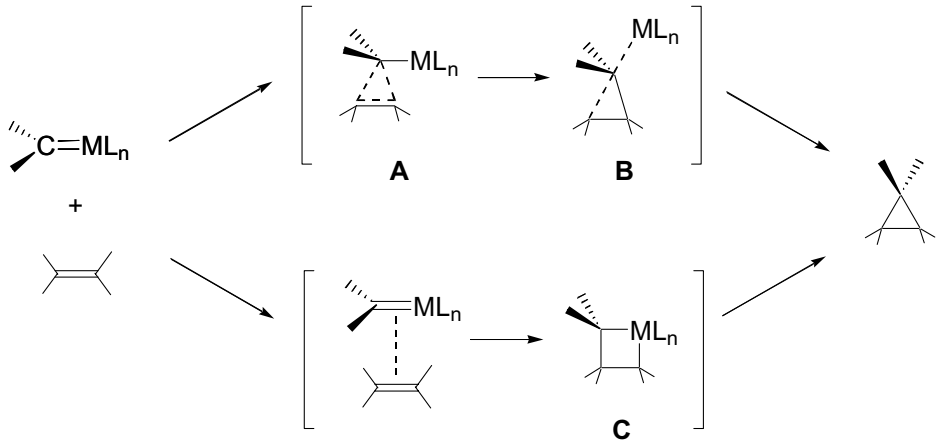
1.2 Asymmetrische Cyclopropanierung und Ozonolyse

1.2.1 Allgemeines zur Cyclopropanierung

Ihr Vorkommen in Naturstoffen[67] und ihre vielseitigen Einsatzmöglichkeiten in der Synthese funktionalisierter Cycloalkane[68] sowie acyclischer Verbindungen[69] macht Cyclopropane zu interessanten und geschätzten Intermediaten bzw. Zielverbindungen.[70] Dementsprechend wurden auch große Anstrengungen zur Entwicklung verschiedener Synthesemethoden unternommen, so dass dem Chemiker heute ein breites Repertoire zur Verfügung steht. In den letzten Jahren hat man sich insbesondere den stereoselektiven Varianten zugewandt und beeindruckende Fortschritte erzielt.[71] Hier sind auf der einen Seite Zink-, Samarium-, oder Aluminium-vermittelte Halomethylmetall Cyclopropanierungsreaktionen wie die Simmons-Smith-Reaktion[72] zu nennen, welche durch Zusatz von chiralen Auxiliaren, Liganden oder Katalysatoren stereoselektiv durchgeführt werden können.[73] Andererseits sind vor allem Übergangsmetall katalysierte Cyclopropanierungsreaktionen von Alkenen durch Diazoverbindungen umfassend studiert worden. Die Zersetzung von Diazoreagenzien wird von einer großen Auswahl an Metallkomplexen katalysiert.[74] Während Palladium-Metallcarbene eher mit elektronenarmen Doppelbindungen reagieren,[75] erreicht man durch den Einsatz von Katalysatoren auf Rhodium-,[76] Ruthenium-,[77] Kobalt- oder Kupferbasis[78] eine Cyclopropanierung elektronenreicher Alkene. Seit der ersten, 1966 von *H. Nozaki et al.* beschriebenen enantioselektiven Kupfer katalysierten Cyclopropanierung,[79] sind für die stereoselektive [2 + 1]-Cycloaddition von Carbenen an Olefine effektive chirale Übergangsmetallkomplexe entwickelt worden. Die dabei am häufigsten eingesetzten chiralen Liganden stammen aus der Gruppe C_2-symmetrischer zweizähniger Diamine,[80] Bipyridine,[81] Bisazaferrocene,[82] Semicorrine[83] und vor allem Bisoxazoline.[84]

Der mechanistische Ablauf der Kupfer katalysierten Cyclopropanierung wird teilweise kontrovers diskutiert: Allgemein akzeptiert ist, dass Übergangsmetall katalysierte Cyclopropanierungsreaktionen über einen elektrophilen Metall-Carben Komplex verlaufen, welcher durch Assoziation der Diazoverbindung und des Katalysators unter Freisetzung von Stickstoff entsteht.[85] Die Oxidationszahl der aktiven Katalysatorspezies ist Cu(I), wobei das kaum koordinierende Triflatanion anderen Gegenionen überlegen ist.[86] Die Bildung des Cyclopropanrings selbst wird jedoch anhand zweier unterschiedlicher Modelle beschrieben, einem konzertierten Angriff des elektrophilen carbenoiden Kohlenstoffatoms an das π-System

der C=C-Doppelbindung oder einem zweistufigen Prozess mit einem Metallacyclobutan als Zwischenstufe (Schema 12).[87]

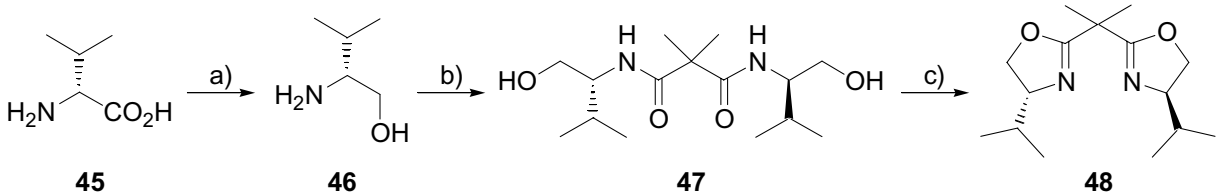


Schema 12. Mögliche Reaktionsmechanismen der Cu-katalysierten Cyclopropanierung.

Kürzlich durchgeführte Berechnungen stützen allerdings die These eines konzertierten Angriffs des Metall-Carben-Intermediates an das Alken über einen frühen Übergangszustand **A**/**B**. Die Bildung eines Metallacyclobutans **C** durch eine [2 + 2]-Cycloaddition ist dagegen laut Rechnung kinetisch benachteiligt.[88] Außerdem sollte eine Metallacyclobutan-Zwischenstufe für Kupferkatalysatoren mit räumlich anspruchsvollen Liganden aus sterischen Gründen wenig attraktiv sein.

1.2.2 Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester

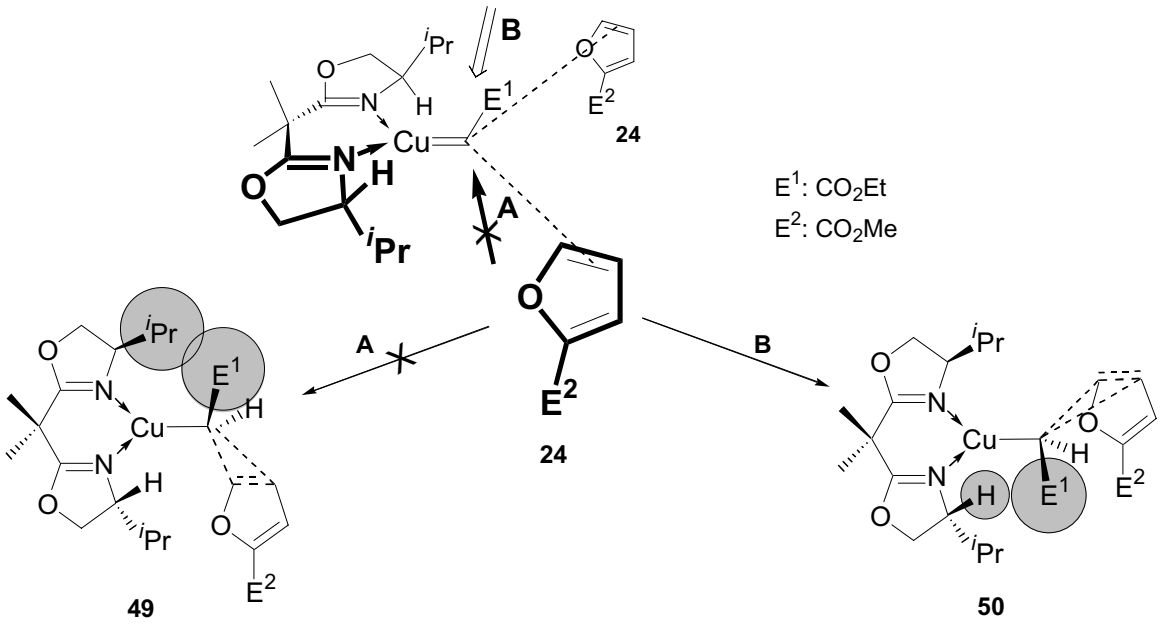
Im Rahmen dieser Arbeit wurde Furan-2-carbonsäuremethylester (**24**) als Ausgangsverbindung für die Cyclopropanierung mit Ethyldiazoacetat verwendet. Der zur asymmetrischen Reaktionsgestaltung erforderliche Ligand **48** ist ausgehend von der nicht-essentiellen Aminosäure D-Valin (**45**) analog einer von *D. A. Evans et al.* veröffentlichten Prozedur enantiomerenrein zugänglich (Schema 13).[89] Nach Reduktion von **45** durch Natriumborhydrid und Iod[90] wurde der Aminoalkohol **46** mit Dimethylmalonsäuredichlorid acyliert und das entstandene Diamid **47** nach Überführung in das Bistosylat zum Bisoxazolin **48** cyclisiert. Die Verwendung des weitaus preiswerteren L-Valins ermöglichte die Darstellung von (*ent*)-**48**,[66, 91] welches im weiteren Verlauf dieser Dissertation Anwendung in der Synthese von (−)-Protopraesorediosinsäure (Kapitel 2) und von Eudesmanoliden (Kapitel 3) fand.



Reagenzien und Bedingungen: a) $NaBH_4$ (2.5 Äquiv.), I_2 (1.0 Äquiv.), THF, 20 h, 92 %; b) Et_3N (2.5 Äquiv.), 2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid (0.5 Äquiv.), CH_2Cl_2, 45 min, 71 %; c) DMAP (0.1 Äquiv.), Et_3N (4.4 Äquiv.), *p*-Tosylchlorid (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, 48 h, 66 %.

Schema 13. Synthese des Bisoxazolinliganden **48**.

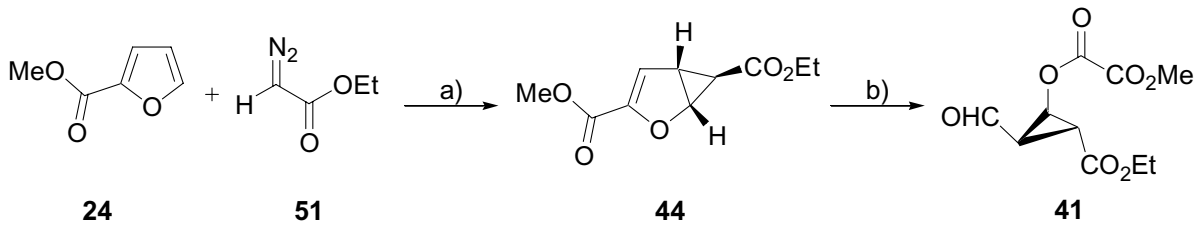
Der stereochemische Verlauf der Kupferbisoxazolin katalysierten Cyclopropanierung von Furancarbonsäureester **24** lässt sich analog einem von *A. Pfaltz* vorgeschlagenen Katalysemodell erklären (Schema 14).[83b] Der Ligand, durch dessen C_2-Symmetrie zwei gegenüberliegende Quadranten sterisch blockiert sind, bildet eine Ebene, die senkrecht zu einer vom trigonalen Carbenatom definierten Ebene steht. Die weniger substituierte und vermutlich elektronenreichere Doppelbindung des Furans kann sich dem Carbenoid entweder von der Vorderseite (*Re*-Seite, Weg A) oder von der enantiotopen Rückseite (*Si*-Seite, Weg B) nähern.



Schema 14. Modell zur Erklärung der Selektivität bei der Cyclopropanierung von Furan-2-carbonsäuremethylester (**24**).

Als Resultat dieser Wechselwirkung ändern sowohl beide Kohlenstoffatome des Olefins, als auch der Carbenkohlenstoff ihre Hybridisierung nach sp^3 und gehen eine tetraedrische Anordnung ein. Ein Angriff nach Weg A resultiert, wie für **49** skizziert, in einer abstoßenden Wechselwirkung zwischen der Estergruppe am ehemals carbenoiden Zentrum und der angrenzenden Isopropylgruppe am Stereozentrum des Oxazolinrings. Außerdem blockiert die in Schema 14 nach unten stehende Isopropylgruppe des Liganden einen Angriff des Furans nach Weg A. Derartige Interaktionen treten bei einer Annäherung an die *Si*-Seite des Carbenoids (Weg B) nicht auf, was im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen **50** als Übergangszustand favorisiert.

Die Cyclopropanierung von **24** mit Ethyldiazoacetats (**51**) wurde in Gegenwart von 1 mol% chiralem Liganden **48**, 0.75 mol% Kupfer-(II)-triflat und Phenylhydrazin als reduzierende Spezies durchgeführt (Schema 15). Die Reaktion verläuft dabei sowohl regioselektiv, indem nur die weniger substituierte Doppelbindung des Furans **24** cyclopropaniert wird, als auch diastereoselektiv, da sich die Estergruppe ausschließlich auf der konvexen Seite des bicyclischen Gerüsts anordnet. **44** konnte in 55 %iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 90 % erhalten werden. Nach einfacher Umkristallisation aus einem Pentan/Dichlormethangemisch wurde **44** in enantiomerenreiner Form und einer Gesamtausbeute von 38 % isoliert.



Reagenzien und Bedingungen: a) **48** (1 mol%), $Cu(OTf)_2$ (0.75 mol%), $PhNHNH_2$ (0.9 mol%), **51** (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, 0 °C, 72 h, 55 %, 90 % *ee*; Umkristallisation aus *n*-Pentan/CH_2Cl_2 9:1 bei -27 °C, 38 %, >99% *ee*; b) O_3, DMS (5.5 Äquiv.), CH_2Cl_2, -78 °C → RT, 42 h, 84 %.

Schema 15. Enantioselektive Cyclopropanierung von **24** und anschließende Ozonolyse.

Das entsprechende *endo*-Diastereomer, eine zweifache Cyclopropanierung des Substrats und Produkte die aus einer Retro-Claisen Umlagerung hervorgehen könnten, wurden nicht nachgewiesen.[92] Die Enantioselektivität wird, wie in Schema 14 beschrieben, allein durch den Liganden **48** gesteuert. Die verbliebene Doppelbindung des Bicycluses **44** wurde ozonolytisch gespalten und man erhielt nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid den hochfunktionalisierten 1,2,3-trisubstituierten Cyclopropancarbaldehyd **41** in guter Ausbeute.[93]

Die Konfiguration von **44** konnte mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 4).

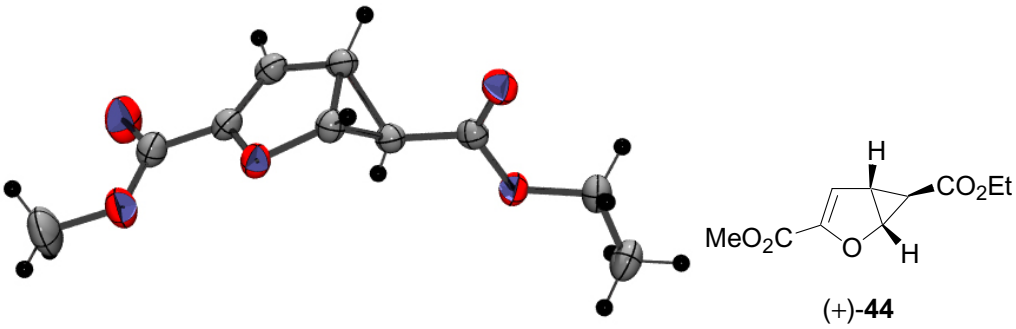
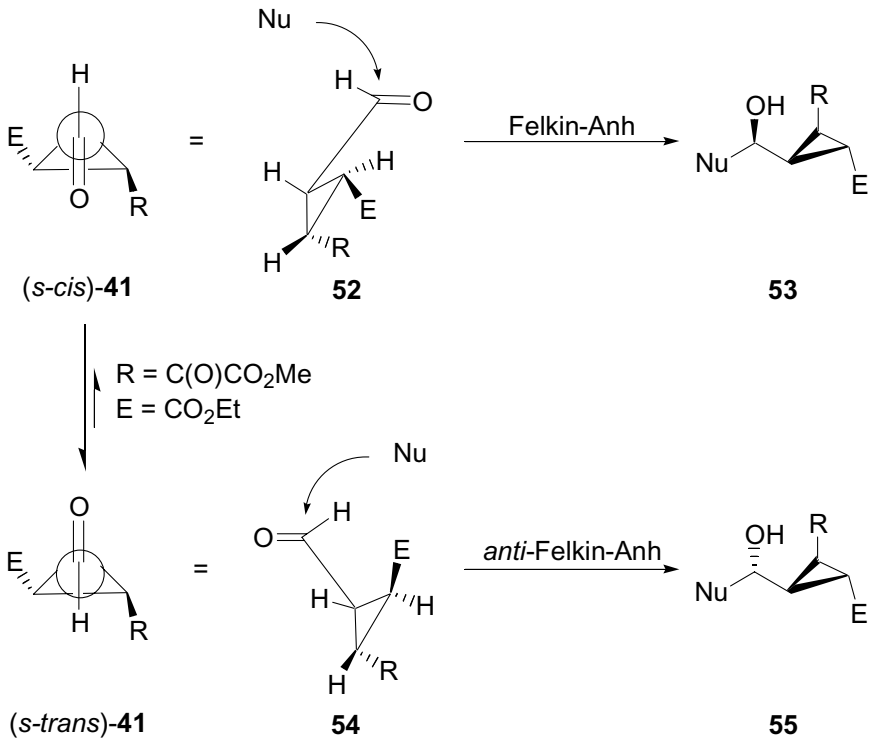


Abbildung 4. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (+)-**44** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

1.3 Sakurai-Allylierung und Retroaldol-Lactonisierungskaskade

1.3.1 Allgemeines zur Sakurai-Allylierung von Cyclopropylcarbaldehyden

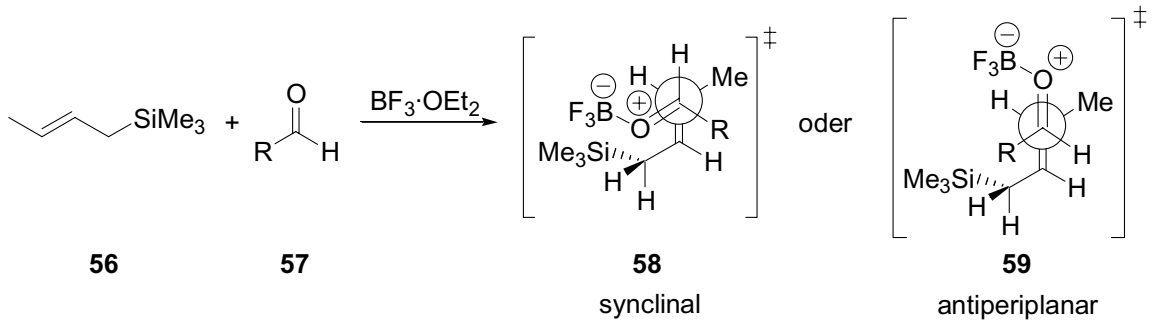
Die Vorzugsrichtung eines nucleophilen Angriffs auf eine α-chirale Carbonylgruppe lässt sich durch Modelle beschreiben, die auf Arbeiten von *D. Cram* zurückgehen und später von *Felkin* und *Anh* verbessert wurden.[94] Dabei wird zwischen einer Fixierung der Carbonylgruppe durch eine Chelatisierung mit einem der Substituenten am α-Stereozentrum mit Hilfe eines Metallkations (Cram-Chelat- oder *anti*-Felkin-Anh-Produkt) und einer rein sterischen Kontrolle (Cram- oder Felkin-Anh-Produkt) unterschieden.[95] Auch für Cyclopropylcarbaldehyde kann das Felkin-Anh-Modell eingesetzt werden, obwohl die Grundzustandskonformation nicht mit einem Felkin-Anh-Angriff zu vereinbaren ist. Der Cyclopropylring besitzt aufgrund der Bindungsverhältnisse starke π-Donoreigenschaften, die jedoch nur in einer so genannten bisektierten Konformation zum Tragen kommen. Von den beiden möglichen Konformationsisomeren (*s-cis*)-**41** und (*s-trans*)-**41** ist letztere dank Minimierung der sterischen Wechselwirkungen die energetisch günstigere (Schema 16).



Schema 16. Produkte eines nucleophilen Angriffs auf die verschiedenen Grundzustandskonformere von **41**.

Allerdings würde der Angriff eines Nucleophils analog **54** zum *anti*-Felkin-Anh-Produkt führen. Da das experimentell erhaltene Hauptdiastereomer aber ein Ergebnis eines Übergangszustandes nach Felkin-Anh ist, muss das Nucleophil die für das *s-cis* Konformer skizzierte Trajektorie wählen (siehe **52**). Nach dem Curtin-Hammet-Prinzip ist für die Produktverteilung nicht die Vorzugskonformation des Substrates (also *s-trans*-**41**), sondern allein die Aktivierungsenergie des Übergangszustandes ausschlaggebend.[96] Die Rotationsbarriere zur Umwandlung von (*s-cis*)-**41** in (*s-trans*)-**41** ist geringer als die Aktivierungsbarriere, so dass im selektiven Schritt der Angriff des Nucleophils über den kleinsten Rest erfolgt (Felkin-Anh-Angriff).

Bei der Reaktion von α-chiralen Aldehyden mit prochiralen Allylmetallen (Substituent an C-3) müssen neben der 1,2-asymmetrischen Induktion an der Carbonylgruppe noch weitere stereochemische Aspekte berücksichtigt werden, da ein zusätzliches Stereozentrum im Nucleophil erzeugt wird. Während allgemein akzeptiert ist, dass derartige Additionen nach einem *anti*-S_E'-Mechanismus[97] und bevorzugt über einen „offenen" Übergangszustand verlaufen,[98] ist die relative Orientierung der C=O-Doppelbindung des Carbonyls zur C=C-Doppelbindung des Allylmetalls Gegenstand reger Diskussion. Eine synclinale Anordnung (vgl. **58**, Schema 17) wird vor allem für intramolekulare Reaktionen bzw. unter chelatisierenden Bedingungen,[99] für den Einsatz aromatischer Aldehyde[100] und für unsubstituierte Allylmetalle beschrieben.[101] Räumlich anspruchsvolle Allylsilane und große, nicht-chelatisierende Lewis-Säuren begünstigen dagegen einen rein sterisch kontrollierten antiperiplanaren Übergangszustand (vgl. **59**).[102, 103]



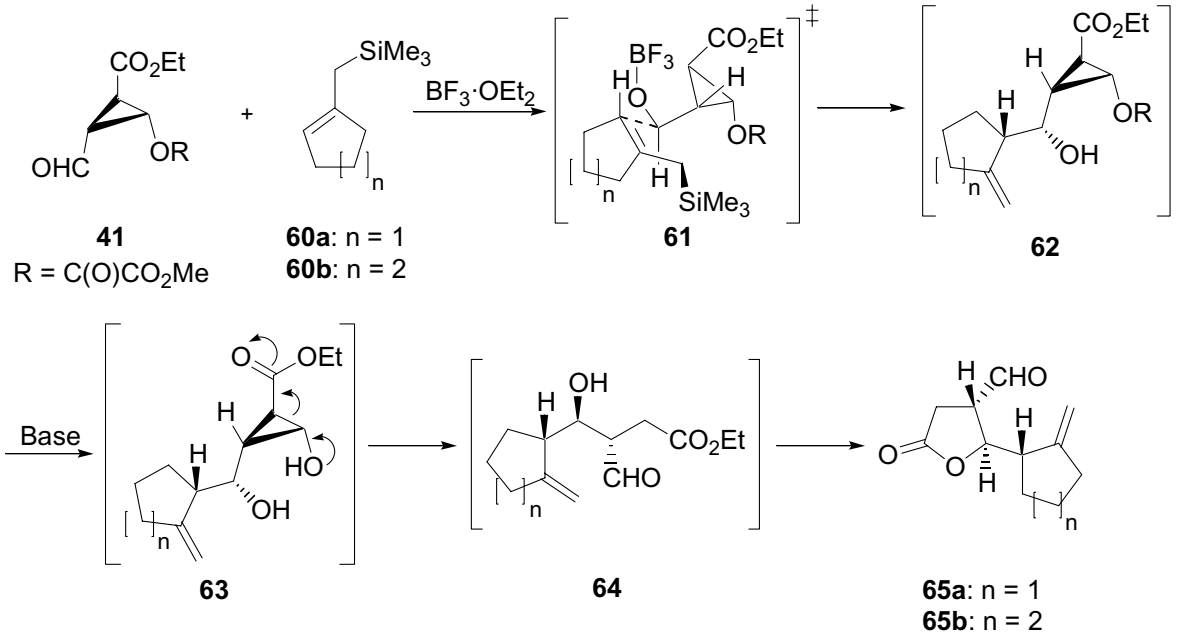
Schema 17. Synclinaler und antiperiplanarer Übergangszustand am Beispiel einer Addition von (*E*)-Crotyltrimethylsilan (**56**).

Nach ihren Entdeckern wird eine Reaktion von Allylsilanen[104] mit elektrophilen Carbonylverbindungen auch Hosomi-Sakurai Reaktion oder Sakurai-Allylierung genannt.[105] Werden keine chiralen Lewis-Säuren, Allylsilane oder Auxiliare verwendet,[106] so verläuft die Reaktion unter Substratkontrolle und stellt vor allem bei der Verwendung cyclischer Allylsilane bezüglich der Stereoselektivität große Herausforderung an den involvierten Übergangszustand.

1.3.2 Addition cyclischer Allylsilane und Retroaldol-Lactonisierungskaskade

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Allylsilane **60** als Nucleophile zur Addition an die Carbonylgruppe von **41** verwendet. Sie sind ausgehend von dem jeweiligen Cycloalkanon nach einer literaturbekannten Vorschrift in einer zweistufigen Synthese darstellbar.[107]

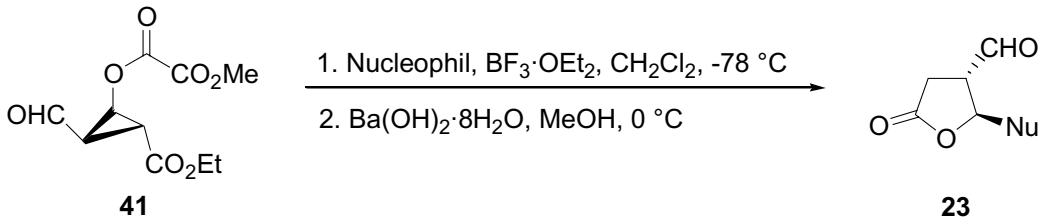
Im Hinblick auf die Stereoselektivität darf die Addition der cyclischen Allylsilane **60** bezüglich der Carbonylgruppe nicht nur unter Felkin-Anh-Kontrolle erfolgen, sondern muss auch *anti*-selektiv zwischen den prochiralen Zentren der beiden Reaktionspartner sein. Tatsächlich konnte die Sakurai-Allylierung von **41** hoch diastereoselektiv durchgeführt werden, da beide Substituenten des Lactonrings und auch die Ringsysteme untereinander in **65** *anti*-verknüpft vorlagen. Der entsprechende Übergangszustand, der sowohl einen Felkin-Anh-Angriff, als auch eine antiperiplanare Anordnung der Carbonylgruppe und der C=C-Doppelbindung des Allylsilans mit der geringsten sterischen Hinderung realisiert, kann durch **61** beschrieben werden (Schema 18).

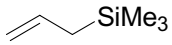
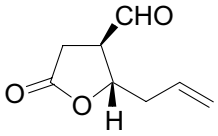
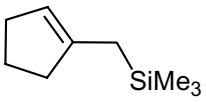
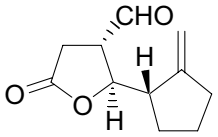
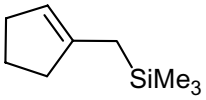
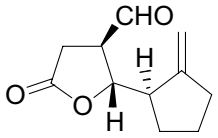
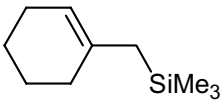
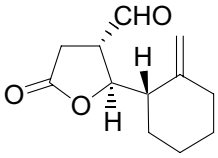
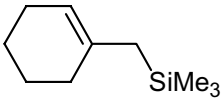
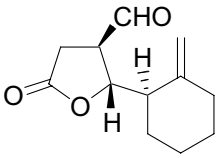


Schema 18. Sakurai Allylierung mit den cyclischen Allylsilanen **60**.

Das Zwischenprodukt **62**, welches man durch BF_3-Etherat-katalysierte Umsetzung von **41** mit 1.2-1.5 Äquivalenten cyclischem Allylsilan **60** erhielt, wurde nicht isoliert. **62** stellt eine äußerst interessante Verbindung dar: Einerseits gelang durch die nucleophile Addition die Einführung einer Hydroxygruppe in γ-Position zur Esterfunktionalität des Cyclopropans, andererseits konnte durch basenvermittelte Abspaltung des Oxoessigsäuremethylesters (R) ein Donor-Akzeptor substituiertes Cyclopropan **63** erzeugt werden. Derartige Cyclopropanspezies unterliegen nach einem Retroaldolmechanismus einer Ringöffnung zum Homoaldolderivat **64**, die in der für **63** dargestellten Weise abläuft. So eröffnete die nachfolgende Zugabe von Bariumhydroxid als Base zu einer methanolischen Lösung des Intermediates **62** in guten Ausbeuten den Zugang zu *trans*-disubstituierten γ-Butyrolactonen **65** und **67** (siehe Schema 18 und Tabelle 1).

Tabelle 1. γ-Butyrolactonsynthese durch Addition von Allylsilanen an **41**, gefolgt von einer Retroaldol/Lactonisierungs-Sequenz.



Eintrag	Aldehyd	Nucleophil	Produkt	*anti*/*syn*[a)]	Ausbeute [%]
1	(*ent*)-**41**	 **66**	 (*ent*)-**67**	95:5	64[65]
2	**41**	 **60a**	 **65a**	95:5	63
3	(*ent*)-**41**	 **60a**	 (*ent*)-**65a**	95:5	83[b)]
4	**41**	 **60b**	 **65b**	90:10	97[b)]
5	(*ent*)-**41**	 **60b**	 (*ent*)-**65b**	91:9	57

a) In Bezug auf die Verknüpfung der Substituenten des Lactonrings; die beiden Ringsysteme stehen wie gezeigt stets *anti* zueinander; b) Ausbeute des ungereinigten Rohprodukts.

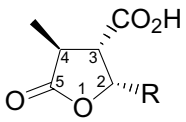
Bei manchen Reaktionsprodukten wurde auf eine Aufreinigung der Rohprodukte verzichtet, da bei der Säulenchromatographie teilweise eine Zersetzung beobachtet wurde. Die noch enthaltenen Verunreinigungen sind meist anorganischer Natur und störten bei weiterführenden Reaktionen nicht.

Die im Rahmen dieser Arbeit diastereo- und enantiomerenrein synthetisierten γ-Butyrolactonaldehyde (siehe Tabelle 1) sind wertvolle Bausteine in der Totalsynthese von Naturstoffen. Dies soll in den nächsten Kapiteln anhand der Synthese von (−)-Protopraesorediosinsäure (**15**) und beim Aufbau der tricyclischen Systeme von Eudesmanoliden und Guaianoliden demonstriert werden.

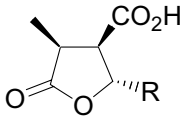
2. Paraconsäuren

2.1 Allgemeines zu Paraconsäuren

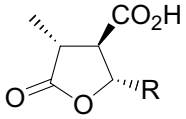
Flechten sind ein äußerst erfolgreicher Verband aus Grün- oder Blaualgen und Schlauchpilzen, der eine morphologische und physiologische Einheit bildet. Die Alge versorgt den Pilz mit organischen Nährstoffen, während das Pilzgeflecht der Alge als Wasser- und Mineralstoffspeicher dient. Obwohl Flechten sehr empfindlich auf Umweltverschmutzung reagieren, sind sie dank der symbiotischen Lebensgemeinschaft in der Lage, selbst die unwirklichsten Lebensräume zu besiedeln; klimatische und topographische Grenzen sind kaum vorhanden. Zudem produzieren sie eine Vielfalt von Naturstoffen mit interessanten biologischen Wirkungen, unter ihnen auch Paraconsäuren, eine Klasse hochsubstituierter γ-Butyrolactone. Vor allem antineoplastische und antibiotische Eigenschaften haben diese sekundären Stoffwechselprodukte Gegenstand intensiver Forschung werden lassen.[48] Strukturell sind Paraconsäuren durch eine Carbonsäuregruppe an 3-Position des γ-Butyrolactonrings charakterisiert und weisen an 2-Stellung verschiedene Reste, sowie an 4-Position entweder eine *exo*-Methyl- oder *exo*-Methylengruppe auf. In den natürlich vorkommenden Vertretern sind die Substituenten an 2- und 3-Position dabei meistens *trans*-verknüpft, obwohl auch *cis*-ständige Derivate bekannt sind (**68-70**, Schema 19).



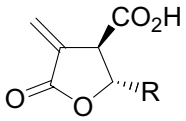
68: R = *n*-C_5H_{11}: (–)-Phaseolinsäure
69: R = $C_{13}H_{27}$: (–)-Nephromopsinsäure
70: R = $(CH_2)_{13}COCH_3$: (–)-Pertusarinsäure



71: R = *n*-$C_{13}H_{27}$: (–)-Dihydroprotolichesterinsäure
72: R = $(CH_2)_{13}COCH_3$: (–)-Dihydropertusarinsäure



73: R = *n*-$C_{13}H_{27}$: (–)-Roccellarinsäure
74: R = *n*-$C_{11}H_{23}$: (–)-Nephrosteransäure
75: R = $(CH_2)_{13}CH(OH)CH_3$: (–)-Neodihydromurolinsäure

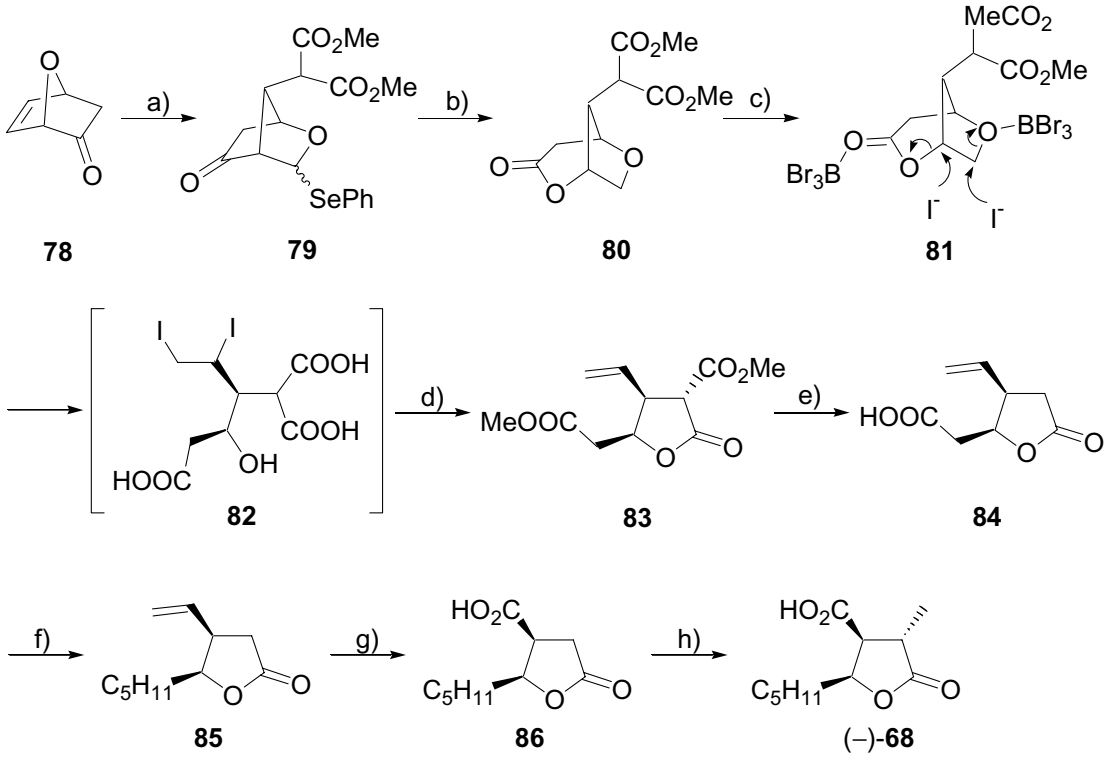


15: R = *n*-$C_{12}H_{24}CO_2H$: (–)-Protopraesorediosinsäure
76: R = *n*-$C_{13}H_{27}$: (–)-Protolichesterinsäure
77: R = *n*-C_5H_{11}: (–)-Methylenolactocin

Schema 19. Auswahl verschiedener Paraconsäuren und eine Abbildung von *Cladonia rangifera* (Rentierflechte).

Weltweit haben sich bis zum heutigen Zeitpunkt eine Vielzahl von Forschungsgruppen mit der Entwicklung und Verbesserung von Methoden zur Totalsynthese diverser Paraconsäuren beschäftigt.[108] Anfänglich veröffentlichte Strategien waren zwar diastereoselektiv, führten jedoch zu racemischen Produkten.[109] Die ab dem Beginn der 90er Jahre publizierten enantioselektiven Synthesen lassen sich je nach der angewandten Methodik in drei Kategorien unterteilen: Zum einen wird die erforderliche Stereochemie schon durch Verwendung von Startmaterialien aus dem „chiral pool" eingeführt,[110] andererseits helfen chirale Auxiliare[111] oder eine asymmetrische Katalyse[112] bei der enantioselektiven Reaktionsgestaltung.

Eine „chiral pool"-basierenden Synthese von (–)-Phaseolinsäure (**68**) gelang *P. Renauld et al.* ausgehend von enantiomerenreinem bicyclischen Oxaenon **78** (Schema 20).[110a, 113] Nach radikalischer Addition von Dimethylphenylselenomalonat an **78** und Umlagerung zum Selenoacetal **79** wurde die Selanylgruppe reduktiv entfernt und das Lacton **80** durch eine Baeyer-Villiger Oxidation aufgebaut.

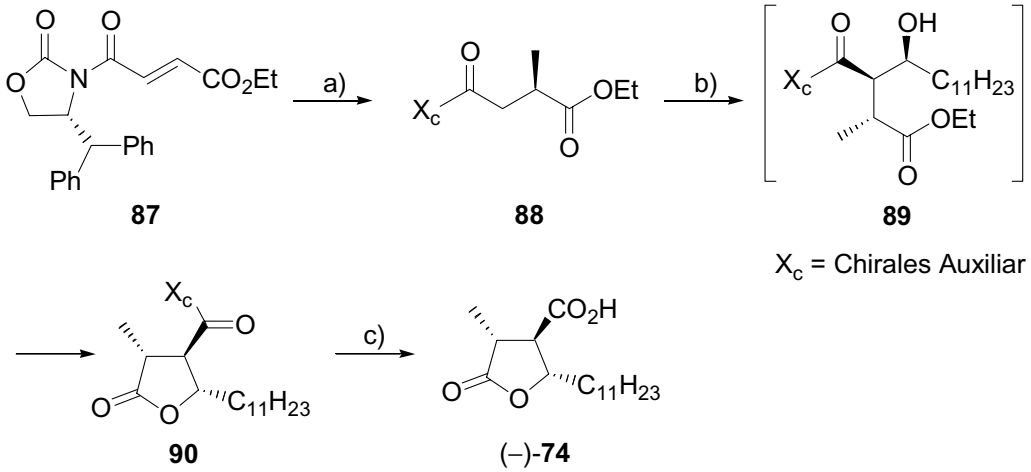


Reagenzien und Bedingungen: a) Dimethyl-2-(phenylselanyl)propandioat, Benzol, $h\nu$ (300W), 30 °C, 83 % (Rohausbeute); b) *i*) Bu_3SnH, AIBN, $h\nu$, 10 °C, 90 %, *ii*) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, 50 %; c) Bu_4NI, BBr_3; d) CH_2N_2, 75 % (2 Stufen); e) *i*) DMF, H_2O, Δ, 85 %, *ii*)1 N HCl, 100 °C, 81 %; f) Pentansäure (8.0 Äquiv.), Et_3N, MeOH, -e, 40 %; g) $RuCl_3$, $NaIO_4$, $CCl_4/H_2O/CH_3CN$, 3 h, 80 %; h) NaHMDS, MeI, 95 % [114].

Schema 20. Totalsynthese von (–)-Phaseolinsäure (**68**) nach *P. Renauld et al.*

Anschließende Zugabe von Bu_4NI und BBr_3 führte zu einer simultanen Spaltung des Ethers, des Lactons und des Methylesters, so dass die Autoren nach Veresterung mit Diazomethan das Lacton **83** in guter Ausbeute erhielten. Die nach Decarboxylierung und Esterhydrolyse zugängliche Carbonsäure **84** kann als geeigneter Vorläufer für Paraconsäuren mit unterschiedlicher Seitenkette betrachtet werden. Die Einführung der entsprechenden Alkylkette zu **85** gelang mit Hilfe einer unsymmetrischen Kolbe-Elektrolyse, was den Wert dieses Prozesses für die Naturstoffsynthese selbst bei Anwesenheit anderer funktioneller Gruppen demonstriert.

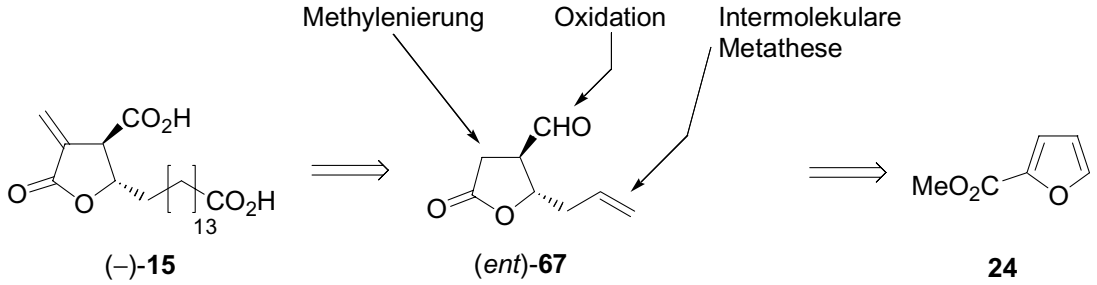
Als chirale Auxiliare in der enantioselektiven Synthese haben sich insbesondere Oxazolidinone etabliert.[115] Eine eindrucksvolle Anwendung in der Totalsynthese von (–)-Nephrosteransäure (**74**) wurde von *M. Sibi et al.* veröffentlicht (Schema 21).[111b] Eine chemo- und stereoselektive radikalische Alkylierung des Acyloxazolidinons **87** konnte durch eine Kombination von $ClCH_2I/Bu_3SnH$ (Einführung einer Chlormethylengruppe) und $Sm(OTf)_3$ (Aktivierung des Imincarbonyls über eine Chelatisierung) durchgeführt werden. Das durch anschließende diastereoselektive Addition des aliphatischen Aldehyds entstandene *syn*-Aldoladdukt **89** lactonisierte beim Erwärmen auf 0 °C in guter Ausbeute spontan zu **90**, welches durch Abspaltung des chiralen Auxiliars in die Paraconsäure **74** überführt wurde.



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) $Sm(OTf)_3$, $ClCH_2I$, Bu_3SnH, Et_3B/O_2, CH_2Cl_2, -78 °C, 1 h, 91 % (>100:1), *ii*) Bu_3SnH, AIBN, Toluol, Δ, 12 h, 76 %; b) Bu_2BOTf, CH_2Cl_2, Et_3N, -78 °C → 0 °C, $C_{11}H_{23}CHO$, 12 h, 84 %; c) LiOH, H_2O_2, THF/H_2O, RT, 92 %.

Schema 21. Oxazolidinone als chirale Auxiliare für die Totalsynthese von (–)-Nephrosteransäure (**74**).

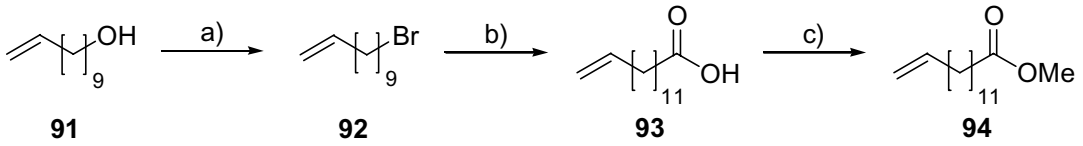
Die im Rahmen dieser Arbeit gewählte Strategie zur Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**) basiert auf einen asymmetrisch katalytischen Ansatz. Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, ist der Allyl-substituierte γ-Butyrolactonaldehyd (*ent*)-**67** durch Kupfer katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von **24** mit Diazoessigsäureethylester, gefolgt von Ozonolyse, Sakurai Allylierung mit Allyltrimethylsilan und abschließender basenkatalysierter Umlagerung enantiomerenrein darstellbar. Die Konfiguration der Stereozentren wird dabei primär durch den bei der [2 + 1]-Cycloaddition verwendeten Liganden (*ent*)-**48** gesteuert. Das disubstituierte Lacton (*ent*)-**67** stellt nicht nur durch die gute Zugänglichkeit beider enantiomerer Formen einen idealen Vorläufer für Paraconsäuren dar: Die für Paraconsäuren typische Carbonsäurefunktion an 3-Position kann unkompliziert durch eine Oxidation des Aldehyds erzeugt werden. Zudem lässt sich die *exo*-Methylengruppe durch Deprotonierung in α-Stellung des Lactoncarboxylkohlenstoffs und anschließendem Abfangen des Carbanions mit einem geeigneten Elektrophil aufbauen (Schema 22). Die erforderliche Seitenkette kann mit Hilfe einer intermolekularen Metathese[116] zwischen dem Allylsubstituent des γ-Butyrolactons und dem entsprechenden Alken eingeführt werden. Die nach der Kreuzmetathese generierten Alkene werden im weiteren Verlauf der Synthese mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle hydriert, um so die benötigte aliphatische Seitenkette zu erhalten.



Schema 22. Retrosynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**).

2.2 Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure

Das Seitenkettenalken Tetradec-13-enonsäuremethylester (**94**) wurde entsprechend Schema 23 synthetisiert. Nach Substitution der Hydroxygruppe des kommerziell erhältlichen Alkohols **91** zum entsprechenden Bromid **92**, konnte die um eine C_4-Einheit verlängerte Carbonsäure **93** gemäß einer Vorschrift von *K. B. Wagener et al.* durch eine Grignard Reaktion mit β-Propiolacton erhalten werden.[117] Eine säurekatalysierte Veresterung mit Methanol lieferte schließlich das Alken **94**, welches mittels Ruthenium katalysierter Kreuzmetathese an das allylsubstituierte γ-Butyrolacton gebunden wurde (vgl. Schema 24).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) Pyridin (2.0 Äquiv.), *p*-Tosylchlorid (1.5 Äquiv.), $CHCl_3$, 0 °C, 8 h, *ii*) LiBr (3.0 Äquiv.), Aceton, Δ, 12 h, 89 %; b) Mg, CuCl, β-Propiolacton (0.83 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h, 91 %; c) H_2SO_4, MeOH, Δ, 12 h, 90 %.

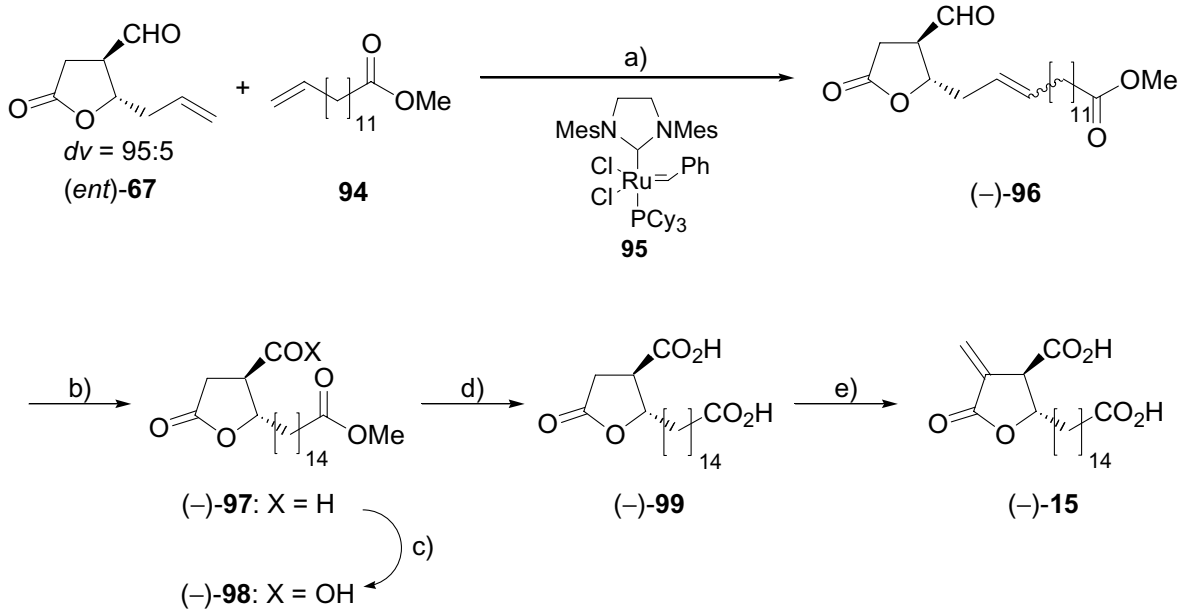
Schema 23. Darstellung des zum Aufbau der Seitenkette benötigten Alkens **94**.

Unter den vielen Arten Übergangsmetall katalysierter C-C-bindungsknüpfender Reaktionen hat die Olefinmetathese in den letzten Jahren eine Schlüsselstellung eingenommen. Die enorme Bandbreite möglicher Transformationen selbst in Anwesenheit diverser funktioneller Gruppen und neue, leicht zu handhabende Katalysatoren führten dazu, dass die Metathese-reaktion mittlerweile als eine der leistungsfähigsten synthetischen Werkzeuge der organischen Chemie angesehen wird. 40 Jahre nach Etablierung der ersten industriellen Verfahren (Phillips Triolefin Prozess,[118] Shell Higher Olefin Prozess[119] (SHOP)) sind mit der Evolution neuer reaktionsstabiler Carbenkomplexe auf Molybdän-[120] und Ruthenium-basis[121] eine Vielzahl von Anwendungsgebieten entstanden (für mechanistische Details siehe Kapitel 4.2.2.2): Kreuzmetathese (CM),[116a-c] Ringschlussmetathese (RCM),[122] Ringöffnende Metathese (ROM),[123] Ringöffnungs-Metathesepolymerisation (ROMP),[124] acyclische Dienmetathese (ADMET),[125] sowie Dominoreaktionen (z.B. ROM-CM[126] oder ROM-RCM[127]) und Metathesereaktionen unter Einbezug von Alkinen.[128]

Da neben der selektiven Kreuzmetathese prinzipiell mit der jeweiligen Homodimerisierung der beiden Ausgangssubstrate zu rechnen ist, war und ist das synthetische Potenzial im Vergleich zur Ringschlussmetathese noch lange nicht so ausgeschöpft. Dem Aufkommen hoch aktiver Rutheniumalkylidenkatalysatoren mit NHC-Liganden (NHC = *N*-hetero-

cyclisches Carben) und neuer Reaktionsmethoden ist es allerdings zu verdanken, dass sich Chemo- und Regioselektivität in den letzten Jahren stark verbesserten. Eine elegante Lösung zur Steigerung der Selektivität in den Fällen, in denen elektronische oder sterische Effekte unwirksam sind, ist beispielsweise die Verwendung von Homodimeren eines Metathese-partners.[129]

Gewöhnlich wird bei der Reaktionsdurchführung einer der Reaktionspartner im Überschuss eingesetzt. In der Synthesesequenz zur Darstellung von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**) wurde jedoch, in Hinblick auf den hohen Anschaffungspreis des zur Synthese des Seitenkettenalkens **94** benötigten β-Propiolactons, auf den Einsatz eines großen Überschusses verzichtet. Die Ausbeute der Kreuzmetathese von (*ent*)-**67** mit **94** zum Alken (–)-**96** in Anwesenheit des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation **95** betrug daher nur 38 % (Umsatzausbeute 86 %, Schema 24). Im nächsten Schritt wurde die C=C-Doppelbindung in **96** mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck und Palladium auf Aktivkohle hydriert. Der Versuch einer direkten Hydrierung im Anschluss an die Kreuzmetathese in Gegenwart von **95** blieb erfolglos.[130] Die Oxidation des Aldehyds (–)-**97** mit Jones-Reagenz in Aceton bei 0 °C lieferte die Carbonsäure (–)-**98** diastereomerenrein in fast quantitativer Ausbeute.



Reagenzien und Bedingungen: a) **94** (1.3 Äquiv.), (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**, 2.7 mol%), CH_2Cl_2, Δ, 38 %, *E*/*Z* 7:1, *dv* = 95:5, 56 % Startmaterial reisoliert; b) H_2 (1 atm), Pd/C, MeOH, 18 h, 88 %, *dv* = 95:5; c) CrO_3, H_2SO_4, Aceton, 0 °C, 7 h, 96 %, *dv* > 99:1; d) LiOH, MeOH/H_2O, RT, 2 d, 94 %; e) *i*) $MeOMgOCO_2Me$ (38.0 Äquiv.) in DMF (Stiles Reagenz), 135 °C, 66 h, *ii*) *N*-Methylanilin, CH_2O, NaOAc, HOAc, RT, 2.5 h, 62 %.

Schema 24. Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**).

Nachfolgende Verseifung des Methylesters zur entsprechenden Dicarbonsäure (–)-**99** erfolgte in 94 %iger Ausbeute mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung in Methanol. Für die abschließende Einführung der *exo*-Methylengruppe an Lactone sind in der Literatur vielfältige Methoden beschrieben.[131] In diesem Fall konnte mit einer Durchführung analog einer von *E. A. Greene et al.* veröffentlichten Vorschrift das beste Ergebnis erzielt werden.[111g] Dazu wurde (–)-**99** zuerst mit Methyl(methoxymagnesium)carbonat in DMF (Stiles Reagenz)[132] für annähernd drei Tage bei 135 °C carboxyliert. Das ungereinigte Intermediat wurde daraufhin durch Zugabe einer frisch zubereiteten Lösung aus *N*-Methylanilin, Formalin und Natriumacetat in Essigsäure über eine Mannich-Reaktion unter Decarboxylierung zum *exo*-methylenierten Produkt (–)-**15** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Pentan wurde (–)-Protopraesorediosinsäure in einer Gesamtausbeute von 6 % über 8 Stufen erhalten.[65a]

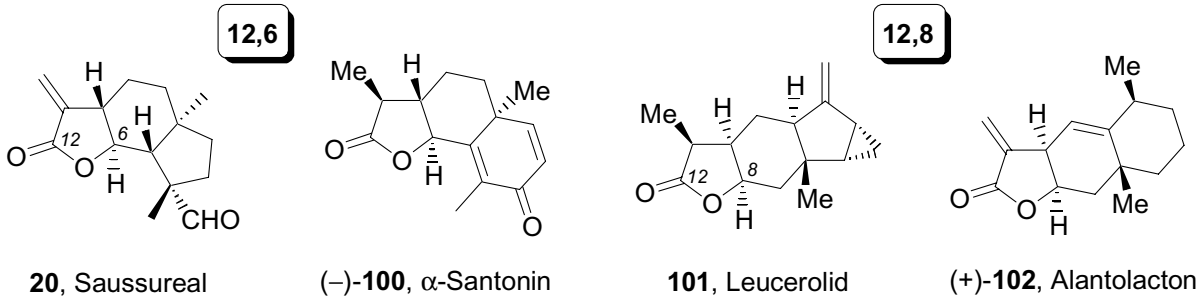
Die hier vorgestellte Synthesestrategie kann zum modularen Aufbau von Paraconsäuren genutzt werden, da die Kreuzmetathese des γ-Butyrolactons (*ent*)-**67** mit unterschiedlichen Alkenen eine variable Gestaltung der Seitenkette erlaubt. In der Tat gelang so neben der gezeigten, erstmaligen Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**) Mitarbeiter unseres Arbeitskreises auch die Darstellung von (–)-Roccellarinsäure (**73**), (–)-Nephrosteransäure (**74**) und (–)-Protolichesterinsäure (**76**).[65a, 40d]

3. Eudesmanolide

3.1 Allgemeines zu Eudesmanoliden

Sesquiterpenlactone sind biologisch aktive Naturstoffe, die fast ausschließlich als sekundäre Stoffwechselprodukte in Pflanzen der Familie der Korbblütler (Asteraceae) gefunden werden. Gemeinsame Strukturelemente dieser Verbindungsklasse sind ein terpenoides C_{15}-Gerüst und eine γ-Lactoneinheit. Je nach Aufbau des Grundgerüsts unterscheidet man zwischen den verschiedenen Untergruppen wie Germacranolide, Eudesmanolide und Guaianolide. Unter den für Sesquiterpenlactone beschriebenen pharmakologischen Aktivitäten findet man beispielsweise antimikrobielle,[133] antivirale,[134] cytotoxische,[47] entzündungshemmende[46] und wachstumskontrollierende Eigenschaften.[42]

Die mehr als 500 Vertreter der Eudesmanolide sind durch ein 5,6,5- oder 5,6,6-tricyclisches Grundgerüst gekennzeichnet und können eine *trans*- oder *cis*-ständige Verknüpfung am γ-Butyrolacton aufweisen (vgl. Schema 25).[135] Je nach Anordnung des Ringsystems wird außerdem nach zwei Unterfamilien unterschieden, den 12,6-Eudesmanoliden wie Saussureal (**20**, isoliert aus *Saussurea Lappa*, Wachstumsregulator)[52] und α-Santonin (**100**)[136] oder den 12,8-Eudesmanoliden wie Leucerolid (**101**, isoliert aus *Leuceria floribunda*)[137] und Alantolacton (**102**, phytotoxisch durch Unterdrückung der Saatkeimung).[138, 139]

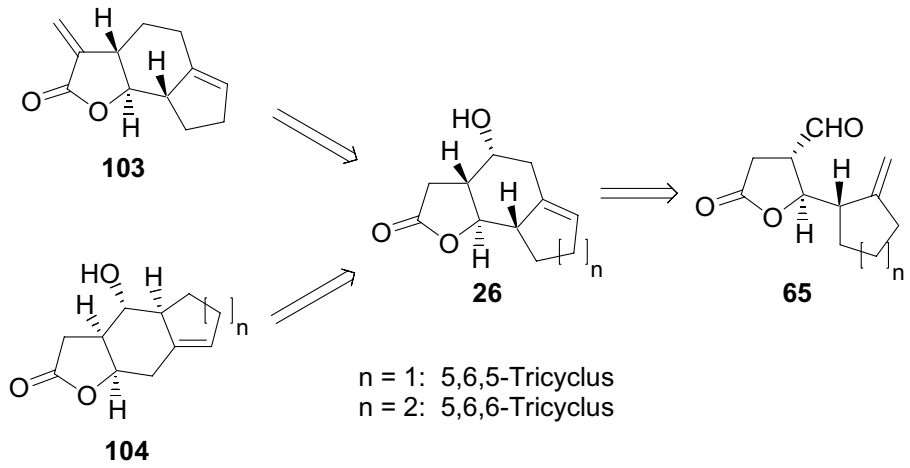


Schema 25. Auswahl an 12,6- (**20**, **100**) und 12,8-Eudesmanoliden (**101**, **102**).[139]

Trotz des häufigen Vorkommens und mannigfaltiger biologischer Aktivitäten sind nur wenige *de novo*-Synthesen von Eudesmanolid-Naturstoffen bekannt.[140] Vielmehr werden verschiedene Germacranolide, die biogenetischen Vorläufer der Eudesmanolide, oder α-Santonin (**100**), als Ausgangsverbindungen für Partialsynthesen eingesetzt, da diese jeweils durch Pflanzenextraktion im Multigramm-Maßstab leicht zugänglich sind.[141]

Mit dieser Arbeit soll nun ein neuer, effektiver und stereoselektiver Aufbau des Grundgerüstes von 12,6- und 12,8-Eudesmanoliden vorgestellt werden. Ausgehend von den substi-

tuierten γ-Butyrolactonaldehyden **65** ist das 5,6,5- bzw. 5,6,6 tricyclische Ringsystem mit Hilfe einer diastereoselektiven Carbonyl-En-Reaktion darstellbar. Durch weitere Modifikationen kann **26** einerseits über eine Desoxygenierung und α-Methylenierung zur Saussureal (**20**) strukturell verwandten Verbindung **103** umgewandelt werden, andererseits können über eine Umlactonisierung den 12,8-Eudesmanoliden analoge *cis*-disubstituierte γ-Butyrolactone **104** aufgebaut werden (Schema 26).



Schema 26. Aufbau der Eudesmanolid-Gerüststrukturen **103** und **104** in retrosynthetischer Betrachtung.

3.2 Aufbau des Grundgerüstes von Eudesmanoliden

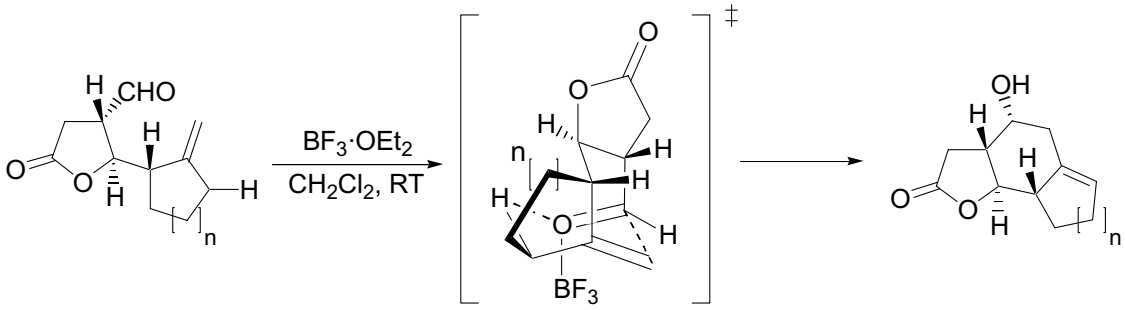
3.2.1 Darstellung von 12,6-Eudesmanoliden durch Carbonyl-En-Reaktionen

Die En-Reaktion mit einem Carbonyl als enophile Komponente (Carbonyl-En-Reaktion) ist ein weit verbreitetes Werkzeug der organischen Chemie.[142] Sie erlaubt nicht nur die stereokontrollierte Konstruktion cyclischer Verbindungen, sondern kann durch Einsatz chiraler Lewis-Säure Katalysatoren auch asymmetrisch geführt werden.[143] Ein frühes mechanistisches Verständnis des stereochemischen Ablaufs der En-Cyclisierung war durch die Arbeit von *B. B. Snider et al.* möglich und konnte Ende der 90er Jahre von *D. C. Braddock* und Mitarbeitern für sterisch anspruchsvolle Lewis-Säuren erweitert werden.[144] Danach wird nach Aktivierung des γ-Butyrolactonaldehyds **65** mit Bortrifluorid als Lewis-Säure in einer konzertierten Reaktion ein Zimmerman-Traxler[145] ähnlicher Übergangzustand durchlaufen (vgl. **105**,

Tabelle 2), wobei das γ-Butyrolacton die äquatorialen Positionen eines zweiten sesselförmigen Sechsrings einnimmt. Durch die Geometrie des Übergangszustandes wird die Carbonylgruppe in Bezug auf diesen zweiten Sechsring in eine pseudoaxiale Position gedrängt, so dass nach erfolgtem Angriff die Hydroxygruppe axial steht (vgl. Abbildung 5).

Die Synthese der Carbonyl-En-Produkte **26** konnte durch Zugabe eines Überschusses an BF_3-Etherat durchgeführt werden und man erhielt die, den 12,6-Eudesmanoliden strukturell ähnlichen Tricyclen **26** diastereomerenrein und in guten Ausbeuten (Tabelle 2).[146]

Tabelle 2. Synthese des Grundgerüstes von 12,6-Eudesmanoliden **26** durch intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion.



65a: n = 1
65b: n = 2

105

26a: n = 1
26b: n = 2

Eintrag	Aldehyd	BF_3-Etherat	Reaktionszeit	Produkt	Ausbeute [%]
1	(*ent*)-**65a**	30 Äquiv.	12 h	(*ent*)-**26a**	84
2	**65a**	2.0 Äquiv.	2 h	**26a**	70
3	(*ent*)-**65b**	3.0 Äquiv.	12 h	(*ent*)-**26b**	62
4	**65b**	3.0 Äquiv.	12 h	**26b**	36[a)]

a) Aldehyd **65b** wurde als Rohprodukt eingesetzt.

Die absolute Stereochemie von (*ent*)-**26a** konnte mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 5).[147]

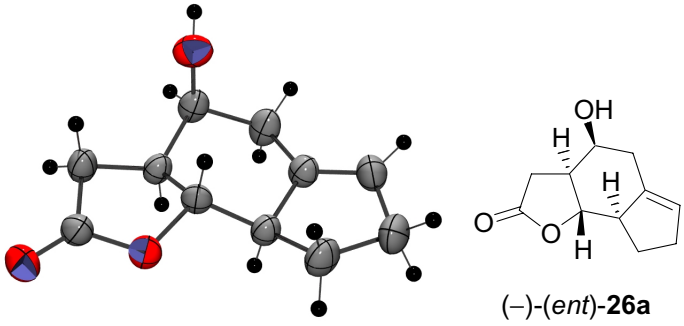
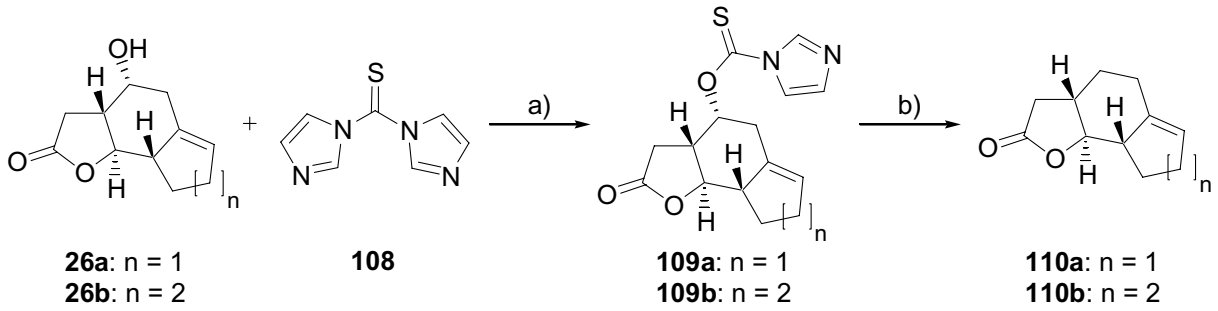


Abbildung 5. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (*ent*)-**26a** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

3.2.2 Desoxygenierungen

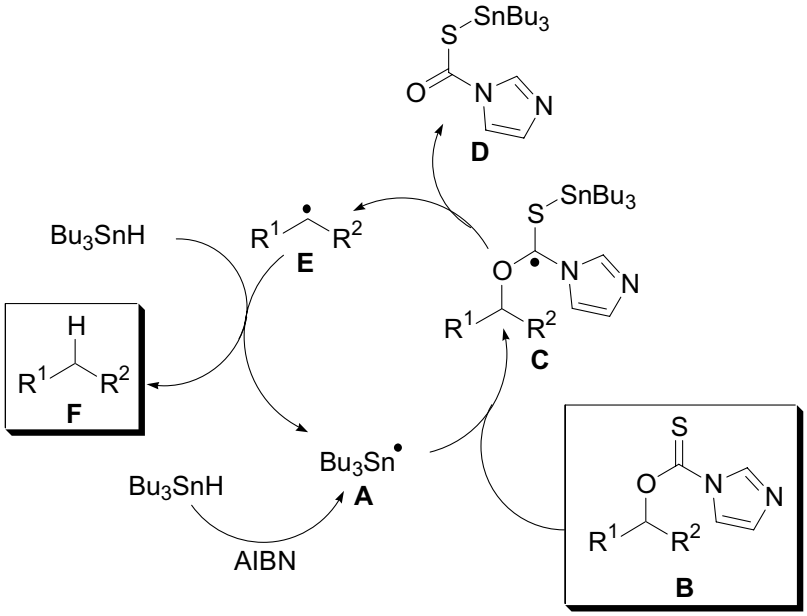
Viele Eudesmanolide wie beispielsweise Saussureal (**20**) weisen im Gegensatz zu den Carbonyl-En-Produkten **26** an der äquivalenten Position keine OH-Funktion auf, so dass im weiteren Verlauf der Synthese die Hydroxygruppe entfernt werden sollte. Eine selektive Desoxygenierung von **26** wurde jedoch auch unter dem Gesichtspunkt angestrebt, dass durch Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Verbindungen mit und ohne Hydroxygruppe wertvolle Informationen zur Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen gewonnen werden können. Die Durchführung einer derartigen Transformation geschieht meist mit Hilfe der Barton-McCombie Reaktion[148] über eine Reduktion von Xanthogenaten mit Tributylzinnhydrid/AIBN,[149] Tributylzinnhydrid/Et_3B,[150] oder durch alternative, zinnfreie Reduktionsverfahren wie Tris(trimethylsilyl)silan/AIBN[151] oder Phosphin-Boran/AIBN.[152] Nachdem eine radikalische Desoxygenierung über *S*-Methyldithiocarbamate nach *D. Barton* und *S. McCombie* bei ähnlichen Systemen (siehe Kapitel 4.2.3) nicht erfolgreich war, wurde auf die von *J. Rasmussen et al.* modifizierte Variante zurückgegriffen (Schema 27).[153]
Durch DMAP aktivierte Umsetzung der Alkohole **26** mit Thiocarbonyldiimidazol (**108**) konnten die entsprechenden *O*-Imidazolylthioxocarbamate **109** in guten Ausbeuten erhalten werden. Diese wurden anschließend durch radikalische Reaktion mit AIBN als Radikalstarter und Tributylzinnhydrid zu **110** reduziert.



Reagenzien und Bedingungen: a) DMAP (0.3 Äquiv.), **108** (3.5 Äquiv.), CH_2Cl_2, 2 d, RT, 94 % (**109a**) und 58 % ((*ent*)-**109b**, ausgehend von (*ent*)-**26b**); b) AIBN (0.3 Äquiv.), Bu_3SnH (3.7 Äquiv.), Toluol, 16 h, 90 °C, 80 % (**110a**), 73 % ((*ent*)-**110b**, ausgehend von (*ent*)-**109b**).

Schema 27. Desoxygenierung der Alkohole **26**.

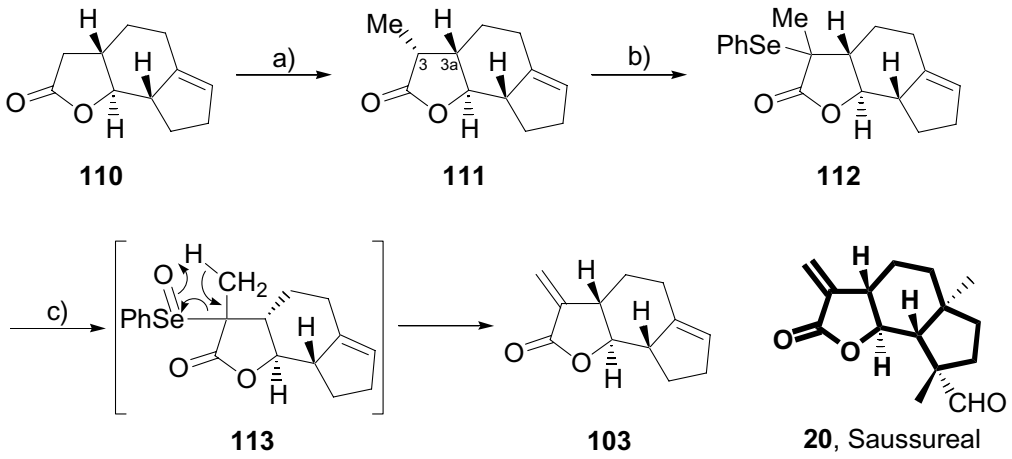
Der mechanistische Ablauf ist aus Schema 28 ersichtlich: Nach Erzeugung des thiophilen Tributylzinnradikals **A** durch Reaktion des Zerfallprodukts von AIBN mit Bu_3SnH, addiert dieses unter Ausbildung einer starken S-Sn-Bindung an **B**. Diese Bindungsknüpfung, sowie die Generierung einer C=O-Doppelbindung (anstelle einer C=S-Doppelbindung, vgl. **D**) durch Zerfall des Radikals **C** werden allgemein als die Triebkräfte der Radikalkettenreaktion angesehen.[154] Im abschließenden Schritt abstrahiert **E** ein Wasserstoffatom von Bu_3SnH und man erhält desoxygeniertes **F**.



Schema 28. Mechanismus der radikalischen Reduktion des Xanthogenats **B** zum desoxygenierten Produkt **F**.

3.2.3 Einführung der *exo*-Methylengruppe

Die biologische Wirkung von Sesquiterpenlactonen wird hauptsächlich mit der Funktion einer *exo*-Methylengruppe assoziiert, da die konjugierte Doppelbindung als Michael-Akzeptor für zelluläre Nucleophile wirken kann.[50b, 51] Um also die Analogie des Kohlenstoffgerüstes in Bezug auf Saussureal (**20**) weiter auszubauen, sollte eine *exo*-Methylengruppe in **110a** eingeführt werden. Anfängliche Versuche, nach der Schlosser Methode hergestelltes, wasserfreies Formaldehyd in THF[155] als Elektrophil für in α-Stellung deprotoniertes **110a** einzusetzen, das intermediär entstandene β-Hydroxylacton zu mesylieren um anschließend mit DBU zu eliminieren, waren nicht erfolgreich.[156] Als praktikabel erwies dagegen die von *P. Grieco et al.* entwickelte Eliminierung von α-Phenylselenolactonen.[131d,e] Dazu wurde **110a** nach Deprotonierung mit LDA zuerst mit Methyliodid an α-Stellung diastereomerenrein alkyliert. Sterische Wechselwirkungen mit dem benachbarten Wasserstoffatom an 3a-Position sollten dazu führen, dass der Angriff der Methylgruppe von der unteren Seite erfolgt (Schema 29). Dies ist auch mit ähnlichen, in Kapitel 4.2.5 beschriebenen Systemen konform, deren dreidimensionale Struktur durch NMR-Untersuchungen aufgeklärt werden konnte.[157] Die darauf folgende Einführung des Phenylselanylsubstituenten war nach erneuter Deprotonierung mit LDA und Zugabe von Phenylselenylchlorid in einer Ausbeute von 78 % möglich.



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) LDA (1.25 Äquiv.), -40 °C, 1 h, *ii*) MeI (4.0 Äquiv.), -78 °C → -40 °C, 1.5 h, 93 %; b) *i*) LDA (2.0 Äquiv.), -40 °C, 1 h, *ii*) PhSeCl (3.0 Äquiv.), -78 °C → 0 °C, 1.75 h, 78 %; c) H_2O_2 (30 %ig, 7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 3 h, 95 %.

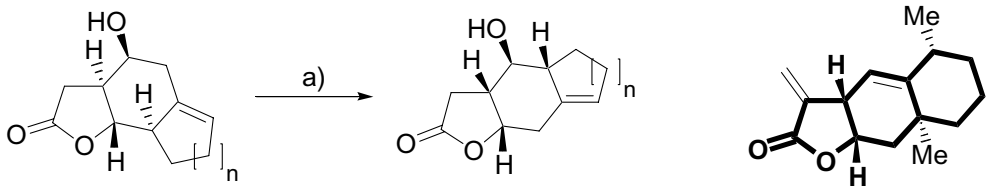
Schema 29. Darstellung des α-methylenierten Saussureal-Modellsystems **103**.

Durch Zugabe von 30 %igem Wasserstoffperoxid zu **112** erfolgte eine Oxidation des Selenids zum Selenoxid **113**, welches über eine *syn*-Eliminierung sofort weiter zum α-Methylenlacton

103 reagierte.[158] Ein Vergleich von **103** mit Saussureal (**20**) veranschaulicht die strukturelle Übereinstimmung der zwei Verbindungen. Bis auf die Substituenten des Cyclopentanrings von **20** weisen beide identischen Aufbau und Konfiguration der Stereozentren auf.

3.2.4 Darstellung von 12,8-Eudesmanoliden durch Umlactonisierung

Neben der Darstellung von 12,6-eudesmanolidartigen Ringstrukturen sollte im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich eine einfache Synthese für 12,8-Eudesmanolidderivaten entwickelt werden. Im Gegensatz zu den *trans*-verknüpften Derivaten, sind *cis*-anellierte γ-Butyrolactone dank verminderter Ringspannung thermodynamisch stabiler.[159] Das *trans*-disubstituierte Butyrolacton (*ent*)-**26** besitzt eine weitere Hydroxyfunktionalität in γ-Stellung zur Carbonsäure, die dazu ausgenutzt werden konnte, um nach Öffnung des Lactons eine Umesterung zum, der Klasse der 12,8-Eudesmanoliden zugehörigen, *cis*-Derivat (*ent*)-**104** zu erreichen (Schema 30). Versuche (*ent*)-**26** unter basischen Bedingungen (LiOH) umzulactonisieren blieben erfolglos. Durch eine säurekatalysierte Öffnung des Lactons hingegen konnte (*ent*)-**104** in akzeptablen Ausbeuten erhalten werden. Hierbei lieferte ein Überschuss an Salzsäure in Methanol die besten Ergebnisse (54 - 62 %); bei der Umsetzung von (*ent*)-**26b** mit einer substöchometrischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure betrug die Ausbeute nur 24 %.



(*ent*)-**26a**: n = 1
(*ent*)-**26b**: n = 2

(*ent*)-**104a**: n = 1
(*ent*)-**104b**: n = 2

(–)-**102**, Alantolacton

Reagenzien und Bedingungen: a) konz. HCl, MeOH, 16 h, 62 % ((*ent*)-**104a**), 54 % ((*ent*)-**104b**).

Schema 30. Umlactonisierung von (*ent*)-**26** zum *cis*-verbrückten γ-Butyrolacton (*ent*)-**104**.

Die absolute Konfiguration der *cis*-anellierten 12,8-Eudesmanolide **104** konnte wiederum durch Röntgenstrukturanalyse gesichert werden (Abbildung 6). Im Vergleich zu (–)-Alantolacton (**102)** erkennt man einen identischen Aufbau des Ringsystems, sowie identische Stereochemie der verbrückenden Kohlenstoffatome des γ-Butyrolactons (Schema 30). Außerdem

fällt auf, dass der dreidimensionale, schüsselförmige Aufbau des tricyclischen Systems **104** sich von der eher linearen Anordnung der *trans*-12,6-Eudesmanolidanaloga **26** (vgl. Abbildung 5) unterscheidet.

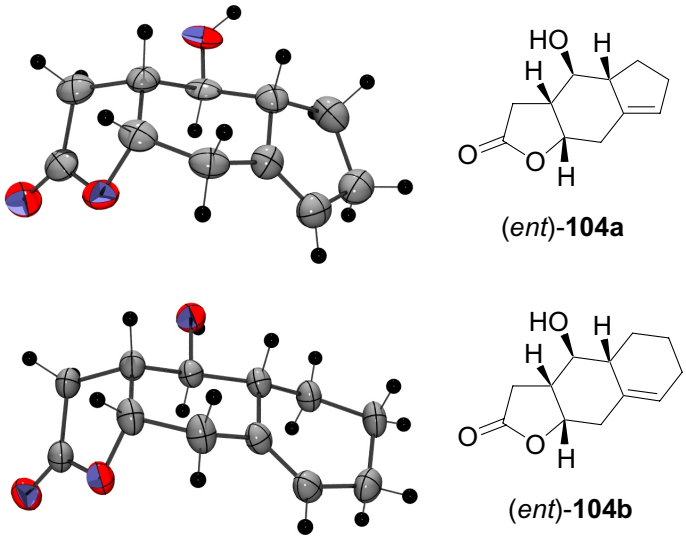


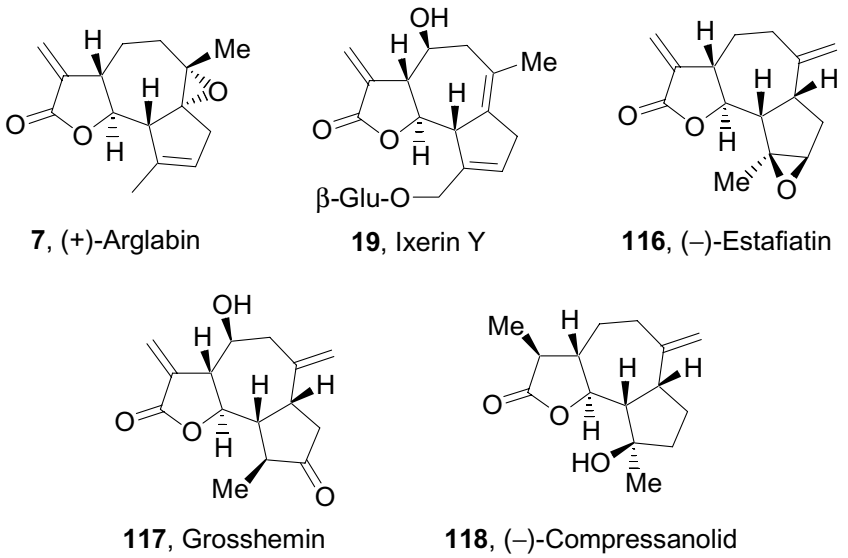
Abbildung 6. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (*ent*)-**104a** und (*ent*)-**104b** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

Es konnte eine Synthese von sowohl *trans*- als auch *cis*-anellierten 12,6- und 12,8-Eudesmanolidringsysteme mit einer Lewis-Säure vermittelten Carbonyl-En-Reaktion der γ-Butyrolactonaldehyde **65** als Schlüsselschritt ausgearbeitet werden. Das synthetische Potenzial dieser Umsetzungen ist noch lange nicht ausgereizt. Zu klären bleibt noch, ob Lactonaldehydderivate mit Substituenten im Cyclopentanabschnitt einer analogen Reaktion unterzogen werden können, um so in einer Totalsynthese gezielt einzelne Eudesmanolide darzustellen.

4. Guaianolide

4.1 Bioaktive Guaianolide: Arglabin und Ixerin Y

Guaianolide – charakterisiert durch ein 5,7,5-tricyclisches Grundgerüst – gehören, abgesehen von den Eudesmanoliden (vgl. Kapitel 3), zu den am häufigsten anzutreffenden Vertretern der Sesquiterpenbutyrolactone.[40b] Das biologische Wirkungsspektrum der Guaianolide ist vielfältig; neben antikarzinogener,[160] anthelmintischer[161] und kontrazeptiver Aktivität[162] wird u. a. auch von einer Stimulation des Wurzelwachstums berichtet.[163] Beispiele solch aktiver Naturstoffe sind Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**): Arglabin (isoliert aus *Artemisia glabella*)[164] wirkt als Inhibitor für die Farnesyltransferase (vgl. Einleitung, Seite 8 und Kapitel 5.1) und kann daher als Therapeutikum für maligne Krankheiten mit überaktiven Ras-Proteinen eingesetzt werden. In der Tat zeigt Arglabin in klinischen Studien alleine und in Kombination mit anderen Präparaten aussichtsreiche Wirkung gegen verschiedene Tumore bei nur wenig bekannten Nebenwirkungen.[165] Auch Ixerin Y (isoliert aus *Ixeris denticulata* f. pinnatipartita) zeigt viel versprechende biologische Aktivität, indem es in Zellversuchen das Wachstum menschlicher Brusttumorzelllinien inhibiert. [55]



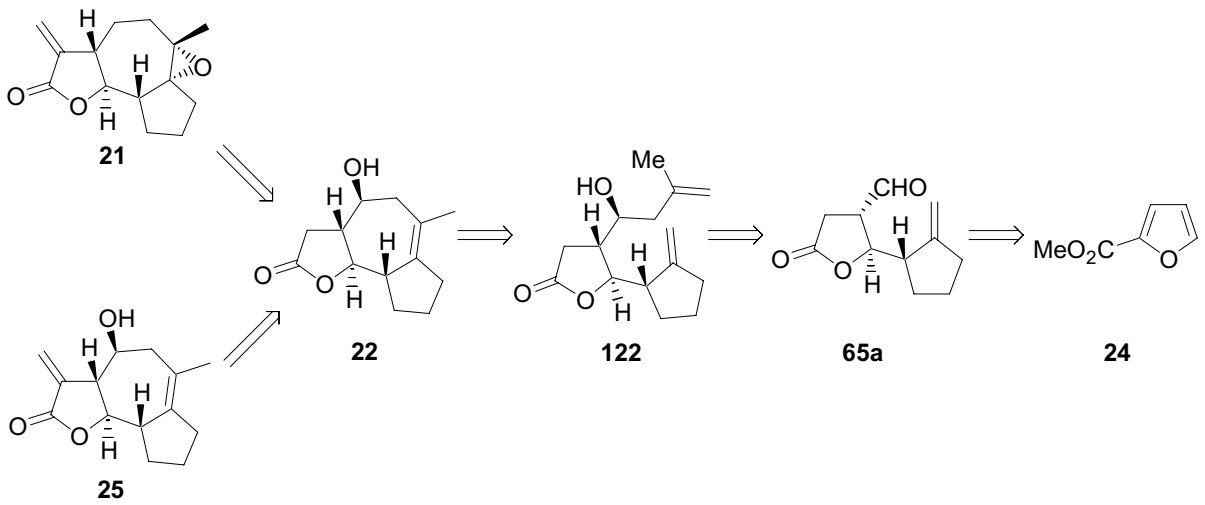
Schema 31. Auswahl natürlich vorkommender Guaianolide.

Im Hinblick auf die vielseitigen biologischen Aktivitäten der Guaianolide ist es umso erstaunlicher, dass bisher nur wenige synthetische Konzepte zum Aufbau dieser Substanzklasse existieren. Ähnlich den Eudesmanoliden sind von Guaianoliden zwar einige

Partialsynthesen ausgehend von, aus Pflanzen extrahierten, natürlich vorkommenden Vorläufern bekannt,[166] asymmetrische *de novo*-Synthesen dagegen beschränken sich auf nur wenige Beispiele.[167] Im Gegensatz zur Derivatisierung schon existierender Naturstoffe besteht der Vorteil derartiger Synthesen in einer flexiblen Reaktionsführung, die einen, im Hinblick auf Arzneistoffoptimierungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen wichtigen Aufbau von Substanzbibliotheken erlaubt. *J. H. Rigby et al.* beispielsweise nutzten Topolon als gemeinsame Ausgangsverbindung in einer Synthese der Guaianolide (±)-Grosshemin (**117**) und (±)-Estafiatin (**116**), einem Inhaltsstoff des als Heilpflanze verwendeten Präriebeifuß (*Artemisia mexicana*).[168] *M. Vandewalle* und Mitarbeitern gelang ausgehend von 2-Cyclopentenon neben der Darstellung von (±)-Compressanolid (**118**) ebenfalls die diastereoselektive Synthese von (±)-**116**.[169]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Syntheseroute ausgearbeitet werden, die einen modularen Aufbau von Guaianoliden ermöglicht. Im Speziellen war geplant, in Modellstudien zur Totalsynthese von (+)-Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**) alle nötigen Reaktionen zum Aufbau der tricyclischen Gerüststruktur der beiden Substanzen zu entwickeln und zu optimieren. Dabei wurde insbesondere großer Wert auf die Einführung aller vorhandenen Stereozentren in der jeweils richtigen Konfiguration gelegt.

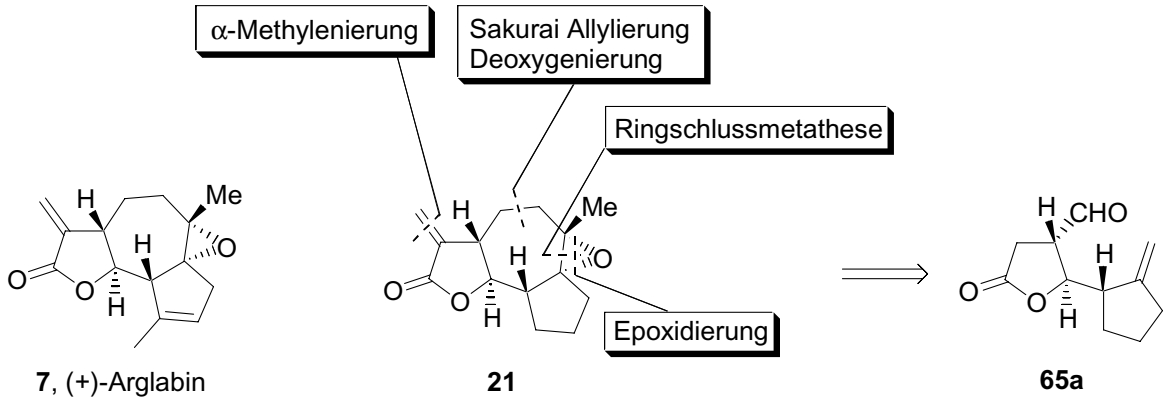
Als Syntheseziele der Modellstudien wurden die Verbindungen **21** (Modellstudie Arglabin) und **25** (Modellstudie Ixerin Y) gewählt, deren einziger Unterschied zum Naturstoff im Substituenten des Cyclopentanrings zu finden ist. **21** und **25** können aus einem gemeinsamen Vorläufer **22** synthetisiert werden; **21** mittels einer Abfolge aus Desoxygenierung, Epoxidierung und α-Methylenierung und **25** durch Einführung einer *exo*-Methylengruppe (Schema 32). Der Alkohol **22** wiederum kann durch Ringschlussmetathese des Reaktionsproduktes einer Sakurai-Allylierung von **65a** mit Methallylsilan aufgebaut werden. Die Synthese von **65a** ist, wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, asymmetrisch in einer mehrstufigen Synthesesequenz durchführbar, deren Schlüsselschritt eine enantio-, diastereo- und regioselektive Cyclopropanierung des Furanderivates **24** ist.



Schema 32. Darstellung der Zielverbindungen **21** und **25** in retrosynthetischer Betrachtung.

4.2 Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin

Der erste Schritt der im Folgenden diskutierten Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin stellt eine diastereoselektive Allylierung der Aldehydfunktion in **65a** dar. Hier werden auch Ergebnisse aus Versuchen einer asymmetrischen Allylierung unter Reagenz- und externer Kontrolle vorgestellt. Im Anschluss daran wird näher auf die verschiedenen Möglichkeiten des Ringschlusses zum tricyclischen System von **21** eingegangen, im Speziellen auf die Ringschlussmetathese. Bevor letztlich nach Desoxygenierung die *exo*-Methylengruppe eingeführt wird, werden Versuchsergebnisse zur Epoxidierung der, durch die Metathese aufgebauten tetrasubstituierten C=C-Doppelbindung präsentiert, darunter auch asymmetrische Varianten.



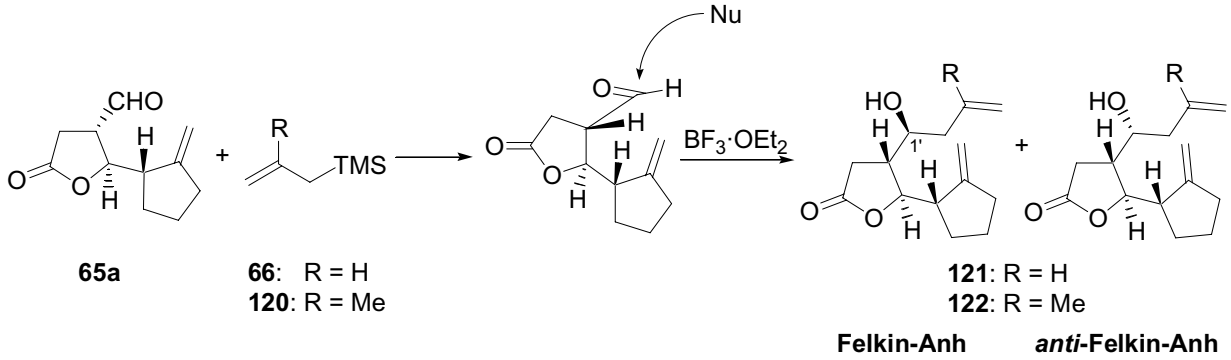
Schema 33. Retrosynthetische Schlüsselschritte zur Darstellung von **21**.

4.2.1 Allylierungsreaktionen

Der Angriff eines Nucleophils auf die Carbonylgruppe des γ-Butyrolactons **65a** schafft ein neues Stereozentrum, das es, auch in Bezug auf die Ixerin Y-Modellstudie (siehe Kapitel 4.3), selektiv einzuführen galt. Prinzipiell stehen zur diastereoselektiven Addition eines Allylmetall-Reagenzes an einen α-chiralen Aldehyd drei verschiedene Methoden zur Verfügung. Einerseits kann die Reaktion unter Substratkontrolle erfolgen, dass heißt die Vorzugsrichtung des nucleophilen Angriffs definiert sich je nach den angewandten Bedingungen nach dem Felkin-Anh- oder Cram-Chelat-Modell. Andererseits kann die Konfiguration des neu entstehenden Stereozentrums an der ehemals prochiralen Aldehydgruppe auch durch das Reagenz (Reagenzkontrolle), oder aber extern durch Einsatz chiraler Lewis-Säuren kontrolliert werden.

Als erstes wurde die Addition von Allylsilanen an den γ-Butyrolactonaldehyd **65a** unter Lewis-Säure Aktivierung mit BF_3-Etherat untersucht (Hosomi-Sakurai-Reaktion).[104, 105] Das bei der Reaktion erhaltene Hauptdiastereomer entstand aus einem Felkin-Anh[95] kontrollierten Angriff des Allylsilans an die Carbonylgruppe.[170] Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Sakurai-Allylierung des γ-Butyrolactonaldehyds unter Substratkontrolle.



Eintrag	Aldehyd	R	Produkt	*dv* (F.A./*anti*-F.A.)[171]	Ausbeute [%][a)]
1	**65a**	H	**121**	80:20 (1'*S*/1'*R*)	59
2	(*ent*)-**65a**	H	(*ent*)-**121**	80:20 (1'*R*/1'*S*)	66
3	**65a**	Me	**122**	71:29 (1'*S*/1'*R*)	68
4	(*ent*)-**65a**	Me	(*ent*)-**122**	72:28 (1'*R*/1'*S*)	61

a) **Reagenzien und Bedingungen**: Allylsilan (2.0 Äquiv.), $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.05-1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2, -50 °C, 12-38 h.

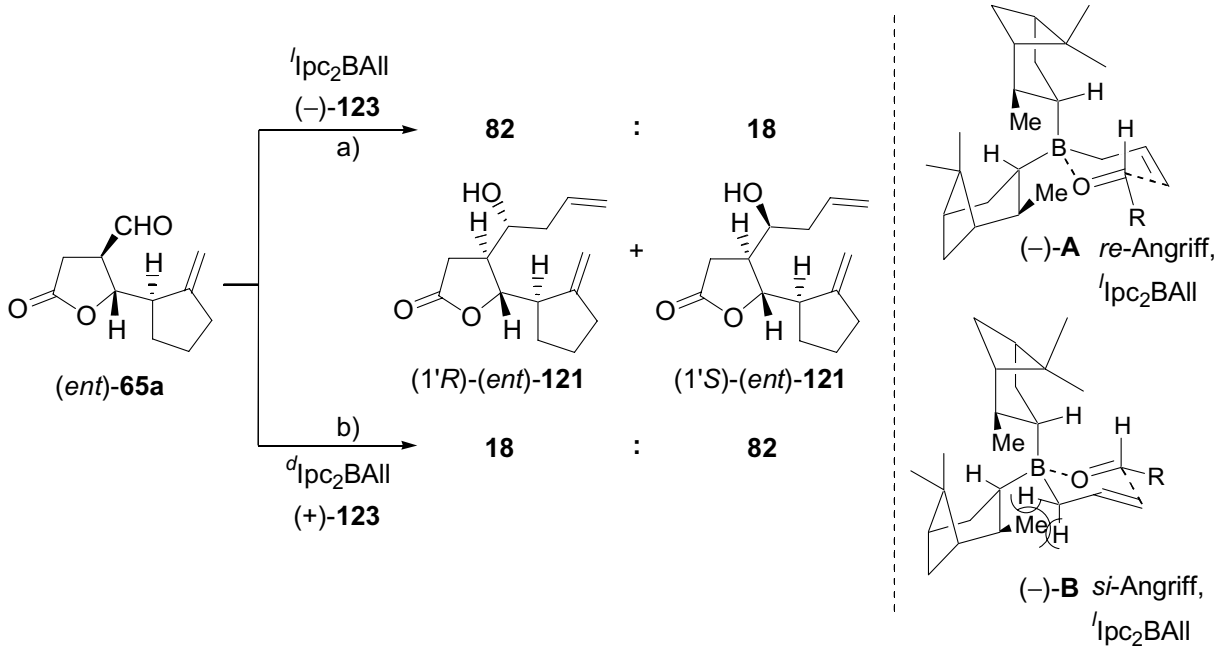
Die erhaltenen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten sind moderat. Das kleinere Allylsilan **66** liefert zwar im Vergleich zum Methallylsilan **120** ein besseres Diastereomerenverhältnis (80:20 zu 71:29), das Reaktionsprodukt **121** ist jedoch wegen des Fehlens der Methylgruppe für den weiteren Syntheseverlauf von geringer Bedeutung.

Dennoch wurden zuerst aus Gründen der einfachen Zugänglichkeit von entsprechenden chiralen Allylreagenzien Untersuchungen zur Verbesserung von Ausbeute und Selektivität der Allylierung zu **121** mit Hilfe der Reagenzkontrolle durchgeführt. Möglichkeit dazu bietet beispielsweise die Verwendung von chiralen Allylboran-Reagenzien nach Verfahren von *R. Hoffmann*,[172] *M. Reetz*,[173] *W. R. Roush*,[174] *E. J. Corey*[175] oder *H. C. Brown*.[176]

Bei der Reagenzkontrolle spielt die Konfiguration des α-chiralen Zentrums des Aldehyds primär keine Rolle, da der stereochemische Verlauf der Reaktion hauptsächlich durch den bzw. die chiralen Liganden des Allylborans gesteuert wird. Selbst in den Fällen, in denen die

Substrat- und Reagenzselektivität entgegenwirken („mismatched case“), sollte im Idealfall die Reagenzkontrolle überwiegen.[177]

Als Reaktionsmethode wurde eine Allylierung mit Diisopinocampheylboran nach *H. C. Brown* gewählt, da für diese Derivate auch Verfahren zur Herstellung der Methallylborane veröffentlicht wurden.[178] Um die Tauglichkeit dieser Strategie für die Allylierung der γ-Butyrolactonaldehyde **65a** zu testen, wurde zunächst allylsubstituiertes Diisopinocampheylboran (^{l}Ipc$_2$BAll, (–)-**123**) ausgehend von (–)-α-Pinen synthetisiert[176e] und anschließend mit (*ent*)-**65a** umgesetzt (Schema 34).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, 68 %, *ii*) MeOH (1.2 Äquiv.), 0 °C, 1.5 h, *iii*) Allylmagnesiumbromid (1.05 Äquiv.), Et_2O, -78 °C → RT, 1 h, *iv*) (*ent*)-**65a** (1.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, RT, 1 h, *v*) 3 N NaOH, H_2O_2, Δ, 1 h, 44 % (3 Stufen), *dv* (1'*R*:1'*S*) = 82:18; b) *i*) ^{d}Ipc$_2$BOMe (1.0 Äquiv.), Allylmagnesiumbromid (1.0 Äquiv.), Et_2O, -78 °C → RT, 1 h, *ii*) (*ent*)-**65a** (1.0 Äquiv.), Et_2O, 3 N NaOH, H_2O_2, Δ, 1 h, 46 %, *dv* (1'*R*:1'*S*) = 18:82.

Schema 34. Versuch einer asymmetrischen Allylierung von (*ent*)-**65a** mit ^{l}Ipc$_2$BAll ((–)-**123**, „matched case“) und ^{d}Ipc$_2$BAll ((+)-**123**, „mismatched case“).

Die Reaktion verläuft über einen sesselförmigen Übergangszustand, in dem sich R äquatorial anordnet (siehe **A** und **B** für ^{l}Ipc$_2$BAll, Schema 34) und die Selektivität durch Minimierung der sterischen Wechselwirkungen zwischen den Ipc-Liganden und der Allylgruppe erzeugt wird. Die Allylierung von ^{l}Ipc$_2$BAll an die *re*-Seite des Aldehyds (**A**) sollte daher bevorzugt ablaufen. In der Tat erhielt man mit (1'*R*)-(*ent*)-**121** das Hauptdiastereomer, welches auch durch Felkin-Anh-Kontrolle entstand („matched case“). Verwendet man stattdessen das enan-

tiomere ^{d}Ipc$_2$All (hergestellt aus (+)-α-Pinen), so konnte (1'*S*)-(*ent*)-**121** („mismatched case") als Hauptdiastereomer mit einer Gesamtausbeute von 46 % erhalten werden (1'*R*:1'*S* = 18:82). Betrachtet man jedoch die Diastereoselektivitäten und Ausbeuten der Allylierung mit Ipc$_2$BAllyl, so kann diese bei ähnlichen Diastereoselektivitäten nicht mit den Ergebnissen einer präparativ einfacheren Sakurai-Allylierung konkurrieren (vgl. Tabelle 3). Auch alternative Varianten wie eine Aufarbeitung mit Ethanolamin[179] statt Wasserstoffperoxid/NaOH bzw. eine Reaktionsdurchführung unter salzfreien[180] oder nicht-salzfreien Bedingungen[176] brachte keine Verbesserung, so dass auf die Darstellung und den Einsatz von Ipc$_2$Methallyl verzichtet wurde. Ein Grund könnte die Qualität von Ipc$_2$BOMe sein, da eine Analyse mittels ^{11}B NMR-Spektroskopie zeigte, dass bei der stark exothermen Methanolyse von Ipc$_2$BH teilweise auch beträchtliche Mengen an nicht abtrennbaren IpcB(OMe)$_2$ (δ = 32 ppm) und B(OMe)$_3$ (δ = 18 ppm) entstehen, die sowohl Ausbeute als auch die Stereoselektivität der Allylierung signifikant herabsetzen (siehe Abbildung 7).

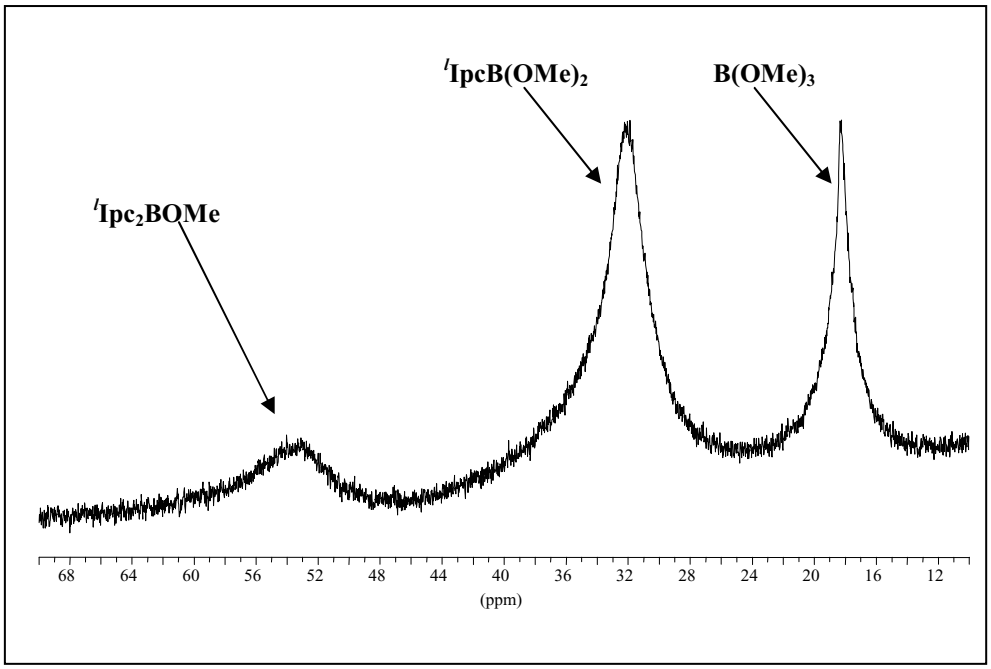
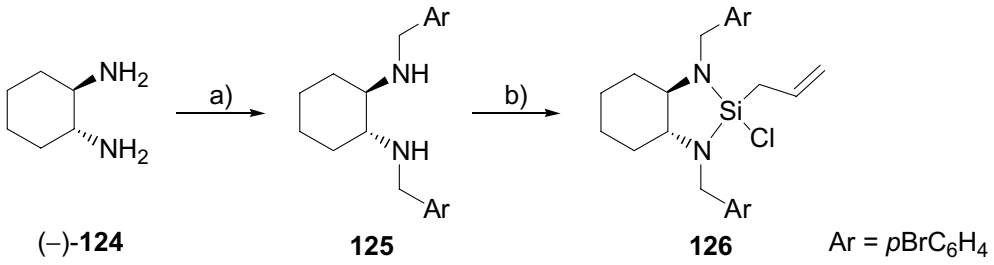


Abbildung 7. ^{11}B NMR-Analyse einer Probe von Ipc$_2$B(OMe): IpcB(OMe)$_2$ und B(OMe)$_3$ als Verunreinigungen nach der Methanolyse von Ipc$_2$BH.

Eine weitere Methode der reagenzkontrollierten asymmetrischen Addition von Allylsilanen an Aldehyde wurde von *J. L. Leighton et al.* beschrieben.[181] Die verwendeten Silacyclen vom Typ **126** besitzen nach Angaben der Autoren eine genügend hohe Lewis-Acidität, um mit diversen aliphatischen und aromatischen Aldehyden ohne zusätzliche Katalysatoren zu den

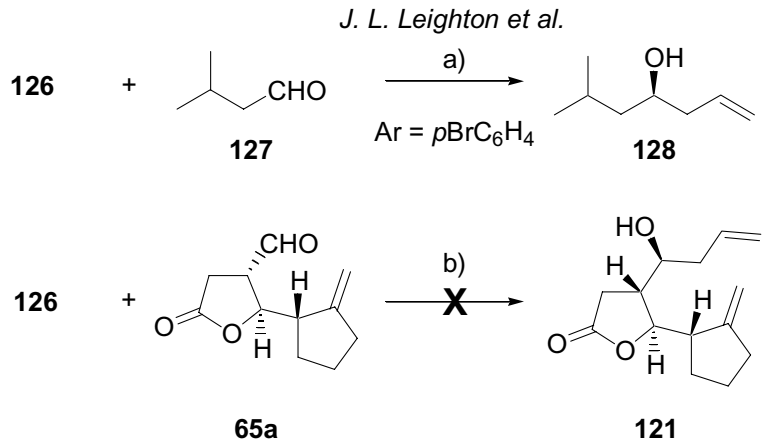
entsprechenden Allylalkoholen zu reagieren. Die Darstellung des chiralen Allylreagenz **126** gelang ausgehend von (–)-**124**, welches nach Racematspaltung enantiomerenrein erhalten werden konnte (Schema 35).[182] Das Diamin **124** wurde über eine reduktive Aminierung mit *p*-Brombenzaldehyd in **125** überführt. Die Synthese des Silacyclus **126** gelang in sehr guten Ausbeuten durch Reaktion von **125** mit Allyltrichlorsilan in Anwesenheit von DBU und anschließender Filtration von den resultierenden Ammoniumsalzen (Schema 35).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) *p*-Brombenzaldehyd (2.0 Äquiv.), MeOH, Δ, 1.5 h, *ii*) $NaBH_4$ (2.1 Äquiv.), Δ, 35 min, 96 %; b) Allyltrichlorsilan (1.18 Äquiv.), DBU (2.4 Äquiv.), CH_2Cl_2, 0 °C → RT, 2 h, Filtration, 99 %.

Schema 35. Versuch der diastereoselektiven Allylierung mit chiralem Silacyclus **126**.

Eine Allylierung des γ-Butyrolactonaldehyds **65a** mit dem Silacyclus **126** sollte, wie Reaktionen von *J. R. Leighton et al.* zeigen, nach dem „matched case" ablaufen. Dennoch konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur: -27 °C bis Siedehitze, Zugabe einer Lewis-Säure) der Allylalkohol **121** bestenfalls in einer sehr schlechten Ausbeute von 6 % und mit mäßiger Diastereoselektivität erhalten werden.

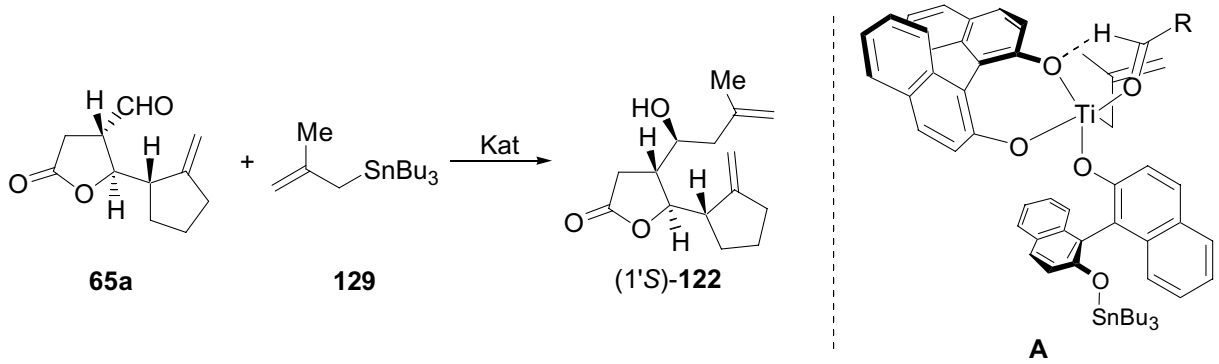


Reagenzien und Bedingungen: a) [181a]: **126** (1.0 Äquiv.), **127** (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, -10 °C, 20 h, 80 %, 96% *ee*; b) **126** (2.0 Äquiv.), **65a** (1.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, 5 °C, 1 d (kein Umsatz), $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.2 Äquiv.), RT, 6 d, 6 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 78:22.

Schema 36. Versuch der diastereoselektiven Allylierung mit chiralem Silacyclus **126**.

Neben Substrat- und Reagenzkontrolle bieten zudem Verfahren mit externer Stereokontrolle die Möglichkeit einer enantio- oder diastereoselektiven Allylierung. Im Hinblick auf die Bedeutung einer Lewis-Säure Aktivierung bei Allylsilan-Additionsreaktionen ist es daher nicht verwunderlich, dass für andere Reaktionen entwickelte chirale Lewis-Säuren auch hier ihren Einsatz fanden.[183] Neben dem erstmals 1991 von *H. Yamamoto* und Mitarbeitern publizierten chiralen Acyloxyboran (CAB),[184] sind vor allem BINOL-Titan-Komplexe verwendet worden.[185] Letztere Strategie sollte auch im Rahmen dieser Arbeit für die diastereoselektive Addition von Methallyltributylstannan **129**[186] an die Aldehydfunktion des γ-Butyrolactons **65a** angewandt werden. Die besten Ergebnisse (Tabelle 4) erhielt man in Übereinstimmung mit Überlegungen von *E. J. Corey et al.* bei einem 2:1 Verhältnis von BINOL zu Ti(IV).[187] Danach führt die Allylierung des katalytisch wirksamen *bis*-BINOL-Titan-Komplexes mit **129** zu einer Anbindung der Bu_3Sn-Gruppe an einen BINOL-Sauerstoff, nach dessen Dissoziation von Ti. Die Koordination des Aldehyds an diese Spezies formt nun eine trigonale Bipyramide (vgl. **A**, Tabelle 4), die maßgeblich durch eine Formyl-Wasserstoffbrückenbindung zwischen der apikal angeordneten Formylgruppe und einem Sauerstoffatom des zweizähnigen BINOL-Liganden stabilisiert wird.[188] Durch diese Anordnung wird die äquatorial positionierte Methallylgruppe in unmittelbare Nähe zum elektrophilen Zentrum des Aldehyds gebracht und es kommt zur Übertragung des Allylrestes.
Die Verwendung von (*S*)-BINOL führt nach Angaben von *G. E. Keck* und Mitarbeitern dabei im Produkt zu einer (*S*)-Konfiguration des neu geschaffenen Stereozentrums („matched case“).[185d] Bei den durchgeführten Versuchen konnte zwar bei -27 °C die Diastereoselektivität im Vergleich zur Felkin-Anh kontrollierten Allylierung (Tabelle 3) leicht gesteigert werden (75:25, Eintrag 2, Tabelle 4), die Ausbeute dagegen fiel auf 38 % zurück. Selbst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (Eintrag 3) konnte die Ausbeute auf nur 61 % verbessern, bei gleichzeitiger Verschlechterung der Diastereoselektivität.

Tabelle 4. Versuchsergebnisse einer BITIP[a)] katalytisierten asymmetrischen Allylierung von **65a**.



Eintrag	Stannan (R)	Kat	Temp.	*dv* (1'*S*/1'*R*)	Ausbeute [%]
1	Bu (1.2 Äquiv.)	Ti (IV) / (*S*)-BINOL 1 : 1 (10 mol%)	-27 °C	69:31	29 [c)]
2	Bu (2.0 Äquiv.)	Ti (IV) / (*S*)-BINOL 1 : 2 (10 mol%) [b)]	-27 °C	75:25	38 [c)]
3	Bu (4.0 Äquiv.)	Ti (IV) / (*S*)-BINOL 1 : 2 (10 mol%)	RT	70:30	61 [c)]

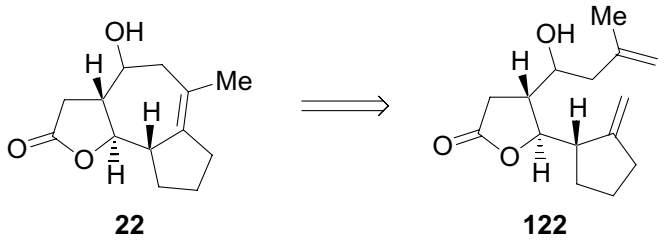
a) BITIP: BINOL/Titan-*iso*-propoxid;[189] b) Zugabe 0.003 Äquiv. CF_3CO_2H; c) Bedingungen: CH_2Cl_2, 4 Å Molsieb.

Ergänzende Untersuchungen zur stereoselektiven Addition von Allylreagenzien an Aldehyde, wie beispielsweise die Allyltitanierung mit chiralen Cyclopentadienyldialkoxyallyltitan-Komplexen,[190] wurden im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr durchgeführt, sind aber Gegenstand anschließender Arbeiten.[191] Zur Synthese aller Allylierungsprodukte wurde nach Auswertung der Versuchsergebnisse aus Reagenzkontrolle und Titan/BINOL-katalysierten Reaktionen die substratkontrollierte Hosomi-Sakurai-Reaktion verwendet.

Die so dargestellten Verbindungen sollten im nächsten Schritt durch eine geeignete Transformation in den ringgeschlossenen tricyclischen Alkohol umgewandelt werden.

4.2.2 Ringschlussreaktionen

Die vom Alkohol **122** ausgehende Synthese des für Guaianolide typischen 5,7,5-tricyclischen Ringsystems erforderte den Aufbau eines siebengliedrigen Ringes unter gleichzeitiger Ausbildung einer tetrasubstituierten Doppelbindung (siehe Schema 37). Die regio- und stereoselektive Konstruktion tetrasubstituierter Olefine ist seit Jahren eine große Herausforderung für synthetisch arbeitende Chemiker. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei prominente Verfahren einer direkten Knüpfung von C=C-Doppelbindungen getestet, die McMurry Reaktion und eine Ruthenium katalysierte Ringschlussmetathese. Im Folgenden soll gezeigt werden, wie sich vor allem die Olefinmetathese hervorragend zur Synthese von **22** nutzen lässt.



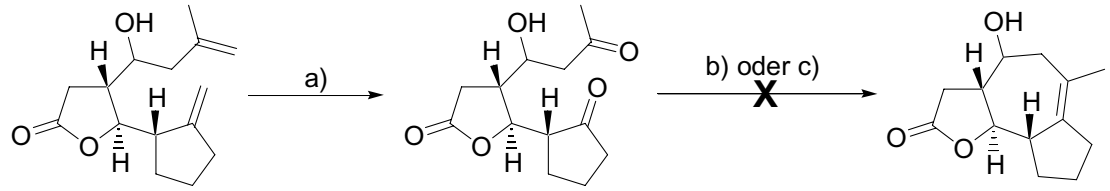
Schema 37. Retrosynthese zum Aufbau des tricyclischen 5,7,5-Ringsystems der Guaianolide.

4.2.2.1 McMurry Reaktion

Anfang der 70er Jahre beschrieben die Arbeitsgruppen von *Mukaiyama*, *Tyrlik* und *McMurry* etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander die reduktive Kupplung von Aldehyden oder Ketonen zu Alkenen mit Hilfe von niedervalentem Titan.[192] Diese nach einem ihrer Entdecker als McMurry-Reaktion bezeichnete reduktive C-C-Verknüpfung hat sich rasch als präparativ wertvolles Instrument zum Aufbau von Cycloalkenen verschiedener Ringgröße durch intramolekularen Ringschluss erwiesen.[193] McMurry-Reaktionen laufen in der Regel zweistufig ab: Der erste Schritt umfasst die Darstellung der niedervalenten Titan-Spezies durch Reduktion von $TiCl_n$ (n = 3, 4) mit einem starken Reduktionsmittel wie KC_8, Zn(Cu) oder $LiAlH_4$, bevor im Anschluss die Umsetzung mit der Carbonylverbindung erfolgt. Ein von *A. Fürstner et al.* weiterentwickeltes Verfahren, die Instant-Methode, verzichtet auf die separate Reduktion.[194] Hierbei nutzt man aus, dass durch Koordination von $TiCl_3$ mit dem Carbonylsubstrat das Redoxpotenzial hinreichend abgesenkt werden kann, so dass eine Re-

duktion zur niedervalenten Titanspezies *in situ* durch schonende Reduktionsmittel wie Zinkstaub möglich ist.[195]

Beide Methoden wurden bei Versuchen des Ringschlusses zu **22** angewandt. Das zur McMurry Kupplung nötige Diketon **130** konnte durch Ozonolyse des Diens **122**, gefolgt von reduktiver Aufarbeitung in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Der Tricyclus **22** konnte jedoch weder unter „Instant-Bedingungen", noch nach vorheriger Reduktion von Ti(III) zur niedervalenten Spezies mit einem Zink-Kupfer-Paar erhalten werden.



122 *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29 **130** **22**

Reagenzien und Bedingungen: a) O_3, DMS (10 Äquiv.), CH_2Cl_2, -78 °C → RT, 3 d, 85 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29; b) $TiCl_3$ (2.0 Äquiv.), Zn (4.0 Äquiv.), THF, Δ, 18 h, Zersetzung; c) $TiCl_3(DME)_{1.5}$ (8.1 Äquiv.), Zn(Cu) (26 Äquiv.), DME, 80 °C, 3 d, Zersetzung.

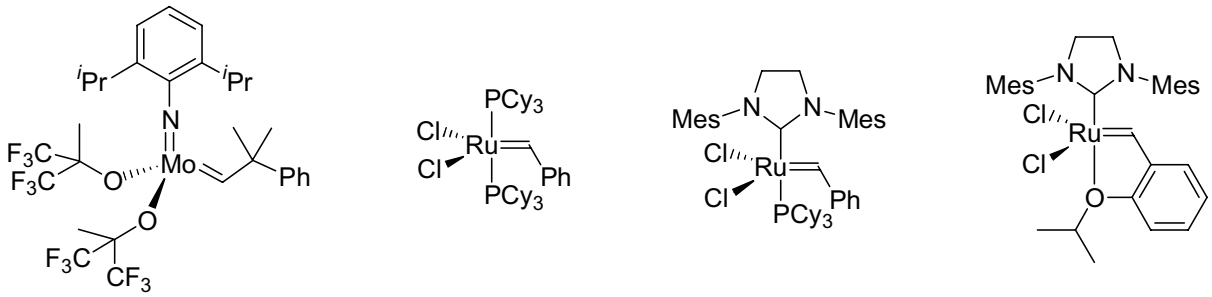
Schema 38. Versuch des Ringschlusses durch eine McMurry-Reaktion des Diketons **130**.

Wahrscheinlich verhindert eine zu hohe Sauerstoff-Funktionalisierung in **130** die Durchführung der Reaktion. Parallel wurde die elegante Möglichkeit zur Knüpfung der tetrasubstituierten Doppelbindung durch Ringschlussmetathese des Vorläufers **122** getestet. Da mit diesem Verfahren eine einfache und sehr effiziente Methode zum Aufbau der 5,7,5-tricyclischen Verbindung **22** gefunden werden konnte, wurde auf weitere Untersuchungen zur McMurry Reaktion verzichtet.

4.2.2.2 Allgemeines zu Ringschlussmetathesen

Wie kaum eine andere Reaktion hat die Olefinmetathese, d.h. der wechselseitige Austausch zweier Alkylidengruppen, als vielseitig verwendbare Methode einer C-C-Bindungsknüpfung in den letzten Jahren die organische Synthesechemie dominiert. Vor allem der Entwicklung strukturell einheitlicher, definierter Metallalkyliden-Komplexe mit hoher Stabilität, Aktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ist es zu verdanken, dass viele neue Anwendungsgebiete erschlossen werden konnten.[196] Schema 39 zeigt die derzeit wichtigsten Kata-

lysator-Komplexe, die formal alle Präkatalysatoren darstellen. Die Anfang der 90er Jahre von *R. R. Schrock* und Mitarbeitern entwickelten Molybdän-Komplexe vom Typ **131** sind zwar höchst luft- und feuchtigkeitsempfindlich, besitzen aber eine hohen Reaktivität auch gegenüber sterisch anspruchsvollen Substraten.[120a] Der Einsatz von Rutheniumalkyliden-Katalysatoren geht insbesondere auf Arbeiten von *R. H. Grubbs et al.* zurück. Sie zeichnen sich durch verbesserte Toleranz in Bezug auf viele funktionelle Gruppen und durch erhöhte Stabilität aus. Einer der ersten Ruthenium-Katalysatoren für Metathesereaktionen war **132**, der noch immer breite Anwendung bei diversen Prozessen findet.[121b, 122c] Die Weiterentwicklungen mit heteroleptischen *N*-heterocyclischen Liganden (NHC-Liganden) **95**[197] und **133**[198] (und Derivate davon) zeichnen sich durch nochmals gesteigerte Stabilität gegenüber Sauerstoff, Feuchtigkeit und Verunreinigungen, sowie eine den Molybdänalkyliden-Komplexen vergleichbare Aktivität aus. Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind unter anderem recyclebare Metathesekatalysatoren[199] und chirale Derivate für die asymmetrische Synthese.[200]

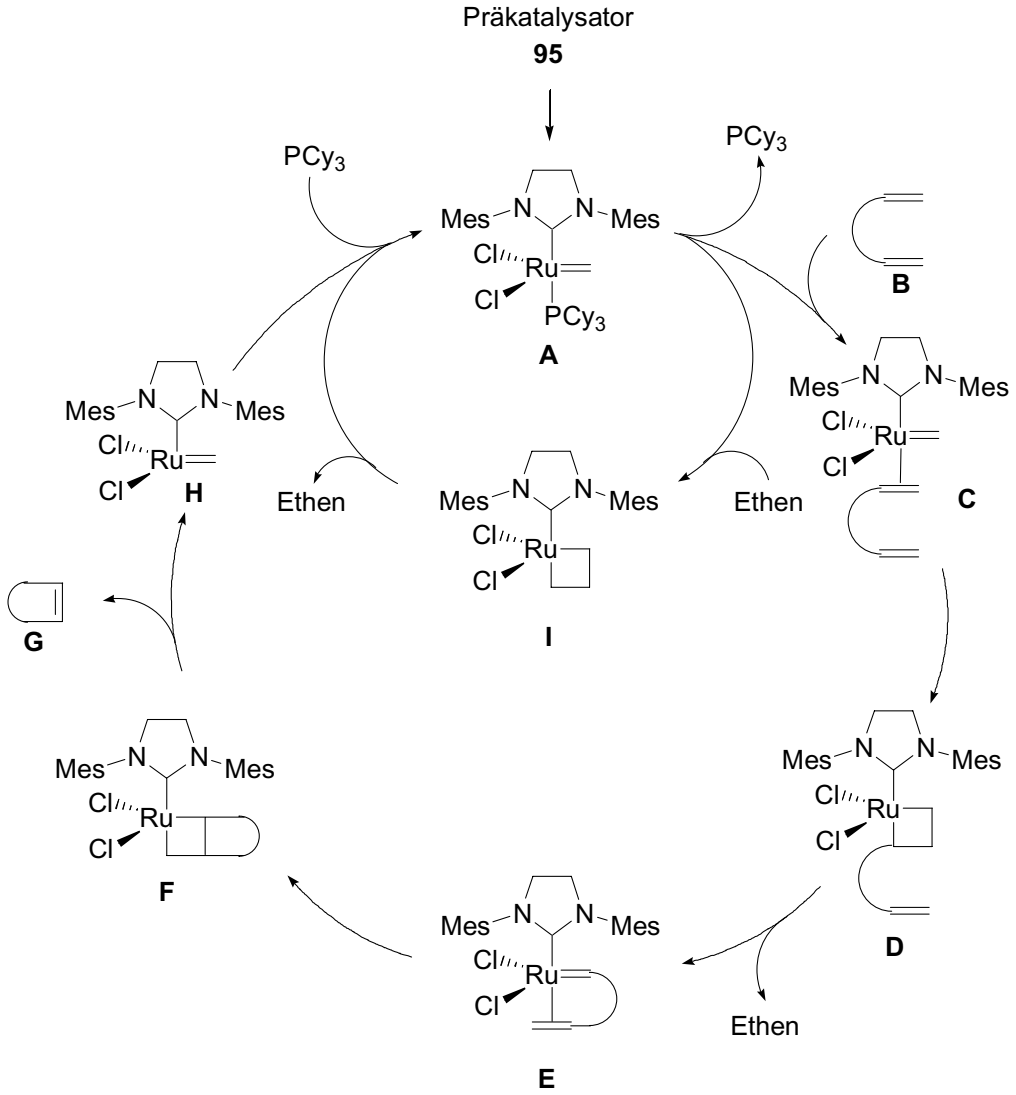


131 Schrock 1990 | **132** Grubbs 1995 | **95** Grubbs 1999 | **133** Hoveyda, Blechert 2000

Schema 39. Wichtige Olefin-Metathesekatalysatoren.

Die Fortschritte im Katalysatordesign waren erst nach Aufklärung des Reaktionsmechanismus möglich, da nur so die strukturellen und elektronischen Eigenschaften von Katalysatoren optimiert werden konnten. *Y. Chauvin* legte bereits 1971 den Grundstein zur Aufklärung des mechanistischen Ablaufs der Metathesereaktion,[201] der heute dank weiterführender experimenteller Beobachtungen und theoretischer Berechnungen allgemein anerkannt ist.[202] Alle beteiligten Einzelschritte sind prinzipiell reversibel. Es wurde nachgewiesen, dass ein dissoziativer Mechanismus sich für 95 % des beobachteten Turnovers verantwortlich zeigt.[203]

Demnach bildet sich nach Dissoziation der PCy_3-Gruppe aus **A** intermediär ein 14-Elektronenkomplex an dessen freie Koordinationsstelle sich das Dien **B** anlagert (Schema 40). Nach [2 + 2]-Cycloaddition des 16-Elektronenkomplexes **C** zerfällt das Metallacyclobutan **D** in einer anschließenden Cycloreversion unter Freisetzung von Ethen zu **E**, welches nach wiederholter Cycloaddition zu **F** unter Abgabe des cyclisierten Produkts **G** zum 14-Elektronenkomplex **H** reagiert. Dieser nimmt nach der Bindung von PCy_3 erneut am Katalysecyclus teil.



Schema 40. Katalysecyclus der Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**95**).

Mit Hilfe dieses Katalyseschemas werden auch die Vorteile von NHC-Liganden ersichtlich:[204] Im Vergleich zu Phosphinen sind sie weitaus stärkere σ-Donoren und gleichzeitig schlechtere π-Akzeptoren, was zu einer leichteren Abspaltung von PCy_3 (vgl. Schema 40)

führt. Außerdem werden durch sterische Abschirmung mit Hilfe der großen Mesitylreste und durch die Eigenschaft als Elektronendonor die elektronenarmen Intermediate (vgl. **D**, **F**, **H, I**) stabilisiert. Unimolekulare Zersetzungsprozesse des Methylidenkomplexes **A** sind zwar bei **95** immer noch zu beobachten, verlaufen aber, verglichen mit **132**, mit ungleich geringerer Geschwindigkeit ab.[205] Substituiert man hingegen auch die verbliebene PCy_3-Gruppe von **95**, so weist der homoleptische Rutheniumkomplex mit zwei NHC-Liganden eine zu große Stabilität und damit geringere Reaktivität auf.[206]

Generell ist zu bemerken, dass es *den* universell einsetzbaren Katalysator für Metathesereaktionen (noch) nicht gibt. Während die Phosphin-freien Carbene vom Typ **133** bei Kreuzmetathesen mit elektronenarmen Alkenen sehr gute Ergebnisse bringen, zeigen sie beim Aufbau tetrasubstituierter Doppelbindungen weniger Reaktivität als die Grubbs Katalysatoren der zweiten Generation (**95**). Beispiele einer Ringschlussmetathese (RCM) zu tetrasubstituierten Olefinen beschränken sich meist auf geminal disubstituierte Startmaterialien, deren Cyclisierung durch den Thorpe-Ingold-Effekt erleichtert ist.[207, 208] Anwendungen derartiger RCM in der Naturstoffsynthese ist bei weitem seltener.[209]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Substrate, Katalysatoren und Bedingungen getestet, um einen Ringschluss des Diens **122** zum tricyclischen tetrasubstituierten Alken **22** zu erreichen. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Ringschlussmetathese unter konventionellen Bedingungen sowie Experimente in der Mikrowelle diskutiert.

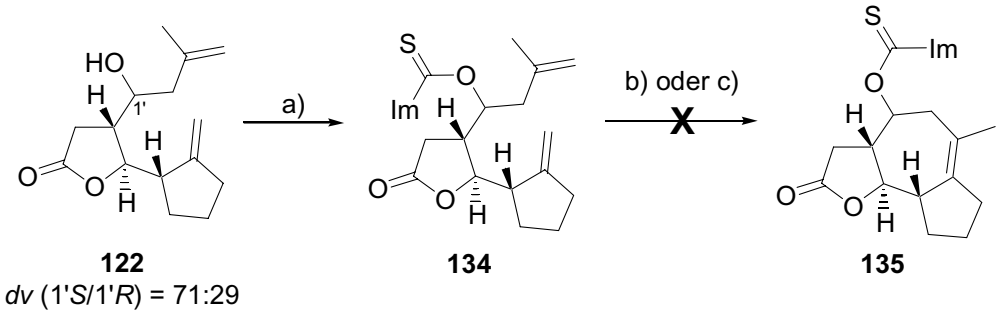
4.2.2.3 Konventionelle Ringschlussmetathese

Funktionelle Gruppen können einen beträchtlichen Einfluss auf die Aktivität von Metathese-Katalysatoren ausüben. So wirkt sich die Anwesenheit freier OH-Gruppen vor allem bei der Verwendung der Molybdän-haltigen Schrock-Katalysatoren vielfach negativ auf den Verlauf einer Metathese aus.[210] Es sind jedoch auch Beispiele bekannt, in denen Olefinmetathesereaktionen in Gegenwart freier Hydroxygruppen durchgeführt werden konnten und teilweise sogar ein aktivierender Effekt beobachtet wurde.[211]

Bei anfänglichen Versuchen einer RCM der ungeschützten Substrate (*ent*)-**121** und (*ent*)-**122** mit den Rutheniumalkyliden-Komplexen **95** bzw. **133** konnten allerdings weder das tri- noch das tetrasubstituierte Cycloolefin erhalten werden. Um eine mögliche Deaktivierung der Katalysatoren durch Koordination an das Lacton auszuschließen, wurde eine katalytische Menge $Ti(O^iPr)_4$ zugegeben, was ohne Erfolg blieb. Die Zugabe einer Lewis-Säure sollte nach *A.*

Fürstner et al. eine eventuelle Chelatisierung des Rutheniumcarbens an die Estergruppe verhindern.[212]

Im Rahmen einer Umfunktionalisierung der Hydroxygruppe spielte anfangs die Überlegung eine Rolle, den Alkohol **122** schon auf dieser Stufe zu desoxygenieren. Eine Überführung des Alkohols **122** in die entsprechende Imidazolcarbothionsäure **134** gelang in sehr guten Ausbeuten (Schema 41). Eine anschließende Reduktion mit AIBN und Bu_3SnH endete jedoch in einer Radikalcyclisierung und nicht im gewünschten desoxygenierten Produkt (siehe Schema 43, Seite 67). Weiterhin wurde versucht **134** einer Ringschlussmetathese zu unterziehen. Mit **135** stünde so ein geeigneter Vorläufer für eine radikalische Desoxygenierung zur Verfügung, wie sie im Rahmen der Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin im Anschluss an die Metathese ohnehin durchgeführt wurde (siehe Schema 44, Seite 68).



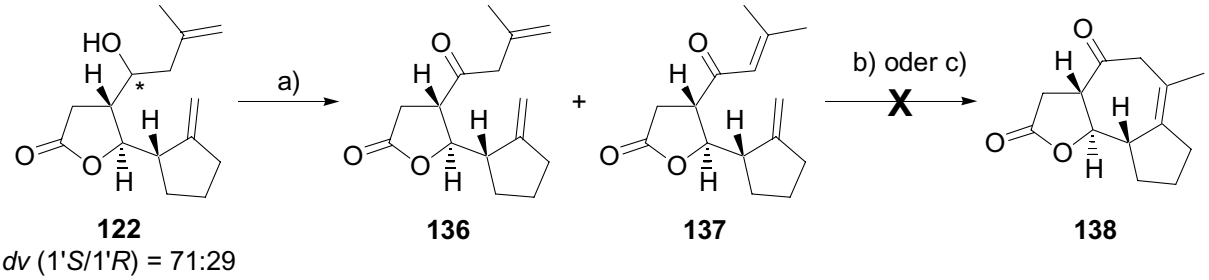
Reagenzien und Bedingungen: a) Thiocarbonyldiimidazol (**108**, 3.5 Äquiv.), DMAP (0.2 Äquiv.), CH_2Cl_2, RT, 22 h, 98 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29; b) **95** (10 mol%), Toluol, 80 °C, 5 d; c) **133** (20 mol%), Toluol, 80 °C, 6 d.

Schema 41. Metatheseversuche mit Imidazolcarbothionsäure **134**.

Doch weder der Grubbs Katalysator der zweiten Generation **95**, noch der Phosphin-freie Rutheniumkomplex **133** waren in der Lage den Ringschluss zu **135** zu katalysieren. Auch konnte kein Startmaterial **134** zurück gewonnen werden und man erhielt nur nicht weiter charakterisierte Zersetzungsprodukte.

Alternativ wurde eine RCM nach Oxidation des Alkohols **122** zum Keton **136** in Erwägung gezogen (Schema 42). Von den getesteten Oxidationsverfahren stellte sich das Dess-Martin Periodinan[213] als Methode der Wahl heraus, da der Anteil der durch Doppelbindungsisomerisierung entstandenen, konjugierten Verbindung **137** bei einer Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat und Natriumacetat als Puffer[214] annähernd 40 % betrug (Gesamtausbeute 74 %). Die mildere Dess-Martin Oxidation hingegen ergab bei 0 °C einen 10 %igen Anteil an **137**, allerdings bei einer Gesamtausbeute von nur 40 %. Führte man die Oxidation mit Perio-

dinan bei Raumtemperatur durch, so betrug der Anteil an **137** zwar 28 %, die Gesamtausbeute konnte aber auf 88 % gesteigert werden. Die Polarität der beiden Strukturisomere ist sehr ähnlich, so dass sie nicht durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten und als Gemisch in der Metathesereaktion eingesetzt wurden.



Reagenzien und Bedingungen: a) Dess-Martin Periodinan (2.4 Äquiv.); $Na_2S_2O_3$, 64 % **136** und 24 % **137**; b) **95** (15 mol%), Benzol, Δ, 3.5 d, 91 % **137**; c) **133** (25 mol%), Toluol, 80 °C, 7 d, 45 % **137**.

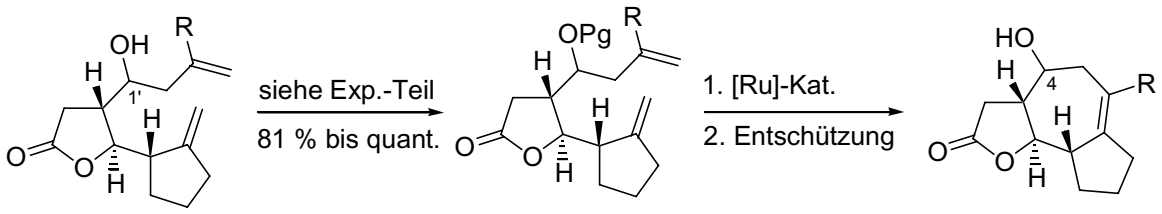
Schema 42. Oxidation des Alkohols **122** und Versuch der Ringschlussmetathese.

Weder mit **95**, noch mit **133** als jeweils eingesetztem Katalysator konnte das Metatheseprodukt **138** erhalten werden. In beiden Fällen wurde eine Isomerisierung der Doppelbindung des Homoallylanteils von **136** hin zur dreifach substituierten und konjugierten allylischen Doppelbindung (vgl. **137**) beobachtet. Die Isomerisierung als Nebenreaktion bei unreaktiven Substraten ist insbesondere mit dem aktivierten Grubbs-Katalysators **95** bekannt,[215] was hier eindrucksvoll durch fast quantitative Isomerisierung von **136** zu **137** bestätigt werden konnte.

Im Anschluss an die erfolglosen Versuche einer RCM nach Umfunktionalisierung der Hydroxygruppe wurde die Alkoholfunktion von **121** und **122** geschützt. Dabei wurde auf Trialkylsilylschutzgruppen zurückgegriffen, die allesamt in guten Ausbeuten einführbar waren (Tabelle 5). Erste Versuche mit den TMS-geschützten Verbindungen **139** und **140** zeigten während der Metathese teilweise Entschützung, so dass auf die Triethyl-substituierten Derivate ausgewichen wurde, die eine genügend hohe Stabilität zur Durchführung von Metathesereaktionen aufwiesen.

Zur Optimierung der Ringschlussmetathese wurden die folgenden Reaktionsparameter variiert: Katalysator, Temperatur, (Schutzgas)Atmosphäre und Reaktionsdauer. Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Übersicht über konventionelle Ringschlussmetathesen.[a)]



121: R = H
122: R = Me

139: R = H, Pg = TMS
140: R = Me, Pg = TMS
141: R = Me, Pg = TES

142: R = H
22: R = Me

Eintrag	Substrat *dv* [b)]	Katalysator	Zeit	Entschützung	Produkt 4*S*/4*R*	Ausbeute [%]
1	**139** 80:20	**133** (10 mol%), N_2-Atmosphäre	6 d	HCl	**142** 80:20	28 [c)]
2	(*ent*)-**140** 29:71	**133** (10 mol%), N_2-Atmosphäre	6 d	HCl	(*ent*)-**22** 29:71	48 [d)]
3	(*ent*)-**140** 29:71	**133** (10 mol%), Ethen-Atmosphäre	20 d	Bu_4NF	-	- [e)]
4	**141** 71:29	**95** (10 mol%), N_2-Atmosphäre	1 d	Bu_4NF	**22** 70:30	35 [d, f)]
5	**141** 71:29	**95** (22.5 mol%), N_2-Durchleitung	7 d	Bu_4NF	**22** 71:29	82 [d)]
6	**141** 71:29	**95** (15 mol%), N_2- Durchleitung	1 d	Bu_4NF	**22** 71:29	80 [d)]
7	**141** 71:29	**95** (10 mol%), N_2- Durchleitung	1 d	Bu_4NF	**22** 71:29	66 [d, g)]
8	**141** 71:29	**95** (5 mol%), N_2- Durchleitung	1 d	Bu_4NF	**22** 72:28	49 [d, h)]

a) „konventionell“ bezieht sich auf die herkömmliche Heizmethode (z.B. Ölbad) im Gegensatz zur Mikrowellenheizung; b) Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf 1'*S*/1'*R*; c) Reaktion in siedenden Dichlormethan; d) Reaktion in abs. Toluol bei 80 °C; e) 95 % des eingesetzten (*ent*)-**122** reisoliert; f) 65 % entschütztes Edukt **122** reisoliert; g) 9 % entschütztes Edukt **122** reisoliert; h) 23 % entschütztes Edukt **122** reisoliert.

Das Diastereomerenverhältnis änderte sich während der Reaktion nicht. Mit wasserfreiem Toluol als Lösungsmittel wurden im Einklang mit publizierten Ergebnissen von RCM-Reaktionen die besten Ergebnisse erhalten.[209] Im Gegensatz zu siedendem Dichlormethan ist hier eine Reaktion bei konstant 80 °C möglich, was sich in einer weit höheren Ausbeute niederschlägt: Selbst die einfachere RCM zum trisubstituierten Alken **142** konnte mit dem Phosphin-freien Rutheniumkomplex **133** in Dichlormethan (40 °C) im Vergleich zur

Darstellung des tetrasubstituierten (*ent*)-**22** bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen in nur etwa der Hälfte der Ausbeute erzielt werden (vgl. Eintrag 1 und 2).
Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers von **142** konnte rückwirkend für den stereochemischen Ablauf der Sakurai-Allylierung gezeigt werden, dass das Hauptprodukt aus einem Felkin-Anh-Angriff hervorgeht (vgl. Tabelle 3, Seite 47).

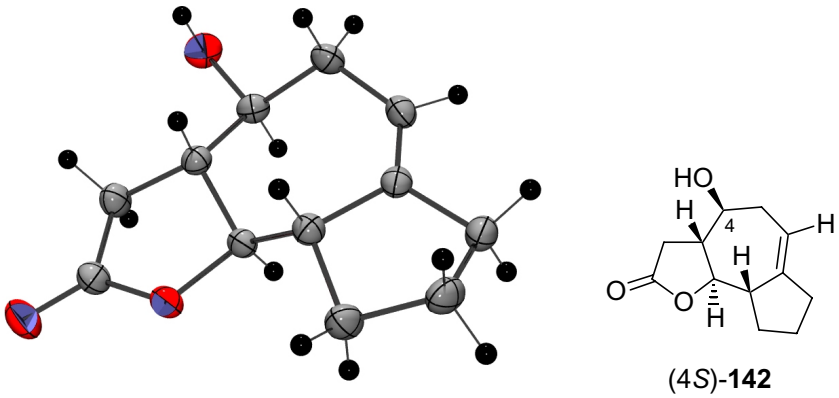


Abbildung 8. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers (4*S*)-**142** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

Ein positiver Einfluss einer Ethen-Atmosphäre auf die intramolekulare Enin-Metathese terminaler Alkine wurde erstmal von *M. Mori et al.* beschrieben. Mittlerweile sind auch bei Kreuzmetathesen eindrucksvolle Ausbeutesteigerungen durch Zugabe von Ethen bekannt geworden.[216] Die Anwendung ähnlicher Bedingungen (Eintrag 3) bei der Ringschlussmetathese von (*ent*)-**140** brachte jedoch nicht den erhofften Erfolg. Im Gegenteil: Auch nach 20 tägiger Reaktionsdauer bei 80 °C konnte kein Umsatz festgestellt werden, und man erhielt nach Entschützung mit Bu_4NF den Alkohol **122** fast quantitativ zurück.
Diese Ergebnisse zeigten, dass Ethen die Reaktion verlangsamt oder sogar vollständig inhibiert. Tatsächlich konnten erheblich bessere Ausbeuten erzielt werden, wenn während der Reaktion mit Hilfe einer Kanüle konstant Stickstoff durch die Reaktionslösung durchgeleitet wurde. Vorstellbar wäre, dass dadurch während der Metathesereaktion entstehendes Ethen aus der Lösung vertrieben wird und somit nicht mehr für eine [2 + 2]-Cycloaddition mit dem Rutheniummethylidenkomplex (vgl. **I**, Schema 40) zur Verfügung steht (so genannter nichtproduktiver Prozess). Ein Vergleich der RCM mit 10 mol% Katalysatorbeladung einerseits unter Stickstoff*atmosphäre* (35 %, Eintrag 4) und andererseits mit Stickstoff*durchleitung* (66 %, Eintrag 7) bei ansonst gleichen Reaktionsbedingungen verdeutlicht diesen Effekt.

Mit dieser neuen Technik in Händen wurden nun Versuche zur Optimierung bezüglich der Reaktionszeit und der Katalysatorkonzentration unternommen. Eine Gegenüberstellung der Resultate einer intramolekularen Metathese von **141** bei einer Reaktionsdauer von sieben Tagen (22.5 mol% **95**, 82 % Ausbeute, Eintrag 5) und einem Tag (15 mol% **95**, 80 % Ausbeute, Eintrag 6) veranschaulicht, dass eine über 24 h hinausgehende Reaktionsdauer nicht von Nutzen ist. Anscheinend nimmt mit fortschreitender Reaktionszeit die thermolytische Zersetzung des Katalysator rasch zu, so dass sich der Anteil an katalytisch aktivem Rutheniummethylidenkomplex entsprechend schnell verringert.[217]
Analysiert man die Versuchsergebnisse bei variierender Katalysatorkonzentration (Eintrag 6-8) und beachtet man, dass der Einfluss der Entschützung mit Bu_4NF im Anschluss an die Metathesereaktion auf die Gesamtausbeute zu vernachlässigen ist,[218] erkennt man für diesen Konzentrationsbereich eine annähernd lineare Korrelation zwischen isolierter Ausbeute und Katalysatorbeladung. Offenbar spielt auch hier die thermolytische Zersetzung eine maßgebliche Rolle, so dass jedes Katalysatormolekül unabhängig von der Katalysatorgesamtkonzentration stets die ungefähr gleiche Anzahl von Cyclen durchläuft, bevor es durch unimolekularen Zerfall katalytisch inaktiv wird.[205]

Die zum Aufbau tetrasubstituierter Olefine nötige hohe Reaktionstemperatur führt also zwangsläufig zu einer beschleunigten Zersetzung des Katalysators und damit zu geringeren Ausbeuten. Das nächste Kapitel widmet sich einem eleganten und effektiven Ansatz, die thermische Instabilität der Metathesekatalysatoren als limitierender Faktor einer RCM zu umgehen: Die Reaktionsdurchführung in der Mikrowelle.

4.2.2.4 Mikrowellenreaktionen

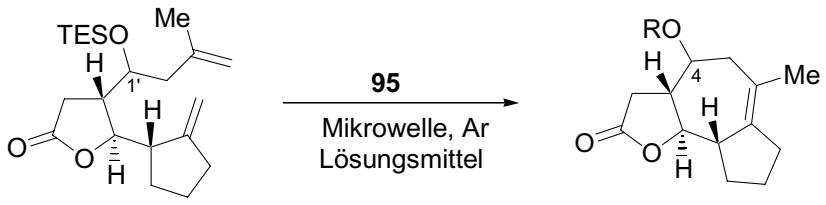
Nachdem bereits 1954 der erste Mikrowellenofen für den Haushaltsgebrauch auf den Markt kam, dauerte es immerhin über drei Jahrzehnte, bis Anwendungen der Mikrowellenbestrahlung in der organischen Synthese publiziert wurden.[219] Mittlerweile hat sich diese Technik bei vielen verschiedenen Reaktionen etabliert und man erhielt im Vergleich zu konventionellen Heizmethoden wiederholt signifikant bessere Ausbeuten.[220] Die anfänglich als Grund angegebenen spekulativen nichtthermischen Mikrowelleneffekte konnten nicht nachgewiesen werden und man führt inzwischen die Ausbeutesteigerungen auf das extrem schnelle Aufheizen durch direkten Energietransfer in das Reaktionsmedium zurück.[221] Bei der Bestrahlung mit Mikrowellen haben Moleküle mit permanenten Dipolmoment die Fähigkeit, die elektromagnetische Energie zu absorbieren. Werden Dipole einem externen elektrischen Feld ausgesetzt, so versuchen sie sich durch Rotation dem Feld anzugleichen. Die Frequenz der Mikrowelle ist nun so abgestimmt, dass sie einerseits zu hoch ist, um die Moleküle in Phase rotieren zu lassen, was in nur geringer Energieaufnahme resultieren würde. Andererseits sind die angewandten Mikrowellen auch nicht zu hochfrequent, da sonst die Dipole nicht genügend Zeit hätten, auf das oszillierende Feld zu reagieren. Es kommt also zu einer Phasendifferenz zwischen der Orientierung des Feldes und der des Dipols, welche zu einem Energieverlust des Dipols durch Reibung und Kollisionen mit anderen Molekülen führt und daher ausschlaggebend für das dielektrische Heizen ist.[220b]

Die Anwendung der Mikrowellenbestrahlung für Ringschlussmetathesereaktionen ist ein noch sehr junges Forschungsgebiet. Doch gerade die Anfälligkeit der Grubbs-Katalysatoren für thermische Zersetzung bei höheren Reaktionstemperaturen prädestiniert dieses Reaktionssystem für den Einsatz der Mikrowellentechnik. Mit ihr können so genannte Wandeffekte verhindert werden und man erreicht eine homogene schnelle Erwärmung der Reaktionslösung. In der Tat konnte der Umsatz von Metathesereaktionen u. a. in flüssiger Phase, von polymergebundenen Olefinen bzw. Rutheniumkatalysatoren und bei Domino-Reaktionen durch Mikrowellenbestrahlung erheblich verbessert werden.[222]

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Mikrowellenexperimente wurden in einem Mikrowellenofen mit fokussierter Strahlung (max. 300 W, Arbeitsfrequenz 2.45 GHz) und in offenen Reaktionsgefäßen mit aufgesetztem Rückflusskühler durchgeführt. Um auf eine externe Rührvorrichtung verzichten zu können und gleichzeitig eine inerte Schutzgasatmosphäre herzustellen, wurde während der Reaktion langsam Argon über einen

Teflonschlauch eingeleitet. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Ergebnisse der RCM von **141** unter Mikrowellenbestrahlung.



141
dv (1'*S*/1'*R*) = 71:29

22: R = H
143: R = TES

Eintrag	Katalysator-Beladung	Reaktionsbedingungen	Entschützung	Produkt *dv* [a]	Ausbeute [%]
1	10 mol% [b]	CH_2Cl_2, 300 W, 1.25 h	-	**143** 68:32	27 [c]
2	10 mol% [b]	Mesitylen, 300 W, 1.25 h	-	**143** 71:29	81 [c]
3	10 mol%	Toluol, 225 W, 2.5 h	-	**143** 72:28	63 [d]
4	5 mol%	Toluol, 300 W, 1.0 h	-	**143** 70:30	54 [c]
5	10 mol% [b]	Toluol, 300 W, 1.25 h	Bu_4NF	**22** 72:28	82 [e]
6	15 mol%	Toluol, 300 W, 1.25 h	Bu_4NF	**22** 72:28	98

a) Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf 4*S*/4*R*; b) Konstante Katalysatorzugabe per Spritzenpumpe als Lösung in CH_2Cl_2; c) Bestimmt durch NMR-Messung; d) Bestimmt mittels Gaschromatographie; e) Rest des nicht umgesetzten, entschützten **122** konnte reisoliert werden.

Insgesamt ist gegenüber der konventionellen Reaktionsführung (Tabelle 5) eine beträchtliche Ausbeutesteigerung bei kürzeren Reaktionszeiten zu beobachten, wobei auch hier das Diastereomerenverhältnis von Edukt und Produkt innerhalb der Fehlergrenzen identisch blieb. Die ersten Mikrowellenversuche zielten darauf ab, ein geeignetes Lösungsmittel zu finden. Während sich Dichlormethan als ungünstig erwies (Eintrag 1, Tabelle 6), konnte in Mesitylen und Toluol die Ausbeute auf über 80 % gesteigert werden (10 mol% **95**, Eintrag 2 und 5). Die Aufheizraten beider Lösungsmittel ohne den Zusatz von Katalysator und Startmaterial sind dank kleinem Dipolmoment sehr gering. Bei Durchführung in Anwesenheit beider

Reagenzien wird jedoch schnell ein Temperaturmaximum von gemessenen 109 °C erreicht, was für eine Energieabsorption seitens der Reaktionspartner spricht. Aus Gründen der einfacheren Entfernung wurde im Folgenden Toluol als Lösungsmittel eingesetzt.

Auch die Leistung der eingestrahlten Mikrowellen hat einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf, ersichtlich aus einem Abfall der Ausbeute bei einer Reduktion von 300 W (82 %, Eintrag 5) auf 225 W (63 %, Eintrag 3).

Trotz der bekannten Schwierigkeiten beim Aufbau tetrasubstituierter Doppelbindungen konnte mit Hilfe der Mikrowellenbestrahlung eine Ringschlussmetathese zum tetrasubstituierten Alken **22** mit einer isolierten Ausbeute von 98 % durchgeführt werden (Eintrag 6). Dies übersteigt bei weitem die Effizienz bisher bekannter RCM zu hochsubstituierten Cycloalkenen. Zwar benötigt man zur Durchführung eine Katalysatorkonzentration an **95** von 15 mol%, was jedoch im allgemein verwendeten Konzentrationsbereich für derartige Transformationen liegt.[209]

Analog zu den konventionellen Versuchen korreliert die Ausbeute mit der relativen Menge an eingesetztem Rutheniumalkylidenkomplex **95**: 5 mol% **95** ergeben 54 % Metatheseprodukt (Eintrag 4) und 10 mol% bzw. 15 mol% nach Entschützung 82 % bzw. 98 % an **22**. Ein thermolytischer Zerfall des Katalysators ist also auch hier maßgeblich ausschlaggebend für schlechtere Ausbeuten bei geringerer Katalysatorkonzentration, zumal bei allen Experimenten keine Zersetzung des Startmaterials festgestellt wurde und nicht umgesetztes **141** nach der Reaktion verblieb.

Gaschromatographische Untersuchungen des Umsatzverlaufes zeigten, dass bei der intramolekularen Metathese des Diens **141** der Anteil an katalytisch aktivem Grubbs-Katalysator **95** innerhalb von 30 Minuten praktisch gegen Null gehen muss. Abbildung 9 zeigt den zeitlichen Verlauf der Ringschlussmetathese von **141**, bei der die Katalysatorkonzentration um jeweils 5 mol% in drei Stufen bis zu einer Endkonzentration von 15 mol% erhöht wurde. Nach jeder Zugabe wurde die Mikrowellenreaktion für mindestens 60 Minuten fortgesetzt und der Anteil an Produkt **143** bzw. Edukt **141** in halbstündigem Abstand gaschromatographisch bestimmt. Man stellte fest, dass innerhalb von 30 Minuten nach Zusatz von **95** jeweils ein neues Plateau erreicht wird (44 % bei 5 mol% **95**, 73 % bei 10 mol% **95**).[223] Der Umsatz blieb dann aber mit der Zeit konstant und stieg erst wieder nach erneuter Katalysatorzugabe an. Das Umsatzmaximum von 100 % wurde innerhalb von 30 Minuten nach der letzten Katalysatorzugabe, also bei einer Gesamtkonzentration von 15 mol% erreicht.

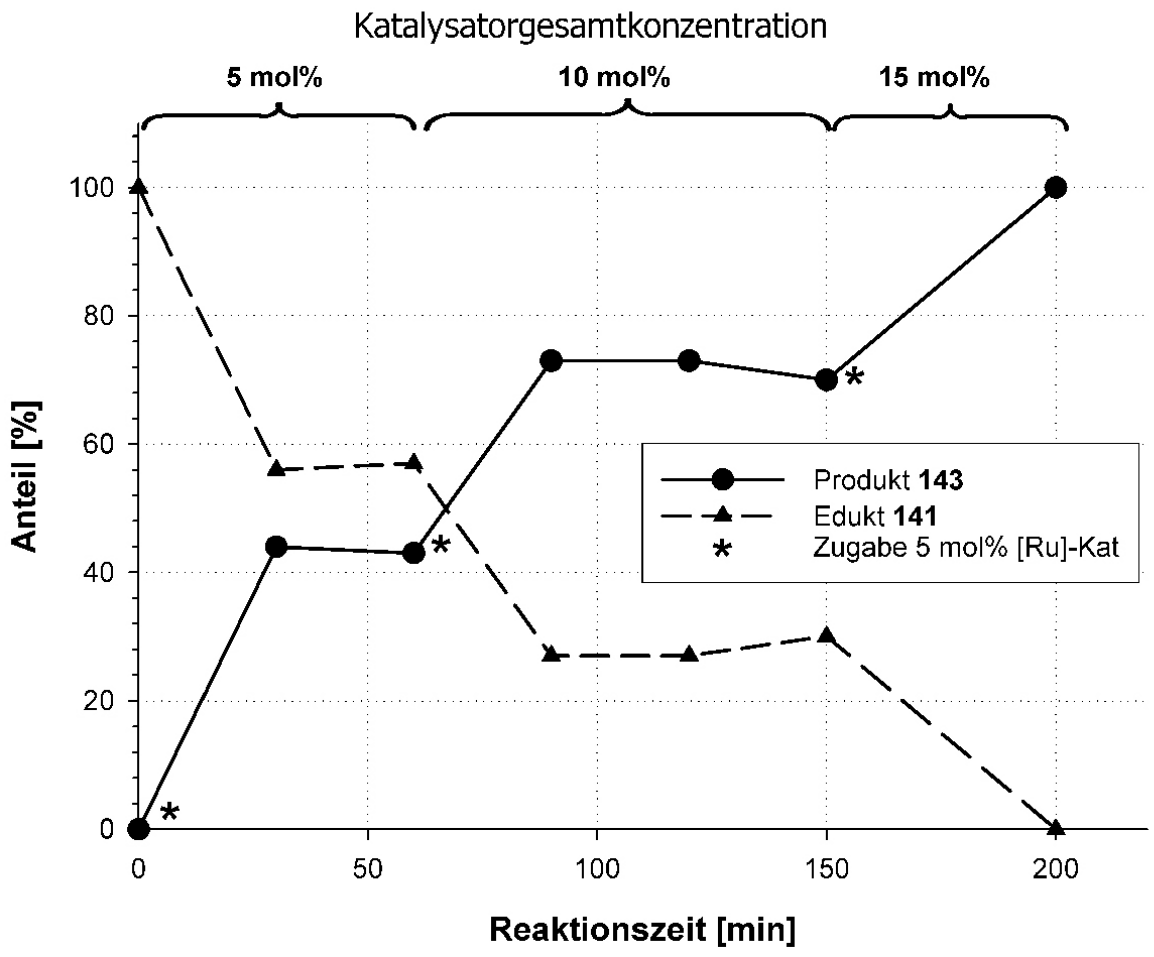


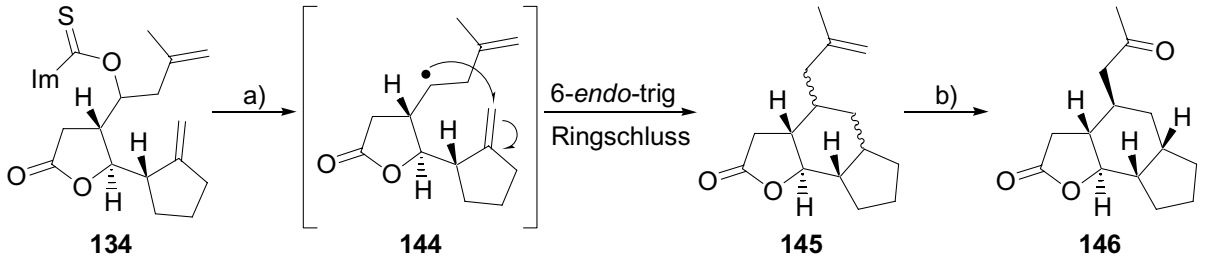
Abbildung 9. Zeitlicher Verlauf der RCM bei Mikrowellenbestrahlung und ansteigender Katalysatorkonzentration.

Hier offenbart sich nun der Vorteil des dielektrischen Heizens über Mikrowellen: Mit Hilfe dieser Technik kann die zur Reaktion nötige hohe Temperatur schnell und homogen erreicht werden, so dass zwar noch immer Zersetzungsprozesse des Katalysators stattfinden, jedoch genügend Zeit und Energie für eine erfolgreiche Metathese zur Verfügung stehen.

Der hydroxysubstituierte 5,7,5-Tricyclus **22** diente nun als Ausgangssubstanz für beide anvisierten Modellstudien. Behält man die Hydroxygruppe an 4-Position bei, so lässt sich nach α-Methylenierung das zu Ixerin Y verwandte Syntheseziel **25** aufbauen (Kapitel 4.3). Der folgende Abschnitt widmet sich der Fortsetzung der Modellstudie Arglabin, die als nächsten Schritt eine Entfernung der Alkoholfunktion erforderlich machte.

4.2.3 Desoxygenierung

Bei den ersten Desoxygenierungsexperimenten des Metatheseproduktes **22** wurde die klassische Barton-McCombie Methode angewandt.[149] Doch die dreistufige Sequenz aus Deprotonierung mit Natriumhydrid und Addition von Schwefelkohlenstoff, Methylierung und radikalischer Reduktion mit Tributylzinnhydrid führte nicht zum Erfolg und endete in Zersetzung des Startmaterials. Im Anschluss wurde versucht, schon vor der Metathese die Alkoholgruppe reduktiv zu entfernen, um feststellen zu können, ob ohne die Hydroxyfunktionalität eine effizientere Metathese möglich wäre. Nach guten Resultaten bei Desoxygenierungsreaktionen der sekundären Hydroxygruppe von Eudesmanolidderivaten mit der von *J. Rasmussen et al.*[153b] modifizierten Variante (Schema 29), konnte auch eine Überführung des Alkohols **122** in die Imidazolcarbothionsäure **134** in guten Ausbeuten bewerkstelligt werden (Schema 41). Eine sich daran anschließende Umsetzung mit AIBN und Tributylzinnhydrid lieferte jedoch nicht das erwartete Produkt, sondern eine zunächst unbekannte Verbindung (Schema 43) als Gemisch von vier Isomeren. Erst nach Ozonolyse des terminalen Alkens **145** und Röntgenstrukturanalyse der Kristalle des erhaltenen Hauptprodukts **146** konnte die Struktur des Hauptisomers von **145** und **146** aufgeklärt werden (Abbildung 10). Man erkennt eine äquatoriale und damit stabilere Ausrichtung des 2-Oxopropylrestes am neu entstandenen Stereozentrum. Das nach Reaktion von **134** mit einem Tributylzinnradikal intermediär entstandene **144** abstrahiert offenbar auch bei einem Überschuss an Bu_3SnH nicht sofort, sondern erst nach einem intramolekularen 6-*endo*-trig Ringschluss ein Wasserstoffatom des Zinnreagenzes unter Darstellung des 12,6-Eudesmanolids **145**.



Reagenzien und Bedingungen: a) AIBN (0.2 Äquiv.), Bu_3SnH (3.5 Äquiv.), Toluol, 90 °C, 12 h, 37 %, Isomerenverhältnis = 60:16:15:9; b) O_3, DMS (6.0 Äquiv.), CH_2Cl_2, -78 °C → RT, 24 h, 69 %, Isomerenverhältnis = 67:16:15:2; Kristallisation des Hauptisomers aus CH_2Cl_2/*n*-Pentan.

Schema 43. Versuch der Desoxygenierung von **134**: Radikalischer 6-*endo*-trig Ringschluss zu **145**.

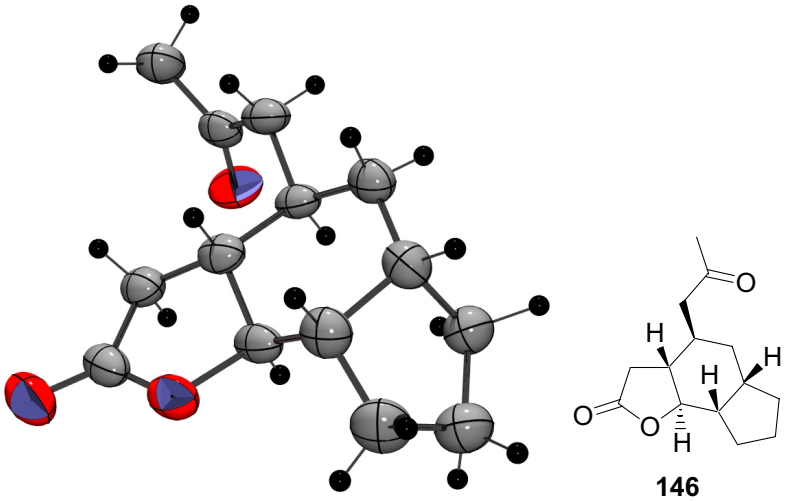
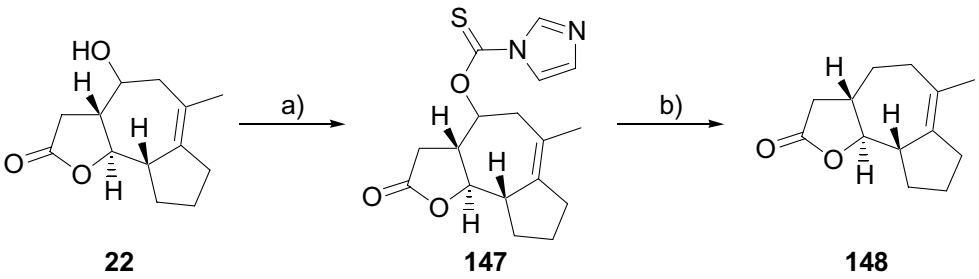


Abbildung 10. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des Hauptisomers von **146** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

Als ideales Substrat für eine Desoxygenierungsreaktion mit den oben genannten Reaktionsbedingungen erwies sich das Metatheseprodukt **22**, dessen Entfernung der Alkoholfunktion in einer zweistufigen Synthese in guten Ausbeuten durchführbar war (Schema 44).



Reagenzien und Bedingungen: a) Thiocarbonyldiimidazol (**108**, 3.5 Äquiv.), DMAP (0.3 Äquiv.), CH_2Cl_2, RT, 2 d, 81 %, *dv* = 71:29; b) AIBN (0.6 Äquiv.), Bu_3SnH (5.2 Äquiv.), Toluol, 90 °C, 4 d, 76 %.

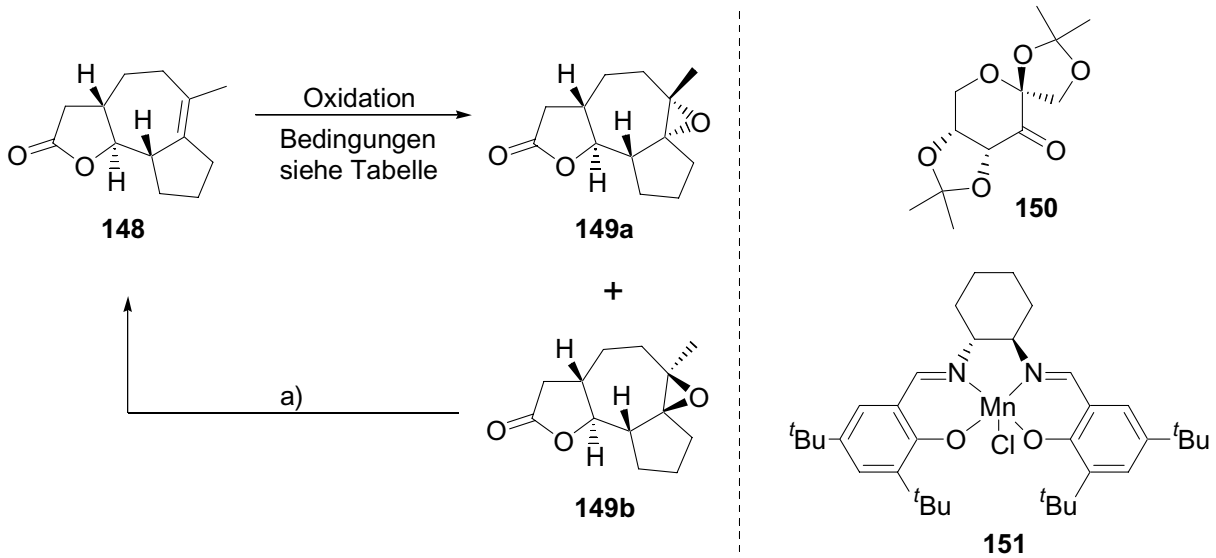
Schema 44. Desoxygenierung des Alkohols **22**.

Vergleicht man das 5,7,5-tricyclische tetrasubstituierte Alken **148** mit dem Arglabin-Mimetikum **21**, so fällt das Fehlen der Epoxidgruppe und der *exo*-Methylengruppe des γ-Butyrolactons auf. Das nächste Kapitel beinhaltet eine Zusammenfassung der Versuche zum Aufbau des Epoxids bevor letztlich die α-Methylenierung diskutiert wird.

4.2.4 Epoxidierung

Zur Epoxidierung von olefinischen Doppelbindungen stehen dem Chemiker eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung,[224] darunter auch etliche hochselektive, asymmetrische Varianten wie beispielsweise die Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen,[225] der Einsatz chiraler Mangan-Salen-Komplexe oder Ketone,[226] sowie die selektive Überführung von Enonen bzw. Aldehyden in ihre Oxiranderivate.[227] In Bezug auf Arglabin galt es, das Epoxid diastereoselektiv einzuführen, so dass für die Oxidation der tetrasubstituierten Doppelbindung in **148** auch chirale Epoxidierungsreagenzien getestet wurden (Tabelle 7).

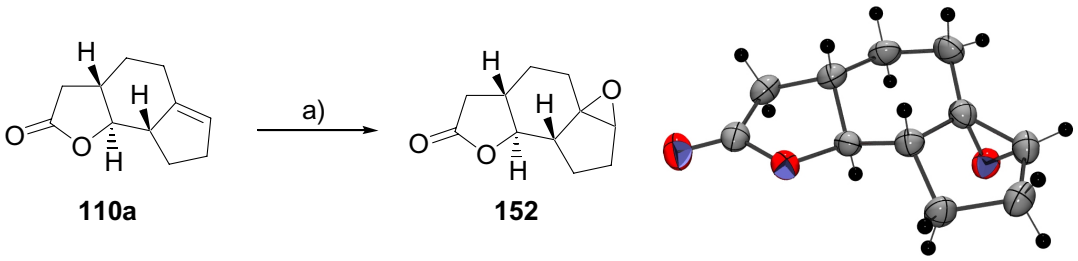
Tabelle 7. Epoxidierung des Alkens **148**.



Eintrag	Oxidationsmethode	*dv* (149a:149b)	Ausbeute [%]
1	Dimethyldioxiran (Überschuss)[228], Aceton	37:63	quantitativ
2	*m*-CPBA (1.7 Äquiv.), CH_2Cl_2	52:48	quantitativ
3	**150** (3.0 Äquiv.), Oxone™ (5.0 Äquiv.), Na_2H_2EDTA, Bu_4NHSO_4, $NaHCO_3$, CH_3CN	27:73	74
4	**150** (0.3 Äquiv.), Oxone™ (1.6 Äquiv.), K_2CO_3 (6.7 Äquiv.), $Na_2B_4O_7$, Na_2H_2EDTA, Bu_4NHSO_4, CH_3CN/DMM	57:43	78
5	**151** (5 mol%), H_2O_2 (6.0 Äquiv.), NH_4OAc (0.2 Äquiv.), CH_2Cl_2/MeOH	-	-

a) **Reagenzien und Bedingungen**: PPh_3 (2.2 Äquiv.), I_2 (1.2 Äquiv), CH_3CN, -5 °C → RT, 15 h, 95 %.

Zunächst wurde jedoch untersucht, ob das Alken **148** bei der Verwendung der achiralen Reagenzien Dimethyldioxiran (DMDO) bzw. *meta*-Chlorperbenzoesäure eine Substratkontolle ausübt. So konnte beispielsweise bei Vorversuchen mit DMDO und dem 5,6,5-tricyclischen trisubstituiertem Alken **110a** eine moderate Diastereoselektivität beobachtet werden (Schema 45).



Reagenzien und Bedingungen: a) Dimethyldioxiran (Überschuss), Aceton, 0 °C, 1 h, 98 %, *dv* (5a*S*/5a*R*) = 80:20.

Schema 45. Epoxidierung von **110a** mit DMDO; Röntgenstrukturanalyse zeigt das Hauptdiastereomer (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

Beide Epoxidierungen des tetrasubstituierten Alkens **148** (Eintrag 1 und 2, Tabelle 7) verliefen quantitativ und es konnte bei der Oxidation mit Dimethyldioxiran eine leichte Präferenz, allerdings für das unerwünschte **149b** festgestellt werden. Die Oxidation mit *m*-CPBA indessen zeigte keinerlei Selektivität und man erhielt nach Trennung das gewünschte Diastereomer **149a** in 52 % Ausbeute. Das bezogen auf Arglabin „falsche“ Stereoisomer **149b** konnte durch Reduktion mit Triphenylphosphin und Iod in 95 %iger Ausbeute wieder in das entsprechende Alken **148** überführt werden (Tabelle 7).[229]

Chirale Dioxirane können bequem aus ihren Keton-Vorläufern durch Reaktion mit Oxone™ (Kaliumperoxomonosulfat) synthetisiert werden.[230] Insbesondere das chirale Keton **150** wurde bereits erfolgreich in der stereoselektiven Epoxidierung *trans*-di- und trisubstituierter C=C-Doppelbindungen eingesetzt, und ist darüber hinaus enantiomerenrein leicht aus D-Fructose zugänglich.[231] Auch die bei der Umsetzung des Alkens **148** mit **150** erhaltenen Ausbeuten an Epoxid **149** waren generell gut (Eintrag 3 und 4, Tabelle 7), eine verwendbare Selektivität für eines der Diastereomere **149a** oder **149b** (vorzugsweise das dem Arglabin verwandte **149a**) konnte jedoch nicht erzielt werden. Epoxidierungen mit *in situ* erzeugten chiralen Dioxiranen sind in der Regel pH-Wert abhängig und erfordern im neutralen Bereich (pH = 7-8) wegen der Zersetzung des Ketons einen Überschuss an **150** (vgl. Eintrag 3). Bei höheren pH-Werten (ca. 10.5, Zugabe von K_2CO_3, Eintrag 4) vermindert sich der Zerfall und

es genügt ein substöchometischer Einsatz des chiralen Ketons **150**. In beiden Fällen wurde keine zufrieden stellende Diastereoselektivität erreicht, wobei nicht geklärt werden konnte, ob dafür eine unselektive Epoxidierung durch das Dioxiran von Aceton, welches ein Zersetzungsprodukt des chiralen Ketons **150** ist, oder die räumliche Beschaffenheit des Alkens **148** verantwortlich war. Röntgenstrukturanalysen (z.B. Abbildung 8, Seite 61) und durchgeführte Kraftfeld-Berechnungen (MMFF) zeigen, dass das 5,7,5-Ringsystem von tricyclischen Verbindungen wie **148** annähernd planar angeordnet ist und keine schüsselförmige Struktur aufweist. Zudem ist der Raumanspruch der, der Doppelbindung benachbarten Methyl- bzw. Methylengruppe in etwa gleich. Dies und eine fehlende Unterscheidung in eine konvexe und konkave Seite gestalten eine Differenzierung des prochiralen Alkens schwierig und erschweren damit eine diastereoselektive Reaktionsführung.

Des Weiteren wurde eine asymmetrische Epoxidierung der tetrasubstituierten Doppelbindung von **148** mit chiralen (Salen)Mn(III)-Katalysatoren nach *E. N. Jacobsen et al.* versucht.[232] Den Autoren gelang auch eine enantioselektive Epoxidierung von vierfach substituierten aromatisch-konjugierten Olefinen in teilweise guten Ausbeuten und akzeptablen Enantiomerenüberschüssen.[232c] Diese Ergebnisse waren nicht auf **148** übertragbar (Eintrag 5), da kein oxidiertes Produkt erhalten werden konnte und sich das Startmaterial größtenteils zersetzte. Möglicherweise liegt die mangelnde Reaktivität an der nicht-konjugierten Natur der Doppelbindung von **148**. Da bei allen asymmetrischen Epoxidierungsversuchen nur jeweils ein Enantiomer des chiralen Reagenzes eingesetzt wurde, kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass die schlechten Ausbeuten/Selektivitäten auf den so genannten „mismatched case“ zurückgehen, also einem Entgegenwirken von Substrat und Reagenz.

Die absolute Stereochemie der Epoxide **149a** und **149b** konnte durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abbildung 11).

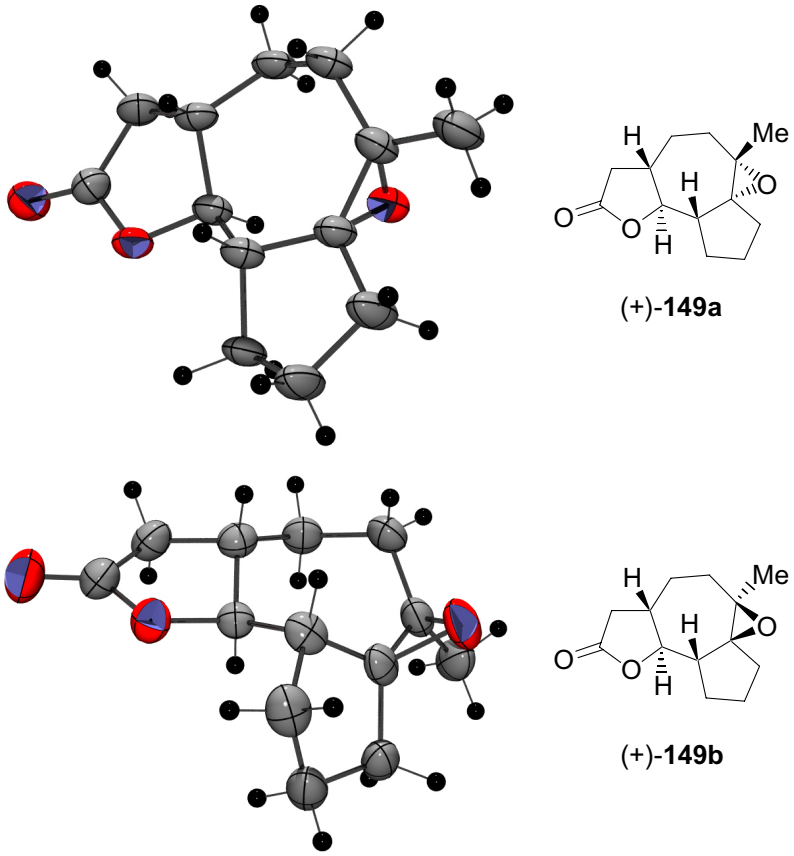
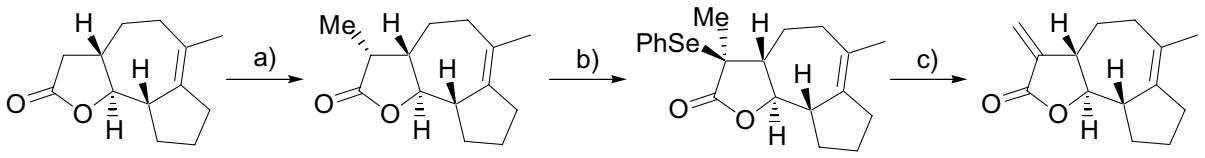


Abbildung 11. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (+)-**149a** und (+)-**149b** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

Das Gemisch der beiden Diastereomere **149a** und **149b** konnte durch Säulenchromatographie mühelos getrennt werden, so dass für die anschließende α-Methylenierung die Epoxide als Reinsubstanzen eingesetzt wurden.

4.2.5 α-Methylenierung

Zum Abschluss der Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin verblieb noch die Einführung der *exo*-Methylengruppe in α-Position des γ-Butyrolactons **149a**. Um zu testen, ob die für die Eudesmanolid-Derivate ausgearbeitete Methode (Kapitel 3.2.3)[131d, e] auch auf die guaianolidartigen Ringsysteme **149** übertragbar ist, wurde zuerst eine α-Methylenierung des an der C=C-Doppelbindung unfunktionalisierten Lactons **148** versucht (Schema 46). Für die Deprotonierung von **148** konnte mit LiHMDS eine bessere Ausbeute als mit LDA erzielt werden. Das α-methylierte **153** wurde im nächsten Schritt in das Phenylselanyl-substituierte **154** überführt, welches nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid und anschließender *syn*-Eliminierung des Selenoxids zum α-methylenierten γ-Butyrolacton **155** reagierte. Die Gesamtausbeute dieses dreistufigen Prozesses betrug 72 %.

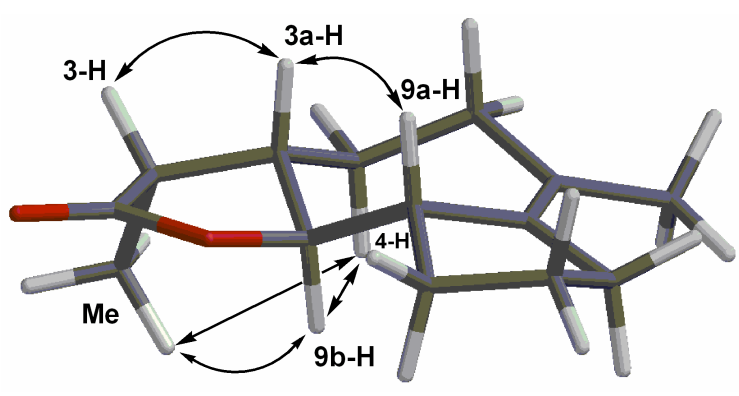


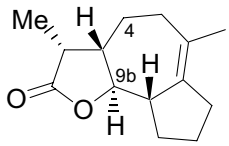
Reagenzien und Bedingungen: a) LiHMDS (1.35 Äquiv.), MeI (9.6 Äquiv.), THF, -78 °C, 15 h, 84 %; b) LDA (6.3 Äquiv.), PhSeCl (5.0 Äquiv.), THF, -78 °C → 0 °C, 1.5 h, 89 %; c) H_2O_2 (7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 1.5 h, 96 %.

Schema 46. α-Methylenierung des γ-Butyrolactons **148**.

Da im Verlauf der Modellstudie Ixerin Y bei der Phenylselanylierung nur schlechte Ausbeuten erhalten werden konnten (siehe Seite 76), wurden die stereochemischen Ergebnisse der, erstaunlicherweise absolut diastereoselektiven, elektrophilen Additionen von Methyliodid und Phenylselenylchlorid mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (NOESY) genauer untersucht. Die absolute Konfiguration der Additionsprodukte konnte dabei nach Analyse von charakteristischen NOE-Kreuzsignalen ermittelt werden. Zur Kontrolle wurden die betreffenden Kreuzsignale integriert, aus den Volumenintegralen die entsprechenden Atomabstände ermittelt und mit den Abständen des berechneten Moleküls (MMFF-Methode, Titan 1.05) verglichen.[233]

Es zeigte sich, dass die Einführung der Methylgruppe an **148** von der unteren Seite erfolgte, vermutlich um einer 1,2-diaxialen Wechselwirkung mit dem Wasserstoffatom an C-3a aus dem Wege zu gehen (Abbildung 12). Anhand der NOE-Signale zwischen der Methylgruppe und der im gleichen Halbraum positionierten Wasserstoffatome 4-H und 9b-H konnte die Konfiguration zweifelsfrei bewiesen werden. Auch die berechneten und die aus NMR-Messung ermittelten Abstände stimmten im Rahmen der Fehlergrenzen gut überein.





153

H_{Methyl} ↔ 9b-H: 2.25 Å [2.46 Å]

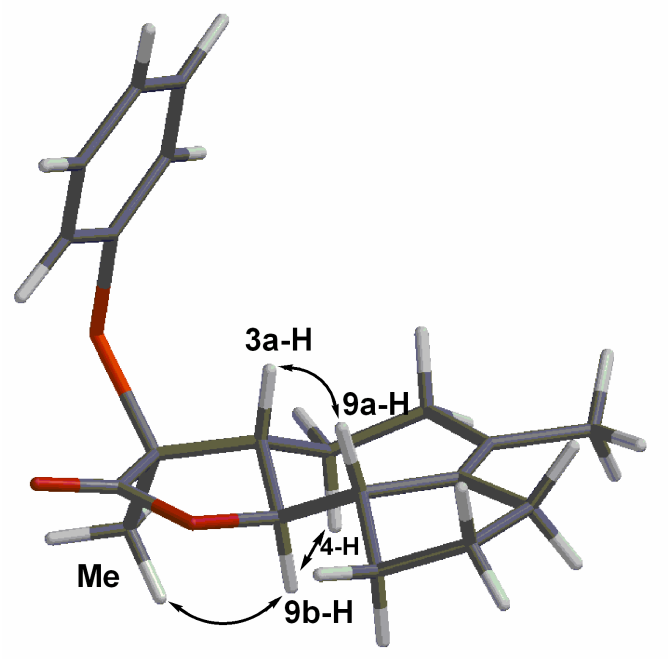
H_{Methyl} ↔ 4-H: 2.11 Å [2.05 Å]

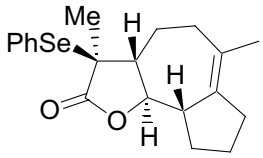
4-H ↔ 9b-H: 2.40 Å [2.47 Å]

(berechnete Werte in Klammern)

Abbildung 12. Gemessene (NOE-NMR) und berechnete (MMFF, Titan 1.05, Schrödinger Inc.) Atomabstände im Tricyclus **153**.

Der elektrophile anschließende Angriff des Phenylselenylchlorids hingegen erfolgt offensichtlich von der oberen Seite, da für **154** weiterhin das NOE-Kreuzsignal der Methylgruppe zu 9b-H detektiert werden konnte (Abbildung 13). Eine Isolation des NOE-Peaks der Methylgruppe mit 4-H war wegen Überlagerung mit anderen Signalen nicht möglich, es konnte jedoch keine Wechselwirkung Me ↔ 3a-H gefunden werden.





154

3a-H ↔ 9a-H: 2.10 Å [2.47 Å]

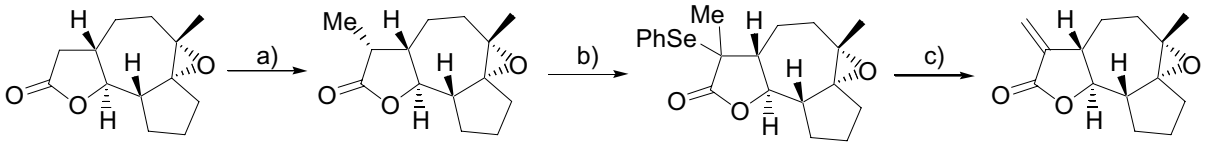
9b-H ↔ 4-H: 2.25 Å [2.31 Å]

H_{Methyl} ↔ 9b-H: 2.35 Å [2.55 Å]

(berechnete Werte in Klammern)

Abbildung 13. Gemessene (NOE-NMR) und berechnete (MMFF, Titan 1.05, Schrödinger Inc.) Atomabstände im Tricyclus **154**.

Die Epoxide **149** konnten ebenfalls einer α-Methylenierung nach obigem Schema unterzogen werden. Die Darstellung des Arglabin-Mimetikums **21** gelang ausgehend von **149a** mit einer Gesamtausbeute für die dreistufige Sequenz von 52 % (Schema 47), die Einführung der *exo*-Methylengruppe für das Diastereomer **149b** zu (*epi*)-**21** analog mit 42 % Gesamtausbeute.



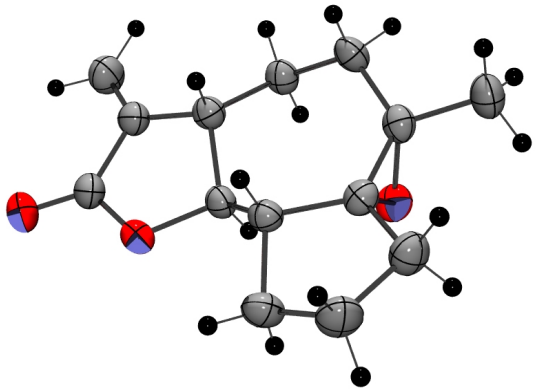
149a **156** **157** **21**

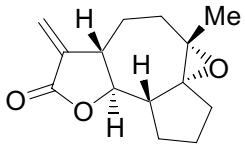
Reagenzien und Bedingungen: a) LDA (1.6 Äquiv.), MeI (4.0 Äquiv.), -78 °C, 3 h, 64 %; b) LDA (6.0 Äquiv.), PhSeCl (5.0 Äquiv.), -78 °C, 1.5 h, 95 %; c) H_2O_2 (7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 2.5 h, 85 %.

Schema 47. α-Methylenierung zum Arglabin-Mimetikum **21**.

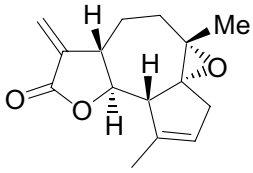
NMR-analytische Untersuchungen zeigten für die Produkte der elektrophilen Addition von Methyliodid bzw. Phenylselenylchlorid einen diastereoselektiven Verlauf. Vergleicht man den Betrag der Kopplungskonstante der vicinalen Kopplung von 3-H auf 3a-H von **156** bzw. (*epi*)-**156** mit der von **153** so sind beide nahezu identisch (7.5 bzw. 7.7 Hz), so dass eine dem C-3 von **153** entsprechende (3*R*)-Konfiguration angenommen wird.[234]

Die absolute Konfiguration des Syntheseziels der Modellstudie Arglabin (+)-**21** konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 14). In Bezug auf den Naturstoff (+)-**7** erkennt man die Übereinstimmung des tricyclischen Ringsystems inklusive aller Stereozentren.





(+)-**21**

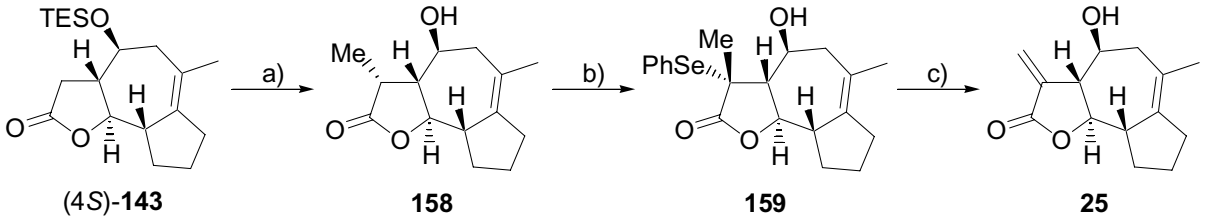


(+)-**7**, Arglabin

Abbildung 14. Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von (+)-**21** (Thermische Ellipsoide, Wahrscheinlichkeit 50 %).

4.3 Modellstudie zur Totalsynthese von Ixerin Y

Im Gegensatz zu Arglabin (**7**) verbleibt in Ixerin Y (**19**) die tetrasubstituierte Doppelbindung unverändert und es kann weiterhin auf eine Desoxygenierung verzichtet werden. So steht mit der Isolierung des Hauptdiastereomers (4*S*)-**143** nach der Metathese des Diens **141** zum Cycloalken **143** (vgl. Tabelle 6, Seite 64) eine ideale Ausgangsverbindung für die noch verbleibende α-Methylenierung zur Verfügung. Zum Aufbau der *exo*-Methylengruppe wurde erneut die Route über das Phenylselenolacton gewählt, mit dem Unterschied, dass und ein Zusatz an HMPT zur Einführung der Phenylselanylgruppe nötig war (Schema 48).[235] Die Ausbeute für diese Umsetzung war mit 37 % schlecht, wobei es keinen Unterschied machte, ob die Entschützung der Hydroxygruppe vor oder nach der Deprotonierung und anschließender Umsetzung mit Phenylselenylchlorid durchgeführt wurde. Auch eine Variation der Alkoholschutzgruppe zum TBDMS-Derivat bewirkte keine Verbesserung der Ausbeute.



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) LiHMDS (1.39 Äquiv.), MeI (9.6 Äquiv.), THF, -78 °C, 2.75 h, *ii*) Bu_4NF (1.25 Äquiv.), THF, 30 min, RT, 77 %; b) LDA (6.0 Äquiv.), PhSeCl (5.0 Äquiv.), HMPT, THF, -78 °C → RT, 2.75 h, 37 %; c) H_2O_2 (7.0 Äquiv.), HOAc (3.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 45 min, 87 %.

Schema 48. α-Methylenierung zum Ixerin Y-Mimetikum **25**.

Untersucht man auch hier den stereochemischen Verlauf beider Additionsschritte, stellt man fest, dass erneut jeweils nur ein Diastereomer von **158** bzw. **159** erhalten werden konnte. Zweidimensionale NMR-spektroskopische Analysen belegen in Analogie zu den Ergebnissen aus der Modellstudie Arglabin einen elektrophilen Angriff der Methylgruppe an deprotoniertes (4*S*)-**143** von der unteren Seite. Abbildung 15 gibt die beobachteten NOE-Signale der noch TES-geschützten Verbindung **158**-TES wieder.

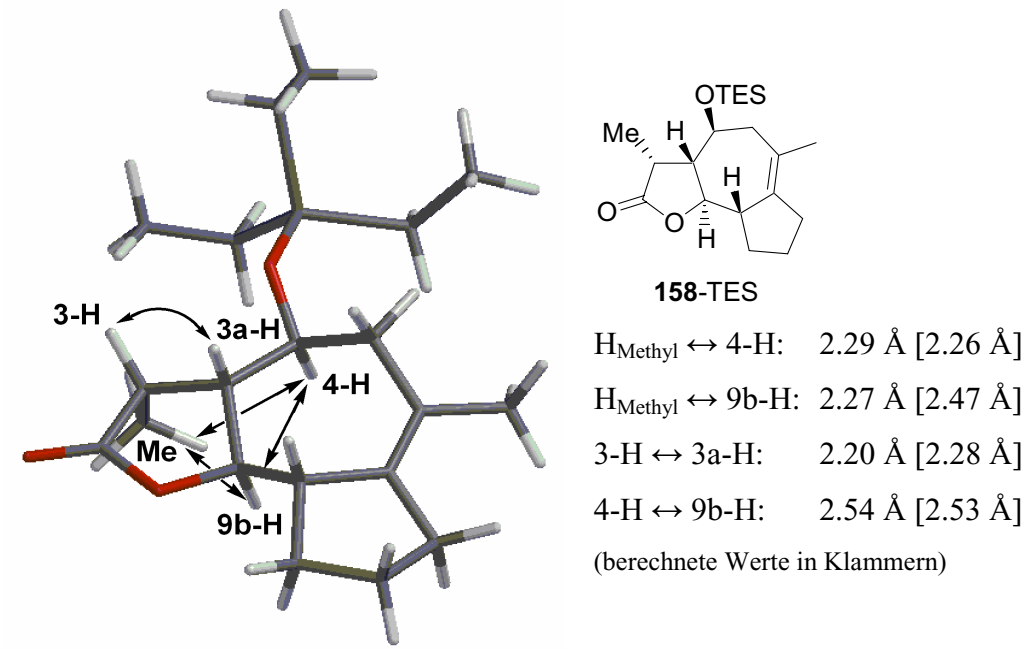


Abbildung 15. Gemessene (NOE-NMR) und berechnete (MMFF, Titan 1.05, Schrödinger Inc.) Atomabstände im Tricyclus **158**-TES.

Entgegen den Beobachtungen bei der desoxygenierten Verbindung **153** (Abbildung 13) erfolgte der Angriff des elektrophilen PhSeCl an das deprotonierte sp^2-α-Kohlenstoffatom des Lactons **158** diesmal von der unteren Seite, erkennbar an NOE-Kreuzpeaks der *ortho*-

Phenylwasserstoffatome mit den H-Atomen an C-4 und C-9b. Wahrscheinlich kommt es bei einem Angriff über den oben liegenden Halbraum zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit der Hydroxygruppe an C-4. Der Phenylselanylrest wird demnach von der unteren Seite eingeführt, was verglichen zu **154** höchstwahrscheinlich die instabilere Variante ist und daher die schlechte Ausbeute erklären könnte.

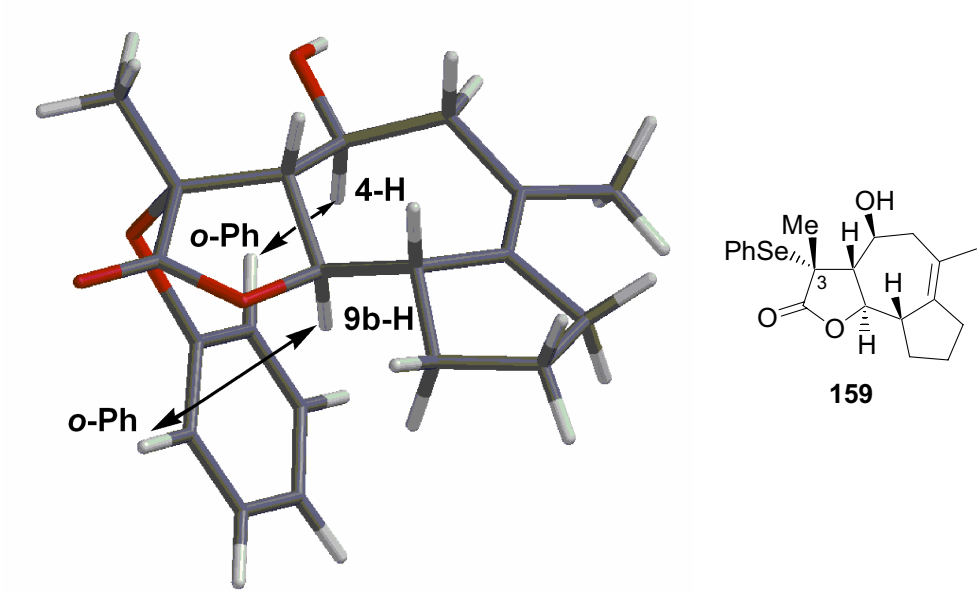
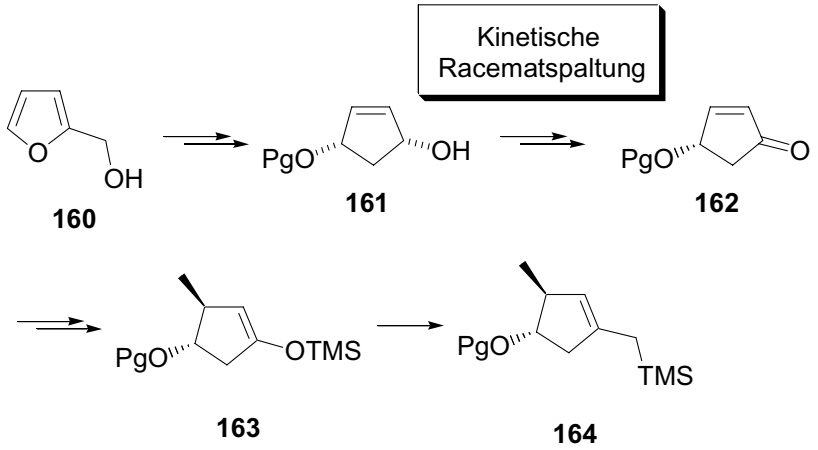


Abbildung 16. Gemessene NOE-Signale am Beispiel der berechneten Struktur von **159** (MMFF, Titan 1.05, Schrödinger Inc.).

Ungeachtet dessen stand nach Oxidation von **159** und *syn*-Eliminierung mit **25** ein Molekül zur Verfügung, dass bis auf eine Modifikation des zweiten Fünfrings alle strukturellen Gegebenheiten von Ixerin Y (**19**) besitzt.

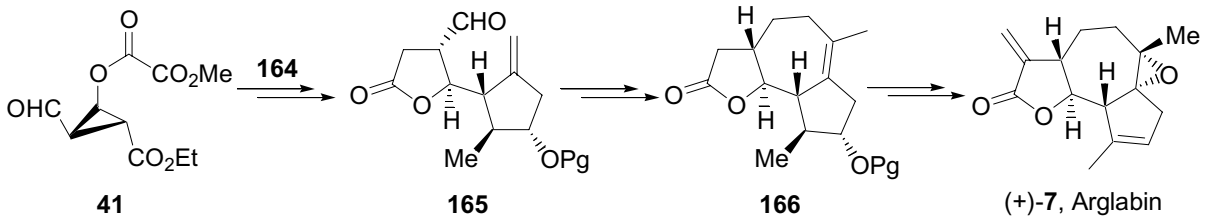
4.4 Ausblick

Mit dem Abschluss der Modellstudien zur Darstellung von Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**) stehen nun prinzipiell alle nötigen Reaktionen in optimierter Art und Weise zur Verfügung, um die Totalsynthese dieser beiden Naturstoffe in Angriff zu nehmen. Synthetische Anstrengungen dahingehend sind bereits im Gange: So konnte an unserem Arbeitskreis bereits das zur Totalsynthese von Arglabin nötige chirale Allylsilan **164** über eine kinetische Racematspaltung von **161** mit PPL (Pig Pancreas Lipase) als Schlüsselschritt dargestellt werden (Schema 49, Pg = z.B. TBDPS).[236]



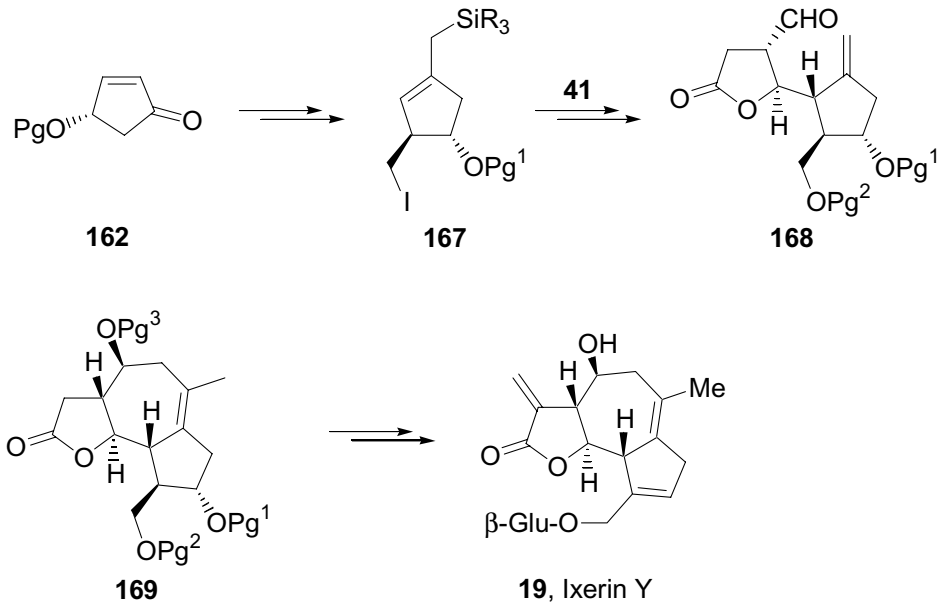
Schema 49. Synthese des chiralen Allylsilans **164** über kinetische Racematspaltung.

Ein Sakurai-Allylierung des Cyclopropylcarbaldehyden **41** mit **164** sollte nach Umlagerung den Aldehyd **165** ergeben, der nach Allylierung mit Methallyltrimethylsilan (**120**), Ringschlussmetathese und Desoxygenierung in den Tricyclus **166** überführbar sein sollte. Nach Epoxidierung gilt es anschließend die Hydroxygruppe zum dreifach substituierten Alken zu eliminieren[237] bevor schließlich die *exo*-Methylengruppe eingeführt wird.



Schema 50. Vorgeschlagene Syntheseroute zur Totalsynthese von Arglabin (**7**).

Auch für die Totalsynthese von Ixerin Y besteht die Notwendigkeit der Synthese eines modifizierten fünfgliedrigen Allylsilans **167**: Nach Cyclopropanierung des chiralen Cyclopentenons **162**[238] sollte nach einer Methode von *W.-D. Li et al.* das Allylsilan **167** darstellbar sein.[239] Die Umsetzung von **167** mit dem Cyclopropylcarbaldehyd **41** und die Anwendung der für die Modellstudie beschriebenen Syntheseschemata sollte nach Umlagerung zum γ-Butyrolactonaldehyd und Hydrolyse des Iodids[240] zu **168**, gefolgt von einer Addition von Methallyltrimethylsilan und Metathese, die Isolierung des Hauptdiastereomers **169** möglich sein, welches durch Eliminierung,[237] Glykosidierung[241] und α-Methylenierung zum Naturstoff umgewandelt werden soll (Schema 51).



Schema 51. Vorgeschlagene Syntheseroute zur Totalsynthese von Ixerin Y (**19**).

5. Biologische Testung

5.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren

Als einer der Hauptschalter bei intrazellulären Signalübertragungen nimmt das membrangebundene Ras-Protein eine Schlüsselstellung bei der Steuerung vieler Signaltransduktionsprozesse ein, die letztendlich Wachstum, Differenzierung und Apoptose (programmierter Zelltod) regulieren.[242] Dabei wird zwischen dem aktiven GTP-gebundenen („Ein“) und dem, nach Hydrolyse des GTPs mittels intrinsischer GTPase, inaktiven GDP-gebundenen („Aus“) Zustand unterschieden. Mutationen des Ras zugehörigen Proto-Onkogens können zu irreversiblen Ras-Fehlfunktionen führen, wodurch die Schalterfunktion verloren geht und permanent Wachstumssignale generiert werden. Biochemische Folge können unkontrolliertes Zellwachstum und Tumorbildung sein.

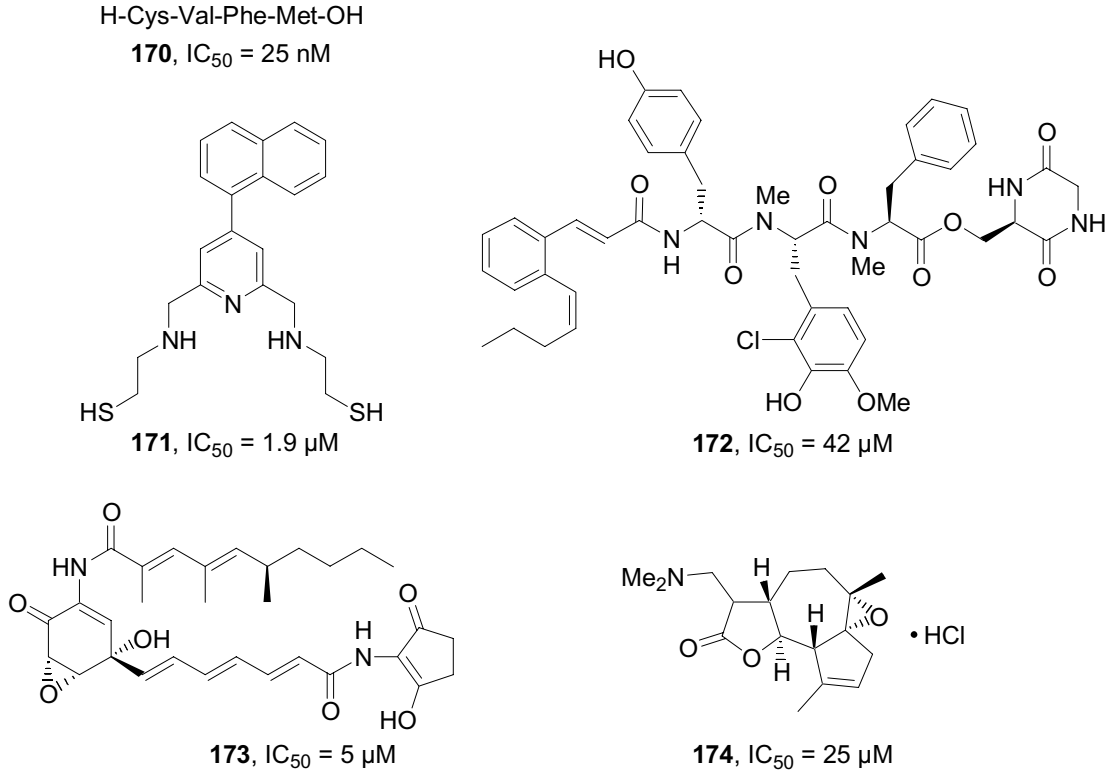
Ras-Proteine werden als biologisch inaktive cytosolische Vorstufenproteine synthetisiert, die durch verschiedene posttranslationale Modifikationen am Carboxyterminus in biologisch aktive Proteine umgewandelt werden (Abbildung 2, Seite 5). Da erst die Anbringung eines lipophilen Restes eine Verankerung in der Plasmamembran und damit eine Teilnahme als molekularer Schalter bei der Signalweiterleitung ermöglicht, wird die Verhinderung der Ras-Prenylierung als viel versprechende Tumortherapie angesehen.[243] Zielprotein ist dabei primär das heterodimere Enzym Farnesyltransferase (FTase), welches die Übertragung eines Farnesylrestes von Farnesylpyrophosphat (FPP) auf das Cystein der am C-Terminus lokalisierten CaaX-Erkennungssequenz[21] katalysiert (für mechanistische Details siehe Abbildung 3, Seite 7).

Auf diesen Erkenntnissen basierend konnten seit Anfang der 90er Jahre diverse potente Inhibitoren der FTase gefunden werden, die sich durch hohe Aktivitäten im teilweise subnanomolaren Bereich auszeichnen und in klinischen Studien zudem nur geringe Nebenwirkungen zeigten.[244] Bei der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTIs) wurden unterschiedlichen Konzepte verfolgt.[245] Die Gruppe der *CaaX-Motiv simulierenden Inhibitoren* versucht mit Ras um das aktive Zentrum der FTase zu konkurrieren. Anfänglich synthetisierte Tetrapeptide (z.B. **170**, Schema 52) besaßen zwar gute *in vitro* Aktivität, waren aber *in vivo* weder membranpermeabel noch proteolysestabil.[246] Die kombinatorische Chemie in Verbindung mit Hochdurchsatz-Screening (HTS) brachte dagegen hoch effiziente Verbindungen hervor (z.B. **4**, Schema 3, Seite 8), bei denen allerdings das obige rationale Konzept nicht mehr erkennbar ist.[27e]

Wegen der Möglichkeit nichtselektiver Effekte, beispielsweise mit der Squalensynthetase, wurde die Idee von *Farnesylpyrophosphat-Analoga* nicht weiter verfolgt.

Erfolgsversprechender sind *Bisubstrat-Inhibitoren*, die auf der Theorie basieren, dass sich, bevor die eigentliche Katalyse abläuft, ein Komplex aus Enzym (FTase) und beiden Substraten (FPP, Ras) bildet. Diese Klasse verbindet folglich beide der oben genannten Strategien: Die FTIs imitieren sowohl das Farnesyl-Substrat, als auch den CaaX-Rest von Ras (z.B. **172**) und weisen eine erhöhte Selektivität auf.[247]

Kürzlich erschienene Studien beschreiben die Verwendung von *Metall-chelatisierenden* FTIs, die durch Koordination an das katalytisch aktive Zinkion[248] eine Übertragung des Farnesylrestes verhindern (z.B. **171**).[249] Daneben konnten auch einige aktive Inhibitoren bei Tests von Substanzbibliotheken (z.B. Sarasar, **6**, Schema 3, Seite 8) und aus der Klasse der Naturstoffe gefunden werden (Manumycin A, **173** und Arglabin-Dimethylaminohydrochlorid, **174**).[27h, 250]



Schema 52. Farnesyltransferase-Inhibitoren.

Während der Bindungsmodus der Substrate FPP und Ras im aktiven Zentrum des Enzyms Farnesyltransferase und die katalytischen Vorgänge der Übertragung des Farnesylrestes gut verstanden sind,[22] ist der genaue Wirkungsmechanismus vieler Farnesyltransferase-

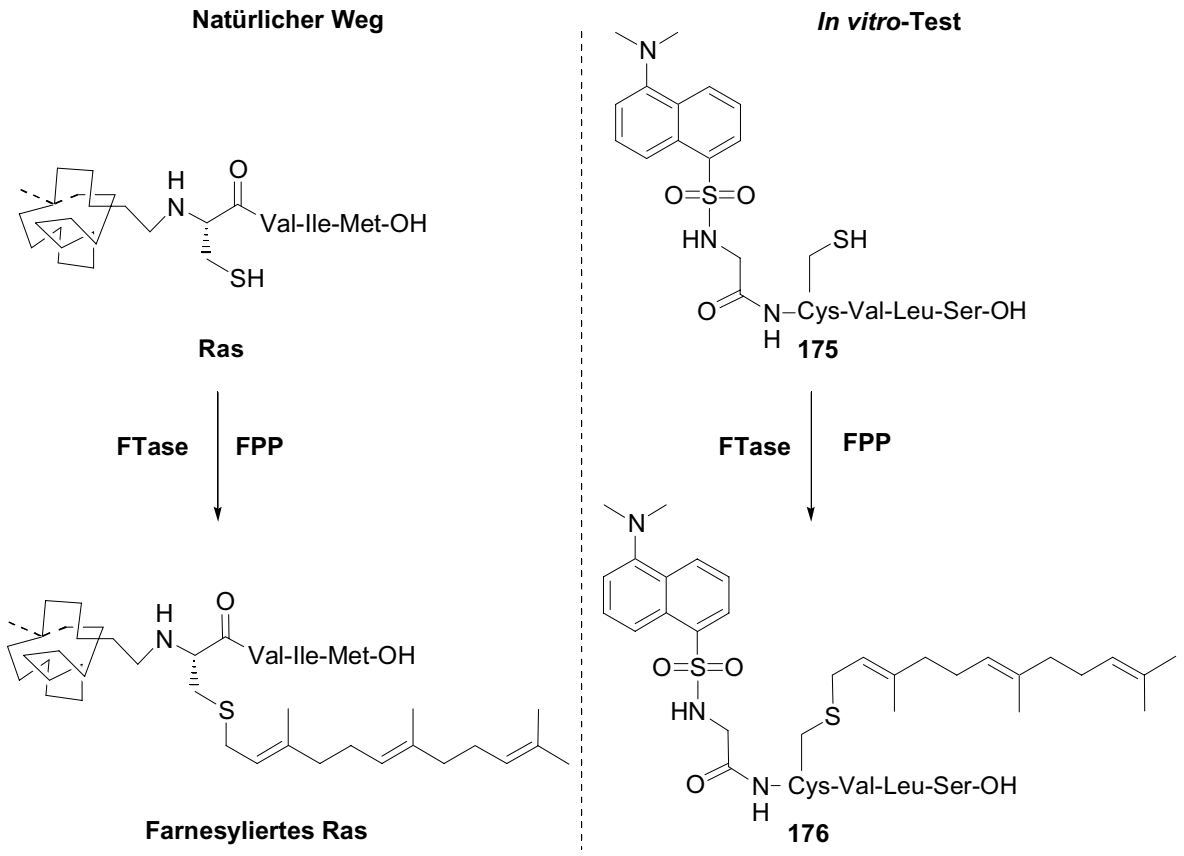
Inhibitoren noch nicht aufgeklärt. Die Hemmung des Tumorwachstums wird nicht nur der Blockierung der Lipidierung von Ras zugeschrieben; FTIs scheinen auch die Farnesylierung anderer Proteine, darunter RhoB,[251] zu unterdrücken oder auch über einen alternativen Weg den Zelltod herbeizuführen.[252] Auch die Ursache der Inhibitionswirkung von Arglabin (**7**) ist unklar; man nimmt an, dass es unter Öffnung des γ-Butyrolactons phosphoryliert wird und daraufhin die Bindung von FPP an die FTase kompetitiv blockiert.[27h]

Im Gegensatz zur Isolierung eines Naturstoffs aus Pflanzen bietet die Totalsynthese zum einen die Möglichkeit, durch Aufbau von Substanzbibliotheken eine sehr breite Diversität zu erhalten, auf der anderen Seite erlaubt der schrittweise synthetische Aufbau das Testen verschiedener Intermediate, die sich vom Syntheseziel durch das Fehlen funktioneller Gruppen oder durch die Anwesenheit zusätzlicher Funktionalitäten auszeichnen. Vergleicht man nun die biologische Aktivität dieser Zwischenstufen mit der des Naturstoffs, so kann man durch Aufstellen von Struktur-Wirkungsbeziehungen erste Hinweise über die Bedeutung von funktionellen Gruppen und Substituenten für die untersuchte Wirkung treffen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden diverse Zwischenverbindungen aus den Modellstudien zu Arglabin und Ixerin Y, sowie Vertreter der synthetisierten Eudesmanolid-Analoga auf Wirksamkeit bezüglich der Inhibition von Farnesyltransferase am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Arbeitsgruppe Prof. H. Waldmann, getestet. Methode und Durchführung des dafür verwendeten Fluoreszenz-basierenden Inhibitionstests werden im Folgenden erläutert.

5.2 Fluoreszenz-basierter Inhibitionstest

Die Bestimmung der jeweiligen Aktivität einer Verbindung basiert auf folgendem Prinzip: Anstelle von Ras wird ein fluoreszenzaktives Dansyl-markiertes Peptid (Dansyl-GCVLS, **175**) verwendet, welches die CaaX-Sequenz, also die letzten vier C-terminalen Aminosäuren von Ras, imitiert. Dieses Peptid wird in der gleichen Art und Weise wie Ras im aktiven Zentrum der Farnesyltransferase durch FPP farnesyliert, was zu einer Veränderung der Fluoreszenzeigenschaften führt (Schema 53). Die kovalente Anbindung des Farnesylrestes an die Cystein-Thiolgruppe des Pentapeptids platziert die unpolare hydrophobe Farnesylgruppe in der Nähe des Dansylrestes und bewirkt dadurch einen sprunghaften Anstieg der Quantenausbeute und eine Verschiebung des Emissionsmaximums von 565 auf 505 nm.[253]



Schema 53. Vorgänge bei der Farnesylierung von Ras (linke Seite) und des Dansylpentapeptids **175** (rechte Seite).

Da die Reaktionsgeschwindigkeit und die durch Produktbildung hervorgerufene Fluoreszenzzunahme zueinander proportional sind, kann der Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von der Inhibition fluoreszenzspektroskopisch vermessen werden. Eine effektive Blockierung der

Farnesyltransferase durch eine zugesetzte Verbindung zeichnet sich dadurch aus, dass die gemessene Fluoreszenzkurve im Vergleich zum Referenzverlauf (kein Zusatz eines Inhibitors) weniger stark ansteigt, da weniger farnesyliertes Dansylpeptid **176** entsteht. (Abbildung 17). Die Änderung der Anfangssteigung der Kurve ist ein Maß für die Restaktivität des Enzyms nach Inhibitorzugabe.

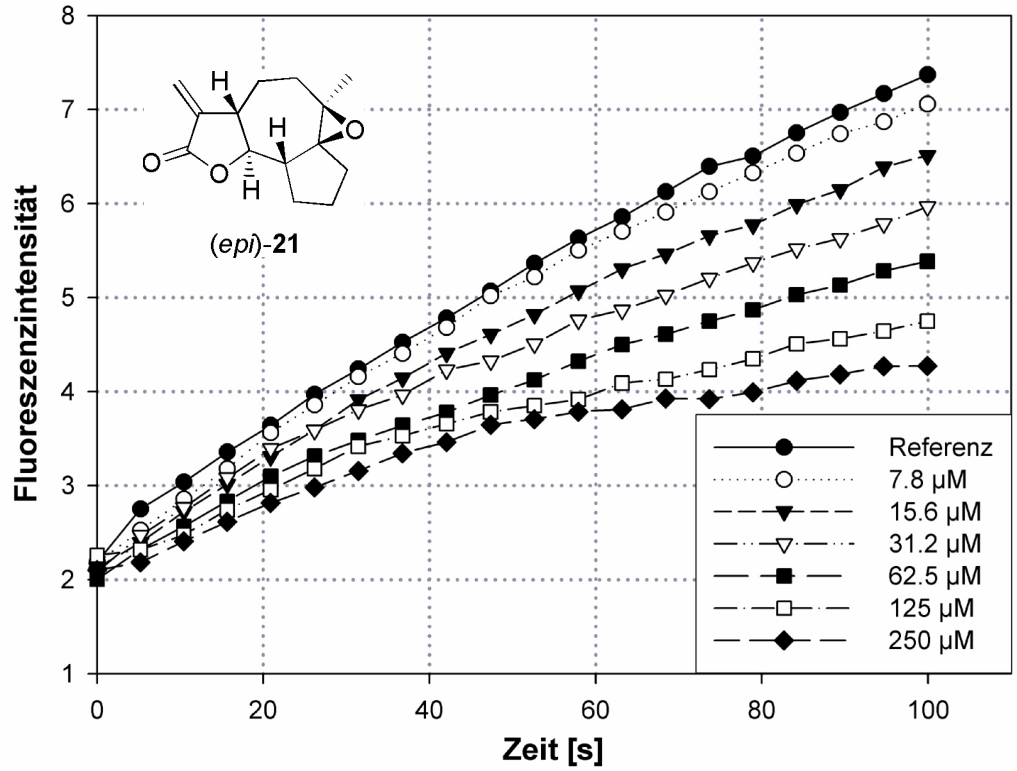


Abbildung 17. Fluoreszenzverlauf der Farnesylierung von Dansyl-GCVLS bei variierender Inhibitorkonzentration (*epi*)-**21** (nicht alle Messpunkte gezeigt).

Die Aktivitätstests wurden im miniaturisierten ökonomischen 96-Well-Mikrotiterplattenformat durchgeführt. Der Einsatz eines Fluoroskan-FL Fluorometers der Firma Ascent Labsystems erlaubte eine vollautomatische parallele Messung der gesamten 96 Felder. Aus den vorgegebenen Filterpaaren für die Anregungs- und Emissionswellenlänge wurde die Kombination 355 nm (λ_{ex})/460 nm (λ_{em}) gewählt. Die detektierte Wellenlänge der Fluoreszenz weicht zwar vom optimalen Wert (λ_{em} = 505 nm) ab, jedoch belegt das UV-Spektrum der Reaktionsmischung, dass der Intensitätsverlust gering ist und dass auf diese Weise eindeutig zwischen farnesyliertem und nicht umgesetztem Dansylpeptid unterschieden werden kann.[22c] Die Messungen erfolgten in Zusammenarbeit mit Frau H. Rimpel am MPI Dortmund; die aus *E. coli* überexprimierte Ratten-FTase wurde freundlicherweise von Dipl.-Biochem. B. Popki-

rova, Abteilung Dr. J. Kuhlmann, MPI Dortmund, zur Verfügung gestellt. Die Stammlösungen der untersuchten Substanzen wurden meist mit Methanol als Lösungsmittel angefertigt, welches bei zu geringer Löslichkeit des Substrats durch Dimethylsulfoxid ersetzt wurde.
Zur Messungsvorbereitung wurde in die entsprechenden Plattenvertiefungen Dansylpeptid, FPP und Inhibitor vorgelegt und bei 30 °C inkubiert. Nach Start der Reaktion durch Zugabe der FTase über die Dispenserfunktion des Gerätes wurde sofort mit der Aufzeichnung der Fluoreszenzkurven begonnen. Zur Aufstellung von Dosis-Wirkungskurven wurde für jede eingesetzte Substanz die Konzentration im Bereich von mindestens 7.8 µM bis maximal 500 µM variiert und pro Konzentration jeweils 3-6 Messpunkte aufgenommen. Die IC_{50}-Werte wurden anschließend graphisch ermittelt, bzw. für die Konzentrationen die außerhalb des vermessenen Bereichs lagen durch Anlegen einer Fitkurve rechnerisch abgeschätzt.

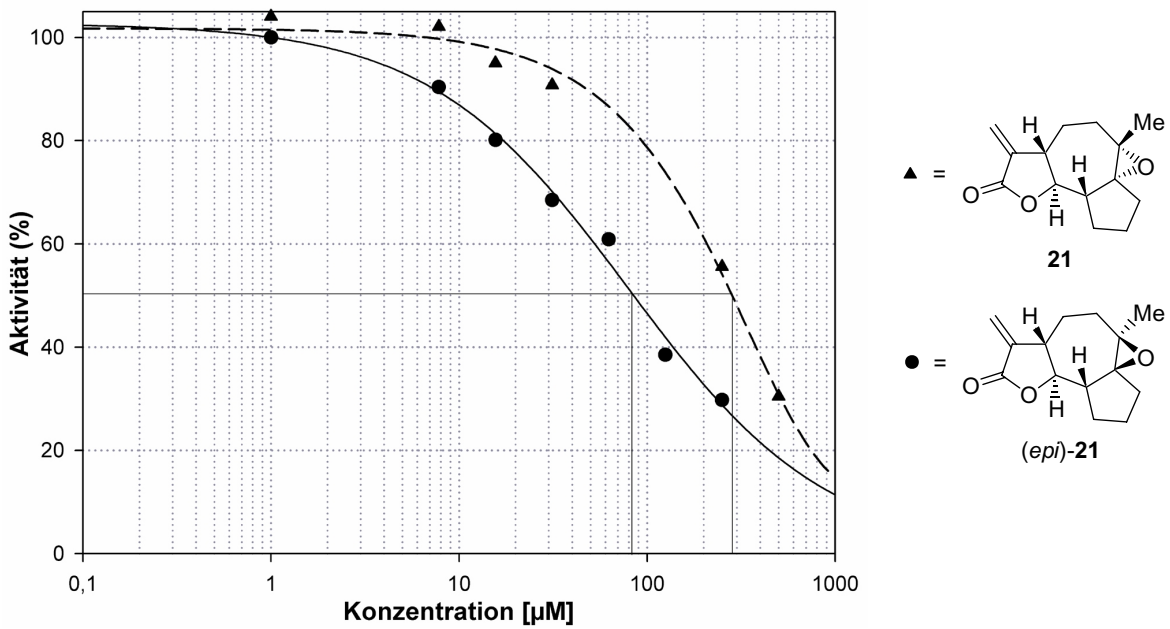


Abbildung 18. Dosis-Wirkungskurven der Epoxide **21** und (*epi*)-**21**.

Im folgenden Kapitel sollen Ergebnisse aus *in vitro* Aktivitätstests mit vielen, im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten, Zwischenverbindungen und Endprodukten vorgestellt und diskutiert werden.

5.3 Ergebnisse der Aktivitätsbestimmungen

T. Shaikenov et al. vermuten, dass Arglabin nach Phosphorylierung durch ATP mit FPP um das aktive Zentrum der Farnesyltransferase konkurriert und somit die Farnesylierung von Ras hemmt.[27h] Da die am MPI Dortmund durchgeführten Testreihen ohne Zusatz von ATP angefertigt wurden, ist eine Phosphorylierung der eingesetzten γ-Butyrolactone auszuschließen und damit ein direkter Vergleich mit dem Betrag der für Arglabin-DMA (**174**) angegebenen Wirkung (<25 μM)[254] wenig sinnvoll. Vielmehr sollte durch Gegenüberstellung der Testergebnisse von Substanzen in An- und Abwesenheit verschiedener funktioneller Gruppen eine Abschätzung getroffen werden, welche Funktionalitäten für eine biologische Wirkung wichtig sein könnten. Bei manchen der ermittelten IC_{50}-Werte handelt es sich nur um eine (mathematische) Abschätzung, da in diesen Fällen die eingesetzten Endkonzentrationen zu gering waren und eine Inhibition der FTase mit Werten >50 % nicht erhalten wurde. Eine komplette Zusammenstellung der Messergebnisse befindet sich im Experimentellen Teil auf Seite 151, eine Formeltafel auf Seite 163.

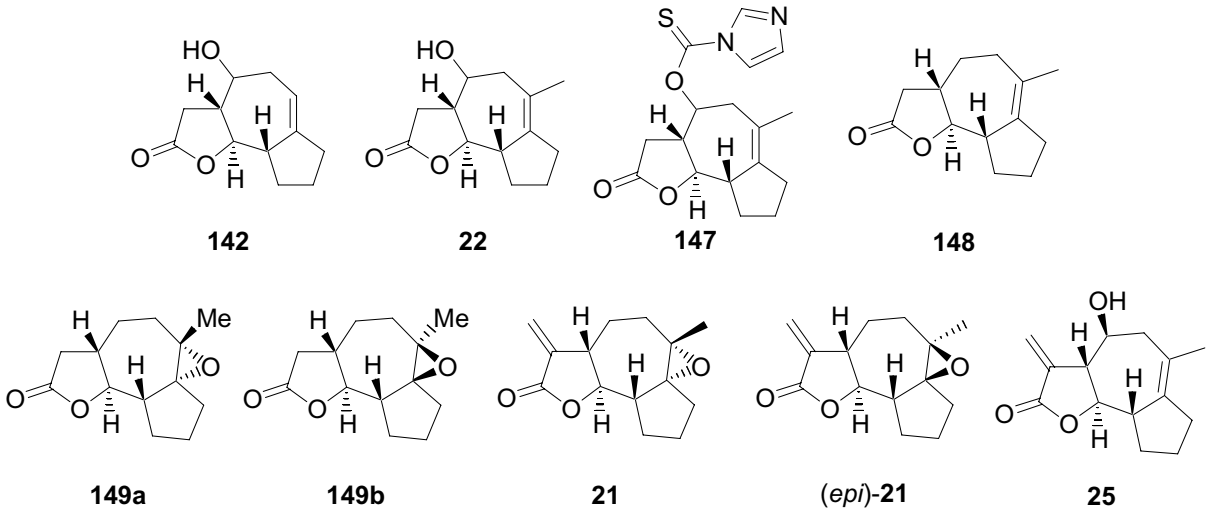
Von den beiden getesteten Substanzklassen (Eudesmanolide, Guaianolide) zeigten die Vertreter aus der Klasse der Eudesmanolid-verwandten Verbindungen generell keine Inhibition der Farnesyltransferase. Weder bei den Produkten der Carbonyl-En-Reaktion, noch bei umlactonisierten, oder durch Epoxidierung bzw. Desoxygenierung modifizierten Substanzen konnte eine Aktivität festgestellt werden (Eintrag 1-12, Tabelle 9, Seite 151). Eine Ausnahme bildete die Carbothionsäure **109a**, welche eine schwache Wirkung aufwies.

Bei den 5,7,5-tricyclischen Derivaten war folgender allgemeine Trend erkennbar: Je mehr man sich der absoluten Konfiguration und Konstitution von Arglabin annähert, umso aktiver sind auch die Verbindungen. Vergleicht man beispielsweise die Enantiomere (*ent*)-**142** und **142** bzw. (*ent*)-**22** und **22** (Eintrag 1-4, Tabelle 8), so besitzen jeweils die Substrate, die eine zu Arglabin identische Konfiguration der Stereozentren aufweisen (**142** und **22**) auch eine höhere Aktivität.

Tabelle 8. Auswahl durchgeführter Aktivitätsbestimmungen.

Eintrag	Verbindung	*dv*	IC_{50}	Ergebnis
1	(*ent*)-**142**	53:47 (4*R*/4*S*)	-	inaktiv
2	**142**	80:20 (4*S*/4*R*)	>300 µM	schwacher Inhibitor [a)]
3	(*ent*)-**22**	71:29 (4*R*/4*S*)	>530 µM	inaktiv [a)]
4	**22**	70:30 (4*S*/4*R*)	>370 µM	schwacher Inhibitor [a)]
5	**147**	100:0	100 µM	Inhibitor
6	**148**	100:0	-	inaktiv
7	**149a**	100:0	-	inaktiv
8	**149b**	100:0	-	inaktiv
9	**156**	100:0	>600 µM	inaktiv
10	**21**	100:0	232 µM (± 20 %)	schwacher Inhibitor
11	(*epi*)-**21**	100:0	91 µM (± 12 %)	Inhibitor
12	**25**	100:0	-	inaktiv

a) Keine genaue Aussage über den IC_{50}-Wert möglich, da Messpunkte um 50 % Inhibition fehlen. Der Wert wurde durch Abschätzung mit Hilfe einer Regressionskurve ermittelt



Schema 54. Strukturformeln der in Tabelle 8 beschriebenen Verbindungen

Geht man zum desoxygenierten Substrat **148** über (Eintrag 6), so ließ sich hierfür weder in Methanol, noch in DMSO als Lösungsmittel eine Wirksamkeit feststellen. Nur die bei der Desoxygenierung anfallende Carbothionsäure **147** weißt mit einem IC_{50}-Wert von 100 µM eine merkliche Inhibition der Farnesylierung des Dansylpentapeptids **175** auf (Eintrag 5). Vorstellbar wäre, dass die Wirkung auf eine Komplexierung des Zinkions im aktiven Zentrum der Farnesyltransferase zurückgeht. Im normalen Ablauf der Farnesylierung ermöglicht dieses Ion eine Deprotonierung von Cystein und die Stabilisierung des entstandenen Thiolations und ist daher unabdingbar für die katalytische Reaktion (siehe Abbildung 3, Seite 7). Nach einer Komplexierung mit **147** oder auch **109a** wäre das Zinkion blockiert und eine Farnesylierung könnte nicht ablaufen.

Trotz der strukturellen Ähnlichkeit mit Arglabin konnte bei den beiden diastereomeren Epoxiden **149a** und **149b** keine Aktivität gefunden werden (Eintrag 7 und 8) und auch nach Einführung der Methylgruppe in α-Position des γ-Butyrolactons (**156**, Eintrag 39) war keine Verbesserung feststellbar. Die inhibitorische Wirkung der α-methylenierten Verbindungen (*epi*)-**21** und **21** jedoch stieg merklich an (Eintrag 10, 12). Die Möglichkeit der α-Methylengruppe als Michaelakzeptor für zelluläre Nucleophile zu agieren, scheint, wie auch schon bei anderen natürlich vorkommenden γ-Butyrolactonen beobachtet wurde,[51b-d] die biologische Aktivität stark zu beeinflussen. Überraschend ist, dass das bezogen auf Arglabin „falsche" Epoxid (*epi*)-**21** (IC_{50} = 91 µM) deutlich besser inhibierte als **21** (IC_{50} = 232 µM), welches eine mit Arglabin identische Konfiguration der Oxirangruppe aufweist.
Die Zielverbindung der Modellstudie Ixerin Y **25** dagegen zeigte sowohl in Methanol, als auch in Dimethylsulfoxid keine Aktivität.

Überwiegend scheint folglich der α-methylenierte γ-Butyrolactonteil für die Hemmung der katalytischen Wirkung der FTase verantwortlich zu sein, wobei auch die stereochemische Anordnung im Rest des Moleküls einen nicht unerheblichen Einfluss hat. Generell sind die *in vitro* beobachteten Aktivitäten für einen Einsatz als Arzneistoff nicht ausreichend. Grund dafür könnte die erfahrungsgemäß schlechte Wasserlöslichkeit der getesteten Verbindungen sein. In Analogie zu Arglabin, dass in seiner hydrophilen Dimethylaminoform sehr viel wirksamer ist,[255] sollte eine Einführung polarer Substituenten zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit auch zu einer Steigerung der Inhibitionswirkung führen, was im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht wurde.

C. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

^{1}H NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker AC 250 (250 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) und Bruker Avance 600 (600 MHz) aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in [ppm], kalibriert wurde auf Chloroform-d_1 (7.26 ppm), Dimethylsulfoxid-d_6 (2.49 ppm), Methanol-d_4 (3.34 ppm), Aceton-d_6 (2.05 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Angabe der Kopplungskonstante *J* erfolgt in Hertz [Hz]. Für die Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qt = Quintett, hept = Heptett, okt = Oktett, m = Multiplett, dt = Dublett eines Tripletts, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts, ddddd = Dublett eines doppelten Dubletts eines doppelten Dubletts. Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils gesondert angegeben.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker AC 250 (62.9 MHz), Bruker Avance 300 (75.5 Hz), Bruker Avance 400 (100.6 MHz), Bruker ARX 400 (100.6 MHz) sowie Bruker Avance 600 (150.9 MHz). Kalibriert wurde auf Chloroform-d_1 (77.00 ppm), Dimethylsulfoxid-d_6 (39.52 ppm), Aceton-d_6 (206.26 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechniken 135 und 90 (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) bestimmt und ist wie folgt angegeben: + = primäre und tertiäre C-Atome (positives DEPT 135 Signal; tertiäre C-Atome: DEPT 90 Signal), - = sekundäre C-Atome (negatives DEPT 135 Signal), quart = quartäre C-Atome (DEPT-Signalintensität Null). Diastereomerenverhältnisse wurden üblicherweise aus der Relation der Integrale der entsprechenden Kohlenstoffsignale bestimmt und die Integrationsverhältnisse teilweise durch Zusatz von $Cr(acac)_3$ überprüft.[256]

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

Infrarot-Spektren wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series bzw. einem Mattson Genesis Series FT-IR Gerät aufgenommen. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßling und flüssige Proben als Film zwischen Natriumchlorid-Platten gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in [cm^{-1}].

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

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

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

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

Chirale HPLC-Messungen erfolgten mittels einer Chiracel OD / OD-H Säule (50 x 4.6 mm, 10 µm, Flußrate: 1 mL/min, 20 °C) mit *n*-Heptan/Ethanol (99:1) als Lösungsmittel und einem UV Detektor (λ = 254 nm).

Gaschromatographische Untersuchungen (GC) erfolgten mit einem Fisons GC 8130 (Split-Injektor, CromJet Integrator); Säule: J&W Scientific DBWAX (Länge 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm), Injektortemperatur 200 °C, Ofentemperatur 230 °C, Trägergas Helium.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf DC-Aluminiumfolien (Merck) mit Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm, hergestellt. Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge λ = 254 nm, Entwicklung mit Iod, Mostain, Molybdatophosphorsäure (5 % in Ethanol) oder Vanillin-Schwefelsäure.

Chromatographische Trennungen wurden mittels Glassäulen mit G2- bzw. G3-Fritten durchgeführt. Als stationäre Phase diente Kieselgel Geduran 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm) oder Flashkieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.

Mikrowelle: Die Mikrowellenversuche wurden im Synthewave S 402 der Firma Prolabo, Frankreich, durchgeführt (Arbeitsfrequenz 2.45 GHz, fokussierte Strahlung, maximale Leistung 300 W).

Lösungsmittel: Tetrahydrofuran (THF), Ether (Et_2O), 1,2-Dimethoxyethan (DME) und Toluol wurden über Natrium refluxiert, abdestilliert und über Natrium gelagert. Methylenchlorid (CH_2Cl_2) wurde unmittelbar vor Gebrauch von Calciumhydrid und Methanol (MeOH) von Magnesium abdestilliert. Chloroform ($CHCl_3$), Ethylacetat (EtOAc) und Petrolether (PE) vom

Siedebereich 40-60 °C wurden durch einmalige Destillation gereinigt. Weitere verwendete Lösungsmittel entsprachen kommerziell erhältlicher p. a. Qualität oder wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden gereinigt.[257]

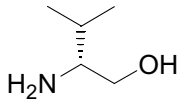
Feststoffe: Magnesium wurde vor der Verwendung im Hochvakuum getrocknet. Alle anderen kommerziell erhältlichen Feststoffe entsprachen p. a. Qualität und wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

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

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:
2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid,[89] Furan-2-carbonsäuremethylester (**24**),[258] Diazoessigsäureethylester (**51**),[259] Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**60a**) und Cyclohex-1-enylmethyltrimethylsilan (**60b**),[260] 2-Allyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (**67**),[261] Trimethyl-(2-methylallyl)silan (**120**),[262] Tetradec-13-enonsäure (**93**),[117] (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**) und (4,5-DihydroIMES)Cl_2Ru=CH-*o*-O^{i}PrC_6H_4 (**133**),[198d] 3,3-Dimethyldioxiran.[228]

2. Darstellung der Verbindungen

2.1 γ-Butyrolactonaldehyde

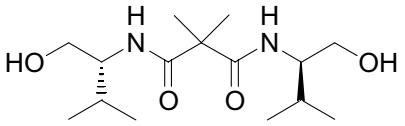


46

(*R*)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol (46):

Zu einer Lösung aus Natriumborhydrid (8.1 g, 214 mmol, 2.5 Äquiv.) in abs. THF (150 mL) unter Argonatmosphäre wurde D-Valin (**45**, 10.0 g, 85.3 mmol, 1.0 Äquiv.) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Iod (21.6 g, 85.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (60 mL) über einen Zeitraum von 60 min versetzt. Nach dem Ende der Gasentwicklung wurde 20 h zum Sieden erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde vorsichtig mit MeOH versetzt bis die Lösung klar wurde und für weitere 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 %iger wässriger KOH-Lösung (60 mL) aufgenommen. Nach 4 h Rühren wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 150 mL) und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Es verblieb **46** (8.1 g, 78.5 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 1.53 (okt, *J* = 6.5 Hz, 1 H, C*H*(CH_3)$_2$), 2.20 (bs, 2 H, NH_2), 2.57 (ddd, *J* = 8.6, 6.4, 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.31 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1 H, CH_2), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1 H, CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.25 (+, CH_3), 19.19 (+, CH_3), 30.98 (+, *C*HMe_2), 58.29 (+, CH^{i}Pr), 64.35 (-, CH_2). – MS (PI-DCIMS, NH_3): *m/z* (%) = 121.1 (3) [M+NH_4^+], 104.0 (100) [MH^+], 86.0 (4) [ΔH_2O].



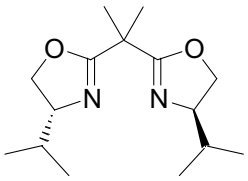
47

(*R*,*R*)-*N*,*N*'-bis-(1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl)-2,2-dimethylmalonamid (47):

In einem trockenen 1-L Dreihalskolben wurde unter Stickstoffatmosphäre D-Valinol (**46**, 8.1 g, 78.5 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) vorgelegt und tropfenweise bei 0 °C

(Eisbad) mit Triethylamin (27.4 mL, 196 mmol, 5.0 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde mittels eines Tropftrichters eine Lösung aus 2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid (6.8 g, 39.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) zugetropft, nach erfolgter Zugabe das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene farblose Niederschlag wurde durch Zugabe von abs. CH_2Cl_2 (230 mL) wieder in Lösung gebracht. Nach Addition von 1 N HCl-Lösung (60 mL) wurde die wässrige Phase separiert und mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (60 mL) und ges. NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Die erhaltenen leicht gelblichen Kristalle (9.67 g, 32.0 mmol, 81 %) wurden durch Umkristallisation aus Essigester (45 mL) gereinigt und man erhielt **47** (8.42 g, 27.8 mmol, 71 %) als farblose Kristalle.

R_f = 0.26 (EtOAc/MeOH 95:5). – Schmp. = 98-99 °C. – ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.49 (s, 6 H, C(CH$_3$)$_2$), 1.80 (okt, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 3.21 (bs, 2 H, OH), 3.48-3.56 (m, 2 H, 1-H), 3.72-3.84 (m, 4 H, C*H*$_2$OH), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.8 (+, 2 C, CH(*C*H$_3$)$_2$), 19.7 (+, 2 C, CH(*C*H$_3$)$_2$), 23.6 (+, 2 C, C(*C*H$_3$)$_2$), 29.1 (+, 2 C, *C*H(CH$_3$)$_2$), 50.1 (C$_{quart}$, *C*(CH$_3$)$_2$), 57.2 (+, 2 C, C-1), 64.0 (-, 2 C, *C*H$_2$OH), 174.6 (C$_{quart}$, 2 C, C=O). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326, 2963, 2877, 1642, 1543, 1391, 1368, 1287, 1186, 1071, 1024, 899, 651 cm^{-1}. – MS (DCI, NH_3): *m/z* (%) = 304.5 (16), 303.5 (100) [MH$^+$].



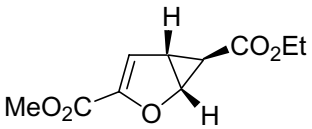
48

(*R*,*R*)-i*so*-Propylbisoxazolin (48):

In einem getrockneten Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre (*R*,*R*)-*N*,*N*'-bis-(1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl)-2,2-dimethylmalonamid (**47**, 8.4 g, 27.9 mmol, 1.0 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (0.34 g, 2.8 mmol, 0.1 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (110 mL) gelöst. Der Kolben wurde in einem Wasserbad bei Raumtemperatur gekühlt und es wurde langsam Triethylamin (17.8 mL, 122.7 mmol, 4.4 Äquiv.) mit einer Spritze hinzugefügt. Anschließend wurde eine Lösung aus *p*-Tosylchlorid (10.7 g, 55.8 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (11 mL) zugetropft und der Tropftrichter mit CH_2Cl_2 (20 mL) gespült. Die Reaktionsmischung wurde noch 48 h bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene farblose Nieder-

schlag durch Zugabe von CH_2Cl_2 (90 mL) in Lösung gebracht. Danach wurde mit ges. NH_4Cl-Lösung (170 mL) gewaschen, wobei sich in der wässrigen Phase ein farbloser Feststoff bildete, welcher durch Zugabe von Wasser (140 mL) wieder in Lösung gebracht wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (150 mL) gewaschen und die wässrige Phase erneut mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) rückextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über eine fraktionierende Destillation (Sdp. 90-92 °C bei 0.1 mbar) und man erhielt **48** (4.87 g, 18.3 mmol, 66 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.67 (CH_2Cl_2/CH_3OH 4:1). – $[\alpha]_D^{20}$ = +121.5 (c = 2.26, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.52 (s, 6 H, $C_q(CH_3)_2$), 1.72-1.90 (m, 2 H, C*H*(CH_3)$_2$), 3.92-4.03 (m, 4 H, CHC*H*$_2$), 4.11-4.29 (m, 2 H, C*H*CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.30 (+, 2 C, CH(*C*H$_3$)$_2$), 18.49 (+, 2 C, CH(*C*H$_3$)$_2$), 24.41 (+, 2 C, C_q(*C*H$_3$)$_2$), 32.15 (+, 2 C, *C*H(CH_3)$_2$), 38.51 (C_{quart}, *C*(CH_3)$_2$), 69.87 (-, 2 C, CH_2), 71.45 (+, 2 C, CH^{i}Pr), 168.71 (C_{quart}, 2 C, OCN). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3410, 3225, 2960, 1660, 1468, 1385, 1352, 1301, 1247, 1146, 1109, 980, 925, 795, 737 cm^{-1}. – MS (DCI, NH_3): *m/z* (%) = 267.4 (100) [M+NH_4^+].



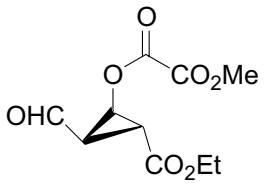
44

(1*R*,5*R*,6*R*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (44):

In einem 1-L N_2-Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre Furan-2-carbonsäuremethylester (**24**, 12.6 g, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) vorgelegt und bei 0 °C mit (*R*,*R*)-*iso*-Propylbisoxazolin (**48**, 0.27 g, 1.0 mmol, 1 mol%) und $Cu(OTf)_2$ (0.27 g, 0.75 mmol, 0.75 mol%) versetzt. Zur tiefblauen Lösung wurde Phenylhydrazin (89 µL, 0.9 mmol, 0.9 mol%) zugegeben, wobei sich die Farbe nach tiefbraun veränderte (Reduktion von Cu(II) nach Cu(I)). Die Mischung wurde für weitere 30 min gerührt und anschließend über einen Zeitraum von 72 h langsam eine 0.345 M Lösung von Diazoessigsäureethylester (**51**, 290 mL, 100 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 mittels eines Tropftrichters mit integriertem Mariotte'schen Rohr zugetropft. Dabei wurde mit jedem Tropfen eine Freisetzung von Stickstoff beobachtet. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 1 h gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Die

Reaktionsmischung wurde durch basisches Aluminiumoxid (200 g, 7 x 5.5 cm) filtriert und mit CH_2Cl_2 (300 mL) nachgewaschen. Nach Einengen der Lösung bei vermindertem Druck erhielt man ein gelb-braunes Öl. Nicht umgesetztes Edukt **24** wurde durch Destillation (0.1 mbar, Sdp. 63-65 °C, 5.1 g, 40 %) entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1, R_f = 0.35) gereinigt. Man erhielt **44** (11.6 g, 55 mmol, 55 %, umsatzbereinigt 92 %, 90% *ee*) als leicht gelbliches Öl. Um enantiomerenreines Produkt zu erhalten wurde das Öl in *n*-Pentan (45.5 mL) und abs. CH_2Cl_2 (4.5 mL) gelöst und bei -27 °C 7 d im Kühlschrank gelagert, wobei sich farblose Kristalle bildeten. Die überstehende Lösung wurde mit der Pipette entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt **44** (7.98 g, 37.6 mmol, 38 %, umsatzbereinigt 63 %, >99% *ee*) als farblose Kristalle.

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 5:1). – Schmp. = 42 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +272 (c = 1.0, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 (dd, *J* = 2.7, 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 2.87 (ddd, *J* = 5.3, 2.9, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.97 (dd, *J* = 5.3, 1.1 Hz, 1 H, 1-H), 6.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, 4-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.20 (+, CH_3), 21.43 (+, C-6), 31.97 (+, C-5), 52.26 (+, OCH_3), 61.08 (-, CH_2), 67.54 (+, C-1), 116.19 (+, C-4), 149.15 (C_{quart}, C-3), 159.54 (C_{quart}, CO), 171.78 (C_{quart}, CO). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3118, 2956, 1720, 1617, 1428, 1380, 1297, 1166, 1124, 1041, 954, 831, 725 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 212.1 (10) [M^+], 153.0 (11) [ΔCO_2Me], 139.0 (100) [ΔCO_2Et], 124.9 (24), 98.9 (29), 96.9 (32), 78.9 (11), 59.0 (14), 52.1 (12). – HRMS (EI, 70 eV): 212.0686 ($C_{10}H_{12}O_5$: ber. 212.0685 [M^+]). – $C_{10}H_{12}O_5$ (212.2): ber. C 56.60, H 5.70; gef. C 56.51, H 5.73.



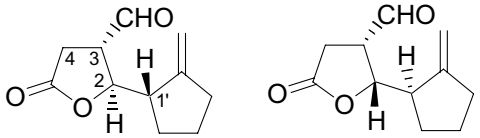
41

(1*R*,2*R*,3*R*)-(+)-Oxalsäure-(2-ethoxycarbonyl-3-formyl)-cyclopropylestermethylester (41):

Das Alken **44** (20.0 g, 94.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in abs. CH_2Cl_2 (350 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und solange mit Ozon (O_2 = 75 L/h, O_3 = 4 g/h) behandelt bis sich die Reaktionsmischung intensiv blau färbte. Der Überschuss an Ozon wurde durch Einleitung von Sauerstoff vertrieben. Anschließend wurde Dimethylsulfid (38 mL, 0.52 mol, 5.5 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 42 h Rühren

wurde die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ (70 mL) und Wasser (70 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus EtOAc bei -27 °C (2 d) gereinigt und man erhielt nach Entfernen der überstehenden Lösung **41** (15.2 g, 62.1 mmol) als farblosen Feststoff. Die Mutterlauge wurde konzentriert, mit EtOAc (4 mL) versetzt und 7 d bei -27 °C gelagert, wobei erneut **41** (4.2 g, 17.2 mmol) als farbloser Feststoff ausfiel. Die überstehende Lösung wurde entfernt und **41** (gesamt: 19.4 g, 79.3 mmol, 84 %) im Vakuum getrocknet.

Schmp. = 52 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +37.5 (c = 1.0, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.81 (ddd, *J* = 7.2, 6.0, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.93 (dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.92 (s, 3 H, CH_3), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.85 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 9.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, CHO). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1 (+, CH_3), 26.36 (+, C-3), 34.86 (+, C-2), 54.00 (+, CO_2CH_3), 58.87 (+, C-1), 62.03 (-, CH_2), 156.59 (C_{quart}, CO), 156.86 (C_{quart}, CO), 168.13 (C_{quart}, CO_2Et), 192.13 (+, CHO). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2985, 1779, 1751, 1724, 1708, 1445, 1312, 1290, 1208, 1005, 736 cm^{-1}. – MS (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 262.0 (100) [M+NH_4^+], 176.0 (20), 160.0 (55), 120.9 (15). – HRMS (PI-CIMS, NH_3): 245.0664 [MH^+] ($C_{10}H_{12}O_7$: ber. 244.0583 [M^+]). – $C_{10}H_{12}O_7$ (244.20): ber. C 49.18, H 4.95; gef. C 48.87, H 4.98.

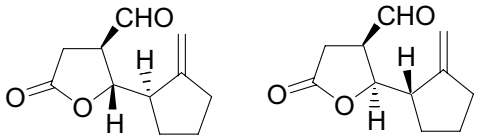


65a

(1′*S*/*R*,2*R*/*S*,3*S*)-2-(2′-Methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (65a): Zu einer Lösung aus (1*R*,2*R*,3*R*)-(+)-Oxalsäure-2-ethoxycarbonyl-3-formylcyclopropylmethylester (**41**, 3.40 g, 13.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (70 mL) wurde bei -78 °C $BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.84 mL, 14.6 mmol, 1.05 Äquiv.) zugesetzt. Nach 60 min wurde Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**60a**, 2.80 g, 18.1 mmol, 1.3 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 17 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung (10 mL) gestoppt, auf 0 °C erwärmt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Das ungereinigte Zwischenprodukt wurde in MeOH (90 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und über 4 h portionsweise mit festem $Ba(OH)_2{\cdot}8\ H_2O$ (2.24 g, 7.10 mmol, 0.51 Äquiv.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rück-

stand in H_2O (150 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (5 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man **65a** (1.72 g, 8.83 mmol, 63 %, *dv* (2*R*/2*S*) = 95:5) als farbloses Öl.

R_f = 0.36 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57-1.69 (m, 2 H, CH_2), 1.73-1.84 (m, 1 H, CH_2), 1.86-1.96 (m, 1 H, CH_2), 2.25-2.40 (m, 2 H, CH_2), 2.73 (dd, *J* = 18.1, 10.2 Hz, 1 H, 4-H), 2.75-2.80 (m, 1 H, 1'-H), 2.88 (dd, *J* = 18.1, 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.29 (dddd, *J* = 10.2, 7.4, 6.5, 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, =CH_2), 5.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, =CH_2), 9.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, CHO, Nebendiast.: 9.67). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.94 (-, CH_2), 27.88 (-, CH_2), 29.34 (-, C-4), 33.61 (-, CH_2), 47.74 (+, C-1'), 50.08 (+, C-3), 80.48 (+, C-2), 108.91 (-, =CH_2), 150.83 (C_{quart}, C-2'), 174.13 (C_{quart}, C-5), 197.61 (+, CHO). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3426, 2955, 2873, 1771, 1653, 1435, 1198, 882 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 212.2 (100) [M+NH_4^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 194.0943 ($C_{11}H_{14}O_3$: ber. 194.0943 [M^+]).

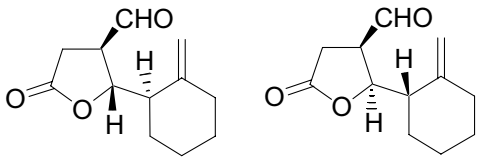


(*ent*)-**65a**

(1'*R*/*S*,2*S*/*R*,3*S*)-2-(2'-Methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd ((*ent*)-65a):

Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*,3*S*)-(−)-Oxalsäure-2-ethoxycarbonyl-3-formylcyclopropylmethylester ((*ent*)-**41**, 4.84 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei -78 °C $BF_3{\cdot}OEt_2$ (2.64 mL, 21.0 mmol, 1.05 Äquiv.) zugespritzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde Cyclopent-1-enylmethyltrimethylsilan (**60a**, 3.70 g, 24.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zugefügt und weitere 18 h gerührt. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung (6 mL) gestoppt, auf 0 °C erwärmt, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Das ungereinigte Zwischenprodukt wurde in MeOH (60 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von $Ba(OH)_2{\cdot}8\ H_2O$ (6.62 g, 21.0 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (200 mL) versetzt. Nach weiterem Rühren für 1.75 h bei 0 °C wurde H_2O (350 mL) zugefügt und ungelöste Anteile durch Filtration entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 250 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Man erhielt (*ent*)-**65a** (3.23 g, 16.6 mmol, 83 %, *dv* (2*S*/2*R*) =

95:5) als gelblich öliges Rohprodukt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **65a** überein.

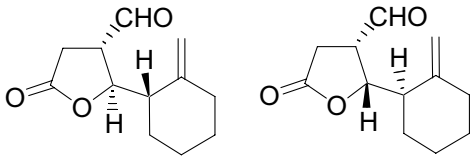


(*ent*)-**65b**

(1'*R*/*S*,2*S*/*R*,3*S*)-2-(2'-Methylencyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd ((*ent*)-65b):

Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*,3*S*)-(–)-Oxalsäure-2-ethoxycarbonyl-3-formylcyclopropyl-methylester ((*ent*)-**41**, 3.5 g, 14.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei -78 °C $BF_3{\cdot}OEt_2$ (2.0 mL, 15.9 mmol, 1.1 Äquiv.) zugespritzt und 10 min gerührt. Anschließend wurde Cyclohex-1-enylmethyltrimethylsilan (**60b**, 4.0 g, 21.5 mmol, 1.5 Äquiv.) zugefügt und weitere 12 h gerührt. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung (40 mL) gestoppt, auf 0 °C erwärmt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Das ungereinigte Zwischenprodukt wurde in MeOH (56 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von $Ba(OH)_2{\cdot}8\ H_2O$ (4.8 g, 15.1 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (26 mL) versetzt. Nach weiterem Rühren für 2 h bei 0 °C wurde H_2O (50 mL) zugefügt die Mischung mit CH_2Cl_2 (5 x 50 mL, 2 x 100 mL, 1 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Nach Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3$) erhielt man (*ent*)-**65b** (1.70 g, 8.16 mmol, 57 %, *dv* (2*S*/2*R*) = 91:9) als farbloses Öl.

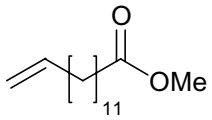
R_f = 0.38 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14-2.22 (m, 8 H, 4 CH_2), 2.36 (dt, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1 H, 1'-H), 2.73 (dd, *J* = 18.0, 10.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.91 (dd, *J* = 18.0, 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.30 (dddd, *J* = 9.8, 7.4, 6.3, 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.79 (bs, 1 H, =CH_2), 4.88 (bs, 1 H, =CH_2), 4.92 (dd, *J* = 10.0, 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 9.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, CHO, Hauptdiast.) und 9.79 (d, *J* = 1.6 Hz, CHO, Nebendiast.). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.66 (-, CH_2), 27.95 (-, CH_2), 28.61 (-, CH_2), 29.55 (-, CH_2), 33.48 (-, CH_2), 49.13 (+, CH), 51.34 (+, CH), 78.70 (+, CH), 111.57 (-, =CH_2), 147.28 (C_{quart}), 174.28 (C_{quart}), 197.86 (+, CHO). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3435, 2934, 2859, 1645, 1771, 1448, 1020 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 226.2 (100) [M+NH_4^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 208.1096 ($C_{12}H_{16}O_3$: ber. 208.1099 [M^+]).



65b

(1'*S*/*R*,2*R*/*S*,3*S*)-2-(2'-Methylencyclohexyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (65b): Die Darstellung von **65b** erfolgte analog der Synthese von (*ent*)-**65b** in identischer Ansatzgröße mit (1*R*,2*R*,3*R*)-(+)-Oxalsäure-2-ethoxycarbonyl-3-formylcyclopropylmethylester (**41**) als Startmaterial. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit CH_2Cl_2 erhielt man **65b** (2.90 g, 13.9 mmol, 97 % Rohausbeute, *dv* (2*R*/2*S*) = 90:10) als gelblich öliges Rohprodukt. Eine Aufreinigung ist analog (*ent*)-**65b** durch Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3$) möglich, wurde jedoch nicht durchgeführt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von (*ent*)-**65b** überein.

2.2 (–)-Protopraesorediosinsäure

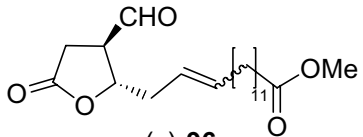


94

Tetradec-13-enonsäuremethylester (94):

Eine Lösung aus Tetradec-13-enonsäure (**93**, 4.17 g, 18.4 mmol) und konz. Schwefelsäure (1 mL) in Methanol (100 mL) wurde für 12 h zum Sieden erhitzt. Die Mischung wurde auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeengt und mit H_2O (250 mL) verdünnt. Das restliche Methanol wurde bei vermindertem Druck entfernt und die verbliebene Lösung mit Pentan (3 x 160 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 10:1) erhielt man **94** (4.0 g, 16.6 mmol, 90 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.74 (PE/EtOAc 1:1). – ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (bs, 16 H, CH_2), 1.54-1.71 (m, 2 H, CH_2), 1.97-2.10 (m, 2 H, CH_2), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH_2) 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 4.91 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.98 (ddt, *J* = 17.1, 2.2, 1.6 Hz, 1 H, 14-H), 5.80 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.7 Hz, 1 H, 13-H). – ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.92 (-, CH_2), 28.91 (-, CH_2), 29.10 (-, CH_2), 29.11 (-, CH_2), 29.22 (-, CH_2), 29.40 (-, CH_2), 29.45 (-, CH_2), 29.53 (-, 2 C, CH_2), 33.79 (-, CH_2), 34.08 (-, CH_2), 51.38 (+, CH_3), 114.03 (-, =CH_2), 139.18 (+, =CH), 174.3 (+, CO). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3077, 2926, 2854, 1743, 1641, 1436, 1362, 1247, 1196, 1171, 1117, 994, 909 cm^{-1}. – HRMS (EI, 70 eV): 240.2089 ($C_{15}H_{28}O_2$ ber. 240.2089 [M^+]). – $C_{15}H_{28}O_2$ (240.21): ber. C 74.95, H 11.74; gef. C 74.89, H 11.82.



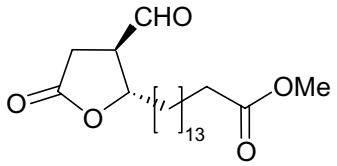
(–)-**96**

(*E*)/(*Z*)-(2*S*/*R*,3*R*)-(–)-15-(3-Formyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-pentadec-13-enonsäure-methylester (96):

(*ent*)-**67** (500 mg, 3.25 mmol, *dv* = 95:5), Tetradec-13-enonsäuremethylester (**94**, 1.0 g, 4.16 mmol, 1.3 Äquiv.) und (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**, 75 mg, 2.7 mol%)

wurden in abs. CH_2Cl_2 (60 mL) gelöst und 24 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt. Man erhielt nicht umgesetztes (*ent*)-**67** (282 mg, 56 %) und (–)-**96** (448 mg, 1.22 mmol, 38 %, umsatzbereinigt 86 %, *dv* (2*S*/2*R*) = 95:5, *E*/*Z* 7:1) als farbloses Öl.

R_f = 0.37 (PE/EtOAc 1:1). – $[\alpha]_D^{20}$ = -19.5 (c = 2.45 $CHCl_3$). – ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (bs, 16 H, CH_2), 1.51-1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.94-2.09 (m, 2 H, CH_2), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 2'-H), 2.39-2.62 (m, 2 H, CH_2), 2.71 (dd, *J* = 17.8, 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.92 (dd, *J* = 18.0, 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.19 (dddd, *J* = 9.9, 7.3, 6.0, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 4.66-4.76 (m, 1 H, 3-H), 5.28-5.42 (m, 1 H, =CH-), 5.57-5.72 (m, 1 H, =CH-), 9.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, -CHO). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.90 (-, CH_2), 28.90 (-, CH_2), 29.14 (-, CH_2), 29.18 (-, CH_2), 29.19 (-, CH_2), 29.24 (-, CH_2), 29.42 (-, CH_2), 29.43 (-, CH_2), 29.55 (-, 2 C, CH_2), 32.63 (-, CH_2), 34.12 (-, CH_2), 38.09 (-, CH_2), 51.23 (+, CH), 51.39 (+, CH_3), 78.51 (+, CH), 121.73 (+, =CH). 137.13 (+, =CH), 174.07 (C_{quart}), 174.33 (C_{quart}), 197.27 (+, -CHO). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2926, 2854, 1777, 1739, 1594, 1437, 1363, 1196, 1114, 1022, 973 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 366.2 (2) [M^+], 334.1 (16), 316.2 (31), 113.0 (100), 85.0 (66). – HRMS (EI, 70 eV): 366.2409 ($C_{21}H_{34}O_5$: ber. 366.2406 [M^+]).



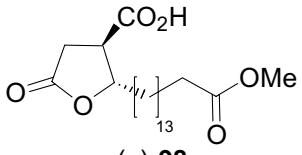
(–)-**97**

(2*S*/*R*,3*R*)-15-(3-Formyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-pentadecanonsäuremethylester (97):

(–)-**96** (392 mg, 1.07 mmol, *dv* = 95:5) wurde in Methanol (40 mL) gelöst, mit Pd/C (10 %, 57 mg, 5 mol%) versetzt und 18 h unter H_2-Atmosphäre bei Normaldruck gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt (–)-**97** als farbloses Öl (347 mg, 0.942 mmol, 88 %, *dv* (2*S*/2*R*) = 95:5).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.84 (m, 26 H, CH_2), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH_2CO_2Me), 2.76 (dd, *J* = 17.8, 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.92 (dd, *J* = 17.8, 7.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.12 (dddd, *J* = 9.9, 7.7, 6.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.67 (s, 3 H, CH_3), 4.66 (m, 1 H, 2-H), 9.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CHO). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.97 (-, CH_2), 25.15 (-, CH_2), 29.03 (-, CH_2), 29.16 (-, CH_2), 29.19 (-, CH_2), 29.27 (-, CH_2), 29.39 (-, CH_2), 29.45 (-, CH_2),

29.48 (-, CH_2), 29.59 (-, 2 C, CH_2), 29.61 (-, CH_2), 29.62 (-, CH_2), 34.14 (-, CH_2), 35.58 (-, CH_2), 51.47 (+, CH_3), 52.57 (+, CH), 79.14 (+, CH), 174.11 (C_{quart}), 174.43 (C_{quart}), 197.30 (+, CHO). – MS (DCI): *m/z* (%) = 369.3 (30) [MH^+], 337.2 (100) [ΔCH_3OH]. – HRMS (DCI): 369.2640 ($C_{21}H_{36}O_5$: ber. 369.2641 [M^+]).

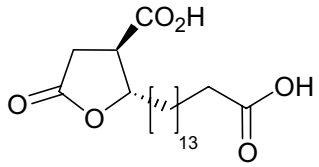


(–)-**98**

(2*S*,3*R*)-(–)-2-(14'-Methoxycarbonyltetradecyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-methylester (98):

(–)-**97** (309 mg, 0.839 mmol, *dv* = 95:5) wurde in Aceton (7 mL) gelöst und bei 0 °C mit 2 mL frisch hergestelltem Jones Reagenz (2.5 g CrO_3 + 3 mL H_2SO_4 + 25 mL H_2O) versetzt. Es wurde 7 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend 2-Propanol (7 mL) zugesetzt, um den Überschuss des Reagenzes zu zerstören. Die Reaktionsmischung wurde mit H_2O (5 mL) verdünnt und das Aceton bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man (–)-**98** (311 mg, 0.809 mmol, 96 %, *dv* > 99:1) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.22 ($CHCl_3$/MeOH 9:1). – Schmp. = 120-124 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = -26.0 (c = 0.75 $CHCl_3$). – ^{1}H NMR (250 Hz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (bs, 22 H, CH_2), 1.55-1.82 (m, 4 H, 1'-H, 15'-H), 2.3 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2'-H) 2.75-3.14 (m, 3 H, 4-H (2x), 3-H), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 4.56-4.67 (m, 1 H, 2-H). – ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.90 (-, CH_2), 25.10 (-, CH_2), 29.09 (-, CH_2), 29.18 (-, CH_2), 29.28 (-, CH_2), 29.34 (-, CH_2), 29.38 (-, CH_2), 29.40 (-, CH_2), 29.47 (-, CH_2), 29.50 (-, CH_2), 29.52 (-, CH_2), 29.53 (-, CH_2), 31.90 (-, CH_2), 34.10 (-, CH_2), 35.31 (-, CH_2), 45.00 (+, CH), 51.27 (+, CH_3), 81.75 (+, CH), 174.45 (C_{quart}), 174.69 (C_{quart}), 175.71 (C_{quart}). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3449, 3116, 2921, 2850, 1748, 1464, 1436, 1394, 1358, 1239, 1194, 1171, 1114, 973 cm^{-1}. – MS (NI-LSIMS, MeOH/Glycerin): *m/z* (%) = 383.4 (50), 369.4 (100), 355.4 (53). – HRMS (NI-CIMS): 383.2428 [$M-H^+$] ($C_{21}H_{36}O_6$: ber. 384.2512). – $C_{21}H_{36}O_6$ (384.51): ber. C 65.60, H 9.44; gef. C 65.55, H 9.31.

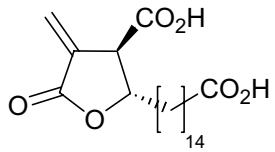


(–)-**99**

(2*S*,3*R*)-(–)-2-(14'-Carboxytetradecyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (99):

Zu einem Gemisch aus MeOH (60 mL) und ges. wässriger LiOH-Lösung (10 mL) wurde (–)-**98** (100 mg, 0.261 mmol) hinzugefügt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung durch Zugabe von 20 %iger HCl-Lösung angesäuert und mit Natriumchlorid gesättigt. Die Mischung wurde solange mit CH_2Cl_2 extrahiert, bis laut DC kein Produkt in der organischen Phase mehr feststellbar war. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3$/MeOH/AcOH 9:8:2) erhielt man (–)-**99** (91 mg, 0.246 mmol, 94 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.12 ($CHCl_3$/MeOH 9:1). – Schmp. = 128 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = -15.0 (c = 0.90, MeOH). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 1.28 (bs, 22 H, CH_2), 1.59-1.64 (m, 2 H, CH_2), 1.69-1.88 (m, 2 H, CH_2), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2'-H), 2.81 (dd, *J* = 17.9, 9.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.93 (dd, *J* = 17.9, 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.09 (ddd, *J* = 9.6, 8.3, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.62-4.70 (m, 1 H, 2-H). – ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 24.31 (-, CH_2), 24.60 (-, CH_2), 28.47 (-, CH_2), 28.55 (-, CH_2), 28.63 (-, CH_2), 28.75 (-, CH_2), 28.80 (-, CH_2), 28.83 (-, CH_2), 28.91 (-, 2 C, CH_2), 28.94 (-, 2 C, CH_2), 31.41 (-, CH_2), 33.44 (-, CH_2), 34.65 (-, CH_2), 44.93 (+, CH), 82.32 (+, CH), 172.62 (C_{quart}), 175.71 (C_{quart}), 176.10 (C_{quart}). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448, 3140, 2921, 2849, 2679, 1747, 1718, 1462, 1436, 1278, 1238, 1194, 1114, 857 cm^{-1}. – MS (FAB): *m/z* (%) = 369.4 (23) [M-H$^+$], 355.4 (30) [ΔCH_3], 275.2 (100). – HRMS (FAB): 369.2275 [M-H$^+$] ($C_{20}H_{34}O_6$: ber. 370.2355 [M$^+$]).



(–)-**15**

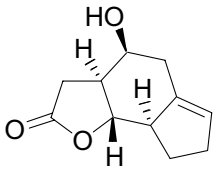
(2*S*,3*R*)-(–)-2-(14'-Carboxytetradecyl)-4-methylen-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carbonsäure, (–)-Protopraesorediosinsäure (15):

Magnesiummethylcarbonat (5.6 mL, 11.28 mmol, 38.0 Äquiv., 2 M in DMF (Stiles Reagenz)) wurde unter Argonatmosphäre zu (–)-**99** (110 mg, 0.297 mmol, 1.0 Äquiv.) zugefügt und die

Lösung 66 h bei 135 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde CH_2Cl_2 (35 mL) zugefügt und die Lösung mit kalter 10 %iger HCl-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 1.85 mL frisch hergestellter Stock-Lösung (20 mL HOAc, 15 mL 37 %ige Formaldehydlösung in H_2O, 5.2 mL *N*-Methylanilin und 600 mg NaOAc) versetzt und 2.5 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Et_2O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (10 mL, versetzt mit 1 mL konz. HCl) zugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (15 mL, versetzt mit 10 Tropfen konz. HCl) gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 15 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und in Vakuum eingeengt. Nach Kristallisation aus $CHCl_3$/*n*-Pentan erhielt man (–)-**15** (71 mg, 0.186 mmol, 62 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.25 ($CHCl_3$/MeOH/AcOH 90:8:2). – Schmp. = 123 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = -8.9 (c = 1.12, MeOH); Lit: $[\alpha]_D^{20}$ = + 9.1 (MeOH) für das Enantiomer.[263] – ^{1}H NMR (250 MHz, CD_3OD): δ = 1.30 (bs, 22 H, CH_2), 1.52-1.66 (m, 2 H, CH_2), 1.68-1.78 (m, 2 H, CH_2), 2.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 13'-H), 3.71 (ddd, *J* = 5.7, 3.0, 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.78 (dt, *J* = 5.7, 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, =CH_2), 6.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CD_3OD): δ = 26.01 (-, CH_2), 26.12 (-, CH_2), 30.26 (-, CH_2), 30.35 (-, CH_2), 30.44 (-, CH_2), 30.58 (-, CH_2), 30.62 (-, CH_2), 30.65 (-, CH_2), 30.72 (-, CH_2), 30.73 (-, CH_2), 30.74 (-, CH_2), 30.75 (-, CH_2), 34.97 (-, CH_2), 36.59 (-, CH_2), 51.03 (+, CH), 81.29 (+, CH), 125.21 (-, =CH_2), 135.64 (C_{quart}), 170.65 (C_{quart}), 172.58 (C_{quart}), 177.73 (C_{quart}). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2922, 2852, 1744, 1714, 1257 cm^{-1}. – MS (NI-LSIMS, MeOH/Glycerin): *m/z* (%) = 473.2 (57) $[(M-H^+)^-$ + Glyc], 381.2 (8) $[M-H^+]$, 275.1 (13), 183.1 (100). – HRMS (NI-LSIMS): 381.2275 $[M-H^+]$ ($C_{21}H_{34}O_6$: ber. 382.2355).

2.3 Eudesmanolide

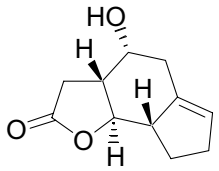


(*ent*)-**26a**

(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-(–)-4-Hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on ((*ent*)-26a):

Aldehyd (*ent*)-**65a** (50 mg, 0.257 mmol, *dv* = 95:5, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit $BF_3{\cdot}OEt_2$ (0.99 mL, 7.8 mmol, 30 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h (DC-Kontrolle) wurde ges. $NaHCO_3$-Lösung (3.5 mL) zugegeben und anschließend die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man (*ent*)-**26a** (42 mg, 0.216 mmol, 84 %) als diastereomerenreinen farblosen Feststoff.

R_f = 0.42 (EtOAc). – Schmp. = 113-115 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = -11.5 (c = 1.035, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.71-1.86 (m, 1 H, 8-H), 2.21 (dddd, *J* = 13.3, 11.1, 6.6, 2.1 Hz, 1 H, 3a-H), 2.24-2.31 (m, 1 H, 8-H), 2.30-2.36 (m, 1 H, 5-H), 2.37-2.42 (m, 2 H, 7-H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.63 (dd, *J* = 16.2, 13.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.64 (dd, *J* = 15.0, 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.79-2.87 (m, 1 H, 8a-H), 4.01 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 8b-H), 4.18-4.29 (m, 1 H, 4-H), 5.64-5.68 (m, 1 H, 6-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.50 (-, C-8), 31.32 (-, C-3), 32.02 (-, C-7), 36.70 (-, C-5), 47.73 (+, C-3a), 51.13 (+, C-8a), 65.57 (+, C-4), 84.21 (+, C-8b), 130.18 (+, C-6), 137.03 (C_{quart}, C-5a), 176.48 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3469, 2923, 2363, 1767, 1105, 1019 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194.1 (17) [M^+], 176.1 (10) [ΔH_2O], 130.1 (15), 117.1 (100) [$\Delta(CH_2CO_2H+H_2O)$], 113.1 (28), 81.1 (67). – HRMS (EI, 70 eV): 194.0943 ($C_{11}H_{14}O_3$: ber. 194.0943 [M^+]).

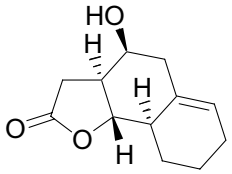


26a

(3a*R*,4*R*,8a*S*,8b*R*)-(+)-4-Hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (26a):

65a (194 mg, 1.00 mmol, *dv* = 95:5, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit $BF_3{\cdot}OEt_2$ (250 µL, 2.00 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wurde ges. $NaHCO_3$ Lösung (1 mL) zugegeben und die Mischung anschließend getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt und man erhielt **26a** (136 mg, 0.700 mmol, 70 %) als diastereomerenreinen farblosen Feststoff.

R_f = 0.17 (PE/EtOAc 1:1). – Schmp. = 115-117 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +17.6 (c = 1.06, CH_2Cl_2). Die Daten aus NMR-, IR- und Massenspektroskopie stimmen mit denen von (*ent*)-**26a** überein.



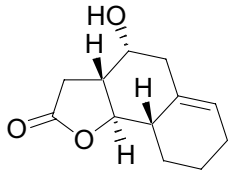
(*ent*)-**26b**

(3a*S*,4*S*,9a*R*,9b*S*)-(–)-4-Hydroxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-naphtho[1,2-b]furan-2-on ((*ent*)-26b):

(*ent*)-**65b** (338 mg, 1.62 mmol, *dv* = 91:9, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit $BF_3{\cdot}OEt_2$ (612 µL, 4.86 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h (DC-Kontrolle) wurde ges. $NaHCO_3$ Lösung (7 mL) zugegeben und anschließend die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man (*ent*)-**26b** (210 mg, 1.01 mmol, 62 %) als diastereomerenreines farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ = -54.0 (c = 0.57, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36-1.54 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 1.68-1.77 (m, 1 H, 9-H), 1.99-2.05 (m, 2 H, 8-H), 2.09-2.15 (m, 1 H, 7-H), 2.24 (dddd, *J* = 13.2, 11.1, 6.5, 1.9 Hz, 1 H, 3a-H), 2.32-2.43 (m, 3 H, 5-H (2x), 9a-H), 2.42 (dd, *J* = 16.2,

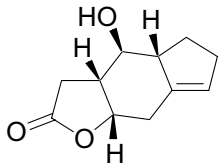
6.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.63 (dd, *J* = 16.2, 13.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 9b-H), 4.15-4.20 (m, 1 H, 4-H), 5.73 (bs, 1 H, 6-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.22 (-, CH_2), 25.40 (-, CH_2), 26.77(-, CH_2), 31.94 (-, C-3), 42.43 (+, C-9a), 42.94 (-, C-5), 48.08 (+, C-3a), 65.57 (+, C-4), 83.18 (+, C-9b), 129.16 (+, C-6), 131.18 (C_{quart}, C-5a), 176.42 (C_{quart}, CO). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3438, 2928, 1770, 1423, 988 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208.2 (19) [M$^+$], 190.2 (13), 144.1 (25), 131.1 (100), 95.2 (48), 79.1 (33). – HRMS (EI, 70 eV): 208.1097 ($C_{12}H_{16}O_3$: ber. 208.1099 [M$^+$]).



26b

(3a*R*,4*R*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-naphtho[1,2-b]furan-2-on (26b):

Aldehyd **65b** (1.45 g, 6.96 mmol, Rohprodukt, *dv* = 90:10, 1.0 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 wurde analog der Darstellung des Enantiomers (*ent*)-**26b** mit $BF_3{\cdot}OEt_2$ (2.65 mL, 21.0 mmol, 3.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur für 12 h umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe ges. $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) gestoppt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **26b** (520 mg, 2.50 mmol, 36 %) als diastereomerenreines farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20}$ = -51.8 (c = 0.1.20, CH_2Cl_2). – Die Daten aus NMR-, IR- und Massenspektroskopie stimmen mit denen von (*ent*)-**26b** überein.



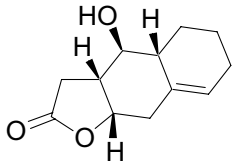
(*ent*)-**104a**

(3a*R*,4*S*,4a*R*,8a*S*)-(–)-4-Hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,8,8a-octahydro-1-oxa-*s*-indacen-2-on ((*ent*)-104a):

(*ent*)-**26a** (5.0 mg, 0.026 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach 5 min Rühren wurden weitere neun Tropfen Salzsäure zugefügt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von H_2O (10 mL) wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2

(3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) erhielt man (*ent*)-**104a** (3.1 mg, 0.016 mol, 62 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.32 (EtOAc, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = -12.0 (c = 0.98, CH_2Cl_2). – Schmp. = 106-109 °C. – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (dddd, *J* = 15.5, 7.5, 5.5, 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.12-2.25 (m, 1 H), 2.26-2.44 (m, 4 H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 2 H, 8-H), 2.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 4a-H), 3.09 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.67 (dt, *J* = 0.9, 4.3 Hz, 1 H, 8a-H), 5.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 7-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.42 (-, CH_2), 29.27 (-, CH_2), 31.69 (-, CH_2), 36.01 (-, CH_2), 43.72 (+, CH), 51.83 (+, CH), 76.15 (+, C-4), 80.69 (+, C-8a), 127.17 (+, C-7), 136.85 (C_{quart}, C-7a), 176.96 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3367, 2928, 2856, 2361, 1769, 1417, 1177, 1155, 1021, 916 cm^{-1}. – MS (PI-CIMS, NH_3): *m/z* (%) = 212.1 (100) [$M+NH_4^+$], 194.9 (3) [MH^+].



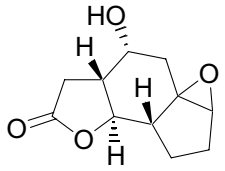
(*ent*)-**104b**

(3a*R*,4*S*,4a*R*,9a*S*)-(–)-4-Hydroxy-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydro-3H-naphtho[2,3-b]furan-2-on ((*ent*)-104b):

(*ent*)-**26b** (5.0 mg, 0.024 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach 5 min Rühren wurden weitere neun Tropfen Salzsäure zugefügt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von H_2O (5 mL) wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 7 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) erhielt man (*ent*)-**104b** (2.7 mg, 0.013 mol, 54 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.10 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = -30.9 (c = 1.08, CH_2Cl_2). – Schmp. = 158-159 °C. – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-1.48 (m, 1 H, CH_2), 1.49-1.61 (m, 1 H, CH_2), 1.62-1.68 (m, 1 H, CH_2), 1.88-2.08 (m, 4 H, CH_2 (3x), CH), 2.27-2.43 (m, 2 H, CH_2, CH), 2.68-2.74 (m, 3 H, CH_2), 3.13 (dd, *J* = 10.0, 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 4.62 (dt, *J* = 1.9, 4.5 Hz,

1 H, 9a-H), 5.64-5.71 (m, 1 H, 8-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.73 (-, CH_2), 25.06 (-, CH_2), 25.12 (-, CH_2), 35.87 (-, CH_2), 36.30 (-, CH_2), 41.83 (+, CH), 43.65 (+, CH), 74.64 (+, CH), 80.31 (+, CH), 126.39 (+, C-8), 130.98 (C_{quart}, C-8a), 177.20 (C_{quart}, CO). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3453, 2945, 2858, 1753, 1416, 1179, 928 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 226.1 (100) [M+NH_4^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 208.1102 ($C_{12}H_{16}O_3$: ber. 208.1099 [M$^+$]).

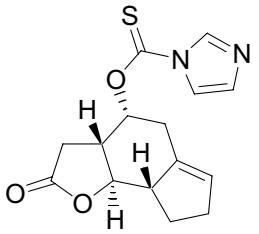


177

(3a*R*,4*R*,5a*R*/*S*,6*R*/*S*,8a*S*,8b*R*)-5a,6-Epoxy-4-hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (177):

26a (50 mg, 0.257 mmol) wurde in Aceton (5 mL) gelöst und bei -78 °C mit einem Überschuss von frisch hergestelltem 3,3-Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **177** (50 mg, 0.238 mmol, 92 %, *dv* = 55:45) in Form zweier Diastereomere als farbloses Öl.

R_f = 0.43 und 0.32 ($CHCl_3$/MeOH 9:1). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60-1.69 (m, 2 H, CH_2, Nebendiast.: 1.60-1.69 und 1.45-1.55), 1.73 (dd, *J* = 14.0, 1.8 Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 1.80), 1.85 (ddd, *J* = 10.1, 8.5, 1.5 Hz, 1 H, CH_2, Nebendiast.: 1.61-1.68), 1.87-1.97 (m, 1 H, CH_2, Nebendiast.: 1.90-1.97), 2.24 (dd, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1 H, CH, Nebendiast.: 2.09-2.14), 2.21-2.27 (m, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 2.26-2.33), 2.29-2.36 (m, 1 H, CH, Nebendiast.: 2.25-2.29), 2.35-2.40 (m, 1 H, 3-H, Nebendiast.: 2.35-2.40), 2.64 (dd, *J* = 16.1, 14.0 Hz, 1 H, 3-H, Nebendiast.: 2.56-2.66), 3.24 (bs, 1 H, 6-H, Nebendiast.: 3.31), 4.11 (t, *J* = 10.9, 1 H, 8b-H, Nebendiast.: 4.30-4.36), 4.30-4.36 (m, 1 H, 4-H, Nebendiast.: 4.31-4.36). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.84 (-, CH_2, Nebendiast.: 22.97), 25.97 (-, CH_2, Nebendiast.: 27.89), 32.97 (-, CH_2, Nebendiast.: 31.83), 37.37 (-, CH_2, Nebendiast.: 36.70), 46.49 (+, CH, Nebendiast.: 47.61), 46.55 (+, CH, Nebendiast.: 49.58), 63.54 (+, C-6, Nebendiast.: 57.90), 64.48 (+, CH, Nebendiast.: 66.46), 65.56 (C_{quart}, C-5a, Nebendiast.: 66.48), 79.08 (+, CH, Nebendiast.: 82.19), 176.33 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.46). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3464, 2925, 1780, 1427, 1202, 1056, 1025, 960, 765 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 209.9 (40) [M$^+$], 115.0 (48), 97.1 (85), 96.1 (100), 57.0 (62), 54.9 (67). – HRMS (EI, 70 eV): 210.0888 ($C_{11}H_{14}O_4$: ber. 210.0892 [M$^+$]).

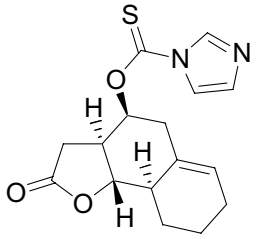


109a

(3a*R*,4*R*,9a*S*,9b*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-(2-oxo-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-2H-1-oxa-*as*-indacen-4-yl)ester (109a):

Alkohol **26a** (500 mg, 2.57 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (26 mL) gelöst und mit DMAP (94 mg, 0.771 mmol, 0.3 Äquiv.) und Thiocarbonyldiimidazol (1.6 g, 9.00 mmol, 3.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man **109a** (744 mg, 2.44 mmol, 94 %) als farblosen, niedrig schmelzenden Feststoff.

R_f = 0.37 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.77-1.87 (m, 1 H, 8-H), 2.27-2.37 (m, 1 H, 8-H), 2.39-2.53 (m, 5 H, 3-H, 7-H (2x), 5-H, 3a-H), 2.58 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.87-2.97 (m, 1 H, 8a-H), 3.03 (dd, *J* = 15.8, 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.97 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H, 8b-H), 5.67 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.99-6.03 (m, 1 H, 4-H), 7.04 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1 H, Imidazol-H), 7.52-7.54 (m, 1 H, Imidazol-H), 8.24-8.26 (m, 1 H, Imidazol-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.56 (-, C-8), 31.54 (-, C-3), 31.94 (-, C-7), 32.60 (-, C-5), 45.96 (+, C-3a), 50.68 (+, C-8a), 77.09 (+, C-4), 84.69 (+, C-8b), 117.70 (+, Imidazol-CH), 130.79 (+, C-6), 131.18 (+, Imidazol-CH), 135.35 (C_{quart}, C-5a), 136.58 (+, Imidazol-CH), 174.42 (C_{quart}, C-2), 182.95 (C_{quart}). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3429, 1783, 1641, 1389, 1285, 1020 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 304.2 (2) [M^+], 176.3 (100), 129.2 (28), 91.2 (22), 68.2 (19). – HRMS (EI, 70 eV): 304.0878 ($C_{15}H_{16}N_2O_3S$: ber. 304.0882 [M^+]).

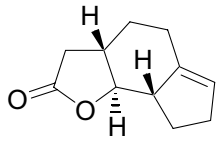


109b

(3a*S*,4*S*,9a*R*,9b*S*)-Imidazol-1-carbothioinsäure-*O*-(2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-deca-hydronaphtho[1,2-b]furan-4-yl)ester (109b):

Die Darstellung von **109b** erfolgte analog der Synthese von **109a** ausgehend von Alkohol **26b** (210 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äquiv.), DMAP (15.4 mg, 0.126 mmol, 0.13 Äquiv.) und Thiocarbonyldiimidazol (540 mg, 3.03 mmol, 3.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (12 mL) bei einer Reaktionszeit von 4 d. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) erhielt man **109b** (185 mg, 0.581 mmol, 58 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.47 (EtOAc, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42-1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.68-1.86 (m, 1 H, CH_2), 1.98-2.10 (m, 2 H, CH_2), 2.14-2.26 (m, 1 H), 2.41-2.64 (m, 5 H), 2.78 (dd, *J* = 15.9, 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.96 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 9b-H), 5.70-5.78 (m, 1 H, 6-H), 5.93-6.01 (m, 1 H, 4-H), 7.07 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.56 (m, 1 H, Ar-H), 8.28 (bs, 1 H, Ar-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.04 (-, CH_2), 25.22 (-, CH_2), 26.79 (-, CH_2), 31.91 (-, CH_2), 38.54 (-, CH_2), 41.96 (+, CH), 46.15 (+, CH), 77.23 (+, CH), 83.71 (+, CH), 117.74 (+, =CH), 129.70 (C_{quart}, C-5a), 129.75 (+, =CH), 131.20 (+, =CH), 136.56 (+, =CH), 174.49 (C_{quart}, C-2), 183.02 (C_{quart}, C=S). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 2360, 1784, 1387, 1322, 1284, 1230, 1102, 968 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 318.3 (12) [M^+], 190.1 (100) [ΔImidazol-1-carbothionsäure]. – HRMS (EI, 70 eV): 318.1039 ($C_{16}H_{18}N_2O_3S$: ber. 318.1038 [M^+]).



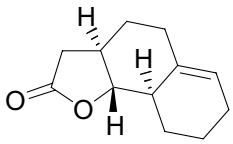
110a

(3*S*,8a*S*,8b*S*)-(+)-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-Octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (110a):

Die Imidazolcarbothionsäure **109a** (580 mg, 1.91 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoff-atmosphäre in abs. Toluol (30 mL) gelöst, auf 90 °C erhitzt und mit AIBN (100 mg, 0.604 mmol, 0.3 Äquiv.) versetzt. Mittels einer Spritzenpumpe gab man Tributylzinnhydrid (1.9 mL, 7.04 mmol, 3.7 Äquiv.) in abs. Toluol (5 mL) über einen Zeitraum von 2.5 h

tropfenweise hinzu und rührte anschließend noch 14 h bei 90 °C. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhielt das desoxygenierte Produkt **110a** (274 mg, 1.54 mmol, 80 %) als farblosen, niedrig schmelzenden Feststoff. R_f = 0.46 (PE/EtOAc 1:1, Mostain).

R_f = 0.48 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = +73.9 (c = 1.285, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.33 (m, 1 H, CH_2), 1.72 (dddd, *J* = 13.0, 9.0, 8.4, 6.7 Hz, 1 H, CH_2), 1.95-2.04 (m, 2 H, CH_2), 2.05 (ddddd, *J* = 13.2, 11.9, 10.1, 6.4, 3.1 Hz, 1 H, 3a-H), 2.22 (dd, *J* = 16.0, 13.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.19-2.28 (m, 1 H, 5-H), 2.31-2.38 (m, 2 H, CH_2), 2.54 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.53-2.59 (m, 1 H, 5-H), 2.72-2.82 (m, 1 H, 8a-H), 3.48 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 8b-H), 5.49-5.53 (m, 1 H, 6-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.62 (-, CH_2), 27.68 (-, CH_2), 27.76 (-, CH_2), 31.75 (-, CH_2), 35.54 (-, C-3), 43.45 (+, C-3a), 50.69 (+, C-8a), 90.49 (+, C-8b), 126.66 (+, C-6), 130.72 (C_{quart}, C-5a), 176.57 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2933, 1776, 1213, 1181, 1124, 1017, 932, 868, 714 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 178.3 (42) [M^+], 118.2 (100), 79.2 (56). – HRMS (EI, 70 eV): 178.0994 ($C_{11}H_{14}O_2$: ber. 178.0994 [M^+]).



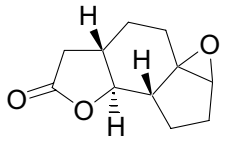
110b

(3a*R*,9a*R*,9b*R*)-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-Octahydro-3H-naphtho[1,2-b]furan-2-on (110b):

Die Imidazolcarbothionsäure **109b** (150 mg, 0.471 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Toluol (10 mL) gelöst, mit AIBN (15 mg, 0.094 mmol, 0.2 Äquiv.) versetzt und auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde Tributylzinnhydrid (440 µL, 1.65 mmol, 3.5 Äquiv.) über eine Spritze langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 18 h bei 90 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt **110b** (66 mg, 0.343 mmol, 73 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.52 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25-1.33 (m, 1 H, CH_2), 1.37-1.46 (m, 2 H, CH_2), 1.69-1.74 (m, 1 H, CH_2), 1.95 (dddd, *J* = 12.5, 5.2, 3.2, 2.1 Hz, 1 H, CH_2), 1.97-2.02 (m, 2 H, CH_2), 2.06-2.16 (m, 3 H , CH_2 (2x), CH), 2.24 (dd, *J* = 16.1, 13.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.30 (ddd, *J* = 14.6, 4.3, 2.1 Hz, 1 H, CH_2), 2.32-2.36 (m, 1 H, CH), 2.55 (dd, *J* = 16.1, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.47 (t, *J* = 10.6 Hz, 1 H, 9b-H), 5.63-5.66 (m, 1 H,

6-H). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.33 (-, CH_2), 25.20 (-, CH_2), 26.98 (-, CH_2), 27.93 (-, CH_2), 34.46 (-, CH_2), 35.87 (-, C-3), 42.05 (+, CH), 43.88 (+, CH), 89.42 (+, C-9b), 125.73 (+, C-6), 134.71 (C_{quart}, C-5a), 176.61 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2861, 1785, 1436, 1195, 1124, 1018, 979, 933 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192.2 (71) [M^+], 132.3 (100), 95.2 (31), 91.2 (38), 79.2 (33). – HRMS (EI, 70 eV): 192.1150 ($C_{12}H_{16}O_2$: ber. 192.1150 [M^+]).

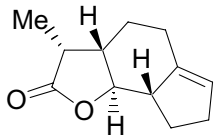


152

(3a*S*,5a*S*/*R*,6*R*/*S*,8a*R*,8b*S*)-5a,6-Epoxy-decahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (152):

Alken **110a** (73 mg, 0.410 mmol) wurde in Aceton (4 mL) gelöst und bei 0 °C mit einem Überschuss von frisch hergestelltem 3,3-Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine weiter Stunde gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **152** (78 mg, 0.402 mmol, 98 %, *dv* = 80:20) in Form zweier Diastereomere als farblosen Feststoff. Das Hauptdiastereomer (5a*S*/6*R*) konnte aus *n*-Pentan/CH_2Cl_2 kristallisiert und die Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.

R_f = 0.49 (EtOAc, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, Aceton-d_6): δ = 1.08-1.23 (m, 1 H, CH_2), 1.55-1.73 (m, 4 H, CH_2), 1.88-1.97 (m, 1 H, CH_2), 1.98-2.15 (m, 4 H, 3a-H, 8a-H, CH_2), 2.40 (dd, *J* = 16.0, 13.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.47 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (s, 1 H, 6-H, Nebendiast.: 3.26), 3.83 (t, *J* = 10.6 Hz, 1 H, 8b-H, Nebendiast.: 3.64). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, Aceton-d_6): δ = 23.45 (-, CH_2, Nebendiast.: 22.85), 26.19 (-, CH_2, Nebendiast.: 25.69), 28.05 (-, CH_2, Nebendiast.: 26.12), 29.26 (-, CH_2, Nebendiast.: 28.88), 35.58 (-, CH_2, Nebendiast.: 36.02), 44.93 (+, CH, Nebendiast.: 43.31), 45.97 (+, CH, Nebendiast.: 46.12), 61.45 (+, C-6, Nebendiast.: 63.12), 68.28 (C_{quart}, C-5a, Nebendiast.: 67.40), 87.88 (+, C-8b, Nebendiast.: 84.82), 176.57 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.53). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2939, 1771, 1429, 1190, 1121, 1024, 945, 917 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194.3 (100) [M^+], 166.3 (19), 138.2 (30), 41.2 (42). – HRMS (EI, 70 eV): 194.0943 ($C_{11}H_{14}O_3$: ber. 194.0943 [M^+]).

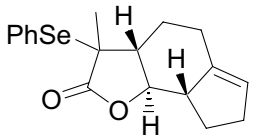


111

(3*R*,3a*S*,8a*S*,8b*S*)-3-Methyl-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (111):

n-Butyllithium (220 µL, c = 1.6 M in Hexan, 0.350 mmol, 1.25 Äquiv.) wurde in abs. THF (1 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von Diisopropylamin (50 µL, 0.350 mmol, 1.25 Äquiv.) wurde für 15 min auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lacton **110a** (50 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äquiv.) bei -78 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei -40 °C gerührt, erneut auf -78 °C gekühlt und Methyliodid (70 µL, 1.12 mmol, 4.0 Äquiv.) zugespritzt. Die Lösung wurde auf -40 °C erwärmt und 1.5 h gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe halbgesättigter NH_4Cl-Lösung (10 mL) gestoppt wurde. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit Et_2O extrahiert (3 x 20 mL), die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt **111** (50 mg, 0.260 mmol, 93 %, *dv* = 100:0) als farbloses Öl.

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H, CH_3), 1.28 (dq, *J* = 4.6, 12.5 Hz, 1 H, 4-H), 1.67-1.86 (m, 2 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 2.13 (dddd, *J* = 12.6, 10.8, 7.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.18-2.31 (m, 1 H), 2.32-2.41 (m, 2 H), 2.59 (ddd, *J* = 14.5, 4.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.68 (qt, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 3.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 8b-H), 6.49-6.54 (m, 1 H, 6-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.77 (+, CH_3), 24.05 (-, CH_2), 27.73 (-, 2 C, CH_2), 31.76 (-, CH_2), 38.67 (+, CH), 46.03 (+, CH), 51.18 (+, CH), 87.33 (+, C-8b), 126.60 (+, C-6), 140.85 (C_{quart}, C-5a), 180.22 (C_{quart}, C-2).



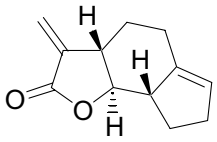
112

(3a*R*,8a*S*,8b*R*)-3-Methyl-3-phenylselanyl-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (112):

n-Butyllithium (313 µL, c = 1.6 M in Hexan, 0.500 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde in abs. THF (1 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von Diisopropylamin (70 µL, 0.500 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde für 15 min auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde eine Lösung des Lactons **111** (48 mg, 0.250 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (1.5 mL) bei -78 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei -40 °C gerührt, erneut auf -78 °C gekühlt und mit

Phenylselenylchlorid (143 mg, 0.750 mmol, 3.0 Äquiv.) in abs. THF (1 mL) versetzt. Die Lösung wurde langsam auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1.75 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (7 mL) wurde die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (3 x 20 mL), die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) erhielt man diastereomerenreines **112** (68 mg, 0.196 mmol, 78 %) als farblosen, niedrig schmelzenden Feststoff.

R_f = 0.53 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22-1.30 (m, 1 H, CH_2), 1.41-1.53 (m, 1 H, CH_2), 1.55 (s, 3 H, CH_3), 1.74-1.84 (m, 1 H), 1.85-2.05 (m, 2 H), 2.17-2.31 (m, 1 H), 2.32-2.43 (m, 2 H, CH_2), 2.61-2.70 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 3.94 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 8b-H), 5.5.3-5.57 (m, 1 H, 6-H), 7.28-7.36 (m, 2 H, Ph-H), 7.38-7.45 (m, 1 H, Ph-H), 7.57-7.65 (m, 2 H, Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.55 (+, CH_3), 24.67 (-, CH_2), 27.60 (-, CH_2), 27.73 (-, CH_2), 31.81 (-, CH_2), 48.98 (C_{quart}, C-5a), 50.85 (+, CH), 54.79 (+, CH), 85.76 (+, C-8b), 124.23 (C_{quart}), 127.02 (+, CH), 128.96 (+, 2 C, Ph-CH), 129.64 (+, CH), 138.28 (+, 2 C, Ph-CH), 140.43 (C_{quart}, Ph-C), 176.65 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3046, 2934, 2856, 1771, 1438, 1210, 1113, 1010, 745 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 365.9 (43) [M+NH_4^+], 364.1 (18), 348.8 (12) [MH^+], 210.1 (100), 193.0 (23).



103

(3a*S*,8a*S*,8b*R*)-3-Methylen-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-as-indacen-2-on (103): Phenylselanyllacton **112** (56 mg, 0.161 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF (3 mL) gelöst und bei 0 °C mit Essigsäure (28 µL, 0.484 mmol, 3.0 Äquiv.) und 30 %igen Wasserstoffperoxid (115 µL, 1.13 mmol, 7.0 Äquiv.) versetzt. Man ließ 3 h bei 0 °C rühren, fügte ges. $NaHCO_3$-Lösung (5 mL) und H_2O (5 mL) hinzu und extrahierte die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1, 0.2 Vol% Et_3N) erhielt man **103** (29 mg, 0.152 mmol, 95 %) als farblosen Feststoff.

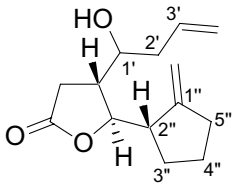
R_f = 0.50 (PE/EtOAc 2:1). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22-1.36 (m, 1 H, CH_2), 1.75 (dddd, *J* = 13.3, 8.8, 8.7, 6.8 Hz, 1 H, CH_2), 2.02-2.20 (m, 2 H, 2 x CH_2), 2.26 (dddd, *J* = 13.3, 8.0, 6.8, 5.2 Hz, 1 H, CH_2), 2.32-2.41 (m, 2 H, CH_2), 2.52-2.67 (m, 2 H, 3a-H, CH_2),

2.82-2.92 (m, 1 H, 8a-H), 3.42 (t, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 8b-H), 5.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, =CH_2), 5.53-5.58 (m, 1 H, 6-H), 6.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.18 (-, CH_2), 27.35 (-, CH_2), 31.73 (-, 2 C, CH_2), 47.66 (+, C-3a), 51.13 (+, C-8a), 88.20 (+, C-8b), 117.66 (-, =CH_2), 127.13 (+, C-6), 139.22 (C_{quart}), 140.55 (C_{quart}), 170.73 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3037, 2953, 2899, 2856, 2360, 1761, 1391, 1340, 1246, 1139, 1127, 1007, 995, 941, 817 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 190.0 (10) [M^+], 104.9 (14), 91.0 (21), 83.9 (41), 77.0 (22), 49.0 (43), 28.1 (100). – HRMS (EI, 70 eV): 190.0991 ($C_{12}H_{14}O_2$: ber. 190.0994 [M^+]).

2.4 Guaianolide

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lewissäure-vermittelten Addition von Allylsilanen an γ-Butyrolactonaldehyde (Sakurai-Allylierung) (AAV 1):

Der entsprechende γ-Butyrolactonaldehyd wurde unter Stickstoffatmosphäre in CH_2Cl_2 (0.1 mol/L) gelöst, auf -50 °C gekühlt und langsam mit dem jeweiligen Allylsilan (2.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde mindestens 30 min gerührt, bevor mittels einer Spritze tropfenweise $BF_3{\cdot}OEt_2$ (1.05 bis 1.1 Äquiv.) zugefügt wurde. Die Mischung wurde für die angegebene Zeit bei -50 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ (0.35 mL/mmol $BF_3{\cdot}OEt_2$) gestoppt. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die organische Phase getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt.



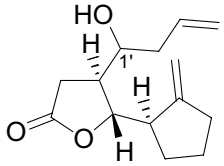
121

(1'*S*/*R*,1"*S*,4*R*,5*S*)-4-(1'-Hydroxybut-3'-enyl)-5-(2"-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (121):

Aldehyd **65a** (330 mg, 1.71 mmol), Allyltrimethylsilan (**66**, 392 mg, 3.43 mmol) und $BF_3{\cdot}OEt_2$ (230 µL, 1.80 mmol, 1.05 Äquiv.) wurden gemäß AAV1 umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 38 h bei -50 °C. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt und man erhielt **121** (234 mg, 0.99 mmol, 58 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 80:20) als farbloses Öl.

R_f = 0.68 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.51-1.68 (m, 2 H, CH_2), 1.73-1.95 (m, 2 H, CH_2), 2.04-2.28 (m, 3 H, CH_2, 4-H), 2.31-2.45 (m, 2 H, CH_2), 2.51 (dd, *J* = 17.2, 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.72 (dd, *J* = 17.2, 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.60-2.74 (m, 1 H, CH), 3.71-3.80 (m, 1 H, C*H*OH), 4.62 (dd, *J* = 6.0, 4.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.93-5.06 (m, 2 H, =CH_2), 5.18-5.24 (m, 2 H, =CH_2), 5.67-5.88 (m, 1 H, C*H*=CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.30 (-, CH_2, Nebendiast.: 24.39), 27.11 (-, CH_2, Nebendiast.: 26.67), 28.98 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.34), 33.90 (-, CH_2, Nebendiast.: 34.04), 40.36 (-, CH_2, Nebendiast.: 39.89), 43.27 (+, CH, Nebendiast.: 42.89), 47.04 (+, CH, Nebendiast.: 47.72), 70.12 (+, CH, Nebendiast.: 72.31), 83.77 (+, CH, Nebendiast.: 84.19), 107.44 (-, =CH_2, Nebendiast.:

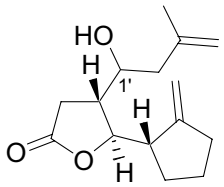
107.06), 119.32 (-, =CH_2, Nebendiast.: 119.63), 133.64 (+, =CH, Nebendiast.: 133.42), 151.90 (C_{quart}, Nebendiast.: 152.35), 176.93 (C_{quart}, Nebendiast.: 176.61). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3439, 2929, 1768, 1418, 1199 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 254.2 (100) [M+NH_4^+], 237.0 (12) [MH^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 236.1413 ($C_{14}H_{20}O_3$: ber. 236.1412 [M^+]).



(*ent*)-**121**

(1'*R*/*S*,1"*R*,4*S*,5*R*)-4-(1'-Hydroxybut-3'-enyl)-5-(2"-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on ((*ent*)-121):

Aldehyd (*ent*)-**65a** (1.50 g, 7.72 mmol), Allyltrimethylsilan (**66**, 2.44 mL, 15.36 mmol) und $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.078 mL, 8.46 mmol, 1.1 Äquiv.) wurden analog der Darstellung des Enantiomers **121** gemäß AAV1 umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 12 h bei -78 °C. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe ges. $NaHCO_3$-Lösung (12 mL) und Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL, 1 x 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach Konzentration im Vakuum erhielt man (*ent*)-**121** (1.20 g, 5.08 mmol, 66 %, *dv* (1'*R*/1'*S*)= 80:20) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **121** überein.

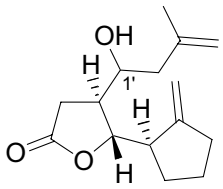


122

(1'*S*/*R*,2"*S*,4*R*,5*R*)-4-(1'-Hydroxy-3'-methylbut-3'-enyl)-5-(2"-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (122):

Aldehyd **65a** (2.41 g, 12.4 mmol), Trimethyl-(2-methylallyl)-silan (**120**, 3.18 g, 24.8 mmol) und $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.68 mL, 13.34 mmol, 1.08 Äquiv.) wurden gemäß AAV1 umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 19 h bei -50 °C. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt und man erhielt **122** (2.12 g, 8.47 mmol, 68 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29) als farbloses Öl.

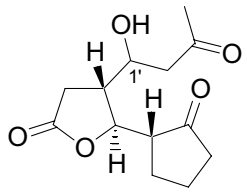
R_f = 0.33 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.77-1.91 (m, 2 H, CH_2), 1.76 (s, 3 H, CH_3, Nebendiast.: 1.77), 2.05-2.15 (m, 2 H, CH_2), 2.31-2.44 (m, 3 H, CH_2, CH), 2.51 (dd, *J* = 17.4, 9.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.72 (dd, *J* = 17.4, 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.65-2.77 (m, 1 H, CH), 3.83 (ddd, *J* = 8.6, 4.9, 3.5 Hz 1 H, 1'-H, Nebendiast.: 3.71 (ddd, *J* = 9.9, 6.9, 2.8 Hz)), 4.64 (dd, *J* = 6.2, 4.8 Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.72-4.77), 4.81-4.85 (m, 1 H, =CH_2), 4.92-4.98 (m, 2 H, =CH_2), 5.02-5.07 (m, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.14 (+, CH_3, Nebendiast.: 22.21), 24.25 (-, CH_2, Nebendiast.: 24.39), 27.07 (-, CH_2, Nebendiast.: 26.61), 28.89 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.24), 33.85 (-, CH_2, Nebendiast.: 34.05), 43.46 (+, CH, Nebendiast.: 43.26), 44.27 (-, CH_2, Nebendiast.: 43.96), 47.03 (+, CH, Nebendiast.: 47.59), 67.11 (+, CH, Nebendiast.: 70.23), 83.56 (+, CH, Nebendiast.: 84.21), 107.39 (-, CH_2, Nebendiast.: 106.99), 114.64 (-, CH_2, Nebendiast.: 114.87), 141.29 (C_{quart}, Nebendiast.: 141.23), 151.89 (C_{quart}, Nebendiast.: 152.30), 176.72 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.41). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3464, 3074, 2941, 1767, 1651, 1373, 1199, 889 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 268.3 (100) [M+NH_4^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 251.1647 [MH^+] ($C_{15}H_{22}O_3$: ber. 251.1649 [MH^+]).



(*ent*)-**122**

(1'*R*/*S*,2"*R*,4*S*,5*S*)-4-(1'-Hydroxy-3'-methylbut-3'-enyl)-5-(2"-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on ((*ent*)-122):

Aldehyd (*ent*)-**65a** (1.50 g, 7.72 mmol), Trimethyl-(2-methylallyl)-silan (**120**, 1.98 g, 15.45 mmol) und $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.02 mL, 8.11 mmol, 1.05 Äquiv.) wurden analog der Darstellung des Enantiomers **122** gemäß AAV1 umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 17 h bei -50 °C. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) gereinigt und man erhielt (*ent*)-**122** (1.18 g, 4.70 mmol, 61 %, *dv* (1'*R*/1'*S*) = 72:28) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **122** überein.

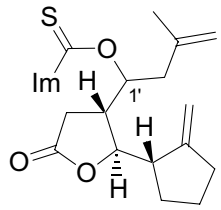


130

(4*R*,5*S*,1'*S*/*R*,2''*S*)-4-(1'-Hydroxy-3'-oxobutyl)-5-(2''-oxocyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (130):

Das Dien **122** (850 mg, 3.39 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde in abs. CH_2Cl_2 (27 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und solange mit Ozon (O_2 = 70 L/h, O_3 = 4 g/h) behandelt, bis sich die Reaktionsmischung blau färbte (ca. 15 min). Der Überschuss an Ozon wurde durch Einleitung von Sauerstoff vertrieben. Anschließend wurde Dimethylsulfid (2.5 mL, 34 mmol, 10.0 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 d Rühren wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Dimethylsulfid bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Man erhielt **130** (730 mg, 2.87 mmol, 85 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29) als farbloses Öl.

R_f = 0.23 (EtOAc). – Signale des Hauptdiastereomers: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75-1.88 (m, 2 H, CH_2), 2.04-2.11 (m, 1 H, CH_2), 2.12-2.22 (m, 2 H, CH_2), 2.19 (s, 3 H, CH_3), 2.26-2.46 (m, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 17.3, 9.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.57-2.68 (m, 2 H), 2.71 (dd, *J* = 17.2, 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.44 (bs, 1 H, OH), 4.16 (dt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1 H, 1'-H), 4.79 (dd, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.87 (dd, *J* = 6.7, 3.4 Hz)). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.42 (-, CH_2, Nebendiast.: 20.33), 23.87 (-, CH_2, Nebendiast.: 23.29), 28.58 (-, C-3, Nebendiast.: 31.86), 30.67 (+, CH_3, Nebendiast.: 30.71), 38.55 (-, CH_2, Nebendiast.: 38.47), 43.55 (+, CH, Nebendiast.: 42.97), 47.72 (-, CH_2, Nebendiast.: 47.68), 51.61 (+, CH, Nebendiast.: 52.47), 65.27 (+, CH, Nebendiast.: 69.66), 79.87 (+, CH, Nebendiast.: 81.09), 175.96 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 175.17), 208.55 (C_{quart}, Nebendiast.: 208.77), 217.20 (C_{quart}, Nebendiast.: 217.25). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3460, 2966, 2886, 1770, 1738, 1715, 1418, 1371, 1192, 933 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 253.1 (100) [$(M-H^+)^-$], 236.1 (86), 235.1 (65) [ΔH_2O], 195.1 (88), 177.1 (52), 164.1 (45). – HRMS (CI, NH_3): 255.1231 [MH^+] ($C_{13}H_{18}O_5$: ber. 255.1231 [MH^+]).

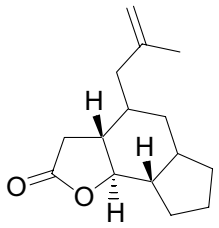


134

(1'*S*/*R*,2*R*,2"*S*,3*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-{3'-methyl-1'-[2-(2"-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]-but-3'-enyl}ester (134):

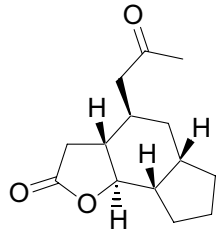
Der Alkohol **122** (114 mg, 0.455 mmol, *dv* = 71:29) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit Thiocarbonyldiimidazol (284 mg, 1.59 mmol, 3.5 Äquiv.) sowie 4-Dimethylaminopyridin (11 mg, 0.091 mmol, 0.2 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) gereinigt und man erhielt **134** (161 mg, 0.447 mmol, 98 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29) als farbloses Öl.

R_f = 0.30 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54-1.72 (m, 2 H, CH_2), 1.73-1.93 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (s, 3 H, CH_3), 2.25-2.38 (m, 3 H, CH_2), 2.64 (dd, *J* = 17.5, 5.8 Hz, 1 H, 4-H, Nebendiast.: 2.47), 2.64-2.76 (m, 2 H, CH_2, CH), 2.79 (dd, *J* = 17.5, 9.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.87 (dddd, *J* = 9.7, 5.8, 5.3, 2.4 Hz, 1 H, 3-H, Nebendiast.: 2.79), 4.42 (dd, *J* = 5.5, 5.3 Hz, 1 H, 2-H, Nebendiast.: 4.62), 4.82 (bs, 1 H, =CH_2, Nebendiast.: 4.80), 4.90 (bs, 2 H, =CH_2, Nebendiast.: 4.94 und 4.89), 5.03 (bs, 1 H, =CH_2, Nebendiast.: 5.07), 5.97 (dt, *J* = 2.5, 7.2 Hz, 1 H, 1'-H, Nebendiast.: 5.88), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.53 (bs, 1 H, Ar-H, Nebendiast.: 7.57), 8.31 (bs, 1 H, Ar-H, Nebendiast.: 8.30). – Signale des Hauptdiastereomers: ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.28 (+, CH_3), 24.08 (-, CH_2), 27.61 (-, CH_2), 29.51 (-, C-4), 33.57 (-, CH_2), 40.10 (-, CH_2), 40.82 (+, C-3), 47.48 (+, C-2"), 80.91 (+, C-1'), 83.00 (+, C-2), 108.42 (-, CH_2), 115.60 (-, =CH_2), 117.50 (+, Ar-CH), 131.33 (+, Ar-CH), 137.28 (+, Ar-CH), 139.19 (C_{quart}), 151.27 (C_{quart}), 175.05 (C_{quart}, C=O), 183.61 (C_{quart}, C=S). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3129, 3074, 2955, 1776, 1467, 1389, 1323, 1286, 1230, 1101, 1012, 966 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 361.4 (100) [MH^+]. – HRMS (EI, 70 eV): 360.1501 ($C_{19}H_{24}N_2O_3S$: ber. 360.1508 [M^+]).



145

(3a*R*,4*R*/*S*,5a*R*/*S*,8a*S*,8b*R*)-4-(2'-Methylallyl)-decahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (145):
Die Imidazolcarbothionsäure **134** (570 mg, 1.58 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Toluol (20 mL) gelöst, mit AIBN (52 mg, 0.316 mmol, 0.2 Äquiv.) und auf 90 °C erhitzt. Anschließend fügte man Tributylzinnhydrid (1.1 mL, 5.53 mmol, 3.5 Äquiv.) hinzu und rührte die Reaktionsmischung bei 90 °C über einen Zeitraum von 12 h. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE auf PE/EtOAc 19:1) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl (137 mg, 0.585 mmol, 37 %), welches sich aus 4 Isomeren (60:16:15:9) zusammensetzt.
R_f = 0.63 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Signale des Hauptisomers **145**: ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (ddd, *J* = 14.0, 10.6, 5.9 Hz, 1 H, 5-H), 1.35-1.66 (m, 1 H, CH_2), 1.70 (s, 3 H, CH_3), 1.61-1.84 (m, 7 H, CH_2 (4x), 5-H, 3a-H, 4-H), 1.85-1.92 (m, 2 H, 1'-H, CH_2), 2.04-2.15 (m, 2 H, 8a-H, 1'-H), 2.19 (dd, *J* = 16.4, 13.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.24-2.31 (m, 1 H, 5a-H), 2.59 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (t, *J* = 10.9 Hz, 1 H, 8b-H), 4.69 (bs, 1 H, =CH_2), 4.78 (bs, 1 H, =CH_2). – Signale des Hauptisomers **145**: ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.00 (-, CH_2), 22.24 (+, CH_3), 28.37 (-, CH_2), 29.00 (-, CH_2), 33.26 (-, C-5), 33.74 (+, C-4), 34.82 (-, C-3), 39.82 (+, C-5a), 43.68 (-, C-1'), 43.76 (+, C-8a), 48.76 (+, C-3a), 85.45 (+, C-8b), 112.52 (-, =CH_2), 142.91 (C_{quart}, C-2'), 176.72 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2920, 2875, 1780, 1649, 1448, 1198, 1113, 993, 888 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234.3 (8) [M$^+$], 179.2 (72) [ΔC_4H_7], 119.2 (83), 93.1 (100). – HRMS (EI, 70 eV): 234.1616 ($C_{15}H_{22}O_2$: ber. 234.1620 [M$^+$]).

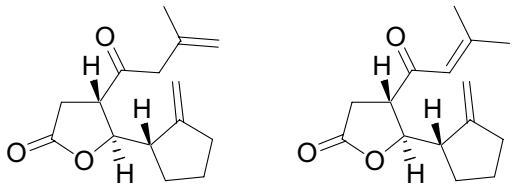


146

(3a*R*,4*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-4-(2'-Oxopropyl)-decahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (146):

Das Alken **145** (100 mg, 0.427 mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und solange mit Ozon behandelt bis sich die Reaktionsmischung intensiv blau färbte. Der Überschuss an Ozon wurde durch Einleitung von Sauerstoff vertrieben. Anschließend wurde Dimethylsulfid (190 µL, 2.56 mmol, 6.0 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h Rühren wurde die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ (2 mL) und Wasser (2 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man einen farblosen Feststoff (70 mg, 0.296 mmol, 69 %), welcher sich aus 4 Isomeren (67:16:15:2) zusammensetzt. Das Hauptisomer **146** wurde in Form von farblosen Kristallen aus CH_2Cl_2/*n*-Pentan kristallisiert und mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht.

R_f = 0.29 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Signale des Hauptisomers **146**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07-1.59 (m, 3 H), 1.61-1.92 (m, 6 H), 1.99-2.69 (m, 7 H), 2.15 (s, 3 H, CH_3), 3.75 (t, *J* = 10.8 Hz, 1 H, 8b-H). – Signale des Hauptisomers **146**: ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.75 (-, CH_2), 28.13 (-, CH_2), 28.61 (-, CH_2), 30.52 (+, CH_3), 31.04 (+, CH), 33.45 (-, CH_2), 34.62 (-, CH_2), 39.83 (+, CH), 43.59 (+, CH), 48.13 (+, CH), 48.28 (-, CH_2), 84.82 (+, C-8b), 176.14 (C_{quart}, C-2), 206.96 (C_{quart}, C=O). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2932, 2872, 1778, 1706, 1417, 1358, 1221, 1112, 988, 879 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236.2 (1) [M$^+$], 218.2 (4), 208.2 (1) [ΔCO], 179.2 (68) [$\Delta CH_3C(O)CH_2$], 178.1 (64), 119.2 (100), 43.1 (98). – HRMS (EI, 70 eV): 236.1411 ($C_{14}H_{20}O_3$: ber. 236.1412 [M$^+$]).



136 **137**

(2"*S*,4*S*,5*R*)-4-(3'-Methylbut-3'-enoyl)-5-(2"-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (136):

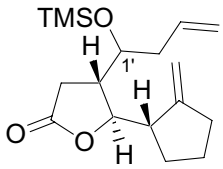
Alkohol **122** (210 mg, 0.839 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und mit Dess-Martin Periodinan (880 mg, 2.01 mmol, 2.4 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend EtOAc (50 mL) zugegeben. Der Überschuss an Periodinan wurde durch Zugabe von ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung (15 mL) und ges. $NaHCO_3$-Lösung (15 mL) und Rühren für 20 min vernichtet und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) erhielt man **136** (133 mg, 0.536 mmol, 64 %), zusammen mit **137** (51 mg, 0.205 mmol, 24 %).

R_f = 0.68 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (**136**, 300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.70 (m, 2 H), 1.73 (bs, 3 H, CH_3), 1.74-1.90 (m, 2 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 2.69 (dd, *J* = 17.6, 9.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.63-2.74 (m, 1 H), 2.78 (dd, *J* = 17.6, 9.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.15-3.20 (m, 2 H), 3.45 (ddd, *J* = 9.4, 9.1, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (dd, *J* = 6.9, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.82-4.86 (m, 1 H, =CH_2), 4.93-4.98 (m, 1 H, =CH_2), 4.98-5.05 (m, 2 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (**136**, 75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.53 (+, CH_3), 23.96 (-, CH_2), 27.60 (-, CH_2), 32.82 (-, CH_2), 33.28 (-, CH_2), 47.84 (+, CH), 48.89 (+, CH), 51.96 (+, CH), 82.24 (+, C-5), 108.39 (-, =CH_2), 116.17 (-, =CH_2), 151.31 (C_{quart}), 151.37 (C_{quart}), 174.04 (C_{quart}, C-2), 205.24 (C_{quart}, C=O). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3076, 2955, 1780, 1716, 1650, 1618, 1436, 1366, 1196, 895 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248.2 (29) [M^+], 233.1 (33) [ΔCH_3], 193.1 (38) [ΔC_4H_7], 83.1 (100), 55.1 (52). – HRMS (EI, 70 eV): 248.1411 ($C_{15}H_{20}O_3$: ber. 248.1412 [M^+]).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer Trialkylsilyl-Schutzgruppe (AAV2):

Der entsprechende Alkohol wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (5 mL/mmol) gelöst und nacheinander mit abs. Triethylamin (1.9 bis 2.0 Äquiv.) und Chlortrialkylsilan (1.25 bis 1.8 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur für die jeweils angegebene Zeit gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung (6 mL/mmol) gestoppt

und die organische Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingeengt.

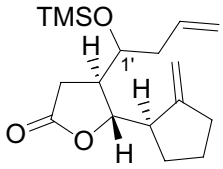


139

(1'*S/R*,1"*S*,4*R*,5*S*)-5-(2"-Methylencyclopentyl)-4-(1"-trimethylsilanyloxybut-3"-enyl)-dihydrofuran-2-on (139):

Alkohol **121** (203 mg, 0.860 mmol, *dv* = 79:21), abs. Triethylamin (240 µL, 1.72 mmol, 2.0 Äquiv.) und Chlortrimethylsilan (136 µL, 1.08 mmol, 1.25 Äquiv.) wurden gemäß AAV2 mit einer Reaktionszeit von 3 h umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) erhielt man **139** (214 mg, 0.694 mmol, 81 %, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 80:20) als farbloses Öl.

R_f = 0.63 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 9 H, $SiMe_3$), 1.50-1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.72-1.87 (m, 2 H, CH_2), 2.04-2.48 (m, 6 H, 2 CH_2, 3-H, 4-H), 2.57-2.79 (m, 2 H), 3.74-3.82 (m, 1 H, C*H*OH), 4.42 (dd, *J* = 5.7, 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.86-5.18 (m, 4 H, =CH_2), 5.58-5.84 (m, 1 H, C*H*=CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.57 (+, 3 C, $Si(CH_3)_3$), 24.43 (-, CH_2, Nebendiast.: 24.50), 27.23 (-, CH_2, Nebendiast.: 26.68), 28.82 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.64), 34.03 (-, CH_2, Nebendiast.: 34.19), 41.00 (-, CH_2, Nebendiast.: 39.89), 43.08 (+, CH, Nebendiast.: 42.35), 47.00 (+, CH, Nebendiast.: 47.82), 71.15 (+, CH, Nebendiast.: 74.47), 83.87 (+, CH, Nebendiast.: 83.92), 107.45 (-, =CH_2, Nebendiast.: 107.06), 118.30 (-, =CH_2, Nebendiast.: 118.35), 133.85 (+, =CH, Nebendiast.: 133.61), 152.07 (C_{quart}, Nebendiast.: 152.39), 177.03 (C_{quart}, Nebendiast.: 176.66).

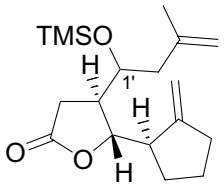


(*ent*)-**139**

(1'*R/S*,1"*R*,4*S*,5*R*)-5-(2"-Methylencyclopentyl)-4-(1'-trimethylsilanyloxy-but-3'-enyl)-dihydrofuran-2-on ((*ent*)-139):

Alkohol (*ent*)-**121** (450 mg, 1.90 mmol), abs. Triethylamin (542 µL, 3.90 mmol, 2.0 Äquiv.) und Chlortrimethylsilan (436 µL, 3.42 mmol, 1.8 Äquiv.) wurden analog der Darstellung des

Enantiomers **139** gemäß AAV2 mit einer Reaktionszeit von 20 min umgesetzt. Man erhielt (*ent*)-**139** (433 mg, 1.40 mmol, 74 %, *dv* (1'*R*/1'*S*) = 80:20) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **139** überein.

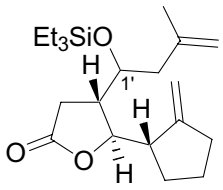


(*ent*)-**140**

(1'*R*/*S*,2"*R*,4*S*,5*S*)-5-(2"-Methylencyclopentyl)-4-(3'-methyl-1'-trimethylsilanyloxybut-3'-enyl)-dihydrofuran-2-on ((*ent*)-140):

Alkohol (*ent*)-**122** (625 mg, 2.50 mmol, *dv* = 72:28), abs. Triethylamin (700 µL, 5.00 mmol, 2.0 Äquiv.) und Chlortrimethylsilan (400 µL, 3.12 mmol, 1.25 Äquiv.) wurden gemäß AAV2 mit einer Reaktionszeit von 3 h umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) erhielt man (*ent*)-**140** (750 mg, 93 %, *dv* (1'*R*/1'*S*) = 71:29) als farbloses Öl.

R_f = 0.64 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.13 (s, 9 H, $SiMe_3$), 1.51-1.66 (m, 2 H, CH_2), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 1.76-1.86 (m, 2 H, CH_2), 2.13-2.47 (m, 6 H, 2 CH_2, 4-H, 3-H), 2.59-2.67 (m, 1 H, 1"-H), 2.71 (dd, *J* = 20.7, 11.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.90 (ddd, *J* = 8.8, 5.5, 1.6 Hz, 1 H, C*H*OTMS), 4.42 (dd, *J* = 5.5, 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.69-4.74 (m, 1 H, =CH_2), 4.76-4.86 (m, 1 H, =CH_2), 4.86-4.92 (m, 1 H, =CH_2), 4.99-5.05 (m, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.54 (+, 3 C, $(CH_3)_3$, Nebendiast.: 0.56), 22.77 (+, CH_3, Nebendiast.: 23.31), 24.42 (-, CH_2, Nebendiast.: 24.50), 27.28 (-, CH_2, Nebendiast.: 26.75), 28.45 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.95), 34.00 (-, CH_2, Nebendiast.: 34.17), 42.66 (+, CH, Nebendiast.: 42.57), 45.04 (-, CH_2, Nebendiast.: 43.92), 47.02 (+, CH, Nebendiast.: 48.04), 69.59 (+, CH, Nebendiast.: 73.24), 83.89 (+, CH, Nebendiast.: 83.38), 107.46 (-, CH_2, Nebendiast.: 107.17), 114.08 (-, CH_2, Nebendiast.: 114.30), 141.44 (C_{quart}, Nebendiast.: 141.51), 152.08 (C_{quart}, Nebendiast.: 152.28), 177.09 (C_{quart}, Nebendiast.: 176.84). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2855, 1944, 1778, 1251, 1189, 1069, 842 cm^{-1}. – MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 340.2 (100) [$M+NH_4^+$], 323.2 (9) [M^+], 233.1 (17) [ΔMe_3SiOH].

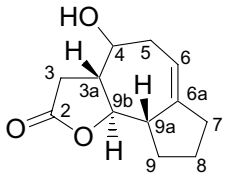


141

(1'*S/R*,2"*S*,4*S*,5*R*)-5-(2"-Methylencyclopentyl)-4-(3'-methyl-1'-triethylsilanyloxybut-3'-enyl)-dihydrofuran-2-on (141):

Alkohol **122** (524 mg, 2.09 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.), abs. Triethylamin (550 µL, 3.99 mmol, 1.9 Äquiv.) und Chlortriethylsilan (600 µL, 3.59 mmol, 1.7 Äquiv.) wurden gemäß AAV2 mit einer Reaktionszeit von 2.75 d umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1) erhielt man **141** (759 mg, 2.08 mmol, quant., *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29) als farbloses Öl.

R_f = 0.58 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(C*H*$_2$CH$_3$)$_3$), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH$_2$C*H*$_3$)$_3$, Nebendiast.: 0.96), 1.52-1.67 (m, 2 H, 4"-H, 5"-H), 1.70 (s, 3 H, CH$_3$, Nebendiast.: 1.74), 1.74-1.85 (m, 2 H, 4"-H, 5"-H), 2.08 (dd, *J* = 13.3, 10.1 Hz, 1 H, 2'-H), 2.20-2.47 (m, 5 H, 2'-H, 3"-H (2x), 3-H, 4-H), 2.60-2.77 (m, 2 H, 1"-H, 3-H), 3.91-3.97 (m, 1 H, C*H*OTES, Nebendiast.: 3.86-3.91), 4.47 (dd, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 1 H, 5-H, Nebendiast.: 4.69-4.73), 4.67-4.72 (m, 1 H, =CH$_2$), 4.79-4.86 (m, 1 H, =CH$_2$), 4.87-4.92 (m, 1 H, =CH$_2$, Nebendiast.: 4.92-4.98), 5.00-5.05 (m, 1 H, =CH$_2$). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.16 (-, 3 C, Si(*C*H$_2$CH$_3$)$_3$, Nebendiast.: 5.12), 6.86 (+, 3 C, Si(CH$_2$*C*H$_3$)$_3$), 22.56 (+, CH$_3$, Nebendiast.: 23.09), 24.29 (-, CH$_2$, Nebendiast.: 24.40), 27.15 (-, CH$_2$, Nebendiast.: 26.59), 27.99 (-, C-3, Nebendiast.: 32.71), 33.90 (-, CH$_2$, Nebendiast.: 34.03), 42.07 (+, C-4, Nebendiast.: 42.05), 45.01 (-, C-2', Nebendiast.: 43.53), 46.96 (+, C-1", Nebendiast.: 47.98), 69.32 (+, C-1', Nebendiast.: 72.57), 83.79 (+, C-5, Nebendiast.: 82.72), 107.32 (-, =CH$_2$, Nebendiast.: 106.99), 113.86 (-, =CH$_2$, Nebendiast.: 113.95), 141.28 (C_{quart}, Nebendiast.: 141.41), 151.91 (C_{quart}, Nebendiast.: 152.08), 176.97 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 176.83). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3074, 2955, 2877, 1778, 1651, 1416, 1375, 1186, 1103, 1006, 889 cm^{-1}. – MS (CI, NH$_3$): *m/z* (%) = 382.3 (100) [M+NH$_4^+$], 365.3 (3) [MH$^+$]. – HRMS (EI, 70 eV): 365.2509 [MH$^+$] ($C_{21}H_{36}O_3Si$: ber. 365.2512 [MH$^+$]).

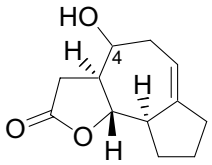


142

(3a*R*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-(–)-4-Hydroxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (142):

Das Dien **139** (190 mg, 0.622 mmol, *dv* = 80:20, 1.0 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (80 mL) gelöst und mit (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CH-*o*-O^{i}PrC_6H_4 (**133**, 39 mg, 0.0626 mmol, 10 mol%) versetzt. Es wurde 6 d zum Sieden erhitzt und anschließend konz. HCl (74 mg, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) gereinigt. Man erhielt **142** (37 mg, 0.178 mmol, 28 %, *dv* (4*S*/4*R*) = 80:20) als farblosen Feststoff. Durch Kristallisation aus CH_2Cl_2/*n*-Hexan konnte das Hauptdiastereomer (4*S*) rein erhalten werden.

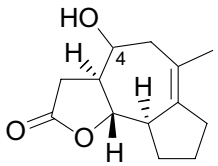
R_f = 0.12 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Schmp. = 133-135 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -70.4 (c = 0.625, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47-1.56 (m, 1 H, 8-H), 1.63-1.68 (m, 1 H, 9-H), 1.69-1.75 (m, 1 H, 8-H), 2.12-2.19 (m, 1 H, 9-H), 2.20-2.33 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 2.33-2.41 (m, 2 H, 3a-H, 7-H), 2.42 (ddd, *J* = 14.5, 9.3, 3.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.51 (dd, *J* = 17.0, 12.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.61-2.69 (m, 1 H, 9a-H), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.54 (ddd, *J* = 10.2, 10.1, 3.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 9b-H), 5.58-5.66 (m, 1 H, 6-H). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.02 (-, C-8), 32.33 (-, C-9), 35.54 (-, 2 C, C-7, C-3), 38.07 (-, C-5), 47.10 (+, C-9a), 54.23 (+, C-3a), 70.66 (+, C-4a), 84.21(+, C-9b), 116.42 (+, C-6), 146.70 (C_{quart}, C-6a), 175.78 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425, 2958, 1757, 1438, 1227, 1192, 981, 953 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208.1 (69) [M$^+$], 190.1 (50) [M-H_2O], 131.1 (44) [M-(H_2O+CH_2CO_2H)], 113.0 (37), 95.0 (100), 79.1 (61), 57.1 (46). – HRMS (EI, 70 eV): 208.1099 ($C_{12}H_{16}O_3$: ber. 208.1099 [M$^+$]).



(*ent*)-**142**

(3a*S*,4*R*/*S*,9a*R*,9b*S*)-4-Hydroxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on ((*ent*)-142):

Das Dien (*ent*)-**139** (295 mg, 0.954 mmol, *dv* = 80:20, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (113 mL) gelöst und mit (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**, 40.5 mg, 0.0475 mmol, 5 mol%) versetzt. Es wurde 28 h zum Sieden erhitzt und anschließend konz. HCl (143 mg, 1.5 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde refluxiert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (2.5 mL) versetzt. Nach 5 min wurde die Lösung getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) gereinigt und man erhielt (*ent*)-**142** (68 mg, 3.27 mmol, 34 %, *dv* (4*R*/4*S*) = 53:47) als farblosen Feststoff. Die Daten aus NMR-, IR- und Massenspektroskopie stimmen mit denen von **142** überein.



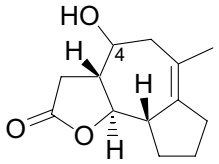
(*ent*)-**22**

(3a*S*,4*R*/*S*,9a*R*,9b*S*)-4-Hydroxy-6-methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on ((*ent*)-22):

Das Dien (*ent*)-**139** (200 mg, 0.620 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. Toluol (13 mL) gelöst und mit (4,5-DihydroIMES)Cl_2Ru=CH-*o*-O^{i}PrC_6H_4 (**133**, 19.3 mg, 0.031 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei 80 °C gerührt, erneut mit 5 mol% des Rutheniumkatalysators versetzt und weitere 5 d bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in $CHCl_3$ (20 mL) aufgenommen und konz. HCl (140 mg, 2.3 Äquiv.) zugegeben. Nachdem bei Raumtemperatur für 1 h gerührt wurde, gab man ges. $NaHCO_3$-Lösung (3 mL) hinzu, ließ 5 min rühren und trocknete die organischen Phase ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Gra-

dient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) gereinigt. Man erhielt (*ent*)-**22** (66 mg, 0.297 mmol, 48 %, *dv* (4*R*/4*S*) = 71:29) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.08 (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – Die Daten aus NMR- und IR-Experimenten stimmen mit denen des Enantiomers **22** überein. MS (CI, NH_3): *m/z* (%) = 240.2 (100) [$M+NH_4^+$], 222.9 (31) [MH^+], 205.0 (15). – HRMS (EI, 70 eV): 222.1255 ($C_{13}H_{18}O_3$: ber. 222.1256 [M^+]).



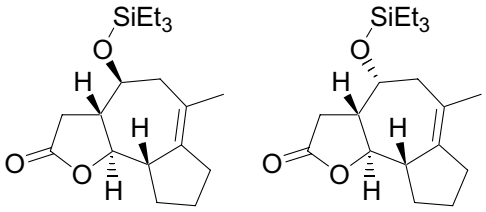
22

(3a*R*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-6-methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (22):

Konventionelle Methode: Das Dien **141** (350 mg, 0.960 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde in einen Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler in abs. Toluol (32 mL, c = 0.03 M) gelöst. Stickstoff wurde mit Hilfe einer Kanüle mit kontinuierlichem Fluss langsam durchgeleitet und die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und mit (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**, 41 mg, 0.048 mmol, 5 mol%) versetzt. Man ließ 4 h bei 80 °C rühren, gab erneut 5 mol% des Rutheniumkatalysators zu sowie nach weiteren 2 h nochmals 5 mol%. Man ließ über Nacht bei 80 °C rühren, wobei ständig Stickstoff eingeleitet wurde und das Volumen bedarfsweise durch Zugabe von abs. Toluol konstant gehalten wurde. Nach Abkühlen auf 40 °C wurde Tetrabutylammoniumfluorid (757 mg, 2.40 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben und die Lösung 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgenommen. Nach Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 1:1) erhielt man **22** (171 mg, 0.769 mmol, 80 %, *dv* (4*S*/4*R*) = 71:29) als farblosen Feststoff.

Reaktionsdurchführung im Mikrowellenreaktor: Das Dien **141** (60 mg, 0.165 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde im Mikrowellenreaktor in abs. Toluol (9 mL, c = 0.02 M) gelöst. Ein Rückflusskühler wurde montiert und Argon wurde über einen Teflonschlauch in die Lösung eingeleitet. Über einen weiteren Teflonschlauch erfolgte die Zugabe einer Lösung von (4,5-DihydroIMES)(PCy_3)Cl_2Ru=CHPh (**95**, 7 mg, $8.25*10^{-6}$ mol, 5 mol%) in abs. Toluol (0.4 mL). Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 W bestrahlt, wobei die Temperatur innerhalb von 5 min auf ca. 109 °C stieg. Durch ständiges Einleiten von Argon wurde eine genügende

Durchmischung gewährleistet und man konnte auf einen externen Rührer verzichten. Nach 30 min sowie nach insgesamt 60 min Bestrahlung wurden jeweils 5 mol% des Rutheniumkatalysators als Lösung in abs. Toluol (0.4 mL) über den Teflonschlauch zugegeben. Die Bestrahlung mit 300 W wurde dabei nicht unterbrochen und für weitere 30 min nach der letzten Zugabe fortgesetzt (Gesamtzeit der Bestrahlung 90 min). Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen und mit Tetrabutylammoniumfluorid (65 mg, 0.206 mmol, 1.25 Äquiv.) versetzt. Man ließ 30 min bei Raumtemperatur rühren und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgenommen und durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Man erhielt **22** (36 mg, 0.162 mmol, 98 %, *dv* (4*S*/4*R*) = 72:28) als farblosen Feststoff.
R_f = 0.18 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-1.55 (m, 1 H, 8-H), 1.60-1.72 (m, 1 H, 9-H), 1.70-1.84 (m, 1 H, 8-H), 1.75 (s, 3 H, CH_3, Nebendiast.: 1.78), 2.08-2.18 (m, 1 H, 9-H), 2.18-2.27 (m, 2 H, 7-H, 5-H), 2.28-2.48 (m, 2 H, 3a-H, 7-H), 2.42-2.51 (m, 1 H, 5-H), 2.46 (dd, *J* = 16.4, 12.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.60-2.70 (m, 1 H, 9a-H), 2.77 (dd, *J* = 16.4, 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.54 (dt, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1 H, 4-H, Nebendiast.: 4.02-4.10), 3.67 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H, Nebendiast.: 4.10 (t, *J* = 10.4 Hz)). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.05 (+, CH_3, Nebendiast.: 25.38), 24.77 (-, C-8, Nebendiast.: 24.99), 32.01 (-, C-9, Nebendiast.: 32.01), 32.92 (-, C-7, Nebendiast.: 32.95), 35.54 (-, C-3, Nebendiast.: 33.47), 45.49 (-, C-5, Nebendiast.: 42.02), 46.77 (+, C-9a, Nebendiast.: 47.99), 54.65 (+, C-3a, Nebendiast.: 52.06), 69.67 (+, C-4, Nebendiast.: 65.35), 84.53 (+, C-9b, Nebendiast.: 81.12), 124.18 (C_{quart}, C-6, Nebendiast.: 123.56), 138.92 (C_{quart}, C-6a, Nebendiast.: 139.72), 175.77 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 175.93). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446, 2930, 2866, 1776, 1421, 1184, 1039, 976, 732 cm^{-1}. – MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 222.2 (44) [M^+], 120.2 (21), 109.2 (100), 95.2 (41), 67.2 (32). – HRMS (EI, 70 eV): 222.1258 ($C_{13}H_{18}O_3$: ber. 222.1256 [M^+]).



(4*S*)-**143** (4*R*)-**143**

(3a*S*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-6-Methyl-4-triethylsilanyloxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (143):

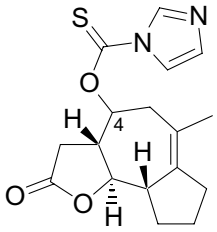
Die Verbindungen (4*S*)-**143** und (4*R*)-**143** können diastereomerenrein entweder durch säulenchromatographische Trennung (Flashkieselgel, PE/EtOAc 19:1) des noch geschützten Metatheseproduktes (vgl. Darstellung von **22**) oder durch erneute Einführung der TES-Schutzgruppe (siehe unten) erhalten werden:

Der Alkohol **22** (150 mg, 0.675 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit 4-Dimethylaminopyridin (4 mg, 0.033 mmol, 0.05 Äquiv.), Triethylamin (196 µL, 1.42 mmol, 2.1 Äquiv.) und Chlortriethylsilan (226 µL, 1.35 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Flashkieselgel (PE/EtOAc 19:1) erhielt man (4*S*)-**143** (140 mg, 0.416 mmol, 62 %) und (4*R*)-**143** (45 mg, 0.134 mmol, 20 %) jeweils diastereomerenrein als farbloses Öl.

(4*S*)-**143**: R_f = 0.24 (PE/EtOAc 9:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.61 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(C*H*$_2$CH$_3$)$_3$), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH$_2$C*H*$_3$)$_3$), 1.37-1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.61-1.69 (m, 1 H, 9-H), 1.69-1.79 (m, 1 H, 8-H), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 2.05-2.14 (m, 1 H, 9-H), 2.13 (dd, *J* = 14.3, 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.14-2.24 (m, 1 H, 7-H), 2.24-2.39 (m, 3 H, 3-H, 3a-H, 7-H), 2.40-2.49 (m, 1 H, 5-H), 2.59-2.68 (m, 1 H, 9a-H), 2.68-2.77 (m, 1 H, 3-H), 3.45-3.52 (m, 1 H, 4-H), 3.63 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.93 (-, 3 C, Si(*C*H$_2$CH$_3$)$_3$), 6.84 (+, 3 C, Si(CH$_2$*C*H$_3$)$_3$), 24.06 (+, CH_3), 24.87 (-, C-8), 31.89 (-, C-9), 32.82 (-, C-7), 36.06 (-, C-3), 45.76 (-, C-5), 46.60 (+, C-9a), 55.51 (+, C-3a), 70.32 (+, C-4), 84.50 (+, C-9b), 124.42 (C_{quart}, C-6), 139.09 (C_{quart}, C-6a), 175.67 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2877, 1784, 1456, 1419, 1242, 1215, 1096, 987 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 336.3 (8) [M$^+$], 227.2 (100), 199.2 (15), 145.2 (14), 103.1 (16). – HRMS (EI, 70 eV): 336.2115 ($C_{19}H_{32}O_3Si$: ber. 336.2121 [M$^+$]).

(4*R*)-**143**: R_f = 0.15 (PE/EtOAc 9:1). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.61 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H, Si(C*H*$_2$CH$_3$)$_3$), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H, Si(CH$_2$C*H*$_3$)$_3$), 1.37-1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.54-

1.68 (m, 1 H, 9-H), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 1.72-1.83 (m, 1 H, 8-H), 2.08-2.17 (m, 1 H, 9-H), 2.20-2.45 (m, 5 H, 7-H (2x), 3a-H, 5-H (2x)), 2.35 (dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.55-2.66 (m, 1 H, 9a-H), 2.61 (dd, *J* = 15.7, 12.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.03-4.08 (m, 1 H, 4-H), 4.09 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.96 (-, 3 C, Si(CH_2CH_3)$_3$), 6.92 (+, 3 C, Si(CH_2CH_3)$_3$), 25.06 (-, C-8), 25.25 (+, CH_3), 32.34 (-, C-9), 32.88 (-, C-7), 33.55 (-, C-3), 42.62 (-, C-5), 48.13 (+, C-9a), 52.47 (+, C-3a), 66.10 (+, C-4), 81.72 (+, C-9b), 124.22 (C_{quart}, C-6), 137.32 (C_{quart}, C-6a), 176.01 (C_{quart}, C-2).



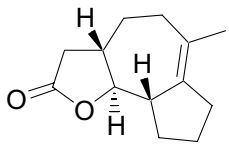
147

(3a*R*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-(6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a, 9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yl)ester (147):

Alkohol **22** (400 mg, 1.79 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (18 mL) gelöst und mit Thiocarbonyldiimidazol (1.12 g, 6.29 mmol, 3.5 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (66 mg, 0.537 mmol, 0.3 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt und mit Kieselgel aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 5:1 auf 3:1) erhielt man **147** (485 mg, 1.45 mmol, 81 %, *dv* (4*S*/4*R*) = 71:29) als farbloses zähflüssiges Öl.

R_f = 0.40 und 0.30 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47-1.62 (m, 1 H, CH_2, 8-H), 1.70-1.95 (m, 2 H, 8-H, CH_2), 1.82 (bs, 3 H, CH_3, Nebendiast.: 1.68), 2.13-2.22 (m, 1 H, CH_2), 2.22-2.34 (m, 1 H, CH_2), 2.37-2.42 (m, 1 H, CH_2), 2.53 (dd, *J* = 16.5, 12.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.55-2.61 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.73-2.85 (m, 2 H, 3a-H, 9a-H), 3.81 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H, 9b-H, Nebendiast.: 4.03 (t, *J* = 10.1 Hz)), 5.44 (ddd, *J* = 10.5, 8.1, 5.2 Hz, 1 H, 4-H, Nebendiast.: 5.97 (d, *J* = 6.2 Hz)), 7.03-7.08 (m, 1 H, Imidazol-H), 7.60 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H, Imidazol-H, Nebendiast.: 7.54), 8.33 (bs, 1 H, Imidazol-H, Nebendiast.: 8.25). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.53 (+, CH_3, Nebendiast.: 24.65), 24.82 (-, CH_2, Nebendiast.: 25.05), 31.81 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.01), 32.92 (-, CH_2, Nebendiast.: 32.88), 35.12 (-, CH_2, Nebendiast.: 33.22), 40.24 (-, CH_2, Nebendiast.: 37.36), 46.59 (+, CH, Nebendiast.: 47.80), 52.00 (+, CH, Nebendiast.: 50.30), 80.33 (+, C-4, Neben-

diast.: 76.87), 83.65 (+, C-9b, Nebendiast.: 81.77), 117.68 (+, Imidazol-CH, Nebendiast.: 117.71), 122.91 (C_{quart}, Nebendiast.: 123.37), 131.06 (+, Imidazol-CH, Nebendiast.: 131.25), 136.75 (+, Imidazol-CH, Nebendiast.: 137.48), 140.68 (C_{quart}, Nebendiast.: 139.74), 173.84 (C_{quart}, C-2, Nebendiast.: 173.91), 182.66 (C_{quart}, OC(S)Im, Nebendiast.: 183.24). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 2937, 2868, 1782, 1468, 1387, 1327, 1285, 1231, 1103, 972 cm^{-1}. – MS (CI-MS, NH_3): *m/z* (%) = 333.2 (100) [MH^+], 234.1 (77), 224.1 (62), 205.1 (24).



148

(3a*S*,9a*S*,9b*S*)-(+)-6-Methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (148):

Methode A: Desoxygenierung der Imidazolcarbothionsäure **147**:

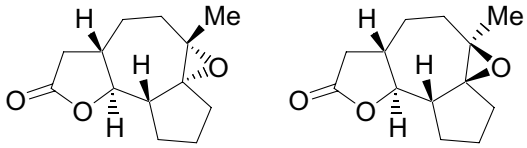
Die Carbothionsäure **147** (603 mg, 1.81 mmol, *dv* = 71:29, 1.0 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Toluol (28 mL) gelöst und bei 40 °C mit AIBN (60 mg, 0.365 mmol, 0.2 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde auf 90 °C erhitzt und tropfenweise mit Tributylzinnhydrid (1.8 mL, 6.71 mmol, 3.7 Äquiv.) und nach 30 min erneut mit AIBN (60 mg, 0.2 Äquiv.) versetzt. Nach 2 d Rühren bei 90 °C wurden nochmals AIBN (60 mg, 0.2 Äquiv.) und Tributylzinnhydrid (0.72 mL, 1.5 Äquiv.) zugesetzt um die Reaktion zu vervollständigen. Nach weiteren 2 d Rühren wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Man erhielt desoxygeniertes **148** (286 mg, 1.39 mmol, 76 %) als farbloses Öl.

Methode B: Desoxygenierung des Epoxids **149b**:

Das Epoxid **149b** (1.20 mg, 5.40 µmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CH_3CN (1 mL) gelöst, auf -5 °C gekühlt und mit Triphenylphosphin (1.56 mg, 5.94 µmol, 1.1 Äquiv.) und Iod (0.82 mg, 3.24 µmol, 0.6 Äquiv.) versetzt. Nach 1 h Rühren bei -5 °C wurde erneut Triphenylphosphin (1.56 mg, 5.94 µmol) und Iod (0.82 mg, 3.24 µmol) zugesetzt, die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 14 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in H_2O (4 mL) aufgenommen und mit $CHCl_3$ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 %iger $NaHSO_3$-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an

Kieselgel (PE/EtOAc 9:1) erhielt man desoxygeniertes **148** (1.06 mg, 5.14 µmol, 95 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.40 (PE/EtOAc 3:1, Mostain). – $[\alpha]_D^{20}$ = +34.0 (c = 1.47, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24-1.35 (m, 1 H, 4-H), 1.46 (ddddd, *J* = 11.9, 10.7, 10.2, 7.4, 6.1 Hz, 1 H, 8-H), 1.63 (dddd, *J* = 12.6, 10.8, 8.6, 6.2 Hz, 1 H, 9-H), 1.72 (bs, 3 H, CH_3), 1.72-1.81 (m, 1 H, 8-H), 1.85 (dddd, *J* = 13.3, 5.4, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.08 (ddd, *J* = 14.9, 5.5, 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.10-2.23 (m, 4 H, 9-H, 7-H, 5-H, 3a-H), 2.27 (dd, *J* = 15.6, 13.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.31-2.40 (m, 1 H, 7-H), 2.56 (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.62-2.72 (m, 1 H, 9a-H), 3.60 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.01 (+, CH_3), 24.97 (-, C-8), 28.08 (-, C-4), 32.29 (-, C-9), 32.87 (-, C-7), 34.91 (-, C-5), 37.29 (-, C-3), 47.75 (+, C-9a), 48.12 (+, C-3a), 88.07 (+, C-9b), 129.79 (C_{quart}), 137.00 (C_{quart}), 175.98 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2928, 2864, 1782, 1445, 1210, 1186, 986, 924 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 206.2 (100) [M$^+$], 163.1 (31), 146.2 (42), 95.1 (62). – HRMS (EI, 70 eV): 206.1310 ($C_{13}H_{18}O_2$: ber. 206.1307 [M$^+$]).



149a **149b**

(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (149a) und (3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (149b):

Das Alken **148** (96 mg, 0.465 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und bei -10 °C mit *m*-Chlorperbenzoesäure (191 mg, 70 %ig, 0.776 mmol, 1.7 Äquiv.) versetzt. Man ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für 16 h. Anschließend wurde Et_2O (30 mL) zugesetzt und die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (2 x 15 mL) und ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Trennung der Diastereomere erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1, 1 Vol% Et_3N) und man erhielt **149a** (53.5 mg, 0.241 mmol, 52 %) und **149b** (49.4 mg, 0.222 mmol, 48 %) jeweils diastereomerenrein als farblosen Feststoff.

149a: R_f = 0.23 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – Schmp. = 77-79 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +87.5 (c = 0.08, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (600 MHz, Aceton-d_6): δ = 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.35-1.43 (m, 1 H, CH_2),

1.52-1.61 (m, 2 H, CH_2), 1.62-1.72 (m, 2 H, CH_2), 1.83-1.92 (m, 2 H, 3a-H, CH_2), 1.98-2.10 (m, 3 H, CH_2), 2.15-2-24 (m, 2 H, 9a-H, CH_2), 2.29 (dd, *J* = 16.5, 13.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.41 (dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.80 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, Aceton-d_6): δ = 23.26 (-, CH_2), 24.09 (+, CH_3), 25.00 (-, CH_2), 31.96 (-, CH_2), 33.43 (-, CH_2), 34.55 (-, CH_2), 37.22 (-, C-3), 46.62 (+, C-3a), 47.86 (+, C-9a), 63.30 (C_{quart}), 73.10 (C_{quart}), 86.76 (+, C-9b), 176.32 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2911, 1797, 1437, 1312, 1190, 1110, 1004, 956, 880 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 222.1 (5) [M$^+$], 204.1 (14), 176.1 (27), 164.1 (37), 138.0 (49), 111.0 (100), 84.0 (45), 55.0 (55). – HRMS (EI, 70 eV): 222.1252 ($C_{13}H_{18}O_3$: ber. 222.1256 [M$^+$]).

149b: R_f = 0.16 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – Schmp. = 84-86 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +59.5 (c = 0.74, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, Aceton-d_6): δ = 1.30 (s, 3 H, CH_3), 1.40-1.58 (m, 3 H, CH_2), 1.67-1.83 (m, 2 H, CH_2), 1.85-1.92 (m, 1 H, CH_2), 1.94-2.00 (m, 2 H, CH_2), 2.06-2.16 (m, 3 H, 3a-H, 8a-H, CH_2), 2.20 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1 H, CH_2), 2.37 (dd, *J* = 16.2, 13.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.49 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 10.2 Hz, 1 H, 8b-H). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, Aceton-d_6): δ = 21.67 (+, CH_3), 23.74 (-, CH_2), 26.47 (-, CH_2), 29.40 (-, CH_2), 32.16 (-, CH_2), 37.65 (-, C-3), 38.77 (-, CH_2), 49.09 (+, CH), 49.57 (+, CH), 63.32 (C_{quart}), 73.34 (C_{quart}), 84.81 (+, C-9b), 175.49 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2934, 1780, 1219, 1186, 987, 912 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 222.1 (5) [M$^+$], 204.1 (10), 176.1 (26), 138.0 (46), 111.0 (100), 84.0 (42), 55.0 (42). – HRMS (EI, 70 eV): 222.1253 ($C_{13}H_{18}O_3$: ber. 222.1256 [M$^+$]).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur α-Methylierung anellierter γ-Butyrolactone (AAV3):

n-Butyllithium (1.35 - 1.6 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF gelöst und bei -78 °C langsam mit dem angegebenen Amin (Hexamethyldisilazan oder Diisopropylamin, 1.35 - 1.6 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LiHMDS- bzw. LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des γ-Butyrolactons (1.0 Äquiv.) in abs. THF (12 mL/mmol Edukt) wurde langsam mittels einer Spritze zugetropft. Für eine vollständige Deprotonierung wurde die Reaktionsmischung für die jeweils angegebene Zeitspanne bei -78 °C bzw. -40 °C gerührt und anschließend bei -78 °C mit einem Überschuss von Methyliodid (4.0 - 9.6 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde für die individuell angegebene Zeitdauer bei angegebener Temperatur gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von H_2O bzw. NH_4Cl-Lösung gestoppt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 bzw. Et_2O extrahiert und die vereinigten

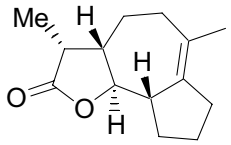
organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4), filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Phenylselenylierung der α-methylierten γ-Butyrolactone aus AAV3 (AAV4):

n-Butyllithium (6.0 - 6.3 Äquiv.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF gelöst und bei -78 °C langsam mit Diisopropylamin (6.3 - 6.0 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des α-methylierten γ-Butyrolactons (1.0 Äquiv.) aus AAV3 in abs. THF mittels einer Spritze zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -40 °C gerührt und erneut auf -78 °C gekühlt. Zum deprotonierten Startmaterial wurde nun Phenylselenylchlorid (5.0 Äquiv.) als Lösung in abs. THF zugespritzt und für die jeweils angegebene Zeitspanne gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O bzw. NH_4Cl-Lösung gestoppt und nach Erwärmen auf Raumtemperatur die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 bzw. Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung α-methylenierter γ-Butyrolactone durch Eliminierung der Phenylselanyl-substituierten Verbindungen aus AAV4 (AAV5):

Das Phenylselanyllacton (1.0 Äquiv.) aus AAV4 wurde in THF (20 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit Essigsäure (3.0 Äquiv.) und Wasserstoffperoxid (30 %ig, 7.0 Äquiv.) versetzt. Es wurde für die jeweils angegebene Zeitspanne bei 0 °C gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung (60 mL/mmol) gestoppt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 bzw. EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

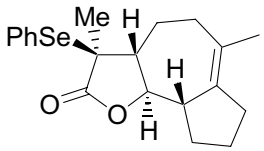


153

(3*R*,3a*S*,9a*S*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (153):

Entsprechend AAV3 wurde eine LiHMDS-Lösung (aus *n*-Butyllithium (93 µL, 1.6 M, 0.144 mmol, 1.35 Äquiv.) und 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (31 µL, 0.144 mmol, 1.35 Äquiv.) in 1.5 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **148** (22 mg, 0.107 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (1.5 mL) versetzt und 3 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Methyliodid (64 µL, 1.02 mmol, 9.6 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 15 h bei -78 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (6 mL) und Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man diastereomerenreines **153** (19.7 mg, 0.0894 mmol, 84 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.53 (PE/EtOAc 2:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 3 H, CH_3), 1.22-1.38 (m, 1 H, 4-H), 1.40-1.56 (m, 1 H, 8-H), 1.60-1.82 (m, 3 H, 7-H, 4-H, 8-H), 1.72 (s, 3 H, CH_3), 2.06-2.30 (m, 5 H, 7-H, 5-H (2x), 9-H, 3a-H), 2.30-2.41 (m, 1 H, 9-H), 2.58-2.70 (m, 1 H, 9a-H), 2.65 (qt, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.75 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.19 (+, CH_3), 23.94 (+, CH_3), 24.58 (-, C-4), 25.03 (-, C-8), 32.28 (-, C-7), 32.83 (-, C-9), 34.90 (-, C-5), 40.61 (+, C-3), 48.00 (+, C-9a), 50.68 (+, C-3a), 85.16 (+, C-9b), 129.97 (C_{quart}, C-6), 137.05 (C_{quart}, C-6a), 179.80 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2942, 1771, 1450, 1211, 982 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 220.2 (100) [M^+], 177.2 (23), 147.2 (98), 146.2 (44), 109.1 (35), 93.1 (49). – HRMS (EI, 70 eV): 220.1460 ($C_{14}H_{20}O_2$: ber. 220.1463 [M^+]).



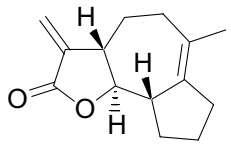
154

(3*S*,3a*R*,9a*S*,9b*R*)-3,6-Dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (154):

Entsprechend AAV4 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (286 µL, 1.6 M, 0.457 mmol, 6.3 Äquiv.) und Diisopropylamin (65 µL, 0.457 mmol, 6.3 Äquiv.) in 1.0 mL abs.

THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **153** (16 mg, 0.0726 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (1.0 mL) versetzt. Nach der Zugabe von Phenylselenylchlorid (70 mg, 0.363 mmol) in 0.6 mL abs. THF wurde für 15 min bei -78 °C gerührt und anschließend für 1.5 h auf 0 °C erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (3 mL) und Extraktion mit Et_2O (3 x 15 mL). Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 19:1) erhielt man diastereomerenreines **154** (24.4 mg, 0.0650 mmol, 89 %) als leicht gelbliches Öl.

R_f = 0.42 (PE/EtOAc 5:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-1.56 (m, 2 H, 8-H, 4-H), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 1.66-1.81 (m, 2 H, 9-H, 8-H), 1.75 (s, 3 H, CH_3), 1.82-1.91 (m, 1 H, 4-H), 1.96 (ddd, *J* = 11.9, 9.7, 2.5 Hz, 1 H, 3a-H), 2.07.2.27 (m, 4 H, 9-H, 5-H (2x), 7-H), 2.31-2.42 (m, 1 H, 7-H), 2.53-2.67 (m, 1 H, 9a-H), 3.99 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 9b-H), 7.27-7.35 (m, 2 H, Ph-H), 7.37-7.44 (m, 1 H, Ph-H), 7.57-7.64 (m, 2 H, Ph-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.98 (+, CH_3), 23.91 (+, CH_3), 25.04 (-, C-8), 25.10 (-, C-4), 32.08 (-, C-9), 32.85 (-, C-7), 34.82 (-, C-5), 47.52 (+, C-9a), 50.96 (C_{quart}, C-3), 59.44 (+, C-3a), 83.61 (+, C-9b), 124.40 (C_{quart}, Ph-C), 128.92 (+, 2 C, Ph-CH), 129.62 (+, Ph-CH), 129.93 (C_{quart}, C-6), 137.24 (C_{quart}, C-6a), 138.31 (+, 2 C, Ph-CH), 176.04 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2926, 2855, 1765, 1439, 1376, 1304, 1217, 1129, 992, 741 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 376.0 (13) [M^+], 218.9 (24) [ΔPhSe], 111.0 (46), 82.9 (39), 43.8 (100). – HRMS (EI, 70 eV): 376.0940 ($C_{20}H_{24}O_2Se$: ber. 376.0941 [M^+, ^{80}Se]).



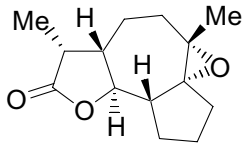
155

(3a*S*,9a*S*,9b*R*)-(+)-6-Methyl-3-methylen-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b] furan-2-on (155):

Das Phenylselanyllacton **154** (17 mg, 0.0453 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäß AAV5 mit Essigsäure (8 µL, 0.136 mmol) und Wasserstoffperoxid (32 µL, 30 %ig, 0.317 mmol) bei einer Reaktionszeit von 1.5 h umgesetzt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) und Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man **155** (9.5 mg, 0.0435 mmol, 96 %) als leicht gelblichen Feststoff.

R_f = 0.38 (PE/EtOAc 5:1, Mostain). – Schmp. = 116-118 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +33.3 (c = 0.33, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (dddd, *J* = 13.6, 11.6, 11.5, 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.49 (ddddd, *J* = 11.7, 10.8, 10.5, 7.4, 6.3 Hz, 1 H, 8-H), 1.67 (dddd, *J* = 12.5, 11.0, 8.8,

6.3 Hz, 1 H, 9-H), 1.74 (bs, 3 H, CH_3), 1.76-1.83 (m, 1 H, 8-H), 2.06 (dddd, *J* = 13.4, 5.3, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.13-2.29 (m, 4 H, CH_2), 2.38 (dd, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 1 H, CH_2), 2.61-2.77 (m, 2 H, 3a-H, 9a-H), 3.55 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 9b-H), 5.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, =CH_2), 6.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.25 (+, CH_3), 24.97 (-, C-8), 25.69 (-, C-4), 32.11 (-, C-9), 33.02 (-, CH_2), 34.57 (-, CH_2), 48.22 (+, CH), 51.73 (+, CH), 86.33 (+, C-9b), 117.94 (-, =CH_2), 129.56 (C_{quart}), 137.06 (C_{quart}), 140.59 (C_{quart}), 170.44 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2933, 2865, 1768, 1449, 1256, 1134, 986 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 218.2 (48) [M^+], 136.0 (62), 123.1 (76), 95.1 (100), 79.1 (76), 53.0 (63). – HRMS (EI, 70 eV): 218.1307 ($C_{14}H_{18}O_2$: ber. 218.1307 [M^+]).



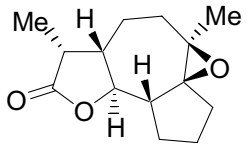
156

(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (156):

Entsprechend AAV3 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (294 µL, 1.6 M, 0.468 mol, 1.6 Äquiv.) und Diisopropylamin (66 µL, 0.468 mmol, 1.6 Äquiv.) in 2 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **149a** (65 mg, 0.292 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (3.5 mL) versetzt und 30 min bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde Methyliodid (73 µL, 1.17 mmol, 4.0 Äquiv.) zugetropft, die Reaktionsmischung weitere 3 h bei -78 °C gerührt und danach für 10 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von H_2O (6 mL) bei -40-°C und Extraktion mit Et_2O (3 x 20 mL). Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man diastereomerenreines **156** (44 mg, 0.186 mmol, 64 %) als farblosen, niedrigschmelzenden Feststoff.

R_f = 0.46 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH_3), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.43-1.52 (m, 2 H, CH_2), 1.52-1.60 (m, 1 H, CH_2), 1.65 (ddd, *J* = 14.7, 8.5, 8.5 Hz, 1 H, CH_2), 1.74-1.86 (m, 1 H, CH_2), 1.80 (dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1 H, 3a-H), 1.87-1.98 (m, 2 H, 2 x CH_2), 2.10 (ddd, *J* = 11.5, 10.1, 6.5 Hz, 1 H, 9a-H), 2.11-2.24 (m, 3 H, 3 x CH_2), 2.59 (qt, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.04 (dd, *J* = 10.5, 10.1 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.12 (+, CH_3), 20.55 (-, CH_2), 22.64 (-, CH_2), 23.74 (+, CH_3), 31.14 (-, CH_2), 32.65 (-, CH_2), 33.82 (-, CH_2), 40.33 (+, C-3), 47.54 (+, C-9a), 48.32 (+, C-3a), 62.73 (C_{quart}, C-6), 72.58 (C_{quart}, C-6a), 83.67 (+, C-9b), 180.12 (C_{quart}, C-2).– IR

(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2928, 2974, 1763, 1445, 1377, 1224, 993 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236.0 (9) [M^+], 218.0 (12), 178.0 (73) 152.0 (38), 125.0 (100), 111.0 (51), 97.0 (46), 84.0 (64), 42.9 (87), 40.9 (62). – HRMS (EI, 70 eV): 236.1413 ($C_{14}H_{20}O_3$: ber. 236.1412 [M^+]).

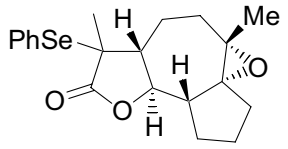


(*epi*)-**156**

(3*R*,3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on ((*epi*)-156):

Entsprechend AAV3 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (144 µL, 1.6 M, 0.230 mmol, 1.5 Äquiv.) und Diisopropylamin (32 µL, 0.230 mmol, 1.5 Äquiv.) in 1 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **149b** (34 mg, 0.153 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (2 mL) versetzt und 20 min bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde Methyliodid (38 µL, 0.612 mmol, 4.0 Äquiv.) zugetropft, die Reaktionsmischung weitere 1.75 h bei -78 °C gerührt und danach für 10 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von H_2O (3 mL) bei -40 °C und Extraktion mit Et_2O (3 x 15 mL). Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man diastereomerenreines (*epi*)-**156** (27 mg, 0.114 mmol, 75 %) als farblosen, niedrigschmelzenden Feststoff.

R_f = 0.39 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 3 H, CH_3), 1.35 (bs, 3 H, CH_3), 1.36-1.52 (m, 1 H), 1.54-1.67 (m, 2 H), 1.68-1.92 (m, 3 H), 1.96-2.09 (m, 3 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 2.26 (dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz, 1 H), 2.69 (qt, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.89 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.19 (+, CH_3), 21.29 (+, CH_3), 22.46 (-, CH_2), 22.98 (-, CH_2), 28.84 (-, CH_2), 31.47 (-, CH_2), 37.83 (-, CH_2), 40.46 (+, C-3), 49.00 (+, C-9a), 50.61 (+, C-3a), 62.95 (C_{quart}, C-6), 72.84 (C_{quart}, C-6a), 81.96 (+, C-9b), 178.99 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2873, 1776, 1456, 1380, 1210, 1183, 981, 887, 866 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236.2 (2) [M^+], 193.1 (13), 178.1 (25), 152.2 (24), 125.2 (83), 111.1 (44), 97.1 (49), 83.1 (49), 55.1 (100). – HRMS (EI, 70 eV): 236.1415 ($C_{14}H_{20}O_3$: ber. 236.1412 [M^+]).

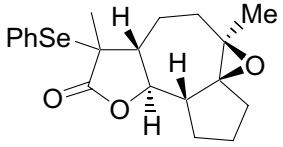


157

(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyldecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on (157):

Entsprechend AAV4 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (478 µL, 1.6 M, 0.762 mmol, 6.0 Äquiv.) und Diisopropylamin (108 µL, 0.762 mmol, 6.0 Äquiv.) in 0.75 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **156** (30 mg, 0.127 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (2.0 mL) versetzt. Nach Zugabe von Phenylselenylchlorid (122 mg, 0.635 mmol) in 1.0 mL abs. THF wurde für 1.5 h bei -78 °C gerührt und anschließend durch Zugabe von H_2O (3 mL) und Extraktion mit Et_2O (3 x 20 mL) aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man diastereomeren-reines **157** (47 mg, 0.120 mmol, 95 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.54 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.48 (s, 3 H, CH_3), 1.49-1.72 (m, 5 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 1.86-1.99 (m, 2 H), 2.06 (ddd, *J* = 11.4, 10.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.11-2.26 (m, 3 H), 4.22 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 9b-H), 7.27 (m, 2 H, Ph-H), 7.37-7.44 (m, 1 H, Ph-H), 7.58-7.64 (m, 2 H, Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.16 (-, CH_2), 21.97 (+, CH_3), 22.66 (-, CH_2), 23.67 (+, CH_3), 31.08 (-, CH_2), 32.67 (-, CH_2), 33.90 (-, CH_2), 47.25 (+, CH), 50.73 (C_{quart}), 57.26 (+, CH), 62.48 (C_{quart}), 72.46 (C_{quart}), 82.17 (+, C-9b), 124.38 (C_{quart}, Ph-C), 128.93 (+, 2 C, Ph-CH), 129.68 (+, Ph-CH), 138.36 (+, 2 C, Ph-CH), 176.30 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3054, 2915, 2864, 1760, 1438, 1229, 1103, 997, 746 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392.0 (100) [M^+], 390.0 (50), 235.0 (23) [ΔPhSe], 217.0 (29), 189.0 (46), 177.0 (66), 94.9 (72). – HRMS (EI, 70 eV): 392.0890 ($C_{20}H_{24}O_3Se$: ber. 392.0891 [M^+, ^{80}Se]).

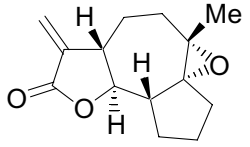


(*epi*)-**157**

(3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyldecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on ((*epi*)-157):

Entsprechend AAV4 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (391 µL, 1.6 M, 0.508 mmol, 6.0 Äquiv.) und Diisopropylamin (72 µL, 0.508 mmol, 6.0 Äquiv.) in 0.5 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von (*epi*)-**156** (20 mg, 0.0846 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (1.5 mL) versetzt. Nach Zugabe von Phenylselenylchlorid (81 mg, 0.423 mmol) in 1.0 mL abs. THF wurde für 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend durch Zugabe von H_2O (2 mL) und Extraktion mit Et_2O (3 x 15 mL) aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 7:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man diastereomeren-reines (*epi*)-**157** (23 mg, 0.0588 mmol, 69 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.56 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (bs, 3 H, CH_3), 1.43-1.52 (m, 1 H, CH_2), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 1.56-1.71 (m, 3 H, CH_2), 1.78-1.89 (m, 2 H, CH, CH_2), 1.90 (dddd, *J* = 13.4, 6.7, 2.9, 1.2 Hz, 1 H, CH_2), 1.99 (dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz, 1 H, CH_2), 2.00-2.13 (m, 3 H, CH, CH_2), 2.32 (ddd, *J* = 14.0, 6.6, 1.0 Hz, 1 H, CH_2), 3.97 (dd, *J* = 10.4, 10.1 Hz, 1 H, 9b-H), 7.30-7.36 (m, 2 H, Ph-H), 7.40-7.45 (m, 1 H, Ph-H), 7.60-7.65 (m, 2 H, Ph-H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.22 (+, CH_3), 22.06 (+, CH_3), 22.87 (-, CH_2), 22.99 (-, CH_2), 28.73 (-, CH_2), 31.31 (-, CH_2), 37.60 (-, CH_2), 48.63 (+, CH), 51.25 (C_{quart}), 59.21 (+, CH), 62.95 (C_{quart}), 72.80 (C_{quart}), 80.43 (+, C-9b), 124.36 (C_{quart}, Ph-C), 129.12 (+, 2 C, Ph-CH), 129.87 (+, Ph-CH), 138.20 (+, 2 C, Ph-CH), 175.60 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056, 2961, 2926, 2863, 1763, 1458, 1229, 994, 746 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392.0 (44) [M^+], 389.9 (22), 235.0 (31) [ΔPhSe], 217.0 (100), 189.0 (33), 175.0 (27), 42.9 (51). – HRMS (EI, 70 eV): 392.0887 ($C_{20}H_{24}O_3Se$: ber. 392.0891 [M^+, ^{80}Se]).

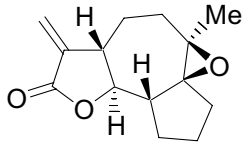


21

(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyl-3-methylendecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on (21):

Das Phenylselanyllacton **157** (43 mg, 0.110 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäß AAV5 mit Essigsäure (19 µL, 0.330 mmol) und Wasserstoffperoxid (78 µL, 30 %ig, 0.769 mmol) bei einer Reaktionszeit von 2.5 h umgesetzt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) und Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man **21** (22 mg, 0.0939 mmol, 85 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.51 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Schmp. = 119-121 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +73.2 (c = 0.56, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 3 H, CH_3), 1.44 (dddd, *J* = 13.8, 12.9, 11.1, 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 1.52-1.63 (m, 1 H, 8-H), 1.66 (dt, *J* = 14.6, 8.6 Hz, 1 H, 7-H), 1.74-1.83 (m, 1 H, 9-H), 1.85 (dddd, *J* = 13.9, 4.8, 3.0, 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 1.90-1.97 (m, 1 H, 8-H), 2.00 (ddd, *J* = 15.6, 12.8, 3.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.14-2.27 (m, 5 H, 7-H, 5-H, 9-H, 9a-H, 3a-H), 3.82 (t, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 9b-H), 5.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, =CH_2), 6.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.93 (-, C-4), 22.49 (-, C-8), 23.78 (+, CH_3), 30.66 (-, C-9), 32.70 (-, C-7), 33.75 (-, C-5), 47.54 (+, C-9a), 49.50 (+, C-3a), 62.87 (C_{quart}, C-6), 72.71 (C_{quart}, C-6a), 84.32 (+, C-9b), 118.61 (-, =CH_2), 139.72 (C_{quart}, C-3), 170.55 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3002, 2924, 1763, 1403, 1254, 1143, 1003, 949 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234.0 (16) [M$^+$], 216.0 (24), 176.0 (60), 150.0 (45), 123.0 (100), 111.0 (92), 84.0 (90.6). – HRMS (EI, 70 eV): 234.1254 ($C_{14}H_{18}O_3$: ber. 234.1256 [M$^+$]).



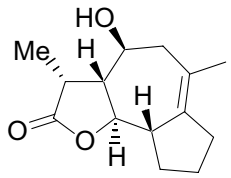
(*epi*)-**21**

(3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyl-3-methylendecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on ((*epi*)-21):

Das Phenylselanyllacton (*epi*)-**157** (19.5 mg, 0.0498 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäß AAV5 mit Essigsäure (9 µL, 0.149 mmol) und Wasserstoffperoxid (36 µL, 30 %ig, 0.349 mmol) bei einer Reaktionszeit von 2.5 h umgesetzt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) und Chro-

matographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1, 1 Vol% Et_3N) erhielt man (*epi*)-**21** (9.5 mg, 0.0405 mmol, 81 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.46 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Schmp. = 43-45 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +27.0 (c = 0.74, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.42 (ddd, *J* = 25.1, 12.7, 1.2 Hz, 1 H, CH_2), 1.55-1.67 (m, 2 H, 2 x CH_2), 1.69-1.78 (m, 1 H, 8-H), 1.82-1.90 (m, 1 H, 8-H), 2.01 (ddd, *J* = 14.5, 8.2, 6.5 Hz, 1 H, CH_2), 2.08-2.15 (m, 3 H, 3 x CH_2), 2.26 (dt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, 1 H, 9a-H), 2.33 (ddd, *J* = 14.3, 6.6, 0.9 Hz, 1 H, CH_2), 2.58 (dddd, *J* = 13.7, 10.2, 3.3, 3.1 Hz, 1 H, 3a-H), 3.70 (dd, *J* = 11.1, 10.0 Hz, 1 H, 9b-H), 5.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, =CH_2), 6.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.48 (+, CH_3), 22.99 (-, C-8), 23.55 (-, CH_2), 28.59 (-, CH_2), 31.48 (-, CH_2), 37.28 (-, CH_2), 48.85 (+, C-9a), 51.60 (+, C-3a), 62.87 (C_{quart}), 73.02 (C_{quart}), 82.73 (+, C-9b), 118.50 (-, =CH_2), 140.03 (C_{quart}, C-3), 169.66 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2873, 1769, 1456, 1252, 1137, 986, 892, 816 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234.0 (11) [M$^+$], 216.0 (15), 150.0 (33), 123.0 (97), 111.0 (91), 84.0 (100), 55.0 (42). – HRMS (EI, 70 eV): 234.1260 ($C_{14}H_{18}O_3$: ber. 234.1256 [M$^+$]).

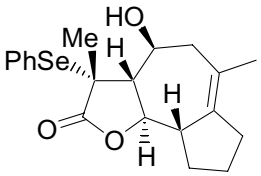


158

(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno [4,5-b]furan-2-on (158):

Entsprechend AAV3 wurde eine LiHMDS-Lösung (aus *n*-Butyllithium (220 µL, 1.6 M, 0.351 mmol, 1.39 Äquiv.) und 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (73 µL, 0.0.354 mmol, 1.4 Äquiv.) in 3.2 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von (4*S*)-**143** (85 mg, 0.253 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (3.2 mL) versetzt und 3 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Methyliodid (64 µL, 1.02 mmol, 9.6 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 2.75 h bei -78 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von H_2O (4 mL) und Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und zur Abspaltung der TES-Schutzgruppe der Rückstand in THF (8 mL) gelöst und Tetrabutylammoniumfluorid (100 mg, 0.316 mmol, 1.25 Äquiv.) zugegeben. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgenommen. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) erhielt man diastereomerenreines **158** (46 mg, 0.195 mmol, 77 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 1:1, Mostain).– ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH_3), 1.37-1.54 (m, 1 H, 8-H), 1.62-1.78 (m, 2 H, 9-H, 8-H), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.87 (bs, 1 H, OH), 2.02-2.15 (m, 1 H, 9-H), 2.14-2.25 (m, 1 H, 7-H), 2.20 (dd, *J* = 13.9, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.27-2.37 (m, 1 H, 7-H), 2.30 (ddd, *J* = 10.5, 10.4, 7.3 Hz, 1 H, 3a-H), 2.45 (t, *J* = 12 .0 Hz, 1 H, 5-H), 2.57-2.68 (m, 1 H, 9a-H), 2.87 (qt, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.64 (dt, *J* = 2.7, 10.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.77 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 9b-H). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.59 (+, CH_3), 23.83 (+, CH_3), 24.86 (-, C-8), 31.80 (-, C-9), 32.73 (-, C-7), 39.27 (+, C-3), 45.69 (-, C-5), 46.76 (+, C-9a), 57.21 (+, C-3a), 66.16 (+, C-4), 81.75 (+, C-9b), 124.20 (C_{quart}, C-6), 139.34 (C_{quart}, C-6a), 179.42 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3430, 2937, 1756, 1451, 1260, 1224, 1183, 1065, 975 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 236.2 (84) [M$^+$], 218.2 (23), 162.2 (40), 120.1 (50), 109.1 (100), 94.1 (64), 67.1 (47). – HRMS (EI, 70 eV): 236.1413 ($C_{14}H_{20}O_3$: ber. 236.1412 [M$^+$]).



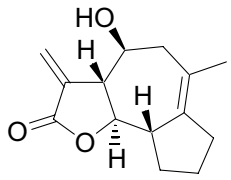
159

(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (159):

Entsprechend AAV4 wurde eine LDA-Lösung (aus *n*-Butyllithium (492 µL, 1.6 M, 0.786 mmol, 6.0 Äquiv.) und Diisopropylamin (111 µL, 0.786 mmol, 6.0 Äquiv.) in 1.5 mL abs. THF) bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von **158** (31 mg, 0.131 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (1.2 mL) versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von Phenylselenylchlorid (128 mg, 0.655 mmol) in abs. THF (2.0 mL) und HMPT (100µL) wurde zuerst für 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend 1.75 h bei 0 °C. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (4 mL) und Extraktion mit CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Nach Chromatographie an Kieselgel (Gradient PE/EtOAc 19:1 auf 5:1) erhielt man diastereomerenreines **159** (19 mg, 0.0485 mmol, 37 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41-1.53 (m, 1 H, 8-H), 1.62-1.71 (m, 1 H, 9-H), 1.68 (s, 3 H, C^3-CH_3), 1.71-1.77 (m, 1 H, 8-H), 1.77 (s, 3 H, C^6-CH_3), 2.06-2.13 (m, 1 H, 9-H), 2.15 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3a-H), 2.15-2.22 (m, 1 H, 7-H), 2.24 (dd, *J* = 14.1, 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.31-2.37 (m, 1 H, 7-H), 2.51 (t, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.59 (dt, *J* = 8.1, 8.2 Hz, 1 H, 9a-H), 3.84 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H), 3.93 (dt, *J* = 1.8,

10.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, *m*-Ph-H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, *p*-Ph-H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, *o*-Ph-H). – ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.83 (+, C^3-CH_3), 24.84 (-, C-8), 24.90 (+, C^6-CH_3), 31.94 (-, C-9), 32.73 (-, C-7), 45.57 (-, C-5), 46.67 (+, C-9a), 50.83 (C_{quart}, C-3), 64.60 (+, C-3a), 68.49 (+, C-4), 80.47 (+, C-9b), 124.15 (C_{quart}, Ph-CH), 124.20 (C_{quart}, C-6), 129.01 (+, 2 C, *m*-Ph-CH), 129.77 (+, *p*-Ph-CH), 138.27 (+, 2 C, *o*-Ph-CH), 139.20 (C_{quart}, C-6a), 175.76 (C_{quart}, C-2). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3441, 3058, 2932, 2866, 1749, 1439, 1374, 1246, 1137, 981 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392.2 (100) [M$^+$], 217.2 (59), 189.2 (30), 158.1 (44), 109.2 (52), 99.1 (41), 78.1 (38). – HRMS (EI, 70 eV): 392.0886 ($C_{20}H_{24}O_3Se$: ber. 392.0891 [M$^+$, ^{80}Se]).



25

(3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(+)-4-Hydroxy-6-methyl-3-methylen-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (25):

Das Phenylselanyllacton **159** (24 mg, 0.0613 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäß AAV5 mit Essigsäure (13 µL, 0.136 mmol) und Wasserstoffperoxid (52 µL, 30 %ig, 0.317 mmol) bei einer Reaktionszeit von 45 min umgesetzt. Nach Extraktion mit EtOAc (4 x 15 mL) und Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) erhielt man **25** (12.5 mg, 0.0533 mmol, 87 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.36 (PE/EtOAc 1:1, Mostain). – Schmp. = 142-144 °C. – $[\alpha]_D^{20}$ = +81.4 (c = 0.86, CH_2Cl_2). – ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-1.55 (m, 1 H, 8-H), 1.69 (dddd, *J* = 10.4, 8.2, 6.4, 6.4 Hz, 1 H, 9-H), 1.72- 1.81 (m, 1 H, 8-H), 1.75 (bs, 3 H, CH_3), 2.11-2.23 (m, 2 H, 9-H, 7-H), 2.22 (dd, *J* = 14.1, 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 2.31-2.41 (m, 1 H, 7-H), 2.50-2.60 (m, 1 H, 5-H), 2.66-2.75 (m, 1 H, 9a-H), 2.79 (ddt, *J* = 10.1, 9.9, 3.1 Hz, 1 H, 3a-H), 3.55 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H, 9b-H), 3.80 (ddd, *J* = 10.4, 10.2, 2.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.80 (bs, 1 H, OH), 6.18-6.21 (m, 2 H, =CH_2). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.26 (+, CH_3), 25.17 (-, C-8), 32.03 (-, C-9), 33.10 (-, C-7), 47.12 (-, C-5), 47.22 (+, C-9b), 57.47 (+, C-3a), 69.55 (+, C-4), 82.55 (+, C-9b), 122.47 (-, =CH_2), 124.00 (C_{quart}, C-6), 138.87 (C_{quart}, C-3), 140.14 (C_{quart}, C-6a), 170.44 (C_{quart}, C-2). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3497, 2921, 2854, 2361, 1749, 1642, 1619, 1270, 1157 cm^{-1}. – MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234.1 (100) [M$^+$], 216.1 (28) [ΔH_2O], 190.0 (49) [ΔCO_2], 109.0 (97). – HRMS (EI, 70 eV): 234.1253 ($C_{14}H_{18}O_3$: ber. 234.1256 [M$^+$]).

2.5 *In vitro* Aktivitätsbestimmungen

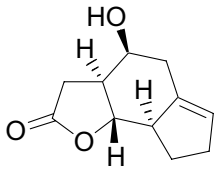
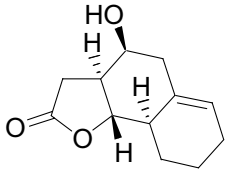
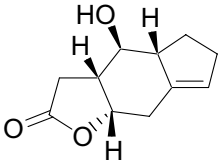
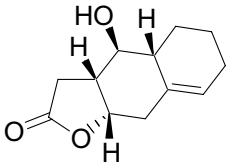
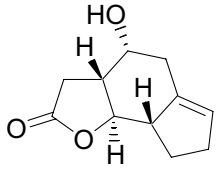
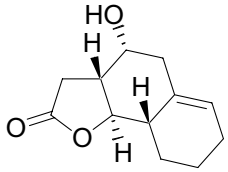
Die biologische *in vitro* Testung erfolgte am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund im standardisierten 96-Well-Mikrotiterplattenformat mit Hilfe eines Fluoroskan-FL Fluorometers der Firma Ascent Labsystems in Zusammenarbeit mit Frau Heike Rimpel, Abteilung Dr. H. Waldmann, MPI Dortmund.

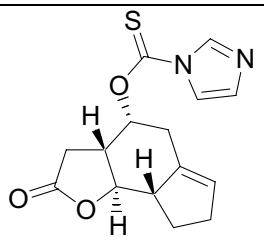
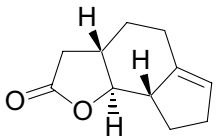
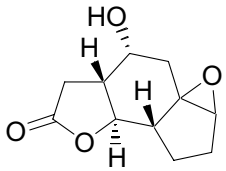
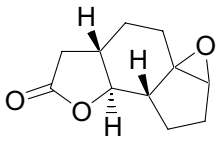
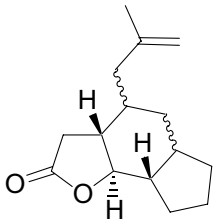
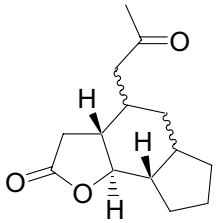
Zur Vorbereitung wurde in die Plattenvertiefungen Dansyl-GCVLS-Peptid und Farnesylpyrophosphat (FPP, Endkonzentration jeweils 10 µM) in 160 µL einer Pufferlösung [Tris/HCl (50 mM, pH 7.5), DTE (5 mM), $MgCl_2$ (5 mM), $ZnCl_2$ (10 µM), *n*-Octyl-β-D-glucopyranosid (0.2 % w,v] vorgelegt und bei 30 °C kurz inkubiert. Dazu pipettierte man anschließend 20 µL einer Lösung der zu testenden Substanz in Methanol bzw. DMSO, wobei die Endkonzentration im Bereich von 500 µM bis 7.8 µM variiert wurde. Bei Messungen in Methanol wurden im Regelfall von jeder Konzentration jeweils mindestens sechs (Referenz ohne Substanz: zwölf) Bestimmungen bei gleicher Konzentration durchgeführt. Die Zugabe des Enzyms FTase erfolgte unmittelbar vor Start der Messung mit Hilfe der Dispenserfunktion des Gerätes, was eine automatisierte Messung aller 96 Felder erlaubte. Im Folgenden wurde pro Well die Emission (Filter: λ_{ex} = 355 nm, λ_{em} = 460 nm) über einen Zeitraum von 5 min (100 Messpunkte) aufgezeichnet. Dansyl-markiertes Peptid **175** und FPP wurden freundlicherweise von der Arbeitsgruppe Prof. H. Waldmann, MPI Dortmund zur Verfügung gestellt; bei dem Enzym Farnesyltransferase handelte es sich um eine von Dipl.-Biochem. B. Popkirova, Abteilung Dr. J. Kuhlmann, MPI Dortmund, aus *E. coli* überexprimierte Ratten-FTase, die für die Testdurchführung freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde.

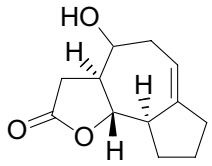
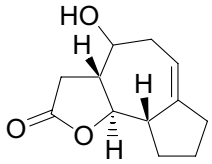
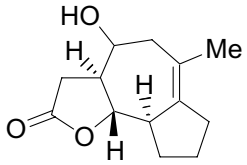
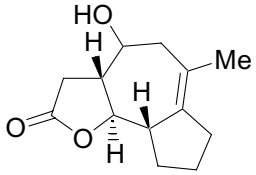
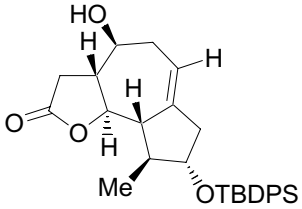
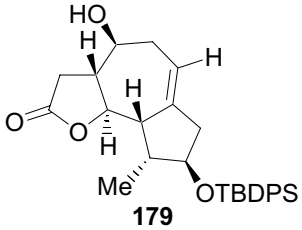
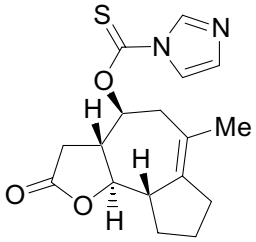
Die aufgenommenen Fluoreszenzkurven wurden im Anschluss an die Messung einzeln überprüft und gezackte Kurvenverläufe (entstanden z.B. durch Reflektion von Fremdkörpern wie Staubteilchen) entweder mathematisch begradigt, oder nicht für die Bestimmung der IC_{50}-Werte herangezogen. Die Aktivität des Enzyms wurde durch Relation der Anfangssteigungen der Fluoreszenzkurven (ermittelt aus den ersten 20 Messpunkten) mit und ohne Inhibitorzusatz bestimmt. Der IC_{50}-Wert lässt sich sodann aus graphischer Auftragung der Dosis-Wirkungskurve bestimmen (Abszisse: logarithmische Auftragung der Zeit; Ordinate: Aktivität).

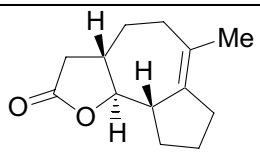
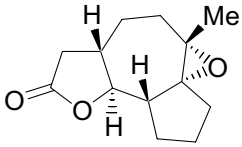
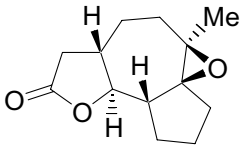
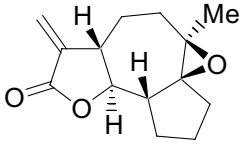
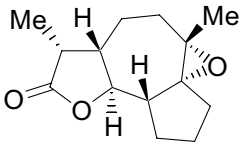
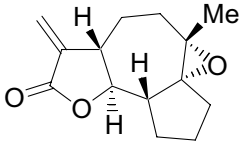
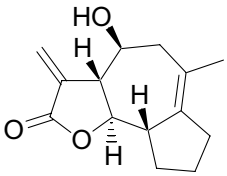
Auf diese Weise wurden die folgenden Verbindungen getestet (Tabelle 9):

Tabelle 9. Zusammenstellung der durchgeführten *in vitro* Tests auf Inhibition der Farnesyltransferase.

Eintrag	Verbindung	*dv*	LM	IC_{50}	Ergebnis
Eudesmanolid-ähnliche 5,6,5-Tricyclen					
1	 (*ent*)-**26a**	100:0	MeOH	-	inaktiv
2	 (*ent*)-**26b**	100:0	MeOH	-	inaktiv
3	 (*ent*)-**104a**	100:0	MeOH	-	inaktiv
4	 (*ent*)-**104b**	100:0	MeOH	-	inaktiv
5	 **26a**	100:0	MeOH	-	inaktiv
6	 **26b**	100:0	MeOH	-	inaktiv

Eintrag	Verbindung	*dv*	LM	IC_{50}	Ergebnis
7	 **109a**	100:0	MeOH DMSO	>210 µM -	inaktiv [a)]
8	 **110a**	100:0	MeOH DMSO	- -	inaktiv
9	 **177**	55:45	MeOH	-	inaktiv
10	 **152**	80:20 (5a*S*/5a*R*)	MeOH	-	inaktiv
11	 **145**	67:16:15:2	MeOH	-	inaktiv
12	 **146**	68:15:15:2	MeOH	-	inaktiv

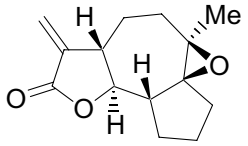
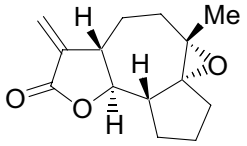
Eintrag	Verbindung	*dv*	LM	IC_{50}	Ergebnis
Guaianolid-ähnliche 5,7,5-Tricyclen:					
13	 (*ent*)-**142**	53:47 (4*R*/4*S*)	MeOH	-	inaktiv
14	 **142**	80:20 (4*S*/4*R*)	MeOH	>300 µM	schwacher Inhibitor [a)]
15	 (*ent*)-**22**	71:29 (4*R*/4*S*)	MeOH	>530 µM	inaktiv [a)]
16	 **22**	60:40 70:30 (4*S*/4*R*)	MeOH MeOH DMSO	ca. 200 µM ca. 370 µM ca. 504 µM	schwacher Inhibitior [a)]
17	 **178**	100:0	MeOH	-	Aktivator 175 % (15 µM) 300 % (100 µM)
18	 **179**	100:0	MeOH DMSO	- -	Aktivator 170 % (30 µM) 250 % (100 µM)
19	 **147**	100:0	MeOH	100 µM	Inhibitor

Eintrag	Verbindung	*dv*	LM	IC_{50}	Ergebnis
20	 **148**	100:0	MeOH DMSO	- -	inaktiv
21	 **149a**	100:0	MeOH DMSO	- -	inaktiv
22	 **149b**	100:0	MeOH DMSO	- -	inaktiv
23	 (*epi*)-**21**	100:0	DMSO	91 µM (± 12 %)[b)]	Inhibitor
24	 **156**	100:0	DMSO	>600 µM	inaktiv [a)]
25	 **21**	100:0	DMSO	**232** µM (± 20 %) [b)]	Inhibitor
26	 **25**	100:0	DMSO	-	inaktiv

a) Keine genaue Aussage über den IC_{50}-Wert möglich, da Messpunkte um 50 % Inhibition fehlen. Der Wert wurde durch Abschätzung mit Hilfe einer Regressionskurve ermittelt; b) Mittelwert aus vier Bestimmungen; c) Mittelwert aus drei Bestimmungen.

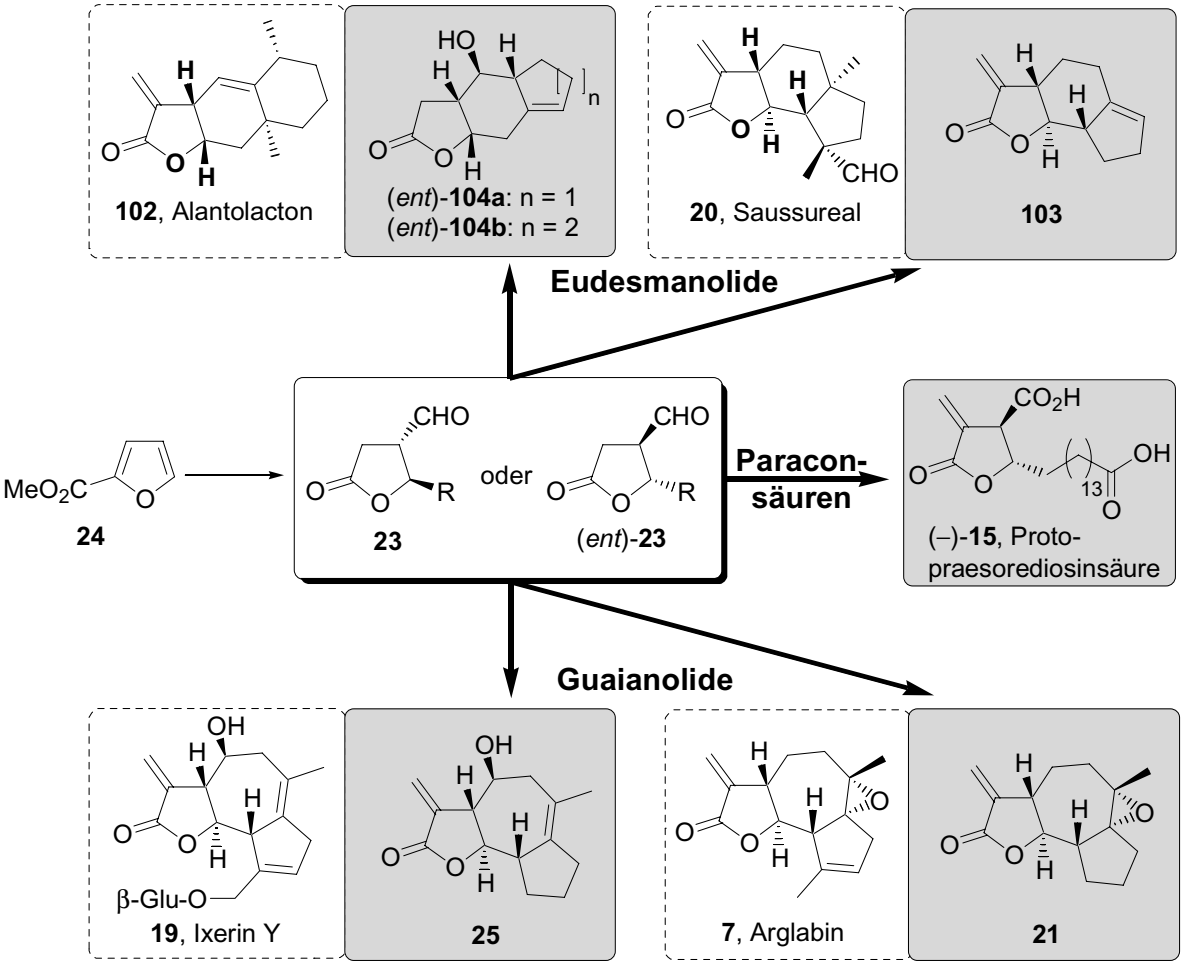
Tabelle 10 gibt die gemessenen Enzymaktivitäten von FTase bei den jeweils eingesetzten Inhibitorkonzentrationen wieder.

Tabelle 10. Einzelergebnisse der Inhibitionstests mit (*epi*)-**21** und **21**.

Inhibitor-konzentr. [µM]	Enzymaktivität  (epi)-**21**				Enzymaktivität  **21**		
500	-	-	-	-	-	30	-
250	30	32	33	33	42	55	36
125	38	-	40	47	71	82	59
62.5	61	56	60	61	81	-	74
31.3	68	73	-	78	-	90	83
15.6	80	79	82	88	87	95	86
7.8	90	90	-	-	90	-	96
IC_{50}	**83**	**91**	**87**	**102**	**210**	**279**	**209**

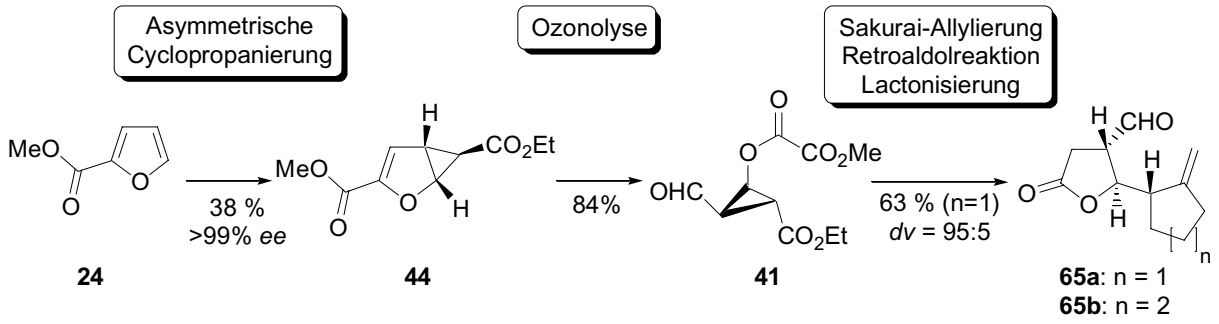
D. Zusammenfassung

Etwa 10 % aller bekannten Naturstoffe enthalten γ-Butyrolactonbausteine als charakteristisches Strukturelement oder zentrale Einheit. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer flexibler Methoden zur Synthese monocyclischer und tricyclischer (5,6,5 / 5,6,6 oder 5,7,5) Ringsysteme mit *trans*-2,3-disubstitutierter Lactoneinheit, wie sie in Paraconsäuren, Eudesmanoliden und Guaianoliden auftreten (Schema 55). In Modellstudien sollten die zur Totalsynthese von Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**) erforderlichen Reaktionen realisiert und optimiert werden, um so die Grundlagen für eine stereoselektive Synthese der beiden Naturstoffe zu schaffen.



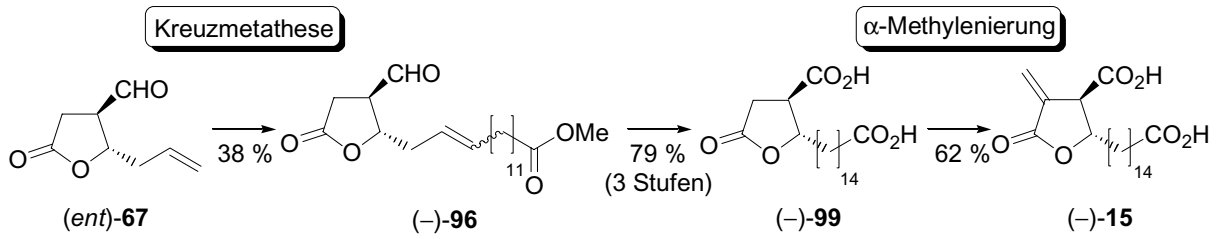
Schema 55. Darstellung von Paraconsäuren, Eudesmanoliden und Guaianoliden ausgehend von *trans*-2,3-disubstituierten γ-Butyrolactonen **23**.

Die asymmetrische Synthese der als zentrale Bausteine dienenden *trans*-2,3-disubstitutierten γ-Butyrolactonaldehyde **23** gelang in einer dreistufigen Sequenz, beginnend mit einer regio-, diastereo- und enantioselektiven Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung des Furancarbonsäureesters **24** (Schema 56). Je nach eingesetztem Bisoxazolinliganden (**48** bzw. (*ent*)-**48**) konnte das bicyclische Derivat **44** stereoselektiv in der gewünschten enantiomeren Form erhalten werden. Nach Ozonolyse der verbliebenen C=C-Doppelbindung in **44** konnte das cyclische Allylsilan **60a** bzw. **60b** mittels einer Sakurai-Allylierung in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten an den Cyclopropancarbaldehyd **41** addiert werden. Die intermediär erhaltenen Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanole wurden ohne weitere Reinigung über eine basenvermittelte Retroaldol/Lactonisierungs-Kaskade in die γ-Butyrolactone **65** überführt.



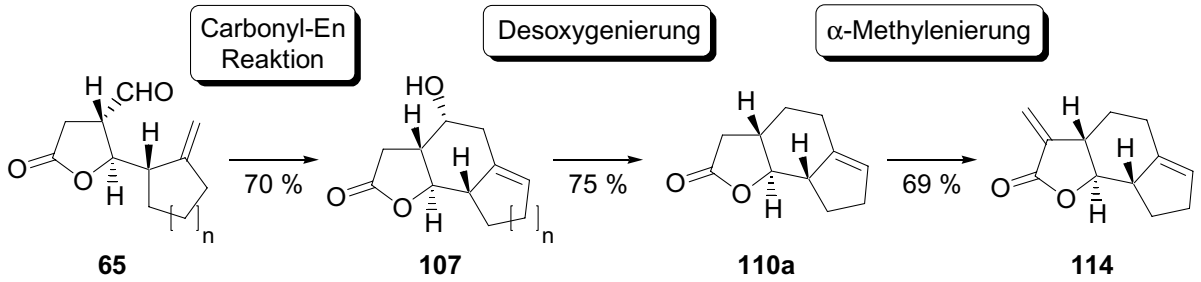
Schema 56. Darstellung *trans*-2,3-disubstitutierter γ-Butyrolactonaldehyde **65**.

Den Schlüsselschritt zur erstmaligen Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**) stellte die Einführung der benötigten Seitenkette mit Hilfe einer Ruthenium-katalysierten gekreuzten Olefinmetathesereaktion dar. Dies gelang in Anwesenheit der ungeschützten Aldehydfunktion in (*ent*)-**67** durch Verwendung des Ruthenium-Katalysators **95** in einer Ausbeute von 38 % (Umsatzausbeute 86 %). Das resultierende Alken (–)-**96** wurde hydriert und die Aldehydfunktion anschließend durch Oxidation, gefolgt von einer Verseifung des Seitenkettenesters, in die entsprechende Carbonsäure (–)-**99** überführt. Zuletzt wurde die *exo*-Methylengruppe in (–)-**15** mittels einer von *E. A. Greene et al.* beschriebenen Methode eingeführt (Schema 57).



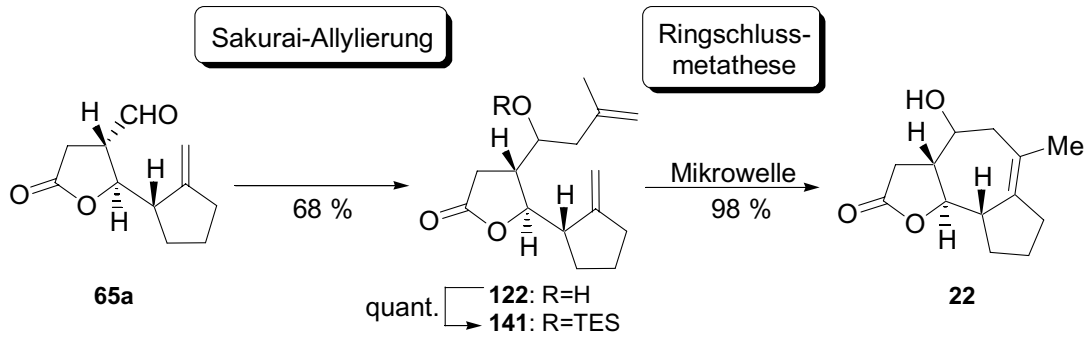
Schema 57. Erstmalige Totalsynthese von (–)-Protopraesorediosinsäure (**15**).

Das 5,6,5- bzw. 5,6,6-tricyclische Grundgerüst der 12,6-Eudesmanolide konnte, ausgehend von den γ-Butyrolactonaldehyden **65** regio- und diastereoselektiv mit Hilfe einer intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion aufgebaut werden. Diese Verbindungen wurden einerseits durch säurekatalysierte Umlactonisierung in die entsprechenden 12,8-Eudesmanolidderivate überführt (vgl. (*ent*)-**104**, Schema 55). Andererseits konnte durch Desoxygenierung des Alkohols **26a** (n = 1) und nachfolgender α-Methylenierung von **110a** der Aufbau des Saussureal-Modellsystems **103** verwirklicht werden (Schema 58).



Schema 58. Darstellung des exo-methylenierten Saussureal-Modellsystems **103**.

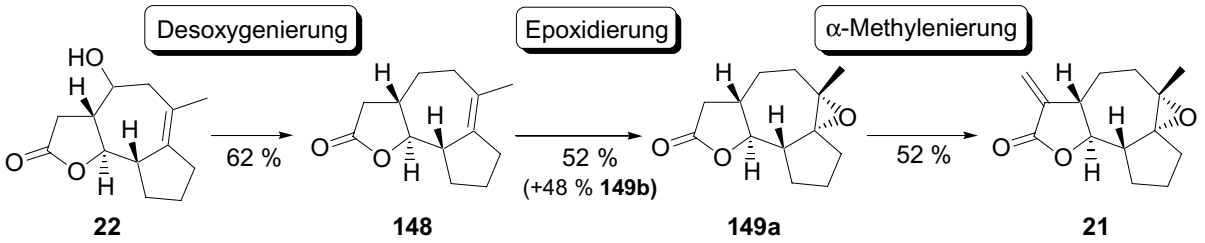
Weiterhin wurden Modellstudien durchgeführt, deren Ziel die Ausarbeitung und Optimierung der zur Synthese der Naturstoffe Arglabin (**7**) und Ixerin Y (**19**) erforderlichen Reaktionen war. Das zugehörige 5,7,5-Ringsystem **22** konnte durch Sakurai-Allylierung des Aldehyds **65a** mit Methallyltrimethylsilan und anschließender Ringschlussmetathese des geschützten Diens **141** unter Aufbau einer tetrasubstituierten Doppelbindung in sehr guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 59).



Schema 59. Aufbau des 5,7,5-tricyclischen Ringsystems **22** durch Ringschlussmetathese.

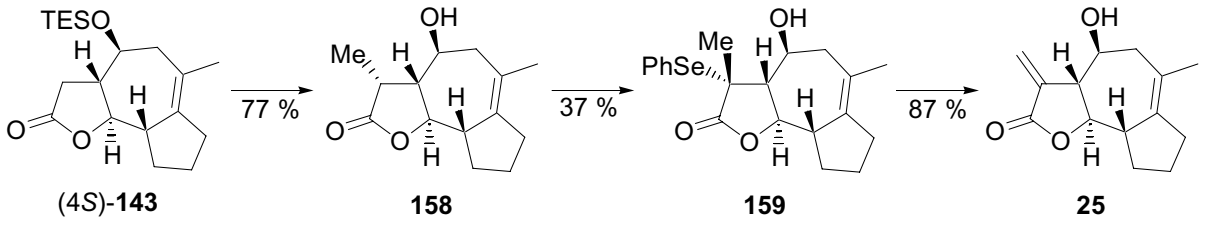
Im Rahmen von Untersuchungen zur Optimierung der RCM konnte zum einen die Ausbeute durch das Durchleiten von Stickstoff während der Reaktion beträchtlich gesteigert werden. Zum anderen wurde durch die Verwendung der Mikrowelle als Alternative zu konventionellem Heizen die thermolytische Zersetzung des katalytisch aktiven Rutheniummethyliden-Komplexes verringert, und so das tetrasubstituierte Alken **22** in fast quantitativer Ausbeute erhalten (15 mol% **95**, 300 W, 98 %).

Im weiteren Verlauf der Modellstudie Arglabin wurde die Alkoholfunktion in **22** reduktiv entfernt und das tetrasubstituierte Alken **148** epoxidiert. Die getesteten asymmetrischen Varianten über das chirale Keton **150** und mit Hilfe des Salen-Mangan-Komplexes **151** erwiesen sich als ineffizient. Mit *m*-CPBA konnte eine quantitative Darstellung der Epoxide **149** erreicht werden, wobei das, in Bezug auf Arglabin an der Oxirangruppe entgegengesetzte Diastereomer **149b** über eine Desoxygenierungsreaktion wieder in das Alken **148** überführt werden konnte. Die abschließende Einführung der *exo*-Methylengruppe gelang über eine dreistufige Sequenz aus Methylierung, Phenylselanylierung und oxidativer Eliminierung in guter Ausbeute. Mit **21** steht somit eine, dem Arglabin fast identische, Modellverbindung zur Verfügung, die mit dem Naturstoff in allen vorhandenen Stereozentren übereinstimmt.



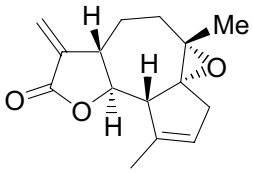
Schema 60. Modellstudie zur Totalsynthese von Arglabin.

Der erfolgreiche Abschluss der zweiten Modellstudie, deren Ziel die Vorbereitung der Totalsynthese von Ixerin Y (**19**) war, konnte durch α-Methylenierung des Hauptdiastereomers der Metathese (4*S*)-**143** erzielt werden (Schema 61). Als Grund für die herabgesetzte Ausbeute bei der Phenylselanylierung zu **159** konnte durch Vergleich der räumlichen Strukturen von **159** und **154** eine, vermutlich durch die Hydroxygruppe erzwungene, ungünstige Angriffstrajektorie des Phenylselenylchlorids ausgemacht werden. Nach Eliminierung des Selenids mit Wasserstoffperoxid erhielt man mit **25** ein Molekül, das dem Naturstoff Ixerin Y strukturell sehr ähnlich ist und identische Konfiguration aller Stereozentren aufweist.

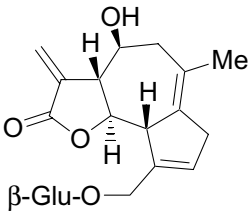


Schema 61. Modellstudie zur Totalsynthese von Ixerin Y.

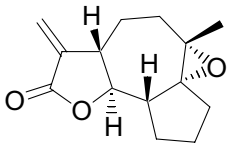
Abschließend wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Waldmann, MPI Dortmund, *in vitro* Aktivitätsbestimmungen im Hinblick auf die Inhibierung des Enzyms Farnesyltransferase mit sowohl den Zielverbindungen beider Modellstudien (**21**, **25**), als auch mit deren Zwischenprodukten durchgeführt. Ziel war die Aufklärung der Bedeutung verschiedener funktioneller Gruppen und Substituenten für die biologische Wirkung. Auf der einen Seite konnte mit der Carbothionsäure **147** ein Inhibitor gefunden werden, dessen Wirkung auf einer Koordination an das katalytisch aktive Zinkion des aktiven Zentrums der FTase basieren könnte. Andererseits zeigte sich, dass die Aktivität der Substanzen mit steigender Übereinstimmung mit der Struktur von Arglabin (**7**) zunahm. Die stärkste inhibitorische Wirkung konnte bei den α-methylenierten Verbindungen **21** (IC_{50} = 232 μM) und (*epi*)-**21** (IC_{50} = 91 μM) ermittelt werden, wobei überraschenderweise das zu Arglabin an der Epoxidgruppe diastereomere (*epi*)-**21** weitaus aktiver war.



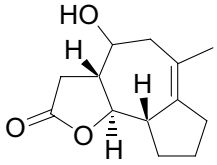
7, (+)-Arglabin



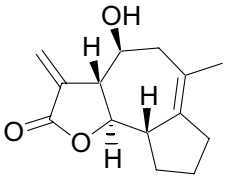
19, Ixerin Y



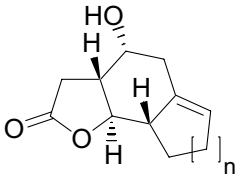
21



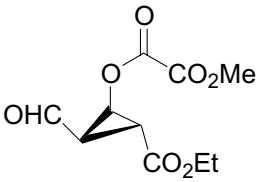
22



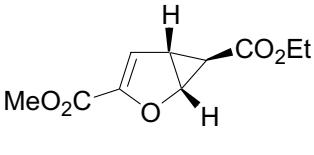
25



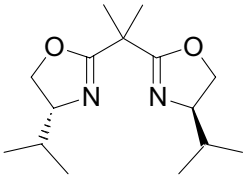
26a: n = 1
26b: n = 2



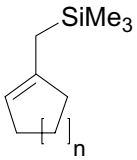
41



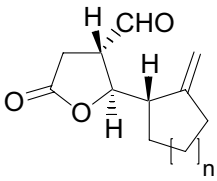
44



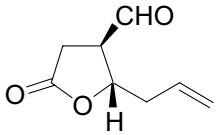
48



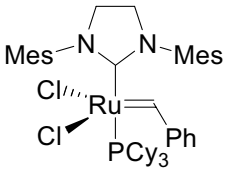
60a: n = 1
60b: n = 2



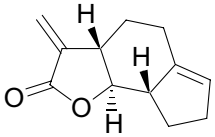
65a: n = 1
65b: n = 2



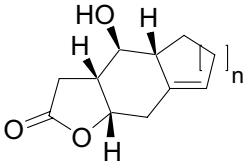
(*ent*)-**67**



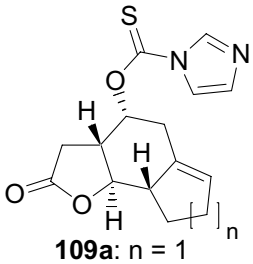
95



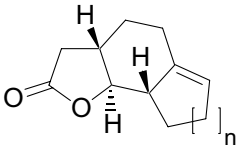
103



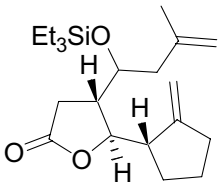
(*ent*)-**104a**: n = 1
(*ent*)-**104b**: n = 2



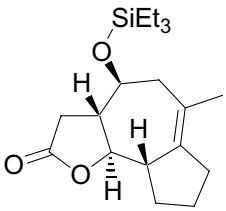
109a: n = 1
109b: n = 2



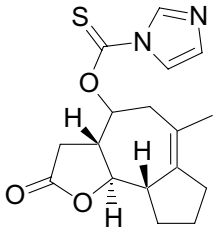
110a: n = 1
110b: n = 2



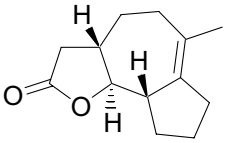
141



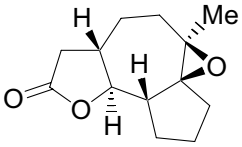
(4*S*)-**143**



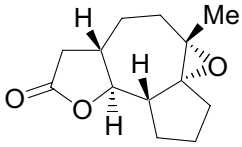
147



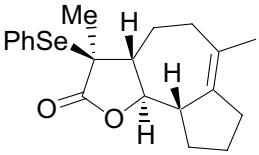
148



149b



149a



154

Abbildung 19. Formeltafel

E. Literatur und Anmerkungen

[1] Zur Geschichte von Krebs siehe: a) G. T. Diamandopoulus, *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 1595-1602; b) „The History of Cancer“ (http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_6x_the_history_of_cancer_72.asp); c) „Closing in on Cancer“ (http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cioc/contents/contents.htm).

[2] a) http://www.m-ww.de/persoenlichkeiten/morton.html; b) Der Brockhaus in Text und Bild Edition 2000/2001, Bibliographisches Insitut & F. A. Brockhaus AG.

[3] F. Stern, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4352-4359.

[4] G. Eisenbrand, M. Metzler, Toxikologie für Chemiker, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.

[5] a) E. Mutschler, G. Geissler, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting in *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 8. Aufl., **2001**; b) W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann *in Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag, München, 8. Aufl., **2001**.

[6] Reviews: a) A. Sarasin, *Mutat. Res.* **2003**, *544*, 99-106; b) V. N. Anisimov, *Adv. Cancer Res.* **1983**, *40*, 365-424; c) M. Calvin, *Naturwissenschaften* **1975**, *62*, 405-413.

[7] Reviews: a) R. Sitruk-Ware, *Rev. Endocr. Metab. Dis.* **2002**, *3*, 243- 256; b) J. N. Ingle, *Breast J.* **2003**, *9* (Suppl. 1), S17-S21.

[8] a) S. Osanto in *Drug Delivery Systems in Cancer Therapy* (Hrsg.: D. M. Brown), Humana Press Inc., Totowa, **2004**, S. 287-310; b) S. M. Scholl, S. Michaelis, R. McDermott, *J. Biomed. Biotech.* **2003**, *1*, 35-48.

[9] Review: K. Dredge, A. G. Dalgleish, J. B. Marriott, *Curr. Opin. Invest. Drug* **2003**, *4*, 667-674.

[10] Reviews: a) M. S. Mitchell, *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 1051-1059; b) M. P. Colombo, G. Trinchieri, *Cytokine Growth F. Rev.* **2002**, *13*, 155-168; c) J. Stebbing, M. Gore, *BJU Int.* **2001**, *87*, 599-601.

[11] a) Review: J. J. Laskin, A. B. Sandler, *Cancer Treat. Rev.* **2004**, *30*, 1-17; b) S.-H. Huang, P. M. Harari, *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 259-269.

[12] a) M. R. Detty, S. L. Gibson, S. J. Wagner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1-9; Reviews: b) D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 380-387; c) H. J. Roth, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2003**, *143*, 3362-3368; d) I. J. MacDonald, T. J.

Dougherty, *J. Porph. Phth.* **2001**, *5*, 105-129; e) C. Hopper, *Lancet Oncol.* **2000**, *1*, 212-219.

[13] a) Review: D. Shabat, R. J. Amir, A. Gopin, N. Pessah, M. Shamis, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *10*, 2626-2634; b) A. Gopin, N. Pessah, M. Shamis, C. Rader, D. Shabat, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 341-346; c) M.-R. Lee, K.-H. Baek, H. J. Jin, Y.-G. Jung, I. Shin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1707-1710.

[14] HMPA = *N*-(2-Hydroxypropyl)methacrylamid; a) R. Satchi-Fainaro, W. Wrasidlo, H. N. Lode, D. Shabat, *Bio. Org. Med. Lett.* **2002**, *10*, 3023-3029; b) B. Rihova, M. Bilej, V. Vetvicka, K. Ulbrich, J. Strohalm, J. Kopecek, R. Duncan, *Biomaterials* **1989**, *10*, 335-342.

[15] TAT = *trans*-Aktivator Protein; Reviews: a) M. Zhao, R. Weissleder, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 1-12; b) V. P. Torchilin, T. S. Levchenko, *Curr. Prot. Peptide Sci.* **2003**, *4*, 133-140; c) S. R. Schwarze, S. F. Dowdy, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 45-48.

[16] Die vier Ras-codierenden Gene (H-Ras, N-Ras, K-Ras4A, K-Ras4B) unterscheiden sich nur im viertem Exon, welches die letzten 25 Aminosäuren codiert (Ras = *R*at-*a*deno-*s*arcoma).

[17] a) B. Nosse, *Asian Stud. Med. J.* **2003**, *2*, 8 (http://asmj.org/article1203.html); b) D. M. Leonard, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971-2990; c) S. Sommer, T. Voigt in *Farnesylation of proteins and peptides* (http://www.mpi-dortmund.mpg.de/imprs/Experiment3.pdf); d) A. Wittinghofer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4192-4214.

[18] a) A. B. Vojtek, C. J. Der, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 19925-19928; b) C. Rommel, E. Hafen, *Curr. Opin. Genetics Development* **1998**, *8*, 412-418; c) B. Schoeberl, J. S. Rodriguez in *The EGF signaling pathway* (http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/en/research/projects/1010 /1022/1017).

[19] K. Scheffzek, M. R. Ahmadian, W. Kabsch, L. Wiesmüller, A. Lautwein, F. Schmitz, A. Wittinghofer, *Science* **1997**, *277*, 333-338.

[20] a) K.-N. Cho, K.-I. Lee, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*, 759-769, b) A. Levitzki, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1; c) M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779-827; c) K. Grunewald, J. Lyons, A. Frohlich, H. Feichtinger, R. A. Weger, G. Schwab, J. W. G. Janssen, C. R. Bartam, *Int. J. Cancer* **1989**, *43*, 1037-1041; d) K. Forrester, C. Almoguera, K. Han, W. E. Grizzle, M. Perucho, *Nature* **1987**, *327*, 298-303.

[21] „C“ steht für Cystein, „a“ für eine aliphatische Aminosäure und „X“ für Methionin, Serin, Alanin oder Glutamin, je nach Unterart von Ras.

[22] a) H. W. Park, S. R. Boduluri, J. F. Moomaw, P. J. Casey, L. S. Beese, *Science* **1997**, *275*, 1800-1804; b) S. B. Long, P. J. Casey, L. S. Beese, *Structure* **2000**, *8*, 209-222; c) M. Thutewohl, Dissertation, Dortmund **2002**.

[23] Die Abbildung wurde freundlicherweise von Dr. M. Thutewohl und Prof. Dr. H. Waldmann, MPI Dortmund, zur Verfügung gestellt.

[24] a) K. E. Hightower, C.-C. Huang, P. J. Casey, C. A. Fierke, *Biochemistry* **1998**, *37*, 15555-15562; b) C.-C. Huang, K. E. Hightower, C. A. Fierke, *Biochemistry* **2000**, *39*, 2593-2602.

[25] E. S. Furfine, J. J. Leban, A. Landavazo, J. F. Moomaw, P. J. Casey, *Biochemistry* **1995**, *34*, 6857-6862.

[26] J. F. Hancock, K. Cadwallader, C. J. Marshall, *EMBO J.* **1991**, *10*, 641-646.

[27] a) J. Mazieres, A. Pradines, G. Favre, *Cancer Lett.* **2004**, *206*, 159-167; b) W. R. Bishop, P. Kirschmeier, C. Baum, *Cancer Biol. Therapy* **2003**, *2* (Suppl.1), S96-S104; c) W. C. M. Dempke, *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 813-818; d) F. Caponigro, M. Casale, J. Bryce, *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 943-954; e) BMS-214662: J. T. Hunt, C. Z. Ding, R. Batorsky, M. Bednarz, R. Bhide, Y, Co, S. Chong, S. Chao, J. Gullo-Brown, P. Guo, S. H. Kim, F. Y. F. Lee, K. Leftheris, A. Miller, T. Mitt, M. Patel, B. A. Penhallow, C. Ricca, W. C. Rose, R. Schmidt, W. A. Slusarchyk, G. Vite, V. Manne, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3587-3595 und W. C. Rose F. Y. F. Lee, C. R. Fairchild, M. Lynch, T. Monticello, R. A. Kramer, V. Manne, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7507-7517; f) Zarnestra: M. Venet, D. End, P. Angibaud, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1095-1102; g) Sarasar: A. G. Taveras, P. Kirschmeier, C. M. Baum, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1103-1114; h) Arglabin: T. E Shaikenov, S. M. Adekenov, R. M. Williams, F. L. Baker, N. Prashad, T. L. Madden, R. Newman, *Oncol. Rep.* **2001**, *8*, 173-179.

[28] Reviews: a) R. Thiericke, *EXS* **2003**, *93* (Modern Methods of Drug Discovery) 71-85; b) B. Cox, J. C. Denyer, A. Binnie, M. C. Donnelly, B. Evans, D. V. S. Green, J. A. Lewis, T. H. Mander, A. T. Merritt, M. J. Valler, S. P. Watson, *Progr. Med. Chem.* **2000**, *37*, 83-133.

[29] Überblick: *Modern Methods of Drug Discovery* (Hrsg.: A. Hillisch, R. Hilgenfeld), Birkenhäuser Verlag, Basel, **2003.**

[30] a) E. Laffitte, J. Revuz, *Expert Opin. Drug Safety* **2004**, *3*, 47-56; b) S. Singhal, J. Metha, *BioDrugs* **2001**, *15*, 163-172; c) H. Dietzfelbinger, *Manual Multiples Myelom*, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, **2002**, 126-132.

[31] a) K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig in *Handbook of Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, Vol. 1 + 2, **2002**; b) C. Vanier, A. Wagner in *Practice of Medicinal Chemistry* (Hrsg: C. G. Wermuth), Elsevier, London, UK, 2. Aufl., **2003**, S. 111-119; c) D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 125-150.

[32] a) R. Franke, A. Gruska in *Quantitative Structure-Activity Relationships* (Hrsg.: R. Benigni), CRC Press LLC, Boca Raton, USA, **2003**, S. 1-40; b) H. Kubinyi, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2002**, *21*, 348-356.

[33] A. M. Edwards, C. H. Arrowsmith, B. des Pallieres, *Mod. Drug Discov.* **2000**, *3*, 34-44.

[34] Review: J. Xu, A. Hagler, *Molecules* **2002**, *7*, 566-600.

[35] Reviews: a) C. S. Giometti, *Adv. Protein Chem.* **2003**, *65*, 353-369; b) P. P. Jutur, A. R. Reddy, *Bioinformatics India* **2003**, *1*, 11-19.

[36] a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137; b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021; c) Anwendung in der Festphasenchemie: S. Löber, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8699-8702.

[37] a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053-1057; b) R. Manetsch, A. Krasinski, Z. Radic, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809-12818.

[38] a) M. Tulp, L. Bohlin, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 450-458; b) S. Grabley, I. Sattler, *EXS* **2003**, *93* (Modern Methods of Drug Discovery), 87-107; c) D. J. Newman, G. M. Gordon, D. G. I. Kingston in *Practice of Medicinal Chemistry* (Hrsg.: C. G. Wermuth), Elsevier, London, 2. Aufl., **2003**, S. 91-109; d) D. J. Newman, G. M. Gragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037; e) J. Boik in *Natural Compounds in*

Cancer Therapy, Oregon Medical Press, USA, **2001**; f) D. J. Newman, G. M. Gragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

[39] a) G. M. Gragg, D. J. Newman, *Pharm. Bio.* **2001**, *39* (Supplement), 8-17; b) O. McConnell, R. E. Longley, F. E. Koehn in *The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential* (Hrsg.: V. P. Gullo), Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**, S. 109-174; c) M. F. Balandrin, A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth in *Human Medicinal Agents from Plants* (Hrsg.: M. F. Balandrin, A. D. Kinghorn), Am. Chem. Soc., Washington, DC, **1993**, S. 2-12.

[40] a) S. S. C. Koch, A. R. Chamberlin, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *16*, 687-725; b) J. D. Connolly, R. A. Hill in *Dictionary of Terpenoids*, Chapman and Hall, London, **1991**, Vol. 1, S. 476-541; c) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110; d) C. Böhm, Dissertation, Regensburg **2001**; e) S. S. C. Koch, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725-2737; f) H. C. Brown, S. V. Kulkarni, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365-369 und darin zitierte Literaturstellen.

[41] K. Mori in *Techniques in Pheromone Research* (Hrsg.: H. Hummel, T. Miller), Springer Verlag, New York, **1984**, Kapitel 12.

[42] Y. Iino, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 2505-2509.

[43] D. Brookes, B. K. Tidd, W. B. Turner, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5385- 5391

[44] a) S. Montanaro, A. Bardon, C. A. N. Catalan, *Fitoterapia* **1996**, *67*, 185-187; b) N. Gören, J. Jakupovic, S. Topal, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1467-1469.

[45] T.-C. Wang, Y.-L. Chen, C.-C. Tzeng, S.-S. Liou, Y.-L. Chang, C.-M. Teng, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1620-1626.

[46] a) M. Li-Weber, M. Giaisi, M. K. Treiber, P. H. Krammer, *Eur. J. Immunol.* **2002**, *32*, 3587-3597; b) E. Koch, C. A. Klaas, P. Rüngeler, V. Castro, G. Mora, W. Vichnewski, I. Merfort, *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 795-801; c) G. Lyss, T. J. Schmidt, I. Merfort, H. L. Pahl, *Biol. Chem.* **1998**, *378*, 951.

[47] a) A. G. Gonzalez, M. H. Silva, J. I. Padron, F. Leon, E. Reyes, M. Alvarez-Mon, J. P Pivel, J. Quintana, F. Estevez, J. Bermejo, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2358-2361; b) M. G. Lee, K. T. Lee, S. G. Chi, J. H. Park, *Biol. Phar. Bull.* **2001**, *24*, 303-306; c) E. Rodriguez, G. H. N. Towers, J. C. Mitchell, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580.

[48] a) M. S. Maier, D. I. G. Marimon, C. A. Stortz, M. T. Adler, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1565-1567; b) B. K. Park, M. Nakagawa, A. Hirota, M. Nakayama, *J. Antibiot.* **1988**,

41, 751-758; c) J. Bérdy, A. Aszalos, M. Bostian, K. L. McNitt in *CRC Handbook of Antibiotic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **1982**, S. 39-65.

[49] a) K. Mosbach in *The lichens* (Hrsg.: V. Ahmadjian, M. E. Hale), Academic Press, New York, **1973**, Kapitel 16; b) K. Mosbach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 233-268.

[50] a) J.-W. de Kraker, M. C. R. Franssen, M. Joerink, A. de Groot, H. J. Bouwmeester, *Plant Physiol.* **2002**, *129*, 257-268; b) H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96-112; c) R. G. Kelsey, F. Shafizadeh, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1591-1611.

[51] a) P. G. Baraldi, M. C. Nunez, M. A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, J. Bermejo, F. Estevez, R. Romagnoli, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2877-2886; b) K. H. Lee, I. H. Hall, E. C. Mar, C. O. Starnes, S. A. El Gebaly, T. G. Waddell, R. I. Hadgraft, C. G. Ruffner, I. Weidner, *Science* **1977**, *196*, 533-536; c) S. M. Kupchan in *Recent Advances in Phytochemistry*, Plenum Press, New York, **1975**, S. 167-176; d) S. M. Kupchan, C. D. Fessler, M. Eakin, T. J. Giacobbe, *Science* **1970**, *168*, 376-377.

[52] K. K. Talwar, I. P. Singh, P. S. Kalsi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 336-338.

[53] a) S. A. Adekenov, Paracure, Inc., Virginia Beach, USA, Arglabin Compounds and Therapeutic Uses Thereof, *Patent US 6197767 B1* **2001**; b) T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, International Phytochemistry Research Labs, Ltd. Verginai Beach, USA, *Patent US 6051565* **2000**; c) M. K. Jumkenovich, Method of Treatment of Patients with Initial Liver Cancer, *Patent WO 99/64003* **1999**; d) http://www.nulab.net/news/NU_NR31.html.

[54] a) Proceedings of ECSOC-2, The Second International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, http://www.mdpi.org/ecsoc-2.htm, September 1-30, **1998** (Hrsg.: S.-K. Lin, E. Pombo-Villar), CD-ROM Edition ISBN 3-906980-01-4, **1999** MDPI, Basel, Schweiz; b) www.nulab.net.

[55] J.-Y. Ma, Z.-T. Wang, L.-S. Xu, G.-J. Xu, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 113-115.

[56] Übersichtsartikel: a) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, G. V. J. Silva, *Synthesis* **1986**, *3*, 157-183; b) P. A. Grieco, *Synthesis* **1975**, 67-82; c) [40a]; d) [50b].

[57] Für kürzlich erschienene Beispiele siehe: a) P. M. Donate, D. Frederico, R. da Silva, M. G. Constantino, G. Del Ponte, P. S. Bonatto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3253-3256; b) E. J. Enholm, A1. Bhardawaj, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3763-3765; c) J. Uenishi, M. Ohmi, *Heterocycles* **2003**, *61*, 365-376; d) S. V. Pansare, B. A.

Shinkre, A. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8985-8991; e) Q. Zhang, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604-7605; f) J. Kiegiel, J. Nowacki, A. Tarnowska, M. Stachurska, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4003-4006; g) S. V. Gagnier, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1525-1529; h) B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680-11683; i) N. Chatani, M. Tobisu, T. Asaumi, Y. Fukumoto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7160-7161.

[58] Z.-H. Peng, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675-678.

[59] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-362.

[60] Reviews: a) J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1326-1328. b) O. W. Lever, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1943-1971; b) H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695-704; c) J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207-3233; α-Alkoxyorganocuprate: d) R. J. Linderman, A. Godfrey, K. Horne, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 495-506; e) R. J. Linderman, J. R. McKenzie, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3911-3914.

[61] Review: D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930-946.

[62] M. Özlügedik, J. Kristensen, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 414-427; b) H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141-144; c) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657-5670; d) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67-69.

[63] Donor-Akzeptor substituierte Cyclopropane: Reviews: a) H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196; b) H.-U. Reißig, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73-135; kürzlich erschienene Beispiele: c) P. K. Patra, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4195-4206; d) A. Ullmann, M. Gruner, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 187-197.

[64] a) R. Schumacher, F. Dammast, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 614-619; b) R. Schumacher, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 521-526; c) C. Brückner, H. Holzinger, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2450-2456; b) C. Brückner, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2440-2450.

[65] a) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260-270; b) [40d] c) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315-1318.

[66] Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in dieser Dissertation Verbindungen, deren Stereochemie am γ-Butyrolacton enantiomer zu Arglabin und Ixerin Y ist, durchgän-

gig mit dem Präfix „(*ent*)“ gekennzeichnet. Bei Verbindungen mit gleicher Konfiguration wie Arglabin und Ixerin Y entfällt dieser Zusatz.

[67] a) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627; b) R. Faust, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251-2253; b) J. Salaün, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1-67; c) J. Salaün, *Curr. Med. Chem*. **1995**, *2*, 511-542.

[68] Reviews: a) F. Gnad, O. Reiser, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603-1623; b) H. M. L. Davies, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203-5223; c) E. Piers in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 5, S. 971; d) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611-4659; e) T. Hudlicky, J. W. Reed in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 5, S. 899; f) Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229-268; g) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611-4659.

[69] Reviews: a) D. C. Nonhebel, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347-359; b) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198; c) J. R. Y. Salaun, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 1-71; d) [63b].

[70] Allgemeine Übersichtsartikel über Cyclopropane: a) S. Patai, Z. Rappoport in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley & Sons, New York, **1987**; b) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI* (Hrsg.: A. de Meijere), Springer, Berlin, **2000**, Vol. 207; c) *Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl)* (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **1997**, Bd. E 17a,b,c.

[71] a) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 977-1050; b) A. B. Charette, H. Lebel in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Vol. II, S. 581-603; c) M. P. Doyle, M. N. Protopopova, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919-7946; d) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-935.

[72] a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

[73] a) siehe [71a] und darin zitierte Literaturstellen; b) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Shibasaki, M. Ohno, N. Imai, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026; c) S. E. Denmark, S. P. O’Connor, S. R. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149-1151; d) S. E. Denmark, S. P. O’Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390-3401.

[74] M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye in *Modern Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1998**.

[75] O. Reiser in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-I. Negishi), John Wiley & Sons, New York, **2002**, S. 1561-1577.

[76] K. M. Lydon, M. A. McKervey in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Vol. II, S. 539-580.

[77] a) G. Maas, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183-190; b) W. Tang, X. Hu, X. Zhang, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 3075-3078.

[78] A. Pfaltz in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Vol. II, S. 513-538.

[79] a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239-5244; b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655-3669.

[80] a) D. Tanner, F. Johansson, A. Harden, P. G. Andersson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15731-15738; b) S. Kanemasa, S. Hamura, E. Harada, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7985-7988.

[81] a) H.-L. Kwong, W.-S. Lee, H.-F. Hg, W.-H. Chiu, W.-T. Wong, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, *21*, 1043-1046; b) K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661-2664; c) K. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 638-640.

[82] a) R. Rios, J. Liang, M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Chem. Soc., Chem. Comm*. **2000**, 377-378; b) M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270-10271.

[83] a) H. Fritschi, U. Leuteneggar, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541-1552; b) H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553-1565; c) H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1028-1029.

[84] Reviews: a) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202; b) M. Glos, O. Reiser in *Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 17-25; c) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45; Publikationen: d) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045; e) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681-2684; f) Y. Imai, W. B. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326-3333; g) S.-G. Kim, C.-W. Cho, K. H. Ahn, *Tetrahedron:*

Asymmetry **1997**, *8*, 1023-1026; h) A. V. Bedekar, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4073-4076; i) A. M. Harm, J. G. Knight, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189-6192; j) Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603-1606; k) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 430-432; l) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728; m) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156; n) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232-240; o) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376; p) R. E. Lowenthal, A. Aibko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008.

[85] B. F. Straub, P. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288-1290.

[86] a) R. G. Salomon, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300-3310; b) W. R. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1135-1140.

[87] Konzertierter Angriff: a) T. G. Gant, M. C. Noe, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745-8748; b) A. D. Gupta, D. Bhuniya, V. K. Singh, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13725-13730; c) [83b]. Zweistufenprozess: d) Z. Li, G. Liu, Z. Zheng, H. Chen, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7187-7191; e) D.-J. Cho, S.-J. Jeon, H.-S. Kim, C.-S. Cho, S.-C. Shim, T.-J. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3822-3848; f) T. Ichiyanagi, M. Shimizu, T. Fujisawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9599-9610.

[88] a) T. Rasmussen, J. F. Jensen, N. Ostergaard, D. Tanner, T. Ziegler, P. O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 177-184; b) J. M. Fraile, J. I. Garcia, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616-7625.

[89] D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544.

[90] M. J. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

[91] B. Nosse, E. Jezek, M. M. Haque, R. B. Chhor, D. A. Evans, K. A. Woerpel, O. Reiser, *Org. Synth.*, eingereicht.

[92] H. M. L. Davies, R. Calvo, G. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1737-1740.

[93] Für die Darstellung von (*ent*)-**41** siehe: a) [40d]; b) C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965.

[94] a) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835; b) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199-2204; c) N. T. Anh,

Top. Curr. Chem. **1980**, *88*, 145-162; d) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *3*, 155-158.

[95] Review: A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

[96] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**, 4. Aufl. S. 271-302.

[97] a) T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* **1979**, 761-789; b) T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4963-4965; c) T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4962-4963.

[98] a) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, 1. Aufl., **2000**, S. 299-402 und darin zitierte Literaturstellen; b) S. Jiang, G. E. Agoston, T. Chen, M.-P. Cabal, E. Turos, *Organometallics* **1995**, *14*, 4697-4709; c) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316.

[99] a) R. J. Lindermann, K. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2441-2453; b) K. Mikami, K. Kawamoto, T.-P. Loh, T. Nakai, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 1161-1163; c) S. E. Denmark, E. J. Weber, T. M. Wilson, T. M. Willson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1053-1065; d) S. E. Denmark, E. J. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7970-7971; e) S. E. Denmark, E. J. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655-1660;

[100] B. W. Gung, D. T. Smith, M. A. Wolf, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5455-5466.

[101] A. Bottoni, A. L. Costa, D. D. Tommaso, I. Rossi, E. Tagliavini, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12131-12135.

[102] a) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243-249; b) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2239-2246; c) G. E. Keck, E. P. Boden, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265-268 und 1879-1882; d) [99e]

[103] Gleichsam reagieren sterisch anspruchsvolle Enolsilane in einer Mukaiyama Aldolreaktion über einen antiperiplanaren Übergangszustand: D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.

[104] Reviews: a) T. K. Sarkar, *Science of Synthesis* **2000**, *4*, 837-925; b) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192; c) [98c]; d) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293.

[105] a) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206; b) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1-22; c) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675; d) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295-1299.

[106] Review: S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793 und darin zitierte Literaturstellen.

[107] Silylenolether H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J, Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336. Allylsilan: T. Hayashi, Y. Katsuro, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915-3918.

[108] Review: R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *243*, im Druck

[109] a) M. Pohmakotr, W. Harnying, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3792-3813; b) P. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11395-11398; c) P. K. Mandal, G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829-2834; d) M.-J. Chen, R.-S. Liu, *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 9465-9468; e) A. Ghatak, S. Sarkar, S. Ghosh, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17335-17342; f) C. Brückner, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2440-2450; g) J. Mulzer, P. de Lasalle, A. Chucholowski, U. Blaschek, G. Brüntrupp, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2211-2218; h) J. M. Lawlor, M. B. McNamee, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2211-2212; i) F. Henin, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24,* 4687-4690; j) M. Pohmakotr, V. Reutrakul, T. Phongpradit, A. Chansri, *Chem. Lett.* **1982**, 687; k) R. E. Damon, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1561-1564; l) R. M. Carlson, A. R. Oyler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4065-4069; m) J. Martin, P. C. Watts, F. Johnson, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1676-1681; n) A. Löffler, R. D. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard, A. S. Dreiding, *Chimica* **1969**, *23*, 413-416; o) E. E. van Tamelen, S. R. Bach, *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 3079-3086.

[110] a) A. Brecht-Forster, J. Fitremann, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3965-3974; b) Y. Masaki, H. Arasaki, A. Itoh, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4829-4832; c) J. Mulzer, N. Salimi, H. Hartl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457-471; d) J. Mulzer, L. Kattner, A. R. Strecker, C. Schröder, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4218-4229.

[111] a) F. Schleth, T. Vogler, K. Harms, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171-4185; b) M. P. Sibi, P. Liu, J. Ji, S. Hajra, J. Chen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738-1745; c) P. A. Jacobi, P. Herradura, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1727-1735; d) M. Bella, R. Margarita, C. Orlando, M. Orsini, L. Parlanti, G. Piancatelli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 561-565; e) M. P. Sibi, J. Ji, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 266-268; f) M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. L. Loggia, *Synlett* **1996**, 343-345; g) M. M. Murta, M. B. M. de

Azevedo, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541; h) M. B. M. de Azevedo, M. M. Murta, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-4569.

[112] a) [65a]; b) X. Ariza, J. Garcia, M. Lopez, L. Montserrat, *Synlett* **2001**, 120-122; c) M. Chandrasekharam, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9122-9124; d) S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63,* 2385-2388; e) A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-5753; f) T. Martin, C. M. Rodriguez, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6450-6453; g) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628-5633; h) G. Zhu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1087-1089; i) A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 231-232.

[113] K. A. Black, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1612-1615.

[114] S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2385-2388.

[115] Reviews: a) C. W. Y. Chung, P. H. Toy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 387-399; b) T. Ishizuka, T. Kunieda, *Rev. Heteroatom Chem.* **1996**, *15*, 227-241.

[116] Reviews: a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944-1968; b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370; c) S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1393-1399 und darin zitierte Literaturstellen; d) Kürzlich erschienene Veröffentlichung: B. Kang, J. M. Lee, J. Kwak, Y. S. Lee, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, ASAP.

[117] M. D. Watson, K. B. Wagener, *Macromolecules* **2000**, *33*, 5411-5417

[118] a) R. L. Bands, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* **1964**, 170; b) Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232

[119] E. R. Freitas, C. R. Gum, *Chem. Eng. Prog.* **1979**, *75*, 73-76; b) Shell International Chemical Company, *SHOP - Linear Alpha Olefins* (Firmenveröffentlichung), **1982**.

[120] a) Review: R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

[121] a) Review: R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140; b) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

[122] Reviews: a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **2004**,

Supplement 1, S. 207-233; b) M. A. Walters, *Prog. Heterocyclic Chem.* **2003**, *15*, 1-36; c) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; d) K. Karle, U. Koert in *Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 91-96; e) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; f) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc.* **1998**, 371-388.

[123] T. Kitamura, Y. Kuzuba, Y. Sato, H. Wakamatsu, R. Fujita, M. Mori, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7375-7389.

[124] a) V. Lapinte, L. Fontaine, V. Montembault, I. Campistron, D. Reyx, *J. Mol. Cat. A* **2002**, *190*, 117-129; b) D. Grande, J. L. Six, S. Breunig, V. Héroguez, M. Fontanille, Y. Gnanou, *Polym. Adv. Technol.* **1998**, *9*, 601.

[125] Reviews: a) S. E. Lehman Jr., K. B. Wagener in *Late Transition Metal Polymerization Catalysis* (Hrsg.: B. Rieger), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 193-229; b) D. Tindall, J. H. Pawlow, K. B. Wagener, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 183-198.

[126] Beispiele: a) D. S. La, J. G. Ford, S. E. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603-11604; b) M. L. Randall, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9610-9611.

[127] Review: M. Schuster, R. Stragies, S. Blechert, *Targets in Heterocyclic Systems* **1998**, *2*, 193-206. Beispiele: b) T. L. Minger, A. J. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5357-5359; c) C. W. Lee, T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3224-3225; d) U. Voigtmann, S. Blechert, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3971-3974; e) J. A. Adams, J. G. Ford, P. J. Stamatos, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9690-9696; f) W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640.

[128] Reviews: a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382; b) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3842-3848.

[129] D. J. O'Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7427-7430.

[130] a) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320-323; b) P. Borsting, P. Nielsen, *Chem. Commun.* **2002**, 2140-2141; c) D. E. Fogg, D. Amoroso, S. D. Drouin, J. Snelgrove, J. Conrad, F. Zamanian, *J. Mol. Cat. A* **2002**, *190*, 177-184; d) J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313

[131] *Stiles Reagenz*: a) [111g]; b) L. A. Paquette, G. D. Annis, H. Schostarez, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 6646-6653; c) J. Martin, P. C. Watts, F. Johnson, *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 1676-1681. *α-Phenylselenolactone*: d) M. Ando, H. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4127-4131; e) P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120-122. *Eschenmoser Salz*: f) H. Mattes, K. Hamada, C. Benezra, *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 1948-1951; g) I. Marcos, E. Redero, F. Bermejo, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 8451-8455. *Basenvermittelte Addition von Formaldehyd gefolgt von Eliminierung*: h) P. Klein, W. L. Nelson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2438-2444; i) M. Tada, H. Yamada, A. Kanamori, K. Chiba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 239-247; j) M. Schwaebe, R. D. Little, *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 3240-3244; k) L. A. Paquette, C. F. Sturino, X. Wang, J. C. Prodoger, D. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5620-5633. *Alternative Methoden*: l) E. Krawczyk, A. Skowronska, *Heteroatom Chemistry* **2000**, *11*, 353-361; Reviews: m) [50b]; n) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, G. V. J. Silva, *Synthesis* **1976**, 157-183; o) P. A. Grieco, *Synthesis* **1975**, 67-82.

[132] M. Stiles, H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 505-507.

[133] O. Spring, J. Kupka, B. Maier, A. Hager, *Z. Naturforsch. C* **1982**, *37*, 1087-1091.

[134] H.-C. Chen, C.-K. Chou, S.-D. Lee, J.-C. Wang, S.-F. Yeh, *Antiviral Res.* **1995**, *27*, 99-109.

[135] a) B. M. Fraga, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 650-672 und frühere Bände dieser Serie; b) J. D. Connolly, R. A. Hill in *Dictionary of Terpenoids*, Chapman and Hall, London, **1991**, Vol. 1, S. 340-371; c) N. H. Fischer, E. J. Olivier, H. D. Fischer, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1979**, *38*, 134-165.

[136] L. Birladeanu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1202-1208.

[137] M. Bittner, M. Silva, Z. Rozas, F. Papastergiou, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 695-698.

[138] R. R. Dalvi, B. Singh, D. K. Salunkhe, *Chem.-Biol. Interact.* **1971**, *3*, 13-18.

[139] Die in dieser Dissertation verwendete Nummerierung der Ringkohlenstoffe (siehe Experimenteller Teil) richtet sich nach der jeweiligen IUPAC-Nomenklatur und unterscheidet sich von der in Schema 25 gezeigten.

[140] a) F. J. Aladro, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2171-2178; b) F. A. Macias, J. M. Aquilar, J. M. G. Molinillo, F. Rodriguez-Luis, I. G. Collado, G. M. Massanet, F. R. Fronczek,

Tetrahedron **2000**, *56*, 3409-3414; c) M. Tada, H. Yamada, A. Kanamori, K. Chiba, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 239-247; d) K. W. Chi, S. Raucher, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12*, 157-163; e) M. Tada, A. Kanamori, *Chem. Lett.* **1989**, 1085-1086; f) D. de Keukeleire, M. van Audenhove, L. van Hijfte, F. Audenaert, M. Vanderwalle, *Phytochemistry* **1985**, *28*, 165-174; g) L. Van Hijfte, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4371-4380; h) M. Tada, *Chem. Lett.* **1982**, 441-444; i) D. Caine, G. Hasenhuettl, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3278-3281.

[141] Reviews: a) G. B. Lay, L. Cardona, B. Garcia, J. R. Pedro, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *24*, 53-129; b) A. K. Banerjee, J. V. William, N. C. Gonzalez, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4759-5000. Kürzlich erschienene Publikationen: c) G. Blay, L. Cardona, A. M. Collado, B. Garcia, V. Morcillo, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, ASAP; d) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938; e) W. J. Xia, D. R. Li, Y. Q. Tu, A. C. Cao, *Chinese Chem. Lett.* **2001**, *12*, 21-24; f) A. Garcia-Granados, A. Parra, Y. Simeo, A. L. Extremera, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14421-14436.

[142] Reviews: a) K. Mikami, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 639-644; b) D. J. Berrisford, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1717-1719; c) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021-1050.

[143] Reviews: a) K. Mikami, T. Nakai in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima), Wiley-VCH, New York, 2. Aufl., **2000**, Kapitel 8C; b) L. D. Dias, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305-342; c) K. Mikami, M. Terada in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, S. 1143-1174. Kürzlich erschienene Publikationen: d) T. Ooi, K. Ohmatsu, D. Uraguchi, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4481-4484; e) N. A. Caplan, F. E. Hancock, P. C. B. Page, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1717-1720; f) D. Yang, M. Yang, N.-Y. Zhu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3749-3752; g) Y. Yuang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5478-5480; h) Y. M. A. Yamada, M. Ichinohe, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3431-3434.

[144] a) D. C. Braddock, J. M. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3591-3607; b) D. C. Braddock, K. K. Hii, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1798-1801; c) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Perga-

mon, London, Vol. 2, **1991**, S. 557; d) M. I. Johnston, J. A. Kwass, R. B. Beal, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5419-5424.

[145] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

[146] B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 941-944.

[147] Die Zuweisung der absoluten Konfiguration erfolgte zweifelsfrei durch den relativen Vergleich zu bekannten Stereozentren. Siehe Aufklärung der Struktur von (*ent*)-**44** in: C. Böhm, Dissertation, Regensburg **2001**.

[148] Reviews: a) F.-T. Hong, L. A. Paquette, *Chemtracts* **1998**, *11*, 67-72; b) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi, *Prep. Carbohydrate Chem.* **1997**, 151-172.

[149] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.

[150] D. H. R. Barton, S. I. Parekh, C. L. Tse, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733-2766.

[151] C. Chatgilialoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188-194.

[152] D. H. R. Barton, M. Jacob, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1331-1334.

[153] a) H. Avedissian, S. C. Sinha, A. Yazbak, A. Sinha, P. Neogi, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6035-6051; b) J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4843-4846.

[154] A. F. Pearson in *An Introduction to Free Radical Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, **2000**.

[155] M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 380-381.

[156] M. Schwaebe, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3240-3244.

[157] Neben der Strukturaufklärung durch NOE-NMR-Messungen stützt auch der Vergleich der Kopplungskonstante des der Methylgruppe benachbarten Wasserstoffatoms (Quintett, J = 7.7 Hz) mit der Kopplungskonstante des äquivalenten H-Atom in **153** (Quintett, J = 7.7 Hz) diese These. In den Verbindungen **111** und **153** ist der mit der MMFF-Methode berechnete Diederwinkel der H-Atome in 3- und 3a-Stellung annähernd gleich (34 ° bzw. 37 °).

[158] a) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1979-1982; b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697-2699; c) D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehouse, *Chem. Commun.* **1970**, 86.

[159] P. N. Confalone, E. Baggiolini, B. Hennessy, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4923-4927; E. H. Charlesworth, H. J. Champell, D. L. Stachiw, *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 877-881.

[160] a) M. Ando, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1992**, *50*, 858-874; b) M. Ando, H. Kusaka, H. Ohara, K. Takase, H. Yamaoka, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1952-1960; c) M. Ogura, G. A. Cordell, N. R. G. Farnsworth, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 957-961; d) E. Rodriguez, G. H. N. Towers, J. C. Mitchell, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580; e) S. M. Kupchan, M. A. Eakin, A. M. Thomas, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 4, 1147-1152; f) K.-H. Lee, E.-S. Hung, C. P. Piantadosi, J. S. Pagano, T. A. Geissmas, *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649-1654.

[161] F. Sanchez-Viesca, J. Romo, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1285-1291.

[162] R. B. Bates, Z. Cekan, V. Prochazka, V. Herout, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1127-1130.

[163] T. Osawa, D. Taylar, A. Suzuki, S. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1169-1172.

[164] a) S. M. Adekenov, B. B. Rakhimova, K. A. Dzhazin, V. B. Alikov, Z. K. Shaushekov, Z. R. Toregozhina, K. M. Turdybekov, *Fitoterapia* **1995**, 142-146; b) C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 1889-194; c) S. M. Adenokov, M. N. Mukhametzhanov, A. D. Kagarlitskii, A. N. Kupriyanov, *Khim. Prir. Soedin* **1982**, *5*, 655-656.

[165] a) [53a,b], b) [27h]; c) *Arglabin. Its Structure, Properties and Usage*, Institute of Phytochemistry, Republic of Kazakstan, **1997**.

[166] Zur einführenden Diskussion über Guaianolid-Synthesen siehe: C. H. Heathcock, S. L. Graham, M. C. Pirrung, F. Plavac, C. T. White in *The Total Synthesis of Natural Products* (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, Vol. 2, **1993**, S. 341-343. Kürzlich erschienene Publikationen: b) M. Ando, K. Ibayashi, N. Minami, T. Nakamura, K. Isogai, H. Yoshimura, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 433; c) E. Lee, C. H. Yoon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 479-481; d) M. Ando, H. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4127-4131; e) A. E. Greene, M. T. Edgar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1468-1470.

[167] a) E. Lee, J. W. Lim, C. H. Yoon, Y.-S. Sing, Y. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391-8392; b) C. Kuroda, S. Inoue, R. Takemura, J. Y. Satoh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 521-526; c) P. A. Jacobi, H. G. Selnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3041-3043; d) G. H. Posner, K. A. Babiak, G. L. Loomis, W. J. Frazee, R. D. Mittal, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7498-7505.

[168] a) J. H. Rigby, C. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3147-3149; b) J. H. Rigby, J. Z. Wilson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 34-44; c) J. H. Rigby, J. Z. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217-8224.

[169] a) A. A. Devreese, M. Demuynck, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049-3054; b) M. Demuynck, A. A. Devreese, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2501-2504; c) A. A. Devreese, P. J. De Clercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4767-4770.

[170] Die Stereochemie des Hauptdiastereomers konnte nach Röntgenstrukturanalyse des Metatheseproduktes **142** eindeutig aufgeklärt werden (siehe Abbildung 8).

[171] Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe konnte im weiteren Verlauf der Synthese durch Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers nach Ringschlussmetathese (vgl. (4*S*)-**142**) gesichert werden.

[172] a) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiß, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2357-2370; b) R. W. Hoffmann, T. Herold, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 375-383; c) R. W. Hoffmann, W. Helbig, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2802-2807.

[173] M. T. Reetz, T. Zierke, *Chem. Ind. (London)* **1988**, *20*, 663-664.

[174] a) W. R. Roush, P. T. Grover, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1981-1998; b) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. A. Straub, A. D. Palkowitz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117-4126; c) W. R. Roush, R. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294-296; d) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.

[175] E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496.

[176] a) Review: H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307-316; b) H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389-2392; c) H. C. Brown, R. S. Randad, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4457-4462; d) H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538; e) P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439; f) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923; g) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093.

[177] Beispiele: a) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *54*, 320-322.

[178] a) [176e]; b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5111-5114.

[179] a) E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, V. P. Papageorgiou, Z. F. Plyta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1795-1803; b) J. Garcia, B. M. Kim, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4831-4832.

[180] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.

[181] K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 976-978.

[182] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1-11; b) F. Galsbol, P. Steenbol, B. S. Sorensen, *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 3605-3611.

[183] Review: S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793.

[184] a) K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495; b) K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561-562.

[185] a) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12-17; b) D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363-2365; c) K. Mikami, S. Matsukawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3133-3136; d) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544; e) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468; f) S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783-1792.

[186] Darstellung durch Kreuzkupplung von Tributylzinnchlorid mit Methallylchlorid: Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 118-123.

[187] E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699-1702.

[188] Für Literatur zu Formyl-Wasserstoffbrückenbindungen siehe: a) J. D. Chaney, C. R. Goss, K. Folting, B. D. Santarsiero, M. D. Hollingsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9432-9433; b) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290-296.

[189] G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998-5999.

[190] a) Review: R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832; b) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

[191] A. Schall, Universität Regensburg, Dissertation in Vorbereitung.

[192] a) T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044; b) S. Tyrlik, I. Wolochowicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147-2148; c) J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.

[193] Allgemeine Übersichtsartikel: a) M. Ephritikhine, *Chem. Commun.* **1998**, *23*, 2549-2554; b) A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582-2609; c) T. Lectka in *Active Metals* (Hrsg.: A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1996**, S. 85-131; d) J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. Instant-Methode: e) A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215-5229.

[194] a) A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.

[195] B. Bogdanovic, A. Bolte, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 109.

[196] *RCM*: [122]; *CM* [116a-c]; *ROM* [123]; *ROMP* [124]; *ADMET* [125]; *Metathese mit Alkinen* [128]

[197] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

[198] a) Review: A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kinsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23; b) K. Grela, M. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963-966; c) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4044; *Originalliteratur*: d) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179; e) S, Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

[199] Beispiele: a) Q. Yao, A. R. Motta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2447-2451; b) J. S. Kingsbury, Dissertation **2003**, Boston; c) Q. Yao, Y. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3517-3518; d) S. J. Connon, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835-3838; e) K. Grela, M. Tryznowski, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9055-9059; f) S. Randl, N. Buschmann, S. J. Connon, S. Blechert, *Synlett* **2001**, *10*, 1547-1550; g) [198d].

[200] *Chirale Ru-basierende Komplexe*: a) D. G. Gillingham, O. Kataoka, S. B. Garber, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, ASAP; b) [198a]; c) C. Costabile, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592-9600; d) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kinsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955. *Chirale Mo-basierende Komplexe*: e) [120a]; f) X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10779-10784; g) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950.

[201] Y. Chauvin, J.-L. Hérisson, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167.

[202] a) C. Adlhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510; b) [122c]

[203] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

[204] *Verwendung in der metallorganischen Chemie* (Reviews): a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309; b) A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-82. *Verwendung als Reagenzien* (Review): c) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5240-5245.

[205] a) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554; c) M. Ulman, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *54*, 7202-7207.

[206] a) [122e]; b) T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631-2633; Corrigendum: *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 277.

[207] Durch den räumlichen Anspruch der Substituenten wird der Winkel zwischen den relevanten Kohlenstoffatomen verengt, die Rotationsentropie eingeschränkt und damit die reagierenden Enden für eine Reaktion näher zusammengebracht. *Originalliteratur*: a) C. K. Ingold, *Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305; b) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080. *Erweitertes Konzept*: c) J. Kaneti, A. J. Kirby, A. H. Koedjikov, I. G. Pojarlieff, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1098-1103; d) M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith, G. R. Schulz, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978-10980; e) M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224-232

[208] a) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211; b) L. Jafarpour, M.-P. Heck, C. Baylon, H. M. Lee, C. Mioskowski, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 671-679; c) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207; d) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790; e) T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.

[209] a) U. Majumder, J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 913-916; b) [146]; c) A. K. Chatterjee, F. D. Toste, S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Pure App. Chem.* **2003**, *75*, 421-425.

[210] a) K. Nakashima, K, Inoue, M. Sono, M. Tori, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6034-6040; b) T. K. Maishal, D. K. Sinha-Mahapatra, K. Paranjape, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2263-2267; c) L. Hyldtoft, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444-

8452; d) J. Efskind, C. Romming, K. Undheim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1677-1684; e) O. Sellier, P. Van de Weghe, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5859-5860.

[211] Kürzlich publizierte Beispiele: a) R. J. Davoille, D. T. Rutherford, S. D. R. Christie, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1255-1259; b) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125; c) H. Ovaa, J. D. C. Codee, B. Lastdrager, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7987-7990.

[212] a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136; siehe auch b) P. Langer, U. Albrecht, *Synlett* **2002**, *11*, 1841-1842.

[213] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

[214] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.

[215] a) S. E. Lehman, J. E. Schwendeman, P. M. O'Donnell, K. B. Wagener, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *345*, 190-198; b) D. Bourgeois, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247-252.

[216] a) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083; b) A. Kinoshita, N. Sakaibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388-12389. Weitere Beispiele: c) L. Song. E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, ASAP; d) A. J. Giessert, N. J. Brazis, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3819-3822.

[217] M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207.

[218] Eine Gesamtausbeute von 98 % bei der Mikrowellenreaktion und nachgeschalteter Entschützung mit Bu_4NF (vgl. Kapitel 4.2.2.4) zeigt, dass die Abspaltung der Schutzgruppe quantitativ verlaufen muss.

[219] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948.

[220] Reviews: a) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727; b) Lindström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.

[221] a) S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136-9139; b) N. Kuhnert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866.

[222] a) S. S. Salim, R. K. Bellingham, R. C. D. Brown, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 800-806; b) J. Efskind, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837-2839; c) G. V. Thanh, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9091-9094; d) C. Yang, W. V. Murray, L. J. Wil-

son, *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 1783-1786; e) R. Grigg, W. Martin, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4899-4901; f) K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567-1570.

[223] Die absolute Ausbeute dieser Untersuchung stimmt nicht mit der in Tabelle 6 (Eintrag 6) überein, da durch die Probennahme für die GC-Untersuchung jeweils ein nicht unerheblicher Anteil an Edukt und Produkt aus der Reaktionsmischung entfernt wurde.

[224] a) M. Liu in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (Hrsg.: M. Sainsbury), Elsevier, Amsterdam, **2001**, S. 1-32; b) M. Hudlicky in *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society: ACS monograph, Washington, DC, **1990**, S. 60-64.

[225] a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032; b) T. Katsuki in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, S. 621-648; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, New York, **1993**, S. 103ff.

[226] a) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496; b) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505; c) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, *14*, 1979-2000; c) E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, S. 649-677.

[227] V. K. Aggarwal in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, S. 679-693.

[228] R. W. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1998**, *74*, 91-100

[229] a) Review: P. E. Sonnet, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557-604; b) L. Garlaschelli, G. Vidari, *Gaz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 251-253; c) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.

[230] a) W. Adam, R. C. Saha-Moller, C.-G. Zhao, *Org. React.* **2002**, *61*, 219-516; b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187-1201; c) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205-211; d) R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

[231] a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235; b) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807; c) R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 155-156.

[232] a) P. Pietikäinen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4319-4326; b) T. Katsuki, *J. Mol. Cat A* **1996**, *113*, 87-107; c) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123-5126; d) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942.

[233] T. D. W. Claridge in *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, **1999**, S. 277-340.

[234] Auch der berechnete Diederwinkel zwischen 3-H und 3a-H ist bei beiden Molekülen mit ca. 33 ° gleich (vgl. 167 ° für (3*S*)-**156**).

[235] G. Blay, V. Bargues, L. Cardona, A. M. Collado, B. Garcia, M. C. Munoz, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2138-2144.

[236] a) T. T. Curran, D. A. Hay, C. P. Koegel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1983-2004; b) W. B. Jeong, Universität Regensburg, unveröffentlichte Ergebnisse.

[237] Beispiele: a) J. Kvicala, T. Briza, O. Paleta, J. Cermak, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2002**, *67*, 1345-1358; b) M. G. Constantino, I. Carvalho, G. V. J. da Silva, F. C. Archanjo, *Molecules* **1996**, *1*, 72-78; c) F. D'Onofrio, A. Scettri, *Synthesis* **1985**, 1159-1161; d) W. H. Saunders, Jr., A. F. Cockerill in *Mechanisms of Elimination Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **1973**, S. 221-274.

[238] Die Cyclopropanierung mit Diazomethan und $Pd(OAc)_2$ (kat.) konnte bereits erfolgreich diastereoselektiv durchgeführt werden; Bernd Nosse, Universität Regensburg, unveröffentlichte Ergebnisse. Methode: P. Eilbracht, C. Hollmann, A. M. Schmidt, L. Bärfacker, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1131-1135.

[239] W.-D. Z. Li, J.-H. Yang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1849-1852.

[240] a) G. Mehta, N. Mohal, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5795-5798; b) C. J. Easton, M. C. Merrett, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1151-1156.

[241] a) enzymatisch: G. Vic, D. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4567- 4570, b) Königs-Knorr-Reaktion: H. J. Allen, E. C. Kisailus in: *Glycoconjugates: composition, structure, and function*, Meral Dekker Inc., New York **1992**, S. 126-127; c) S. Ogawa, Y. Shibata, K. Miyazawa, T. Toyokuni, T. Iida, T. Suami, *Carbohydrate Res.* **1987**, *163*, 53-62; d) A. Chernyak, S. Oscarson, D. Turek, *Carbohydrate Res.* **2000**, *329*, 309-316.

[242] a) [16]; b) [17]; c) J. Downward, *Curr. Opin. Gen. Dev.* **1998**, *8*, 49-54.

[243] a) S. M. Sebtio, A. D. Hamilton, *Oncogene*, **2000**, *9*, 6584-6593; b) A. Levitzki, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1-13.

[244] a) L. R. Kelland, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003,** *12*, 413-21; b) W. C. M. Dempke *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 813-818; c) J. E. Karp, S. H. Kaufmann, A. A. Adjei, J. E. Lancet, J. J. Wright, D. W. End, *Curr. Opin. Oncol.* **2001**, *13*, 470-476.

[245] a) [17b, d], b) M. Schlitzer, *Pharmazie in unserer Zeit* **1998**, *27*, 278-288.

[246] J. L. Goldstein, M. S. Brown, S. J. Stradley, Y. Reiss, L. M. Gierasch, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 15575-15578.

[247] a) K. Hinterding, P. Hagenbuch, J. Rétey, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998***, 110,* 1298-1301; b) V. Manne, N. Yan, J. M. Carboni, A. V. Tuomari, C. S. Ricca, J. G. Brown, G. Johnni, M. L. Andahazy, R. J. Schmidt, D. Patel, *Oncogene* **1995**, *10*, 1763-1779; c) S. Omura, D. Van der Pyl, J. Inokoshi, Y. Takahashi, H. Takeshima, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 222-228; K. Shiomi H. Yang, J. Inokoshi, D. Van Der Pyl, A. Nakagawa, H. Takeshima, S. Omura, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 229-233.

[248] Vergleiche Abbildung 3, Seite 7

[249] A. Hamasaki, H. Naka, F. Tamanoi, K. Umezawa, M. Otsuka, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 1523-1526.

[250] M. Hara, K. Akasaka, S. Akinaga, M. Okabe, H. Nakano, R. Gomez, D. Wood, M. Uh, F. Tamanoi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2281-2285.

[251] RhoB ist eine zur Familie der Ras-Proteine zugehörige GTPase und wird auch mit Zellproliferationsprozessen assoziiert. A. A. Adjei, *J. Nat. Cancer Inst.* **2001**, *93*, 1062-1074.

[252] Review: R. M. O'Regan, F. R. Khuri, *Endocr.-Relat. Cancer* **2004**, *11*, 191-205.

[253] a) M. Thutewohl, L. Kissau, B. Popkirova, I.-M. Karaguni, T. Nowak, M. Bate, J. Kuhlmann, O. Müller, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3616-3620; b) [22c]; c) D. L. Pompliano, R. O. Gomez, N. J. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7945-7946.

[254] Durchgeführter Test: Inhibierung der Inkorporation von [^{3}H]-Farnesylpyrophosphat in das menschliche H-Ras Protein in Anwesenheit äquimolarer Mengen an ATP.

[255] Arglabin-DMA fungiert vermutlich als Pro-Pharmakon, dass nach innerzellulärer Abspaltung der Dimethylaminofunktion als aktives, α-Methylen-substituiertes γ-Butyrolacton vorliegt. N. J. Lawrence, A. T. McGown, J. Nduka, J. A. Hadfield, R. G. Pritchard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 429-431.

[256] a) G. C. Levy, U. Edlund, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *97*, 4482-4485; b) M. L. Martin, G. J. Martin, J. J. Delpuech in *Practical NMR Spectroscopy*, Heyden London, **1980**, Kap. 10.3.

[257] D. D. Perrin, W. L. F. Amarengo, D. R. Perrin in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1980**.

[258] H. N. C. Wong, *Synthesis* **1985**, 1111-1115.

[259] F. Tietze in *Reaction and Synthesis*, Thieme, 2. Aufl., **1991**, S. 135.

[260] a) Trimethylsilylenolether: H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336; b) Trimethylallylsilan: T. Hayashi, Y. Katsuro, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3915-3918.

[261] a) R. Bandichhor, Dissertation, Lucknow **2003**; b) [40d]; c) [65a].

[262] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495.

[263] F. David, J. A. Elix, M. W. Samsudin, *Aust. J. Chem*. **1990**, *43*, 1297-1300

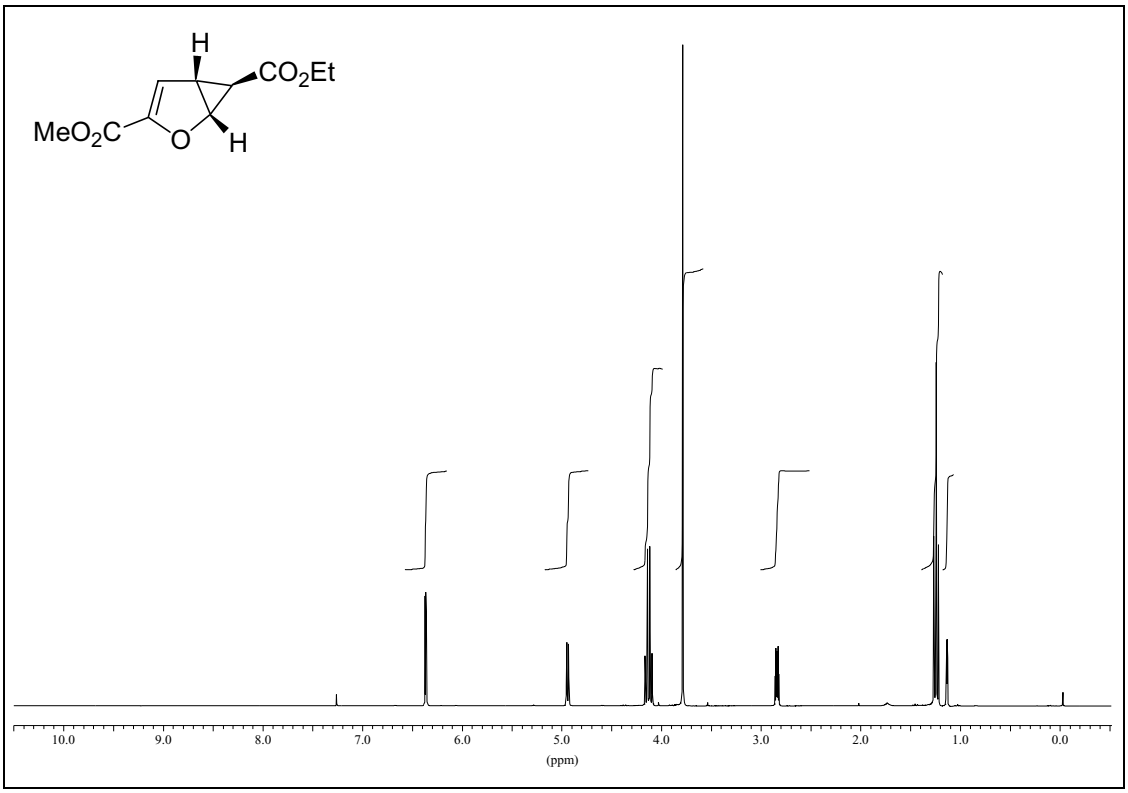
F. Spektrenanhang

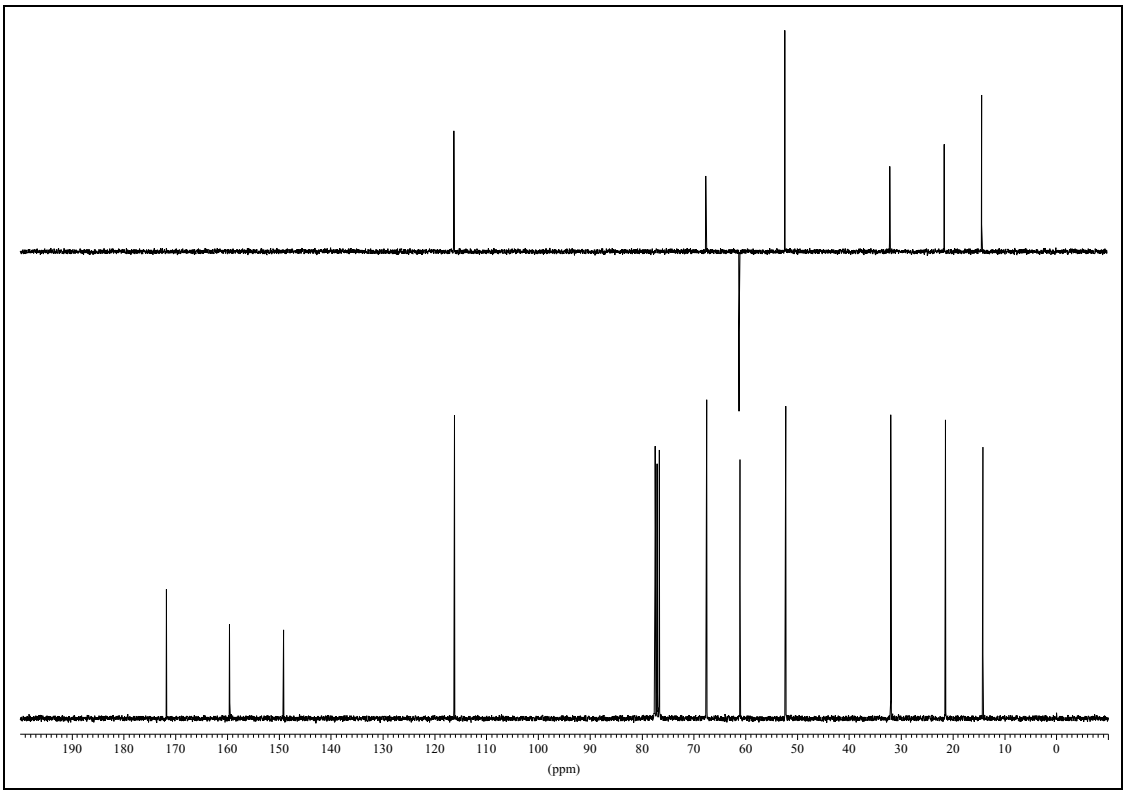
^{1}H-Spektren (obere Abbildung)

^{13}C-Spektren (DEPT 135 integriert) (untere Abbildung)

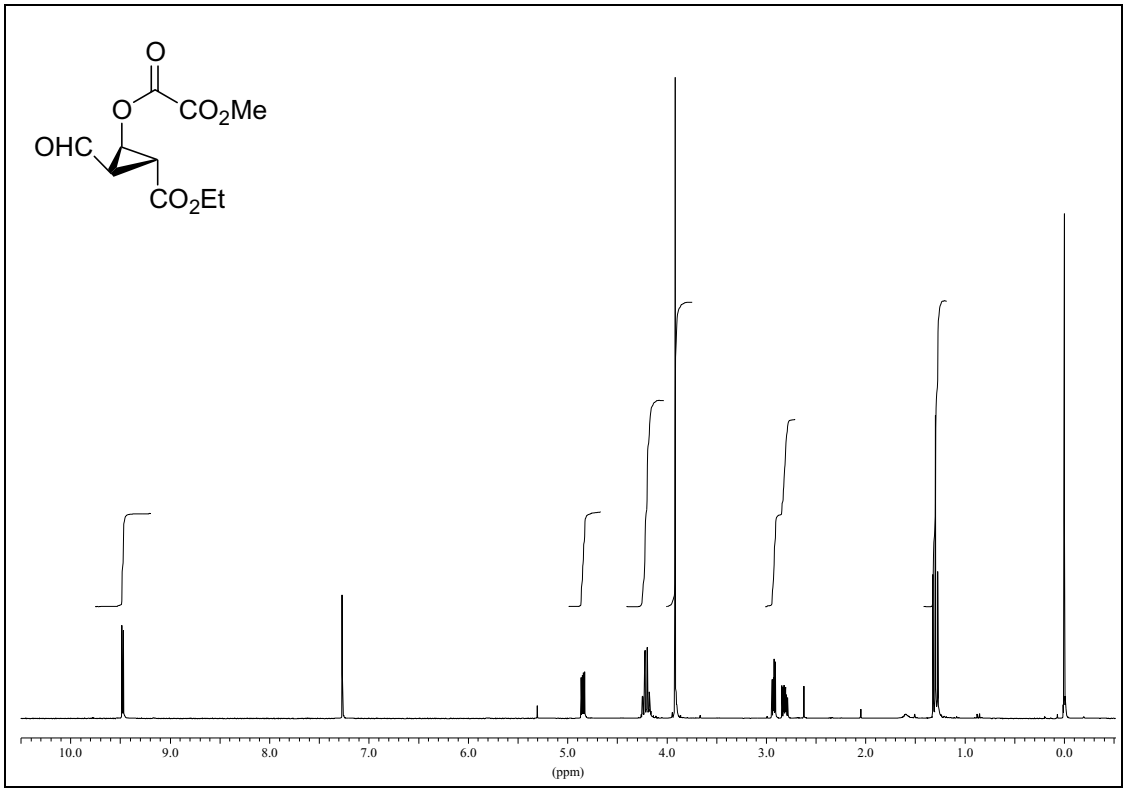
Lösungsmittel, soweit nicht anders angegeben: $CDCl_3$

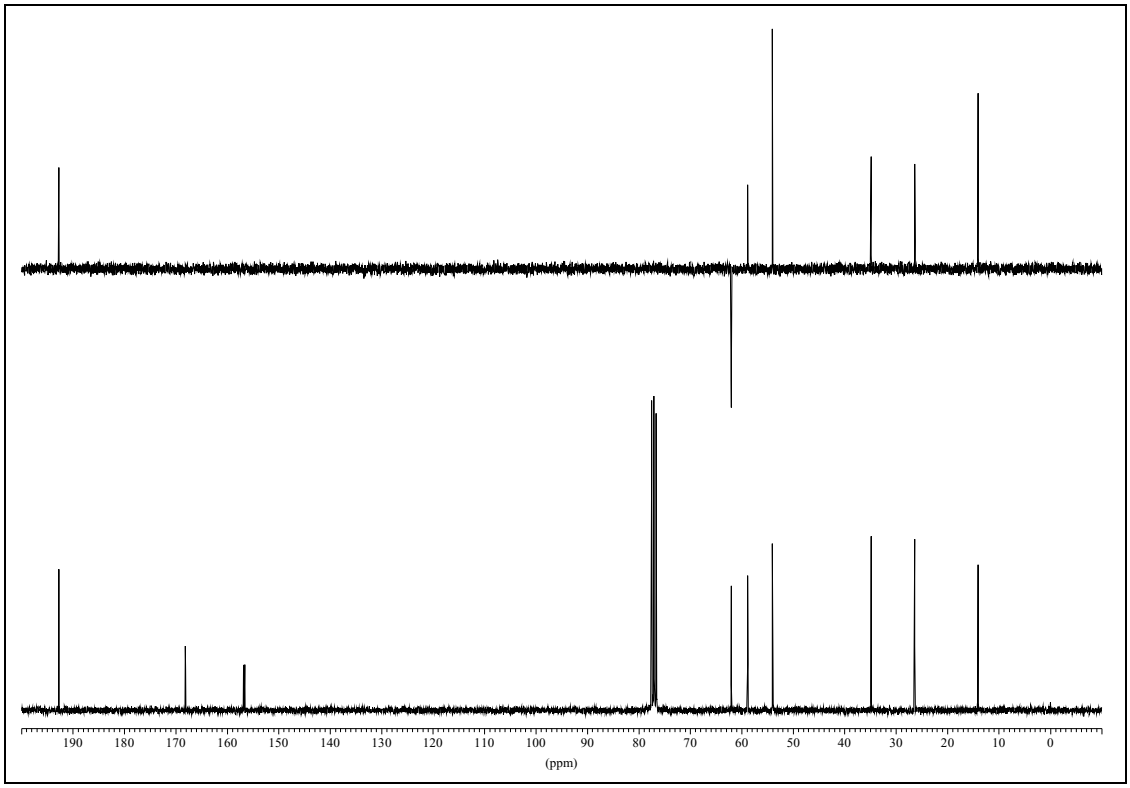
(1*R*,5*R*,6*R*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (44)



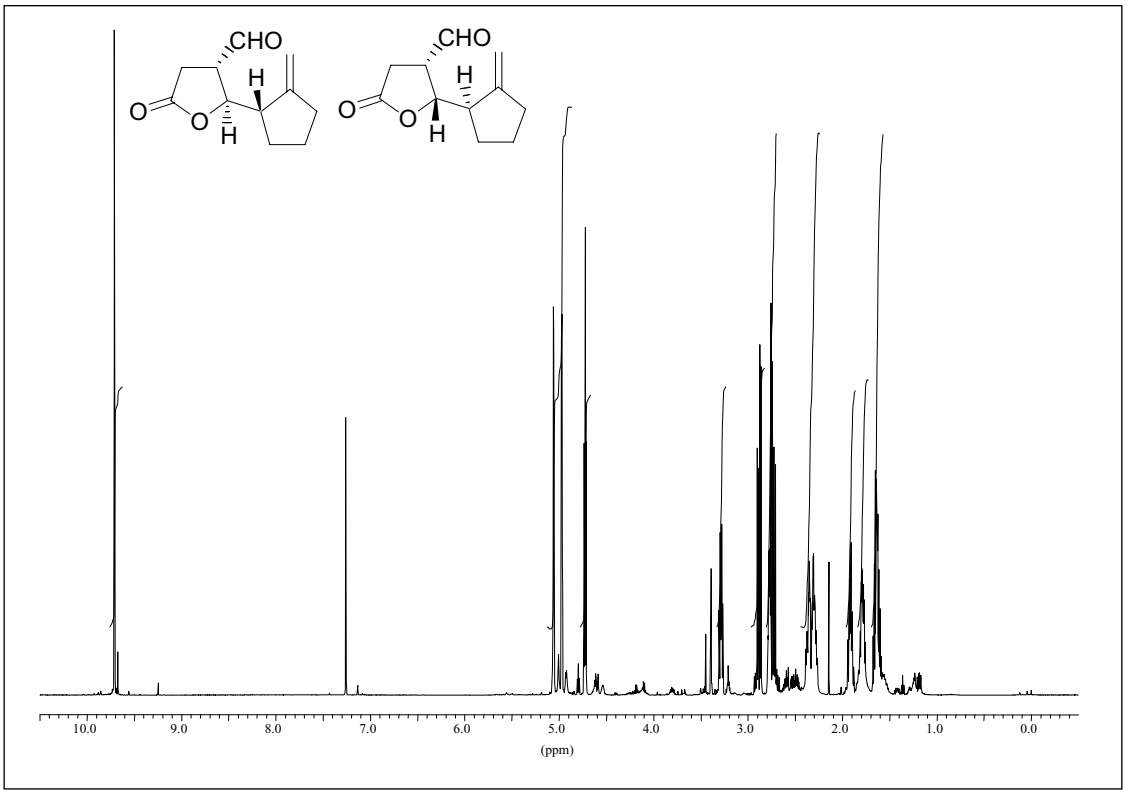


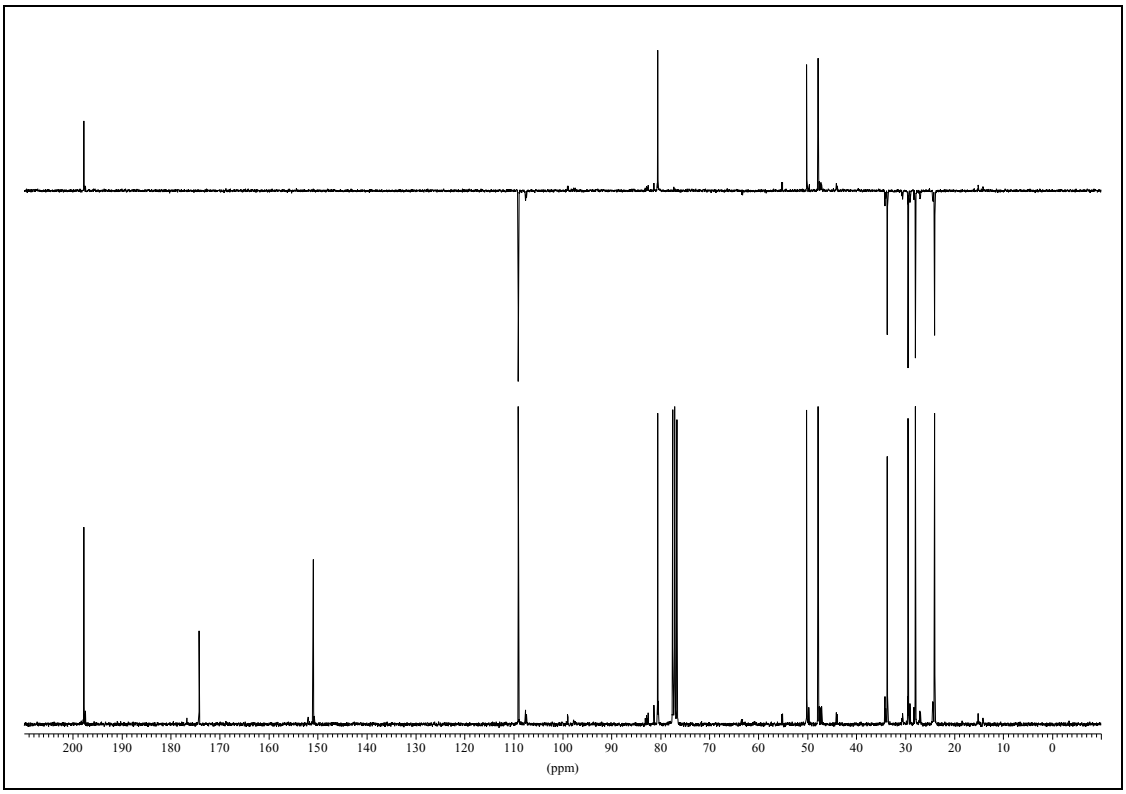
(1*R*,2*R*,3*R*)-(+)-Oxalsäure-(2-ethoxycarbonyl-3-formyl)-cyclopropylestermethylester (41)



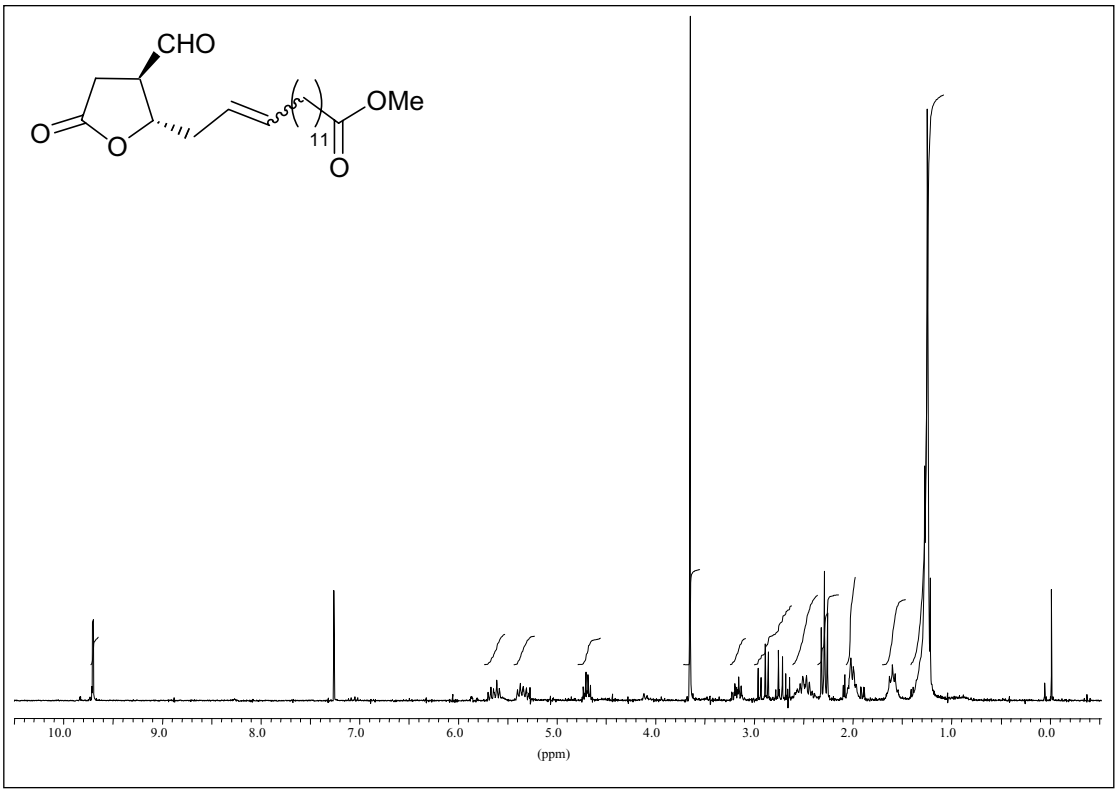


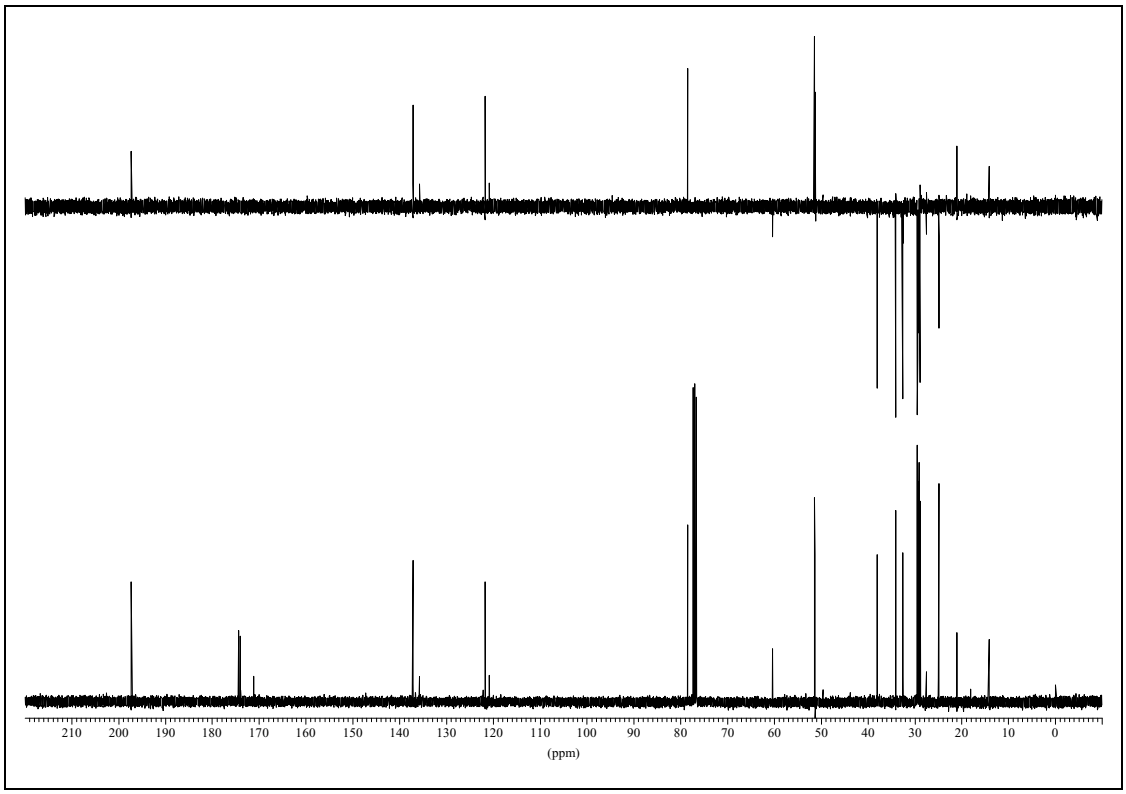
(1′*S*/*R*,2*R*/*S*,3*S*)-2-(2′-Methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (65a, *dv* (2*R*/2*S*) = 95:5)



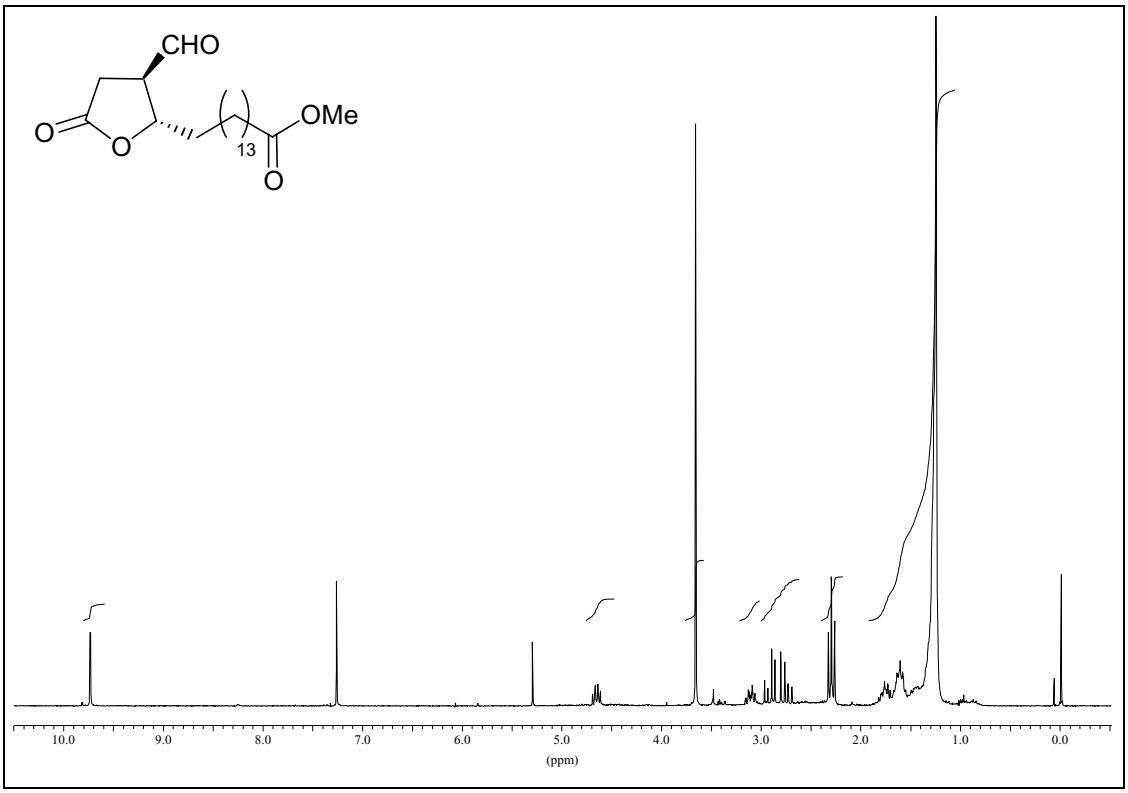


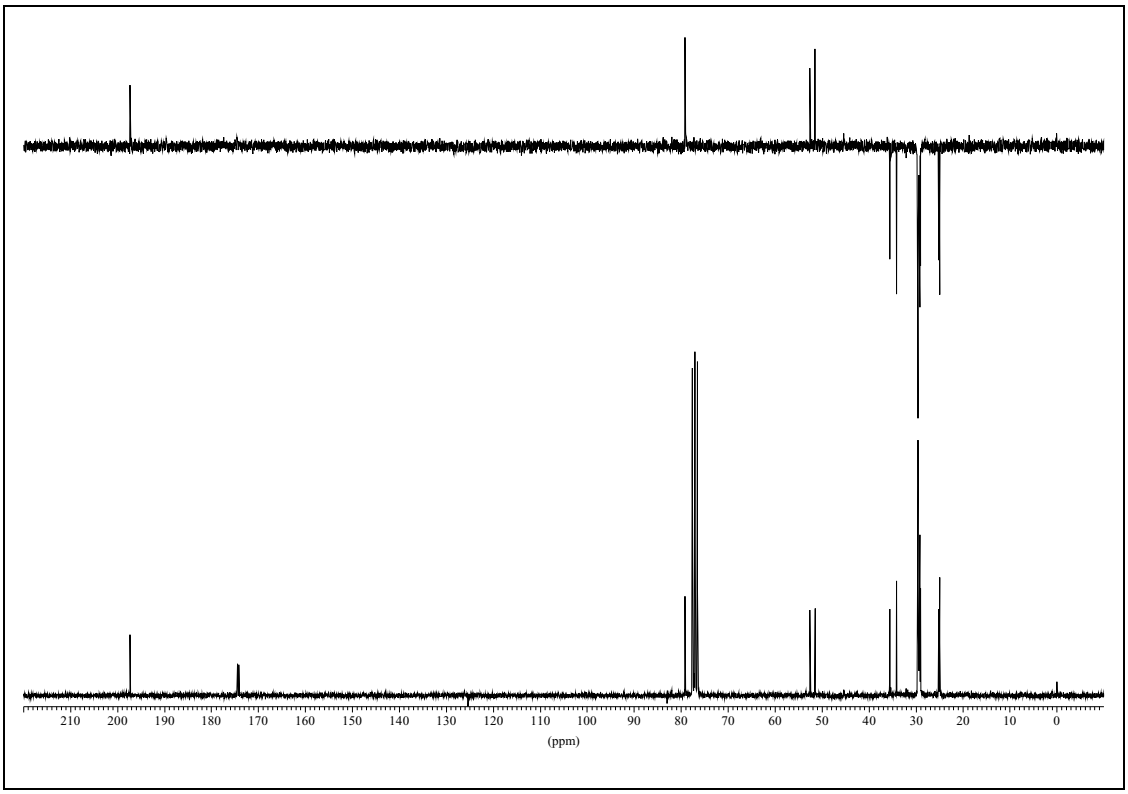
(*E*)/(*Z*)-(2*S*/*R*,3*R*)-(–)-15-(3-Formyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-pentadec-13-enonsäuremethylester (96)



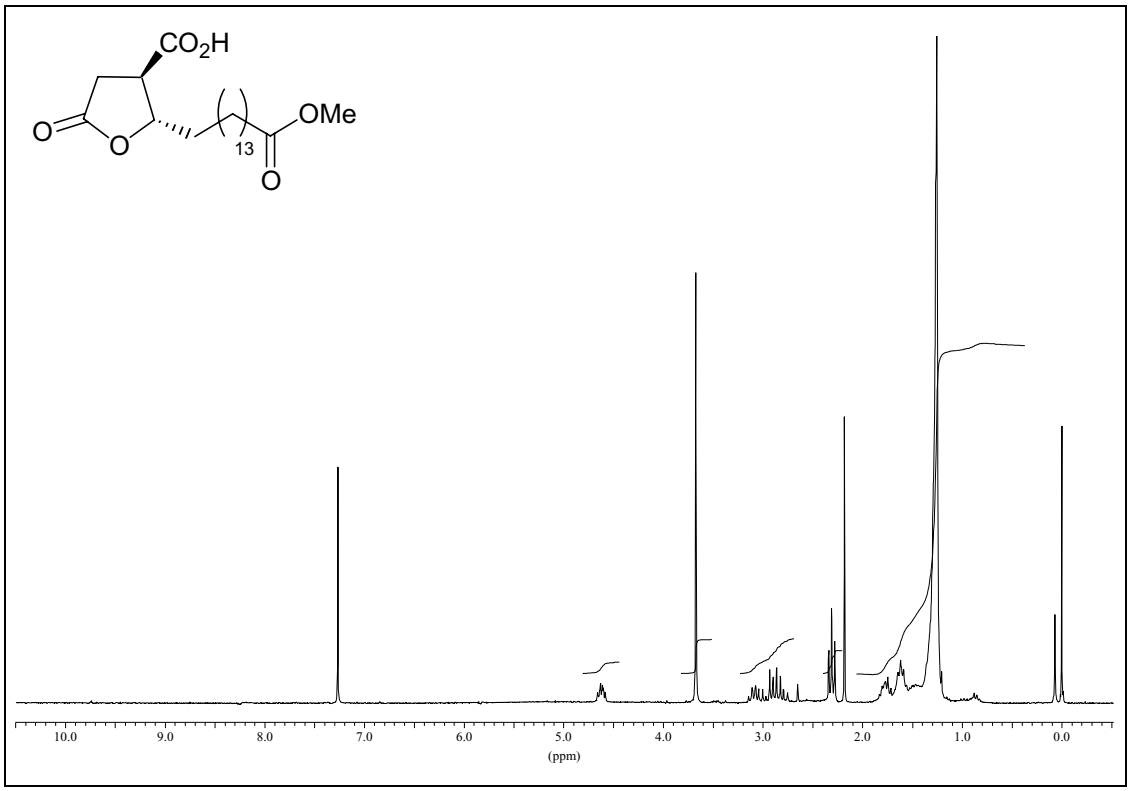


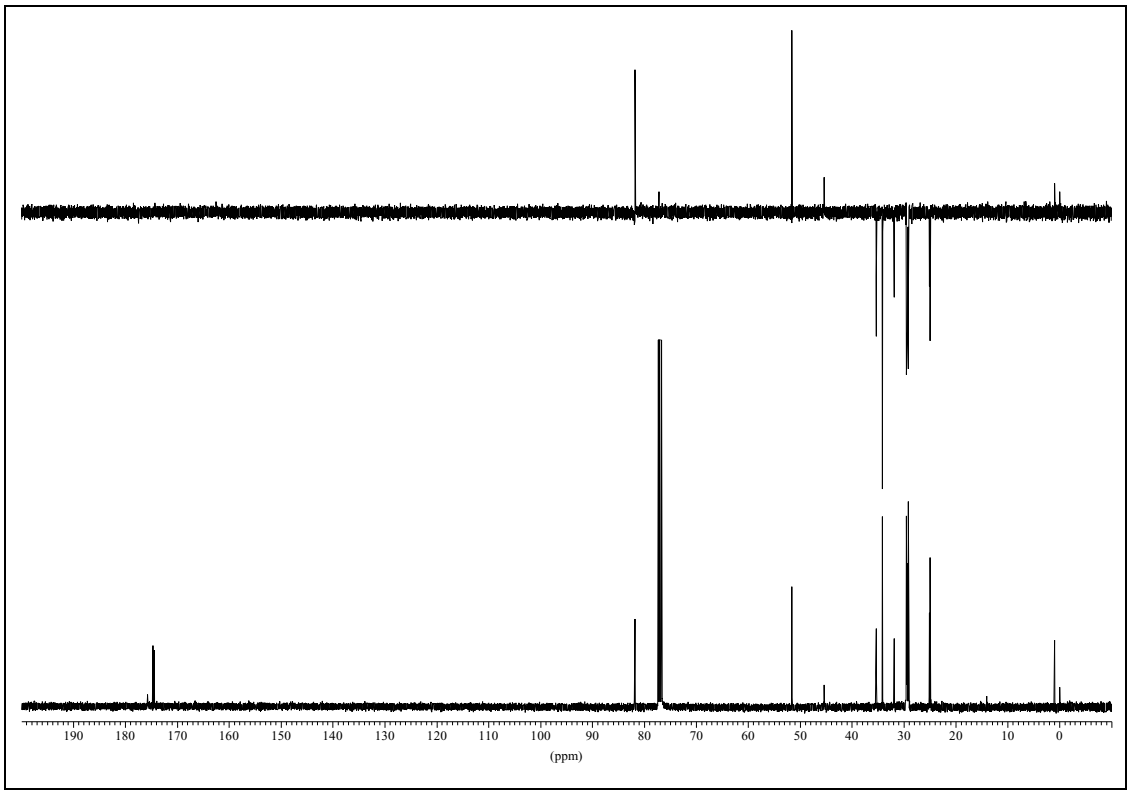
(2*S*/*R*,3*R*)-15-(3-Formyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-pentadecanonsäuremethylester (97)



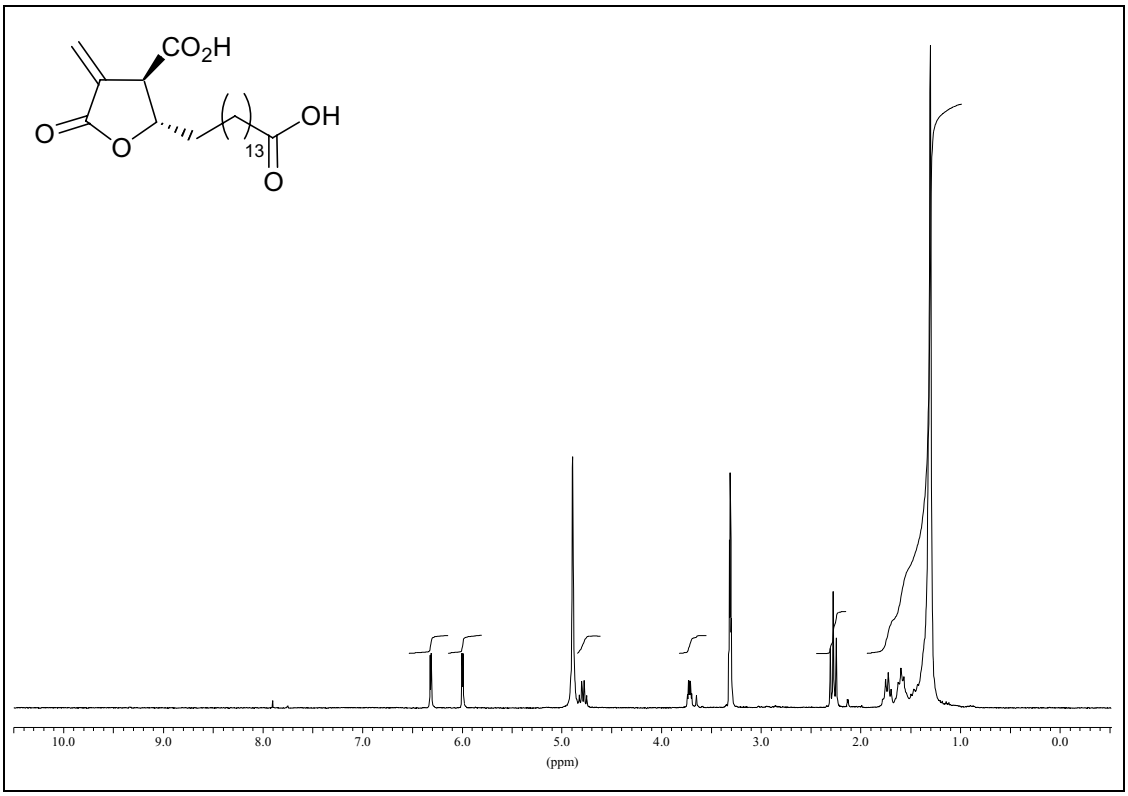


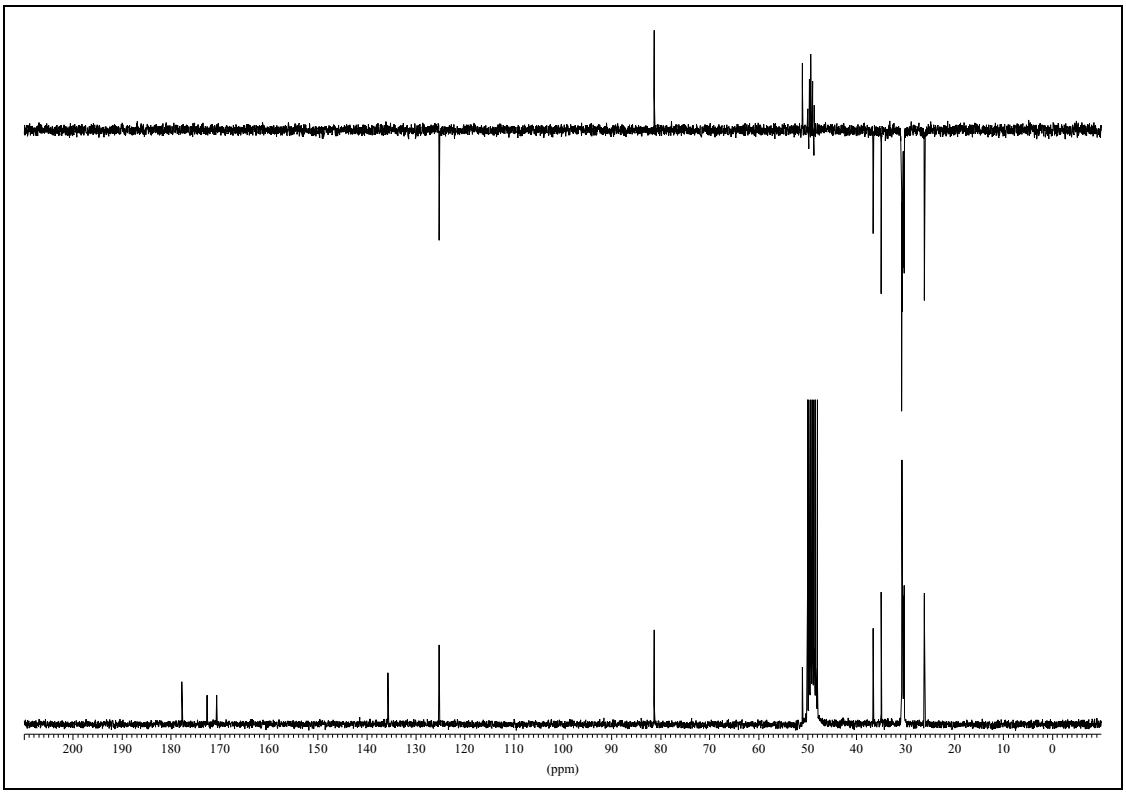
(2*S*,3*R*)-(–)-2-(14'-Methoxycarbonyltetradecyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-methylester (98, $CDCl_3/CD_3OD$)



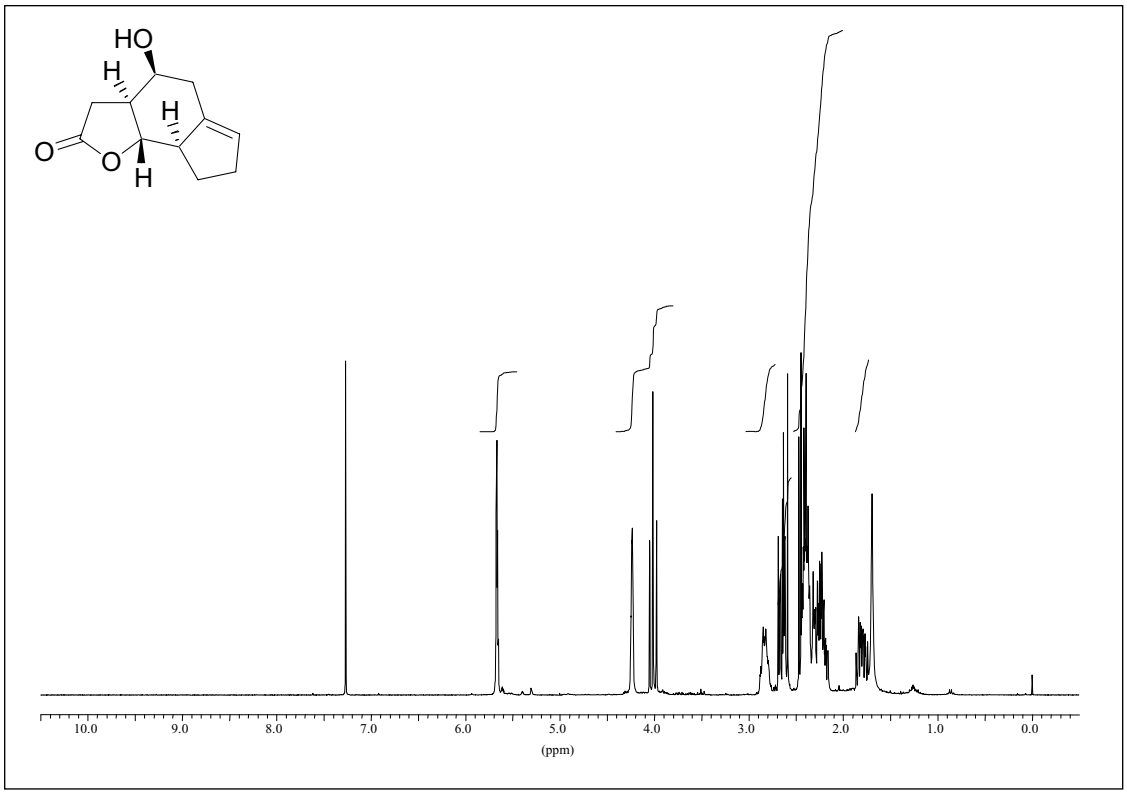


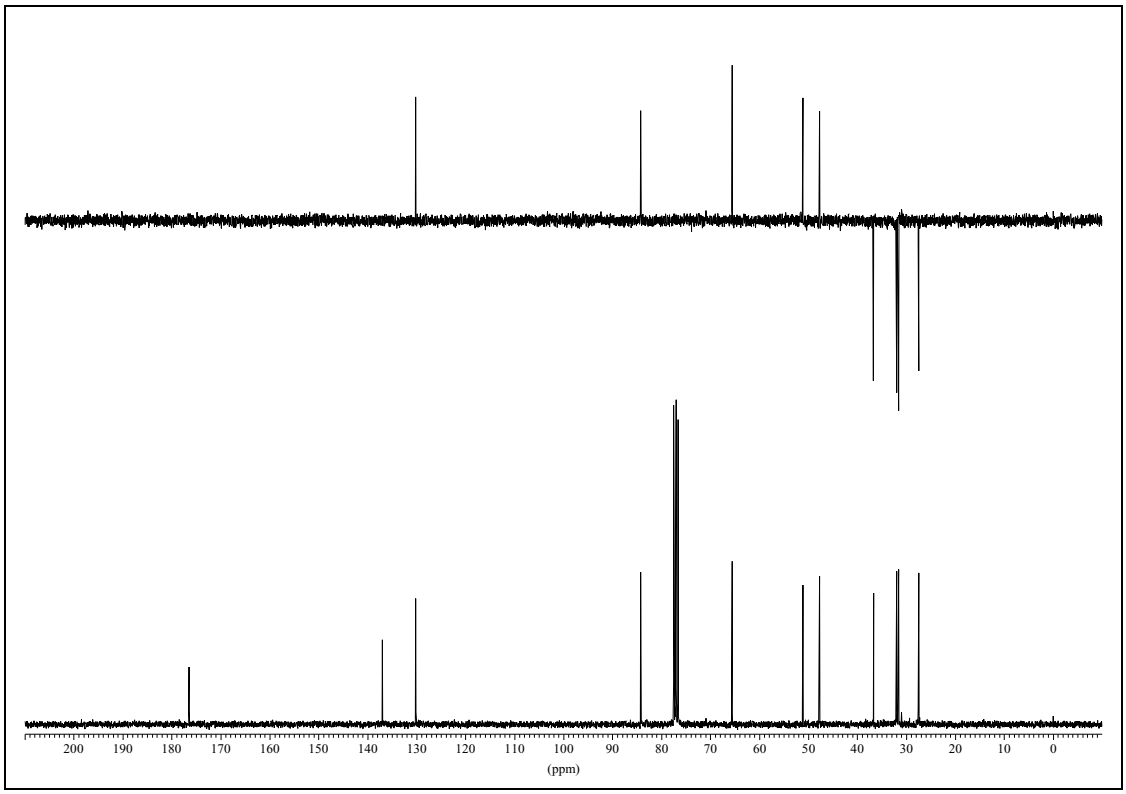
(2*S*,3*R*)-(–)-2-(14'-Carboxytetradecyl)-4-methylen-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carbonsäure, (–)-Protopraesorediosinsäure (15, CD_3OD)



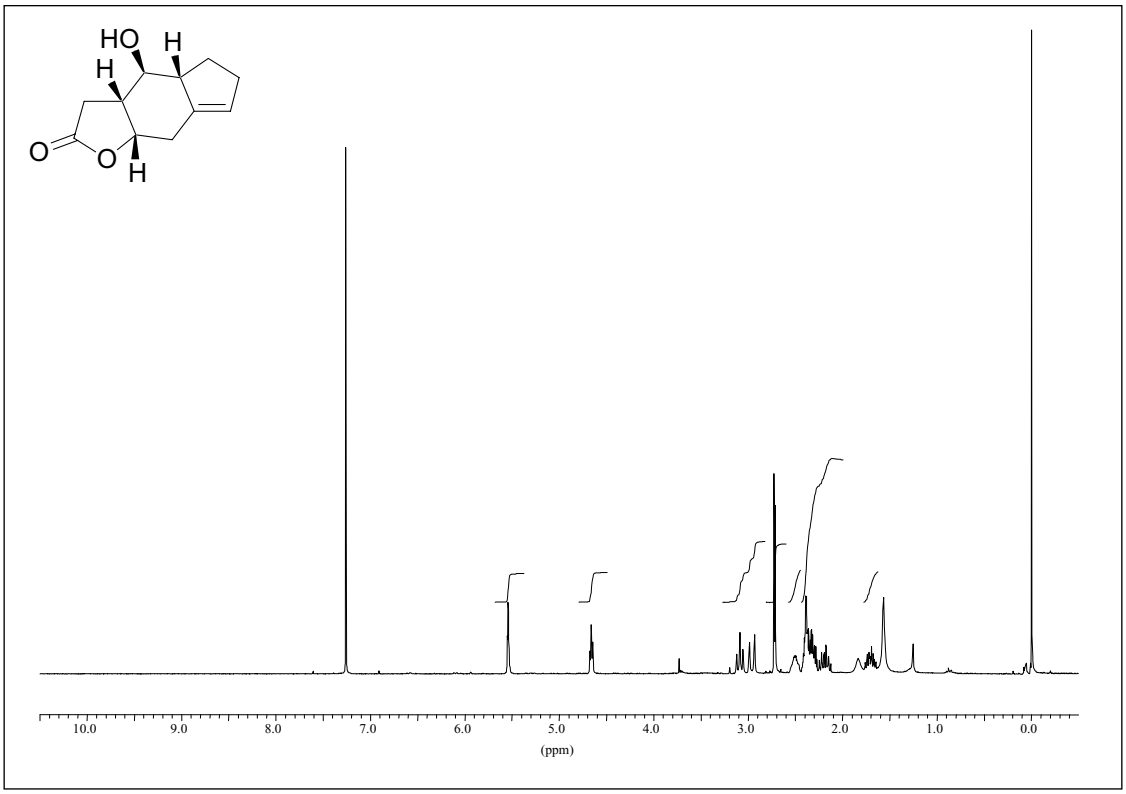


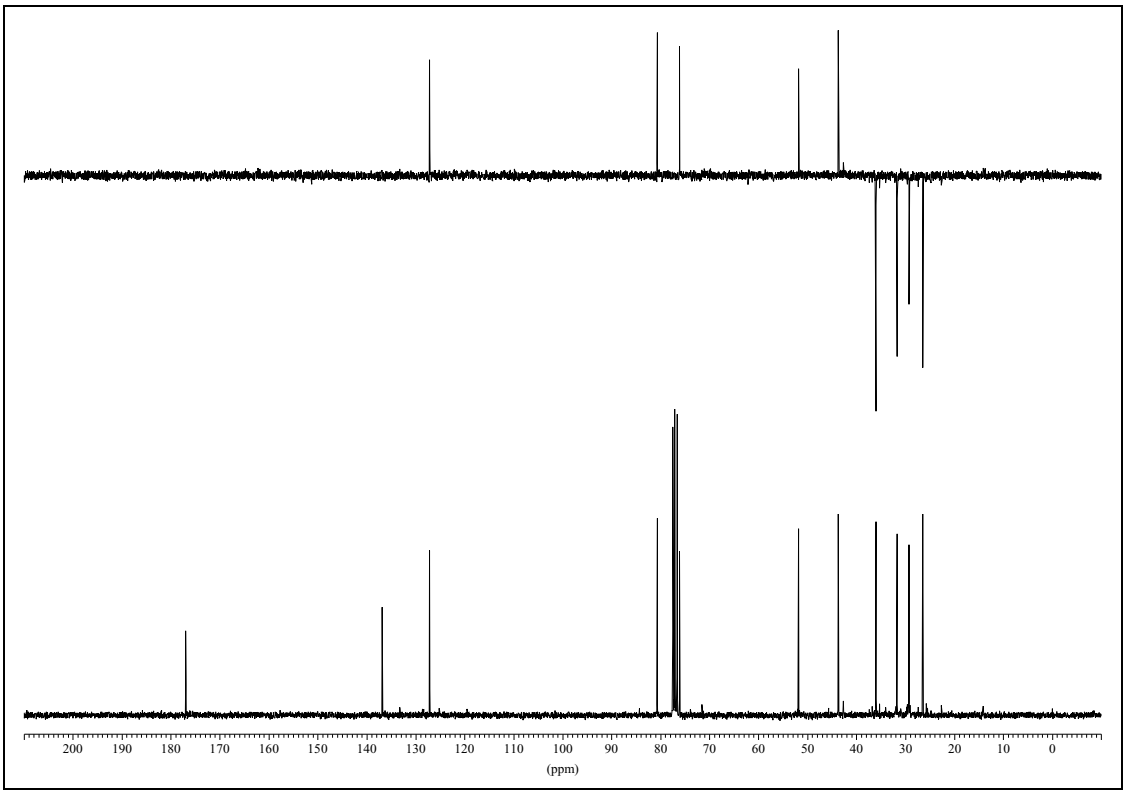
(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-(−)-4-Hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on ((*ent*)-26a)



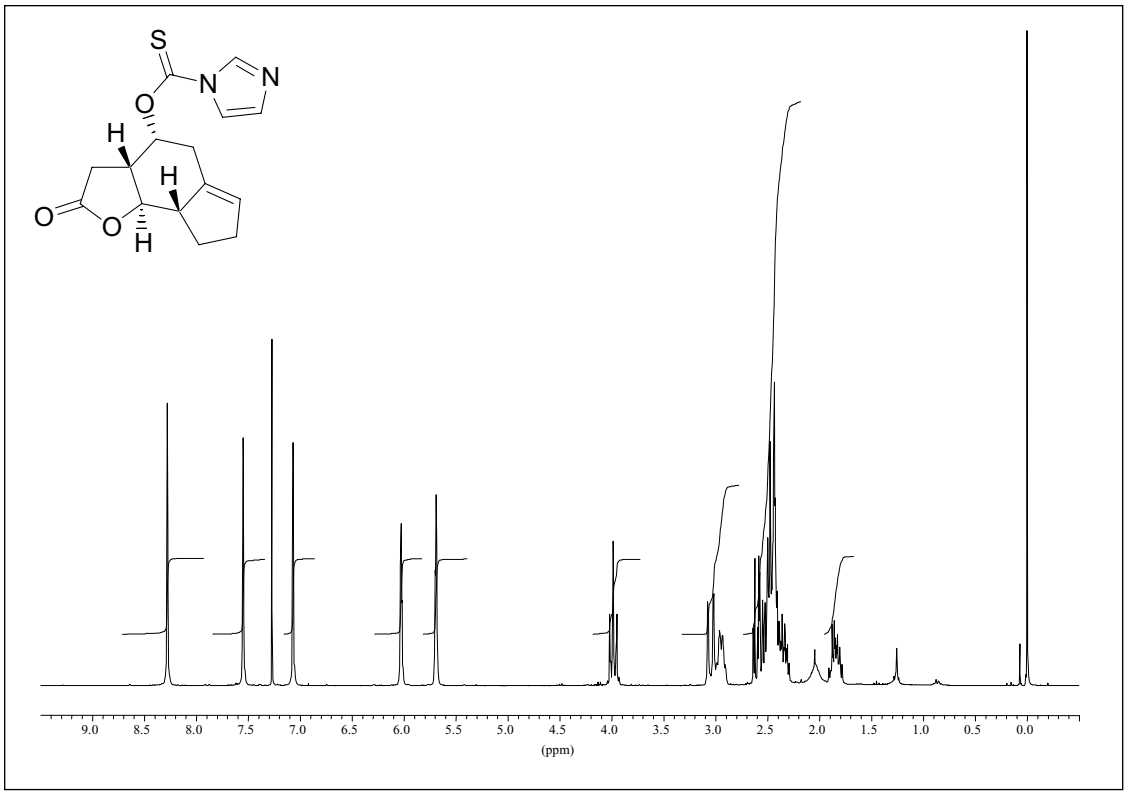


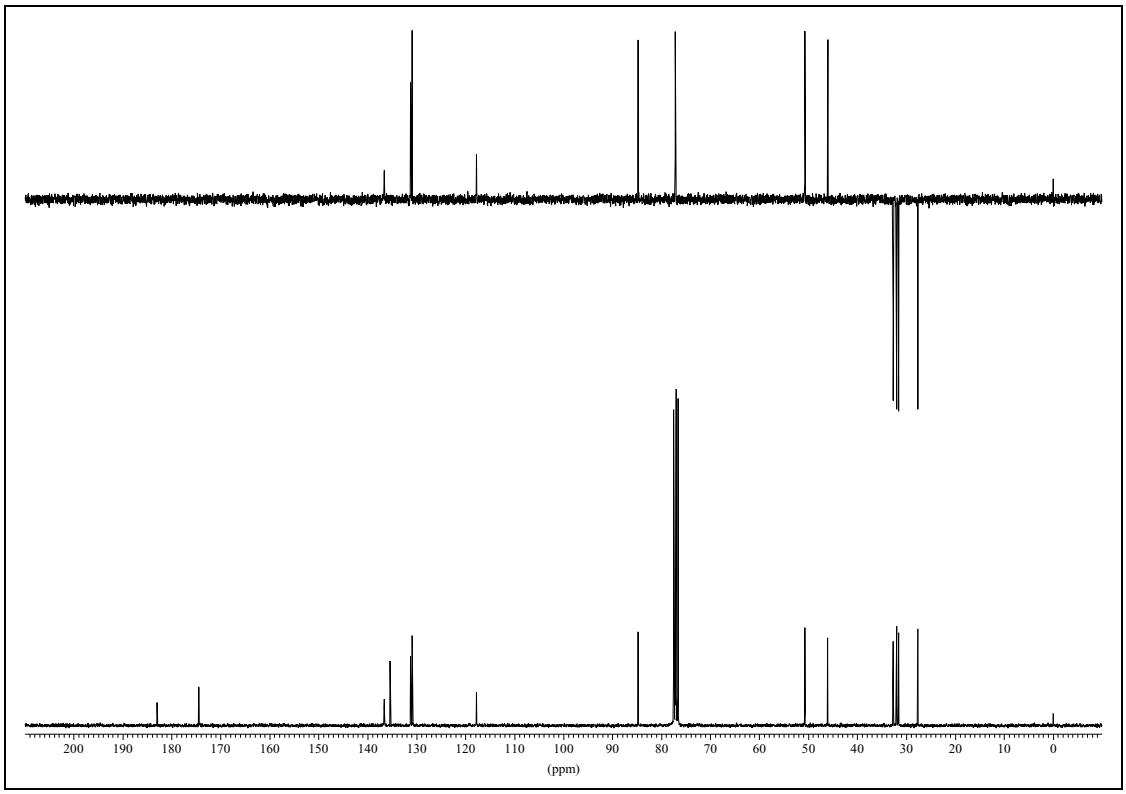
(3a*R*,4*S*,4a*R*,8a*S*)-(–)-4-Hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,8,8a-octahydro-1-oxa-*s*-indacen-2-on ((*ent*)-104a)



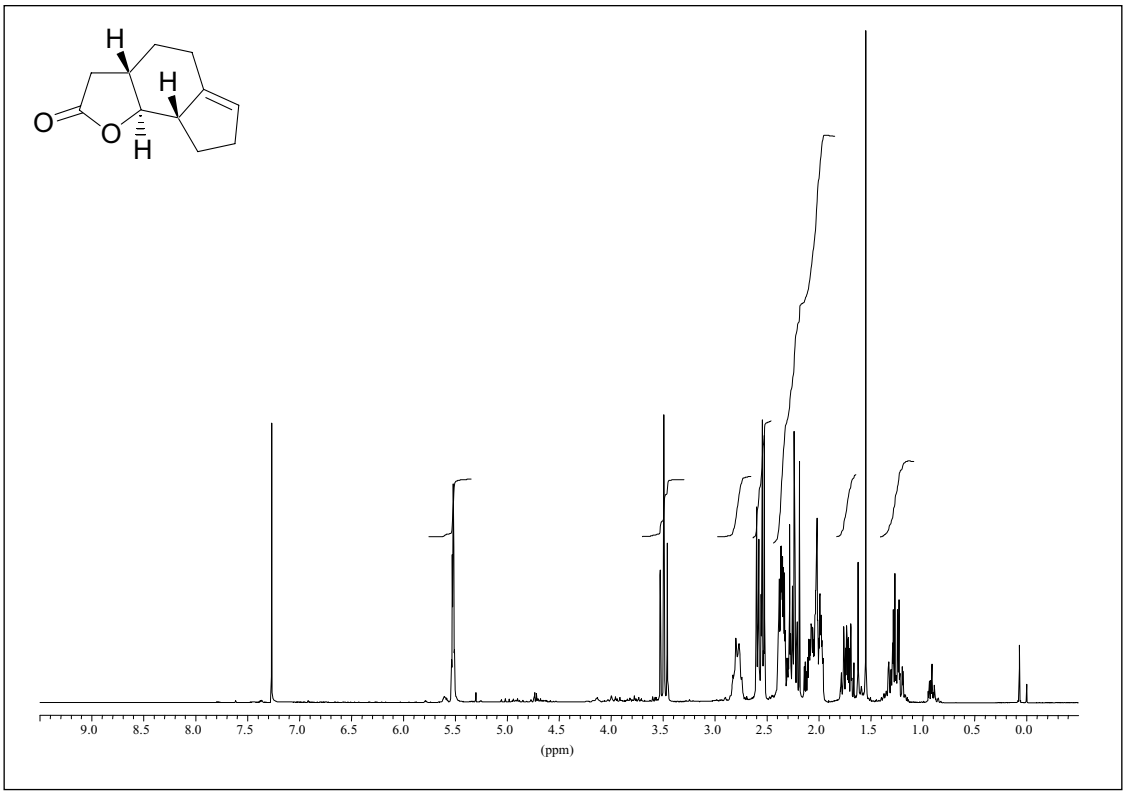


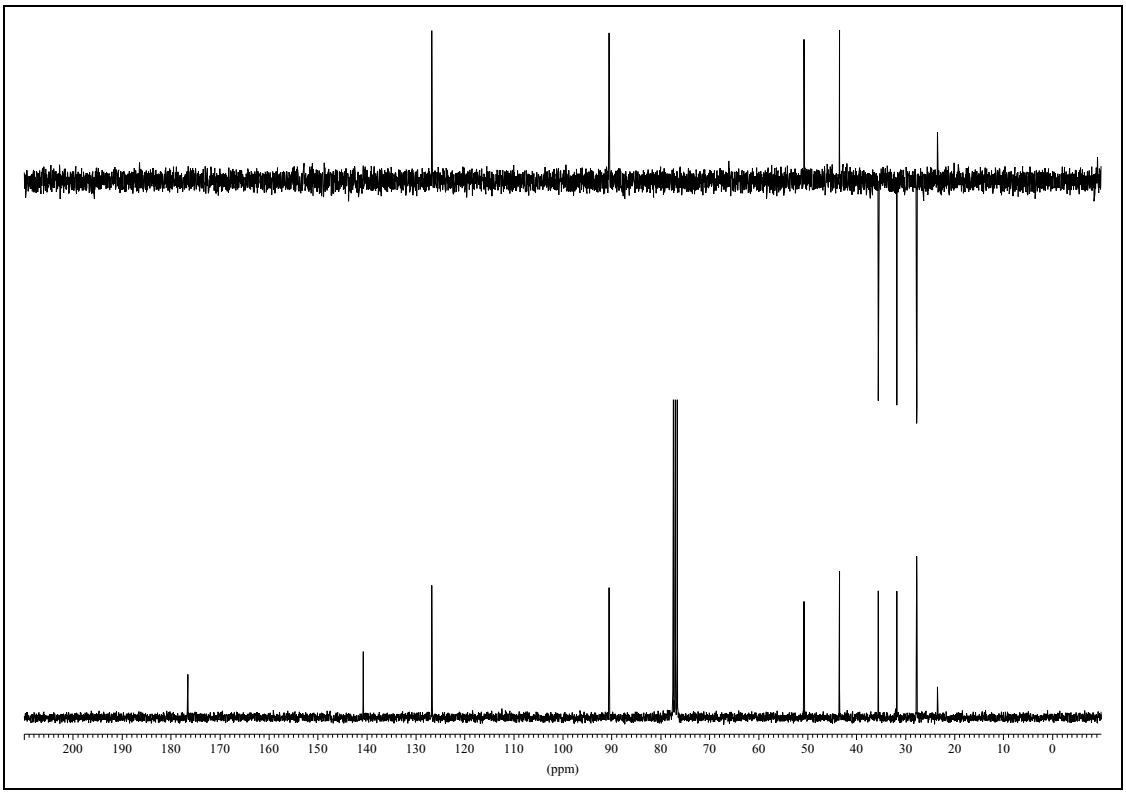
(3a*R*,4*R*,9a*S*,9b*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-(2-oxo-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-2H-1-oxa-*as*-indacen-4-yl)ester (109a)



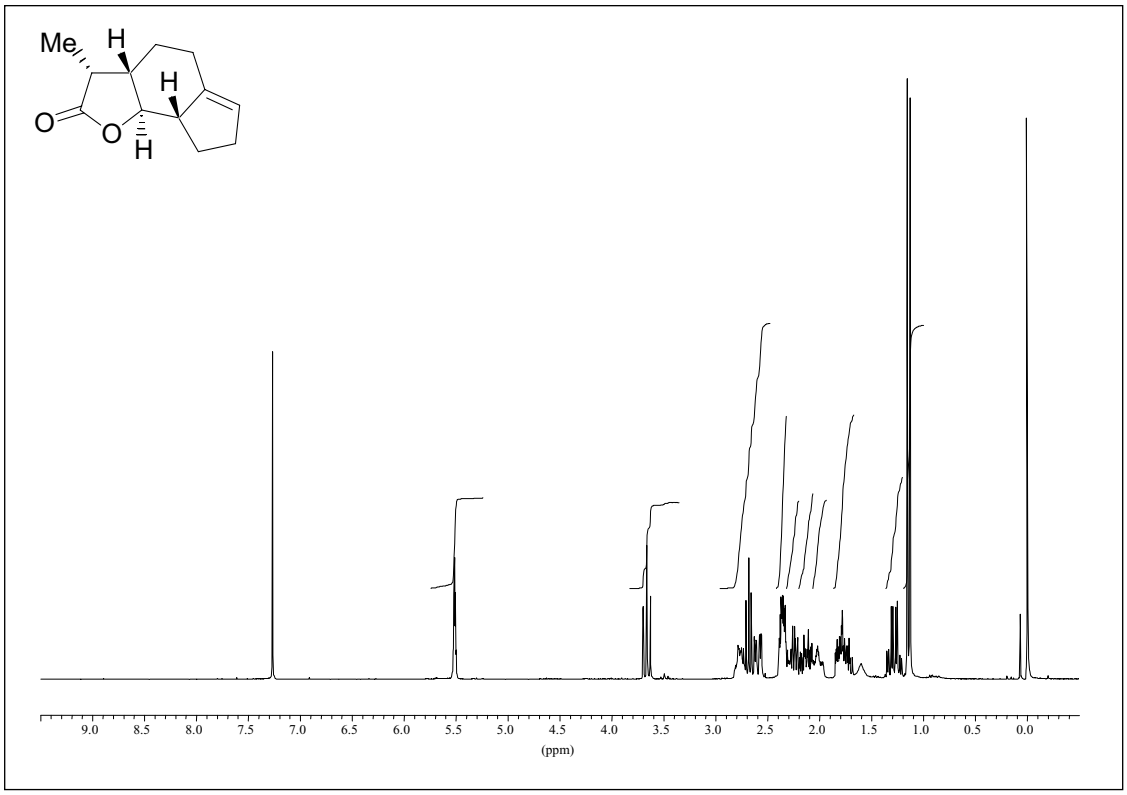


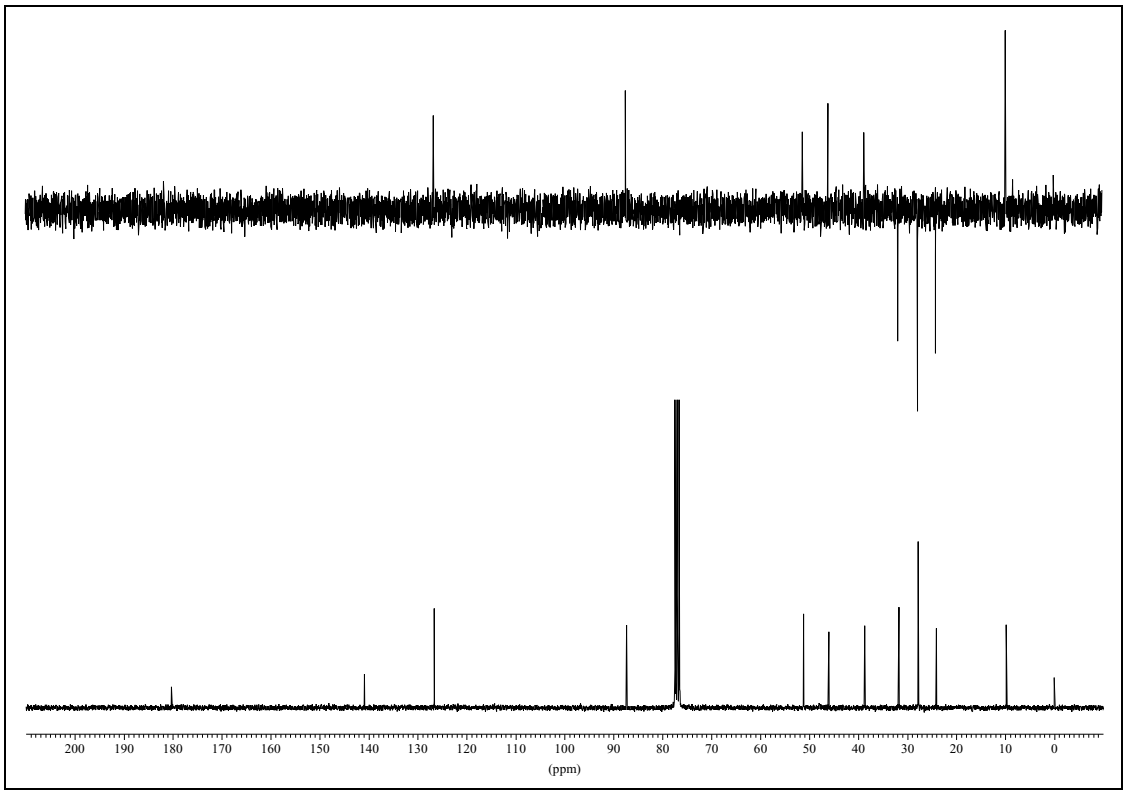
(3*S*,8a*S*,8b*S*)-(+)-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-Octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (110)



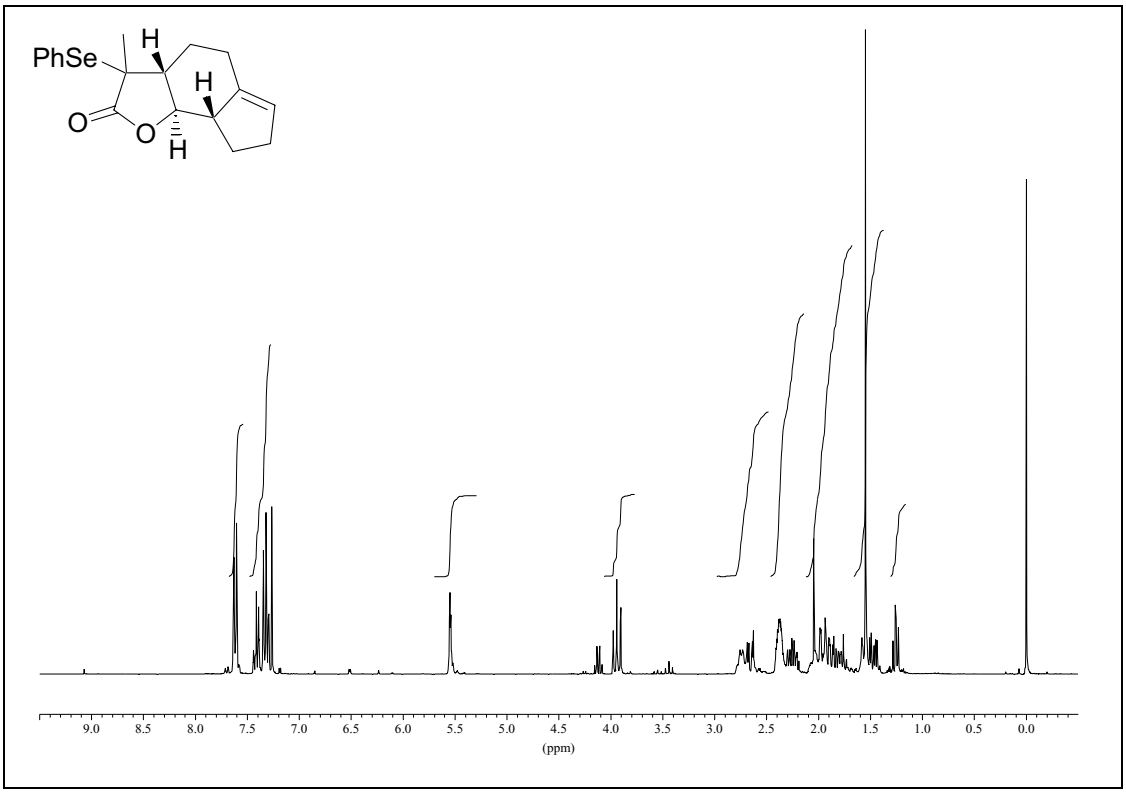


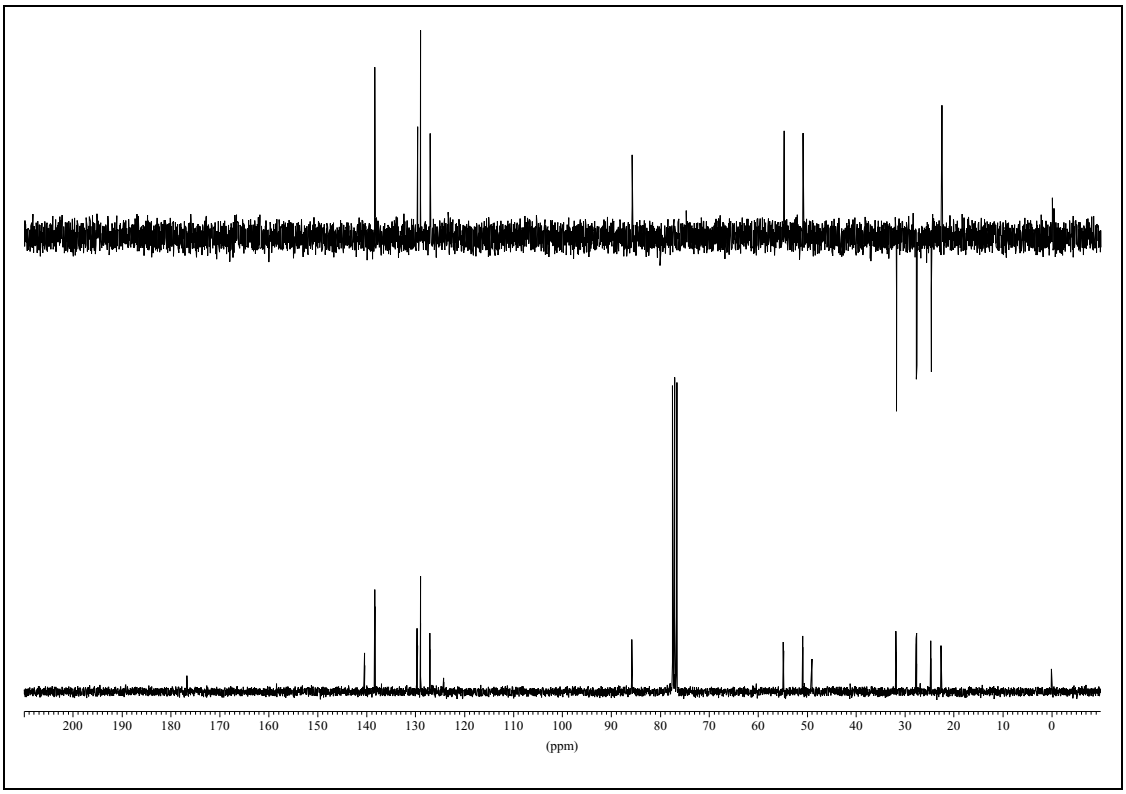
(3*R*,3a*S*,8a*S*,8b*S*)-3-Methyl-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (111)



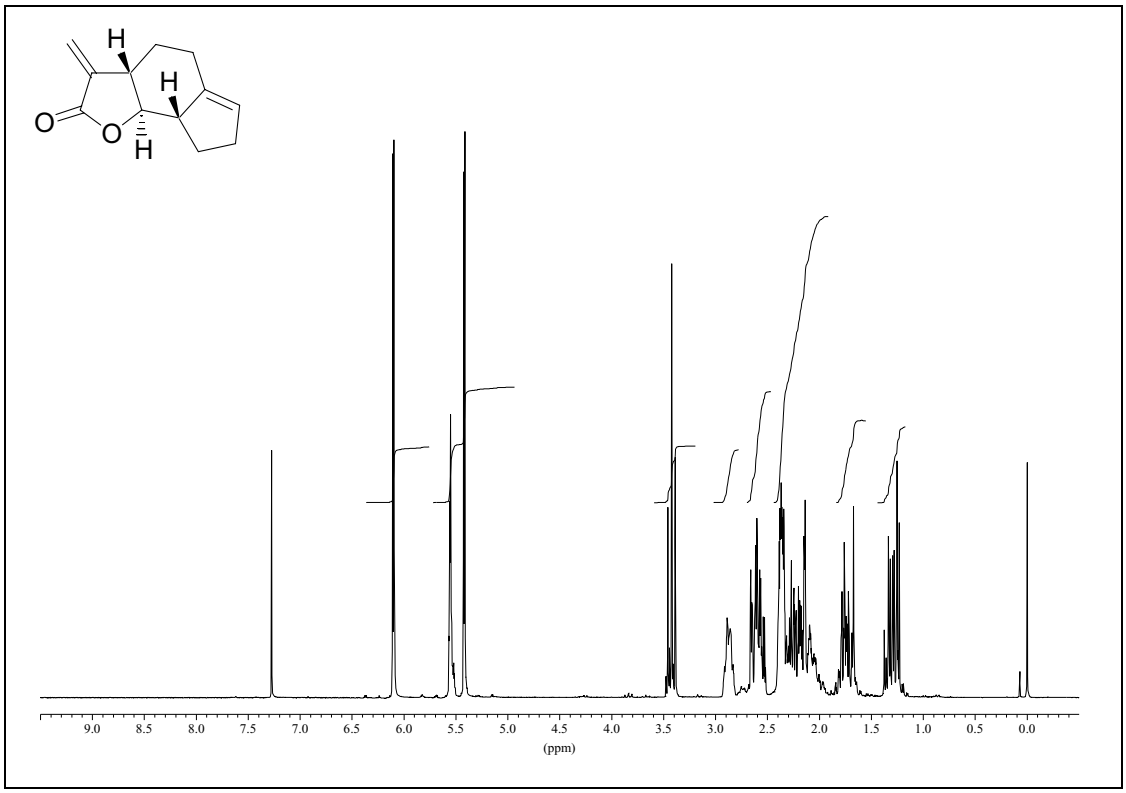


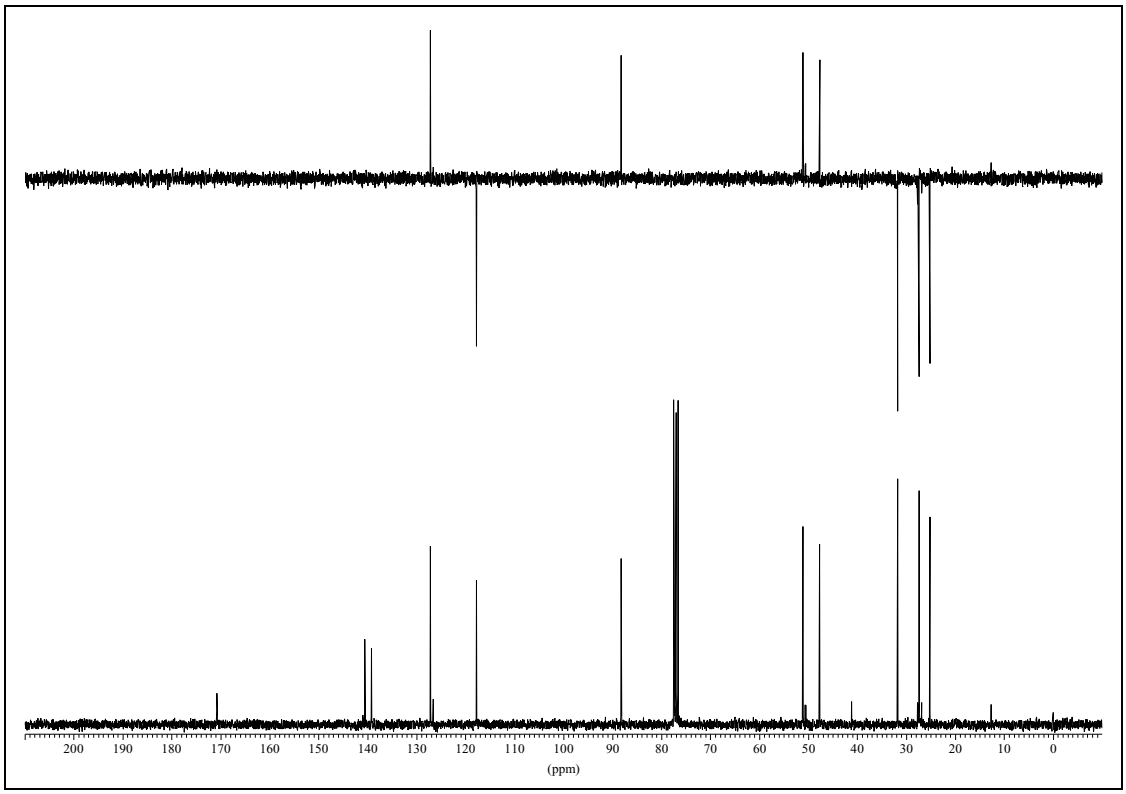
(3a*R*,8a*S*,8b*R*)-3-Methyl-3-phenylselanyl-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (112)



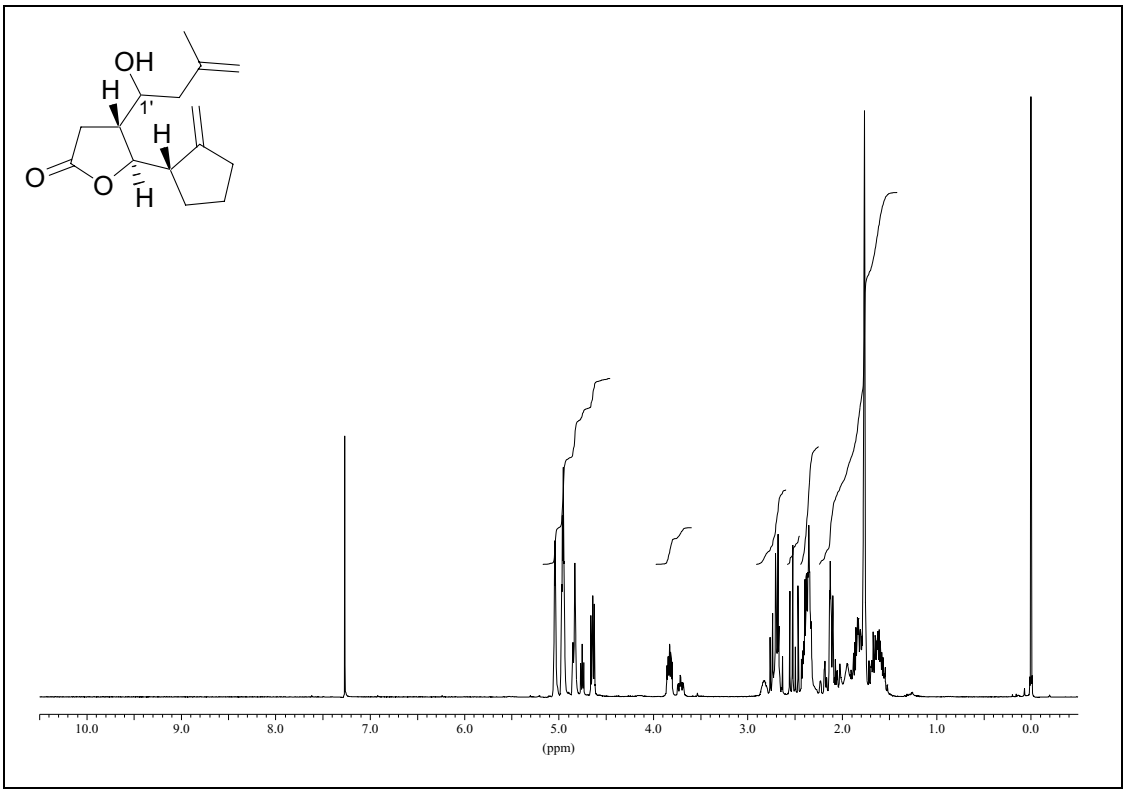


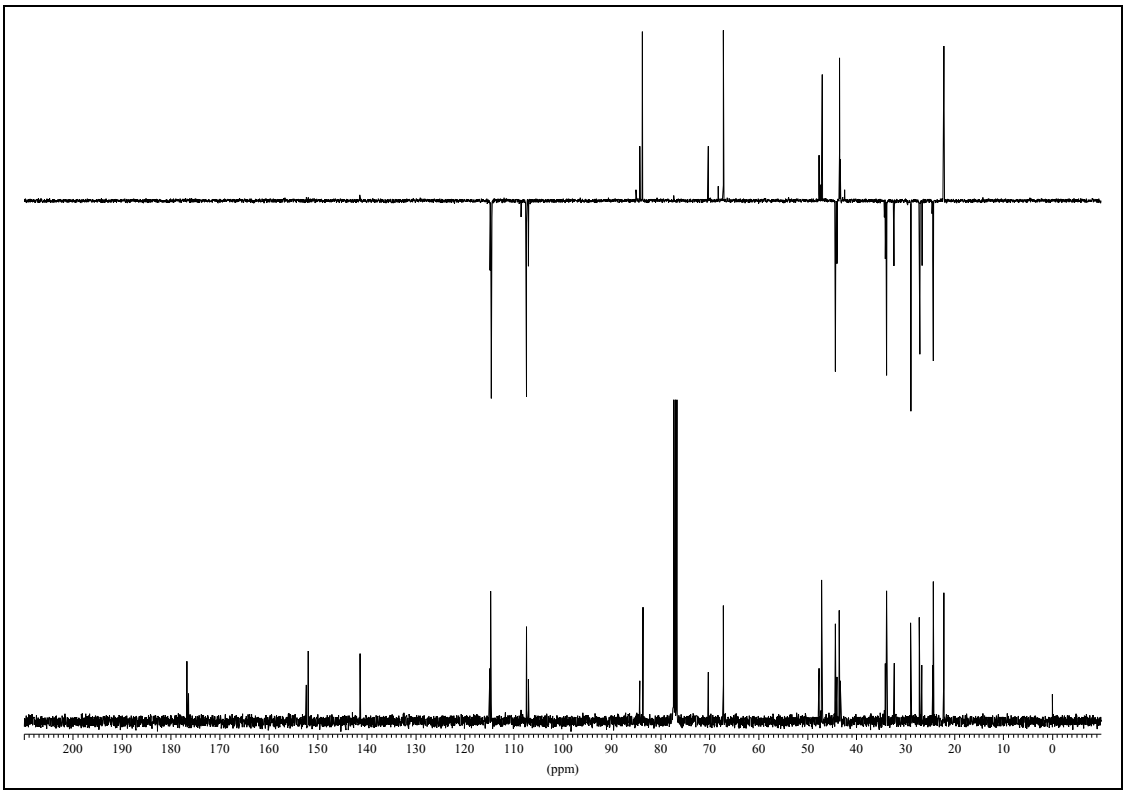
(3a*S*,8a*S*,8b*R*)-3-Methylen-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-as-indacen-2-on (103)



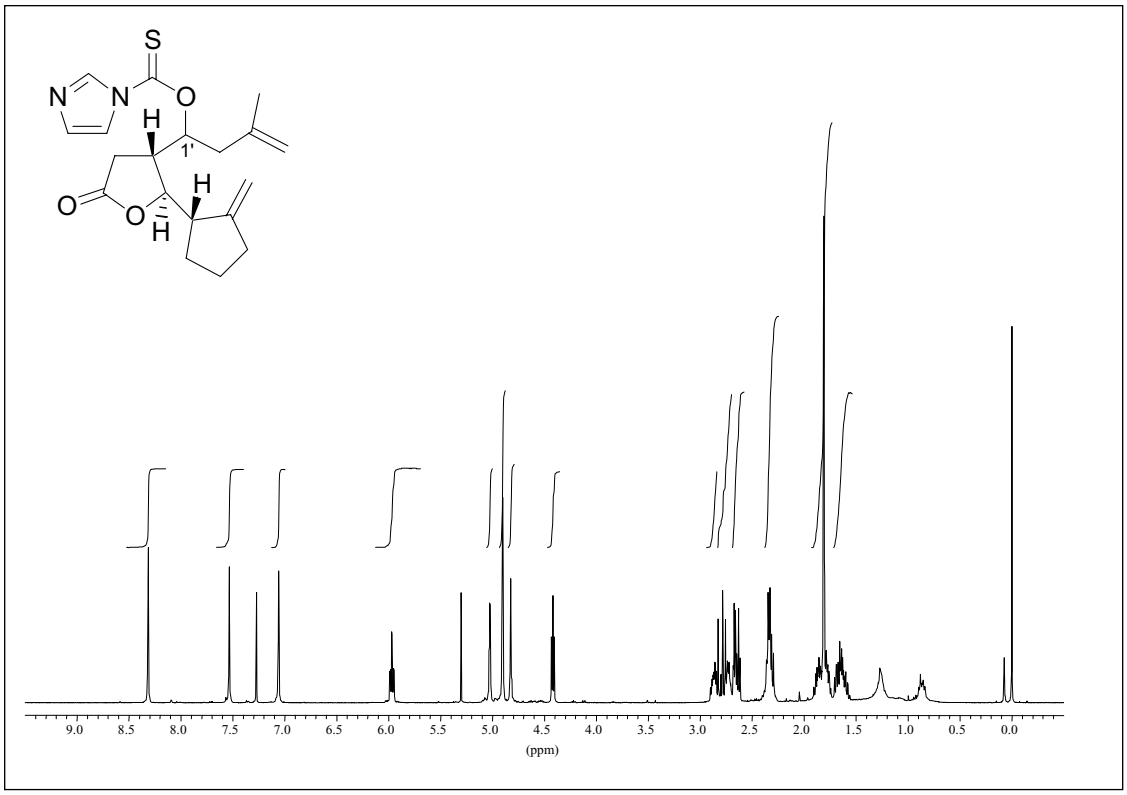


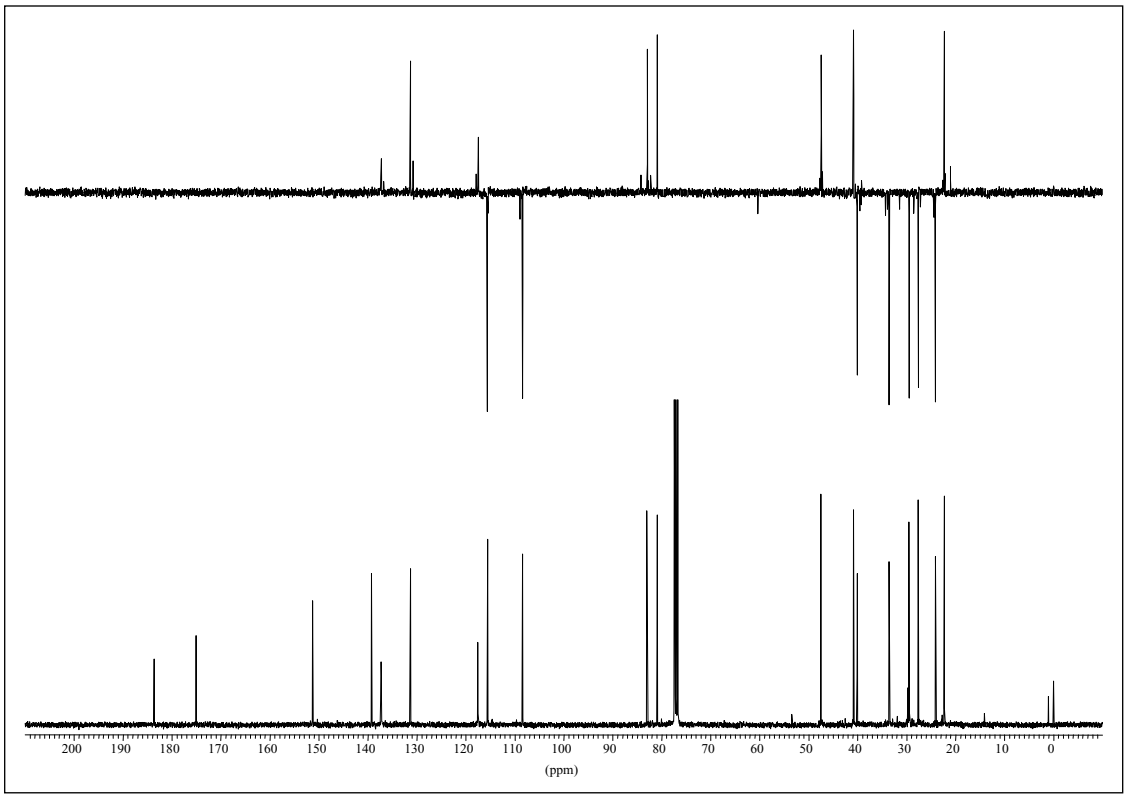
(1'*S/R*,2''*S*,4*R*,5*R*)-4-(1'-Hydroxy-3'-methylbut-3'-enyl)-5-(2''-methylencyclopentyl)-dihydrofuran-2-on (122, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29)



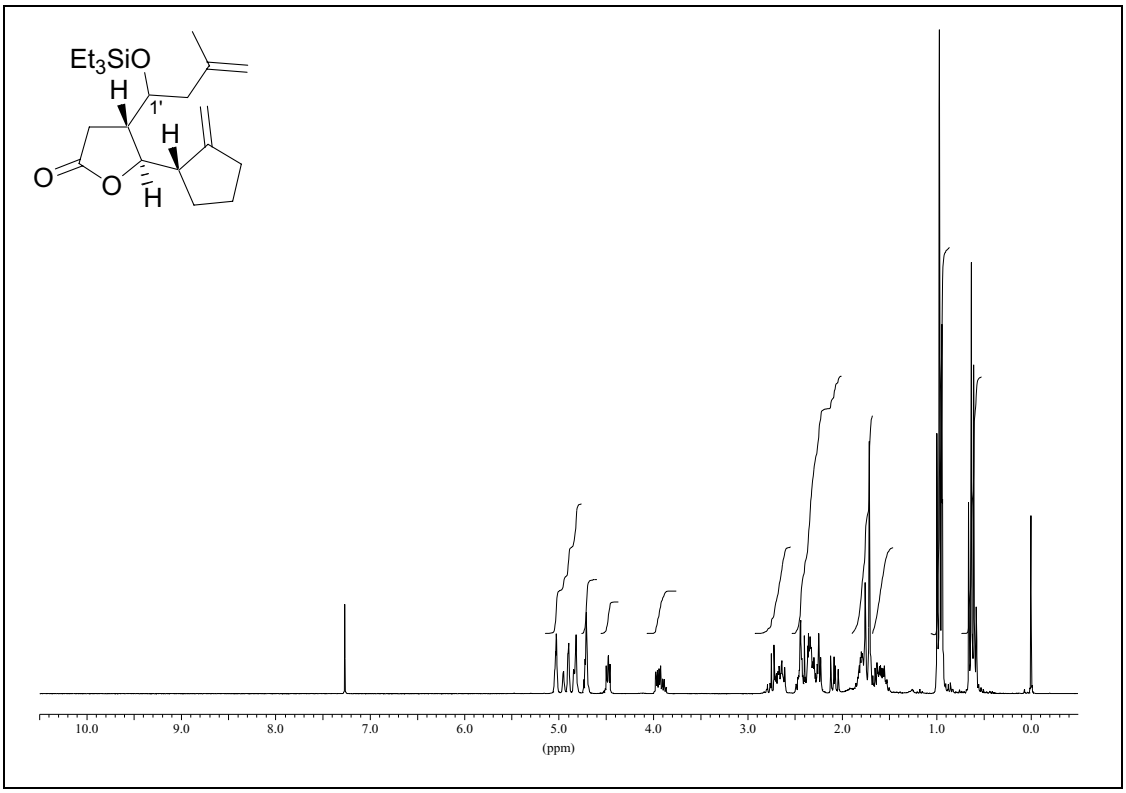


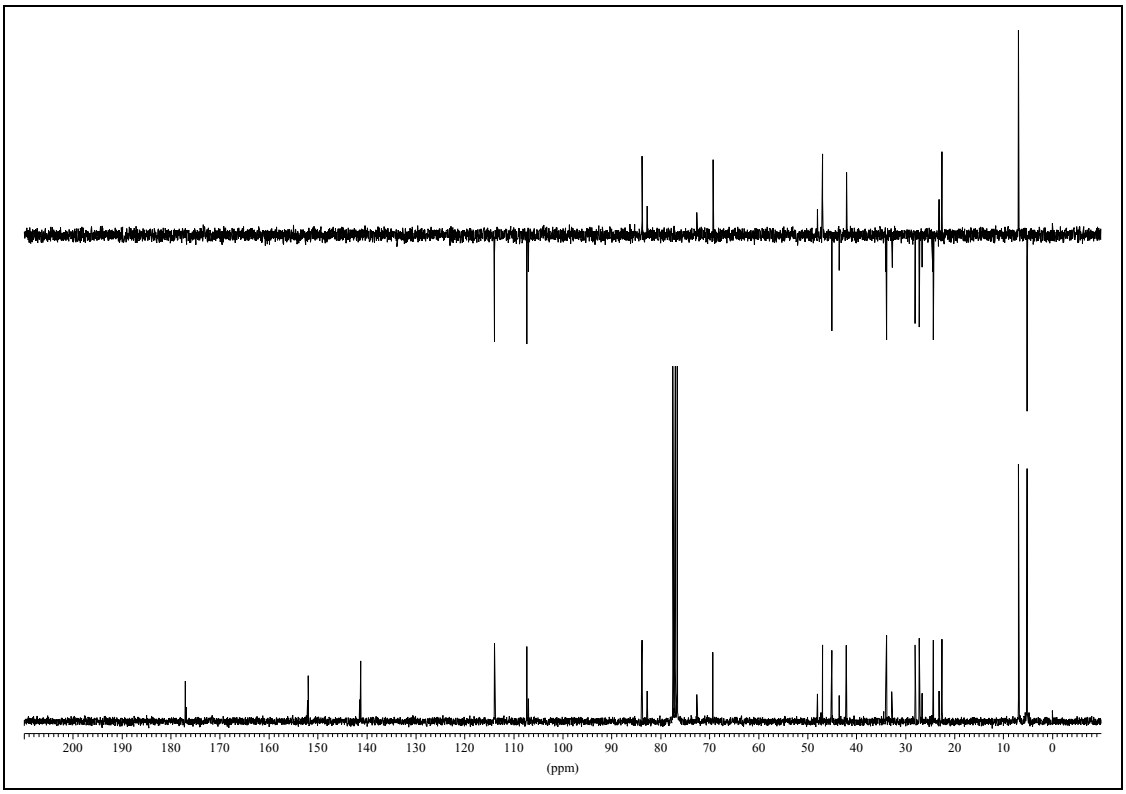
(1'*S*/*R*,2*R*,2"*S*,3*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-{3'-methyl-1'-[2-(2"-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl]-but-3'-enyl}ester (134, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 71:29)



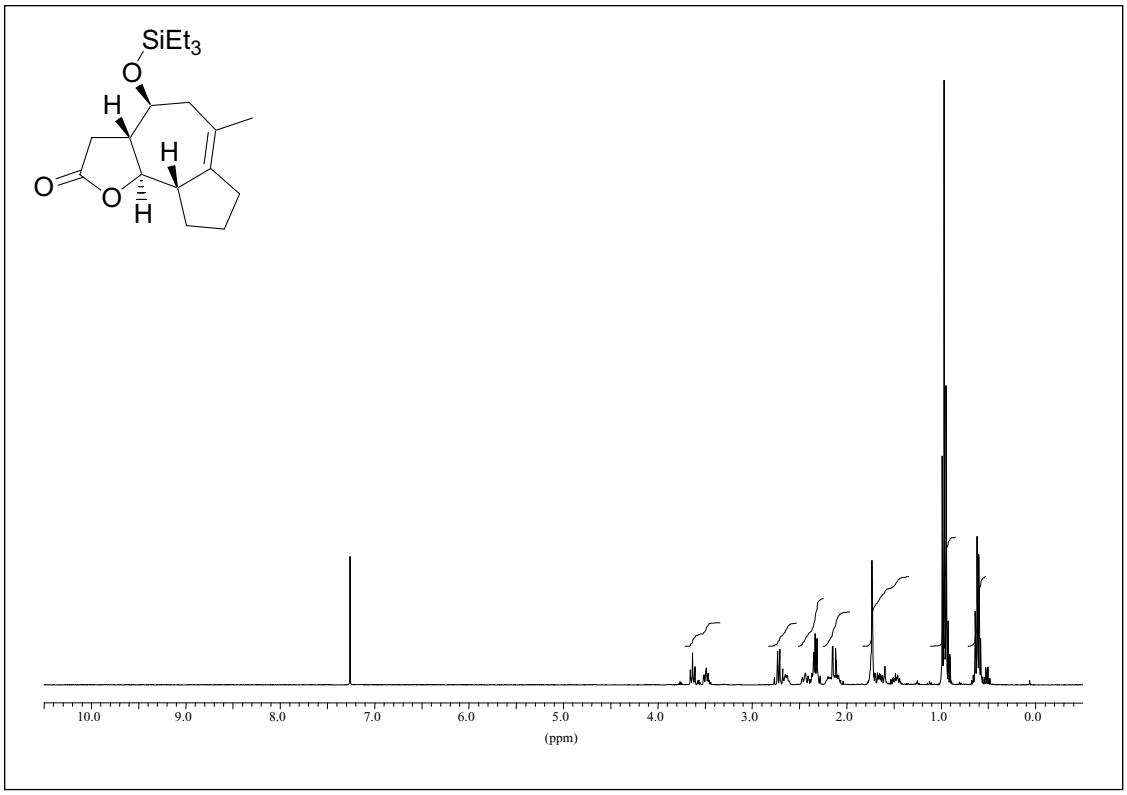


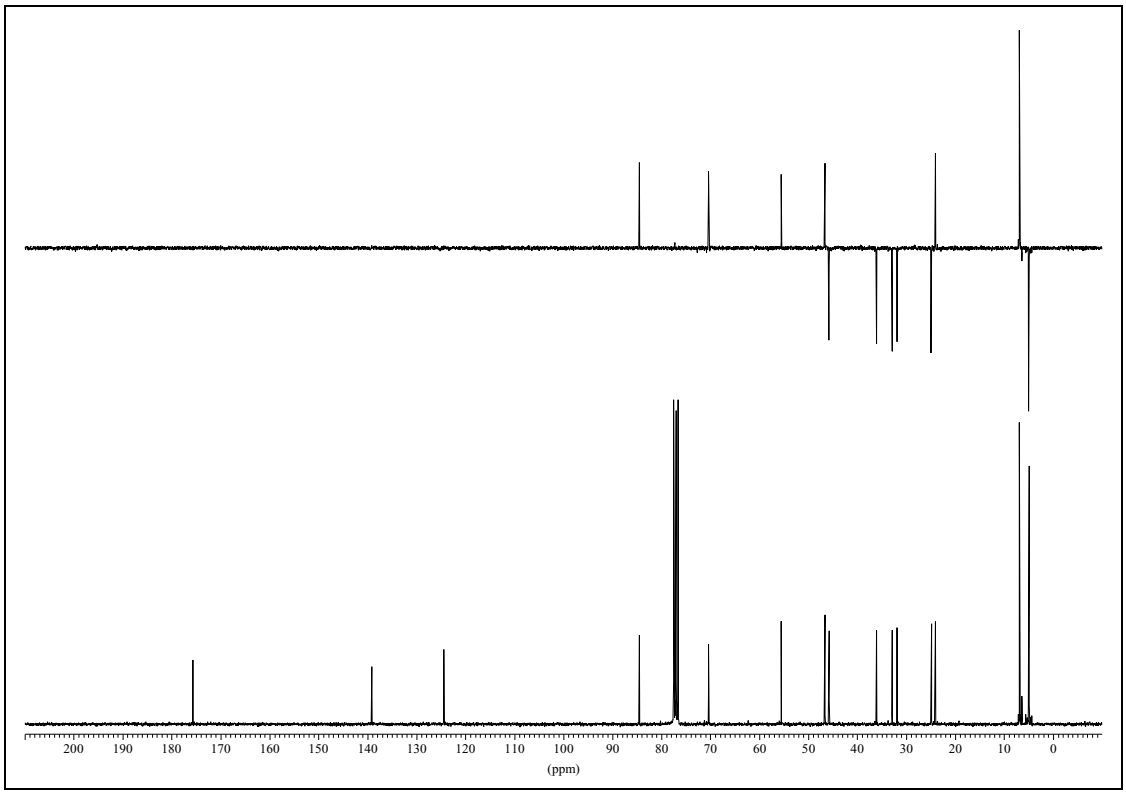
(1'*S/R*,2''*S*,4*S*,5*R*)-5-(2''-Methylencyclopentyl)-4-(3'-methyl-1'-triethylsilanyloxybut-3'-enyl)-dihydrofuran-2-on (141, *dv* (1'*S*/1'*R*) = 70:30)



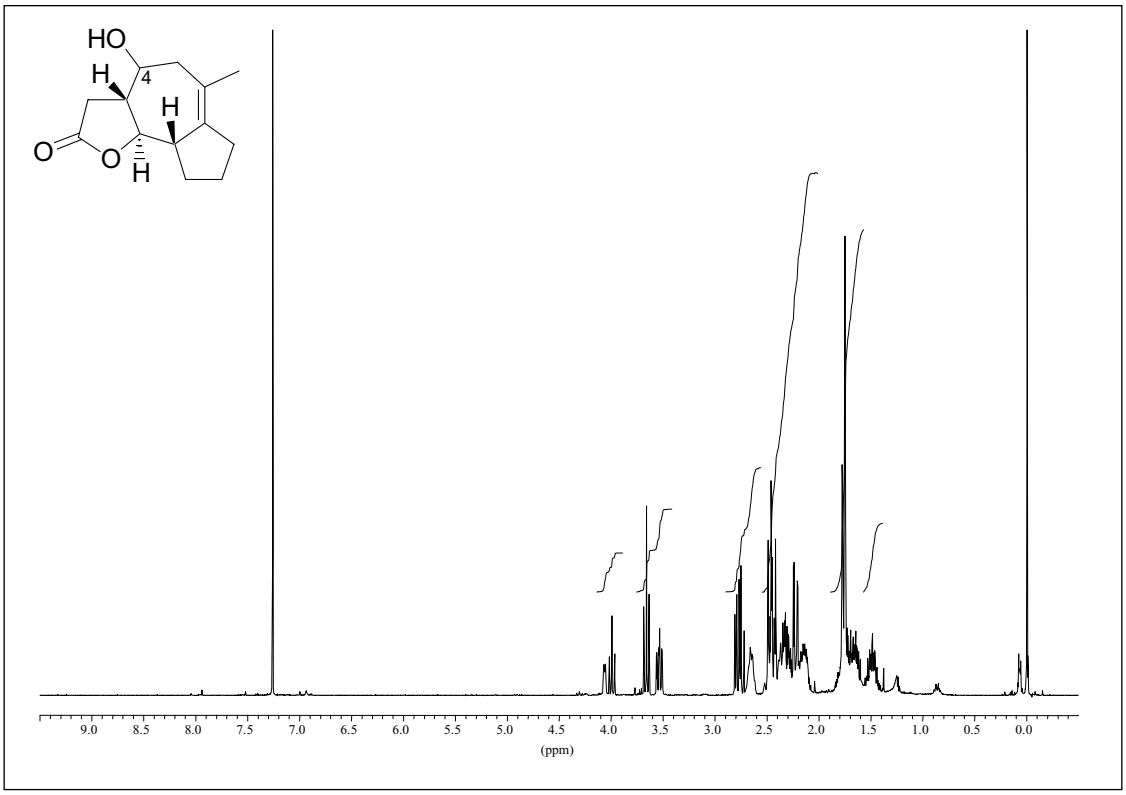


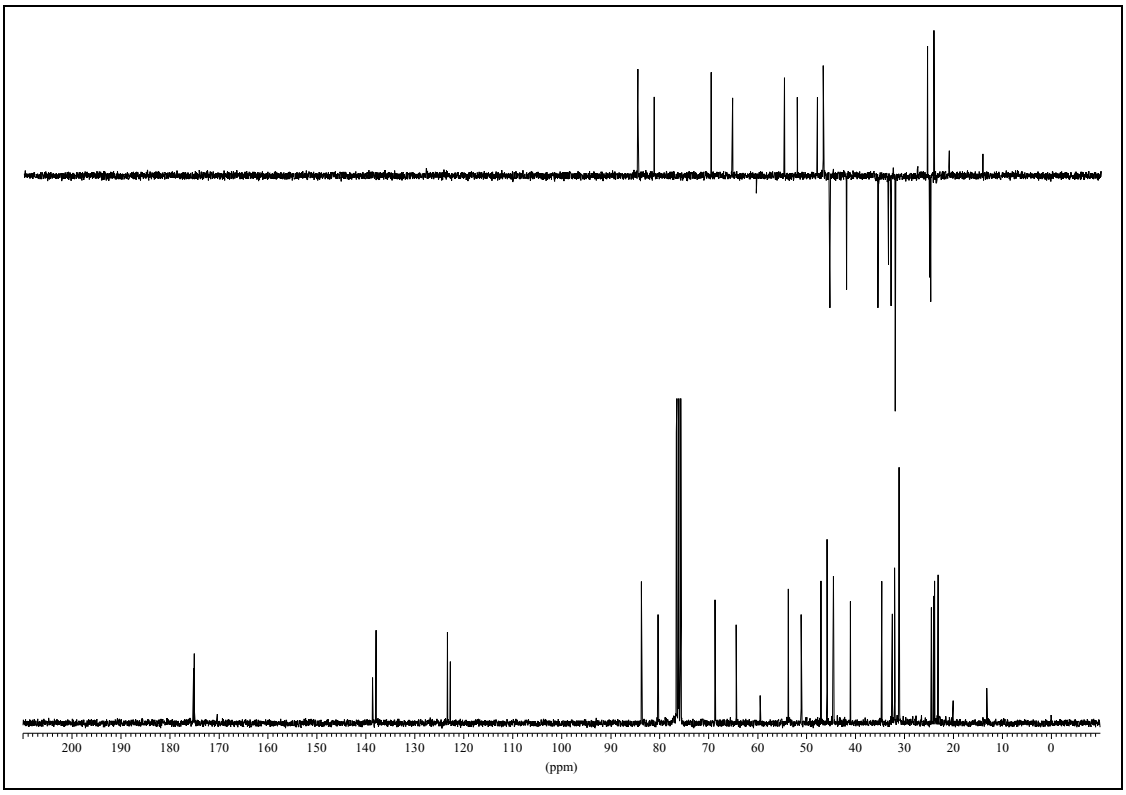
(3a*S*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-6-Methyl-4-triethylsilanyloxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (143)



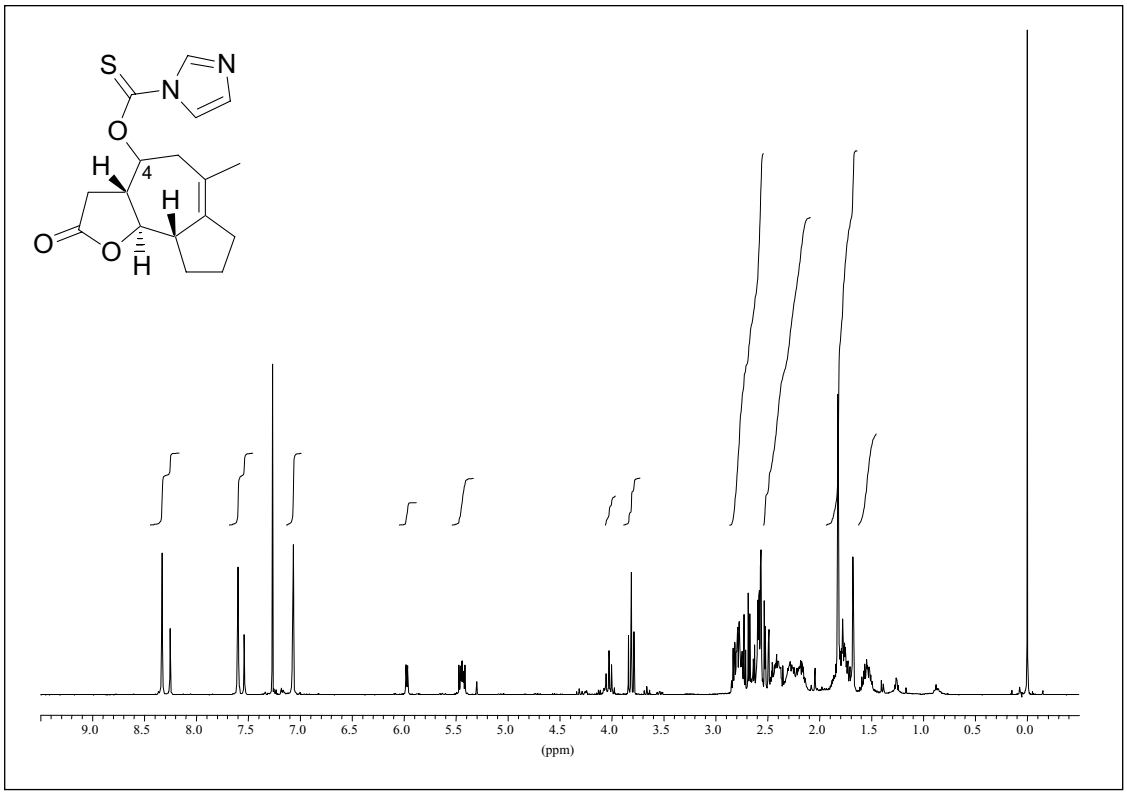


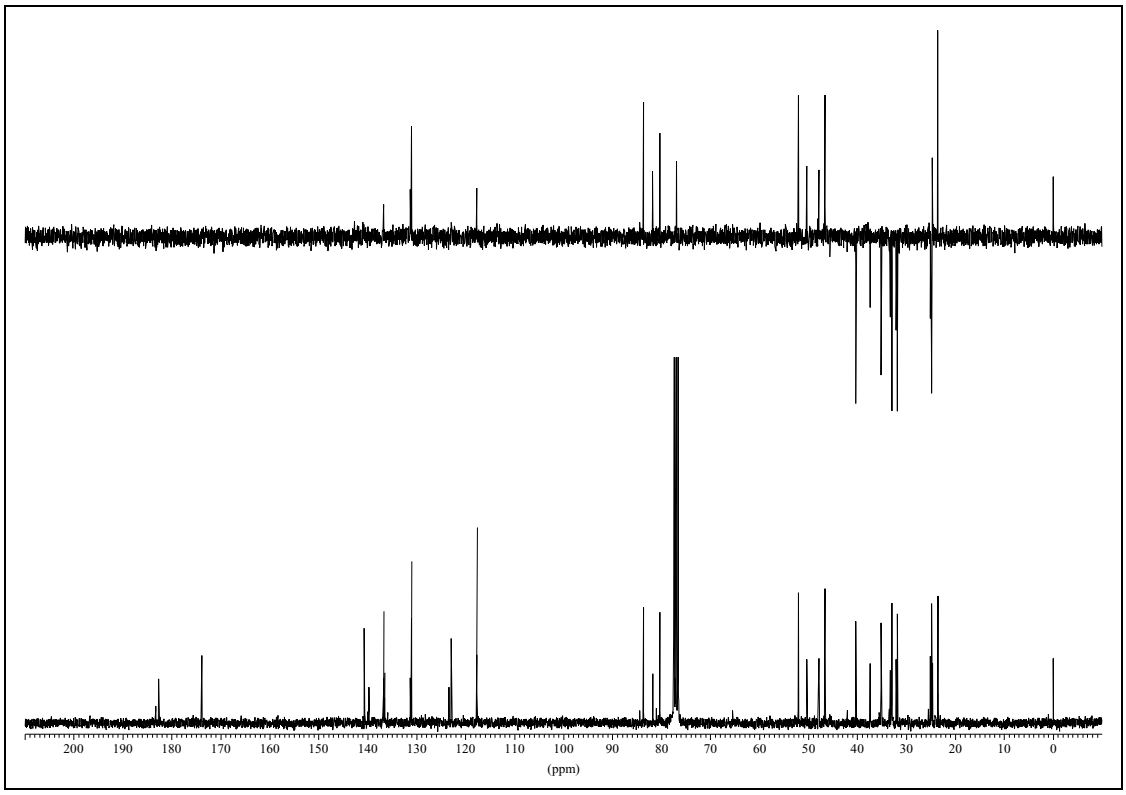
(3a*R*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-6-methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (22, *dv* (4*S*/4*R*) = 71:29)



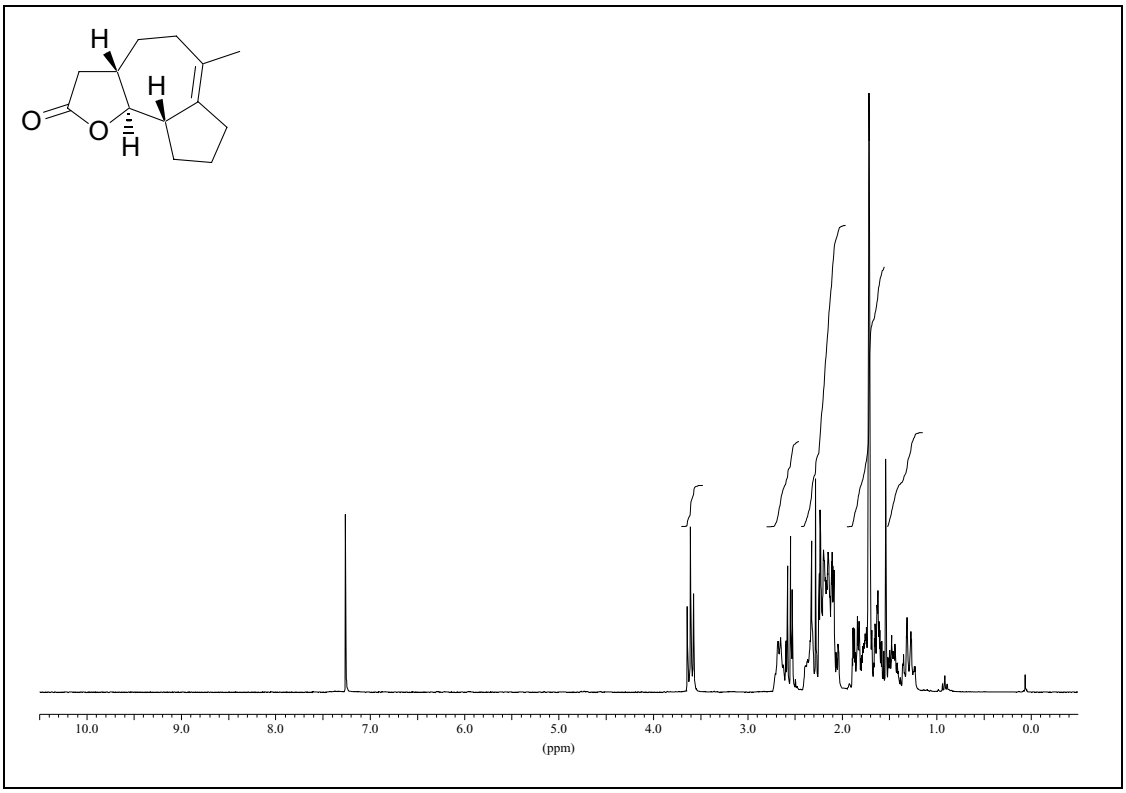


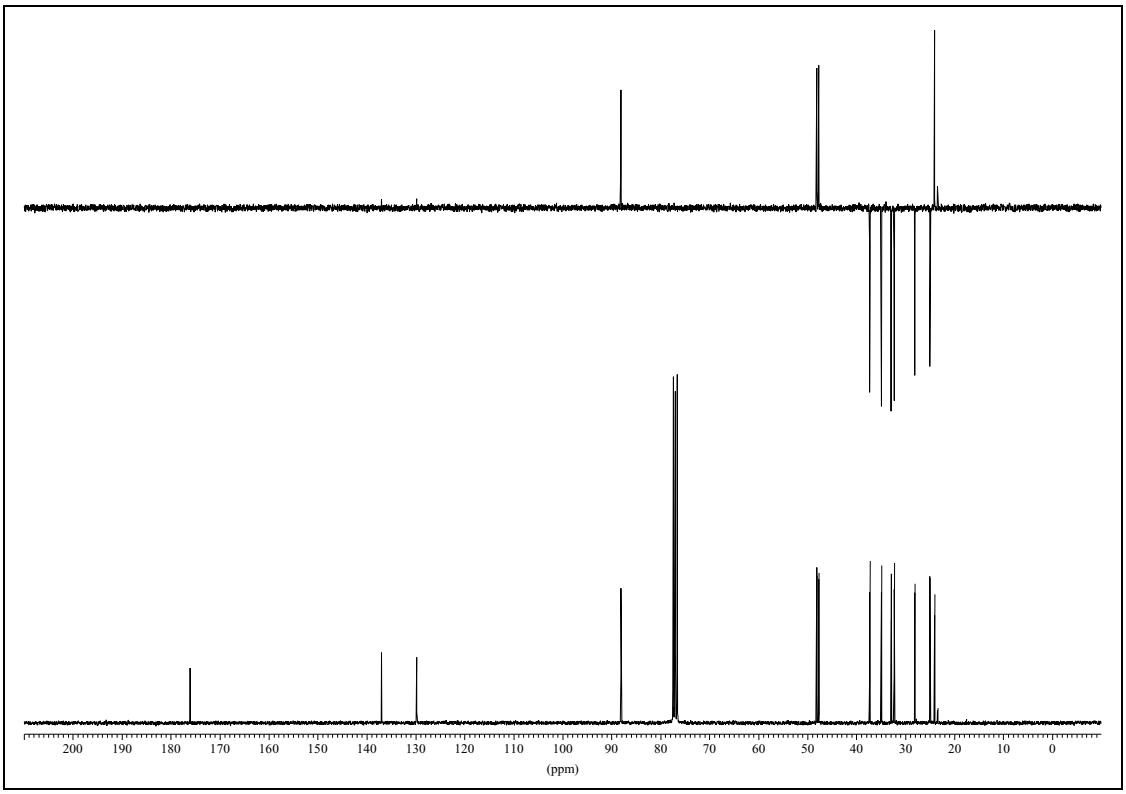
(3a*R*,4*S*/*R*,9a*S*,9b*R*)-Imidazol-1-carbothionsäure-*O*-(6-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a, 9b-decahydro-azuleno[4,5-b]furan-4-yl)ester (147, *dv* (4*S*/4*R*) = 71:29)



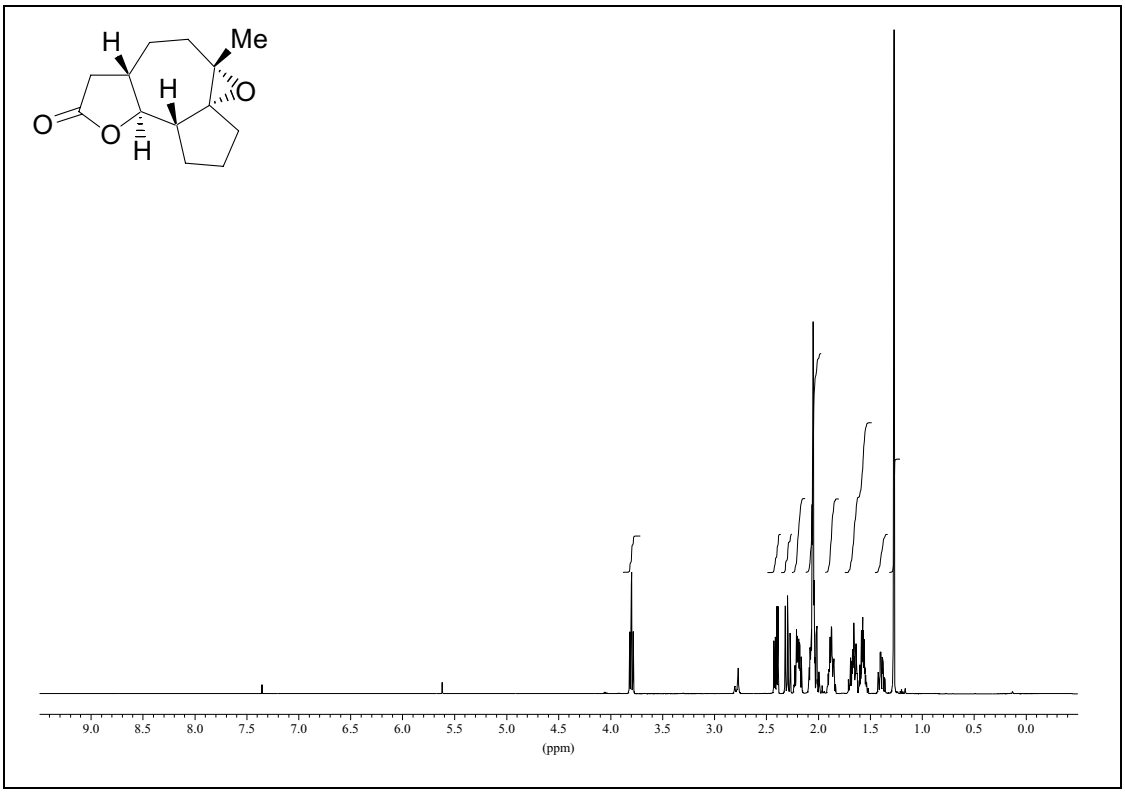


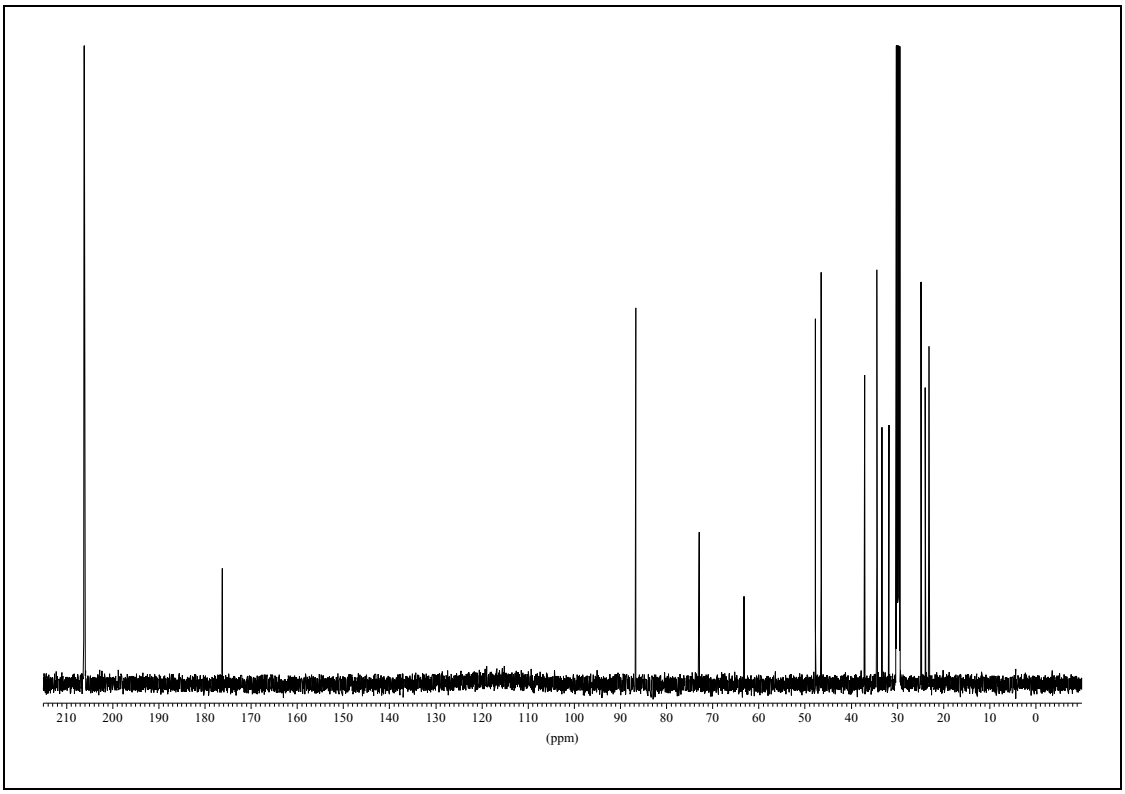
(3a*S*,9a*S*,9b*S*)-(+)-6-Methyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (148)



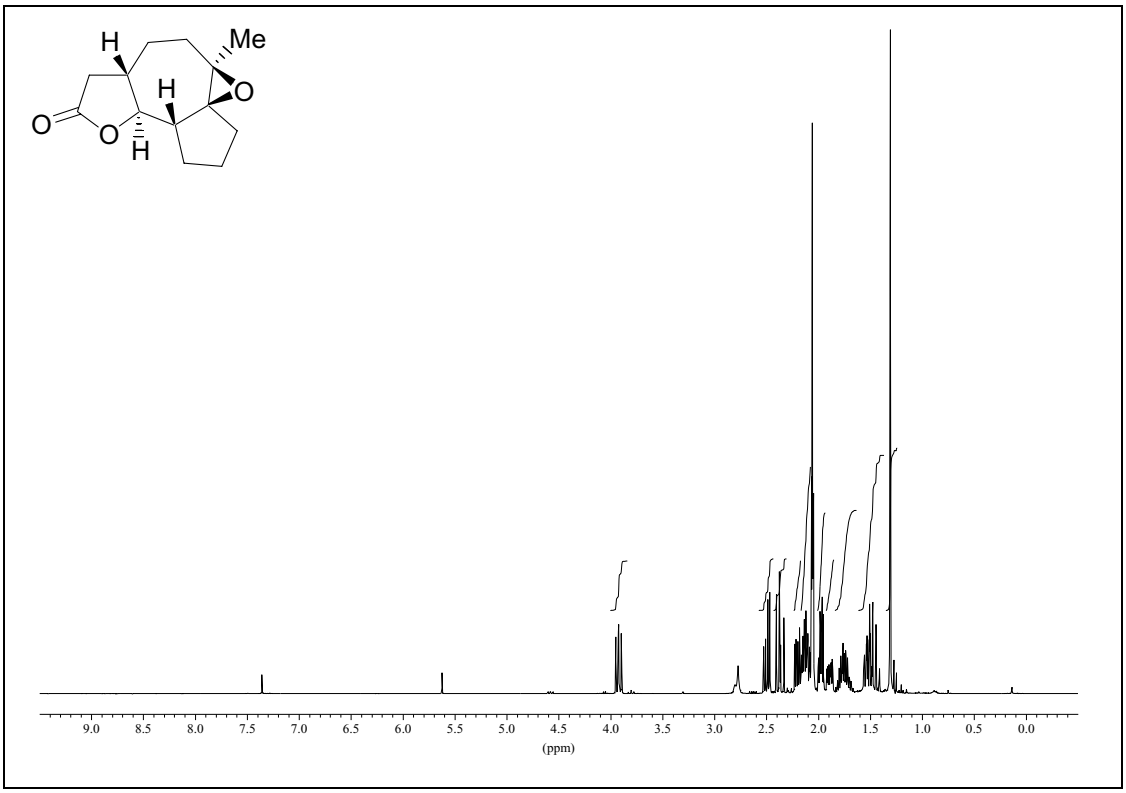


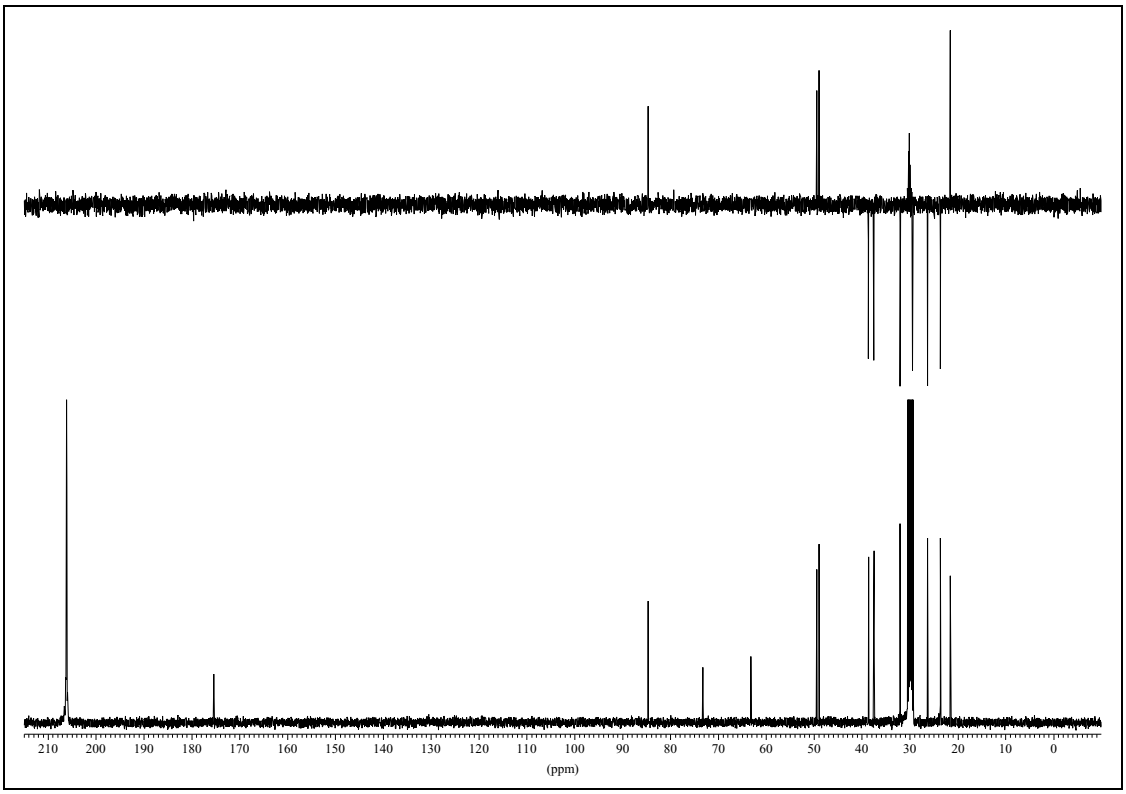
(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (149a, Aceton-d$_6$)



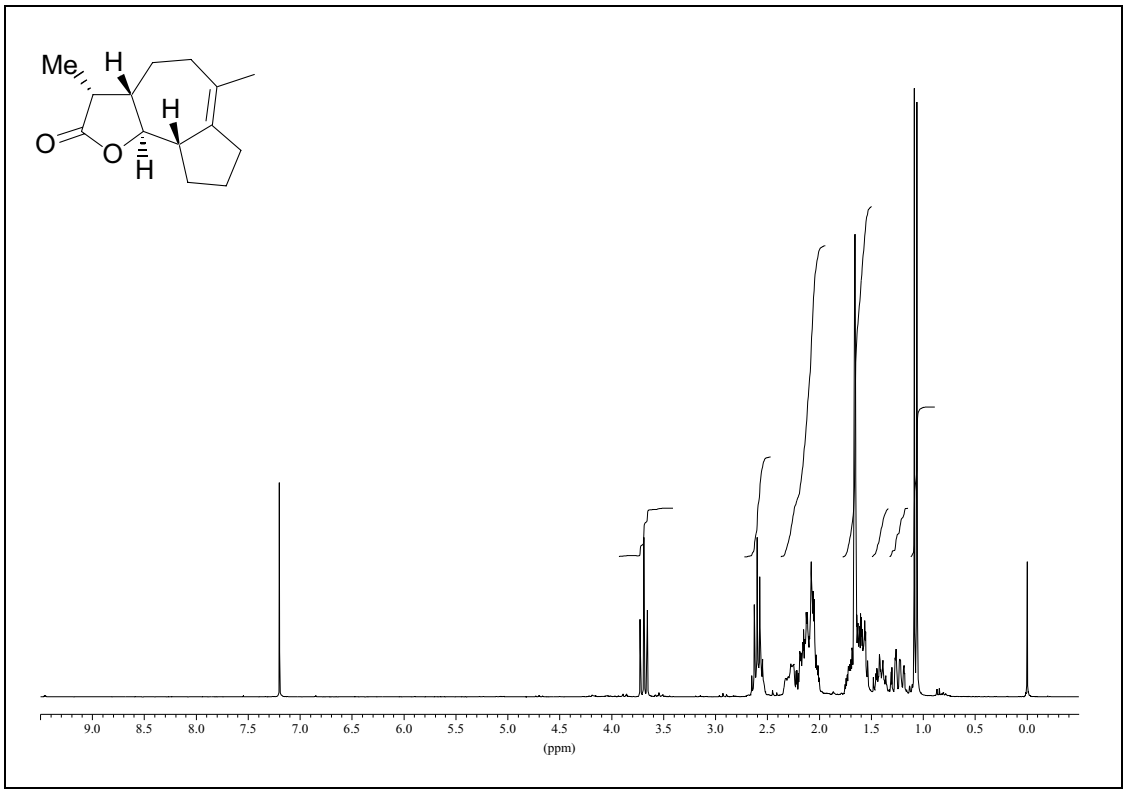


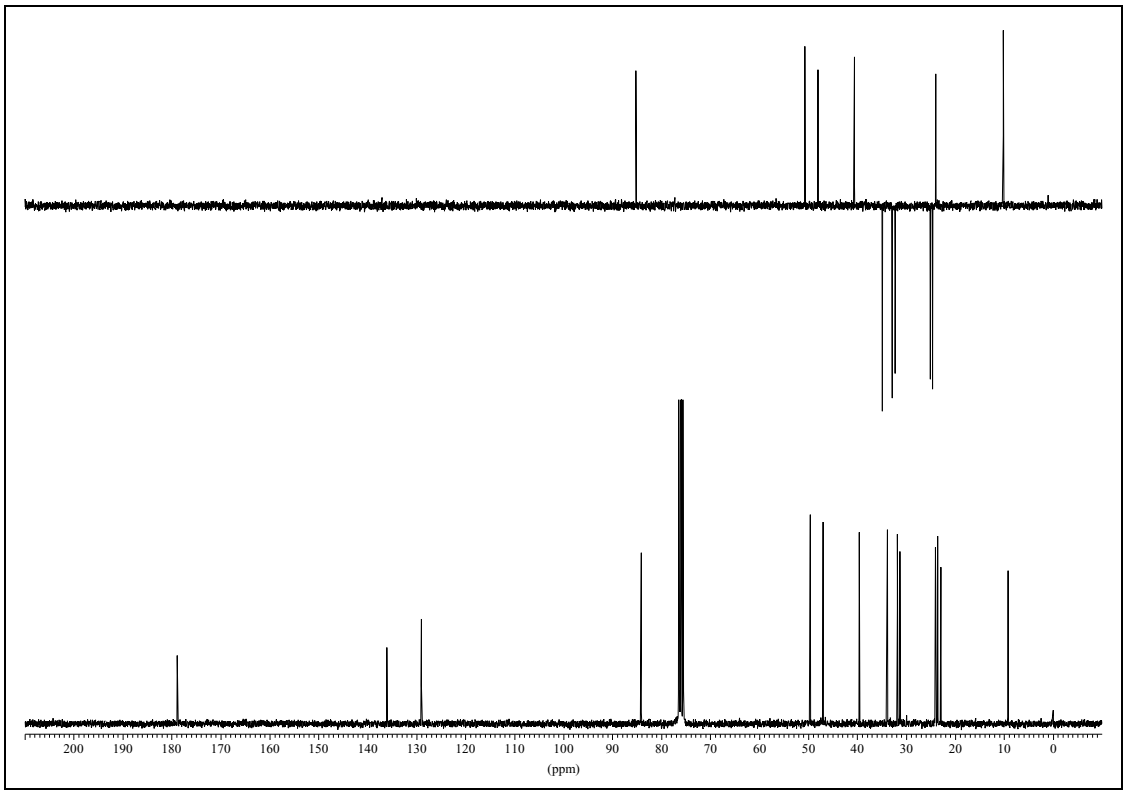
(3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (149b)



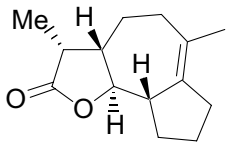


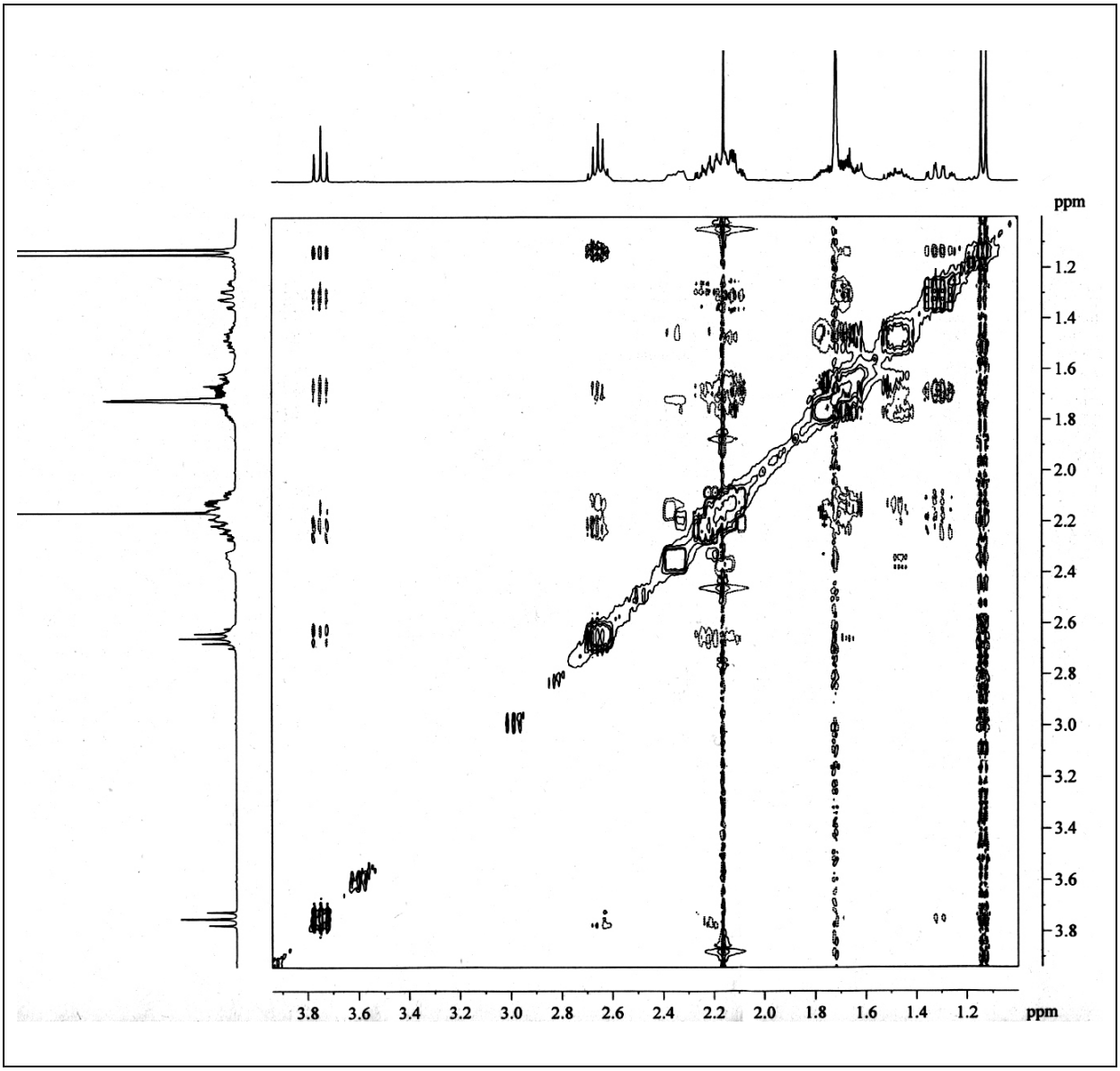
(3*R*,3a*S*,9a*S*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (153)



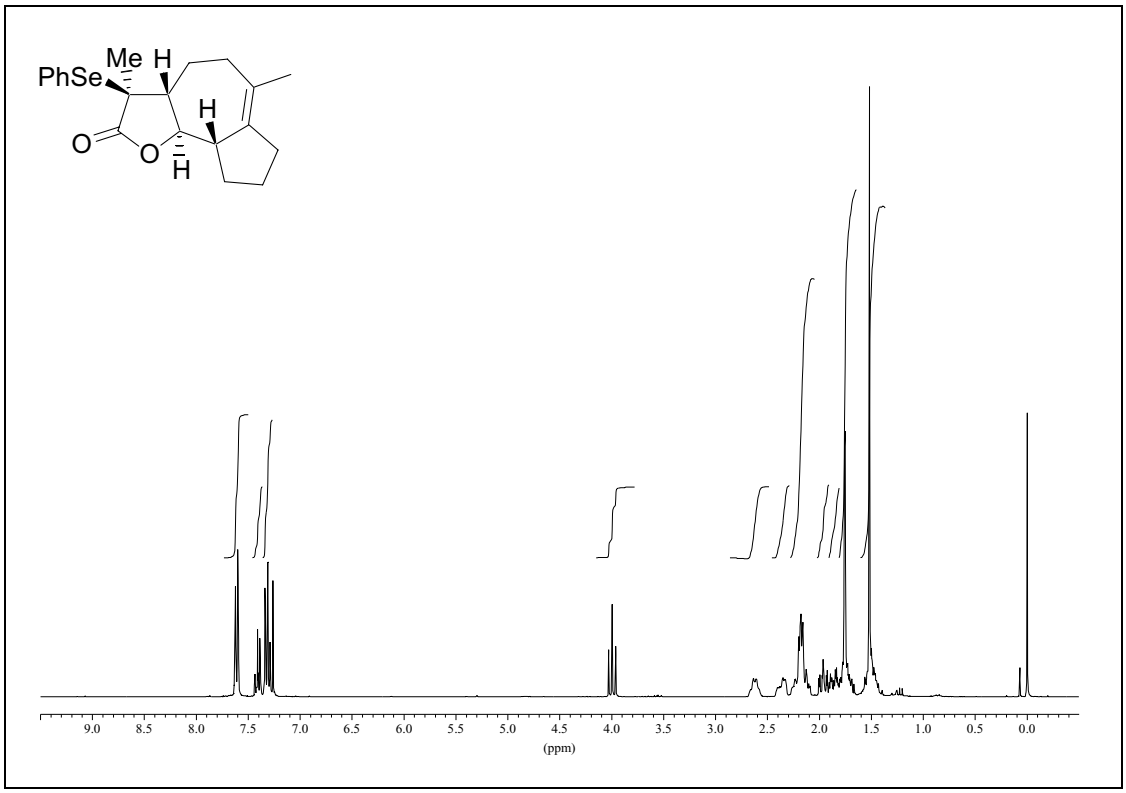


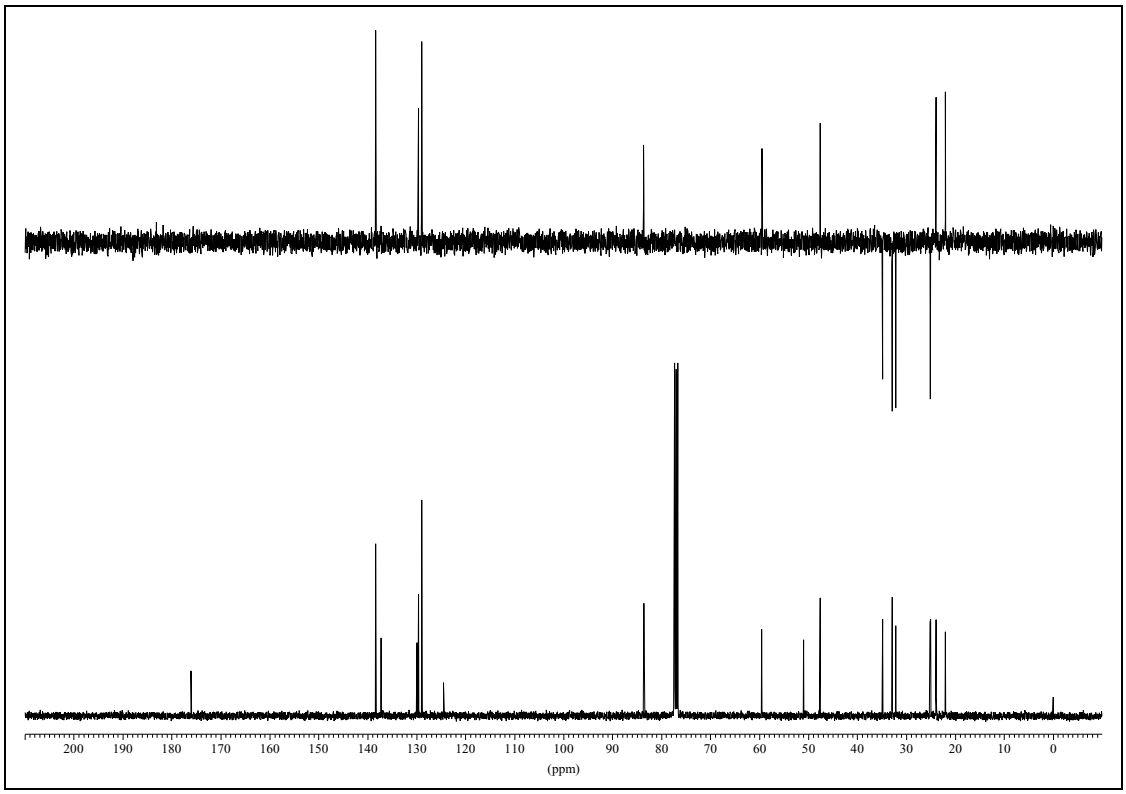
(3*R*,3a*S*,9a*S*,9b*S*)-3,6-Dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (153) NOESY



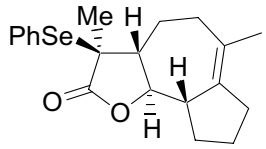


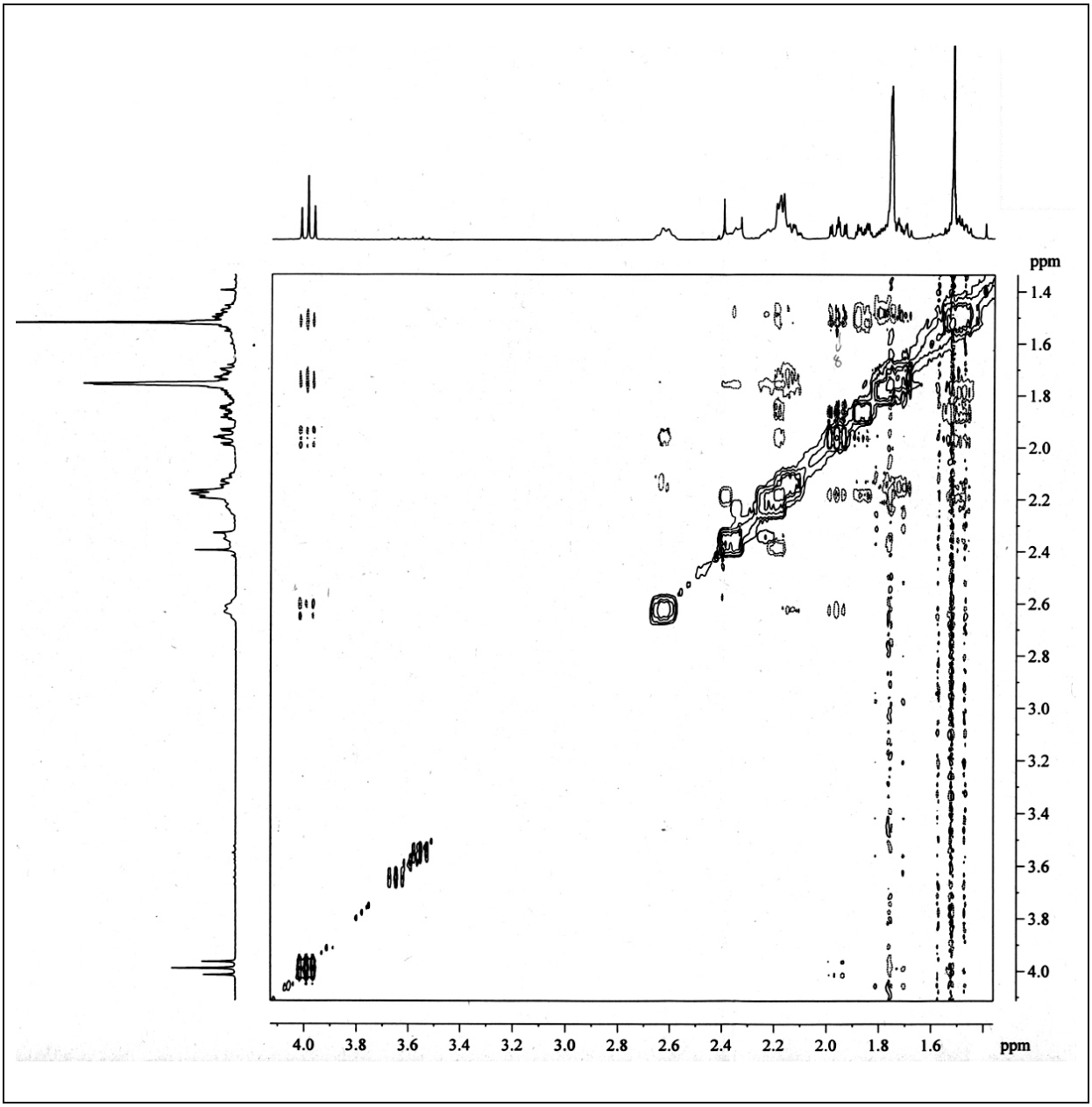
(3*S*,3a*R*,9a*S*,9b*R*)-3,6-Dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (154)



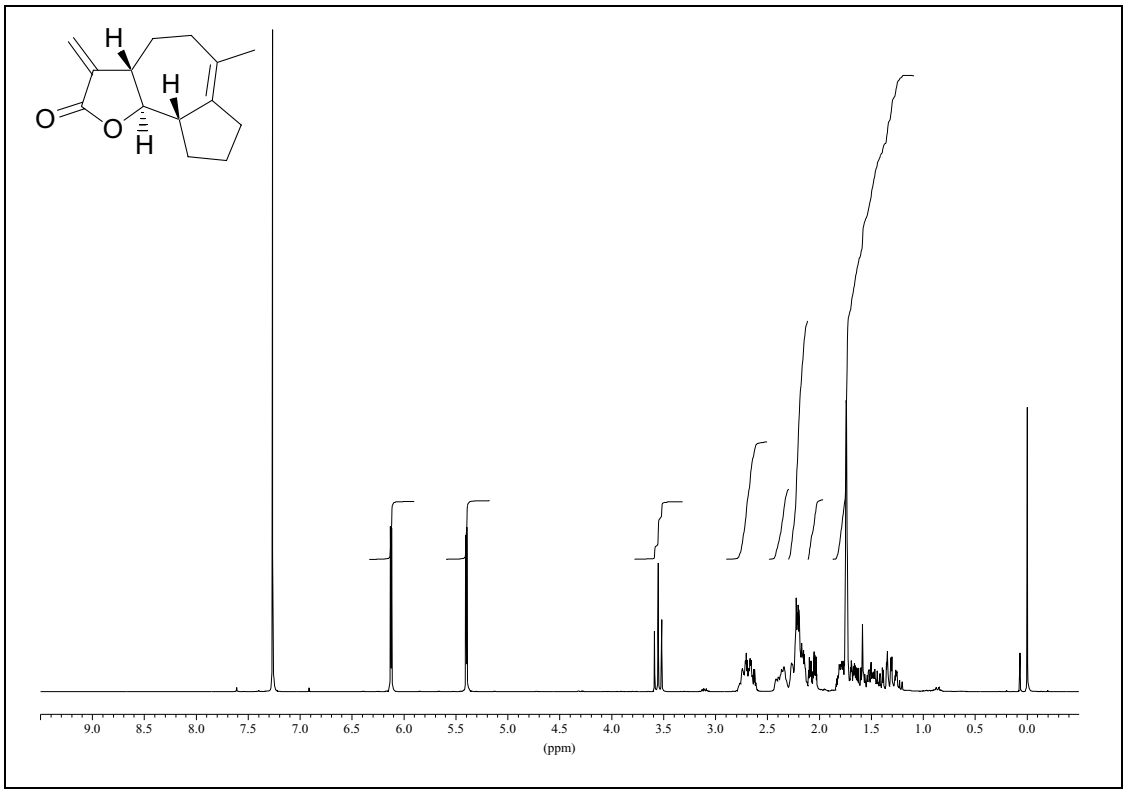


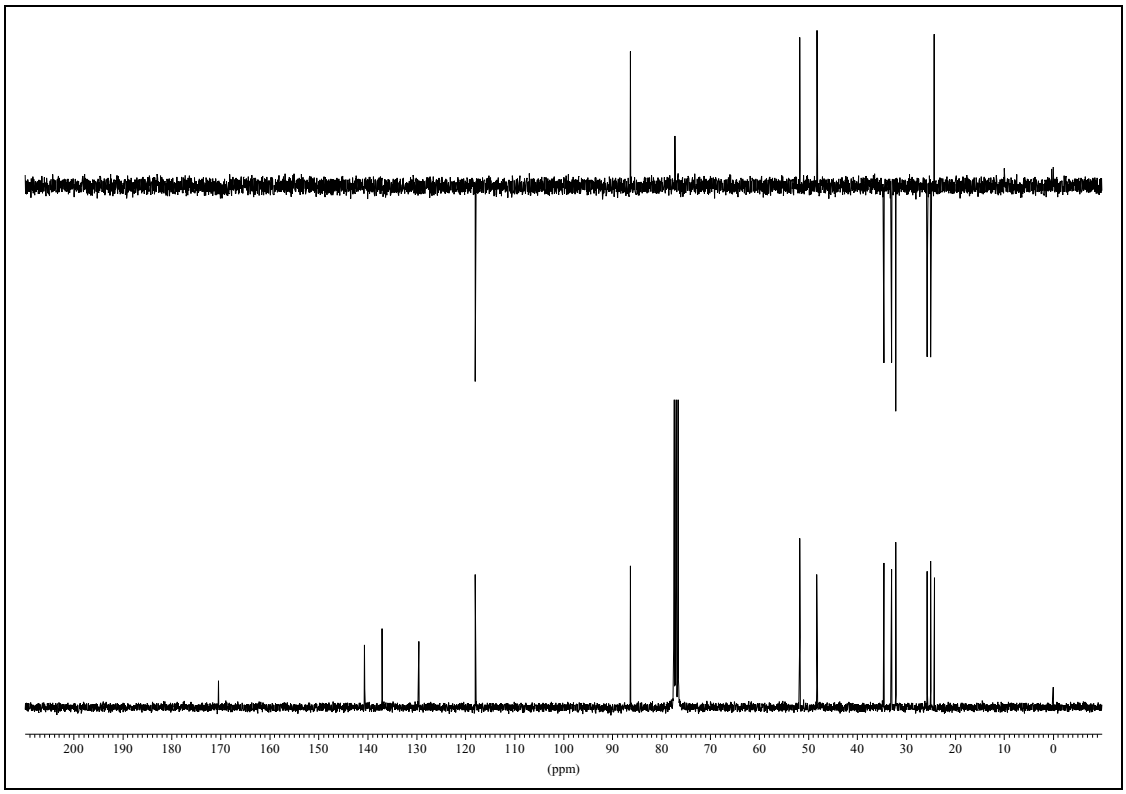
(3*S*,3a*R*,9a*S*,9b*R*)-3,6-Dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (154) NOESY



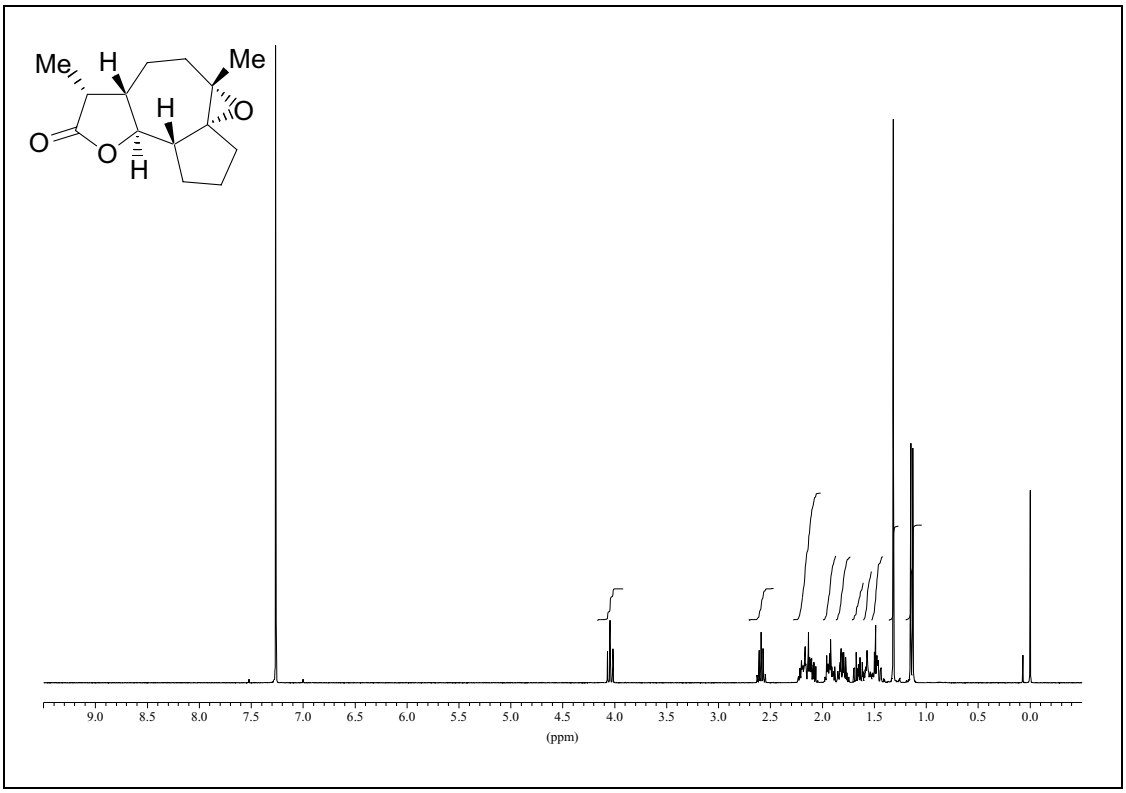


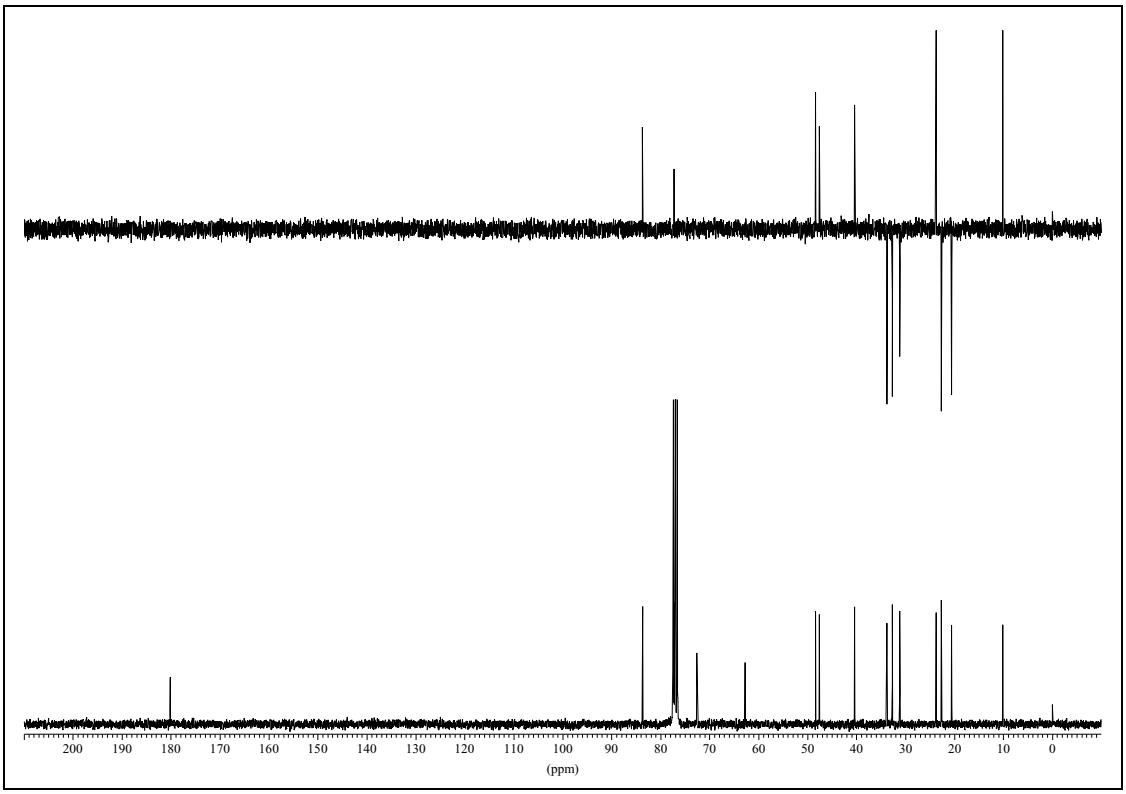
(3a*S*,9a*S*,9b*R*)-(+)-6-Methyl-3-methylen-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b] furan-2-on (155)



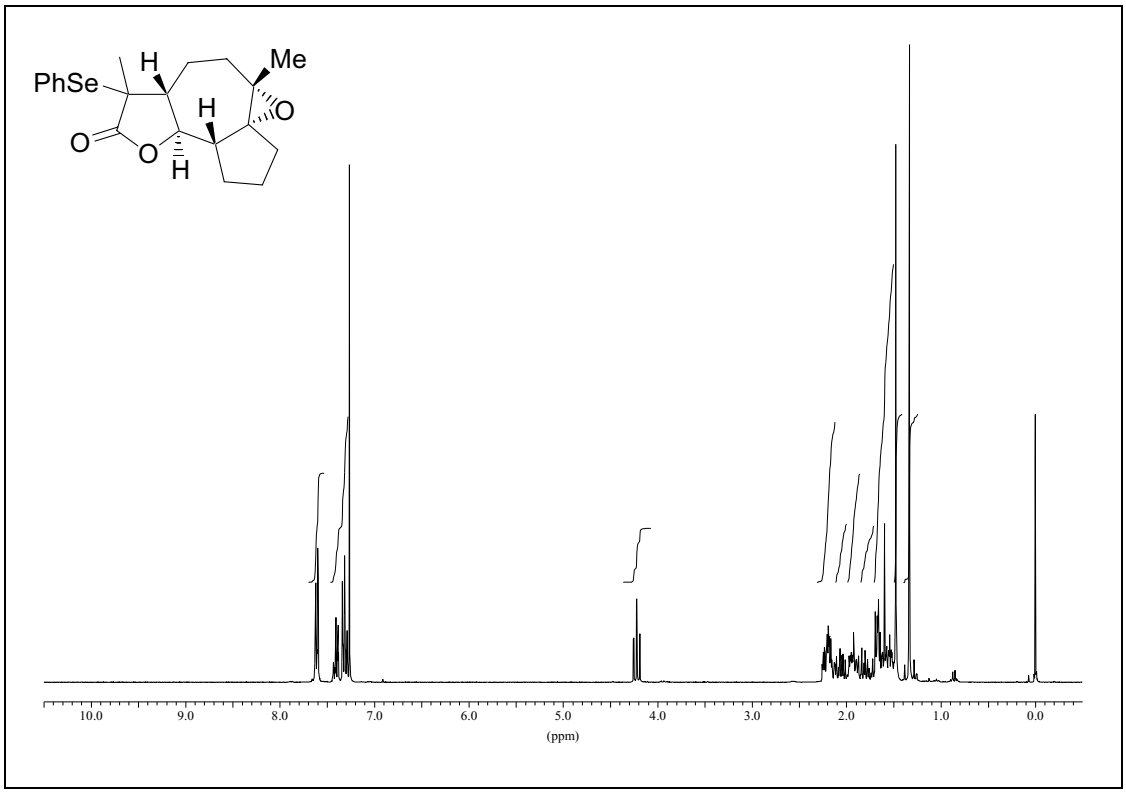


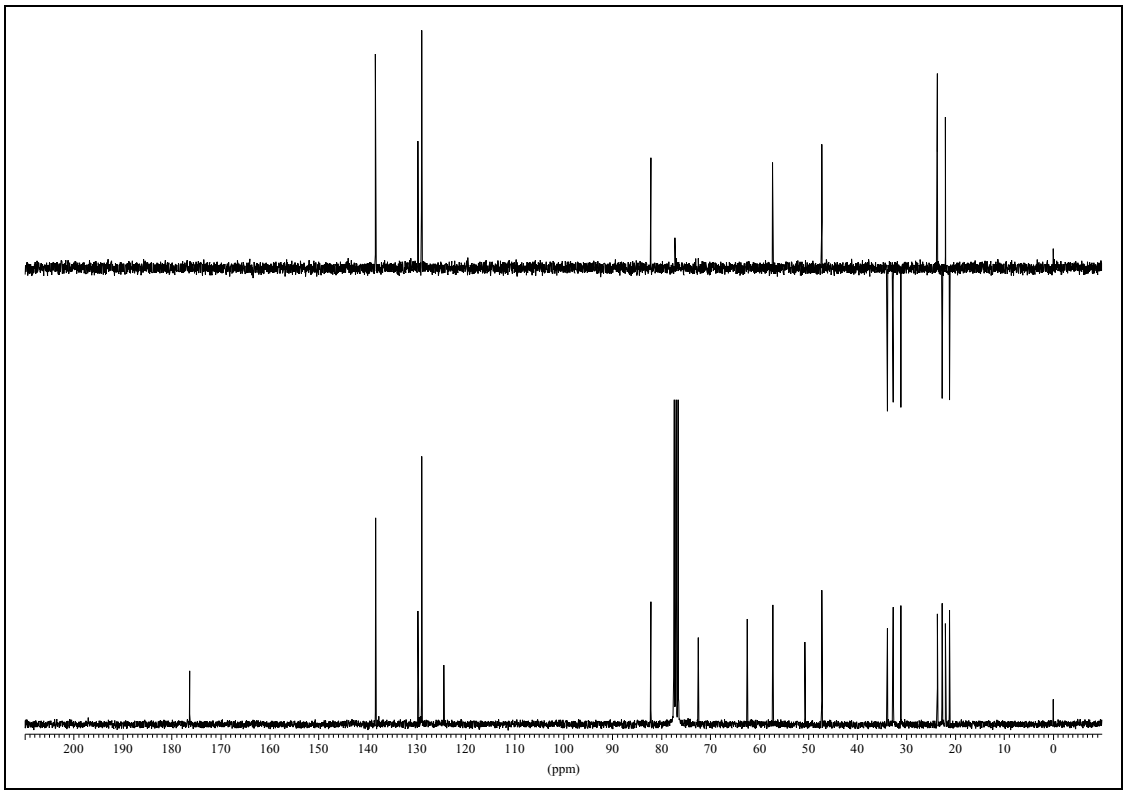
(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (156)



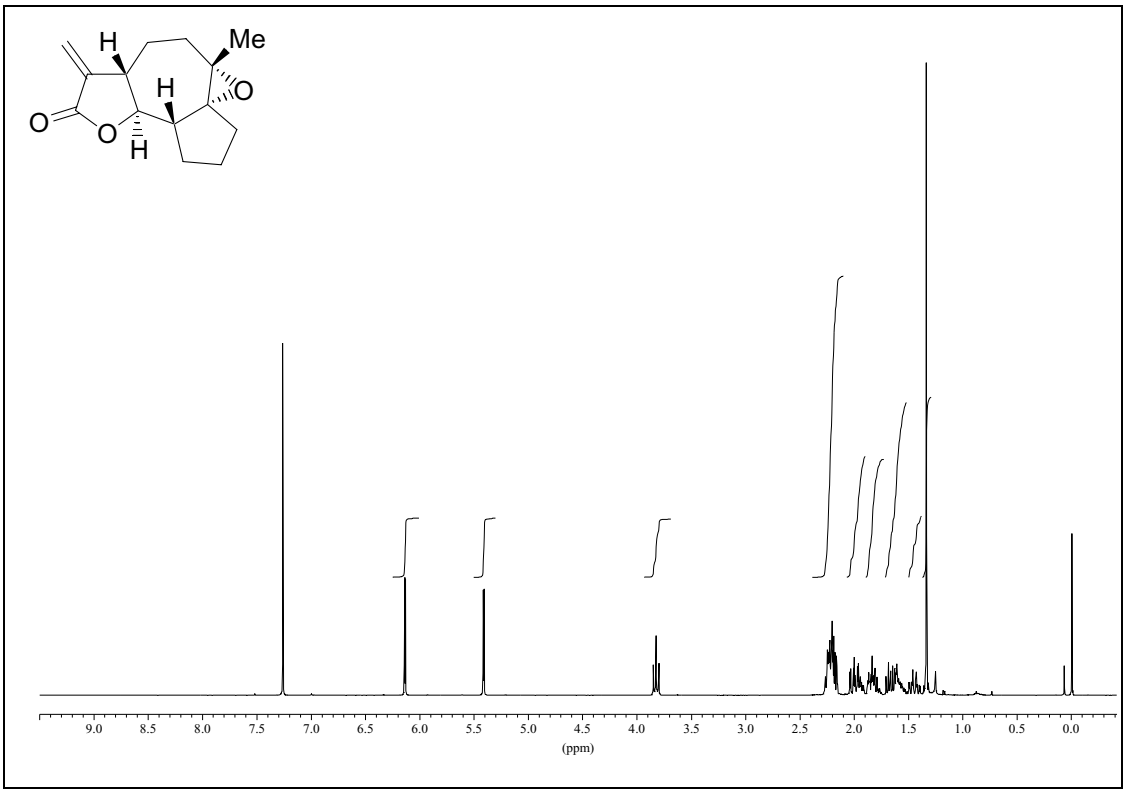


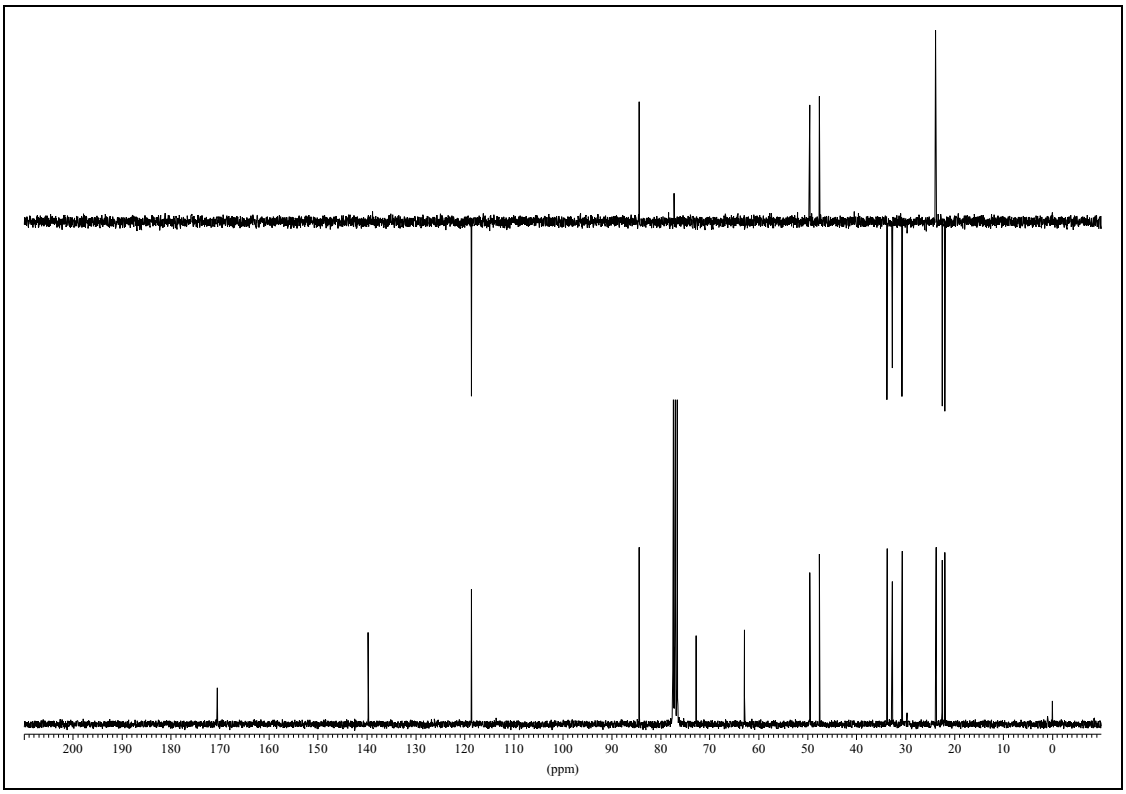
(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-6,6a-Epoxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyldecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on (157)



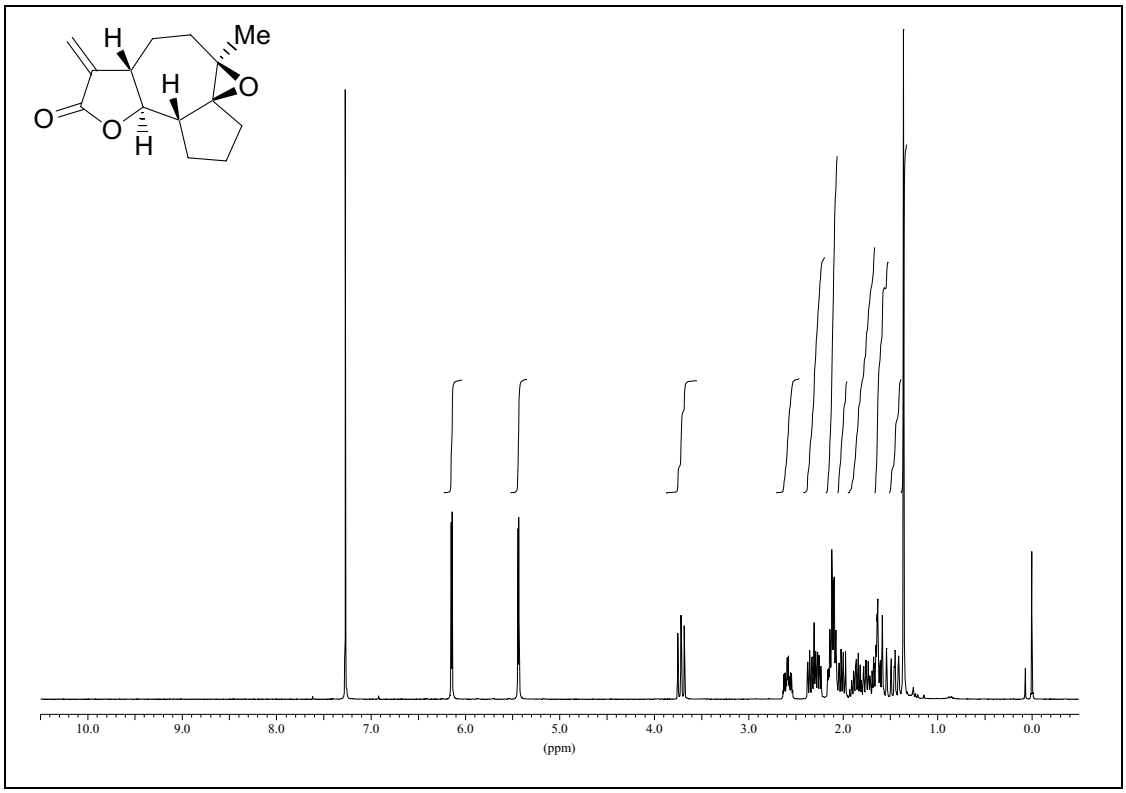


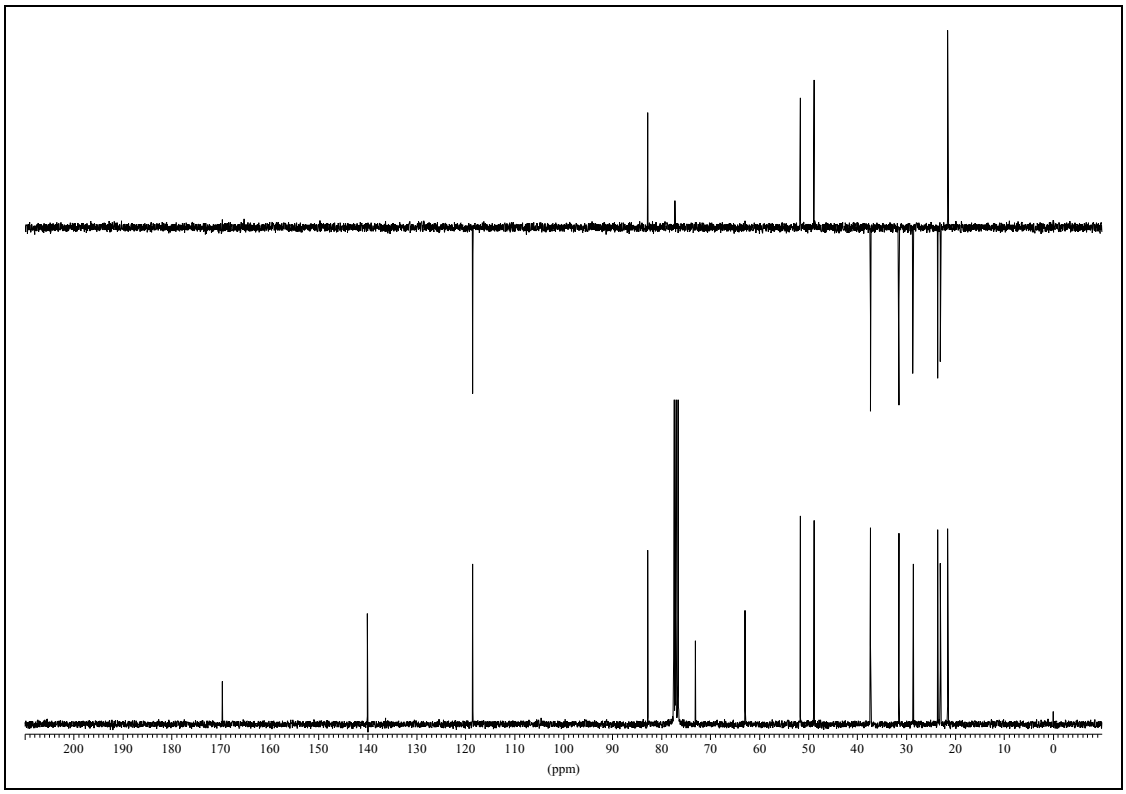
(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyl-3-methylendecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on (21)



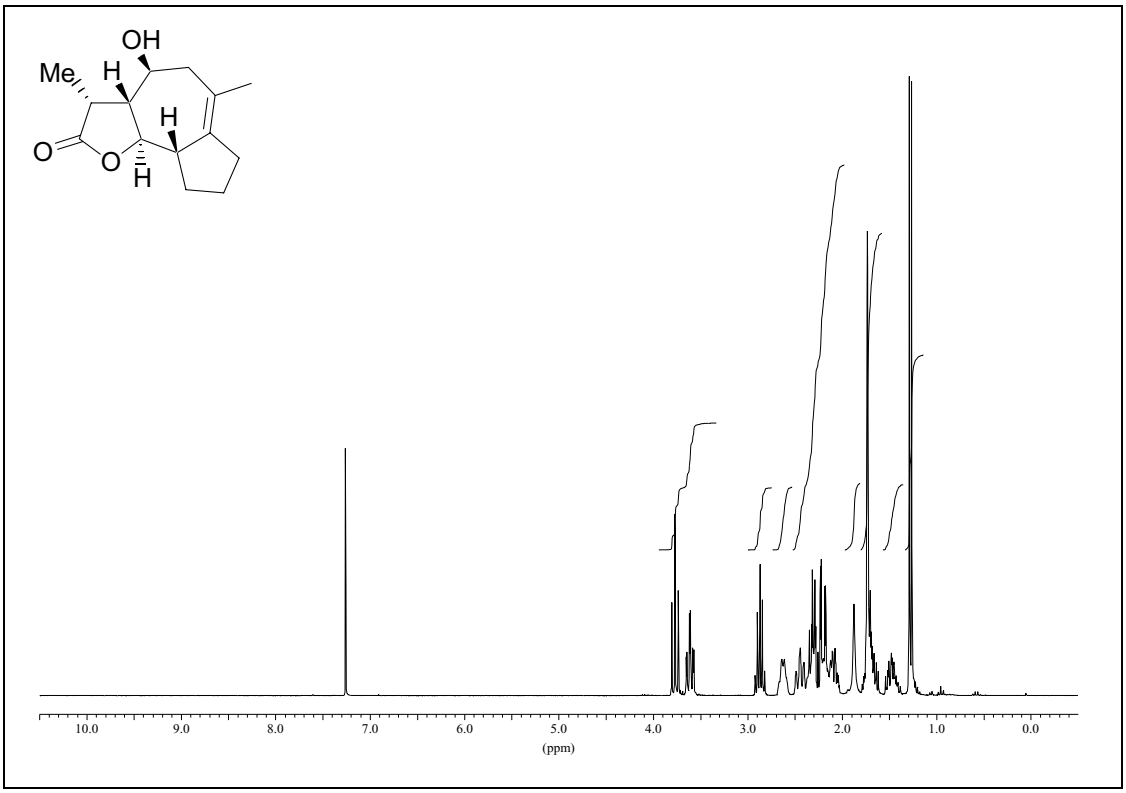


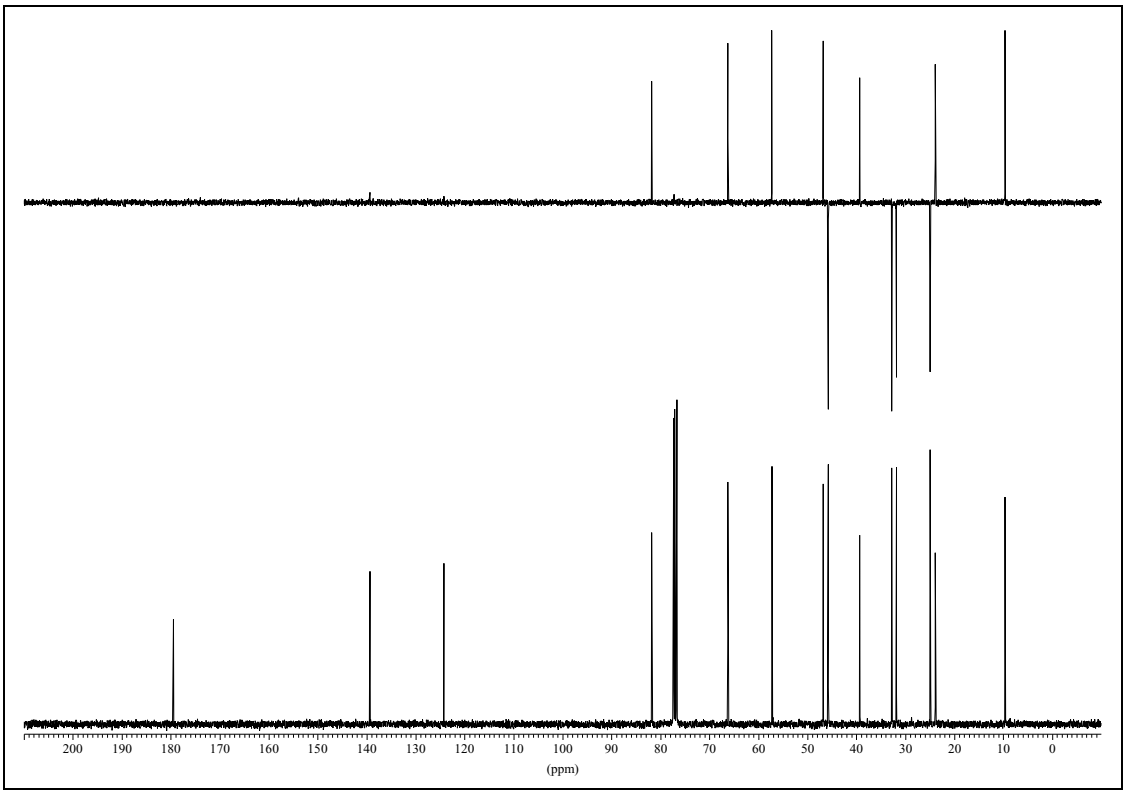
(3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyl-3-methylendecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on ((*epi*)-21)



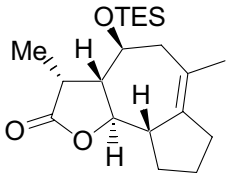


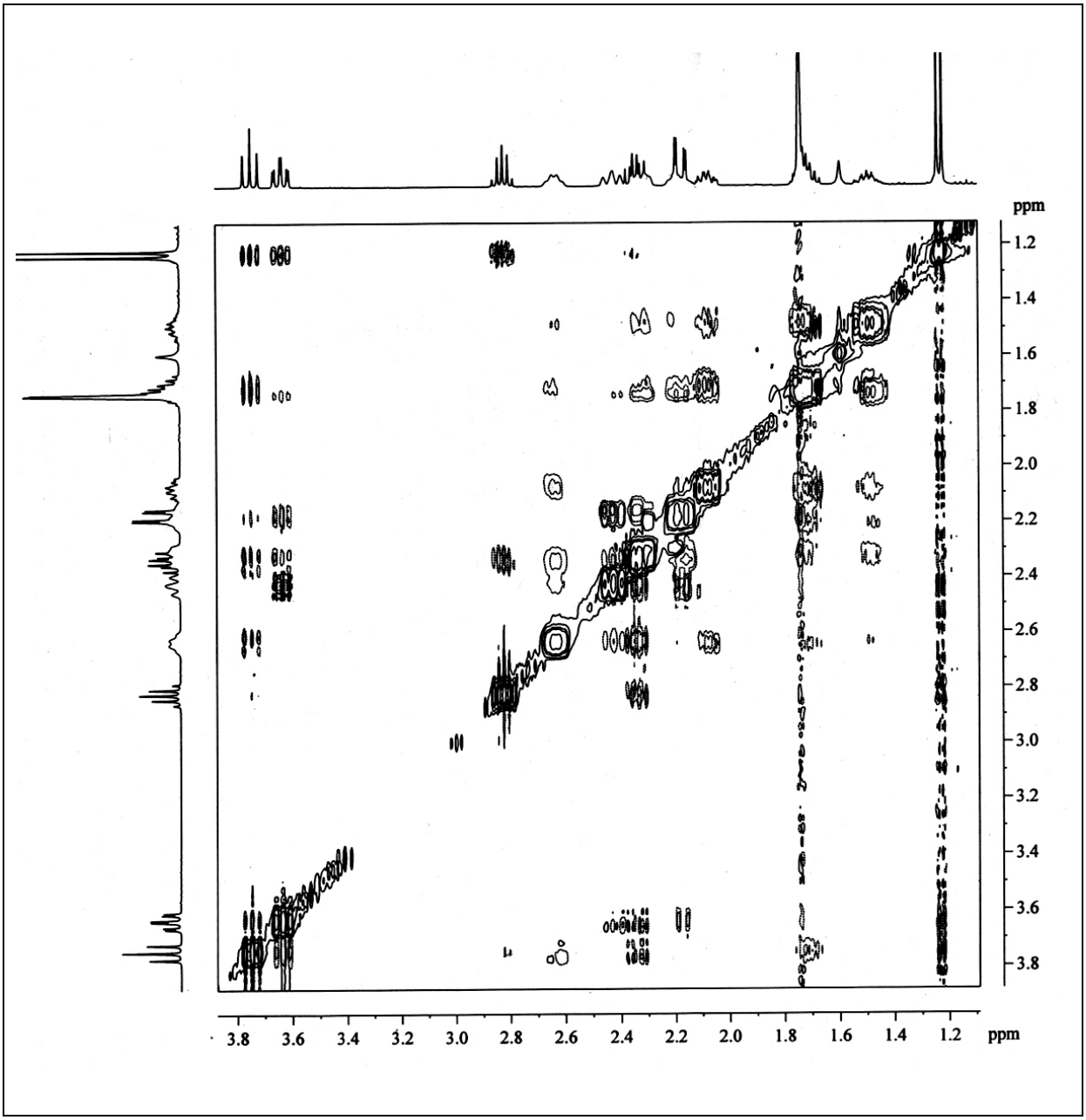
(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno [4,5-b]furan-2-on (158)



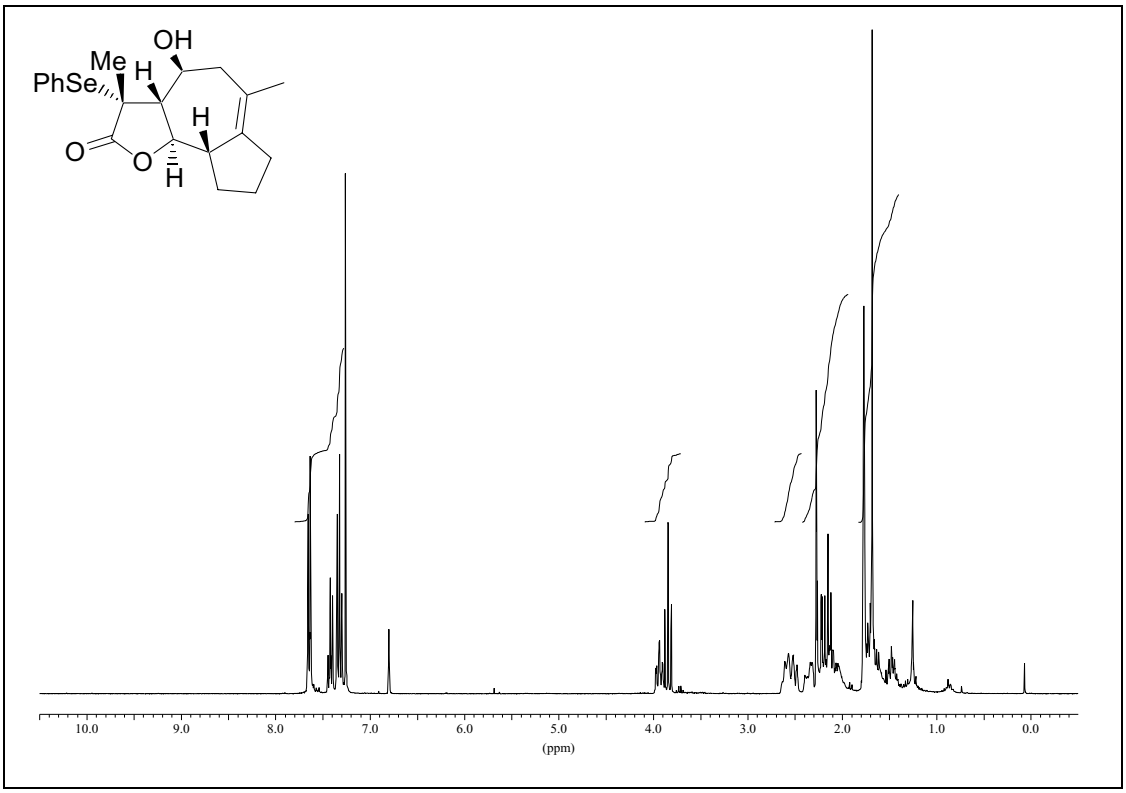


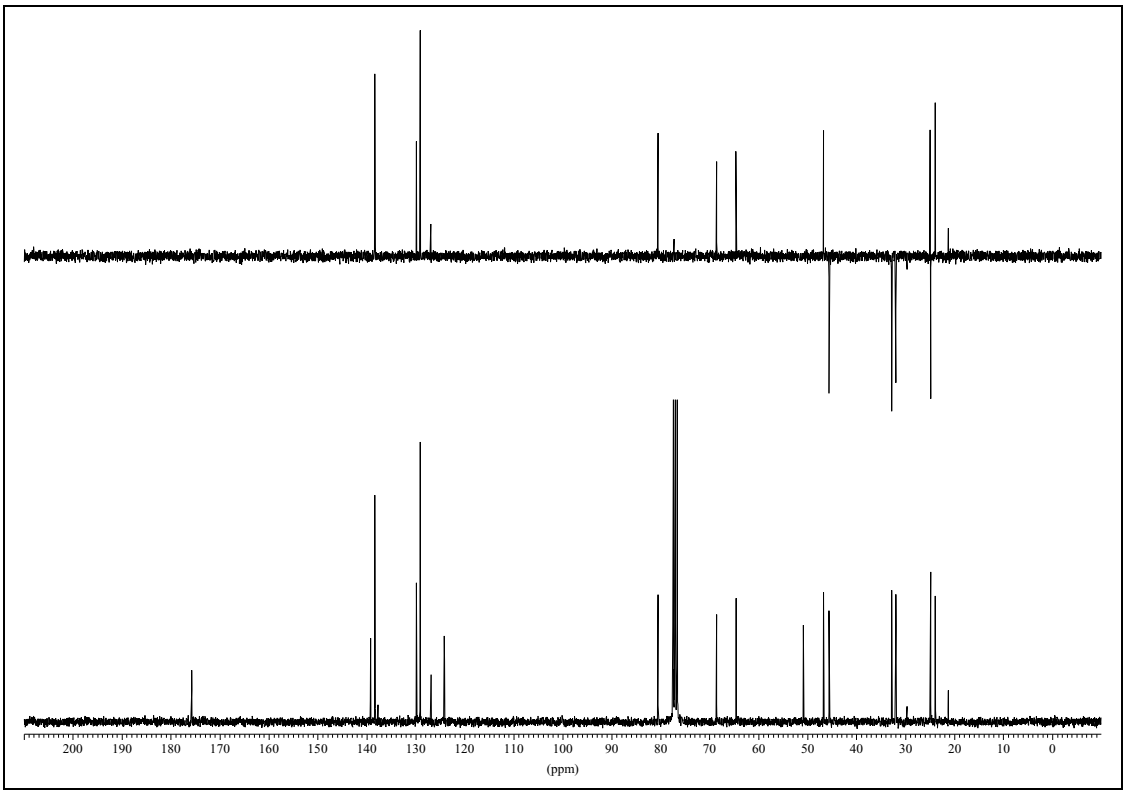
(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-3,6-Dimethyl-4-triethylsilanyloxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (158-TES) NOESY



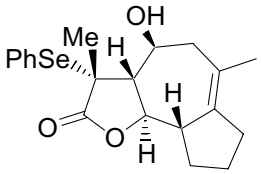


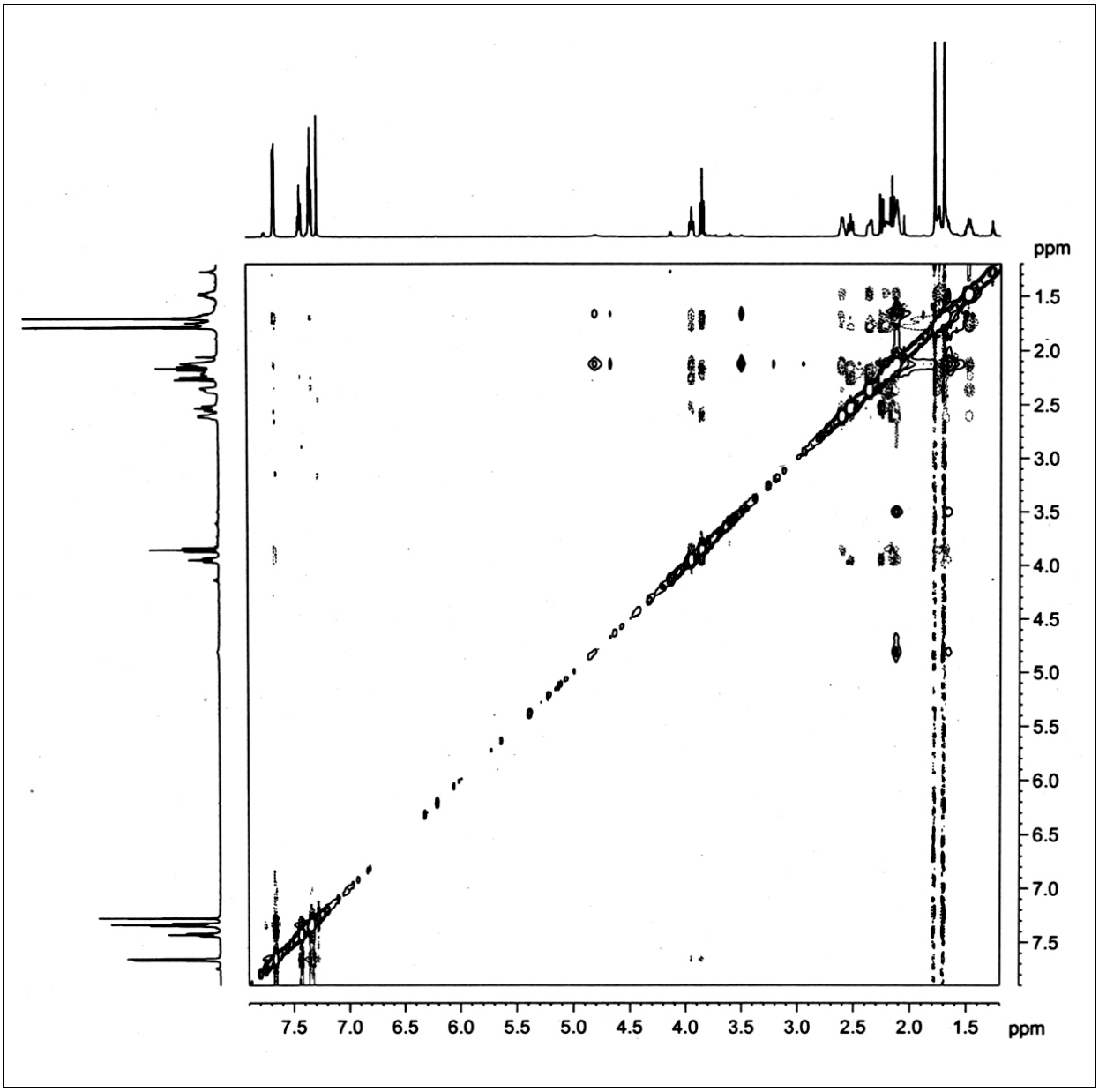
(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (159)



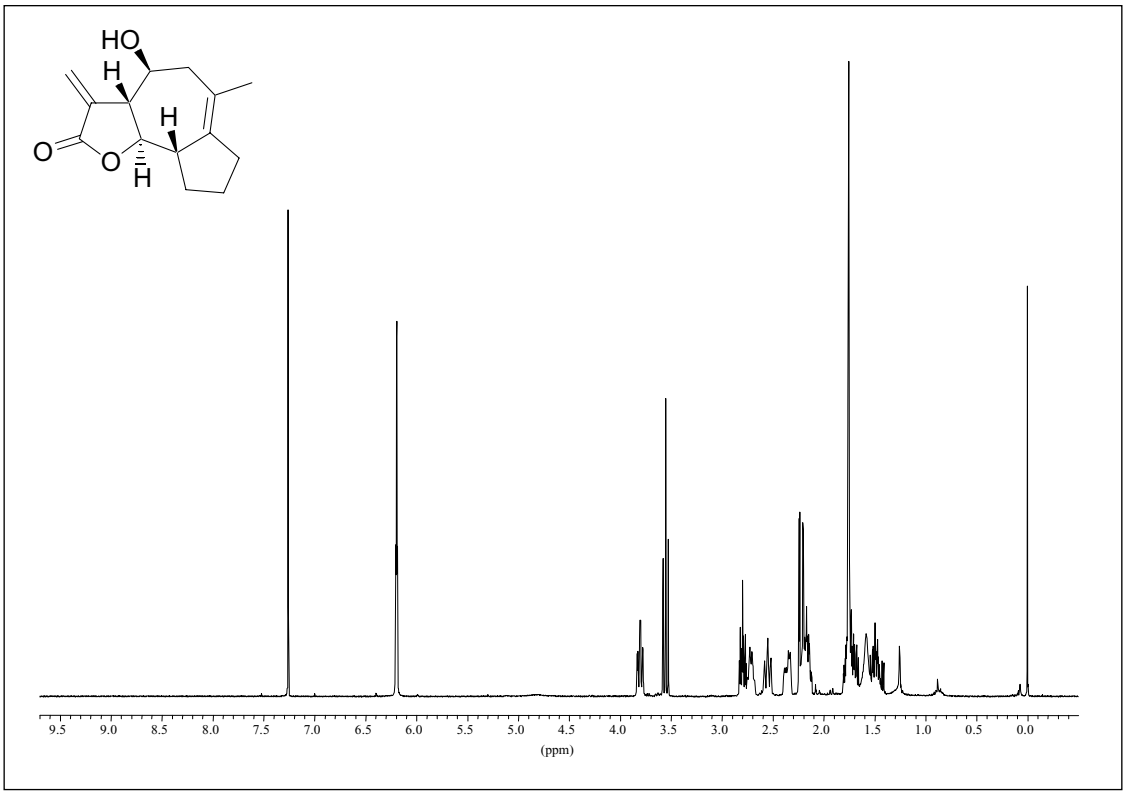


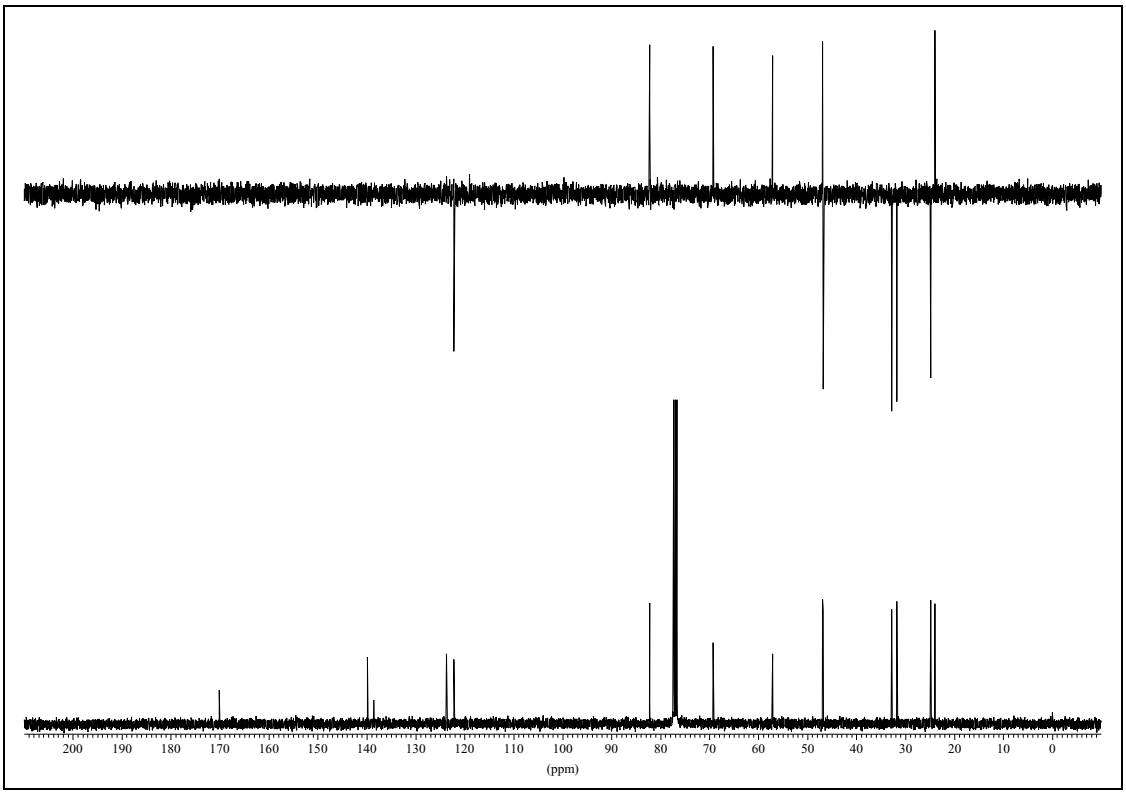
(3*R*,3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-4-Hydroxy-3,6-dimethyl-3-phenylselanyl-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (159) NOESY





(3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(+)-4-Hydroxy-6-methyl-3-methylen-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on (25)





G. Röntgenographische Daten

Die röntgenographischen Daten folgender Verbindungen können beim Cambridge Crystallographic Data Centre eingesehen werden (www.ccdc.cam.ac.uk).

(1*R*,5*R*,6*R*)-(+)-2-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarbonsäure-6-ethylester-3-methylester (**44**):
CCDC 240620

(3a*S*,4*S*,8a*R*,8b*S*)-(–)-4-Hydroxy-3,3a,4,5,7,8,8a,8b-octahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on ((*ent*)-**26a**):
CCDC 218907

(3a*R*,4*S*,4a*R*,8a*S*)-(–)-4-Hydroxy-3,3a,4,4a,5,6,8,8a-octahydro-1-oxa-*s*-indacen-2-on ((*ent*)-**104a**):
CCDC 240626

(3a*R*,4*S*,4a*R*,9a*S*)-(–)-4-Hydroxy-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydro-3H-naphtho[2,3-b]furan-2-on ((*ent*)-**104b**):
CCDC 240627

3a*S*,5a*S*/*R*,6*R*/*S*,8a*R*,8b*S*)-5a,6-Epoxy-decahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (**152**):
CCDC 240625

(3a*R*,4*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-4-(2'-Oxopropyl)-decahydro-1-oxa-*as*-indacen-2-on (**146**):
CCDC 240628

(3a*R*,4*S*,9a*S*,9b*R*)-(–)-4-Hydroxy-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-octahydro-3H-azuleno[4,5-b]furan-2-on ((*ent*)-**142**):

CCDC 217692

(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (**149a**):

CCDC 240622

(3a*S*,6*R*,6a*S*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyldecahydroazuleno[4,5-b]furan-2-on (**149b**):

CCDC 240623

(3a*S*,6*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-(+)-6,6a-Epoxy-6-methyl-3-methylendecahydroazuleno[4,5-b] furan-2-on (**21**):

CCDC 243670

Publikationen

1. Rakeshwar Bandichhor, Claudius Böhm, Bernd Nosse, Sebastian Sörgel, Oliver Reiser, „Asymmetric cyclopropanation of furans as key step in the synthesis of natural products and analogues“ - A proceeding in „Research Trends in Science and Technology“, Beirut & Byblos, Lebanon., **2002**, 23-32,

2. Rakeshwar B. Chhor, Bernd Nosse, Sebastian Sörgel, Claudius Böhm, Michael Seitz, Oliver Reiser, „Enantioselective Synthesis of Paraconic Acids“, *Chemistry - A European Journal* **2003**, *9*, 260-270.

3. Bernd Nosse, Rakeshwar B. Chhor, Won Boo Jeong, Claudius Böhm, Oliver Reiser, „Facile Asymmetric Synthesis of the Core Nuclei of Xanthanolides, Guaianolides and Eudesmanolides“, *Organic Letters* **2003**, *5*, 941-944.

4. R. B. Chhor, K. A. Singh, B. Nosse, V. K. Tandon: „A Convenient One-Pot Completely Stereoselective Synthesis of trans-4-Hydroxystilbenes and Its Derivatives and X-Ray Structure of Its Precursor“, *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 2519-2530.

5. Bernd Nosse, „Farnesyltransferase-Inhibitors – New drugs for cancer treatment“, *Asian Student Medical Journal* **2003**, *2*, 8 (http://asmj.org/article1203.html).

6. Rakeshwar Bandichhor, Kunwar A. Singh, Bernd Nosse, Vishnu K. Tandon, „Synthesis and Anti-implantation Activity of New Stilbene Derivatives“, *Arzneimittel-Forschung/ Drug Research* **2004**, *54*, 452-455.

7. Rakeshwar Bandichhor, Bernd Nosse, Oliver Reiser, „Synthesis of Paraconic Acids – The Natural Products from Lichen Symbiont“, *Topics in Current Chemistry* **2004**, *243*, im Druck (November 2004).

8. Bernd Nosse, Eva Jezek, Mohammad Mahbubul Haque, Rakeshwar Bandichhor, Keith A. Woerpel, David A. Evans, Oliver Reiser, „Synthesis of (–)-(*S*,*S*)-*iso*-propy-bis(oxa-zoline)“, *Organic Syntheses*, eingereicht.

Posterpräsentationen

- XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Södertörn University College, Stockholm, Schweden, 18. - 21. August **2002** und Summer School "Medicinal Chemistry", Universität Regensburg, 15. - 18. September **2002**: Rakeshwar Bandichhor, Eva Jezek, Bernd Nosse, Oliver Reiser, *A new route to the core-nucleus of Eudesmanolides*.

- Abstracts of Papers, 225th ACS National Meeting, New Orleans, LA, Vereinigte Staaten von Amerika, 23. - 27. März **2003**: Rakeshwar B. Chhor, Bernd Nosse, Oliver Reiser, *Enantioselective synthesis of the core nucleus of xanthanolides, guaianolides, and eudesmanolides*.

- Medicinal Chemistry Workshop, Lilly Forschung GmbH, Hamburg, Deutschland, 17. - 18. Juli **2003**: A. Gissibl, C. Geiger, B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, H. Werner, O. Reiser, *Immobilisation of Azabisoxazolines and the use in Asymmetric Catalysis*.

- GDCh Jahrestagung, München, Deutschland, 6. - 11. Oktober **2003**: R. B. Chhor, E. Jezek, B. Nosse, A. Schall, O. Reiser, *Radical Cyclizations of trans-2,3-disubstituted γ-Butyrolactone Derivatives.*

- GDCh Jahrestagung, München, Deutschland, 6. - 11. Oktober **2003**: Bernd Nosse, Rakeshwar Bandichhor, Oliver Reiser, *Studies directed to Total Synthesis of γ-Butyrolactone derived Natural Products*.

Patent

Bernd Nosse, Rakeshwar Bandichhor, Won Boo Jeong, Oliver Reiser, Wan Joo Kim, Jin Soo Lim, *Novel Farnesyl Transferase Inhibitors*, 2003-7553, Korean Patent Office (http://patent.kipris.or.kr 1020030007553), 06. Februar 2003.

Curriculum Vitae

Bernd Nosse

geboren am 20.04.1976 in Ingolstadt

Promotion

10/2001 bis 11/2004	Dissertation bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
12/2002 und 10/2003	Biologische Testung von Farnesyltransferase-Inhibitoren bei Prof. Dr. H. Waldmann, Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund

Studium

11/1996 bis 09/2001	Studiengang Diplom-Chemie, Universität Regensburg
09/2001	Diplom an der Universität Regensburg
01/2001 bis 09/2001	Diplomarbeit bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg: „*Synthese funktionalisierter Indolizine als Bausteine für die kombinatorische Chemie*“
07/2000	Schwerpunktpraktikum in der Organischen Chemie bei Prof. Dr. O. Reiser, Universität Regensburg
03/2000 bis 04/2000	Schwerpunktpraktikum am Institut für Technische Chemie, Wasser- und Geotechnologie bei Prof. Dr. R. Köster, Forschungszentrum Karlsruhe
03/1999 bis 04/1999	Wahlpflichtfach Medizinische Chemie bei Prof. Dr. A. Buschauer, Universität Regensburg
09/1998	Vordiplom an der Universität Regensburg

Schulbildung

09/1986 bis 06/1995	Apian Gymnasium in Ingolstadt, Abschluss: Abitur
09/1982 bis 07/1986	Grundschule Ringsee in Ingolstadt

Auslandsaufenthalt

02/2004 bis 04/2004	Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. R. E. Gawley, University of Arkansas, Fayetteville, USA: „*Modification of Cyclopropanated N-Boc pyrrols and furan carboxylic esters*“

Danksagung

Arbeitskreis Reiser

Bei allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanke ich mich für drei tolle Jahre, für ihre Hilfsbereitschaft, die gute Zusammenarbeit und eine freundschaftliche Arbeitsatmosphäre!

Brigitte Eichenseher, Georg Adolin, Klaus Döring, Robert Tomahogh und Andrea Roithmeier danke ich für das Nachziehen von Verbindungen, für Hilfestellung bei HPLC und GC, für einen immervollen Getränkekühlschrank und steten Kaffeenachschub.

Dr. Peter Kreitmeier sei für seine Hilfsbereitschaft, seine MacGyver'ischen Fähigkeiten und Allwissenheit bei computertechnischen Fragen gedankt.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit gebührt Anja Kaiser, Dr. Michael Seitz, Andreas Schall, Elke Nosse und insbesondere Dr. Kirsten Zeitler mein herzlichster Dank.

Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich für die Ermöglichung meines Auslandsaufenthaltes und bei seiner Unterstützung bei sämtlichen Stipendienanträgen danken.

33.1.04 / 33.1.13

Bei meinen Laborkollegen Dr. Dirk Raatz, Dr. Chiara Zorn, Won Boo Joeng und Gerres Heimgärtner möchte ich mich herzlich für ihre Hilfsbereitschaft, für Tipps und Tricks und für eine Menge Spaß bedanken. Vor allem Dr. Rakeshwar Bandichhor gebührt mein tiefster Dank für seine Hilfe, die perfekte gemeinsame Zusammenarbeit und seine Freundschaft.

Arbeitskreis Waldmann

Prof. Waldmann danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung der *in vitro* Aktivitätsbestimmungen am MPI Dortmund. Mein Dank gilt dabei insbesondere Frau Heike Rimpel für die Einführung in neue Arbeitstechniken und die wunderbare Zusammenarbeit.

Arbeitskreis Gawley

Prof. Dr. Robert Gawley und seinen Mitarbeitern möchte ich für die herzliche Aufnahme und große Hilfsbereitschaft danken, insbesondere Dr. Jack Thorne, Dr. Shanmugasundaram Muthian und Rosa Klein. Daniel Edding und seiner Truppe danke ich für die einführenden Golfkurse und eine Mordsgaudi.

Der Studienstiftung des dt. Volkes und dem Boehringer Ingelheim Fonds

sei für die die finanzielle und ideelle Unterstützung in Form eines Promotionsstipendiums und für die Finanzierung des Auslandsaufenthaltes gedankt.

Universität Regensburg

Dem NMR-Team um Dr. T. Burgemeister, Frau Stühler, Frau Schramm und Herrn Kastner danke ich für stets zuvorkommende Durchführung von NMR-Messungen und Hilfe bei kniffligen Fällen.

Dr. M. Zabel und Frau Stempfhuber danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Mein Dank gilt auch Dr. K. Mayer, Herrn Kiermaier und vor allem Herrn Söllner für die Aufnahme von Massenspektren.

Herrn Wandinger und seinen Mitarbeitern sei für die Anfertigung der Elementaranalysen gedankt.

Chemie or not Chemie?!

Für chemische Inspiration in Form eines Chemiebaukastens bzw. durch wunderbaren Chemie-Unterricht danke ich meinen Eltern und meinem ehemaligen Chemielehrer Herrn Manfred Stegmüller.

Rakesh und Gerres möchte ich für viele schöne Unternehmungen abseits des Labors danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Hilfe und Unterstützung mein Studium und so vieles andere nicht möglich gewesen wäre.

Unschätzbarer Dank gebührt meiner Frau Sabine für ihre erwiesene Unterstützung, unbeschreibliche Fürsorge und Liebe sowie dafür, dass *die Chemie einfach stimmt*!